

# BAĞIMLILIĞIN GENETİĞİ

Genetics of Dependence

Prof. Dr. Ercan ABAY

Araş. Gör. Dr. İbrahim ATEŞ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

## Özet:

Moleküler genetik alanında kaydedilen önemli gelişmeler sonucunda, psikiyatrik bozuklukların genetik yönlerine olan ilgi artmaktadır. Alkol, sigara ve diğer psikoaktif madde bağımlılığının genetik yönleri son yıllarda çalışılmış ve aday genlerle ilgili önemli bilgiler edinilmiştir. Bu gözden geçirme yazısında, bağımlılık davranışında önemli rol oynayan dopaminerjik sistem; bağımlılığın genetiği üzerine insan ve hayvan çalışmaları ve "ödül eksikliği sendromu"ndan söz edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dopaminerjik sistem, bağımlılık, genetik, ödül eksikliği sendromu

## Summary

As a result of new findings on the area of molecular genetics, there is growing interest on the genetic aspects of psychiatric disorders. Genetic aspects of dependence of alcohol, tobacco and other psychoactive substances have recently been studied and important information about the candidate genes is obtained. In this review, dopaminergic system which plays an important role on dependence behavior ; human and animal studies on the genetics of dependence and "reward deficiency syndrome" is mentioned.

**Key Words:** Dopaminergic system, dependence, genetics, reward deficiency syndrome

## BAĞIMLILIĞIN GENETİĞİ

Genetik alanında yürütülen çalışmaların çoğunda olduğu gibi, alkol ve madde bağımlılığının genetiği konusunda yürütülen çalışmalarda da birtakım zorluklarla karşılaşmaktadır. Bağımlılık tanısının konulmasında yaşanan güçlük ilk akla gelenlerden bir tanesidir. "Kötüye kullanım" tanısının hangi noktada bittiği ve "ba-

ğımlılık" tanısının nerede başladığı her zaman kolaylıkla belirlenememekte ve dolayısıyla tanısal güçlükler araştırmaların sonuçlarını etkileyebilmektedir. Benzer bir sorun da, alkol bağımlılığının diğer madde bağımlılıkları ile birlikte sıkça görülmesidir. Aynı anda hem alkol hem de psikoaktif madde kullanan bir kişinin çalışmaya dahil edilmesi sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır.

Moleküler genetik alanında son yıllarda kaydedilen önemli gelişmeler sonucunda, bir çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, alkol ve madde kullanımının da genetik yönünün olduğu kesinleşmiştir (3).

Yazımızda; bağımlılık davranışında önemli bir payı olan dopaminerjik sistem, bağımlılık konusunda yapılan insan ve hayvan çalışmaları, bağımlılık konusunda yeri olan "ödül eksikliği sendromu" konularından sözedilecektir.

## DOPAMİNERJİK SİSTEM VE BAĞIMLILIK DAVRANIŞI

Limbik sistem, temel duyguları ve davranışları kontrol etmekte ve haz algısına temel oluşturmaktadır. Bağımlılık yapan ilaçlar limbik sistemde bulunan "ödül yolağını" uyararak etki göstermektedir. Bu sistemdeki yolaklar, ventral tegmental bölgeden orijin alarak nucleus akumbense ulaşırlar ve dopaminerjik nöronlardan oluşurlar. Amfetamin ve kokain, presinaptik alandan salınımı artırarak ve dopamin geri alımını bloke ederek, ekstrasellüler dopamin konsantrasyonunu artırır. Opiyatlar, etanol ve nikotin ise, dopaminerjik nöronların ateşlenmesini artırarak ekstrasellüler dopamin konsantrasyonunu artırmaktadırlar. Bağımlılık sonucunda normal dopamin üretimi değişebilmekte ve ilaç kullanımının bırakılmasıyla yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilmektedir. Yoksunluk belirtilerini ortadan kaldırmak amacıyla da alkol ve psikoaktif madde kullanımı devam etmektedir.

## İNSAN ÇALIŞMALARI

Alkol ve psikoaktif madde bağımlılığında genetik etkinin varlığını araştırmak için aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları klasik olarak yapılmaktadır. Bu çalışmalar daha çok alkol kullanımı üzerinde yapılmıştır ve alkol kullanımında önemli bir genetik etkinin bulunduğu gösterilmiştir (2). Çoğu çalışma bu etkinin kadınlarda da erkekler kadar yüksek olduğu yönünde sonuç vermiştir.

