

# İmmünolojinin Genomik Görünümü

THE GENOMIC VIEW OF IMMUNOLOGY

Zeynep GÜLAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

## ÖZET

İnsan genomunun ortaya konması ile patojen mikroorganizmalara karşı etkin bir bağışık yanıt; buna karşın, kendi (self) antijenleri ve zararsız çevresel antijenlere karşı tolerans oluşması ile ilgili moleküler kontrol noktalarının saptanması kolaylaşmıştır. Bağışık yanıtla ilgili bu surların çözülmesi, infeksiyonlara duyarlılık, kanser, otoimmün hastalıklar, allerji gibi sorunların çözümü için yeni moleküler hedeflerin bulunmasını, böylelikle bu hedeflere etkili ilaçların ve gen tedavilerinin geliştirilmesini sağlayacaktır.

**Anahtar sözcükler:** İnsan genomu, İnsan Genom Projesi, bağışık yanıt, bağışıklık sistemi, infeksiyon hastalıkları, sepsis, HLA

## SUMMARY

The identification of human genome should reveal the molecular check points that are associated with an effective immune response to pathogens but tolerance to self antigens and harmless environmental antigens. Revelation of the secrets of immune response would in turn help us to identify new molecular targets and interventions for problems such as susceptibility to infections, cancer, autoimmunity, allergic diseases.

**Key words:** Human genome, Human Genome Project, immune response, immune system, infectious diseases, sepsis, HLA

Zeynep GÜLAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp  
Fakültesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Tel: 259 59 59/4503  
e-mail: gulayz@hotmail.com

Bağışıklık sistemi veya immün sistemin temel görevi, bizleri başta infeksiyon etkenleri olmak üzere zararlı olabilecek yabancılara karşı korumaktır (1). Bu sistem, çeşitli hücreler ve çözünür moleküllerden oluşmuştur. Bağışıklık sistemini oluşturan bu elemanların belirli bir işbirliği ve koordinasyon içinde oluşturdıkları reaksiyonlara **bağışık yanıt** adı verilmektedir. Hastalık oluşturabilecek etkenler çok değişik biçimlerde olabildiğinden, bağışıklık sistemi de bunlarla başa çıkabilmek için değişik mekanizmalar geliştirmiştir.

Normal olarak bağışık yanıtın amacı yabancı molekülleri vücuttan uzaklaştırmaktır. Ancak, bazen aynı mekanizmalar konakta doku zedesi ve hastalığa yol açabilmektedir. Buna örnek olarak otoimmün hastalıklar, astım, sepsis gibi klinik tablolar verilebilir. İşte, Şubat 2001 yılında *Nature* ve *Science* dergilerinde taslağını gördüğümüz insan genomu tüm bu yararlı ve zararlı bağışık yanıtları kontrol eden genleri içermektedir

(2,3). İnsan genomunun ortaya konması ile patojen mikroorganizmalara karşı etkin bir bağışık yanıt/ kendi (self) antijenleri ile zararsız çevresel antijenlere tolerans ile ilgili moleküler kontrol mekanizmalarının saptanabileceği ümit edilmektedir (4). Ancak öncelikle bunlarla ilgili genlerin belirlenmesi, saptanan genlerin genom üzerindeki yerlerinin bulunması ve önceden bilinen dizgiler birleştirilmesi ve en son ama en önemlisi elde edilen tüm bu dizgilerin organizma biyolojisindeki rollerinin anlaşılması gerekmektedir.

Otoimmün hastalıklar ve infeksiyon hastalıkları ile ilgili çalışmalar, genetik komponentin tek veya az sayıdaki major lokustan çok, çok sayıda minör geni ilgilendirdiğini yani poligenik hastalıklar olduğunu göstermektedir (5). Her ne kadar tip 1 diyabet ve ankilozan spondilit gibi hastalıklarda HLA (Human Leukocyte Antigen) lokusu gibi major genlerin etkisi gösterilmişse de bu tüm genetik etkinin ancak yarısını oluşturmakta-

dır. Bağışıklık sistemi ile ilgili hastalıklarda etkili olan lokusların çeşitliliği evrim sonucundaki seçici baskının bir sonucu olabilir. Bir başka deyişle, evrim sırasında atalarımızın değişik infeksiyon etkenleri ile karşılaşması, hastalanması ve bunu takiben ölmesi veya iyileşmesi çeşitli patojenlere karşı direnci sağlayabilecek polimorfik allelerin korunmasına neden olmuştur (5). Hatta bu seçici baskı bazen diğer hastalık genlerinin yaygınlaşmasına yol açmıştır. Örneğin orak hücreli anemi [Hemogloblin genlerindeki bir mutasyon (Hb A Hb S) nedeniyle özellikle oksijenin azaldığı ortamlarda eritrositlerin şeklinin bozulduğu, kılcak damarları tkaıldığı ve kolay parçalandığı bir anemi tipi] hastalığının bazı ülkelerde sık olarak görülmesinin nedeninin, sıtma hastalığının oluşturduğu seçici baskı olduğu öne sürülmektedir. Çünkü Hb S taşıyıcılarında dahi sıtma görülmemektedir.

Başta da belirtildiği gibi bağışıklık sisteminin temel işlevi konağı infeksiyon etkenlerinden korumak olduğu için, bu derlemede, İnsan Genom Projesinin başlamasından bu yana ortaya çıkan ve bağışıklık sistemi/mikroorganizma/genetik üçlüsünü ilgilendiren çeşitli gelişmeler ele alınacaktır. Bu amaçla, immünogenomik çalışma yöntemlerine, infeksiyon hastalıklarına eğilimi arttıran primer immünyetmezlik hastalıklarının genetik temellerine, infeksiyon etkenlerine duyarlılığı etkileyen (örneğin, HLA-hastalık ilişkileri, NRAMP geni) veya mikroorganizmalara verilen yanıtı etkileyerek hastalık prognozunu değiştiren (örneğin, genetik özellikler ve sepsis) hatta değişik organ hastalıklarına yol açan (örneğin, Crohn hastalığı) genetik özelliklere ilişkin çeşitli örneklerle değinilecektir.

### Genetik duyarlılığın ölçümü ile ilgili yöntemler (İmmünogenomik yöntemler)

Son 5 yıl içinde insan genomu ile ilgili bilgi patlamasına paralel olarak infeksiyon hastalıklarına genetik duyarlılığın incelendiği çalışmaların da arttığı gözlenmektedir (4-6). Aslında bu tip çalışmalar çok yeni değildir. Örneğin bilinen en geniş ikiz çalışması 50 yıl önce yapılmış, yine bundan kısa bir süre sonra da ilk sıtma (malaria) duyarlılık geni tanımlanmıştır. Son yıllarda ise özellikle gen tanımlanması ve haritalanması ile ilgili yeni moleküler yöntemler geliştirilmiştir. İnsan genomunun ortaya konması ile de bu dizginin kullanıl-

dığı, dizgi homolojisine göre bilinen proteinlere benzer yeni proteinlerin saptanması, m-RNA ekspresyon profillerinin değerlendirilmesi, mutasyon veya polimorfizm taranması gibi yöntemler de uygulanabilmektedir (Kutu-1, Şekil-1). Günümüzde genetik çalışmalarda eski ve yeni yöntemler bir arada kullanılmaktadır (6).

### İnfeksiyon hastalıklarına eğilimi arttıran hastalıklar ve insan genomu: Kalıtsal (primer) immün yetmezlik hastalıklarındaki genetik defektler

