

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnsersiyon\Delesyon Polimorfizmi Major Depresyon Hastalığıyla İlişkilidir

Murat KARA^{a1}, Bilge KARA², Deniz EROL³, Hüseyin YÜCE¹, Murad ATMACA⁴, İbrahim TEKEDERELİ⁵

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Harpur Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Elazığ, Türkiye

³Fırat Üniversitesi, Elazığ Sağlık Yüksek Okulu, Elazığ, Türkiye

⁴Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

⁵İnönü Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Major depresyon toplumda sıkça karşılaşılan bir psikiyatrik bozukluktur. Birçok faktör suçlanmakla birlikte etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu çalışmamızda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) insersiyon (I)\delesyon (D) polimorfizmi ile major depresyon arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Yüzotuzüç hasta 119 sağlıklı bireyden elde edilen DNA'lar polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile analiz edildi.

Bulgular: Anjiyotensin dönüştürücü enzim insersiyon/delesyon genotipleri ($p<0,05$) ve allel sıklıkları ($p=0,011$) ile major depresyon arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Sonuç: ADE I/D polimorfizminin major depresyon hastalığının etyolojisinde rol aldığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Major depresyon, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, Polimorfizm

ABSTRACT

The Insertion\Deletion Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme is Associated with Major Depression

Objective: Major depression is a relatively common psychiatric disorder. The etiology remains to be elucidated. In this study, we investigated the relationship between major depression and the insertion\deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene.

Materials and Methods: The DNAs from patients ($n=133$) and healthy volunteers ($n=119$) were analysed by polymerase chain reaction (PCR).

Results: The genotype ($p<0,05$) and allele ($p=0,011$) frequencies were statistically significant.

Conclusion: We suggest that the insertion\deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme is associated with major depression.

Key Words: Major depression, Angiotensin Converting Enzyme, Polymorphis

Major depresyon, yetişkin popülasyonunda % 5 sıklıkta görülen, yaşam boyu prevalansı % 15, insidansı ise birinci basamak hastalarda % 10 ve yatan hastalarda % 15 olan yaygın bir duygu-durum bozukluğudur (1). Etiyolojisinde beyinde görev alan 5- hidroksitriptamin (5-HT, serotonin), dopamine ve noradrenalin gibi birçok nörotransmitter suçlansa da hastalığın biyolojik temelleri tam olarak bilinmemektedir (2). Bazı sosyal faktörlerin (erken yaşlarda karşılaşılan suistimler, ebeveynler tarafından ihmal edilme gibi) önemli olduğu gösterilse de gittikçe artan sayıdaki kanıtlar, genetik faktörlerin % 30-50 oranında hastalığa yakalanma riskini artırdığı bildirilmiştir (3). Çeşitli genetik çalışmalarda bazı genlerin polimorfik allellerinin hastalığa yatkınlığı artırdıkları ileri sürülmüştür (4-7).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), renin-anjiyotensin sisteminde görev alan önemli bir enzimdir. Anjiyotensin I'den anjiyotensin II oluşumunu katalizler. Dolaşım sisteminde anjiyotensin II'nin rolü yoğun olarak incelenmiştir ancak her organın kendi parakrin benzeri bir renin anjiyotensin sisteminin ve bu sistemin organa spesifik görevlerinin olduğu ortaya konmuştur (8). Beyinde de asetilkolin salınımını baskıladığı (9) ayrıca ağrı iletimi ve duyguların düzenlenmesi gibi merkezi sinir sistemi işlevlerinde görev alan bir nörotransmitter ailesi olan nörokininlerin yıkılmasını da katalizlediği bildirilmiştir (10). ADE geninin insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi 287 baz çifti (bç) boyutundaki bir DNA parçasının varlığı veya yokluğu ile belirlenmiştir. D allelinin varlığı daha yüksek ADE seviyeleri ve dolayısıyla daha fazla dopamin gibi nörot-

^a Yazışma Adresi: Dr. Murat KARA, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilimdalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0 424 2333555

e-mail: drmuratkara@hotmail.com

*Bu çalışma 43. Ulusal Psikiyatri Kongresi & Şizofreni Sempozyumu (23-27 Ekim 2007, İstanbul, Türkiye)'da sunulmuştur.

ransmitterlerin yıkımı anlamına gelmektedir.

Bu çalışmamızda Elazığ ili ve çevresinde yaşayan bir grup major depresyonlu hastada ADE I/D polimorfizmi ile major depresyon arasındaki ilişkiyi inceledik.

