

Year (Yıl) : 2017
 Volume (Cilt) : 4
 Issue Number (Sayı) : 2
 Doi : 10.5455/JNBS. 1494416158

Received/Geliş 10.05.2017
 Accepted/Kabul 24.05.2017

GENETICS OF TRICHOTILLOMANIA

TRİKOTİLLOMANİ GENETİĞİ

Can Akpınaroglu¹, Korkut Ulucan^{1,2*}

Abstract

Trichotillomania can be described as a psychiatric disorder where a recurring hair pulling behaviour is observed in an individual. Neurobiological causes of this condition is still unclear. Because of this, definite solutions can not be presented in the treatment. Molecular genetic studies are of great importance for a better understanding of the etiology of trichotillomania and for the treatment of this disorder. As of today, our knowledge and information about trichotillomania is limited. The molecular analyzes made suggest that HOXB8, SAPAP3, DRD1, DRD4, SLC6A4 genes may be related to the disease. In this review, the psychological and physiological basis and classification of trichotillomania will be followed by genetic polymorphisms that are thought to be related to molecular genetic studies, animal studies and disorders of trichotillomania. We hope that this article will also guide to the further molecular studies that can be carried out in this subject.

Keywords: psychiatry, genetics, polymorphism

Özet

Trikotillomani (saç ve kıl koparma hastalığı) kişide devamlı saç yolumunun gözlemlendiği bir psikiyatrik bozukluk olarak tanımlanabilir. Bu durumun nörobiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Bu nedenden dolayı tedavisi içinde kesin çözümler sunulamamaktadır. Moleküler genetik çalışmaları trikotillomaninin etiyolojisinin daha iyi anlaşılması ve bu bozukluğun tedavi edilmesi için büyük önem taşımaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar ile trikotillomani hakkında eldeki bilgiler kısıtlıdır. Yapılan moleküler analizler HOXB8, SAPAP3, DRD1, DRD4, SLC6A4 genlerinin hastalık ile ilişkili olabildiğine dair ipuçları vermektedir. Bu derlemede trikotillomaninin psikolojik ve fizyolojik temelleri ve sınıflandırılması ve ardından da trikotillomaniye dair moleküler genetik çalışmalar, hayvan çalışmaları ve bozukluk ile ilişkili olduğu düşünülen genetik polimorfizmler anlatılacaktır. Eldeki bilgilerin derlendiği bu makalenin sonrasında gerçekleştirilebilecek olan moleküler çalışmalara da yön vereceğini ümit etmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: psikiyatri, genetik, polimorfizm

¹ Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

² Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Tıbbi biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

* Sorumlu Yazar: Korkut Ulucan^{1,2}, MSc, PhD. Haluk Türksoy Sok. No:14, Altunizade, Üsküdar, İstanbul, Türkiye, 34662 Üsküdar-İstanbul- Turkey

E-mail: korkutulucan@hotmail.com Phone: W: +902164002222- 2409, F :+902164741256, M: +905326921922

1. Giriş

Trikotillomani (MIM 613229), bireylerde tekrarlayan ve karşı konulamayacak kadar güçlü saç ve kıl yolma hissi ile kendisini gösteren psikiyatrik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (Christenson ve ark., 1991). Hastalığın biyolojisi tam olarak bilinmediğinden Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış net tedavi protokolü bulunmamakta ve klinisyenlerin tedavinin planlanması ve uygulanmasında zorlanmalarına neden olmaktadır. Günümüze kadar gerçekleştirilmiş klinik çalışmalar, hangi ilaç sınıflarının kullanılmasına dair tutarlı veya yeterli kanıtlar sağlayamamıştır. Bu klinik durum, "Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5 (DSM-5)" tarafından an itibari ile "obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluklar" altında sınıflandırılmaktadır.

Trikotillomani, ilk etapta DSM-4 tarafından dürtü kontrol bozukluğu altında sınıflandırılmıştır. Teşhis kriterleri ilk etapta saçın tam yolunmadan önce veya yolma dürtüsüne karşı koyan ve artan bir gerilim hissi, saçın yolunması esnasında rahatlama, haz veya zevk alınmasını olarak belirlenmekteydi (Stein ve ark., 2010). Fakat her hasta da bu semptomlar net olarak görülmediğinden bu kriterler DSM-5'de çıkartılmışlardır. Yatakta uzanmak, televizyon izlemek, bilgisayarda vakit geçirmek veya kitap okumak gibi faaliyetlerde genel olarak otomatik saç yolumu gerçekleştirirken odaklanılmış saç yolumu çekilecek saçların özellikle aranıp yolunması ile olmaktadır. Odaklanılarak yapılan bu saç yolumu bireylerin kendilerini hoş karşılanmayan düşünce ve duygulardan uzak tutmasına da neden olabilmektedir (Flessner ve ark., 2008).

