

# *Monogenik ve Multifaktöriyel* Nadir Hastalıklar

---

Ahmet Gül

*ASDETAE ve İstanbul Tıp Fakültesi*

## “Horror autotoxicus”

Kendine zarar vermeme

Öz *ya da* yabancı (tehlikeli)

## • İnflamatuvar Hastalıklar



Paul Ehrlich

Wikipedia

- Doğal immün sistem – **Otoinflamatuvar hastalıklar**
  - PAMP ve DAMP uyarılarının TLR ve NLR gibi reseptörlerle tanınması
    - İnflamatuvar yanıtın kontrol edilememesi sonucu “yan hasar”
- Edinsel immün sistem – **Otoimmün hastalıklar**
  - TCR ve BCR reseptörlerinin her T ve B hücresi için tesadüfi olarak genetik yeniden düzenleme ile belirlenmesi
  - Öz antijenlere yönelik T ve B hücre klonlarının oluşumu
    - Tolerans mekanizmalarında aksamaya bağlı otoimmün hastalıklar

# AUTOINFLAMMATORY



## RARE MONOGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASES

FMF, TRAPS, HIDS, PAPA  
Blau syndrome (uveitis)

## POLYGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASES

Crohn disease, ulcerative colitis  
Degenerative diseases, e.g. osteoarthritis  
Gout/pseudogout/other crystal arthropathies  
Some categories of reactive arthritis and Psoriasis/psoriatic arthritis (no MHC associations)  
Self-limiting inflammatory arthritis including diseases clinically presenting as RA  
Storage diseases/congenital diseases with associated tissue inflammation  
Non-antibody associated vasculitis including giant cell and Takayasu arteritis  
Idiopathic uveitis  
Acne and acneform associated diseases  
Some neurological diseases, e.g. acute disseminated encephalomyelitis  
Erythema nodosum associated disease, including sarcoidosis

## MIXED PATTERN DISEASES with evidence of acquired component (MHC class I associations) and autoinflammatory components

Ankylosing spondylitis  
Reactive arthritis  
Psoriasis/psoriatic arthritis  
Behcet Syndrome  
Uveitis (HLA-B27 associated)

## CLASSIC POLYGENIC AUTOIMMUNE DISEASES (organ-specific and non-specific)

Rheumatoid arthritis  
Autoimmune uveitis (sympathetic ophthalmia)  
Coeliac disease  
Primary biliary cirrhosis  
Autoimmune gastritis/pernicious anaemia  
Autoimmune thyroid disease  
Addison disease  
Pemphigus, pemphigoid, vitiligo  
Myasthenia gravis  
Dermatomyositis, polymyositis, scleroderma  
Goodpasture syndrome  
ANCA associated vasculitis  
Type 1 diabetes  
Sjogren syndrome  
Systemic lupus erythematosus

## RARE MONOGENIC AUTOIMMUNE DISEASES

ALPS, IPEX, APECED

# AUTOIMMUNE

# Öncelikli Araştırma Alanlarımız

---

- Ülkemizde sık görülen, epidemiyolojisi bölgesel farklılıklar gösteren nadir inflamatuvar hastalıklar
  - Monogenik ve kompleks otoinflamatuvar hastalıklar
    - Ailevi Akdeniz Ateşi ve diğer nadir otoinflamatuvar hastalıklar
    - Behçet hastalığı
  
- İstanbul Üniversitesi
  - Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
    - Temel Bilim araştırmaları
  - İstanbul Tıp Fakültesi
    - Klinik araştırmalar ve ilaç çalışmaları

