

Şizofreni Hastalarında Shelterin Kompleksi Düzeylerinin Sağlıklı Bireylerle Karşılaştırılması

Comparison of the Levels of Shelterin Complex in Patients with Schizophrenia with that in Healthy Individuals

Serpil Erşan^{1*}, Aydın Kurt²

¹ Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D, Niğde, Türkiye
² Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Niğde, Türkiye

Makale bilgisi

Alındı: 11.06.2020
Revize makale alındı: 14.07.2020
Kabul: 04.08.2020
Online yayım: 05.09.2020

Anahtar kelimeler

Şizofreni
Shelterin kompleksi
Telomerase aktivitesi
Telomere uzunluğu

Özet

On yılı aşkın süredir şizofreni hastalarında telomer uzunluğu (TU) ve telomerase enzimi (TE) aktivitesinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu bilinmesine rağmen, bu hasta grubunda shelterin kompleksi (ŞK) bileşenlerinin seviyesiyle ilgili yapılan çalışma yoktur. Bu çalışma ile TU üzerine düzenleyici işlevi olan ŞK alt ünitelerinin serum seviyelerinin şizofreni hastaları ve sağlıklı bireylerde karşılaştırılması hedeflendi. Çalışmaya tedavi gören 30 şizofreni hastası ile 30 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundan 12 saatlik açlığın ardından kan alındı ve gruplar arasında ŞK alt ünitelerinin [telomer tekrar bağlama faktörü 1 (TRF1), telomer tekrar bağlama faktörü 2 (TRF2), telomerlerin korunması 1 (POT1), telomerase koruyucu protein 1 (TPP1), TRF1 etkileşim faktörü 2 (TIN2) ve baskılayıcı aktivatör protein 1 (RAP1)] seviyeleri karşılaştırıldı. Çalışma sonucunda şizofreni grubunda TRF2, TIN2, TPP1 ve RAP1 seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, TRF1 ve POT1 seviyelerinin ise şizofreni grubunda daha yüksek olduğu tespit edildi. Katılımcıların TRF2, TIN2, TPP1 ve RAP1 seviyeleri arasında olumlu yönde güçlü bir ilişki olduğu, ayrıca hastalık süresi arttıkça TRF2 seviyesinin azaldığı anlaşıldı. Bu çalışma şizofreni hastalarında ŞK alt ünitelerinin seviyesinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Tıpkı TU ve TE aktivitesi gibi, ŞK alt ünitelerinin seviyesinin de bu hasta grubunda daha düşük olması, şizofreni hastalığının patolojisinde, nörodejenerasyon hipotezini destekleyebilecek olası etkenlerden biridir. Bu bulguya dayanarak şizofreni hastalığının erken tanı ve tedavisinde yeni seçenekler göz önünde bulundurulabilir.

Araştırma makalesi

Article info

Received: 11.06.2020
Received in revised form: 14.07.2020
Accepted: 04.08.2020
Available online: 05.09.2020

Keywords

Schizophrenia
Shelterin complex
Telomerase activity
Telomere length

Abstract

Although it is known for more than years that telomere length (TL) and telomerase enzyme (TE) activity are lower in patients with schizophrenia than in healthy individuals, no study has been conducted on the levels of shelterin complex (SC) components in patients with schizophrenia. This study was aimed at comparing the serum levels of subunits of SC which have regulatory function on TL in schizophrenia patients with those in healthy individuals. The study included 30 patients with schizophrenia treated and 30 healthy individuals. Blood samples were taken from the participants in the schizophrenia and control groups after 12 hours of fasting, and the intergroup levels of subunits [telomere repeat binding factor 1 (TRF1), telomere repeat binding factor 2 (TRF2), protection of telomere 1 (POT1), telomerase protection protein 1 (TPP1), TRF1 interaction factor 2 (TIN2) and Repressor activator protein 1 (RAP1)] of SC were compared. At the end of the study, while TRF2, TIN2, TPP1 and RAP1 levels were statistically significantly lower in the schizophrenia group than were those in the control group, TRF1 and POT1 levels were higher in the schizophrenia group than were those in the control group. There was a positive strong relationship between the participants' TRF2, TIN2, TPP1 and RAP1 levels, and the level of TRF2 decreased as the duration of the disease increased. This study is the first study in which the levels of subunits of SC in patients with schizophrenia were investigated. That the levels of subunits of SC just like those of TL and TE activity were lower in patients with schizophrenia is one of the possible factors that may support the neurodegeneration hypothesis in the pathology of disease. Based on this finding, new options can be considered in the early diagnosis and treatment of schizophrenia.

