

# A gyulladáshos bélbetegségek genetikája

Lakatos Péter László, Lakatos László

A gyulladáshos bélbetegségek kialakulásában különböző környezeti tényezők és faktorok (genetikai, epithelialis, immunmechanizmusok és nem immuntényezők) egyaránt szerepet játszanak.

A patogenezisben fontos a genetikai tényezők szerepe, a betegség ismereteink szerint poligénes természetű. Úgy tűnik, hogy egyes gének általában a gyulladáshos bélbetegségekre való fogékonyságot hordozzák, mások ezen belül a colitis ulcerosára vagy a Crohn-betegségre való hajlamot, illetve a betegség fenotípusát (enyhe vagy súlyos, agresszív, lokalizált vagy kiterjedt stb.) befolyásolják.

Ebben az összefoglaló közleményben az elmúlt néhány év genetikai újításait foglaljuk össze: a gyulladáshos bélbetegségekre kapcsolatba hozható megismert új kromoszómáriszleteket, a NOD2/CARD15, az SLC22A4/A5, illetve a DLG5 szerepét.

A genetikai ismeretanyag bővülése egyelőre elsősorban a patogenezis jobb megértését segíti, ez alapul szolgálhat új terápiás támadáspontú gyógyszerek kifejlesztésében. A jövőben elképzelhető, hogy szerepe lesz a diagnózis pontosításában, a betegség lefolyásának pontosabb előjelzésében.

**gyulladáshos bélbetegség,  
colitis ulcerosa, Crohn-betegség,  
etiopatogenezis,  
genetikai tényezők,  
NOD2/CARD15,  
SLC22A4/A5, DLG5**

## THE GENETICS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

The pathogenesis of inflammatory bowel disease is only partly understood; various environmental and host factors (e.g., genetic, epithelial, immune and non-immune) are involved.

It is a multifactorial polygenic disease probably with genetic heterogeneity; some genes confer susceptibility to IBD in general, while others specifically increase the risk of ulcerative colitis or Crohn's disease or affect location (localized or extensive) and/or behaviour (e.g., mild, severe, aggressive).

This review presents recent advances in the genetics of inflammatory bowel disease including chromosome segments newly recognized to be involved in inflammatory bowel disease as well as the role of NOD2/CARD15, SLC22A4/A5 and DLG5. The increasing genetic information provides, for the time being, a better understanding of the pathogenesis of the disease thus setting a basis for potential targets for therapeutic intervention. In the future, however, genetics may also help in refining the diagnosis or predicting disease course.

**inflammatory bowel disease,  
ulcerative colitis, Crohn's disease,  
etiopathogenesis,  
genetic factors,  
NOD2/CARD15,  
SLC22A4/A5, DLG5**

dr. Lakatos Péter László (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem,  
I. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine,  
1st Department of Internal Medicine;

H-1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A. E-mail: kislakpet@bel1.sote.hu

dr. Lakatos László: Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály/  
Csolnoky Ferenc County Hospital, 1st Department of Internal Medicine; Veszprém

Érkezett: 2005. július 26. Elfogadva: 2005. november 8.

Mai elképzelésünk szerint a gyulladásos bélbetegségek (IBD) genetikailag fogékony egyénben bizonyos környezeti, elsősorban enterális, mikrobiális antigének és a mucosalis immunrendszer sajátos kölcsönhatása révén alakulnak ki (1). Egyre nyilvánvalóbbnak tűnik, hogy mind a környezeti, mind a genetikai tényezők fontosak, nemcsak a betegségre való hajlam kialakításában, hanem a betegség viselkedésének, terápiás befolyásolhatóságának meghatározásában is.

Régóta valószínűsíthető volt, hogy a gyulladásos bélbetegségben fontos szerepet játszanak a genetikai tényezők (családi halmozódás, rassz, etnikai különbségek stb.). Az utóbbi években az epidemiológiai és klinikai megfigyelések után molekuláris genetikai információkat is kaptunk a betegség háttéréről. A betegségek genetikai megismerése részben epidemiológiai családvizsgálatokat jelent, részben molekuláris genetikai kutatást. Az utóbbi években számos vizsgálat kereste a gyulladásos bélbetegséggel kapcsolatba hozható genomrészeket a teljes genomot felölelő vizsgálattal (genom wide screening). A technika elterjedésének alapját a Weissenbach által közreadott *linkage map* módszer teremtette meg, amely a teljes humán genom 90%-áról tartalmazott informatív mikroszatellitmarker-pozíciókat (2). Az egész genomra kiterjedő vizsgálat (genom wide screening), illetve ennek továbbfejlesztett változata (fine mapping) különösen alkalmasnak bizonyult a gyulladásos bélbetegség valószínűsíthetőségi locusainak vizsgálatában.

## Genetikai epidemiológia, családtanulmányok

A genetikai meghatározottságra az első bizonyítékot a *családvizsgálatok* jelentették. Közvetlen rokonok esetében 5–20-szor nagyobb a gyulladásos bélbetegség kialakulásának a veszélye, mint az átlaglakosságban. Elsőfokú hozzátartozó esetén 10–20% a gyulladásos bélbetegség kialakulásának az esélye (3), legnagyobb az ikreknek, majd a testvéreknek. Crohn-betegségben erősebb a genetikai meghatározottság, mint colitis ulcerosában. A családi érintettség populációnként is változik, legkifejezettebb az askenázi zsidó népcsoportban.

