

# Şizofreninin Etyopatogenezinde Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) Geninin Rolü

## *The Role of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene in the Etiopathogenesis of Schizophrenia*

Ceren Acar, Şükürü Kartalçı

### Özet

Şizofreniye yakalanma riskinde genetik faktörler büyük öneme sahiptir. Genetik alanındaki ilerlemeler sayesinde son yıllarda bağlantı analizleri ile şizofrenide risk faktörü olabilecek birçok gen tanımlanmıştır. Tanımlanan aday genler üzerinde farklı populasyonlarda birçok yatkınlık çalışması yapılmıştır. Ancak çalışmalar farklı toplumlarda farklı sonuçlar vermekte ve replike sonuçlar elde edilmesinde sorunlar yaşanmaktadır. Biz bu derleme çalışmasında şizofreninin genetik temelleri üzerinde durmayı ve dopamin ile bağlantılı yollarda önemli bir molekül olan katekol-O-metiltransferaz enziminin geni ile şizofreni arasındaki bağlantıyı incelemeyi amaçladık. Katekol-O-metiltransferaz enzimi (catechol-O-methyltransferase-COMT) enzimi, katekolamin biyokimyası ve farmakolojisinde ve son zamanlarda da katekol metabolizma varyasyonlarının genetik mekanizması ve klinik sonuçları açısından büyük öneme sahip bir enzimdir. COMT, S-adenozil-metiyoninden aldığı metil grubunu katekol çekirdeği (dopamin, norepinefrin ya da katekol östrojen gibi) üzerindeki hidroksil grubuna transfer eder. COMT genindeki genetik varyasyonlar, psikiyatrik bozukluklardan östrojen bağlantılı kanserlere kadar birçok klinik fenotip ile ilişkilendirilmiştir ve şizofreni ile bağlantısı çeşitli gruplar tarafından çalışılmıştır. COMT genindeki en yaygın çalışılmış polimorfizm rs4680 polimorfizmidir ve genin ürününde 158. kodonda valin-metiyonin değişimine neden olmaktadır. Farklı populasyonlarda bu polimorfizm üzerinde yapılan bağlantı çalışmalarında hem negatif hem de pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar yorumlanırken şizofreninin çevre ve gen etkileşimlerinin neden olduğu bir hastalık olduğu ve hastalığın temelinde birçok gen ürününün etkin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Şizofreni, COMT, polimorfizm, aday gen.

### Abstract

Genetic factors in the risk of developing schizophrenia are of great importance. With the help of the advances in the field of genetics in recent years by using linkage analysis several genes have been identified that may be a risk factor in schizophrenia. Several association studies have been performed in many different populations on the candidate susceptibility genes that were defined in previous studies. However, these studies give controversial results in different countries with different populations, and there are problems in obtaining replicable results. In this review we

aimed to focus on the genetic basis of schizophrenia and the relationship between schizophrenia and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. COMT encodes an enzyme molecule which has an important function in dopamine pathways. It has great importance in catecholamine metabolism and pharmacology and genetic mechanism of catechol metabolism variations and their clinical consequences. COMT transfers the methyl group from S-adenosyl-methionine to the hydroxyl group of catechol nucleus (such as dopamine, norepinephrine or catechol estrogen). Genetic variations found in COMT gene are associated with a broad spectrum of clinical phenotype including psychiatric disorders or estrogen related cancers. Several groups have performed studies on the relationship between schizophrenia and COMT. The most commonly studied polymorphism in COMT gene is rs4680 and it causes a valine methionine conversion at codon 158. The association studies on this polymorphism in different populations gave both positive and negative results. Schizophrenia is a complex disease caused by the interaction of environmental and genetic factors, while interpreting the genetic data, this fact and the possibility of the presence of different gene products should be taken into account.

**Key words:** Schizophrenia, COMT, polymorphism, candidate gene.

**ŞİZOFRENİ** sanrı ve varsanı gibi pozitif psikotik belirtilerden bilişsel bozulmalara kadar değişen belirtilerle seyreden kronik bir beyin hastalığıdır. Son dönemlerdeki yoğun araştırmalara rağmen, şizofreni için özgül etiyolojik faktörler ve patogenetik süreçler kesin olarak tanımlanamamıştır. Ancak bu hastalık, etiyolojisinde genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol aldığı, beynin bir gelişim bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda ise şizofreninin tek tip bir hastalık olmadığı ve etiyolojisinde birden fazla etkenin rol oynayabileceği düşüncesi ağırlık kazanmaya başlamıştır.[1]