Research article

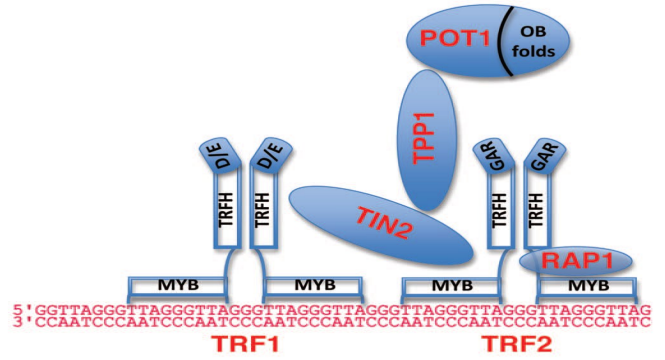
GİRİŞ

Şizofreni toplumda %1 oranında görülen, duygu, düşünce, algı ve davranışsal bozulma belirtileriyle birlikte bilişsel yıkımında ve kronik, görüldüğü, ciddi iş gücü kaybına ve sağlık giderlerinin artmasına sebep olan tekrarlayıcı, kronik ruhsal bir rahatsızlıktır¹. Bilişsel yıkıma bağlı olarak hastaların öz bakımlarında azalma, sosyal ve mesleki işlevselliklerinde bozulma, beklenen yaşam süresinin kısalması gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır². Nörodejenerasyon hipotezi şizofreni hastalığının etyopatogenezini açıklamada ve kronik, tekrarlayıcı ve yıkıma sebep olan doğasını anlamamızda en çok öne çıkan hipotezlerden biridir. Alzheimer hastalığı (AH), parkinson hastalığı, amyotrofik lateral skleroz ve bipolar bozukluk (BB) gibi birçok nöropsikiyatrik hastalığı açıklamada da bu hipoteze başvurulmaktadır³. Nörodejenerasyon modelinde genetik, iç ve dış çevresel faktörlere bağlı olarak

nöronlarda erken hücre hasarı ve hücre ölümünün tetiklendiği düşünülmektedir ⁴.

Telomerler kromozomların uç kısımlarında bulunan guaninden zengin, tekrarlayan amino asit dizilerinden (insanda TTAGGG) oluşan DNA uzantıları olup, hücre DNA'sını yıkıcı etkilere karşı korumakla ve bu yolla genomik içeriğin devamlılığını sağlamakla görevlidir ⁵. Telomerler tekrarlayan hücre çoğalması ya da bölünmesiyle zaman içinde kısalırlar ve telomer boyu belli bir seviyeye kadar kıaldığında hücre yaşlanması (senesens) ve hücre ölümü (apoptoz) tetiklenir ^{6,7}. Telomeraz enzimi (TE) ise eşey hücreleri, kök hücreleri ve kanser hücrelerinde telomer oluşumuna katkı sağlayan bir enzimdir. Günümüzde telomer uzunluğu (TU), yaşlanmanın en önemli belirleyicilerinden biridir. Hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalarda telomer boyu kıaldıkça yaşam süresinin de kıaldığı gösterilmiştir ⁸. Her ne kadar, TU'nun fazla olması yaşlanmayı geciktirici ve kronik hastalıklara karşı koruyucu olsa da, TU'nun ya da TE aktivitesinin kontrolsüz bir şekilde artması sonucu kanser eğiliminin arttığı da bilinmektedir. Çalışmalarda, kanser hücrelerinin %80'inden fazlasında TE aktivitesinde aşırı ve kontrolsüz bir artışa bağlı olarak TU üzerindeki denetimin ortadan kalktığı gösterilmiştir ⁹. Bundan dolayı TU ve TE aktivitesi üzerindeki kontrol kritik öneme sahiptir.

Shelterin kompleksi (ŞK, Telosom kompleksi), telomer tekrar bağlama faktörü 1 (TRF1), telomer tekrar bağlama faktörü 2 (TRF2), telomerlerin korunması 1 (POT1), telomeraz koruyucu protein 1 (TPP1), TRF1 etkileşim faktörü 2 (TIN2) ve baskılayıcı aktivatör protein 1 (RAP1) olmak üzere 6 alt ünitelerden oluşan bir protein kompleksi olup insanda TU ve TE aktivitesini kontrol eden temel yapıdır ¹⁰. ŞK, telomer ve TE'ye bağlanarak, DNA hasar cevabını tetikleyen farklı enzimleri inhibe ederek, DNA'da hasar sinyalini uyararak ve DNA'nın çift zincirli yapısını bozmaya yönelik yolları tamir eden yolları bloke ederek ve telomerdeki aşırı kopmaları engelleyerek TU üzerinde düzenleyici etki gösterir ^{11,12}. Alt ünitelerden TRF1 ve TRF2 telomerin çift zincirli kısmına bağlanırken, POT1 ise telomerin tek zincirli G uzantısına bağlanır. TPP1 ve TIN2 aracı proteinler olup telomere direkt olarak bağlanmazlar. TIN2 telomerin çift zincirli ve tek zincirli kısımlarına bağlanan alt üniteler arasında köprü görevi görürken, TPP1 bir ucuyla POT1'e bağlıyken diğer ucuyla da TIN2'ye bağlıdır ⁵. RAP1 alt ünitesi ise TRF2'ye bağlanır ¹³ (Bkz. Şekil 1). ŞK telomerik kromatini kompakt küresel yapılara dönüştürür.



