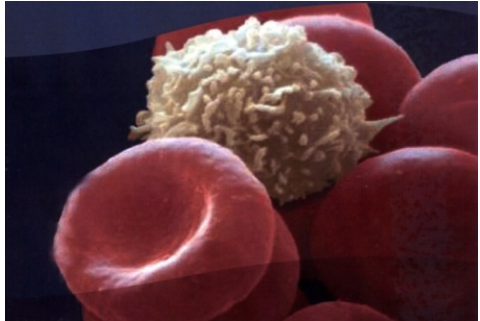


MULTİPL SKLEROZ'UN GENETİK TEMELİ

Prof Dr Mefkûre Eraksoy

14 Şubat 2019



MULTİPL SKLEROZ

Multipl Skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin (MSS);

- Başlıca, otoimmün inflamasyona bağlı,
- İlerleyici nörodejenerasyon ile seyreden,
- Ataklı ve/veya ilerleyici engellilik ile giden ,
- Kronik demiyelinizan bir hastalıdır.

MULTİPL SKLEROZ

- Dünyada MS tanısı almış yaklaşık 2,5 milyon birey olup,
- Genellikle genç yaştaki (20-40) bireyleri etkiler,
- Travmadan sonra en erken engelliliğe neden olan nörolojik bir hastalıktır,
- Klinik, laboratuvar ve genetik özellikler bakımından MS heterojen ve kompleks özellikler gösterir,
- Yaşam süresinin 7 yıl daha kısılmasına sebep olur,
- Coğrafi dağılımı özellik gösterir.



MULTİPL SKLEROZ'UN İMMUNPATOGENEZİNİ TETİKLEYEN OLAYLAR

- İnflamasyon (T hücre antijeni ?, B hücre antijeni ?, mikrobik ajanlar ?)
- Nörodejenerasyon
- Genetik ve çevre etkileşimi
- Çevresel faktörler (Güneş ışınları, D vitamini, infeksiyonlar)

MS GENETİĞİ'NDE SON YILLARDAKİ GELİŞMELERİN NEDENLERİ...

- MS patogenezinde genetik yatkınlığın rolü, 19. yüzyıl 2. yarısında ailesel olguların farkedilmesiyle ve 40 yıl önce HLA-DR2 lokusunun keşif edilmesiyle başlar,
- Son yıllarda MS risk genlerinin araştırılmasındaki önemli gelişmeler,
 - Teknolojik gelişmelere,
 - İstatistik yöntemlerdeki gelişmelere,
 - Geniş çaplı, uluslararası işbirliği ile sağlanan, büyük sayıda hastadan elde edilen veri tabanı oluşturulmaksızın sorunların çözülmeyeceğinin anlaşılması olarak özetlenebilir.

MS'İN GENETİK YÖNLERİNİ ORTAYA KOYAN KLİNİK BULGULAR

AİLESEL MS OLGULARI

- MS'te ailesel özellik , ilk defa, bir anne-oğul'da 1893 yılında Einchorst tarafından tanımlanmıştır,
- Literatür' e en büyük katkı 156.648 ailesel MS olgusuyla İsveç'ten yapılmıştır,
- Bu çalışmalar genellikle demografik özellikleri incelemiştir.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, MS KOHORT'UNDA AİLESEL MS OLGULARI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ (2018)

- Yaklaşık, 11.558 kayıtlı MS ve olası MS hastasının %5'inde (n=215) ailesel özellik saptanmıştır,
- Hastaların 25(%22,7)' nin ebeveynleri arasında akraba evliliği olup,
- Tüm hastalar için hastalığın başlangıç yaşı ortanca değeri 27,5 (22,0-24,0) olup, sonuç sporadik MS hastalarının başlangıç yaşından farklı değildi.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, MS KOHORT'UNDA AİLESEL MS OLGULARI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ (2018)

- Başlangıç belirtileri karşılaştırıldığında, **paternal geçiş görülen hastalarda en sık benign bir semptom olan duysal belirti ile başlangıç dikkat çekmekle** birlikte, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.
- Her iki grup için de hastalığın en çok ve benzer oranda motor semptomlu ataklarla seyrettiği görülürken,
- Duysal semptomlar gibi **benign semptomların hakim olduğu ataklar paternal geçiş görülen hastalarda (%31,6), maternal geçiş görülen hastalara göre (6,7) daha sık görüldü.** Ataklar sırasında baskın olan semptomlar bu iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=6.273$, $p= 0.098$).

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, MS KOHORT'UNDA AİLESEL MS OLGULARI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ (2018)

- Hastalık seyir tipine bakıldığında tüm gruplar için dağılım benzerdi; ve aralarında anlamlı fark yoktu ve sporadik olgulara benzerdi.
- İlk 5 yıldaki atak sayısı ortanca değeri 2 idi. Bu değer tüm gruplar için benzerdi,
- İlk iki atak arasındaki süre 27 ay olup;bu süre paternal geçiş görülenlerde 30 ay ve maternal geçiş görülenlerde 4 ay daha kısa olarak 26 aydı; istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, MS KOHORT'UNDA AİLESEL MS OLGULARI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ (200 ailesel MS) (2015)

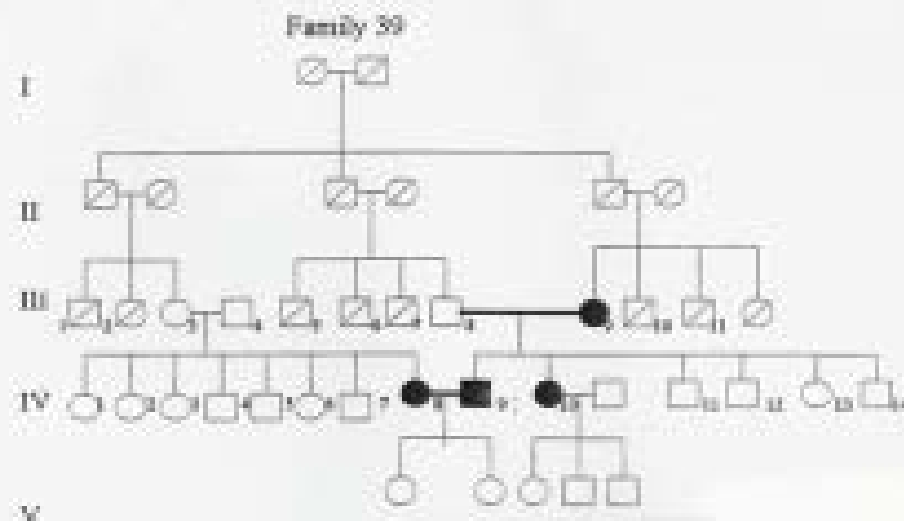
- MS'in progresif döneme girme yaşı ortalama $54,8 \pm 11,5$ idi. Tüm hastalar için, ilerleyici döneme girinceye kadar geçen süre ortalama 12 yıl bulundu. Paternal geçiş görülen ve progresyon gösteren tek hastada bu süre 9 yıl iken, maternal geçiş görülenlerde $18,0 \pm 11,0$ yıl ile dikkat çekici düzeyde uzundu,
- Bu hasta serisinde, ilk ataktan tam düzelen %80 sekelli düzelen %20 hasta vardı. Bu oran sporadik olgularla uyumluydu,
- Çalışmaya katılan hastaların Ocak 2015 ve Kasım 2015 tarihleri arasında değerlendirilmeleri sonucu hesaplanan EDSS ortanca değeri 3.0 idi.