İmmün yetmezlikler, bağışıklık sisteminde görev alan hücre veya organlardan biri veya birkaçında niceliksel veya niteliksel bir defektin sonucunda görülen hastalıklardır (7). Tüm dünyada immün yetmezliğin önde gelen nedeni malnütrüsyondur ancak gelişmiş ülkelerde çoğunluğu kalıtsal veya primer immün yetmezlikler oluşturur. Kalıtsal immün yetmezlik hastalıkları kendilerini bebek veya çocuklarda sık tekrarlayan ağır infeksiyonlarla gösterirler. On yıldan kısa bir süre içinde kalıtsal immün yetmezlik hastalıklarının dörtte üçündeki genetik defektler belirlenmiştir (7,8). Bu hastalıklardan sorumlu genlerin tanımlanması, prenatal (doğum öncesi) tanı ve tedavi olanaklarının geliştirilmesi yanısıra, bağışıklık sistemi ile ilgili normal fizyolojik süreçlerin çözülmesini de sağlamıştır. Örneğin, İnterlökin (IL)-7 ile ilgili reseptörü kodlayan *IL-7R $\alpha$*  geninin eksikliğinde T<sup>+</sup> B<sup>+</sup> NK<sup>+</sup> (T lenfositlerinin bulunmadığı ancak B lenfosit ve doğal öldürücü (natural killer;NK) hücrelerin normal olduğu) ağır kombine immün yetmezlik tablosunun saptanması, tüm prekürsör hücrelerin gelişiminde önemli olduğu düşünülen IL-7'nin esas olarak T lenfosit gelişimini etkilediğini göstermiştir (9). Kalıtsal immün yetmezlikler klasik olarak, T hücre, B hücre, fagositik hücre ve kompleman sistemi defektleri olarak sınıflandırılırlar. Klasik sınıflama basit fakat mantıklıdır, çünkü bu sınıflamada yer alan her kategori özellikle infeksiyonlara eğilim açısından birbirinden farklı özellikler taşımaktadır. Ancak son yıllarda, bu hastalıklarla ilgili genetik mekanizmalar anlaşıldıkça, ağır kombine immün yetmezlik gibi bazı klinik tabloların birden fazla hücre tipini etkilediği ve otoimmün lenfoproliferatif sendrom gibi bazı hastalıkların da bu şekilde sınıflandırılmadığı görülmüştür. Bu nedenle günümüzde primer immünyetmezlikler fizyopatolojik özelliklerine göre gruplanmaktadır (Tablo I) (7).

### Kutu 1: İmmunogenetik çalışmalarda kullanılan yöntemler

#### *Aile çalışmaları ve genetik etkinin değerlendirilmesi*

Otoimmün hastalıklar ve infeksiyon hastalıklarına duyarlılığı arttıran genlerin saptanması ile ilgili çabalar ilk olarak ikizlerin incelendiği çalışmalar ile başlamıştır. Tek veya çift yumurta ikizlerindeki hastalık gelişim hızlarının karşılaştırılması, duyarlılıktaki genetik katkının yaklaşık büyüklüğünün ön görülmesini sağlamaktadır. Aynı amaçla kullanılan benzer bir yöntem de kardeş riskinin (sibling risk; SR) saptanmasıdır. Kardeş riski, hasta kişinin kardeşlerinde hastalık bulunma riskinin genel populasyonda hastalık bulunma riskine oranıdır. Örneğin, tip I diyabet ve multipl skleroz için SR sırası ile, 15 ve 20'dir. Ancak, özellikle infeksiyon hastalıklarında SR değeri kardeşlerin aynı çevreyi paylaşması nedeniyle çevresel riskleri de içereceği unutulmamalıdır. Segregasyon analizi, çoğul olguların görüldüğü ailelerin bireylerinde "major gen" olarak adlandırılan bir genin varlığını araştıran bir yöntemdir. Major gen hastalık fenotipinin ortaya çıkmasındaki tek gen değildir ancak kendisini diğerlerinden ayıran farklı bir etkisi vardır. Bu etki relatif risk olarak gösterilir. Relatif risk, belli bir genotipten (örneğin DD) taşıyan bireylerin infekte olma olasılığının, dd genotipi taşıyan bireylerin infekte olma olasılığına oranlanması ile hesaplanır. Aile çalışmaları günümüzde de genetik çalışmaların çoğunda ilk basamağı oluşturmaktadır.

#### *Aday gen saptanması*

Bu yöntemde, aileler veya eşsoylu farelerde bağışık yanıt ile ilgili bir farklı durum (örneğin bir immün yetmezlik hastalığı veya bir aşırı duyarlılık tablosu) ele alınıp buna neden olan gen aranır. Bu amaçla öncelikle işlevlerine, ilgilenilen hastalık fenotipindeki olası önemine ve bir veya daha fazla genetik varyantı olmasına göre bir "aday gen" seçilir. Daha sonra bu aday genin olgular ve kontrollerdeki allel ve genotip sıklıkları araştırılır. İmmunogenetik çalışmalarda, bağışık süreçler için önemli olan genler aday gen olarak seçilmektedir. Bu yaklaşım bir çok durumda başarıyla kullanılmıştır. Buna örnek olarak Candida infeksiyonu ve otoimmün endokrinopati ile giden kalıtsal bir hastalık olan APECED sendromundan sorumlu mutant AIRE geninin belirlenmesi verilebilir. Bu örnekte pozisyonel klonlama yöntemi ile APECED mutasyonundan sorumlu kromozomal bölge bulunmuş, daha sonra insan genom dizgisi kullanılarak mutasyonun haritalandığı bölgedeki aday genler ve bu arada AIRE geni belirlenmiştir. Yine aday gen yöntemiyle kemokin reseptörlerinden CCR5'i kodlayan genin bir delesyon mutantının (CCR5Δ 32) HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus) ile infeksiyon riskini azalttığı ve AIDS tablosuna ilerlemeyi geciktirdiği gösterilmiştir. Bu örnekte CCR5'in aday gen olarak seçilmesinin nedeni, CCR5'e bağlanan kemokin ligandları olan RANTES, MIP-1α ve MIP-1β'nin başlıca HIV-baskılayıcı faktörler olarak tanımlanmış olması ve CCR5'in M (monosit)-tropik HIV-1 suşlarının hücrel reseptörü olduğunun saptanmasıdır.

#### *Dizgi homolojisine bakılarak bağışık yanıt ile genlerin saptanması*

İnsan genom dizgisi ve bazı veri tabanları kullanılarak, bağışık yanıt için önemi bilinen bazı protein ailelerinin dizgi motiflerine benzer motiflerin saptanması ve böylelikle bu ailelerden yeni üyelerin belirlenmesi mümkündür (Şekil-1). Ancak, şu an için veri tabanlarında bulunan insan genomu henüz taslak halinde olduğu için bu yöntemin kullanımı kısıtlıdır.

#### *İmmünolojik proteinlerin ekspresyon profillerine bakılarak saptanması (proteomikler)*

Bağışıklık açısından önemli olan bir çok proteinin bilinen homologları olmayabileceği için sadece dizgi homolojisine göre tarama yapmak yeni proteinlerin saptanması için yetersiz kalabilmektedir. Bunun yanısıra, aşağıda göreceğimiz

gibi, genetik faktörler ve hastalık ilişkisi bazen genetik varyasyonlar ile açıklanamamaktadır. Bu durumda ikinci bir basamak yani gen ekspresyonuna bakılması gerekmektedir. Bir başka deyişle, bir neoplastik ve bir normal hücre arasındaki fark bir gen varyantının bulunması değil de örneğin kanser hücresinde gen ürünün değişik miktarlarda bulunması olabilir.

Bu nedenle lenfoid hücrelerde mRNA veya protein ekspresyonlarına bakmak hem yeni proteinlerin saptanması hem de bazı durumlarda hastalık ilişkilerinin incelenmesi açısından daha kesin bir yöntemdir (Şekil 1). Özellikle de bir proteinin ekspresyon profili lenfoid hücre gelişimi veya aktivasyonu sırasında değişiyorsa bunun bağışık yanıt için önemli yeni bir protein olma olasılığı artmaktadır. Örneğin, bilinen genler ve EST dizgileri (expressed sequence tags) kullanılarak tolerans ve immunosupresyon sırasında sinyal iletimindeki değişimlerle ilgili genler gösterilmiştir. Yine bu yöntemlerle çeşitli normal ve neoplastik lenfoid hücrelerde bulunan gen grupları tanımlanmıştır. Yakın bir gelecekte oligonükleotid tabanlı microarray teknikleri kullanılarak lenfoid hücre tiplerinde transkribe edilen tüm ekzonların gösterilmesi mümkün olabilecek gibi gözükmektedir.

#### *Genomdaki mutasyonların ve polimorfizmlerin saptanması*

Değişmiş bir genin bağışık yanıt ile ilgili bir özelliği değiştirdiğinin gösterilmesi, genom ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi en net olarak gösterebilecek durumdur. Bunun için belirli bir genin homolog rekombinasyonla delete edildiği "knockout" fareler kullanılarak veya fare mutagenез çalışmaları yapılarak her genin işlevini anlamak olasıdır.

