

# Sosyal Stresin Epigenetik Etkileri ve Epigenetik Kalıtım

## *Epigenetic Effects of Social Stress and Epigenetic Inheritance*

Halime Sena Ekmekci<sup>1</sup>, Sümeyye Muftareviç<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Ankara

### ÖZ

Stres oluşturan sosyal olaylar, canlı üzerinde epigenetik değişimlere sebep olabilmektedir. Bir bireyin sosyal açıdan yaşadığı olayların genom üzerindeki epigenetik işaretlere olan etkisinin incelenmesi, sosyal epigenetik alanını oluşturmuştur. Sosyal epigenetik; yoksulluk, savaş travması, çocukluk dönemi istismarı gibi psikososyal stres faktörlerinin epigenetik mekanizmalar üzerine etkisini incelemektedir. Epigenetik mekanizmalar DNA dizilimini değiştirmeden genom yapısındaki kimyasal işaretleri değiştirmektedir. Bu mekanizmalardan özellikle DNA metilasyonu, psikososyal ortamlarda oluşabilecek stres faktörlerine yanıt vererek farklı fenotipik etkiler meydana getirebilir. Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), travmatik olaylar sonucu değişen epigenetik ifadelerin fenotipteki etkilerinin en büyük kanıtlarından biridir. Epigenetik kalıtım alanı, çevresel etkilerin tetiklediği epigenetik değişimlerin bazı durumlarda nesiller boyu aktarılabilirdiği göstermiştir. Bu alan birçok psikolojik rahatsızlığın temelini daha iyi anlaşılabilmesine olanak sağlamaktadır. Bu derlemede sosyal epigenetik, TSSB ve epigenetik kalıtım konularına genel bir bakış sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Sosyal epigenetik, stres, DNA metilasyonu, travma sonrası stres bozukluğu

### ABSTRACT

Social events that cause stress can cause epigenetic changes on living things. The study of the effects of social events experienced by an individual on epigenetic marks on the genome has created the field of social epigenetics. Social epigenetics examines the effects of psychosocial stress factors such as poverty, war trauma and childhood abuse on epigenetic mechanisms. Epigenetic mechanisms alter chemical markers in the genome structure without changing the DNA sequence. Among these mechanisms, DNA methylation in particular may have different phenotypic effects in response to stressors that may occur in the psychosocial environment. Post-traumatic stress disorder is one of the most significant proofs of the effects of epigenetic expressions altered due to traumatic events on the phenotype. The field of epigenetic inheritance has shown that epigenetic changes triggered by environmental influences can, in some cases, be transmitted through generations. This field provides a better understanding of the basis of many psychological disorders. This review provides an overview of social epigenetics, PTSD, and epigenetic inheritance.

**Keywords:** Social epigenetics, stress, DNA methylation, post traumatic stress disorder

## Giriş

“Genler üstü genetik” anlamına gelen epigenetik kavramı, DNA dizisinde bir değişiklik olmadan genom yapısındaki kimyasal işaretlerin değişimidir. Gen ifadesini etkileyen bu değişimler genlerin ne zaman, nerede ve ne kadar ifade edileceğini belirler. Bu değişimleri sağlayan epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, transkripsiyon sonrası histon modifikasyonları ve kodlanmayan RNA'lardır (Jenuwein ve Allis 2001).

Epigenetik alanı sosyal alanlarla birleştiren soru bir bireyin sosyal anlamda yaşadığı olayların genom üzerindeki epigenetik işaretleri değiştirip değiştirmediğidir (Champagne 2018). Özellikle de stres oluşturan sosyal olayların canlı üzerindeki epigenetik modifikasyonlara etkisi, araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Artan çalışmalarla birlikte sosyal epigenetik kavramı daha sık karşımıza çıkmaya başlamıştır. Sosyal epigenetik, sosyal olarak tanımlanan deneyim ve durumların epigenetik mekanizmalar yoluyla vücutta nasıl biyolojik işaretler bırakabildiklerini araştırmaktadır (Dubois ve Guaspere 2020). Bir diğer deyişle sosyal epigenetik, psikososyal stres faktörlerinin epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkisini incelemektedir. Bu etkilerin fenotip üzerindeki etkisine odaklanılmaktadır. Psikososyal stresörler yoksulluk, eğitim seviyesinde düşüklük, savaş travması, çocukluk dönemi istismarı, taciz, ırkçılık gibi pek çok stres faktörünü içerir (Mulligan 2016).

Disiplinler arası bir çalışma alanı olan sosyal epigenetik, ulusal ve uluslararası birçok kuruluş tarafından ilgi

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Halime Sena Ekmekci, Başkent Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye **E-mail:** hsenaekmekci@gmail.com

**Geliş tarihi/Received:** 24.01.2022 | **Kabul tarihi/Accepted:** 17.08.2022

görmüştür. Örnek olarak 2014 yılında, “Sosyal ve Davranışsal Epigenetik” adında Ulusal Bilim Vakfı ve Birleşik Krallık Araştırma Konseyleri'nin destekleriyle psikolog, biyolog ve sosyolog gibi çeşitli alanlardaki araştırmacıların toplandığı bir çalıştay düzenlenmiştir. 2016 ve 2019 yıllarında ise Ulusal Sağlık Enstitüsü, “Azınlık Sağlığı ve Sağlık Eşitsizlikleri” konularına odaklanan ve sosyal yaşamdaki olumlu ve olumsuz deneyimlerinin gen işlevini etkilediği mekanizmaları tanımlamayı amaçlayan “Sosyal Epigenomik Araştırmalar” başlıklı bir dizi proje çağrısında bulunmuştur (Dubois ve Guaspare 2020).

Epigenetik alanı, 21. yüzyılın başından beri travmayı kendi başına bir tür sosyal maruz kalma olarak yeniden tanımlamıştır (Dubois ve Guaspare 2020). Travmatik stres, kişinin tehdit içeren bir duruma maruz kalması sonucu buna bir tepki oluşturması ile sonuçlanan özel bir stres türüdür. Kişide travmatik stres uzun veya kısa süreli olarak gerçekleşebilir. Bu süreye bağlı olarak travma ile ilişkili iki temel rahatsızlık vardır: Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) ve Akut Stres Bozukluğu (ASB). Akut stres bozukluğunun süresi oldukça kısa iken kişinin uzun süreli rahatsızlık durumu travma sonrası stres bozukluğu ile ilişkilendirilir (Schnurr ve ark. 2002, Jawaid ve ark. 2018).

TSSB, kişinin yüksek tehdit içeren bir travma yaşaması sonrasında strese bağlı semptomların gelişmesi şeklinde ortaya çıkan bir rahatsızlıktır. Cinsel istismar, yetersiz beslenme, aile içi şiddet veya yakın birinin ölümüne şahit olma gibi birden fazla psikososyal faktör tarafından tetiklenebilir (Prakash ve ark. 2015, Howie ve ark. 2019). Kişinin TSSB geliştirmesi için maruz kalınan çevresel değişimlerin kişide kalıcı hale getirilmesi gereklidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, travma etkilerinin kişide kalıcı hale getirilmesinde epigenetik mekanizmaların çok önemli rollerinin olduğunu göstermiştir (Zovkic ve Sweatt 2013). TSSB, travmatik olaylar sonucu değişen epigenetik ifadelerin fenotipteki etkilerinin en büyük kanıtlarından biridir. Yapılan bazı klinik araştırmalar ve hayvan deneyleri sonucunda çevre etkisi ile değişen epigenetik ifadelerin kalıtsal gen ifade değişimleri olarak tanımlanabildiği durumlar gözlenmiştir. Çevresel faktörlerin sebep olduğu değişimlerin DNA dizisinde herhangi bir değişiklik meydana getirilmeden gelecek nesillere aktarılması bu süreçte epigenetik kalıtımın rol oynadığı düşüncesini pekiştirmiştir (Sarkies 2020).

Kişinin yaşamsal deneyimlerinin, gen ekspresyonu ve sinyal yollarında değişimlere sebep olmaktadır. Bunların kişide uzun süreli davranış-biliş değişimleri ile sonuçlandığı tespit edilmiştir. Son yıllarda elde edilen bazı veriler sonucunda nöropsikiyatrik, immünolojik ve metabolik rahatsızlıkların kalıtımının sadece genetik faktörlerle açıklanması zorlaşmaya başlamıştır. Bir sonraki nesil bir önceki nesilde travmaya sebep olan stresöre maruz kalmaya bile bir önceki nesilde meydana gelen epigenetik değişimlerin bir kısmının sonraki nesillere aktarılabilmesi yapılan birçok araştırma sonucunda gösterilmiştir. Sonraki nesillerde nöropsikiyatrik bozuklukların kalıtsal riskinin artma durumu epigenetik kalıtımın doğru anlaşılması ve tanımlanmasını çok daha önemli kılıyor (Bohacek ve Mansuy 2013, Laca ve Ventura 2018).

Park ve Kober'un (2015) tanımına göre sosyal epigenetik, erken yaşam deneyimlerinin gen ekspresyonunu etkilediği ve insan fizyolojisi ve sağlığı üzerinde kalıcı etkileri olan moleküler mekanizmaların incelenmesidir. Bu bağlamda bakıldığında derlememizde erken yaşam stresinin vücuttaki biyolojik tepkisine, psikososyal stresörlerin etkisiyle değişen epigenetik modifikasyonlara, bu değişimlerin tetiklediği düşünülen TSSB'ye ve değişen epigenetik modifikasyonların nesiller boyu aktarımını inceleyen epigenetik kalıtım alanına yer verdik.

## Stres

“Stresör” olarak adlandırılan çeşitli çevresel uyaranlar, homeostatik süreçleri bozan faktörlerdir. Bu kavram ilk defa 1956 yılında Selye tarafından homeostaziye tehdit eden herhangi bir durumun etkilerini ifade etmek için kullanılmıştır (Neylan 1998). Stres çevresel faktörler başta olmak üzere dış uyaranlar veya fiziksel rahatsızlıklar gibi iç uyaranlar tarafından ortaya çıkabilir veya şiddetlenebilir (Schneiderman ve ark. 2005). Bu uyaranlara karşı homeostasinin onarımı veya bireyi stresli ortamdan uzaklaştıracak şekilde yanıtın verilme kapasitesi, omurgalı hayvanlarda hayatta kalma çabasının altında yatan en önemli fizyolojik mekanizmalardanır (Spencer 2017).

