

Polimorfizm

Zeynep Büşra AKSOY, Ege SOYDEMİR

Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

DNA, canlı organizmaların ve bazı virüslerin genetik bilgisini gen adı verilen diziler halinde barındıran moleküldür. Gen içeriğine göre canlının fenotipi, büyümesi, gelişmesi ve üremesi için gerekli olan proteinler kodlanır. Canlı hakkındaki tüm biyolojik bilgiyi içeren bu yapıya aynı zamanda genom da denir. Tipik bir diploid insan genomu yaklaşık iki metre uzunluğundadır ve hücre çekirdeğinde depolanır (1). Bir nükleik asit olan DNA iki polinükleotid zincirden oluşan çift sarmallı bir yapıya sahiptir. Aralarında bulunan hidrojen bağları ile sarmal yapıyı oluşturan polinükleotid zincirler nükleotid denilen daha küçük yapılardan oluşur. Her bir nükleotid deoksiriboz şekerinin ve fosfat grubunun yanı sıra adenin (A), timin (T), guanin (G) ve sitozin (C) isimli azotlu bazlardan birini bulundurur (2). Polinükleotid zincirlerin arasında bulunan hidrojen bağları nükleotidlerin kendi aralarında belli bir kurala göre eşleşmesi sonucunda oluşur. Adenin timin ile ikili hidrojen bağı kurarken guanin ile sitozin arasında üçlü hidrojen bağı bulunur. Eşleşen nükleotidlere komplementer bazlar denir yani bir zincirdeki nükleotid dizisinden diğerinin nükleotid dizisi bulunabilir (3).

DNA içerdiği genetik bilgiyi bu dört nükleotidin farklı diziler halinde yazılması ile oluşan genlerde depolar. Yani DNA'yı dört harften oluşan bir kod olarak düşünebiliriz. Ancak DNA'nın yalnızca yaklaşık %20'lik kısmı protein kodlar (4). Genler, oluştukları nükleotid dizisine uygun olarak kodlanan amino asitlerden oluşan proteinlerin şifreleridir. Her bir amino asit kodon adı verilen üçlü nükleotid dizileri halinde şifrelenir. Toplamda 20 farklı amino asit bulunmaktadır. Gen dizisine

göre öncelikle bir RNA kalıbı sentezlenir bu olaya transkripsiyon adı verilir. Transkripsiyon sonrası ortaya çıkan ürün genin amino asit kodunu içeren mRNA'dır ve bu transkriptte göre 20 farklı amino asitten kodlanmış olanlar kod sırasına göre bir araya getirilirler ve protein sentezi gerçekleşmiş olur, bu olayın adı protein translasyonudur. Genin transkribe edilmesi ve ardından proteinin sentezlenmesi ile gen ifade edilmiş olur (5). DNA, canlının yaşamının ve soyunun devamlılığı için gerekli olan tüm bilgiyi kabaca 24.000 farklı proteinin kodunu, depolar (1). Hücre bölünmesi sırasında genomun yeni hücrelere aynen aktarılması gereklidir. Genom duplikasyonunun gerçekleşmesi DNA'nın iki zincirinde karşılıklı komplementer bazları bulundurması ile mümkündür. Her bir zincir kalıp görevi görür ve karşısında uygun olan baz eş gelerek orijinal DNA'nın aynısı sentezlenir (1).

DNA, ökaryot hücrelerde kromozom adı verilen yapılara paketlenerek saklanır. Her kromozomda uzun bir DNA parçası ve DNA'nın paketlenmesinde görev alan proteinler ile gen transkripsiyonunda görev alan proteinlerden oluşan kromatin adı verilen yapılar bulunur. Gamet hücreleri ile olgun eritrositler dışında tüm insan hücrelerinde 46 kromozom bulunur. Eşey kromozomları (XX veya XY kromozomları) dışında 22 farklı otozomal kromozom anneden ve babadan gelen homolog kromozomlar halinde bulunurlar, yani 44 tane homolog otozomal kromozom ve 2 tane homolog olmayan eşey kromozomu mevcuttur. Genler ise kromozomların üzerinde spesifik, lokus adı verilen, bölgelerde bulunur. Genler homolog kromozomlarda alleller halinde bulunurlar (6).

