

İçimizdeki Virüsler: İnsan Endojen Retrovirüsleri ve Psöriazisle İlişkileri

Human Endogenous Retroviruses and Psoriasis: Review

Dr. Selçuk ÖZYURT^a

^aDermatoloji Kliniği,
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 31.12.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 24.02.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Selçuk ÖZYURT
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
sozyurtizmir@hotmail.com

ÖZET Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalığının ortaya çıkması ve yaygınlaşması retrovirüslere olan ilgiyi artırmıştır. Retrovirüsler, bir kılıf içerisinde başka hücrelere girebilen mobil genetik elemanlardır. Örneğin; AIDS hastalığına sebep olan virüs ekzojen bir retrovirüstür. Retrovirüs eşey (germ) hücrelerini enfekte ederek bir sonraki jenerasyona aktarılırsa endojen retrovirüs olarak isimlendirilir. İnsan endojen retrovirüsleri (HERV) milyonlarca yıl önce insan genomuna girmiş orijinal virüslerin çok uzun dönem sonrası izleridir. İnsan genomunun yaklaşık %8'i virüs genlerinden oluşmaktadır. Bu genler zaman içerisinde aktivasyonlarını kaybederek insan genomunun normal bileşeni haline gelmişlerdir. Ancak bazı fizyolojik ve patolojik durumlarda HERV'lerin rolü olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir. Bazı genlerin ekspresyonu veya regülasyonu için endojen retrovirüslerin gerekli olabileceği gösterilmiştir. Hatta insan ve şempanze genomlarının %99'unun ortak olmasından yola çıkılarak gen regülasyonundaki etkilerinden dolayı endojen retrovirüslerin insan evrimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle bağışıklık sistemini ilgilendiren bazı hastalıklarda HERV'lerin etkisi olabileceği ortaya çıkmıştır. Bu hastalıklar arasında sistemik lupus eritematozus, multipl skleroz, romatoid artrit, şizofreni, maligniteler, immünglobulinopatiler ve psöriazis sayılabilir. Psöriazis kalıtsal yatkınlığı olan bireylerde çeşitli faktörlerle tetiklenen ve T lenfositlere dayalı otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Pek çok çalışmadan elde edilen bilgilerle değişik mekanizmalarla aktif hale gelen HERV'lerin psöriazis genetiğinde ve patogeneğinde rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir. Bu kısa derlemenin amacı Türkçe literatürde üzerinde çok fazla durulmamış olan HERV'lere ve bunların psöriazis gibi deri hastalıklarıyla olan ilişkilerine dikkat çekmektir.

Anahtar Kelimeler: İnsan endojen retrovirüsleri; psöriazis

ABSTRACT Emerging and generalization of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) has directed attention to the retroviruses. Retroviruses are mobile genetic elements that enter into other cells in an envelope. For example the virus causing AIDS is an exogenous retrovirus. If a retrovirus infects germ line cells and transferred to the next generation then it is called an endogenous retrovirus. Human endogenous retroviruses (HERVs) are longlasting traces of the original viruses which have integrated to the human genome many million years ago. HERVs compromise 8% of the human genome. These viral genes loose activation in time and become normal components of the human genome. However they may take part in some physiological and pathological conditions. It is suggested that, for expression or regulation of some human genes endogenous retroviruses may be needed. Moreover as humans share about 99% of their genomic DNA with chimpanzees, endogenous retroviruses may have contributed to human evolution by regulation of the genes. HERVs are found to be involved in the pathogenesis of some diseases. Especially those that are related with the immune system, like: Systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, schizophrenia, malignancies, immunoglobulinopathies and psoriasis. Psoriasis is tend to be accepted as a multifactorial disorder caused by multiple genes triggered by some factors and resembling a T lymphocyte-mediated autoimmune disease. HERVs which may be activated by different mechanisms seem to be involved in both the genetics and induction of psoriasis. The aim of this minireview is to direct attention to the HERVs and their relation to skin diseases like psoriasis as this subject is not widely investigated in Turkish literature.

Key Words: Endogenous retroviruses; psoriasis

Retrovirüsler, bir kılıf içerisinde başka hücrelere girebilen mobil genetik elemanlardır. Retrovirüsler yaygın olarak bütün omurgalılarda bulunur. Ayrıca bitkiler, funguslar, ökaryotik protistler ve prokaryotlarda da retrovirüs benzeri genetik elemanlar saptanmıştır.¹ Retrovirüs kılıfı içerisinde RNA genomu bulunur. Retrovirüs genomu “revers transkripsiyon” denen yöntemle kendini kopyalar. Bu işten sorumlu enzim “RNA bağımlı DNA polimeraz” (revers transkriptaz) virionun bir parçasıdır ve virüsün hücre içine girmesinden hemen sonra aktive olmaktadır. Virüs kaynaklı DNA içeriği, konakçı hücre DNA’sına kovalent olarak entegre edilir ve normal konakçı DNA’sından ayırt edilemez hale gelir.² Bu durumda artık virüs, **provirüs** olarak isimlendirilmektedir.

