


## Psikopatolojilerde gen-çevre etkileşimi: Stresle ilgili genetik ve epigenetik süreçler

Esra Zıvrallı Yazar<sup>1</sup> 

### Anahtar kelimeler

psikopatoloji, stres, gen-çevre etkileşimi, epigenetik

### Keywords

psychopathology, stress, gene-environment interaction, epigenetics

### Öz

Stresli yaşam olaylarının birçok psikolojik problemle ilişki içinde olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Stres ve psikiyatrik rahatsızlıklar arasındaki ilişki, biyolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimlerini inceleyen çalışmalar sonucunda daha anlaşılır hale gelmektedir. Bu makalede, insan vücudundaki genetik ve epigenetik süreçleri içeren biyolojik mekanizmalar aracılığıyla psikopatolojiler üzerinde etkili olan stresle ilişkili çevresel faktörlere değinilmektedir. Otonom sinir sistemi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı gibi zihin sağlığı ve stres yönetimi açısından önemli yapıların işleyişinde rol alan genler üzerindeki tek nükleotid polimorfizmleri ve DNA metilasyonları, psikopatolojilerdeki gen-çevre etkileşimi mekanizmalarına ışık tutmaktadır. Erken ve yakın dönem olumsuz çevresel yaşantıların biyolojik süreçler ile bağlantılı bir biçimde psikiyatrik rahatsızlıklarla olan ilişkisine yönelik bulgular dikkat çekicidir. Özellikle, *CRHR1*, *FKBP5*, *CRHBP*, *SLC6A4*, *NR3C1*, *OXTR* ve *BDNF* gibi stresle ilgili genlerin depresyon, intihar, bipolar bozukluk, kaygı bozukluğu, çeşitli kişilik bozuklukları ve travma sonrası stres bozukluğu gibi çok sayıda psikiyatrik problemle ilişkisi çevresel yaşantılarla etkileşim içerisinde rapor edilmiştir. Söz konusu ilişkilerin bu problemlere yönelik tedavi yaklaşımlarının etkinliğinde rol oynadığını gösteren çalışmalar hızla artmaktadır. Bulgular yorumlanırken göz önünde bulundurulması gereken olası kısıtlılıklar ve gelecek çalışmalar için öneriler tartışılmıştır.

### Abstract

#### Gene-environment interaction in psychopathologies: Stress-related genetic and epigenetic influences

It has long been known that stressful life events are related to various psychological problems. The relationship between stress and psychiatric disorders has been further recognized due to reports of studies investigating interactions between biological and environmental factors. This paper is about the effect of stress-related environmental factors on psychopathologies through relevant biological mechanisms, such as genetic and epigenetic processes, in human body. Single-nucleotide polymorphisms and DNA methylation profiles of the genes playing role in the autonomic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which are essential for mental health and stress regulation, shed light upon gene-environment interactions in psychopathologies. Research results showing an association between early/late adversities and psychiatric problems through biological mechanisms deserve note. Relationships between genes related to stress regulation, such as *CRHR1*, *FKBP5*, *CRHBP*, *SLC6A4*, *NR3C1*, *OXTR* and *BDNF*, and various psychiatric conditions (e.g., depression, suicide, anxiety, bipolar disorder, personality disorders and post-traumatic stress disorder) have been suggested in an interaction with environmental factors. The number of studies reporting similar associations for therapeutic approaches to these disorders is also on the increase. Possible limitations when interpreting findings and suggestions for future research have also been discussed.

**Atf için:** Zıvrallı Yazar, E. (2021). Psikopatolojilerde gen-çevre etkileşimi: Stresle ilgili genetik ve epigenetik süreçler. *Klinik Psikoloji Dergisi*. <https://doi.org/10.5455/kpd.26024438m000044>

✉ **Esra Zıvrallı Yazar** · [esra.yazar@asbu.edu.tr](mailto:esra.yazar@asbu.edu.tr) | <sup>1</sup>Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Sosyal Bilimler Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Hacı Bayram Mh. Çankırı Cd. No:2, Eski Sümerbank Binası Ofis: 201 Ulus, Altındağ/Ankara, Türkiye.

**Geliş:** 06.09.2020, **Düzeltilme:** 05.05.2021, **Kabul:** 05.01.2021



Belirli türde yaşam olayları (Örn., istismar, yoğun rekabet içeren iş hayatı, aile içi geçimsizlik) stresli deneyimler olarak tanımlanabilmekte, ancak etkileri bireyler arası farklılıklar gösterebilmektedir. Çoğu psikiyatrik rahatsızlığın ortaya çıkışında stresli bir yaşam olayının tetikleyici etkisine şahit oluruz. Uzun zamandır çalışılan çevresel etkilerle psikiyatrik rahatsızlıklar arasındaki ilişki, sosyoekonomik düzeyden erken istismar yaşantılarına kadar birçok çevresel ajanın ileri yaşlarda şizofreni ve depresyon gibi çeşitli psikopatolojilerin gelişimiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Hackman ve ark., 2010; Mann ve Currier, 2010; Tu-recki ve ark., 2012).

Stresli yaşam olaylarının hangi mekanizmalar sonucu psikiyatrik patolojileri ortaya çıkardığı konusunda çeşitli kuramlar (Bilişsel, davranışsal, biyolojik vb.) sınırlanabilir açıklamalarda bulunmaktadır. Son yıllarda artan sayıda genetik ve epigenetik çalışmadan elde edilen bulgular, söz konusu kuramların açıklamalarını bütünleştiren bir resim sunmaktadır. Biyolojik ve çevresel etkilerin birbiriyle etkileşim içinde olduğunu gösteren bu bulgular gerek etioloji gerekse tedavi yaklaşımları konusunda psikopatolojileri anlamamıza katkı sağlamaktadır.

Konu ile ilgili çalışmalarda çeşitli yöntemler kullanılmış; kimi çalışmalar hedef genler üzerine odaklanırken kimilerinde tüm genom ya da epigenoma yayılan incelemeler gerçekleştirilmiştir. Hedef genler üzerindeki çalışmalar stresle ilgili işleyişte önemli rolü olan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri ve DNA metilasyon farklılıkları gibi süreçlere odaklanarak olumsuz çevresel yaşantı ve psikopatolojik özellikler arasındaki etkileşimi inceleyebilmektedir. Tüm genom ve epigenoma yayılan çalışmalarda ise hedef genler yerine tüm genom ve/veya epigenom incelenmekte ve tespit edilen farklılıkların çevresel yaşantılarla psikopatoloji arasındaki ilişkiye olan etkisi değerlendirilmektedir.

