

Bölüm 4

EPIGENETİK VE BAĞIMLILIK GENETİĞİ

Fatma ÇAVUŞ YONAR¹

Ömer KARATAŞ²

GİRİŞ

Günümüzde adli bilimler, suç ve suç tiplerinin artışına paralel olarak kriminal olayların çözümlenmesinde daha fazla bilgi ve teknolojinin kullanımına ihtiyaç duymakta ve bu ihtiyaç doğrultusunda her geçen gün hızla kendisini geliştirmektedir. Bu gelişmeler hukuk sisteminin adli bilimlerden beklentilerini arttırarak daha kesin sonuçlar talep etmesine sebep olmaktadır.

Kriminalistik alanında genetik bilgimiz hakkında veri sağlayan genom, yaşam boyunca çevresel koşullardan etkilenmektedir. Epigenetik ise sabit genom ile hareketli çevre arasında bir köprü görevi görmektedir. Epigenetik analizlerin karşılaştırma materyali olmaksızın çalışmaya imkân sunuyor olması DNA kimliklendirmesi karşısındaki en büyük avantajıdır. Değişen çevre ve buna adapte olan genom arasında köprü görevi gören epigenetik çalışmalar ile adli olgularda cevapsız kalan bazı sorular cevaplanabilmektedir. DNA kimliklendirmesinin yanı sıra epigenetik analizler; biyocoğrafik köken, fenotipik özellikler, soy bilgisi ve epigenetik yaşam tarzı ile ilgili genetik tahminlerde bulunarak adli bilimcilere araştırma kolaylığı sağlamaktadır.

Adli bilimler ve epigenetik, suça meyilli olan kişilerin ortak özellikleri olduğu varsayımı üzerine çalışmalarını devam ettirmektedir. Bu özelliklerin belirlenmesi, suçun daha meydana gelmeden önlenebilirliği açısından büyük önem arz etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) madde bağımlılığını “*kullanılan*

¹ Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, İstanbul

Epigenetik mekanizmalar, gen ifadelerinde değişikliğe sebep olarak çevresel faktörlerin etkisi ile bu değişiklikler genoma taşınmakta ve sonrasında kalıtılarak sonraki nesillere aktarılabilmektedir. Epigenetik bilginin öngörücü doğası toplumlar arasında ayrımcı tutumlar, söylemler ve uygulamaları beraberinde getirebileceği gibi, tersi yönden bakıldığında ise bireyler, epigenetik bilgileri sayesinde öngörülebilir zararlı maruziyetlerden, çeşitli hastalıklardan ömürleri boyunca kaçınma fırsatı bulabileceklerdir. Genetik biliminin aksine epigenetik, adli bilimlerin alanında kullanılabilirliği yeni keşfedilmeye başlanmıştır. Gelecekte epigenetik çalışmaların adli bilimlerde daha çok kullanılabileceğine dair araştırmalar hız kesmeden devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ajonijebu, D. C., Abboussi, O., Mabandla, M. V., & Daniels, W. M. (2018). Differential epigenetic changes in the hippocampus and prefrontal cortex of female mice that had free access to cocaine. *Metabolic brain disease*, 33(2), 411-420.
2. Berkel, T. D., & Pandey, S. C. (2017). Emerging role of epigenetic mechanisms in alcohol addiction. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41(4), 666-680.
3. Bond, C., LaForge, K. S., Tian, M., Melia, D., Zhang, S., Borg, L., ... & Tischfield, J. A. (1998). Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters β -endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(16), 9608-9613.
4. Bora, G., & Erdem-Yurter, H. (2007). Epigenetik Hastalıklar ve Tedavi Yaklaşımları. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 38, 48-54.
5. Can, M. İ., & Aslan, A. (2016). Epigenetik Mekanizmalar ve Bazı Güncel Çalışmalar. *Karaelmas Science & Engineering Journal*, 6(2).
6. Carolineberry, A., & Berry, R. J. (1967). Epigenetic variation in the human cranium. *Journal of anatomy*, 101(Pt 2), 361.
7. Cloninger, C. R., Adolfsson, R., & Svrakic, N. M. (1996). Mapping genes for human personality. *Nature genetics*, 12(1), 3-4.
8. Cosci, F., Pistelli, F., Lazzarini, N., & Carrozzi, L. (2011). Nicotine dependence and psychological distress: outcomes and clinical implications in smoking cessation. *Psychology research and behavior management*, 4, 119.
9. Crowley, J. J., Oslin, D. W., Patkar, A. A., Gottheil, E., DeMaria Jr, P. A., O'Brien, C. P., ... & Grice, D. E. (2003). A genetic association study of the mu opioid receptor and severe opioid dependence. *Psychiatric genetics*, 13(3), 169-173.
10. Deşti, R. (2008). Dopamin D3 Ve D4 Reseptör Gen Varyasyonları Ve Madde Bağımlılığı İle İlginin Saptanması. Doktora Tezi, İstanbul.
11. Desplats, P., Dumaop, W., Cronin, P., Gianella, S., Woods, S., Letendre, S., ... & Grant, I. (2014). Epigenetic alterations in the brain associated with HIV-1 infection and methamphetamine dependence. *PLoS one*, 9(7), e102555.