Göksungur M T. Uzmanlık Tezi, 2015.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, MS KOHORT'UNDA AİLESEL 201MS OLGULARI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ (200 ailesel MS) (2015)

- Çalışmaya katılan tüm hastalar için MSSS ortanca değeri 3.4 bulundu,
- Paternal geçiş görülenler için MSSS ortanca değeri 1.6 , maternal geçiş görülenler için 4.5 bulundu; ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,016$; $z=-2,411$).

Göksungur MT, Uzmanlık Tezi, 2015.



III-7 d.o.b 18.01.1958

III-7 d.o.b 19.01.1958

III-7 d.o.b 17.01.1958

III-7 d.o.b 18.01.1958

initial manifestation: bilateral sequential optic neuritis
 RRMS with relaps
 CDMS
 disease duration: 24 years
 EDSS 2000: 4.5

III-7 d.o.b 19.01.1958

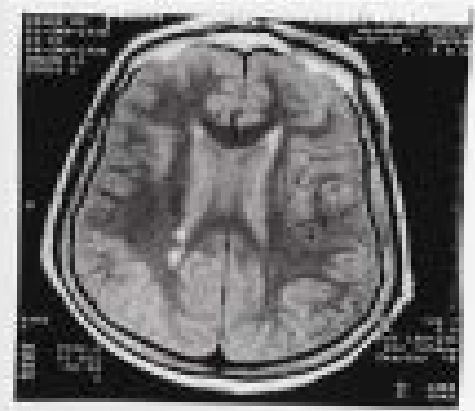
initial manifestation: ataxy (brain stem)
 RRMS
 CDMS
 disease duration: 7 years
 EDSS 2000: 1.0

III-7 d.o.b 17.01.1958

initial manifestation: ataxy
 RRMS (w relaps)
 CDMS
 disease duration: 4 years
 EDSS 2000: 1.0

