

Yaygın değişken immünyetmezliklerde bilinen genetik defektler

The known genetic defects in common variable immunodeficiency

Reyhan KARA¹, Bahar GÖKTÜRK², Aynur ACAR³

- 1 Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Biyoteknoloji Laboratuvarı, Konya, Türkiye
Laboratory of Biotechnology, Advanced Technology Research and Application Center, Selçuk University, Konya, Turkey
- 2 Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Konya Training and Research Hospital, Konya, Turkey
- 3 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of Medical Genetic, Faculty of Meram Medicine, Necmettin Erbakan University, Konya, Turkey

ÖZ

Yaygın değişken immünyetmezlik (YDİY), immünyetmezlik hastalıklarının nispeten sık görülen bir şekli olup, immünglobulin üretiminde eksiklik ve primer antikor yetmezliği ile giden heterojen bir hastalık grubudur. Son yıllarda, tanımlanan çeşitli monogenik defektlerin YDİY'in klinik ve laboratuvar bulgularındaki değişkenliği belirlediği ve immünopatogenezinde rol oynadığı anlaşılmıştır. Bu derlemede, YDİY ile ilişkili olan ICOS (inducible co-stimulator), TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor), CD19, MSH5 (MutS Homologue 5 Mutations), BAFF-R (B cell activating factor receptor), CD20, CD81, CD21, LRBA (lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor) molekül defektleri ve bunların genetik temellerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:59-69*)

Anahtar kelimeler: Genetik defektler, primer antikor eksikliği, yaygın değişken immünyetmezlik

Geliş Tarihi: 14/08/2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 30/09/2013

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency (CVID) is a relatively common form of immunodeficiency disorders which constitutes a mixed group of heterogeneous conditions linked by lack of immune globulin production and primary antibody failure. Recently, it is understood that various monogenic defects determine the variability in phenotype and have roles in the immunopathogenesis of CVID. In this review, the molecular defects related to CVID which are ICOS (inducible co-stimulator), TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor), CD19, MSH5 (MutS Homologue 5 Mutations), BAFF-R (B cell activating factor receptor), CD20, CD81, CD21, LRBA (lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor), and their genetic basis were aimed to be reviewed.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:59-69*)

Key words: Common variable immunodeficiency, genetic defects, primary antibody deficiency

Received: 14/08/2013 • Accepted: 30/09/2013

GİRİŞ

Yaygın değişken immünyetmezlik (YDİY), azalmış serum IgG, düşük IgA ve/veya IgM düzeyleri, koruyucu antikor üretiminde yetersizlik, bunun bir sonucu olarak, sık tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, özellikle bakteriyel pnömoni, bronşit ve sinüzit atakları ile karakterize, Avrupa'da yaklaşık olarak tahmini prevalansı 1/25.000-50.000 olan ve en sık görülen semptomatik primer immünyetmezliktir^[1-3]. Hastaların yaklaşık %20 ile 30'unda otoimmün lenfoproliferatif veya granüloamatöz hastalıklar da görülür^[4]. Bu nedenle, ayırıcı tanıda otoimmün lenfoproliferatif hastalık ile ayırımı gerekebilir.

YDİY'de immünolojik defektler oldukça değişkendir. B hücre sağkalımında ve/veya B hücre aktivasyonunda anormallikler olabilir^[2]. YDİY'li hastaların yaklaşık olarak %90'ında defektlerin B-hücre farklılaşma aşamalarının sonrasında olduğu düşünüldüğünden, genellikle normal sayıda periferik B lenfositleri vardır^[1]. Hastaların çoğunun periferik T lenfosit sayıları normal olup, çoğu hastada protein ve polisakkarit antijenlere karşı antikor yanıtı yetersiz veya tamamen eksiktir^[3].

İn vitro immünglobulin üretimi ve B lenfosit alt gruplarına dayalı YDİY sınıflandırma girişimleri, bu antikor defektinin heterojen bir hastalık grubu olduğunu doğrulamaktadır^[5]. Öncül hücrelerin matür B lenfositlerine ve daha sonra da plazma hücrelerine farklılaşması, birçok gen ürünü tarafından düzenlenen bir süreçtir^[3]. CD19 molekülü ile ilişkili gen mutasyonu, YDİY'li hastalarda tanımlanan ilk ko-reseptör gen defekti olup daha sonra MSH5, BAFF-R, CD20, CD81, CD21, LRBA moleküllerini kodlayan gen defektleri de tanımlanmıştır^[6-13].

Yaygın Değişken İmmünyetmezliğin Genetik Kalıtımı

Hücrel ve immünolojik defektlerin yanı sıra YDİY'nin kalıtımı da çok değişkendir^[2]. YDİY genellikle sporadiktir fakat yaklaşık %10-20'si ailesel özellik gösterir. Ailesel olanlarda, hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtım görülebilmekle birlikte otozomal domi-

nant kalıtım daha sıktır^[14,15]. YDİY ve selektif IgA eksikliği (sIgAD) bir ailede bir arada görülebilir, bu nedenle her iki hastalığın ortak genetik temele dayanma olasılığı bulunmaktadır^[16]. YDİY, sIgAD'yi takiben oluşabilir ve en az bir YDİY'li hastası olan ailelerde daha sık rastlanır. Ancak, bu durumun hangi zaman aralığında ve ne sıklıkta oluştuğuna dair kanıt göstermek zordur^[17,18].

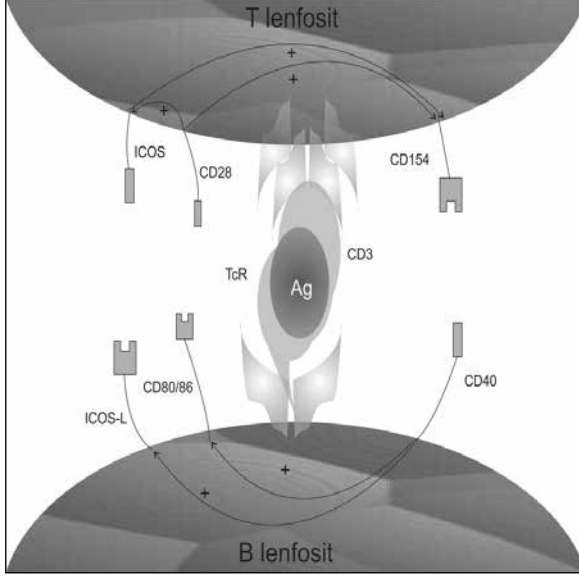
2003 yılından bu yana YDİY ile ilişkili dokuz adet mutant gen bulunmuştur. Bu genler sırasıyla ICOS, TNFRSF13B, CD19, MSH5, TNFRSF13C, CD20, CD81, CD21 ve LRBA'dır^[6-13,19-21]. İki farklı YDİY ailesi arasında yapılan genom düzeyinde bağlantı analizi, kromozom 5p ve 4q üzerinde hastalıkla ilişkili aday bölgeler bulunabileceğini göstermiştir^[22,23]. Bu farklı bulgular genetik heterojeniteyi yansıtır ve hastalığın değişken klinik bulgularını açıklayabilir.

