

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

PROJE BAŞLIĞI
Pediyatrik Çölyak Hastalarında KIR gen polimorfizmlerinin araştırılması

Proje No: TTU-2013-4692

Proje Türü: Yan Dal Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Adı Soyadı: Prof Dr Turkan Patıroğlu
Birimi/Bölümü: Pediyatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Araştırmacının
Adı Soyadı: Yan Dal Arş Gr. Dr. H. Haluk Akar
Birimi/Bölümü:
Pediyatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Ocak 2015

KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET.....	4
2. ABSTRACT.....	5
3. GİRİŞ.....	6
4. MATERYAL/METOT.....	6
5. BULGULAR	7
6. TARTIŞMA.....	7

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalığı (ÇH) ve Tip 1 Diyabetüs Mellitüs (DM) ortak bazı patolojenik özelliklere sahiptirler. Bu hastalıkların için genetik risk faktörleri tam olarak ortaya konulmuş değildir. KIR genleri, NK hücreleri ve bazı T lenfositlerinin alt gruplarının sitolitik aktivitelerini düzenler. Bu çalışmanın amacı ÇH ve eş zamanlı ÇH ve DM birlikteliği olan hastalarda, KIR genleri, HLA sınıf I ligandları ve KIR/HLA ligand birlikteliklerini araştırmaktır.

MATERYAL ve METOT: Kırk altı ÇH'sı, 20 tane ÇH +DM birlikteliği olan hasta ve 60 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastalardaki, KIR genleri ve HLA sınıf I ligandları sırasıyla PCR-SSOP ve PCR-SSP yöntemi ile çalışıldı.

BULGULAR: Çalışmada 2DS5, 3DS1 KIR genleri ve 3DS1+HLA-BBw4-T- and 3DS1+HLA-BBw4-I- kombinasyonları kontrol grubuna göre ÇH 'da daha sık tespit edildi (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, and $p=0.000$, respectively). ÇH+DM birlikteliği bulunduğu grupta ise kontrol grubuna göre 2DS5, 3DS1 KIR genleri, HLA-C1 ligand ve 3DS1+HLA-BBw4-T-, 3DS1+HLA-BBw4-I- kombinasyonları daha yüksek sıklıkta gözlemlendi. Ayrıca telomerik genlerden 2DS5 ve 3DS1 genleri her iki hastalık grubunda (ÇH ve ÇH+DM) kontrollere göre daha sık bulundu (her iki grup için $p=0.000$).

SONUÇLAR: Çalışmamız bazı KIR genlerinin, bazı HLA ligandlarının ve bazı KIR/HLA ligand etkileşimlerinin ÇH ve ÇH+DM birlikteliğine zemin hazırlayabileceğini gösterdi. Telomerik KIR genlerinden 2DS5 ve 3DS1, HLA-C1 ligand ve 3DS1+HLA-BBw4-T- ve 3DS1+HLA-BBw4-I- kombinasyonları her iki hastalık grubunda risk faktörü olarak saptandı.

ANAHTAR KELİMELER: Çölyak Hastalığı, HLA sınıf I ligandları, KIR genleri, tip1 Diyabetüs Mellitüs.

ABSTRACT

BACKGROUND and AIM: There is some pathogenic overlap between celiac disease (CD) and type 1 diabetes mellitus (DM). Both diseases show some common genetic features. However, genetic risk factors have not been fully clarified for CD and co-occurrence of CD and DM. KIR genes regulate the cytotoxic activity of NK-cells and T lymphocytes with interaction of their HLA class I ligands. The aim of presented study is to evaluate the contribution of killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genes, HLA ligands, and the combinations of KIR/HLA ligand on the genetic predisposition of CD and co-occurrence of CD and DM.

MATERIAL AND METHODS: Forty six patients with CD (N=46), 20 patients with CD+DM (N=20), and 60 healthy controls (N=60) were included in this study. KIR genes and KIR-HLA ligands were investigated with PCR-SSOP and PCR-SSP in all subjects, respectively.

RESULTS: The presented study shows that while 2DS5, 3DS1 KIR genes, and activating combinations of 3DS1+HLA-BBw4-T- and 3DS1+HLA-BBw4-I- ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, and $p=0.000$, respectively) were observed more frequent in patients with CD than controls, 2DS5, 3DS1 KIR genes, HLA-C1 ligand, and activating combinations of 3DS1+HLA-BBw4-T- and 3DS1+HLA-BBw4-I- ($p=0.002$, $p=0.004$, $p=0.036$, $p=0.000$, and $p=0.007$, respectively) were observed more frequent in patients with CD+DM than controls. Also, the telomeric KIR genes (2DS5 and 3DS1) were found as more frequent in both groups of patient (CD and CD+DM) than controls (for two groups, $p=0.000$).

