

Çölyak hastalığındaki moleküler ve genetik gelişmeler

Seçkin Soya¹, Cemal Ün^{2,*}

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü ¹Moleküler Biyoloji Araştırma Görevlisi,²Moleküler Biyoloji Doçenti

*İletişim: cemal.un@ege.edu.tr

SUMMARY: Soya S, Ün C. (Department of Molecular Biology, Ege University Faculty of Science, İzmir, Turkey). Molecular and genetic advances in celiac disease. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 274-282.

Celiac disease is a multifactorial genetic disease that is associated with both environmental and genetic factors; it appears in sensitive individuals who have intake of wheat gluten and similar grain proteins in their diets. Currently, it is agreed that celiac patients have an innate genetic predisposition to the disease, and this predisposition changes to disease as a result of environmental factors. Although there is no treatment for celiac disease, it is believed that elimination of gluten from the diet is the only precaution that can be taken against it. In childhood, the symptoms of celiac disease usually appear as chronic diarrhea, growth failure, abdominal distension and iron deficiency; in adulthood, it appears in a weaker grade. It is known that celiac disease affects 1% of the European and North American populations. The disease is characterized by the presence of anti-tissue transglutaminase (anti-tTG) and anti-endomysial (EmA) antibodies. However, certain diagnosis is made through biopsy of the small intestine, which provides determination of typical histological anomalies. Looking at the molecular mechanisms of celiac disease, it is strongly correlated with DQ2 and DQ8 molecules, which are HLA-class II protein molecules. These molecules are coded by alleles at the *HLA-DQA1* and *HLA-DQB1* loci. Although HLA-DQ2 haplotype is a very important locus in celiac disease, it is not the only one that plays a role in the formation of the disease. It is thought that this locus is responsible for only 40% of patients, and so there must exist other loci that affect manifestation of the disease. A number of studies have at different times put forward 12 alternative loci, from *CELIAC2* to *CELIAC13*, as being correlated with celiac disease. This article focuses on a current view regarding the molecular mechanisms of celiac disease and the various candidate genes and loci found by many researchers to be correlated with the disease.

Key words: celiac disease, HLA loci, candidate genes.

ÖZET: Çevresel ve genetik faktörlerin birlikte etkisi sonucu meydana gelen multifaktöriyel genetik bozukluklardan biri olan çölyak hastalığı, buğday gluteni ve benzer tahıl proteinleri alımı ile duyarlı bireylerde ortaya çıkmaktadır. Günümüzde çölyaklı bireylerin doğuştan genetik yatkınlığa sahip olduğu ve bunun çevresel koşullar altında hastalığa dönüştüğü kabul edilmektedir. Hastalığın tedavisi günümüzde bulunmamasına karşın, hastalığa karşı alınabilecek tek önlemin gluten alımının diyetten çıkarılması olarak belirtilmektedir. Bulgular çocukluk yaşlarında sıklıkla kronik ishal, büyüme geriliği, karın şişliği, demir eksikliği ile ortaya çıkarken, ilerleyen yaşlarda daha hafiftir. Çölyak hastalığının Avrupa ve Kuzey Amerika genel popülasyonlarının yaklaşık %1'ini etkilediği bilinmektedir. Hastalık anti-doku transglutaminaz (anti-tTG) ve anti-endomisyal (EmA) antikorlarının oluşumu ile karakterizedir. Ancak kesin tanı tipik histolojik anormalliklerinin saptanabildiği biyopsisini gerektirmektedir. Hastalığın moleküler genetik temellerine bakılacak olursa, hastalık *HLA-DQA1* ve *HLA-DQB1* lokuslarındaki alleller ile kodlanan HLA sınıf II protein molekülleri DQ2 ve DQ8 ile kuvvetli derecede ilişkilidir. *HLA-DQ2* haplotipi hastalıkta çok önemli bir lokus olmasına rağmen bu lokusun hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan tek lokus olmadığı, hastaların sadece %40'ında sorumlu olduğu ve başka lokusların da etkide bulunduğunu düşündürmektedir. *CELIAC2*'den *CELIAC13* lokusuna kadar olmak üzere *HLA-*

DQ2 ve HLA-DQ8 dışında 12 adet hastalıkla ilişkili alternatif lokus olduğu çeşitli araştırmalarda değişik zaman aralıklarında ileri sürülmüştür. Bu makalede çölyak hastalığının moleküler mekanizmasına güncel bir bakış sağlanması amaçlanmış olup, çeşitli araştırmacıların bulduğu hastalıkla ilişkili aday gen ve lokuslar mercek altına alınmıştır.

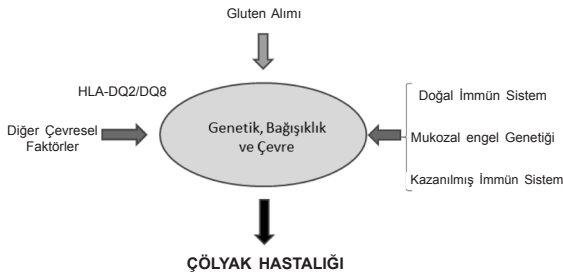
Anahtar kelimeler: çölyak hastalığı, HLA lokusları, aday genler.

