

Dr. Lakatos Péter László
Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika
Budapest

Gasztrointestinális genetikai újdonságok a vastagbél betegségeiben

Összefoglalás

Az elmúlt évben, a 2008-ban a módszerek közé berobbanó genome wide scan analysis (GWAS) uralta a genetikai tanulmányok jelentős részét a colon területén. A cikkek a módszer komplexitásából adódóan bonyolult statisztikai számítások által, a klinikum számára nehezen értelmezhető eredményekhez vezettek az esetek döntő többségében. Csak egy példa, az IL23R variánsainak kapcsolata jelentősen megváltoztatta a Crohn betegség patogeneziséről kialakult képet, ugyanakkor a receptor ellenes biológiai kezelés, legalább is a jelenlegi formában (IL12-23 ellenes antitest) nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. A vizsgálatok egy másik csoportja ugyanakkor a részletes fenotípus-prognózis és a genetika kapcsolatát kutatta, és szintén öröndetes, hogy farmakogenetikai vizsgálatok is végre egyre nagyobb számban kerültek publikációra.

COLON

Colorectális carcinoma (CRC)

Amerikai szerzők (1) arról számoltak be, hogy azonosítottak egy az **AFAP** szindróma kialakításáért felelős **“amerikai”** founder mutációt (c.426_427delAT). Szintén amerikai (2) szerzők azonosítottak **“amerikai founder”** MSH2 mutációt, 32 család vizsgálatával 126 új hordozót azonosítottak, a szerzők konklúziója szerint a mutáció valószínűleg sokkal gyakoribb mint azt korábban gondolták..

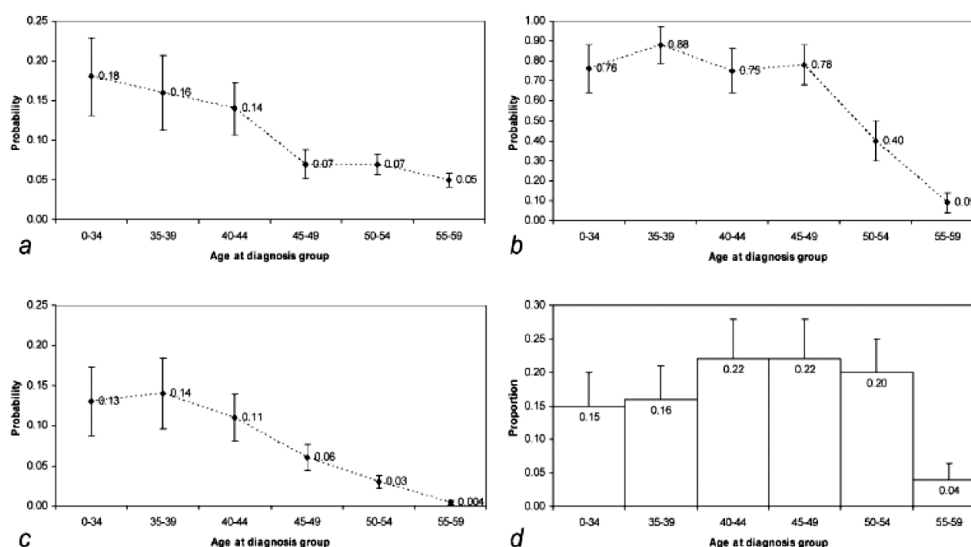
Holland szerzők (3) arról számoltak be 242 index beteg vizsgálata során, hogy a **FAP** háttérben esetenként **szomatikus mozaicizmus** állhat. Mintegy az új esetek 20%-áért teszik felelőssé a fenti genetikai eltérést

Angol szerzők (4)* a **MUTYH** mutációk gyakoriságát vizsgálták 167 **többszörös adenomás (CRA)** betegben, akikben FAP-AFAP nem volt bizonyítható, de a családfa analízis recesszív öröklésmenet mellett szólt. 33 betegben (20%) a gén homozigóta, vagy kapcsolt heterozigóta mutációja volt kimutatható.

Hasonló adatok láttak napvilágot a **ritka APC variánsok** klinika jelentőségéről is. Amerikai szerzők (5)* arról számoltak be, hogy ritka APC variánsok viszonylag gyakran kimutathatók a **többszörös polypusok (CRA)** miatt vizsgált betegekben (>10 polyp: 10/74=13,5%, 11-99 polyp: 30/161=18,6%), amikor APC illetve MUTYH mutáció nem azonosítható. Így ezeknek a variánsoknak fontos szerepe lehet a szerzők interpretálása szerint a patogenezisben.

Ausztrál szerzők (6)* egyenesen az anamnézis ismerete nélkül is genetikai tesztelést javasolnak **<60 éves CRC-s** betegekben. (lásd 1. ábra). A **szűrőtesztnek az MSI tesztelését** javasolják a populációs alapú vizsgálatuk eredményét figyelembe véve. Összesen 1395 CRC-s beteg adatait elemezték.

Holland szerzők (7) arról is beszámoltak, hogy az **Amszterdami kritériumokat nem teljesítő HNPCCs** betegekben gyakoriak az **MSH6** mutációk (9/12). Ugyanezek a betegek azonban teljesítették a Bethesda kritériumokat. Érdekességként elmondható, hogy az MSH6 mutációt hordozó családok 58% (7/12)-ában **endometrium carcinoma** vagy annak halmozódása volt megfigyelhető. Amerikai szerzők (8) ugyanakkor arról számoltak be, hogy az immunhisztokémialilag PMS2 negatív Lynch szindrómás betegek 62%-ában **germline PMS2 mutáció** volt kimutatható. A CRC és endometrium carcinoma becsült lifelong rizikója PMS mutáció esetén alacsonyabb, 15-20% illetve 15%.



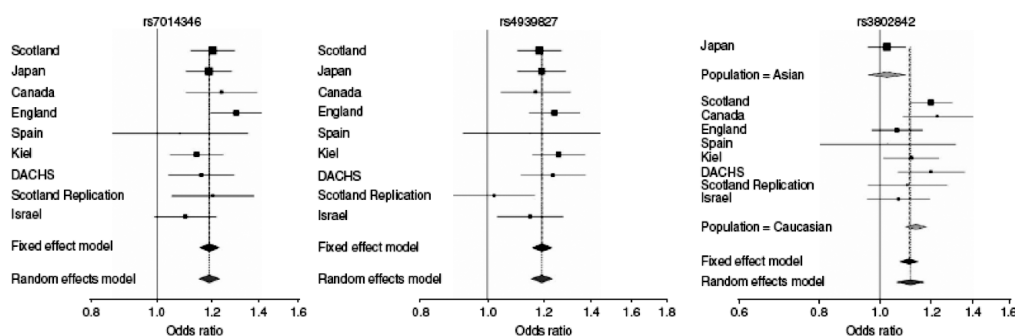
1. ábra. <60 éves betegekben: **A:** MSI + tumorok aránya, **B:** MSI + tumorokból a Lynch szindróma aránya, **C:** Lynch-MSI + daganatos betegek aránya, **D:** diagnosztizált Lynch szindrómás betegek aránya.