Her bireyin ayrı olmasını sağlayan, kişiye özgü genomların aslında %99.9'u özdeşdir. Bireyler arasında farklılığı yaratan çok küçük genetik kod farklılıklarıdır. Bu kod farklılıkları ise mutasyon olarak adlandırılan, kalıcı ve kalıtsal olabilen olan nükleotid değişikliklerinden kaynaklanır. Bir genin bir allelinde ya da iki allelinde birden meydana gelen mutasyonlarla gene bağlı bozukluklar ortaya çıkar. Ancak bir gende mutasyon bulunması ve bu mutasyonun o bireyde fenotipik değişikliğe sebep olması bu mutasyonun kalıtılacağı ya da yaygın bir durum olduğunu kanıtlamaz. Genomda meydana gelen bir değişikliğin popülasyonda genel bir farklılığa sebep olması demek bu durumun mutasyon değil artık bir polimorfizm olması demektir. Polimorfizm temel anlamıyla kişiler ve popülasyonlar arası DNA dizisindeki farklılıklar demektir. Eğer DNA dizisindeki bu farklılık popülasyon genelinde %1'den fazla görülüyorsa ancak o zaman polimorfizm olarak isimlendirilebilir yani mutasyonlar ile polimorfizmler arasındaki farklardan biri görülme sıklığıdır (7). Polimorfizmler oldukça yaygınken mutasyonlar nadir olarak görülür. Polimorfizmler bireylerin hastalık prognozlarının, ilaçlara verdikleri tepkilerin, ilaçların bireyde gösterdiği yan etkilerin farklı olmasına sebep olduğu gibi genetik belirteç olarak da kullanılırlar. DNA parmak izi yöntemi ile kriminal vakalarda örnek değerlendirilmesinde, babalık testlerinde, prenatal tanıda, genetik haritalandırma çalışmalarında, kişiye özgü tedavide (farmogenetik), immünojenetikte çalışmalarda ve bazı genetik hastalıkların (hemofili, Huntington's hastalığı gibi) tanısında kullanılırlar (4).

DNA polimorfizmleri genlerin protein kodlayan ya da kodlamayan bölgelerinde meydana gelebilirler ve Mendel kurallarına uygun olarak nesillere aktarılırlar. DNA polimorfizm çeşitleri: Tek nükleotid polimorfizmleri (single nucleotide polymorphism, SNP), sınırlayıcı enzim parça uzunluğu polimorfizmi (restriction fragment length polymorphism, RFLP), değişken sayıda tandem tekrarlar (minisatellitler; variable numbers of tandem repeats, VNTR) ve kısa tandem tekrarlar (mikrosatellitler; short tandem repeats, STR) (8). Polimorfizmlerin oluşma şekilleri ise şu şekilde özetlenebilir: Tek nükleotid değişimi, delesyon ve insersiyon. Tek nükleotid değişimi DNA üzerinde her 2.000-2.500 bazda bir gözlemlenmektedir; transisyon veya transversiyon yoluyla bu değişim gerçekleşir (7). Transisyon bir pürin bazının diğer pürin bazına (A→G ya da G→A) ya da bir pirimidin bazının diğer

pirimidin bazına (T→C ya da C→T) dönüşmesidir. Transversiyon ise bir pürin bazının (A, G) pirimidin bazlarından (C, T) birine dönüşmesidir (9). Delesyon ise DNA dizisinden nükleotidin silinmesi durumudur, sonucunda ilgili genin boyu kısalır. Gen eğer protein kodlayan bir gen ise proteinin amino asit dizisinde değişim olacağı için protein işlevini yitirecektir. İnsersiyon ise delesyonun tersidir; DNA dizisine nükleotid eklenmesiyle meydana gelir, insersiyon sonrası genin uzunluğu artar. Nükleotid eklenen gen protein kodlayan bir gen ise amino asit dizilimi değişeceği için ortaya çıkan protein delesyonda olduğu gibi işlevini yitirecektir. İnsersiyon ve delesyonlara ayrıca indeller de denir (10,11)

Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) en sık görülen polimorfizm tipidir. İnsan genomunda yaklaşık olarak 3-10 milyon arası SNP varyantı olduğu tahmin edilmektedir (12). Protein fonksiyonunu etkileyen SNP'ler DNA'nın kodlanan bölgelerinde yer alırlar. Ancak çoğu SNP'in fenotip üzerine etkisi bulunmamaktadır, bu tarz SNP'ler nötral SNP olarak adlandırılırlar (12). Kodlanmayan DNA bölgelerinde bulunan SNP'ler çoğunlukla işlevsel değillerdir ve nötraldirler. Nötral SNP'lerin önemli bir alt grubu multifaktöriyal hastalıkları ve özelliklerini etkiler. Sınırlayıcı enzim parça uzunluğu polimorfizmi (RFLP) ise belli restriksiyon enzimlerinin tanıdığı DNA dizisinde varyasyonların meydana gelmesiyle enzim aktivitesi sonucunda ortaya çıkacak olan DNA fragmentlarının uzunluğunun değişmesidir. Restriksiyon enzimlerinin tanıdığı DNA dizilerinin değişimine sebep olan tek nükleotid değişimleri olarak düşünülebilirler (13). Eğer ilgilenilen RFLP bölgesine yakın olan polimorfik restriksiyon enzimi kesim diziler biliniyorsa polimerize zincir reaksiyonu (PCR) analiziyle RFLP sonucunda oluşacak fragment değişikliği kolayca saptanabilir. RFLP'ye sebep olan DNA dizisindeki değişim nötraldir, ancak nadiren de olsa restriksiyon enziminin tanıdığı bölgede hastalığa sebep olan bir mutasyonla karşılaşılabilir. Mendel kurallarına göre kalıtılırlar, aile için kromozom kalıtımı çalışmalarında ve genetik harita çıkartma çalışmalarında genetik belirteç olarak kullanılırlar (13,14). İnsan genomunda kullanılan RFLP'lerin çoğuna mikrosatellitler (kısa bitişik tekrarlar; short tandem repeats, STR) ve minisatellitler (değişken sayılı bitişik tekrarlar; variable number of tandem repeats, VNTR) dahildir. STR'lar ve VNTR'lar yüksek oranda polimorfiktirler. Bulundukları tekrar dizilerinin kopya sayısı sebebiyle uzunlukları değişkendir (13). STR'lar 2-6 baz çiftlik tekrarlardan

oluşurlar, bir STR lokusu genomun herhangi bir bölgesinde birkaç tekrardan 100 tekrara kadar uzayabilir. Son çalışmalara göre dinükleotid tekrarları, (GT)_n gibi, insan genomunda 128.000 adet, trinükleotid tekrarları, (CAG)_n gibi, 8.740 adet, dördü nükleotid tekrarları 23.680 adet, beşli nükleotid tekrarları 4.300 adet ve altılı nükleotid tekrarları 230 adettir (15). Altılı nükleotid tekrarları telomerlerde bulunmaktadır. STR'lar polimorfik karakterlerinden dolayı adli vakalarda ve gen haritalandırma çalışmalarında kullanılırlar. Fazla uzun olmadıkları için analizlerinde PCR yöntemi kullanılır. PCR sonuçlarının değerlendirilmesiyle bölgenin homozigot veya heterozigot olup olmadığının yanı sıra tekrar sayısının kaç olduğu da öğrenilebilir (16). VNTR'lar ise STR'lara kıyasla daha uzun tekrarlardan oluşurlar. 7 baz çiftinden birkaç onluk baz çiftine kadar uzayabilirler. 1985'te Alec J. Jeffreys tarafından keşfedilmişlerdir (17). VNTR lokusları STR lokuslarına kıyasla genomda daha az bulunurlar. Daha uzun oldukları için analizlerinde PCR yerine restriksiyon kesiminin ardından Southern blot tekniği kullanılır. VNTR dizisine uygun prob kullanımıyla VNTR'in uzunluğu öğrenilebilir. VNTR'lar da STR'lar gibi adli araştırmalarda kullanıma uygundur (18).