Şekil 1. ŞK' in telomerik DNA üzerindeki şematik gösterimi ⁹.

ŞK alt birimleri ile telomerik DNA arasında spesifik protein-protein ve protein-DNA etkileşimleri yoluyla in vivo olarak kompakt kromatin yapıları oluşturur. Telomerik kromatinin sıkıştırılması, DDR (DNA tamir mekanizmaları)'nın erişilebilirliğini sınırlandırarak kromozom uçlarını uygun olmayan DDR sinyallerinden korur. Bu şekilde kromozom uçlarındaki telomerler, ŞK tarafından DNA hasar cevabına (DDR) karşı korunur ¹⁴.

Son yıllarda gerek diabetes mellitus (DM) ¹⁵ ve hipertansiyon (HT) ¹⁶ gibi kronik nitelikli fiziksel hastalıklarda, gerekse nörodejenerasyonla seyreden hastalıklarda TU'nun sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Forero ve arkadaşlarının Alzheimer hastalarında TU'yu değerlendirdikleri, 860 Alzheimer hastasının dahil edildiği 13 çalışmanın meta-analizinde, Alzheimer Hastalığı (AH) olan bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre TU'nun anlamlı düzeyde daha kısa olduğu gösterilmiştir ¹⁷. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda, şizofrenide hücre ve organizma düzeyinde erken yaşlanma olduğunu destekler nitelikte, DM ve HT gibi hastalıkların ve bilişsel yıkımın bu hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıktığı ⁴, topluma göre beklenen yaşam süresinin 10-25 yıl daha az olduğu ve ölüm oranlarının 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir ¹⁸. Tüm bu gelişmelerin sonucunda, 10 yılı aşkın süredir şizofreni hastalığında TU ve TE aktivitesini değerlendiren çalışmalar yapılmaya başlanmıştır ¹⁹.

Literatür araştırmalarımızda şizofreni hastalarında ŞK ve alt ünitelerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlayamadık. ŞK özellikle kromozom uçlarını DNA tamir mekanizmalarına karşı güçlü bir şekilde koruduğu için, bu korumaya aracılık eden ŞK alt ünitelerinin düzeyleri azaldığında TU'nun da azalacağı ve hücre yaşlanması ve ölümüne yatkınlığın artacağı öngörülebilir. Bu çalışmada şizofreni hastalarında ŞK alt ünitelerinin düzeyini sağlıklı bireyler ile karşılaştırarak

sosyodemografik ve hastalık verilerinin bu süreçteki rolünü incelemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOT

Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma için Niğde Üniversitesi Rektörlüğü Etik Kurulundan 01.06.2020 tarih ve 2020/5-24 karar no ile onay alındı. Çalışmanın Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılabilmesi için gerekli sözlü ve yazılı izinler hastane yönetiminden alındı. Bu çalışmada yapılan tüm uygulamalar, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne ve daha sonraki düzeltmelerine veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun yapılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hasta ve kontrol grubuna çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verildi. Yazılı ve sözlü izin alındı, bilgilendirilmiş onay formu imzalatıldı. Çalışmaya katılan hastalardan vasisi olanların vasilerinden de sözlü ve yazılı onay alındı.

Çalışma grubu

Araştırmada Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğinde ayaktan takip ve tedavileri yapılan, şizofreni tanısı olan, 18 yaş ve üzeri 30 birey ile hasta grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna ise 18 yaş ve üzeri ve herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik hastalığı bulunmayan 30 sağlıklı birey dâhil edildi.

Dışlama kriterleri

1. Hasta grubunda komorbid psikiyatrik hastalık olması, 2. Mental retardasyon ve/veya yaygın gelişimsel bozukluk bulunması, 3. AH, diğer demanslar, Parkinson Hastalığı ve Huntington Hastalığı gibi nörolojik hastalıkların olması, 4. DM ve HT gibi sistemik hastalıkların olması, 5. Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu olması, 6. Aktif veya geçirilmiş kanser öyküsü olması, 7. Kontrol grubu için herhangi bir psikiyatrik hastalık olması, 8. Gebelik ve emzirme döneminde olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Veri toplama araçları

Hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik ve hastalıkla ilgili bilgilerini toplamak için çalışmanın araştırmacıları tarafından hazırlanan veri formu kullanıldı. Bu formda hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımı, hastalık süresi, hastalık tipi, hasta grubunun PANSS (pozitif ve negatif sendrom ölçeği) puanları, kullandığı ilaçlar ve sistemik hastalıkları gibi sosyodemografik ve hastalık verileri ile ŞK bileşenlerinin serum seviyesi bulunmaktadır. Hastalık şiddetini değerlendirmek

için 30 maddeden oluşan 5'li likert tipi bir ölçek olan PANSS ölçeği kullanıldı. Bu ölçeğin Türkiye için geçerlik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır

20

ŞK alt ünitelerinin enzyne-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi kullanılarak belirlenmesi

Çalışmaya katılan tüm kişilerin ayrıntılı psikiyatrik muayenesi yapıldı. Hastalara şizofreni tanısı DSM-5 tanı kriterlerine göre hastanın psikiyatrik muayenesi, yakınlarından alınan hikâye ve hastane kayıtlarının incelenmesi sonucu konuldu. Hastalardan ve kontrol grubundan 12 saatlik bir açlığın ardından periferik kan alındı ve bu hastaların ŞK alt ünitelerinin (TRF1, TRF2, POT1, TIN2, RAP1, TPP1) serum seviyelerine bakıldı. ŞK alt ünitelerinin seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü. Elde edilen veriler şizofreni hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi İstatistik Programının 22. versiyonu (SPSS) ile yapıldı. Verilerin normal dağılımına uygunluğu incelenirken bağımlı değişkenlerin çarpıklık ve basıklık değerleri ile histogram grafiği kontrol edilmiştir. Varyansların homojenliği varsayımı için Levene testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uyan TRF1 ve POT1'in serum seviyelerini karşılaştırmak için bağımsız gruplar t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan (TRF2, RAP1, TIN2 ve TPP1) diğer alt üniteler için bağımsız örneklemeler Mann-Whitney U testi uygulandı. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Araştırmada veriler arasındaki farkın anlamlılık düzeyi (p değeri) 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışma grubuna ait demografik ve klinik veriler

Çalışmaya katılan şizofreni hastaların yaş ortalaması 43.50 ± 13.83 ve 12'si (%40) kadıncan, kontrol grubunun yaş ortalaması 41.47 ± 11.28 ve 14'ü (%46.7) kadındı. Hasta ve kontrol grupları yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı bakımından benzer dağılım göstermekteydi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1).

Hasta grubunda ortalama hastalık süresi 16.83 ± 10.02 'ti. Hastaların PANSS total puan ortalaması 51.48 ± 17.05 'ti. Hastaların kullandıkları antipsikotik ilaçların ortalama klorpromazin eşdeğer dozu 399.7 ± 176.6 idi (Tablo 2).

Tablo 1. Grupların sosyodemografik verileri

| Grup | Yaş | Cinsiyet | | Sigara kullanımı | |
|----------------|-------------|------------|------------|------------------|------------|
| | Ort ± Ss | Kadın | Erkek | Var | Yok |
| Hasta (n=30) | 43.50±13.83 | 12 (%40) | 18 (%60) | 16 (%53.3) | 14 (%46.7) |
| Kontrol (n=30) | 41.47±11.28 | 14 (%46.7) | 16 (%53.3) | 15 (%50) | 15 (%50) |
| p | 0.589 | 0.602 | | 0.796 | |

n- hasta sayısı, ss- standart sapma, ort-ortalama, %- yüzde, PANSS- pozitif ve negatif sendrom ölççeği

Tablo 2. Hasta grubunun hastalık ve tedavi verileri

| | Ort. | Ss |
|--------------------------------|---------------------|-------|
| Hastalık süresi (ort±ss) | 16.83 | 10.02 |
| Klorpromazin eşdeğer dozu (mg) | 399.7 | 176.6 |
| PANSS puanı (ort±ss) | Total | 51.48 |
| | Pozitif | 11.41 |
| | Negatif | 15.38 |
| | Genel psikopatoloji | 24.69 |

ŞK alt ünitelerinin ELISA yöntemi sonuçları

Çalışma sonucunda şizofreni grubunda serum ŞK alt ünitelerinden TRF2, TIN2, TPP1 ve RAP1 seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, TRF1 ve POT1 seviyelerinin ise şizofreni grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi. TRF1 seviyesi açısından hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grupların ŞK alt ünitelerinin seviyesine dair ayrıntılı veriler tablo 3'te bildirilmiştir.