Az *ikertanulmányok* alkalmasak a genetikai meghatározottság relatív mérésére. Egy genetikusan biztosan meghatározott betegség esetén egypetéjűeknél az egyezés – a penetrancia mértékétől függően – csaknem 100%. Minél nagyobb a környezeti tényezők szerepe, annál kisebb lesz az egyezés. Egypetéjű ikreknél lényegesen gyakoribb a

gyulladásos bélbetegség együttes megjelenése (Crohn-betegség esetén 30–40%, colitis ulcerosa esetén 6–14%), mint a kétpetejűeknél (Crohn-betegség esetén átlagosan 7%, colitis ulcerosa esetén 3%). Mindez a genetikai meghatározottság erős szerepére utal (4).

Nemcsak a gyulladásos bélbetegség gyakoribb előfordulása jellemző családon belül, hanem sokszor a betegség fenotípusa is hasonló: a betegség típusa, lokalizációja, viselkedése, a műtét szükségessége, extraintestinalis szövődmények stb.

A *genetikai anticipáció* azt jelenti, hogy az utódokon a betegség fiatalabb korban és súlyosabb formában jelentkezik. Crohn-betegség esetében ezt több tanulmányban ki tudták mutatni, átlagosan 15 év volt a különbség. Az újabb adatok – így saját eredményeink is – ennek ellentmondani látszanak: inkább amellet szólnak, hogy mind a családi, mind a sporadikus esetek korábbi életkorban jelennek meg, függetlenül a családi halmozottságtól (5).

## Teljes genomvizsgálat és DNS-csip

Az emberi genom feltérképezése egyre inkább teljessé válik. A közelmúltban fejeződött be az a hatalmas munka (Human Genom Organisation – HUGO), amely szekvenciálisan ismertté tette az emberi genomot. A kutatás ezzel nem ért véget, további apró munkát igényel a kapcsolatot megtalálni a genom „térképszerű” megismerése és az egyes betegségek között (6). Linkage vizsgálattal keresik bizonyos markerek [például MSI (mikroszatellita-instabilitás)] és gyanúsított gének kapcsolatát. Egy ilyen analízisnél 300–400 markert vizsgálnak.

A gyulladásos bélbetegségekkel kapcsolatban számos kromoszóma, kromoszómarészlet asszociációs vizsgálatát végezték. *Hugot* és munkatársai 1996-ban jelentették meg azt a közleményüket, amelyben az európai tanulmány keretében a 16. kromoszóma pericentromerikus D16S408 régiójában azonosítottak egy Crohn-betegségre hajlamosító locust, ezt IBD1-nek nevezték el (7). Később ezt több multicentrikus tanulmányban megerősítették. További ismert IBD-locusok: IBD1: 16, IBD2: 12q, IBD3: 6p, IBD4: 14q, IBD5: 5q és IBD6: 19q kromoszóma; több tanulmány mutatott ki kapcsolatot az 1q, 3p, 3q, 4q, 7q, 10, 11q, 20p, 22 és X-kromoszómákkal is (8, 9). Az eddig ismert IBD-locusokat és a feltételezett vagy bizonyított hajlamosító géneket az 1. táblázat mutatja (10, 11).

A genetikai háttér feltérképezésében további segítséget jelenthet a DNS-csip-vizsgálat. Ez az adott sejt vagy szövet működő génállományáról nyújt felvilágosítást. Ilyen értelemben természetesen az aktuális állapotra jellemző az adott génexpressziós mintázat. Amerikai szerzők gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegek intestinalis sejtjeinek mRNS-expresszióját vizsgálták *cDNS-csip* segítségével (12). A vizsgált gének közül 17 a gyulladásos bélbetegséggel (például 3-hidroxi-3-metilglutarilkoenzim-A-reduktáz, feszültségdependens anioncsatorna-VDAC), 17 a colitis ulcerosával (például pleckstrin, desmoglein1) mutatott kapcsolatot, míg összesen egy gén expressziója volt magasabb Crohn-betegségben. Egy korábbi tanulmányban *Costello* és munkatársai 800 000 EST (expressed sequence tag) expresszióját vizsgálták colitis ulcerosában és Crohn-betegségben. A sigmából vett mintákban 149 (76 isme-

A genetikai vizsgálatok segítséget jelenthetnek a gyógyszer-mellékhatások és a sikertelen terápia okának feltérképezésében.

## 1. TÁBLÁZAT

A gyulladáshoz kapcsolódó genetikai mutatók és megismert hajlamossító gének

IBD-locus	Elhelyezkedés	Azonosított hajlamossító gén	Kapcsolat a betegséggel
IBD1	16q13	NOD2/CARD15	CD
IBD2	12q14	nem ismert pontosan (VDR?, STAT6?, MMP18?, $\beta_2$ -integrin?)	UC
IBD3	6p	nem ismert pontosan (HLA, TNF)	IBD
IBD4	14q11-12	nem ismert pontosan (TCR?, LTB4 receptor?)	CD
IBD5	5q31-33	SLC22A4/A5	CD
IBD6	19p13	nem ismert (ICAM1?, C3?, TBXA2?)	IBD
IBD7	1p36	nem ismert (TNF-R család?)	IBD
IBD8	16p12	nem ismert	CD
IBD9	3p26	nem ismert (CCR5?, CCR9?, hMLH1?)	IBD
	10q23	DLG5	IBD

CD: Crohn-betegség; IBD: gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegség; ICAM: intracelluláris adhéziós molekula; TNF: tumornekrózis-faktor- $\alpha$ ; UC: colitis ulcerosa

retlen funkciójú) up- és 138 downregulációt (63 ismeretlen) tudtak kimutatni a kontrollhoz képest. Az ismert funkciójú gének többek közt a gyulladáshoz mediátorokat, a sejtproliferációt és a sejtheadhéziót befolyásolták. A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa különböző patomechanizmusát a génexpressziós profil is alátámasztotta, a génexpressziós mintázat egyértelműen különbözött a két betegségen.