Şizofreninin genetik etiyolojisini araştıran başlangıçtaki çalışmalar aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarına dayanıyordu.[2] Yapılan bu çalışmalarla kalıtımın şizofreni etiyolojisindeki rolü bir risk etkeni olarak kesinlik kazanmıştır.[3] Ayrıntılı araştırma sonuçlarına göre, şizofreni etiyolojisinde genetik %81'lik kalıtılabilirlik oranı ile ana role sahipken, çevre etkisinin %11 civarında olduğu bildirilmiştir.[4] Ancak bu hastalığın genetik olarak tek bir kromozomdaki basit bir pozisyon değişikliğinden mi, eksik penetransa sahip tek bir gen den mi yoksa değişik genlerdeki bozukluklardan mı kaynaklandığı henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Klasik Mendel kalıtımına uymayan bu hastalıkta eksik penetrans ve çoklu gen kuramı daha olası görünmektedir.[5]

Klasik aile, ikiz, evlat edinme çalışmalarının yanı sıra son yıllarda şizofreni konusunda moleküler genetik çalışmalar oldukça artmıştır.[3] 2000'li yılların başında insanın tüm genom dizisi açıklandıktan sonra, elde edilen dizi bilgisi, hastalıklarla ilişkili genlerin tanımlanmasında büyük yararlar sağlamıştır. Genom üzerindeki belirli noktalarda tek bir nükleotid bakımından farklılık gösteren çok sayıda bölge bulunmuştur. İnsan popülasyonunda 12 milyondan fazla tek nükleotid polimorfizmi (SNP-single nucleotide polymorphism) rapor edilmiştir.[6] Bu SNP'lerin genin açılımını değiştirerek gen ürünlerinde farklılıklara yol açtığı ve bu farklılıkların hastalıklara yakınlıkla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. SNP'ler doğrudan hastalığa neden olan fonksiyonel genlerde olabileceği gibi, bu genlere yakın noktalarda yerleşim göstererek dolaylı yoldan da etki edebilmektedirler. Genlerdeki bu değişimler hastalıkların etiyolojisinde rol alan patolojik süreçleri başlatabilmektedir. Sözü edilen tek nükleotid polimorfizmleri günümüzde kolaylıkla analiz edilmektedir. Ailelerle yapılan çalışmalar, hastalık fenotipi ve bu SNP'ler arasında bağlantı bulmaya yöneliktir. Bu şekilde genom üzerinde SNP'lerin yer aldığı belirli

noktaların hastalıklar için aday bölgeler olabileceği öne sürülmektedir. Daha sonra bu aday bölgeler tek tek taranabileceği gibi hepsi büyük ölçekli çalışmalarla aynı analiz içinde de yer alabilirler. Böyle bir durumda genom üzerinde yerleşim gösteren çok sayıda SNP taranmış olur. Bu çalışmalar genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (genom wide association assays) olarak adlandırılmaktadır. Aday genlerin belirli olduğu durumlarda bu aday genlerin yakınındaki SNP'ler taranarak aday genler tek tek elenebilir. Hastalığa neden olan ilgili gen bu şekilde bulunduktan sonra o genin dizi analizi yapılarak gendeki mutasyonu saptamak mümkündür. Diğer bir durum ise genom üzerinde bazı bölgelerin eksilmesi (delete) ya da tekrarlanan dizi bölgelerinin tekrar sayılarındaki değişikliktir. Normal ve hasta bireyler arasında bu tekrarlayan dizi bölgeleri karşılaştırarak da hastalığın moleküler patolojisi incelenebilir. [7]

Geçtiğimiz yıllarda şizofreni ve birçok genetik risk faktörü arasında bağlantı bulunduğuna yönelik yayın yapılmış olmasına rağmen bu genetik faktörlerden çok azı yakınlık geni olarak düşünülebilir. Aday gen yaklaşımı 800'den fazla gen için uygulanmıştır. Bununla birlikte aday genler için uygulanan testlerin birçoğu farklı popülasyonlarda farklı şekilde sonuçlanmış, sonuçlar tekrar edilememiştir. Bu nedenle tek bir genin %81'lik kalıtılabilirlik oranına katkısından söz etmek yerine birden fazla genin katkısını düşünmek belki daha yerinde olacaktır.[4] Hastalığın karmaşıklığı ve beyindeki gen etkileşimlerinin doğrudan incelenememesi hastalığın genetik kökenlerini bulmada işimizi zorlaştırmaktadır.

Yapılan genom analizlerinde birçok kromozom üzerinde geniş bir alanda dağılım gösteren birçok duyarlılık geni bulunmuştur. Bağlantı analizleri çeşitli sonuçlar vermektedir, birçok genom-boyu çalışmasında anlamlı bir bağlantı bulabilecek şekilde yeterli aile bireyine ulaşamamıştır Meta-analitik çalışmalar şizofreniye yakınlık genlerinin 6p, 10p, 15q, 18q ve 22q üzerinde olabileceğini ileri sürmektedir. Birçok gen, şizofreni oluşumuna yakınlıkta aday olarak gösterilmektedir, bunlar arasında dysbindin-1 (DTNBP1), neuregulin-1 (NRG1) ve catechol-O-methyltransferase (COMT) gibi genler sayılabilir.[8]

Bu yazıda şizofreni ve şizofreniye neden olan aday genlerden bir tanesi olan katekol-O-metiltransferaz (COMT) geni arasındaki ilişkiyi incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda farklı popülasyonlardaki şizofreni hastalarında yapılmış olan COMT geni taramalarını içeren yayınlar incelenmiş ve sonuçları sunulmuştur.

