

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve genetik

Inflammatory bowel diseases and genetic

 Güray Can¹,  Hüseyin Ahmet Tezel²

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Can G, Tezel HA. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve genetik. Anatolian Curr Med J 2020; 2(3): 80-86.

ÖZ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları gastrointestinal sistemi tutan kronik inflamatuvar bir hastalık grubudur. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının etiolojisi hala aydınlatılamamışken, çevresel ve genetik faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu, intestinal sistemde lümenal içeriğe karşı abartılı bir immün yanıtın olduğu düşünülmektedir. Bu reaksiyon, genetik olarak yatkın olanlarda lümenal antijenlere karşı immün-toleransın kaybolması sonucu meydana geliyor olabilir. Günümüzde, inflamatuvar bağırsak hastalıkları için yatkınlık oluşturan, intestinal immün yanıtı etkileyebilecek çok sayıda gen tanımlanmıştır. Bunlar intestinal immün sistemin farklı basamaklarında etkili mekanizmalarla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. İntestinal immün sistemin, lümenal mikrobiyota, intestinal epitelyal bariyer, antijen tanımlama, otofaji ve inflamazom, endoplazmik retikulum stresi, antijen sunumu ve kazanılmış bağışıklık sistemi ile JAK-STAT yolunu da içine alan birçok katmanında genetik olarak ortaya çıkabilecek değişiklikler sistemin işleyişinin etkilenmesine ve sonuç olarak hastalığın gün yüzüne çıkmasına neden olacaktır. Ama maalesef son gelişmelerle birlikte hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan genetik değişikliklerin bunlarla sınırlı olmadığı, nonfonksiyone genler, epigenetik değişiklikler, metabolomikler ve bunun gibi birçok durumun da inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla ilişkisi gösterilmiştir. Bütün bu gelişmelere rağmen hala daha hastalığın patogenezi net bir şekilde ortaya konulamamış olması, hastalığı multifaktöryel doğasından kaynaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, genetik, JAK-STAT yolu

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases are a group of chronic inflammatory diseases that involve the gastrointestinal tract. While the etiology of inflammatory bowel diseases is still not elucidated, an exaggerated immune response to luminal content is thought to occur in the intestinal tract as a result of the complex interaction of environmental and genetic factors. This reaction may occur as a result of loss of immune-tolerance to luminal antigens in those who are genetically susceptible. Today, a large number of genes have been identified that are susceptible to inflammatory bowel diseases that may affect the intestinal immune response. These occur in relation to effective mechanisms at different stages of the intestinal immune system. Genetic changes that may occur in many layers of the intestinal immune system, including luminal microbiota, intestinal epithelial barrier, antigen identification, autophagy and infamazom, endoplasmic reticulum stress, antigen presentation and acquired immune system, and JAK-STAT pathway, will affect the functioning of the system. will cause it to come to light. Unfortunately, with the latest developments, genetic changes that play a role in the emergence of the disease have not been limited to these; nonfunctional genes, epigenetic changes, metabolomics and many other conditions have been shown to be associated with inflammatory bowel diseases. Despite all these developments, the fact that the pathogenesis of the disease has not been clearly revealed is due to its multifactorial nature.

Keywords: Inflammatory bowel diseases, genetics, JAK-STAT pathway

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemi tutan, idiopatik, kronik ve rekürren inflamatuvar bir hastalık grubudur. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere farklı klinik prezentasyonlara sahip başlıca iki formu vardır. CH gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini atlamalı tarzda tutabilen, transmural inflamasyon ile karakterize bir hastalık iken, ÜK sadece kolonu ve devamlı tarzda tutan, mukozaya sınırlı inflamasyona neden olmaktadır (1). CH ilk olarak 1623 yılında Alman cerrah Wilhelm Fabry tarafından görülmesine rağmen, daha sonra Amerikalı araştırmacı Burril B. Crohn tarafından tanımlanmış

ve isimlendirilmiştir (2,3). ÜK'i ise 1859 yılında İngiliz araştırmacı Sir Samuel Wilks tanımlamıştır (4). Etiyolojileri net bir şekilde ortaya konulamamasına rağmen, hayvan çalışmalarından, genetik, moleküler ve klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında, İBH'da görülen kronik, immün aracılıklı intestinal inflamasyonun patogenezinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu çalışmalar, CH ve ÜK'nin bağırsaktaki kommensal bir bakteri grubuna karşı aşırı bir immün yanıtın olduğunu ve çeşitli genetik değişikliklerle karakterize heterojen bir hastalık grubunu temsil ettiğini göstermiştir. Hastalığın başlangıcı ve reaktivasyonu, mukozal bariyerde geçici bozulmaya neden olacak, immün cevabı uyuracak ve

