

# Bipolar Bozukluğun Genetik Şifresini Anlamak: Gelecek Çalışmalar İçin Bir Yol Haritası

Özgür TOSUN<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, Akdeniz Üniversitesi, Antalya

## Understanding the Genetics of Bipolar Disorder: A Roadmap for Future Researches

**Abstract:** Bipolar Disorder (BD) is a disabling and often life-threatening disease that affects about 1% of the world population. Even though the causes of BD have not yet been precisely determined, genetics seem to play a large role. 80-90% of the people diagnosed with BD have a family history of either bipolar or major depression. However, this does not necessarily mean that someone with family history will inherit the genetic predisposition of the disease, or if they do, it will eventually develop into symptoms. Recent progress in genotyping technologies and the development of public databases has enabled large scale genome-wide association studies (GWAS) with diseases. The number of BD GWAS researches showed substantial increase during the last decade. All these studies provided insight into the genetics of BD while it was not possible to point out a single gene or Single Nucleotide Polymorphism (SNP) that is solely responsible for the disease. This study reviews the previous researches about BD genetics and lists the genes and SNPs those were found to be associated with the disease. Ultimate aim is to determine the associated or candidate genes that would require further investigation in a future GWAS which is planned to be realized over a huge sample of individuals and focus not only on anchoring the associated loci, but also on possible phenotype-genotype interactions that may be seen in BD patients. GWAS articles on BD were reviewed and associated loci were listed. In many studies, previously reported genes were aimed to be replicated in terms of statistical significance, hence those replicated loci were accepted to have stronger statistical association. There are more than 200 genes and large number of SNPs those were reported about BD genetics. Some of these genes, such as DAOA, Alg9, DGKH, ANK3, CACNA1C, DOK5 and RGS4, were replicated in more than one studies, thus they demonstrate strong association. Moreover, all autosomal chromosomes are found to be involved in the disease while the X chromosome is also hosting some associated genes (MAOA, NLGN3 and HTR2C). The inheritance of BD is not simple, it involves many genes, some of which are still being discovered. Current study underlines the fact that in order to understand the BD genetics, whole genome should be investigated in detail and with the availability of next-generation sequencing technologies, it will be beneficial to include highest number of loci in future researches.

**Key Words:** Genome-Wide Association Study; Bipolar Disorder; Genetics

**Özet:** Bipolar Bozukluk (BB), kişinin yaşam kalitesini etkileyen ve sıklıkla da hayati tehlike arz edebilen bir hastalıktır. Toplam dünya nüfusunun %1'ini etkilemektedir. Her ne kadar BB'un nedenleri tam olarak belirlenememiş olsa da, genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. BB tanısı almış kişilerin %80-90'ında ailede bipolar veya majör depresyon öyküsü vardır. Bununla birlikte, aile öyküsü olanların hastalığa ilişkin genetik eğilime mutlaka sahip olacağı söylenemeyeceği gibi, genetik yatkınlığı taşıyıcılar bile hastalık semptomlarını kesin olarak geliştirecekleri de iddia edilemez. Genotipleme teknolojilerindeki mevcut gelişmeler ve kamu erişimine açık veritabanlarının oluşturulması ile, hastalıkların genetik nedenlerini araştırma geniş ölçekli genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS) yaygınlaşmaya başlamıştır. Son 10 yılda BB ile ilgili GWAS araştırmalarının sayısı önemli ölçüde artmıştır. Bu çalışmalar BB

genetiğine ilişkin daha çok bilgiye erişmemizi sağlamış da olsa hastalıktan tek başına sorumlu olan tek bir gen veya Tek Nükleotid Polimorfizm (SNP) tespit edilememiştir. Bu çalışmada BB genetiğine ilişkin bilimsel çalışmalar incelenmiş ve bu hastalıkla ilişkili bulunan gen ve SNPler listelenmiştir. Esas amaç, ilişkili veya aday genlerin tespit edilerek gelecekte yapılması planlanan bir GWAS araştırmasında bu bölgelerin daha detaylı araştırılmasını sağlamaktır. Bahsedilen çalışma, geniş sayıda bir örneklem üzerinde yürütülmesi planlanan ve hastalıkla ilişkili genetik bölgelerin tespitinin yanında BB hastalarında görülebilecek olası fenotip-genotip etkileşimlerini de ortaya koymayı hedeflemektedir. BB ile ilgili GWAS çalışmaları incelenmiş ve ilişkili lokuslar tespit edilmiştir. Birçok çalışmada, bu lokuslar istatistiksel anlamlılık bakımından tekrar test edilmişlerdir ve anlamlılığı tekrar gösterilen lokusların daha kuvvetli bir ilişki gösterdiği kabul edilir. Bu çalışmalar sonucunda BB genetiğine ilişkin 200'ün üzerinde gen ve çok sayıda SNP istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Bu genlerden bazıları (DAOA, Alq9, DGKH, ANK3, CACNA1C, DOK5, RGS4 vb.) en az iki çalışmadan replike edilebilmiştir ve böylece güçlü bir ilişki ifade etmektedirler. Ayrıca, tüm otozomal kromozomların BB ile ilişkili olduğu ve X kromozomunun da bazı ilişkili genleri (MAOA, NLGN3 and HTR2C) taşımakta olduğu gösterilmiştir. BB'un kalıtımı basit bir olgu değildir; halihazırda bilinen veya hala tespit edilememiş olan birçok geni içerir. Bu çalışma göstermiştir ki; BB'u etkileyen genetik faktörleri tam olarak kavrayabilmemiz için tüm insan genomunun detaylı olarak analiz edilmesi gerekir. Yeni nesil sekanslama teknolojilerinin de gelişmesi ile birlikte, mümkün olan en fazla lokusun kapsanması, BB genetiğini anlamada yararlı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Genom Çapında İlişki Çalışmaları; Bipolar Bozukluk; Genetik

### Sorumlu Yazarın Adresi

Özgür TOSUN. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Kampüs, Antalya  
E-posta: otosun@akdeniz.edu.tr