## Hajlamossító gének

A rendelkezésre álló ismeretek alapján hipotetikusán bizonyos géneket gyanúsítanak – *feltételezhető kandidátus gének*, susceptibility genes – a betegség előidézésével. Ez után eset-kontroll tanulmányban összehasonlítják az adott gén polimorf alléljeinek előfordulását a betegekben és az egészséges populációban. Amennyiben kimutatható szignifikáns különbség, azt mondhatjuk, hogy az adott allél kapcsolatba hozható a betegséggel. A kapott eredmények gyakorlati értelmezését nagyban nehezíti, hogy az allélpolimorfizmusok és a gének működése között sok esetben nincs egyértelmű kapcsolat.

## A bakteriális érzékelésben szerepet játszó gének

## NOD2/CARD15

A 2001-es év jelentős felfedezése volt, hogy három munkacsoport egymástól függetlenül azonosította az IBD1-régióban a Crohn-betegek jelentős hányadánál

gyanúsítható, bakteriális citoszolreceptor-gént kódoló NOD2 gént (13, 14).

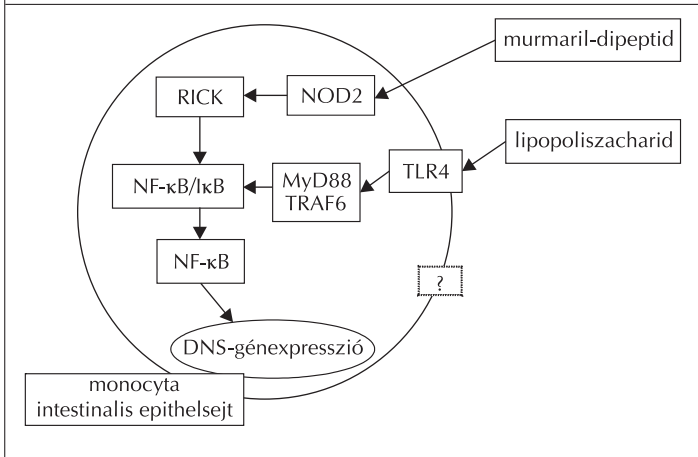
A NOD2/CARD15 (caspase recruitment domain) pozíciója és funkciója alapján gyulladáshoz kapcsolódó hajlamossító gén, a monocytákban a murmaril-dipeptidet (MDP) és a bakteriális lipopoliszacharidokat érzékelő citoszolreceptorban lévő Nod2 fehérjét kódolja. Ez a fehérje a Ced4-APAF1 protein-szuperfamilia tagja. A NOD2 a NOD1/APAF1 géncsaláddal tartozik, a 16q12 kromoszómán helyezkedik el, a 16q kötés csúcsa alatt. Döntően a monocytákban – kis részben a dendritikus sejteken, Paneth-sejteken és az intestinalis epithelsejteken is – expresszálódik, lipopoliszacharidokkal való stimulálás után aktiválja az NF- $\kappa$ B transzkripciósi faktort (15).

A NOD2/CARD15 gén két CARD doménből, egy NBD (nucleotid binding) doménből és egy LRR (leucin rich repeat) doménből áll. A C-terminális régiójában lévő LRR domén révén kötődik a bakteriális lipopoliszacharidokhoz. Normális körülmények között a NOD2/CARD15 NF- $\kappa$ B-aktivációt hoz létre a RICK szerin-treonin-kinázzal való kapcsolódás útján (1. ábra). A gént citokinek – TNF- $\alpha$  és INF- $\gamma$  – szabályozzák; a proinflammatorikus citokinek (például a TNF) a CARD15 gén upregulációját okozzák NF- $\kappa$ B-kötő részecskék segítségével. Sejtkultúrában, stimuláció hatására az intracelluláris baktériumokkal – *Salmonella typhi murium* – szemben antibakteriális hatást mutatott, míg a 3020insC variáns nem. Az NF- $\kappa$ B-aktivációt az LRR-régió szabályozza, ennek deletiója inger (antigén) nélkül is folyamatos stimulációt, kontrollálatlan gyulladást eredményezhet. Ezt támasztja alá, hogy a NOD2 gén mutációja (3020insC) esetén fokozott NF- $\kappa$ B-aktivációt mutattak ki MDP-stimuláció hatására (16).

1. ÁBRA

A NOD2/CARD15 (*caspase recruitment domain15*) gén és a TLR4 (*toll-like receptor4*) szerepe a monocyták, intestinalis epithelsejtek aktivációjában.

A NOD2 aktivációja során CARD-CARD kötés segítségével kapcsolódik a RICK szerin-treonin-kinázhoz (*RIP-like interacting CLARP kinase*), ez NF- $\kappa$ B- (nukleáris faktor  $\kappa$ B) aktivációhoz és az immunválasz beindulásához vezet. A RICK speciális, módosult formái és domináns negatív I B, IKK, IKK és IKK jelenléte gátolja az NF- $\kappa$ B-aktivációt. A TLR4-aktiváció más közvetítő faktorokon keresztül (*Myd88* és *TRAF6*) fejt ki hatását az NF- $\kappa$ B-aktivációra. A kérdőjel más, eddig fel nem fedezett, lehetséges mechanizmusokat szimbolizál