Strese uygun biyolojik ve davranışsal tepkiyi hipotalamik hipofiz adrenokortikal (HPA) eksenini ve sempatik adrenomedüller (SAM) sistemi vermektedir. SAM sistemi savaş ya da kaç tepkisini oluşturmak için epinefrin salgılayarak hedef organ üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir (Gunnar ve Quevedo 2007). HPA eksenini hem gelişimde hem de yetişkinlikte olumsuz koşullar sırasında aktive olmaktadır. Stres uyaranları hipofiz bezinden adrenokortikoid hormonu ACTH'ın salgılanmasını teşvik etmek için hipotalamustan kortikotropin salgılanma faktörünün (CRF) salgınmasına sebep olur (Wingfield ve Romero 2001). Sonrasında ACTH, adrenal korteksten glukokortikoidlerin (GC) sentezine ve salgınmasına sebep olarak bunların farklı dokularda çeşitli fizyolojik değişikliklerini uyarır. Stres deneyimine karşı salgılanan bu glukokortikoidler kan basıncı, kalp atış hızı, kan şekerinin artması gibi psikobiyojik değişikliklere neden olmaktadır (Yurdakök ve Çelik 2019).

Hamilelik sırasında strese maruz kalınması, HPA ekseninin son ürünü olan GC'lerin (insanlarda kortizol) miktarını yükseltir. Kortizoller plasentadan fetüse geçerek, doğum öncesi ve sonrası beyin gelişimi, HPA eksen fonksiyonları gibi süreçleri etkileyebilir (Harris ve Seckl 2011). HPA ekseninin cevabı ve GC üretimi üzerindeki kısa süreli etkilerine ek olarak, gelişim sürecinde sosyal sıkıntıya maruz kalınması, HPA işlevinde ve düzenlenmesinde kalıcı etkilere neden olabilir (McCormick ve Mathews 2010). Sosyal stres kaynakları, hem kısa hem de uzun vadede HPA ekseninde köklü değişikliklere sebep olabilmektedir (Spencer 2017). Özellikle yeni doğanlarda görülen olumsuz deneyimlerin, HPA eksen yoluyla glukokortikoid reseptör genlerinde artmış DNA metilasyonuna yol açtığı ve bunun da yaşamın sonraki dönemlerinde stres tepkilerini ve davranışlarını değiştirdiği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Turecki ve Meaney 2016).

Erken yaşam stresi, kişinin sonraki yaşamındaki fiziksel ve zihinsel gelişimi noktasında bir risk faktörü olabilir. Hayatın erken bir döneminde gerçekleşen olumsuz durumların etkilerin daha şiddetli oluşu bu tür bir geçmişe sahip olan kişilerde şizofreni, depresyon riski ve travma sonrası stres bozukluğu geliştirme gibi birçok rahatsızlığın görülmesinin artışı ile sonuçlanabilmektedir. Çocuklarla yapılan çalışmalardan toplanan sonuçlar gençlerin 17 yaşına kadar %61,8'nin herhangi bir travmaya maruz kaldığını, ayrıca 18 yaşın altındaki çocukların %5'i kadarının TSSB semptomlarına sahip olduğunu göstermiştir. Çocukluk çağında istismara uğrayan bir grupta yapılan çalışma sonucunda, birden çok DNA metilasyon ekspresyonunda değişimler tespit edilmesi erken yaşam stresinin epigenetik değişimlere etkisini doğrudan göstermektedir. Erken yaşam stresinin sebep olduğu epigenetik değişikliklerin, strese yanıt oluşturmada görev alan nörobiyolojik yolların bozulmasına sebep olarak TSSB fizyolojisinde değişikliklerde doğrudan rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Pervanidou ve ark. 2020).

## Epigenetik Mekanizmalar

Çok hücreli organizmaların trilyonlarca hücresi aynı DNA'ya sahiptir. Bu hücreleri farklı kılan ve farklı fonksiyonları gerçekleştirmelerini sağlayan programlama epigenetik modifikasyonlardır. Epigenetik modifikasyonlar; prenatal, postnatal gelişim sırasında ve aynı zamanda hayatın geri kalan süreçleri boyunca gerçekleşerek gen ekspresyonunda değişiklikler meydana getirir (Murgatroyd ve Spengler 2011). Epigenetik etkiler, DNA nükleotid dizisini etkilemeyen fenotip değişiklikleri olarak tanımlanır. Epigenetik modifikasyonlar, erken embriyonik aşamalarda çevresel koşullar tarafından indüklenebilir. Bu yol ile değişen epigenetik modifikasyonlar germ hattında meydana geldiğinde nesiller boyunca aktarılabilir (Klose ve Bird 2006, Burggren 2015). Bu derleme çalışmasında kodlanmayan RNA'lara değinilmeyecektir.

## DNA Metilasyonu

Epigenetik mekanizmalar, beslenme, iklimsel ve mevsimsel koşullar, sosyal çevre gibi birçok çevresel ipucuna dinamik olarak yanıt oluşturur (Beck ve ark. 2017, Cavalli ve Heard 2019, Kubsad ve ark. 2019). Bu epigenetik mekanizmalardan DNA metilasyonu, yaşam süresi boyunca değişen çok çeşitli psikososyal ve biyolojik stres faktörlerine yanıt veren önemli bir epigenetik modifikasyondur (Mulligan, 2016).

DNA metilasyonu, DNA metiltransferazlar (DNMT) tarafından gerçekleştirilir. DNMT1 hücre bölünmesi sırasında DNA metilasyonunun korunmasından sorumludur. DNMT3A ve DNMT3B de novo metilasyonu katalize eder. Bu enzimler CpG dinükleotitlerindeki sitozinlere bir metil grubu ekleyerek metilasyonu gerçekleştirmektedir. DNA metilasyonu embriyogenez sırasında genomik baskılama, X kromozomunun inaktivasyonu, retropozonların susturulması gibi önemli işlevlere sahip olmakla birlikte yaşam süresi boyunca dinamik olarak modüle edilir (Guerrero ve ark. 2020).

CpG dinükleotitlerin %50-60'ı promotör bölgelerindedir (Kanwal 2012). Metilasyon, promotör bölgelerinde meydana geldiğinde genel olarak transkripsiyonu baskılama ile ilişkilendirilir (Glaser ve Kiecolt-Glaser 2005). Başlangıçta DNA metilasyonu genlerin susturulmasıyla ilişkilendirilmiş ancak sonraki çalışmalar DNA metilasyonunun belirli bir gen ve genin bir kısmına bağlı olarak gen ekspresyonu ile hem pozitif hem de negatif olarak ilişkili olduğunu öne sürmüştür (Jones 2012).

De novo DNA metilasyonu, belirli CpG bölgelerinde metillenmemiş DNA'lara metil gruplarının eklenme sürecini tanımlar (Okano ve ark. 1999). De novo metilasyonun oldukça aktif olduğu bilinen erken embriyogenez sırasında DNA metilasyonu çevresel uyaranlara karşı oldukça hassastır (Moore ve ark. 2012). Erken yaşam stresi ile DNA metilasyon ilişkisini kuran birçok çalışma mevcuttur. Bununla birlikte gen üzerinde hızlandırıcı (enhancer) bölgelerdeki DNA metilasyonunun yaşam süresi boyunca değişken ve çevresel uyaranlara daha duyarlı olabileceği düşünülmektedir (Johansson ve ark. 2013). Dolayısıyla sosyal epigenetik çalışma alanlarına, embriyogenez ile başlayıp yaşam boyu değişkenlik gösteren epigenetik programlamalar dahildir.

## Histon Modifikasyonları

Nükleozom adı verilen paketleme birimleri, histon proteinlerinden olan ikişer protein H2A, H2B, H3 ve H4'ün yaklaşık 147 bazlık DNA'nın etrafına iki kez sarılmasıyla oluşmaktadır. Bu şekilde hem histon hem de histon olmayan proteinlerden oluşan DNA-protein kompleksine kromatin adı verilmektedir. Kromatinlerden heterokromatin yapıda olanlar daha sıkı, yoğun ve transkripsiyonel olarak inaktif; önkromatinler ise daha gevşek ve transkripsiyonel olarak aktiflerdir (Kanwal ve Gupta 2012). Bu kromatinlerin erişilebilirlikleri histon modifikasyonları tarafından kontrol edilmektedir. Translasyon sonrası histon modifikasyonları, histon proteinlerinin amino terminal kuyruklarında gerçekleşen kovalent modifikasyonlardır. Bu modifikasyonlardan bazıları asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon ve ubiquitilasyondur (Bannister ve Kouzarides 2011). En çok çalışılan modifikasyonlardan biri histon asetilasyonudur. Histonların amino terminal kuyruklarındaki lizin kalıntısına histon asetiltransferazlar aracılığıyla bir asetil grubunun takılması histon asetilasyonu olarak adlandırılmaktadır. Asetil gruplarının eklenmesi, lizinlerin pozitif yükünü nötralize ederek histon ve DNA arasındaki etkileşimi zayıflatır. Dolayısıyla bu durum DNA'yı ulaşılabilir kılarak transkripsiyonun gerçekleşmesini sağlar (Bannister ve Kouzarides 2011). Histon metilasyonu ise histon kuyruklarındaki arjinin ve lizin yan zincirlerinde gerçekleşir. Bir metil grubu metiltransferazlar aracılığıyla bu aminoasit kalıntılarına aktarılmaktadır. Hem lizin hem de arjinin metilasyonları, transkripsiyon için aktivatör ya da baskılayıcı olarak işlev görebilmektedir (Kouzarides 2007). Tüm bunlarla birlikte translasyon sonrası histon modifikasyonları ve transkripsiyon arasındaki ilişki karmaşıktır ve bilinmeyen pek çok durum mevcuttur. Bu ilişkilerin aydınlatılması için yapılan çalışmalar devam etmektedir.