Bu makale, psikopatolojiler üzerindeki çevresel etkilerin insan vücudunda stresle ilgili genlerde meydana gelen genetik ve epigenetik mekanizmalarla olan ilişkisini örneklerle açıklamayı hedeflemektedir. Çeşitli türde psikopatolojinin etioloji ve tedavi sürecinde etkili olan stresle ilgili genetik ve epigenetik süreçler, hedef genlere yönelik yapılan tek nükleotid polimorfizmleri ve DNA metilasyonu araştırmalarının bulguları ışığında tartışılmıştır.

### **Psikopatolojilerde gen-çevre etkileşimi: Stres ve tek nükleotid polimorfizmleri**

Genetik çalışmalar, belirli genler üzerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin stresle olan ilişkiyi ve

psikolojik problemler yaşama ihtimalini belirlemede etkili olduğunu göstermektedir. Tek nükleotid polimorfizmleri, DNA'nın kopyalanması sırasında tek bir nükleotid üzerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu farklı alellerin oluşmasıyla açıklanabilir (Plomin ve ark., 2013). Stresli yaşantıların ilişkili olduğu olumsuz sonuçlar için söz konusu olan bireysel farklılıklar, diyet-stres modeliyle (Meehl, 1962) uyumlu şekilde, kişilerde biyolojik yatkınlıkların stresle karşılaşıldığında patolojiye dönüşebildiğini önermektedir. Bu durum, özellikle stresle ilişkili süreçleri yöneten genlerdeki polimorfizmlerin çevresel yaşantılarla etkileşerek psikopatolojilere yol açabildiğini düşündürmektedir (Ising ve ark., 2008).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) geni, strese verilen tepkilerin kontrolü, beyin plastisitesini artırma ve üst düzey bilişsel faaliyetlerde sinir hücreleri ve aralarındaki iletişimin güçlendirilmesi gibi süreçleri düzenleyen bir işleve sahiptir. Bu gen üzerindeki tek nükleotid polimorfizminin (rs6265), stres yaşantılarıyla etkileşim göstererek kaygı ve depresyon gibi birçok psikiyatrik durumla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Gatt ve ark., 2009; Jin ve ark., 2019). Örneğin, rs6265 polimorfizmi için V/V genotipi erken yaşam stresiyle etkileşerek depresyon belirtileriyle ilişki gösterirken, Met taşıyıcılarında aynı etkileşimin kaygı belirtileri için söz konusu olduğu görülmüştür (Gatt ve ark., 2009). V/V genotipi ayrıca çocukluk travma yaşantılarıyla etkileşerek travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) belirtileriyle yüksek ilişki göstermiştir (Jin ve ark., 2019).

Stres karşısında verilen tepkiyi düzenlemede önemli bir yapı hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksıdır. HPA aksının disfonksiyonu, kortizolün olumsuz geribildirim döngüsünü bozarak stres tepkisinin aktif kalmaya devam etmesine sebep olur. Bu gibi durumlar çeşitli psikopatolojilerle ilişkili bulunmuştur. Örneğin, TSSB bulunan kişilerin normalin üstü hassasiyette glukokortikoid reseptörüne sahip olabildikleri bilinmektedir (Yehuda ve ark., 2004). HPA aksının işleyişinden sorumlu kortikotropin salıcı hormon reseptörü 1 (corticotropin releasing hormone receptor 1: *CRHRI*), FK506 bağlayan protein prolil izomeraz 5 (FK506 binding protein prolyl isomerase 5: *FKBP5*) ve kortikotropin salıcı hormon bağlanma reseptörü (corticotropin releasing hormone binding protein: *CRHBP*) gibi genler üzerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin, erken dönem olumsuz yaşantılarla etkileşerek psikopatolojik durumlara yol açabildiği ya da dirençlilik geliştirmeye ilişkili olabildiği önerilmektedir.

*CRHRI* geni promotör bölge üzerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (rs7209436, rs110402, rs242-

924) erken dönem olumsuz yaşantı öyküsü ile beraber yetişkinlikte depresyon geliştirme açısından dirençlilikle bağlantılı olduğu görülmüştür (Bradley ve ark., 2008; Polanczyk ve ark., 2009). Çocuklukta istismar yaşantısı öyküsü bulunan kişilerden rs7209436 polimorfizmi için T aleli, rs110402 polimorfizmi için A aleli ve üç polimorfizm için TAT haplotipinin düşük düzeyde depresyon belirtileri ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Bradley ve ark., 2008; Polanczyk ve ark., 2009). Bir diğer ilgili gen olan *FKBP5* geni üzerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (rs9296158, rs3800373, rs1360780, rs9470080), çocukluk istismar yaşantıları olan kişilerin yetişkinlikte depresyon veya TSSB geliştirmelerinde etkili olabileceği görülmüştür (Binder ve ark., 2008; Wang ve ark., 2018). Çocuklukta istismar öyküsü bulunan kişilerde rs9296158 polimorfizmi için A aleli, rs3800373 polimorfizmi için C aleli ve rs1360780 ile rs9470080 polimorfizmleri için T alelinin yetişkinlikte görülen TSSB için risk oluşturabileceği rapor edilmiştir (Binder ve ark., 2008; Wang ve ark., 2018). rs1360780 için T risk aleli, ayrıca, erken istismar yaşantısı ile etkileşerek yetişkinlikteki depresyon riskiyle de anlamlı derecede ilişkili görülmektedir (Wang ve ark., 2018).

*CRHBP* geni üzerindeki tek nükleotid polimorfizmininse (rs7728378) çocukluk travma öyküsü olan kişilerin intihar girişiminde bulunmalarını yordayabildiği gösterilmiştir (Roy ve ark., 2012). Çalışma bulguları çocukluk istismar skoru yüksek olan kişilerde rs7728378 polimorfizmi için homozigot C alelinin yaşam boyu intihar girişimi sıklığını artırabileceğini rapor etmektedir (Roy ve ark., 2012).

Söz konusu çalışmalarda olumsuz yaşantı ve psikopatoloji ilişkisinde anahtar rolü olabileceği gösterilen polimorfizmler, stresli olaylar karşısında HPA aksının işleyişini ve verilen tepkileri düzenleyen genlerin üzerinde olması bakımından önemlidir. Bu genler kodladıkları proteinlerle kortikotropin salıcı hormonun hipofizdeki işleyişini etkilemenin ve adrenokortikotropik hormonun salınımıyla adrenal kortekste kortizolün üretilmesini uyarmanın yanı sıra glukokortikoid reseptör aktivitesini düzenleyerek özellikle çevresel stresörlere karşı uygun fizyolojik tepkilerin verilmesini kontrol etmektedir (Gunnar ve Quevedo, 2007; Zannas ve ark., 2016). Erken dönemde strese maruz kalmanın psikopatolojilerle olan ilişkisinde, bu yaşantıların yol açabildiği belli beyin bölgelerindeki yapısal ve fonksiyonel farklılıkların etkisi olabilir (Chen ve Baram, 2016; Pechtel ve Pizzagalli, 2011). Stres ile ilişkimizde anahtar rolü olan otonom sinir sistemi ve HPA aksı gibi yapılar doğum sonrası gelişmeye devam eder.