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Güray Can, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gököy Kampüsü, 14280, Bolu, Türkiye

E-mail / E-posta: dr_guraycan@yahoo.com

Received / Geliş: 14.02.2020 **Accepted / Kabul:** 19.03.2020



sonuç olarak intestinal mukazal dengeyi değiştirecek çevresel faktörler tarafından tetiklenmektedir. Buna rağmen, hastalık birçok noktada bilinmezliğini korumaya devam etmektedir. Birçok araştırmacı, İBH'nın tek bir etken sonucu değil de, birçok çevresel ve genetik etkenin kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşüncesinde hemfikirdir (5). Yapılan aile çalışmalarında genetik altyapının %20'lere kadar etkili olduğu gösterilmesi ile birlikte, İBH ile ilgili genom çalışmaları (GWA) hız kazanmıştır. İlk olarak nükleotit bağlayan oligomerizasyon domaini-2/"caspase recruitment domain-15" (NOD2/CARD15) CH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6-8). Günümüzde ise İBH duyarlılık lokuslarında olduğu bilinen 230'in üzerinde gen bulunmaktadır. Bu genlerin çoğu bağırsaktaki doğal ve kazanılmış immün sistemin bir parçasıdır (9). Lümendeki bakterilere karşı bir bariyer vazifesi gören mukozal yapının bütünlüğünü sağlayan mekanizmalardan, yabancı antijenleri algılayıp doğal immün yanıtın oluşmasını ve aynı zamanda kazanılmış immün sistemin uyarılmasını sağlayan mekanizmalara, arada bu iletişimi sağlayan sitokinlerin sentezi ve sinyal yollarına kadar birçok aşamada meydana gelebilecek değişiklikler İBH'nın ortaya çıkmasına neden olabilir.

Ailesel Agregasyon

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ailesel agregasyon ilk olarak 1930'larda rapor edilmiştir (10). İkiz ve aile çalışmalarından gelen genetik epidemiyolojik veriler, bu hastalıkların çevresel faktörlerin yanında çok güçlü genetik komponentinin olduğunu desteklemektedir. Fakat kalıtım Mendel kurallarına göre gerçekleşmemektedir. Kuzey Avrupada ikizlerde yapılan geniş konkordans çalışmaları CH'da genetik geçişi gösteren en erken delillerdir (11). Daha sonra diğer ülkelerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bir Alman çalışmasında, CH için monozygotik ikizlerde %35, dizigotik ikizlerde %3 konkordans bildirilmiştir (11). Hastalığa sahip bireylerin çocuklarında ise hastalık daha erken ortaya çıkmaktadır (12). ÜK'de bu oranlar daha düşük izlenmektedir. Konkordans oranı monozygotik ikizlerde %10 iken dizigotiklerde %3'dür (13).

Aile çalışmalarına bakıldığında, CH'lı hastanın birinci derece akrabasında CH riski %2,2-16,2 iken, İBH riski %5,2-22,5 arasındadır. Çocuklarında ise bu risk daha yüksektir. ÜK'li hastaların birinci derece akrabasında ÜK riski %5,7-15,5, İBH riski de %6,6-15,8'dir (10). Konkordans oranlarının ikizlerde dahi %100 olmaması, inkomplet penetransı ve güçlü çevresel etkiyi göstermektedir. Yine de pozitif aile hikâyesi hala daha en büyük risk faktörüdür.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve Genetik