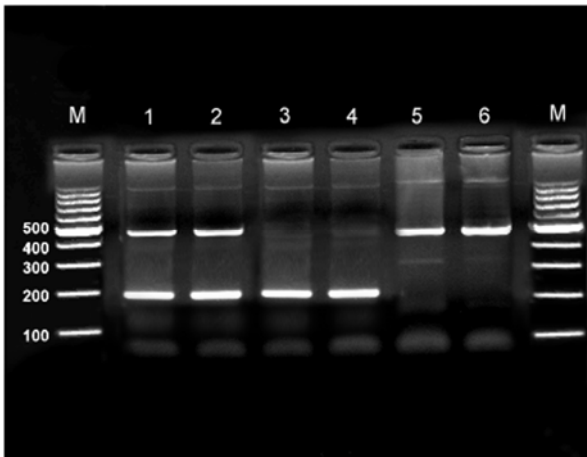
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra Psikiyatri Ana Bilimdalı tarafından Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV) kriterlerine göre major depresyon tanısı konmuş hasta ve tamamen sağlıklı gönüllü bireylerden oluşan kontrol grubunda çalışılmıştır. Hasta grubunda 133 kontrol grubunda ise 119 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Buna göre, hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden DNA izolasyonu için EDTA'lı tüplere 3-4 cc venöz kan alındı. Alınan kanlardan Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı laboratuvarında standart metodlarla DNA izolasyonu yapıldı ve kullanılıncaya kadar -20 °C'de saklandı. ADE genindeki I/D polimorfizmi için,

Sense: 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'

Antisense: 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'

Primerleri kullanılarak ilgili bölge PCR yöntemi ile çoğaltıldı. % 2'lik agaroz jelde yürütülen ampikonlar UV ışık yardımıyla görüntüldü. Buna göre; 490 bp DNA parçasını içeren PCR ürünü, II genotipi (insersiyon/insersiyon), 190 bp içeren DNA parçasını PCR ürünü, DD genotipi (delesyon/delesyon), 490 bp ve 190 bp'ni birlikte içeren PCR ürünü ise ID genotipi (insersiyon/delesyon) olarak değerlendirildi (Resim 1).



Resim 1. ADE gen polimorfizm için agaroz jel görüntüsü: M-100 bp'lik DNA boyut markırı, Sütun 1-2; I/D, 3-4; DD, 5-6; II genotipe ait PCR ürünü

Homozigot D/D genotipi örnekler insersiyona özgü dizileri tespit edebilen özel primerlerle ikinci bir PCR analizi yapıldı. İkinci PCR işleminde kullanılan primer dizisi aşağıdaki gibidir.

Sense: 5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC 3',

Antisense: 5' TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA 3'

PCR ürünleri % 2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütüldükten sonra UV ışık altında görüntüldü. D alleli için 190 bp, I alleli için 270 bp DNA parçaları gözlemlendi.

Sonuçlar Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile istatistiksel analize tabi tutuldu ve 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin sayısı ve yaşları tablo 1'de özetlenmiştir. Kontrol grubunda 66 erkek ve 53 kadının yaş ortalamaları sırasıyla 33,23 ve 36,10 olan hasta grubunda ise 40 erkek ve 93 kadının yaş ortalamaları sırasıyla 43,39 ve 40,08 hesaplanmıştır (Tablo 1). Gruplar arasında genotip dağılımının farklılık gösterdiği ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p<0.05). Ayrıca allel frekansları incelendiğinde hasta grubunda I alleli frekansının anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.011) (Tablo 2).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin demografik özellikleri

	Erkek (Ortalama yaş ± SD)	Kadın (Ortalama yaş ± SD)	Toplam
Kontrol Grubu	66 (33.23 ± 18.880)	53 (36.10 ± 15.832)	119
Hasta Grubu	40 (43.39 ± 11.996)	93 (40.08 ± 13.533)	133

Tablo 2. Gruplara göre genotip dağılımı

	ADE Genotip Sıklıkları*			ADE Allel Sıklıkları**	
	D/D (%)	I/D (%)	II (%)	D Alleli (%)	I Alleli (%)
Kontrol Grubu	80(67,2)	34(28,6)	5(4,2)	194(81,51)	44(18,49)
Hasta Grubu	70(52,6)	51(38,3)	12(9)	191(71,80)	75(28,20)

* p<0,05 ** p>0,011

TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda ADE I/D polimorfizminin major depresyon tanısı alan hastaların daha yüksek oranda I alleli taşıdığı tespit edilmiş ve I allelinin etyopatogeneze, en azından kısmen, bir rol oynadığı düşünülmüştür. ADE'nin dolaşım sisteminde yaptığı görevler iyi bilinmektedir. ADE ayrıca beyinde değişik bölgelerde farklı miktarlarda üretilmektedir (11). Santral sinir sisteminde ADE, P maddesi (Substance P) gibi nöropeptitlerin yıkımında rol oynar (12). P maddesinin inhibisyonu ile antidepresan etki elde edilmiştir (13). Quinapril ile ADE inhibisyonu yapıldığında beynin 19

bölgesinin 9'unda vazopressin miktarının azaldığı saptanmış ve ADE'nin beyinde vazopressin miktarını düzenleyici bir görevinin olduğu ileri sürülmüştür (14). Vazopressinin V1B reseptörleri aracılığıyla depresyona neden olduğu bildirilmiştir (15).