## Dopamin Hipotezi ve Şizofreni

Şizofreni ile ilgili olarak ileri sürülen birçok nörobiyolojik teori olmasına rağmen bunların içinde en tutulmuş ve uzun soluklu olanı dopamin hipotezidir. Bu hipoteze göre; şizofrenide beyindeki subkortikal dopamin yolları aşırı aktiftir. Bu aşırı aktivite sinir uçlarından fazla miktarda dopamin salınımı sonucu dopamin reseptörlerinin aşırı uyarımı, dopamin reseptörlerinin aşırı duyarlılığı ya da reseptör sinyal yolundaki reseptör sonrası sistemlerle bağlantılı olabilir.[1]

Antidopaminerjik ilaçların negatif belirtileri iyileştirmekten ziyade daha da kötüleş-tirmesi dopaminin bu klasik teorisinin sorgulanmasına yol açmış ve zamanla dopamin teorisi genişletilmiştir. Şizofreninin pozitif belirtileri subkortikal dopaminle ilişkilendirilirken, negatif ve bilişsel belirtiler prefrontal dopamin sisteminin hipoaktivitesi ile açıklanmıştır. Dahası asıl bozukluğun prefrontal korteks (PFC) dopamin azalması

olduğu subkortikal dopaminin PFC dopamin kontrolü kalkması ile arttığı varsayımı ileri sürülmüştür.[9]

## COMT Geni ve Şizofreni

Katekol-O-metiltransferaz enzimi, dopamin, epinefrin ve norepinefrin nörotransmitterlerini de içeren katekolaminlere S-adenozilmetiyoninden metil grubu transferini gerçekleştiren enzimdir. Bu metilasyon katekolaminin transmitterlerinin ana yıkım yolunun harekete geçmesi ile sonuçlanır. COMT, salınımlarını takiben nörotransmitterlerin parçalandığı postsinaptik nöronlarda yerleşim göstermektedir.[1]

COMT geni 22q11.2'de kromozomal yerleşim göstermektedir ve iyi karakterize edilmiş 2 protein izoformunu kodlamaktadır. Bu izoformların substrat afiniteleri ve kapasiteleri farklılık göstermektedir. Çalışılan birçok dokuda COMT'un sitoplazmik tipi (S-COMT) baskınlık gösterirken beyinde uzun olan membrana bağlı tipi (MB-COMT) ana tiptir. Bu genin önünde 2 promotor bulunmaktadır bunlardan P2 olarak adlandırılan promotor daha uzun bir mRNA oluşmasına neden olur ve bu ürün membrana bağlı COMT (MB-COMT) olarak adlandırılırken P1 promotorunun kontrolü altında daha kısa bir ürün ortaya çıkar ki bu da çözünürlük COMT (S-COMT) olarak adlandırılır. S-COMT'un aksine, MB-COMT yüksek substrat afinitesine ama düşük katalitik aktiviteye sahiptir ve baskın olarak beyin nöronlarında ifade olur. Buna karşılık S-COMT karaciğer, kan ve böbrek gibi diğer dokularda baskın olarak ifade edilmektedir. İki ana protein izoformu birbirlerinden MB-COMT'un içerdiği fazladan 50 hidrofobik amino asidin varlığı ile ayrılırlar. MB-COMT'un dopamin ve noradrenaline olan afinitesi S-COMT'a göre 10 kat daha fazladır, bu da MB-COMT'un beyinde fizyolojik seviyelerde bulunan dopamini de içeren katekolaminlerin metabolizmasında daha uygun olduğunu ortaya koymaktadır. Yakın zamanda MB-COMT'tan daha büyük bir varyantın da üçüncü izoform olabileceği rapor edilmiştir ama henüz fonksiyonel özellikleri bilinmemektedir.[10-13]

COMT'un kodlayan bölgesinde yaygın bir polimorfizm (rs4680 - G>A) bulunmaktadır, bu polimorfizm S-COMT'ta 108. kodonda, MB-COMT'ta 158.kodonda valinmetiyonin dönüşümüne neden olmaktadır. Bu amino asit değişimi hem S-COMT hem de MB-COMT'un aktivitesinde değişikliğe neden olmaktadır ve bu durumu COMT'un enzim aktivitesi değişikliğindeki ana genetik neden olduğu düşünülmektedir. [14] Val (G varyantı) aleli yüksek, Met (A varyantı) aleli düşük aktiviteye sahiptir. Geleneksel dopamin hipotezi temel alındığında eğer COMT dopamin fonksiyonunun düzenleyicisi ise düşük aktiviteli Met varyantı şizofreni ile bağlantılı olacaktır.

