

9. BÖLÜM / CHAPTER 9

İMMÜNOGENETİK VE BİYOENFORMATİK UYGULAMALARININ TIP BİLİŞİMİNE ENTEGRASYONU

INTEGRATION OF IMMUNOGENETIC AND BIOINFORMATICS APPLICATIONS INTO MEDICAL INFORMATICS

Fatma SAVRAN OĞUZ*, **Sedat KARADENİZ****

* Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Kemik İliği Bankası, İstanbul, Türkiye
E-mail: oguzsf@istanbul.edu.tr

**Kadir Has Üniversitesi Biyoenformatik ve Genetik Doktora Programı
Center for Human Genetics and Laboratory Diagnostic, Core Facility, Münih, Almanya
E-mail: stkaradeniz@gmail.com

DOI: 10.26650/B/ET07.2021.003.09

ÖZ

T ve B hücreleri, omurgalılarda adaptif veya edinilmiş bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Bu hücreler, yüzeylerinde bir antijen reseptörü, antijenlerin tanınmasından sorumlu T hücresi reseptörü (TCR) veya B hücresi reseptörü/İmmüoglobulin (Ig) eksprese eder. Büyük doku uyum kompleksi (MHC) proteinleri tüm yüksek omurgalılarda bulunur İnsanlarda bu komplekse insan lökosit antijen (HLA) sistemi adı verilmiştir. MHC sınıf I ve II molekülleri peptit reseptörleri olarak kabul edilebilir ve bu kompleks, T hücresi reseptörü tarafından tanınabilir. MHC molekülleri sadece T hücrelerine peptitler sunmakla kalmaz, aynı zamanda birkaç doğal öldürücü hücre (NK) reseptörü için de ligand olarak görev yaparlar. MHC-I'in birçok hücrede çok fazla ekspresyonu nedeniyle, NK hücreleri bu reseptörlerle etkileşimler yoluyla sağlıklı dokuya karşı sessiz kalır. Yeni tekniklerin sayesinde, diğer yaşam bilimleri gibi immünojenetik, veri açısından zengin bir dönemine girmiştir. Yeni yüksek verimlilikteki veriler, bağışıklık sisteminin karmaşık yapılarını incelememizi sağlar. Bununla birlikte, bunu doğru bir şekilde yapmak, biyoinformatistlerin ve hesaplamalı biyologların immünooglarla yakın işbirliği içinde çalıştığı disiplinler arası bir yaklaşımı gerektirir.

Anahtar Kelimeler: MHC, HLA, immünojenetik, biyoenformatik, immün yanıt

ABSTRACT

T- and B-cells form the part of the adaptive or acquired immune system in vertebrates. These cells express an antigen receptor on their surface—the *T-cell receptor* (TCR) or *B-cell receptor/Immunoglobulin* (Ig)—which is

responsible for the recognition of antigens. Major histocompatibility complex (MHC) are proteins that are found in all higher vertebrates in human beings. This complex is also called the human leucocytes antigen system. MHC class I and II molecules can be considered as peptide receptors, and the complex may be recognized by the T-cell receptor. MHC molecules not only present peptides to T cells but also are ligands for several natural killer cell receptors. Because of the abundant expression of MHC class I in many cells, the natural killer cells remain silent to the healthy tissue via the interactions with these receptors. Because of the introduction of novel techniques, immunogenetics, like other life sciences, is enjoying a very data-rich era and the novel high-throughput data allow us to study complex entities of the immune system. However, a proper study of these entities calls for an interdisciplinary approach in which bioinformaticians and computational biologists work in a close collaboration with immunologists. The correct conduct of these studies along with the interpretation of the results requires an interdisciplinary approach in which bioinformaticians and computational biologists work closely with immunologists.

Keywords: MHC, HLA, immunogenetic, bioinformatic, immune response

1. Majör Histokompatibilite Kompleks (MHC)

Büyük Doku Uyum kompleksi (Majör Histokompatibilite Kompleks – *Major Histocompatibility Complex (MHC)*) birçok omurgalıda bulunan bir gen ailesidir. İnsanlarda “*HLA*” genleri olarak da tanımlanır. *MHC* gen ailesi 6. Kromozom üzerinde birbirine yakın kümelenmiş üç ana alt aileden oluşur. Şekil 1’de gösterildiği gibi, *MHC* sınıf III genleri, *MHC* sınıf I ile sınıf II genleri arasında yer alır. *MHC* sınıf I genleri tarafından kodlanan glikoproteinler tüm çekirdekli somatik hücrelerin yüzeyinde bulunurken, *MHC* sınıf II genleri tarafından kodlanan glikoproteinlerin ekspresyonu büyük ölçüde dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri gibi özel antijen sunan hücrelerle (*ASH*) sınırlıdır. Her ikisinde de peptit bağlayıcı bölgeyi oluşturan ekstrasellüler etki alanları vardır. *MHC* sınıf I molekülleri, intrasellüler kaynaklardan (endojenler) türetilen peptitlerin (antijen), CD8+ sitotoksik T lenfositlere (*CTL*) sunumunu yönetirken, *MHC* sınıf II molekülleri de ekstrasellüler kaynaklardan elde edilen peptitlerin CD4+ yardımcı T hücrelere (Th) sunumunda etkili olmaktadır.

1.1. *MHC* Sınıf I Molekülleri

MHC sınıf I molekülleri bir ağır zincir ve bir hafif zincirin (β 2- mikroglobulin) hücre yüzeyinde nonkovalen bağlanması ile meydana gelir. Ağır zincir, üç globuler alana (alfa 1, 2 ve 3) sahip bir ekstrasellüler bölge, bir transmembran bölge ve bir sitoplazmik kuyruktan oluşur. Klasik *MHC* sınıf I molekülleri oldukça polimorfiktir ve bu polimorfizm esas olarak alfa 1 ve 2 alanlarında bulunur. Ayrıca alfa 1 ve 2 alanları, *MHC* sınıf I molekülünün peptit bağlayıcı oluşunu oluşturur. Alfa 3 alanı ise β 2- mikroglobulin ile bağlantıyı gerçekleştirir. *CTL*’ler yüzeyindeki T-hücre reseptörü (*TCR*), peptid-*MHC* sınıf I kompleksi ile etkileşime girer. Kendini yabancıdan ayırtma yeteneğine sahiptir. *CTL*’ler yabancı peptitlerin *TCR* tarafından tanınması üzerine uyarılır. Uyarılmış *CTL*’ler peptid-işaretli hedef hücrelerde T-hücre

proliferasyonu ve lizilemeye (bozulmasına) sebep olur. Ayrıca *MHC* sınıf I molekülleri *NK* hücre reseptörleri KIR ile de etkileşime girerler, böylece doğal öldürücü (*NK*) hücrelerinin işlevsel fonksiyonlarını kontrol edebilir, bu da kendi bileşenlerine zarar vermesine neden olabilir (örneğin hücre sitotoksitesisi ve aşırı inflamasyon (Kim et al., 2005)). Bu şekilde, *MHC* I molekülleri *NK* hücre bağımlı mekanizma ile self toleransın bozulmasına neden olabilir.