ICOS Eksikliği

İmmatür T hücrelerinin efektör T hücrelerine dönüşmesi için, CD28 ve CD152 gibi ko-stimülatör proteinlerin, T hücre antijen reseptörü aracılığıyla, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan B7 reseptörlerine [CD80 (B7-1), CD86 (B7-2)] bağlanması gerekir (Şekil 1)^[24].

Hutloff ve arkadaşları tarafından 1999 yılında tanımlanan ICOS molekülü, 2. kromozomun uzun kolunda (2q33) bulunan üç gen tarafından kodlanmaktadır^[24]. ICOS, CD28 ve CD152 molekülleri gibi benzer ko-stimülatör molekül ailesi içinde yer alır ve sadece aktive T hücreleri üzerinde eksprese edilir^[24]. ICOS-L (ICOS ligand) ise, ICOS'a özel reseptördür ve B lenfositlerin yüzeyinde eksprese olur^[25]. ICOS-L, 21. kromozomun uzun kolu (21q22.3) üzerinde bulunan bir gen tarafından kodlanır^[26,27]. ICOS: ICOSL sinyal yolağı, T helper (Th) 1 ve Th2 hücre aktivasyonunda ve T hücre-B hücre işbirliğinde önemli bir rol oynar (Şekil 1)^[28]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, ICOS'un T hücre bağımlı antikor yanıtı sırasında B hücre yardımı için kritik bir ko-faktör rolü oynadığını doğrulamaktadır^[27].

İnsanda ICOS eksikliği ilk olarak 2003 yılında, Grimbacher ve arkadaşlarının çalışmaları ile



Şekil 1. T ve B lenfositler arasındaki ko-stimülasyon sinyal basamakları [CD154 (CD40L) ve ICOS'un ekspresyonu, yapısal olarak eksprese edilen yüzey molekülü CD28 ve CD28 molekülünün ligandları olan CD80/CD86 tarafından artırılır. CD40-CD154 ligandı, CD80/86 ve ICOS-L ekspresyonunu artırır. Böylece, T ve B lenfositleri arasındaki ko-stimülasyon ligandlarına diğer bir destek de, CD154 ekspresyonunu artıran ICOS-ICOS-L'dir].

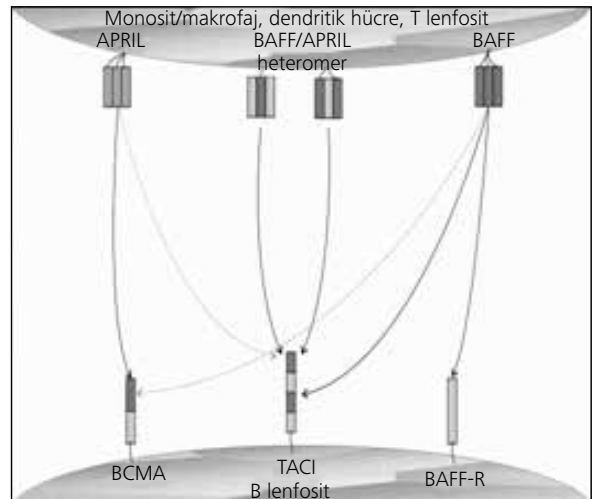
tanımlandı^[19]. Bu çalışmada iki farklı aileden, tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlarla başvuran, 19-26 yaş arasında tanı alan, dört YDİY'li hastada insan ICOS geninin 2. ve 3. ekzonunda genomik homozigot delesyon tanımlandı. Bu delesyonun 28 aminoasiti eksik bir protein sentezlenmesine yol açarak, hastaların aktive T hücrelerinde ICOS protein ekspresyonunun tamamen kaybına neden olduğu gösterildi^[19]. Benzer şekilde Salzer ve arkadaşları tarafından, iki farklı aileden beş YDİY'li hastada ICOS geninin 2. ve 3. ekzonunda homozigot delesyon tanımlandı^[25]. Bu delesyonun Grimbacher ve arkadaşları tarafından tanımlanan geniş genomik delesyon ile aynı büyüklükte olduğu ve prematür stop kodon oluşturarak kısa bir ICOS proteinin sentezlenmesine yol açtığı gösterildi^[25].

ICOS eksikliği otozomal resesif olarak kalıtılır ve YDİY hastalarında insidansının yaklaşık %5 olduğu tahmin edilmektedir^[2,3,25]. Bugüne kadar, ICOS genine ait çok sayıda tek nükleotid varyantları bildirildi. Ancak YDİY'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında tek nükleotid

polimorfizmlerinin sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülemediğinden, bu varyantların hiçbiri YDİY ile ilişkilendirilemedi^[25,26,29,30].

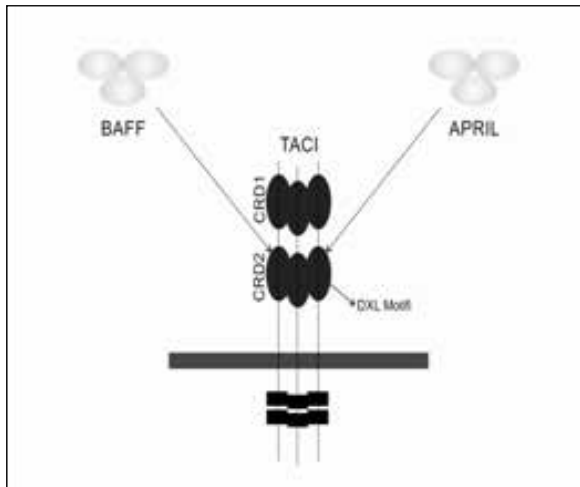
TACI Eksikliği

TACI molekülü, B lenfosit farklılaşmasının farklı basamaklarında B hücrelerinin homeostazisi ve ömrünü kontrol eden tümör nekroz faktör reseptörü süper ailesinin (TNFRSF) bir üyesidir^[31]. TACI, hem B lenfositlerin hem de aktive T lenfositlerin yüzeyinde eksprese olur ve TACI reseptörü BAFF (B cell activating factor) bağlantılı ligand APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand)'a bağlanır (Şekil 2)^[2,3]. TACI'nın ekstraselüler bölgeleri sisteinden zengin [cysteine-rich domain (CRD)] iki domain içerir. Bunlardan biri CRD1, diğeri CRD2'dir. CRD2'nin hücre içi sinyalizasyonda rol aldığı ve bağlayıcı liganda aracılık ettiği bildirilmiştir. Kristal yapı analizi, CRD formlarının kısa beta-hairpin yapısında, DXL motifi olarak adlandırılan bir yapı içinde yer aldığını göstermektedir. DXL motifinin sistemin bölgeleri ligand bağlanması için uygun zemin oluşturmaktadır. Beta-hairpin yapısı sadece BAFF bağlanması için yeterli olsa da, APRIL'in bağlanması için belirli bir hidrofobik çekirdek gereklidir, bu da TACI'da bulunmaktadır (Şekil 3)^[32].