Çölyak hastalığı 10.000 yıl önce Mezopotamya’da tarım devrimi ile birlikte tahılların insan diyetine girmesi sonucu ortaya çıkmış olan bir hastalıktır.¹ Hastalığın, milattan sonra birinci ve ikinci yüzyıllara dayanan antik bir tarihi olduğu kabul edilmekle birlikte ² Yunanlı bir fizikçi olan Arataeus’un Yunanca eserinin 1856’da Francis Adams tarafından İngilizceye “The Extant Works of Aretaeus, The Cappadocian” adı ile çevrilmesiyle literatürdeki yerini almıştır.³ Aynı eserin “On The Coeliac Affection” kısmında bu hastalıktan Yunanca’da karınla ilgili anlamına gelen “koelia” kelimesinden türemiş ve genel belirtilerini kronik ishal, karın şişkinliği ve ilerleyen aşırı zayıflık olarak nitelendirerek hastalığın bağırsak kaynaklı olduğunu belirten şekilde “koiliakos” (bağırsakların zarara uğraması) olarak adlandırmıştır.^{1,4} Bununla birlikte çölyak hastalığının ilk modern klinik açıklamasını 1888 yılında İngiliz Doktor Samuel Jones Gee yapmıştır. 1930-1950’lere kadar hastalığın tedavisine yönelik bir gelişme kaydedilememiştir. Fakat İkinci Dünya Savaşı döneminde fazla bulunamayan buğday, arpa ve çavdarın diyetle alınamaması ile çölyak hastalıklı çocukların sağlığında ilerlemeler kaydedildiğinin Hollandalı bir pediatrist olan Willem Karel Dicke (1905-1962) gözlemleri tarafından bulunmasıyla hastalık tedavisinde günümüzde de kabul edilen gelişmeler yaşanmaya başlanmıştır.^{3,5}

Çölyak hastalığı (gluten enteropatisi veya celiac sprue diye de bilinir) genetik olarak duyarlı bireylerin buğday gluteni ve benzer tahıl proteinleri alınımlı ile hem çevresel (gluten) hem de genetik faktörlerin (HLA (human leukocyte antigen) ve HLA olmayan genler) birleşmesi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel genetik bozukluklardan bir tanesidir (Şekil 1)⁶⁻⁸ Gluten, buğday, arpa, çavdar ve bir miktarda yulafta bulunan bitkisel bir proteindir ve bu proteinin alımı ile hücrel ve humoral immun sistem aktivasyonu, bu aktivasyon sonucu da

çölyak hastalığı oluşmaktadır. Günümüzde çölyaklı bireylerin doğuştan genetik yatkınlığa sahip olduğu ve bunun çevresel koşullar altında hastalığa dönüştüğü kabul edilmektedir.⁹ Temelde çocuklukta seyrek görülen bir emilim bozukluğu sendromu olarak değerlendirilen çölyak hastalığı, günümüzde herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen genel bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır.¹⁰ Çocuklarda sıklıkla kronik ishal, büyüme geriliği, karın şişliği, demir eksikliği ile ortaya çıkarken, ileri yaşlarda gastrointestinal sistem dışı bulgularla veya daha hafif şekillerde karşımıza gelebilmektedir.⁹

Günümüzdeki epidemiyolojik çalışmalarla çölyak hastalığının Avrupa ve Kuzey Amerika genel popülasyonlarının yaklaşık %1’ini etkilediği ortaya çıkmıştır.^{10,11} Türkiye’de yapılan prevalans çalışmalarına bakılacak olursa, Ertekin ve arkadaşlarının¹² 2005 yılında yaptıkları çalışmada çölyak hastalığının Türk çocuklarındaki prevalansının 1:115, biyopsi yapılarak elde edilen prevalansın 1:158 olduğu bildirilmiş, 2004 yılında Tatar ve arkadaşları¹³ yaptığı bir çalışmada ise sağlıklı bireylerden alınan kan örneklerinin doku transglutaminaz (tTG) antikorlu ile incelenmesi sonucunda %1.3’lük bir prevalans bulunmuştur. Hastalığın halen kesin prevalansı bilinmemektedir. “Sessiz” veya “latent” çölyak tipindeki hastaların atipik bulgulara sahip olmaları ya da hiç bulgu göstermemeleri nedeniyle prevalans değerlendirmeleri dışında kalabileceği göz önünde bulundurulduğunda belirtilen oranların değişebileceği düşünülmektedir.^{9,10} Hastalık anti-doku transglutaminaz (anti-tTG) ve anti-endomisyal (EmA) antikorlarının oluşumu ile karakterizedir. Anti-tTG ve EmA antikorlarının hastalığın aktif fazını göstermeleri açısından iyi birer gösterge (marker) olmalarına rağmen, kesin tanı tipik histolojik anormalliklerinin (villus bozulumu, kript hiperplasi ve lökosit infiltrasyonu) görülebilmesini sağlayan ince bağırsak biyopsisini gerektirmektedir.¹⁰



Şekil 1. Çölyak hastalığı ile ilişkili faktörler (Kaynak 8'den değiştirilmiştir).