MHC sınıf I molekülleri tüm çekirdekli hücrelerde bulunur. Klasik *HLA-A*, *HLA-B* ve *HLA-C* molekülleri, virüs ile enfekte hücrelerin, tümör hücrelerinin ve transplante allojenik hücrelerin saptanmasında ve ortadan kaldırılmasında, ayrıca *NK* hücre yanıtlarının kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır.

1.1.1. CTL'lerin Sınıf I MHC Kısıtlaması

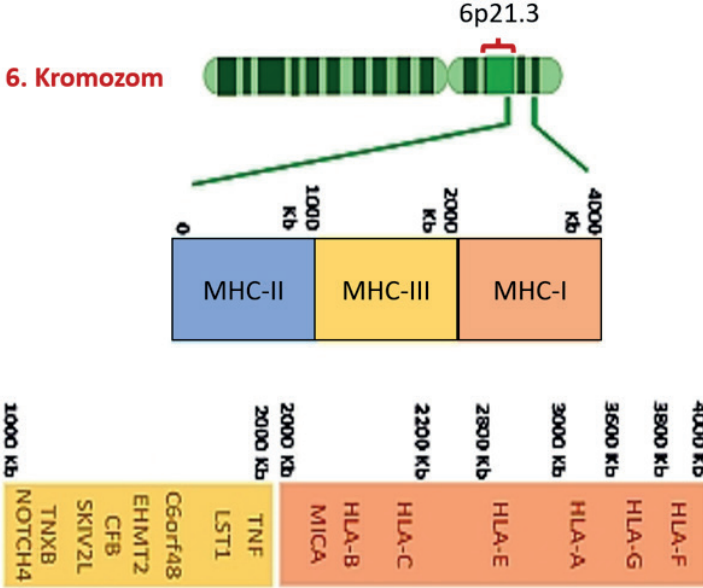
Sınıf I *MHC* molekülleri hem kendi sistemine özgü peptitlere hem de yabancı peptidlere bağlanabilmektedir. Bu nedenle, yüzey *TCR*'leri kendinden ziyade yabancı peptitlerle yüklü yabancı sınıf I *MHC* moleküllerine reaktif ise *CTL*'ler dolaşıma girebilir. Bu reaksiyon, *CTL*'lerin sınıf I *MHC* kısıtlaması olarak bilinir, çünkü sadece kendi sınıf I *MHC* moleküllerinin varlığında ortaya çıkar (Hughes et al., 1998). Sanki, sınıf I *MHC* molekülleri *CTL*'ler ile eş güdümlü olarak işlev görür. Böyle bir durumda iki olasılık ortaya çıkmaktadır (Zinkernagel et al., 1974). İlk olarak, yabancı peptitin duyarlılaştırılması ve böylece hedef hücrenin *CTL*'ler tarafından bağlanması ve lize olmaları için self sınıf I *MHC* uyumluluğu gereklidir. Bu durumda, spesifik *MHC* gen ürünleri ve bunlar arasındaki etkileşimler, kendine özgü olanları yabancından ayırt etme işlevi görebilir. İkincisi, kendi sistemine özgü peptitler yabancı antijenle karşılaşmada değişikliklere uğrar, böylece (uyumlu bir sınıf I *MHC* sistemi mevcut olmadıkça) tanınmaları mümkün olmaz.

1.2. MHC Sınıf II Molekülleri

MHC sınıf II molekülleri (*HLA-DR*, *-DQ* ve *-DP*) farklı A ve B genleri tarafından kodlanan ve DR alfa zinciri hariç her ikisi de polimorfik özellik gösteren, bir alfa (ağır) ve bir beta (hafif) zincirinden meydana gelir. Her iki zincir de iki hücre dışı alandan (sırasıyla alfa1 ve 2, beta 1 ve 2) oluşur. *MHC* sınıf II moleküllerinin antijen bağlanma bölgesini ise alfa1 ve beta 1 alanları oluşturur. Antijen sunumunda, hücre dışı peptitler veya patojenler, fagositoz yolu ile alınarak ve fagosom adı verilen bir vezikül ile birleştirilir. Lizozomlar, diğer maddeleri sindirerek antijenleri ekstrakte etmek için fagosom ile birleşir. *MHC* sınıf II molekülleri antijenleri hücre zarının dış yüzeyine yönlendirir, burada Th hücreleri bağlanmaya ve antijenlerin tanınmasına yardımcı olmaya hazır beklemektedir.

1.3. B Lenfositler

İmmüoglobulinler B hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Yabancı bir antijenin immunoglobulin reseptörlerine - B hücre reseptörlerine bağlanması, bu antijenin reseptör aracılı endositoz ile B hücresi içine alınmasına neden olur. B hücreleri içine aldığı antijeni *MHC* sınıf II molekülleri tarafından sunulmak üzere hazırlar. Peptit-*MHC* II kompleksi, antikor üreten plazma hücrelerinin proliferasyonunu teşvik eden Th hücrelerine bağlanır. Plazma hücreleri tarafından üretilen antikorlar dolaşıma geçer ve eşleşen antijenlerle kompleks oluşturur. Eşleşen antijen-antikor kompleksi parçalanmaya elverişli hale gelir. Bu şekilde, *MHC* sınıf I ve sınıf II molekülleri, hücre aracılı ve antikor aracılı bağışıklık tepkilerinin oluşmasında oldukça önemli yer tutar.



Şekil 1. İnsan Majör Histokompatibilite Kompleksinin (*MHC*) Genetik Mimarisi

1.4. İnsan *MHC* Genetik Mimarisi

Şekil 1’de üç ana *MHC* geni sınıfı gösterilmektedir. İnsan genomunun yaklaşık % 0.1’ini kaplayan (Matzaraki et al., 2017), *MHC*, insan genomundaki gen yoğunluğu en yüksek bölgelerden biridir. İnsanlardan şimdiye kadar 224 *MHC* lokusu izole edilmiştir, bunların %20 -30’u (Christiansen et al., 2010) doğal ve adaptif immün yanıtlarda bilinen veya putatif bir fonksiyonla ilişkilendirilir (Matzaraki et al, 2017), geri kalanı ise büyüme, gelişme, çiftleşme,

üreme, koku ve koku almanın arabulucusu olarak hareket eder (Penn et al., 2005). Bu, *MHC*'nin evrimin bağlamsal olarak farklı yönleri üzerinde etkili olduğu anlamına gelmektedir. Memeli genomunda olduğu gibi, omurgasız canlıların genomlarında da adaptif bağışıklık sistemi ile ilgili bazı *MHC* genleri mevcuttur. Bu adaptif bağışıklık sisteminin kökeninin en az 400 milyon yıl öncesine dayandığını göstermektedir (Consortium, 1998).