Retrovirüsler eşey hücrelerini enfekte edip bir sonraki jenerasyona aktarıldığı zaman **endojen retrovirüs** (ERV) olarak isimlendirilirler. ERV’ler konakçı genomuna entegre olurlar ve konakçının eşey hücre sekanslarına dahil olanlar Mendel kurallarına göre kalıtılırlar. ERV’ler konakçı DNA’sında uzun süre kalabilirler ancak enfeksiyon yapabilme özelliklerini entegrasyondan çok kısa süre sonra kaybederler. Bunun sebebi konakçı DNA’sının replikasyonu sırasında mutasyonlara uğramalarıdır.^{1,3}

HERV insan genomunun normal bileşenleridir. Bunlar antik (primat evrimi) dönemde ekzojen retrovirüsler tarafından oluşturulan eşey hücre (germ line) enfeksiyonlarının kalıntılarıdır.⁴⁻⁷

HERV’ler insan genomunun yaklaşık %8’ini oluştururlar.^{1,4,8} Yani insan genlerinin %8’i aslında virüs genleridir. Ancak bunlar defektiftir ve enfeksiyöz virüs partikülleri oluşturamazlar. Bunlar milyonlarca yıl önce insan genomuna girmiş orijinal virüsün çok uzun dönem sonrası izleridir.

İnsan ve şempanzelerin genomik DNA’larının %99’u ortaktır.⁹ Bu yüzden türler arası farklılıkların gen içeriğinden çok düzenleyici (regulatuvar) sistemdeki farklılıklardan olabileceği düşünülmektedir.¹⁰ Bu farklılıkları sağlayan büyük ihtimalle düzenleyici bölgelerdeki transpoze olabilen ele-

manlardır. Bir hücrenin genomunda değişik pozisyonlara transpozisyon denen bir süreçle hareket edebilen DNA sekanslarına transpozon (jumping genes) denir. Transpozisyon mutasyonlara ve genomdaki DNA miktarında değişikliklere sebep olabilir (Barbara mc Clintock bu konudaki çalışmalarıyla Nobel tıp ödülünü almıştır). Hücre içerisinde iki çeşit transpozon vardır:

1. DNA transpozonları: Genom içerisinde bir yerden bir yere RNA aracılığı kullanmadan transpozaz enzimi aracılığıyla transpoze olurlar (kes/ yapıştır mekanizması)

2. Retrotranspozonlar: Önce RNA’ya kopyalanır, sonra revers transkriptaz yoluyla tekrar DNA’ya kopyalanıp genoma girerler (kopyala/ yapıştır mekanizması).

Üç ana grup retrotranspozon vardır:

i. “long interspersed elements (LINE)”

ii. “short interspersed elements (SINE)”

iii. “long terminal repeat (LTR)”. ERV’ler bu gruptandır.⁸

Bir haploid genomdaki ERV’lerin sayısı on kopya ile onbinlerce kopya arasında değişebilir.¹¹

Tam uzunlukta bir provirüs iki taraftan LTR’lerle kuşatılmış üç ana genden oluşur: gag, pol ve env. LTR bölümleri düzenleyici sekanslar içermektedir.

İnsan genomunun %41’den fazlası retroelemanlardan oluşur; %13 LINE, %20 SINE ve %8 LTR’ler.¹² LTR’lerin çoğu ERV’lerden gelmektedir. HERV’ler insan doku ve organlarının hemen hemen hepsinde bulunurlar. Bunlar arasında plasenta, embriyonik dokular, değişik tümörler, akciğer ve karaciğer sayılabilir.^{6,13}

