

# ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞUNUN GENETİĞİ

Hasan KAYA<sup>1</sup>, Özlem BOLAT KAYA<sup>2</sup>, Nesrin DİLBAZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Uzman Doktor, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, <sup>2</sup> Uzman Doktor, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, <sup>3</sup> Profesör Doktor, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara  
email: dr.kaya.hasan@gmail.com

Makale başvuru tarihi: 17.01.2017  
Makale kabul tarihi: 02.02.2017

## ÖZET

### *Alkol Kullanım Bozukluğunun Genetiği*

**Giriş:** Alkol kullanım bozukluğu (AKB); olumsuz duygusal, fiziksel ve sosyal sonuçlara yol açan zararlı içme paternleriyle karakterize olan kronik psikiyatrik bir bozukluktur. İkiz, aile ve evlat edinme çalışmaları genetik faktörlerin AKB patogeneğinde kritik rol oynadığını tutarlı bir şekilde göstermiştir. AKB'ye yatkınlık üzerinde etkili genleri belirlemeyi amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır. Bu derlemede, ikiz çalışmaları, bağlantı çalışmaları, aday gen çalışmaları ve genom boyu ilişki çalışmalarını (GWAS) içeren, AKB ile ilgili yapılmış genetik araştırmalar gözden geçirilmiştir. AKB'nin çok sayıda gendeki varyasyonlarla gelişme riski belirlenen kompleks bir genetik bozukluk olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Bu genlerden bazıları belirlenmiştir; alkol metabolizmasında rol oynayan ADH1B ve ALDH2 bunlar içinde en güçlü kanıtlara sahip olunan genlerdir. GABRA2, DRD2, OPRM1, MAOA VE PECCR genlerini de içeren bazı genlerin varyantaları üzerindeki çalışmalara devam edilmektedir. Daha fazla varyant analiz edildikçe ve yeni meta-analizler yayınlandıkça AKB riskini etkileyen birçok gen ve yolağın bir arada değerlendirildiği bir bakış açısına sahip olmak mümkün olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Alkol kullanım bozukluğu, tek nükleotid polimorfizmleri, genom boyu ilişki çalışmaları

## ABSTRACT

### *Genetics Of Alcohol Use Disorder*

**Introduction:** Alcohol Use Disorder (AUD) is a chronic psychiatric disorder characterizes by harmful drinking patterns leading to negative emotional, physical, and social outcomes. Twin, family, and adoption studies have consistently demonstrated that genetic factors play a critical role in the pathogenesis of AUD. Various studies have aimed to identify genes that contribute to susceptibility to AUD. In this paper, we provide an review of genetic studies on AUD, including twin studies, linkage studies, candidate gene studies, and genome-wide association studies (GWAS). Growing evidence indicates that AUD is a complex genetic disease, with variations in a substantial number of gene affecting a person's risk of AUD. Some of these genes have been identified, including two genes involved in the metabolism of ethanol (ADH1B and ALDH2) that have the strongest known affects on the risk of AUD. Studies continue to find out other genes in which variants affect the risk of AUD or related traits, including GABRA2, DRD2, OPRM1, MAOA and PECCR. As more variants are analysed and studies are integrated for meta-analysis to obtain increased sample sizes, an enhanced picture of the many genes and pathways that affect the risk of AUD will be possible.

**Keywords:** Alcohol Use Disorder, Single Nucleotide Polymorphisms, Genome-wide Association Studies

Alkol kullanım bozukluğu (AKB) duygusal, fiziksel ve sosyal alanlarda olumsuz sonuçlar doğuran içme paterniyle karakterize olan kronik psikiyatrik bir rahatsızlıktır. Yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. AKB tanısı için Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, beşinci baskı (DSM-5)'te aşırı alkol alımı, alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı ile ilgili 11 kriter tanımlanmıştır. Bu kriterlerde belirtilen semptomların çeşitliliği, bu bozukluğun heterojen bir klinik prezentasyona sahip olduğunu göstermektedir.

AKB etiolojisinde çeşitli davranışsal, çevresel, psikolojik ve fizyolojik faktörler rol oynamaktadır. Bu faktörler genetik olarak etkileniyor olabilir. Yaşam boyu içme öyküsü önemli bir davranışsal risk faktörüdür ve ilk alkol kullanım yaşı, günlük ortalama içme miktarı ve ağır içicilik süresini kapsar. Erken dönem yaşam olayları (fiziksel/cinsel istismar vb.) gibi çevresel faktörler yaşamın sonraki dönemlerinde AKB gelişme riskini arttırır. Yüksek anksiyete duyarlılığı ve başka psikolojik faktörler AKB gelişimi için risk oluşturabilir. Alkol yoksunluğu gibi fizyolojik faktörler de AKB gelişimi ile ilişkilidir. Aile öyküsüne ek olarak yukarıda belirtilen risk faktörlerinin de genetik bir alt yapısının olduğu öngörülmüştür (1). AKB gelişme riskinin yaklaşık %50'si genetik ile ilişkiyken, kalan %50 çevresel faktörler ve gen-çevre etkileşimi tarafından oluşturulur. Böylece, genetik yatkınlık diğer çevresel risk faktörleri ile birleştiğinde zararlı yaşam boyu içme paternleri ve AKB gelişimi ile sonuçlanabilir. Bu derlemede AKB ile ilişkili çeşitli tipte yapılan çalışmalar gözden geçirilmiştir. Özellikle aday gen ilişki çalışmaları ve genom boyu ilişki çalışmalarına (GWAS) vurgu yapılmıştır. AKB ilişkili genetik varyant ve tek nükleotid polimorfizmleri (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) daha derinlemesine araştırılması, risk altındaki kişilerin belirlenmesi ve daha etkin farmakolojik müdahalelerin geliştirilmesi için kullanılabilir.

### **İkiz çalışmaları**

AKB'nda genetiğin rolü ilk kez aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları ile gösterilmiştir. Avustralya Alkol Kullanım Bozukluğu İkiz-aile Çalışması (OZALC: The Australian twin-family study of alcohol use disorder) grubunda yapılan çalışmada, monozigotik ikizlerde (%56) dizogotik ikizlere (%33) göre alkol bağımlılığı konkordansı daha fazla bulunmuş ve %64'lük bir kalıtılabilirlik oranı ortaya konmuştur (2). Yakın zamanda yapılan ikiz çalışmalarında AKB kalıtılabilirliği %40 ile %70 arasında değişmekte olup (3) erkek ve kadınlardaki kalıtılabilirlik oranları benzerdir. Sonuç olarak bu çalışmalarda öngörülen kalıtılabilirlik oranları bu kompleks bozukluğun genetik faktörler tarafından belirlendiğinin kuvvetli bir kanıtıdır. Diğer yandan konkordans oranlarının %50'nin altında

olması, çevresel etkiler ve gen-çevre etkileşimleri, nadir denovo mutasyonlar gibi diğer faktörler de kalıtılabilirliği etkiliyor olabilir (1).

### **Bağlantı (Linkage) çalışmaları**

Bağlantı çalışmaları AKB gibi kompleks bir genetik hastalık için riski etkileyen genetik varyasyonları belirlemede yansız bir metodoloji sağlar. Bağlantı yaklaşımı birden fazla etkilenen kişinin bulunduğu ailelerde bir bozukluk için genetik risk varyantlarını belirlemede faydalı olabilir. Bu çalışmalar genom boyunca yerleşmiş belirleyicileri (marker) test etmeye çalışır. Eğer böyle bir belirleyici, ilişkili bir genetik varyasyonun yakınında ise; araştırılan fenotipe sahip olan aile üyelerinin bu fenotipe sahip olmayanlara göre aynı belirleyici alelini daha fazla sayıda paylaşması beklenir. Sonuç olarak ilişkili varyantın bulunduğu geniş kromozomal bölgeler tespit edilebilir. Ancak spesifik genler ile ilgili fikir edinilemez. Bağlantı metodu en çok mendeliyen kalıtım paternine sahip fenotiplerde etkilidir. Psikiyatrik bozukluklarda ise bu kalıtım paterni nadirdir. Çoğunlukla ortak varyantlar büyük etki gücüne sahip değildir. Bağlantı çalışmaları özellikle major risk artışı (en az 5-10 kat) ile ilişkili genetik varyantları belirlemede işe yaramaktadır.