CONCLUSIONS: The results of this study show that some KIR genes, HLA ligands, and KIR/HLA ligand interactions may be predisposition to CD and coexisting of CD and DM. The telomeric KIR genes (2DS5 and 3DS1), HLA-C1 ligand, and the combinations of 3DS1+HLA-BBw4-T- and 3DS1+HLA-BBw4-I- risk factors for developing more than one autoimmune disease.

KEYWORDS: Celiac disease, HLA class I ligands, KIR genes, KIR/HLA ligand interaction, type 1 diabetes mellitus

GİRİŞ:

Çölyak Hastalığı (ÇH) kronik otoimmün bir hastalık olup çevresel ve genetik faktörler hastalık etiopatogenezinde önemlidir. Hastalığın dünya genelindeki prevalansının % 0.5-1 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Tip 1 Diyabetüs Mellitus (DM) pankreas Beta hücrelerine karşı otoimmün bir sürecin sonucunda ortaya çıkar. ÇH'da olduğu gibi, DM hastalarında da genetik yatkınlık önemlidir (2). ÇH'nın T hücre aracılı bir hastalık olduğu kabul edilmektedir ve hastaların lamina proprialarında T hücre infiltrasyonları bulunur ve bu durum efektör T hücre yanıtına neden olur (T_H4 ve T_H17 - hücreleri şeklinde) (3). Gliadin aynı zamanda non-T hücre yanıtını da uyarmaktadır. Killer immunoglobulin-benzeri reseptör (KIR) genleri ÇH'na yatkınlık oluşturan genler grubundandır (4). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, tek otoimmün hastalığı olan olgularda (örneğin ÇH, DM) ikinci bir otoimmün hastalığı görülme ihtimali çok daha yüksektir. Örneğin ÇH' larının %30'da ikinci bir otoimmün hastalık görülür (5-6). ÇH ve DM birlikteliği kompleks bir etkileşim olup bununla ilgili genetik ve çevresel faktörler tam olarak aydınlatılmış değildir (7). Bu birliktelik bir oranda ortak genetik faktörlerle açıklanabilse de kompleks bir durumdur (8). KIR'lar NK ve bazı T hücre alt gruplarında eksprese edilir. KIR genleri 19q13.4 kromozomda lokalizedir (9). KIR gen ailesi 16 KIR geni ve 2 adet psödogenden (PG) oluşur. Bazı KIR genleri spesifik HLA sınıf I ligandları ile etkileşime girerler. KIR/HLA ligand etkileşimleri NK hücreleri üzerinde inhibitör ve aktivatör etkilere sahiptirler (10). Bu çalışmanın amacı ÇH ve eşzamanlı ÇH ve DM birlikteliği olan hastalarda KIR genleri, HLA ligandları ve KIR/HLA ligand etkileşimlerini tespit edip hastalığın ortaya çıkmasında etkili olup olmadıklarının araştırılmasıdır.

MATERYAL / METOT

Katılımcılar

Kırk altı ÇH (N=46, yaşları 5-17 yıl), 20 eşzamanlı CD+DM bulunan hasta (N=20, yaşları 7-16 yıl) ve 60 sağlıklı kontrol (N=60, yaşları 5-18 yıl) grubu çalışmaya dahil edildi. ÇH tanısı ESPGHAN kriterlerine göre konuldu (11). ÇH+DM grubunda, 7 hastada ÇH tanısı DM tanısından önce, 13 hastada ise DM ÇH'dan daha önce tanı almıştı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (2013/372) ve bütün hastalardan imzalanmış onay formu alındı. Proje Erciyes Üniversitesi/bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (TTU-2013-4692) tarafından desteklenmiştir.