Yapılan çalışmalar bu sistemlerin ileri ergenlik ve hatta yetişkinlik dönemine kadar önemli düzeyde farklılaşmaya devam ettiğini göstermiştir (Lenroot ve Giedd, 2006). Özellikle olumsuz erken yaşam deneyimlerinin yetişkinlikteki psikopatolojilerle olan ilişkileri, söz konusu sistemlerin gelişimindeki kritik dönemlerde meydana gelen problemlerle ilişkili olabilir (Gee ve Casey, 2015; Heim ve Binder, 2012).

## Psikopatoloji ve epigenetik

Psikopatolojik durumların da dahil olduğu birçok fenotipik farklılığın genetik ve çevresel etkilerinin araştırılmasında ikiz çalışmaları önemli bulgular sunmaktadır. Tek yumurta ikizleri arasındaki fenotipik farklılıklar nokta mutasyonlar, kromozomal anormallikler ve mitokondrial DNA'daki mutasyonlar gibi çeşitli genetik sebeplere bağlı olarak ortaya çıkabilir (Kato ve ark., 2005). Son yıllarda sabit genomik yaklaşıma alternatif olarak yükselişe geçen dinamik ve operasyonel genomik yaklaşım, tek yumurta ikiz eşleri arasındaki psikopatolojik açıdan fenotipik farklılıkları araştırmada yol göstermektedir. Şizofreni ve bipolar bozukluk başta olmak üzere çeşitli türde psikolojik rahatsızlık açısından fenotipik farklılıkların çalışıldığı ikiz çalışmaları epigenetik mekanizmalara dikkat çekmektedir (Dempster ve ark., 2011; Nguyen ve ark., 2010; Rosa ve ark., 2007). Genlerin kompozisyonları kadar fonksiyonlarının da ele alınması gereken önemli süreçler olduğunu savunan epigenetik çalışmalar gerek ikizler arası gerekse bireysel farklılıklar üzerindeki gen-çevre etkileşimi mekanizmalarının dinamik yapısını göstermektedir (Meaney, 2010).

Epigenetik, genetik fonksiyonda DNA dizilimini değiştirmeden meydana gelen mitotik ve mayotik olarak kalıtsal ve değişebilir varyasyonları inceleyen bir çalışma alanıdır (Meaney, 2010; Mill ve ark., 2006). Kelime anlamı olarak "genetik üzeri" anlamına gelen epigenetik, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla fenotipik farklılıklara yol açan süreçleri inceler. Epigenetik değişimler DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar (miRNA, siRNA vb.) gibi mekanizmalarla DNA'nın erişilebilirliğini etkileyerek ifadesini düzenler (Docherty ve Mill, 2008). Bu süreçlerin organizmanın çevreye adaptasyonunu kolaylaştırmaya yarayan bir mekanizması olduğu düşünülmektedir. Çeşitli şekillerde gerçekleşmekte olan söz konusu süreçler içinde en iyi anlaşılmiş olanı ve özellikle psikolojik problemler bağlamında en çok çalışılanı DNA metilasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. DNA metilasyonu, sitozin ve guaninin yan yana olduğu böl-

gelerde bir metil grubun sitozine bağlanması ve onu metil hale getirmesi ile gerçekleşmektedir (Docherty ve Mill, 2008). Genellikle genlerin promotör bölgele- rinde meydana gelen DNA metilasyonlarının gen ifa- desini ketleyici, gövde bölgelerde ise gen ifadesini artırıcı etkisi olduğu söylenebilir (Stricker ve ark., 2017).

### **Psikopatolojilerde gen-çevre etkileşimi: Stres ve DNA metilasyonu**

Stres yönetiminde anahtar rolü olan genleri hedef alan çalışmalar, bu genlerdeki DNA metilasyon farklılıklarıyla psikiyatrik problemlerin anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir. Bulgular, depresyon ve TSSB gibi bozukluklar başta olmak üzere birçok psikopato- lojinin stres yaşantılarına verilen tepkileri etkileyen epigenetik mekanizmalarla ilişkili olduğunu destekle- mektedir (Januar ve ark., 2015; Klengel ve ark., 2014). Bu durum, psikopatolojiler üzerindeki stresle ilişkili çevresel etkilerin rolünün daha detaylı incelenebilme- sine olanak tanımaktadır. Özellikle erken dönem olumsuz yaşantıların psikopatolojilerle ilişkisinde stres yönetiminden sorumlu genler üzerindeki DNA metilasyon farklılıklarına yönelik bulgular, gen-çevre etkileşimi ve psikiyatrik rahatsızlıklar arasındaki iliş- kiyi anlamaya yardımcı olmaktadır (Barker ve ark., 2018).

Doğum öncesi dönemden itibaren meydana gelen olumsuz yaşantılar epigenetik etkilerle, stres düzenle- meden sorumlu mekanizmaları yöneten genlerin ifa- desini etkileyerek yetişkinlikte psikiyatrik rahatsızlık- lara yol açıyor olabilir (Babenko ve ark., 2015; Baku- sic ve ark., 2017; Glover ve ark., 2018). Konuyla ilgili yürütülen çalışmalarda yanak içi doku ve kan örnek- leri üzerindeki incelemeler sonucu erken dönem olum- suz yaşantıların ileri dönemlerde stresle ilgili genler- deki DNA metilasyon farklılıklarıyla olan ilişkisi gö- rülebilmektedir (Essex ve ark., 2013; Perroud ve ark., 2013; Tyrka ve ark., 2012). Örneğin, doğum sonrası göbük bağından alınan kan örneklerinde, gebelik dö- neminde annede görülen kaygı, depresyon ve travma sonrası stres yaşantılarının, HPA aksının düzenlenme- sinde rol oynayan glukokortikoid reseptör genindeki (nuclear receptor subfamily 3 group c member 1: *NR3C1*) yüksek DNA metilasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (Hompes ve ark., 2013; Oberlander ve ark., 2008; Perroud ve ark., 2014). Benzer şekilde, ha- milelik döneminde yakın partner şiddetine (fiziksel, psikolojik ya da cinsel) maruz kalan kadınların bebek- leri, doğumdan 10-19 yıl sonra takip edilmiş ve kan örnekleri üzerindeki incelemeler söz konusu olumsuz yaşantıların *NR3C1* genindeki DNA metilasyon düze-

yi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (Radtke ve ark., 2011).