Çölyak hastalığı *HLA-DQA1* ve *HLA-DQB1* lokuslarındaki alleller ile kodlanan HLA sınıf II protein molekülleri DQ2 ve DQ8 varyantları ile kuvvetli derecede ilişkilidir. Bu *HLA-DQ* sekans varyantları çölyak hastalığına duyarlılıkta en önemli genetik etki olmakla birlikte hastalığa duyarlılıkla ilgili geri kalan etkiler *HLA*-olmayan genlerdeki bilinmeyen sekans varyantlarına dayandırılmaktadır. Çölyak hastalarının büyük çoğunluğu (>90%) *HLA-DQ2* haplotipine, küçük bir yüzde ise DQ2 molekülünün yarısına aittir. DQ2 ve DQ8 bağırsak mukozasındaki immün sistemin spesifik CD4+ T-helper hücrelerine glutenin gliadin alt birimlerini sunarak çölyak hastalığına duyarlılığa neden olurlar.¹⁴⁻¹⁷

Moleküler mekanizması

Çölyak hastalığının ortaya çıkmasından iki ana immün yanıt sorumludur: Kazanılmış immün yanıt (HLA-spesifik) ve doğal immün yanıt (HLA tipinden bağımsız).

Kazanılmış immün yanıt

tTG, vücuttaki tüm dokularda bulunan bir enzimdir ve vücudu yara iyileşmesi ve kemik büyümesi yoluyla korumaktadır. Gluten alımı ile tTG bağırsakta gliadini gluten peptitlerini negatif yükleyerek deamine eder. Lamina propria'daki antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeyindeki HLA proteinleri olan DQ2 ve DQ8'in her ikisi de, bu negatif yüklü deamine olmuş gluten peptitlerine tercihi olarak bağlanır. CD4 yüzey göstergesi taşıyan gluten-reaktif T-helper hücreleri APC'ler üzerindeki DQ2 veya DQ8'e bağlı deamine gluten peptitlerinin tanınması ile aktive olur ve interferon gamma'yı (IFN- γ) da içeren sitokinleri üretir. Sonraki enflamatuvar yanıt, villus zedelenmesine neden olan ek sitokinlerin ve kimyasalların salınımına

yol açar. Enflamasyona yanıt olarak bağırsak dokusundaki plazma hücreleri anti-gliadin ve anti-endomisyal antikorlarını ve otoimmün antikor olan tTG'ları salgılar (Şekil 2).¹⁴⁻¹⁶

Doğal immün yanıt

CD4+ T-helper hücreleriyle ilişkili kazanılmış immün mekanizmaya ek olarak, intraepitelyal CD8+ sitotoksik T lenfositlerle (IEL) ilişkili bir doğal yanıt da çölyak hastalığının patogeneğinde rol oynar. Çölyak hastalığına sahip kişilerde, gluten IEL'lerden interlökin-15 (IL-15) sitokininin aşırı üretimine neden olur. Artan stres molekülleri CD8+ T hücrelerinin yüzeyindeki aktifleşen NK reseptörlerinin ekspresyonlarını arttırarak T-hücrelerine NK-benzer özellikler kazandırır. Bu nedenle T-hücrelerinin bağırsak epitelyal hücrelerine gelişi güzel bir şekilde saldırması sonucu bağırsak zedelenmesi ortaya çıkar (Şekil 2).^{7,18,19}

Genetiği

HLA temelli genler

İki HLA geni olan *HLA-DQA1* ve *HLA-DQB1*'deki allelik varyantların spesifik çiftleri çölyak hastalığı ile birinci dereceden ilişkilidir. *HLA-DQA1* ve *HLADQB1*, altına kromozomun p21 bölgesinde bulunmaktadır. *HLA-DQA1* çölyak hastalığıyla ilişkili HLA heterodimerlerinin α zincirini kodlarken, *HLA-DQB1* çölyak hastalığıyla ilişkili HLA heterodimerlerinin β zincirini kodlamaktadır. *HLA-DQ2* ve *-DQ8* proteinleri APC'lerin yüzeyinde bulunan heterodimerlerdir. DQ2 ve DQ8 proteinlerinin her ikisi de *HLA-DQA1* ve *HLA-DQB1* genlerinin spesifik sekans varyantları ile kodlanan sırasıyla bir α ve bir β zincirden yapıldır. DQ2 çölyak hastası bireylerin %90'ından fazlasında ve genel popülasyonun %20-30'unda bulunurken; DQ8 çölyak hastalıklı bireylerin %5-10'unda, genel popülasyonun yaklaşık %10'unda bulunmaktadır.^{16,17,20}

DQ2'ye sahip çölyak hastaları, *cis* formunda (*DQA1* ve *DQB1*'in aynı kromozom üzerinde bulunması) çölyak hastalığı duyarlılık haplotipi DR3-DQ2'ye sahiptir [*HLA-DRB1**0301;*HLA-DQA1**0501;*HLA-DQB1**0201]. DQ2'nin *trans* şeklinde (*DQA1* ve *DQB1*'den birinin diğer homolog kromozom üzerinde bulunması) çölyak hastalığı duyarlılık haplotipleri DR5-DQ7 [*HLA-DRB1**11/12;*HLA-DQA1**0505;*DQB1**0301] ve DR7-DQ2 [*HLA-*

*DRB1*07;HLA-DQA1*0201;HLA-DQB1*0202*] açısından heterojendir. DQ8'e sahip çölyak hastaları DR4-DQ8 çölyak hastalığına duyarlılık haplotipine (*HLA-DRB1*04;HLA-DQA1*03;HLA-DQB1*0302*) sahiptir.^{16,17}

HLA-DQ2 ve -DQ8 heterodimerleri çölyak hastalığının ortaya çıkması için gerekli fakat yeterli değildir, ayrıca sağlıklı popülasyonlarda da görülmektedirler.⁷ Bu nedenle insan genomunda çölyak hastalığı ile ilişkili başka risk faktörlerinin olduğu düşünülmektedir. Genotipleme metodolojilerindeki yeniliklerle birlikte insan genomundaki varyasyonlarla ilgili bilgi birikiminin artmasıyla birlikte, çölyak hastalığı ile ilişkilendirilen aday gen sayıları gün geçtikçe artmaktadır.