1998 yılında yayınlanan bağlantı çalışmalarında, alkol bağımlılığı için risk oluşturabilecek genleri bulunduran kromozomal bölgeler tespit edilmiştir. Alkolizm Genetiği Ortak Çalışmaları (COGA: Collaborative Studies on Genetics of Alcoholism) alkol bağımlılığı tanısı konulmuş birçok bireyin bulunduğu 105 aileden 987 kişiyi analiz etmiştir (4). 1.2.4 ve 7. kromozomlarda bulunan bazı bölgeler bağlantılı bulunmuştur. Güney Batı Amerika yerlileri ile yapılan ve 152 kişinin katıldığı (kardeş çiftler) başka bir bağlantı çalışmasında kromozom 4 ve 11'de bağlantı tespit edilmiştir (5). Bağlantı çalışmalarında belirlenen bölgeler çok geniş olabilmekte, yüzlerce hatta binlerce gen içerebilmektedir. AKB gibi kompleks bir hastalıkta rekombinasyon temelli yaklaşımlar tespit edilen bölgeyi daraltmamaktadır, bu nedenle araştırmacılar bu geniş bağlantı bölgeleri içindeki aday genlerin ilişkisini analiz etmeye odaklanmıştır.

### **Aday gen çalışmaları**

AKB alanındaki genetik çalışmalarda sıklıkla bağımlılık gelişme riskinde farklı genetik varyantların ne kadar etkili olduğu üzerinde yoğunlaşmaktadır. Çalışmalarda alkolü metabolize eden enzimler, dopaminerjik, GABAerjik, opioid, kolinerjik, serotonerjik ve diğer yolak reseptörleri ve taşıyıcılarda saptanan genetik farklılıkların etkileri araştırılmıştır. Belirlenen aday genin polimorfizmleri açısından alkol bağımlılığı ile onlarla yaş, cinsiyet gibi parametrelerle eşleştirilmiş sağlıklı bireyler arasında bir fark olup olmadığı incelenmiş ve iki grup arasında bir

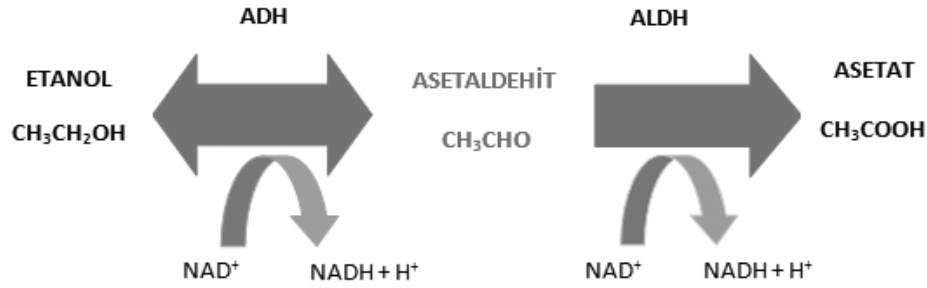
fark bulunursa, o genin alkol bağımlılığı patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

### Alkol metabolizmasında yer alan genler

Erken aday gen çalışmaları etanol metabolizmasında yer alan enzimleri kodlayan genler üzerinde yoğunlaşmıştır. Etanol metabolizması nispeten kısa bir yolağa sahiptir (şekil1); etanol öncelikle asetaldehite okside olur, devamında yine oksidasyon işlemi ile asetaldehitten asetata dönüşür. Etanol metabolizmasında yer alan

anahtar enzimler asetaldehite oksidasyonu katalizleyen alkol dehidrogenaz (ADH) ve asetaldehitin asetata oksidasyonunu sağlayan aldehit dehidrogenazdır (ALDH). Sitokrom p 450 2E1(Cyp2E1) ve katalaz da etanolün asetaldehite oksidasyonunda rol oynar, ancak küçük bir katkıya sahiptir. Bununla birlikte Cyp2E1 reaktif oksijen türleri ortaya çıkararak etanolün bazı toksik etkilerinden sorumlu olabilir. Etanolün oksidasyonunun yaklaşık %90'ı karaciğerde, küçük bir kısmı da midede gerçekleşmektedir.

**Şekil 1. Etanol metabolizması**



ADH gen ailesi yedi farklı izoenzimi kodlamaktadır, bunlar kromozom 4q'nun küçük bir bölgesinde yerleşmiştir. ADH1B karaciğerdeki major sitozolik alkol dehidrogenazdır ve etanol oksidasyonunun büyük bir kısmından sorumludur. ADH1A, ADH1B ve ADH1C daha düşük konsantrasyonlarda (daha yüksek afinite Km 1-4) etanolü okside ederler. ADH4 ise yüksek konsantrasyonlarda (Km:30mM) oksidasyona daha fazla katılır (6).

ADH1B ve ADH1C sık görülen varyantlarının enzim aktivitesinde farklılıklar bulunmaktadır. ADH1B\*2 (ADH1B\*48His) Doğu Asyalılarda oldukça sık görülmekte ve diğer birçok ırkta daha fazla oranda bulunan ADH1B\*1'e göre etanolü çok daha hızlı bir şekilde metabolize etmektedir. ADH1B\*3(ADH1B\*370Cys) ise Afrika ırklarında daha sık görülmekte ve yine ADH 1B\*1'e göre etanolü daha hızlı metabolize etmektedir. ADH1C'nin varyantı olan ADH1C\*2(ADH1C\*glu272val350) ADH1C\*1(arg272ile350)'e göre etanolü daha yavaş

metabolize etmektedir (tablo 1).

Tayvanlılarda yapılan erken dönem çalışmalarında ADH1B\*2'nin alkol bağımlılığına karşı güçlü bir koruyuculuğunun bulunduğu gösterilmiştir (7). Bazı çalışmalarda ise ADH1B\*2 alelini (rs1229984) heterozigot olarak taşıyan kişi için odds oranları 0,2-0,4 aralığında bulunmuştur, ki bu oran bu alel için homozigot olan kişiye göre bile daha düşüktür (8). ADH1B\*2'nin Avrupa ve Afrika'daki birçok popülasyonda düşük frekansta bulunması, bu alelin belirgin koruyucu bir etkiye sahip olduğunu söylemeyi güçleştirmektedir. Bununla birlikte, Avrupa kökenli Amerikalılarda yapılmış yakın zamanlı büyük bir çalışmada odds oranı (0,34) benzer bulunmuştur (9).

ADH1C\*2'nin etkisi küçük ve tespit etmesi güçtür, ancak ADH1C varyantlarının koruyucu olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (7). ADH1B\*3 üzerinde yapılmış az sayıda çalışmada da koruyucu etkiye sahip olduğu bulunmuştur.(10)

GEN	ENZİM	K <sub>m</sub> (mM)	V <sub>max</sub> (min)
ADH1A	αα	4	20
ADH1B*1	β1β1 (Arg48,Arg370)	0,05	4
ADH1B*2	β2β2 (His48,Arg370)	0,9	350
ADH1B*3	β3β3 (Arg48,Cys370)	40	300
ADH1C*1	γ1γ1 (Arg272,Ile350)	1	90
ADH1C*2	γ2γ2 (Gln272,Val350)	0,6	40
ADH4	ππ	30	20
ADH5	ζζ	>1000	100
ADH7	δδ	30	1800

**Tablo 1. Alkol dehidrogenaz enzimlerinin kinetiği [16]**

ALDH2 homotetramer yapısı olan ve mitokondride bulunan aldehit dehidrogenazdır ve asetaldehitten asetata oksidasyonun önemli bir kısmından sorumludur. Bu enzimin bir varyantı olan ALDH2\*2 (ALDH2\*504K;rs671)'nin neredeyse Doğu Asya ırklarına özel olduğu söylenebilir, aktif form olan ALDH2\*1 ile birlikte bulunduğu bile enzim aktivitesini ciddi bir şekilde etkilemektedir (12). Bu nedenle ALDH2\*2 heterozigot olanlarda mitokondrial aldehit dehidrogenaz aktivitesi oldukça düşük düzeydedir ve bu kişiler etanol tükettiğinde asetaldehit birikimi gerçekleşir. Sonuç olarak belirgin flushing, taşikardi, bulantı ile seyreden “asian flush” reaksiyonu ortaya çıkar. Bu reaksiyon oldukça caydırıcı bir rol oynayarak alkol tüketim miktarını belirgin bir şekilde azaltma eğilimindedir.

ALDH2\*2 aleli ile yapılan erken dönem çalışmalarında alkol bağımlılığına karşı güçlü bir koruyucu etki ortaya konmuş ve daha sonra yapılan çalışmalarda da desteklenmiştir (7). Homozigot olanlar genellikle 1 içki veya daha azıyla bile ciddi bir şekilde rahatsızlık hissederler ve alkol bağımlılığına karşı tamamen korunaklıdır. Heterozigotlarda yine güçlü bir reaksiyon oluşmakla birlikte, korunma derecesi çevresel ve sosyal faktörlerden etkilenmektedir. Japonyada 1970 – 1992 yılları arasında ALDH2\*2 tek bir kopyaya sahip olmasının koruyuculuğunun zamanla azaldığı dramatik bir şekilde gösterilmiştir, bu zaman diliminde iş kültürünün bir parçası olarak sosyal içicilik yaygınlaşmıştır (13).