12. Dupras, C., Song, L., Saulnier, K. M., & Joly, Y. (2018). Epigenetic discrimination: emerging applications of epigenetics pointing to the limitations of policies against genetic discrimination. *Frontiers in genetics*, 9, 202.
13. Ebrahimi, G., Asadikaram, G., Akbari, H., Nematollahi, M. H., Abolhassani, M., Shahabinejad, G., ... & Hashemi, M. (2018). Elevated levels of DNA methylation at the OPRM1 promoter region in men with opioid use disorder. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 44(2), 193-199.
14. Erson, A. E., & Petty, E. M. (2008). MicroRNAs in development and disease. *Clinical genetics*, 74(4), 296-306.
15. Ferri, G., Alu, M., Corradini, B., Picchini, L., Licata, M., Pelotti, S., ... & Beduschi, G. (2009). Genetics of addiction in legal medicine and forensic investigation: SNPs variations associated with nicotine and cannabis dependence. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*, 2(1), 491-492.
16. Freeman, W. M., Patel, K. M., Brucklacher, R. M., Lull, M. E., Erwin, M., Morgan, D., ... & Vrana, K. E. (2008). Persistent alterations in mesolimbic gene expression with abstinence from cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, 33(8), 1807-1817.
17. Gilbert, S. F. (2001). Ecological developmental biology: developmental biology meets the real world. *Developmental biology*, 233(1), 1-12. Doi: 10.1006/dbio.2001.0210
18. Gršković, B., Zrnec, D., Vicković, S., Popović, M., & Mršić, G. (2013). DNA methylation: the future of crime scene investigation?. *Molecular biology reports*, 40(7), 4349-4360. Doi: 10.1007/s11033-013-2525-3
19. Gunter, T. D. (2015). Behavioral genetics and the forensic mental health provider: an overview. *Behavioral sciences & the law*, 33(5), 598-606.
20. Güleç, G., Köşger F., ve Eşsizöğlü, A. (2015). DSM-5'te Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7(4):448-460.
21. Gürler, M. (2016). Genetics Factors in Addiction, *Acta Medica* 47 (2), 47-53
22. Hamilton, P. J., & Nestler, E. J. (2019). Epigenetics and addiction. *Current opinion in neurobiology*, 59, 128-136. doi:10.1016/j.conb.2019.05.005
23. Hawes, N. A., Fidler, A. E., Tremblay, L. A., Pochon, X., Dunphy, B. J., & Smith, K. F. (2018). Understanding the role of DNA methylation in successful biological invasions: a review. *Biological Invasions*, 20(9), 2285-2300. Doi: 10.1007/s10530-018-1703-6
24. Hoehe, M. R., Köpke, K., Wendel, B., Rohde, K., Flachmeier, C., Kidd, K. K., ... & Church, G.M. (2000). Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of μ opioid receptor gene variation with substance dependence. *Human molecular genetics*, 9(19), 2895-2908.
25. <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-017-1373-1> Erişim tarihi: 01.11.2020
26. <https://www.whatisepigenetics.com/fundamentals/> erişim tarihi: 01.11.2020
27. http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_tobacco_crisis_2008.pdf Erişim tarihi: 31.10.2020
28. <http://www.yesilay.org.tr/tr/bagimlilik/sigara-ve-tutun-bagimlilik> Erişim tarihi: 31.10.2020