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları etiyolojisinde genetik faktörlerin etkili olduğu gösterildikten sonra, aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen sonuçlar doğrultusunda, İBH için GWA çalışmaları ve genetik bağlantı analizleri yapılmaya başlanmıştır. Risk genlerini tanımlamaya yönelik ilk başarılı girişim, bir aile temelli bağlantı analizi olmuştur. Bu bağlantı analizi sonucunda NOD2'un da içinde olduğu 6 lokus tanımlanmıştır (8,14,15). Sonrasında yürütülen GWA çalışmalarında, 12 kromozom üzerinde yakınlık lokusları tespit edilmiştir. İBH'nın genetik heterojenitesiyle uyumlu olarak bütün çalışmalarda birden çok lokus tanımlanmıştır. Kromozomlar üzerindeki bu alanlar rapor edilme zamanına göre "Inflammatory Bowel Disease-1" (IBD1)'den IBD9'a doğru isimlendirildiler (16). İlk olarak kromozom 16 üzerindeki NOD2/CARD15 tanımlandı. Daha sonra DLG5, OCTN1/2 ve diğer genler bunlara eklendi (16). Bağlantı analizlerinde, GWA çalışmalarında yakınlık oluşturan genlerin İBH'nın fenotip ve klinik seyriyle ilişkili oldukları izlendi. Bunlardan NOD2 hücre içi bakterilerin tanımlanmasına görev almaktadır. NOD2'deki mutasyonların fibrostenozan ileal CH ile ilişkili bulunmasından sonra İBH alanındaki araştırmalar doğal bağırsaklık sistemi üzerine yoğunlaşmıştır (15). Devam eden dönemde tüm genom üzerinde binlerce tek nükleotid polimorfizmlerinin tarandığı GWA çalışmaları yapılmıştır. GWA çalışmalarının sonuçları doğrultusunda, intestinal bariyer sistemden, kazanılmış bağırsaklık sistemine kadar immün sistemin her aşamasından 99 farklı yakınlık lokusunun tanımlanması, İBH'nın 100'den fazla genin sorumlu olduğu poligenik bir hastalık olduğu kanısını doğrulamaktadır (17,18). Son meta-analizlerle birlikte ilişkili lokus sayısı 230'a ulaşmaktadır. Bunlarda bir kısmı ÜK veya CH ile ilişkili iken, bir kısmı her ikisine de yakınlık oluşturmaktadır (19). Fakat bu genetik lokusların çoğunun fonksiyonel rolü hala bilinmemektedir. Bundan sonraki çalışmalar yakınlık lokuslarında yer alan polimorfizmlerin fonksiyonel sonuçlarına yönelik olacaktır.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Patogenezinde Etkili İmmünojenetik Mekanizmalar

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, CH ve ÜK gibi birbirinden farklı klinik prezentasyona sahip iki hastalıktan oluşmaktadır. Her ne kadar örtüşen yakınlık lokusları olsa da, intestinal immün sistemin çeşitli aşamalarında, farklı genetik risk faktörlerine sahiptirler. Sonuç olarak her ikisinde de farklı savunma hücrelerinin rol aldığı, birbirinden farklı immün yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Tanımlanan yakınlık lokusları, hem ÜK, hem CH'da intestinal immün sistemin bütün

seviyelerinde dengesiz immün yanıtı neden olabilir. Çoğunun fonksiyonel rolü hala bilinmemekle birlikte, günümüzde CH ve ÜK'deki abartılı immün yanıtı neden olabilecek bazı mekanizmalar öne sürülmektedir. Bunları, başlıca intestinal mikrobiyotaya, intestinal bariyer sistemi, endoplazmik retikulum stresi, otofaji, antijen tanımlama, antijen sunumu ve kazanılmış bağışıklık sistemi başlıkları altında toplayabiliriz (17-20).

1. İntestinal Mikroflora

Gastrointestinal sistem, devamlı olarak kompleks ve dinamik mikroorganizma popülasyonuna maruz kalmaktadır. Bu mikroplar konakçıyla simbiyotik bir ilişki kurarak, bazı fonksiyonların gerçekleşmesine yardımcı olmaktadır. İnsan barsağı yaklaşık 10-100 trilyon mikroorganizmayı barındırmaktadır. Bunların çoğunu bakteriler oluşturmaktadır. İntestinal bakteriyel çevre yaklaşık 500-1000 farklı türden oluşmaktadır (20). Bu organizmalar immün sistemden bir epitel tabakası kadar uzaklıkta olmalarına rağmen oluşturdukları ciddi antijenik çevreye karşı immün yanıt oluşmamaktadır. İBH'da henüz bilinmeyen bir mekanizmayla bu immüntolerans kaybolmaktadır. Bazı araştırmacılar tarafından, intestinal mikrobiyotaya karşı immün yanıtta artış olmasının, patogeneze kilit rol oynadığı düşünülmektedir. İmmüntoleransın hangi organizma veya organizmalara karşı kaybolduğu net bir şekilde gösterilememiştir. Buna rağmen *Mycobacterium paratuberculosis* (Map) gibi CH ile ilişkili olduğu düşünülen birçok organizma gösterilmiştir (21). Yaptığı enfeksiyonun CH'a histopatolojik olarak benzemesi nedeniyle, Map üzerinde çok durulmuştur. Bir ara Crohn hastalarının dokularından Map izole edilmesine rağmen, daha sonraki çalışmalar bunu desteklememiştir (22). Yine de etiyolojik ajan olarak tamamen dışlanamamıştır. Bazı çalışmalarda, CH hastalarının bağırsak mukoza örneklerinde *Yersinia enterocolitica* ve *pseudotuberculosis* tespit edilmiştir. ÜK hastalarının mukoza örneklerinde ise invazif *Escherichia coli* suşları gösterilmiştir (23). Martin ve ark (24)'da invazif *Escherichia coli* suşlarını CH'da tespit etmişlerdir. Yalnız bu mikroorganizmaların İBH'nın etiyopatogenezeindeki rolleri hala belirsizliğini korumaya devam etmektedir.