1.5. *MHC* Polimorfizmlerinin Evrimi ve Seçimi

MHC sınıf I ve sınıf II genleri memelilerde en polimorfik genler olarak bilinmektedir. Ancak, aynı popülasyonda incelenen diğer lokuslar ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir polimorfizm düzeyi sergileyen spesifik lokuslar olduğu görülmektedir (Klein, 2007). *MHC* polimorfizmleri tarafından sağlanan faydalı varyasyonlar ile ilgili olarak doğal seleksiyonla artışlarını uygun kılan farklı hipotezler bulunmaktadır. Örneğin, bağışıklık bağlamında, aşırı egemenlik hipotezi, sıra dışı polimorfizmler olarak adlandırılan belirli *MHC* polimorfizmleri için heterozigot olan bireylerin, *MHC* fonksiyonunun tipler açısından daha güçlü olduğu homozigot bireylere göre bir avantajı olacağını belirtir. Bu durum daha fazla peptit türüne bağlanabilecekleri ve tanıyabilecekleri peptitlerin, daha geniş bir patojen yelpazesine karşı koruma sağlayacağı anlamına gelecektir. Bu heterozigot avantaj veya aşırı hakimiyet seçimi olarak bilinir (Hughes et al., 1998; Garrigan et al., 2003; Edwards et al., 1998; Sommer, 2005; Piertney, 2006.)

1.6. *MHC* Genlerinin Haritalamada Karşılaşılan Zorluklar

MHC lokuslarının haritasının çıkarılması aşağıdaki nedenlerden dolayı zordur:

1. *MHC*'den ekstrakte edilebilen birçok dizi ve yapısal varyasyon vardır.
2. Farklı lokuslar arasında immünojenetik verilerin analizinin doğruluğunu etkileyebilecek güçlü bağlantı dengesizliği vardır.
3. *MHC* lokuslarında ilave olmayan etkiler ve ayrıca *MHC* ve diğer genler arasında total genomik varyansı etkileyebilen epistatik etkileşimler vardır (Matzaraki, 2017).

MHC'nin dizilenmesi ve potansiyel kopya-sayısı varyasyonu (*CNV*) ve tek nükleotit polimorfizmi (*SNP* -) bölgelerinin keşfi için farklı yaklaşımlar geliştirilmiştir (Christiansen et al., 2012). Sanger sekanslama, yeni nesil DNA sekanslama teknolojileri ile birlikte *SNP*'leri saptamak, özelliklerini tanımlamak ve haplotip fazlaması konusunda bilgi elde etmek için kullanılabilir.

Serolojik teknikler ve katı faz immünoanalizleri uygun bir çözünürlükle *HLA* tiplemesi sunar. (Bontadini, 2012). Bununla birlikte, yaklaşık bir asırlık çabaya rağmen, kök hücre,

kordon kanı ve böbrek naklinde donör ve alıcıyı eşleştirmek için kullanılan *HLA* (sınıf I ve II) tiplerinin biyoinformatistler için zor olabileceğini belirtmek gerekir. Bu nedenle bazı durumlarda, *HLA* tiplerindeki belirsizlikleri gidermek için harici yeterlilik testi (*EPT*, *external proficiency test*) yapılır. *American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI)* Geçici Komitesi'nin bir raporuna göre, tüm belirsiz sonuçların çözülmesine gerek yoktur (Cano et al., 2007). Komite, klinik karar alma sırasında birden fazla olası *HLA* genotipi varsa, o zaman sadece ortak ve iyi belgelenmiş (*CWD*) *HLA* listesine başvurmamız gerektiğini önerir. Her *HLA* lokusu için, (örneğin, *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DRB3/4/5*, *HLA-DQA1* ve *HLA-DPB1*) *CWD* alelleri toplam alellerin yaklaşık %27-47'sini oluşturur.

2. İmmün Yanıt

İmmün sistemin birincil görevleri herhangi bir potansiyel infekte edici yabancı materyali tanımak ve birden çok efektör mekanizma yoluyla yanıt vererek yabancı materyali inaktif hale getirmektir. ASH olarak görev yapan hücre tipleri dendritik hücreler, monositler, makrofajlar, B lenfositleri ve immün regülatör süreçlere katılan diğer hücrelerdir. İmmün yanıtın oluşumunda ilk basamak, kendi-*MHC* moleküllerince sunulan yabancı peptidin yardımcı T hücrelerince ($CD4^+$ T hücreleri) tanınmasıdır. Hücrelerin birbiriyle teması üzerine *TCR*, yabancı peptid ve ASH üzerinde yer alan *MHC* molekülünden oluşan trimoleküler bir kompleks meydana gelir. T hücreleri ve ASH arasındaki etkileşim; T hücreleri üzerinde yer alan *CD4*, *CD8*, *CD28*, *CD11a/CD18*, ve ASH üzerinde yer alan *B7*, *CD40* ile sağlanır. Bu etkileşime T hücre yüzeyinde yer alan lökosit fonksiyonu ile bağlantılı antijen (*LFA-1*) ve ASH yüzeyinde yer alan intersellüler adhezyon molekülü (*ICAM-1*) de önemli destek sağlar. Hücre yüzey reseptörleri ve sitokinler gibi immün modülatör molekülleri kodlayan genler uyarılır ve aktif ürünler vermek üzere protein sentezi gerçekleşir. Aktivasyonun erken evrelerinde yanıtlayıcı T hücrelerinin klonal genişlemesi ile sonuçlanan, interlökin 2 (*IL-2*) ve interferon-g (*IFN-g*) sitokinleri üretilir. Makrofajlar ve B hücreleri de ek sitokinler ve kemokinler ile uyarılır ve B hücrelerinin yanıtı genişletilerek olgun antikor oluşturan plazma hücrelerine dönüşmeleri sağlanır. İmmün yanıtın hem hücresel hem de hümorale kolları, nakledilen bir organın yabancı *HLA* antijenleri ile ilişki halindedir (Abbas et al, 2007).