Farklı popülasyonlar için rapor edilen farklı varyantlar da bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak rs 6762 (düşük aktiviteli alanin-yüksek aktiviteli serin) polimorfizmi Kore ve Japon popülasyonlarında etkinken beyazlar ve Afrikalı Amerikalılarda sadece alanin aleli bulunmaktadır.[14]

## COMT ve Prefrontal Dopamin Fonksiyonu

COMT geni memeli beyinde yaygın olarak ifade edilmesine rağmen COMT'un dopamin katabolizması üzerine etkisinin önemi, beyin bölgelerine göre değişmektedir. Striatum ve nukleus akkumbens gibi bazı bölgelerde dopamin transporter tarafından nöronal sinaptik alımı ve bunu takip eden mono amino oksidaz metabolizması ile karşı-

laştırıldığında dopamin üzerindeki etkisi küçük görünmektedir, bununla birlikte bir bölgede-prefrontal kortekste (PFC) bu durum geçerli değildir.[14] COMT'un PFC'de dopaminerjik temizlikteki önemi COMT knock-out farelerle yapılan çalışmalar ve COMT'un farmakolojik olarak inhibisyonunun dopamin etkisi üzerindeki çalışmaları ile doğrulanmıştır.

Dopaminin PFC ile düzenlenen bilişsel olaylarda önemli rol oynadığı farmakolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak eğer COMT, ileri sürüldüğü gibi, PFC dopamin seviyesinin düzenlenmesinde önemliyse Val/Met lokusu PFC fonksiyonu ile bağlantı gösterecektir. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalar PFC fonksiyonundaki çeşitlilik ile COMT'un arasındaki ilişkinin sanıldığı kadar yoğun olmayabileceğini destekler niteliktedir. Genel veriler hala COMT polimorfizmleri ile PFC fonksiyonlarının bireysel farklılıkları arasında fonksiyonel bağlantı olduğunu desteklemektedir ancak yapılan çalışmalarda cinsiyet farklılıkları ve etkilerin boyutları nedeniyle belirsizlikler bulunmaktadır. Ayrıca sadece Val/Met polimorfizmi değil buna ilave başka belirteçler ile COMT haplotiplerinin, çalışan belleğin prefrontal verimsizliği arasında güçlü ilişkiler olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar COMT'un diğer polimorfizmlerinin de durumu etkilediğini önermektedir.[14]

## COMT'un Şizofrenide Yatkinlıktaki Rolü ve Kanıtlar

COMT'u içine alan kromozom bölgesi 22.11.2, aynı zamanda psikiyatri literatüründe velocardiofacial (VCFS) sendromu ya da 22q11del sendromu olarak bilinen yaygın bir mikrodelyasyon sendromunun da yerleşim bölgesidir.[12] Mikrodelyasyonlar yaklaşık olarak 3Mb boyutundadır, 48 geni kapsamaktadır ve dismorfoloji, konjenital kalp hastalıkları, bilişsel bozukluklar gibi şiddetliden hafife çeşitli fenotiplerle sonuçlanmaktadır. VCFS'li çocuklarda anksiyete, duygudurum bozuklukları, dikkat eksikliği sorunları, obsesifkompulsif bozukluklar gibi geniş bir spektrumda psikiyatrik bozukluklar olduğu rapor edilmiştir. VCFS'li erginlerde ise yüksek oranda psikoz görülmektedir, bu vakaların büyük çoğunluğu şizofreni tanı ölçütlerine uygunluk göstermektedir. Bundan dolayı, fonksiyonel olarak aday olmasının yanı sıra pozisyonel olarak da COMT bir aday genidir.

Her iki açıdan da aday olması ve fonksiyonel Val/Met polimorfizminin varlığı bu polimorfizmi genetik taramalarda açık hedef haline getirmiştir ve dünya çapında bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır, bununla birlikte çalışmaların sonucu her popülasyon için aynı değildir. Dünya genelinde yapılmış çalışmalarda bağlantı açısından hem negatif hem de pozitif sonuçlara rastlamak mümkündür.