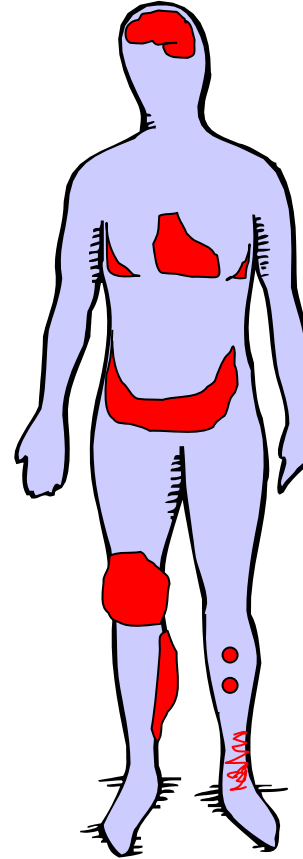
# Ailevi Akdeniz Ateşi

- Tekrarlayan ateş ve inflamasyon atakları
  - 12-72 saat süren ataklar
  - Akut faz yanıtı
  - Atak arasında yakınmasız
  - Çocukluk döneminde başlar
  - Değişen sıklıkta tekrarlar

## Otozomal resesif kalıtım

## Bölgesel / Etnik

- Yahudilerde
- Ermenilerde
- Türklerde
- Araplarda sık

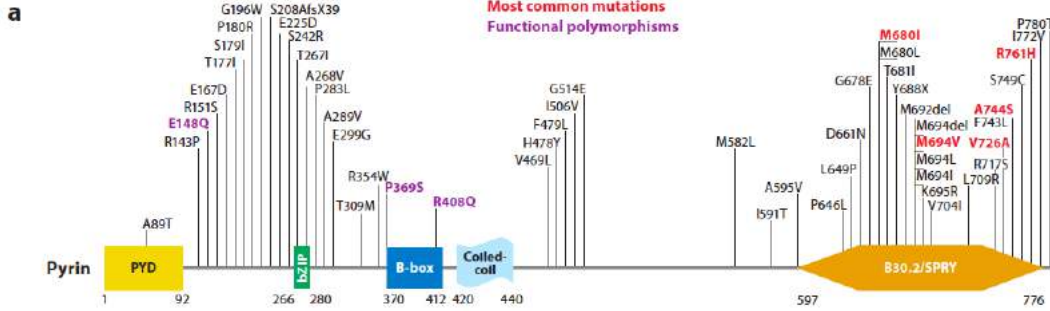


# Otoinflamatuvar Hastalıklar

---

- Otozomal resesif
  - **Ailevi Akdeniz Ateşi**
  - Mevalonat kinaz eksikliği (Hiper-IgD ve periyodik ateş sendromu)
  - IL-1Ra eksikliği (DIRA), IL-36Ra (DITRA), ADA2 (DADA2) eksikliği; ayrıca LPIN2, PSMB8 (JMP/NNS/CANDLE), SLC29A3 (H sendromu), IL10RA, IL10RB mutasyonları ile ilişkili hastalıklar .....
- Otozomal dominan
  - TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)
  - Kriyopirin ile ilişkili periyodik ateş sendromu (CAPS)
    - Muckle-Wells sendromu
    - Ailevi soğuk ürtikeri sendromu (FCAS)
    - Neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık (NOMID veya CINCA)
  - PAPA (piyojenik artrit, piyoderma gangrenosum ve akne) sendromu; Blau sendromu; ayrıca CARD14 (PSORS2), NLRP12 (NAPS12), PLCG2 (APLAID), SH3BP2 (Şerubizm), TMEM173 (SAVI) genlerinde mutasyonlarla ilişkili hastalıklar

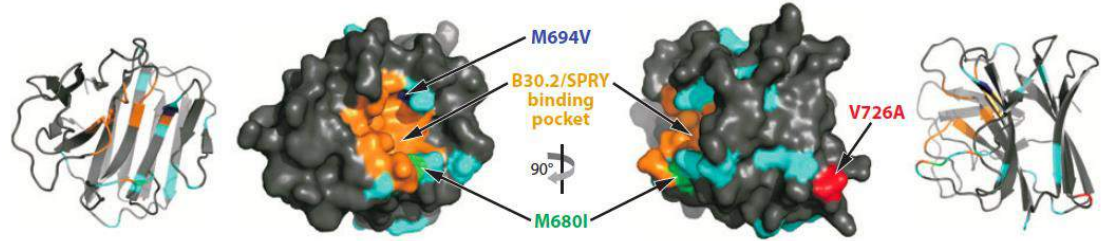
# Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV geni ve Pirin