Alkol bağımlılığı ile ilgili araştırmaların ilk sonuçları elde edildiğinde "alkolizm geni"nin bulunduğu gibi yanlış sonuçlar çıkarılmış olsa da, bu kadar basit bir ilişkinin olmadığı açıktır.

Alkol bağımlılığı genetik temelini olduğu ilk kez laboratuvar fareleri üzerindeki çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır. Mc Cleary ve Rogers, C57 adı verilen ve alkolü tercih eden bir akraba fare nesli üreterek bunu göstermiştir. İnsanlardaki ilk kanıtlar ise 1972 yılında Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından yürütülen bir araştırma ile elde edilmiştir. Bu araştırmada, biyolojik anababası alkol bağımlısı olan ve evlat edinilmiş olan çocukların alkol alma eğilimlerinin olduğu gösterilmiştir.

Alkol bağımlılığı konusunda üzerinde en çok çalışılan aday gen belirteci (marker) dopamin D2 reseptör genidir (1). İlk çalışmalarda bu gen içindeki polimorfizmlerin alkol bağımlılarında daha fazla olduğu belirlenmiş, ancak izleyen çalışmalarda bunu doğrulamayan sonuçlar da elde edilmiştir. Alkol bağımlılarında DRD2'nin Taq 1A alelinin sıklığında artış olabildiğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Alkol bağımlılığı ile en çok ilişkilendirilen DRD2 Taq 1A alel sıklığında artıştır.

Yapılan çalışmalar sonucunda; kromozom 11p üzerindeki DRD4 lokusu; kromozom 4 üzerindeki 1-GABA reseptör birimi; kromozom 4 üzerindeki ADH gen lokusu; kromozom 1, 2, 4, 7 ve 16 ile alkol kullanımı arasında bağlantılar kurulmuştur.

Elektrofizyolojik belirteçler üzerinde de çalışılmıştır. Çalışmalarda pozitif 300 ms (P300) dalgasının latensi ve magnitudü bir belirteç olarak kullanılmıştır. P300 dalgası özgül uyarılarla ortaya çıkan beyin elektriksel aktivitesidir. Alkol bağımlısı babaların çocuklarında P300 dalgasının amplitüdü düşük olarak bulunmuştur.

Noble ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada alkolik babaların çocuklarında A1 aleli ile P300 dalgası latensinin uzaması arasında ilişki bulunmuştur.

Sigara kullanımının da genetik temelini olduğu gösterilmiştir. Diğer psikoaktif maddelerin kullanımı ile ilgili genetik çalışmaların yapılmasında aynı anda birden fazla maddenin ve alkolün kullanımı nedeniyle güçlüklerle karşılaşmaktadır. Yasadışı ilaç (psikostimülanlar, opiyatlar vb) kullanan kişilerin çoğu alkol de kullanmaktadır. Madde kötüye kullanımı ile ilgili aile ve ikiz çalışmalarını gözden geçiren Uhl ve arkadaşları (1995) yakınlıkta genetik katkının varlığı ile uyumlu sonuçlar çıkarmışlar, bilgilerin yorumlanmasında karşılaşılan güçlüklerle de değinmişlerdir.

Beyinde dopamin sisteminin kokainin haz verici etkilerinde önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Hayvanlarda, kokain kullanımı için en önemli bölge kromozom 11 üzerindeki dopamin D2 reseptör geni olarak bilinmektedir. Caine ve Koob son zamanlarda yaptıkları bir çalışmada dopamin D3 reseptör genini birinci derecede sorumlu olarak bulmuşlardır.

Town ve ark'nın yürüttüğü çalışma sonucunda Mu-Opioid reseptör aleli (+118A) ile madde kullanımı arasında ilişki bulunmuştur.

Son zamanlarda yapılan 5 bağımsız çalışmanın sonucuna göre, çoklu madde bağımlılığından A1 aleli sorumlu bulunmuştur.

Yasadışı olmamasına karşın kimyasal bağımlılık yapabilen bir madde de sigaradır. Sigarayı bırakma girişimleri sonucunda yoksunluk belirtileri sıkça ortaya çıkmaktadır. Bu belirtileri ortadan kaldır-

mada ve sigarayı bırakmada Zyban (bupropion) adlı ilaç kullanılmaktadır ve 1997 yılının Mayıs ayında sigara bırakma tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda sigara kullanımının kalıtsal yönünün olduğu gösterilmiştir. Tek yumurta ikizlerinden birisi sigara kullanırsa diğeri de yüksek olasılıkla kullanılmaktadır. Çift yumurta ikizlerinde ise böyle bir durum gözlenmemektedir. İkiz çalışmaları, sigaraya başlamada, devam etmede ve bırakmada genetik etkenlerin önemli bir yer tuttuğunu açıkça göstermiştir.