29. Huang, C. J., Liu, H. F., Su, N. Y., Hsu, Y. W., Yang, C. H., Chen, C. C., & Tsai, P. S. (2008). Association between human opioid receptor genes polymorphisms and pressure pain sensitivity in females. *Anaesthesia*, 63(12), 1288-1295.
30. Kapur, S., Sharad, S., Singh, R. A., & Gupta, A. K. (2007). A118g polymorphism in mu opioid receptor gene (oprm1): association with opiate addiction in subjects of Indian origin. *Journal of integrative neuroscience*, 6(04), 511-522.
31. Karkowski, L. M., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2000). Multivariate assessment of factors influencing illicit substance use in twins from female-female pairs. *American journal of medical genetics*, 96(5), 665-670. Doi: 10.1002/1096-8628(20001009)96:5<665::AID-AJMG13>3.0.CO;2-O
32. Karlıkaya, C., Öztuna, F., Solak, Z. A., Özkan, M., & Örsel, O. (2006). Tütün kontrolü. *Toraks dergisi*, 7(1), 51-64.
33. Kendler, K. S., Karkowski, L. M., Corey, L. A., Prescott, C. A., & Neale, M. C. (1999). Genetic and environmental risk factors in the aetiology of illicit drug initiation and subsequent misuse in women. *The British Journal of Psychiatry*, 175(4), 351-356. DOI:10.1192/bjp.175.4.351
34. Kendler, K. S., Karkowski, L. M., Neale, M. C., & Prescott, C. A. (2000). Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Archives of general psychiatry*, 57(3), 261-269. doi:10.1001/archpsyc.57.3.261
35. Kenny, P. J. (2014). Epigenetics, microRNA, and addiction. *Dialogues in clinical neuroscience*, 16(3), 335.
36. Kieffer, B. L., & Gavériaux-Ruff, C. (2002). Exploring the opioid system by gene knockout. *Progress in neurobiology*, 66(5), 285-306.
37. Knapman, A., & Connor, M. (2015). Cellular signalling of non-synonymous single-nucleotide polymorphisms of the human μ -opioid receptor (OPRM 1). *British journal of pharmacology*, 172(2), 349-363.
38. Koczor, C. A., Fields, E., Jedrzejczak, M. J., Jiao, Z., Ludaway, T., Russ, R., ... & Lewis, W. (2015). Methamphetamine and HIV-Tat alter murine cardiac DNA methylation and gene expression. *Toxicology and applied pharmacology*, 288(3), 409-419.
39. Koçak, E., & Aygün, E. (2012). Psikiyatrik Bozukluklar ve Epigenetik. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 23(2), 130-140.
40. Kozlenkov, A., Jaffe, A. E., Timashpolsky, A., Apontes, P., Rudchenko, S., Barbu, M., ... & Dracheva, S. (2017). DNA methylation profiling of human prefrontal cortex neurons in heroin users shows significant difference between genomic contexts of hyper-and hypomethylation and a younger epigenetic age. *Genes*, 8(6), 152.
41. Leshner, A. I. (1997). Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 278(5335), 45-47.
42. Maze, I., Feng, J., Wilkinson, M. B., Sun, H., Shen, L., & Nestler, E. J. (2011). Cocaine dynamically regulates heterochromatin and repetitive element unsilencing in nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3035-3040.
43. McClung, C.A., & Nestler E.J. (2003). Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. *Nat Neurosci*, 6, 1208-15.