## Psikososyal Ortamlara Epigenetik Yanıtlar

Epigenetik ve psikososyal stres üzerine yapılan güncel çalışmaların çoğu DNA metilasyonu üzerine olduğundan bu başlık altında psikososyal ortamlarda değişen DNA metilasyonları bağlamındaki çalışmalara yer verilmiştir. Çeşitli stresörlere maruz kalan insanlardan ya da onların nesillerinden örnekler alınarak gerçekleştirilen çalışmalar olduğu gibi, belirli stresörlere maruz bırakılan kemirgenlerin incelendiği çalışmalar da mevcuttur. Yanak sürüntüleri, kan ve dışkı örnekleri, embriyonun farklı katmanlarından (endotermal, ektodermal ve mezodermal) türetilen hücrelerin toplanmasına; bu sayede epigenetik değişimlerin incelemesine olanak sağlamaktadır. Fakat doku ve hücre tiplerindeki epigenetik profillerin farklılığı çalışmalar için zorluk oluşturabilmektedir (Waterland ve Michels 2007). Bununla birlikte incelenmek istenen sabit bir ifade miktarı olmayıp, potansiyel bir aralık olduğundan beklenen sonuçların alınabildiği de düşünülmektedir (Landecker ve Panofsky 2013).

HPA eksenini bağlantılı genlerin metilasyon değişimleri, erken yaşam stresi bağlamında araştırılmıştır. Özellikle GC reseptörünü kodlayan NR3C1 geninin metilasyonu, erken yaşam stresi karşı HPA eksenini yanıtındaki önemli rolü sebebiyle geniş çapta incelenmiştir (Turecki ve Meaney, 2016). Oberlander ve arkadaşları (2008) insanlarda GC reseptörünü kodlayan NR3C1 gen metilasyonunun ilk çalışmalarından birini gerçekleştirmiştir. Gelişmekte olan bir fetus maternal stres altında kaldığında, doğumdan sonra bebeğin NR3C1 promotöründe artmış metilasyon tespit edilmiştir. Rodney ve Mulligan (2014), savaş gibi psikososyal stresörlerin mevcut olduğu Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nden anne ve bebeklerde NR3C1 metilasyonunu incelemişler ve yenidoğan bebeklerde NR3C1 promotöründe metilasyon artışı tespit etmişlerdir. Bir diğer çalışmada (Radtko ve ark. 2011) partner şiddetine maruz kalan annelerin çocuklarının 10-19 yıl sonrasında GR geni metilasyonu incelenmiş ve çocuklarda GR promotör metilasyonu ile annenin hamileliği sırasında partner şiddetine maruz kalması arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmalar erken yaşam stresi ile NR3C1 promotör metilasyonu arasındaki kuvvetli ilişkiyi göstermektedir.

Bir diğer önemli nokta, NR3C1 metilasyonunun psikolojik hastalıklar ile ilişkisidir. Palma-Guidel ve arkadaşlarının (2015) NR3C1 metilasyonu ve psikososyal stres üzerine yaptıkları sistematik derleme çalışmasında, bu genin belirtilen bazı ekzon metilasyon profillerinin psikopatolojik fenotiple ilişkili bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, NR3C1 promotör metilasyon seviyesi ve zamanlaması gelecekteki hastalık riskini tahmin edebilme noktasında kritik öneme sahip olabilir (Palma-Gudiel ve ark. 2015, Turecki ve Meaney 2016).

Çalışmalar NR3C1 geniyle sınırlı kalmamış, HPA sistemini düzenleyen CRH, CRHBP ve FK506 genleri de psikososyal stresörlerin DNA metilasyonu üzerindeki değişiklikleri açısından incelenmiş ve DNA metilasyonunun doğum öncesi strese maruz kalınması ile ilişkisine dair kanıtlar sunulmuştur (Klengel ve ark. 2013, Xu ve ark. 2014). Bir çalışmada (Kertes ve ark. 2016) kronik stres ve savaş travmasının etkilerinin incelenmesi için Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nin çatışmalı bölgesindeki 24 anne-yeni doğan çiftinin CRH,

CRHBP, NR3C1 ve FKBP5 genlerinin metilasyon profilleri incelenmiştir. Anne kanı, kordon kanı ve plasenta dokusundan toplanan örnekler incelendiğinden hedef genlerin transkripsiyon faktörü bağlanma bölgelerinde önemli metilasyon değişiklikleri bulunmuştur. Plasenta ve anne kanında 4 genin metilasyon seviyesi ve stresörler arasında anlamlı ilişkiler gözlemlenmiştir. Stres maruziyeti CRH'de metilasyon artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu bağlamda, HPA eksenine ilişkili dört genin doğum öncesi maternal stres ile ilişkisi gösterilmektedir.

HPA eksenine tepkisiyle etkilenen bir başka gen, beyin-türevli nörotrofik faktör BDNF genidir. Stres kaynaklı GC artışı hipokampal nöronal atrofiye sebep olarak BDNF sinyalinin bozabilmektedir. BDNF, nörogelişimde rol oynayan önemli bir büyüme faktörüdür. Kanıtlar, stresle ilişkili bozukluklarda BDNF ve NR3C1'in etkileşime girdiğini göstermektedir (Braithwaite ve ark. 2015). Bir araştırmada (Braithwaite ve ark. 2015), depresif semptomları mevcut hamile kadınların bebeklerindeki BDNF gen metilasyon değişimleri incelenmiş ve doğum öncesi strese maruz kalmanın, bebeklerde BDNF metilasyonunu azalttığı bildirilmiştir. BDNF'deki bu metilasyon azalışının, doğum öncesi olumsuz olaylar tarafından indüklenebilen, bebekte hızlı olgunlaşma gibi durumların moleküler temelini yansıtabileceği düşünülmektedir.

Hayvan modelleri de erken yaşam stresi ve epigenetik değişimlerin ilişkisini incelemek konusunda önemli imkanlar sunmaktadır. Fareler ve sıçanlar ile yapılan çalışmalar, maternal stresin HPA eksenine gelişimini ve duyarlılığını değiştirdiğini göstermektedir (Weinstock 2001, Kapoor ve Matthews 2005). Weaver ve arkadaşları (2004), anne sıçanların yavru sıçanlar üzerindeki bakımlarının epigenetik etkilerini incelemişler, anne sıçanların yüksek oranda bakım ve düşük oranda bakım yaptıkları bebek sıçan gruplarının GR promoter metilasyon seviyeleri arasında önemli farklılıklar bulmuşlardır. Roth ve arkadaşları (2009), erken yaşlarda kötü muamelelerin epigenetik etkilerinin araştırılması için bebek sıçanlara taciz edici davranışları olan bakıcılarla birlikte bırakarak BDNF genindeki metilasyon seviyelerini incelemiş ve bebeklikte kötü muameleyle maruz kalan sıçanların prefrontal kortekslerinde BDNF genlerinde kalıcı DNA metilasyon değişiklikleri gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda, kötü muameleyle maruz kalmış dişi sıçanların yavrularında da BDNF DNA metilasyonunda değişiklik gözlemlenmiştir.

Erken yaşam stresinin nesiller arasındaki etkilerinin incelenmesi hedeflenen bir başka çalışmada (Franklin ve ark. 2010) fareler, doğumun hemen sonrası anne ayrılığına maruz bırakılmış ve bu farelerin yetişkinlikte depresif benzeri davranışlar sergilediği, yeni ve rahatsız edici ortamlarda davranışlarının değiştiği görülmüştür. Bu davranış değişimlerinin çoğunun, anneden ayrılma yaşamış farelerin yavrularına ve sonraki nesile de geçtiği görülmüştür. Duygusal veya depresif davranışlarla ilişkili olarak seçilen genlerin metilasyon profilleri, strese maruz kalan farelerde ve bir sonraki iki nesilde incelenmiştir. Bunların germ hattı DNA metilasyonları regülasyonları üzerinde kalıtsal değişiklik olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar erken yaşam stresinin, kalıcı davranış değişikliğine sebep olabildiğini ve belirli genlerdeki metilasyon profillerinin nesiller boyunca kalıtılabildiğini göstermiş, böylelikle davranışsal ve moleküler bir korelasyonun gerçekleştiği görülmüştür. Epigenetik kalıtım konusu yazının ilerleyen kısımlarında detaylı bir şekilde incelenecektir.

Epidemiyolojik çalışmalar, erken yaşamda çevresel faktörlerle indüklenebilen stresin çeşitli davranış değişimleri, hiperaktivite bozukluğu, şizofreni, otizm, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu gibi nörogelişimsel bozukluklar ile güçlü bir ilişkisinin olduğunu göstermektedir (Meyer ve ark. 2011, Brown 2012).

## **Travma Sonrası Stres Bozukluğu**

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının beşinci baskısı (DSM-5), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) tanımlamasına göre bir kişiye TSSB tanısı konulabilmesi için kişinin yüksek tehdit içeren bir travmayı yaşaması veya şahit olması gerekmektedir. Bu travma sonrasında kişinin sahip olması gereken dört semptom mevcuttur. Bu semptomlar tekrarlayan sıkıntılı rüyalar, olayı yeniden deneyimleme, kişinin olayı anımsatıcı anı ve konuşmalardan kaçınma isteği ve bazı biliş-duygu değişimleri şeklinde tanımlanabilir (Prakash ve ark. 2015, Maeng ve Milad, 2017, Bryant 2019). TSSB'yi diğer ruhsal bozukluklardan ayıran en temel noktalardan biri net bir başlangıç noktasının olması ve belirgin bir tetikleyici sürece sahip olmasıdır. Cinsel istismar, trafik kazaları, savaş, kanser başta olmak üzere bazı hastalıklar, doğal afetler gibi birçok olay, deneyimlenen çok çeşitli travma sebepleridir. TSSB meydana gelebilen tek bir travmatik durum kaynaklı olabildiği gibi bunun yanında uzun süreli ve sürekli travmaya maruz kalma sonrasında da meydana gelebildiği bilinmektedir (Bisson ve ark. 2015). Yaşanan travma sonrası semptomların ortaya çıkması genellikle 3 ay içinde gerçekleşmektedir. Ancak yıllar sonra da ortaya çıktığı bazı klinik vakalar mevcuttur (Bryant 2019).

Travmaya maruz kalan kişilerin yalnızca küçük bir bölümüne TSSB tanısı koyulduğu bilinmektedir. Kişinin TSSB geliştirmesine neden olan faktörler bilim insanları tarafından risk faktörleri olarak sınıflandırılmaktadır. Kişinin genetiği, aldığı eğitimin yetersizliği, cinsiyet, yaş ve yaşanan toplumun koşullarının yetersizliği özellikle risk faktörlerinin TSSB oluşumunda önemli birer faktör olduğu bilinmektedir (Maeng ve Milad 2017, Bryant 2019). Bunların en başında gelen genetik faktörleri belirlemek için yapılan klinik çalışmalar, TSSB ortaya çıkmasında rol oynayan genlerin birçok psikolojik rahatsızlıkla bağlantılı genler olduğunu göstermiştir. Özellikle HPA ekseninin işlevine katılan 50'den fazla genin TSSB ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Fischer ve ark. 2021). Genetik faktörlerin yanı sıra birçok psikiyatrik bozuklukta karşımıza çıkan yetersiz ebeveyn desteği, düşük sosyoekonomik durum, teşhiste gecikme ve tedavinin başarısızlığı gibi birçok risk faktörü TSSB hastaları için de geçerlidir (Qi ve ark. 2016).