Annu Rev Immunol 2009; 27: 621-68

**b**

Predicted structure of the pyrim B30.2/SPRY domain



Masters SL, et al. Annu Rev Immunol 2009;27:621-68

## Mutasyonlar ve protein yapısına etkileri

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 56, No. 1, January 2007, pp 345-350  
DOI 10.1002/art.22320  
© 2007, American College of Rheumatology

Association Betwe  
of *MEFV* Mes:  
Peripheral Blood Leucocyt

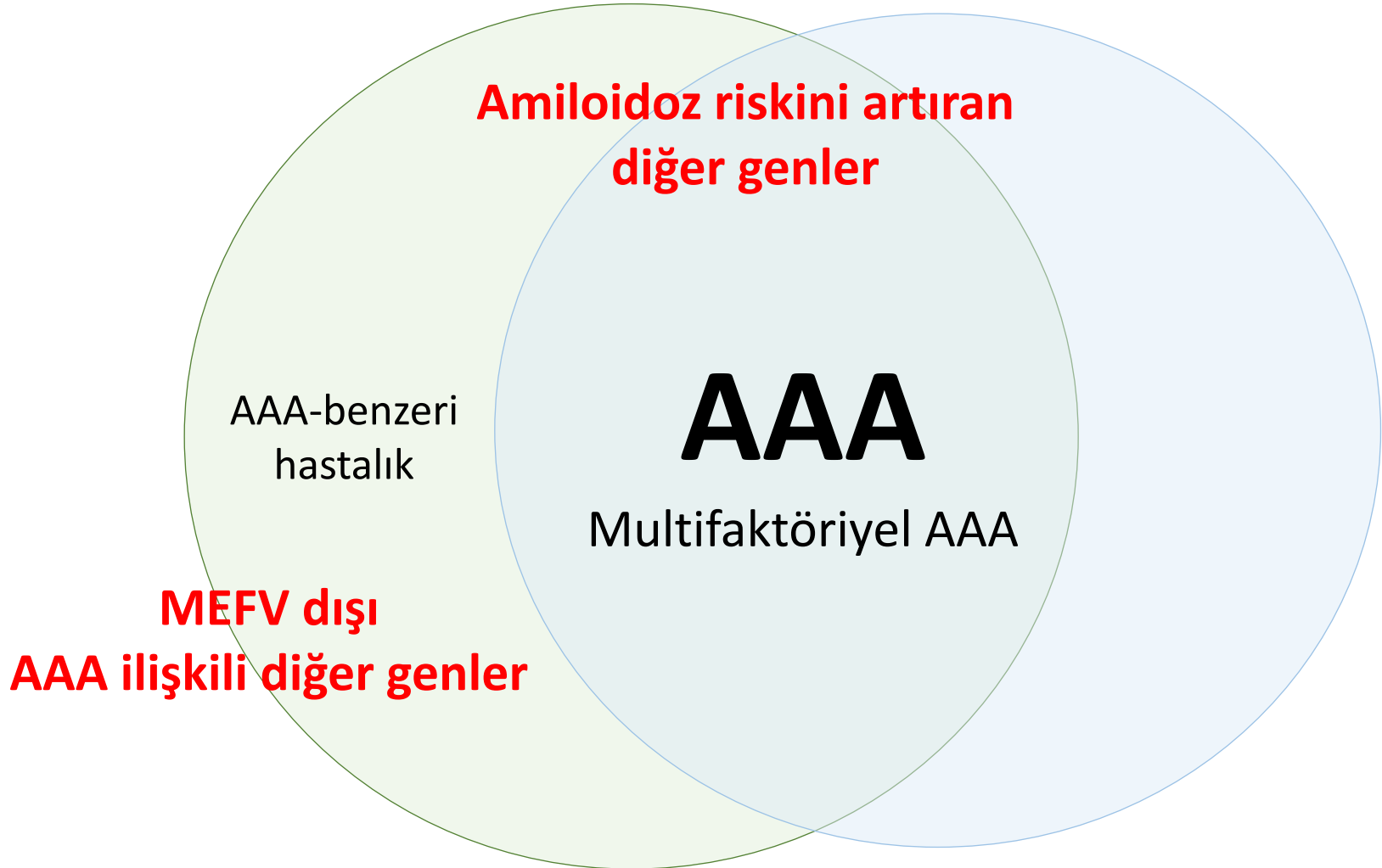
## *MEFV* gene 3'-UTR Alu repeat polymorphisms in patients with familial Mediterranean fever