HLA temelli olmayan aday genler

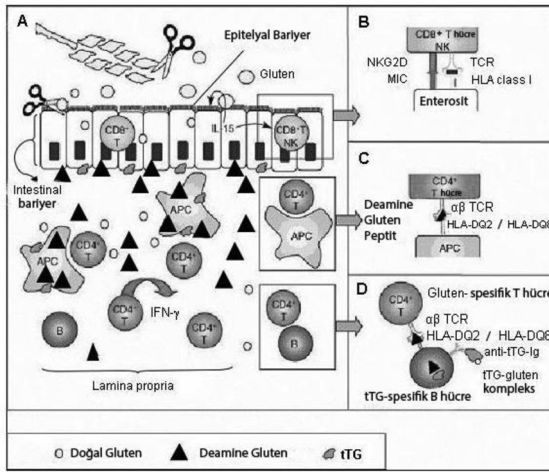
HLA-DQ2 haplotipi çölyakla ilişkili çok önemli bir lokustur. Ancak bu lokusun hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan tek lokus olmadığı, hastaların sadece %40'ında sorumlu olduğu ve başka lokusların da etkiye bulunduğunu düşündürmektedir.²¹

HLA temelli olmayan genler çölyak hastalığına

genetik olarak yatkınlık açısından HLA genlerinden daha fazla katkıda bulunmakta ve bununla birlikte, bu yatkınlık pek çok sayıdaki genlere dayandırılmaktadır. Bu genlerden her biri hastalık gelişimine ılımlı derecede katkıda bulunarak etkilerini göstermektedir. Düşük etki boyutu ve popülasyonlar arasındaki genetik heterojenlik nedeniyle, HLA olmayan çölyak hastalığına yatkın genlerinin araştırılması samanlıkta iğne aramaya benzemektedir.²² Bununla birlikte, bu süreç son zamanlardaki genom-çaplı ilişki çalışmaları (GWAS) uygulamaları ile kolaylaştırılmış ve bu uygulamalarla ilişkilerin bulunması için bütün genom boyunca binlerce tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) kalıtım modeline dayalı olmayan bir yaklaşım ile test edilebilmektedir.²³ Günümüze dek çölyak hastalığı ile ilişkili çok farklı lokus bulunmuştur. Bu derlemede bunlardan *CELIAC1*'den *CELIAC13*'e kadar olan lokuslar mercek altına alınmıştır. Bunlardan *CELIAC1* HLA lokusu iken, geri kalan 12'si HLA'ya bağlı olmayan ve halen üzerinde çalışılan gen bölgeleridir. Çölyak hastalığı ile ilgili aday gen bölgeleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I. Çölyak hastalığı ile ilişkili aday gen bölgeleri ve fonksiyonları (Kaynak 40'dan değiştirilmiştir).

Lokus	Aday gen	Fonksiyon
5q31-33	<i>CELIAC2</i>	İmmün düzenleme ve inflamasyonda
2q33	<i>CELIAC3</i> (<i>CTLA4</i> , <i>CD28</i> ve <i>ICOS</i>)	CTLA4: T hücre yanıtında inhibitör etki CD28: T hücre yanıtının artırılması ICOS: T hücre yanıtının artırılması
19p13.1	<i>CELIAC4</i> (<i>MYO9B</i>)	İmmünojenik gluten peptitlerinin geçirilmesine izin verebilen çiftleşmemiş bir bağırsak engeline neden olmaktadır
15q11-q13	<i>CELIAC5</i>	Bilinmiyor
4q27	<i>CELIAC6</i> (<i>IL2</i> , <i>IL21</i>)	IL2: T hücre çoğalmasının artırılması IL21: T ve NK hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi
1q31	<i>CELIAC7</i> (<i>RGS1</i>)	GTPaz aktive edici protein gibi davranarak, hücre sinyallerinin düzenlenmesi
2q11-q12	<i>CELIAC8</i> (<i>IL18R1</i> , <i>RAGAP</i>)	IL18 reseptörünün α ve β -zincirleridir. IL18 , pro-inflamatuar bir sitokindir.
3p21	<i>CELIAC9</i> (<i>CCR1</i> , <i>CCR2</i> , <i>CCR3</i> ve <i>CCR5</i>)	Enflamasyon bölgesine immün sistemde görevli hücrelerin toplanması
3q25-q26	<i>CELIAC10</i> (<i>IL12A</i>)	Th1 farklılaşmasını düzenleyen IL12'nin alt ünitesi
3q28	<i>CELIAC11</i> (<i>LPP</i>)	Hücre şeklinin korunmasında olası bir rol
6q25.3	<i>CELIAC12</i> (<i>TAGAP</i>)	Sitoiskelet değişimlerinin ayarlanmasında
12q24	<i>CELIAC13</i> (<i>SH2B3</i>)	T hücre sinyalleriyle ilişkili adaptör molekül