DNA dizilerindeki mutasyonların ve polimorfizmlerin araştırılması için genom çapında ilişkilendirme çalışmaları denilen bir yaklaşım kullanılır (19). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (Genome-wide Association Studies, GWA ya da GWAS) genomlar arası varyasyonların, polimorfizmlerin, genom üzerindeki belirteçlerin kullanılarak hastalıklarla ilişkilendirildiği bir yaklaşımdır. Vaka-kontrol çalışmaları ile hastalıkların genlerle olan ilişkileri araştırıldığı gibi spesifik bir karakterin farklı fenotiplerinin DNA dizilerinin hizalanmasıyla karakterin genlerle olan ilişkisi araştırılır (20). DNA üzerindeki belirteçlerin kullanımıyla bir ya da birkaç genetik bölgeyi inceleyen yaklaşımlara ek olarak genomun tamamının araştırıldığı GWAS yaklaşımı ile hastalıklarla ilişkili yeni SNP'ler ve varyantlar saptanabilir. Başlangıç yaklaşımı "önce fenotip" şeklindedir; katılımcılar fenotiplerine göre sınıflandırılırlar. Katılımcılardan DNA örnekleri alınır ve SNP dizileri kullanılarak farklı varyantlar saptanır. Yapılan analizler sonucunda özellikle bir allelin katılımcılar arasında ortak olduğu görülürse bu allelin çalışılan hastalıkla ilgili olduğu çıkarımı yapılır. Saptanan allelde varyasyona sebep olan SNP ise genom üzerinde hastalığın belirteci olarak düşünülür (21). "Önce fenotip" yaklaşımının zıttı olan diğer yaklaşım ise "önce genotip"

yaklaşımıdır. Bu yaklaşımda katılımcılar önce yapılan moleküler testlerle istatistiksel olarak ortak olan genotiplerine göre gruplandırılırlar. Bu yöntem "önce fenotip" yaklaşımının yarattığı fenotip önyargısının aşılmasını ve farklı genlerin saptanmasının önünü açar (22). GWAS ile yapılan çalışmalardan yayımlanan ilki 2005 yılında yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarının katıldığı bir araştırmadır (23). Bu çalışmada hastalarda, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, allel frekansını anlamlı ölçüde değiştiren iki SNP saptanmıştır. 2011 yılına kadar yapılan GWAS araştırmalarında 200'den fazla hastalık incelenmiş ve toplamda 4000'den fazla polimorfizm-hastalık ilişkisi bulunmuştur (24).

Son yıllarda GWAS ile yapılan polimorfizm araştırmalarından çıkan sonuçlarla, gastroenteroloji ile ilgili olarak, hepatosellüler karsinoma, safra taşı, kolorektal kanser, pankreas kanseri, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve hepatit C virüsü (HCV) ile indüklenen karaciğer fibrozisi gibi hastalıklara olan yatkınlığı arttırdığı saptanan SNP'ler karakterize edilmiştir. 2011 yılında Japon popülasyonunda yapılan çalışmada MICA geninde meydana gelen bir SNP'in (rs2596542) kronik hepatit C vakalarında bulunmasının hepatosellüler karsinomaya yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir (25). Aynı sene yayımlanan bir başka çalışmada ise MICA'nın STR lokuslarının hepatosellüler karsinomaya yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir (26). 2013'te yayımlanan bir araştırmada ise rs2596542 polimorfizmi ile kıyaslandığında HCV varlığında hepatosellüler karsinomaya olan yatkınlıkla daha yakından ilişkili bir başka polimorfizm (rs2596538) tanımlanmıştır (27). Hepatobiliyer hastalıklarla ilgili olarak yapılan GWAS çalışmalarıyla safra taşı oluşumunda risk faktörü olan bir gen saptanmıştır; hepatobiliyer kolesterol transportunu kodlayan ABCG5/G8 geninde meydana gelen fonksiyon kaybı risk faktörü olarak karakterize edilmiştir (28). Otoimmün karaciğer hastalıkları üzerine yapılan araştırmalarda ise primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve HCV ile indüklenen karaciğer fibrozisi gibi hastalıkların muhtemel risk genleri bulunmuştur (29-31). Kolorektal kanser ve pankreas kanseriyle ilgili olarak son beş sene yapılan çalışmalarda ise kansere yatkınlığa sebep olan polimorfizm tespitleri başarılı olmuştur. Suudi Arabistan popülasyonunda yapılan bir çalışmada kolorektal kansere yatkınlığa sebep olan üç farklı SNP varlığı gösterilirken (32) pankreas kanseri ile ilgili olarak Çin ve Japon popülasyonlarında HNF1A geninde bulunan bir SNP saptanmıştır (33).

