

Bölüm 7

Körfez Savaşı Hastalıkları ile Birlikte İfade Edilen İmmün biyobelirteçlerin Tanı Değerinin Araştırılması

Çeviri: Dr. Cüneyt TAMAM

Özet

Körfez Savaşı Hastalığı (Gulf War Illness GWI) gibi kompleks rahatsızlıklar çoğu kez tek bir biyobelirteç temelinde tanı alır ve salt bir tehdide yanıt olarak verilen çok sayıda belirtecin birlikte ifade edilmesinin ölçülmesi ile ayırd edilebilir. Böyle bir yaklaşımın güncel uygulanmasını bir örnekle göstermek için 26 GWI, 13 sağlıklı kontrol ve 9 kronik yorgunluğu olan sağlıklı kişiden dereceli bir egzersiz zorlaması sırasında üç defa kan örneği aldık. $n = 10$ GWI ve $n = 11$ sağlıklı kontrolde yapılan bir eğitim seti kullanılarak endokrin ve bağışıklık işlevinin 12 belirteciye dayalı 3-dallı bir multivariyantal projeksiyon modeli üretilmiştir. Bu gruplar, iki ko-ekspresyon kalıplarına dayanarak hemen tümünüyle birbirlerinden ayrılmışlardır. Aynı bir test setinde aynı bu nitelikler şimdi yeni GWI'li kişilerin ($n = 16$) sağlıklı ($n = 9$) ve sağlıklı kontrol deneklerinden %70 duyarlılık ve %90 özgüllük ile ayırd edilmesine izin vermiştir.

Anahtar sözcükler Sitokin profili, Ko-ekspresyon kalıpları, Egzersiz yanıtı, Körfez Savaşı Hastalığı, Regresyon modeli, Tanısal sınıflandırma, Kısmi en küçük kareler, Örnek-küme (Batch) PLS

1 Giriş

Körfez Savaşı hastalığı (GWI) 1990 ve 1991 arasında İran Körfezine gönderilen askerler arasında görülen, etiyolojisi bilinmeyen, çoklu-semptomlu karmaşık bir hastalıktır. Semptom sunumu kronik yorgunluk sendromunun (CFS) olgu tanımlaması ile güçlü bir örtüşme göstermekte olup Körfez Savaşına gönderilen 693.826 eratin %4,9'unda bu olay görülmüştür [1]. Bizim ve diğerlerinin yaptığı çalışmalar, hem GWI hem CFS'nin nöroendokrin [2-5] ve immünolojik [6-11] bir bileşen içerdiğini göstermiştir. Bu alanda yapılan ilk dönem çalışması bu rahatsızlıkların yangı-yandaşı [12, 13] veya yangı-karşıtı [14, 15] doğası hakkında çatışmalara yol açmış olup daha yakın tarihli çalışma sonuçları bunların bu iki klasik tanımlama öbeğinden herhangi birine kolayca dahil edilemeyebileceğini telkin etmektedir. Mevcut çalışmaların çoğunun ortak bir niteliği bireysel sitokinler, hormonlar ve nörotransmitterlerin ifadesindeki farklılıklara

aktive ettiği bilinmekte olup bu AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolağıdır. IL- 6'nın yakın tarihlerde insüline-duyarlaştırıcı etkisinin olduğu da bildirilmiştir [42–44]. Bunun aksine, TNF α insüline direnci teşvik etmekte [45] ve bu sitokinin ifade edilmesi IL-6 tarafından inhibe edilmektedir [46]. Dolayısı ile metabolik enerji depolarının kullanılabilirliği en azından kısmen bu hormonlar ve sitokinler arasındaki bir dengeye dayanmaktadır.

Bu yönden, bir diğer yorgunluk hastalığı olan CFS bulunan olguların GWI'li kişilerle aynı boyutta sitokin ko-ekspresyon kalıpları göstermediğini belirtmek ilginçtir. Gerçekten de, dokuz tane CFS kontrolden sınıflandırma modeli kullanıldığında sadece iki tane si GWI grubuna ait olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, metabolik tepkilerin benzer olabilmesine karşın nöroendokrin-immün disfonksiyonu yöneten temel mekanizmalar GWI'de oldukça farklı olabilir ve bu hastalıklar birbirlerinden çok farklı düzenleyici rejimler oluşturabilirler [47].