További lehetséges mechanizmus, hogy az elképzelések szerint nemcsak a bakteriális alkotórészek (LPS, MDP) játszhatnak szerepet a Paneth-sejtek szekretoros granulumainak degranulációjában, hanem elképzelhető, hogy a NOD2 is. A Paneth-sejtek szekréciós granulumaiban különösen fontosak a defenzinek ( $\alpha$ -defenzin), aktivációjukhoz a mátrix-metalloproteáz-7 (MMP7) aktivációja szükséges. Hiányukban – krónikus gyulladásos válasz mellett – a baktériumokkal szembeni csökkent védekezőképesség mutatható ki állatkísérletben. A *variáns NOD2/CARD15 allélek hatására csökkent  $\alpha$ -defenzin-felszabadulást* mutattak ki a Paneth-sejtekből; a fenti mechanizmus révén ez fontos szerepet játszhat a fokozott immunválasz ellenére kimutatható csökkent védekezőképességben (17, 18). Végül szintén 2005-ben mutatták ki, hogy a *NOD2/CARD15 szabályozza a peptidoglikánok által indukált toll-like recetor2 (TLR2) aktivációját* is, ami a NOD2/CARD15-deficiens sejtekben szintén sérül (19).

2001-ben három fő mutációt azonosítottak ebben a régióban: egy „frameshift”, inszerciós mutációt (3020insC, SNP13) és két „missense” mutációt (R702W-SNP8 és G908R-SNP12); azóta további polimorfizmusokat mutattak ki. A mutációk megváltoztatják a fehérje funkcióját az LLR doménben (LLR: leucine-rich repeat) vagy a szomszédos régióban. A génmutáció fokozott hajlamot jelent Crohn-betegség szempontjából (1. ábra).

A mutációk, polimorfizmusok a Crohn-betegség kialakulásának esélyét heterozigóta formában 1,5–4,3-

szerezre, homozigóta – és compound heterozigóta – előfordulás esetén 17,6–44-szeresre fokozták, viszonylag alacsony allélfrekvencia mellett. A különböző, főleg kaukázusi populációkban végzett vizsgálatok a gén szerepét – Japán kivételével (20) – eddig minden vizsgált populációban megerősítették. Érdekes megfigyelés, hogy egy finn vizsgálatban szintén igen alacsony allélfrekvenciát közöltek. A gén vizsgálata során további, a Crohn-betegség kialakulásában esetleg szerepet játszó mutációkat mutattak ki. A magyar adatok a kaukázusi populációnak megfelelő gyakoriságot mutattak: a NOD2 gén mutációjának gyakorisága Crohn-betegségben szenvedőkön 35,1% versus kontrollszemélyeken 16,5% volt; heterozigóták esetében a betegség rizikója 1,7-szeres, homozigóta hordozókon 25,2-szeres volt (21). Összességében a NOD2/CARD15 mutációi, polimorfizmusai a Crohn-betegségben szenvedő betegek mintegy 25–50%-ánál játszhatnak szerepet a betegség kialakulásában.

Megvizsgálták a NOD2/CARD15 kapcsolatát a Crohn-betegség klinikai jellemzőivel (lokalizáció, viselkedés stb.). A leggyakoribb NOD2/CARD15 polimorfizmusok inkább az ilealis lokalizációval, illetve a fibrostenosisra való hajlammal mutattak kapcsolatot, míg fistulosus, illetve colont érintő betegségben inkább ritkább volt az előfordulásuk (2. ábra) (22–24). Hasonló adatokat kaptunk magyar betegeken is. NOD2/CARD15 mutáció esetén mintegy négy évvel korábban indult a betegség, és fokozott volt az ilealis (esélyhányados: 1,99) és stenotizáló (esélyhányados: 1,7) betegség rizikója, valamint a sebészeti beavatkozás igénye is (21) (2. ábra).

Nem találtak összefüggést az extraintestinalis manifesztációk gyakoriságával és az infliximabkezelésre adott válasszal (25). *Colitis ulcerosában nincs szerepe a NOD2-mutációknak.*

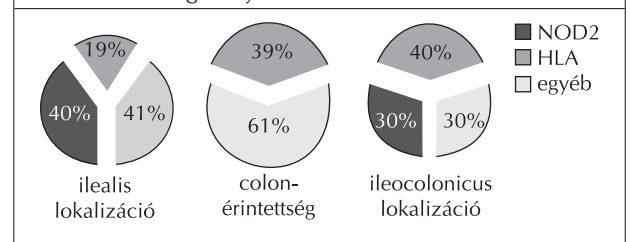
NOD1/CARD4

Vizsgáltak más, a bakteriális komponensek érzékelésében szerepet játszó géneket is. Ugyanakkor a NOD2-höz hasonló funkciójú és szerkezetű *NOD1/CARD4* az eredmények alapján valószínűleg nem játszik lényeges szerepet a gyulladásos bélbetegségek patogene-

2. ÁBRA

A genetikai eltérések összefüggése a Crohn-betegség lokalizációjával.

A NOD2/CARD15 gén elsősorban az ilealis lokalizációval mutat kapcsolatot, míg a HLA gének inkább colonérintettségre hajlamosítanak





zisében. Újabb angol adatok szerint a gén komplex insertio/deletio polimorfizmusa a gyulladásoos bélbetegség rizikóját fokozta, különösen a korai indulású betegségekben (26).