Shifman ve arkadaşlarının [12] yaptığı çalışma da yukarıda anlatılanları destekler niteliktedir. Kodon 108/158'deki valin-metiyonin değişimine neden olan SNP'nin enzim aktivitesini etkilediğini ancak bu polimorfizmi inceleyen bağlantı çalışmalarının kesin bir sonuca ulaşmakta başarısız olduğunu belirtmektedirler. Bu nedenle sadece bu SNP hedef alınarak bağlantı çalışmaları yapılmasındansa daha güçlü bir yaklaşımla birden fazla COMT SNP'sini hasta ve normal popülasyonlarında incelemek doğru olacaktır. Bu doğrultuda Shifman ve arkadaşları 12 COMT SNP'sini çalışmışlardır.[12] Shifman ve ekibinin [12] çalıştığı hasta grubunda, daha önce de birçok çalışmaya konu olmuş Val/Met polimorfizmi (SNP rs165688-rs4680) ile erkeklerdeki şizofreni arasında bir bağlantı bulunmuş ve Val/Val (G/G) genotipinin istatistiki açıdan yüksek öneme

sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Kadınlar ve erkekler arasındaki fark istatistiki açıdan anlamlı değildir.

İncelenen SNP'lerden biri olan rs165599 sağlıklı kontrol bireylerinde kadınlar ve erkekler arasında alel ve genotip frekansları bakımından belirgin farklılıklara sahiptir. A aleli kadınların %65.4'ünde erkeklerin ise %61.3'ünde bulunmaktadır. Shifman ve ekibi aynı SNP'yi beş farklı hastalık (insülin bağımlı diabet, insüline bağlı olmayan diabet, prostat kanseri, astım ve kolon kanseri) için de incelemiş ve benzer alel frekanslarına ulaşmıştır. Dolayısıyla bu SNP'nin alel frekansı kadın ve erkeklerde istatistiki olarak belirgin şekilde farklıdır.[12] Shifman ve ekibinin yaptığı çalışmadan çıkan diğer bir sonuç ise rs737865 numaralı SNP'ye aittir. Bu SNP'nin kadın ve erkeklerdeki şizofreni ile belirgin şekilde bağlantısı bulunmuştur. Erkek hastalarda yüksek sayıda G/G genotipi görülürken kadın hastalarda yüksek sayıda A/G ve G/G genotipleri görülmüştür.[12] Baktıkları SNP'lerde anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Bununla birlikte farklılık görülen SNP'lerden rs165599'un G alelinin kadınlarda şizofreni riskini arttırmasının yanı sıra dişi fetüsün hayatta kalma oranını da düşürebileceği ileri sürülmektedir.[15-19]

Cinsiyete özgü genetik bileşen obsesif kompulsif bozuklukta da bulunmuştur. Bu grupta düşük aktiviteli COMT aleli (Met/Met genotipi) sadece erkek hastalarda bağlantı göstermektedir. Şizofreni hastalardaki cinsiyete özgü gözlenen fenotipik farklılıklar hastalığın etiolojisindeki kısmi cinsiyet temelli ayrımları yansıtıyor olabilir ve bu da COMT aktivitesindeki farklılıklar ile bağlantılı olabilir. Boudikova ve arkadaşlarına göre kadınlardaki COMT aktivitesi erkeklerdekinden genellikle %20-30 daha düşüktür.[10] Benzer şekilde COMT- knock-out farelerde de fenotipte cinsiyet farklılıklarına rastlanmaktadır.[20]

Kadınlardaki düşük COMT aktivitesinin nedeni COMT transkripsiyonunu baskılayacak şekilde düzenleyen östrojen olabilir.[21,22]

## Şizofreni Hastalarında Yapılan COMT Geni Taramaları

Literatürde COMT geni ile şizofreni hastalarında yapılmış çok sayıda tarama çalışması bulunmaktadır. Farklı popülasyonlarda bu genin polimorfizmlerine ait farklı sonuçlar elde edilmiştir. Malezya popülasyonu ile yapılmış olan 2011 yılına ait bir çalışmada rs4680 alel ve genotipleri ile şizofreni arasında bağlantı bulunamamıştır.[23] Bu sonuçlar Çinli ve Tayvanlı hastalarla yapılan çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir. Benzer şekilde rs165599 polimorfizm sonuçları ile de negatif korelasyon görülmüştür. Bununla birlikte Malezya popülasyonunda diğer bir polimorfizm (rs165656) de çalışılmış ve bu popülasyonda C aleli ve CC genotipine ait bir bağlantı bulunamamıştır. Ancak bir haplotip analizi yapıldığında bu hastalarda her üç polimorfizm için G-G-G haplotipinin şizofrenlerde yaygın olduğu görülmüştür.[23]

Shifman ve arkadaşlarının yaptığı büyük ölçekli araştırmada çalışmaya 700'ün üzerinde hasta ve 2900'ün üzerinde normal birey dahil edilmiştir, homojen bir popülasyon olan Aşkenazi Yahudileri ile çalışmışlardır ve 12 SNP bu çalışmada taranmıştır.[12] Yapılan taramalar sonucunda 4 SNP'nin polimorfik olmadığı saptanmıştır. Rs165688 (rs4680), rs165599 ve rs 737865 detaylı olarak incelenmiş ve bu inceleme sonucunda rs165688'in Val/Val ya da G/G genotipinin erkeklerde şizofreni ile bağlantısı bulunmuştur, buna karşılık kadınlarda anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır. Rs165599'un G/G genotipi kadınlar için anlamlı sonuç vermiştir. Rs 737865 ise her iki cinsiyet için de anlamlı sonuçlar vermiştir, ancak erkeklerde G/G genotipi yaygınken kadınlarda