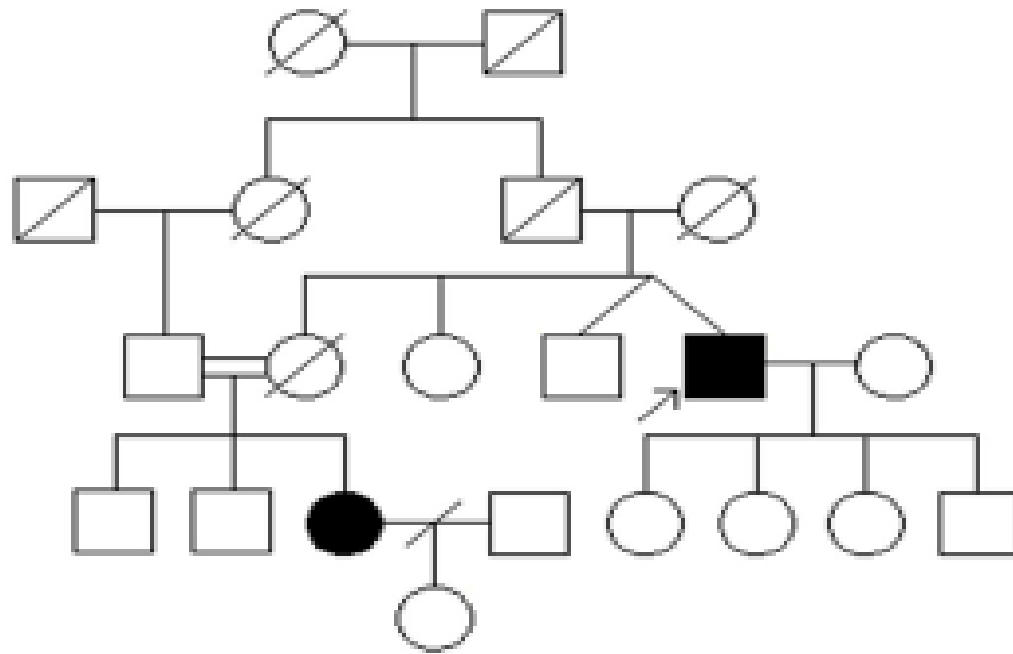
III-7 d.o.b 17.01.1958

initial manifestation: ataxy
 RRMS
 CDMS
 disease duration: 18y
 EDSS 2000: 1.0



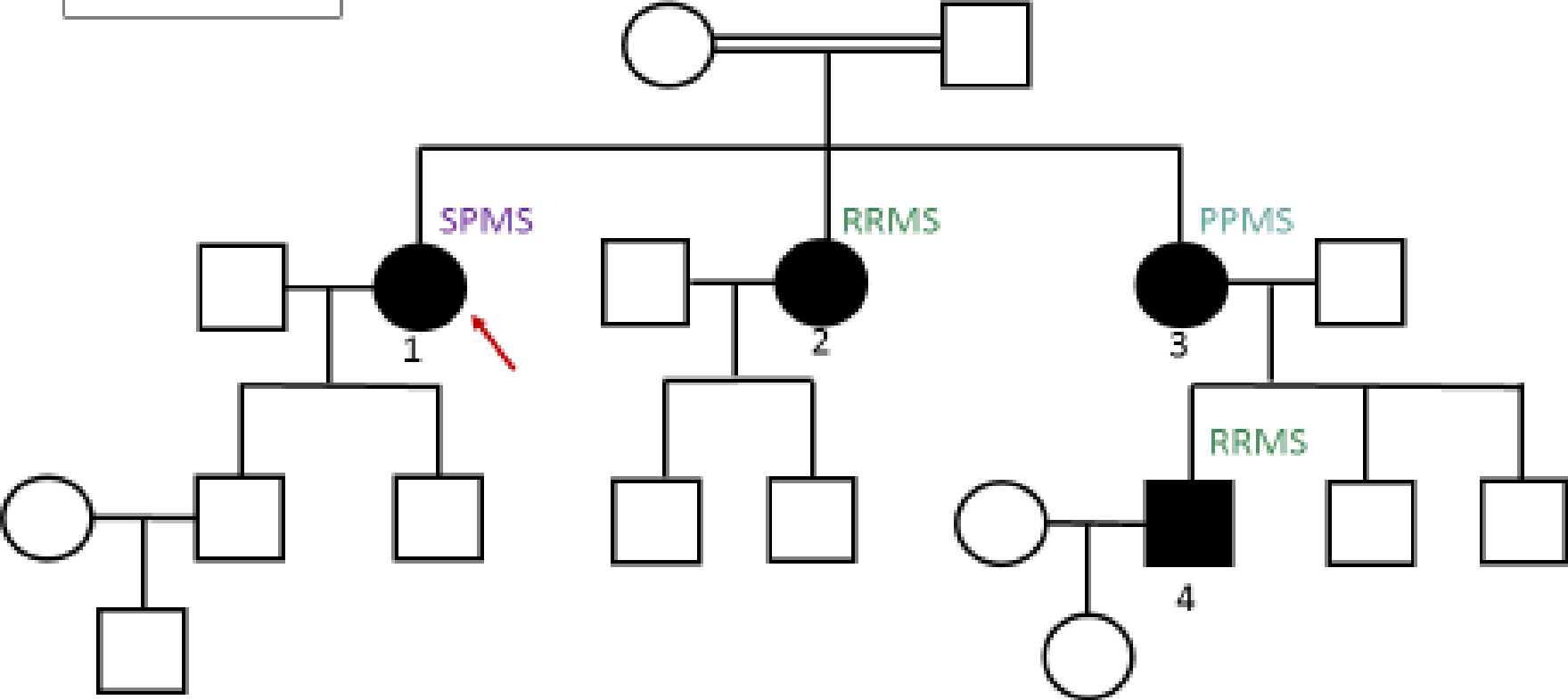
Soyağaçları

Aile No: 1



- Powerpoint
- Paint
- Open Office

Aile No: 38



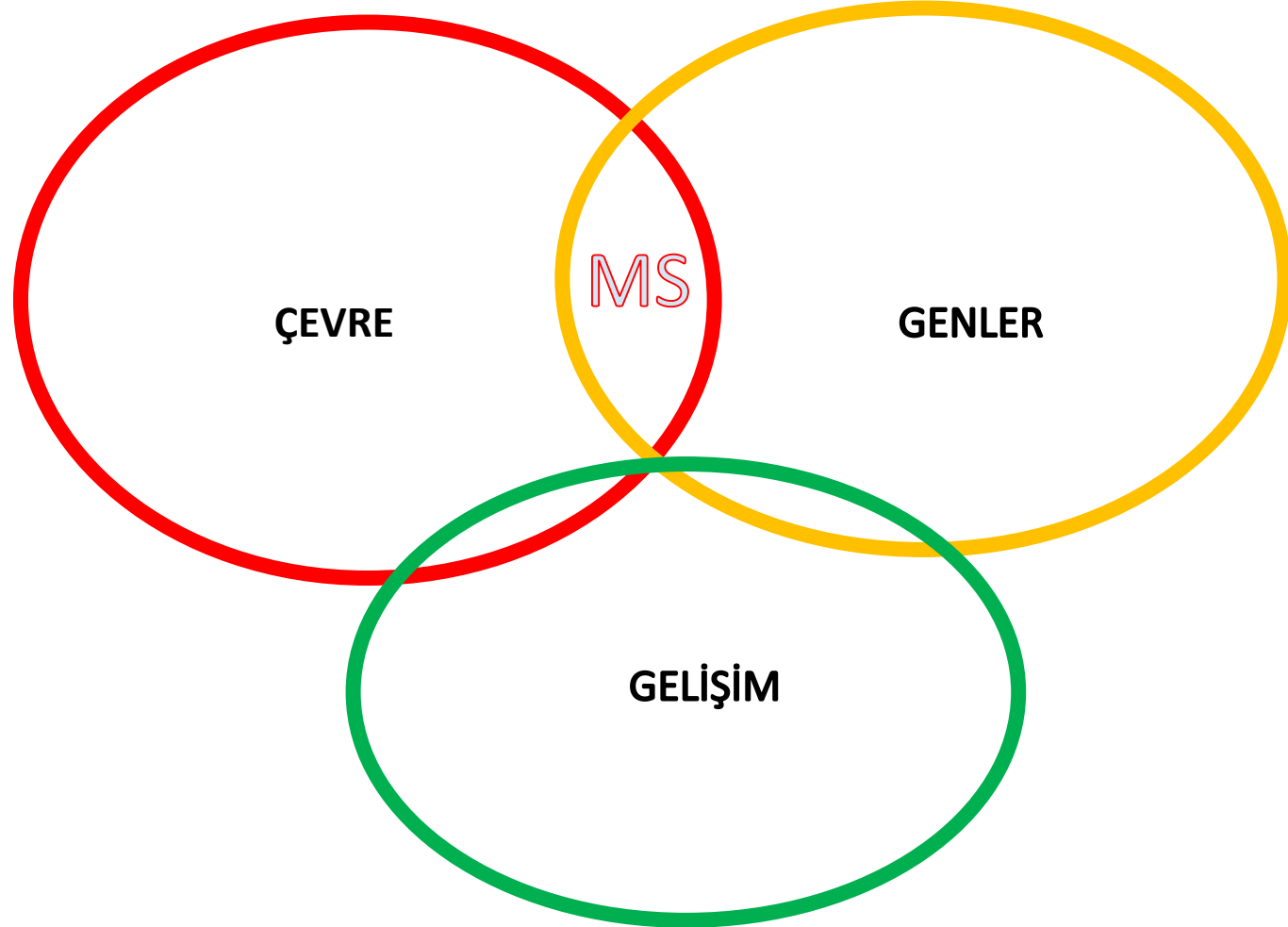
MS'İN GENETİK YÖNLERİNİ ORTAYA KOYAN BULGULAR: FARKLI PREVALANS

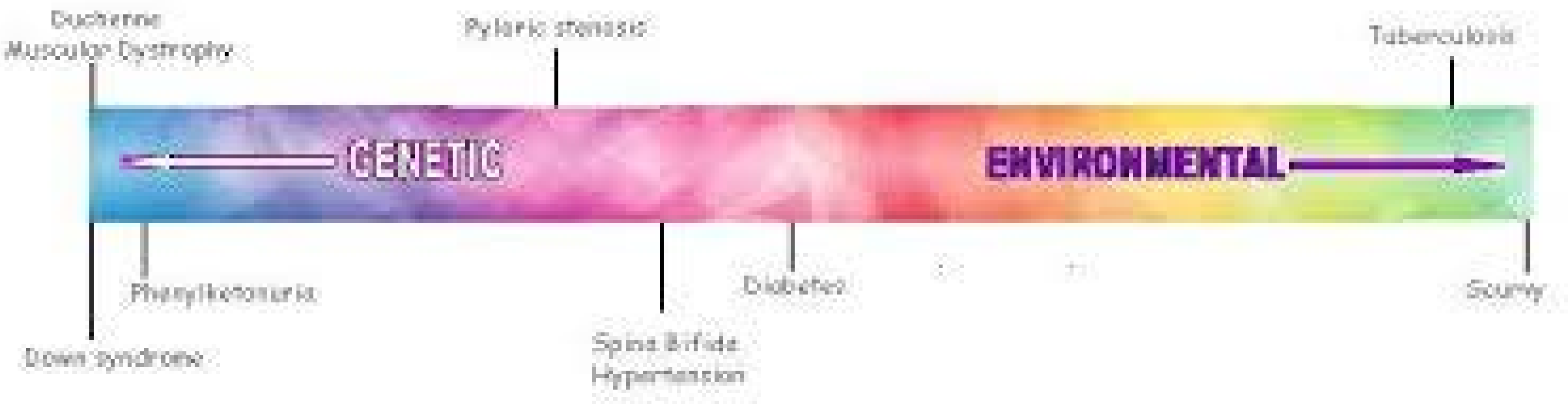
- MS'in kalıtsal yönünü destekleyen diğer bir faktör hastalığın dünyada'ki farklı prevalansıdır. MS ,Kuzey Avrupa ırkında sık, Kızılderili, Özbek, Kırgız, Türkmen, Kazak, Lapon gibi etnik gruplarda nadir görülür,
- 19. yüzyılın ikinci yarısında MS'te ailesel olguların farkedilmesi hastalığın genetik yönüne dikkatleri çekmiştir :
- MS gelişme riski birinci derece akrabalarda 20-30 kat sık görülürken, tek yumurta ikizleri daha yüksek bir riske sahiptir (%30); ancak relatif risk tek yumurta ikizlerinde bile %100'e ulaşmaz,
- Çift yumurta ikizleri farklı zamanlarda doğan kardeşlerle aynı ve düşük bir risk taşırlar,
- Evlat edinilmiş bireyler ve eşler akraba olmayan bireyler kadar risk taşırlar,