Şekil 2. TNF reseptör aile üyeleri (BAFF-R, TACI ve ligandları BAFF ve APRIL) B lenfositlerin terminal farklılaşmasını kontrol eder. TNF reseptörleri ve ligandları immün sistem gelişimi ve immün yanıt esnasında hem sağkalım hem de apoptozisi düzenler.

TACI molekülünü kodlayan TNFRSF13b geni, 17. kromozomun kısa kolunda (17p11.2) yer alır, beş ekzondan oluşur ve 293 aminoasitlik proteini kodlar^[2,3]. YDİY ve IgA eksikliği olan hastalarla yapılan iki çalışmada TACI mutasyonları tespit edildi^[20,21]. İlk çalışmada, hümmoral immünyetmezliği olan 13 YDİY'li bireyde TACI'yı kodlayan TNFRSF13b geninde homozigot ve heterozigot mutasyonlar belirlendi ve bu mutasyonlar antikör eksikliği ile ilişkilendirildi^[20]. Bu veriler, TACI eksikliğinin ailesel ve sporadik YDİY'de resesif özelliklerinin yanı sıra otozomal dominant kalıtım olabildiğini göstermektedir^[33]. İkinci çalışmada YDİY'li 19 kişinin 4'ünde ve IgA eksikliği olan 16 kişinin 1'inde TACI'yı kodlayan TNFRSF13b geninin bir allelinde yanlış anlamalı mutasyon tespit edildi. YDİY'li bu dört bireyin birinde TNFRSF13b geninin diğer allelinde tek nükleotid insersiyonu görüldü^[21]. Bu mutasyonların, TACI molekülünün ekstraselüler (C104R, S144X), transmembran (A181E) ve intraselüler (S194X, R202H, Ins204) kısımlarını etkilediği bildirilmiştir^[34]. Bir başka çalışmada; bir kişide, 572 nükleotidden sonra tek nükleotid insersiyonunun, prematür stop kodona ve intraselüler TACI alanının aminoasit dizisinin bozulmasına yol açtığı ilk defa gösterildi. Bu mutasyonun, TRAF (tumor necrosis factor receptor-associated factor) ve CAML (calcium-modulating cyclophilin

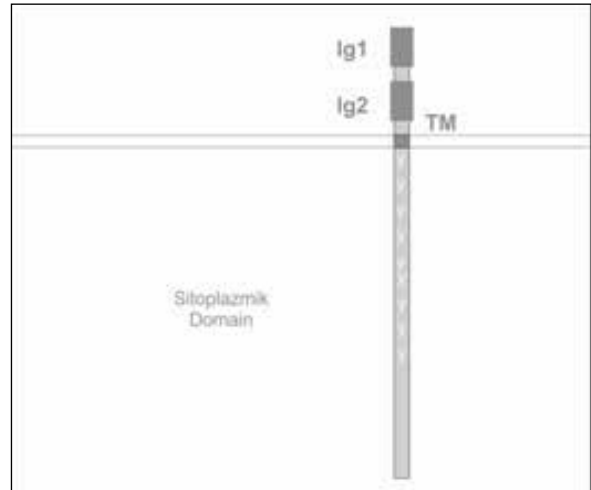


Şekil 3. TACI protein yapısının şematik görünümü (BAFF ve APRIL, TACI'nın CRD2 alanına bağlanır. DXL motifinin sistein bölgeleri ligand bağlanması için uygun zemin oluşturmaktadır).

ligand) bağlayıcı domainleri aracılığıyla oluşan intraselüler sinyalizasyonu yok ettiği tahmin edilmektedir. Aynı çalışmada bileşik heterozigotlarda iki yanlış anlamalı mutasyon belirlendi: Y79C (tyrosine 79→cysteine) mutasyonunun CRD2'nin beta-hairpin yapısını bozduğu ve hem APRIL hem de BAFF bağlanmasını yok ettiği tahmin edilmektedir. İkinci mutasyon I87N (isoleucine 87→asparagine)'dir. I87, APRIL'ın bağlanması için gerekli olan TACI'ya özgü hidrofobik çekirdeğin bir parçasıdır. Bu mutasyonun BAFF bağlantısını koruduğu ancak APRIL bağlantısını iptal ettiği tahmin edilmektedir. Bu durum APRIL/TACI etkileşiminin önemini öne çıkarmaktadır^[32]. YDİY olan hastalarda TNFRSF13b mutasyon insidansının %5 ile 10 arasında olduğu tahmin edilmektedir^[33].

CD19 EKSİKLİĞİ

CD19 membran proteini, B lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilen immünglobulin süper ailesinin bir üyesidir. B-hücre farklılaşması ve aktivasyonunda kilit rol oynamaktadır^[35]. CD19 molekülü, iki ekstraselüler immünglobulin bölge (Ig1 ve Ig2), bir transmembran bölge (TM) ve korunmuş, dokuz adet tirozin rezidüsü içeren bir sitoplazmik domainden oluşur (Şekil 4)^[6,36]. CD19 geni 16. kromozomun kısa kolu (16p11.2) üzerinde bulunur, 556 aminoasitlik proteini kod-



Şekil 4. CD19 molekülünün şematik görünümü (iki ekstraselüler immünglobulin bölge (Ig1 ve Ig2), bir transmembran bölge (TM) ve korunmuş dokuz tirozin rezidüsü içeren sitoplazmik domainden oluşur).

lar, genomik DNA'nın 7.5 kb'lık bölümünü kapsar^[6].

B lenfositlerin yüzeyinde pre ve olgun B hücre reseptörleri ile birlikte CD19, CD21 (kompleman reseptör tip 2, CR2), CD81 (target of anti-proliferative antibody, TAPA-1) ve CD225 (Leu-13) gibi ko-reseptörler vardır^[37]. CD19, olgun B lenfosit hücre membranında CD21, CD81 ve CD225 ile birlikte bir kompleks oluşturur. Bu kompleks, düşük konsantrasyonlarda, dolaşımdaki antijenlere tepki olarak B hücre reseptör (BHR) sinyalini artırarak veya immün kompleks oluşturarak BHR sinyal eşiğini düşürür (Şekil 5)^[31].