A/G ve G/G yaygın gözükmektedir. Yapılan haplotip analizi ise en yaygın olarak G-G-G genotipinin olduğunu göstermiştir.[12] Bu çalışma da COMT geni ve şizofreni arasındaki bağlantının karmaşıklığını göstermektedir. Çalışma sonuçlarına göre COMT lokusundaki birden fazla polimorfizm şizofreniye yakınlıkta etkili olabilmektedir ve cinsiyetler arasında da polimorfizmler ve şizofreniye yakınlık açısından değişiklik görülmektedir.

2006 yılında DeRosse ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da COMT geni ve şizofreni bağlantısını destekler niteliktedir.[24] Yine Val/Met polimorfizminin dahil olduğu bir haplotip şizofrenideki şiddetli manik semptomların görülmesi ile bağlantılı bulunmuştur. Sazcı ve arkadaşları ise 2004 yılında ülkemizde yaptıkları çalışmada inceledikleri hastalarda Met formunun yüksek olduğunu bulmuşlardır.[25] Heterozigot olan A/G genotipinin şizofreniye karşı koruyucu etkisini ileri sürmüşlerdir. Funke ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Val158Met, rs737865, rs165599 polimorfizmleri incelenmiş ve şizofreni ve COMT arasındaki bağlantının zayıf olduğu sonucuna varılmıştır.[13] Ülkemiz yapılmış olan bir çalışmada Varma ve arkadaşları 42 hasta üzerinde COMT Val/Met polimorfizminin etkisini çalışmışlardır.[26] Hasta sayısının azlığı çalışmanın kısıtlayıcı faktörü olmakla birlikte COMT Val/Met polimorfizminin klinik belirtiler ve yürütücü işlevlerde sınırlı bir etkisinin olduğu, dikkat ve bellek süreçlerini etkilemediği sonucuna varmışlardır. Çeşitli grupların yaptığı COMT geni polimorfizm incelemelerini yönelik çalışmaların sonuçları Tablo 1.'de gösterilmektedir.

**Tablo 1. Farklı grupların yaptığı COMT genine ait SNP taramaları sonuçları**

Kaynak	İncelenen SNP	Şizofreni bağlantısı
Shifman ve arkadaşları (2002)	rs4680,	+
	rs165599	+
	rs737865	+
Sazcı ve arkadaşları (2004)	rs4680	+
Funke ve arkadaşları (2005)	rs4680	Zayıf bağlantı
	rs737865	
	rs165599	
DeRosse ve arkadaşları (2006)	rs4680	Haplotip ile bağlantılı
Sei ve arkadaşları (2010)	rs4680	+
Varma ve arkadaşları (2011)	rs4680	Sınırlı etki
Tee ve arkadaşları (2012)	rs4680	-

+ Bağlantı bulunmuş; - Bağlantı bulunmamış

Yukarıda verilen negatif ya da pozitif örnekleri çoğaltmak mümkündür bununla birlikte COMT geni ile birlikte farklı genlerdeki değişikliklerin de etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi de 2010 yılında yayınlanmış olan çalışmadır. Sei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COMT ve AKT1 genleri arasındaki fonksiyonel etkileşimlerin şizofreni patogenezinde etkili olduğu ileri sürülmektedir.[27] Neuregulin 1 (NRG1)-ErbB sinyalizasyon yolağının kanser ve şizofreninin patogenezinde etkili olduğu bilinmektedir. Sei ve arkadaşları B lenfoblast hücre modelinde bu hücrelerin fonksiyonel ErbB sinyal yolağına sahip olduklarını ve NRG1'in bunların adhezyon ve göçlerini kolaylaştırdığını göstermiştir.[27] Şizofreni hastalarında da NRG1 ile uyarılan hücre adhezyonu ve göçünde bozukluklar olduğu aynı ekip tarafından gösterilmiştir. Sei ve arkadaşları, COMT enzim aktivitesini değiştiren COMT genindeki Val158Met polimorfizminin de normal ve hastalarda NRG1'e bu hücrelerin



verdiği cevapta etkili olduğunu öne sürmektedirler ve göreceli olarak yüksek aktiviteli Val aleline sahip hastalarda bu cevap bozukluk göstermektedir.[27] NRG1 bağlantılı adhezyon ve göç PI3K-AKT1 bağımlı olduğu için COMT ve AKT arasında bir fonksiyonel bağlantı olabileceğini ileri sürmektedirler.[27] Bu ve benzeri çalışmalar düşünüldüğünde mutlaka çalışılan popülasyonlarda tek genin etkisinden çok birden fazla genin etkisinin araştırılması önem kazanmaktadır. Genler arasındaki etkileşim, genler ve çevre arasındaki etkileşim şizofreni gibi çok faktörlü hastalıkların ortaya çıkmasında büyük etkiye sahiptir.