MS'İN GENETİK YÖNLERİNİ ORTAYA KOYAN BULGULAR

- Bu sonuçlar, başlıca çevresel olmak üzere diğer faktörlerinde MS oluşumunda rol oynadığını ortaya koyar,
- Tütün kullanımı, viral infeksiyonlar, vitamin D eksikliği, diet ve mikrobiyota yanısıra DNA metilasyon şekilleri , histon modifikasyonları ve kodlanmamış RNA'lar gibi epigenetik izlerde MS oluşumunda rol oynar, görünmektedir.

Multipl skleroz oluşumunda çevresel nedenler, genler ve geliřim birlikte rol alır...





MS'Lİ HASTALARIN AKRABALARINDA VE GENEL NÜFUSTA MS PREVALANSI

Kohort	Prevalans (1000 de)
Genel Nüfus	1
Evlalık	1
Kuzen 1. derece	7
Kardeş	35
MS'li ebeveyn çocuklarında	200
Tek yumurta ikizlerinde	270

Ebers G ve ark 2001

MS'İN GENETİK YÖNLERİNİ ORTAYA KOYAN BULGULAR

- Bu epidemiyolojik gözlemler, MS'i olan bireyden uzaklık ile MS geliştirmeye yaşam boyu risk arasında doğrusal olmayan ilişki bulunduğunu, genetik etkilenmeler ve kalıtım örneğinde “ yaygın hastalık, yaygın varyant”ı izleyerek, **MS'in polijenik bir etyolojisi olduğunu destekler,**
- Bu modele göre, tüm MS riski, multipl polimorfik genlerle toplumda sık herbiri orta derecede bir risk belirleyen risk allellerinin katkılarının bir sonucudur,
- Transmisyonun bu Mendelyen olmayan şekli, MS'e özel değildir; fakat diğer DM gibi otoimmün hastalıklar, obezite gibi kronik hastalıklarda da ortaktır. Bu durumlar, başlıca polijenik risk ve çok yönlü gen- çevre etkileşimleri ile nitelenen kompleks genetik hastalıklar olarak adlandırılır.

MS'TE İNSAN LÖKOSİT ANTİJEN (MHC) LOKUSU

- MS'te en güçlü genetik birliktelik, kromozom 6p21.3'te MHC'de bulunur,
- 4 megabazlık bu bölge yaklaşık 160 yakın ilişkili genden oluşur, bu genlerin yarısının immun sistemin düzenlenmesinde önemli rolleri vardır,ve 6 klasik transplantasyon geni içerir,
- **Sınıf I:** HLA-A, HLA-B,HLA-C,
- **Sınıf II** genleri: HLA-DPB1, HLA-DQB1, HLA-DRB1

MS'TE İNSAN LÖKOSİT ANTİJEN (MHC) LOKUSU

- HLA genleri oldukça polimorfiktir, bugüne kadar 15.000 allel ayırt edilmiştir,
- HLA ile MS riski arasındaki birlikteliğin ilk bulgusu 1972'de Jersild ve ark. çalışmasıyla ortaya konmuştur,
- GWAS çalışmalarıyla, MS yatkınlığına ilişkin sinyalin MHC'nin sınıf II bölgesinde HLA-DRB1 lokusunda ,olduğu gösterilmiştir,
- HLA-DRB1*15:01 alleli en güçlü etkiye sahiptir; ortalama odds ratio(OR)su 3.08dir, ve her bir taşıyıcıda 0,1, ya da 2 allel kopyalarına göre aşikar bir doz yanıtı vardır.

MS'TE İNSAN LÖKOSİT ANTİJEN (MHC) LOKUSU

- Kompleks allelik hiyerarşik soyların, trans-epistatik ve haplotipik etkilerin ve bağımsız protektif sinyallerin , spesifik olarak lokusun sınıf I bölgesinde bulunduğu belgelenmiştir.

MS'TE İNSAN LÖKOSİT ANTİJEN (MHC) LOKUSU & GWAS ÇALIŞMALARI

- GWAS «single nucleotid polymorphism» (SNPs) verileri kullanılarak 2013'te MHC bölgesinde (sınıf II) istatistiksel olarak bağımsız etkileri olan bölge bildirildi,
- 6 →HLA-DRB1 , 1→HLA-DPB1 allelleri lokusun sentromerik sınıf II bölgesinde,
- 1 →HLA-A, 2→HLA-B allelleri telomerik sınıf I bölgesi,
- 1 →MHC sınıf I polipeptid-related sequence B (MICB) ve lökosit-spesifik transkript I (LST)

MS'TE İNSAN LÖKOSİT ANTİJEN (MHC) LOKUSU & GWAS ÇALIŞMALARI

➤ Daha yeni bir çalışmada , Avrupa'daki multipl kohort'tan gelen, bağımsız, yüksek densiteli MHC bölgesi SNP verisinin analizi, HLA sınıf II MS risk allelleri:

-DRB1* 15:01; DRB1*03:03; DRB1*03:01; DRB1*08:01 ,
DQB1*03:02 ve,

➤Bağımsız HLA sınıf I “protective” MS allelleri ;

-A*02:01; B*44:02 ; B*55:01 olduğunu ortaya koyar.

MS'TE İNSAN LÖKOSİT ANTİJEN (MHC) LOKUSU & GWAS ÇALIŞMALARI

- Sınıf II allel çiftlerini içeren diğer iki etkileşim:
 - DQA1*01:01- DRB1*15:01 ve DQB1* 03:01 – DQB1*03:02,
- Sürmekte olan, geniş çalışmalar ek olarak, bağımsız ve interaktif etkileri keşif etme potansiyeline sahiptir.

MS ARAŐTIRMALARINDA “ GENOME-WIDE ASSOCIATION” ÇALIŞMALARI

- 2000’li yıllarda “chip-based” teknolojileri alana girmiŐtir,
- 2007, MS için ilk HLA olmayan risk lokusu olan “interleukin-7 receptor (IL7R α)” belirlendi,
- Wellcome Trust Case-Control Consortium 2 (WTCC), yeni bir çalışmada, Avrupa kökenli, 10.000 MS olgusu, 20.000 sağlıklı kontrol incelendi.Genomda, 29’u daha önce bildirilmemiŐ, toplam 52 anlamlı MS lokusu belirlendi.