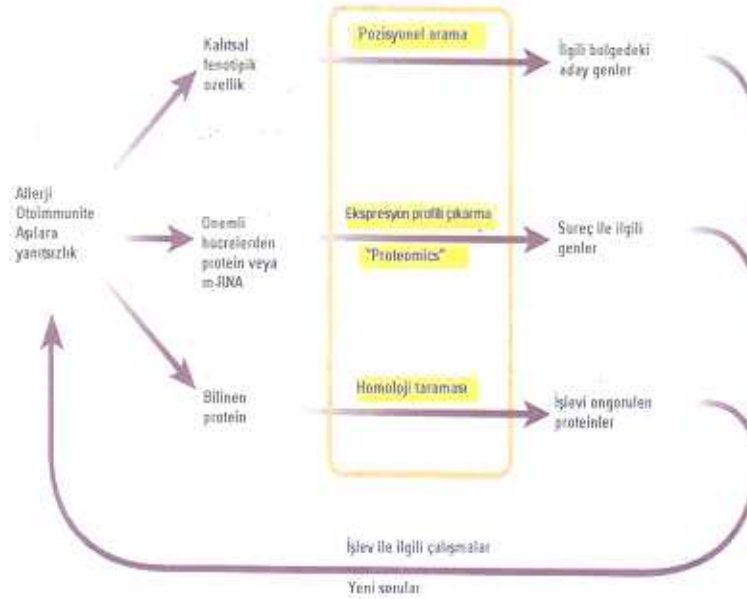
Benzer şekilde bir enfeksiyon hastalığına duyarlılık/direnç veya aşya yanıtızsızlık gibi bağışıklık sistemi ile ilgili bir durumda da insan genomunun tümü mutasyon ve polimorfizmler açısından taranabilir. Genetik olarak birbirleri ile akraba olmayan insanlar arasındaki değişiklikler son derece azdır. Genomdaki DNA dizgilerinin bir kısmı yaşam için çok önemli olduğu için sürekli korunurken, bir kısım DNA'da da kısıtlı değişiklikler oluşmaktadır. Bu tip değişikliklerin olduğu DNA bölümleri polimorfik; o kısımdaki DNA dizgisi ise polimorfizm olarak adlandırılır. Bir değişikliğin polimorfizm olarak adlandırılabilmesi için araştırıldığı popülasyondaki (örneğin insanlar) bireylerin %1'inde o DNA bölgesinde değişiklik olması gereklidir. Polimorfizmi mutasyondan ayıran da görülme sıklığındaki bu farktır. Mutasyonlar polimorfizme göre çok daha nadirdir. İki tip polimorfizm bulunmaktadır: 1- Her 1000 bazda bir görülen tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs) 2- Kısa DNA dizgilerinin duplikasyonu (Variable number tandem repeats; VNTRs). Bu polimorfizmler bir proteinin yapısı veya sentezine etki etmeyen basit DNA işaretleyicileridir ve günümüzde de kromozomal bölgelerin klonlanması sırasında şüpheli kromozomal bölgenin daraltılması için kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda bazı SNP'lerin hastalık duyarlılığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Örneğin, yangısal bir barsak hastalığı olan Crohn hastalığında olguların mikroorganizma tanınması ile ilgili NOD2 gen bölgesinde bulunan üç SNP'ten en az birini kontrollere göre daha sık taşıdığı gösterilmiştir. Bireyin taşıdığı bu kötü SNPlerin kopya sayısı arttıkça hastalık riski de artmaktadır.

Bunlar yanısıra araştırmacılar insanların genetik olarak birbirine çok benzer olmasından yola çıkarak diyabet, artrit, kardiyovasküler hastalıklar gibi sık görülen hastalıklardan, yine sık görülen gen varyantlarının sorumlu olabileceğini düşünmektedir. Nitekim apolipoprotein E geni ve Alzheimer hastalığı ile ilgili çalışmalarda apolipoprotein E geninin insanlardaki 3 tipinden biri olan E4 açısından homozigot (genin iki kopyasını taşıyan) bireylerde hastalık riskinin çok daha fazla olduğu gösterilmiştir.

İmmünoloji biliminin önünde allerjik ve otoimmün hastalıkların tedavisi, patojen mikroorganizmalar ve kansere karşı daha güçlü bir bağışık yanıt geliştirilmesi gibi çözüm bekleyen problemler bulunmaktadır. İnsan Genom Projesinin tamamlanması ile bu problemler ile ilgili genetik elemanların ortaya çıkması umulmaktadır.

#### **Kaynaklar:**

- Fahrer AM, Bazan JF, Papathanasiou P, Nelms KA, Goodnow C. A genomic view of immunology. Nature 2001; 409:836-838.
- Hill AVS. Host genetics of infectious diseases; old and new approaches converge. Emerg Infect Dis 1998;4: 695-697.



**Şekil 1.** İnsan genomunun immünoloji üzerine etkileri. Bunların tümünde insan genom dizisi kullanılmaktadır.

Bağışık olaylar üç şekilde genlerle ilişkilendirilebilir.

Tablo 1'de ayrıca; bu hastalıklardaki gen defektleri ve sık görülen infeksiyonlar özetlenmiştir.

Bazı immün yetmezlik tablolarında sorumlu bir gen bulunması yeterli olmayabilir. Örneğin, ağır kombine immün yetmezlikde olduğu gibi bir hastalık fenotipi (sendrom) farklı genetik defektlere eşlik edebilmektedir. Buna rağmen, kalıtsal immün yetmezlik hastalıklarının çoğunda sorumlu genin bulunması kesin postnatal (hatta prenatal) tanı konulabilmesine olanak tanımıştır. Yeni tanı yöntemleri uygulanan akrabalardan arasındaki "taşıyıcı" bireylerin saptanmasını da sağladığından uygun genetik danışmanın yapılmasına olanak vermiştir. Bu hastalıklardaki fizyopatolojik süreçlerin anlaşılması başarılı gen tedavileri için gösterilen çabayı da artırmıştır. Örneğin ağır kombine immün yetmezlik tablosuna yol açan Adenozin Deaminaz (ADA) eksik-

liğinde viral vektörlerle tekrarlayan gen aktarımının başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (10).

İnsan genomunun ortaya konması ile, henüz moleküler mekanizması tam olarak anlaşılmamış DiGeorge sendromu, kronik mukokutanöz kandidoz, selektif Ig A eksikliği, Hiper Ig E sendromu gibi immün yetmezlik hastalıkları ve bu hastalıklarla ilişkili olan normal bağışık yanıt süreçlerindeki önemli sinyal ileti moleküllerinin, reseptörlerin ve hücre-hücre ilişkilerinin de anlaşılacağı ümit edilmektedir.

### **İnfeksiyon hastalıklarına eğilimi etkileyen genetik özellikler**

#### **HIA ilişkileri**

İnsan hastalıklarının immünojenetik analizi doku uygunluk antijenleri olarak da adlandırılan HLA antijenlerinin tanımlanması ile başlamıştır (5). Halen de-

bilinen en önemli immunogenetik etkilerden bazıları bu antijenlerle ilgilidir (Tablo II). Günümüzde doku uygunluk antijenlerini kodlayan Büyük Doku Uygunluk Kompleksinin (Major Histocompatibility Complex; MHC) tam dizisinin çıkarılması ve sayıları bir kaç yüze varan HLA allelerinin belirlenmesi, bu genetik bölgenin hastalıklara eğilim konusundaki rolünün ayrıntılı ve doğru olarak incelenmesine olanak sağlamıştır. Bilindiği gibi, insanda 6. kromozomdaki MHC bölgesi tarafından kodlanan insan lökosit antijenleri (Kutu 2) T lenfositlerine antijen sunumunda görev aldıkları ve bu sunumun olması/olmaması, yeterli yardımcı sinyal içermesi/içermemesi kazanılmış bağışık yanıtları etkilediği için bu komplekste yer alan genler (özellikle de sınıf II MHC genleri) bağışık yanıt (immune response; Ir) genleri olarak adlandırılmıştır (11,12). Bu nedenle de yangısal veya infeksiyöz hastalıklar gibi bağışık yanıt ile ilgili olabilecek hastalıkların genetik temelleri araştırılırken aklı öncelikle HLA alleleri gelmiştir. Ancak yıllardır süren çalışmalar, ankilozan spondilit ve narkolepsi hastalıkları ile HLA B27 ilişkisi dışındaki HLA-hastalık ilişkilerinin fazla kuvvetli olmadığını, hatta incelenen topluluğa göre değişebildiğini göstermiştir. HLA tiplerinin hastalık duyarlılığı üzerindeki etkisinin büyüklüğünün tahmini olarak anlaşılması ve yeni allelerin tanımlanması ile HLA-hastalık ilişkisi çalışmalarının planlanmasında yeni yaklaşımlara gerek duyulmuştur. Bunlardan biri kısıtlı sayıdaki bireyde tüm lokusların tiplendirilmesi, bunlar arasındaki hastalık ile ilişkili olanların saptanması ve diğer olgularda da bu ilişkinin varlığının araştırılmasıdır (genetik ilişkilendirme çalışmaları). Ancak araştırma yöntemi ne kadar geliştirilirse geliştirilsin en önemli parametre olgu/sağlıklı birey sayısının oluşturduğu örnek büyüklüğü olup bunun pek çok çalışmada göz ardı edilmesi nedeniyle bir çalışmanın sonucunun diğeri ile uyummadığı görülmektedir (5). Genotiplendirme yöntemlerinin geliştirilmesi ile HLA-hastalık ilişkilerinde patogeneze ile ilişkili olabilecek özel doku allelerine kadar inilebilmiştir. Örneğin, ankilozan spondilit HLA B-27'nin HLA-B\*2705 ve B\*2704

alleleri ile ilişkili olduğu bulunmuş, buna karşın HLA-B\*2706 allelinin hastalık eğiliminde artışa yol açmadığı belirlenmiştir (13).