Tablo 3. Grupların serum ŞK alt ünitelerinin seviyesinin karşılaştırılması

| ŞK alt üniteleri | Hasta Ort ± Ss | Kontrol Ort ± Ss | t | p |
|------------------|----------------|------------------|--------|---------|
| TRF1 (pg/ml) | 97.69 ± 28.93 | 92.97± 25.51 | 0.670 | 0.505 |
| POT1 (pg/ml) | 291.87± 88.80 | 249.97 ±56.93 | 2.176 | 0.034* |
| | | | z | |
| TRF2 (pg/ml) | 112.00 ±28.26 | 150.18±45.22 | -3.921 | 0.000** |
| TIN2 (ng/ml) | 1.98±1.22 | 2.65±1.48 | -1.912 | 0.027* |
| TPP1 (pg/ml) | 273.30±28.83 | 351.30±124.72 | -3.338 | 0.000** |
| RAP1 (ng/ml) | 12.56 ± 7.14 | 15.73 ± 9.67 | -1.447 | 0.046* |

*p <0.05, **p <0.001

Çalışmada bağımsız değişkenler olan ŞK alt ünitelerinin seviyeleriyle bağımlı değişkenler olan sosyodemografik ve hastalık verileri arasındaki ilişkiyi incelemek için "pearson korelasyon" analizi uygulanmıştır. Katılımcıların TRF2, TIN2, TPP1 ve RAP1 değerleri arasında olumlu yönde güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. ŞK alt ünitelerinin seviyeleri arasındaki ilişkiye dair pearson korelasyon analizi

| | | TRF1 | POT1 | TRF2 | TPP1 | TIN2 | RAP1 | TRF1 | POT1 |
|------|---|--------|--------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|
| TRF1 | r | 1 | -0.151 | -0.118 | -0.050 | -0.188 | -0.109 | 1 | -0.151 |
| | p | --- | 0.249 | 0.367 | 0.704 | 0.151 | 0.405 | --- | 0.249 |
| POT1 | r | -0.151 | 1 | -0.038 | 0.104 | -0.024 | -0.044 | -0.151 | 1 |
| | p | 0.249 | --- | 0.776 | 0.428 | 0.853 | 0.739 | 0.249 | --- |
| TRF2 | r | -0.118 | -0.038 | 1 | 0.776 | 0.612 | 0.669 | -0.118 | -0.038 |
| | p | 0.367 | 0.776 | --- | 0.000** | 0.000** | 0.000** | 0.367 | 0.776 |
| TPP1 | r | -0.050 | 0.104 | 0.776 | 1 | 0.439 | 0.555 | -0.050 | 0.104 |
| | p | 0.704 | 0.428 | 0.000** | --- | 0.000** | 0.000** | 0.704 | 0.428 |
| TIN2 | r | -0.188 | -0.024 | 0.612 | 0.439 | 1 | 0.362 | -0.188 | -0.024 |
| | p | 0.151 | 0.853 | 0.000** | 0.000** | --- | 0.005* | 0.151 | 0.853 |
| RAP1 | r | -0.109 | -0.044 | 0.669 | 0.555 | 0.362 | 1 | -0.109 | -0.044 |
| | p | 0.405 | 0.739 | 0.000** | 0.000** | 0.005* | --- | 0.405 | 0.739 |

TRF1- telomer tekrar bağlama faktörü 1, POT1- telomerlerin korunması 1, TRF2- telomer tekrar bağlama faktörü 2, TPP1- telomeraz koruyucu protein 1, TIN2- TRF1 etkileşim faktörü 2, RAP1- baskılayıcı aktivatör protein 1, r- korelasyon katsayısı, p- anlamlılık düzeyi, *- p <0.05, **- p <0.001

TARTIŞMA

Çalışma sonucunda şizofreni hasta grubunda TRF2, TIN2, TPP1 ve RAP1 seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük çıkmışken, TRF1 ve POT1 seviyesi şizofreni grubunda daha yüksek bulundu. Bu konuyla ilgili literatür incelendiğinde ŞK' in TU ve TE aktivitesinin kontrolünde bir bütün olarak hareket etmediği, ŞK'nin saf bir uyarıcıdan ziyade TU ve TE aktivitesi üzerinde düzenleyici rol oynadığı, uyarıcı ve kısıtlayıcı işlevlerini farklı alt üniteleri aracılığıyla yaptığı görülmektedir^{5,21}. ŞK, ortamda TRF1 veya TRF2 varlığına göre TRF1-TIN2-TPP1-POT1 ya da TRF2-RAP1-TIN2-TPP1-POT1 alt komp-

leksleri şeklinde bulunabilmektedir^{22,23}. TRF1 telomere yüksek oranda bağlandığında TE inaktive ederek TU üzerine kısıtlayıcı etki gösterirken, TRF2 bağlandığında DNA hasarına yol açan enzimleri inaktive ederek telomer yapısını koruyup TU' nu arttırıcı etki göstermektedir. ŞK'nin TU üzerindeki kontrolü temel olarak TRF1 ve TRF2' in bu zıt yönlü etkileri aracılığıyla sağlandığı düşünülmektedir¹². Çalışmada, şizofreni grubunda hem TRF2 seviyesinin daha düşük olması, hem de TRF1 seviyesinin daha yüksek çıkması, şizofreni grubunda TU'nun ve TE aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre azaldığını düşündürülebilir ve daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyusmaktadır^{19,24-30}. Ayrıca bir meta-analiz çalışmasında da,