TÜRK MS POPÜLASYONUNDA GENETİK YATKINLIK

- Türk multipl skleroz popülasyonunda, da DRB1*1501 DQA1*0102 DQB1*0602 ve Akdeniz ülkeleri multipl skleroz popülasyonunda karşılaşılan DRB1*04 DQA1*03 DQB1* 0302 haplotipleriyle, istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik bulunmuştur.
- Türk multipl skleroz ailelerinde yapılan tüm genom taramasında miyelin bazik protein geninin kodlandığı 18. kromozom üzerindeki q23 bölgesinde bağlantı saptanmıştır.

Eraksoy M ve ark 1997,2003.

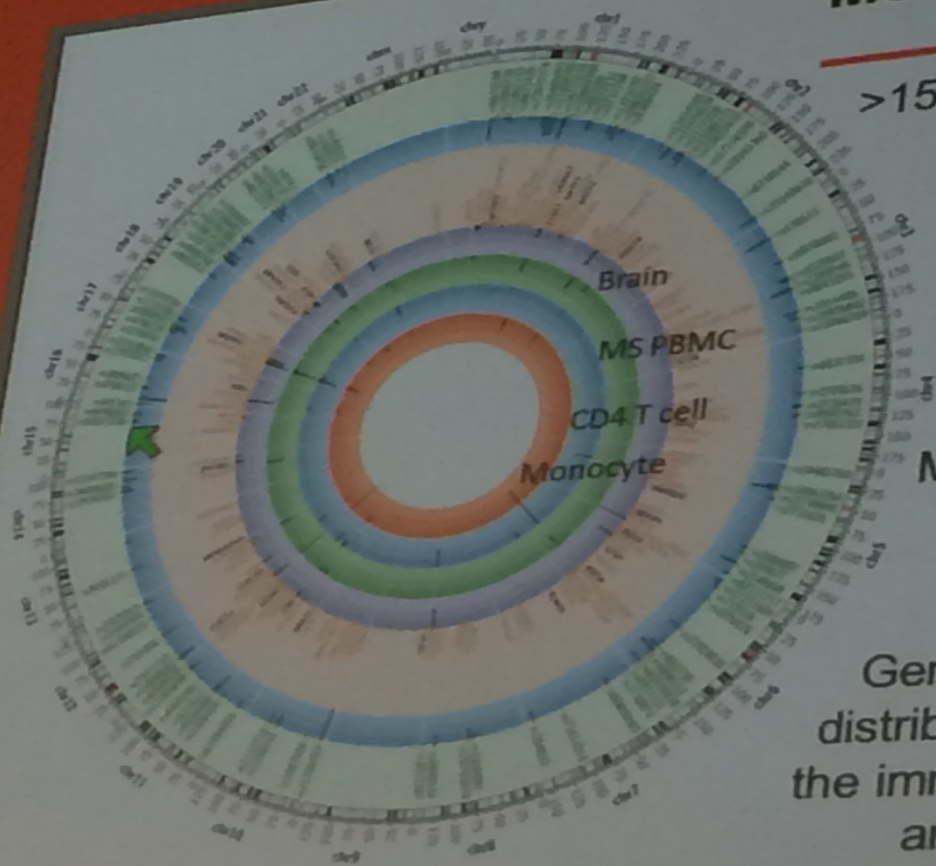
HIGH DENSITY GENOTYPING ARRAY (ImmunoChip)

➤Avrupa kökenli 80.000 birey analiz edilmiş; ve 48 yeni yatkınlık varyantı elde bulunmuştur.

MS GENETİK ATLASI

- İşaretili bir çemberde, MS için bilinen bütün risk lokuslarını özetlenir,
- Bugüne kadar, MS için 200'ün üzerinde risk alleli bildirilmiştir,
- MS genomik harita, genetik ve genomik bilginin nasıl birleştirildiğini hastalık üzerinde etkili sinyallerin, moleküler mekanizmaları nasıl etkilediğinin bulunmasına yarar.

MS Genomic Map



>159 MS susceptibility variants

Multiple variants in a given locus

Genetic risk is distributed across the immune system and brain

KAYIP KALITIM

(MISSING HERITABILITY, PHANTOM HERITABILITY)

- Saklı epigenetik etkilerin hepsi kayıp kalıtıma katkıda bulunabilir,
- Genlerden işleve MS'in moleküler temelini anlaşılması , GWAS verilerinin biyolojik işlevlere tercümesi güçtür; ve büyük bir mücadeledir.
- Genom mimarisinin özelliği, GWAS rezolüsyonunu önemli ölçüde bozar,
- Böylece, istatistiksel olarak önemli GWAS risk varyantları genellikle gerçek nedensel varyantlardan uzaktır,
- MS'e neden olan varyant olasılıkla, aynı Linkage Disequilibrium (LD) bloğu içinde birçok megabaz uzakta yerleşmiş olabilir.

KAYIP KALITIM (MISSING HERITABILITY, PHANTOM HERITABILITY)

➤ Hem *wet-lab* yaklaşımları hem de *in silico* analizler, ya da her ikisinin kombinasyonları kullanılarak *GWAS* taramalarından üretilen genetik verilerin büyük miktarının fonksiyonel özelliklerine post-genomik dönemde önemli bir emek yatırılmıştır,

KAYIP KALITIM (MISSING HERITABILITY, PHANTOM HERITABILITY)

- Yeni veriler, bugüne kadar ortaya konan MS risk lokuslarının MHC lokusuna atfedilebilen total kalıtımın $\frac{1}{4}$ ünü (%27) açıkladığını ortaya koyar,
- Burada DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlanmayan RNA ların kalıtsal ifadesi MS' teki kayıp kalıtımın altında yatan nedenler olabilir; ve araştırılmaktadır,
- MS'in kadınlarda daha sık görülmesi , hastalığın az görüldüğü cinsiyetin akrabalarında tekrarlama riski daha yüksektir;bu etki Carter etkisi olarak tanımlanır. MS'te bu etki az sayıda çalışmada araştırılmış, sonuçlar tartışmalı ve çelişkilidir.

MULTİFAKTÖRYEL KALITIM

- Multifaktöriyel kalıtım Gauss eğrisine uyar, bu nedenle bu tip hastalıklar ya da özellikler kesintisizdir, Mendelyen kalıtım ise kesiklidir,
- Bu özellik ya da hastalıklar ölçülebilir niteliktedir, yani nicel özelliklerdir.
- Multifaktöryel kalıtımdan, additif, (***katkılı***), başka bir deyişle ise minör genler sorumludur. Oysa Mendelyen kalıtım kalıplarında major genler ön plandadır. Dominantlık, epistazis* yoktur.
- Çevrenin etkisi çok büyük ya da çok az olabilir; ama hemen daima bir çevre etkisi işin içindedir. Mendeliyan kalıtımda da çevresel faktörler rol alır; lakin etkinliği göz ardı edilebilecek kadar düşüktür.