Şekil 2. Kazanılmış ve doğal immün yanıt mekanizmalarını gösteren çölyak hastalık lezyonu. (A). Gluten peptitleri epitelyal bariyer boyunca geçirilmekte ve doku transglutaminaz (tTG) ile deamine olmaktadır. Lamina propria'daki CD4+T hücreleri antijen sunan hücrelerin hücre yüzeylerinde bulunan HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 molekülleriyle sunulan gluten peptitlerini tanımaktadır. Epitelyumda CD8+ T hücreleri NKG2D gibi doğal katil (NK) hücre reseptörlerini eksprese etmektedir. Gluten için spesifik olan B hücreleri ve tTG'ler lamina propria'dadır. (B.) NKG2D tarafından upregüle olan intraepitelyal T hücreleri direkt olarak MIC moleküllerini eksprese eden enterositleri yok etmekte ya da TCR (T hücre reseptörü) aktivasyon eşiğini düşürmektedir. Gluten, IL-15 ekspresyonunu teşvik ederek NKG2D ve MIC ekspresyonunu başlatmaktadır. (C.) HLA-DQ2 ve -DQ8 molekülleri tTG tarafınca deamine edilmiş gluten peptitlerine yüksek afinite ile bağlanmaktadır. (D.) Gluten spesifik T hücreleri intramoleküler yardımcı tTG'ye karşı antikor oluşumunu kontrol etmektedir (Kaynak 7'den değiştirilmiştir).

CELIAC2 lokusu

Kromozom 5q31-33 üzerindeki *CELIAC2* lokusu ile çölyak hastalığı arasındaki bağlantı vardır.¹⁹ Bu bölge, bir sitokin gen kümesini içermekte ve immün düzenleme ve inflamasyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir.¹⁸ Bununla birlikte, İtalya, Finlandiya, İsveç, Norveç, Fransa ve Birleşik Krallık popülasyonlarında gerçekleştirilen bir toplu analizde, bu bölge ile çölyak hastalığı arasında bir bağlantı ortaya çıkarılmış ve bu bölgenin çölyak hastalığı ile ilişkili bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır.¹⁷

CELIAC3 lokusu

Kromozom 2q33'de bulunan *CELIAC3* lokusu, T lenfosit düzenleyici genler olan *CTLA4*, *CD28* ve *ICOS* genlerini içermekte ve bu genlerin varyasyonlarıyla ilişkilidir. Çölyak hastalarında HLA olmadığı tahmin edilen bir lokus olan

sitotoksik T-lenfosit ilişkili-4 geninde (*CTLA4*) bir polimorfizmi belirlemiştir.¹⁴ *CTLA4*, T hücre yanıtının negatif bir düzenleyicisidir ve toleransın gelişimi için gerekli olabileceği düşünülmektedir.¹⁵ Bu molekül, immün yanıtların baskılanmasında önemli olduğu bilinen düzenleyici T-hücrelerinin etkilerine aracılık etmektedir. *CTLA4* geni ekzon 1'inin 49. pozisyonunda bir adeninin guaninle yer değiştirmesi (A49G), eksprese olan proteinde threoninin alanin aminoasidine değişimi ile ilişkilidir. A allelinin çölyak hastalıklı bireylerde kontrollerle karşılaştırıldığında önemli derecede fazla ifade edildiği ve A/A homozigotlarının frekansının hastalarda kontrollere göre bir artış gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁶

CELIAC4 lokusu

Kromozom 19p13.1'de bulunan *CELIAC4* lokusu *MYO9B* genindeki mutasyonla ilişkilidir. *MYO9B*, epitelyal enterositlerdeki aktinin yeniden biçimlendirilmesinde rol oynayabilen bir miyozin molekülünü kodlamaktadır. Bu genetik varyantın immünojenik gluten peptitlerinin geçirilmesine izin verebilen çiftleşmemiş bir bağırsak engeline neden olduğu hipotez edilmektedir.²² Latiano ve arkadaşlarının²⁴ kendi verileri ile beş ayrı çalışmanın ikili bir arada toplamasına rağmen, *MYO9B* ile hiçbir anlamlı ilişki gösterememiştir.²⁴⁻²⁶ Bu çalışmanın tersine, Wolters ve arkadaşları²⁰ *MYO9B* genindeki rs7259292 polimorfizminin dayanıklı çölyak hastalığı (RCD) ve enteropati-ilişkili T-hücre lenfoması (EATL) gelişimini arttırıcı bir risk faktörü olduğuna ilişkin önemli ilişkiler göstermiştir. *MYO9B*'deki genetik varyasyonun ayrıca sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit ile ilişkili olduğu bulunmuş ve *MYO9B*'nin otoimmünite için genel bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür.^{22,27}

CELIAC5 lokusu

CELIAC5 lokusu kromozom 15q11-q13'de bulunmaktadır. Wooley ve arkadaşları²⁸ Finlandiya'da genel popülasyona göre daha homojen olacağı beklenen bir Fin alt popülasyonunun 399 mikrosatellit göstergesi ile genom çaplı taramasını gerçekleştirmişlerdir. Yirmi üç hastanın olduğu dokuz ailenin verileri iki dominant ve bir resesif model kullanılarak parametrik bağlantı analizi ile yapılmıştır. Oldukça yüksek penetran dominant model kullanılarak kromozom 15q11-q13'daki

bir bölgenin lod skorunun 3,74 bulunması sonucunda, bunun kabaca bu kromozomal bölgede bir duyarlılık faktörünün varlığına dair bir delil olabileceği ileri sürülmüştür.