Szintén a **Lynch** szindrómával kapcsolatos svéd (9) megfigyelés, hogy az egymást követő generációkban **anticipáció** figyelhető meg. A következő generációban a betegség a születés évétől függetlenül 5,5-9,8 évvel korábban manifesztálódott.

Amerikai szerzők (10) ugyanakkor arra hívják fel a figyelmet, hogy a **HNPCC**-s nőbetegek jelentős százalékát csak a **genetikai tesztelés során világosítják fel az extracolonikus daganatok jelentőségéről**, gyakoriságáról és a szükséges tesztelésről.

A **juvenilis polyposis** genetikai hátterét vizsgálták holland szerzők (11) 29 eset kapcsán. A betegek 48,1%-ában azonosítottak genetikai hibát, leggyakoribb korábbi adatokat megerősítve, a **SMAD4**, **BMPR1A** és **PTEN** gének nagy **deléciója** volt.

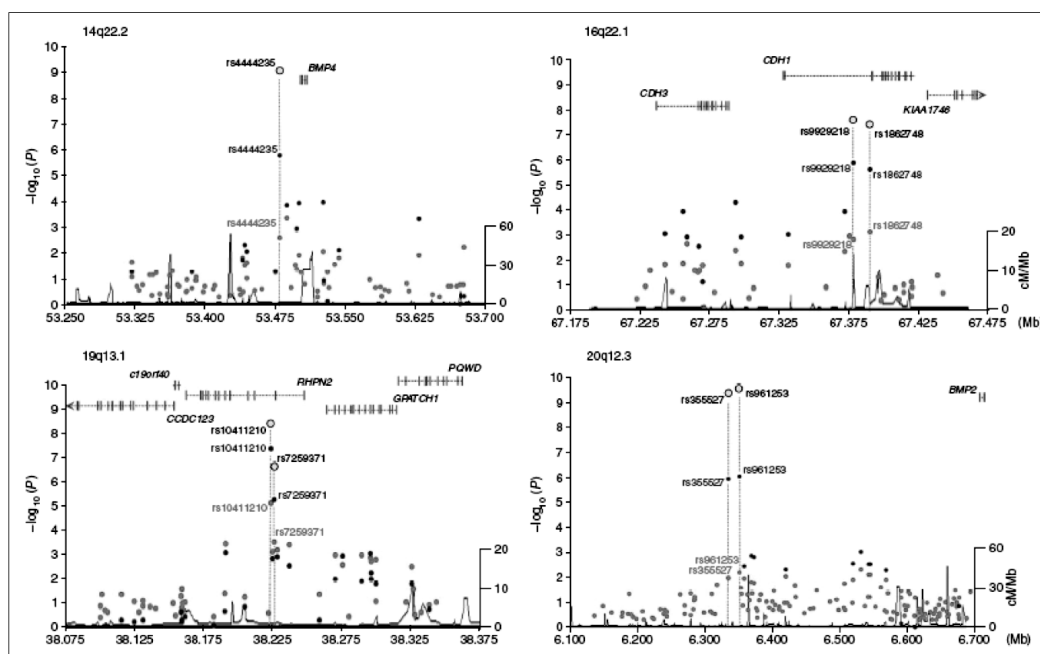
Az elmúlt évben több **genome wide scan (GWA)** eredménye is publikációra került **CRC**-ben. Két fázisú, angol vizsgálatban (12)* a szerzők az első fázisban 55510 SNP-et teszteltek 1012 CRC betegben és ugyanannyi kontrollban. A második fázisban 15008 legszorosabb kapcsolatot mutató SNP-et teszteltek ismét 2057 betegben és 2111 kontrollban. Ezt követően a top 5 SNP-et tovább vizsgálták 14500 betegben és 13294 kontrollban. A **11q23**-n korábban nem azonosított rizikó SNP-ről számoltak be (rs3802842, OR: 1,1), emellett megerősítették a **8q24** (rs7014346, OR: 1,19) és a **18q21** (rs4939827, OR: 1,2) szerepét. A 11q23 és 18q21 SNP-ek kapcsolata szorosabb volt a rectum daganatokkal. A hat legszorosabb kapcsolatot mutató SNP együttes hordozása a rizikót 2,6x-osra emelte.



2. ábra. A 11q23 (rs3802842), 8q24 (rs7014346) és 18q21 (rs7014346) kapcsolata a CRC-vel.

Egy második GWAS-ben szintén angol szerzők (13)* vezetésével 550163 SNP-et vizsgáltak 627 CRC, majd 313 CRA és 965 kontroll személyt vizsgáltak. A második fázisban 42708 SNP-et tesztelték 2873 CRC és 2871 kontrollban. A harmadik fázisban a top 11 SNP-et tesztelték tovább 4287 CRC és 3643 kontrollban, majd a top 2 SNP-et még tovább tesztelték 10731 CRC betegben és 10961 kontrollban. A **8q24**, **15q13** és **18q21** megerősítésén felül új SNP-eket azonosítottak a **10q14**-en (rs10795668, OR: 0,89) és a **8q23.3**-n (rs16892766, OR: 1,25).

A fenti GWA scanek **metaanalízise** is megtörtént *. A 13315 CRC-s betegben 38710 SNP szerepét vizsgálták újra. 8 eset-kontroll vizsgálatban konfirmálták az eredményeket 27418 egyénben. 4 eddig nem közölt SNP-et azonosítottak a **14q22.2** (rs4444235, BMP4, OR: 1,11), **16q22.1** (rs9929218, CDH1, OR: 0,91), **19q13.1** (rs10411210, RHPN2, OR: 0,89) és **20q12.3** (rs961253, OR: 1,12). Persze a fenti genetikai eltérések klinikai jelentősége nem tisztázott.



3. ábra. A GWAS-ek metaanalízise során azonosított új markerek.

Japán szerzők (15) arról számoltak be, hogy a **BRAF és K-ras mutációk korai CRC-kben eltérő klinikai jellegzetességekkel jártak együtt**. Míg a korai flat CRC-k 11,1%-ában kimutatható volt BRAF mutáció, K-ras nem volt jelen. Ezzel szemben korai polypoid CRC-k mintegy 30,2%-ában volt kimutatható a K-ras mutációja.

Amerikai szerzők (16) ugyanakkor arról számoltak be, hogy **tubularis és serrated adenomákban** egyaránt gyakori a CpG island methylator-phenotype **CIMP** (39% vs 28%), de míg a **BRAF** mutáció a serrated adenomák 80%-ában kimutatható, addig tubuláris adenomákban nem volt jelen. **CRC-kben** amerikai adatok (17) szerint mind a **K-ras mind a BRAF mutációk növelik a CIMP esélyét**.

Holland szerzők (18) összesen 108 adenoma és CRC vizsgálata során a **20q gain** következményét mutató génamplifikációkat mutatott ki az **adenoma-carcinoma progresszió** során.