SNP'lerin hastalık üzerindeki etkilerine örnek olarak IL1B genindeki polimorfizmler ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ile enfekte kronik gastrit hastalarının gastrik kansere yatkınlığı verilebilir (34). Gastrik mukozada enflamasyon gelişimi agresyon etmenleri ile koruyucu faktörlerin arasındaki dengeyle ilgilidir. Diyet, safra yağları, ve hidroklorik asit ile nonsterooidal antiinflamatuar ilaçlar bunlardan en önemlileridir. Karsinogenez ile kronik enflamasyonlar arasında ciddi bir ilişki olduğu epidemiyolojik araştırmalar sonucunda kanıtlanmıştır (35). Aktif kronik gastrik mukoza enflamasyonu gastrik ülser ve gastrik kanser ile ilişkilendirilmiştir ve *H. pylori*'nin kronik mide enflamasyonu ile karsinogenez üzerinde önemli bir etkisi olduğu kanıtlanmıştır (36). *H. pylori* enfeksiyonu gastrik mukoza enflamasyonunda ve kanser prognozunda etken olsa da bireyden kaynaklanan genetik altyapı da bu gelişimlerde rol oynar. *H. pylori* enfeksiyonu ile indüklenmiş proinflamatuar interlökin (IL)-1 geniş bir sitokin ailesinin üyesidir ve enfeksiyonlara karşı verilen immün yanıt sürecinde rol alan spesifik hücre sinyal yollarında bulunan proteinleri içerir. IL-1 gen ailesinde üç adet proinflamatuar sitokin protein kodlayan gen bulunur: IL1A, IL1B, IL1RN (37). Bu gen aile-

sinin ürünü olan IL1B sitokini gastrik asitin salgılanmasını inhibe eder, enfeksiyona karşı verilen enflamasyon gelişimini başlatır ve arttırıcı etki yapar. Gastrik asit salınımının engellenmesi vitamin C seviyesinin düşüşüne ve gastrin konsantrasyonunun artmasına sebep olur. Azotlu bileşenlerin artması enflamasyon sürecini hızlandırarak gastrik kanser gelişiminin önünü açar (38,39). IL1B geninin polimorfik olması ve karsinogenezdeki etkisi düşünülünce, *H. pylori* varlığında IL1B'da meydana gelen polimorfizmlerin gastrik kansere yatkınlıkta etkisi olup olmadığı ilgi çekici bir araştırma konusu olmuştur. IL-1 proinflamatuar polimorfizmi taşıyan bireylerde IL1B ifadesinde artış ile birlikte gastrik mukozada enflamasyon gözlemlenmiştir (40).