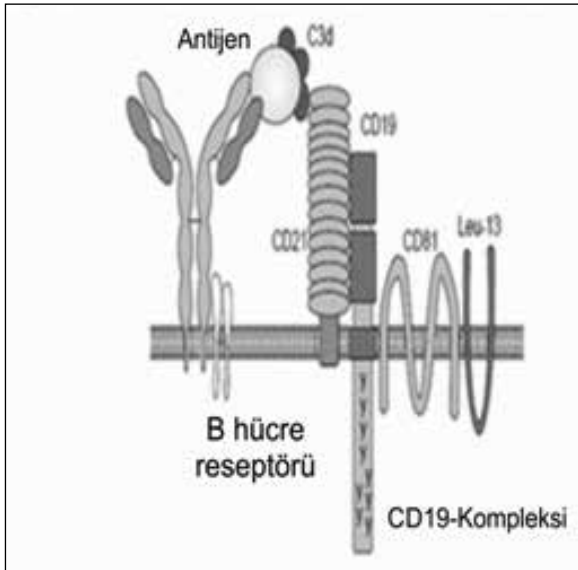
CD19 ve kompleman reseptörü CD21, tek bir transmembran alana sahiptir ve her biri diğerine direkt bağlanır. CD21 intraselüler alanda olmadığı için, sinyal iletim sürecinde birden fazla tirozin rezidüsüne sahip CD19 vasıtasıyla sinyal iletimini gerçekleştirdiği düşünülmektedir^[10].

CD19 molekül eksikliği, ko-reseptör gen defektlerinin hipogamaglobulinemiye yol açarak bir immünyetmezliğe neden olduğunun gösterildiği ilk defektir^[6]. Şu ana kadar sekiz olguda CD19 eksikliği bildirildi ve ilk kez Van Zelm ve arkadaşları tarafından iki farklı aile-

den dört hastada tanımlandı^[6]. Türkiye'den olan 10 yaşındaki ilk hastada hipogamaglobulinemi, hematüri, menenjit, tekrarlayan akciğer infeksiyonu mevcuttu. Diğer üç hasta Kolombiya'dan olup, tekrarlayan otitis media, sinüzit, farenjit öyküleri ve hipogamaglobulinemileri mevcuttu. Tüm hastalarda B hücre yüzeyinde CD20 ekspresyonu normaldi fakat CD19 ekspresyonu ilk hastada saptanmazken, diğer üç hastada ise çok düşük seviyede bulundu. İlk hastanın CD19 geninin dizi analizinde; her iki allelin 6. ekzonunda adenin insersiyonu bulundu. Bu insersiyonun, üç aminoasit değişikliğine ve prematür stop kodon oluşumuna neden olduğu gösterildi. Diğer üç hastada, 11. ekzonda adenin ve guanin homozigot dinükleotid delesyonu sonucu, iki aminoasit değişikliği ve prematür stop kodonu oluştuğu gösterildi. Her iki ailenin yaşayan ebeveynleri ve birkaç üyesi bir mutant allel taşıyıcısı olup, immünyetmezliğin hiçbir klinik belirtisi görülmedi^[6].

Kanegane ve arkadaşlarının çalışmasında ise, sekiz yaşındaki YDİY'li bir hastada iki yeni CD19 gen bozukluğu bildirildi^[35]. Hastanın beş yaşından itibaren piyelonefrit, bronşit ve gastrit öyküsü mevcuttu ve takipte hipogamaglobulinemi gözlemlendi. Hastada CD19 molekülünün yokluğu ve CD20⁺ B hücrelerinin yüzeyinde CD21 ekspresyonunun azaldığı gösterildi. CD19 geninin mutasyon analizinde, maternal allelde intron 5'in (IVS5-1G>T) akseptör bölgesinde homozigot bir mutasyonun mevcut olduğu ve bu durumun 6. ekzonun kaybına yol açarak kısa bir proteinin sentezlenmesine yol açtığı gösterildi. Paternal allelde ise ATP2A1, CD19 ve NFATC2IP gibi en az üç geni içeren büyük bir delesyonun varlığı saptandı. Hastanın annesinin mutant allel için heterozigot olduğu, babasının ise mutant allel taşıyıcısı olmadığı tespit edildi. Bu durum hastadaki 2. allelin de novo mutasyon ile ortaya çıktığı veya mutasyon bölgesini içine alan büyük bir delesyonun oluştuğu şeklinde yorumlandı^[35].

Artaç ve arkadaşlarının çalışmasında ise, ilk CD19 molekül eksikliği olan olgunun hipogamaglobulinemili 12 yaşındaki kuzeninde de CD19 molekül eksikliği ve CD19 mutasyon anali-



Şekil 5. CD19 kompleksinin şematik görünümü (CD19, CD21, CD81 ve CD225 içeren CD19 kompleksi B-hücre antijen reseptörü ile birlikte, antijen ile uyarı sonrasında olayları düzenlemektedir).

zinde kuzeniyle benzer şekilde c.972insA homozigot mutasyonu tespit edildi^[38]. Akraba evliliğinin yaygın olduğu geniş bir ailenin mensupları olan bu iki hastanın 96 aile bireyinde mutasyonun kalıtımı çalışıldı. Otuz kişide CD19 geninde heterozigot mutasyon olduğu belirlendi. Fakat tüm 96 bireyin B hücreleri yüzeyinde CD19 ve CD21 ekspresyon düzeylerinin akım sitometri analizi sonucunda CD19 median ekspresyon düzeyleri taşıyıcı olmayan bireylere göre taşıyıcılarda anlamlı olarak düşük bulundu^[37,38].