HERV transkriptleri genellikle pek çok mutasyonlar içerir ve herhangi bir fonksiyonel protein kodlayamazlar.^{5,8} Ancak bazı virüslerin sağlam “open reading frame (ORF)” leri vardır ve insan genomu içerisinde fonksiyon gösterebilirler. Örneğin, ERV-9 embriyonik ve hematopoietik hücrelerde transkripsiyonda hızlandırıcı olabilir;¹⁴ insan tükürük amilaz geninin doku spesifik ekspresyonu için endojen retroviral sekanslar gereke-

bilir;¹⁵ HERV-W env proteini (syncytin olarak da isimlendirilir) plasentada bulunur ve sinsisyotrofoblast yapımında yer alır.¹⁶ Normal genomun parçası olan HERV'ler proliferasyon, diferansiyasyon, immünmodülasyon gibi önemli hücre süreçlerinde rol oynayabilmektedirler.¹⁷ Hatta insan genomunda en çok biyolojik olarak aktif retroviral grup olan HERV-K ailesinin regülatuar potansiyeli sayesinde komşu genlerin ekspresyonunu etkileyerek insan evrimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.⁸

HERV'lerin sadece fizyolojik değil patolojik durumlarda da rolü olabileceği gösterilmiştir. Bunlar arasında multipl skleroz; şizofreni; romatoid artrit; sistemik lupus eritematozus; malign melanom, teratokarsinom ve insan meme kanseri gibi tümörler; B hücreli immünglobulinopatiler; kronik bitkinlik ve immüendisfonksiyon sendromu sayılabilir.¹⁸⁻²⁷

Bu hastalıklar genellikle psöriaziste olduğu gibi immün bozukluklarla ilişkilidir. HERV'lerin otoimmütedeki rolü iki ana mekanizmaya dayanır. 1. Direkt olarak: a) otoantijen kodlayarak, b) otoantijenlerle HERV proteinleri arasındaki moleküler benzerlik yoluyla, c) süperantijenik aktiviteyle. 2. İndirekt olarak: İmmün cevapları ve toleransı ekspres eden genleri etkileyerek.¹

Psöriazis sebebi çok iyi bilinmeyen kronik bir deri hastalığıdır. Hastalığın üç ana karakteri vardır: 1. Genetik yatkınlık. 2. Keratinositlerin diferansiyasyon bozukluğuyla giden epidermal proliferasyon. 3. Otoimmün hastalıklardakine benzer şekilde deride ve sistemik immün bozukluklar.²⁸ Bu üç ana başlığın birbiriyle ilişkisi, nasıl bir araya gelerek hastalık oluşturdukları çok açık değildir.

Psöriaziste aktif lenfositlerin keratinosit proliferasyonunu indüklediği bilinmektedir. Ancak lenfosit aktivasyonunun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Bazı yazarlar bunun otoantijen ya da süperantijen olarak davranan deri antijenlerine bağlı olduğunu düşünmektedir.²⁹ Bu konuda bakteriyel süperantijenler araştırılmış ancak klasik viral antijenler ve HERV'ler tarafından kodlanan antijenler üzerinde pek durulmamıştır.³⁰ Multipl skleroz gibi başka hastalıklarda rol oynadığı düşünülen

HERV'lerin psöriazis immün aktivasyonunda da rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir. Normalde aktif olmayan HERV'ler bazı durumlarda ekspresyon göstermeye başlıyor olabilirler.

Patolojik durumlarda HERV ekspresyonu başlıca;

1. Ekzojen viral transaktivasyon yoluyla olabilir: a. Bazı DNA virüsler örneğin herpesvirüs ailesi HERV ekspresyonunu harekete geçirebilir.^{31,32} b. Bazı çalışmalarda psöriazisli hastaların %90'dan fazlasında HPV virüs DNA'ları saptanmıştır.^{33,34} Bir çalışmada psöriazisli hastaların serumunda HPV5'in L1 kapsid proteinine karşı dolaşan antikolar tespit edilmiştir.³⁵ HPV enfeksiyonları trans-aktivasyon ya da trans-komplementasyon yoluyla HERV reaktivasyonuna yol açıyor olabilir. c. HIV 1 gibi RNA virüsleri de HERV reaktivasyonu yapabilir.^{36,37} AIDS hastalarında psöriazisin sık ve şiddetli görülmesi bu şekilde açıklanabilir. Ya da;

2. HERV ekspresyonu HERV-W, HERV-K veya HERV-E gibi retroviral aileler arasında trans-komplementasyon yoluyla da olabilmektedir.²⁸