Trikotillomaninin nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Günümüze kadar yapılmış olan nöroanatomi çalışmaları ek olarak moleküler çalışmalar ile trikotillomanide genlerin rolünün önemini göstermiştir (Chattopadhyay, 2012). Ailesel trikotillomani vakaları kalıtsal boyutun önemini ortaya koymuştur (Galski, 1983). Trikotillomani hastalarının birinci derece akrabalarında trikotillomani benzeri davranışların varlığı yapılan çalışmalar ile belirtilmiştir (Schlosser ve ark., 1994). Bu çalışma ve bulgulara ek olarak trikotillomani ile obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) arasında genetik bir bağlantının varlığı da gösterilmiştir (King ve ark., 1995). Novak ve ark. (2009), en az birinin trikotillomani gösterdiği 34 ikiz (24'ü tek yumurta, 10'u çift yumurta) üzerinde yaptıkları analizde genetik faktörlerin önemli rollerini göstermişlerdir.

İki cinsiyet için de trikotillomaninin prevalansı %0.6 olarak belirtilmektedir, ancak kadınlar da bu oran %3.4, erkeklerde ise %1.5' lara kadar yüksek olabilmektedir (Christenson ve ark. 1992). Rahatsızlığın görülmesi ergenlik dönemine denk gelebilir ve ortalama olarak 13 yaş belirtilmiştir (Mackenzie ve ark., 1995). Saç veya kıl çekim işlevi genellikle kafa derisinden, kaşlardan ve kirpiklerden yapılırken, bazı durumlarda aksilladan ve kasık bölgesinden de yapabilmektedirler (du Toit ve ark., 2001). Saçların spesifik olarak; rengine, dokusuna ve uzunluğuna göre yolunduğu da rapor edilmiştir. Bazı kişiler saç yolunun ardından, saçın parmaklar arasında yuvarlanması, dudaklar ya da dişler üzerinde gezdirilmesi, ısırılması ve/ya yutulması (trikofaji) gibi saçla dair ritüeller göstermektedirler.

Trikotillomaninin, OKB, Tourette Sendromu ve tırnak yeme veya cilt yolma gibi diğer dürtüsel bozuklukları da içeren psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkili olduğu veya kesiştiği düşünülmektedir (Lochner ve ark., 2002). Bu ortak özellikler, trikotillomaninin semptomatolojisinde benzer davranışsal ritüeller ve vücut odaklı tekrarlanan davranışsal bozukluklarda görülen tetikleyici ipuçlarını da içerebilir. Trikotillomani ile OKB arasında gözlenen benzerlikler; dürtülere yanıt olarak gerçekleştirilen davranışlar, davranış sonrası rahatlama ve bozukluğun tekrarlayan bir yapısı olmasıdır. Uygulanan tedavi yöntemlerinde de OKB ve trikotillomani benzerlik göstermektedir. Davranışsal terapi pek çok trikotillomani hastasında etkili olabilse de bazı hastalarda farmakoterapi tedavisi zorunlu olabilmektedir. Tıpkı OKB ile olduğu gibi, bazı hastalar selektif serotonin gerilim inhibitörler tedavisine cevap vermektedirler.

Trikotillomaninin nörobiyolojik temelleri konusunda net bilgiler bulunmamaktadır. Fakat bozukluğun genetik, psikolojik ve sosyal faktörler arasındaki kompleks bir ilişkiye dayandığı ve birden fazla yolağı içerdiği tahmin edilmektedir (Johnson ve El-Alfy, 2016). Çalışmalar, dürtü kontrol ve ödül mekanizmasındaki dopamin, serotonin ve Gamma-aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterlerin miktarlarında ki değişimlerin trikotillomaniyle ilişkisi olduğunu göstermektedir (Nikolaus ve ark., 2010).

2. Trikotillomaniye dair genetik genetik çalışmalar

Deneyisel hayvan modelleri ve trikotillomani hastalarında HOXB8 ve SLITRK1 gen çalışmaları son yıllarda genetik faktörlerin hastalığın patogeneziindeki önemini göstermiştir (Greer ve Capecci, 2002).