Laboratuar metotları

Tüm katılımcıların genomik DNA'sı periferik kandan Bio-robot EZ1 kullanılarak elde edildi (Qiagen, Hilden, Germany). Tüm deneklerin KIR genleri PCR-SSOP yöntemi ile çalışıldı (Immucor Gamma-Lifecodes, Stamford, CA). On dört KIR geni (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DL1, 3DL2, 3DL3, 3DS1) ve iki adet PG (2DP1, 3DP1) araştırıldı. HLA sınıf I ligandlar, KIR-HLA Ligand kiti kullanılarak PCR-SSP yöntemi ile araştırıldı (Olerup SSP-KIR HLA Ligand, Stockholm, Sweden). HLA sınıf I ligandlar, HLA-CwAsparagin80 (HLA-C1), HLA-CwLysine80 (HLA-C2), HLA-BBw4-Threonine80 (HLA-BBw4-T), HLA-BBw4-Isoleucine80 (HLA-BBw4-I), ve HLA-ABw4 şeklinde sınıflandırıldı. Tüm kitler üretici firmanın tavsiflerine uyularak kullanıldı.

İstatistik Analiz

İstatistik analiz BM SPSS® paket programı versiyon 22 kullanılarak yapıldı. HLA ligandlarının sınıflandırılmasından sonra 20 KIR/HLA ligand kombinasyonu daha önce tanımlandığı şekilde

oluşturuldu (13-14). Two tailed Fisher exact test yöntemi kullanılarak hasta grupları ile kontroller arasındaki karşılaştırmalar yapıldı. P değeri 0.05 altında olduğunda anlamlı kabul edildi. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltme testi kullanıldı.

BULGULAR

KIR genleri

Tüm gruplarda KIR genlerine bakıldı (Tablo 1 ve 2). Hastalık grupları ile kontrol hastaları arasında bazı istatistiksel anlamlı farklara rastlandı. ÇH grubunda; 2DL2, 2DS2, 2DS4, 3DL1, ve 2DP1 [sırasıyla, (pc=0.046, OR: 2.35, 95% CI: 1.064-5.208), (pc=0.031, OR: 2.56, 95% CI: 1.161-5.642), (pc=0.003, OR: 3.55, 95% CI: 1.562-8.083), (pc=0.000, OR: 4.13, 95% CI: 1.899-9.805), (pc=0.001, OR: 4.28, 95% CI: 1.878-9.746), respectively] genleri daha az gözlemlendi. 2DS5 ve 3DS1 KIR genleri [(pc=0.000, OR: 0.08, 95% CI: 0.017-0.356), (pc=0.000, OR: 2.15, 95% CI: 1.714-2.697)] ise daha sık bulundu (Tablo 1). ÇH+DM grubunda ise 2DS2 KIR geni (p=0.042, OR: 3.04, 95% CI: 1.052-8.780) daha düşük saptandı. Buna rağmen 2DS5 ve 3DS1 KIR genleri ise [sırasıyla (pc=0.002, OR: 1.53, 95% CI: 1.266-1.840) ve (pc=0.004, OR: 1.50, 95% CI: 1.254-1.794)] daha sık gözlemlendi (Tablo 2). Telomerik ve sentromerik KIR genlerinin karşılaştırılmasında telomerik KIR genlerinin (2DS5, 3DS1) hastalık gruplarında daha sık gözlemlendi (her iki grup için, pc=0.000, Tablo 7).

HLA sınıf I ligands

HLA ligand sıklıkları Tablo 3 ve 4 de gösterilmiştir. ÇH'da HLA-ABw4 ligand sıklığının kontrollere göre daha az olduğu saptandı (Tablo 3). Aksine ÇH+DM grubunda HLA-C1 ligand sıklığı daha yüksek bulundu (pc=0.036, OR=1.44, 95% CI: 1.224-1.682, Tablo 4).

KIR/HLA ligand kombinasyonları

KIR/HLA ligand kombinasyonları Tablo 5 ve 6' da gösterilmiştir. İnhibitör kombinasyonlardan 2DL2+HLA-C1+, 3DL1+HLA-BBw4-T-, 3DL1+HLA-BBw4-I- ve 3DL1+HLA-BBw4-I kombinasyonları [sırasıyla (pc=0.046, OR: 2.35, 95% CI: 1.064-5.208), (pc=0.022, OR: 3.33, 95% CI: 1.211-9.171), (pc=0.031, OR: 2.56, 95% CI:1.161-5.642) ve (pc=0.018, OR: 0.54, 95% CI: 0.446-0.643)] ÇH'da daha düşük olarak bulundu. Ek olarak aktivatör 2DS2+HLA-C1+ ve 3DS1+HLA-BBw4-I+ [sırasıyla (pc=0.031, OR: 2.56, 95 % CI: 1.161-5.642), (p=0.010, OR: 3.46, 95% CI: 1.328-9.029)] kombinasyonlar ÇH da daha düşük iken diğer aktivatör kombinasyonlardan 3DS1+HLA-BBw4-T- ve 3DS1+HLA-BBw4-I- [sırasıyla (pc=0.000, OR: 0.12, 95% CI: 0.052-0.300) ve (p=0.000, OR: 0.07 95% CI: 0.027-0.189)] birliktelikleri ÇH daha yüksek oranda bulundu. ÇH+DM grubunda ise aktivatör kombinasyonlardan 3DS1+HLA-BBw4-I-, ve 3DS1+HLA-BBw4-I- [sırasıyla (p=0.000, OR: 0.13, 95% CI: 0.041-0.419) ve (p=0.007, OR: 0.21, 95 % CI: 0.073-0.625)] birliktelikleri hastalık grubunda kontrollere göre daha yüksekti.