### **Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Hipotalamik Hipofiz Adrenal Eksen İlişkisi**

TSSB biyolojik bozukluklarla ilişkili şekilde ortaya çıkar. TSSB durumunda stres yanıtını başlattığı bilinen hipotalamik hipofiz adrenal (HPA) eksenini düzenlenmesi bozulmaktadır. HPA, bağışıklık sistemi ile birlikte çalışan ve stres durumuna yanıt oluşturan ana sistemlerin başında gelmektedir. HPA düzenlenmesinde glutamat önemli bir role sahiptir. Glutamatın ana inhibitörü olan GABA stres tepkisinin zayıflamasına ve inhibe edilmesine yardımcı olur. TSSB'li bireylerle yapılan bir çalışmada, kan örneklerinde yüksek glutamat ve düşük GABA seviyeleri tespit edilmiştir (Murray ve Holton 2021).

Kortizol korku koşullandırmasında kilit bir role sahiptir. HPA ekseninin son ürünü olan kortizol miktarındaki değişimler travma sonrası stres bozukluğu çalışmalarının odak noktalarından biridir. Yapılan bazı klinik çalışmalar sonucunda travma sonrası stres bozukluğu olan bireylerin düşük kortizol seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar TSSB'li bireylerin glukokortikoid reseptörlerinin kortizol etkilerine daha duyarlı olduğu ve bu sebeple HPA ekseninin inhibisyonunun normalden çok daha fazla olduğunu desteklemektedir. Stres durumunda kişide görülen kortizol seviyesindeki artış, kişinin bu stres ile bağlantılı anısının hafızada uzun süreli depolanmasına sebep olur. Yüksek kortizol seviyelerinin TSSB üzerine etkileri konusunda çıkarımlar yapılsa da düşük kortizol seviyelerinin de bir etkisinin olup olmadığı tartışma konusudur. Bunun yanında HPA eksenini düzenlenmesinde önemli rolleri olduğu bilinen NR3C1 ve FKBP5 genlerinde meydana gelen polimorfizimlerin kişilerin travma sonrası stres bozukluğu geliştirmelerinde etkili olması HPA eksenini ve TSSB ilişkisini ortaya koyan bilimsel verilerden bir tanesidir (Carvalho ve ark. 2017, Fischer ve ark. 2021).

### **Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Epigenetik**

Epigenom genetik faktörlerin yanında çevresel faktörlerin etkisi ile değişim gösterebilmektedir. Hem hayvan deneyleri hem de klinik sonrası yapılan çalışmalar epigenetik değişimlerin anne karnından yaşamın büyük bir bölümünde devam ettiğini göstermiştir. Yapılan çalışmalar, özellikle HPA eksenini başta olmak üzere birçok farklı sistemde görev alan aday genler ve bunların epigenetik değişimlerine odaklanmıştır (Jiang ve ark. 2019). FKBP5, NR3C1, BDNF, BRSK1, LCN8, NFG, DOCK2, ZFP57 genleri travma sonrası stres bozukluğu durumunda belirtilen epigenetik modifikasyon değişimlerinin tespit edildiği hedef genlerin başında gelmektedir (Howie ve ark. 2019). DNA metilasyonu, TSSB çalışmalarında en çok incelenen epigenetik modifikasyonlardır. Travma sonrası stres bozukluğu geliştiren bireylerde DNA metilasyonu farklılıklarının incelenmesi amacıyla büyük travmalar yaşayan birçok topluluk üzerine çalışmalar yapılmıştır (Mehta ve ark. 2019). Travma sonrası stres bozukluğu geliştiren savaş gazileri ile yapılan bazı çalışmalar, bu kişilerin glukokortikoid reseptör genlerinin metilasyon durumlarında değişiklikler olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde glukokortikoid reseptör geninde gözlemlenen bu metilasyon durumunun ebeveyn travması ve kalıtsal risk profilleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (Vukojevic ve ark. 2014). Michels ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmalar diferansiyel olarak metillenmiş bölgelerin (DMR) metilasyon durumlarındaki değişimlerin istatistiksel olarak daha gerçekçi ve tutarlı sonuçlar verdiğini göstermiştir. Krzyzewska ve arkadaşlarının (2018) travma geçmişi olan bir grup polisle yaptığı bir çalışma sonucunda, tiroid ve merkezi sinir sistemi gelişimine katkı sağlayan bir transkripsiyon faktörünü kodlayan PAX8 genindeki bir DMR'da her seferinde yüksek metilasyon tespit etmeleri TSSB ve DNA metilasyonu ilişkisinde DMR bölgelerdeki metilasyonlara bakılmasının çok daha farklı bilgiler sağlayabileceğini düşündürmüştür. TSSB geliştiren bireylerde, DNA metilasyonu farklılıkları genel olarak bağışıklık fonksiyonu ve enflamasyondan sorumlu genlerde tespit edilmiştir. TSSB geliştiren hastaların farklı şekilde metillenmiş genlerine bakıldığında bunların %60'ının doğuştan bağışıklık ile ilişkili genler olduğu görülmüştür. Yakın zamanlı bir araştırma sonucunda, çocukken istismara uğrayan ve bunun sonucunda TSSB geliştiren hastaların, istismar öyküsü bulunmayan TSSB geliştiren hastalara oranla DNA metilasyonunda ciddi farklılıklar saptanmıştır (Smith ve ark. 2011). Katrinli ve arkadaşları (2021), Afrika-Amerika kökenli travma geçmişi olan bir grupta yaptıkları çalışma sonucunda iki farklı DMR bölgesi olan HLA-DPB1 ve SPATC1L'de, TSSB durumunda

artan metilasyon gözlemlenmiştir. HLA-DPB1'deki metilasyon artışı bağışıklık sistemi ve TSSB arasındaki ilişkiyi desteklemiştir. Travma sonrası stres bozukluğu geliştiren kişilerden alınan örneklerle yapılan çalışmalar sonucunda, sinaptik plastisite ve uzun süreli davranış değişikliklerine sebep olabilecek bazı genlerde epigenetik işaretlemelerin transkripsiyon düzeyinde değişimleri görülmüştür (Zovkic ve ark. 2013). Bu noktada çok çalışılan ve bu epigenetik değişimlerin tespit edildiği glukokortikoid reseptörünü kodlayan NR3C1 geni ve bu reseptörün aktivasyonunda görev alan FKBP5 genleri HPA eksenini düzenlenmesinde kilit rollere sahiptir (Chatzittofis A ve ark. 2021).

Yapılan çalışmalar özellikle glukokortikoid reseptörlerinde görülen metilasyonun kişinin travma sonrası TSSB geliştirmesinde etkili olduğunu göstermiştir. FKBP5 geninin ve aktivasyonunda rol aldığı glukokortikoid reseptörlerinde görülen epigenetik değişimlerin stres yanıtı oluşturmada önemli görevleri olduğu ve travmayı takiben ortaya çıkabilecek hastalıkların gelişimi ile doğrudan ilişkili olduğu sonucuna da varılmıştır (Robert ve ark. 2015). Afrikalı Amerikalı'lı çocuklarla yapılan bir çalışma, FKBP5 geni tek nükleotit polimorfizmi ve çocukluk çağı istismarı bağlantısının TSSB geliştirme üzerine olan etkisinin çevresel etkiye bağlı olduğunu göstermiştir. Çalışma sonucunda istismara uğramamış ve rs9470080'in T aleli için homozigot olanların en düşük; istismara uğrayıp homozigot olanların en yüksek TSSB geliştirme riskine sahip olduklarını göstermiştir. Bu çalışma hastalık geliştirmede herhangi bir genetik etki bulunmamasına rağmen gen ve çevre etkileşiminin TSSB üzerine önemli etkileri olduğuna işaret etmektedir (Digangi J ve ark. 2013). Rwanda Soykırımı'ndan kurtulan kadınlar ve erkeklerden alınan örneklerle yapılan bir çalışma sonrasında erkeklerde NR3C1-1F promotöründe DNA metilasyonunun kişide travma sonrası stres bozukluğu geliştirme riski ile ilişkili olduğu ve bu metilasyonunun travmatik hafıza üzerine etkileri olduğu sonucuna varılmıştır. NR3C1 geninde hipermetilasyon tespit edilmiştir. Bu durumun prenatal stres ve anne karnında maruz kalınan stresle da ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu durum, DNA metilasyonunun fonksiyonel olarak uygunluğunu ispatlamıştır. Bu veriler doğrultusunda NR3C1 DNA metilasyonunun travma sonrası stres bozukluğu için bir belirteç görevi görebileceği öne sürülmüştür (Vukojevic ve ark. 2014).

Beyin-türevli nörotrofik faktör (BDFN) beyin prefrontal ve hipokampal bölgelerinde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir nörotrofin türüdür. Nörodejeneratif ve psikolojik bazı rahatsızlıklarda BDNF seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda Alzheimer, Bipolar Bozukluk, Huntington Hastalığı gibi bazı demans durumlarında BDNF miktarlarında değişimler olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple BDNF miktarındaki değişimin bu rahatsızlıkların oluşumunda etkisi olabileceği düşünülmüştür. Bunun sebebinin BDNF'nin birçok beyin bölgesinde sinaptik plastisite düzenlenmesine sebep olacak biyokimyasal değişikliklerin başlatıcısı olma özelliğinden kaynaklandığı yönünde birçok görüşün mevcut olmasıdır (Brigadski ve ark. 2014).