HLA allelerinin infeksiyon hastalıklarına duyarlılık veya direnç ile ilişkisini araştıran bir dizi çalışma mevcuttur (Tablo III) (12,14). Örneğin, sıtma hastalığında HLA-B\*5301 allelinin direnç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Yine HLA-DRB1\*1302/DQB1\*0501 haplotipinin bireyi sıtmaya bağlı ağır anemiden koruduğu öne sürülmüştür (16). Benzer şekilde HLA sınıf I ve sınıf II alleleri açısından heterozigot olan bireylerin, persistan Hepatit B'ye (Hepatit B virusunun vücuttan atılmadığı bir tablo) ve HIV(Human Immunodeficiency Virus)-1 infeksiyonundan AIDS tablosuna geçişe homozigotlara kıyasla daha dirençli olduğu belirlenmiştir (5,12,14). Bu durumun heterozigotların daha çok farklı antijeni T lenfositlerine sunabilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (5). Hatta HLA allelerindeki polimorfizmin de aynı nedenle korunduğu öne sürülmektedir.

HLA ilişkileri bazı hastalıkların birbiri ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı ve reaktif artropatiler gibi HLA-B 27 ile ilişkili hastalıkların, HLA-B 27'nin moleküler yapı açısından bazı Gram negatif bakterilere benzemesi ve bu bakterilerle infeksiyon sonucunda oluşan bağışık yanıtın dokuları zedelemesi gibi, ortak bir mekanizma sonucu gelişebileceği öne sürülmektedir (12).

Görüldüğü gibi, HLA sistemi geçmiş yıllardaki immunogenetik çalışmaların odağını oluşturmuştur. Ancak insan genomunun ortaya çıkarılması ile bağışık yanıt için önemli yeni genlerin ve yeni fizyopatolojik ilişkilerin keşfi ve yine İnsan Genom Projesine paralel olarak geliştirilen yeni araştırma yöntemleriyle mutasyonların ve polimorfizmlerin daha kolay taranabilmesi, immunogenetik çalışmalar için HLA dışında yeni hedefler yaratmıştır.

Tablo I. Kalıtsal immün yetmezlik hastalıklarının fizyopatolojik ve genetik özellikleri

Bozulan bağışık süreç	Hastalık adı	Altgrup	Mekanizma	Sorumlu gen (kalıtım özelliği)	İnfeksiyon riski
Lenfosit gelişimi	SCID	SCID B (+)	Lenfosit öncüllerinin $\gamma_c$ 'ye bağımlı sitokinlere yanıt vermemesi	1- $\gamma_c$ (X'e bağılı) 2- <i>JAK-3</i> 3- <i>IL-7 R<math>\alpha</math></i> (sadece T lenfositler etkilenir)	Fırsatçı etkenlerle tekrarlayan infeksiyonlar
		SCID B(-)	V(D)J rekombinasyonunda defekt	1- <i>RAG-1</i> 2- <i>RAG-2</i> 3- <i>Artemis*</i>	Tüm mikroorg.
		ADA (-) SCID	DNA sentezi/ hücre yaşamının bozulması	<i>ADA</i> eksikliği	Tüm mikroorg.
T hücre yetersizliği			T lenfosit gelişimi için gerekli sinyal mekanizmalarının bozukluğu	<i>ZAP-70</i>	Fırsatçı etkenler
	Otozomal resesif agamma-globulinemi		B lenfosit gelişimi için gerekli sinyal mekanizmalarının bozukluğu	1- $\mu$ 2- $\lambda 5$ 3- <i>Ig <math>\alpha</math></i> 4- <i>blnk</i>	Hücre dışı bakteriler, viruslar
	X-linked agamma-Globulinemi (Bruton)		B lenfosit gelişimi için gerekli sinyal mekanizmalarının bozukluğu	<i>BTK</i>	Hücre dışı bakteriler, viruslar
	DiGeorge sendromu		Timik aplazi	bilinmiyor	Tüm mikroorg.
Antijen sunumu	HLA sınıf II eksikliği		Transkripsiyon faktörü eksiklikleri	1- <i>CIITA</i> 2- <i>RFX-5</i> 3- <i>RFX-ANX</i> 4- <i>RFX-AP</i>	Tüm mikroorg.
	HLA sınıf I eksikliği		Transporter (TAP) eksikliğine bağılı, peptid yüklenmesi olmayışı ve stabil MHC I oluşmaması	<i>TAP 1/2</i>	Viruslar
DNA tamiri; (erken hücre ölümüne neden olan defektler)	Ataxia telangectesia		DNA tamiri olmaması sonucu erken hücre ölümü, kromozomal kırıkların tamir edilememesi ve radyosensitivitede artış	1- <i>ATM</i> 2- <i>ATLD</i>	Solunum yolu infeksiyonları
	Nijmegen kırılm sendromu		Erken hücre ölümü	Nibrin	Yukarıdaki gibi
	Bloom sendromu		Erken hücre ölümü	DNA helikaz bozukluğu	Yukarıdaki gibi
İmmünglobulin izotip değişimi	Hiper Ig M sendromu I		CD 40L eksikliği Ig M haricindeki antikor izotipleri yoktur/ düzeyi düşüktür. T lenf. işlevleri de bozuktur	<i>CD40L</i> (X-e bağılı)	T lenfositlerle tekrarlayan inf.
	Hiper Ig M II		AID eksikliği; Ig M haricindeki antikor izotiplerinin düzeyi	<i>AID</i>	Fırsatçı inf. görülmez

## İmmünolojinin genomik görünümü

			düşükrür		
	Selektif Ig A eksikliği		Bilinmiyor, Ig A düzeyi düşüktür	?/ MHC II ile ilişkili olabilir.	Solunum yolu inf., enterovirüsler
<b>Antikor sentezi</b>	Sık varyabl immünyetmezlik		Bilinmiyor;	?/ MHC II ile ilişkili olabilir.	Hücre dışı bakteriler
<b>Hücre göçü</b>	Wiskott-Aldrich sendromu		Sitosekeler (aktin) organizasyonunda ve T/B lenfosit ilişkisinde önemli bir sinyal ileti proteini olan WASP defektlidir; polisakkarit antijenlere antikor yanıtı da bozuktur.	<i>WASP</i>	Kapsüllü hücre dışı bakteriler
	Lökosit adezyon eksikliği		Integrin eksikliği nedeniyle hücre göçü bozular, özellikle fagositer hücre defekti görülür.	CD 18 $\beta 2$ integrin	Hücre dışı bakteriler
<b>Hücre içine yerleşen patojenlerin öldürülmesi</b>	Mikobakteriyel infeksiyonlara duyarlılık		Sitokin reseptörü defektleri nedeniyle hücre içi patojenlerin temizlenememesi	1- <i>IFN<math>\gamma</math>R1</i> 2- <i>IL12p40</i> 3- <i>IL12R<math>\beta 1/\beta 2</math></i>	Mikobakteriler ve diğer hücre içi patojenler
<b>Oksidatif patlama</b>	Kronik granülatöz hastalık		Oksidatif patlama defektine bağlı fagosite edilen patojenin öldürülebilmesi ve sürekli sitokin salınımına bağlı granülom oluşumu	1- <i>gp 91</i> 2- <i>p22</i> 3- <i>p47</i> 4- <i>p67</i>	Normalde hücre dışı olan bazı katalaz (+) bakteriler
<b>Sitolitik yollar</b>	Lenfositosis		NK ve T lenf. Sitolitik aktivite bozulması	perforin	Viruslar
	Chediak-Higashi		Fagositer hücrede sitolitik granül boşaltılmaması	<i>lys</i>	Normalde hücre dışı olan bazı katalaz (+) bakteriler
	X-linked lenfoproliferatif sendrom		T lenf ve NK hücrelerde eksprese edilen bir yüzey proteini ile ilişkili sinyal proteini defektine bağlı virüsle infekte hücrelerin öldürülebilmesi ve özellikle EBV inf. ile birlikte B lenf. çoğalması lenfoma, hipogamaglobulinemia	<i>SH2DLA/SAP</i>	Viruslar özellikle EBV
<b>Lenfosit apoptozu</b>	Otoimmün lenfoproliferatif sendrom		Lenfosit apoptozu olmaması nedeniyle otoimmün hastalıklar ve lenfoma görülür	1- <i>fas</i> 2- <i>caspase 10</i>	

\*Artemis, DNA tamir bozukluğu ile gider.