Transplant sonrası, spesifik alloreaktif T hücrelerinin klonlarının allo tanıma ve aktivasyonu, akut rejeksiyon, greft fonksiyonlarında aksamaya ve kronik rejeksiyona ve son olarak greft kaybına sebep olabilir. Transplantasyonun bir sonucu olarak, aktive edilmiş yardımcı T hücreleri B hücreleri ile etkileşime geçebilirler ve onları spesifik donör *HLA* antijenlerine yönelik alloantikor üretmeleri için stimüle ederler. Transplantasyon sonrası bu tip alloanti-

korlar saptanması hücreyel red yanıtının bir işaretidir. Transplantasyonun oluşturduğu uyarıya ek olarak *HLA* antijenlerine karşı immün yanıtlar, lökosit içeren kan transfüzyonu ile gelen *HLA* alloantijenlerine maruz kalma ve hamilelik gibi durumlarda oluşur. Birden fazla transfüzyon alan hastalar ve bazı multipar kadınlar *HLA* antijenlerine bağışıklık kazanabilirler ve antikorlar ile spesifik *HLA* antijenleriyle etkileşime giren aktif T hücre klonları üretirler (Hughes et al., 1998)

3. Hesaplanmış Panel Reaktif Antikor (*cPRA*) Nedir?

Panel Reaktif Antikor (PRA) testi, organ nakli yapılacak olan hastanın (alıcının) hangi lökosit antijenlerine karşı antikor oluşturup oluşturmadığının ve oluşan antikorların nicel ve nitel olarak sınıflandırılması ve *PRA* pozitiflik oranının belirlenmesi amacıyla yapılan bir testtir. Fakat şu anda kullanılmakta olan yöntemler ile *PRA* pozitiflik oranı, panel içinde bulunan antijen gruplarının sayısına ve paneldeki toplam antijen sayısına göre tespit edilmektedir. Bu test, ister antijen gruplarına göre isterse de tek tek belirli sayıdaki antijenlere göre olsun *PRA* pozitiflik oranı hesaplanırken her zaman panelde bulunan toplam antijen sayısı kullanılarak hesaplanmaktadır. Oysa panel içinde bulunan antijen miktarları toplumsal antijen profilini belirlemediği için hiçbir zaman gerçekçi bir *PRA* pozitiflik oranı elde edilememiş olur.

Organ nakli bekleyen hastalar, bekleme listesine alınırken bu gerçekçi olmayan *PRA* pozitifliğine göre sıralandığında da donör (verici) seçiminde zorluklarla karşılaşılması kaçınılmazdır. Bu düşünce ile yola çıkılarak toplumsal antijen profili ve antijen frekansları hesaplanabilmekte ve bu hesaplama yöntemi ile daha gerçekçi bir hesaplanmış *PRA* (*cPRA*) pozitiflik oranı elde edilebilmektedir.

Böylece, *cPRA* pozitiflik oranı ile organ nakli bekleme listesindeki pozitif antikorlu bulunan hastalara uygun verici seçilmesi daha gerçekçi kriterlere göre yapılabilecektir. Bu hesaplama yöntemi ulusal bir bilgisayar uygulaması olarak hizmete alınabilir olduğunda ve hem organ nakli ünitelerinin hem de doku tiplene laboratuvarlarının kullanımına sunulduğunda hastanın (alıcının) *PRA* pozitiflik oranı daha doğru belirlenebilecektir (Karadeniz, 2017).

4. İmmünojenetik ve Kalıtsal Multifaktöriyel Hastalıklar Riski

4.1. *HLA* Lokusu

MHC gen bölgesinin dizilenmesi *MHC* Dizileme Konsorsiyumu tarafından 1999 yılında tamamlanmıştır. *MHC* Haplotip Projesi, Sanger Enstitüsü tarafından 2000-2006 yılları arasında gerçekleştirilmiş olup, *HLA* bağlantılı tüm hastalıkların ilişkilendirme çalışmaları için bir çerçeve ve kaynak oluşturmak üzere sekiz farklı *HLA*-homozigot haplotipin genomik sekans

açıklamaları sağlanmıştır. *HLA* gen dizilimi tek başına, *HLA* lokusunun genetik yapısının tam olarak anlaşılması için yeterli değildir. *HLA* genlerinin ekspresyon seviyeleri hastalıkların patogeneğinde önemli rollere sahip olabilir; Böylece, eksonların dışında yer alan düzenleyici tek nükleotid varyantlarının (*SNV*) insersiyon ve delesyonlarının (Indels) saptanması gereklidir. Fonksiyonel düzenleyici bölgeler de dahil olmak üzere *HLA* genlerinin faz tanımlamalı tam dizilimi gerçekleştirilirse, hastalık riskleri ve ilaçların yan etkileri ile ilişkili yeni aleller elde edilebilir ve biyolojik süreçleri etkileyen genlerin ekspresyon seviyeleri açıklanabilir.

Bu nedenle, *HLA* dizilemesi ve haplotip tayininin tamamlanması için spesifik bir analitik prosedür geliştirilmesi çalışmaları Yeni Nesil Dizileme teknolojilerinin *HLA* tiplemesinde kullanımını sağlamıştır (Oğuz, 2019).

Genetik çalışmalar, *HLA* lokuslarının aşağıdaki hastalıklar ile ilişkisi için pek çok kanıt sağlamıştır (Messemaker et al., 2015; Büyüköztürk et al., 2018; Yarman et al., 2007; Oguz et al., 2004; Blackwell et al., 2009; Chen et al., 2003; Lin et al., 2003; Lin et al., 2003)

1. Otoimmün ve enflamatuar hastalıklar: Akut ön üveit, alopesi areata, astım, atopik dermatit, egzama, romatoid artrit, behçet hastalığı, çölyak hastalığı, kollajen kolit, polianjitis granülomatoz (Wegener granülomatoz), ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus, vaskülit, tip 1 diyabet, crohn hastalığı, ülseratif kolit, dermatomyozit ve graves hastalığı (Messemaker et al., 2015; Büyüköztürk et al., 2018; Yarman et al., 2007; Oguz et al., 2004)

2. Enfeksiyonlar: Önceki çalışmalarda, *HLA* ve HLA dışı lokuslarının çoğu, enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtlarının genetik bileşenleri veya aşılama ve kalıcı antikor gelişimi ile yakından ilişkili bulunmuştur. Son yıllarda *HLA* sisteminin bulaşıcı hastalıkların etiyoloji ve otoimmün bozukluklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Araştırmacılar spesifik *HLA* alellerinin, insan immün yetmezlik virüsü tip 1, insan T hücreli lösemi virüsü tip 1, hepatit C virüsü ve *SARS-CoV* gibi viral enfeksiyonların orataya çıkışı ve bazı allelerin bu hastalıklara yatkınlık oluşturduğunu göstermişlerdir (Blackwell et al., 2009; Chen et al., 2003; Lin et al., 2003; Lin et al., 2003)