ADH1B ve ALDH2 şimdiye kadar tespit edilmiş olan AKB riski üzerinde en güçlü etkiye sahip genlerdir.

### **Dopaminerjik sistem**

Dopaminin mezolimbik nöronlarda ödül sisteminde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Birçok çalışmada dopamin sistemi ile ilişkili genlere odaklanılmıştır. Bunlardan üzerinde en fazla çalışılan, dopamin D2 reseptör (DRD2) geni üzerindeki Taq 1A polimorfizmidir (rs1800497). Bu polimorfizmin önce DRD2 geninin kodlanmayan bölgesinde bulunduğu öngörülmüş, ancak sonra DRD2 genine komşu olan “ankyrin repeat and kinase domain containing-1” (ANKK1) (14) geninin kodlanan bölgesinde bir missense mutasyon olarak tanımlanmıştır (şekil 2). ANKK1/DRD2 Taq1A polimorfizmi ve alkol bağımlılığı arasındaki ilişki ilk kez 1990’ların başında raporlanmıştır. Sonrasında bu ilişkiyi doğrulamak için çok sayıda çalışma yapılmış, ancak çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır (14). Yapılan bir meta-analizde 44 ilişki çalışması gözden geçirilmiş ve A1 alelinin alkol bağımlılığı üzerinde nispeten küçük etkiye sahip olduğu bulunmuştur (15). Bu meta-analizde çalışmalar arası heterojenliğin fazla olması ve yanlılık olasılığı sağlıklı bir yorum

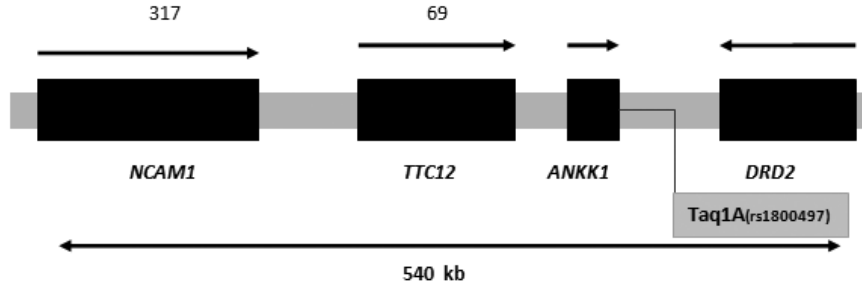
yapmayı engellemektedir. Nispeten yakın tarihli başka bir meta-analiz ise 61 vaka kontrol çalışması incelemiş ve araştırmacı yanlılıklarını dışladıktan sonra alkol bağımlılığı riski ile odds oranı:1.24 olacak şekilde ilişki saptamıştır (16). Taq1A varyantı aslında DRD2’den çok ona komşu olan ANKK1 geninde yer almaktadır (14). NTAD gen kümesi olarak tanımlanan (şekil 2) NCAM1 (Neural cell adhesion molecule 1, akson ve dentrit gelişiminde nörogenezisten sorumlu) (17), TTC12 (tetratricopeptide repeat domain 12 protein, dopaminerjik transmisyon ve nöron gelişiminden sorumlu) (18), ANKK1 (dolaylı olarak DRD2 ekspresyonundan sorumlu) (19) ve DRD2’yi içeren genomik bölge ile ilgili yakın zamanda yapılan 2 çalışmada ANKK1 ve TTC12’deki varyantların DRD2’deki varyantlara göre alkol bağımlılığı ile daha kuvvetli bir ilişki içinde bulunduğu gösterilmiştir (20).

Bazı çalışmalarda Dopamin D4 reseptör geni (DRD4) polimorfizmi içme davranışı ile ilişkili bulunmuştur. DRD4 ekzon 3’te polimorfik 48 bp değişken sayıda art arda gelen tekrarlar (VNTR) polimorfizmi bulunmaktadır ve bu polimorfizmin dopamine azalmış intraselüler yanıt veren 7 tekrarlı aleli bulunmaktadır. DRD4 VNTR polimorfizminin alkol bağımlılığı ile direkt olarak ilişkisi gösterilmemiştir, bununla birlikte alkol aşermesi ve tıknırçasına içme ile ilişki olabilir (21, 22). Laucht ve arkadaşları DRD4 VNTR polimorfizminin içme davranışı üzerindeki etkilerinin yenilik arayışı (Novelty seeking: AKB’da bilinen bir kişilik özelliği) üzerinden olduğu sonucuna varmışlardır (23). Dopaminin nöral sistemdeki metabolizması ve eliminasyonu ile ilişki genlerden COMT(katekol- o- metil transferaz ) ve dopamin transporter (SLC6A3/DAT1) ile ilgili çalışmalar mevcuttur. COMT bir fonksiyonel missense mutasyona sahiptir (val/158met) ve çeşitli çalışmalar, düşük aktiviteli alel (Met158) ile geç başlangıçlı erkek alkol bağımlılığı (24), erken başlangıçlı alkol bağımlılığı (25) ve kadınlarda alkol bağımlılığı ve sigara komorbiditesi (26) riski arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir. Daha büyük bir örneklemin kullanıldığı diğer bir analizde COMT polimorfizmi ve alkol bağımlılığı arasında ilişki gösterilmemiştir (27). DAT1 geninin 3’ tranlasyonu olmayan bölgesinde (3’-UTR) bir VNTR polimorfik lokus bulunmaktadır. Bu VNTR polimorfizmi, yapılan bir çalışmada alkol bağımlılığı ile ilişkili gibi görünmektedir (28). Bazı çalışmalar ise DAT1’in 9 tekrarlı alelinin ciddi alkol kesilme belirtileri (29) ve babada alkol bağımlılığı olan alkoliklerle ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (30).

### **GABA A reseptör genleri**

Hem COGA çalışmasında hem de Güney Batı Amerika yerlileri ile yapılan çalışmada kromozom 4p’de bir bağlantı piki ortaya çıkarılmıştır. İnsan beynindeki major

Şekil 2. NTAD gen kümesi kromozom 11'de lokalize [50]



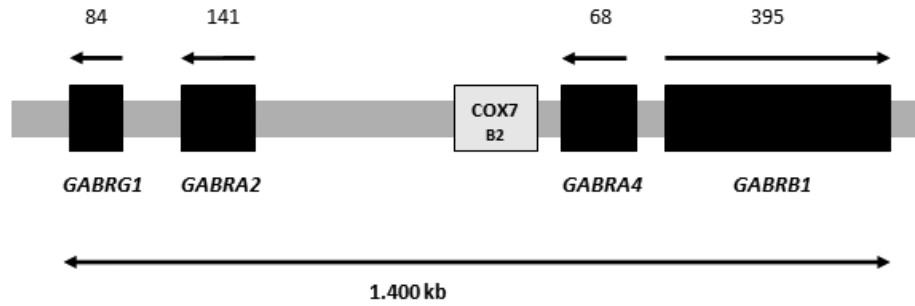
inhibitör nörotransmitter olan gama amino butirik asitin (GABA) tip A reseptörünün alt ünitelerini kodlayan 4 genden (GABRG1, GABRA2, GABRA4 ve GABRB1) oluşan bir küme bu 4p'deki bir bağlantı bölgesindedir (şekil 3) (4, 5). Bu GABA A reseptörleri güçlü aday genlerdir. Bu dört gen kümesinde bulunan SNP'ler COGA örnekleminde test edilmiş ve GABRA2'nin içinde ve yakınındaki birçok SNP'nin alkol bağımlılığı riskini anlamlı olarak etkilediği bulunmuştur (6). GABRA2, bir heteromerik ligand kapılı klor kanalı olan GABA reseptörünün alfa 2 alt ünitesini kodlamaktadır. Ancak ilişki bulunan SNP'lerden hiçbirinin işlevselliği gösterilememiştir.

Bu ilişki Avrupa (32) ve Afrika (33) örneklemlerinde de tekrar gösterilmiştir. Erken başlangıç, yüksek şiddet ya da komorbid madde bağımlılığı bulunan alkol bağımlılarında ilişki daha güçlüdür (34, 35). İlişki

GABRA boyunca devam etmekte ve komşu GABRG1 genini de içine almaktadır (36).