Az adenoma (**CRA**) és perifériás vér **metilációs** status közötti összefüggést vizsgálták amerikai szerzők (19) 115 (40-79 éves) betegben és ugyanannyi kontroll személyben. A közepes vagy **kifejezett metilációt mutató egyéneknél a korai adenomák rizikója csökkent** (OR:0,72, p=NS, és OR: 0,17, p=0.002). Előrehaladott adenomák esetén hasonló összefüggés nem volt megfigyelhető, bár ez részben a kis esetszámnak is betudható (n=25).

Német szerzők (20) 2713 CRC és 2718 kontroll egyén vizsgálata során megerősítették, hogy a **8q24.21** régió kapcsolatot mutat a **CRC rizikójával**. A régióban elhelyezkedő rs10505477 és rs6983267 SNP-ek a CRC rizikót mintegy 1,5x-esre fokozták. A rizikó fokozódás mérsékelten nagyobb volt MSI

stabil daganatokban (OR: 1,71). Finn szerzők (21) ugyanebben a régióban megerősítve korábbi adatokat, azonosítottak egy másik variánst (rs6983267), ami a CRC rizikóját 1,22x-esre fokozta a vizsgált 1042 CRC betegben. A variáns szintén MSS tumorokban (OR: 1,37) volt gyakoribb.

Japán szerzők (22) vizsgálataikban két **új tumor szupresszor** funkciójú **gént** (a p53 target microRNA-34b/c és B-Cell Translocation Gene 4) azonosítottak CRC sejtvonalakban és sporadikus CRC-kben. A gének gyakori epigenetikus inaktivációját írták le (90-100%).

Amerikai szerzők (23) a hiszton deaciláz 2 (**HDAC2**) gén gyakori mutációját írták le MSI+ CRC sejtvonalakban és **MSI+ CRC** esetekben (43%). A szerzők konklúziója szerint a fenti gén mutációja fontos szerepet játszhat az MSI+ CRC-k patogenezisében.

A CRC patogenezisééről alkotott elképzelésünket némileg tovább bonyolítja, hogy amerikai szerzők (24) 869 populációs CRC eset értékelése során a LINE-1 **hypometilációja és az MSI/CIMP status között fordított kapcsolatot** mutattak ki. Ugyanez a munkacsoport (25) arról is beszámolt, hogy a **CIMP-high** status esetén a **CRC specifikus halálozás alacsonyabb** (HR: 0,44), míg a **BRAF mutáció** hordozása esetén a rizikó **nagyobb** (HR: 1,97). Amerikai szerzők (26) arról számoltak be, hogy az **MSH3** mutáció az MSI egy speciális formájával (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats-EMAST) van kapcsolatban.

Angol szerzők (27) 2299 CRC eset és 2284 kontroll személy vizsgálatával egy eddig nem közölt a CRC rizikóját fokozó **MSH3** SNP-et (**rs26279**, OR:1,31) és egy **ritka MLH1 haplotípust** (OR: 9,76) azonosítottak.

Japán szerzők (28) **44 CRC asszociált gén 214 polimorfizmusát** vizsgálták 121 japán CRC betegben és 245 kontroll egyénben. Összesen 15 SNP mutatott kapcsolatot a CRC rizikójával logisztikus regressziós vizsgálat során (CYP1A2, CYP17A1, ESR1-2, EPHX1-2, GSTT2, MTRR és NAT2).

Kínai szerzők (29)* egy 21k chip segítségével vizsgálták, a **tumor lokalizáció és stádium specifikus eltéréseket** 84 sporadikus CRC-s betegben. 47 különbözően expresszálandó gént mutattak ki (pl PISD, NIBP, BAI2, STOML1, MRPL21, MRPL16 és MKKS eddig nem leírt génasszociációk). A legtöbb génexpressziós különbség a betegség lokalizációjával (jobb oldal, transzverzum-bal oldal) illetve a nyirokcsomó áttét meglétével illetve hiányával mutatott kapcsolatot. A klinikum(fenotípus)-genetika kapcsolat pontosabb megismeréséhez számos hasonló munka szükséges.

Japán szerzők (30)* a 36 **III. stádiumú CRC-s** beteg reszekciós mintájából végeztek génexpressziós analízist. A követés során 13 betegben észleltek **metastázist**, 45 gén expressziós profiljának különbségét észlelték, ami 90,9%-os pontossággal **előre** tudták **jelezni** a relapsust, a diszkriminatív gének között kiemelkedő jelentősége volt a **CABIN1**-nek (OR: 18,8). Pontosság csak a CABIN1 vizsgálatával 80,0%. Egy másik tanulmányban 201 II-III. stádiumú CRC betegben kínai szerzők (31) megfigyelés szerint az **ERCC2** DNS repair gén 2251 AC-CC genotípusa szintén fokozta a korai relapsus esélyét (OR: 3,3).

Érdekességként és a magyar vonatkozás miatt is érdemes megemlíteni, hogy magyar szerzők (32) 278 CRC-s beteg vizsgálata során kapcsolatot írtak le a CRC és a **laktáz** (13910 C/T) valamint kalcium-szenzor gén (**CASR** 968 G/T) variánsai között. A CaSR variáns a **rizikót** kb 4x-esre fokozta, míg a **laktáz** gén CC variáns hordozókban a betegségmentes **túlélés** szignifikánsan csökkent (LogRank p 0,008).

Német adatok (33) szerint, bár nem túl nagy beteganyag (n=82) a magas **p16INK4** expresszió **rosszabb túléléssel** járt együtt. Bár az anyag experimentális része erős, a klinikai kimenetelt csak kis beteganyagon tesztelték, bár azt multivariancia analízisben

Ugyancsak érdekes megállapítás (34), hogy egyes **IGF1** polimorfizmusok (IGF1 -2995 C/A) esetén a **CRC rizikója** csökkent (OR: 0,59) a vizsgált 298 betegben. A rizikó csökkenés kisebb mértékű volt rectum daganatok esetén.

A CRC **széklet-vér DNS szűréséről** számoltak be amerikai szerzők (35)*. Egy új módszer segítségével (BEAMing: 20 APC, 4 KRAS, 4 PIK3CA és 5TP53 mutációt tesztelt) valamilyen mutációt hordozó DNS a széklet minták 90%-ában kimutatható volt. A plazmában a szenzitivitás lényegesen alacsonyabbnak adódott (50%).

Egy másik amerikai munkacsoport (36) csupán 2 markert használatával (**hypermethylált vimentin gén és kétpontos DNS integritás vizsgálat**) a széklelet vizsgálatával 83%-osszenzitivitással és 82%-os specificitással azonosította a colorectális daganatokat 82 CRC és 363 normál mintában.