Duran Üstek,<sup>1</sup> Cumhuri Gökhan Ekmekci,<sup>1</sup> F Burcak Vural,<sup>1</sup> Hakan Yanar,<sup>2</sup> Korhan T

D. Üstek<sup>1</sup>, C. Ekmekçi<sup>1</sup>, B. Oku<sup>1</sup>, F. Coşan<sup>2</sup>, A. Çakiris<sup>1</sup>, N. Abacı<sup>1</sup>, S. Çelik<sup>3</sup>, S. Kamalı<sup>2</sup>, G. Hatemi<sup>3</sup>, Ö. Kasapçopur<sup>4</sup>, H. Özdoğan<sup>3</sup>, A Gül<sup>1,2</sup>

Ailevi Akdeniz Ateşi

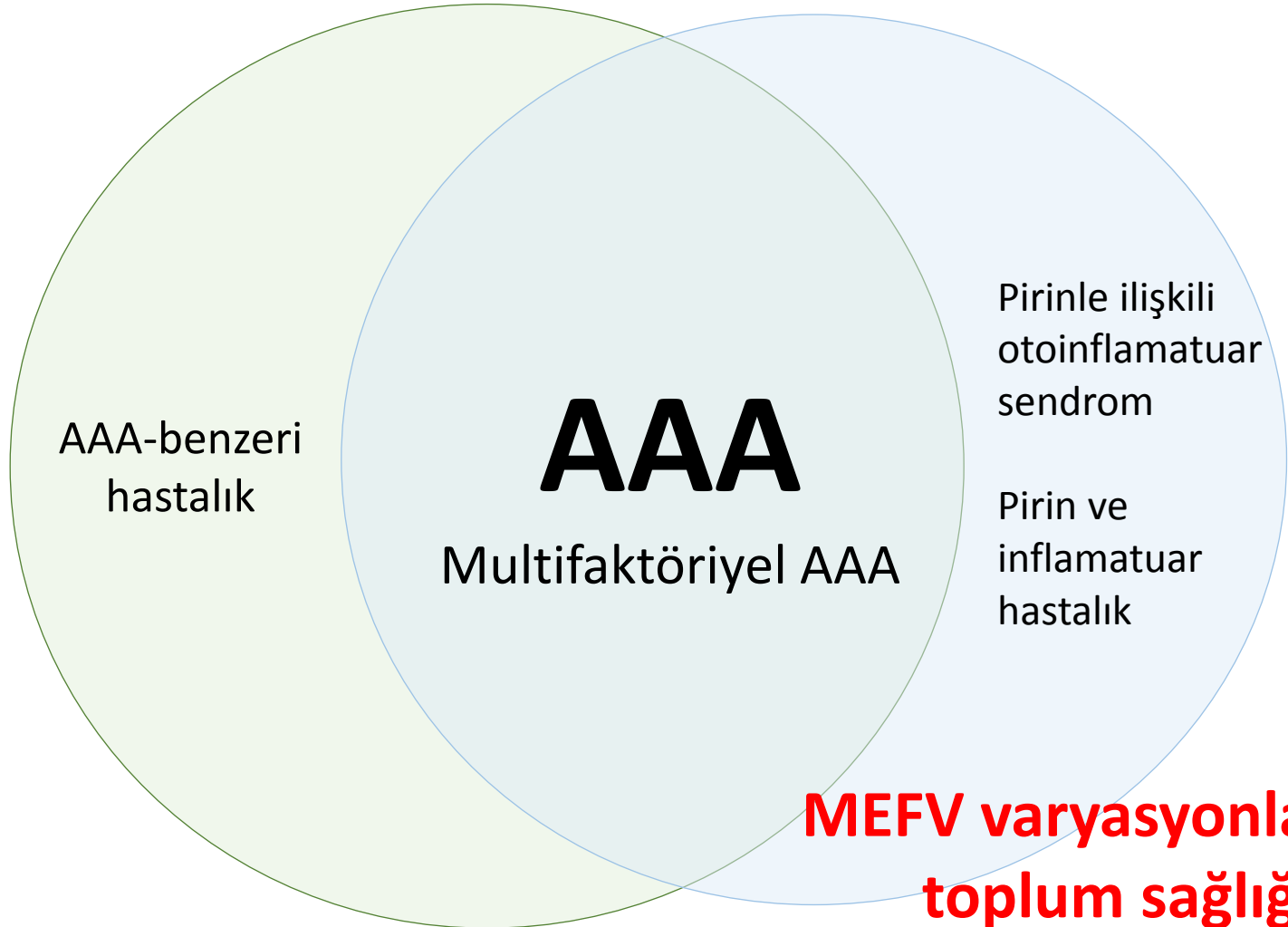
MEFV Varyasyonları





## Ailevi Akdeniz Ateşi

## MEFV Varyasyonları



**MEFV varyasyonları ve toplum sağlığı**

# Monogenik Otoinflamatuvar Hastalıklar

- Ailevi Akdeniz Ateşi dışı monogenik hastalıklar için referans merkezi
  - Genetik tanı
  - Biyobanka
  - Yeni hastalıkların tanımlanması

Gul et al. *Pediatric Rheumatology* 2015, 13(Suppl 1):O25  
<http://www.ped-rheum.com/content/13/S1/O25>



PEDIATRIC  
RHEUMATOLOGY

## ORAL PRESENTATION



### AGBL3 As a Novel Gene Associated with Hereditary Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis and Favorable Response to Rituximab

1266

Ahmet Gül<sup>1</sup>, Neslihan Abacı<sup>2</sup> and Sema Sırma Ekmeçci<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Divisi  
<sup>2</sup>Department of Genetics, Istanbul

nature  
genetics

## Pathological and autoinflammatory lymphedema (AL)

A Gül<sup>1\*</sup>, H Ozdogan<sup>2</sup>, S Ugurlu<sup>2</sup>, O Ka

From 8th International Congress of  
Dresden, Germany, 30 September -

Background:

- Autoinflammatory disorders are associated with seemingly unprovoked attacks of inflammation, mainly resulting from inborn errors of the innate immune system.
- The list of autoinflammatory disorders is growing each year with the definition of new syndromes.
- Urticarial skin lesions are well-known features of autoinflammatory disorders associated with NLRP3 and NLRP2 variants. However hereditary forms of hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) with or without lupus features have been associated with DNAGS1L variants in limited number of Turkish, Arabic and Italian families.
- We herein define the clinical phenotype and treatment response of a patient with HUV (Fig. 1 and Fig. 2) due to a homozygous deleterious variant of a novel gene, *AGBL3* (ATX/CTP binding protein-like 3).



Figure 1. Urticarial skin rash developing on the trunk and lower extremities during attacks

Methods:

- Last year we described a novel gene variant in a patient with autoinflammatory features and HUV, who was negative for DNAGS1L variants.
- Whole exome sequencing of the genomic DNA revealed a deleterious homozygous c.793C>T mutation in *AGBL3* gene, which results in early truncation of the protein (p.Gln265Ter) and deletion of the functional carboxypeptidase domain (Figure 3).
- The *AGBL3* is suggested to catalyze the degradation of polyglutamate side chains, especially in proteins such as tubulins. This variant was not found before in all reported databases including 1000 Genomes Project data. We herein describe the clinical features and treatment responses of the index case.