GABRA2 geninin büyük bir kısmı ve komşu GABRG1 geninin bir kısmı bağlantı eşitsizliği (LD: linkage disequilibrium ile yani bir blok halinde genellikle beraber kalıtılmaktadır) durumundadır. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar GABRG1 geni içinde ve yakınındaki varyasyonların da alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. GABRA2-GABRG1 bölgesi AKB ile yakın ilişkili olsa da, fonksiyonel olarak risk oluşturan asıl varyasyonlar bilinmemektedir (20). GABRA2'nin alkol bağımlılığı ile ilişkisinin bulunmasından sonra, diğer GABA A reseptör alt ünitelerinde araştırılmıştır. 15. kromozomda GABRG3, 5. kromozomda GABRA1 ve GABRA6, 6. kromozomda GABRR1 ve GABRR2 ile ilgili kanıtlar bulunmakla birlikte yeni çalışmalar ile kanıtların doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Şekil 3. Kromozom 4'te bulunan GABA A reseptör gen kümesi (NCBI human genome build 33) [51]



### Opioid sistemi

Opioid sisteminde yer alan peptit ve reseptörleri kodlayan genetik alanlar sadece opiyat bağımlılığı için değil aynı zamanda ödül sistemi üzerine olan etkilerinden dolayı AKB açısından da güçlü aday genler olarak belirlenmiştir. Ayrıca alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılan opioid reseptör antagonisti olan naltreksonun etkinliği bu ilişkiyi desteklemektedir. Mü-opioid reseptörünü kodlayan OPRM1 geninde Asn40Asp SNP (A118G, rs 1799971) bulunmaktadır. Bu polimorfizm ile asparjin yerine aspartik asit gelerek mü-opioid reseptörünün beta endorfine olan afinitesi 3 kat artmaktadır (37). Alkol bağımlılığı riski ve bu polimorfizm arasındaki ilişki

araştırılmış ancak çelişkili bulgular elde edilmiştir. Arias ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde alkol bağımlılığı açısından bir ilişki saptamaz iken (38), G alel (asp40) taşıyıcılığının alkol bağımlılığı riskini arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (39). Bir tanesi ülkemizde yapılan yakın zamanlı 2 çalışmada alkol bağımlılığı riski açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır (40, 41). Diğer bir ilgi alanı olan naltreksona verilen yanıtın bu polimorfizm ile olan ilişkisi araştırılmış, birçok pozitif ve negatif sonuçlar ortaya konmuştur. Anton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada G aleline (asp40) sahip olan bireylerde naltreksona daha yüksek yanıt tespit edilmiştir (42). Diğer opioid sistemleriyle yeterli çalışma

yapılmamıştır. Ancak k-opioid reseptörünü kodlayan OPRK1 ile bu reseptörün ligandı olan dinorfini kodlayan PDYN'nin alkol bağımlılığı ile ilişkisi rapor edilmiştir (20). Sonuç olarak k-opioid sisteminin hem reseptör hem ligand ayağı ile ilgili çalışmalar umut vadetmektedir, ancak destekleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Gen- çevre ilişkisi

AKB bireysel tercih, çevresel ve genetik belirleyicilerin rol oynaması ve bunlar arasındaki etkileşim süreci ile ortaya çıkan bir bozukluktur. Çevresel faktörler alkole ulaşılabilirlik, ailesel kullanım paterni, akran baskısı, erken yaşta alkol kullanımı ve çocukluk çağı travmasını içerir. Çocukluk döneminde ciddi strese ve ihmale uğrama AKB ile birlikte antisosyal kişilik bozukluğu (ASKB), davranım bozukluğu, anksiyete ve depresyon gibi AKB ile ilişkili psikiyatrik bozukluklara yatkınlığı da artırır (43). Bununla birlikte çevresel stresörlere maruz kalan tüm kişilerde AKB ve diğer psikiyatrik bozukluklar gelişmez. Genetik varyasyon bu değişkenlikten kısmen sorumlu gibi görünmektedir. Çevresel bir faktöre maruz kalmanın kişinin sağlığı üzerindeki etkisinin o kişinin genotipine bağlı olması durumunda gen-çevre etkileşiminden bahsedilebilir (44). DNA dizisindeki farklılıkların kişinin çevresel patojenlere karşı dayanıklılık ya da yatkınlığını etkilediği bilgisi çeşitli kompleks hastalıklar için gösterilmiştir. Bu hastalıklar içinde psikiyatrik bozukluklar ile birlikte kanser, diyabet, kardiyovasküler, enfeksiyöz ve immün sistem hastalıkları da yer almaktadır. Gen-çevre etkileşimi psikiyatrik hastalıklarda monoamin oksidaz (MAOA), serotonin taşıyıcısı (5HTT), katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve dopamin taşıyıcısını da (DAT) içeren bazı genlerde tanımlanmıştır. MAOA ve 5HTT için nispeten daha güvenilir sonuçlar elde edilmiştir.

### Monoamin oksidaz A

MAOA geni X kromozomu ile kalıtılan bir gen olup, norepinefrin, dopamin ve serotonin nörotransmitterlerini metabolize eden mitokondrial enzim olan monoamin oksidaz A'yı kodlar. MAOA genetik varyantlarının MAOA aktivitesini farklı derecelerde etkileyerek enzim aktivitesinde azalma sonucunda davranış değişikliklerine yol açtığı düşünülmektedir. MAOA geninin promoter bölgesindeki 30 bp'lik VNTR polimorfizminin, MAOA'nın transkripsiyonel aktivitesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. 3.5, 4 ve 5 kopyalı aleller, kopya sayısı 2 ve 3 tekrarlı olanlardan 2-10 kat daha fazla transkripsiyon oluşturmaktadırlar (45).

Caspi ve arkadaşlarının erkek çocuklarında yaptığı uzunlamasına bir kohort çalışmasında MAOA-uVNTR polimorfizminin çocukluk çağı travmasının antisosyal davranış gelişimine yatkınlık etkisini belirlediği

bulunmuştur. Bu çalışmada travmaya uğramış çocuklardan düşük aktiviteli genotipe sahip olanların, yüksek aktiviteli genotipe sahip olanlara göre daha fazla antisosyal davranış problemleri geliştirdikleri görülmüştür (46). Bu bulguyu destekleyen çeşitli çalışmalar yapılmış ve bir meta-analizde de bu etki gösterilmiştir (47). Erkeklerde tanımlanan bu MAOA çevre etkileşiminin kadınlar için de geçerli olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada çocukluk çağında cinsel istismara maruz kalan kadınlarda alkol bağımlılığı ve ASKB gelişme riski MAOA-uVNTR genotipi ile ilişkili bulunmuştur. Düşük aktiviteli MAOA aleli için homozigot olanlarda yüksek aktiviteli alel içim homozigot olanlar ile karşılaştırıldığında alkol bağımlılığı oranı daha yüksek bulunmuştur. Heterozigot olanlarda orta düzeyde bir risk tespit edilmiştir. Asıl önemli olan, cinsel istismara maruz kalmayan kadınlarda MAOA-uVNTR genotipinin alkol bağımlılığı veya antisosyal davranış ile ilişkisinin bulunmamasıdır (48).

MAOA'nın emosyonel deneyimlerin işlenmesinde rol oynayan hipokampus üzerindeki etkisi MAOA ve çocukluk çağı travması arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. MAOA'nın düşük aktiviteli varyant taşıyıcıları olumsuz emosyonel uyarılar ile hipokampus ve amigdalada hiperaktivasyon gösterirken, nötral uyarılar ile bu aktivasyon görülmemiştir. Bu nedenle düşük aktiviteli MAOA genotipi taşıyıcılarında bulunan olumsuz deneyimlere karşı duyarlılıktaki artış, bu kişilerin olumsuz anıları ve şartlanmış korkuları ortadan kaldırma yeteneklerinde azalma ilişkili olabilir (49).

Alkol bağımlılığı ve MAOA-uVNTR promoter polimorfizmi arasındaki ilişkiden bahseden ilk çalışmalarda, 3 tekrarlı alelin yalnızca erkek alkol bağımlılarındaki antisosyal davranışlarla ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (50, 51). Contini ve arkadaşları bu ilişkiyi Brezilya örneğinde tekrarlamışlardır (52). Ek olarak genotipin alkol bağımlılığı, erken başlangıçlı alkol bağımlılığı ve komorbid madde kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada en az bir 3 tekrarlı alel bulunmasının kadın alkol bağımlılarında iki kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Diğer taraftan Saito ve arkadaşlarının, Lu ve arkadaşlarının sırasıyla Finlandiya ve Çin toplumlarında antisosyal davranış olsun olmasın bu polimorfizm ile alkol bağımlılığı arasında bir ilişki bulamamışlardır (53, 54). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hasta ve kontrol gruplarının genotipleri karşılaştırıldığında hasta grubunun yarısında düşük aktiviteli alel bulunurken, sağlıklı kontrol grubunun %67'sinde yüksek aktiviteli alel bulunmuştur (X<sup>2</sup>:6.66 P:0.01 ). Buradan yola çıkarak yüksek aktiviteli alelin alkol bağımlılığı için koruyucu bir genotip olabileceği sonucuna varılmıştır (OR = 0.52). Aynı çalışmada "trait

impulsivite” ile MAOA-uVNTR polimorfizmi ilişkisi incelenmiştir. Dürtüselliğin total ve alt boyutlarının MAOA-uVNTR polimorfizminin düşük aktiviteli aleli ile belirlenebileceği gösterilmiştir (55).

