

Tuğba Mentеше Babayiğit¹, Güvem Gümüş Akay², Ayşe Gökçe Erman³, Gökçe Yağmur Efendi¹, Merve Çıkılı Uytun¹, Esra Yürümez¹, Birim Günay Kılıç¹, Didem Behice Öztop¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D., Ankara; Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara; Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Merkezi (NÖROM), Ankara

³Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara; Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Temel Biyoteknoloji A.D., Ankara

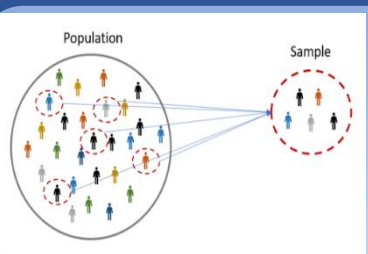
Giriş

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), yaşamın ilk yıllarında başlayan, sosyal ilişki ve iletişimde zorluklar, tekrarlayıcı davranış ve kısıtlı ilgi alanları ile kendini gösteren nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Otizmlili bireylerin; heterojen fenotip özellikleri ile nöroanatomi çalışmalarda oldukça farklı beyin bölgelerinde tutulumların gösterilmesi; OSB'nin tüm vücutta eksprese olan metabolik yolları içeren ve gelişimsel süreç boyunca genetik ve çevresel risk etmenleriyle etkileşerek farklı patofizyolojik ve klinik sonuçlara neden olabilen bir "tüm vücut bozukluğu" olduğu hipotezini doğurmuştur (1). Bu hipoteze dayanarak; beyin dokusunun ve miyelinin önemli bir bileşeni olan, hücresel düzeyde ise sinaptogenezde, aksonal plastisitede, nöroproteksiyonda ve glial hücrelerin çoğalmasında rolü olan kolesterol metabolizması önemli bir araştırma odağı haline gelmiştir. NR1H2 geni, nöronal gelişimde önemli rolü olan beyin kolesterol metabolizmasında merkezi bir rol oynayan Liver X Reseptör Beta (LXRb) proteinini kodlamaktadır ve çalışmalarda nöropsikiyatrik süreçlerle ilişkisi gösterilmiştir (2). Ancak bu proteinin OSB ile ilişkisi sadece hayvan çalışmalarında araştırılmış olup, bulgular LXRb'nin otizmdeki olası patofizyolojik rolünü (3) ve son yıllarda biyomedikal çalışmalarda sıkça kullanılan LXRb agonistlerinin otizmde terapötik bir araç olabileceğini (4) ortaya koymuştur.

Amaç

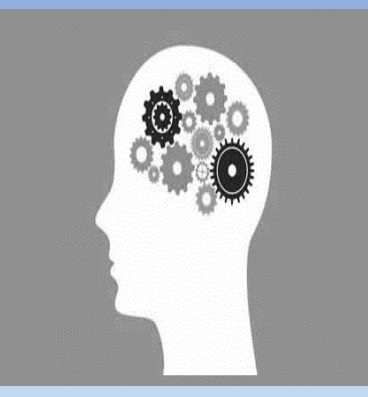
Bu çalışmada daha önce nöropsikiyatrik hastalıklarda araştırılmış ve NR1H2 geninin regülatör bölgesinde bulunması nedeniyle genin ifadesini etkilediği düşünülen rs2695121 tek nükleotid polimorfizmi ile OSB arasındaki olası ilişki ilk defa araştırılmıştır.

Yöntem



KATILIMCILAR (N:121)

- 69 OSB tanılı çocuk (E:53 K:16)
- 52 sağlıklı çocuk (E:32 K:20)



PSIKİYATRİK DEĞERLENDİRME

- Ayrıntılı sosyodemografik ve tıbbi öykü
 - Psikiyatrik muayene
 - OSB grubunda hastalık şiddetini ve belirti düzeyini belirlemek üzere;
1. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)
 2. Otistik Davranışları Değerlendirme Listesi (ABC)
 3. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği (TEDÖ)