#### Toll-like receptorok

A toll-like receptor4 (TLR4) szintén a bakteriális érzékelésben fontos, a lipopoliszacharid hatását közvetítő sejtmembránreceptor. A hatás közvetítése a Myd88 molekulán keresztül jön létre, és – legalábbis kísérletes modellben – az intestinalis hámsérülésre és bakteriális fertőzésre adott válaszban a többi TLR-molekula nem volt képes a TLR4 szerepét átvenni (27). *Franchimont* és munkatársai kapcsolatot mutattak ki a TLR4 és a Crohn-betegség, illetve a colitis ulcerosa között (28). A gén D299L-polimorfizmusa gyakoribb volt Crohn-betegségben (esélyhányados: 2,45) és colitis ulcerosában is (esélyhányados: 2,05) a kontrollhoz képest. Görög szerzők, igaz lényegesen kisebb betegsoporton, szintén gyakoribbnak találták a variáns TLR4 (esélyhányados: 2,8) allélt, illetve a CD14 TT (esélyhányados: 1,93) genotípust Crohn-betegségben a colitis ulcerosás betegekhez és a kontrollgyénekhez képest (29). Egy másik holland munkacsoport ezt nem tudta megerősíteni. Saját vizsgálatunkban – legalábbis Crohn-betegségben szenvedőkön – mi sem tudtuk a fenti összefüggést megerősíteni. A TLR4 polimorf allél jelenléte fokozta a NOD2/CARD15 hatását, a betegség indulása még korábban következett be, illetve az ilealis lokalizáció még gyakoribb volt a NOD2/CARD15 és TLR4 allélt is hordozó betegek esetében (21).

Egy másik TLR, a TLR9 is szerepet játszhat gyulladásoos bélbetegségben. *Rachmilewitz* és munkatársai tanulmányában experimentális colitisben a probiotikumok kedvező – antiinflammatoricus – hatása elsősorban a TLR9-en keresztül valósult meg (30). Érdekes volt továbbá, hogy a bakteriális DNS elég volt a hatás kialakulásához, az élő organizmus jelenléte nem bizonyult szükségesnek.

#### CD14

Ellentmondó adatok ismertek a luminalis bakteriális alkotórészek érzékelésében szerepet játszó CD14 gén és az IBD kapcsolatáról. *Klein* és munkatársai vizsgálatában a gén 159T/C polimorfizmusa a Crohn-betegséggel kapcsolatot mutatott (n=219, a TT genotípus gyakoribb, p=0,005), míg colitis ulcerosával (n=142) nem. Egy japán tanulmányban ugyanez a polimorfizmus a colitis ulcerosa fokozott rizikójával járt együtt (esélyhányados: 1,96), a génmutáció és a Crohn-betegség között nem tudtak kapcsolatot kimutatni (31).

### Nyálkahártyatranszport és -integritás

Korábbi tanulmányokban kapcsolatot mutattak ki az 5q31 locus – itt helyezkednek el többek közt olyan T-

helper2 interleukinek, mint az IL3, -4, -5, -9, -13, az interferonreguláló faktor 1 (IRF1) – és a Crohn-betegség között. A betegség rizikóját a hajlamosító haplotípus a NOD2/CARD15-höz képest kisebb mértékben emelte (esélyhányados: 1,4-1,5, NOD2/CARD15 jelenlétében a hatás additív volt) (32), de egymástól függetlenül is kapcsolatot mutattak a betegséggel (33). Német betegekben a haplotípus a colitis ulcerosával is kapcsolatban állt. Nem találtak viszont kapcsolatot az IBD5 haplotípus és a betegség klinikai jellemzői között, ugyanígy a NOD2/CARD15-höz hasonlóan nem mutatható ki az IBD5 a japán gyulladásoos bélbetegségben szenvedő betegek körében (32). Az adatok alapján az IBD5 elsősorban a gyulladásoos bélbetegséggel szembeni általános fogékonyságot befolyásolja, míg a CARD15 allélek inkább a klinikai fenotípust befolyásoló, módosító gének.

### Új gének azonosítása

#### OCTN1, OCTN2

A 2004-es év egyik legfontosabb újdonsága, hogy kanadai szerzők azonosították a Crohn-betegséggel kapcsolatot mutató, az IBD5-régióban (5q31) elhelyezkedő, a karnitin és más organikus kationok kétirányú membrántranszportjéért felelős *organikus kationtranszporter (OCTN) 1 és 2 gént*. Bizonyos funkcionális haplotípusok (SLC22A4 missense/SLC22A5 promoter G-C) és a Crohn-betegség rizikója között írtak le kapcsolatot (34). Az SLC22A4 1672T (L503F)/SLC22A5 207C genotípus homozigóta formában 3,4–5,1-szeresre, míg heterozigóta formában körülbelül 2–2,5-szeresre fokozta a Crohn-betegség rizikóját. Az OCTN TC haplotípus és a NOD2/CARD15 a rizikót additív módon fokozta, az együttes rizikó (esélyhányados) 7,3–10,5-szeres volt. A variáns allélek funkcionális következménnyel járnak: az SLC22A4 variáns allél csökkent karnitin- és fokozott organikus kationtranszport-funkcióval jár együtt, míg a variáns SLC22A5 allél esetén megváltozik a gén promoterének hősokkfehérjék által kiváltott aktivációja (34). A karnitinnek fontos szerepe van a zsírsavoxidációs folyamatokban. Állatkísérletben a zsírsavoxidáció gátlásával colitist tudtak kiváltani, ami a gén szerepét magyarázhatja a Crohn-betegség patogenezisében. Egy másik mechanizmusként feltételezhető a fokozott organikus kationtranszport, a toxikus szubsztrátok fokozott felvétele.