CELIAC6 lokusu

CELIAC6 lokusu kromozom 4q27'de bulunan çölyak hastalığına duyarlılıkla ilişkili bir lokustur. van Heel ve arkadaşları²⁹ Birleşik Krallık'taki 778 çölyaklı ve 1422 kontrol bireyde HLA bölgesi dışındaki en önemli bağlantının kromozom 4q27'de bulunan *KIAA1109* geninde olduğunu göstermişlerdir. Bu bağlantı Hollandalı ve İrlandalı çölyak hasta ve kontrollerinden oluşan iki farklı koleksiyonla doğrulanmıştır. En yüksek ilişkiye *IL21* geninin 25 kb'lık 5' ucunda yerleşmiş bir SNP'de (rs6822844) ulaşılmıştır. van Heel ve arkadaşları²⁹ kromozom 4q27'deki *KIAA1109*, *TENR* (*ADAD1*), *IL2* ve *IL21* genlerini kapsayan bir bağlantı eşitsizliği (linkage disequilibrium) bloğundaki genetik varyasyonun çölyak hastalığına yatkınlık kazandırdığı sonucuna varmışlardır. Aynı şekilde Hunt ve arkadaşları³⁰ çölyak hastalığı ile aynı SNP'nin (rs6822844) kuvvetli bir şekilde ilişki gösterdiğini bulmuşlardır.

CELIAC7 lokusu

HLA bölgesi dışındaki ve daha önce tanımlanmış *KIAA1109-TENR-IL2-IL21* bölgesi dışındaki en önemli ilişki bölgelerinden biri kromozom 1q31'de bulunan G-protein sinyalleme regülatörü genini (*RGS1*) içeren bir kromozomal bölgede yerleşmiştir.³⁰ *RGS1* ilişkisi 2009'da Romanos ve arkadaşları³¹ tarafından çölyaklı İtalyan hastalarda ve 2008'de Smyth ve arkadaşları³² tarafından tip I diyabetli İngiliz hastalarda tekrarlanmıştır. *RGS1*, kemokin reseptör sinyallemesini düzenleyici olarak bilinmekte ve B hücre aktivasyonu ve proliferasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmektedir.³³ Hunt ve arkadaşları³² *RGS1* ekspresyonunun ince bağırsak biyopsilerinde tespit ederek, çölyak hastalığının *RGS1*'le ilişkili olduğu yönünde başka bir kanıt bulmuşlardır. *RGS1* kuvvetli derecede sıçan bağırsak intraepitelyal lenfositlerde eksprese olmakta ve buna dayanarak T-hücresi *RGS1* ekspresyonlarının bağırsak intraepitelyal lenfosit kompartmanlarında spesifik olarak gözlemlendiğini ve bilinen diğer splenik veya timik alfa-beta T-hücrelerinde bulunmadığını belirlemişlerdir.³²

CELIAC8 lokusu

Çölyak hastalığı ile güçlü bir ilişki gösteren diğer bir bölge ise, birbirleriyle güçlü bir bağlantı eşitsizliğine sahip dört gen olan *IL1RL1*, *IL18R1*, *IL18RAP*, *SLC9A4*'in bulunduğu 2q11-q12 kromozomunda (*CELIAC8*) bulunmaktadır.³⁰ 400 kb'lık aynı bağlantı eşitsizliği bloğunda bulunan iki intergenik SNP çölyak hastalığı ile ilişki için güçlü deliller sunmaktadır. Bu bağlantı eşitsizliği bloğu bu dört genden ikisini yani *IL18* (T-hücrelerinin interferon-gama sentezlemesini uyarır) proteininin reseptörünün alfa zincirini kodlayan *IL18R1* ve beta zincirini kodlayan *IL18RAP*'i içermektedir. Salivati ve arkadaşları³⁴ olgun *IL18*'in çölyak hastalarının bağırsak mukozasında eksprese olduğunu, fakat sağlıklı kontrollerde olmadığını bulmuşlardır. *IL1RL1* ve *SLC9A4*'ün ince bağırsak dokusunda eksprese olmadığı bu yüzden çölyak hastalığının oluşumuna etki etmediği düşünülmektedir.³⁰ Hunt ve arkadaşları³⁰ artmış hastalık riskine sahip genotiplerin *IL18RAP* mRNA ekspresyonlarının düşük olduğunu, fakat *IL18R1*'de böyle bir değişiklik görülmediğini ve birincil rolün *IL18RAP*'de olabileceğini işaret etmişlerdir. *CELIAC8* lokusu ile ilgili ilişki çalışmaları İtalyan²⁸ ve İspanyol³⁵ çölyak hastalarında da tekrarlanmış fakat ilişki bulunamamıştır. Bunun sonucu olarak da çölyak hastalığıyla ilişkili lokusların popülasyonlar arasında farklılık gösterebileceği veya yapılan çalışmanın istatistiksel gücünün sınırlı olduğunu ileri sürülmüştür.