TSSB gibi bazı psikolojik rahatsızlıkların tetikleyicisi olan travmatik bir durum ile ortaya çıkan stres sonucu hipokampüsteki BDNF ekspresyonunda azalma olduğu bilinmektedir. BDNF ekspresyonu üzerindeki bu azaltıcı etkisi ile paralel olarak hem prefrontal kortekste hem de nöral plastisitede bozulmalar gözlemlenmiştir. Plastisitede meydana gelen değişimlerin, travma sonrası stres bozukluğunun ortaya çıkmasında etkili olduğu açıkça görülmüştür (Claudino ve ark. 2020). Travma durumuna bağlı olarak BDNF geni ekspresyonunun değişiminden sorumlu mekanizmalar ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Araştırmalar sonucunda BDNF geni protein seviyelerini, bu gendeki promotör bölgelere bağlanma yoluyla düşüren, H3K9me2/3 epigenetik işaretinin stres durumlarında değiştiği tespit edilmiştir. Kaçınılmaz ayak şokuna maruz bırakılmış sıçanlarla yapılan çalışmalar, BDNF geni ekspresyonunda H3K9me2/3 epigenetik işareti artışının etkisi ile azalmanın tespit edilmesi H3K9me2/3'ün travma sonrası stres bozukluğunun ortaya çıkmasında etkisinin olduğunu düşündürmüştür (Zhao ve ark. 2020). Yapılan hayvan deneyleri travma sonrası TSSB benzeri tepki sergileyen sıçanların BDNF mRNA aşağı regülasyonları tespit edilmiştir. Bunun yanında uzun süreli strese maruz kalan sıçanlarda BDNF promotörlerinin histon asetilasyonlarında değişimler tespit edilmiştir. TSSB ilişkili genetik hedefin hipokampüstesi BDNF geni olduğunu gösteren farklı çalışmalar da mevcuttur (Takei ve ark. 2011).

Histon metilasyonu, histon fosforilasyonu ve histon asetilasyonu olmak üzere üç yaygın histon modifikasyonu travma sonrası stres bozukluğunun ortaya çıkması üzerinde etkili olan başlıca epigenetik modifikasyonlardır. Histonlarda meydana gelen regülasyonlar, travmatik hafızanın kodlanması başta olmak üzere TSSB süreçlerindeki duygusal değişimlerle ilişkili aktivitelere dahildir (Howie ve ark. 2019). Travma sonrası stres bozuklukları, korku belleğinin yeniden düzenlenmesi sürecinin bozulması ile doğrudan ilişkilidir. TSSB'nin ortaya çıkmasının arkasında yatan mekanizmayı aydınlatmak için yapılan klinik çalışmalar, yoğunlukla nöroepigenetik mekanizmalara odaklanmıştır. İnsan üzerine yapılan çalışmalar periferik dokularla sınırlı kaldığı ve bu noktada çok fazla bilgi sağlayamadığı için deney hayvanları ile yapılan çalışmalar bu nöroepigenetik mekanizmalar hakkındaki literatürün çoğunluğunu oluşturmaktadır. Kemirgenlerle yapılan travma sonrası stres bozukluğu çalışmaları, bu nöroepigenetik düzenlemelerin korku hafızası düzensizliği ve stres tepkisi olarak iki

farklı yolla travma sonrası stres bozukluğunun ortaya çıkmasında etkili olduğunu göstermiştir (Kim ve ark. 2018). Histon asetilasyonları, transkripsiyon sırasında gerçekleşen aktivasyonlar ile ilişkilendirilmektedir. Histon asetilasyonu ile ilgili çalışmalar çoğunlukla hafıza ve öğrenme çerçevesinde incelenmiştir. Yapılan deneylerde, histon asetilasyonunun korku belleği geri kazanılması durumunda hipokampus CA1 bölgesi ve lateral amigdala H3 histonunun fosforilasyonu ile birlikte asetilasyonlarında artış tespit edilmiştir (Kim ve ark. 2018). Histon asetilasyonunun koşullanmış korku yanıtlarındaki düşüş ile bir bağlantısı olduğu düşünülmektedir. Histon asetiltransferaz enzim aktivitesi bulunmayan farelerle yapılan çalışmalarda, bozulmuş hafıza fonksiyonları görülmüş ve histon asetilasyonunun beyin hafıza fonksiyonundaki rolü kanıtlanmıştır (Bahari-Javan ve ark. 2014).

## Epigenetik Kalıtım

Tek yumurta ikizleri doğduklarında neredeyse aynı genoma ve ayırt edilemez derecede benzer epigenetik işaretlere sahip olsalar da yaşadıkları çevre ve maruz kaldıkları çevresel etkiler bu epigenetik bilgilerin zamanla değişmesine yol açar. Bu durum bireylerin birbirinden farklı fenotipik özelliklere sahip olmalarına sebep olur. Tek yumurta ikizlerinde görülen bu farklılıklar, çevre etkisi sonucu değişen fenotipte epigenetiğin çok büyük bir rol oynadığının en büyük kanıtlarından birisidir (Fraga ve ark. 2005). Uzun bir süre boyunca bilim dünyası kalıtım materyali olarak DNA üzerine odaklanmış ancak bazı çevresel etkilerin çalışmaya başlanması ile DNA'nın kalıtımı açıklamada tek başına yeterli olmadığı görülmüştür. Bu durumun genetik ve çevresel faktörler kaynaklı olduğu düşünülse de birbirinden bağımsız bu iki faktörü bir araya getiren epigenetik kalıtım olmuştur (Daxinger ve Whitelaw 2012).

Epigenetik kalıtım, epigenetik modifikasyonların bir sonucu olarak DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmadan kalıtsal gen ekspresyonu değişikliklerinin bir sonraki nesle aktarılması olarak tanımlanabilir (Sarkies 2020). Yapılan araştırmalar ile geçici ya da uzun süreli çevresel etkilerin epigenetikte kalıcı değişimlere sebep olduğu kanıtlanmıştır. Gözlemlenen farklı rahatsızlık durumları sonucunda epigenetik düzenlemelerin, sadece hücre geçişini yansıtmadığı bunun yanında kişinin ve hatta onun gelecek nesillerinin gelecekteki olaylara olan tepkilerini etkileyebilecek mekanizmalar sunduğu fikri kuvvet kazanmıştır. Hayvan modelleri kullanılarak yapılan deneylerde yetersiz anne bakımı, korku koşullandırması gibi farklı yöntemler kullanılabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda memeli deney hayvanlarına erken dönem stres yaşatılması sonucu, HPA ekseninde uzun süreli epigenetik değişimler gözlemlenmiştir. Aynı zamanda bazı stres durumları sonucu deney hayvanlarında uyuşturucu bağımlılığı gelişimine sebep olan epigenetik değişimler saptanmıştır (Bohacek ve Mansuy 2013). Gebelik öncesi strese maruz kalan F0 anne farelerin yetersiz anne bakımına maruz kalmış F1 nesilleri ve sonraki F2 nesilleri depresif davranış kalıtımı göstermiştir ve mTOR-Akt sinyal yolağında değişimler tespit edilmiştir. Bunun yanında klinik deneyler hayvanlarda olduğu gibi insanlarda da ebeveyn ilişkisinin çok önemli olduğu ve bunların eksikliği durumunda bazı kişilik bozuklukları oluşabileceğini göstermiştir. Ancak şüphesiz ki Holokost ve Rwanda Soykırımları'ndan kurtulan kişilerin çocuklarının travma sonrası stres bozukluğuna karşı hassasiyetin artışı ve depresyon, anksiyete gibi rahatsızlıkların görülme oranlarının artması travmaların nesiller boyu epigenetik kalıtımlarının en büyük delillerini oluşturmaktadır (Jawaid 2018).

Çevresel etkiler sebebi ile meydana gelen epigenetik modifikasyonların sadece çevresel etkilere maruz kalmış kişilerde değil aynı zamanda sonraki nesillere de aktarıldığının kabul edilmesi ile birlikte kişilerde görülen bu epigenetik değişimler ve bazı durumlarda bunun kalıtılması sebebi ile epigenetik temelde iki farklı şekilde sınıflandırılmıştır. Son çalışmalar sonucunda, bireyde tüm yaşamı boyunca meydana gelen kısa veya uzun süreli epigenetik değişimleri kapsayan epigenetik doğrudan epigenetik (direct epigenetic) olarak isimlendirilmiştir. Doğrudan epigenetik değişimlere verilebilecek birçok örnek mevcuttur. Kişinin sigara içmesi, çevre kirliliği, kötü yaşam şartları gibi birçok çevresel faktör kişinin epigenetik mekanizmalarında değişimlere sebep olarak kanser, otoimmün hastalıklar, anksiyete ve depresyon gibi rahatsızlıkların kişide gelişmesine sebep olabilmektedir. Epigenetik değişimlerin özellikle psikolojik rahatsızlıkların ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde ciddi bir risk faktörü olduğu yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Yapılan hayvan deneyleri anne bakımının kalitesinin çocuğun epigenetik mekanizmalarının değişimi üzerinde ciddi etkileri olduğunu gösteren çalışmaların sayısı oldukça fazladır (Lacal ve Ventura 2018). Doğrudan bir deneyim yaşayan nesilde meydana gelen epigenetik değişimlerin diğer nesillere aktarılması ile gelecek nesillerin fenotiplerinde değişimlere sebep olabilecek epigenetik değişimler dolaylı epigenetik (indirect epigenetic) altında incelenmektedir. Bu alandaki hayvan deneyleri, genel olarak hamilelik sırasında maruz kalınan çevresel faktörlerin dolaylı etkisininin yavru gelişimindeki etkisini incelemek üzere tasarlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada doğum öncesi yetersiz beslenmeye maruz bırakılan farelerin yavrularının spermelerinde kalıcı DNA metilasyon değişimleri tespit edilmiştir. Bunun yanında yavrularda depresyona yatkınlığın annenin bağışıklık sisteminin aktive olması ile



doğrudan ilişkili olduğu gösteren çalışma sonuçları da mevcuttur. Bu dolaylı kalıtımın hem paternal hem de maternal yollarla gerçekleştiği örnekler mevcuttur (Küreççi ve ark. 2017, Lecal ve Ventura 2018).

