



Kırım Kongo Kanamalı Ateş hastalarında Toll-like reseptör3 c.1377C/T ve TLR3 -7C/A polimorfizm sıklığı ve hastalık ciddiyeti ile ilişkisi

Engin A¹, Serdal Arslan², Nil Özbilüm³, Bakır M¹

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ²Tıbbi Biyoloji AD, Sivas

³Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, Sivas



Giriş



- Kırım Kongo Kanmalı Ateş (KKKA) hastalığı 2002 yılından beri ülkemizde özellikle yaz aylarında görülen önemli bir viral hastalık
- Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2002- 2014 yılları arasında toplam 8047 hasta saptanmış olup bunların 396'sı (%5) ölüm ile sonuçlanmış
- Hastalık bazı kişilerde asemptomatik geçirilirken diğerlerinde ölümcül olabilmekte
- Klinik seyirdeki bu farklılığın nedeni tam olarak bilinmemekte



Giriş



- Toll benzeri reseptörler (Toll-like receptor, TLR), memelilerde olmayıp patojenlerde korunmuş olan yapıları tanıyan yüzey molekülleri (transmembran reseptör)
- Doğal immün sistemin aktivasyonuna neden olan sinyal kaskadını başlatırlar
- Farklı tipleri var
- Viral infeksiyonlarda etkeni tanımada rol oynayan özellikle TLR3, TLR7, TLR8
- ve TLR9



Bulgular

- TLRs stimüle olunca inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretimine neden olan farklı gen ekspresyonları olur
- Nuclear faktör kappa B (NF-kB) ve interferon regulatör faktör (IRF) sinyal yolları TLR'ler ile aktive edilir
- NF-kB inflamatuvar sitokin/kemokin üretiminde, IRF ise tip 1 interferon üretimine neden olur



Giriş



- TLR genlerindeki tek nükleotit mutasyonları (single nucleotide polymorphisms, SNPs) çeşitli enfeksiyon hastalıklarına artmış duyarlılık ile veya klinik seyirdeki farklılıklar ile ilişkili olabilmekte
- Literatürde TLR3 genindeki SNP'lerin çeşitli viral enfeksiyonların klinik seyri üzerine etkili olduğunu bildiren yayınlar bulunmakta
- KKKA hastalarında TLR3 SNP'ini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamakta



Amaç



- Biz KKKA hastalarında TLR 3 c.1377C/T ve TLR3 - 7C/A polimorfizm sıklığını ve hastalık ciddiyeti ile ilişkisini araştırdık
- Bu çalışma TLR3 ile ilgili olarak KKKA hastalarında yapılan ilk çalışmadır



Materyal Metod

- Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı
- Çalışmamız Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri birimi tarafından T-415 proje numarası ile desteklendi
- TLR3 c.1377C/T ve TLR3 -7C/A polimorfizm sıklıkları, 149 erişkin hasta ile 171 sağlıklı kontrol grubunu oluşturan erişkinde RFLP yöntemi ile araştırıldı
- Hastalar Swanepoel ve arkadaşlarının tanımladığı kriterlere göre ciddi ve ciddi olmayan şeklinde sınıflandırıldı



Bulgular

- KKKA hastalarının 75' i erkek, 74' ü kadın, ortalama yaşları 44.5 yıl
- Sağlıklı kontrol grubunun 74' ü erkek, 97' si kadın, ortalama yaşları 42.6 yıl
- Ortalama yaş ve cins açısından hasta ve kontrol grubu benzer
- Swanepoel kriterlerine göre 52 hasta ciddi seyirli grupta yer almaktaydı
- Hastaların 19' u ölümcül seyretti



Bulgular

- TLR3 (c.1377C/T and -7A/C) genotip sıklığı ölen ve yaşayan hastalarda benzer bulundu
- Ancak TLR3 c.1377C/T için homozigot mutant (TT) genotip sıklığı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı

TLR3 Polymorphism	Case, n=149 (%)	Control, n=171 (%)	p value*	OR (95% CI)
c.1377C/T				
C	209 (70.1)	248 (72.5)		
T	89 (29.9)	94 (27.5)	0.506	1.12(0.80-1.58)
CC	78 (52.3)	85 (49.7)		
CT	53 (35.6)	78 (45.6)	0.205	0.74(0.46-1.18)
TT	18 (12.1)	8 (4.7)	0.043*	2.45 (1.01-5.96)
CT + TT	71 (47.7)	86 (50.3)	0.637	0.90 (0.58-1.40)
-7C/A				
C	247 (82.9)	282 (82.5)		
A	51 (17.1)	60 (17.5)	0.886	0.97(0.64-1.46)
CC	106 (71.1)	115 (67.3)		
CA	35 (23.5)	52 (30.4)	0.220	0.73(0.44-1.21)
AA	8 (5.4)	4 (2.3)	0.246	2.17(0.63-7.41)
CA + AA	43 (28.9)	56 (32.7)	0.453	0.83(0.51-1.33)
Haplotypes				
C C	196 (65.8)	230 (67.3)		
C A	14 (4.7)	14 (4.1)	0.682	1.17(0.55-2.52)
T C	50 (16.8)	49 (14.3)	0.419	1.20(0.77-1.85)
T A	38 (12.7)	49 (14.3)	0.691	0.91(0.57-1.45)