Hayvan çalışmaları da sigara kullanımına dopaminerjik yolların katkıda bulunduğunu göstermektedir. Örneğin, kemirgenlerde nikotin uygulaması dopamin metabolizmasını bozmaktadır.

Comings ve arkadaşları, sigara kullananlarda A1 alelinin sıklığını araştırmış ve sigara kullananların %48'inde A1 alelinin bulunduğunu saptamışlardır. A1 alelinin yaygınlığı arttıkça, sigaraya başlama yaşının düştüğü, sigara içme oranının arttığı ve bırakmanın zorlaştığı ortaya çıkarılmıştır.

Noble ve arkadaşlarının çalışmasına göre ise, sigara kullanmakta olanlarda A1 aleli en yüksek, sigarayı bırakmış olanlarda daha düşük ve hiç sigara kullanmamış olanlarda en düşük olarak bulunmuştur.

Genetik risk için moleküler olmayan belirteçler de vardır. Genetik risk altında olduğu bilinen bireylerin (aile öyküsü pozitif) davranışlarının risk altında olmayanlarla kıyaslanması şeklinde bir strateji de izlenebilir. Yapılan uzunlamasına bir çalışmada aile öyküsü pozitif olanların negatif olanlara göre alkole daha düşük yanıt verdiği belirlenmiştir (Schuckit, 1980). İzleme çalışmalarında ise aile öyküsü önemli olmaksızın düşük yanıt verenlerde yüksek oranda alkol bağımlılığı gelişmiştir (Schuckit ve Smith, 1996). Elde edilen sonuçlar, genetik yakınlığın belirlenmesinde önemli olarak kabul edilmektedir.

Genetik Haritalandırma Çalışmaları: Alkol Kötüye Kullanımı ve Alkolizm Ulusal Enstitüsü genetik belirteç-

leri belirlemek için çok merkezli bir çalışma yürütmektedir. İlk sonuçlara göre; alkol bağımlılığı için Reich ve ark (1998) kromozom 1 ve 7 üzerindeki iki lokusla önemli derecede bağlantı ve kromozom 2 ve 4 üzerindeki bir lokusla orta derecede bağlantı bulmuşlardır. Long ve ark (1998), kromozom 11p üzerinde dopamin DRD4 reseptörü ve tirozin hidroksilaz genlerine yakın bir bölge ve kromozom 4p üzerinde b1 GABA tip A reseptör genine yakın yerleşimli bir başka bölge tanımlamışlardır.

### HAYVAN ÇALIŞMALARI

Hayvanlar üzerinde genetik araştırmalar yapmanın bazı avantajları bulunmaktadır. Fare ve sıçanlardan genetik olarak özgül popülasyonlar üretilebilmekte ve araştırmalar çok daha kolay yapılabilmektedir.

Alkol ve madde kullanımı konusundaki risk genlerini ve koruyucu genleri belirlemek için iki strateji kullanılmıştır: Seçici çiftleştirme (selective breeding) ve akraba nesil oluşturma (inbred strains). Yeni stratejiler geliştirmek için halen çalışmalar devam etmektedir.

**Seçici Çiftleştirme:** Bir ilacın etkisine duyarlı hayvanlar alınır ve çiftleştirilerek yeni bir nesil oluşturulur. Benzer şekilde duyarlı olmayan hayvanlar da kendi aralarında çiftleştirilerek onlardan da yeni bir nesil oluşturulur. Duyarlı ve dirençli nesiller başka birtakım özellikler için kıyaslandıklarında (nörokimyasal yanıtlar, diğer ilaçlara davranışsal yanıtlar gibi) anlamlı farklılıklar belirlenirse, bu yanıtın aynı genlerden kaynaklandığı düşünülür.

Bu teknik alkol ve madde kullanımını araştırmak için sıçan ve farelerde kullanılmıştır.

**Akraba Nesil Oluşturma:** Nesiller boyunca erkek kardeşler ve kız kardeşler kendi aralarında çiftleştirilirse, 20 nesil sonra birbirine tamamen benzer ikizler ortaya çıkar. Her hayvan genlerinde birbirine benzer iki alel taşır. Akraba nesiller, bir ilaç yanıtının genetik yönünün ne kadar olduğunun belirlenmesinde kullanılır. Bir nesildeki bireylerin genetik yapıları tamamen aynı olduğu için, birey-

ler arası farklılıklar genetik olmayan nedenleri yansıtır. Birden fazla nesil kendi aralarında kontrol edilebilir bir ortamda kıyaslanıyorsa, bir ilaca yanıt vermede anlamlı farklılıklar varsa, bu farklılıklar genetik farklılıklardan kaynaklanır. Akraba nesiller bu şekilde genetik araştırmalarda sıkça kullanılmaktadır.