**Kısaltmalar:** SCID: severe combined immunodeficiency (ağır kombine immünyetmezlik), JAK: Janus activated kinase; ADA: Adenozin deaminaz; IL-7R: IL (interlökin) 7nin reseptörü; ZAP-70:  $\zeta$ eta (T hücre reseptörü ile ilişkilidir) -associated protein 70; BTK: B hücre tirozin kinaz;  $\mu$  (pre-B hücre reseptörü ağır zincir geni)  $\lambda 5$  (pre-B hücre hafif zincir geni); Ig  $\alpha$  (B hücre reseptörü ile ilişkili sinyal ileti molekülü CD79a geni); TAP: Transporter associated with antigen presentation; ATM (Ataxia telangiectesia mutant): DNA sentezi ile ilgili hücre içi sinyal iletiminde görevli tirozin kinaz domaini bulunan bir protein; ATLD: Ataxia telangiectesia linked DNA-dependent kinase; CD40L: CD40 ligandı; AID: activation induced deaminase (germline *hyper*-lerdeki B lenfositler tarafından eksprese edilen bir protein); WASP (Wiskott-Aldrich sendromu proteini): Tüm hematopoietik hücrelerde eksprese edilen  $\approx 7$   $\mu$ m. hücre-hücre ilişkisi ve aktin reorganizasyonu ile ilişkili bir proteindir; IFN $\gamma$ R1: IFN reseptörünün 1. alt ünitesi; IL12p40 ve IL12R $\beta 1/\beta 2$  IL 12  $\gamma$  proteininin alt üniteleri; SAP: SLAM (signalling lymphocyte activation molecule) associated peptide



**Tablo II.** HLA sisteminin bazı otoimmün hastalıklarla ilişkisi

Hastalık adı	İlgili HLA*	Relatif risk <sup>a</sup>
Ankilozan spondilit	B*2705	87.4
Reaktif artropati (Reiter hastalığı dahil)	B27	37.0
Romatoid artrit	DR4	4.2
Sistemik lupus eritematozus	DR3	5.8
İnsüline bağlı (tip 1) diyabet	DQB1*0201 DR4 DQB1*0302 DR2 DQB1*0602	2.4 6.4 9.5 0.19 0.15
İdiyopatik Addison hastalığı	DR3	6.3
Graves' hastalığı	DR3	3.7
Hashimoto hastalığı	DR11	3.2
Postpartum tiroidit	DR4	5.3
Celiac hastalığı	DR7 DR11	6.0 10.0
Retinokoroidopati	A29	109.0
Multiple skleroz	DR2 (DRB1*1501, DRB5*0101, DQB1*0602) <sup>aa</sup>	4.1
Psoriasis vulgaris	Cw6	13.3
Goodpasture sendromu	DR2	15.9

\*: HLA allelerini göstermektedir. (\*) olmayan HLA serolojik olarak saptanmıştır, fenotipi göstermektedir.

<sup>a</sup>: Relatif risk belirli bir HLA'yı taşıyan bireylerdeki hastalık sıklığının, o HLA tipini taşımayan bireylerdeki hastalık sıklığı ile karşılaştırılmasıdır. RR>1.0 ise pozitif bir ilişkiyi, yani bu HLA tipini taşıyanlarda hastalığın daha sık görüldüğünü gösterir. RR<1.0 ise negatif (koruyucu) bir ilişki vardır. RR=1.0 ise ilişki bulunmamaktadır.

<sup>aa</sup>: Aynı ayrı alleller için relatif risk gösterilmemiştir.

### Sitokinler, kemokinler ve reseptörleri

Sitokinler, bağışıklık sistemi hücreleri ve diğer hücrelerden salınan ve hücre bölünmesi, farklılaşması, göçü gibi süreçlerde etkili olan küçük protein molekülleridir. Sitokinler hedefleri olan hücrelere özel reseptörleri aracılığıyla bağlanırlar. Sitokinler arasında,

interlökinler (IL), interferonlar (IFN), kemokinler gibi değişik alt gruplar bulunmaktadır. Kemokinler, hücre kemotaksisini (belirli bir yöne doğru göç sürecini) uyaran sitokinler oldukları için bu şekilde adlandırılmıştır.

Sitokinler fizyolojik süreçlerle yakından ilişkili oldukları için immünogenetik çalışmaların bir kısmı da çeşitli sitokin genlerinin promoter bölgelerindeki değişimlerin hastalıklarla ilişkisi üzerine odaklanmış ve geniş olgu gruplarını içeren çalışmalarda bazı ilişkiler bulunmuştur (5). Örneğin, IL-1 gen ailesinin Alzheimer hastalığında ve yangısal barsak hastalıklarında etkili olabileceği belirlenmiştir (17-19). Yine IL-1  $\beta$  geninin bazı promoter bölge varyantlarını taşıyan bireylerin *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu hipoklorhidri ve gastrik kanser gelişimine daha duyarlı olduğunu düşündürecek bulgular elde edilmiştir (20). IL-10 geni promotörünün işlevsel varyantlarının da artrit, ülseratif kolit ve viral infeksiyon gelişimi ile ilgili olduğunu düşündürecek bulgular elde edilmiştir (21-23). Bunlar yanı sıra, IL-6 promoter varyantlarının juvenil romatoid artrit, IL-4 varyantlarının ise atopi (alerjik hastalıkların sık görüldüğü bünye) de rol oynadığı öne sürülmüştür (5).

Bir yangısal sitokin olan Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)'ün 55kDa'luk reseptörünü kodlayan gen mutasyonlarında ateş, lokalize yangı nöbetleriyle giden otozomal dominant geçişli bir kalıtsal hastalık olan TRAPS (TNF-receptor-associated-periodic syndrome; TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom) görülmektedir (24). Yangısal sitokinler ve duyarlılığı ile ilişkili genetik faktörler ayrıca sistemik lupus gibi hastalıklarda da önemli rol oynamaktadır (5,25). TNF  $\alpha$  geninin promoter bölgesindeki polimorfizmlerin, serebral malyarya gelişimi ve meningokokkal hastalıkta ölüm hızında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (26,27).

Bunlar yanı sıra kalıtsal immün yetmezlikler içerisinde saydığımız IFN $\gamma$  ve IL-12 reseptörleri ile ilgili gen defektlerinde mikobakteriler gibi hücre içine yerleşen patojenlerin temizlenemediği gösterilmiştir (7,8).

## Kutu-2

## HLA sistemi

- Transplantasyon sonrası rejeksiyon
- Romatoid artrit
- Serebral malarya
- İmmün yetersizlik
- Demir aşırı birikimine bağlı siroz

Bütün bu değişik klinik tabloların hepsinin HLA sistemi ile ilgili olduğunu biliyor muydunuz?

**HLA (Human Leukocyte Antigen)**, 6. kromozomun kısa kolu üzerindeki Major Histocompatibility Complex (Büyük Doku Uygunluk Kompleksi; MHC) tarafından kodlanan hücre yüzey antijenlerine verilen addır. Bu antijenler yukarıda sayılan hastalıklar ve daha bir çok hastalıkta rol oynamaktadır.

MHC bölgesinde bulunan 200 genden kırkı lökosit antijenlerini kodlar. Diğer genler evrimsel olarak HLA genlerinden farklı ancak işlevsel olarak HLA ile ilişkili genlerdir. Bunlara örnek olarak, antijen sunumunda yer alan proteazom genleri, yine bağışık yanıtta rol oynayan bazı sitokin ve kompleman genleri sayılabilir.

Bağışık yanıtlarla ilgili HLA genleri, sınıf I ve sınıf II olmak üzere ikiye ayrılır. Bunlar tarafından kodlanan HLA molekülleri de **sınıf I ve sınıf II antijenleri** olarak adlandırılır.