Erken dönem olumsuz yaşantılar doğum öncesinde olduğu kadar doğum sonrasında da epigenetik meka- nizmalar yoluyla psikopatolojilere etki ediyor olabilir. Yapılan çalışmalar kan ve post mortem beyin dokula- rından alınan örnekler üzerinde bu hipotezi destekle- yici bulgular elde etmiştir. Örneğin, sınırda kişilik bo- zukluğu tanısı almış kişilerin çocukluk dönemindeki cinsel istismar ve olumsuz yaşantılarının sayısının *NR3C1* geni promotör bölgedeki yüksek DNA meti- lasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Perroud ve ark., 2011; Radtke ve ark., 2015). Benzer bulgulara in- tihar eden kişilerin hipokampusleri üzerinde yapılan post mortem incelemelerde de rastlanmıştır. Bu kişi- lerden erken dönem istismar geçmişi bulunanların bu- lunmayanlara kıyasla *NR3C1* geni üzerindeki DNA metilasyonlarının artmış ve gen ifadesinin azalmış ol- duğu görülmüştür (Labonte ve ark., 2012; McGowan ve ark., 2009). Serotonin taşıyıcı gen olarak bilinen *SLC6A4* geni promotör bölgedeki yüksek düzeyde DNA metilasyonunun çocuklukta cinsel istismar ya- şantılarıyla yetişkinlikteki antisosyal kişilik bozuk- luğu arasındaki ilişkiye aracılık ediyor olabileceği önerilmiştir (Beach ve ark., 2011; Beach ve ark., 2013).

Kandan alınan örnekler üzerindeki incelemeler, DNA metilasyon profillerinde meydana gelen benzer değişikliklerin erken olumsuz yaşantılar kadar yetiş- kinlikte meydana gelen stres yaşantıları sonucu da or- taya çıkabildiğini göstermektedir. İstismar, yaşamsal risk taşıyan hastalık ve ciddi derecede yaralanmaların dahil olduğu geniş bir skalada değerlendirilmiş trav- matik yaşantı sayısının TSSB ile ilişkisinde *SLC6A4* geni promotör bölgedeki DNA metilasyon düzeyleri- nin belirleyici olabildiği görülmüştür. Bulgular, düşük düzeyde DNA metilasyonu ile beraber görülen fazla sayıda travmatik yaşantının TSSB geliştirmeyle iliş- kili olduğunu göstermiştir (Koenen ve ark., 2011). Sa- vaş gazileriyle yürütülen bir çalışmada, TSSB tanısı alan gazilerin almayanlara kıyasla *NR3C1* geni pro- motör bölgede daha düşük DNA metilasyonu göster- dikleri görülmüştür (Yehuda ve ark., 2015). Yakın za- manda gerçekleştirilen deneysel bir çalışmada ise ye- tişkinlerin akut stres yaşantılarının HPA aksıyla etki- leşimi bilinen oksitosin reseptör (oxytocin receptor: *OXTR*) geni üzerindeki DNA metilasyon düzeyiyle ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmada stres yaşantısı öncesi DNA metilasyon düzeyi, stres yaşantısından sonra an- lamlı derecede artmış ve bir buçuk saatlik bir süre son- rasında yine anlamlı derecede azalma göstermiştir (Unterhahrer ve ark., 2012).

Olumsuz çevresel yaşantıların psikopatolojilerle olan



ilişkisindeki fizyolojik mekanizmaları aydınlatan epigenetik farklılıklar söz konusu genlerin stres yönetimi üzerindeki işlevleri ile açıklanabilir. Stres karşısında salgılanan kortizolün bağlandığı reseptörlerden biri olan glukokortikoid reseptörünü kodlayan *NR3C1*, stres tepkisinin düzenlenmesinde önemli bir nörotransmitter olan serotoninin taşınmasından sorumlu *SLC6A4* ve HPA aksıyla etkileşimi bilinen oksitosin sistemini yöneten *OXTR* gibi genler çevresel yaşantılarla ilişkili olarak farklılaşan işlevleri sonucu psikopatolojilere yol açıyor olabilir (Duman ve Canli, 2015; Maud ve ark., 2018; Palma-Gudiel ve ark., 2015).

### Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde stresle ilgili genetik ve epigenetik etkiler

Genetik ve epigenetik mekanizmalar psikiyatrik hastalıkların sebeplerini anlamaya buldukları katkının yanında bu rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan yöntemlere verilen yanıtı da etkileyebilmektedir. Özellikle strese karşı verilen tepkileri düzenlemede etkili genlerde görülen tek nükleotid polimorfizmlerinin tedavi etkinliği ile ilişkili olabildiği önerilmiştir. Örneğin, *CRHR1* geni üzerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (rs1876828, rs1876828 ve rs242941) antidepressanların depresyon üzerindeki etkisini artırabildiği gözlenmiştir (Liu ve ark., 2007). Bulgular, rs242941 polimorfizmi için G alelinin ve üç polimorfizm için GAG haplotipinin yüksek kaygı belirtileri olan depresyon hastalarında antidepressan tedavisine olumlu yanıtla ilişkili olduğunu göstermiştir (Liu ve ark., 2007). Gen-çevre etkileşimindeki dinamik yaklaşıma paralel olarak, epigenetik süreçlerin de psikiyatrik problemlere yönelik müdahalelerin etkinliği ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar hızla artmaktadır. Özellikle DNA metilasyonu ile ilgili bulgular, stres tepkisinde rol alan genler üzerindeki DNA metilasyon düzeylerinin çeşitli tedavi tekniklerine verilen yanıtla ilişkili olabileceğini göstermiştir (Kumsta, 2019).