ADE'nin I/D polimorfizmi ile ADE seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve I alleli taşıyan bireylerin daha düşük plazma ADE seviyelerine sahip oldukları tespit edilmiştir (16). Bu polimorfizmin bazı kardiyovasküler hastalıklar ve renal patolojiler (17), çeşitli kanser tipleri (18, 19) ile de ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca Alzheimer gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıklar ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. ADE I/D polimorfizmi ile major depresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çin'li hastalarla yapılan bir çalışmada hastalar ve kontrol grubu arasında I/D polimorfizmi açısından bir ilişki bulunamamış ancak yapılan meta-analiz

sonucunda polimorfizmin bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (20). Bir başka çalışmada I/D polimorfizminin erken yaşlarda başlayan major depresyon ile ilişkili olduğu ancak bunun cinsiyet ile alakalı bulunduğu bildirilmiştir (1). Türkiye'de yapılan bir çalışmada depresyon ile ADE I/D polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (21). Bizim çalışmamızda da ADE I/D polimorfizmi ile depresyon arasındaki ilişki vurgulandı ancak bu ilişkinin enzim aktivitesinin daha az olduğu I alleli varlığında daha kuvvetli olduğu belirlendi.

Sonuç olarak bulgularımız, ADE I/D polimorfizminin major depresyonla ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin I allelinin daha düşük ADE aktivitesine yol açması nedeniyle P maddesinin daha az yıkılacağı ve ayrıca vazopressin miktarının azalacağı böylece depresyona yatkınlığın artacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stewart JA, Kampman O, Huuhka M, et al. ACE polymorphism and response to electroconvulsive therapy in major depression. *Neurosci Lett* 2009; 458: 122-25.
2. Saab YB, Gard PR, Yeoman MS, Mfarrej B, El-Moalem H, Ingram MJ. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1113-18.
3. Elliott R, Zahn R, Deakin JF, Anderson IM. Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 153-82.
4. Szczepankiewicz A, Leszczynska-Rodziewicz A, Pawlak J, et al. Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with major depression and predominance of depression in the course of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 134: 138-44.
5. Sun RF, Zhu YS, Kuang WJ, Liu Y, Li SB. The G-712A polymorphism of brain-derived neurotrophic factor is associated with major depression but not schizophrenia. *Neurosci Lett* 2011; 489: 34-7.
6. Pattarachotanan N, Sritharathikhun T, Suttirat S, Tencomnao T. Association of C/T polymorphism in intron 14 of the dopamine transporter gene (rs40184) with major depression in a northeastern Thai population. *Genet Mol Res* 2010; 9: 565-72.
7. Cerri AP, Arosio B, Viazzoli C, Confalonieri R, Vergani C, Annoni G. The -308 (G/A) single nucleotide polymorphism in the TNF-alpha gene and the risk of major depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 219-23.
8. Kehoe PG, Miners S, Love S. Angiotensins in Alzheimer's disease - friend or foe? *Trends Neurosci* 2009; 32: 619-28.
9. Barnes JM, Barnes NM, Costall B, et al. Angiotensin II inhibits acetylcholine release from human temporal cortex: implications for cognition. *Brain Res* 1990; 507: 341-43.
10. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witteman JC. ACE polymorphisms. *Circ Res* 2006; 98: 1123-33.
11. Mendelsohn FA, Hutchinson JS, Csicsmann J. Angiotensin converting enzyme in the brain of spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1980; 7: 551-54.
12. Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, et al. Influence of a functional polymorphism within the angiotensin I-converting enzyme gene on partial sleep deprivation in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2003; 339: 223-26.
13. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998; 281: 1640-45.
14. Muders F, Elsner D, Jandeleit K, et al. Chronic ACE inhibition by quinapril modulates central vasopressinergic system. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 575-81.
15. Madaan V, Wilson DR. Neuropeptides: relevance in treatment of depression and anxiety disorders. *Drug News Perspect* 2009; 22: 319-24.
16. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 197-205.
17. Rudnicki M, Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 463-76.
18. Liu SY, Sima X, Wang CH, Gao M. The association between ACE polymorphism and risk of colorectal cancer in a Chinese population. *Clin Biochem* 2011; 44: 1223-26.
19. Lukic S, Nikolic A, Alempijevic T, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Surg* 2011; 28: 258-62.
20. Wu Y, Wang X, Shen X, Tan Z, Yuan Y. The I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene in major depressive disorder and therapeutic outcome: A case-control study and meta-analysis. *J Affect Disord* 2012; 136: 971-78.
21. Özen NE, Koçak OM, Doğru T, Sayın DB. Anjiotensin dönüştürücü enzim polimorfizminin anksiyete ve depresyon düzeyine etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2009; 10: 181-86.

Gönderilme Tarihi: 06.06.2012