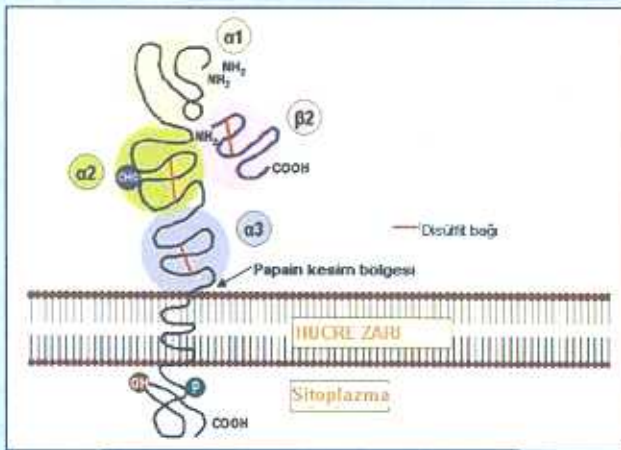
**Sınıf I genleri**, sınıf I HLA moleküllerinin  $\alpha$  ağır zincirini kodlar. Sınıf I moleküllerinin  $\beta$  hafif zinciri ise 15. kromozomdaki  $\beta_2$  mikroglobulin geni tarafından kodlanır (Şekil 2 ve 3). Alfa ağır zinciri beş bölüm içermektedir. Bunlardan  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  T lenfositlerine sunulan peptidin bağlandığı bölgeyi oluşturur;  $\alpha 3$  ise T hücrelerindeki CD8 molekülünün bağlandığı kısımdır ve immünglobuline benzer bölge olarak adlandırılır. Bunlar dışında  $\alpha$  zincirinde transmembranik ve kısa bir sitoplazmik kısım bulunmaktadır. HLA bölgesinde 20 kadar sınıf I geni vardır ama bunlardan esas olarak HLA A, B ve C olarak adlandırılan üçü bağışık yanıtlarda rol oynar.

**Sınıf II genleri** ise sınıf II moleküllerinin  $\alpha$  ve  $\beta$  peptid zincirlerini kodlar. Sınıf II molekülleri dört kısım içerir: Peptid bağlayan bölge ( $\alpha 1$  ve  $\beta 1$ 'den oluşmuştur), immünglobulin benzeri bölge ( $\alpha 2$  ve  $\beta 2$ ), transmembranik ve sitoplazmik kısımlar. T lenfositlerindeki CD4 molekülü immünglobuline benzer bölgeye bağlanır.

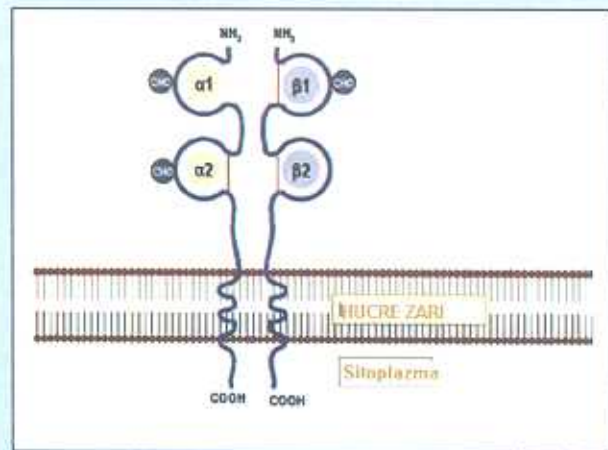
Sınıf I ve sınıf II genleri ile ilgili lokuslar üç harften oluşur. Bunlardan 1.si sınıfı (ör.HLA-D), 2.si aileyi (ör.HLA-DR), 3.sü (A ve/veya B)  $\alpha$  veya  $\beta$  zincirlerini göstermektedir (ör.HLA-DRB). Bundan sonra her gen bir sayı ile, genin allelik varyantları ise bir asteriks ve onu izleyen bir numara ile gösterilir (ör. HLA-DRB1\*0401).

**Sınıf I ve sınıf II antijenlerinin işlevi kısa yabancı peptidleri T lenfositlerine sunmaktır.** T hücreleri özgül oldukları antijeni ancak kendi HLA'ları ile birlikte olduğunda tanır. Sınıf I antijenleri ile sunulan peptidler CD8+ sitotoksik T lenfositleri tarafından, sınıf II molekülleri ile sunulan peptidler ise CD4+ yardımcı T lenfositler tarafından tanınırlar. Bir antijenin sınıf I veya sınıf II HLA ile sunumu oluşacak bağışık yanıtı belirlemektedir. Öyle ki, sitotoksik T lenfositler yabancı antijeni sunan hücreyi öldürürken, yardımcı T lenfositlerin uyanması, sitokin salınımına ve bu sitokinlerin niteliğine göre hücresel veya salısal yanıtın gelişmesine neden olmaktadır. Bu da sunulan antijenler için çok uygun bir yanıtır. Çünkü sınıf I HLA genellikle viral antijenler veya kanser hücrelerindeki değişmiş hücre içi antijenleri T lenfositlerine sunarken, sınıf II HLA dışarıda bulunup makrofaj tarafından alınan antijenleri (örneğin bakterileri) sunmaktadır. İlk durumda antikor yanıtının hücrede gizlenen yabancıya hiçbir etkisi görülmeceği için "Truva at" gibi işlev gören hücrenin öldürülmesi uygun yanıtken, ikinci durumda hücre dışındaki bakterilerin öldürülmesi için antikor oluşturulması gerekmektedir. Aslında bağışık yanıtlarda uyarıcının, sunumun, sunumu yapan hücrenin ve bireyin HLA tipinin özelliklerine göre bu iki yanıt da değişik derecelerde uyarılmaktadır.

Sınıf I HLA çekirdekli tüm hücrelerde bulunurken, sınıf II antijenleri sadece **antijen sunucu hücreler** olarak adlandırılan bazı özel hücrelerde eksprese edilmektedir.



Şekil 2. Sınıf I HLA yapısı



Şekil 3. Sınıf II HLA yapısı

## Kaynaklar:

- Klein J, Sato A. The HLA system; first of two parts. N Engl J Med 2000; 343:702-9.
- Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology, 4<sup>th</sup> ed, 1998, Mosby, London.

**Tablo III.** Enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili bulunan bazı HLA tipleri.

Hastalık	HLA ilişkisi
<b>Bakteriyel</b>	
Reiter sendromu	B27
Tüberküloz	DR2 DQB1*0503
Lepra	DR2 (DRB1*1501, DQB1*0601)
Lepramatöz lepra	DR2 ve DQ1
Tüberküloid lepra	DR3
<b>Viral</b>	
Dengue ateşi	DR15
HIV-1	DR13 (DRB1*1301,1302,1303) DRB1*1501 (her ikisi de serovertisyon ile ilgili) DRB1*03011
Hepatit B	DR13 (direnc ile ilgili)
Hepatit C	A2 DR5 (direnc ile ilgili) DRB1*1101 (persistan enfeksiyonda viral klrens ile ilgili)
<b>Paraziter</b>	
Sıtma	B*5301 (direnc) DRB1*1302-DQB1*0501
Diffüz kutanöz leishmaniasis	A11,B5,B7
Lokalize kutanöz leishmaniasis	A28,B22,DQ8
Visseral leishmaniasis	A26

1996 yılında C-C ailesinden kemokinler için bir reseptör olan CCR5'i kodlayan genin bir delesyon mutasyonu (*CCR5Δ 32*) açısından homozigot olan bireylerin HIV-1 enfeksiyonuna direnç ve AIDS tablosuna ilerleme ile ilişkili olduğu saptanmış, Afrika gibi AIDS hastalığının sık olarak görüldüğü topluluklarda bu koruyucu allelin bulunmadığı gösterilmiştir (28). Bu koruyucu etkinin nedeni, AIDS etkeni olan HIV-1 virusunun bazı tiplerinin (M-tropik suşlar), CD4'ün yanısıra intakt (mutant olmayan) CCR5'i de hücre içine girişte bir reseptör olarak kullanmasıdır. Bu genetik bulgular, AIDS tedavisinde HIV invazyonu ve hastalık ilerlemesi ile ilgili olan CCR5'e virus bağlanmasını engelleyecek ajanlarla ilgili çalışmaları başlatmıştır. Son çalışmalarda, *CCR5Δ 32* mutasyonu taşıyan bireylerin Varicella Zoster virusa karşı düşük antikor yanıtı fakat yüksek hücresel yanıt verdikleri (29), ayrıca bu

bireylerde transplante dokunun atılımının daha geç olduğu gösterilmiştir (28).

Yukarıdaki çalışma örneklerinden anlaşılacağı gibi, sitokinleri ve reseptörlerini kodlayan genler bağışık yanıtla ilgili fizyopatolojik süreçlerle yakından ilişkilidir. İnsan genom dizgisinin ve bunun taranabileceği veri tabanlarının kullanılması sitokin ailerine yeni bireyler katılmasına olanak sağlamaktadır (Kutu-1). Bu durum yeni tedavi yaklaşımları açısından da yol gösterici olacaktır.