Slit proteinleri, bilateral simetri gösteren hayvanlarda nöral gelişimin sağlanmasında rol alan ve ekstraselüler matriks görevi gören geniş bir protein ailesidir. Slit homologu protein ailesinin 1. grup üyesi olan Slit1 proteini ise SLIT1 geni tarafından kodlanır. Slitkr1 (SLIT ailesi membran proteini 1) proteini, SLIT proteinlerine benzerlik gösteren ve nöronal büyüme, hücre dışı sinyal regülasyonu gibi görevleri bulunan transmembran proteindir (Mah, 2010), SLITRK1 geni proteini kodlanır ve bu gen kromozom 13q31 üzerinde yer almaktadır. Slitkr1 proteini eksikliğinin farelerde anksiyete-benzeri davranışlara neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Katayama ve ark., 2008). Abelson ve ark. (2005) tarafından Tourette Sendromu ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan bir erkek çocukta SLITRK1 geninde 1 baz çifti delesyonu rapor edilmiştir. Zuchner ve ark. (2006), en az bir üyesinin trikotillomanini gösteren 44 farklı ailede SLITRK1 gen analizi gerçekleştirmişler, ve bu genin hastalığın patogeneziinde önemli olduğunu bildirmişlerdir (Zuchner et al., 2006). Yapılan araştırmada hastalıkla bağlantılı olarak değerlendirilebilecek ve amino asit değişimlerine neden olabilecek c.1751G>A (R584K) ve c.1777A>G (S593G) mutasyonlarını saptamışlardır.

Trikotillomani ile ilişkili bir başka gende homeobox B8 (HOXB8) genidir. HOX genleri embriyonik dönemde gelişme, erişkin farelerde kıl oluşumu ve hamile dişilerde meme dokusunun olgunlaşmasından sorumludur. Yapılan çalışmalarda aşırı tımarlanan farelerde HOXB8

gen varyasyonlarının deri lezyonlarına neden olduğunu bildirmişlerdir (Greer ve Capecchi, 2002). Aynı şekilde HOXB8 gen varyasyonu gösteren farelerin bireysel tımarlanmalarına ek olarak ayrıca kafesteki diğer fareleri de aşırı tımarlama davranışı gösterdikleri belirtilmiştir (Galski, 1983; Greer ve Capecchi, 2002).

Synapse-associated protein 90 (SAP-90) ailesi diğer proteinlerle etkileşime girerek glutamerjik sinapslarda anahtar bir iskelet yapı oluşturur (Scannevin & Huganir, 2000). SAP-90 protein ailesinin 4 tane homolog üyesi vardır. SAPAP3 geninin knock-out modellerinde aşırı tımarlama davranışının olduğu rapor edilmiştir (Welch ve ark., 2007). İnsan ve faredeki SAPAP3 genleri büyük oranda homologdurlar (>%90), bu yüzden SAPAP3 geninin obsesif kompulsif spektrum bozukluğunun (OKSB) etiyolojik sebebi olabileceği öne sürülmüştür (Hollander & Benzaquen, 1997). Yapılan bir araştırmada Amerika ve Kolombiya'lı 383 trikotillomani ve OKB gösteren bireyler ailesel olarak incelenmiştir (Bienvenu ve ark., 2009), SAPAP3 geninde altı tek nükleotid polimorfizmi (SNP) analiz edilmiş ve rs6662980 ve rs4652869 polimorfizmlerinin belirtiler ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Bienvenu ve ark., 2009). Yapılan rs6662980/ rs4652867 haplotip analizinde de trikotillomani ile ilgili lokuslar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir bağlantı saptanmıştır. Züchner ve ark., (2009) Amerikan popülasyonunda 165 OKB'li trikotillomani vakası ile 178 sağlıklı bireyi karşılaştırmış, hastalık ile ilişkili labilecek 7 farklı (A148insGPAGA, R13C, T156M, A189V, P606T, T523K ve K910R) polimorfik bölgenin varlığını göstermişlerdir.

Serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin taşıyıcı proteinleri (5-HTT) engelleyerek sinaptik aralıkta serotoninin birikmesine yol açarken norepinefrin geri alım inhibitörleri de benzer bir etki ile norepinefrin taşıyıcılarını engelleyerek hücreler arası epinefrin ve nöroepinefrin birikmesine sebep olur. Yapılan çalışmalarda Trikotillomani tedavisinde, tıpkı OKB tedavisinde olduğu gibi serotonin (5-HT) geri alım inhibitörü olan klomipramine uygulanmış ve bir norepinefrin geri alım inhibitörü olan desipramin ile kıyaslandığında daha etkin sonuç vermiştir (Lenane ve ark., 1992). Benzer ilişki anti-dopaminerjik ajanlarla da gözlenmiş, bu yüzden de trikotillomaninin gelişmesinde hem serotonin hem de dopamin nörotransmitter sistemlerinin dahil olabileceğini düşünüldüğünü sağlamıştır. Serotonin metabolizmasında ki 5-HT2A (T102C) ve SLC6A4 genlerinde bulunan bazı polimorfizmler araştırılmış; ancak halen net sonuçlar elde edilememiştir (Polesskaya ve Sokolov 2002; Khait ve ark., 2005). Benzer çalışmalar dopaminerjik sistem moleküllerinden olan dopamin reseptörü 1 (DRD1) ve dopamin reseptörü 4 (DRD4) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hemmings ve ark. (2006) 39 trikotillomani ve 250 OKB hastasının 5HT2A (T102C), DRD4 (-521 C/T), SLC6A4 (5-HTTLPR), ve DRD1 (-48 A/G) polimorfizmlerini 152 sağlıklı kontrol ile karşılaştırarak incelenmişler, 5HT2A polimorfizmini trikotillomani hastalarında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı bulduklarını bildirmişlerdir.

3. Sonuç

Trikotillomaninin genetik temellerinin ve biyolojik yollarının anlaşılması, bu rahatsızlığın kontrolünde ve

tedavisinde gelişimi beraberinde getirecektir. Trikotillomani patofizyolojisine dair nörobiyolojik bilgiler henüz istenilen seviyede değildir. Bu durumun etyolojisine ve genetik açıdan bu duruma yatkınlığın nedenlerine ait çalışmalar halen devam etmekte olup her geçen gün biraz daha ilerlemeler gerçekleştirilmektedir. Özellikle günümüze kadar yapılan çalışmalar ile sorunun multi-faktoryal olduğu tahmin edilmektedir. HOXB8, SAPAP3, DRD1, DRD4, SLC6A4 genleri sorun ile ilişkili olabileceğine dair ipuçları bulunmaktadır. Hastalığa neden olabilecek mutasyonların bulunabilmesi için genom çapında geniş çaplı ilişkilendirme çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kaynakça

- Abelson, J. F., Kwan, K. Y., O'roak, B. J., Baek, D. Y., Stillman, A. A., Morgan, T. M., ... & Davis, N. R. (2005). Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science*, 310(5746), 317-320.
- Bienvenu, O. J., Wang, Y., Shugart, Y. Y., Welch, J. M., Grados, M. A., Fyer, A. J., ... & Cullen, B. (2009). Sapap3 and pathological grooming in humans: Results from the OCD collaborative genetics study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150(5), 710-720.
- Chatterjee, K. (2012). The genetic factors influencing the development of trichotillomania. *Journal of genetics*, 91(2), 259.
- Christenson, G. A., Mackenzie, T. B., & Reeve, E. A. (1992). Familial trichotillomania. *The American journal of psychiatry*, 2, 283.
- Christenson, G. A., Popkin, M. K., Mackenzie, T. B., & Realmuto, G. M. (1991). Lithium treatment of chronic hair pulling. *The Journal of clinical psychiatry*, 3, 116-120.
- du Toit, P. L., van Kradenburg, J., Niehaus, D. J. H., & Stein, D. J. (2001). Characteristics and phenomenology of hair-pulling: an exploration of subtypes. *Comprehensive Psychiatry*, 42(3), 247-256.
- Flessner, C. A., Conelea, C. A., Woods, D. W., Franklin, M. E., Keuthen, N. J., & Cashin, S. E. (2008). Styles of pulling in trichotillomania: exploring differences in symptom severity, phenomenology, and functional impact. *Behaviour Research and Therapy*, 46(3), 345-357.
- Galski, T. (1983). Hair pulling (trichotillomania). *Psychoanalytic review*, 70(3), 331.
- Greer, J. M., & Capecchi, M. R. (2002). Hoxb8 is required for normal grooming behavior in mice. *Neuron*, 33(1), 23-34.
- Hemmings, S. M., Kinnear, C. J., Lochner, C., & Seedat, S. (2006). Genetic correlates in trichotillomania-a case-control association study in the South African Caucasian population. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, 43(2), 93.
- Hollander, E., & Benzaquen, S. D. (1997). The obsessive-compulsive spectrum disorders. *International Review of Psychiatry*, 9(1), 99-109.
- Johnson, J., & El-Alfy, A. T. (2016). Review of available studies of the neurobiology and pharmacotherapeutic management of trichotillomania. *Journal of advanced research*, 7(2), 169-184.
- Katayama, K., Yamada, K., Ornathanalai, V. G., Inoue, T., Ota, M., Murphy, N. P., & Aruga, J. (2010). Slitrk1-deficient mice display elevated anxiety-like behavior and noradrenergic abnormalities. *Molecular psychiatry*, 15(2), 177.
- Khait, V. D., Yung-yu, H., Zalsman, G., Oquendo, M. A., Brent, D. A., Harkavy-Friedman, J. M., & Mann, J. J. (2005). Association of serotonin 5-HT2A receptor binding and the T102C polymorphism in depressed and healthy Caucasian subjects. *Neuropsychopharmacology*, 30(1), 166.
- King, R. A., Scahill, L., Vitulano, L. A., Schwab-Stone, M., Tercyak, K. P., & Riddle, M. A. (1995). Childhood trichotillomania:

clinical phenomenology, comorbidity, and family genetics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34(11), 1451-1459.

Lenane, M. C., Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Leonard, H., Sceery, W., & Guroff, J. J. (1992). Rates of obsessive compulsive disorder in first degree relatives of patients with trichotillomania: a research Ndt. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33(5), 925-933.

Lochner, C., Simeon, D., Niehaus, D. J., & Stein, D. J. (2002). Trichotillomania and skin-picking: A phenomenological comparison. *Depression and Anxiety*, 15(2), 83-86.

Mackenzie, T. B., Ristvedt, S. L., Christenson, G. A., Lebow, A. S., & Mitchell, J. E. (1995). Identification of cues associated with compulsive, bulimic, and hair-pulling symptoms. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 26(1), 9-16.

Mah, A. K. (2010). SLITRK5, a protein that links striatal deficits to OCD-like behaviours in mice. *Clinical genetics*, 78(4), 350-352.

Nikolaus, S., Antke, C., Beu, M., & Müller, H. W. (2010). Cortical GABA, striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders-results from in vivo imaging studies. *Reviews in the Neurosciences*, 21(2), 119-140.

Norrholm, S. D., & Ressler, K. J. (2009). Genetics of anxiety and trauma-related disorders. *Neuroscience*, 164(1), 272-287.

Novak, C. E., Keuthen, N. J., Stewart, S. E., & Pauls, D. L. (2009). A twin concordance study of trichotillomania. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150(7), 944-949.

Polesskaya, O. O., & Sokolov, B. P. (2002). Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *Journal of neuroscience research*, 67(6), 812-822.

Scannevin, R. H., & Huganir, R. L. (2000). Postsynaptic organization and regulation of excitatory synapses. *Nature reviews. Neuroscience*, 1(2), 133.

Schlosser, S., Black, D. W., Blum, N., & Goldstein, R. B. (1994). The demography, phenomenology, and family history of 22 persons with compulsive hair pulling. *Annals of Clinical Psychiatry*, 6(3), 147-152.

Stein, D. J., Grant, J. E., Franklin, M. E., Keuthen, N., Lochner, C., Singer, H. S., & Woods, D. W. (2010). Trichotillomania (hair pulling disorder), skin picking disorder, and stereotypic movement disorder: toward DSM-V. *Depression and anxiety*, 27(6), 611-626.

Welch, J. M., Lu, J., Rodriguiz, R. M., Trotta, N. C., Peca, J., Ding, J. D., ... & Dudek, S. M. (2007). Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviors in SAPAP3 mutant mice. *Nature*, 448(7156), 894.

Zuchner, S., Cuccaro, M. L., Tran-Viet, K. N., Cope, H., Krishnan, R. R., Pericak-Vance, M. A., ... & Ashley-Koch, A. (2006). SLITRK1 mutations in trichotillomania. *Molecular psychiatry*, 11(10), 888.

Züchner, S., Wendland, J. R., Ashley-Koch, A. E., Collins, A. L., Tran-Viet, K. N., Quinn, K., ... & Krishnan, K. R. (2009). Multiple rare SAPAP3 missense variants in trichotillomania and OCD. *Molecular psychiatry*, 14(1), 6.