Ultraviyole (UV)B'nin psöriazis üzerinde faydalı etkileri olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda UVB ışımalarının ERV-9 ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir.³⁸ Başka bir çalışmada HERV-E'nin UVB ile protein düzeyinde baskılandığı ortaya koyulmuştur.³⁹ Bu bulgular, psöriazis tedavisinde kullanılan UVB'nin etki mekanizmaları arasında HERV ekspresyonunu baskılamasının da rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu da HERV ekspresyonu ve psöriazis arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Psöriaziste genetik yatkınlığın nasıl olduğu tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalarda psöriazise yatkınlık bölgesi olarak isimlendirilen bir gen bölgesi araştırılmış ve bu bölgeye "psöriazis susceptibility locus 1 (PSORS1)" denmiştir. Bunun HLA C üzerinde lokalize olduğu kabul edilmiştir.⁴⁰ Sonraki çalışmalarda PSORS1, HLA-C üzerinde risk haplotip bölgesine (RH1) lokalize edilmiş ve daha ayrıntılı olarak markır M6S168 bölgesine haritalandırılmıştır. Bu alanda HERV-K ERV'ye ait fragmanlar bulunmaktadır. Psöriazisli hastaların

periferik kan mononükleer hücrelerinde ve lezyonlu derilerinde PSORS1 bölgesindeki HERV-K ERV'ye ait dUTPase içerisinde iki adet tek nükleotid polimorfizmi (snp) yani mutasyon saptanmıştır.⁴¹

Bütün bu bulgular psöriazis ile HERV'lerin ilişkili olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir ancak hâlâ HERV sekanslarıyla psöriazis genetiği ve patogenezi arasında araştırılmayı bekleyen pek çok konu vardır.

KAYNAKLAR

1. Urnovitz HB, Murphy WH. Human endogenous retroviruses: nature, occurrence, and clinical implications in human disease. *Clin Microbiol Rev* 1996;9(1):72-99.
2. Temin HM. The DNA provirus hypothesis. *Science* 1976;192(4244):1075-80.
3. Molès JP, Tesniere A, Guilhou JJ. Reverse transcriptase activity in human normal and psoriatic skin samples. *Br J Dermatol* 2007; 157(3):482-6.
4. Seifarth W, Frank O, Zeifelder U, Spiess B, Greenwood AD, Hehlmann R, et al. Comprehensive analysis of human endogenous retrovirus transcriptional activity in human tissues with a retrovirus-specific microarray. *J Virol* 2005;79(1):341-52.
5. Blikstad V, Benachenhou F, Sperber GO, Blomberg J. Evolution of human endogenous retroviral sequences: a conceptual account. *Cell Mol Life Sci* 2008;65(21):3348-65.
6. Löwer R, Löwer J, Kurth R. The viruses in all of us: characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(11):5177-84.
7. Sverdlov ED. Perpetually mobile footprints of ancient infections in human genome. *FEBS Lett* 1998;428(1-2):1-6.
8. Khodosevich K, Lebedev Y, Sverdlov E. Endogenous retroviruses and human evolution. *Comp Funct Genomics* 2002;3(6):494-8.
9. Ebersberger I, Metzler D, Schwarz C, Pääbo S. Genomewide comparison of DNA sequences between humans and chimpanzees. *Am J Hum Genet* 2002;70(6):1490-7.
10. King MC, Wilson AC. Evolution at two levels in humans and chimpanzees. *Science* 1975; 188(4184):107-16.
11. Herniou E, Martin J, Miller K, Cook J, Wilkinson M, Tristem M. Retroviral diversity and distribution in vertebrates. *J Virol* 1998;72(7): 5955-66.
12. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409(6822):860-921.
13. Schön U, Seifarth W, Baust C, Hohenadl C, Erfle V, Leib-Mösch C. Cell type-specific expression and promoter activity of human endogenous retroviral long terminal repeats. *Virology* 2001;279(1):280-91.
14. Ling J, Pi W, Bollag R, Zeng S, Keskinetepe M, Saliman H, Krantz S, et al. The solitary long terminal repeats of ERV-9 endogenous retrovirus are conserved during primate evolution and possess enhancer activities in embryonic and hematopoietic cells. *J Virol* 2002; 76(5):2410-23.
15. Ting CN, Rosenberg MP, Snow CM, Samuelson LC, Meisler MH. Endogenous retroviral sequences are required for tissue-specific expression of a human salivary amylase gene. *Genes Dev* 1992;6(8):1457-65.
16. Mi S, Lee X, Li X, Veldman GM, Finnerty H, Racie L, et al. Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature* 2000;403(6771):785-9.
17. Nakagawa K, Harrison LC. The potential roles of endogenous retroviruses in autoimmunity. *Immunol Rev* 1996;152:193-236.
18. Perron H, Garson JA, Bedin F, Beseme F, Paranhos-Baccala G, Komurian-Pradel F, et al. Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. The Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(14):7583-8.
19. Rasmussen HB, Perron H, Clausen J. Do endogenous retroviruses have etiological implications in inflammatory and degenerative nervous system diseases? *Acta Neurol Scand* 1993;88(3):190-8.
20. Karlsson H, Bachmann S, Schröder J, McArthur J, Torrey EF, Yolken RH. Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(8):4634-9.
21. Nakagawa K, Brusica V, McColl G, Harrison LC. Direct evidence for the expression of multiple endogenous retroviruses in the synovial compartment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40(4):627-38.
22. Ranki A, Kurki P, Riepponen S, Stephansson E. Antibodies to retroviral proteins in autoimmune connective tissue disease. Relation to clinical manifestations and ribonucleoprotein autoantibodies. *Arthritis Rheum* 1992;35(12): 1483-91.
23. Venables P, Brookes S. Retroviruses: potential aetiological agents in autoimmune rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1992;31(12): 841-6.
24. Talal N, Garry RF, Schur PH, Alexander S, Dauphinée MJ, Livas IH, et al. A conserved idio-type and antibodies to retroviral proteins in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1990;85(6):1866-71.
25. Büscher K, Trefzer U, Hofmann M, Sterry W, Kurth R, Denner J. Expression of human endogenous retrovirus K in melanomas and melanoma cell lines. *Cancer Res* 2005; 65(10):4172-80.
26. Abraham GN, Khan AS. Human endogenous retroviruses and immune disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;56(1):1-8.
27. DeFreitas E, Hilliard B, Cheney PR, Bell DS, Kiggundu E, Sankey D, et al. Retroviral sequences related to human T-lymphotropic virus type II in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(7):2922-6.
28. Molès JP, Tesniere A, Guilhou JJ. A new endogenous retroviral sequence is expressed in skin of patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153(1):83-9.
29. Nickloff BJ, Wrone-Smith T. Superantigens, autoantigens, and pathogenic T cells in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1998;110(4):459-60.
30. Leung DY, Hauk P, Strickland I, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl 53):17-29.
31. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, MacLeod DL, Coulter SN, Rose TM, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(16):7440-4.
32. Haahr S, Sommerlund M, Christensen T, Jensen AW, Hansen HJ, Møller-Larsen A. A putative new retrovirus associated with multiple sclerosis and the possible involvement of Epstein-Barr virus in this disease. *Ann N Y Acad Sci* 1994;724:148-56.
33. Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B, Favre M, Orth G. A susceptibility locus for epidermodysplasia verruciformis, an abnormal predisposition to infection with the oncogenic human papillomavirus type 5, maps to chromosome 17qter in a region containing a psoriasis locus. *J Invest Dermatol* 1999;112(3): 259-63.