2. İntestinal Bariyer Sistemi

İnflamatuvar bağırsak hastalığında çeşitli nedenlerle artmış epitelyal geçirgenliğin, muhtemel intestinal floradan köken almış antijenlerin mukozadan penetrasyonunu kolaylaştırdığı ve inflamatuvar yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. CH'da kommensal bakterilere karşı immünglobulin-G (IgG) üretiminde artış olması, mukozal bariyerin bütünlüğünün bozulduğunu

veya normalde zararsız olan bakterilere karşı aşırı immün cevabın olduğunu gösterir (25). Bunu göstermek için CH'da *Saccharomyces cerevisiae*'nin hücre duvarına karşı oluşan anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikorları gibi bazı serolojik belirteçler rapor edilmiştir (26). Bu antikorların hasarlı epitelden nonspesifik bakterilerin translokasyonu sonucu mu, yoksa primer patojenik sürecin sonucu mu olduğu henüz bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda, bu antikorların permeabiliteden çok, tolerans kaybı sonucu oluştuğunu destekleyen kanıtlar elde edilmiştir (26).

3. Antijen Tanımlama

Crohn hastalığında ilk duyarlılık geni olarak NOD2'nin tanımlanmasıyla birlikte, İBH'nın patogeneze doğal bağışıklık sisteminin rolü daha çok konuşulmaya başlanmıştır. Kommensal bakteriyel floranın konakçıyla etkili iletişimi için luminal mikroorganizmaların konakçı tarafından yeterli oranda tanınması gereklidir. Doğal bağışıklık sistemi, bazı spesifik reseptörler vasıtasıyla bu işlevi yerine getirmektedir. Bu reseptörlerden biri olan patern tanıyıcı reseptörler (PRR), NOD benzeri reseptörler ve Toll benzeri reseptörler (TLR) olmak üzere 2 reseptör ile bu fonksiyonlarını yerine getirmektedir. TLR'ler bakteri, fungus, virüs ve protozoa dâhil birçok motifi tanıyabilme özelliğine sahipken, NOD benzeri reseptörler sadece bakteri yıkım ürünlerini tanıyabilmektedir. Bütün PRR'ler, patojen ilişkili moleküler patern (PAMP) denilen mikrobiyal komponentleri tanımaktadırlar (25-28).

a. Toll benzeri reseptörler

Toll benzeri reseptörler ilk olarak 1985 yılında sirke sineğinde tanımlanmış, daha sonra memelilerde de olduğu anlaşılmış ve Toll benzeri reseptörler diye isimlendirilmiştir. Şimdiye kadar toplamda 13 üyesi tanımlanmıştır (29). Bu TLR'lerden birinin nükleer faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) yolunu aktive ettiğinin keşfedilmesi bu alanda dönüm noktası olmuştur (30). Bu da, TLR'nin doğal bağışıklık sistemi ile kazanılmış bağışıklık sistemi arasında köprü vazifesi gördüğü fikrini desteklemektedir. İlk olarak bakteriyel lipopolisakkaritin (LPS)'in TLR4'ün ligantı olduğu tanımlandı. Günümüzde ise 10 insan TLR'sinin ligantları tanımlanmış durumdadır (31).

TLR'ler integral membran proteinleri olup, ekstraselüler domaini, değişik sayıda lösinden zengin tekrarların bulunduğu (LRR) motiflerden oluşur. Sitoplazmik sinyal domaini ise IL-1 reseptörüne homoloji gösterdiği için Toll/IL-1R homoloji (TIR) domaini ismini almıştır. TLR'ler birkaç altgruba ayrılabilmesine rağmen, herbiri ilişkili PAMP motifini tanıyabilmektedir. TLR4 başta LPS olmak üzere birçok molekülü tanıırken, TLR1, 2 ve 6 lipitleri tanımaktadırlar. TLR2, TLR1 ve TLR6 ile heterodimer oluşturarak lipit kısımlarındaki küçük

değişiklikleri dahi ayırdedebilme kabiliyetini artırır (32). TLR3 çift zincirli RNA'yı, TLR7 tek zincirli RNA'yı (33), TLR5 bakteriyel flagellanın ana proteini olan flagellini (34), TLR9 da bakteriyel deoksiribonükleik asit (DNA)'teki metillenmemiş CpG dinükleotidleri tanımlamaktadır (35). TLR3, 7, 8, 9 hücre içinde endosomlarda bulunup, genel olarak bakteriyel nükleik asitleri algılamak, TLR1, 2, 4, 5 ve 6 ise hücre yüzeyinde bulunarak, hücre dışındaki motifleri tanımlamaktadırlar (29,30).