(*)Epistasis, allel olmayan (nonallelic) genlerin etkileşimi, özellikle böyle bir genin başka bir lokustaki gen üzerinde supresyon etkisidir. Allellerin fenotipik etkisinin maskelenmesine yol açar.

Gaussian or "normal" distribution

$f_g(x)$



MUKTİFAKTORYEL KALITIM

- ✓ Hastalık toplumda seyrek görülen bir hastalıksa, ailede genetik hastalığın ilk belirlendiği bireyin (propositus, proband) akrabaları daha yüksek olasılıkla hasta olur,
- ✓ Hastalık seyrek görülen hastalıklardan biri ise; propositusun birinci ve ikinci derece akrabaları ile ikinci ve üçüncü derece akrabaları arasında tekrarlama riski değişir,
- ✓ Hastalık propositusda çok ağır seyrediyorsa (prognozu daha ağır) propositusun akrabaları arasındaki risk artar,
- ✓ Eğer hastalık cinsiyet farkı gösteriyorsa ve hastalık daha az görülen bir cinsiyette ortaya çıkmış ise propositusun akrabalarında tekrarlama riski artar (Carter Effect),
- ✓ Eğer propositusun yakın akrabalarından biri de hasta ise bu durumda propositusun diğer akrabaları için tekrarlama riski artar,
- ✓ Anne baba akrabalığı varsa (seçilmiş evlilik) hastalık riski artar.

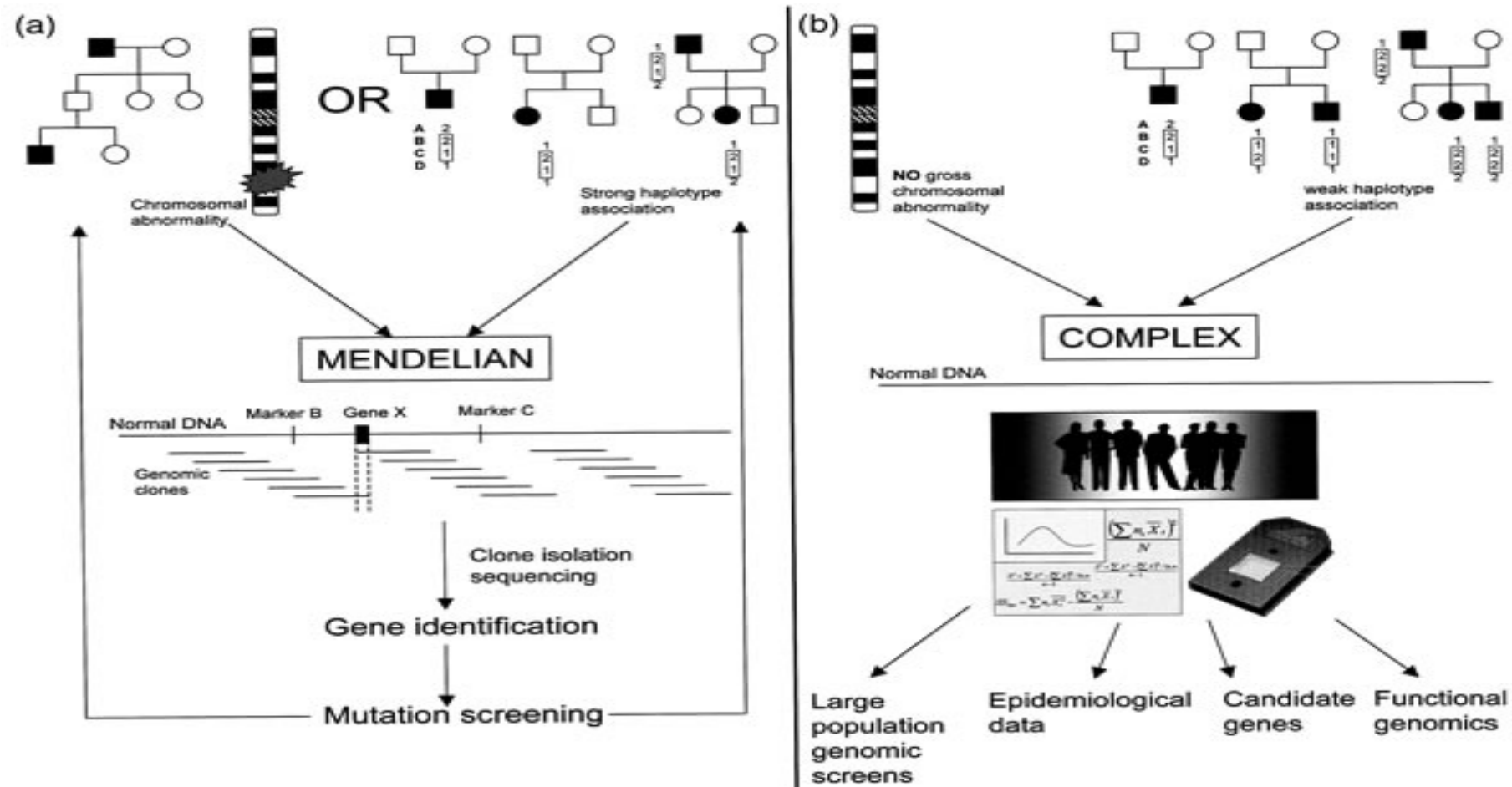
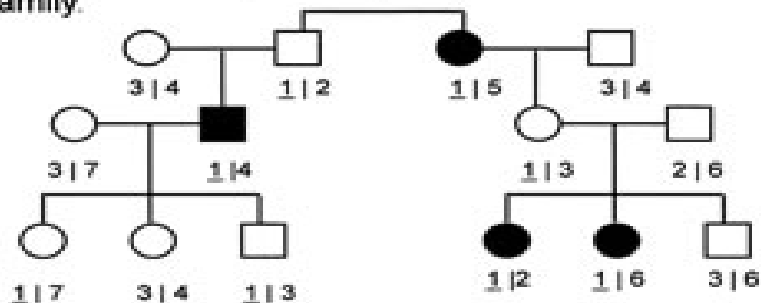


Figure 4. Gene discovery in Mendelian versus complex traits: (a) Disorders with Mendelian inheritance usually present with large chromosomal rearrangements or strong association to a particular marker(s). Once region is narrowed to a manageable size, positional cloning strategies can be applied to clone and gene identified. (b) Conversely, complex traits do not exhibit marked genomic aberrations, and any association to DNA markers is usually of a small magnitude.

Linkage analysis

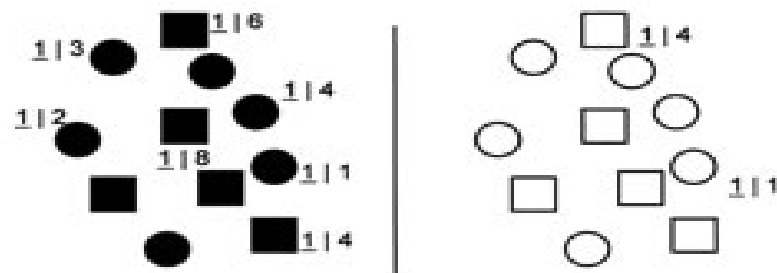
Determines whether the inheritance of specific chromosome segments predispose to disease in a family.