Korábbi adatokat nagyobb esetszámon megerősítve francia szerzők (37) arról számoltak be 89 metasztatikus CRCs betegben, hogy a **K-ras mutáció hordozása**, amint az elméletileg is várható, **kedvezőtlenül befolyásolja a cetuximab kezelés kimenetelét**. A mutációt hordozókban a válaszadási arány 0% volt (n=24), szemben a mutációt nem hordozó betegekben tapasztalt 40%-kal (n=65). A vad típusú K-ras a vizsgálatok alapján a teljesen humán EGFR antitest a **pantimumab** hatásához is szükséges. Amerikai szerzők (38)* 463 metasztatikus CRC-s betegben vizsgálták a K-ras status és a progressziómentes túlélés kapcsolatát. A válaszadási arány 17% vs 0% volt a vad típusú és mutált K-ras csoportokban és a teljes túlélés is jobbnak adódott (HR: 0,67). A **BRAF V600E** mutáció hasonlóan kedvezőtlenül befolyásolta mind a cetuximab, mind a pantimumab kezelés kimenetelét (39). A vizsgált 113 CRC-s betegben a túlélés a BRAF mutációt hordozó betegekben szignifikánsan rövidebbnek adódott.

Ugyanígy érdekes kínai adat (40), hogy 128 kezelt metasztatikus CRC-s betegben az **UGT1A1 *28** polimorfizmusa esetén **gyakoribb volt a súlyos mellékhatás irinotecan** kezelés mellett (grade 3-4 neutropenia, neutropenias láz, hasmenés: 53,8%-38,5%-26,9% vs nem hordozókban: 4,9%-3,9%-5,9%). Mindez gyakrabban tette szükségessé a dózis módosítását, ugyanakkor a válaszadási arány és túlélés nem különbözött.

Amerikai szerzők (41) a **génexpressziós profil** alapján próbálták **előre jelezni 5FU terápia sikerességét**. A tesztelés során az 5FU hatékonysággal kapcsolatot mutató gének: TYMS, MRGX, BAX és ATP7B voltak. A genetikai heterogenitás egyelőre a vizsgálatok klinikai alkalmazhatóságát igencsak megnehezítik.

Német szerzők (42) lokálisan előrehaladott **rectum carcinomák génexpressziós profiljának** vizsgálatával próbálták **előre jelezni a neoadjuváns kemoradioterápia sikerességét**. 43 daganat vizsgálata során 42 gén segítségével a kemoradioterápia sikerességét 71% szenzitivitással tudták előre jelezni, a non-responderek azonosítása 86% volt.

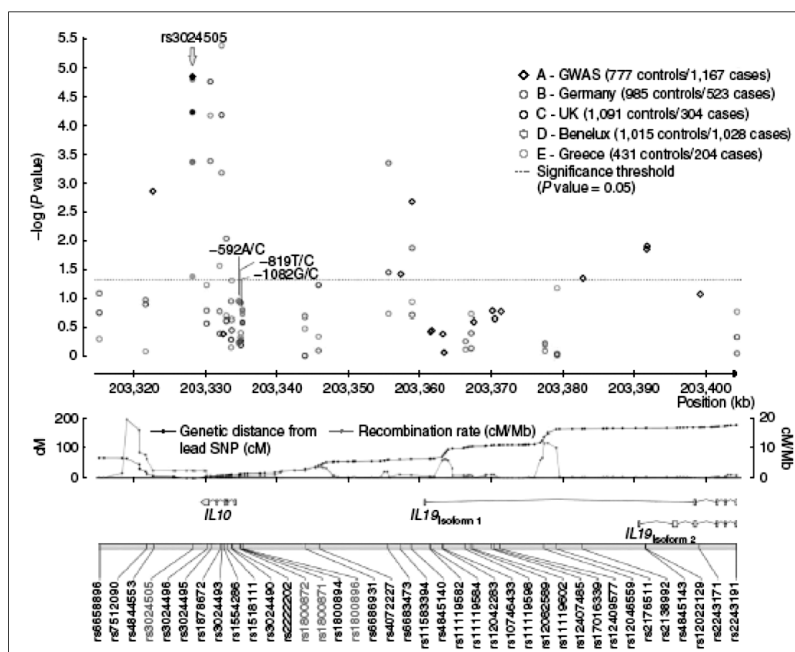
Gyulladásos bélbetegségek

A gyulladásos bélbetegségekkel (**IBD**, Crohn betegség: CD, colitis ulcerosa: UC) kapcsolatos genetikai eltérések vizsgálata továbbra is gasztroenterológiai genetikai vizsgálatok egyik kedvelt és sikeres területe. A 2008-as évben is jelentős számú **genom wide association scan (GWAS)** történt, több jó review közlemény is foglalkozott a kérdéssel (43)*. Az eredmények statisztikailag nagyon erős kapcsolatot mutatnak ugyan a betegséggel a klinikusok számára a jelentőségük a mindennapok gyakorlatában igen szerény.

Mindeddig a colitis ulcerosával kapcsolatos genetikai rizikófaktorokat csak igen keveset sikerült azonosítani. Ezért is érdekes, és tényleg új adat ugyanakkor, hogy 10886 SNP-GWAS vizsgálat során 1841 UCs beteg és valamivel több mint 2900 kontroll egyén vizsgálata során angol szerzők (44)* kapcsolatot mutattak ki a betegség és egyes **ECM1** (extracelluláris mátrix fehérje 1-et kódoló gén) több variánsa (rs3737240 és rs13294) között. A variáns allélek betegség rizikóját homozigóta formában is csupán 1,36-1,39x-esre emelték. Ugyanebben a vizsgálatban más lokuszok mind az UC-vel mind a CD-vel kapcsolatot mutattak (IL23R, IL-12B, HLA, NKX2-3 és MST1), míg a NOD2-ATG16L1 és IRGM csak a CD rizikóját fokozta korábbi adatokat megerősítve.

Egy másik, szintén az UC genetikai hátterét vizsgáló német munkacsoport által vezetett közös európai tanulmányban (45)* 440794 markert teszteltek összesen több mint 3000 európai UC betegben és közel 4000 kontrollban. Érdekes, korábbi kísérletes eredményeket megerősítő adat, hogy a legerősebb kapcsolatot egy **IL-10** SNP mutatta (rs3024505, OR: 1,46), míg további kapcsolatot mutattak a betegséggel többek között a Wiskott-Aldrich szindróma kialakításában is fontos, regulátor T-sejtek regulációját befolyásoló ARPC2 és a HLA-BTNL2 génvariánsok. Egy további, német GWAS-ban (46) 1850 CD, 1103 UC és 1817 kontroll személyben egyes korábban az IBD-vel kapcsolatot mutató

variánsok (3q21.31, NKX2-3 és CCNY) mindkét betegséggel kapcsolatot mutattak, míg mások **PTPN2**, **HERC2** vagy **STAT3** csak a colitis ulcerosával.



4. ábra. Az IL-10 rs3024505 és az UC kapcsolata.

Ugyancsak az **IL10** szerepe mellett szólnak olasz adatok (47). 203 UC betegen kapcsolatot találtak az UC rizikója illetve a -1082A és -819C allélek között, érdekes módon csak nőbetegekben. Ezzel részben ellentétesen egy osztrák-belga-magyar (48) tanulmányban **nem** sikerült igazolni a kapcsolatot bizonyos funkcionális **IL-10R** allélek és az UC rizikója között.

