

## Behçet Hastalığı'na Yatkınlığa Neden Olan Genler Bulundu

İstanbul Tıp Fakültesi araştırmacılarının, Amerikan Sağlık Enstitüleri (NIH) araştırmacıları ile ortak olarak yürüttükleri ve Behçet hastalığına yatkınlığa neden olan genleri bulmaya yönelik bilimsel araştırmanın sonuçları Nature Genetics dergisinin Ağustos 2010 sayısında yayınlandı (<http://www.nature.com/ng/journal/v42/n8/abs/ng.625.html>).

Fakültemizin Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tanımlanan ve onun adı ile bilinen Behçet hastalığı ülkemizde sık olarak görülmektedir. Behçet hastalığı ağız ve genital bölge mukozasında, deride, gözde, eklemlerde, kan damarlarında, akciğer, beyin ve bağırsaklarda ataklar halinde tekrarlayan iltihabi lezyonlara neden olmaktadır. Hastalığın nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemekle beraber, genetik yatkınlığın önemli rolünün olduğunu gösteren veriler vardır. Çok sayıda gende görülen farklılıklar ile farklı çevresel faktörler arasındaki kompleks ilişkinin Behçet hastalığına neden olduğu düşünülmektedir.

Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet Gül'ün sorumlu araştırmacısı olduğu araştırma farklı Anabilim Dallarından Uzm. Dr. Fulya Coşan, Uzm. Dr. Burak Erer (İç Hastalıkları, Romatoloji), Prof. Dr. İlknur Tuğal-Tutkun (Göz Hastalıkları), Gülşen Akman-Demir (Nöroloji), Prof. Dr. Afet Akdağ Köse, Prof. Dr. Gülsevrim Azizlerli (Dermatoloji) ile Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı'ndan Dr. Neslihan Abacı, Aris Cakiris, Öznur Ağlar, Zeliha Emrence, Hülya Azaklı, Doç. Dr. Duran Üstek'in katkıları ile gerçekleşmiştir. Amerikan Sağlık Enstitüleri, Artrit, Kas-İskelet ve Deri Hastalıkları Enstitüsü'nde Dr. Dan Kastner'in laboratuvarında Dr. Elaine Remmers ve arkadaşlarının yardımıyla yürütülen genetik incelemelere, doğrulanma aşamasında çok farklı ülkelerden bilim adamları da katkıda bulunmuştur.

Romatoloji Bilim Dalımızda izlenmekte olan toplam 1,215 Behçet hastası ile bu hastalarla doğum yerleri uyumlu 1,278 sağlıklı kontrolden elde edilen DNA örnekleri, tüm genomu kapsayan 311,459 tek nükleotid polimorfizmi için taranmış ve yapılan karşılaştırma HLA bölgesinin Behçet hastalığına genetik yatkınlığa neden olan en güçlü genom bölgesi olduğunu göstermiştir. Sınıf I MHC bölgesinde HLA-B51 ile Behçet hastalığı arasındaki güçlü ilişkinin doğrulanması yanısıra HLA- A bölgesi ile de, HLA-B bölgesinden bağımsız bir ilişki de tanımlanmıştır.

Bu araştırma ayrıca IL-10 geni ile Behçet hastalığı arasında anlamlı bir ilişkinin var olduğunu göstermiştir. İltihap yanıtının kontrolünde önemli rolü olan IL-10 sitokinini kodlayan gendeki rs1518111 polimorfizminin Behçet hastalığına yatkınlığa neden olan aleli, diğer alele oranla farklı uyarılara anlamlı olarak daha az IL-10 salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Daha az IL-10 salgılanmasının iltihap yanıtının kontrolünde aksamaya neden olarak Behçet hastalığının gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

Çalışmanın ikinci aşamasında Türk hastaların yanı sıra Orta Doğu, Yunanistan, İngiltere, Kore ve Japonya'dan toplanan Behçet hastaları ile

yapılan incelemeler IL-10 ile Behçet hastalığı arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır. Ayrıca, toplam 2,430 hasta ve 2,660 sağlıklı kontrolden oluşan büyük seride yapılan meta-analiz ilk incelemede genom düzeyinde anlamlılığa ulaşmamış olan IL23R/IL12RB2 gen bölgesinin de (rs924080) Behçet hastalığı ile ilişkisini göstermiş ve bu ilişkinin farklı etnik gruplarda varlığını kanıtlamıştır.

Bu kapsamlı araştırma ile HLA Sınıf I bölgesi dışında IL-10 ve IL23R/IL12RB2 genleri ile tanımlanan yeni ilişkiler Behçet hastalığında görülen iltihap reaksiyonunun oluşumu konusunda yeni bir açılım sağlamaktadır. Hastalık oluşum mekanizmasının aydınlatılmasının da, Behçet hastalarının tedavisi için yeni yöntemlerin geliştirilmesine yardımcı olması beklenmektedir.