şizofreni tanısının yaş, cinsiyet, sigara kullanımı gibi diğer bütün faktörlerden daha fazla telomer boyu kısalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir²⁹. Bununla birlikte daha az sayıda çalışma sonuçları şizofreni ve TU arasında bağlantı olmadığını, hatta şizofreni hastalarında TU'un daha fazla olduğunu tespit etmiştir^{31,32}.

Bu çalışmada TRF2'ye benzer şekilde RAP1, TPP1 ve TIN2 seviyelerinin de şizofreni grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü. RAP1 TRF2'ye bağlanıp TRF2'nin etkisini güçlendirerek^{13,33}, TPP1 TE'ye bağlanıp aktivitesini arttırarak³⁴ ve TIN2'de telomerin nükleer matrikse sıkıca bağlanmasını sağlayarak³⁵ TU'yu arttırıcı yönde etki yapmaktadır. Şizofreni grubunda bu 3 alt ünitenin seviyesinin kontrol grubuna göre düşük çıkması da, tıpkı TRF2 seviyesinin düşük olması gibi şizofreni hastalarının TU'nun kontrol grubuna göre daha kısa olmasına yol açabilir.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında POT1 seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. POT1 DNA'nın telomerik tek zincirli G uzantısına bağlanan parçası ve TRF1 ya da TRF2 ile alt kompleks oluşturmasına göre TU üzerine farklı etkisi olduğu gösterilmiştir^{36,37}. POT1 muhtemelen TRF1 ile kompleks oluşturduğunda telomerin 3' ucunun proksimal kısımlarına bağlanarak TE aktivitesinin azalmasına yol açarken, TRF2 ile kompleks oluşturduğunda ise telomerin 3' ucunun distal kısımlarına bağlanarak TE aktivitesini arttırmaktadır³⁸. Çalışmada şizofreni grubunda hem POT1 hem de TRF1 seviyesinin yüksek bulunması, TRF1-TIN2-TPP1-POT1 alt kompleksini aktive ederek, POT1'in TU üzerine kısıtlayıcı etkisini öne çıkardığı şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca POT1, DNA terminaline erişimi azaltarak telomer uzamasını kısıtlar³⁸, TPP1 ise telomer uzamasını teşvik ederek telomeraz işleyişini veya her ikisini arttırır^{34,39}. POT1 yüksekliği sinyal akışının engellenerek zaman içinde hücrelerin dinamik kararsızlığına neden olabilir⁴⁰.

Çalışmada TRF2, RAP1, TIN2 ve TPP1 seviyeleri arasında olumlu yönde güçlü bir bağlantı tespit edilmiştir. ŞK alt bileşenleri arasındaki bu güçlü bağlantı ŞK'nin TU'yu kontrol edebilmek için bir bütün olarak bulunmanın yanında, TRF1 veya TRF2 içeriğine göre farklı alt kompleksler olarak hareket edebildiğini de desteklemektedir^{13,33}. Ayrıca bu 4 alt ünite TU veya TE aktivitesini arttırıcı yönde etki eden alt üniteler olup şizofreni grubunda seviyelerinin düşük çıkması çalışmanın hipoteziyle uyumlu bir bulgudur.

Bu çalışma sonucunda yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı ile ŞK alt üniteleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilme-

miştir. Literatürde şizofreni hastalarında ŞK'yi inceleyen bir çalışma bulunmamasına rağmen, TU ve TE aktivitesi ile sosyodemografik değişkenler arasındaki ilişkiyi inceleyen ve sonuçları çelişkili olan az sayıda çalışma vardır^{28,29,31,41}. Bizim çalışmada hasta sayısının az olması yaş ve TU'yu düzenleyen ŞK alt üniteleri arasında herhangi bir ilişki çıkmamasına yol açmış olabilir.

Hastalık verileriyle ŞK alt üniteleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, hastalık süresi arttıkça TRF2 seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir. Şizofreni hastalarında TU'nun araştırıldığı çalışmada hastalık süresi ile TU arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir⁴². Bu durum psikotik atakların tekrarlayıcı ve kronik doğası sonucu beyin hücrelerinde telomerlerin kısalmasına bağlı olarak, hücre yaşlanması ve hücre ölümü gibi dejeneratif süreçlerin tetiklenmesiyle açıklanabilir⁴². Bu çalışmada hastalık süresinin aksine, hastalık şiddeti ile ŞK alt üniteleri arasında bir ilişki bulunmadığı görüldü. Bu duruma çalışmamızda hasta grubumuzun ayaktan takibi yapılan ve semptom şiddeti düşük olan şizofreni hastalarından oluşması etkili olabilir.