Crohn betegségben 2008-ban már az elérhető GWAS-ek reanalízise is megtörtént (49)*. Az eredeti nyers adatok újraértékelése során közel 30 új, a betegséggel kapcsolatot mutató lokuszt azonosítottak (pl. **STAT3**, **JAK2**, **ICOSLG**, **CDKAL1**, **CCR6**, **IL-12B**, **LRRK2** és **ITLN1**). Egy további német GWA scan (50) igaz kisebb esetszámon (CD 382-660, sarcoidosis 398-657) tesztelte, majd független kohorton megerősítette a közös genetikai kapcsolatot Crohn betegség és sarcoidosis között a **10q12.2** régióban (rs1398024, OR: 0.81). A fenti SNP a colitis ulcerosával is kapcsolatot mutatott (OR: 0.83).

Már 2009-es adat, hogy közös európai vizsgálatban kapcsolatot mutattak ki a CATEPILLAR génnek közé tartozó, az inflammoszóma működésében fontos a kaszpáz-1 és IL-1B aktivációjában fontos **NLRP3** és a CD rizikója között (rs10733113, OR: 1,78) (51).

Német szerzők (52) egy további **ATG16L1** variáns (rs2241879) és a CD rizikója között mutattak ki kapcsolatot közel 2900 egyén vizsgálata során.

Egy ausztrál munkacsoport, nemzetközi-közte magyar részvétellel a **DLG5 R30Q** adatokat is újraértékelte. 4707 CD és 4973 kontroll egyén metaanalízise során az eredeti közléssel ellentétben a variáns allél jelenléte csak nőkben csökkentette a CD rizikóját, azt is csak kis mértékben (OR: 0,86) (53). A génvariáns kapcsolata a CD-vel néhány éve az év szenzációjának tűnt. Az új adatok tükrében azonban a variáns klinikai jelentősége igencsak kérdéses.

Korábbi angol adatokkal ellentétesen, szintén **nem sikerült megerősíteni a CARD8** egyes variánsainak kapcsolatát a Crohn betegséggel egy közös német-magyar-belga tanulmányban (54) 921 beteg vizsgálata során.

Az **etnikai tényezők** szerepét erősíti tovább, hogy **kínai** adatok (55) szerint sem NOD2, sem OCTN variáns nem fordult elő a vizsgált 61 CD és 151 UC betegen. Egyes korábbi adatokkal összhangban ugyanakkor a vizsgált 162 kínai UC betegen (56) az **ApoE** ϵ 4 genotípusa kapcsolatot mutatott az UC rizikójával (OR: 2,87). Ugyanígy, korábbi távol-keleti adatokat megerősítve koreai

szerzők (57) 380 CD beteg és hasonló számú kontroll egyén vizsgálata során kapcsolatot mutatott ki 3 **TNFSF15** variáns és a CD között (ORrs3810936: 2,81, ORrs6478108: 3,49 és ORrs7848647: 3,49). Talán érdemes azt is megemlíteni, hogy angol szerzők (58)* elsőként mutatták ki a fenti gén variánsok és a CD kapcsolatát **kaukázusi** betegekben. A variáns allélek a CD rizikóját 1,2x-esre emelték a vizsgált 756 betegben.

Korábbi magyar közlést megerősítve izraeli szerzők (59) kapcsolatot mutattak ki a **haptoglobin** fenotípusok és a CD rizikója között a vizsgált 382 betegben.

A tanulmányok másik csoportja a sokkal bonyolultabb megközelítést megkövetelő, de a klinikum számára hasznosabb **fenotípus-genotípus** kapcsolatokat illetve **farmakogenetikai** összefüggéseket vizsgálta. A kérdés már csak azért is különösen fontos, mert legalább is Crohn betegségben a betegség klinikuma igen szerteágazó, így az egyes klinikai kép mechanizmusának pontosabb megismerése alapvető jelentőségű.

Angol szerzők (60) 630 CD vizsgálata során megerősítették, hogy a **NOD2** variánsok az ilealis és stenotizáló betegséggel mutatnak kapcsolatot. Új adat ugyanakkor, hogy gyakoribb volt a variáns **NOD2** allél **granuloma** esetén (OR: 2.96). Ezzel ellentétesen az **IBD5** variánsok a **perianális** lokalizációval és **axiális arthropathiával** mutattak kapcsolatot (bár ezen összefüggéseket más klinikai faktorok szerint nem korrigálták). Érdekes, szintén a **NOD2** mutációt klinikai jelentőségével kapcsolatos osztrák (61) megfigyelés, hogy a mutációt hordozó betegekben **perianális fistulák antibiotikum kezelése** ciprofloxacinnal hatástalan volt, míg a mutációt nem hordozó betegekben 13/39 betegben jelentős klinikai javulást értek el.

Korábbi adatokat részben megerősítve, a Hungarian IBD Study Group keretein belül került közlésre az is, hogy a **NOD2/CARD15** mutációk kapcsolatot mutatnak mind a konvencionális (**ASCA, Omp**) mind az új (**gASCA, AMCA**) szerológiai markerekkel, ezzel is megerősítve a mucosális antigen prezentáció és a genetikai eltérések kapcsolatának jelentőségét a Crohn betegség patogenezisében (62).

Angol szerzők (63) hasonló gondolatmenet mentén az epithel integritásában fontos, korábban csak az UC-vel kapcsolatot mutató **MAGI2** variánsok és a szerológiai tényezők (**ASCA-Omp**) szerepét vizsgálták 681 CD és 259 UC betegben. Új adat, hogy bizonyos SNP-ek (rs2160322) és haplotípusok (intron 2 haplotype (rs7785088/rs323149/ rs13246026, $p < 0.002$) az UC mellett a CD-vel is kapcsolatot mutattak. Kapcsolat volt továbbá a bizonyos **variáns allélek és a szerológiai válasz** között is.

Ausztrál (64)* és magyar (65) szerzők 2008-ban már az **ATG16L1** gén fenotípus kapcsolatát vizsgálták. Az előbbi vizsgálatban a szerzők 669 CD és 543 UC beteg vizsgálata során kapcsolatot mutattak ki a variáns T300A allél és nemcsak a CD, hanem a variáns allél hiánya és az UC rizikója között ($p=0.002$). Kapcsolat volt ugyanakkor az **ilealis** betegséggel (OR: 2,73). Angol szerzők (66) szintén az ilealis lokalizációval mutattak kikapcsolatot (OR: 1,34) 855 IBD beteg vizsgálata során. A gyermekkori indulású betegekben ugyanakkor a variáns nem volt kapcsolatban a betegség rizikójával. A magyar közös tanulmányban 414 IBD beteg vizsgálata során, az **ATG16L1** és **IL23R** leggyakrabban vizsgált variánsai szintén kapcsolatot mutattak a CD rizikójával. Az **IL23R** variáns ugyanakkor az **inflammatorikus** (OR: 4,55), míg az **ATG16L1** az előbbivel ellentétesen a **colon** lokalizációval mutatott kapcsolatot (OR: 1,83).