Japán betegekben az SLC22A4/A5- és a DLG5-polimorfizmusok a szignifikancia határát súrolva összefüggést mutattak a Crohn-betegséggel, a kapcsolat azonban igen gyenge, ezzel is hangsúlyozva az etnikai tényezők szerepét (35). Askenázi populációban szin-

---

Áttörést jelent a betegség etiopatogenezisének a kutatásában a Crohn-betegségre való hajlamot hordozó NOD2/CARD15 és SLC22A4/A5 gének kimutatása.

---

tén alacsonyabb volt az SLC22A4/SLC22A5 polimorfizmus variáns allélek előfordulása. A fenti polimorfizmusok ugyanakkor nem fokozták a colitis ulcerosa rizikóját.

Korábban szintén kanadai szerzők vetették föl az OCTN3 és a Crohn-betegség közötti kapcsolat lehetőségét is (36). Továbbá felmerült a 2q35-ön elhelyezkedő, különböző bakteriális betegségekkel kapcsolatos mutató, a makrofágok aktivációjában fontos bivalens fémantipporter molekula (SLC11A1) lehetséges szerepe is. Amerikai adatok alapján azonban nem sikerült kapcsolatot kimutatni a gén és a gyulladáshoz vezető bélbetegségek között.

### DLG5 gén

A NOD2/CARD-nál szintén kisebb jelentőségű, a 10q23-on elhelyezkedő, az epithelialis integritás, a sejt-sejt közötti kapcsolatok (vinexin-vinkulin komplex és béta-katenin-kötés) fenntartásában fontos, scaffolding

proteint (strukturális fehérjét) kódoló *DLG5* (*Drosophila Discs Large Homolog 5*) szerepét szintén 2004-ben vetették fel német szerzők (37). A gén *113A-polimorfizmus*a fokozta a Crohn-betegség rizikóját német, olasz és kanadai betegekben (esélyhányados: 1,2–3,1, Crohn-betegség 9–11% vs. kontrollban 4–6%) (37, 38), míg angol és skót betegekben nem. Különösen a NOD2/CARD15 variáns alléllal együtt észlelték fokozott rizikót. Ez azért is különösen érdekes, mert a NOD2/CARD15 részben szintén a membránbarrier-funkció fenntartásában játszik szerepet, így a két gén között funkcionális kapcsolat is feltételezhető. A ritkább P1371Q allél

szintén fokozta a gyulladáshoz vezető bélbetegség rizikóját (esélyhányados: 1,5). A gyulladáshoz vezető bélbetegség patogenezisében betöltött szerepét a fokozott intestinális permeabilitás elősegítése magyarázhatja. A kisebb kockázat miatt az előbbi polimorfizmusok és a gyulladáshoz vezető bélbetegség kapcsolatának vizsgálata csak igen nagyszámú beteg együttes vizsgálatával lehetséges.

## HLA- és citokingének, egyéb génpolimorfizmusok

### HLA-gének és a gyulladáshoz vezető bélbetegség

A gyulladáshoz vezető bélbetegségben legkorábban vizsgált kandidáns gének az *immunválasz regulációjával* kapcsolatosak. Érthetően ezek közül az egyik legfontosabb a 6. kromoszóma rövid karján elhelyezkedő *MHC* (main histocompatibility complex), emberben *HLA* (human leukocyte antigen) komplex. Több mint 100 különböző gén található ebben a régióban, jellemző a nagyfokú polimorfizmus, azaz minden génnek számos allélvariációja ismert. Ez utóbbi többek között bizonyos evolúciós szükségletek kifejezője.

A legtöbbet a HLA I. és II. osztály géneivel való kapcsolatot vizsgálták, a III. osztály vizsgálata a közelmúltban került előtérbe. Különböző *HLA-allélek* gyakoribb, illetve ritkább *előfordulásáról* számoltak be colitis ulcerosában, illetve Crohn-betegségben, ez hajlamosító, illetve védőszerepként is értelmezhető. Az eltérések azonban csak óvatosan interpretálhatók, mivel gyakran nem reprodukálhatók, másrészt különböző etnikai populációkban jelentős eltérések lehetnek. A HLA-régióban kimutatott eltérések szerepet játszhatnak a betegségre való hajlam és a betegség konkrét megjelenésének meghatározásában is.

Gyulladáshoz vezető bélbetegségben gyakoribbnak találták a DRB1\*0103-DQA1\*0501-DQB1\*0301, illetve a DRB1\*0103-DQA1\*0101-DQB1\*0501 jelenlétét (39). Bizonyos HLA-régiók kapcsolatot mutattak az *extraintestinalis manifesztációkkal* is: gyulladáshoz vezető bélbetegséggel társuló 1-es típusú arthritiszben (nagyízületi gyulladás) DRB1\*0103, B\*35 és B\*27, míg 2-es típusban (kisízületi gyulladás) B\*44 jelenlétét igazolták gyakrabban. A természetes szövődmények szoros összefüggésben álltak a HLA-B\*27, HLA-B\*58 és a HLA-DRB1\*0103-mal, míg az erythema nodosum a HLA-B\*15-tel mutatott kapcsolatot (40).

*Colitis ulcerosában* erősebb a HLA-meghatározottság, mint Crohn-betegségben (41). Kaukázusi fehér populációban a DRB1\*0103 alléllal kimutatták, hogy hajlamosít colitis ulcerosára, sőt, a súlyosabb betegséggel, extraintestinalis manifesztációkkal való kapcsolatát is megerősítették. Más népcsoportokban pozitív összefüggést mutattak ki a colitis ulcerosa és a HLA-DRB1\*1502 (szerológiai DR2) között, negatív összefüggést a DR4 és DRw6 között (1). Colitis ulcerosában a betegséggel kapcsolatos gének a HLA-régió kívül is találhatóak (3., 7., 12. kromoszómán).