TARTIŞMA

ÇH patogeneğinde, gliadin peptidleri adaptif immün yanıtların yananında doğal immün yanıtları da uyarırlar (15). NK hücrelerin doğal immünite de önemli rollere sahip olmalarına karşılık litertürde ÇH'da NK hücrelerini ilgilendiren KIR genleri, HLA sınıf I liganları ve KIR/HLA ligand etkileşimleri ile ilgili az sayıda çalışma vardır (2, 16-19). Bu çalışmada, ÇH ve ÇH+DM birlikte olduğu hasta gruplarında bazı KIR genleri, HLA sınıf I ligandlar ve bazı KIR/HLA ligand birlikteliklerinde istatistiksel anlamlı farklara rastladık. ÇH grubunda, 2DL2, 2DS2, 2DS4, 3DL1 ve 2DP1 KIR genleri, HLA-ABw4 ligand ve 2DL2+HLA-C1+, 3DL1+HLA-BBw4-T-, 3DL1+HLA-BBw4-I+, 3DL1+HLA-BBw4-I-, 2DS2+HLA-C1+ ve

3DS1+HLA-BBw4-I+ kombinasyonları kontrol grubuna göre daha az oranda bulunurken, aksine 2DS5 ve 3DS1 KIR genleri ile 3DS1+HLA-BBw4-T+ ve 3DS1+HLA-BBw4-I- kombinasyonları ise daha yüksek oranda gözlemlendi (Tablolar 1, 3, 5). ÇH+DM hasta grubunda ise 2DS2 geni daha az 2DS5 ve 3DS1 KIR genleri, HLA-C1 ligand, ve 3DS1+HLA-BBw4-T- ve 3DS1+HLA-BBw4-I- kombinasyonlarına daha sık rastlandı (Tablo 2, 4, 6). Sentromerik ve telomerik KIR genlerinin karşılaştırılmasında, telomerik KIR genlerinden 2DS5 ve 3DS1 hastalık gruplarında daha fazla olarak bulundu (Tablo 7). Literatürde ÇH grubunda yapılan çalışmalarda KIR gen sıklıklarının kontrollere göre farklı olmadıkları gözlemlenmiştir (16-19). Sadece Smigoc Schweiger ve ark (2) tarafından yayınlanan bir makalede 2DS3 geninin hastalık grubunda daha sık olduğu belirtilmiştir. NK hücre aktivitesi inhibitör ve aktivatör KIR'lar tarafından düzenlenmektedir (20). HLA-C1 ve HLA-C2 ağırlıklı olarak inhibitör etkileriyle tanırlar (sırasıyla 2DL2/2DL3 ve 2DL1/2DS1). İnhibitör KIR gen ve KIR/HLA-C ligand etkileşimlerinin gücü değişkendir. Sırasıyla 2DL1/HLA-C2, 2DL2/HLA-C1, 2DL3/HLA-C1 etkileşimleri en güçlü, orta derece ve en zayıf etki şeklinde etki gücüne sahiptirler. Kural olarak inhibitör ve aktivatör KIR'lar (örneğin 2DL1 ve 2DS1) aynı veya benzer HLA ligand spesifikliğini göstermekle beraber aynı liganda inhibitör KIR'lar daha yüksek afinite gösterirler. 3DL1 ve 3DS1 KIR genleri Bw4 motifler içeren HLA-B ve HLA-A ligandlarına bağlanırlar (14, 21). Bu çalışmadaki ligand analizlerinde, ÇH grubunda HLA-ABw4 ligandına daha az, HLA-C1 ligandına ise ÇH+DM grubunda daha sık oranda rastlandı. Smigoc Schweiger ve ark (2) her iki hastalığın birlikte HLA-C1 ve HLA-BBw4 ligandlarıyla ilgili sırasıyla negatif ve pozitif bağlantılar bulmuşlardır. KIR/HLA ligand kombinasyonlarının incelenmesinde, her iki grupta 3DS1+HLA-BBw4-T- ve 3DS1+HLA-BBw4-I- kombinasyonları pozitif ilişkili olarak bulundu. Ayrıca ÇH grubunda 2DL2+HLA-C1+, 2DS2+HLA-C1+, 3DL1+HLA-BBw4-T-, 3DL1+HLA-BBw4-I+, 3DL1+HLA-BBw4-I-, ve 3DS1+HLA-BBw4-I+ kombinasyonları hastalıkla negatif ilişki olarak gözlemlendi. Literatürde ÇH'da KIR/HLA ligand ilişkisiyle ilgili 2 tane çalışma vardır. ÇH+DM grubunda Smigoc Schweiger ve ark (2) 2DL3-C1+ kombinasyonunu hastalıkla pozitif bağlantılı 2DL3-C1- kombinasyonunu ise negatif bağlantılı olarak yayınlamışlardır. Caggiari ve ark (16) tarafından yayınlanan başka bir çalışmada ise hastalık komplikasyonları 2DL2+HLA-C1+, 2DS2+HLA-C1+ ve 3DL1+HLA-Bw4+ kombinasyonları ile bağlantılı bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmada hastalık gruplarında KIR genleri, HLA ligandları, ve KIR/HLA-ligand kombinasyonlarının hastalık gruplarında etkili oldukları görüldü.