6. Elde ettiğimiz sonuçlar sanki ayrı bir doğrulama kohort çalışmasındaki yeni deneklere uygulanabilir gibi görülüyorsa da incelenen deneklerin sayısı hala görece azdır. Dolayısı ile bu analizin, grup hacminin yeni yayınlanmış ilgili çalışmalarla uygunluk göstermesine karın gene de bir ön-çalışma olarak kabul edilmesini öneriyoruz [4, 5]. Buna ek olarak, kullanılan sitokin paneli görece dar olup bağışıklık yanıtının tam bir sürveyi olarak kabul edilemez. Bu basit lineer sınıflandırma modeli verilerin aşırı-uyarlanmasına karşı savunma için çok daha muhafazakar bir yaklaşım olarak seçilir.

Teşekkür

Bu çalışma NIAAA: R21AA016635 (PI MA Fletcher); NIAID: R01AI065723 (PI MA Fletcher); CFIDS Assoc. of America [2]: (PI N Klimas, PI G Broderick); NIAID: U01 AI459940 (PI N Klimas); NIAMS R01 AR057853-01A1 (PI N Klimas); VA merit awards (PI N Klimas); Dynamic Modeling in GWI,CFS/ME; GW080152 (PI N Klimas); ve Alberta Üniversitesi (PI G Broderick) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Kang HK, Natelson BH, Mahan CM et al (2003) Post-traumatic stress disorder and chronic fatigue syndrome-like illness among Gulf War Veterans: a population-based survey of 30,000 veterans. *Am J Epidemiol* 157:141–148
2. Unwin C, Blatchley N, Coker W et al (1999) Health of UK servicemen who served in Persian Gulf War. *Lancet* 353:169–178
3. Crofford LJ, Young EA, Engleberg NC et al (2004) Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 18:314–325
4. Golier JA, Schmeidler J, Legge J et al (2006) Enhanced cortisol suppression to dexamethasone associated with Gulf War deployment. *Psychoneuroendocrinology* 31 (10):1181–1189

5. Golier JA, Schmeidler J, Legge J et al (2007) Twenty-four hour plasma cortisol and adrenocorticotrophic hormone in gulf war veterans: relationships to posttraumatic stress disorder and health symptoms. *Biol Psychiatry* 62 (10):1175–1178
6. Maher K, Klimas NG, Fletcher MA (2003) Immunology. In: Jason LA, Fennell PA, Taylor RR (eds) *Handbook of chronic fatigue syndrome*. Wiley, Hoboken, pp 124–151
7. Vojdani A, Thrasher JD (2004) Cellular and humoral immune abnormalities in Gulf War veterans. *Environ Health Perspect* 112 (8):840–846
8. Siegel SD, Antoni MH, Fletcher MA et al (2006) Impaired natural immunity, cognitive dysfunction, and physical symptoms in patients with chronic fatigue syndrome: preliminary evidence for a subgroup? *J Psychosom Res* 60 (6):559–566
9. Whistler T, Fletcher MA, Loneragan W et al (2009) Impaired immune function in Gulf War Illness. *BMC Med Genet* 2:12
10. Broderick G, Fuite J, Kreitz A et al (2010) A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 24 (7):1209–1217
11. Broderick G, Kreitz A, Fuite J et al (2011) A pilot study of immune network remodeling under challenge in Gulf War Illness. *Brain Behav Immun* 25(2):302–313
12. Moss RB, Mercandetti A, Vojdani A (1999) TNF-alpha and chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 19(5):314–316
13. Gaab J, Rohleder N, Heitz V et al (2005) Stress-induced changes in LPS-induced proinflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 30:188–198
14. Skowera A, Cleare A, Blair D et al (2004) High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Immunol* 135(2):294–302
15. ter Wolbeek M, van Doornen LJ, Kavelaars A et al (2007) Longitudinal analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine production in severely fatigued adolescents. *Brain Behav Immun* 21(8):1063–1074
16. Light AR, White AT, Hughen RW et al (2009) Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects. *J Pain* 10(10):1099–1112
17. Fukuda K, Nisenbaum R, Stewart G et al (1998) Chronic multisymptom illness affecting Air Force veterans of the Gulf War. *JAMA* 280:981–988
18. Collins JE, Donta ST, Engel CC et al (2002) The antibiotic treatment trial of Gulf War Veterans' illnesses: issues, design, screening, and baseline characteristics. *Control Clin Trials* 23(3):333–353
19. Smets EM, Garssen B, Bonke B et al (1995) The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 39(3):315–325
20. Ware JE Jr, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30(6):473–483
21. Cadore E, Lhullier F, Brentano M et al (2008) Correlations between serum and salivary hormonal concentrations in response to resistance exercise. *J Sports Sci* 26(10):1067–1072
22. Wold S, Trygg J, Berglund A et al (2001) Some recent developments in PLS modeling. *Chemom Intell Lab Syst* 58:131–149
23. Eriksson L, Antti H, Gottfries J et al (2004) Using chemometrics for navigating in the large data sets of genomics, proteomics, and metabonomics (gpm). *Anal Bioanal Chem* 380 (3):419–429
24. Wold S, Esbensen K, Geladi P (1987) Principal component analysis. *Chemom Intell Lab Syst* 2:37–52
25. Barker M, Rayens W (2003) Partial least squares for discrimination. *J Chemom* 17 (3):166–173
26. Efron B, Gong G (1983) A leisurely look at the bootstrap, the jackknife, and cross-validation. *Am Statist* 37:36–48
27. Krzanowski WJ (1987) Cross-validation in principal component analysis. *Biometrics* 43:575–584
28. McArdle WD, Katch FI, Katch VL (2007) *Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance*. Lippincott Williams & Wilkins, London, p 954
29. Wold S, Kettaneh N, Friden H et al (1998) Modelling and diagnostics of batch processes and analogous kinetic experiments. *Chemom Intell Lab Syst* 44:331–340