Kan örnekleri üzerindeki analizler sonucu stres tepkisiyle ilgili süreçlerde rolü olan genler üzerindeki DNA metilasyon farklılıklarının aktif ilaç tedavilerine verilen yanıt ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin, *SLC6A4* geni üzerindeki DNA metilasyonunun ilaç tedavisi alan depresyon hastalarında daha yüksek olduğu ve hatta ilaç kullanmayan hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılıkların olmadığı rapor edilmiştir (Carlberg ve ark., 2014). İlaç tedavisine yönelik daha detaylı bir çalışma, depresyonlu hastalarda *SLC6A4* geninin promotör bölgesindeki belli DNA metilasyon farklılıklarının seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanan depresyon hastala-

rında ilaç kullanmayan ya da dual antidepressanlarla tedavi edilen hastalara göre daha yüksek düzeyde olabildiğini göstermiştir. Çalışmada, SSRI etkisinin cinsiyet, yaş, çocukluk travmaları veya hipokampal hacimden bağımsız olarak yüksek DNA metilasyon düzeyiyle ilişkili olduğu gözlenmiştir (Booij ve ark., 2015). Bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda duygudurum düzenleyici ilaçlara ek olarak antidepressan kullanımının *BDNF* geni üzerinde daha yüksek düzeyde DNA metilasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Buna ek olarak, lityum ve valproat kullananlarda diğer ilaçları kullanan hastalara göre daha düşük düzeyde DNA metilasyonu gözlenmiştir (D'Addario ve ark., 2012). Duygudurum düzenleyici ilaçlarla beraber alınan antidepressan tedavisine ait benzer bulgular depresyon hastalarında da kaydedilmiştir (D'Addario ve ark., 2013).

Terapötik müdahaleler de çevresel ajanlar olarak stresle ilgili epigenetik mekanizmalarla ilişki içinde görünmektedir. TSSB'den muzdarip savaş gazileri üzerinde yürütülen bir çalışmada, Yehuda ve arkadaşları (2013), HPA aksının işleyişinden sorumlu *FKBP5* geni üzerinde terapiye bağlı DNA metilasyon farklılıkları tespit etmiştir. Çalışmada, kandan alınan örnekler üzerindeki incelemelerde promotör bölgedeki DNA metilasyonunun uzun süreli maruz bırakma terapisinin başarılı olduğu grupta azalmış, ilerleme kaydedilemeyen grupta ise artmış olduğu gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, stres düzenlemede önemli bir gen olan *NR3C1* geni promotör bölgedeki terapi öncesi yüksek düzeyde olan DNA metilasyonunun terapi sonrasında TSSB belirti düzeyinde azalmayla ilişkili olduğu görülmüştür. *FKBP5* geniyle ilgili benzer bulgular kaygı bozukluğu için de tespit edilmiştir. Kaygı bozukluğu olan çocuklardan daha önce erken olumsuz yaşantılarla ilişkili bulunan *FKBP5* risk alelleri taşıyan grupta bilişsel davranışçı terapi sonrası azalmış DNA metilasyonu ile azalmış anksiyete belirtileri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Roberts ve ark., 2015). Aynı grupta altı aylık takipte tedaviye olumlu yanıt veren çocuklarda yanak içi doku ve tükürükten alınan örneklerde *SLC6A4* geni promotör bölge üzerinde DNA metilasyon artışı gözlenmiş, tedaviye yanıt vermeyen grupta ise aynı gen üzerindeki metilasyon derecesinde azalma kaydedilmiştir (Roberts ve ark., 2014, 2015). Sınırdaki kişilik bozukluğu tanısı almış kişilerle yürütülen diyalektik davranış terapisinin *BDNF* genindeki metilasyon derecesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Sınırdaki kişilik bozukluğu olan kişilerin kanlarından alınan örnekler incelendiğinde *BDNF* genindeki metilasyon düzeyi terapiye yanıt vermeyen grupta artarken olumlu yanıt verenlerde azalmıştır (Perroud ve ark., 2013).

Stresle ilişkili genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin ve DNA metilasyonlarının psikopatolojilere müdahale teknikleriyle olan ilişkileri ilgili mekanizmaları aydınlatıcı bilgiler taşımaktadır. Bulgular, psikiyatrik problemlerle mücadelede gerek ilaçlar gerekse çeşitli psikoterapi tekniklerinin stres yönetim mekanizmalarına etki ederek fayda sağlıyor olabileceğini göstermektedir. Bu durum, ayrıca, neden bazı hastaların belirli müdahale tekniklerinden fayda görürken bazılarının göremediğini de açıklıyor olabilir. Olumlu çevresel ajanlar olarak düşünüldüğünde söz konusu müdahalelerin etki mekanizmaları ve diğer genetik ve/veya çevresel faktörlerle etkileşimlerine yönelik kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kısıtlılıklar ve öneriler

Psikiyatrik rahatsızlıkların genetik ve epigenetik süreçlerle olan ilişkileri biyolojik mekanizmanın çevresel yaşantılarla etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Bu alanda yürütülen çalışmalar oldukça hassas ve masraflı olmanın yanı sıra birtakım teknik kısıtlılıklar içermektedir. Çalışma bulguları değerlendirilirken söz konusu kısıtlılıkların göz önünde bulundurulması ve farklı yöntemlerle yürütülen çeşitli örneklerde tekrarlanması önerilmektedir.

Hedef genlere odaklanan çalışma teknikleri tüm genom/epigenoma yayılanlara kıyasla istatistiksel güç açısından daha avantajlı olarak değerlendirilmektedir. Özellikle, psikopatolojiler ve ilgili çevresel yaşantılarla olan etkileşim bağlamında düşünüldüğünde klinik deneyimler sonucu öngörülen mekanizmaları yöneten genlere odaklanılarak yeterli istatistiksel verimlilikle öngörülen etkiler incelenebilmektedir. Bununla beraber, tüm genom/epigenoma yayılan çalışmalar yeni genlerin ve genler arasındaki ilişkilerin ortaya çıkarılması bakımından düşük istatistiksel güce rağmen tercih edilebilmektedir (Amos ve ark., 2011; Moore, 2017). Ancak, psikopatolojilerin genellikle çoklu ve ortak genetik varyanslarla ilişkili olduğuna yönelik bulgular genetik ilişkilendirme çalışmalarının psikopatolojileri anlamadaki kısıtlılıklarını göz önünde bulundurmayı gerektirmektedir (Smoller ve ark., 2019).

Epigenetik ve zihin sağlığı araştırmalarının karşılaştıkları önemli kısıtlılıklardan biri, beyin dokusuyla çalışmanın her zaman mümkün olmamasıdır. İnsan vücudunda her hücrede aynı DNA dizilimi olmasına rağmen epigenetik mekanizmalar sonucu söz konusu genetik materyal birbirinden çok farklı hücre tiplerini oluşturabilmektedir. Zihin sağlığı alanında hedef organın beyin olması beyin hücreleri üzerinde çalışmayı gerektirmektedir. İnsanda beyin hücreleri üzerinde ölüm sonrası çalışmalar mevcut olsa da kan ya da ağız

içi salgılardan alınan örnekler kadar yaygın çalışılması mümkün değildir. Beyinle ilgili çalışmalarda kan örnekleri üzerinde yürütülen çalışmaların faydalı olup olmadığına dair tartışmalar devam etmektedir (Bakulski ve ark., 2016; Hannon ve ark., 2015). Çalışmalarda genellikle çevresel hücrelerdeki DNA metilasyonlarına bakıldığından bu değişimlerin sinir hücrelerinde nöral aktiviteye bağlı DNA metilasyon profilini ne kadar paralel olarak yansıttığı sorunsalı dikkate alınmalı ve bulgular olası biyolojik işaretler olarak değerlendirilmelidir (Hannon ve ark., 2015).