b. Nükleotit bağlayan oligomerizasyon domaini

Toll benzeri reseptörlerden sonra 2000'li yılların başlarında hücre içi PRR'lerin yeni bir ailesi, "Caterpillar" gen ailesi tanımlandı (36,37). Genelde bu ailenin üyeleri, amino-N terminal domaininde protein-protein etkileşimi gösteren kasetlerden oluşan CARD, ortasında NOD ve spesifik ligantın tanımlanmasında görev alan karboksi-C terminal domaininden oluşur. NOD kısmı kendiliğinden oligomerizasyon ve ATPaz aktivitesine sahiptir. Karboksi-C terminal kısmı da LRR'lerden oluşur (38). "Caterpillar" ailesi kendi içinde N-terminal domaindeki moleküle göre sınıflandırılmaktadır. Bunlar içinde CARD molekülünü içeren NOD1 ve NOD2, bakterilerin hücre duvarı komponenti olan peptidoglikanları (PGN) tanıyarak aktive olmaktadır (39). NOD1 sadece bir tane CARD içerirken, NOD2 iki tane CARD içermektedir. Herikisi de sitozolde bulunmaktadır (40). NOD1 birçok dokuda eksprese olmasına rağmen, NOD2 temel olarak antijen sunan hücrelerde ve epitel hücrelerinde eksprese olmaktadır (41). Bakteriyel PGN'lar NOD1 ve NOD2 için ligant olarak işlev görürler. NOD1, gram negatif bakterilerdeki PGN'larının yıkım ürünü olan γ -D-glutamyl-meso-diaminopimelic acid'i tanımlarken (42), NOD2 hem gram pozitif, hem gram negatif bakterilerin PGN yıkım ürünü olan muramil dipeptid (MDP)'i tanımlamaktadır (43). Bu PGN'lar hücre içine fagositoz, aktif transport veya patojen kaynaklı mekanizmalar yoluyla girmektedir (38).

4. Otofaji ve İnflamazom

Son zamanlarda, inflamatuvar bağırsak hastalığının patogenezinde, otofaji, endoplazmik retikulum stresi ve hücre içi bakteriyel tanımlamadan oluşan 3 temel hücre içi yolağın önemi ile ilgili yayınların sayısında artış vardır. Bu 3 hücre içi temel yolağın; 1) CH için majör genetik risk faktörü olan ATG16L1 ve IRGM'nin tanımlanmasıyla günyüzüne çıkan otofaji, 2) Bakterinin hücre içine girişiyle otofajinin indüksiyonunu sağlayan NOD2 gibi hücre içi bakteriyel motiflerin tanımlanması, ve 3) Genetik olarak XBP1 ve Orsomukoid 1 benzeri gen 3 (ORMDL3) ile ilişkili, yanlış katlanmış proteinlerin birikmesinden dolayı oluşan endoplazmik retikulum stresi (39).

5. Endoplazmik Retikulum Stresi

Paneth hücreleri, İBH'da dengesiz immün cevabın temel tetikleyicisi olan kommensal mikrobiyotanın kompozisyonunun algılanması ve düzenlenmesinde önemli rollerinin olduğu düşünülürse, İBH'nın patogenezinde etkili bir hücre tipi olduğu söylenebilir (40). Paneth hücrelerinin bu fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için önemli sekretuar fonksiyonlar gerçekleştirilmesi gereklidir. Paneth hücrelerinin bu özelliği otofaji ile çok yakın ilişkisi olan diğer bir hücre yolağına dikkatleri çekmektedir. Bu yolağı, hem CH, hem de ÜK ile genetik olarak ilişkili olan, Endoplazmik retikulum stresinin bir sonucu olan katlanmamış protein cevabı (UPR) oluşturmaktadır (41). Endoplazmik retikulum stresini, endoplazmik retikulum içindeki proteinlerin katlanma reaksiyonlarını etkileyen genetik veya çevresel faktörlerin etkisiyle, yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi sonucu oluşur (41).

Katlanmamış protein cevabının bazı mediatörleri otofajiyi uyarabilmektedir. Endoplazmik retikulum stresi altında IRE1, JNK sinyal yolağını aktive eder. JNK da LC3 (Atg8) vasıtasıyla otofagozom oluşumunu indükler (42). PERK yolağı üzerindeki eIF2 α 'nın da, otofaji indüksiyonunda rolü bulunmaktadır (43). Bu çalışmalarla, endoplazmik retikulum stresi ile otofaji arasında birbirlerinin fonksiyonlarını düzenleyen kontrol mekanizmalarının olduğu ortaya çıkmıştır. Diğer yandan, TLR4 ile UPR'nin IRE1 ve PERK yolları arasında da bağlantı vardır (44). Düzgün bir doğal bağışıklık yanıtının oluşması için normal UPR'a ihtiyaç vardır.