## Şizofreni Hastalarında Şiddete Eğilim ve COMT geni

Şizofreni ve şiddet eğilimi arasındaki bağlantı çalışmalarının odak noktasını COMT genindeki Val158Met polimorfizmi oluşturmaktadır. Bu polimorfizmle ilgili değişik popülasyonlardaki şizofreni hastalarında birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Benzer durum şizofrenlerdeki şiddet eğilimi ve COMT Val158Met bağlantısı için de geçerlidir.

Şizofrenlerdeki şiddet eğilimi ile COMT polimorfizmi arasındaki bağlantı ilk olarak Lachman ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir.[28] Strous ve arkadaşları [29] ve Kotler ve arkadaşları [30] cinayete eğilimi olan şizofreni hastalarında çalışmışlardır. Diğer çalışmaların aksine Kotler ve arkadaşları örneklerini klinik ve adli durumlarına göre değerlendirmişlerdir.[30] Çoğu erkeklerden oluşan 30 hasta içinde cinayete eğilimli şizofreni hastalarında Met/Met homozigotunun görülme sıklığı %46,7 iken normallerde bu sıklık %21 olarak bulunmuştur. Buna karşılık şiddet eğilimi olmayan şizofreni hastaları ve normaller arasında böyle bir fark bulunmamaktadır. Ayrıca şizofreni hastaları arasında yapılan değerlendirmede cinayete eğilimli şizofreni hastalarında “düşük aktiviteli” COMT aleli taşıyıcılarının sayısı şiddet eğilimi olmayan şizofreni hastalarına göre daha yüksektir. Diğer yandan şiddet eğilimi ile dopamin D4 geni ve serotonin transporter promotör bölgesi (5-HTTPR) polimorfizmi arasında da bir bağlantı bulunamamıştır.[30]

Düşük COMT aktivitesinin şizofrenlerdeki saldırganlık ile bağlantısı olabileceğini gösteren diğer bir çalışma da Han ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.[31] Düşük aktivite alelini taşıyan bireylerde şiddete eğilimin daha yüksek seviyede olduğu ve aynı zamanda daha fazla hayal görme eğiliminin ve bilişsel eksikliklerinin olduğunu da bulmuşlardır. Yukarıda anlatılanların aksine COMT Val158Met polimorfizmi ve şizofrenlerdeki şiddet eğilimi arasında bağlantının bulunamadığı çalışmalar da rapor edilmiştir.[32]

## Sonuç

Çeşitli grupların yaptıkları çalışmalardan da görüldüğü üzere COMT geni farklı popülasyonlarda ve aynı popülasyona dahil farklı cinsiyetteki hastalarda farklı şekilde etkin olabilmekte ya da etkisi görülmemektedir. Bununla birlikte şizofreni tek bir genin neden olduğu bir hastalık değildir. Hastalığın ortaya çıkışında genetik ve çevre etkileşimi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca hastalığa birden fazla genin üzerindeki küçük değişikliklerin birikmiş toplam etkisi de neden olabilir. Fakat bunun ispatlanabilmesi için büyük aile çalışmalarının yapılması ve taramaların genom boyu çalışmaları şeklinde



planlanması kesin sonuçlar verecektir. Ancak bunun için büyük hasta ve gönüllü arşivlerinin oluşturulması ve çok merkezli, büyük bütçeli projelerin yapılmasına ihtiyaç vardır.