3. Olumsuz ilaç reaksiyonları: Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz (karbamazepin), agranülositoz (klozapin), pankreatit (tiyopürin) ve karaciğer hasarı (terbinafin, fenofibrat, tiklopidin ve pazopanib) (Büyüköztürk et al., 2018)

4. Aşılarla yanıt: Hepatit B

4.2. *HLA* Dışı Lokus

Genel olarak, *HLA* olmayan genler üzerindeki lokuslar, en çok bu üç gende tanımlanmış olan çeşitli otoimmün ve enflamatuar bozukluklara genetik yakınlıkla ilişkilidir: sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen 4 (CTLA4), protein tirozin fosfataz (PTPN22) ve tümör nekroz faktörü- α (*TNF*). Özellikle, *HLA* uyumlu kardeş donörden hematopoietik kök hücre nakli (*SCT*) olan hastalarda akut graft versus-host hastalığı (*GVHD*) gelişebilir. Bu, *HLA* dışı bileşenlerin, kök hücre transplantasyonu planlanan hastalarda özel dikkat gerektiren immünojenetik profil yapımında rol oynadığını gösterir (Spierings et al., 2013).

4.3. İmmünojenetik ve İmmün Bozukluklar Spektrumu

Toll-like receptors (*TLR*'ler) ve nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (*NLR*'ler) ve sinyal transdüksiyon molekülleri, örneğin interlökin-1 reseptörü ile ilişkili kinaz 4 (*IRAK4*) dahil olmak üzere, patern tanıma reseptörleri (*PRR*'ler), doğal immün yanıt sisteminde moleküler paternlerin tanınmasını ve dolayısıyla yabancı antijenlere karşı ilk savunma hattını oluşturur. Bu sistemin anormal derecede düşük aktivitesi, bireyleri enfekte olmaya yatkın hale getiren yabancı ajanların tespit edilmesine neden olurken, bu sistemin istenmeyen etkisi ise otoimmün durumlarda görülen kendi bileşenlerine reaktivite göstermesidir. Bu şekilde, herhangi bir şey bağışıklık sisteminin, örneğin genetik faktörlerin düzgün işleyişini engelliyorsa, büyük olasılıkla vücudun otoimmün ve bulaşıcı hastalıklara eğilimli olması muhtemeldir.

İmmünojenetik, immün bozukluk spektrumunun iki ucu olan otoimmün bozukluklar ve enfeksiyonlara vurgu yaparak yukarıda belirtilen tüm kategoriler için *HLA* ve *HLA* dışı etkileri kapsamayı amaçlamaktadır.

4.4. İmmünojenetik ve İmmünoSenescence

İmmünoSenescence, yaşla birlikte bağışıklık düşüşünü ifade eder, bu da yaşlılarda enfeksiyon riskine ve ilişkili morbidite ve mortaliteye neden olur. Son kırk yılda, immünoSenescence genetikçilerden büyük ilgi görmekle beraber, heterojen metodoloji nedeniyle, bulgular hala tüm yaşlı insanlara genelleştirilememektedir. *HLA* genlerine ek olarak, adaptif ve doğal bağışıklık ile ilgili *HLA* dışı genlerin de, insan ömrünün immünojenetik ağına katkıda bulunduğu görülmektedir (Naumova et al., 2011; Naumova et al., 2007; Naumova et al., 2013).

4.5. Atopik Hastalıkların İmmünojenetik Özellikleri

Çocukları etkileyen en yaygın kronik hastalıklar astım, alerjik rinit ve atopik dermatit. Eşzamanlı atopik dermatit ile güçlü ilişkisi nedeniyle hem astım hem de alerjik rinit bir tür

atopik hastalık olarak tanımlanabilir. Bu şekilde atopi, astım, alerjik rinit, gıda alerjisi ve ürtiker gibi bir grup hastalığı tanımlayan bir şemsiye terim olarak kullanılabilir. Atopi, Th2 sitokinlerinin IgE+ bellek B hücreleri ve plazma hücreleri tarafından IgE üretimini teşvik ettiği Th2 aracılı bir sürecin sonucu olarak kabul edilir.

Genom taramaları, genel olarak, atopik hastalıkların büyük ölçüde kalıtsal olduğunu (% 60) ve atopi ve diğer otoimmün hastalıklar için paylaşılan genlerin, *MHC* geninin bulunduğu 6 numaralı kromozomun kısa kolunda olduğunu gösterir. Ek olarak, alerjik yanıtların başlaması ve ilerlemesi için merkezi olan doğal bağışıklık reseptörlerini ve sitokinleri kodlayan genler, immünogenetik atopi ağına katkıda bulunur.

4.6. Aşılama ve Adversomik: İmmünogenetik ve Aşılamaya Yanıt

Aşılarla karşı bağışıklık tepkileri kişiden kişiye değişir. Aşılamanın ana amacı, bu varyasyonun önemli bir bölümünü açıklayabilen genlerle uğraşmaktır. Tarafsız genom ilişkilendirme (*GWAS*) çalışmaları ile genetik varyasyonların, çoklu viral ve bakteriyel aşılarla adaptif (humoral ve hücresel) aşı kaynaklı bağışıklık tepkileri üzerindeki etkileri rapor edilmiştir. *GWAS* immünogenetik ve farmakogenetik çalışmaları, hepatit C (Fitzmaurice et al., 2014), *Mycobacterium leprae* (Jarduli et al., 2013), *HIV*, kızamık gibi insanlarda hastalığa neden olan patojenlere karşı bağışıklık tepkileri ile ilişkili *HLA*, *KIR*, *MICA* ve *BTN* genlerindeki polimorfizmleri tanımlamıştır (Ali et al., 2012; Martin et al., 2015; Davila et al., 2010; Pan et al., 2014).

Örneğin, çalışmalar hepatit B yüzey antijenine (HBsAg), kızamık virüsü, kabakulak virüsü ve kızamıkçık virüsüne karşı antikor tepkisindeki varyasyonu yaklaşık %60, %88, %38 ve % 45 oranında kalıtsal olarak tahmin eder. Genel olarak, sitokinleri, hücre yüzeyi reseptörlerini ve TLR'leri kodlayan *HLA* ve *HLA* dışı genler, aşılarla, örn., HBV, çiçek hastalığı, *MMR* (Measles, Mumps, Rubella) ve mevsimsel influenzaya karşı bağışıklık tepkilerini etkiler. Ayrıca, genetik faktörlerin aşı güvenliği ve advers olayların belirlenmesinde rol oynadığına dair kanıtlar vardır ve sonuç olarak, adversomiklerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (Poland et al., 2009; Whitaker et al., 2015).