### **Serotonin taşıyıcısı**

5HTT serotonin geri alımından sorumludur ve sinaptik aralıktaki serotonin miktarının anahtar düzenleyicisidir. 5HTT 17. kromozom üzerinde SLC6A4 genince kodlanır. En yaygın polimorfizmi, serotonin taşıyıcı ile bağlantılı promotör bölgedir (5HTTLPR), kısa (S) ve uzun (L) alelleri vardır (56). S aleli, DNA üzerindeki bilgilerin RNA üzerine yazdırılma işleminin (transkripsiyon) azalmasına böylece düşük gen ekspresyonuna sonuç olarak da, serotonin geri alımının azalmasına sebep olur, S aleli bazı araştırmalarda anksiyete ve alkol bağımlılığı ile ilişki bulunmakla birlikte sonuçlar çelişkilidir. Strese maruz kalma göz önüne alındığında bu alelin davranış üzerindeki etkisi daha güçlü olabilir. 5HTTLPR stresli yaşam olaylarının depresyon ve intihar riski üzerindeki etkisinde rol oynayabilir (46, 57, 58). S aleli taşıyıcıları (yani düşük transkripsiyona sahip taşıyıcılar) L alelden iki kopyaya sahip olan kişilerle karşılaştırıldığında daha fazla depresyon ve intihar riski gösterir (46). 5HTTLPR emosyonel regülasyon ve çevresel değişikliklere yanıtta kritik rol oynayan amigdala gibi beyin bölgelerinin işlevini düzenler. Düşük aktiviteli alel taşıyıcıları korkulu uyaranlara karşı artmış amigdala reaktivitesi (43), azalmış amigdala hacmi (59) ve amigdala ile ventromedial prefrontal korteks arası artmış fonksiyonel iletişim (60) gösterir. AKB riski açısından SLC6A4 aday gen olarak gösterilmiştir. Her ne kadar birbiriyle çelişen çalışmalar olsa da yakın zamanlı yapılan bir meta-analizde 5HTT promotör bölgesinde genotip farklılığın artmış alkol bağımlılığı riski ile bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (61).

### **Genom boyu bağlantı çalışmaları [Genome wide Association studies (GWAS)]**

Aday gen çalışmalarında potansiyel genetik risk varyantlarını öngörebilecek temel bir nörobiyolojik bilgiye ihtiyaç varken, GWAS araştırmalarının temelini, tüm genom boyunca görülen ve minör alel frekansı %5'in üzerinde olan SNP'ler (yaygın varyantlar) oluşturmaktadır. GWAS, sadece bir spesifik gen üzerinde çalışmak yerine, vaka-kontrol grupları arasındaki genotip sıklıklarındaki farklılıkları tespit etmek amacıyla genom boyunca bulunan yüzbinlerce veya milyonlarca SNP'yi analiz eder. Bu çalışma yöntemi kompleks hastalıklarda küçük etki gücünün beklendiği genetik risk varyantları belirlemek için uygun bir yaklaşımdır.

2006 yılında Johnson ve arkadaşları COGA

örneklemeden bir popülasyonda (Avrupa kökenli Amerikalı) 120 hasta ve 160 kontrolde 104.268 SNP'yi analiz etmişlerdir (62). Bu çalışmada, genom üzerinde hücre adezyon molekülü genlerinden cadherin-11(CDH11) ve cadherin-13(CDH13)'ü de içeren 51 kromozomal bölge belirlenmiştir. Ancak bu sonuçların istatistiksel anlamlılığı nominaldir ( $p < 3,1 \times 10^{-4}$ ). 2009'da 487 hasta ve 1358 kontrolden oluşan bir Alman popülasyonunda alkol bağımlılığı ile ilgili ilk pozitif GWAS analizi yayınlanmıştır (63). Bu çalışmada kromozom 2q35 üzerinde bulunan ve “peroxisomal trans-2-enoyl-CoA reductase” (PECR) genine yakın olarak yerleşmiş olan 2 intergenik lokus genom çapı anlamlılığa sahip bulunmuştur: rs7590720 ve rs1344694. 1024 hasta ve 966 kontrolden oluşan takip çalışmasında ise CDH13'te rs11640875, ADH1C'de rs1614972 ve “GATA binding protein 4” (GATA4)'te rs13273672 polimorfizmlerini de içeren 15 genom boyu anlamlı SNP gösterilmiştir (tablo 2).

Örneklem büyüklüğünü arttırmak amacıyla, çalışmalarda COGA, OZALC ve Bağımlılık Çalışması: Genetik ve Çevre (SAGE: the Study of Addiction: Genetics and Environment) grupları kullanılarak çeşitli GWAS çalışmaları yayınlanmıştır. 2010'da Edenberg ve arkadaşları tarafından COGA örnekleme kullanılarak yapılan GWAS çalışmasında, genom boyu anlamlılığa sahip bir SNP bulunmamakla birlikte, kromozom 11'deki bir gen kümesi ile ilgili kanıtlar elde edilmiştir (64). 2011'de COGA ve OZALC örneklemlerinden 11.120 SNP'lik bir GWAS çalışmasında DSCMAL1 geni ile ilgili kanıt elde edilmiştir ( $p < 10^{-8}$ ) (65). Bu üç grubun kullanıldığı diğer GWAS çalışmalarında ya genom çapı anlamlılı olabilecek belirleyici gösterilememiş ya da nominal anlamlı SNP ( $p > 10^{-8}$ )'ler gösterilmiştir (65-71).

Alkol bağımlılığında en tutarlı GWAS bulguları daha önce genetik risk varyantları ile bağlantısı gösterilmiş olan ADH ve ALDH genleri ile ilişkilidir. 2012'de Frank ve arkadaşları bir Alman popülasyonunda ADH1 gen kümesindeki rs1789891 polimorfizmini genom boyu anlamlı olarak tespit etmişlerdir (72). Bu SNP fonksiyonel bir varyant olan ADH1C (arg272gln) ile bağlantı eşitsizliği (LD: linkage disequilibrium) durumundadır. Park ve arkadaşları bir Doğu Asya örnekleminde kromozom 4q22-q23'teki ADH gen kümesinde çok sayıda nominal anlamlı SNP tespit etmiş, ayrıca ADH7'deki rs1442492 ve rs10516441 ile ALDH2'de rs671 polimorfizmlerini genom çapı anlamlı bulmuşlardır (73). Benzer bir şekilde, Doğu Asyalılarla yapılan başka GWAS çalışmalarında ALDH2\*2 varyantı olan rs671 azalmış AKB riski ile ilişkili bulunmuştur (72, 74, 75). 2 GWAS çalışmasında ADH1B\*2 SNP

rs1229984 AKB gelişimine karşı koruyucu olarak gösterilmiştir (73, 75). Gelernter ve arkadaşlarının yaptığı yakın zamanlı bir çalışmada bir Avrupa kökenli Amerikalı popülasyonda SNP rs1229984'ün AKB riskini azalttığı bulunmuştur. Aynı çalışmada Afrika kökenli Amerikalı bir popülasyonda ADH1C varyantı (Thr151Thr) ve ADH1B SNP rs1789882(Arg369Cyc)'nin AKB riskini azalttığı raporlanmıştır (76).

Bazı alkol-ilişkili fenotiplerle ilgili de çeşitli GWAS çalışmaları yapılmıştır. Alkol ve nikotin komorbiditesi için "MAP/microtubule affinity regulating kinase 1" (MARK1) yakınındaki rs753030, "DEAD box helicase 6" (DDX6) yakınındaki rs1784300 ve KIAA1409'daki rs12882384 polimorfizmleri genom çapı anlamlı olarak bulunmuştur (68). Benzer bir şekilde "SH3 domain binding protein" (5SH3BP5), "nuclear receptor subfamily 2 group C member 2" (NR2C2), "Plasminogen-like B2" (PLGLB2)'deki SNP'ler ve kromozom 5q'da bulunan IPO11-HRT1A bölgesindeki rs7445832 alkol ve nikotin birlikte bağımlılığı ile ilişkili bulunmuştur (71, 77). 12 popülasyon temelli örneklemden 26.316 kişinin dahil edildiği bir çalışmada AUT2 rs6943555 alkol tüketimi ile genom boyu anlamlı bulunmuştur(78). Baik ve arkadaşları 1.721 erkekte oluşan örnekleme kromozom 12q24'teki bazı SNP'leri yine alkol tüketimi ile genom boyu anlamlı bulmuşlardır. Bu SNP'lerden

biri de ALDH2, CCDC63 ve MYL2 ile LD durumunda olan C12ORF51 rs2074356'dır(79). 2012'de Chen ve arkadaşları "Ankyrin repeat domain 7" (ANKRD7), "Cytokine like 1" (CYTL1)'deki SNP kümelerinin alkol alımı ile ilişkisini genom boyu anlamlı bulmuşlardır (80). 2013'te yapılan bir çalışmada C15ORF53 genindeki 3 SNP ile alkol bağımlılığı semptom sayısının ilişkili olduğu gösterilmiştir (tablo 2) (81).