## **İki Farklı Senaryo: İnterjenerasyonel ve Transjenerasyonel Kalıtım**

Günümüzde birçok psikolojik rahatsızlığın arkasında kalıtsal bir bileşenin yer aldığı düşünülmektedir. Bu sebeple özellikle epigenetik kalıtımın iyi anlaşılması ve tanımlanması oldukça önemlidir. Hastalık riskinin nesiller boyunca aktarımında epigenetik mekanizmaların önemi, Mendel Kalıtım modeli ile uyumsuz olması sebebi ile yakın bir zamana kadar görmezden gelinmiş ve uzunca bir süre geçmiş deneyimlerin geleceğe aktarımının yalnızca genler ve anne bakımı ile mümkün olabileceği kabul görmüştür. Ancak epigenetik değişimlerin kalıtsal olabildiğinin gösterilmesi sonucunda çevresel etkiler ve genetik faktörlerin katılımı ile ortaya çıkan epigenetik kalıttan söz edilmeye başlanmıştır. (Bohacek ve Mansuy 2013)

Yapılan birçok çalışma sonucunda epigenetik kalıtımın etkilerinin interjenerasyonel ve transjenerasyonel olarak iki farklı şekilde olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu ayrımın yapılmasını sağlayan ana farklılık kalıtımın hangi kuşaklar arasında görüldüğü ile ilgilidir. F0 bireyde meydana gelen ve korunmuş olan epigenetik değişimler bir sonraki F1 nesline aktarılıyor ancak somatik hücrelerinde korunmasına rağmen germ hattında gerçekleşen yeniden programlama sebebiyle, F2 yavrularında bu epigenetik modifikasyonların kalıtımı gerçekleşmiyorsa yani kısacası anne ya da babada meydana gelen değişimin etkisi onların çocuklarında gözlemleniyorsa bu kalıtım şekli interjenerasyonel kalıtım olarak adlandırılmaktadır. F0'dan gelen epigenetik değişim motifleri çevresel etkiler ortadan kalktığında bile preimplantasyondan kaçış sonucu, F2 veya F3 jenerasyonlarında gözlemleniyorsa bu durumda transjenerasyonel kalıttan bahsedilebilir (Küreççi ve ark. 2017, Horsthemke 2018).

İnterjenerasyonel ve transjenerasyonel etkiler hem zararlı (deleterious) mutasyon hem de adaptif mutasyon olarak ortaya çıkabilmektedir. Hem interjenerasyonel hem de transjenerasyonel kalıtım ile ilgili tasarlanan çalışmaların büyük bir kısmını kemirgenlerle yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Bu deneylerin yanı sıra travmatik stresin hem transjenerasyonel hem de interjenerasyonel olarak kalıtım gösterdiğini kanıtlayan birçok klinik çalışma mevcuttur (Burton ve Greer 2021). İnterjenerasyonel kalıtım, zorla göçe maruz bırakılmış ailelerin çocuklarında belli davranış bozuklukları ve çocuklarda depresyon belirtilerinin tespit edildiği klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. Bunun yanında Vietnam Savaşı, İkinci Dünya Savaşı ve Bosna Hersek Savaşı'ndan sağ kurtulan kişilerin bir sonraki nesillerinde ebeveynlerin savaş travmasına maruz kalma yoğunlukları ile çeşitli psikolojik rahatsızlıkların doğru orantılı olduğunu gösteren veriler mevcuttur (Jawaid ve ark. 2018).

Transjenerasyonel kalıtımın en büyük kanıtlarından biri genomik imprinting (damgalama) sürecidir. Genomik imprinting (damgalama) gelişimsel süreçte genlerin ebeveynlerden kalıtılan iki alelden sadece biri tarafından ifade edilmesi şeklinde gerçekleşen bir süreçtir. Bu evrede diğer ebeveyn aleli epigenetik mekanizmalar tarafından susturulur. Hem susturulmuş alelin hem de ifade edilen aktif alelin ait olduğu ebeveynin özellikleri nesiller boyunca olduğu şekilde korunur. Bir kromozomda meydana gelen bir delesyon, maternal kaynaklı ya da paternal kaynaklı olmasına bağlı olarak iki farklı fenotip ile sonuçlanabilir. Preimplantasyon evresindeki embriyonun epigenetik yeniden programlaması seçici olarak gerçekleşir. Ebeveyn kalıtılan özelliklerin bu seçici süreç sebebi ile yeni embriyo tarafından kalıtılmasına izin verilir (McGrath ve Solter 1984, Bošković ve Rando 2018). Transjenerasyonel epigenetik kalıtımın varlığının ortaya çıkması ve Mendel'in Kalıtım modelinin bu noktada çürütülmesi ile daha önceki süreçte açıklanamamış birçok nöropsikolojik, immunolojik rahatsızlığın nedenleri anlaşılmıştır. Özellikle Holokost Toplama Kampı ve Hollanda Kıtlığı (Dutch Hunger)'dan sağ çıkan bireylerin torunları ile yapılan çalışmalarda hastalıklara yatkınlıklar tespit edilmiştir (Fernandez-Twinn ve ark. 2015). Farelerle yapılan bir çalışma, erken postnatal zamanda travmatik strese maruz kalınması sonucu bir sonraki dördüncü nesile kadar glikoz düzensizliği ve üçüncü nesile kadar da depresif benzeri davranışlar olduğunu göstermiştir (Steenwyk ve ark. 2018).

## **Epigenetik Kalıtımda Maternal ve Paternal Etkiler**

Nesiller arası kalıtımın hem maternal hem de paternal olabildiği yapılan yakın tarihli birçok çalışma sonucu ortaya çıkmıştır. Kemirgenler üzerine yapılan çalışmalar annenin hamilelik sırasında, babanın ise çiftleşme sırasında strese maruz bırakılmasının yavruların stres karşısında duyarlılıklarını değiştiren moleküler değişimlere sebep olduğunu göstermiştir (Lecal ve Ventura 2018). Maternal ve paternal kalıtımın etkilerinden tam anlamıyla çözümlenebilmesi için anlaşılması gereken en önemli süreç fetal programlama sürecidir. Fetal programlama, fetüsün moleküler gelişimini tetikleyen epigenetik değişiklikleri içeren bir süreçtir. Bu aşamada epigenetik değişimler doğumdan sonra canlı tarafından ifade edilen özellikler olarak ortaya çıkabilir (Kanherkar ve ark. 2014). Doğum öncesi stresin yavrunun fetal beyin gelişimine etkileri sonucu nörolojik hastalıklarla ilişkili

epigenetik işaretler, anne beslenmesinin yavru fizyolojisi üzerine etkilerinin gözlemlenmesi gibi örnekler fetal programlama sürecine dahildir. Aile içi şiddete maruz kalan kadınların çocuklarında, ergenlik dönemi kortizol reseptör genlerinde epigenetik değişimler tespit edilmiştir. Maternal kaynaklı stres durumunun en önemli özelliği rahim içinde maruz kalınan stresin dışı fetüsünün germinal hücrelerini etkileyebilmesidir. Bu durum, miras alınan bu epigenetik değişimlerin gelecek nesillere aktarılması ile sonuçlanabilir. Doğum öncesi stres, hamile annenin maruz kaldığı fizyolojik veya psikolojik şiddetlerden kaynaklanabilmektedir. Bu sebeple hamilelik sırasında yaşanan stres durumu, bebek gelişimini ciddi şekilde etkileyebilir (Bohacek ve Mansuy 2013). Ancak gelecekteki bireyde meydana gelen değişimler yalnızca rahim içi strese maruz kalma ya da doğum sonrası ebeveyn davranışındaki olumsuzluklardan kaynaklanmak zorunda değildir. Aynı şekilde ebeveyn germ hücrelerinde meydana gelen epigenetik değişimlerin, döllenme yoluyla yavru hücrelere aktarılabilmesine dair örnekler de mevcuttur (Kanherkar ve ark. 2014).

Yavruya aktarılan paternal kaynaklı epigenetik değişimler maternal kaynaklı olanlar kadar önemlidir. Sperm yoluyla kalıtım için çok fazla araştırma bulunmamasıyla birlikte fazla alkol kullanımı, sigara ve stres gibi çevresel faktörlerin tetiklediği epigenetik değişimler sonucunda gelecek nesillerde bazı davranışsal ve biyolojik farklılıklar gözlemlenmiştir (Bohacek ve Mansuy 2013). Yapılan bazı araştırmalar, babanın veya büyükbabanın yetersiz beslenmesinin bir sonraki nesillerin fenotipleri üzerine etkileri olduğu ve torunlarda bu durumun diyabet ve kardiyovasküler rahatsızlık riskini arttırdığını göstermiştir (Lehrner ve Yehuda 2018). Ek olarak, fazla alkol kullanımı olan babaların sperm DNA metilasyonunun etkilediğini gösteren bazı klinik çalışmalar da mevcuttur (Curley ve ark. 2011). Babanın yaşadığı deneyimlerin sperm yolu ile özellikle HPA eksenini etkileyecek bazı bilişsel süreçlerin bozulmasına sebep olacak moleküler değişimlere neden olabilmektedir (Lacal ve Ventura 2018).

Memelilerde, babanın germ hücrelerinde meydana gelen bir epigenetik değişikliğin F1 neslinde güçlü şekilde görüldüğü ancak F2 ve F3 nesillerde kalıcı fenotiplere daha az rastlandığı tespit edilmiştir (Bošković ve Rando 2018). Burada F1'de görülen kalıtım şeklinin interjenerasyonel kalıtıma karşılık geldiği söylenebilir. Strese maruz kalan bir hamile dişi söz konusu olduğunda, hem fetüs hem de fetüs germ hattı bu stresten etkilenebilir. Bunun sebebi dişilerin oogenez sürecinin anne karnındayken başlamış olmasıdır. Paternal kaynaklı bir stres durumunda, baba strese maruz kaldığı için bu bireyin germ hücreleri de bundan etkilenebilir ve bu stres sonucu oluşacak epigenetik değişimler döllenme sonucunda F1 yavrularına aktarılabilir. Ancak bu F1 yavrularının germ hücrelerinin oluşması süreci olan spermatogenez ergenlik döneminde sperm oluşturmaya başladığı için bu hücreler stresten etkilenmez. Bu sebeple kalıtımın, stres durumunun ortadan kalktığı F2 yavrularda görülme ihtimali daha düşük olacaktır. Bu atasal epigenetik modifikasyonların F2 yavrularda görülmesi durumunda bu kalıtım şekli transjenerasyonel kalıtım olarak adlandırılır (Heard ve Martienssen 2014, van Otterdijk ve Michels 2016).