### İNSAN VE HAYVAN GENETİK ÇALIŞMALARININ İLİŞKİLENDİRİLMESİ

Hayvanlarda yapılan genetik haritalandırma insan çalışmaları için son derece önemlidir, çünkü farelerde bağlantı bölgelerinin %80 kadar yüksek bir oranı insanlarla benzerlik göstermektedir. Sıçanların genetik haritası tam olarak ortaya çıkarılmadıysa da, gelecekte üzerinde daha çok çalışılacak ve kullanıma girecektir. Kemirgenlerde ilaç yanıt genlerinin (drug response genes) tanımlanması insanlarda ilgili homolog genler için önemli ipuçları verecektir. Bu çalışmalar sonucunda madde kullanımı konusunda gerçekten risk altında olan bireyler ayırt edilebilecektir. Bir başka deyişle, risk ortaya çıkancı genlere (risk promoting genes) sahip olan bireyler tespit edilecektir. Bu gelişmeler sayesinde koruyucu çalışmalarda hedef kitle daha iyi seçilebilecek ve bu çalışmalar daha etkin olarak yürütülecektir.

### ÖDÜL EKSİKLİĞİ SENDROMU

Beyin ödüllendirme süreçlerinde meydana gelen kimyasal dengesizlikler sonucunda birçok davranışsal bozuklukların ortaya çıktığını ilk kez Kenneth Blum öne sürmüştü ve bu durumu "ödül eksikliği sendromu" olarak adlandırmıştır (1). Bu sendroma göre, beyin haz mekanizmalarındaki eksiklikler sonucu bozukluklar ortaya çıkmaktadır. En çok etkilenen beyin bölgesi mezolimbik sistemdir ve bu sistem dopaminerjik ileti ile ilişkilidir. Beyin ödül yollarında değişime neden olan bir genetik aberasyon da bulunmuştur. Bu aberasyon dopamin D2 reseptör geninin bir varyant formudur ve A1 aleli olarak adlandırılır. Bu; alkol ba-

ğımlılığı ile ilişkili bulunan aynı genetik varyanttır. "Ödül eksikliği sendromu" kavramı basit genetik anomalilerin, karmaşık aberan davranışlara ve çeşitli psikiyatrik bozukluklara ne şekilde neden olduğunu açıklayabilmektedir.

Yapılan çalışmaların sonuçları, alkol bağımlılığı ile ilişkili bir genetik anomalinin diğer madde bağımlılıkları, kompulsif ya da impulsif bozukluklar gösteren kişilerde de yüksek sıklıkta görüldüğünü ortaya çıkarmıştır. Bu liste alkol bağımlılığı, madde kötüye kullanımı, sigara kullanımı, kompulsif aşırı yeme, obezite, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Tourette bozukluğu ve patolojik kumar oynama gibi bozukluklar şeklinde uzatılabilir.

### Sonuç

Alkol ve madde bağımlılığından sorumlu olan genetik etkenlerin tam olarak ortaya çıkarılması konu ile ilgili araştırmaların artması ile olacaktır. Mevcut çalışmalar her ne kadar birincil olarak DRD2 Taq 1 alelini sorumlu olarak gösterse de, birden çok genin ve çevresel etkenlerin bu bozukluklarda etkili olduğunu tahmin etmek güç değildir. Hayvan çalışmalarının verdiği bilgilerin de desteğiyle, gelecekte yapılacak moleküler genetik çalışmalar aday genlerin belirlenmesinde önemli rol oynayacaktır.

### Kaynaklar

1. Noble EP; Polymorphisms of the D2 Dopamine Receptor Gene in Alcoholism, Cocaine and Nicotine Dependence and Obesity. Handbook of Psychiatric Genetics, 1997, 331-351.
2. Prescott C, Aggen S, Kendler K; Sex-specific Genetic Influences on the comorbidity of alcoholism and major depression in a population-based sample of US twins. Arch Gen Psychiatry, 2000, 57:803-811.
- Pickar D, Rubinow K; Pharmacogenomics of psychiatric disorders. Trends in Pharmacological Sciences, 2001, 22: 75-83.