Diğer bir çalışmada Vince ve arkadaşları tarafından, iki farklı aileden CD19 eksikliği olan iki hasta tespit edildi^[39]. On bir yaşında pnömokok menenjit, erken çocukluk döneminde başlayan ve tekrarlayan üst solunum yolu infeksiyonları, giardiasis öyküsü, bozulmuş aşı yanıtları olduğu tespit edilen hipogamaglobulinemili ilk hastanın CD20⁺ B hücre sayısı normal iken, IgD⁺CD27⁻ naif B hücre sayısı yüksek, IgD⁻CD27⁺ switch memory B hücre sayısı ve oranları ileri derecede düşüktü. CD19 genom dizi analizinde, prematür stop kodona sebep olan (P488PfsX15) homozigot delesyon (1464delC) gösterildi. Hastanın ebeveynleri ve erkek kardeşi mutant allel için heterozigot olarak bulundu. İlk kez 13 yaşında gelişme geriliği ile başvuran ikinci hastada ise, tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlar, takibinde IgA nefropatisine bağlı son dönem böbrek yetmezliği, sIgAD, normal seviyede aşı yanıtları ve izohemaglutinin titresi mevcuttu. B hücre popülasyonunda hafif azalma saptanmakla birlikte, B hücrelerinde IgD⁻CD27⁺ switch memory ve IgD⁺D27⁻ naif B hücrelerinin relatif frekansları normal bulundu. Bu hastada homozigot olarak kabul edilen ve wild-type stop kodunuyla (G551GfsX25) kesintiye uğrayan bir insersiyon (1653_1671+9del28pbins23pb) tespit edildi. Hastanın iki çocuğu mutant allel için heterozigot olarak bulundu. Tüm taşıyıcılarda (5 birey) düşük CD19 ekspresyonu saptandı. Hem hasta hem de taşıyıcıların B hücrelerinin yüzeyinde CD81'in düzeyi normal iken CD21 düzeylerinin azaldığı saptandı. Her iki mutasyon, CD19'un intrasitoplazmik bölgesinde bulunan çerçeve kayması mutasyonu olarak tespit edildi^[39].

Tüm bu veriler, CD19 mutasyonlarının nispeten normal B hücre gelişimine sebep olduğu fakat antijenik uyarılara karşı düşük yanıt ve etkili hümmoral immünite oluşturmada başarısızlıkla sonuçlanan CD19 sinyal iletiminin yokluğuna yol açtığını düşündürmektedir^[2].

MutS Homolog 5 Mutasyonu

Sekine ve arkadaşları çalışmalarında MutS homolog 5 (MSH5) mutasyonlarının insanlarda sIgAD ve YDİY ile ilişkili olabileceğine dair kanıtları sunmuşlardır^[7]. MSH5 ve dimerizasyon ortağı MutS homolog 4 (MSH4), mayotik rekombinasyon ve DNA yanlış eşleşme tamir süreçlerinde önemli rol oynamaktadırlar. Ayrıca, MSH5 ve MSH4'ün sınıf değişim rekombinasyonuna da katkıda bulunduğu gösterilmiştir^[7]. Sekine ve arkadaşları YDİY'li bir hastada sinonim olmayan bir mutasyon (Q292H) ve sIgAD'li iki hastada sinonim olmayan bir başka mutasyon (C580G) daha tanımladılar^[7]. Araştırılan sIgAD hastalarının %3.6'sında kombine mutasyonlar (L85F ve P786S) tespit edilmesine rağmen, sağlıklı kontrollerle (%1.8) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Aslında sağlıklı kontrollerde de bu mutasyonlar izlenmiştir fakat sağlıklı kontrollerde serum IgA düzeyinde azalma gözlenmemiştir. Bu veriler sIgAD'nin kompleks ve multigenik bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir^[7].

BAFF-R Eksikliği

BAFF-R, TNFRSF'nin bir üyesidir^[31,40]. TNFRSF üyeleri, immün sistemin belirli hücreleri için aktivasyon ve apoptozisin düzenlenmesinde önemli ve farklı bir rol oynamaktadır^[2]. B hücre sağkalımı BAFF reseptörüne bağlanan BAFF'nin tetiklediği sinyallere bağlıdır^[8]. BAFF-R olmadan, insan B hücre gelişimi, transizyonel B hücre aşamasında durdurulur. Bu nedenle, BAFF-R eksikliği olan hastaların, IgA⁺ bellek B hücreleri ve mukozal dokulardan IgA salgılayan plazma hücreleri normaldir; ancak hemen hemen tüm folliküler, marjinal bölge ve bellek B-hücre alt grupları oldukça düşüktür^[8,40].

BAFF, B-hücre kökenli kronik lenfositik lösemide tespit edilmesine rağmen, B lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilmemekte, ağırlıklı olarak

monosit/makrofajlar, dendritik hücreler ve T lenfositlerin yüzeyinde sunulmaktadır (Şekil 2)^[3,8,40]. BAFF'ın tek reseptörü olan BAFF-R, TNF-R ailesine ait olan üçüncü reseptördür. Bu membran molekülü, ağırlıklı olarak B lenfositlerin yüzeyinde ve yalnızca aktive T lenfositlerin bir bölümünün yüzeyinde eksprese edilir (Şekil 2)^[3]. TACI'nın aksine BAFF-R'nin ekstraselüler alanında dört sistein rezidüsü içeren sadece bir tane CRD domaini vardır^[40]. Ayrıca TACI'da bulunan hidrofobik çekirdek yapısı BAFF-R'da bulunmamaktadır^[32]. İnsanlarda BAFF-R, 22. kromozomun uzun kolu (22q13.1-13.31) üzerinde bulunan TNFRSF13C geni tarafından kodlanır ve üç ekzondan oluşur^[8,40].

Akraba evliliği olan bir aileye mensup, erişkin çağda başlayan sinopulmoner infeksiyonlar sonrasında tanı alan YDİY'li iki kardeşte, BAFF-R'nin transmembran bölgesini kodlayan TNFRSF13C geninin 2. ekzonunda 24 baz çifti içeren bir homozigot delesyon (del89-96) belirlendi. Hastaların B lenfoid hücrelerinin BAFF-R'yi eksprese etmediği, ayrıca yapılan B hücre fenotipleme ile B hücre gelişiminin transizyonel B hücre evresinde bloke olduğu gösterildi. BAFF-R'nin transmembran bölümünü etkileyen delesyonunun, BAFF-R'nin ekspresyonunu engellediği, böylece B hücre sağkalımında, BAFF ve BAFF-R'nin önemi gösterildi^[8]. Diğer bir çalışmada 48 YDİY'li bir hasta grubunda BAFF-R geninde heterozigot dizi varyasyonları tespit edildi fakat bu değişikliklerin normal popülasyon ile benzer frekanslarda olduğu görüldü. Bu varyasyonların mRNA ya da protein düzeyinde BAFF-R ekspresyonunu etkilemediği için BAFF-R genindeki yeni polimorfizmler olarak değerlendirildi^[40].