SNP ANALİZİ

- PCR-RFLP yöntemi

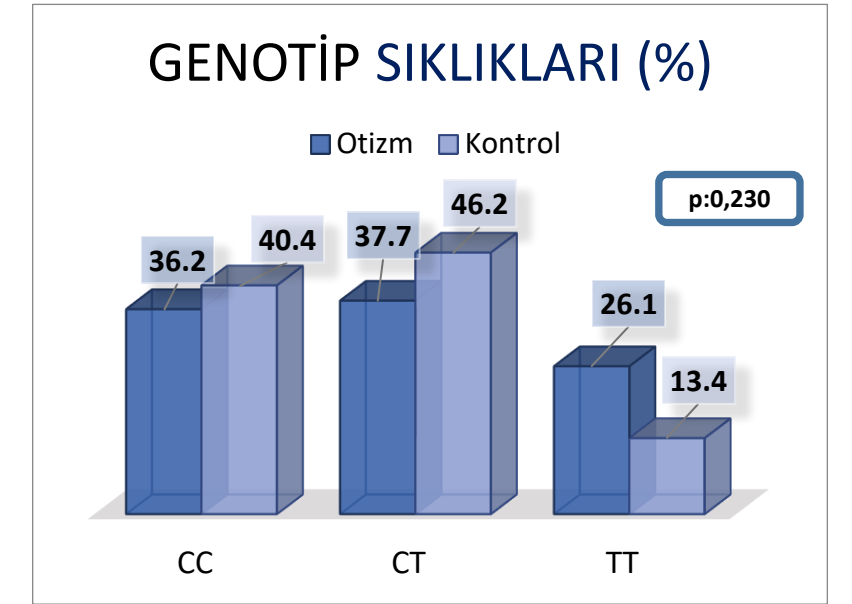
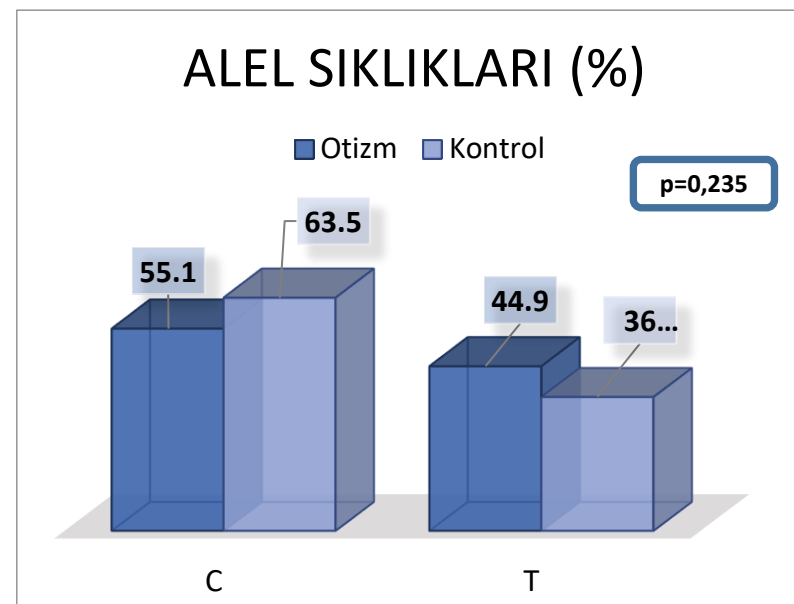


İSTATİSTİKSEL ANALİZ

- SPSS 23.0
- Ki-Kare / Fisher'in Exact Testi

Bulgular

- Her iki grubun yaş ortalaması benzer bulunmuştur (OSB: 7,1 Kontrol: 8 p:0,436).
- Her iki grubun cinsiyet dağılımları benzer bulunmuştur. (p:0,069)
- Her iki grup sosyodemografik veriler açısından benzer bulunmuştur.
- Alel sıklıklarının her iki grupta benzer olduğu bulunmuştur (P=0,235).
- İki grup arasında genotip sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (P=0,230).



- OSB grubunda yapılan ölçek değerlendirmelerinde belirti alanları ve hastalık şiddeti ile rs2695121 arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p>0,05).

ÖLÇEKLER	GENOTİP SIKLIKLARI (%)			df	Chi-Square	p
	CC	CT	TT			
ÇODÖ	40,3	38,4	41,4	1	2,563	0,109
ABC	55,3	51,9	54,7	1	0,175	0,676
TEDÖ	29,8	26,9	29,0	1	0,329	0,566

ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği

ABC: Otistik Davranışları Değerlendirme Listesi

TEDÖ: Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği

Sonuç

Ön sonuçlarımız daha önceden nörodejeneratif süreçlerle ilişkisi gösterilmiş NR1H2 geni rs2695121 polimorfizminin OSB gelişimi veya ilerlemesi için bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir. LXRb'nin OSB'deki olası rolünü aydınlatmak üzere NR1H2 geninde mevcut diğer işlevsel SNPLeri ve serum LXRb ligand seviyelerini geniş örnekleme değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmalarımız devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Schengrund, C. L., Ali-Rahmani, F., Ramer, J. C. 2012. 'Cholesterol, GM1, and autism', Neurochemical research, 37(6), 1201-1207.
2. Peng, Z., Deng, B., Jia, J., Hou, W., Hu, S., Deng, J., Lin, W., Hou, L. Sang, H. 2018. 'Liver X receptor β in the hippocampus: A potential novel target for the treatment of major depressive disorder?', Neuropharmacology, 135, 514-528.
3. Cai, Y., Tang, X., Chen, X., Li, X., Wang, Y., Bao, X., Wang, L., Sun, D., Zhao, J., Xing, Y., Warner, M. 2018. 'Liver X receptor β regulates the development of the dentate gyrus and autistic-like behavior in the mouse', Proceedings of the National Academy of Sciences, 115(12), E2725-E2733.
4. Fan, X., Cai, Y., Zhong, H., Li, X., Xiao, R., Wang, L. 2019. 'The liver X receptor agonist TO901317 ameliorates behavioral deficits in two mouse models of autism', Frontiers in cellular neuroscience, 13, 213.

Bu bildiri TÜBİTAK 1002 Hızlı Destek Programı kapsamında sürmekte olan 120S827 nolu projenin ön sonuçlarını içermektedir.

Çalışmada kullanılan DNA örnekleri AÜBAUM Biyobankası tarafından sağlanmıştır.