Adversomikler aşılamaya immün yanıtları, olumsuz reaksiyonları tahmin etmek, karakterize etmek için aşılamada kullanılanlar gibi araçları kullanır . Bu çalışmalar immün yanıt ve advers reaksiyonların aşı dozunun yaş, cinsiyet, ırk, genotipe bağlı değişiklik gösterdiğini özellikle kadınlarda aşya karşı immün yanıt ve yan etkilerin erkeklere göre daha fazla olduğunu göstermiştir (Engler et al., 2008; Klein et al., 2012).

Genel olarak, aşılar ve adversomikler, immünogenetik bilgileri kullanarak aşı etkinliği ve güvenliğinin öngörülmesini kolaylaştırır ve bu kendi başına daha etkili aşuların geliştirilmesine yardımcı olur. Bu şekilde, immünogenetik, genetik mutasyonların bağışıklık sisteminin fonksiyonel olarak kusurlu olmasına neden olduğu durumları ve onlara karşı güvenli çözüm yollarını belirtmeyi amaçlamaktadır.

5. Biyoformatik ve Uygulamaları

Tüm dünyada, farklı ülkelerde pek çok laboratuvarında yapılan çalışmalar sonucu çok büyük sayıda genomik bilgi elde edilmiştir. Bilimin bu hızlı ilerleyişi insanlar üzerine önemli bir bilgi yükü getirmiştir. Elde edilen bilgilerin bir araya getirilip, hızlı, güvenilir ve kolay erişilebilir bir ortamda saklanması gerekmektedir.

Biyoformatik terimi, Paulien Hogeweg ve Ben Hesper tarafından “Biyotik sistemlerde bilişimsel süreçlerin incelenmesi” ni tanımlamak için oluşturuldu ve ilk biyolojik dizi verilerinin paylaşılmaya başlanması ile kullanıma girdi. Günümüzde biyoformatik, lineer sekansların veya üç boyutlu yapıların karşılaştırılmasında kullanılan klasik yöntemlere ek olarak, modelleme ve görüntü analizinin yanı sıra çok daha geniş bir disiplin olarak kabul edilmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Biyoformatik Uygulamaları

Biyoenformatik uygulamalı bir bilimdir. Modern moleküler biyoloji, tıbbi biyoloji ve genetik bilgi arşivlerinden yararlanılarak geliştirilmiş bilgisayar programları kullanılarak sonuçlar çıkarılmakta ve bu sayede önemli tahminler yapılmaktadır. The National Center of Biotechnology Information (*NCBI*), biyoinformatiği; “yaşam bilimleri (Biyoloji, Tıp, Biyokimya), bilişim teori ve teknolojileri ile matematik ve istatistiğe dayalı interdisipliner bir bilim dalıdır” şeklinde tanımlamıştır.

Bu şekilde biyolojik bilgilerin yaratılması ve saklanması için veri tabanlarının oluşturulması ve biyolojik verilerin analizi yoluyla yeni biyolojik yolları keşfetmektir. Günümüzde bilginin depolanması için kullanılan ve etkili erişime olanak sağlayan en geçerli yol veri tabanı programlarıdır.

Biyoinformatiğin ortaya çıkması ile protein dizilim çalışmalarından elde edilen veriler için bir veri bankası oluşturulmuş ve tüm dünyada protein dizilimi üzerine çalışan bilim adamlarının elde ettikleri verileri bu veri bankasına aktarabilmelerine olanak sağlanmıştır. Veri bankasının oluşturulmasından sonra verilerde olağanüstü bir artış görülmüştür. Mevcut veriler 1986’da 3939 iken, 1999’da 80.000’e çıkmış ve 2004 yılında kayıtlara göre yaklaşık 160.000 veriye ulaşmıştır. Her geçen gün artış göstermekte olup günümüzde yaklaşık 300.000 dolayındadır. Protein dizilim çalışmaları sonucu elde edilen verilerin veri bankalarına kaydı ile ortaya çıkan veri patlaması biyoinformatiğin gelişimine de önemli katkı sağlamıştır.

Biyoenformatik bu verileri hızlı bir şekilde değerlendirecek yeni algoritmalara dayalı yazılımların oluşturulmasını sağlamaktadır. Elde edilmiş olan veriler üzerinden işlem yaptığından laboratuvar çalışmalarına kıyasla önemli bir maliyete neden olmamaktadır. Bununla birlikte az maliyetli olmasının yanında önemli getirisi de olabilecektir.

Günümüzde biyoenformatikte bir bilim problemini ele almak için genel işlem akışı şöyledir.

- 1) Islak laboratuvarlar deneyleri tasarlar ve örnekleri hazırlar.
- 2) Büyük miktarda biyolojik veri üretilir.
- 3) Mevcut (veya yeni) hesaplama ve istatistiksel yöntemler uygulanır (veya geliştirilir).
- 4) Veri analizi sonuçları ayrıca ıslak laboratuvar testi ile doğrulanır.

Gerekirse, 1–4 prosedürü daha ayrıntılı olarak tekrarlanır.

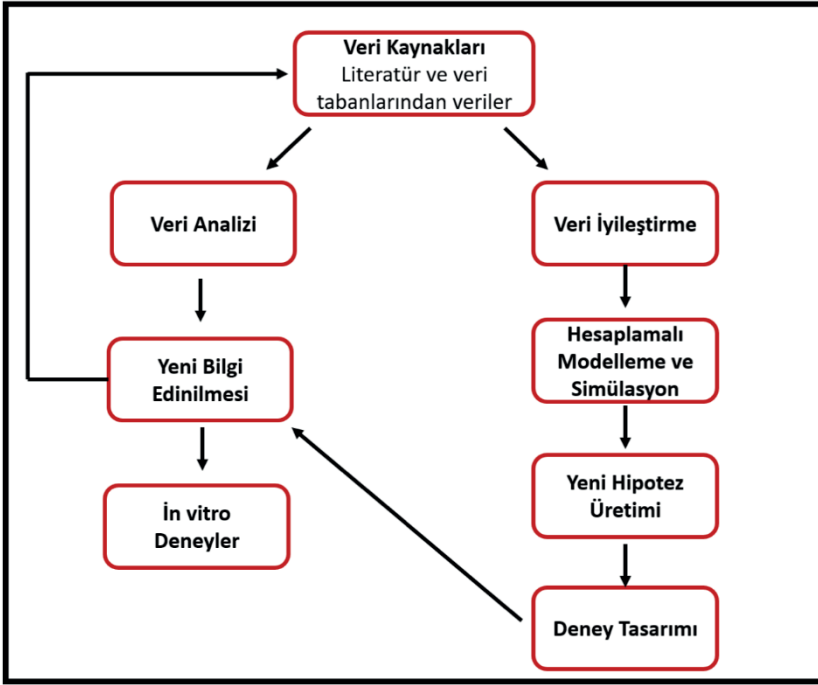
Bununla birlikte, biyoenformatik çalışmalar genellikle iki taraflı bir sorunu yansıtır:

I. Bilgisayar bilimi ve diğer ilgili alanlarındaki araştırmacılar, biyoinformatiği, karmaşık moleküllere kesin çözümlerin sağlanamaması nedeniyle teorilerinin ve yöntemlerinin belirli bir uygulaması olarak görürler.