#### *NRAMP-1 ve Mycobacterium tuberculosis*

Eşsoylu farelerde monosit/makrofaj serisi hücrelerin içine yerleşen *M. bovis*, *M. leprae murium*, *Salmonella typhimurium*, *Leishmania donovani* gibi patojenlere karşı doğal direnç *Bcg/Ity/Lsh* olarak adlandırılan lokus tarafından kontrol edilmektedir (30). Vidal ve ark.ı (31-32) pozisyonel klonlama tekniğini kullanarak 1. kromozomda bulunan *Nramp-1* (natural resistance associated macrophage protein-1) genini *Bcg*nin karşılığı olarak saptamıştır. *Nramp-1* dinlenme halindeki makrofajlarda endozomal/lizozomal kompartmanda bulunan bir membran fosfolipoproteinidir (30). Fagositozdan sonra fagolizozmal kompartmana geçmekte ve vakuol içi çevre şartlarını değiştirerek hücre içi parazitlerin çoğalmasını kontrol etmektedir. *Nramp-1* bir çok memeli türünde korunmuş bir proteindir. İnsanda da mikobakteriyel enfeksiyonların prognozunda konak genetik faktörlerinin önemli olması, araştırmaları insan *NRAMP-1* genini incelemeye yöneltmiştir. Gerçekten de *NRAMP-1* tüberküloz ve lepraya duyarlılık/direnç ile ilişkili bulunmuştur (5). Örneğin, Batı Afrika'daki bir çalışmada *NRAMP-1*'in 4. intronunda ve 3' ucundaki iki polimorfizm açısından homozigot olan bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla tüberküloza daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (33).

*NRAMP-1* 'in hücre içi patojenlere direnç yanısıra sarkoidoz gibi hastalıklarla da rol oynayabileceği öne sürülmektedir (5).

Tablo IV'de bugünkü bilgilerimize göre bazı hastalıklarla ilişkisi bildirilmiş immunogenetik özellikler gösterilmiştir (5,29,33,34).

Tablo IV. İmmunogenetik özellikler ile ilişkili bazı klinik tablolar

Hastalık	Populasyon	Lokus	Allel/varyant	İlişki
Ankilozan spondilit	Değişik	HLA-B	*2705	Duyarlılık
Coeliac hastalığı	Beyazlar	HLA-DQ	DQ2 heterodimer	Duyarlılık
Hepatit C persistansı	Avrupalılar	HLA-DRB1	*1101	Viral klerens
HIV enfeksiyonu	Beyazlar	CCR5	32 bp delesyon	Direnç
VZV'ye yanıt	Beyazlar	CCR5	32 bp delesyon	Salgısal yanıtta azalma
Hipoklohidri	Beyazlar	İnterlökin 1	Promoter	Duyarlılık
Sıtma	Afrikalılar	HLA-B	*5301	Direnç
Tüberküloz	Afrikalılar	NRAMP-1	Çeşitli	Duyarlılık
Tüberküloz	Kamboçya	HLA-DQ	*0503	Duyarlılık
Tip I diyabet	Beyazlar	İnsülin	Minisatellit	Duyarlılık
Tip II diyabet	Beyazlar	Calpain 10	Intronik varyant	Duyarlılık

VZV: *Varicella zoster virus*

### Mikroorganizmalara verilen bağışık yanıtı etkileyen genetik özellikler

#### Genetik özellikler ve sepsis

Sepsis ağır enfeksiyonlar sırasında gelişebilen ve ateş (>38°C) veya hipotermi (<36°C); lökositoz (>12,000 lökosit/mm<sup>3</sup>) veya lökopeni (<4,000 lökosit/mm<sup>3</sup>); taşikardi (>90 vuru/dakika); ve takipne (solunum sayısı>24/dakika), gibi sistemik yangısal (inflamatuvar) yanıt sendromu özelliklerinden en az ikisini içeren klinik bir tablodur (25). Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit ile Gram pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan peptidoglikan ve teikoik asit sepsis tablosuna neden olan yangısal yanıtı uyarabilmektedir. Enfeksiyonların tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen, sepsis önemli bir sağlık problemi özelliğini sürdürmektedir.

Sepsis tanısındaki mortalite ve morbidite, genellikle gecikmiş tanı ve uygun olmayan tedaviye bağlanmaktadır. Ancak, hızla tanı konulmuş ve uygun tedavi almış birçok hastanın da bu tablodan kaybedilmesi, sepsis sendromu gelişimi ve prognozunda (hastalık seyri) konak bağışık yanıtını etkileyen kişisel faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Bu faktörler kişinin genel sağlık durumu ve genetik özellikleridir.

Eşsoylu ve rekombinant eşsoylu farelerle yapılan deneylerde lipopolisakkarite duyarlı ve dirençli soyların belirlenmesi ile benzer genetik özelliklerin insanlar için de geçerli olabileceği düşünülmüş ve bu açıdan özel-

likle sepsis patogeneğinde önemi bilinen yangısal sitokin (Örneğin TNF, IL-1 ailesi) genleri ile ilgili polimorfizmlerin etkileri incelenmiştir. Tablo V'de özetlenen çalışmalar, incelenen populasyona göre değişebilmekle birlikte bazı genetik belirleyicilerin, tek başlarına veya sinerjik olarak, sepsis tablosunun ağırlığını ve sonucunu etkilediğini düşündürmektedir (27,35-38).

#### Crohn hastalığı

Crohn hastalığı (CH), gastrointestinal sistemin nedeni bilinmeyen kronik yangısal bir hastalıdır. Bu hastalığın genetik bir eğilimi bulunan kişilerde çevresel faktörlerin etkisi ile geliştiği düşünülmektedir (39). CH olan bir kişinin kardeşinde aynı hastalığın görülme riski genel populasyona göre 30 kat artmıştır. 1996 yılında yapılan bazı çalışmalar, CH'nin 16. kromozomun perisentromerik bölgesinde olduğunu düşündürmüştür (40). Mayıs 2001'de ise 2 farklı grup 16. kromozomdaki *NOD2* geninin CH ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (41,42). Birinci grup pozisyonel klonlama ile *NOD2*'ye ulaştırken diğer grup *NOD-2*'nin işlevlerini göz önüne aldıkları aday gen yaklaşımını kullanmışlar, her iki grup da *NOD-2* geninin lösinden zengin tekrar bölgelerini kodlayan kısmında mutasyon saptamışlardır. *NOD-2* monosit/makrofaq serisi hücrelerde bulunan ve ortamdaki bakteriyel yapılara yanıt oluşumunda yer alan sitozolik bir proteindir. Bu proteinin özellikle LPS'e karşı bir reseptör işlevi gördüğü ve yangısal sitokinlerin salınımını uyarayan bir transkripsiyon faktörü olan NF-κβ

uyarımı yapıldığı bilinmektedir. CH tedavisinde kullanılan steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve sulfasalazin de NFκβ aktivasyonunu engelleyerek işlev göstermektedir. NOD-2 proteinin lüsinden zengin tekrar bölgesi, hem LPS bağlanması hem de NFκβ uyarımı ve bu uyarımın düzenlenmesi için önemlidir. Bu bölgenin bir insersiyon (3020insC) sonucu eksprese edilememesi, beklenenin aksine artmış NFκβ aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bunun nedenleri arasında, LPS'nin ayrıca Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) aracılığıyla da NFκβ'yi uyarması ve NOD-2'nin eksprese edilememesi ile bu uyarımın kontrolsüz kalması ya da NOD-2'nin hücrel bağışık yanıt için inhibitör etkili bir sitokin olan IL-10 salınımı için önemli bir protein olması ve bu sitokinin salınımının azalması ile yangısal yanıtın artması sayılmaktadır (39,42).

Germ-free ortamlarda yetiştirilen hayvanlarda yangısal barsak hastalıklarının görülmemesi ve yine

bazı insan ve hayvan çalışmalarında antibiyotiklerin olumlu etkilerinin saptanması nedeniyle, eskiden beri bakterilerin CH ve diğer inflamatuvar barsak hastalıklarının etyopatogenezinde rol oynadığından şüphe edilmiştir. CH olgularının bir kısmında duyarlılık geni olarak *NOD2*'nin saptanması, enterik bakterilere karşı bağışık yanıt ile yangısal hastalık ilişkisini açıkça ortaya koymaktadır. Ancak bu olgular CH'lı olguların ancak beşte birini oluşturmaktadır. Bu nedenle başka duyarlılık lokusları ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

Sonuç olarak; İnsan Genom Projesinin başlamasından bu yana bağışıklık sistemini ilgilendiren birçok hastalık ile ilgili bilgilerimizin çok arttığı ve çalışmalar sürdürüldükçe artmaya devam edeceği görülmektedir. Bu bilgi artışının sonucunda insan bağışıklık sisteminin in vivo özelliklerinin daha iyi anlaşılması, bazı hastalıklarda bağışık yanıtları değiştirecek daha akılcı yaklaşımlar üretilmesini sağlayacaktır.