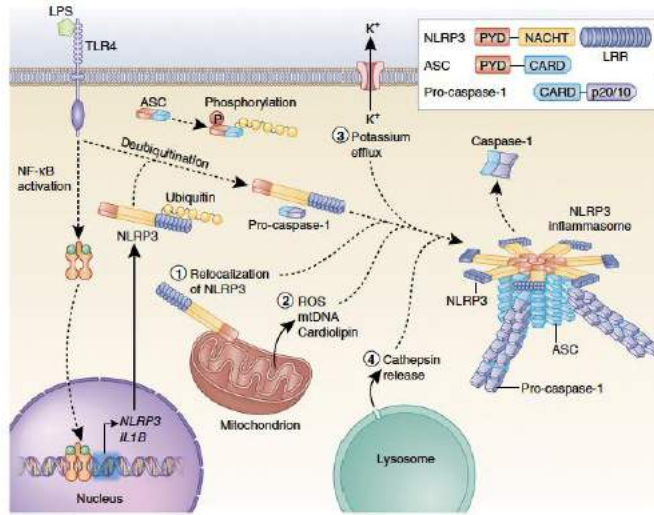
Results / Case

- The index case had cancer.
- He was one urticarial rash and without infection.
- His rash was pigmented.
- His 2-3 day more frequent attacks.
- He had high plasma ritux (5-20 mg/l).
- Last 12 months, rituximab treatment with disease well skin lesions.
- He was the index case, a disease + manifest at adulthood.
- He respond and labra antibodies

## Loss-of-function mutations in *TNFAIP3* leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease

Qing Zhou<sup>1,19</sup>, Hongying Wang<sup>1,19</sup>, Daniella M Schwartz<sup>2</sup>, Monique Stoffels<sup>1</sup>, Yong Hwan Park<sup>1</sup>, Yuan Zhang<sup>3</sup>, Dan Yang<sup>4</sup>, Erkan Demirkaya<sup>5</sup>, Masaki Takeuchi<sup>1</sup>, Wanxia Li Tsai<sup>6</sup>, Jonathan J Lyons<sup>3</sup>, Xiaomin Yu<sup>3</sup>, Claudia Ouyang<sup>7</sup>, Celeste Chen<sup>1</sup>, David T Chin<sup>1</sup>, Kristien Zaal<sup>8</sup>, Settara C Chandrasekharappa<sup>9</sup>, Eric P Hanson<sup>7</sup>, Zhen Yu<sup>4</sup>, James C Mullikin<sup>10</sup>, Sarfaraz A Hasni<sup>11</sup>, Ingrid E Wertz<sup>12</sup>, Amanda K Ombrello<sup>1</sup>, Deborah L Stone<sup>1</sup>, Patrycja Hoffmann<sup>1</sup>, Anne Jones<sup>1</sup>, Beverly K Barham<sup>1</sup>, Helen L Leavis<sup>13</sup>, Annet van Royen-Kerkof<sup>14</sup>, Cailin Sibley<sup>15</sup>, Ezgi D Batu<sup>16</sup>, Ahmet Gül<sup>17</sup>, Richard M Siegel<sup>7</sup>, Manfred Boehm<sup>4</sup>, Joshua D Milner<sup>3</sup>, Seza Ozen<sup>16</sup>, Massimo Gadina<sup>6</sup>, JaeJin Chae<sup>1</sup>, Ronald M Laxer<sup>18</sup>, Daniel L Kastner<sup>1,20</sup> & Ivona Aksentijevich<sup>1,20</sup>