REFERENCES

1. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18:6036-59.
2. Smigoc Schweiger D, Mendez A, Kunilo Jamnik S, Bratanic N, Bratina N, Battelino T, Brecelj J, Vidan-Jeras B. Genetic risk for co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease is modified by HLA-Cand killer immunoglobulin-like receptors. *Tissue Antigens* 2014;84:471-8.
3. Castellanos-Rubio A, Santin I, Irastorza I, Castaño L, Carlos Vitoria J, Ramon Bilbao J. TH17 (and TH1) signatures of intestinal biopsies of CD patients in response to gliadin. *Autoimmunity* 2009;42:69-73.
4. Fernandez-Jimenez N, Santin I, Irastorza I, Plaza-Izurieta L, Castellanos-Rubio A, Vitoria JC, Bilbao JR. Upregulation of KIR3DL1 gene expression in intestinal mucosa in active celiac disease. *Hum Immunol* 2011;72:617-20.
5. Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert MR, Daneman D, Mahmud FH. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: diagnostic and treatment dilemmas. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:161285.

6. Diamanti A, Capriati T, Bizzarri C, Panetta F, Ferretti F, Ancinelli M, Romano F, Locatelli M. Celiac disease and endocrine autoimmune disorders in children: an update. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:1289-301.
7. Zhernakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:646-59.
8. Larizza D, Calcaterra V, Klersy C, Badulli C, Caramagna C, Ricci A, Brambilla P, Salvaneschi L, Martinetti M. Common immunogenetic profile in children with multiple autoimmune diseases: the signature of HLA-DQ pleiotropic genes. *Autoimmunity* 2012;45:470-5.
9. Shen Y, Cao D, Li Y, Kulski JK, Shi L, Jiang H, Ma Q, Yu J, Zhou J, Yao Y, Shi L. Distribution of HLA-A, -B, and -C alleles and HLA/KIR combinations in Han population in China. *Immunol Res* 2014;2014:565296.
10. Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:225-74.
11. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
12. Jamil KM, Khakoo SI. KIR/HLA interactions and pathogen immunity. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:298348.
13. Thielens A, Vivier E, Romagné F. NK cell MHC class I specific receptors (KIR): from biology to clinical intervention. *Curr Opin Immunol* 2012;24:239-45.
14. Kuśnierczyk P. Killer cell immunoglobulin-like receptor gene associations with autoimmune and allergic diseases, recurrent spontaneous abortion, and neoplasms. *Front Immunol* 2013;4:8.
15. Harris KM, Fasano A, Mann DL. Monocytes differentiated with IL-15 support Th17 and Th1 responses to wheat gliadin: implications for celiac disease. *Clin Immunol* 2010;135:430-9.
16. Caggiari L, Toffoli G, De Re V, Orzes N, Spina M, De Zorzi M, et al. KIR/HLA combination associated with the risk of complications in celiac disease. *Int J Biol Markers* 2011;26:221-8.
17. Fernandez-Jimenez N, Santín I, Irastorza I, Plaza-Izurieta L, Castellanos-Rubio A, Vitoria JC, et al. Upregulation of KIR3DL1 gene expression in intestinal mucosa in active celiac disease. *Hum Immunol* 2011;72:617-20.
18. Santin I, Castellanos-Rubio A, Perez de Nanclares G, Vitoria JC, Castaño L, Bilbao JR. Association of KIR2DL5B gene with celiac disease supports the susceptibility locus on 19q13.4. *Genes Immun* 2007;8:171-6.
19. Moodie SJ, Norman PJ, King AL, Fraser JS, Curtis D, Ellis HJ, et al. Analysis of candidate genes on chromosome 19 in coeliac disease: an association study of the KIR and LILR gene clusters. *Eur J Immunogenet* 2002;29:287-91.
20. Nash WT, Teoh J, Wei H, Gamache A, Brown MG. Know Thyself: NK-Cell Inhibitory Receptors Prompt Self-Tolerance, Education, and Viral Control. *Front Immunol* 2014;5:175.
21. Moesta AK, Parham P. Diverse functionality among human NK cell receptors for the C1 epitope of HLA-C: KIR2DS2, KIR2DL2, and KIR2DL3. *Front Immunol* 2012;3:336.