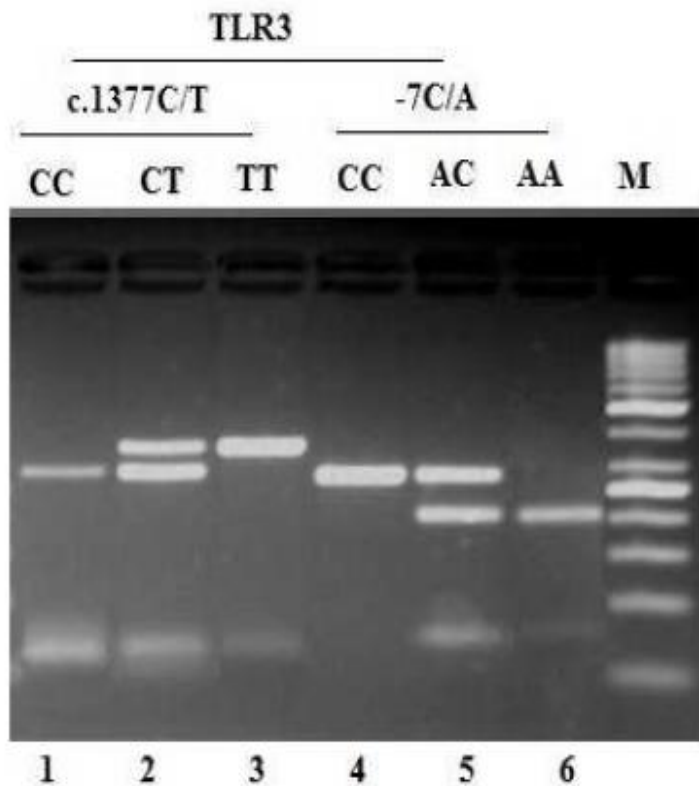
* P < 0.05

TLR3 (c.1377C/T ve -7A/C) polimorfizimleri için hasta ve kontrol grubunda haplotip, allel ve genotip sıklıkları ve tahmini riskler

Ölen/yaşayan, hafif/ağır vakalarda TLR3 (c.1377C/T ve -7A/C)
polimorfizimlerinin genotip sıklıkları

TLR3 Polymorphism	Severe n=52	Non severe n=97	p value	OR (95% CI)	Fatal n=19	Non fatal n=130	P value	OR (95% CI)
c.1377C/T								
CC	26	52			10	68		
CT	18	35	0.940	1.02(0.49-2.15)	5	48	0.550	0.70(0.22-2.20)
TT	8	10	0.374	1.60 (0.56-4.53)	4	14	0.291	1.94(0.53-7.08)
-7C/A								
CC	38	68			15	91		
CA	13	22	0.89	1.06(0.42-2.33)	4	31	0.465	0.78(0.24-2.53)
AA	1	7	0.261	0.28(0.30-2.16)	0	8	0.594	0.92(0.87-0.98)

TLR3 c.1377C/T ve TLR3 -7A/C polimorfizimleri PCR-RFLP analizi (Polymerase chain reaction based restriction fragment length polymorphism)



- TLR3 c.1377C/T polimorfizmi için;
 - Homozigot wild tip (CC): 275 bp + 62 bp (lane 1)
 - Heterozigot genotip (CT): 337 bp + 275 bp + 62 bp (lane 2)
 - Homozigot mutant genotip (TT): 337 bp (lane 3)
- TLR3 -7A/C polimorfizmi;
 - Homozigot wild genotype (CC): 279 bp (lane 4)
 - Heterozygous genotype (AC): 279 bp + 207 bp + 72 bp (lane 5)
 - Homozygous mutant genotype (AA): 207 bp + 72 bp (lane 6)



Sonuç

- TLR3 c.1377C/T için homozigot mutant genotip sıklığı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla bulundu
- Bu sonuçlara göre TLR3 c.1377 TT genotip varlığının KKA hastalığına artmış duyarlılık ile ilişkili olabileceği düşünüldü

İlginiz için teşekkür ederim