TabloV. Sepsisteki genetik belirleyiciler ile ilgili çalışmalar

Sitokin	Lokus	Belirleyici	Özellik	Yaklaşık sıklık*	Bildirilen Sonuçlar
TNF					
TNF-α	<i>TNF</i> (6. kromozom p21.3-21.1)	-308 G A	Promoter bölge Biallelik	TNF1(G/G)**%68-70 TNF1/TNF2(G/A) %15-25 TNF2(A/A) %2-5	TNF2: Sepsise duyarlılık, mortalitede artış
TNF-β	<i>TNFB (LTB)</i> (6. kromozom p21.3-21.1)	1,069. baz. G (TNFB1)veya A (TNFB2) ( <i>NcoI</i> RFLP ile)	<i>TNFB</i> 'nin 1. intronu Biallelik	TNFB1 %10 TNFB1/TNFB2 %40- 48 TNFB2 %42-50	TNFB2: Sepsise duyarlılık, mortalitede artış
IL-1 ailesi					
IL-1ra	<i>IL1RA</i> (2. kromozom q14.2)	86 bp VNTR	<i>IL1RA</i> 'nın 2. intronundaki tekrarlara göre 5 allel	A1 %70-73 A2 % 20-25 A3 % 3-5 A4 ve A5 %0.7-1	IL-1ra A2: Sepsise duyarlılıkta artış
IL-1β	<i>IL1B</i> (2.kromozom q14)	3,953.baz. C veya T ( <i>TaqI</i> RFLP ile)	<i>IL1B</i> 'nin 5. ekzonu Biallelik	3593*C %70-75 3593*T %25-30	IL-1β yapımında artış ancak sepsis ve prognozu ile ilişki gösterilmemiş
Plazminojen aktivatör inhibitörü	<i>PAI1</i> (7. kromozom q22.1-22.3)	-674 4G veya 5G (Bir G delesyonu veya insersiyonu)	Promoter bölge Biallelik	4G /4G % 24-27 4G/5G % 50-55 5G/5G % 20-23	4G/4G: Meningokok sepsisinde kötü prognoz

\*: İncelenen popülasyona göre değişir.

\*\* : Homozigot

Kısaltmalar: A: Adenin, C: Sitozin, G: Guanin, T: Timin, RFLP: Restriction fragment polymorphism, IL-1ra: IL-1 reseptör antagonisti, VNTR: Variable number tandem repeat (bkz. Kutu-1).

KAYNAKLAR

1. Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology; The Immune System in Health and Disease. Fourth Edition. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1999:1-32.
2. Lander Es, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001;409:860-921.
3. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. Science 2001;291:1304-1351.
4. Fahrner AM, Bazan JF, Papathanasiou P, et al. A genomic view of immunology. Nature 2001;409:836-838.
5. Hill AVS. Immunogenetics and immunogenomics. Lancet 2001;357:2037-2041.
6. Hill AVS. Host genetics of infectious diseases: old and new approaches converge. Emerg Infect Dis 1998;4: 695-697.
7. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. Lancet 2001;357:1863-1869.
8. Leonard WJ. Genetic effects on immunity. Curr Opin Immunol 2000;12:465-467.
9. Puel A, Ziegler SF, Buckley RH, et al. Defective IL7R expression in T(-) B(+)NK(+) severe combined immunodeficiency. Nat Genet 1998;20: 394-397.
10. Kay MA, Glorioso JC, Naldini L. Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. Nat Med 2001;7:33-40.
11. MacKay I, Rosen FS. The HLA system; first of two parts. New Engl J Med 2000; 343:702-709.
12. MacKay I, Rosen FS. The HLA system; second of two parts. New Engl J Med 2000;343:782-786.
13. Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, et al. HLA-B27 subtypes in asian patients with ankylosing spondylitis: evidence for new associations. Tissue Antigens 1995;45:169-76.
14. Singh N, Agrawal S, Rastogi AK. Infectious diseases and immunity:special reference to Major Histocompatibility Complex. Emerg Infect Dis 1997;3.
15. Hill AVS, Allsopp CE, Kwiatkowski D, et al. Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. Nature 1991; 352:595-600.
16. Hill AVS, Elvin J, Willis AC, et al. Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. Nature 1992;360:434-439.
17. Nicoll JA, Mrazek RE, Graham DJ, et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with Alzheimer's disease. Ann Neurol 2000;47:365-368.
18. Grimaldi RM, Casadei VM, Ferr C, et al. Association of early-onset Alzheimer's disease with an interleukin-1 alpha gene polymorphism. Ann Neurol 2000;47:361-364.
19. Nemetz A, Nosti\_escenilla MP, Molnar T, et al. HLA-B gene polymorphisms influence the course and severity of inflammatory bowel disease. Immunogenetics 1999;49: 527-531.
20. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000;404: 398-402.
21. Eskdale J, McNicholl J, Woodsworth P, et al. Interleukin 10 microsatellite polymorphisms and IL-10 locus alleles in rheumatoid arthritis susceptibility. Lancet 1998;352:1282-1283.
22. Tagore A, Gonsalkore WM, Pravica V, et al. Interleukin -10 (IL-10) genotypes in inflammatory bowel disease. Tissue Antigens 1999;54:386-390.
23. Edwards-Smith CS, Jonsson JR, Purdie DM, et al. Interleukin -10 polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa. Hepatology 1999;30:526-530.
24. Galon J, Akseñtjevich I, McDermott MF, et al. TNFRSF1a mutations and autoinflammatory syndromes. Curr Opin Immunol 2000;12:479-486.
25. Tabrizi AR, Zehnbaauer BA, Freeman BD, et al. Genetic markers in sepsis. J Am Coll Surg 2001;192:106-117.
26. McGuire W, Knight JC, Hill AVS, et al. Severe malarial anemia and cerebral malaria associated with different tumor necrosis factor promoter alleles. J Infect Dis 1999;179:287-290.
27. Nadel S, Newport MJ, Booy R, et al. Variation in the tumor necrosis factor alpha gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. J Infect Dis 1996;174:878-880.

28. Strieter RM, Belperio JA. Chemokine receptor polymorphism in transplantation immunology: no longer just important in AIDS. *Lancet* 2001;357:1725-26.
29. Wiencke JK, Kelsey KT, Zheng-fa Z, et al. Genetic resistance factor for HIV-1 and immune response to varicella zoster virus. *Lancet* 2001;357:360-361.
30. Qureshi ST, Skamene E, Malo D. Comparative genomics and host resistance against infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1999;5:36-47.
31. Vidal S, Malo D, Vogan K, et al. Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation for a candidate gene for *Bcg*. *Cell* 1993;73:469-485.
32. Vidal S, Tremblay ML, Govoni G, et al. The *Ity/Ish/Bcg* locus: natural resistance to infection with intracellular parasites is abrogated by disruption of the *Nramp1* gene. *J Exp Med* 1995;182:655-666.
33. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, et al. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med* 1998;338:640-644.
34. Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S, et al. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *JAMA* 1998;279:226-228.
35. Tang GJ, Huang SL, Yien HW, et al. Tumor necrosis factor polymorphism and septic shock in surgical infection. *Crit Care Med* 2000;28:2733-2736.
36. Abraham LJ, Chin Du D, Zahedi K, et al. Haplotypic polymorphisms of the TNFB gene. *Immunogenetics* 1991;33:50-53.
37. Hurme M, Lahdenpohja N, Santilla S. Gene polymorphisms of interleukin 1 and 10 in infectious and autoimmune diseases. *Ann Med* 1998;30:469-473.
38. Pannekoek H, Veerman H, Lambers H, et al. Endothelial plasminogen activator inhibitor-1: a new member of the serpin gene family. *EMBO J* 1986;5:2539-2544.
39. Van Heel DA, McGovern DMP, Jewell DP. Crohn's disease: genetic susceptibility, bacteria and innate immunity. *Lancet* 2001;357:1902-1904.
40. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-823.
41. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
42. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in *Nod2* associated with susceptibility. *Nature* 2001;411:603-606.