Şizofreninin biyolojik nedenlerinin araştırılmasında hedef moleküllerin aktivitesini kontrol eden genlerin ya da bu gen ürünleri ile bağlantılı proteinlerin ve nöral yolların araştırılması şizofreninin biyolojik gizeminin çözülmesinde bilim insanlarına yardımcı olacaktır. Bu noktada aday gen taramaları büyük önem kazanmaktadır. Ayrıca şizofreni gibi karmaşık bir hastalıkta tek bir genin etkisinden çok birbiriyle etkileşen birden fazla gen ürününün etkileri olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, 1. Cilt 4. Baskı. İstanbul, Küre Yayıncılık, 2009.
2. Kökrek Z, Balcıoğlu İ, Hüseyini M. Şizofreni ve genetik. *Düşünen Adam* 1996; 9:30-33.
3. Ulaş H, Taşlıca S, Alptekin K. Şizofrenide nörofizyolojik ve nörokognitif genetik belirleyicilerin (endofenotip) yeri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2008; 11(ek 4):12-19.
4. Vereczkei A, Mirnics K. Genetic predisposition to schizophrenia: what did we learn and what does the future hold? *Neuropsychopharmacol Hung* 2011; 13:205-210.
5. Kornhuber J, Wiltfang J, Bleich S. The ethiopathogenesis of schizophrenias. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37:103-112.
6. dpSNP Short Genetic Variations database. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp.summary.cgi> (11 Ekim 2013'te ulaşıldı.)
7. Wahlsten D. The hunt for gene effects pertinent to behavioral traits and psychiatric disorders: from mouse to human. *Dev Psychobiol* 2012; 54:475-492.
8. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet* 2005; 21:518-525.
9. Madras BK. History of the discovery of the antipsychotic dopamine D2 receptor: a basis for the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J Hist Neurosci* 2013; 22:62-78.
10. Boudikova B, Szumlanski C, Maidak B, Weinsilboun R. Human liver catechol-O-methyl transferase pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:381-389.
11. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melén K, Julkunen I. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *J Biochemistry* 1995; 34:4202-4210.
12. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A et al highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1296-1302.
13. Funke B, Malhotra AK, Finn CT, Plocik AM, Lake SL, Lencz T et al. COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study. *Behav Brain Funct* 2005; 1:19.
14. Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC. Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull* 2007; 33:635-641.
15. Naumova AK, Sapienza C. The genetics of retinoblastoma: revisited. *Am J Hum Genet* 1994; 54:264-273.
16. Naumova AK, Leppert M, Barker DF, Morgan K, Sapienza C. Parental origin-dependent, male offspring-specific transmission-ratio distortion at loci on the human X chromosome. *Am J Hum Genet* 1998; 62:1493-1499.
17. Shendure J, Melo JA, Pociask K, Derr R, Silver LM. Sex-restricted non-Mendelian inheritance of Mouse chromosome11 in the offspring of crosses between (C57BL/6J and (C57BL/6J#DBA/2J)F1 mice. *Mamm Genome* 1998; 9:812-815.
18. Herrmann BG, Koschorz B, Wertz K, McLaughlin KJ, Kispert A. A protein kinase encoded by the complex responder gene causes non-Mendelian inheritance. *Nature* 1999; 402:141-146.
19. Silva F, Gusmao L, Amorim A Segregation analysis of tetra- and pentanucleotide short tandem repeat polymorphisms: deviation from Mendelian expectations. *Electrophoresis* 1999; 20:1697-1701.
20. Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D et al. Catechol-O-methyltransferase deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:9991-9996.
21. Salem JE, Kring AM. The role of gender differences in the reduction of etiologic heterogeneity in schizophrenia. *Clin Psychol Rev* 1998; 18:795-819.
22. Xie T, Ho SL, Ramsden D. Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Mol Pharmacol* 1999; 56:31-38.
23. Tee SF, Tang PY, Loh HC. COMT haplotype analyses in Malaysian with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012; 195:83-84.
24. DeRosse P, Funke B, Burdick KE, Lencz T, Goldberg TE, Kane JM et al. COMT genotype and manic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 87:28-31.

25. Sazcı A, Ergül E, Küçükali I, Kılıç G, Kaya G, Kara I. Catechol-O-methyltransferase gene Val108/158Met polymorphism, and susceptibility to schizophrenia: association is more significant in women. *Brain Res Mol Brain Res* 2004; 132:51–56.
26. Varma GS, Karadağ F, Erdal ME, Ay Ö, Levent N et al. Katekol-O-metiltransferaz geni Val158Met polimorfizminin şizofreni hastalarındaki bilişsel işlevlere etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2011; 21:24-32.
27. Sei Y, Li Z, Song J, Ren-Patterson R, Tunbridge EM, Lizuka Y et al. Epistatic and functional interactions of catechol-o-methyltransferase (COMT) and AKT1 on neuregulin1-ErbB signaling in cell models. *PLoSOne* 2010; 5:e10789.
28. Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155:835–837.
29. Strous RD, Bark N, Parsia SS, Volavka J, Lachman HM. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Res* 1997; 69:71–77.
30. Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I et al. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet* 1999; 88:628–633.
31. Han DH, Kee BS, Min KJ, Lee YS, Na C, Park DB et al. Effects of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on the cognitive stability and aggression in the first-onset schizophrenic patients. *Neuroreport* 2006; 17:95-99.
32. Soyka M. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011; 37:913–920.

---

**Ceren Acar**, Yrd.Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Malatya; **Şükür Kartalçı**, Doç. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Malatya.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Ceren Acar, İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Malatya, Turkey. E-mail: [ceren.acar@inonu.edu.tr](mailto:ceren.acar@inonu.edu.tr)

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

The author reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: [www.cappsy.org/archives/vol6/no3/](http://www.cappsy.org/archives/vol6/no3/)

Çevrimiçi yayım / Published online 25 Ekim/October 25, 2013; doi: 10.5455/cap.20131025120419

---