Bu çalışmada hastaların kullandığı antipsikotik ilaçların klorpromazin eşdeğer dozuyla ŞK alt üniteleri arasında bağlantı tespit edilemedi. Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında antipsikotik ilaç kullanımının TU üzerine etkisine dair sonuçlar çelişkilidir^{25,28,41,43}.

Şizofreni hastalarında ŞK alt ünitelerinin ölçüldüğü ilk çalışma olması çalışmayı değerli kılarken, çalışmada bazı kısıtlılıklar vardır. Öncelikle hasta sayısının düşük olması sonuçların anlamlılığını etkilemektedir. Ayrıca, çalışmada hem TU hem de ŞK alt ünitelerinin seviyesine birlikte bakılabilsydi sonuçlar çok daha iyi değerlendirilebilirdi.

SONUÇ

TU ve TE aktivitesini kontrol eden ŞK alt ünitelerinin seviyesinin düşüklüğü, kromozom uçlarını uygun olmayan DDR sinyallerine karşı savunmasız ve sinyal akışının bozulması ile hücrelerin dinamik kararsızlığının göstergesidir⁴⁰. Buna bağlı olarak, çalışma bulgularımız şizofreni hastalığının oluş ve ilerleyiş sürecinde nörodejenerasyon hipotezini desteklemektedir. Bu sonuçlardan yola çıkarak şizofreni hastalığının erken tanı ve tedavisinde yeni alternatifler geliştirilebilir. Gelecekte hasta sayısının yüksek olduğu, uzun süreli ve TU ile ŞK alt ünitelerinin seviyesinin birlikte değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Işık E, Uzbay T. Şizofreni tedavi yaklaşımları ve antipsikotik ilaçlar. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. İstanbul: Golden Medya Baskı, s. 59; 2009.
2. Bora E, Binnur Akdede B, Alptekin K. Neurocognitive impairment in deficit and non-deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 2017;47(14):2401-2413.
3. Stahl SM. 'Stahl'in temel psikofarmakolojisi. Nörobilimsel ve pratik uygulamalar.' İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 298-302; 2012.
4. Okusaga OO. Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress. *Aging Dis.* 2014;5(4):256-262.
5. Oganessian L, Karlseder J. Telomeric armor: the layers of end protection. *Journal of Cell Science.* 2009;122(22):4013-4025.
6. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during aging of human fibroblasts. *Nature.* 1990;345:458-460.
7. Lundblad V, Szostak JW. A mutant with a defect in telomere elongation leads to senescence in yeast. *Cell.* 1989;57:633-643.
8. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet.* 2003;361:393-395.
9. Diotti R, Loayza D. Shelterin complex and associated factors at human telomeres. *Nucleus.* 2011;2(2):119-135.
10. Dikmen G, Mender İ, Doğan P. Telomer disfonksiyonu sonucu görülen hastalıklar. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2008;39:163-167.
11. Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annual Review of Genetics.* 2008;42:301-334.
12. de Lange T. Shelterin-Mediated telomere protection. *Annual Review of Genetics.* 2018;52(1).
13. Li B, Oestreich S, de Lange T. Identification of human Rap1: implications for telomere evolution. *Cell.* 2000;101:471-483.
14. Bandaria JN, Peiwo O, Berk V, Chu S, Yildiz A. Shelterin protects chromosome ends by compacting telomeric chromatin. *Cell.* 2016;164:735-746.
15. Zhao J, Zhu Y, Lin J, Matsuguchi T, Blackburn E, Zhang Y, et al. Short leukocyte telomere length predicts risk of diabetes in American Indians: the Strong Heart Family Study. *Diabetes.* 2014;63:354-362.
16. Tellechea ML, Pirola CJ. The impact of hypertension on leukocyte telomere length: a systematic review and meta-analysis of human studies. *Journal of Human Hypertension.* 2016;31(2):99-105.
17. Forero DA, González-Giraldo Y, López-Quintero C, Castro-Vega LJ, Barreto GE, Perry G. Meta-analysis of telomere length in Alzheimer's disease. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2016;71(8):1069-1073.
18. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2012;25:83-88.
19. Kao HT, Cawthon RM, Delisi LE, Bertisch HC, Ji F, Gordon DP, et al. Rapid telomere erosion in schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2008;13(2):118-119.
20. Kostakoglu AE, Batur S, Tiryaki A. Positive and negative syndrome scale (PANSS) the validity and reliability of the Turkish version. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1999;14(44):23-32.
21. Erdel F, Kratz K, Willcox S, Griffith JD, Greene EC, de Lange T. Telomere recognition and assembly mechanism of mammalian shelterin. *Cell Rep.* 2017;18:41-53.
22. Liu D, O'Connor MS, Qin J, Songyang Z. Telosome, a mammalian telomere-associated complex formed by multiple telomeric proteins. *J. Biol. Chem.* 2004;279:51338-51342.
23. Kim SH, Davalos AR, Heo SJ, Rodier F, Zou Y, Beausejour C, et al. Telomere dysfunction and cell survival: roles for distinct TIN2-containing complexes. *J. Cell. Biol.* 2008;181:447-460.
24. Yu WY, Chang HW, Lin CH, Cho CL. Short telomeres in patients with chronic schizophrenia who show a poor response to treatment. *J. Psychiatry Neurosci.* 2008;33:244-247.
25. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Heaphy CM, Griffith JK, Parellada E, Esmatjes E, et al. Telomere length and pulse pressure in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr. Bull.* 2009;35:437-442.
26. Rao S, Ye N, Hu H, Shen Y, Xu Q. Variants in TERT influencing telomere length are associated with paranoid schizophrenia risk. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* 2016;171(3):317-324.
27. Galletly C, Dhillon VS, Liu D, Balzan RP, Hahn LA, Fenech MF. Shorter telomere length in people with schizophrenia: A preliminary study from Australia. *Schizophrenia Research.* 2017;190:46-51.
28. Rao S, Kota LN, Li Z, Yao Y, Tang J, Mao C, et al. Accelerated leukocyte telomere erosion in schizophrenia: evidence from the present study and a meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2016;79:50-56.
29. Russo P, Prinzi G, Proietti S, Lamonaca P, Frustaci A, Boccia S, et al. Shorter telomere length in schizophrenia: Evidence from a real-world population and meta-analysis of most recent literature. *Schizophrenia Research.* 2018;202:37-45.
30. Porton B, Delisi L, Bertisch H, Ji F, Gordon D, Li P, et al. Telomerase levels in schizophrenia: A preliminary study. *Schizophrenia Research.* 2008;106(2-3):242-247.