## Sonuç

Psikososyal stres faktörleri, vücutta HPA ekseninin tepkisine yol açarak glukokortikoid üretiminin artmasına sebep olur (Harris ve Seckl, 2011). Gelişim sırasında meydana gelen sosyal sıkıntılar, HPA işlevinde aksaklıklara sebebiyet verebilmektedir (Spencer 2017). HPA işlevinde ya da düzenlenmesindeki aksaklıkların belirli genlerin metilasyon profillerini değiştirdiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Erken yaşam stresi ve HPA eksenini ilişkili NR3C1, CRH, CRHBP ve FK506 gibi genlerin metilasyon profilleri arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok araştırmaya bu derleme yazısında yer verilmiştir. Bireyin özellikle erken yaşamda psikososyal stresöre maruz kalması çeşitli epigenetik değişimlere sebebiyet verebilmektedir. Erken gelişimde çevresel etkilere karşı hassas olan epigenetik mekanizmalar stres koşulları altında farklı fenotipik etkiler meydana getirebilir. Epidemiyolojik araştırmalar, erken yaşamda çevresel faktörlerle indüklenen stresin travma sonrası stres bozukluğu gibi çeşitli nörogelişimsel bozukluklar geliştirdiğini göstermektedir (Meyer ve ark. 2011, Brown 2012). Travma sonrası stres bozukluğunda, çevresel faktörlerin ve genetiğin arasındaki ilişkinin incelenmesi noktasında epigenetik yaklaşımlar oldukça fayda sağlamaktadır. Bu sebeple derleme yazımızda bir nörogelişimsel bozukluk olan TSSB'ye yer verilmiştir. Bu değişimlerin sinaptik plastisite ve uzun vadeli davranışsal değişiklikler gibi hem biyolojik hem de davranışsal karakterler üzerinde etkili olduğu görülmüştür. TSSB'nin HPA eksenini düzenlenmesinde bozulmaya sebep olduğu da bilinmektedir. Epigenetik belirteçler olarak da kullanılan NR3C1 ve FKBP5 genleri başta olmak üzere HPA eksenini işlevinde katılım gösteren genlerde meydana gelen epigenetik değişimler travmanın kişi ve gelecek nesiller üzerindeki etkisi hakkında bilgiler vermektedir (Lacal ve Ventura 2018).

Savaş, kıtlık, doğal afet gibi travmatik olaylar yaşamış kişiler ve torunları ile yapılan çalışmalar sonucunda o nesillerde TSSB başta olmak üzere birçok psikolojik rahatsızlığa yatkınlıklarını arttırabilecek epigenetik işaretlerde benzerlikler tespit edilmiş ve bu sonuçlar hayvan deneyleri ile de desteklenmiştir. Epigenetik mekanizmalar bu kalıtım modelinin vektörleri olarak karşımıza çıkmıştır ve Mendel Kalıtım modelinin açıklayamadığı birçok durum epigenetik kalıtım ile açıklanmaya başlamıştır (van Otterdijk ve Michels 2016). Bu psikolojik rahatsızlıkların daha iyi anlaşılması ve daha erken müdahale edilebilmesi epigenetik kalıtım mekanizmaları hakkında daha fazla bilgi elde edilmesine bağlıdır. Bu noktada bahsedilen kalıtım, hem maternal hem de paternal kaynaklı olabilmektedir.

Sosyal epigenetiğin çok yeni bir alan olmasının yanında bu alanda yapılan çalışmalar birçok noktada yetersiz kalmaktadır. Bunun başlıca sebeplerinden biri deneysel olarak birçok limitasyonun olmasıdır. Psikososyal stresörler incelenirken birden çok stresörün duruma dahil olması, psikososyal stresörlerin epigenetik etkilerinin incelenmesini zorlaştırmaktadır. Bir stres faktörünün epigenetik etkilerinin araştırılması söz konusu olduğunda, bireyin farklı stresörlere de maruz kalmış olma durumu istatistiksel bir karışıklık yaratabilmektedir. Dolayısıyla incelenen stres faktörlerine dikkat edilmelidir (Mulligan 2016). Aynı zamanda biyolojik örnekler toplanırken, doku farklılığı, aynı doku içerisinde hücre farklılığı gibi durumlar mevcut olduğundan araştırmacılar doku özgüllüğü sorunu ile karşılaşmaktadır. Bu sebeple klinik araştırmalarda hastalar ile uzun süreli çalışmaların yapılması gerekebilmektedir. (Waterland ve Michels 2007).

Epigenetik mekanizmalardaki aydınlatılmayan noktalar ve karmaşıklıklar da sosyal epigenetik alanındaki çalışmaları zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, sosyal epigenetiğin multidisipliner bir alan olması, bu alandaki çalışmaların ilerleyebilmesi için sosyolog, biyolog, epidemiyolog gibi farklı alanlardaki araştırmacıların birlikte geniş bir perspektifle çalışmalarını yürütmesini gerekli kılmaktadır.

TSSB ile ilgili çalışmaların limitasyonlarında bir tanesi insanda yapılan çalışmaların periferik dokularla sınırlı kalmış olmasıdır. Bu sebeple beyinde meydana gelen epigenetik değişimleri öngörebilmek adına hayvan modelleri kullanılmaktadır. Ancak bu modellerle insanda meydana gelen etkiler sınırlı şekilde yorumlanabilmektedir. Bu sebeple yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. TSSB çalışmalarında genel olarak DNA metilasyonu üzerine daha çok odaklanılmıştır. Ancak farklı histon modifikasyonları ve kodlanmayan RNA'lar da bu süreçte oldukça dikkat çekicidir. Bu sebeple bunlar üzerine daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Bunun yanında epigenetik kalıtımla ilgili çalışmalar oldukça yenidir. Tranjenerasyonel kalıtımla ilgili bilgiler de oldukça sınırlıdır. Bu sebeple genomun tamamında tarama yapan ve daha hassas çalışan tekniklere ihtiyaç vardır. Bunun yanında epigenetik kalıtımın sperm ile ilgili olan çalışmaları ve özellikle spermlerdeki RNA'ların kalıtıma etkileri son zamanlarda oldukça popüler hale gelmiştir (Bohacek ve Mansuy 2013). Ancak daha ileri çalışmalar yapabilmek için spermdeki RNA'ların takibi ve karakterizasyonu için yeni nesil dizilemelere ihtiyaç vardır. Epigenetik kalıtım alanında yapılan ileriki çalışmaların beyinden gametlere bilgi geçişinden sorumlu mekanizmaları aydınlatması gerekmektedir. Bu sayede, gelecek nesillerde farklı hastalıkların görülmesine sebep olan epigenetik değişimlerin aktarılmasını önleyici yeni yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlanacaktır (Klengel ve ark. 2016).

## Kaynaklar

- Almli LM, Fani N, Smith, AK, Ressler KJ (2014) Genetic approaches to understanding post-traumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17:355-370.
- Bahari-Javan S, Sananbenesi F, Fischer A (2014) Histone-acetylation: a link between Alzheimer's disease and post-traumatic stress disorder? *Front Neurosci*, 8:160.
- Bannister AJ, Kouzarides T (2011) Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*, 21:381-395.
- Beck D, Sadler-Riggelman I, Skinner MK (2017) Generational comparisons (F1 versus F3) of vinclozolin induced epigenetic transgenerational inheritance of sperm differential DNA methylation regions (epimutations) using MeDIP-Seq. *Environ Epigenet*, 3:016.
- Bisson JI, Cosgrove S, Lewis C, Roberts NP (2015) Post-traumatic stress disorder. *BMJ*, 351:h6161.
- Bohacek J, Mansuy I (2013) Epigenetic Inheritance of Disease and Disease Risk. *Neuropsychopharmacology*, 38:220-236.
- Bošković A, Rando OJ (2018) Transgenerational Epigenetic Inheritance. *Annu Rev Genet*, 52:21-41
- Braithwaite EC, Kundakovic M, Ramchandani PG, Murphy SE, Champagne FA (2015) Maternal prenatal depressive symptoms predict infant NR3C1 1F and BDNF IV DNA methylation. *Epigenetics*, 10:408-417.
- Brigadski T, Lessmann V (2014) BDNF: A regulator of learning and memory processes with clinical potential. *e-Neuroforum*, 5:1-11.
- Brown AS (2012) Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol*, 72:1272-1276.

- Bryant RA (2019) Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry*, 18:259–269.
- Burggren WW (2015) Dynamics of epigenetic phenomena: intergenerational and intragenerational phenotype “washout”. *J Exp Biol*, 218:80–87.
- Burton NO ve Greer EL (2021) Multigenerational epigenetic inheritance: Transmitting information across generations. *Semin Cell Dev Biol*, 127:121-132.
- Cavalli G, Heard E (2019) Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*, 571:489–499.
- Champagne FA (2018) Social and behavioral epigenetics: evolving perspectives on nature-nurture interplay, plasticity, and inheritance. In *The Palgrave Handbook of Biology and Society* (Eds M Meloni, J Cromby, D Fitzgerald, S Lloyd):227–250. London, Palgrave Macmillan.
- Chatzittofis A, Boström ADE, Ciuculete DM, Öberg KG, Arver S, Schiöth HB et al. (2021) HPA axis dysregulation is associated with differential methylation of CpG-sites in related genes. *Sci Rep*, 11:20134.
- Claudino FCA, Gonçalves L, Schuch FB, Martins HRS, Rocha NS (2020) The effects of individual psychotherapy in BDNF levels of patients with mental disorders: a systematic review. *Front Psychiatry*, 11:445.
- Curley JP, Mashoodh R, Champagne FA (2011) Epigenetics and the origins of paternal effects. *Horm Behav*, 59:306–314.
- Daxinger L, Whitelaw E (2012) Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat Rev Genet*, 13:153–162.
- Digangi J, Guffanti G, McLaughlin KA (2013) Considering trauma exposure in the context of genetics studies of posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Biol Mood Anxiety Disord*, 3:2.
- Dubois M, Guaspare C (2020) From cellular memory to the memory of trauma: Social epigenetics and its public circulation. *Social Science Information*, 59:144–183.
- Fernandez-Twinn DS, Constância M, Ozanne SE (2015) Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. *Semin Cell Dev Biol*, 43: 85–95.
- Fischer S, Schumacher T, Knaevelsrud C, Ehlert U, Schumacher S (2021) Genes and hormones of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in post-traumatic stress disorder. What is their role in symptom expression and treatment response? *J Neural Transm*, 128:1279–1286.
- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien, F, Ballestar ML et al. (2005) Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102:10604–10609.
- Franklin TB, Russig H, Weiss IC, Gräff J, Linder N, Michalon A, Vizi S, Mansuy IM (2010) Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry*, 68:408-15.
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK (2005) Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol*, 5:243–251.
- Guerrero T, Fickel J, Benhaiem S, Weyrich A (2020) Epigenomics and gene regulation in mammalian social systems. *Curr Zool*, 66:307-319.
- Gunnar M, Quevedo K (2007) The neurobiology of stress and development. *Annu Rev Psychol*, 58:145–73.
- Harris A, Seckl J (2011) Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav*, 59:279–289.
- Heard E, Martienssen RA (2014) Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell*, 157:95–109.
- Henigsberg N, Kalember P, Petrović ZK, Šečić A (2019) Neuroimaging research in posttraumatic stress disorder – Focus on amygdala, hippocampus and prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 90:37–42.
- Horsthemke B (2018) A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Nature Communications*, 9:2973.
- Howie H, Rijal CM, Ressler KJ (2019) A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder. *Dialogues Clin Neurosci*, 21:417–428.
- Jawaid A, Roszkowski M, Mansuy IM (2018) Transgenerational epigenetics of traumatic stress. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 158:273-298.
- Jenuwein T, Allis C (2001) Translating the histone code. *Science*, 29:1074-1080.
- Jiang S, Postovit L, Cattaneo A, Binder EB, Aitchison KJ (2019) Epigenetic modifications in stress response genes associated with childhood trauma. *Front Psychiatry*, 10:808.
- Johansson A, Enroth S, Gyllensten U (2013) Continuous aging of the human DNA methylome throughout the human lifespan. *PLoS One*, 8:e67378.
- Jones PA (2012) Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet*, 13:484–92.
- Kanherkar RR, Bhatia-Dey N, Csoka AB. (2014) Epigenetics across the human lifespan. *Front Cell Dev Biol*, 2:49.
- Kanwal R, Gupta S (2012) Epigenetic modifications in cancer. *Clin Genet*, 81:303-11.
- Kapoor A, Matthews SG (2005) Short periods of prenatal stress affect growth, behaviour and hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity in male guinea pig offspring. *J Physiol*, 566:967-77.
- Katrinli S, Zheng Y, Gautam A, Hammamieh R, Yang R, Venkateswaran S et al. (2021). PTSD is associated with increased DNA methylation across regions of HLA-DPB1 and SPATC1L. *Brain Behav Immun*, 91:429–436.