Bir diğer kısıtlılık ilişkisel çalışmaların çoğunda karşılaşılan nedensellik çıkarımının yapılamamasıdır. Örneğin, DNA metilasyonu ile psikopatolojiler arasındaki anlamlı ilişki, metilasyonun problemlere yakınlığı belirliyor olması kadar patolojiye bağlı metilasyon değişimlerine de işaret ediyor olabilir. Bu sebeple çalışma bulguları dikkatli değerlendirilmeli ve boyutsal çalışmalarla desteklenmelidir. Çalışmalarda kontrol grubunun dahil edilmesi DNA metilasyonunda zamanla görülebilen stokastik dalgalanmaların karıştırıcı etkisini kontrol edebilmek bakımından oldukça önemlidir. DNA metilasyonlarında genelde küçük değişimler görüldüğünden yeterli hassasiyete sahip tekniklerin kullanılması gerekmektedir (Kumsta, 2019).

Son olarak, psikiyatrik rahatsızlıklarda genetik ve epigenetik etkilerin incelenmesinde değerli çalışmalar olan ikiz çalışmalarında ikizlerin tek ya da çift yumurta olduklarının güvenilir bir biçimde tespit edilmesi bulguların doğru yorumlanmasında kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, ikiz çalışmalarında eşlerin tek ya da çift yumurta ikizi olup olmadıkları analiz protokolünün bir parçası olarak yer almalıdır (Machin, 2009). Ayrıca, psikiyatrik problemler açısından farklılık gösteren ikiz eşleriyle çalışılırken, fenotipik farklılığın iyi araştırılması gerekmektedir. Benzer epigenetik mekanizmaların etkili olduğu problemlerde ikiz eşlerinin farklı tanımlar altında değerlendirilmesi epigenetik profile örtüşmelere yol açabilir. Bu çalışmalarda hastalığın başlangıç yaşının araştırma zamanına çok yakın olmaması önerilmektedir. Bunun sebebi, diğer ikiz eşinin de kısa zaman içinde aynı hastalık tanısını almasının olası bir durum olması ve fenotipik farklılığın gerçekliğinin doğrulanmasına duyulan ihtiyaçtır (Kato ve ark., 2005).

### Sonuç

Genetik ve epigenetik mekanizmalar çevresel etkilerin genomik fonksiyonlarımızda değişimlere yol açabildiğini göstermektedir. Özellikle stresle ilgili genleri hedef alan çalışmaların bulguları, stresli yaşantıların pa-

tolojiye dönüşmesindeki biyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Bulgular, ayrıca, bazı bireylerde psikolojik problemlere karşı dirençlilik ya da bazı hastalarda tedaviye olumlu yanıt mekanizmalarını anlamayı kolaylaştırmaktadır. Genomik fonksiyonların önemine işaret eden epigenetik mekanizmalarla beraber gen-çevre etkileşimine yönelik bulgular, patolojilerin etiyojilerini daha iyi anlamayı ve onlara etkin müdahale yöntemleri ile yaklaşmayı mümkün hale getirebilir. Ayrıca söz konusu bilgiler ilgili risk gruplarının belirlenmesi ve önleyici müdahale programlarının geliştirilmesi gibi alanlarda da oldukça faydalı olabilir. Böylece hem patolojilere yol açan hem de baş etmeye yardımcı olan süreçler hakkında farklı ekollerin katkıları ortak bir dil kullanılarak tanımlanabilir ve kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

- Amos, W., Driscoll, E. ve Hoffman, J. I. (2011). Candidate genes versus genome-wide associations: Which are better for detecting genetic susceptibility to infectious disease? *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 278(1709), 1183-1188.
- Babenko, O., Kovalchuk, I. ve Metz, G. A. (2015). Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 48, 70-91.
- Bakulski, K. M., Halladay, A., Hu, V. W., Mill, J. ve Fallin, M. D. (2016). Epigenetic research in neuropsychiatric disorders: The "tissue issue". *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 3(3), 264-274.
- Bakusic, J., Schaufeli, W., Claes, S. ve Godderis, L. (2017). Stress, burnout and depression: A systematic review on DNA methylation mechanisms. *Journal of Psychosomatic Research*, 92, 34-44.
- Barker, E. D., Walton, E. ve Cecil, C. A. (2018). Annual research review: DNA methylation as a mediator in the association between risk exposure and child and adolescent psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(4), 303-322.
- Beach, S. R., Brody, G. H., Lei, M. K., Gibbons, F. X., Gerard, M., Simons, R. L., Cutrona, C. E. ve Philibert, R. A. (2013). Impact of child sex abuse on adult psychopathology: A genetically and epigenetically informed investigation. *Journal of Family Psychology*, 27(1), 3-11.
- Beach, S. R., Brody, G. H., Todorov, A. A., Gunter, T. D. ve Philibert, R. A. (2011). Methylation at 5HTT mediates the impact of child sex abuse on women's antisocial behavior: An examination of the Iowa adoptee sample. *Psychosomatic Medicine*, 73(1), 83-87.
- Binder, E. B., Bradley, R. G., Liu, W., Epstein, M. P., Deveau, T. C., Mercer, K. B., Tang, Y., Gillespie, C. F., Heim, C. M., Nemeroff, C. B., Schwartz, A. C., Cubells, J. F. ve Ressler, K. J. (2008). Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *Jama*, 299(11), 1291-1305.
- Booij, L., Szyf, M., Carballo, A., Frey, E. M., Morris, D., Dymov, S., Vaisheva, F., Ly, V., Fahey, C., Meaney, J., Gill, M. ve Frodl, T. (2015). DNA methylation of the serotonin transporter gene in peripheral cells and stress-related changes in hippocampal volume: A study in depressed patients and healthy controls. *PLoS One*, 10(3), e0119061.
- Bradley, R. G., Binder, E. B., Epstein, M. P., Tang, Y., Nair, H. P., Liu, W., Gillespie, C. F., Berg, T., Evces, M., Newport, D. J., Stowe, Z. N., Heim, C. M., Nemeroff, C. B., Schwartz, A., Cubells, J. F. ve Ressler, K. J. (2008). Influence of child abuse on adult depression: Moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Archives of General Psychiatry*, 65(2), 190-200.
- Carlberg, L., Scheibelreiter, J., Hassler, M. R., Schloegelhofer, M., Schmoeger, M., Ludwig, B., Kasper, S., Aschauer, H., Egger, G. ve Schosser, A. (2014). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-epigenetic regulation in unipolar and bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 168, 399-406.
- Chen, Y. ve Baram, T. Z. (2016). Toward understanding how early-life stress reprograms cognitive and emotional brain networks. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 197-206.
- D'Addario, C., Dell'Osso, B., Galimberti, D., Palazzo, M. C., Benatti, B., Di Francesco, A., Scarpini, E., Altamura, A. C. ve Maccarrone, M. (2013). Epigenetic modulation of BDNF gene in patients with major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 73(2), e6-e7.
- D'Addario, C., Dell'Osso, B., Palazzo, M. C., Benatti, B., Lietti, L., Cattaneo, E., Galimberti, D., Fenoglio, C., Cortini, F., Scarpini, E., Arosio, B., Di Francesco, A., Di Benedetto, M., Romualdi, P., Candeletti, S., Mari, D., Bergamaschini, L., Bresolin, N., Maccarrone, M. ve Altamura, A. C. (2012). Selective DNA methylation of BDNF promoter in bipolar disorder: Differences among patients with BDI and BDII. *Neuropsychopharmacology*, 37(7), 1647-1655.
- Dempster, E. L., Pidsley, R., Schalkwyk, L. C., Owens, S., Georgiades, A., Kane, F., Kalidindi, S., Picchioni, M., Kravariti, E., Touloupoulou, T., Murray, R. M. ve Mill, J. (2011). Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Human Molecular Genetics*, 20(24), 4786-4796.
- Docherty, S. ve Mill, J. (2008). Epigenetic mechanisms as mediators of environmental risks for psychiatric disorders. *Psychiatry*, 7(12), 500-506.
- Duman, E. A. ve Canli, T. (2015). Influence of life stress, 5-HTTLPR genotype, and SLC6A4 methylation on gene expression and stress response in healthy Caucasian males. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 5(1), 2.
- Essex, M. J., Thomas Boyce, W., Hertzman, C., Lam, L. L., Armstrong, J. M., Neumann, S. M. ve Kobor, M. S. (2013).