CD20 EKSİKLİĞİ

CD20 molekülü, MS4A (membrane-spanning 4A gene family) ailesine aittir^[9]. Pre-B ve olgun B hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir^[9,31]. CD20, tanımlanan ilk B hücre farklılaşma antijenidir. CD20 monoklonal antikoru ile yapılan in vitro çalışmalar, CD20'nin B hücre aktivasyonu ve proliferasyonunun düzenlenmesinde yer aldığını göstermektedir^[9]. Ayrıca CD20, hücre membranı boyunca Ca²⁺ transportunu düzen-

leyen multimerik hücre yüzey kompleksinin bir bileşenidir^[9,31]. CD20 eksikliğinin belirgin bir klinik özelliği yoktur, BHR tetikleme üzerine azalmış Ca²⁺ yanıtı dışında normal B-hücre gelişimi ve işlevine sahiptir^[31]. CD20 geni, 11. kromozomun uzun kolu (11q12-q13.1) üzerinde bulunmaktadır^[9].

İnsanda ilk defa Kuijpers ve arkadaşları, CD20 geninde homozigot mutasyonun bir sonucu olarak B hücrelerinin yüzeyinde CD20 ekspresyonunun tamamen yokluğuyla seyreden, iki yaşından beri tekrarlayan solunum yolu infeksiyonu ve dört yaşında YDİY tanısı alan bir hasta tanımladılar^[9]. Yapılan incelemede CD19+B hücre sayısı normal, ancak CD20 ekspresyonu tespit edilemedi. Her iki ebeveyn de CD20'yi eksprese etmekle birlikte, kontroller ve hastanın kardeşi ile karşılaştırıldığında antijen ekspresyonunun %50 olduğu belirlendi^[9]. Hastanın CD20 cDNA fragmanlarının analizinde 4 aberran mRNA türü gösterildi. Ayrıca, hastanın CD20 cDNA ve genomik DNA'nın dizi analizinde CD20 geninin 5. ekzonunda parsiyel delesyonla birlikte 11 baz çifti içeren homozigot insersiyon görüldü. Ebeveynlerin herbirinin sadece tek bir mutant allel taşıyıcısı olduğu gösterildi^[9].

CD81 EKSİKLİĞİ

CD19 ve CD21 spesifik bir şekilde B hücreleri yüzeyinde eksprese edilirken, CD81 ise birçok immün sistem hücresi (T, B ve NK lenfositleri, monositler, eozinofiller), hepatositler, stromal, epitelyal hücrelerin yüzeyinde geniş bir şekilde eksprese edilen bir moleküldür. CD81, B hücre yüzeyinde bulunan CD19 ko-reseptör kompleksinin bir komponentidir. CD19'un ekstraselüler alanları CD81 molekülünün geniş ekstraselüler bölgesi ile etkileşimde iken, CD81'in N terminal ve ilk transmembran bölgesi, CD19'un hücre yüzeyindeki normal ekspresyonu için gereklidir. CD81 geni, 11. kromozomun kısa kolu (11p15.5) üzerinde bulunmakta ve sekiz ekzondan oluşmaktadır^[10].

Akraba evliliğinden doğan hipogamaglobulinemili ve Henoch Schonlein purpura nefritine bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişen

bir çocukta B hücreleri yüzeyinde CD19 ekspresyonunun olmadığı belirlendi. CD19 molekül yokluğunun, CD19 gen defektinden kaynaklanmadığının belirlenmesinden sonra, CD19 eksikliğinin olası nedeninin belirlenmesi için, CD19 kompleksinin komponentleri olan CD21, CD81 ve CD225 incelendi. Hastanın B hücreleri yüzeyinde CD21 ekspresyonu hafif düşüktü ve CD225 ekspresyonu normaldi. Yapılan incelemede CD81 ekspresyonu saptanmadı. Bu yüzden hastanın genomik DNA'sında CD81'in tüm 8 ekzonu ve bağlantı yerlerinin dizi analizi yapıldı. 6. ekzon (c.561 + 1G> A)'nın downstream bölgesinde homozigot guaninin adenine (G> A) değişimi belirlendi. CD81'in transkript dizi analizinde 6. ekzonda 13 ek nükleotid saptandı. Bu ek nükleotidlerin prematür stop kodonuna (p.Glu188MetfsX13) sebep oldukları belirlendi. Hastanın her iki ebeveyninin ve kardeşinin CD81 gen mutasyonu için heterozigot taşıyıcı olduğu belirlendi. Bu sonuçlar, CD81 ekspresyonunda CD21 ve CD225'in etkisinin belirgin olmadığını gösterirken, CD19 ekspresyonunda CD81'in kritik rolünü desteklemektedir^[10].

CD21 EKSİKLİĞİ

CD21, B hücrelerinde CD19 ko-reseptör kompleksinin bir komponentidir. CD21 aynı zamanda, tip 2 kompleman reseptörüdür (CR2/CD21) ve esas olarak olgun B hücreleri ve folliküler dendritik hücrelerin yüzeyinde eksprese edilir^[11,41]. İnsanda CD21 proteini 15-16 kısa konsensüs tekrarları, bir transmembran alan ve bir kısa intrasitoplazmik kuyruktan oluşur ve CD21 geni 1. kromozomun uzun kolu (1q32) üzerinde bulunur^[11].

B lenfositler, aktivasyonları için sinyal oluşturan kompleman sisteminin bir proteinine özgül reseptör eksprese ederler. Kompleman sistemi bir mikroorganizma ile aktive olduğunda, bu mikroorganizma en bol üretilen kompleman proteini olan C3'ün yıkım ürünleri ile kaplanır. Bu yıkım ürünlerinden biri C3d'dir. B lenfositler, C3d'yi bağlayan tip 2 kompleman reseptörü (CR2 veya CD21) adı verilen bir reseptör eksprese ederler. Böylece bir mikroorganizmanın antijenlerine özgül olan B

hücreler, Ig reseptörü ile antijeni ve CR2 reseptörü ile C3d'yi bir arada tanır. CR2'nin C3d ile bağlanması da B hücrelerini aktive eden sinyalleri tetikler. Böylece kompleman proteinleri, B hücre farklılaşmasını ve çoğalmasını başlatmak için gerekli olan hücre aktivasyonunu gerçekleştirmiş olur^[42].