AKB altında yatan genetik komponentleri belirlemek için yakın zamanda yapılan GWAS çalışmaları umut vadeci olmakla birlikte, bu çalışmaların bazı sınırlılıkları da mevcuttur. GWAS vaka ve kontrollerde yüzbin- iki milyon arası belirteci genotiplendiren "hiptotez-bağımsız" bir dizayna sahiptir. Bunun yanında olguların ve kontrollerin cinsiyet, yaş, ırk gibi değişkenlerin homojen olması, elde edilen verilerin kalitesi açısından önemlidir. Bu yaklaşım fazla miktarda veri ortaya koyar ve bu nedenle  $p < 10^{-8}$  olacak şekilde bir istatistiksel düzeltme gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu "p" değerinin kullanımı "yanlış pozitif" riskini azaltırken aynı zamanda "doğru" varyantları gözden kaçırabilir. Bunu önlemek için son zamanlarda yolak analizi ve poligenik risk skoru yaklaşımları kullanılmaya başlanmıştır (82). Ancak AKB ile ilgili genetik analizlerde yaygın olarak kullanılmamıştır. AKB'nun heterojen bir fenotipe sahip olması da GWAS ile genetik varyantların belirlenmesini zorlaştırmaktadır. (1)

**Tablo2. AKB ve GWAS çalışmalarının gözden geçirilmesi**

Yazar	Fenotip	Gen/SNP	P değeri	Örneklem
Baik ve ark., 2011[107]	Alkol tüketimi	C12ORF24 (rs2074356)	$9.49 \times 10^{-59}$	1721
Biernacka ve ark., 2013a,b[24, 111]	Alkol bağımlılığı	KEGG pathway ID 72	0.003	2544(SAGE)
Bierut ve ark., 2010[95]	Alkol bağımlılığı	GABRA2	$< 0.05$	3829(SAGE)
		PBX/knotted 1 homeobox 2 (PKNOX2)	$1.93 \times 10^{-7}$	
Chen ve ark., 2012[108]	Alkol kullanımı (Haftada en az 1 kez)	Ankyrin repeat domain 7 (ANKRD 7), Cytokine-like 1 (CYTL1) (rs6466686- rs4295599-rs12531086)	$6.51 \times 10^{-8}$	904
Frank ve ark., 2012[100]	Alkol bağımlılığı	ALDH2 (rs671)	$1.27 \times 10^{-8}$	3501
		ADH1 gen kümesinde, ADH1B-A- DH1C arasında (rs1789891)	$1.27 \times 10^{-8}$	
Gelernter ve ark., 2014[104]	Alkol bağımlılığı	ADH1B (rs1229984)	$1.17 \times 10^{-31}$	379 (Avrupa kökenli Amerikalı)
		ADH1B (rs1789882)	$6.33 \times 10^{-17}$	3318 (Afrika kökenli Amerikalı)
		ADH1C (Thr151Thr)	$4.94 \times 10^{-10}$	
		Kromozom 2'de MTIF2- CCDC88A arasında (rs1437396)	$1.17 \times 10^{-10}$	
Johnson ve ark., 2006[91]	Alkol bağımlılığı	CDH11 ve CDH13 içeren 51 kromo- zomal bölge	0.00034	280(COGA)
Lind ve ark., 2010[96]	Alkol ve nikotin bağımlılığı	MAP/microtubule affinityregulating kinase 1 (MARK1) yakınında	$1.90 \times 10^{-9}$	1087
		DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box helicase 6(DDX6) yakınında	$2.6 \times 10^{-9}$	
		KIAA1409	$4.86 \times 10^{-8}$	
		Semaphorin 3E(SEMA3E) yakınında	$6.23 \times 10^{-6}$	



**Tablo2. AKB ve GWAS çalışmalarının gözden geçirilmesi**

Park et al., 2013[101]	Alkol bağımlılığı	ALDH2 (rs671)	8.42 x 10 <sup>-8</sup>	396(Koreli)
		ADH1B(rs1229984)	2.63 x 10 <sup>-21</sup>	
		ADH7 (rs1442492)	6.28 x 10 <sup>-8</sup>	
Quillen ve ark., 2014[102]	Alkol bağımlılığı	ALDH2 (rs671)	4.55 x 10 <sup>-8</sup>	595(Çinli)
Schumann ve ark., 2011[106]	Alkol tüketimi	AUTS2 (rs6943555)	4 x 10 <sup>-8</sup>	26.316 (12 populasyon temelli örneklem)
Takeuchi ve ark., 2011[103]	Alkol kullanımı	ALDH2 (rs 671)	3.6 x 10 <sup>-211</sup>	2974 ≥ haftada 1 kez,
		ADH1B (rs1229984)	3.6 x 10 <sup>-4</sup>	1521 < haftada 1 kez, 1351 hiç kullanmayan
Treutlein ve ark., 2009[92]	Alkol bağımlılığı	Peroxisomal trans-2-enoyl-CoA reductase(PECR) yakınında (rs7590720 ve rs1344694)	9.72 x 10 <sup>-9</sup>	1845
		CDH13 (rs11640875)	1.84 x 10 <sup>-5</sup>	2020
		ADH1C (rs1614972)	1.41 x 10 <sup>-4</sup>	
		GATA4 (rs13273672)	4.75 x 10 <sup>-4</sup>	
Wang ve ark., 2011[94]	Alkol bağımlılığı	DSCMAL1	< 5 x 10 <sup>-8</sup>	272 çekirdek aile (COGA, OZALC)
		Endothelin receptor type B(EDNRB) yakınında	8.51 x 10 <sup>-6</sup>	272 çekirdek aile (COGA, OZALC)
		TPAR $\beta$ , CYFIP2, THEMIS, PSG11	2.31 x 10 <sup>-5</sup>	
Wang ve ark., 2011[94]	Alkol bağımlılığı	KIAA0040, THSD7B, NRD1	1.86 x 10 <sup>-7</sup>	1594(COGA) 1669(SAGE) 3334(OZALC)
Wang ve ark., 2013[109]	Alkol bağımlılığı semptom sayısı	3C15ORF53 geninde bulunan 3 SNP	4.5e x 10 <sup>-8</sup>	2322(COGA)
Zuo ve ark., 2011[97]		PHD finger protein 3(PHF3), - Protein tyrosine phosphatase type IVA 1(PTP4A1)	< 5 x 10 <sup>-4</sup>	4116(COGA, SAGE)
Zuo ve ark., 2012a,b[98, 105]	Alkol bağımlılığı	KIAA0040	2.8 x 10 <sup>-7</sup>	4116(COGA, SAGE)
Zuo ve ark., 2012a,b[98, 105]	Alkol ve nikotin bağımlılığı	SH3 domain binding protein 5(SH3BP5)	6.9 x 10 <sup>-6</sup>	3143(SAGE)
		Nuclear receptor subfamily 2 group C member 2(NR2C2)	5.3 x 10 <sup>-4</sup>	
		Plasminogen-like B2(PLGLB2)	3.1 x 10 <sup>-8</sup>	
Zuo ve ark., 2013[99]	Alkol bağımlılığı	NKAIN1-SERINC2	1.7 x 10 <sup>-7</sup>	2927(COGA, SAGE)
Zuo ve ark., 2013[99]	Alkol ve nikotin bağımlılığı	Kromozom 5q'da lokalize IPO11-HTR1A	6.2 x 10 <sup>-9</sup>	2214(COGA, SAGE)

**SONUÇ**

AKB etiolojisinde genetik faktörlerin önemini vurgulayan kanıtlar olmakla birlikte genetik risk varyantlarının belirlenmesi zordur ve yoğun çaba gerektirir. Teknolojideki yakın zamanda olan ilerlemeler ile son zamanda yapılan GWAS çalışmalarından çıkan sonuçlar umut vaat edici olmuş ve AKB genetiğinde yeni varyantların birlenmesine yardımcı olmuştur. Belirlenen varyantlar arasında öne çıkan SNP'ler alkol metabolizmasında rol oynayan enzim genleri olan ADH ve ALDH'dir ADH ve ALDH'nin farklı etnik grup ve populasyonlarda çeşitli izoformlarının prevalansı değişmektedir. Buna bağlı olarak bazı populasyonlarda düşük alkol tüketimi alkol metabolizmasındaki SNP'lerin

koruyucu etkisi den kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca diğer nöral substratlar ve ilişkili reseptörlerle ilgili genlerin varyantları üzerindeki çalışmalara devam edilmektedir. Daha fazla varyant analiz edildikçe ve yeni meta-analizler yayınlandıkça AKB gelişme riskini etkileyen birçok gen ve yolağın bir arada değerlendirildiği yeni bakış açılarının gelişmesi mümkün olacaktır.