# Otoinflamatuvar Hastalıklar



Debbie Matzeis/Nature Publishing Group

**Kaspaz 1 ve IL-1 biyolojisi**  
Hedefe yönelik yeni ilaçların geliştirilmesi



**TÜBİTAK**

**YÜKSEK TEKNOLOJİ PLATFORMLARI ÇAĞRISI**

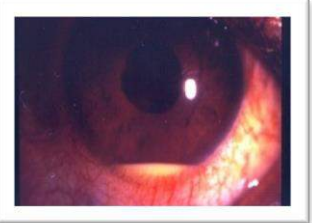
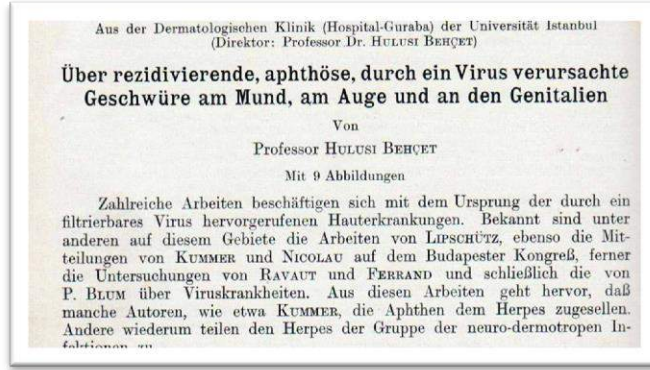
**ARAŞTIRMA PROGRAMI  
BİRİNCİ FAZ BAŞVURU (RAPOR) FORMU  
1004-TBTK-01-2018**

**İnflamazom Aracılı Otoinflamatuvar Hastalıkların Takip ve Tedavisine Yönelik  
Biyogösterge ve İleri Teknoloji Ürünü İlaçların Geliştirilmesi**

# Behçet Hastalığı



*Prof. Dr. Hulusi Behçet*



- Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tanımlanan hastalık tablosu
- Dünyada en sık Türkiye'de görülüyor (4.2/1000)
- İstanbul Üniversitesi bünyesindeki Behçet Hastalığı klinikleri dünyada en geniş ve en iyi tanımlanmış hasta serisine sahip

# Behçet Hastalığı

- Behçet hastalığının klinik özelliklerini tanımlamaya ve tedaviye yönelik çalışmalar
- Behçet hastalığının genetik temellerini aydınlatmaya yönelik olarak NIH/NHGRI'dan Dr. Dan Kastner ile ortak yürütülen immunogenetik çalışmalar

LETTERS Remmers et al. Nat Genet 2010; 42: 698-702

LETTERS Kirino et al. Nat Genet 2013;45:202-7.

Genom MHC with B  
Elaine F Ren  
Julie M Le<sup>1</sup>, I  
Duran Üstek  
Michael B D  
Phaedon Kal  
William E R  
Massimo Ga

Genom suscep between  
Yohei Kirino  
Emire Seyahi  
Atilla Cakar<sup>1</sup>  
Yoonhee Kin  
Daniel L Kas

Tar Me rec  
Yohei Kirino  
Yilmaz Mitsuh  
Hong- and El  
\*Inflam  
20892-11  
School o  
for Expe  
Ophthal  
Istanbul  
Molecul  
Institute  
Skin Dis  
National  
Inherite  
Contrib

Behçet imp cell  
nature genetics  
Michael and Ela  
\*Translati  
20892; <sup>†</sup>Ir  
Internal M  
<sup>‡</sup>Division  
Institute o  
Utrecht, T  
34093, Tu  
Contrib

Dense geno host respon susceptibili  
Masaki Takeuchi<sup>1,2</sup>, N  
Julie Le<sup>1</sup>, Mary Blake<sup>5</sup>  
Yilmaz Ozyazgan<sup>9</sup>, In  
Bahar Sadeghi Abdoll  
Shigeaki Ohno<sup>13</sup>, Atsu  
Daniel L Kastner<sup>1,15</sup> &