The allele 1 is not transmitted to the offspring independently from the trait.

Association studies

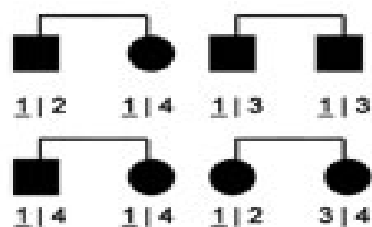
Determine whether specific sequence variants predispose to disease in a population of patients.



The frequency of allele 1 in a set of unrelated affected individuals is significantly higher than in ethnically matched controls.

Allele-sharing methods

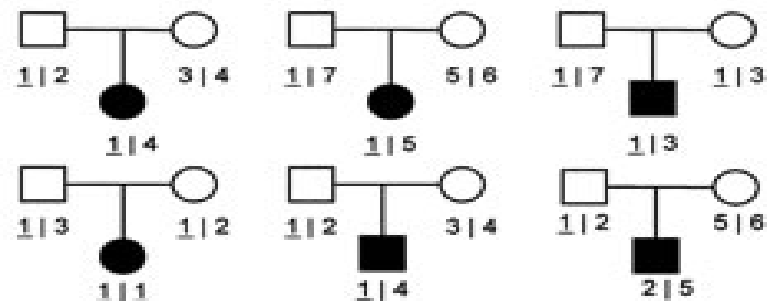
Determine whether affected relatives inherit a region identical-by-descent more often than expected under random Mendelian segregation.



Sib pairs share alleles more often than the anticipated for 2 alleles (25%), 1 allele (50%), and 0 alleles (25%).

Transmission disequilibrium

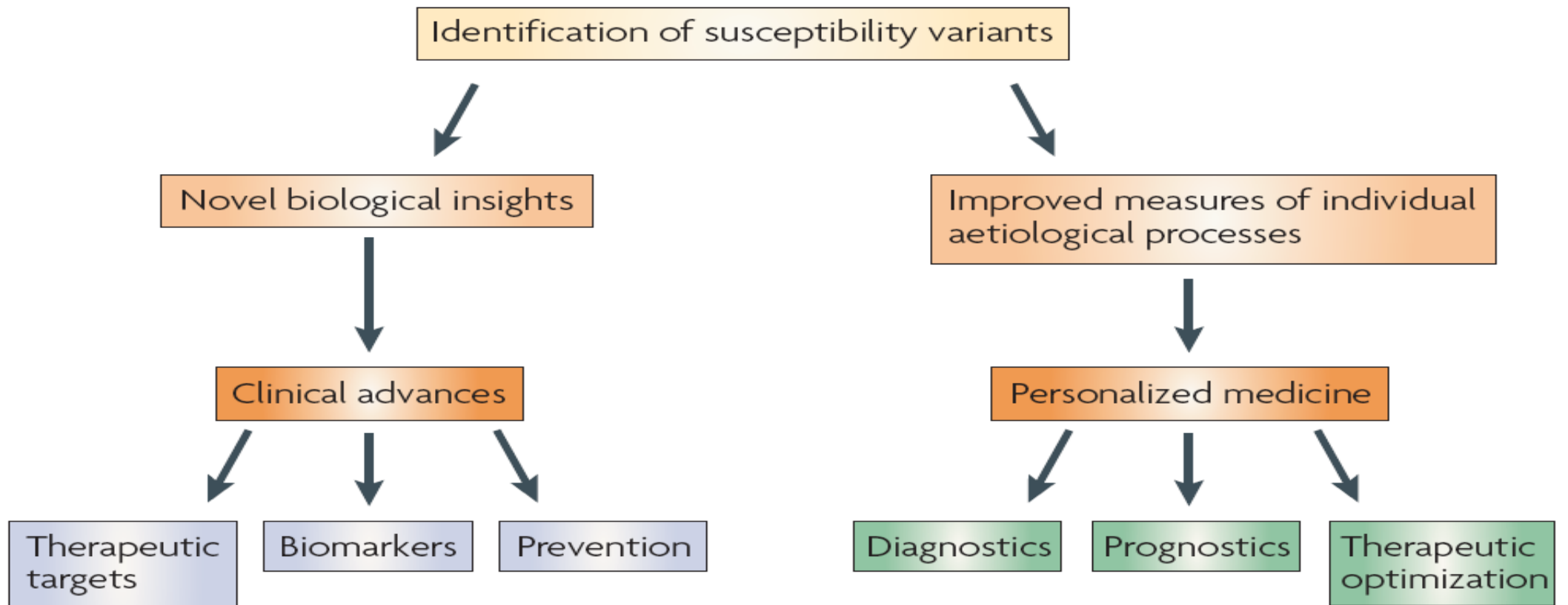
Parental alleles are used as internal controls to avoid spurious associations due to population stratification.



The allele 1 is transmitted to affected children 7 times out of 8, versus 4 expected by chance.

Figure 5. Methods for genetic analysis.

GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY (GWAS)'IN POTANSİYELİ



SNP'ler

- Single nükleotid polimorfizm,
- İnsan genetik varyasyonunun %90'nından sorumludur,
- Her 100-300 baz çiftinde bulunur,
- NCBI SNP veri tabanında 12 milyondan fazla SNPs bulunur,
- Genin içinde (kodlanan SNP, cSNP) ya da dışında (kodlanmayan, çoğunlukla) olabilirler,
- Aminosit değişikliklerine yol açabilir , ya da açmayabilir, aminoasit değişikliklerine sebep olduysa non-sinonim SNP (nsSNP) olarak adlandırılır,
- Çoğu SNP bir hastalıktan sorumlu değildir,
- Mikrosatellitlere benzer şekilde gen haritasında bir hastalığın yerini saptamada belirteç olarak kullanılır,
 - * genom boyunca sıklıkla bulunur,
 - *genetik olarak eski ve stabildirler,

SNPs'in Seçimi

(Genome-wide association studies)

- Moleküler
 - Yüksek gereksinimler: Affymetrix ve Illumina
- Analitik
 - Yüksek gereksinimler: Veri yönetimi, otomasyon
- Avantajlar,
 - Biyolojik varsayımlar yoktur; ve yeni genleri ve yolakları ayırt edebilir,
 - Risk allellerini ayırt etmede şans tanır, bireysel risk değerlendirmesinde yararlı,
- Dezavantajlar,
 - Pahalı bir yöntem,
 - Çok sayıda test ile ilişkilidir.

MS'TE FONKSİYONEL ÇALIŞMALAR

- MS varyantları ile birlikte biyolojik işlevleri inceleyen birçok deneysel sistem, hastalardan alınan kan hücrelerinde ya da hayvan modellerine uygulanır.