CELIAC9 lokusu

CELIAC9, bir kemokin reseptör gen kümesini(cluster) kapsayan bir bağlantı eşitsizliği bloğuna sahip kromozom 3p21'deki çölyak hastalığına duyarlılıkla ilişkili bir lokustur. Hunt ve arkadaşlarının³⁰ geniş bir kemokin reseptör gen kümesi olan ve *CCR1*, *CCR2*, *CCRL2*, *CCR3*, *CCR5*, ve *XCR1* genlerini içeren SNP haritaları çıkarmışlardır. Bu kümedeki SNP ile elde edilen en güçlü ilişki sinyali kemokin reseptörlerini kodlayan *CCR3* ve *CCR2* genlerin arasında bulunmuştur. Romanos ve arkadaşları³¹ Hunt ve arkadaşları³⁰ tarafından bildirilen SNP'lerle İtalyan hastalar arasında bir ilişki bulunamamış ve *CELIAC8*'de olduğu gibi bu sonucu popülasyon farklılıklarına dayandırmışlardır. Bununla birlikte, Dema ve arkadaşları³⁵ İspanyol hastalarda Hunt ve

arkadaşlarının³⁰ SNP sonuçlarına benzer sonuçlar elde etmiş ve *CELIAC9* lokusunun çölyak hastalığıyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

CELIAC10 lokusu

Kromozom 3q25-q26'da bulunan *CELIAC10*, 70kb'lık bir bağlantı eşitsizliği bloğu *IL12A* geni yakınları ile ilişkilidir. Hunt ve arkadaşlarının³⁰ yaptıkları çalışmada 70kb'lık bağlantı eşitsizliği bloğu içindeki iki tek-nükleotid polimorfizminin çölyak hastalığı ile güçlü bir ilişkisi olduğunu ve bu bölgenin *IL12A*'nın 5' ucu olduğunu bulmuşlardır. *IL12A*, *IL12* p35 alt birimini kodlamakta ve bu alt birim *IL12* p40 ile birleşerek T ve doğal katil hücrelerin biyolojik aktivitelerini geniş çapta etkileyen heterodimerik *IL12* sitokini olan *IL12* p70'i oluşturmaktadır. *IL-12*, interferon-gama salgılayan Th1 hücrelerini uyarmaktadır ve bu nedenle çölyak hastalığının immunolojik mekanizmasında yer alan bu sitokin nedeniyle çölyak hastalığı için bu gen önem taşımaktadır.

CELIAC11 lokusu

Hunt ve arkadaşlarının²⁸ yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre kromozom 3q28 üzerindeki 70kb'lık bir bağlantı eşitsizliği bloğu içindeki çok ilişkili tek-nükleotid polimorfizmleri çölyak hastalığı ile ilişki göstermektedir. Bu ilişkinin nedeninin ya *LPP* geninin 5' ucu olduğu ya da *LPP*'nin diğer olası izoformları için intronik bölgeler olduğu düşünülmektedir. *LPP* geni hakkında çok şey bilinmemesine rağmen ince bağırsakta çok yüksek derecede eksprese olduğu,³⁰ ve hücre şekli ve hareketliliğinin sağlanmasında hücre adezyon bölgelerinde yapısal bir rolü olabileceği belirtilmektedir.³⁶ Halen *LPP*'nin çölyak hastalığı patogenezinde yer alıp almadığı bilinmemektedir.

CELIAC12 lokusu

Diğer bir duyarlılık lokusu kromozom 6q25.3'de bulunan ve T hücre aktivasyonu RhoGTPaz aktive edici protein (*TAGAP*) genini içeren *CELIAC12*'dir. *TAGAP*, T hücre aktivasyonu boyunca eksprese olmakta (33-Mao) ve sitoskelet değişikliklerinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Smyth ve arkadaşları³² tip I diyabet ile çölyak hastalığı riski ile ilgili sekiz lokus arasındaki bağlantıyı araştırmışlar ve *TAGAP* geni içindeki rs1738074 SNP'si ile *IDDM21* geni arasında önemli bir ilişki bulmuşlardır.

CELIAC13 lokusu

Kromozom 12q24'de bulunan *CELIAC13*'ün *SH2B3* genindeki varyasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. *SH2B* adaptör protein-3 genine (*SH2B3*) yakın şekilde bulunan iki ilişkili SNP'nin çölyak hastalığı riskini arttırdığı bulunmuştur. Bu SNP'lerden birinin tip I diyabetle güçlü bir ilişkisi bulunduğu Todd ve arkadaşları³⁷ tarafından bildirilmiştir. *SH2B3* geni adaptör protein LNK'yı kodlamaktadır. Bu genin enflamatuar ve otoimmün reaksiyonlar gözükken hastalıklarla ilişkili olduğu gösterildiği için, LNK'nın sinyal iletiminde yer alan bazı T-hücre reseptörleri ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. *SH2B3* geni çoğunlukla farklı tipteki T-lenfositlerde eksprese edilmektedir.³⁸ Hunt ve arkadaşları³⁰ *SH2B3*'ün ince bağırsakta yüksek derecede eksprese olduğunu ve bunun lökosit toplanması ve aktivasyonunu etkileyebileceğini bildirmişlerdir.

CELIAC2-13 lokusları dışında çölyak hastalığı ile ilişkili pek çok aday gen vardır.