TABLO BAŞLIKLARI

Tablo 1: KIR genlerinin ÇH da dağılımı

Tablo 2: KIR genlerinin eş zamanlı ÇH ve DM grubunda dağılımı

Tablo 3: ÇH da HLA sınıf I ligandlarının dağılımı

Tablo 4: Eşzamanlı ÇH ve DM bulunan hastalık grubunda HLA sınıf I ligandlarının dağılımı

Tablo 5: ÇH da KIR/HLA sınıf I ligandlarının dağılımı

Tablo 6: ÇH ve DM grubunda KIR/HLA sınıf I ligandlarının dağılımı.

Tablo 7: Sentromerik ve telomerik genlerin dağılımı

Tablo 1: KIR genlerinin ÇH da dağılımı

	ÇH (N=46) n (%)	KONTROL (N=60) n (%)	P (PC)	OR (95% CI)
2DL1	44 (95,7)	57 (95)	NS	NS
2DL2	22 (47,8)	41 (68,3)	0.033 (0.046)	2.35 (1.064-5.208)
2DL3	37 (80,4)	50 (83,3)	NS	NS
2DL4	38 (82,6)	57(95)	NS	NS
2DL5	24 (52,2)	41 (68,3)	NS	NS
2DS1	24 (52,2)	31 (51,7)	NS	NS
2DS2	17 (37)	36 (60)	0.019 (0.031)	2.56 (1.161-5.642)
2DS3	20 (43,5)	34 (56,7)	NS	NS
2DS4	13 (28,3)	35 (58,3)	0.002 (0.003)	3.55 (1.562-8.083)
2DS5	44 (95,7)	38 (63,3)	0.000 (0.000)	0.08 (0.017-0.356)
3DL1	17 (37)	43 (71,7)	0.000 (0.000)	4.13 (1.899-9.805)
3DL2	42 (91,3)	56 (93,3)	NS	NS
3DL3	46 (100)	58 (96,7)	NS	NS
3DS1	46 (100)	40 (66,7)	0.000 (0.000)	2.15 (1.714-2.697)
2DP1	18 (39,1)	44 (73,3)	0.000 (0.001)	4.28 (1.878-9.746)
3DP1	45 (97,8)	57 (95)	NS	NS

ÇH: Çölyak Hastalığı, CI: Confidence interval, N: Hasta Sayısı, n: fenotip sıklığı, OR: Odds ratio, PC: Düzeltilmiş p(Corrected p) (Fisher exact test)