Thiel ve arkadaşları, kronik ishal, tekrarlayan solunum yolu infeksiyonları, splenomegali, hipogamaglobulinemi olan ancak spesifik antikor yanıtları ve B ve T hücre oranları normal olan bir hastada, B hücrelerinde CD21 ekspresyonunun olmadığını ve Western Blood analizinde de CD21 protein ekspresyonunun tamamen yokluğunu gösterdiler^[11]. Hastanın ailesinde ise B hücre yüzeyinde CD21 ekspresyonunda hafif azalma tespit edildi. Hastanın genomik DNA dizi analizinde 6. ekzonda (genomic DNA: NC_000001.9_v1:g.15779G>C, cDNA: NC_000001.9 (CR2_v1):c.1225+1G>C) heterozigot mutasyon saptandı. RT-PCR analizleri ile, ikinci allelin mRNA düzeyinde eksprese edilmediği çünkü hastada sadece 6. ekzondan yoksun olan transkript varyantının eksprese edildiği gösterildi. İkinci mutasyon 13. ekzonda tespit edildi ve 766. pozisyonundaki aminoasitte (cDNA: NM_001006658.1 (CR2):c.2297G>A, p.W766X) bir prematür stop kodonu tanımlandı. Hastanın annesi 13. ekzonda stop kodon mutasyonu taşıyıcısıyken, hastanın babası ve kız kardeşi 6. ekzonda kesim (splicing) bölgesi mutasyonu taşıyıcıları olarak tespit edildi^[11].

LRBA Gen Mutasyonu

LRBA geninin protein ürünü pek çok dokuda eksprese olan sitozolik bir proteindir. LRBA eksikliği olan lenfositlerde bozulan reseptör internalizasyonu; B ve T hücre aktivasyonunda, immünglobulin sentezinde defektlere neden olabilmektedir. Reseptör internalizasyonuna bağlı olarak; inhibitör reseptörleri tarafından sinyalizasyonun yürütülememesi, immün tolerans ve otoimmünitede sorunlara yol açabilir^[12].

LRBA geni, 4. kromozomun uzun kolu (4q31.3) üzerinde bulunmaktadır. LRBA proteini beş Armadillo (ARM) domainine sahiptir. Bunların

üçü N terminal ucunda bulunmaktadır. BEACH (beige and Chediak-Higashi syndrome domain) ve WD40 (5 WD40 tekrarı) domainleri C terminalinde yer almaktadır. LRBA'daki BEACH ve WD domainleri, Chediak-Higashi sendromundaki (CHS) mutant CHS1 geni tarafından kodlanan proteindeki domainler ile homologdur^[12].

Abdullah Alangari ve arkadaşları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, otoimmün sitopeni, EBV'nin tetiklediği lenfoproliferatif hastalık bulunan YDİY'li beş olguda LRBA gen defektini tanımladılar^[12]. Yapılan analizlerde LRBA geninin 44. ekzonunda 2 baz çifti içeren bir delesyon (NM_006726:c.6657_6658del) tespit edildi. Bu delesyonun, çerçeve kayması ve prematür stop kodonu oluşumuna yol açarak, kısa bir proteinin sentezlenmesine [p.(Glu2219Aspfs*3)] neden olduğu tahmin edilmektedir. Beş olguda da gözlenen bu mutasyon BEACH ve WD domainlerini ortadan kaldırmaktadır. RNA ve protein düzeyinde mutasyonun etkisini incelemek için yapılan Western blot analizi ile iki sağlıklı bireyin lenfoblast lizatlarında 320 kilodalton (kDa)'luk bir bant gözleendiği, buna karşılık olguların lizatlarında bu bantın gözlenmediği bildirildi. Ayrıca, olguların lenfoblast lizatlarında 247 kDa'luk bant kaybı ve 2220 aminoasiti eksik olan bir proteinin sentezlenmesine yol açan mutasyonlar tanımlandı ve tanımlanan bu mutasyonların nullimorfik olduğu gösterildi. Her iki atanın ortak özelliklerini paylaşan ailenin iki koldan etkilenen bireyleri olduğu ve hastalık her iki cinsi etkilediği için bu mutasyonun otozomal resesif olarak kalıtıldığı ileri sürülmektedir^[12].

Tekrarlayan pulmoner infeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar ile başvuran YDİY'li bireyleri olan dört farklı ailede toplam beş olguda daha LRBA geninde dört farklı homozigot mutasyon tanımlandı^[13]. Heterozigot taşıyıcıların bu mutasyondan etkilenmediği ve sağlıklı kontrollerde de bu mutasyonların olmadığı bildirildi. Homozigot olgularda B hücre gelişimi, in vitro B hücre aktivasyonu, plasmablast oluşumu, immünglobulin salgılanması ve proliferatif yanıtında bozukluk olduğu belirlendi. LRBA mutasyonlarının B hücre aktivasyon ve otofaji

anormallikleriyle seyreden bir immünyetmezlik tablosuna neden olduğu, bu nedenle hipogamaglobulinemi ve otoimmüniteye yol açtığı düşünülmektedir^[13].

SONUÇ

1953 yılında Janeway tarafından ilk kez YDİY'nin sözünün edildiği hipogamaglobulinemili 39 yaşında bir kadın olgunun tanımlanmasından beri, özellikle son birkaç yıl içinde YDİY'nin klinik bulgularına sebep olan ICOS, TACI, CD19, MSH5, BAFF-R, CD20, CD81, CD21, ve LRBA genlerinde monogenik defektler tanımlandı. Bu defektler, hastaların yaklaşık %15'inde bulunmaktadır. Bu nedenle YDİY'li hastaların çoğunun genetik temeli bilinmemektedir. Bu hastalıktaki klinik ve laboratuvar bulgularındaki heterojenite, altta yatan genetik defektlerin farklılıkları ile açıklanabilir; ancak klinik tablo dan yola çıkarak altta yatan mutasyonu tahmin etmek mümkün görünmemektedir. Yeni belirlenecek olan mutasyonlar ve birlikte tanımlanan bulgular, muhtemelen bu heterojen antikor eksikliği sendromunun etyolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır. Böylece artık YDİY spesifik bir hastalık olmaktan çok, benzer immünojenik ve klinik belirtileri paylaşan monogenik defektlerin bir grubu olarak anılacaktır. Altta yatan mutasyonların ve moleküler defektlerin anlaşılması, yeni tedavi modalitelerinin ortaya çıkmasını sağlayacak, eksik moleküllerin yerine konması veya gen tedavisi gelecekte tedavi seçenekleri arasında yerini alacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ahn S, Cunningham-Rundles C. Role of B cells in common variable immune deficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:557-64.
2. Bacchelli C, Buckridge S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Translational mini-review series on immunodeficiency: molecular defects in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2007;149:401-9.
3. Kopecký O, Lukeová S. Genetic defects in common variable immunodeficiency. *Int J Immunogenet* 2007;34:225-9.
4. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EURO class trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008;111:77-85.