44. McLellan, A. T., Lewis, D. C., O'Brien, C. P., & Kleber, H. D. (2000). Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *Jama*, 284(13), 1689-1695. doi:10.1001/jama.284.13.1689
45. Métivier, R., Gallais, R., Tiffoche, C., Le Péron, C., Jurkowska, R. Z., Carmouche, R. P., ... & Benes, V. (2008). Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature*, 452(7183), 45-50. Doi: 10.1038/nature06544
46. Mura, E., Govoni, S., Racchi, M., Carossa, V., Ranzani, G. N., Allegri, M., & van Schaik, R. H. (2013). Consequences of the 118A> G polymorphism in the OPRM1 gene: translation from bench to bedside?. *Journal of pain research*, 6, 331.
47. Nielsen, D. A., Hamon, S., Yuferov, V., Jackson, C., Ho, A., Ott, J., & Kreek, M. J. (2010). Ethnic diversity of DNA methylation in the OPRM1 promoter region in lymphocytes of heroin addicts. *Human genetics*, 127(6), 639-649.
48. Park, E. R., Kleimann, S., Youatt, E. J., Lockhart, A., Campbell, E. G., Levy, D. E., ... & Shields, A. E. (2011). Black and White adults' perspectives on the genetics of nicotine addiction susceptibility. *Addictive behaviors*, 36(7), 769-772. Doi: /10.1016/j.addbeh.2011.02.007
49. Ponomarev, I., Wang, S., Zhang, L., Harris, R. A., & Mayfield, R. D. (2012). Gene coexpression networks in human brain identify epigenetic modifications in alcohol dependence. *Journal of Neuroscience*, 32(5), 1884-1897.
50. Renthal, W., & Nestler, E. J. (2009). Chromatin regulation in drug addiction and depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(3), 257.
51. Rotter, A., Bayerlein, K., Hansbauer, M., Weiland, J., Sperling, W., Kornhuber, J., & Biermann, T. (2013). CB1 and CB2 receptor expression and promoter methylation in patients with cannabis dependence. *European addiction research*, 19(1), 13-20.
52. Saccone, S. F., Hinrichs, A. L., Saccone, N. L., Chase, G. A., Konvicka, K., Madden, P. A., ... & Swan, G. E. (2007). Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Human molecular genetics*, 16(1), 36-49.
53. Salehzadeh, S. A., Mohammadian, A., & Salimi, F. (2020). Effect of chronic methamphetamine injection on levels of BDNF mRNA and its CpG island methylation in prefrontal cortex of rats. *Asian Journal of Psychiatry*, 48, 101884.
54. Scott, S. A. (2011). Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genetics in Medicine*, 13(12), 987-995. Doi: 10.1097/GIM.0b013e318238b38c
55. Shi, J., Hui, L., Xu, Y., Wang, F., Huang, W., & Hu, G. (2002). Sequence variations in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) associated with human addiction to heroin. *Human mutation*, 19(4), 459-460.
56. Sweatt, J. D. (2009). Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biological psychiatry*, 65(3), 191-197. Doi: 10.1016/j.biopsych.2008.09.002
57. Teppen, T. L., Krishnan, H. R., Zhang, H., Sakharkar, A. J., & Pandey, S. C. (2016). The potential role of amygdaloid microRNA-494 in alcohol-induced anxiety. *Biological psychiatry*, 80(9), 711-719.

58. Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A., & Nestler, E.J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 8, 355-67.
59. Verma, M., & Srivastava, S. (2002). Epigenetics in cancer: implications for early detection and prevention. *The lancet oncology*, 3(12), 755-763. Doi: 10.1016/S1470-2045(02)00932-4
60. Vidaki, A., & Kayser, M. (2017). From forensic epigenetics to forensic epigenomics: broadening DNA investigative intelligence. *Genome biology*, 18(1), 238.
61. Vito, G. F., & Maahs, J. R. (2015). *Criminology*. Jones & Bartlett Publishers.
62. Zhang, L., Kendler, K. S., & Chen, X. (2006). The μ -opioid receptor gene and smoking initiation and nicotine dependence. *Behavioral and brain functions*, 2(1), 28.