Finn szerzők (67) 699 IBD betegben vizsgálták különböző **IL23R** és **TNFRSF1A** variánsok kapcsolatát a betegséggel és a klinikai képpel. Egy másik **IL23R** SNP volt jellemző a finn populációra (rs2201841), továbbá az **IL23R** variánsok a **stricturáló** betegséggel, míg a **TNFRSF1A** allélek az ileocolicus lokalizációval mutattak kapcsolatot.

Kanadai szerzők (68) arról számoltak be, hogy a felnőtt populációban megfigyelthez hasonló összefüggés mutatható ki az **IL23R** R381Q allél és a **gyermekkori CD** között is. A variáns allél a CD rizikóját mintegy 60%-kal csökkentette. A CD rizikójával további két variáns is kapcsolatot mutatott (rs1004819, rs7517847).

Amerikai szerzők (69) populációs vizsgálatban azt is kimutatták, hogy az **ATG16L1-IL23R** és **IBD5** variánsok hatása egymástól független. Hasonló eredményre jutottak spanyol szerzők (70) is

707 IBD beteg és 547 kontroll személy vizsgálata során. Az IL23R és IL12B (rs6887695) hatása egymástól függetlennek.

Olasz szerzők (71)* az **IRGM** gén genotípus-fenotípus kapcsolatát vizsgálták 823 CD és 353 UC betegben. A két vizsgált variáns (rs1000113 és rs4958847) kapcsolatot mutatott a **fistulázó** (OR: 1,54) és **perianális** betegségformával (OR: 1,55).

Magyar vonatkozású hír, hogy a konstitutív expressziót mutató **defenzin-1b** gén két polimorfizmusa is kapcsolatot mutatott a **colon CD** érintettséggel magyar betegekben (72). Ausztrál szerzők (73) 385 CD és 405 UC beteg vizsgálata során ugyanakkor kapcsolatot mutattak ki a **defenzin 5** variánsok és az UC lokalizációja (OR SNP_A **pancolitis**: 1,44) és a **fiatal korban (<17 év) induló Crohn betegség** között (OR SNP_B: 2,37).

A **defenzin 1B** genotípusokkal kapcsolatos további érdekes magyar megfigyelés (74), hogy a DEFB1 20A variáns lokalizációtól és a betegség viselkedésétől függetlenül kapcsolatot mutatott a szerológiai válasszal (**anti glikán pozitivitás**: 29,6% vs 46,2%, OR: 0,49).

Kimondottan a **colon lokalizációjú CD** genetikai hátterét vizsgálták angol szerzők (75). 135 betegben megerősítették a kapcsolatot a már ismert HLA régióval (**HLADRB1*0103**, OR: 4,6, 14,9% vs 4%), ugyanakkor nem volt kapcsolat az egyéb ismert CD rizikó génekkel (NOD2, IBD5, NOD1, IL23R és ATG16L1).

Szintén a betegség lokalizációjával mutatott kapcsolatot az **NFKBIA 3'UTR** variánsa. A variáns allél gyakoribb volt **kiterjedt colitis** esetén UC-ben (OR: 2,97) magyar betegekben (76).

Érdekes megfigyelés, hogy japán szerzők (77) egy kis (n=94) CD kohortban kapcsolatot mutattak ki az **SLC22A5** 446C és 368G haplotípusa és a klinikailag **szteroid rezisztencia** között (OR: 4,13).

A gyulladáshoz vezető bélbetegségek és a CRC kapcsolatát vizsgálva amerikai szerzők (78) megfigyelése szerint a **p53 mutáció Crohn betegség asszociált colorectális daganatokban** is már a korai stádiumban is kimutatható (LGD-HGD). 7/8 diszplázias esetben jelen volt a mutáns p53 expresszió. Részben korábbi előzetes adatokat erősít meg, de terápiás kérdést is felvet, hogy amerikai szerzők (79) 114 UC-CRC beteg és ugyanennyi UC kontroll vizsgálata során kapcsolatot mutattak ki az egyébként részletesen vizsgált **TNF α** 308A allél és AA genotípus valamint a colorectális rákrizikó között.

Svéd szerzők (80) genetikai módszereket használtak az **IBD és IBS differenciáldiagnózisában**. A lokális **génexpressziós profil** vizsgálatával összesen 310 betegben 7 marker segítségével 91,5-99,9%-os pontossággal elkülöníthető volt a három betegség.

Részletes **összefoglaló** (81)* jelent meg az **irritábilis bél szindróma** genetikai hátteréről is. Az IBS genetikai hátterének a vizsgálata egyelőre kezdeti stádiumban van.

1. táblázat. Az irritábilis bél szindróma patogenezisében vizsgált gének.

Receptors:

Alpha-2A-adrenergic receptors (ADRA2A)

Alpha-2C-adrenergic receptors (ADRA2C)

5-HT_{2A} receptors (5-HT2A)

Neurotransmitter transporters:

Serotonin transporter (SLC6A4)

Norepinephrine transporter (NET)

Neurotransmitter metabolism:

Fatty acid amide hydrolase (FAAH)

Inflammatory markers:

Interleukin-10 (IL-10)

Transforming growth factor β 1 (TGF- β 1)

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)

Intercellular cell signaling:

G protein β 3 subunit (GN β 3)

Ion channels:

Sodium channel (SCN5A)

Irodalom:***fontos, érdekes közlemény**

1. *Neklason DW, Stevens J, Boucher KM és mtsai.: American Founder Mutation for Attenuated Familial Adenomatous Polyposis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:46-52.*
2. *Clendenning M, Baze ME, Sun S és mtsai.: Origins and Prevalence of the American Founder Mutation of MSH2. Cancer Res 2008;68:2145-53.*
3. *Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, és mtsai.: APC Somatic mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. Gut 2008;57:71-6.*
- 4.* *Dallosso AR, Dolwani S, Jones N és mtsai.: Inherited predisposition to colorectal adenomas caused by multiple rare alleles of MUTYH but not OGG1, NUDT1, NTH1 or NEIL 1, 2 or 3. Gut 2008;57:1252-5.*
- 5.* *Azzopardi D, Dallosso AR, Eliason K és mtsai.: Multiple Rare Nonsynonymous Variants in the Adenomatous Polyposis Coli Gene Predispose to Colorectal Adenomas. Cancer Res 2008;68:358-63.*
- 6.* *Schofield L, Watson N, Grieu F és mtsai.: Population-based detection of Lynch syndrome in young colorectal cancer patients using microsatellite instability as the initial test. Int J Cancer 2009;124:1097-102.*
7. *Ramsoekh D, Wagner A, van Leerdam ME és mtsai.: A high incidence of MSH6 mutations in Amsterdam criteria II-negative families tested in a diagnostic setting. Gut 2008;57:1539-44.*
8. *Senter L, Clendenning M, Sotamaa K és mtsai.: The Clinical Phenotype of Lynch Syndrome Due to Germ-Line PMS2 Mutations. Gastroenterology 2008;135:419-28.*
9. *Nilbert M, Timshel S, Bernstein I és mtsai.: Role for Genetic Anticipation in Lynch Syndrome. J Clin Oncol 2008;27:360-4*
10. *HadleyDW, Jenkins JF, Steinberg SM és mtsai.: Perceptions of Cancer Risks and Predictors of Colon and Endometrial Cancer Screening in Women Undergoing Genetic Testing for Lynch Syndrome. J Clin Oncol 2008;26:948-54.*
11. *van Hattem WA, Brosens LAA, de Leng WWJ és mtsai.: Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. Gut 2008;57:623-7.*
- 12.* *Tenesa A, Farrington SM, Prendergast JGD és mtsai.: Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. Nat Genet 2008;40:631-7.*
- 13.* *Tomlinson IPM, Webb E, Carvajal-Carmona L és mtsai.: A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. Nat Genet 2008;40:623-30.*
- 14.* *Cogent study.: Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer. Nat Genet 2008;40:1426-35.*
15. *Yoshida S, Ikehara N, Aoyama N és mtsai.: Relationship of BRAF mutation, morphology, and apoptosis in early colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2008;23:7-13.*
16. *Kim YH, Kakar S, Cun L és mtsai.: Distinct CpG island methylation profiles and BRAF mutation status in serrated and adenomatous colorectal polyps. Int J Cancer 2008;123:2587-93.*
17. *Nagasaka T, Koi M, Kloor M és mtsai.: Mutations in Both KRAS and BRAF May Contribute to the Methylator Phenotype in Colon Cancer. Gastroenterology 2008;134:1950-60.*
18. *Carvalho B, Postma S, Mongera S és mtsai.: Multiple putative oncogenes at the chromosome 20q amplicon contribute to colorectal adenoma to carcinoma progression. Gut 2009;58:79-89.*
19. *Lim U, Flood A, Choi SW és mtsai.: Genomic Methylation of Leukocyte DNA in Relation to Colorectal Adenoma Among Asymptomatic Women. Gastroenterology 2008;134:47-55.*