II. Biyologlar ise ıslak laboratuvar testlerine odaklanırlar, böylece biyoinformatiği, deneylerinden üretilen biyolojik verileri analiz etmek için bir araç olarak görürler.

Bağışıklık sisteminin karmaşıklığı, hiyerarşik ve kombinatorial özelliklerinden kaynaklanır. Böylece bağışıklık sistemleriyle ilgili çok miktarda veri üretilmektedir. İmmünolojik araştırmaların bu karmaşıklıkla başa çıkması gerekmektedir. İmmünologlar oldukça uzun bir süredir yüksek verimli deneysel teknikler kullanmaktadırlar ki bu da çok miktarda işlevsel, klinik ve epidemiyolojik veri üretmiştir. Bu nedenle, bu verileri saklamak ve analiz etmek için yeni hesaplama yaklaşımlarının geliştirilmesi gerekmektedir. Bu immünoinformatik adı verilen yeni bir alanın ortaya çıkmasına neden olur. İmmünogenomik, immünoproteomik, epitop tahmini ve siliko aşılama, hesaplamalı immünolojik araştırmaların farklı alanları vardır. Son zamanlarda, bir bağışıklık sistemi ağının dinamik davranışının özelliklerini araştırmak için sistem biyolojisi yaklaşımları uygulanmaktadır (Gardy et al., 2009). Sistem biyolojisi, potansiyel B ve T hücresi epitoplarının haritalanması için algoritmaların çalışmasını ve tasarımını içerir. Bunlar ayrıca yeni aşıların geliştirilmesi için potansiyel bağlanma alanlarının keşfedilmesine yol açabilir. Bu metodoloji “ters aşılama” olarak adlandırılmaktadır (Davies et al., 2007). Oldukça avantajlıdır, çünkü geleneksel yöntemlerin patojeni yetiştirme ve daha sonra antijenik proteinlerini çıkarması gerekir.

Bağışıklık yanıtlarında yer alan tüm gen ve proteinlere “immünom” adı verilir ve bağışıklık hücreleri dışındaki hücre tiplerinde eksprese edilen genleri ve proteinleri içermez (Ortutay et al., 2009). Konakçı ve antijenik peptitler arasındaki etkileşime bağlı tüm immün reaksiyonlara “immünom reaksiyonları” denir ve çalışmalarına “immünomik” adı verilir (Sette et al., 2005). Genomik ve proteomik gibi, immünomik de bağışıklık sistemi mekanizmasını anlamak için yüksek verimli teknikler kullanan yeni bir disiplindir (Klein et al., 2007; Garrigan et al., 2003) Şekil 3, immünomik çalışma akışını göstermektedir.



Şekil 3. İmmunomik Çalışmalarda İş Akış Şeması

6. Uluslararası ImMunoGeneTics Bilgi Sistemi

Yaklaşık 30 yıldır, uluslararası ImMunoGeneTics (IMGT) bilgi sistemi <http://imgt.org> adresinde ücretsiz olarak sunulmaktadır. IMGT, diziler, nükleotidler, genler ve bunların polimorfizmleri ve immünooglobulinler veya antikorlar, *TCR* ve *MHC* dahil olmak üzere bağışıklık sisteminin proteinleri hakkında immünojenetik bilgilerden oluşur. Teşhis, terapötik ve mühendislik amaçları için ve ayrıca otoimmün hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (*AIDS*) ve kan kanserleri gibi farklı tıp alanlarında araştırma yapmak için yararlı olabilir. Bu şekilde IMGT, uzman ve genel veri tabanları arasındaki sürekliliği operasyonel hale getirmeye yardımcı olur.

Kaynakça / References

- Abbas A.K., Lichtman A.H. (2007). Nakledilen dokulara karşı immün yanıtlar. Camcıoğlu Y., Deniz G, editör. Temel İmmünoloji. İmmün Sistemin Fonksiyonları ve Bozuklukları. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, p.184-189.
- Ali S., Chopra R., Aggarwal S., Srivastava A. K., Kalaiarasan P., Malhotra D. ... Bamezai R. N. K. (2012). Association of variants in *BAT1-LTA-TNF-BTNL2* genes within 6p21.3 region show graded risk to leprosy in unrelated cohorts of Indian population. *Human Genet*, 31(5), 703–716.

- Blackwell J. M., Jamieson S. E., and Burgner D. (2009). HLA and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*, 22, 370–385.
- Bontadini A. (2012). HLA techniques: Typing and antibody detection in the laboratory of immunogenetics. *Methods*, 56(4), 471–476.
- Büyüköztürk S., Kekik Ç., Gökyiğit A. Z., Tezer Filik F. Y., Karakaya G., Saygı S. ... Oguz F. (2018). Cutaneous drug reactions to antiepileptic drugs and relation with HLA alleles in the Turkish population. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 50(1), 36–41.
- Cano P., Klitz W., Mack S. J., Maiers M., Marsh G. E. S., Noreen H. ... Fernandez -Vina M. (2007). Common and well documented HLA alleles: Report of the ad-hoc Committee of the American Society for Histocompatibility and Immunogenetics. *Hum Immunol*, 68(5), 392–417.
- Chen Y. M., Liang S. Y., Shih Y. P., Chen C. Y., Lee Y. M., Chang L. ... Chu C.E. (2006). Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003 *J Clin Microbiol*, 44, 359–365.
- Christiansen F. T., Tait B. D. (2012). *Immunogenetics: Methods and Applications in Clinical Practice*, Newyork Humana Press, pp. 687-689.
- Consortium M. H. C. S. (1999). Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature*, 401, 921–923.
- Davies M. N., Flower D. R. (2007). Harnessing bioinformatics to discover new vaccine. *Drug Discov Today*, 12, 389–395.
- Davila S., Froeling F. E., Tan A., Bonnard C., Boland G. J., Snippe H. ... Seielstad M. (2010). New genetic associations detected in a host response study to hepatitis B vaccine. *Genes Immun*, 11(3), 232–8.
- Edwards S. V., Hedrick P. W. (1998). Evolution and ecology of MHC molecules: From genomics to sexual selection. *Trends Ecol Evol*, 13(8), 305–311.
- Engler R. J., Nelson M. R., Klote M. M., VanRaden M. J., Huang C. Y., Cox N. J. ... Treanor J. J. (2008). Half vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004–2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med*, 168(22), 2405–2414.
- Fitzmaurice K., Hurst J., Dring M., Rauch A., McLaren P. J., Gunthard HF ... Gardiner C. (2014). Additive effects of HLA alleles and innate immune genes determine viral outcome in HCV infection. *Gut*, 64(5), 813–819.
- Gardy J. L., Lynn D. J., Brinkman F. S. L., Rew H. (2009). Enabling a systems biology approach to immunology: focus on innate immunity. *Trends Immunol*, 30, 249–262.
- Garrigan D., Hedrick P. W. (2003). Perspective: Detecting adaptive molecular polymorphism: Lessons from the MHC. *Evolution*, 57(8), 1707–1722.
- Hughes A. L., Yeager M. (1998). Natural selection at major histocompatibility complex loci of vertebrates. *Annu Rev Genet*, 32(1), 415–435.
- Jarduli L. R., Sell A. M., Reis P. G., Sippert E. A., Ayo C. M., Mazini P. S. ... Visentainer J. E. L. (2013). Role of HLA, KIR, MICA, and cytokines genes in leprosy. *Biomed Res Int*, 2013:989837.
- Karadeniz S. T., Akgul S. U., Ogret Y., Ciftci H. S., Bayraktar A., Bakkaloglu H. ... Aydin F. (2017). Corrected Panel-Reactive Antibody Positivity Rates for Hypersensitized Patients in Turkish Population With Calculated Panel-Reactive Antibody Software. *Transplant Proc*, 49(3), 445–447.
- Kim S., Laurent J. P., Truscott S. M., Lybarger L., Song Y. J., Yang L. ... Yokoyama Y. W. (2005). Licensing of natural killer cells by host major histocompatibility complex class I molecules. *Nature*, 436(7051), 709–713.
- Klein J., Sato A., Nikolaidis N. (2007). MHC, TSP, and the origin of species: From immunogenetics to evolutionary genetics. *Annu Rev Genet*, 41, 281–304.
- Klein S. L., Hodgson A., Robinson D. P. (2012). Mechanisms of sex disparities in influenza pathogenesis. *J Leukocyte Biol*, 92(1), 67–73.