Sonuç

Çevresel ve genetik faktörlerin bir araya gelmesi sonucu meydana gelen immun yanıt nedeniyle oluşan çölyak hastalığı yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Geçmişte ve günümüzde hastalığın tek tedavisi, hastalığa sebep olan glutenin diyetten kesilmesi ile yapılmaktadır. Pek çok farklı ülkedeki pek çok araştırmacı, günümüze kadar farklı popülasyonlarda hastalığın oluşmasına etki eden genetik faktörleri ve polimorfizmleri belirleyerek HLA temelli olmayan faktörleri açığa çıkarmaya çalışmıştır. Şu ana kadar HLA temelli olmayan 12 farklı *CELIAC* lokusu belirlenmiş olmasına rağmen, bunlardan çoğunun çölyak hastalığıyla kesin ilişkisi halen tartışmalı ve araştırmaya açıktır. Bazı araştırmacılar belli popülasyonlarda aday genler veya kromozomal bölgeler ile çölyak hastalığı arasında ilişkili bulmakta iken, aynı aday genlerin bazı popülasyonlarda negatif sonuç verdiği pek çok çalışma günümüzde yapılmaktadır. Bunun sebebini ise çölyak hastalığıyla ilişkili lokusların popülasyonlar arasında farklılık gösterebilmesi olarak açıklamaktadırlar. Yeni nesil sekanslama yöntemlerinin gelişmesi ile aday gen araştırmalarının hızlanması ön görülmektedir. Hastaya has gen polimorfizmlerinin belirlenmesindeki hızlanma

ile çölyak ve benzeri genetik hastalıklarında etkili olan ve şu ana kadar bulunamamış faktörler gün ışığına çıkacak ve her hastaya yönelik farklı tedavi yöntemleri kullanımı ile hastalıklarla savaşım daha etkin hale gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Meresse B, Ripoché J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol* 2009; 2: 8-23.
2. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis* 2008; 26: 112-120.
3. Adams F [trans]. On the Coeliac Affection. The Extant Works of Aretaeus, the Cappadocian. London: Sydenham Society; 1856.
4. Guandalini S. A Brief History of Celiac Disease. *Impact* 2007; 7: 1-4.
5. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol* 2009; 21: 346-354.
6. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2153-2159.
7. Sollid LM, Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 595-600.
8. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6036-6059.
9. Ün C, Aydoğdu S. Çölyak hastalığının moleküler genetik temelleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 75-79.
10. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol* 2009; 70: 55-59.
11. Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 226-245.
12. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689-691.
13. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1479-1484.
14. Treem WR. Emerging concepts in celiac disease. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 552-559.
15. Alaedini A, Gren PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005; 142: 289-298.
16. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 843-851.
17. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 647-655.
18. Hüe S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004; 21: 367-377.
19. Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *Immunol Rev* 2005; 206: 219-231.
20. Liu E. Genetic testing for celiac disease. *MLO Med Lab Obs* 2006; 38: 10-13.
21. Erdil A, Ateş Y. Gluten enteropatisinde son gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji* 2005; 9: 18-28.
22. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 687-691.
23. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 190-195.
24. Latiano A, Mora B, Bonamico M, et al. Analysis of candidate genes on chromosomes 5q and 19p in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 180-186.
25. Armstrong MJ, Robins GG, Howdle PD. Recent advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 100-109.
26. Monsuur AJ, de Bakker PI, Alizadeh BZ, et al. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet* 2005; 37: 1341-1344.
27. Sánchez E, Alizadeh BZ, Valdigem G, et al. MYO9B gene polymorphisms are associated with autoimmune diseases in Spanish population. *Hum Immunol* 2007; 68: 610-615.
28. Woolley N, Holopainen P, Ollikainen V, et al. A new locus for coeliac disease mapped to chromosome 15 in a population isolate. *Hum Genet* 2002; 111: 40-45.
29. van Heel DA, Franke L, Hunt KA, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet* 2007; 39: 827-829.
30. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet* 2008; 40: 395-402.
31. Romanos J, Barisani D, Trynka G, Zhernakova A, Bardella MT, Wijmenga C. Six new coeliac disease loci replicated in an Italian population confirm association with coeliac disease. *J Med Genet* 2009; 46: 60-63.
32. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2767-2777.
33. Kehrl JH. Heterotrimeric G protein signaling: roles in immune function and fine-tuning by RGS proteins. *Immunity* 1998; 8: 1-10.
34. Salvati VM, MacDonald TT, Bajaj-Elliott M, et al. Interleukin 18 and associated markers of T helper cell type 1 activity in coeliac disease. *Gut* 2002; 50: 186-190.
35. Dema B, Martínez A, Fernández-Arquero M, et al. Association of IL18RAP and CCR3 with coeliac disease in the Spanish population. *J Med Genet* 2009; 46: 617-619.

36. Petit MM, Meulemans SM, Van de Ven WJ. The focal adhesion and nuclear targeting capacity of the LIM-containing lipoma-preferred partner (LPP) protein. *J Biol Chem* 2003; 278: 2157-2168.
37. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39: 857-864.
38. Nikitin AG, Lavrikova EY, Seregin YA, et al. Association of the polymorphisms of the *ERBB3* and *SH2B3* genes with type 1 diabetes. *Mol Biol (Mosk)* 2010; 44: 257-262.
39. Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA. A genetic perspective on coeliac disease. *Trends Mol Med* 2010; 16: 537-550.
40. Tjon JM, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics* 2010; 62: 641-651.