*Crohn-betegségben* pozitív kapcsolatot találtak a DPB1\*0401, a DR7, a DRB3\*0301 és a DQ4 allélekkel, negatív összefüggést mutattak ki a CD és a DR2, valamint a DR3 előfordulása között. Egy igen részletes tanulmányban (23) (24 HLA-gén 340 polimorfizmusát, illetve három NOD2-polimorfizmust vizsgáltak) fokozott rizikót jelentett a HLA DRB1\*0701 [relatív kockázat (RR): 1,5] és a Cw\*802 (RR: 3,0), míg a HLA DRB1\*1501 védelmet jelentett (RR: 0,6). Ugyanebben a tanulmányban a NOD2/CARD15 mutációk a Crohn-betegség szempontjából szintén fokozott rizikót jelentettek (SNP13 6,5-szeres, a SNP12 2,3-szeres, míg az SNP8 2,6-szeres kockázatot).

A *genotípus-fenotípus* kapcsolatot vizsgálva Silverberg és munkatársai tanulmányában a *HLA DRB1\*0103* egyaránt fokozta a Crohn-betegség (esélyhányados: 5,2) és a colitis ulcerosa rizikóját (esélyhányados: 7,9). Crohn-betegségben elsősorban *colonlokalizáció* esetén volt gyakrabban jelen az allél (38,5% versus kontroll 3,2%). Egy 2004-es kanadai tanulmány adatai szerint Crohn-betegségben a HLA-DRB1\*0103 gyakrabban fordult elő a familiáris esetekben (esélyhányados: 6,7, 39% versus 0,6%); a colonlokalizációval, illetve a betegség *későbbi életkorban* való indulásával mutatott kapcsolatot. Az ilealis betegség rizikóját a NOD2/

CARD15 (esélyhányados: 1,8), a HLA-DRB1\*04 (esélyhányados: 1,7) és a HLA-DRB1\*0701 (esélyhányados: 1,9) egyaránt fokozta (42). Ennek ellenére viszonylag kevés az adat az egyes HLA-genotípusok és a klinikai fenotípus kapcsolatáról.

## Citokin- és további nukleotidpolimorfizmusok

Az immunválasz regulációjában kulcsszerepet játszó citokinek, ezek receptorainak és antagonistáinak polimorfizmusa fontos szerepet játszhat gyulladásos bélbetegségben.

Az *IL-1RN2* allél a kódolt fehérje (IL-1ra) csökkent mucosalis koncentrációjával jár. Magyar szerzők azoknál a colitis ulcerosás betegeknél találták jellemzőnek előfordulását, akik súlyos pancolitisben szenvedtek, és totális proctocolectomián estek át (43). Egy másik vizsgálatban, ahol 529, gyulladásos bélbetegségben szenvedő beteget vizsgáltak, ezzel ellentétes eredményre jutottak: nem találtak kapcsolatot az *IL-1RN* és *IL-1β*, illetve a Crohn-betegség és colitis ulcerosa között (44). Carter és munkatársai 320 colitis ulcerosás betegen megerősítették a kapcsolatot az *IL-1RN* 2-es allélja és a colitis ulcerosa között, bár ez nem volt túl erős (esélyhányados: 1,3). Legszorosabb kapcsolatot extenzív colitis esetén észleltek. Ugyanez a munkacsoport számolt be colectomián átesett betegük kapcsán arról is, hogy az *IL-1RN* +2018 2-es allél fokozza a pouchitis esélyét colectomia után (RR: 3,1).

Érdekességként megemlíthető, hogy a magas *IL-1β*-szekréciónal járó *IL-1β-511\*2* allél jelenléte esetén gyakrabban alakult ki osteoporosis a gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknél (45). Egy angol tanulmányban 159 colitis ulcerosás betegen nem találtak kapcsolatot az *IL-10* -627- és -1117-polimorfizmusa és a gyulladásos bélbetegség között. A -627A allél gyakrabban fordult elő bal oldali colitis esetén (52% vs. 33%).

További egyes nukleotidpolimorfizmusokat vizsgáló tanulmányok kapcsolatot találtak a *TNF-α* bizonyos polimorfizmusai és a Crohn-betegség, illetve az *IL-10* hiánya (-1082, magas *IL-10*-produkciót okoz) és a gyulladásos bélbetegség között. A *MICA* (MHC class I chain-related gene A) A6 allélja gyakoribb volt colitis ulcerosás betegek körében; a polimorfizmust hordozókon a betegség fiatalabb életkorban kezdődött (46). A *MICA* \*011-polimorfizmusa ugyanakkor majdnem kétszeresére emelte a Crohn-betegség rizikóját. Felmerült a T-sejtek regulációjában fontos *CTLA4* gén szerepe is gyulladásos bélbetegségben; a vizsgálatok nem találtak kapcsolatot a génpolimorfizmus és a gyulladásos bélbetegség között.