LETTERS sMark for updates  
nature genetics  
LETTERS  
nature genetics  
Loss-of-function mutations in *TNFAIP3* leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease  
Qing Zhou<sup>1,19</sup>, Hongying Wang<sup>1,19</sup>, Daniella M Schwartz<sup>2</sup>, Monique Stoffels<sup>1</sup>, Yong Hwan Park<sup>1</sup>, Yuan Zhang<sup>3</sup>, Dan Yang<sup>4</sup>, Erkan Demirkaya<sup>5</sup>, Masaki Takeuchi<sup>1</sup>, Wanxia Li Tsai<sup>6</sup>, Jonathan J Lyons<sup>3</sup>, Xiaomin Yu<sup>3</sup>, Claudia Ouyang<sup>7</sup>, Celeste Chen<sup>1</sup>, David T Chin<sup>1</sup>, Kristien Zaal<sup>8</sup>, Settara C Chandrasekharappa<sup>9</sup>, Eric P Hanson<sup>7</sup>, Zhen Yu<sup>4</sup>, James C Mullikin<sup>10</sup>, Sarfaraz A Hasni<sup>11</sup>, Ingrid E Wertz<sup>12</sup>, Amanda K Ombrello<sup>1</sup>, Deborah L Stone<sup>1</sup>, Patrycja Hoffmann<sup>1</sup>, Anne Jones<sup>1</sup>, Beverly K Barham<sup>1</sup>, Helen L Leavis<sup>13</sup>, Annet van Royen-Kerkof<sup>14</sup>, Cailin Sibley<sup>15</sup>, Ezgi D Batu<sup>16</sup>, Ahmet Gül<sup>17</sup>, Richard M Siegel<sup>7</sup>, Manfred Boehm<sup>4</sup>, Joshua D Milner<sup>3</sup>, Seza Ozen<sup>16</sup>, Massimo Gadina<sup>6</sup>, Jaejin Chae<sup>1</sup>, Ronald M Laxer<sup>18</sup>, Daniel L Kastner<sup>1,20</sup> & Ivona Aksentijevich<sup>1,20</sup>

# Öncelikli Araştırma Alanlarımız

---

- Ülkemizde sık görülen, epidemiyolojisi bölgesel farklılıklar gösteren nadir inflamatuvar hastalıklardan yola çıkarak belirli inflamasyon mekanizmaların ortaya konması ve yeni tedavilerin geliştirilmesi
  - Ülkemize özgü sağlık sorunlarının çözülmesi
  - İskemik kalp hastalığı, inme, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, gut, ...
- İyi tanımlanmış hasta serileri ve biyobanka
  - Tanı, hastalık alt tipleri ve tedavi hedeflerinin belirlenmesi
- Çevrimsel tıp
  - Biyogöstergeler, yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi
    - İnflamasyon yollarını ve tedavi direncini gösteren biyogöstergeler
    - Ülkemiz koşullarında üretilebilecek yenilikçi biyoteknolojik ilaçlar
  - Preklinik ve klinik araştırmalar için referans merkezi olma
    - Hayvan modelleri, toksikoloji, erken faz çalışmalar

- Hastaların tanı ve tedavi süreçleri ile ilgili sorunlar
  - Hekimler arasında nadir hastalıklar konusunda eğitimin yeterli düzeyde olmaması
  - Hasta sevk zincirlerinin yeterli olmaması
  - SGK destekli incelemelerin yetersizliği
  - Araştırma kapsamında yürütülen çalışmalar ile tanı hizmetlerinin örtüşmemesi
  - Tedavilere ulaşma ile ilgili sorunlar

- Nadir hastalıklarla ilgili eğitimin yaygınlaştırılması
- Özelleşmiş merkezlerin kurulması
  - Tanı
  - Tedavi
  - Araştırma
- Araştırma desteklerinin arttırılması
- SGK ve diğer kurumlar için, hızlı ve doğru kararların alınmasını sağlayacak aktif danışma kurullarının oluşturulması