- Epigenetic vestiges of early developmental adversity: Childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child Development*, 84(1), 58-75.
- Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Bryant, R. A., Schofield, P. R., Gordon, E., Kemp, A. H. ve Williams, L. M. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Molecular Psychiatry*, 14(7), 681-695.
- Gee, D. G. ve Casey, B. J. (2015). The impact of developmental timing for stress and recovery. *Neurobiology of Stress*, 1, 184-194.
- Glover, V., O'Donnell, K. J., O'Connor, T. G. ve Fisher, J. (2018). Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology—a global perspective. *Development and Psychopathology*, 30(3), 843-854.
- Gunnar, M. ve Quevedo, K. (2007). The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology*, 58(1), 145-173.
- Hackman, D. A., Farah, M. J. ve Meaney, M. J. (2010). Socioeconomic status and the brain: Mechanistic insights from human and animal research. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 651-659.
- Hannon, E., Lunnon, K., Schalkwyk, L. ve Mill, J. (2015). Interindividual methylomic variation across blood, cortex, and cerebellum: Implications for epigenetic studies of neurological and neuropsychiatric phenotypes. *Epigenetics*, 10(11), 1024-1032.
- Heim, C. ve Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*, 233(1), 102-111.
- Hompes, T., Izzi, B., Gellens, E., Morreels, M., Fieuws, S., Pexsters, A., Schops, G., Dom, M., Van Bree, R., Fresson, K., Verhaeghe, J., Spitz, B., Demyttenaere, K., Glover, V., Van den Bergh, B., Allegaert, K. ve Claes, S. (2013). Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *Journal of Psychiatric Research*, 47(7), 880-891.
- Ising, M., Depping, A. M., Siebertz, A., Lucae, S., Unschuld, P. G., Kloiber, S., Horstmann, S., Uhr, M., Müller-Myhsok, B. ve Holsboer, F. (2008). Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *European Journal of Neuroscience*, 28(2), 389-398.
- Januar, V., Saffery, R. ve Ryan, J. (2015). Epigenetics and depressive disorders: A review of current progress and future directions. *International Journal of Epidemiology*, 44(4), 1364-1387.
- Jin, M. J., Jeon, H., Hyun, M. H. ve Lee, S. H. (2019). Influence of childhood trauma and brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on posttraumatic stress symptoms and cortical thickness. *Scientific Reports*, 9(1), 1-12.
- Kato, T., Iwamoto, K., Kakiuchi, C., Kuratomi, G. ve Okazaki, Y. (2005). Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. *Molecular Psychiatry*, 10(7), 622-630.
- Klengel, T., Pape, J., Binder, E. B. ve Mehta, D. (2014). The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology*, 80, 115-132.
- Koenen, K. C., Uddin, M., Chang, S. C., Aiello, A. E., Wildman, D. E., Goldmann, E. ve Galea, S. (2011). SLC6A4 methylation modifies the effect of the number of traumatic events on risk for posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*, 28(8), 639-647.
- Kumsta, R. (2019). The role of epigenetics for understanding mental health difficulties and its implications for psychotherapy research. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 92(2), 190-207.
- Labonte, B., Yerko, V., Gross, J., Mechawar, N., Meaney, M. J., Szyf, M. ve Turecki, G. (2012). Differential glucocorticoid receptor exon 1B, 1C, and 1H expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. *Biological Psychiatry*, 72(1), 41-48.
- Lenroot, R. K. ve Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 718-729.
- Liu, Z., Zhu, F., Wang, G., Xiao, Z., Tang, J., Liu, W., Wang, H., Liu, H., Wang, X., Wu, Y., Cao, Z. ve Li, W. (2007). Association study of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorders. *Neuroscience Letters*, 414(2), 155-158.
- Machin, G. (2009). Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: A review. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 151(2), 110-127.
- Mann, J. J. ve Currier, D. M. (2010). Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *European Psychiatry*, 25(5), 268-271.
- Maud, C., Ryan, J., McIntosh, J. E. ve Olsson, C. A. (2018). The role of oxytocin receptor gene (OXTR) DNA methylation (DNAm) in human social and emotional functioning: A systematic narrative review. *BMC Psychiatry*, 18(1), 154.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G. ve Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12(3), 342-348.
- Meaney, M. J. (2010). Epigenetics and the biological definition of gene×environment interactions. *Child Development*, 81(1), 41-79.
- Meehl, P. E. (1962). Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist*, 17(12), 827-838.
- Mill, J., Dempster, E., Caspi, A., Williams, B., Moffitt, T. ve Craig I. (2006). Evidence for monozygotic twin (MZ)