6. Antijen Sunumu ve Kazanılmış Bağışıklık Sistemi

Doğal bağışıklık sistemi, lümenal bakterilere karşı ilk yanıtı oluşturduktan sonra patojene spesifik yanıtın oluşturulması için kazanılmış bağışıklık sistemini uyarır. Epitelyal bariyerin hemen altında bulunan dentritik hücreler (DC) lümeneye doğru uzattıkları kollarıyla lümendeki antijen yükünü TLR'ler vasıtasıyla örneklerler. Bu kommensal bakterilere karşı immün tolerans gelişimi, patojenlere karşı da immün yanıtın oluşturulmasında önemlidir. Diğer taraftan bariyer sistemini aşarak lamina propriyaya ulaşan bakteriler makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortamdaki uzaklaştırılır. Ortamdaki bakteriyel ürünler TLR'ler vasıtasıyla makrofaj ve DC'lerin uyarılmasını sağlayarak inflamatuvar yanıtı oluşturacak sitokinleri salgılatırlar. Diğer taraftan hücre içi bakteriyel ürünler inflamazom ve NOD2 tarafından tanımlanarak, diğer bir yolla inflamatuvar süreç uyarılır. İntestinal DC'ler, T hücre cevabını düzenleyen bazı alttiplere ayrılırlar. Bunlar içinde CX3CR1+CD11b+CD11c+ DC TH17 hücrelerinin

gelişmesini uyarırken, CD103+ DC'ler TReg hücrelerin farklılaşmasını uyarılmaktadır. Diğer yandan E-cadherin+ DC'ler çok fazla miktarda TLR bulundurlar ve TH17 yanıtını arttırarak, inflamasyonu şiddetlendiren IL-6 ve IL-23 gibi kolitojenik sitokinleri üretirler. DC alttıpleri arasındaki dengenin bozulması durumunda intestinal inflamasyonun ortaya çıkması kaçınılmaz olmaktadır (45-47).

7. Janus Kinaz/Stat ve İnterlökin-23 Reseptör Yolağı

Bazı sitokinler ve büyüme faktörleri için JAK/STAT yolağı temel öneme sahiptir. Temel olarak 3 komponentten oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla ekstraselüler peptitleri bağlayan transmembran reseptör kompleksi, reseptör zincirinin sitoplazmik kuyruğunda birleşik olan JAK proteinleri ve nükleusa giderek hedef gen ekspresyonunu sağlayan STAT proteinleridir. Reseptöre bağlanan STAT proteinleri JAK tarafından fosforilasyona uğratılarak, reseptörden ayrılmasını sağlayacak konformasyonel değişiklik oluşturur. Aktifleşmiş STAT, homodimer veya heterodimer olarak hedef gendeki promotör alanına bağlanarak transkripsiyonu aktifleştirmek için nükleusa doğru ilerler (48,49).

Şimdiye kadar memelilerde dört tane JAK (JAK1, JAK2, JAK3 ve Tyk2), yedi tane de STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b ve STAT6) molekülü tanımlanmıştır (50). Bu moleküller nörolojik gelişimden, eritropoezden, immün sistemin işleyişine kadar insan vücudunda hayati öneme sahip birçok fonksiyonun düzgün bir şekilde işleminde önemli bir yere sahiptir (51-53). İBH ile ilişkili olduğu düşünülen birkaç JAK/STAT reseptör yolağı bulunmasına rağmen (IL-6, IL-10 ve IL-12 reseptör yolakları gibi) özellikle IL-23/JAK2/STAT3 yolağı İBH'nin patogenezinde önemli bir role sahiptir. Bu yolak içerisinde IL-23'nin bağlandığı IL-23 reseptörü, IL-12R β 1 ve IL-23R olmak üzere iki komponentten oluşmaktadır. IL-23R'nin sitoplazmik kısmına JAK proteinlerinden JAK2 bağlanırken, IL-12R β 1'in sitoplazmik kısmına Tyk2 bağlanmaktadır. Bu yolaktaki STAT proteini STAT3'tür (54).