20. *Schafmayer C, Buch S, Volzke H és mtsai.*: Investigation of the colorectal cancer susceptibility region on chromosome 8q24.21 in a large German case-control sample. *Int J Cancer* 2009;124:75-80.
21. *Tuupanen S, Niittymäki I, Nousiainen K és mtsai.*: Allelic Imbalance at rs6983267 Suggests Selection of the Risk Allele in Somatic Colorectal Tumor Evolution. *Cancer Res* 2008;68:14-7.
22. *Toyota M, Suzuki H, Sasaki Y és mtsai.*: Epigenetic Silencing of MicroRNA-34b/c and B-Cell Translocation Gene 4 Is Associated with CpG Island Methylation in Colorectal Cancer. *Cancer Res* 2008;68:4123-32.
23. *Hanigan CL, Van Engeland M, De Bruine AP és mtsai.*: An Inactivating Mutation in HDAC2 Leads to Dysregulation of Apoptosis Mediated by APAF1. *Gastroenterology* 2008;135:1654-64.
24. *Ogino S, Kawasaki T, Noshō K és mtsai.*: LINE-1 hypomethylation is inversely associated with microsatellite instability and CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2008;122:2767-73.
25. *Ogino S, Noshō K, Kirkner GJ és mtsai.*: CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2008;58: 90-6.
26. *Haugen AC, Goel A, Yamada K és mtsai.*: Genetic Instability Caused by Loss of MutS Homologue 3 in Human Colorectal Cancer. *Cancer Res* 2008;68:8465-72.
27. *Koessler T, Oestergaard MZ, Song H és mtsai.*: Common variants in mismatch repair genes and risk of colorectal cancer. *Gut* 2008;57:1097-1101.
28. *Ikeda S, Sasazuki S, Natsukawa S és mtsai.*: Screening of 214 Single Nucleotide Polymorphisms in 44 Candidate Cancer Susceptibility Genes: A Case-Control Study on Gastric and Colorectal Cancers in the Japanese Population. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1476-84.
- 29.* *Kim JC, Kim SY, Roh SA, és mtsai.*: Gene expression profiling: Canonical molecular changes and clinicopathological features in sporadic colorectal cancers. *World J Gastroenterol* 2008;14: 6662-6672
- 30.* *Watanabe T, Kobunai T, Sakamoto E és mtsai.*: Gene Expression Signature for Recurrence in Stage III Colorectal Cancers. *Cancer* 2009;115:283-92.
31. *Huang MY, Fang WY, Lee SC és mtsai.*: ERCC2 2251A>C genetic polymorphism was highly correlated with early relapse in high-risk stage II and stage III colorectal cancer patients: A preliminary study. *BMC Cancer* 2008;8:50.
32. *Bacsi K, Hittre E, Kosa JP és mtsai.*: Effects of the lactase 13910 C/T and calcium-sensor receptor A986S G/T gene polymorphisms on the incidence and recurrence of colorectal cancer in Hungarian population. *BMC Cancer* 2008;8:317.
33. *Wasswemann S, Scheek SK, Hiendlmeyer E és mtsai.*: P16INK4a Is a b-Catenin Target Gene and Indicates Low Survival in Human Colorectal Tumors. *Gastroenterology* 2009;136:196-205.
34. *Wong HL, Koh WP, Probst-Hensch NM és mtsai.*: Insulin-like growth factor-1 promoter polymorphisms and colorectal cancer: a functional genomics approach. *Gut* 2008;57:1090-6.
- 35.* *Diehl F, Schmidt K, Durkee KH és mtsai.*: Analysis of Mutations in DNA Isolated From Plasma and Stool of Colorectal Cancer Patients. *Gastroenterology* 2008;134:489-98.
36. *Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L és mtsai.*: A Simplified, Noninvasive Stool DNA Test for Colorectal Cancer Detection. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2862-70.
37. *Lievre A, Bachet JB, Boige V, és mtsai.*: KRAS Mutations As an Independent Prognostic Factor in Patients With Advanced Colorectal Cancer Treated With Cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.
- 38.* *Amado RG, Wolf M, Peeters M és mtsai.*: Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.
39. *Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F és mtsai.*: Wild-Type BRAF Is Required for Response to

- Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-12.
40. *Liu CY, Chen PM, Chiou TJ és mtsai.*: UGT1A1*28 Polymorphism Predicts Irinotecan-induced Severe Toxicities Without Affecting Treatment Outcome and Survival in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma. *Cancer* 112:1932-4.
 41. *Pezo RC, Gandhi SJ, Shirley LA és mtsai.*: Single-Cell Transcription Site Activation Predicts Chemotherapy Response in Human Colorectal Tumors. *Cancer Res* 2008;68:4977-82.
 42. *Rinkus S, Frierichs J, Boulesteix AL és mtsai.*: Microarray-Based Prediction of Tumor Response to Neoadjuvant Radiochemotherapy of Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:53-61.
 - 43*. *Achkar JP, Duerr R.*: The expanding universe of inflammatory bowel disease genetics. *Current Opin Gastroenterol* 2008;24:429-34.
 - 44.* *Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA és mtsai.*: Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease *Nat Genet* 2008;40:710-2.
 - 45.* *Franke A, Balschun T, Karlsen TH és mtsai.*: Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility *Nat Genet* 2008;40: 1319-23.
 46. *Franke A, Balschun T, Karlsen TH és mtsai.*: Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis. *Nat Genet* 2008;40:713-5.
 47. *Tedde A, Putignano AL, Bagnoli S és mtsai.*: Interleukin-10 promoter polymorphisms influence susceptibility to ulcerative colitis in a gender-specific manner. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:712-8.
 48. *Grundtner P, Gruber S, Murray SS, és mtsai.*: The IL-10R1 S138G loss-of-function allele and ulcerative colitis. *Genes Immun* 2009;10:84-92.
 - 49.* *Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL és mtsai.*: Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:955-62.
 50. *Franke A, Fischer A, Nothnagel M és mtsai.*: Genome-Wide Association Analysis in Sarcoidosis and Crohn's Disease Unravels a Common Susceptibility Locus on 10p12.2. *Gastroenterology* 2008;135:1207-15.
 51. *Villani AC, Lemire M, Fotin G és mtsai.*: Common variants in the NLRP3 region contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2009;41:71-6.
 52. *Glas J, Konrad A, Schmechel S, és mtsai.*: The ATG16L1 Gene Variants rs2241879 and rs2241880 (T300A) Are Strongly Associated With Susceptibility to Crohn's Disease in the German Population. *Am J Gastroenterol* 2008;103:682-91.
 53. *BL Browning, ML Barclay, SA Bingham, és mtsai.*: Gender-stratified analysis of DLG5 R30Q in 4707 Crohn's disease patients and 4973 controls from 12 Caucasian cohorts. *J Med Genet* 2008;45:36-42.
 54. *Buning C, Schmidt HHJ, Molnar T és mtsai.*: No association of the CARD8 (TUCAN) c.30T>A (p.C10X) variant with Crohn's disease: A study in 3 independent European cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:332-7.
 55. *Li M, Gao X, Guo CC, Wu KC, Zhang X, Hu PJ.*: OCTN and CARD15 gene polymorphism in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14: 4923-4927.
 56. *Li K, Wang B, Sui H és mtsai.*: Polymorphisms of the macrophage inflammatory protein 1 alpha and ApoE genes are associated with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:13-17.
 57. *Yang SK, Lim J, Chang HS és mtsai.*: Association of TNFSF15 With Crohn's Disease in Koreans. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1437-42.
 - 58.* *Tremelling M, Berzuini C, Massey D és mtsai.*: Contribution of TNFSF15 gene variants to Crohn's disease susceptibility confirmed in UK population. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:733-7.

59. *Maza I, Miller-Lotan R, Levy AP, és mtsai.*: The association of Haptoglobin polymorphism with Crohn's disease in Israel. *JCC* 2008;2:214-8.
60. *Onnie CM, Fisher SA, Prescott NJ és mtsai.*: Diverse effects of the CARD15 and IBD5 loci on clinical phenotype in 630 patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:37-45.
61. *Sieglinde Angelberger, M.D., I Walter Reinisch, M.D., I Clemens Dejaco, és mtsai.*: NOD2/CARD15 Gene Variants Are Linked to Failure of Antibiotic Treatment in Perianal Fistulating Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1197-1202.
62. *Papp M, Altorjay I, Dotan N, és mtsai.*: New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Am J Gastroenterol* 2008;103:665-81
63. *McGovern D, Taylor KD, Landers C, és mtsai.*: MAGI2 Genetic Variation and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:75-83.
- 64.* *Fowler EV, Doecke J, Simms LA, és mtsai.*: ATG16L1 T300A Shows Strong Associations With Disease Subgroups in a Large Australian IBD Population: Further Support for Significant Disease Heterogeneity. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2519-26.
65. *Lakatos PL, Szamosi T, Szilvasi A és mtsai.*: ATG16L1 and IL23 receptor (IL23R) genes are associated with disease susceptibility in Hungarian CD patients. *Dig Liver Dis* 2008;40:867-73.
66. *Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, és mtsai.*: Autophagy gene ATG16L1 influences susceptibility and disease location but not childhood-onset in Crohn's disease in Northern Europe. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:338-46.
67. *Lappalainen M, Halme L, Turunen U és mtsai.*: Association of IL23R, TNFRSF1A, and HLA-DRB1*0103 allele variants with inflammatory bowel disease phenotypes in the Finnish population. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1118-24.
68. *Amre DK, Mack D, Israel D, és mtsai.*: Association Between Genetic Variants in the IL-23R Gene and Early-Onset Crohn's Disease: Results From a Case-Control and Family-Based Study Among Canadian Children. *Am J Gastroenterol* 2008;103:615-20
69. *Okazaki T, Wang MH, Rawsthorne P, és mtsai.*: Contributions of IBD5, IL23R, ATG16L1, and NOD2 to Crohn's disease risk in a population-based case-control study: Evidence of gene-gene interactions. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1528-41.
70. *Márquez A, Mendoza JL, Taxonera C és mtsai.*: IL23R and IL12B polymorphisms in spanish IBD patients: No evidence of interaction. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1192-6.
- 71.* *Latiano A, Palmieri O, Cucchiara S és mtsai.*: Polymorphism of the IRGM Gene Might Predispose to Fistulizing Behavior in Crohn ' s Disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:110-6.
72. *Kocsis AK, Lakatos PL, Somogyvari F, és mtsai.*: Association of β -defensin 1 Single Nucleotide Polymorphisms with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2007 online, PMID: 17943629
73. *Ferguson LR, Browning BL, Huebner C és mtsai.*: Single nucleotide polymorphisms in human Paneth cell defensin A5 may confer susceptibility to inflammatory bowel disease in a New Zealand Caucasian population. *Dig Liver Dis* 2008;40:723-30.
74. *Lakatos PL, Altorjay I, Mandy Y, és mtsai.*: Interaction between seroreactivity to microbial antigens and genetics in Crohn's disease: is there a role for defensins? *Tissue Antigens* 2008;71:552-9.
75. *Hancock L, Beckly J, Geremia A és mtsai.*: Clinical and molecular characteristics of isolated colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1667-77.
76. *Szamosi T, Lakatos PL, Szilvasi A és mtsai.*: The 3'UTR NFKBIA Variant Is Associated with Extensive Colitis in Hungarian IBD Patients. *Dig Dis Sci* 2008 online

77. *Nakahara S, Arimura Y, Saito K, és mtsai.*: Association of SLC22A4/5 Polymorphisms with Steroid Responsiveness of Inflammatory Bowel Disease in Japan. *Dis Colon Rectum* 2008;51:598-603.
78. *Nathanson JW, Yadron NE, Farnan J és mtsai.*: p53 Mutations are Associated with Dysplasia and Progression of Dysplasia in Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:474-80.
79. *Garrity-Park MM, Loftus EV Jr, Bryant SC, és mtsai.*: Tumor Necrosis Factor-Alpha Polymorphisms in Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2008;103:407-15.
80. *Von Stein P, Lofberg R, Kuznetsov NV és mtsai.*: Multigene Analysis Can Discriminate Between Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1869-81.
- 81.* *Saito YA, Talley NJ.*: Genetics of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2100-4.