Tablo 2: KIR genlerinin eş zamanlı ÇH ve DM grubunda dağılımı

	ÇH + DM (N=20) n (%)	KONTROL (N=60) n (%)	P (PC)	OR (95% CI)
2DL1	19 (95)	57 (95)	NS	NS
2DL2	14 (70)	41 (68,3)	NS	NS
2DL3	13 (65)	50 (83,3)	NS	NS
2DL4	20 (100)	57(95)	NS	NS
2DL5	16 (80)	41 (68,3)	NS	NS
2DS1	14 (70)	31 (51,7)	NS	NS
2DS2	7 (35)	36 (60)	0.036 (0.042)	3.04 (1.052-8.780)
2DS3	13 (65)	34 (56,7)	NS	NS
2DS4	9 (45)	35 (58,3)	NS	NS
2DS5	20 (100)	38 (63,3)	0.002 (0.002)	1.53 (1.266-1.840)
3DL1	10 (50)	43 (71,7)	NS	NS
3DL2	19 (95)	56 (93,3)	NS	NS
3DL3	20 (100)	58 (96,7)	NS	NS
3DS1	20 (100)	40 (66,7)	0.005 (0.004)	1.50 (1.254-1.794)
2DP1	11 (55)	44 (73,3)	NS	NS
3DP1	19 (95)	57 (95)	NS	NS

ÇH: Çölyak Hastalığı, **CI:** Confidence interval, **N:** Hasta Sayısı, **n:** fenotip sıklığı, **OR:** Odds ratio, **PC:** Düzeltilmiş p (Corrected p) (Fisher exact test), **DM:** Tip 1 diabetes mellitus

Tablo 3: ÇH da HLA sınıf I ligandlarının dağılımı

HLA LİGAND GENİ	ÇH (N=46) n (%)	KONTROL (N = 60) n (%)	P (PC)	OR (95% CI)
HLA-C1	29 (63)	46 (76,7)	NS	NS
HLA-C2	31 (67,4)	45 (75)	NS	NS
HLA-BBw4-T	11 (23,9)	23 (38,3)	NS	NS
HLA-BBw4-I	25 (54,3)	36 (60)	NS	NS
HLA-ABw4	7 (15,2)	23 (38,3)	0.016 (0.010)	3.46 (1.328-9.029)

ÇH: Çölyak Hastalığı, CI: Confidence interval, N: Hasta Sayısı, n: fenotip sıklığı, OR: Odds ratio, PC: **Düzeltilmiş p**(Corrected p) (Fisher exact test)

Tablo 4: Eşzamanlı ÇH ve DM bulunan hastalık grubunda HLA sınıf I ligandlarının dağılımı

HLA LİGAND GENİ	ÇH + DM (N=20) n (%)	KONTROL (N = 60) n (%)	P (PC)	OR (95% CI)
HLA-C1	20 (100)	46 (76,7)	0.017 (0.036)	1.44 (1.224-1.682)
HLA-C2	13 (65)	45 (75)	NS	NS
HLA-BBw4-T	5 (25)	23 (38,3)	NS	NS
HLA-BBw4-I	9 (45)	36 (60)	NS	NS
HLA-ABw4	7 (35)	23 (38,3)	NS	NS

ÇH: Çölyak Hastalığı, CI: Confidence interval, N: Hasta Sayısı, n: fenotip sıklığı, OR: Odds ratio, PC: **Düzeltilmiş p**(Corrected p) (Fisher exact test),
DM: Tip 1 diabetes mellitus

Tablo 5: ÇH da KIR/HLA sınıf I ligandlarının dağılımı

KIR/HLA LİGAND KOMBİNASYONU	ÇH (N=46) n (%)	KONTROL (N=60) n (%)	P (PC)	OR (95% CI)
2DL2+HLA-C1+	22 (47,8)	41 (68,3)	0.037 (0.046)	2.35 (1.064-5.208)
2DL2+HLA-C1-	0	0	NS	NS
2DS2+HLA-C1+	17 (37)	36 (60)	0.019 (0.031)	2.56 (1.161-5.642)
2DS2+HLA-C1-	0	0	NS	NS
2DL3+HLA-C1+	29 (63)	46 (76,7)	NS	NS
2DL3+HLA-C1-	8 (17,4)	4 (6,7)	NS	NS
2DS3+HLA-C1+	20 (43,5)	34 (56,7)	NS	NS
2DS3+HLA-C1-	0	0	NS	NS
2DL1+HLA-C2+	31 (67,4)	45 (75)	NS	NS
2DL1+HLA-C2-	13 (38,3)	12 (20)	NS	NS
2DS1+HLA-C2+	24 (52,2)	31 (51,7)	NS	NS
2DS1+HLA-C2-	0	0	NS	NS
3DL1+HLA-BBw4-T+	11 (23,9)	23 (38,3)	NS	NS
3DL1+HLA-BBw4-T-	6 (13)	20 (33,3)	0.016 (0.022)	3.33 (1.211-9.171)
3DS1+HLA-BBw4-T+	11 (23,9)	23 (38,3)	NS	NS
3DS1+HLA-BBw4-T-	35 (76,1)	17 (28,3)	0.000 (0.000)	0.12 (0.052-0.300)
3DL1+HLA-BBw4-I+	17 (37)	36 (60)	0.019 (0.031)	2.56 (1.161-5.642)
3DL1+HLA-BBw4-I-	0	7 (11,7)	0.017 (0.018)	0.54 (0.446-0.643)
3DS1+HLA-BBw4-I+	7 (15,2)	23 (38,3)	0.009 (0.010)	3.46 (1.328-9.029)
3DS1+HLA-BBw4-I-	39 (84,9)	17 (28,3)	0.000 (0.000)	0.07 (0.027-0.189)