- discordance in methylation level at two CpG sites in the promoter region of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141(4), 421-425.
- Moore, S. R. (2017). Commentary: What is the case for candidate gene approaches in the era of high-throughput genomics? A response to Border and Keller (2017). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(3), 331-334.
- Nguyen, A., Rauch, T. A., Pfeifer, G. P. ve Hu, V. W. (2010). Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain. *The FASEB Journal*, 24(8), 3036-3051.
- Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S. ve Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3(2), 97-106.
- Palma-Gudiel, H., Córdova-Palomera, A., Leza, J. C. ve Fañanás, L. (2015). Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 520-535.
- Pechtel, P. ve Pizzagalli, D. A. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: An integrated review of human literature. *Psychopharmacology*, 214(1), 55-70.
- Perroud, N., Paoloni-Giacobino, A., Prada, P., Olié, E., Salzman, A., Nicastro, R., Guillaume, S., Mouthon, D., Stouder, C., Dieben, K., Huguelet, P., Courtet, P. ve Malafosse, A. (2011). Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: A link with the severity and type of trauma. *Translational Psychiatry*, 1(12), e59-e59.
- Perroud, N., Rutembesa, E., Paoloni-Giacobino, A., Muta-baruka, J., Mutesa, L., Stenz, L., Malafosse, A. ve Karege, F. (2014). The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: Epigenetics and biology of the HPA axis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15(4), 334-345.
- Perroud, N., Salzman, A., Prada, P., Nicastro, R., Hoeppli, M. E., Furrer, S., Ardu, S., Krejci, I., Karege, F. ve Malafosse, A. (2013). Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Translational Psychiatry*, 3(1), e207-e207.
- Plomin, R., DeFries, J. C., Knopik, V. S. ve Neiderhiser, J. M. (2013). *Behavioral genetics* (6. baskı). Worth.
- Polanczyk, G., Caspi, A., Williams, B., Price, T. S., Danese, A., Sugden, K., Uher, R., Poulton, R. ve Moffitt, T. E. (2009). Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: Replication and extension. *Archives of General Psychiatry*, 66(9), 978-985.
- Radtke, K. M., Ruf, M., Gunter, H. M., Dohrmann, K., Schauer, M., Meyer, A. ve Elbert, T. (2011). Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational Psychiatry*, 1(7), e21-e21.
- Radtke, K. M., Schauer, M., Gunter, H. M., Ruf-Leuschner, M., Sill, J., Meyer, A. ve Elbert, T. (2015). Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment. *Translational Psychiatry*, 5(5), e571-e571.
- Roberts, S., Keers, R., Lester, K. J., Coleman, J. R. I., Breen, G., Arendt, K., Blatter-Meunier, J., Cooper, P., Creswell, C., Fjermestad, K., Havik, O. E., Herren, C., Hogendoorn, S. M., Hudson, J. L., Krause, K., Lyneham, H. J., Morris, T., Nauta, M., Rapee, R. M., Rey, Y. ... Wong, C. C. Y. (2015). HPA axis related genes and response to psychological therapies: Genetics and epigenetics. *Depression and Anxiety*, 32(12), 861-870.
- Roberts, S., Lester, K. J., Hudson, J. L., Rapee, R. M., Creswell, C., Cooper, P. J., Thirlwall, K. J., Coleman, J. R. I., Breen, G., Wong, C. C. Y. ve Eley, T. C. (2014). Serotonin transporter methylation and response to cognitive behaviour therapy in children with anxiety disorders. *Translational Psychiatry*, 4(9), e444.
- Rosa, A., Picchioni, M. M., Kalidindi, S., Loat, C. S., Knight, J., Touloupoulou, T., Vonk, R., van der Schot, A. C., Nolen, W., Kahn, R. S., McGuffin, P., Murray, R. M. ve Craig, I. W. (2007). Differential methylation of the X-chromosome is a possible source of discordance for bipolar disorder female monozygotic twins. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147(4), 459-462.
- Roy, A., Hodgkinson, C. A., DeLuca, V., Goldman, D. ve Enoch, M. A. (2012). Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior. *Journal of Psychiatric Research*, 46(1), 72-79.
- Smoller, J. W., Andreassen, O. A., Edenberg, H. J., Faraone, S. V., Glatt, S. J. ve Kendler, K. S. (2019). Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Molecular Psychiatry*, 24(3), 409-420.
- Stricker, S. H., Köferle, A. ve Beck, S. (2017). From profiles to function in epigenomics. *Nature Reviews Genetics*, 18(1), 51-66.
- Turecki, G., Ernst, C., Jollant, F., Labonté, B. ve Mechawar, N. (2012). The neurodevelopmental origins of suicidal behavior. *Trends in Neurosciences*, 35(1), 14-23.
- Tyrka, A. R., Price, L. H., Marsit, C., Walters, O. C. ve Carpenter, L. L. (2012). Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: Preliminary findings in healthy adults. *PLoS One*, 7(1), e30148.
- Unternaehr, E., Luers, P., Mill, J., Dempster, E., Meyer, A. H., Staehli, S., Lieb, R., Hellhammer, D. H. ve Melschmidt, G. (2012). Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR, BDNF)

- after acute psychosocial stress. *Translational Psychiatry*, 2(8), e150-e150.
- Wang, Q., Shelton, R. C. ve Dwivedi, Y. (2018). Interaction between early-life stress and FKBP5 gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 225, 422-428.
- Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Desarnaud, F., Makotkine, I., Lehrner, A. L., Koch, E., Flory, J. D., Buxbaum, J. D., Meaney, M. J. ve Bierer, L. M. (2013). Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 118.
- Yehuda, R., Flory, J. D., Bierer, L. M., Henn-Haase, C., Lehrner, A., Desarnaud, F., Makotkine, I., Daskalakis, N. P., Marmar, C. R. ve Meaney, M. J. (2015). Lower methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of veterans with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 77(4), 356-364.
- Yehuda, R., Golier, J. A., Yang, R. K. ve Tischler, L. (2004). Enhanced sensitivity to glucocorticoids in peripheral mononuclear leukocytes in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 55(11), 1110-1116.
- Zannas, A. S., Wiechmann, T., Gassen, N. C. ve Binder, E. B. (2016). Gene–stress–epigenetic regulation of FKBP5: Clinical and translational implications. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 261-274.