AKB'den korunma stratejileri, bu bozukluğun nörobiyolojisi ve genetiği hakkında daha fazla bilgi elde edilmesiyle geliştirilebilecektir. AKB genetiği ile ilgili literatür gittikçe genişlemektedir, bu sayede hem risk altındaki kişilerin biyolojisinin anlaşılması hem de yeni tedavilerin geliştirilmesinde faydalı olacaktır. Günümüzde risk altındaki kişileri belirlemede aile

öyküsü gibi bilgiler kullanılmakla birlikte, genetik özellikleri anlayabildiğimizde bu kişiler daha yüksek bir oranda saptanabilir. Bunun yanında, genetik risk faktörlerinin saptanması AKB gelişmiş olan hastalarda daha kişiselleştirilmiş tedaviler kullanılabilmesini ve yeni farmakolojik ya da ilaç dışı müdahaleler geliştirilebilmesini sağlayabilir.

### Kaynaklar

1. Tawa EA, Hall SD, Lohoff FW. Overview of the genetics of alcohol use disorder. *Alcohol Alcohol*. 2016;51(5): 507-14.
2. Heath AC, Bucholz K, Madden P, Dinwiddie S, Slutske W, Bierut L, et al. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychological medicine*. 1997;27(06):1381-96.
3. Edenberg HJ. Genetics of Alcohol Use Disorders. In *Biological Research on Addiction*. Elsevier Inc.2013. p. 499-508.
4. Reich T, Edenberg HJ, Goate A, Williams JT, Rice JP, Van Eerdewegh P, et al. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet*. 1998;81(3):207-15.
5. Long JC, Knowler WC, Hanson RL, Robin RW, Urbanek M, Moore E, et al. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *Am J Med Genet*. 1998;81(3):216-21.
6. Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X, Tian H, Almasy L, Bauer LO, et al. Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am J Hum Genet*. 2004;74(4):705-14.
7. Thomasson HR, Edenberg HJ, Crabb DW, Mai XL, Jerome RE, Li TK, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *Am J Hum Genet*. 1991;48(4):677-81.
8. Li D, Zhao H, Gelernter J. Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) 504lys (\*2) allele against alcoholism and alcohol-induced medical diseases in Asians. *Hum Genet*. 2012;131(5):725-37.
9. Bierut LJ, Goate AM, Breslau N, Johnson EO, Bertelsen S, Fox L, et al. ADH1B is associated with alcohol dependence and alcohol consumption in populations of European and African ancestry. *Mol*

*Psychiatry*. 2012;17(4):445-50.

10. Edenberg HJ, Xuei X, Chen HJ, Tian H, Wetherill LF, Dick DM, et al. Association of alcohol dehydrogenase genes with alcohol dependence: a comprehensive analysis. *Hum Mol Genet*. 2006;15(9):1539-49.
11. Hurley TD, Edenberg HJ, Li T-K. Pharmacogenomics of Alcoholism. *Pharmacogenomics: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*; 2003. p. 417-41.
12. Crabb DW, Edenberg HJ, Bosron WF, Li TK. Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant. *J Clin Invest*. 1989;83(1):314-6.
13. Higuchi S. Polymorphisms of ethanol metabolizing enzyme genes and alcoholism. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1994;2:29-34.
14. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat*. 2004;23(6):540-5.
15. Smith L, Watson M, Gates S, Ball D, Foxcroft D. Meta-analysis of the association of the Taq1A polymorphism with the risk of alcohol dependency: a HuGE gene-disease association review. *Am J Epidemiol*. 2008;167(2):125-38.
16. Wang F, Simen A, Arias A, Lu QW, Zhang H. A large-scale meta-analysis of the association between the ANKK1/DRD2 Taq1A polymorphism and alcohol dependence. *Hum Genet*. 2013;132(3):347-58.
17. McIntyre JC, Titlow WB, McClintock TS. Axon growth and guidance genes identify nascent, immature, and mature olfactory sensory neurons. *J Neurosci Res*. 2010;88(15):3243-56.
18. Katoh M. Identification and characterization of TPARM gene in silico. *Int J Oncol*. 2003;23(4):1213-7.
19. Huang W, Payne TJ, Ma JZ, Beuten J, Dupont RT, Inohara N, et al. Significant association of ANKK1 and detection of a functional polymorphism with nicotine dependence in an African-American sample. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(2):319-30.
20. Edenberg HJ. *Biological Research on Addiction: Chapter 49. Genetics of Alcohol Use Disorders*: Elsevier Inc. Chapters; 2013.
21. Hutchison KE, McGeary J, Smolen A, Bryan A,

- Swift RM. The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. *Health Psychol.* 2002;21(2):139-46.
22. Vaughn MG, Beaver KM, DeLisi M, Howard MO, Perron BE. Dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism associated with binge drinking attitudinal phenotype. *Alcohol.* 2009;43(3):179-84.
23. Laucht M, Becker K, Blomeyer D, Schmidt MH. Novelty seeking involved in mediating the association between the dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and heavy drinking in male adolescents: results from a high-risk community sample. *Biol Psychiatry.* 2007;61(1):87-92.
24. Tiihonen J, Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, et al. Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol Psychiatry.* 1999;4(3):286-9.
25. Wang T, Franke P, Neidt H, Cichon S, Knapp M, Lichtermann D, et al. Association study of the low-activity allele of catechol-O-methyltransferase and alcoholism using a family-based approach. *Mol Psychiatry.* 2001;6(1):109-11.
26. Enoch MA, Waheed JF, Harris CR, Albaugh B, Goldman D. Sex differences in the influence of COMT Val158Met on alcoholism and smoking in plains American Indians. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(3):399-406.
27. Foroud T, Wetherill LF, Dick DM, Hesselbrock V, Nurnberger JI, Jr., Kramer J, et al. Lack of association of alcohol dependence and habitual smoking with catechol-O-methyltransferase. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(11):1773-9.
28. van der Zwaluw CS, Engels RC, Buitelaar J, Verkes RJ, Franke B, Scholte RH. Polymorphisms in the dopamine transporter gene (SLC6A3/DAT1) and alcohol dependence in humans: a systematic review. *Pharmacogenomics.* 2009;10(5):853-66.
29. Schmidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T. Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. *Am J Psychiatry.* 1998;155(4):474-8.
30. Kimura M, Higuchi S. Genetics of alcohol dependence. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65(3):213-25.
31. Mota NR, Araujo-Jnr EV, Paixão-Côrtes VR, Bortolini MC, Bau CHD. Linking dopamine neurotransmission and neurogenesis: the evolutionary history of the NTAD (NCAM1-TTC12-ANKK1-DRD2) gene cluster. *Genetics and molecular biology.* 2012;35(4):912-8.
32. Soyka M, Preuss UW, Hesselbrock V, Zill P, Koller G, Bondy B. GABA-A2 receptor subunit gene (GABRA2) polymorphisms and risk for alcohol dependence. *J Psychiatr Res.* 2008;42(3):184-91.
33. Ittiwut C, Yang B-Z, Kranzler HR, Anton RF, Hirunsatit R, Weiss RD, et al. GABRG1 and GABRA2 Variation Associated with Alcohol Dependence in African Americans. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research.* 2012;36(4):588-93.
34. Agrawal A, Edenberg HJ, Foroud T, Bierut LJ, Dunne G, Hinrichs AL, et al. Association of GABRA2 with drug dependence in the collaborative study of the genetics of alcoholism sample. *Behav Genet.* 2006;36(5):640-50.
35. Fehr C, Sander T, Tadic A, Lenzen KP, Anghelescu I, Klawe C, et al. Confirmation of association of the GABRA2 gene with alcohol dependence by subtype-specific analysis. *Psychiatr Genet.* 2006;16(1):9-17.
36. Covault J, Gelernter J, Jensen K, Anton R, Kranzler HR. Markers in the 5'-region of GABRG1 associate to alcohol dependence and are in linkage disequilibrium with markers in the adjacent GABRA2 gene. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(4):837-48.
37. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters  $\mu$ -endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998;95(16):9608-13.
38. Arias A, Feinn R, Kranzler HR. Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the mu-opioid receptor gene with substance dependence: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2006;83(3):262-8.
39. Miranda R, Ray L, Justus A, Meyerson LA, Knopik VS, McGeary J, et al. Initial evidence of an association between OPRM1 and adolescent alcohol misuse. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2010;34(1):112-22.
40. Gurel SC, Ayhan Y, Karaaslan C, Akel H, Karaca RO, Babaoglu MO, et al. [mu-Opioid Receptor Gene (OPRM1) Polymorphisms A118G and C17T in

Alcohol Dependence: A Turkish Sample]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2016;27(2):0.