- Lin M., Tseng H. K., Trejaut J. A., Lee H. E., Loo J. H., Chu C. C. ...Huang C. H. (2003). Association of class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet*, 4:9.
- Lin Y., Shen X., Yang R. F., Li Y. X., Ji Y. Y., He Y. Y. ...Sun B. (2003). Identification of an epitope of SARS-coronavirus nucleocapsid protein. *Cell Res*, 13,141–145.
- Martin M. P., Carrington M., Wu T. W., Chen C. F., Lai S. K., Lin H. H. ...Wang L. Y. (2015). SNP rs7770370 in HLADPB1 loci as a major genetic determinant of response to booster hepatitis B vaccination: results of a genome-wide association study. *J Gastroenterol Hepatol*, 30(5), 891–899.
- Matzaraki V., Kumar V., Wijmenga C., Zhernakova A. (2017). The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genom Biol*, 18(1), 76.
- Messemaker T. C., Huizinga T. W., Kurreeman F. (2015). Immunogenetics of rheumatoid arthritis: Understanding functional implications. *J Autoimmun*, 64, 74–81.
- Naumova E., Ivanova M., Pawelec G., Constantinescu I., Bogunia-Kubik K., Lange A. ...Middleton D. (2011). ‘Immunogenetics of Aging’: report on the activities of the 15th International HLA and Immunogenetics Working Group and 15th International HLA and Immunogenetics Workshop. *Tissue Antigens*, 77(3), 187–192.
- Naumova E., Ivanova M., Pawelec G., Constantinescu I., Bogunia-Kubik K., Lange A. ...Middleton D. (2013). 16(th) IHIW: immunogenetics of aging. *Int J Immunogenet*, 40(1),77–81.
- Naumova E., Pawelec G., Ivanova M., Constantinescu I., Bogunia-Kubik K., Lange A. ...Carin M. (2007). 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report on the immunogenetics of aging. *Tissue Antigens*, 69(Suppl 1), 304–310.
- Oguz F. S., Ocal L., Diler A. S., Ozkul H., Ascioglu F., Kasapoglu E. ...Carin M. (2004). HLA B-27 subtypes in Turkish patients with spondyloarthropathy and healthy controls. *Dis Markers*, 20(6), 309–312.
- Oğuz R. (2019). *HLA doku tipleme yöntemleri. HLA Tissue Typing Methods and Bioinformatics*. Gürol AO, editör. *Kök Hücre ve Transplantasyon İmmünolojisi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, p.61-68.
- Ortutay C., Vihinen M. (2009). Immunome Knowledge base (IKB): An integrated service for immunome research. *BMC Immunol*, 10:3.
- Pan L., Zhang L., Zhang W., Wu X., Li Y., Yan B. ... Liu Y. (2014). A genome-wide association study identifies polymorphisms in the HLA-DR region associated with non-response to hepatitis B vaccination in Chinese Han populations. *Hum Mol Genet*, 15; 23(8), 2210–2219.
- Penn D. J., Ilmonen P. (2005). *Major Histocompatibility Complex (MHC): Human. eLS*
- Piertney S. B., Oliver M. K (2006). The evolutionary ecology of the major histocompatibility complex. *Heredity*, 96(1), 7
- Poland G. A., Ovsyannikova I. G., Jacobson R. M. (2009). Adversomics: the emerging field of vaccine adverse event immunogenetics. *Pediatr Infect Dis J*, 28(5), 431–432.
- Sette A., Fleri W., Peters B., Sathiamurthy M., Bui H. H. (2005). A roadmap for the immunomics of category A-C pathogens. *Immunity*, 22, 155–161.
- Sommer S. (2005). The importance of immune gene variability (MHC) in evolutionary ecology and conservation. *Front Zool*, 2(1), 16.
- Spierings E., Kim Y. H., Hendriks M., Borst E., Sergeant R., Canossi A. ...Goulmy E. (2013). Multicenter analyses demonstrate significant clinical effects of minor histocompatibility antigens on GvHD and GvL after HLA-matched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19(8), 1244–1253.
- Whitaker J. A., Ovsyannikova I. G., Poland G. A. (2015). Adversomics: a new paradigm for vaccine safety and design. *Expert Rev Vaccines*, 2, 1–13.
- Yarman S., Oguz F., Carin M. (2007). HLA-DRB1*03 is a susceptibility gene in patients with Graves’ disease with and without ophthalmopathy. *Int J İmmünogenet*, 34(1), 23–25.
- Zinkernagel R. M., Doherty P. C. (1974). Immunological surveillance against altered self-components by sensitised T lymphocytes in lymphocytes choriomeningitis. *Nature*, 251(5475), 547.