31. Nieratschker V, Lahtinen J, Meier S, Strohmaier J, Frank J, Heinrich A, et al. Longer telomere length in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2013;149(1-3):116-120.
32. Malaspina D, Dracxler R, Walsh-Messinger j, Harlap S, Goetz RR, Keefe D, et al. Telomere length, family history, and paternal age in schizophrenia. *Mol. Genet. Genomic Med*. 2014;2(4):326-331.
33. O'Connor MS, Safari A, Liu D, Qin J, Songyang Z. The human Rap1 protein complex and modulation of telomere length. *J. Biol. Chem*. 2004;279:28585-28591.
34. Xin H, Liu D, Wan M, Safari A, Kim H, Sun W, et al. TPP1 is a homologue of ciliate TEBP-beta and interacts with POT1 to recruit telomerase. *Nature*. 2007;445:559-562.
35. Kaminker PG, Kim SH, Desprez PY, Campisi J. A novel form of the telomere-associated protein TIN2 localizes to the nuclear matrix. *Cell Cycle*. 2009;8:931-939.
36. Colgin LM, Baran K, Baumann P, Cech TR, Reddel RR. Human POT1 facilitates telomere elongation by telomerase. *Curr. Biol*. 2003;13:942-946.
37. Loayza D, de Lange T. POT1 as a terminal transducer of TRF1 telomere length control. *Nature*. 2003;423:1013-1018.
38. Lei M, Zaug AJ, Podell ER, Cech TR. Switching human telomerase on and off with hPOT1 protein in vitro. *J. Biol. Chem*. 2005;280:20449-20456.
39. Wang F, Podell ER, Zaug AJ, Yang Y, Baciú P, Cech TR, et al. The POT-TPP1 telomere complex is a telomerase processivity factor. *Nature*. 2007;445:506-510.
40. de Lange T. How shelterin solves the telomere end-protection problem. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 2010;75:167-177.
41. Li Z, Hu M, Zong X, He Y, Wang D, Dai L, et al. Association of telomere length and mitochondrial DNA copy number with risperidone treatment response in first episode antipsychotic-naïve schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2015;5:18553.
42. Pawelczyk T, Szymanska B, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, Pawelczyk A. Telomere length in blood cells is related to the chronicity, severity, and recurrence rate of schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2015;11:1493-1503.
43. Zhang Y, Hishimoto A, Otsuka I, Watanabe Y, Numata S, Yamamori H, et al. Longer telomeres in elderly schizophrenia are associated with long-term hospitalization in the Japanese population. *J. Psychiatr. Res*. 2018;103:161-166.