Sonuç olarak genom üzerinde meydana gelen polimorfizmlerin insan sağlığı üzerine etkileri yadsınamaz. Özellikle protein kodlayan genlerde meydana gelen polimorfizmler, ürün olarak çıkması beklenen proteinin işlevini değiştirdiği için organizma üzerindeki etkileri daha büyüktür. GWAS yaklaşımı sayesinde hastalıkların genetik sebepleri hakkında bilgi sahibi olduğumuz gibi tedaviye yönelik araştırmalarında önü açılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alberts B. The Cell. In: Molecular Biology of the Cell. Fifth Edit. Garland Science; :118-200.
2. Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky P V., Jackson RB. Campbell chp 1. In: Campbell Biology. Ninth Edit. Pearson; :54-56.
3. Russell PJ. iGenetics. In: iGenetics. Third Edit. Pearson; :18-19.
4. Bozkaya Ö. Klinisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm. Türkiye Klin Pediatr Derg. 2009;18(2):47-53.
5. Yerlikaya A. Moleküler Biyoloji. In: Moleküler Biyoloji. Nobel Yayın Dağıtım; 2010:219-234.
6. Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky P V., Jackson RB. campbell chp 12. In: Campbell Biology. Ninth Edit. Pearson; :275.
7. Özden A, Emir F. Genetik Polimorfizm ve Polimorfizm Çalışmalar. Güncel Gastroenteroloji. 2006:24-28.
8. Reid E. Emery's Elements of Medical Genetics. Vol 35. 14th editi. doi:10.1136/jmg.35.9.792-a.
9. Collins DW, Jukes TH. Rates of transition and transversion in coding sequences since the human-rodent divergence. Genomics. 1994;20(3):386-396. doi:10.1006/geno.1994.1192.
10. Ogurtsov AY, Sunyaev S, Kondrashov AS. Indel-Based Evolutionary Distance and Mouse – Human Divergence. 2004:1610-1616. doi:10.1101/gr.2450504.1.
11. Kondrashov AS, Rogozin IB. Context of Deletions and Insertions in Human Coding Sequences. Hum Mutat. 2004;23(2):177-185. doi:10.1002/humu.10312.
12. Wright A. Genetic variation: polymorphisms and mutations. eLS. 2005:1-10. doi:10.1038/npg.els.0005005.
13. Snustad DP, Simmons MJ. Genetics. In: Genetics. Sixth. Wiley; :402-405.
14. Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. Principles of Medical Genetics. In: Principles of Medical Genetics. ; 1998:78-81.
15. Russell PJ. iGenetics. In: iGenetics. Third Edit. Pearson; :272-273.
16. Fowler C. Macro Mini Micro Satellite VNTR Polymorphism : Theory and Application. DNA Crim Justice.
17. Jeffreys a J, Wilson V, Thein SL. Individual-specific "fingerprints" of human DNA. Nature. 1985;316(6023):76-79. doi:10.1038/316076a0.
18. Hart S. Using DNA to Solve Cold Cases. Natl Inst Justice - Spec Rep. 2002:1-32. papers2://publication/uuid/B09B9697-FAB9-42CF-8202-F65C0B57DCBC.
19. National Human Genome Research Institute. GWAS web. 2015. https://www.genome.gov/20019523/genomewide-association-studies-fact-sheet/. Accessed May 30, 2016.
20. Feero WG, Guttmacher AE, Manolio TA. Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease. N Engl J Med. 2010;363(2):166-176. doi:10.1056/NEJMc1010310#SA1.
21. Pearson T, Manolio T. How to interpret a genome-wide association study. Jama. 2008;299(11):1335-1344. doi:10.1001/jama.299.11.1335.
22. Stessman HA, Bernier R, Eichler EE. A genotype-first approach to defining the subtypes of a complex disease. Cell. 2014;156(5):872-877. doi:10.1016/j.cell.2014.02.002.