- Kertes DA, Kamin HS, Hughes DA, Rodney NC, Bhatt S, Mulligan CJ (2016) Prenatal maternal stress predicts methylation of genes regulating the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in mothers and newborns in the Democratic Republic of Congo. *Child Dev*, 87:61-72.
- Kim GS, Smith AK, Nievergelt CM, Uddin M (2018) Neuroepigenetics of post-traumatic stress disorder. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 158:227-253.
- Klengel T, Dias BG, Ressler KJ (2016) Models of intergenerational and transgenerational transmission of risk for psychopathology in mice. *Neuropsychopharmacology*, 41:219-231.
- Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, Bradley B (2013) Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci*, 16:33-41.
- Klose RJ, Bird AP (2006) Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*, 31:89-97.
- Kouzarides T (2007) Chromatin modifications and their function. *Cell*, 128:693-705.
- Krzyzewska IM, Ensink JBM, Nawijn L, Mul AN, Koch SB, Venema A, et al. (2018). Genetic variant in CACNA1C is associated with PTSD in traumatized police officers. *Eur J Hum Genet*, 26:247-257.
- Kubsad D, Nilsson EE, King SE, Sadler-Riggleman I, Beck D, Skinner MK (2019) Assessment of glyphosate induced epigenetic transgenerational inheritance of pathologies and sperm epimutations: generational toxicology. *Sci Rep*, 9:1-17.
- Kürekcı GK, Bunsuz M, Önal G, Dınçer PR (2017) Inheritance of acquired epigenetic modifications and its role in disease susceptibility. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 80:45-53.
- Lacal I, Ventura R (2018) Epigenetic inheritance: concepts, mechanisms and perspectives. *Front Mol Neurosci*, 11:292
- Landecker H, Panofsky A (2013) From social structure to gene regulation, and back: a critical introduction to environmental epigenetics for sociology. *Annu Rev Sociol*, 39:333-357
- Lehrner A, Yehuda, R (2018) Cultural trauma and epigenetic inheritance. *Dev Psychopathol*, 30:1763-1777.
- Maeng LY, Milad MR (2017) Post-traumatic stress disorder: the relationship between the fear response and chronic stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 1:2470547017713297.
- McCormick C, Mathews I (2010) Adolescent development, hypothalamic-pituitary-adrenal function, and programming of adult learning and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34:756-765.
- McGrath J, Solter D (1984) Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell*, 37:179-183.
- McNerney MW, Sheng T, Nechvatal JM, Lee AG, Lyons DM, Soman S et al. (2018) Integration of neural and epigenetic contributions to posttraumatic stress symptoms: The role of hippocampal volume and glucocorticoid receptor gene methylation. *PLoS One*, 13:e0192222.
- Mehta D, Pelzer ES, Bruenig D, Lawford B, McLeay S, Morris CP et al (2019) DNA methylation from germline cells in veterans with PTSD. *J Psychiatr Res*, 116:42-50.
- Meyer U, Feldon J, Dammann O (2011) Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? *Pediatr Res*, 69:26R-33R.
- Michels KB, Binder AM, Dedeurwaerder S, Epstein CB, Grealley JM, Gut I et al. 2013. Recommendations for the design and analysis of epigenome-wide association studies. *Nat Methods*, 10:949-955.
- Mulligan C (2016) Early environments, stress, and the epigenetics of human health. *Annu Rev Anthropol*, 45:233-249.
- Murgatroyd C, Spengler D (2011) Epigenetics of early child development. *Front Psychiatry*, 2:16.
- Murray SL, Holton KF (2021) Post-traumatic stress disorder may set the neurobiological stage for eating disorders: A focus on glutamatergic dysfunction. *Appetite*, 167:105599.
- Neylan TC (1998) Hans Selye and the field of stress research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10:230-230.
- Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM (2008) Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3:97-106.
- Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E (1999) DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell*, 99:247-257.
- Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Leza JC, Fañanás L (2015b) Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev*, 55:520-535.
- Park M, Kobor MS (2015) The potential of social epigenetics for child health policy. *Canadian Public Policy*, 41:S89-96.
- Pervanidou P, Makris G, Chrousos G, Agorastos A (2020) Early life stress and pediatric posttraumatic stress disorder. *Brain Sci*, 10:169.
- Prakash, J, Saha A, Das RC, Srivastava, K, Shashikumar R (2016) Post traumatic stress disorder. *Med J Armed Forces India*, 72:189-191.
- Qi W, Gevonden M, Shalev A (2016) Prevention of post-traumatic stress disorder after trauma: current evidence and future directions. *Curr Psychiatry Rep*, 18:20.
- Radtke KM, Ruf M, Gunter HM, Dohrmann K, Schauer M, Meyer A et al. (2011) Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl Psychiatry*, 1:e21.

- Roberts S, Keers R, Lester KJ, Coleman JRI, Breen G, Arendt K et al. (2015) HPA axis related genes and response to psychological therapies: genetics and epigenetics. *Depress Anxiety*, 32:861-870.
- Rodney NC, Mulligan CJ (2014) A biocultural study of the effects of maternal stress on mother and newborn health in the Democratic Republic of Congo. *Am J Phys Anthropol*, 155:200-209.
- Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD (2009) Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry*, 65:760-769.
- Sarkies P (2019) Molecular mechanisms of epigenetic inheritance: Possible evolutionary implications. *Semin Cell Dev Biol*, 97:106-115.
- Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD (2005) Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol*, 1:607-628.
- Schnurr PP, Friedman MJ, Bernardy NC (2002) Research on posttraumatic stress disorder: epidemiology, pathophysiology, and assessment. *J Clin Psychol*, 58:877-889.
- Shin LM, Shin PS, Heckers S, Krangel TS, Macklin ML, Orr SP et al. (2004) Hippocampal function in posttraumatic stress disorder. *Hippocampus*, 14:292-300.
- Smith AK, Conneely KN, Kilaru V, Mercer KB, Weiss TE, Bradley B et al. (2011) Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 156B:700-708.
- Spencer K (2017) Developmental stress and social phenotypes: integrating neuroendocrine, behavioural and evolutionary perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 372:20160242.
- Takei S, Morinobu S, Yamamoto S, Fuchikami M, Matsumoto T, Yamawaki S (2011) Enhanced hippocampal BDNF/TrkB signaling in response to fear conditioning in an animal model of posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*, 45:460-468.
- Turecki G, Meaney MJ (2016) Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. *Biol Psychiatry*, 79:87-96.
- van Otterdijk SD, Michels KB (2016) Transgenerational epigenetic inheritance in mammals: how good is the evidence? *FASEB J*, 30:2457-2465.
- Vukojevic V, Kolassa IT, Fastenrath M, Gschwind L, Spalek K, Milnik A et al. (2014) Epigenetic modification of the glucocorticoid receptor gene is linked to traumatic memory and post-traumatic stress disorder risk in genocide survivors. *J Neurosci*, 34:10274-10284.
- Waterland RA, Michels KB (2007) Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *J Neurosci*, 27:363-388.
- Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR et al. (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7:847-854.
- Weinstock M. (2001) Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol*, 65:427-451.
- Wingfield, JC, Romero LM (2011) Adrenocortical responses to stress and their modulation in free - living vertebrates. *Compr Physiol*, 211-234.
- Xu L, Sun Y, Gao L, Cai YY, Shi SX (2014) Prenatal restraint stress is associated with demethylation of corticotrophin releasing hormone (CRH) promoter and enhances CRH transcriptional responses to stress in adolescent rats. *Neurochem Res*, 39:1192-1198.
- Yurdakök K, Çelik M (2019) Çocuk istismarı ve ihmalinin epigenetik etkileri. *Turk J Pediatr*, 62:17-30.
- Zhao M, Wang W, Jiang Z, Zhu Z, Liu D, Pan F (2020) Long-term effect of post-traumatic stress in adolescence on dendrite development and H3K9me2/BDNF expression in male rat hippocampus and prefrontal cortex. *Front Cell Dev Biol*, 8:682.

**Yazarların Katkıları:** Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

**Danışman Değerlendirmesi:** Dış bağımsız

**Çıkar Çatışması:** Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

**Authors Contributions:** The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared.

**Financial Disclosure:** No financial support was declared for this study.