34. Weissenborn SJ, Höpfl R, Weber F, Smola H, Pfister HJ, Fuchs PG. High prevalence of a variety of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomaviruses in psoriatic skin of patients treated or not treated with PUVA. *J Invest Dermatol* 1999;113(1):122-6.
35. Favre M, Orth G, Majewski S, Baloul S, Pura A, Jablonska S. Psoriasis: A possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol* 1998;110(4):311-7.
36. Stevens RW, Baltch AL, Smith RP, McCreedy BJ, Michelsen PB, Bopp LH, et al. Antibody to human endogenous retrovirus peptide in urine of human immunodeficiency virus type 1-positive patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6(6):783-6.
37. Lawoko A, Johansson B, Rabinayaran D, Pipkorn R, Blomberg J. Increased immunoglobulin G, but not M, binding to endogenous retroviral antigens in HIV-1 infected persons. *J Med Virol* 2000;62(4):435-44.
38. Hohenadl C, Germaier H, Walchner M, Hagenhofer M, Herrmann M, Stürzl M, et al. Transcriptional activation of endogenous retroviral sequences in human epidermal keratinocytes by UVB irradiation. *J Invest Dermatol* 1999;113(4):587-94.
39. Bessis D, Molès JP, Basset-Séguin N, Tesniere A, Arpin C, Guilhou JJ. Differential expression of a human endogenous retrovirus E transmembrane envelope glycoprotein in normal, psoriatic and atopic dermatitis human skin. *Br J Dermatol* 2004;151(4):737-45.
40. Nair RP, Stuart P, Henseler T, Jenisch S, Chia NV, Westphal E, et al. Localization of psoriasis-susceptibility locus PSORS1 to a 60-kb interval telomeric to HLA-C. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1833-44.
41. Foerster J, Nolte I, Junge J, Bruinenberg M, Schweiger S, Spaar K, et al. Haplotype sharing analysis identifies a retroviral dUTPase as candidate susceptibility gene for psoriasis. *J Invest Dermatol* 2005;124(1):99-102.