MS'TE FONKSİYONEL ÇALIŞMALAR

- SNP rs6897932 IL7R geninin exon 6 içinde yerleşir,
- SNP rs2523506 DDX 39B 5'UTR de yerleşmiştir; ve DDX39BmRNA Çevirisinin dönüşümünü azaltarak TNF sinyalleri MS riskini arttırdığı bildirilir,
- Diğer iyi karakterize bir örnek, «intronik SNP TNFRF1A geninde rs1800693dir.Bu risk alleli TNF 'nin yeni, suda çözülebilir şeklinin yapımıyla exon 6 nın atlamasıyla uyarılır. TNF reseptörü, hücre içindeki TNF sinyallerini inhibe edebilir, ve kısmen yansıtabilir,
- MS seyrinde TNF 'yi bloke eden ilaçların hastalıkta atak uyarma etkisi vardır.

MS'TE FONKSİYONEL ÇALIŞMALAR

- Exonic SNP rs11808092 ekotropik viral integrasyon geninde 5(EV15) proteinin coiled-coil domain hidrofobisite şekillerinde değişiklikleri indükler, özel olarak EV15 i taşıyan, sphingosine1-phosphate lyase (SGLP) ile etkileşim gösterdiği gösterilmiştir.
- Bu SIP gradiyan'ının yaratılması için önemli bir enzim olup, edinilmiş bağışıklık yanıtı ve MS'in tedavi yönetiminde önemli bir enzimdir,
- Mevcut işlevsel veri, risk varyantlarının öncelikle işlevlerini belirlemeyi amaçlar.

YOLAK ANALİZİ VE SİSTEM BİYOLOJİSİ YAKLAŞIMLARI

- Genetik araştırmalarda büyük veri (big data) elde edilmesiyle, bu yeni , büyük ve karmaşık bilgi tipini yönetilmesi ve kullanılması , bilgisayar yöntemlerinin gelişmesine paraleldir.

YOLAK ANALİZİ VE SİSTEM BİYOLOJİSİ YAKLAŞIMLARI

- Mevcut işlevsel veri, risk varyantlarının öncelikle, ilişkili genlerin ifadesini etkileyerek MS gelişme eğilimini arttırır, « transcriptional lypolnesis» de yerini belirler,
- *In silico* yaklaşımından fark,
 - büyük genomik, transkriptomik, proteomik veri gruplarından gelen biyolojik olarak anlamlı ilişkileri en uygun hale getirmiştir,
 - bioinformatik ve bilgisayar temelli yöntemler, hastalıktaki düzeni bozulmuş yolakların ayırt edilmesine yardım eder.

YOLAK ANALİZİ VE SİSTEM BİYOLOJİSİ YAKLAŞIMLARI

- MS bakımından network temelli yöntemlerin ilk uygulaması 2011'de , IMSSGC tarafından yapıldı; 2011'deki bu GWAS ve ardından yapılan meta-analiz 15.317 MS ve 29.529 kontrolü birlikte incelemiştir,
- Analiz için yaklaşık 25.000 insan proteini arasındaki etkileşimleri içeren geniş bir protein ağı yaratılmıştır,
- 110 non-MHC varyant elde edilmiştir («lökosit aktivasyonuna», «apoptoz'a», «makromolekül metabolik süreçlerinin pozitif düzenlenmesine, KEGG yolları», «JAK-STAT sinyal yolları», «T hücre sinyalleri» gibi.

YOLAK ANALİZİ VE SİSTEM BİYOLOJİSİ YAKLAŞIMLARI

- ImmunoChip analiz çalışmalarından sonra ayırte edilen 110 non-MHC varyantlarının ileri yolak analizleri, NF-kB kaskadının MS risk genleriyle anlamlı olarak ilişkili olduğunu bildirir,
- Gen-network aday gen çalışmalarında , MS patolojisinde, hücre adezyon moleküllerinin (CAMS)olası rolü vurgulanmıştır.

MS'TE GENOTİP-FENOTİP ETKİLEŞİMİ

- MS'te genetik yatkınlığa katkıda bulunan genetik faktörler yanı sıra

Spesifik varyantlar hastalığın klinik belirtileri ve seyrini etkiler,

- HLA lokusunun , MS'te risk belirleyici olarak keşif edilmesinden sonra,
- Çoğu genotip-fenotip çalışması HLA allelleri üzerinde odaklanmıştır,
- HLADRB1* 15:01 ile erken MS başlangıcı arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir,
- HLADRB1* 15:01 DMT 'lere yanıtı düzenlediği bildirilmiştir (MHC sınıf II üzerinden),

MS'TE GENOTİP –FENOTİP ETKİLEŞİMLERİ

- HLA-DRB1* 15:01 ile MS'in erken başlangıcı,
- HLA-DRB1* 15:01 ile DMT yanıtları (MHC Sınıf II molekülleri),
- HLA-DRB1* 15.01 ile beyin patolojisi progresyonunda artma ,
ve MTR 'de azalma ve T2A lezyon yükü arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir.

MS'TE **GENOTİP –FENOTİP ETKİLEŞİMLERİ**

- HLA-B* 44:02 ile beyin hacim korunması ve T2A lezyon artmaması ilişkili bulunmuştur,
- Kümülatif HLA genetik yükü (HLAGB) ile birçok klinik ve MR Akıbeti arasındaki ilişki araştırılmıştır,
- 455 kontrol ve 652 MS olgusunda farklı HLA ve farklı alleller taşıyanlarda HLAGB araştırılmış;erken başlangıç, kadın cinsiyet,subkortikal gri madde fraksiyon atrofisi arasında ilişki bildirilmiştir,
- Aksine, HLA-B*44:02 nin subkortikal gri madde atrofisi için koruyucu olduğu bildirilmiştir.

MS VE HAYVAN MODELLERİNDE GENETİK

- MS doğal olarak bir insan hastalığıdır,
- MS'e benzeyen farklı hayvan modelleri geliştirilmiştir,
- Genel olarak 3 grupta incelenebilir:
 - Otoimmün,
 - Viral
 - Nörotoksik
- En sık kullanılan DAA (EAE)

CRISPR, C99

- DNA dizilimleri kümesidir. Düzenli aralıklarla bölünmüş, palindromik tekrar kümeleri tekrarı baz dizileri içeren prokaryot DNA segmentleridir.
- Her tekrarı daha önce maruz kalınan bakteriyofaj ya da plazmid kaynaklı kısa tarayıcı «arayıcı DNA» segmentleri izlemektedir.
- MS'te CRISPR ile yürütülen çalışmaların sonuçları yakın gelecekte alana önemli bilgiler sağlayabilir.

SONUÇLAR

- GWAS çalışmaları kuşkusuz MS' teki genetik araştırmalara enerji katmış, ve alan değiştirmiştir,
- Başarısız kalmış onlarca yıllık girişimler ardından, 200'den fazla risk alleli tespit edilmiştir,
- Multidisipliner yaklaşım ve teknolojilerle MS genetiğinin karmaşık risk varyantları ve spesifik moleküler fonksiyonlar arasındaki biyolojik anlamlı bağlantıların ayırt edilmesinin en etkili yollardan biri olabileceği söylenebilir.



**Bilimsel
deneylerde
hayatını
kaybeden
laboratuvar
fareleri
için
yapılan
bir anıt.**

TEŞEKKÜRLER...