

GENOMİKS VE İMMÜNOLOJİ

Dicle GÜÇ

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, ANKARA
dguc@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Genetik polimorfizmler heterojen immün cevaplar oluşmasına neden olur. İmmün cevaplarda ortaya çıkan heterojenlik genellikle sitokinler, HLA ve hücre yüzey reseptör genlerinden kaynaklanır ve bazı durumlarda hastalıklara yatkınlığa sebep olurken bazen de koruyucu nitelik taşırlar. Bu nedenle, bireysel genetik farklılıkların bilinmesi, hem terapötik hem prevantif, hem de prediktif hekimlik açısından önem taşır.

Anahtar sözcükler: genomiks, immünojenomiks, immünoloji

SUMMARY

Genomics and Immunology

Genetic polymorphisms may cause to heterogeneous immune responses. In general, cytokines, HLA and cell surface receptor genes are the main reason for the heterogeneity of immune responses. In some cases polymorphisms may cause to disease susceptibility while in others it may be protective. Knowing the genetic differences in individual basis would be beneficial for therapeutic, preventive and predictive medicine.

Keywords: genomics, immunogenomics, immunology

Kalıtımın insan sağlığını etkilediği çok uzun yıllardan beri bilinmektedir. Genetik biliminin kurucusu Gregor Johann Mendel'in 1850'lerde bitkiler üzerine yaptığı çalışmalar, bir türün fenotipik özelliklerinin kalıtım yoluyla sonraki kuşaklara aktarılabilirdiğinin ilk göstergesi olmuştur. Mendel'in öne sürdüğü ilkeler, 20. yüzyılın başlarında Archibald Edward Garrod tarafından insan sağlığına uyarlanmıştır. Garrod, metabolik hastalıkların kalıtsal doğasını "bir gen - bir enzim" hipotezi ile açıklamış ve enzim eksikliklerinin çekinik (resesif) kalıtım karakterini tanımlamıştır.

Bir grup hekim, uzun yıllar genetik bilimini "esoteric" yani sadece küçük bir gruba hitap eden, anlaşılabilir bir alan olarak tanımlamışlardır. Genomik ise daha da esrarengiz, akıl almaz ve anlaşılabilir olarak görenler vardır. Günümüzde hastaların genomik bilgileri ışığında oluşturulacak tedavi yaklaşımları daha etkili sağlık hizmeti vermek için gereklidir. Klinik uygulamaların, moleküler çalışmalar olmadan gerçekleştirilmesi devri sona ermek üzeredir.

Bu değişimdeki en önemli katkısı "İnsan Genom Projesi" kapsamında yapılan çalışmalar sağlamıştır. İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasıyla birlikte genetik bilgilerin tıbbı yansıması çok büyük bir hız kazanmıştır. İnsan Genom Projesi, 1990 yılının Ekim ayında başlamış ve 2003 yılında tamamlanarak projenin sonuçları açıklanmıştır. Bu proje kapsamında insan genomunun yaklaşık 3 milyar baz çiftinden meydana geldiği ve insan genomunun % 99.9'unun tüm insanlarda aynı olduğu tespit edilmiştir. Bireyler arasında varolan % 0.1'lik farklılıkların genellikle tek nükleotid değişikliklerinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Genler, insan genomunun yalnızca % 2'sini oluşturmaktadır. Tespit edilen 30,000 genin yarısının fonksiyonu henüz bilinmemektedir⁽²⁾.

Genetik polimorfizmler heterojen immün cevaplar oluşmasına neden olur. İmmün cevaplarda ortaya çıkan heterojenlik genellikle sitokinler, HLA ve hücre yüzey reseptör genlerinden kaynaklanır ve bazı durumlarda hastalıklara yatkınlığa sebep olurken bazen de koruyucu

nitelik taşırlar⁽¹⁾. Bu nedenle, bireysel genetik farklılıkların bilinmesi, hem terapötik hem prevantif, hem de prediktif hekimlik açısından önem taşır.

İmmünoloji ve genomiksin ya da immüno-genomiksin en yaygın olarak yararlanıldığı alan aşı üretimidir. Aşılar karşı kişiler ve toplumlar bazında humoral, hücrel ve doğal immün cevapta ortaya çıkan farklılıklar günümüzde önemli bir sorun oluşturmaktadır⁽³⁾. Kısa bir süre önce "reverse vaccinology" metodu olarak tanımlanan yeni bir aşı üretim yöntemi tarif edilmiştir⁽⁴⁾. Bu yöntemde, hücreler yerine, genomik bilgi kullanılarak aşı hazırlanmaktadır. Buradaki tek kısıtlayıcı basamak, hedef patojene ait genom dizisinin bilinmesi gerekliliğidir. Geleneksel yöntemlere göre çok daha hızlıdır ve in-vitro üretilmeyen patojenler için de uygulanabilir. Patojenin konsantrasyonu, ekspresyon zamanı ve immünojenitesinden bağımsız olarak, genom dizisi bilinen tüm patojenler için uygulanabilirliği vardır⁽⁴⁾.

İmmunogenomik araştırmalar immünojenliği arttırılmış aşı geliştirmenin yanı sıra temel tıp araştırmaları, prevantif ve prediktif tıp için de önem arz etmektedir. Genlerin işlevlerinin moleküler seviyede anlaşılması, hastalıklara özgül genlerin tespiti, hedefli ilaçların geliştirilmesi, gen tedavilerinin daha sık uygulanabilir hale gelmesi immüno-genomik çalışmalardan el-

de edilen verilerle sağlanacaktır. İleriki yıllarda, doğumdan hemen sonra yapılacak genomik taramaların verilerine göre, kişiselleştirilmiş aşı programlarının geliştirilmesi mümkün olacaktır. Yapılan araştırmalarla infeksiyonlara duyarlılığı arttıran kritik polimorfizmler belirlenecek, yüksek riskli kişiler tespit edilerek kişiselleştirilmiş profilaktik ölçütler geliştirilecektir; antimikrobial profilaksiler ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi bunlar arasında yerini alabilir. İmmün baskılayıcı tedaviler, büyük cerrahi girişimler gibi yüksek riskli durumlarda, kişiselleştirilmiş prevantif, yeni tedavi imkanlarının geliştirilmesi de önümüzdeki yıllarda söz konusu olacaktır⁽¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Bochud PY, Bochud M, Telenti A, Calandra T: Innate immunogenetics: a tool for exploring new frontiers of host defence 2007;7(8):531-42.
2. http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/posters/beyondhgp.
3. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM, Smith DI: Heterogeneity in vaccine immune response: The role of immunogenetics and emerging field of vaccinomics 2007;82(6):653-64.
4. Vernikos GS: Genome watch: overtake in reverse gear, Nature Rev Microbiol 2008;6:334-5.