23. Klein, Robert J, Caroline Zeiss, Emily Y. Chew, Jen-Yue Tsai, Richard S. Sackler, Chad Haynes et al, Klein RJ, Zeiss C, et al. Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. *Science* (80-). 2005;308(5720):385-389. doi:10.1126/science.1109557.
24. Johnson AD, O'Donnell CJ. An open access database of genome-wide association results. *BMC Med Genet*. 2009;10:6. doi:10.1186/1471-2350-10-6.
25. Jiang X, Zou Y, Huo Z, Yu P. Association of major histocompatibility complex class I chain-related gene A microsatellite polymorphism and hepatocellular carcinoma in South China Han population. *Tissue Antigens*. 2011;78(2):143-147. doi:10.1111/j.1399-0039.2011.01693.x.
26. Kumar V, Kato N, Urabe Y, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*. 2011;43(5):455-458. doi:10.1038/ng.809.
27. Lo PHY, Urabe Y, Kumar V, et al. Identification of a Functional Variant in the MICA Promoter Which Regulates MICA Expression and Increases HCV-Related Hepatocellular Carcinoma Risk. *PLoS One*. 2013;8(4). doi:10.1371/journal.pone.0061279.
28. Buch S, Schafmayer C, Volzke H, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet*. 2007;39(8):995-999. doi:10.1038/ng2101.
29. Gu X, Ph D, Walker EJ, et al. Primary Biliary Cirrhosis Associated with. 2009.
30. Folseraas T, Melum E, Rausch P, et al. Extended analysis of a genome-wide association study in primary sclerosing cholangitis detects multiple novel risk loci. *J Hepatol*. 2012;57(2):366-375. doi:10.1016/j.jhep.2012.03.031.
31. Karlsen TH, Franke A, Melum E, et al. Genome-Wide Association Analysis in Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2010;138(3):1102-1111. doi:10.1053/j.gastro.2009.11.046.
32. Shaik A, Shaik A, Al-Sheikh Y. Colorectal cancer: A review of the genome-wide association studies in the kingdom of Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol*. 2015;21(3):123-128. doi:10.4103/1319-3767.157548. doi:10.4103/1319-3767.157548.
33. Amundadottir LT. Pancreatic cancer genetics. *Int J Biol Sci*. 2016;12(3):314-325. doi:10.7150/ijbs.15001.
34. Wang W, Ni K, Zhou G. Association of IL1B polymorphisms with gastric cancer in a Chinese population. *Clin Biochem*. 2007;40(3-4):218-225. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.10.018.
35. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539-545. doi:10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
36. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001;49(3):347-353. doi:10.1136/gut.49.3.347.
37. Dinarello CA. *The Journal. Blood*. 1996;79(11):2807-2820.
38. Beales IL, Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. *Gut*. 1998;42(2):227-234. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1726991&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
39. Zambon C. Helicobacter Pylori Virulence Genes and Host IL-1Rn and IL-1B Genes Interplay in Favouring the Development of Peptic Ulcer and Intestinal Metaplasia. *Cytokine*. 2002;18(5):242-251. doi:10.1006/cyto.2002.0891.
40. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402. doi:10.1038/35006081.
41. Bozdayi MA, Çınar K, İdilman R, Karataylı SC, Karataylı E. *Klinisyenler İçin Moleküler Biyoloji Sözlüğü. Türk Gastroenteroloji Vakfı*; 2011.

TERİMLER ve ANLAMLARI (41)

DNA: Deoksiribonükleik asit. Dört çeşit deoksiribonükleotidden (A, T, G, C) oluşmuş iki polinükleotid molekülünün, hidrojen bağlarıyla antiparalel konumda bir arada tutulduğu, genetik bilgiyi taşıyan bir molekül.

RNA: Ribonükleik asit. Adenin, guanin, sitozin ve urasil bazlarının bir araya gelmesiyle oluşan ve riboz şekeri içeren organik asit.

Gen: Bir jenerasyondan sonrakine genetik bilgi taşıyan, kromozomun özgül bir bölgesinde yerleşim gösteren, kalıtımın fiziksel ve fonksiyonel birimi.

Gen ekspresyonu (gen ifadesi): Bir gende kodlanmış bilgiyi gözlenebilir bir fenotipe dönüştürmek için gerekli tüm işlemler (genellikle bir proteinin üretimi).

Fenotip (phenotype): Hücre ya da organizmanın, genetik yapısına bağlı olarak dış etkenlerin de etkisiyle ortaya çıkan gözlenebilir özelliği.

Belirteç (işaretleyici, marker): Bilinen bir genotipi belirlemek amacıyla kullanılan allel.

Restriksiyon enzimi: Çift zincirli DNA moleküllerinde, restriksiyon tanıma bölgeleri olarak adlandırılan kısa özgül nükleotid dizilerini tanıyan ve kesen enzim.

Polimeraz: DNA'nın ve RNA'nın sentezini katalizleyen enzim. RNA polimerazlar RNA sentezini gerçekleştirirler.

Tandem tekrarlar: Birbirine yakın ardarda tekrarlar.