30. Antti H, Bollard ME, Ebbels T et al (2002) Batch statistical processing of H-1 NMR-derived urinary spectral data. *J Chemom* 16:461–468
31. Christofferson A (1970) The one component model with incomplete data. Ph.D. thesis, Uppsala University
32. Grung B, Manne R (1998) Missing values in principal component analysis. *Chemom Intell Lab Syst* 42:125–139
33. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD (2000) Principles and practical application of the receiveroperating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev Vet Med* 45(1–2):23–41
34. B  nder R, Mittermann I, Herz U et al (2004) Induction of autoallergy with an environmental allergen mimicking a self protein in a murine model of experimental allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 114(2):422–428
35. Fedorov AA, Ball T, Mahoney NM et al (1997) The molecular basis for allergen crossreactivity: crystal structure and IgE-epitope mapping of birch pollen profilin. *Structure* 5 (1):33–45
36. Aichberger KJ, Mittermann I, Reininger R et al (2005) Hom s 4, an IgE-reactive autoantigen belonging to a new subfamily of calciumbinding proteins, can induce Th cell type 1-mediated autoreactivity. *J Immunol* 175 (2):1286–1294
37. Mittermann I, Reininger R, Zimmermann M et al (2008) The IgE-reactive autoantigen Hom s 2 induces damage of respiratory epithelial cells and keratinocytes via induction of IFN-gamma. *J Invest Dermatol* 128 (6):1451–1459
38. Valenta R, Mittermann I, Werfel T et al (2009) Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol* 30(3):109–116
39. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9 (1):46–56. Review
40. Pedersen BK, Akerstro m TC, Nielsen AR et al (2007) Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* 103 (3):1093–1098. Review
41. Steensberg A, Fischer CP, Keller C et al (2003) IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285(2):E433–E437
42. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL et al (2006) Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 55 (10):2688–2697
43. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T et al (2002) Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* 46(12):3143–3150
44. Wallenius V, Wallenius K, Ahre n B et al (2002) Interleukin-6-deficient mice develop matureonset obesity. *Nat Med* 8(1):75–79
45. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R et al (2005) Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes* 54 (10):2939–2945
46. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S et al (2003) Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J* 17(8):884–886
47. Ben-Zvi A, Vernon SD, Broderick G (2009) Model-based therapeutic correction of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction. *PLoS Comput Biol* 5(1):e1000273
48. Broderick G, Craddock RC, Whistler T et al (2006) Identifying illness parameters in fatiguing syndromes using classical projection methods. *Pharmacogenomics* 7(3):407–419.