41. Rouvinen-Lagerström N, Lahti J, Alho H, Kovanen L, Aalto M, Partonen T, et al.  $\mu$ -Opioid Receptor Gene (OPRM1) Polymorphism A118G: Lack of Association in Finnish Populations with Alcohol Dependence or Alcohol Consumption. *Alcohol and alcoholism.* 2013;48(5):519-25.

42. Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, Couper D, Swift R, Pettinati H, et al. An evaluation of  $\mu$ -opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Archives of general psychiatry.* 2008;65(2):135-44.

43. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science.* 2002;297(5580):400-3.

44. Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(7):583-90.

45. Deckert J, Catalano M, Sygailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, et al. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet.* 1999;8(4):621-4.

46. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002;297(5582):851-4.

47. Taylor A, Kim-Cohen J. Meta-analysis of gene-environment interactions in developmental psychopathology. *Dev Psychopathol.* 2007;19(4):1029-37.

48. Ducci F, Enoch MA, Hodgkinson C, Xu K, Catena M, Robin RW, et al. Interaction between a functional MAOA locus and childhood sexual abuse predicts alcoholism and antisocial personality disorder in adult women. *Mol Psychiatry.* 2008;13(3):334-47.

49. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, A RH, Pezawas L, Blasi G, et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(16):6269-74.

50. Samochowiec J, Lesch KP, Rottmann M, Smolka M, Sygailo YV, Okladnova O, et al. Association

of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Res.* 1999;86(1):67-72.

51. Schmidt LG, Sander T, Kuhn S, Smolka M, Rommelspacher H, Samochowiec J, et al. Different allele distribution of a regulatory MAOA gene promoter polymorphism in antisocial and anxious-depressive alcoholics. *J Neural Transm (Vienna).* 2000;107(6):681-9.

52. Contini V, Marques FZ, Garcia CE, Hutz MH, Bau CH. MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B(3):305-8.

53. Lu RB, Lee JF, Ko HC, Lin WW, Chen K, Shih JC. No association of the MAOA gene with alcoholism among Han Chinese males in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26(3):457-61.

54. Saito T, Lachman HM, Diaz L, Hallikainen T, Kauhanen J, Salonen JT, et al. Analysis of monoamine oxidase A (MAOA) promoter polymorphism in Finnish male alcoholics. *Psychiatry Res.* 2002;109(2):113-9.

55. Kaya H DN. Erkek Alkol Bağımlılarında MAOA-uVNTR Polimorfizmi Ve Dürtüsellikle ilişkisi. Ankara2011.

56. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996;274(5292):1527-31.

57. Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet.* 2006;78(5):815-26.

58. Roy A, Hu XZ, Janal MN, Goldman D. Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(9):2046-52.

59. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci.* 2005;8(6):828-34.

60. Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase

- J, Puls I, Hermann D, et al. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci*. 2005;8(1):20-1.
61. Villalba K, Attonito J, Mendy A, Devieux JG, Gasana J, Dorak TM. A meta-analysis of the associations between the SLC6A4 promoter polymorphism (5HTTLPR) and the risk for alcohol dependence. *Psychiatr Genet*. 2015;25(2):47-58.
62. Johnson C, Drgon T, Liu QR, Walther D, Edenberg H, Rice J, et al. Pooled association genome scanning for alcohol dependence using 104,268 SNPs: validation and use to identify alcoholism vulnerability loci in unrelated individuals from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141B(8):844-53.
63. Treutlein J, Cichon S, Ridinger M, Wodarz N, Soyka M, Zill P, et al. Genome-wide association study of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):773-84.
64. Edenberg HJ, Koller DL, Xuei X, Wetherill L, McClintick JN, Almasy L, et al. Genome-wide association study of alcohol dependence implicates a region on chromosome 11. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2010;34(5):840-52.
65. Wang KS, Liu X, Zhang Q, Pan Y, Aragam N, Zeng M. A meta-analysis of two genome-wide association studies identifies 3 new loci for alcohol dependence. *J Psychiatr Res*. 2011;45(11):1419-25.
66. Biernacka JM, Geske JR, Schneekloth TD, Frye MA, Cunningham JM, Choi DS, et al. Replication of genome wide association studies of alcohol dependence: support for association with variation in ADH1C. *PLoS One*. 2013;8(3):e58798.
67. Bierut LJ, Agrawal A, Bucholz KK, Doheny KF, Laurie C, Pugh E, et al. A genome-wide association study of alcohol dependence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(11):5082-7.
68. Lind PA, Macgregor S, Vink JM, Pergadia ML, Hansell NK, de Moor MH, et al. A genomewide association study of nicotine and alcohol dependence in Australian and Dutch populations. *Twin Res Hum Genet*. 2010;13(1):10-29.
69. Zuo L, Zhang CK, Wang F, Li CS, Zhao H, Lu L, et al. A novel, functional and replicable risk gene region for alcohol dependence identified by genome-wide association study. *PLoS One*. 2011;6(11):e26726.
70. Zuo L, Zhang F, Zhang H, Zhang XY, Wang F, Li CS, et al. Genome-wide search for replicable risk gene regions in alcohol and nicotine co-dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012;159B(4):437-44.
71. Zuo L, Zhang XY, Wang F, Li CS, Lu L, Ye L, et al. Genome-wide significant association signals in IPO11-HTR1A region specific for alcohol and nicotine codependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(5):730-9.
72. Frank J, Cichon S, Treutlein J, Ridinger M, Mattheisen M, Hoffmann P, et al. Genome-wide significant association between alcohol dependence and a variant in the ADH gene cluster. *Addict Biol*. 2012;17(1):171-80.
73. Park BL, Kim JW, Cheong HS, Kim LH, Lee BC, Seo CH, et al. Extended genetic effects of ADH cluster genes on the risk of alcohol dependence: from GWAS to replication. *Hum Genet*. 2013;132(6):657-68.
74. Quillen EE, Chen XD, Almasy L, Yang F, He H, Li X, et al. ALDH2 is associated to alcohol dependence and is the major genetic determinant of "daily maximum drinks" in a GWAS study of an isolated rural Chinese sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014;165B(2):103-10.
75. Takeuchi F, Isono M, Nabika T, Katsuya T, Sugiyama T, Yamaguchi S, et al. Confirmation of ALDH2 as a Major locus of drinking behavior and of its variants regulating multiple metabolic phenotypes in a Japanese population. *Circ J*. 2011;75(4):911-8.
76. Gelernter J, Kranzler H, Sherva R, Almasy L, Koesterer R, Smith A, et al. Genome-wide association study of alcohol dependence: significant findings in African-and European-Americans including novel risk loci. *Molecular psychiatry*. 2014;19(1):41-9.
77. Zuo L, Gelernter J, Zhang CK, Zhao H, Lu L, Kranzler HR, et al. Genome-wide association study of alcohol dependence implicates KIAA0040 on chromosome 1q. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(2):557-66.
78. Schumann G, Coin LJ, Lourdasamy A, Charoen P, Berger KH, Stacey D, et al. Genome-wide association and genetic functional studies identify autism susceptibility candidate 2 gene (AUTS2) in the regulation of alcohol consumption. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(17):7119-24.
79. Baik I, Cho NH, Kim SH, Han B-G, Shin C. Genome-wide association studies identify genetic loci

related to alcohol consumption in Korean men. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(4):809-16.

80. Chen X-D, Xiong D-H, Yang T-L, Pei Y-F, Guo Y-F, Li J, et al. ANKRD7 and CYTL1 are novel risk genes for alcohol drinking behavior. *Chinese medical journal*. 2012;125(6):1127.

81. Wang J-C, Foroud T, Hinrichs AL, Le NX, Bertelsen S, Budde JP, et al. A genome-wide association study of alcohol-dependence symptom counts in extended pedigrees identifies C15orf53. *Molecular psychiatry*. 2013;18(11):1218-24.

82. Gelernter J, Kranzler HR, Sherva R, Almasy L, Koesterer R, Smith AH, et al. Genome-wide association study of alcohol dependence: significant findings in African- and European-Americans including novel risk loci. *Mol Psychiatry*. 2014;19(1):41-9.

83. Biernacka JM, Geske J, Jenkins GD, Colby C, Rider DN, Karpyak VM, et al. Genome-wide gene-set analysis for identification of pathways associated with alcohol dependence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(2):271-8.