Tirozin kinaz-2 farklı reseptör kompleksleri ile ilişkili olup, bulunduğu yere göre çok sayıda farklı sitokinle aktive olabilir. Tip-1 IFN reseptör kompleksinde, IFN- α/β reseptör 1 (IFNAR1)'in sitoplazmik kısmında yer alır. Bu reseptör kompleksi, IFNAR1/Tyk2 ve IFNAR2/JAK1 komponentlerinden oluşur. Bu yolak STAT1 ve STAT2 aktivasyonunu sağlayarak, IFN- α/β 'nin fonksiyon görmesini sağlar. Deneysel çalışmalarda, Tyk2 eksik

makrofajlarda tip-1 IFN sinyal yolağının fonksiyonları önemli ölçüde bozulmaktadır (55,56). IL-10 reseptör 2 (IL-10R2) ile birlikte olan Tyk2, IL-10, IL-22 ve IL-26 sinyal yolaklarında da rol oynamaktadır. Bu yolaklardaki Tyk2'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda, Tyk2 eksik splenositlerde IL-10 cevabının değişmediği görülmüştür (57,58). Tyk2, glukoprotein-130 reseptör kompleksini kullanan IL-6, IL-11, IL-27, lösemi inhibitör faktör, onkostatın-M ve siliyer nörotropik faktör gibi sitokinler tarafından da aktive edilebilmektedir. Yalnız bu komplekslerde sinyal iletimi daha çok JAK1 bağımlıdır. Tyk2'nin çok bir rolü bulunmamaktadır (57). Tyk2, sitokin olarak IL-4 ve IL-13'ü kullanan IL-13 reseptör kompleksinde (IL-13R α 1 ve IL-4R α 'dan oluşur) IL-13R α 1'e bağlı olarak bulunur ve bu sitokinlerin fonksiyon görmesinde gerekli olduğu gösterilmiştir (59). Son olarak, IL-12 ailesinin iki üyesi, IL-12 ve IL-23 reseptör komplekslerinde Tyk2, IL-12R β 1 ile bağlı olarak bulunur. IL-23 yolağında IL-23R'ne, IL-12 yolağında IL-12R β 2'ye ise JAK2 bağlı bulunmaktadır. Tyk2'nin eksikliğinde IL-12 ve IL-23 yolaklardaki sinyal iletimi kesintiye uğramaktadır (57).

Antijenik uyarı sonrasında, antijen sunan hücrelerden IFN- α/β , IL-12, IL-18 ve IL-23 salınımı artar. IFN- α/β ve IL-12, NK hücrelerini, IL-18 ise TH1 hücrelerini Tyk2 ve STAT4 bağımlı yolak vasıtasıyla IFN- γ salgılamak üzere uyarır. IFN- γ , NK ve sitotoksik T hücrelerinin sitotoksitesini uyarırken, TH2 ve TH17 farklılaşmasını inhibe eder. Öte yandan $\gamma\delta$ -T hücreleri ve Th17 hücreleri, antijen sunan hücreler tarafından salınan IL-23 ile uyarılarak Tyk2/JAK2/STAT3 vasıtasıyla IL-17 salınımını sağlar. IL-17, kemokin üretiminde ve nötrofil kemotaksisinde rol oynar. Tyk2 eksikliğinde, özellikle tip-1 IFN ve IL23 reseptör yolaklarının disfonksiyonuna bağlı olarak enfeksiyöz olaylara eğilim artmaktadır (53).

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterol* 1998; 115: 182-205.
2. Editorial: Wilhelm Fabry (1560–1624): the other fabricius. *JAMA* 1964; 190: 933.
3. Crohn B, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932: regional ileitis: a pathological and clinical entity, by Burril B Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D Oppenheimer. *JAMA* 1984; 251: 73–9.
4. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Times & Gazette* 1859; 2: 264.
5. Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take “toll” ? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1829-41.
6. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3668-72.
7. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-78.
8. 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: 821-3.
9. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-17.
10. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewel DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738-41.
11. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 968–76.
12. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, et al. Clustering in time of familial IBD separates ulcerative colitis from Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1867–74.
13. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1075-81.
14. 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.
15. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
16. Hampe J, Schreiber S, Shaw SH, et al. A genom wide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 808-16.
17. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 1118-25.
18. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 2011; 43: 246-52.
19. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119-24.
20. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635–8.
21. Burnham WR, Lennard-Jones JE, Stanford JL, Bird RG. Mycobacteria as a possible cause of inflammatory bowel disease. *Lancet* 1978; 2(8092 Pt 1): 693-6.
22. Chiodini RJ. Crohn's disease and the mycobacterioses: a review and comparison of two disease entities. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 90-117.
23. Kallinowski F, Wassmer A, Hofmann MA, et al. Prevalence of enteropathogenic bacteria in surgically treated chronic inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterol* 1998; 45: 1552-8.
24. Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, et al. Enhanced Escherichia coli adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. *Gastroenterol* 2004; 127: 80-93.
25. Macpherson A, Khoo UY, Forgacs I, Philpott-Howard J, Bjarnason I. Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria. *Gut* 1996; 38: 365-75.
26. Harrer M, Reinisch W, Dejaco C, et al. Do high serum levels of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies result from a leakiness of the gut barrier in Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1281-5.
27. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, et al. Genetics of the innate immune response in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 338-55.
28. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783-801.
29. Anderson KV, Bokla L, Nusslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the Drosophila embryo: the induction of polarity by the Toll gene product. *Cell* 1985; 42: 791-8.
30. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282: 2085-8.
31. Mitchell JA, Fitzgerald KA, Coyle A, Silverman N, Cartwright N. TOLLing away in Brazil. *Nat Immunol* 2006; 7: 675-9.
32. Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, et al. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13766-71.
33. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001; 413: 732-8.
34. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001; 410: 1099-103.
35. Latz E, Schoenemeyer A, Visintin A, et al. TLR9 signals after translocating from the ER to CpG DNA in the lysosome. *Nat Immunol* 2004; 5: 190-8.
36. Harton JA, Ting JP. Class II transactivator: mastering the art of major histocompatibility complex expression. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 6185-94.
37. Inohara N, Nunez G. The NOD: a signaling module that regulates apoptosis and host defense against pathogens. *Oncogene* 2001; 20: 6473-81.
38. Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 9-20.
39. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 183-95.
40. Inohara N, Nunez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 371-82.
41. Lala S, Ogura Y, Osborne C, et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterol* 2003; 125: 47-57.

42. Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA, et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science* 2003; 300: 1584-7.
43. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003; 278: 8869-72.
44. Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2011; 140: 1738-47.
45. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 20858-63.
46. Kaser A, Lee AH, Franke A, et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008; 134: 743-56.
47. Richardson CE, Kooistra T, Kim DH. An essential role for XBP-1 in host protection against immune activation in *C. elegans*. *Nature* 2010; 463: 1092-5.
48. Cadwell K, Patel KK, Maloney NS, et al. Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell* 2010; 141: 1135-45.
49. Martinon F, Chen X, Lee AH, Glimcher LH, et al. TLR activation of the transcription factor XBP1 regulates innate immune responses in macrophages. *Nat Immunol* 2010; 11: 411-8.
50. Coombes JL, Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 435-46.
51. Johansson-Lindbom B, Svensson M, Pabst O, et al. Functional specialization of gut CD103+ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing. *J Exp Med* 2005; 202: 1063-73.
52. Kinnebrew MA, Buffie CG, Diehl GE, et al. Interleukin 23 production by intestinal CD103(+)CD11b(+) dendritic cells in response to bacterial flagellin enhances mucosal innate immune defense. *Immunity* 2012; 36: 276-87.
53. Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002; 285: 1-24.
54. Darnell JE Jr, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; 264: 1415-21.
55. O'Shea JJ, Gadina M, Schreiber RD. Cytokine signaling in 2002: new surprises in the Jak/Stat pathway. *Cell* 2002; 109 (Suppl): S121-31.
56. Rodig SJ, Meraz MA, White JM, et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. *Cell* 1998; 93: 373-83.
57. Neubauer H, Cumano A, Muller M, Wu H, Huffstadt U, Pfeffer K. Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis. *Cell* 1998; 93: 397-409.
58. Strobl B, Stoiber D, Sexl V, Mueller M. Tyrosine kinase 2 (TYK2) in cytokine signalling and host immunity. *Front Biosci* 2011; 17: 3214-32.
59. Firmbach-Kraft I, Byers M, Shows T, Dalla-Favera R, Krolewski JJ. Tyk2, prototype of a novel class of non-receptor tyrosine kinase genes. *Oncogene* 1990; 5: 1329-36.
60. van Boxel-Dezaire AH, Rani MR, Stark GR. Complex modulation of cell type-specific signaling in response to type I interferons. *Immunity* 2006; 25: 361-72.
61. Ragimbeau J, Dondi E, Alcover A, Eid P, Uze G, Pellegrini S. The tyrosine kinase Tyk2 controls IFNAR1 cell surface expression. *EMBO J* 2003; 22: 537-47.
62. Karaghiosoff M, Neubauer H, Lassnig C, et al. Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity* 2000; 13: 549-60.
63. Shimoda K, Kato K, Aoki K, et al. Tyk2 plays a restricted role in IFN alpha signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. *Immunity* 2000; 13: 561-71.
64. Roy B, Cathcart MK. Induction of 15-lipoxygenase expression by IL-13 requires tyrosine phosphorylation of horylation of Jak2 and Tyk2 in human monocytes. *J Biol Chem* 1998; 273: 32023-9.