ÇH: Çölyak Hastalığı, CI: Confidence interval, N: Hasta Sayısı, n: fenotip sıklığı, OR: Odds ratio, PC: Düzeltilmiş p(Corrected p) (Fisher exact test),

Tablo 6: ÇH ve DM grubunda KIR/HLA sınıf I ligandlarının dağılımı.

KIR/HLA LİGAND KOMBİNASYONU	ÇH + DM (N=20) n (%)	KONTROL (N=60) n (%)	P (PC)	OR (95% CI)
2DL2+HLA-C1+	14 (70)	41 (68,3)	NS	NS
2DL2+HLA-C1-	0	0	NS	NS
2DS2+HLA-C1+	7 (35)	36 (60)	NS	NS
2DS2+HLA-C1-	0	0	NS	NS
2DL3+HLA-C1+	13 (65)	46 (76,7)	NS	NS
2DL3+HLA-C1 -	0	0 (6,7)	NS	NS
2DS3+HLA-C1+	13 (65)	34 (56,7)	NS	NS
2DS3+HLA-C1-	0	0	NS	NS
2DL1+HLA-C2+	13 (65)	45 (75)	NS	NS
2DL1+HLA-C2 -	6 (30)	12 (20)	NS	NS
2DS1+HLA-C2+	13 (65)	31 (51,7)	NS	NS
2DS1+HLA-C2-	1 (5)	0	NS	NS
3DL1+HLA-BBw4-T +	5 (25)	23 (38,3)	NS	NS
3DL1+HLA-BBw4-T -	5 (25)	20 (33,3)	NS	NS
3DS1+HLA-BBw4-T +	5 (25)	23 (38,3)	NS	NS
3DS1+HLA-BBw4-T -	15 (75)	17 (28,3)	0.000 (0.000)	0.13 (0.041-0.419)
3DL1+HLA-BBw4-I +	9 (45)	36 (60)	NS	NS
3DL1+HLA-BBw4-I -	1 (5)	7 (11,7)	NS	NS
3DS1+HLA-BBw4-I +	7 (35)	23 (38,3)	NS	NS
3DS1+HLA-BBw4-I -	13 (65)	17 (28,3)	0.003 (0.007)	0.21 (0.073-0.625)

ÇH: Çölyak Hastalığı, CI: Confidence interval, N: Hasta Sayısı, n: fenotip sıklığı, OR: Odds ratio, PC: Düzeltilmiş p(Corrected p) (Fisher exact test), DM: Tip 1 diabetes mellitus

Tablo 7: Sentromerik ve telomerik genlerin dağılımı

	ÇH (N=46) n (%)	ÇH+DM (N=20) n (%)	KONTROL (N=60) n (%)	PC
3 SENTROMERİK GEN				
2DL2	22 (47,8)	14 (70)	41 (68,3)	NS
2DS2	17 (37)	7 (35)	36 (60)	NS
2DS3	20 (43,5)	13 (65)	34 (56,7)	NS
3 TELOMERİK GEN				
2DS1	24 (52,2)	14 (70)	31 (51,7)	NS
2DS5	44 (95,7) ^a	20 (100) ^a	38 (63,3) ^b	0.000
3DS1	46 (100) ^a	20 (100) ^a	40 (66,7) ^b	0.000

ÇH: Çölyak Hastalığı, **CI:** Confidence interval, **N:** Hasta Sayısı, **n:** fenotip sıklığı, **OR:** Odds ratio, **PC: Düzeltilmiş p**(Corrected p) (Fisher exact test), **DM:** Tip 1 diabetes mellitus, *harfler gruplar arasındaki istatistiksel farkları göstermektedir