5. Weiler CR, Bankers-Fulbright JL. Common variable immunodeficiency: test indications and interpretations. *Mayo Clin Proc* 2005;80:187-200.
6. Van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castaño D, van Noesel CJ, van TolMJ, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med* 2006;354:1901-12.
7. Sekine H, Ferreira RC, Pan-Hammarström Q, Graham RR, Ziemba B, de Vries SS, et al. Role for Msh5 in the regulation of Ig class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:7193-8.
8. Warnatz K, Salzer U, Rizzi M, Fischer B, Gutenberger S, Böhm J, et al. B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:13945-50.
9. Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, Grummels A, Derks IA, Dolman KM, et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *J Clin Invest* 2010;120:214-22.
10. Van Zelm MC, Smet J, Adams B, Mascart F, Schandéné L, Janssen F, et al. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J Clin Invest* 2010;120:1265-74.
11. Thiel J, Kimmig L, Salzer U, Grudzien M, Lebrecht D, Hagen T, et al. Genetic CD21 deficiency is associated with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:801-10.
12. Alangari A, Alsultan A, Adly N, Massaad MJ, Kiani IS, Aljebreen A, et al. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:481-8.
13. Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q, Herholz P, Trujillo-Vargas CM, Phadwal K, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immunodeficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet* 2012;90:986-1001.
14. Ashman RF, Schaffer FM, Kemp JD, Yokoyama WM, Zhu ZB, Cooper MD, et al. Genetic and immunologic analysis of a family containing five patients with common variable immune deficiency or selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 1992;12:406-14.
15. Vorechovsk I, Zetterquist H, Paganelli R, Koskinen S, Webster AD, Björkander J, et al. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;77:185-92.
16. Burrows PD, Cooper MD. IgA deficiency. *Adv Immunol* 1997;65:245-76.
17. Ishizaka A, Nakanishi M, Yamada S, Sakiyama Y, Matsuoto S. Development of hypogammaglobulinaemia in a patient with common variable immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 1989;149:175-6.
18. Schaffer FM, Palermos J, Zhu ZB, Barger BO, Cooper MD, Volanakis JE. Individuals with IgA deficiency and common variable immunodeficiency share polymorphisms of major histocompatibility complex class III genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8015-9.
19. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Drager R, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003;4:261-268.
20. Salzer U, Chapel HM, Webster ADB, Pan-Hammarström Q, Schmitt-Graeff A, Schlesier M, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI, are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005;37:820-8.
21. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005;37:829-34.
22. Braig DU, Schäffer AA, Glocker E, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, et al. Linkage of autosomal dominant common variable immunodeficiency to chromosome 5p and evidence for locus heterogeneity. *Hum Genet* 2003;112:369-78.
23. Finck A, Van der Meer JW, Schäffer AA, Pfannstiel J, Fieschi C, Plebani A, et al. Linkage of autosomal-dominant common variable immunodeficiency to chromosome 4q. *Eur J Hum Genet* 2006;14:867-75.
24. Hutloff A, Dittrich AM, Beier KC, Eljaschewitsch B, Kraft R, Anagnostopoulos I, et al. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28. *Nature* 1999;397:263-6.
25. Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, Urschel S, Belohradsky BH, Litzman J, et al. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2004;113:234-40.
26. Ohm-Laursen L, Schjebel L, Jacobsen K, Permin H, Svegaard A, Barington T. Normal ICOS, ICOSL and AID alleles in Danish patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol* 2005;61:566-74.
27. Warnatz K, Bossaller L, Salzer U, Skrabl-Baumgartner A, Schwinger W, van der Burg M, et al. Human ICOS-deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. *Blood* 2006;107:3045-52.
28. Nurieva RI, Duong J, Kishikawa H, Dianzani U, Rojo JM, Ho IC, et al. Transcriptional regulation of th2 differentiation by inducible costimulator. *Immunity* 2003;18:801-11.
29. Haaning Andersen AD, Lange M, Lillevang ST. Alelic variation of the inducible costimulator (ICOS) gene: detection of polymorphisms, analysis of the promoter region, and extended haplotype estimation. *Tissue Antigens* 2003;61:276-85.
30. Guzman VB, Morgun A, Shulzhenko N, Mine KL, Gonçalves-Primo A, Musatti CC, et al. Characterization of CD28, CTLA4, and ICOS polymorphisms in three Brazilian ethnic groups. *Human Immunology* 2005;66:773-6.
31. Eibel H, Salzer U, Warnatz K. Common variable immunodeficiency at the end of a prospering decade: towards

- novel gene defects and beyond. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:526-33.
32. Hymowitz SG, Patel DR, Wallweber HJ, Runyon S, Yan M, Yin J, et al. Structures of APRIL-receptor complexes: like BCMA, TACI employs only a single cysteine-rich domain for high affinity ligand binding. *J Biol Chem* 2005;280:7218-27.
 33. Salzer U, Grimbacher B. Monogenetic defects in common variable immunodeficiency: what can we learn about terminal B cell differentiation? *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:377-82.
 34. Castigli E, Wilson SA, Scott S, Dedeoglu F, Xu S, Lam KP, et al. TACI and BAFF-R mediate isotype switching in B cells. *J Exp Med* 2005;201:35-9.
 35. Kanegane H, Agematsu K, Futatani T, Sira MM, Suga K, Sekiguchi T, et al. Novel mutations in a Japanese patient with CD19 deficiency. *Genes Immun* 2007;8:663-70.
 36. Van Zelm MC, Smet J, van der Burg M, Ferster A, Le PQ, Schandené L, et al. Antibody deficiency due to a missense mutation in CD19 demonstrates the importance of the conserved tryptophan 41 in immunoglobulin superfamily domain formation. *Hum Mol Genet* 2011;20:1854-63.
 37. Reisli I, Artaç H, Pekcan S, Kara R, Yümlü K, Karagöl C ve ark. CD19 molekül eksikliği: bir köy taraması. *Turk Arch Ped* 2009;44:127-30.
 38. Artac H, Reisli I, Kara R, Pico-Knijnenburg I, Adin-Çinar S, Pekcan S, et al. B-cell maturation and antibody responses in individuals carrying a mutated CD19 allele. *Genes Immun* 2010;11:523-30.
 39. Vince N, Boutboul D, Mouillot G, Just N, Peralta M, Casanova JL, et al. Defects in the CD19 complex predispose to glomerulonephritis, as well as IgG1 subclass deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:538-41.
 40. Losi CG, Silini A, Fiorini C, Soresina A, Meini A, Ferrari S, et al. Mutational analysis of human BAFF receptor TNFRSF13C (BAFF-R) in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2005;25:496-502.
 41. Frank MM. CD21 deficiency, complement, and the development of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:811-3.
 42. Yıldız Camcıoğlu, Günnur Deniz. *Temel İmmünoloji, İmmün Sistemin İşlev ve Bozuklukları*. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007.