Az *MDR-1* transzportfehérje; a variáns allélek az intestinalis abszorpciót, a leukocytatranszportot és számos gyógyszer – köztük a szteroidok – farmakokinetikáját befolyásolja. Fontos barrierfunkciót tölt be a baktériumokkal és a xenobiotikumokkal szemben. Ismert, hogy *mdr-1*-deficiens egérben spontán colitis

jön létre. Amerikai szerzők összefüggést mutattak ki a korábbi adatok szerint a Crohn-betegséggel és a colitis ulcerosával is kapcsolatot mutató 7q-régió elhelyezkedő *MDR1* gén *Ala893Ser/Thr* (G2677T/A) *Ala893* allélja és a gyulladásos bélbetegség – Crohn-betegség és colitis ulcerosa (60,2% vs. 52,4%) – között (47), míg a C3435T-polimorfizmus nem állt kapcsolatban a gyulladásos bélbetegséggel. Schwab és munkatársai vizsgálatában a körülbelül 50%-kal alacsonyabb glikoprotein-expresszióval járó *3435TT* genotípus colitis ulcerosás betegeken mintegy 10%-kal gyakrabban fordult elő a kontrollcsoportéhoz képest (48); a betegség rizikóját (OR) kétszeresére emelte.

Crohn-betegségben szenvedő japán betegeken kapcsolatot mutattak ki az IBD6-régióban elhelyezkedő *ICAM-1 K469*-es allélja és a Crohn-betegség között (esélyhányados: 2,6). Colitis ulcerosában az allélfrekvencia szintén fokozott volt (61,7% vs. kontroll 49,5%). Angol adatok a japán populációban megfigyelt eredményt erősítették meg Crohn-betegségben.

## Farmakogenetika

A genetikai vizsgálatok segítséget jelenthetnek a gyógyszer mellékhatások, a sikertelen terápia okának feltárásában; ezáltal segítséget kaphat a gyakorló orvos is a beteg mindennapos terápiájának megfelelő kiválasztásában. Ezen a területen rendelkezünk a legkevesebb adattal, a vizsgálatok többsége negatív eredménnyel zárult. Ennek oka részben az, hogy a különböző fenotípusú betegek eltérő kezelést kapnak, így a csoportok és a kezelés hatékonysága kevéssé összehasonlítható. Az egyes azonos vagy hasonló hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek farmakokinetikája is különbözik.

Az egyik legismertebb, a klinikumban is használt példa a tiopurin-metiltranszferáz- (TPMT-) aktivitás genotípusának (\*2,\*2A,\*3A,\*3C) meghatározása azathioprin szedése esetén (10). Tudni kell azonban, hogy a TPMT-mutációk csupán a toxikus reakciók 10–27%-ával hozhatók kapcsolatba (49), azaz a reakciók nagyobbik része attól független. A vizsgálat csupán abban jelenthet segítséget, hogy a fokozott rizikójú betegeket azonosítsuk.

Az acetilszalicilsavat metabolizáló N-acetiltranszferáz-1 (NAT1) és a szulfapiridint lebontó N-acetiltranszferáz-2 (NAT2) genotípusok vizsgálata a klinikumban szintén nem jelent segítséget a mesalazin terápiás hatásának és toxicitásának előrejelzésében colitis ulcerosában szenvedő betegeknél. Gyors (NAT1\*3, NAT1\*4, NAT1\*10) és lassú (NAT2\*4, NAT2\*12) acetilátorokban nem különbözött a mesalazinra adott klinikai válasz aránya. Ugyanígy nem mutatkozott különbség a szulfasalazin toxicitásában sem. A NAT1 és NAT2

---

Elképzelhető, hogy néhány éven belül a genetikai ismeretek a diagnosztikában, a betegség osztályozásában és a racionálisabb kezelés megválasztásában, a gyakorlatban is alkalmazhatók lesznek.

---



vizsgálata tehát nem jelentett segítséget a terápiás válasz és a toxicitás prediktálásában. Fontos kérdés colitis ulcerosában a szteroidrezisztencia. Colitis ulcerosában szenvedő betegek *szteroidrezisztenciáját* részben magyarázza a mononukleáris sejteken kimutatott  $\beta$ -glükokortikoid-receptor- (*hGR $\beta$* ) expresszió. A receptort döntő többségben szteroidrezisztens betegek perifériás mononukleáris sejtjeiből mutatták ki. Ugyanezt erősítette meg egy amerikai munkacsoport a terápiás válasz elmaradása miatt reszekciót igénylő Crohn-betegeken és proctocolectomiára szoruló colitis ulcerosás betegeken: a perifériás lymphocytákon és intestinalis epithelsejteken nagyobb MDR-expressziót figyeltek meg, a sebészi kezelést nem igénylő betegekhez képest (50). Direkt mutációasszociációs vizsgálatban azonban legalábbis az MDR1 C3455T-polimorfizmusa colitis ulcerosás betegeken nem állt kapcsolatban a konzervatív terápiás sikertelenség miatti colectomiás igényvel (51).

Végül az *anti-TNF-kezelésre* adott válasz megítélésében nem jelentett segítséget sem a NOD2/CARD15, sem bizonyos TNF- $\alpha$ -allélek vizsgálata (25, 52). Újabb adatok szerint az IBD5 marker jelenléte mutat kapcsolatot az anti-TNF-kezeléssel, a variáns allél hordozása esetén a kezelés hatékonysága rosszabb (53).

## Összefoglalás

A gyulladással kapcsolatos genetikai ismeretek fejlődése az utóbbi évtizedben rendkívüli jelentőségű. A Crohn-betegségre való hajlamot hordozó NOD2/CARD15 és SLC22A4/A5 gének kimutatása át-törést jelent a betegség etiopatogenezisének a kutatásában. Bizonyítottnak tekinthető, hogy a betegségre való hajlam az esetek jelentős részében genetikusan meghatározott. Az öröklődés poligén, nem egy génhez kötött. Egyes gének általában a gyulladással kapcsolatos betegségre való hajlamot határozzák meg, mások valamely altípusára, klinikai lefolyására jellemzők. Vannak olyan gének is, amelyek a terápiára való reagálást szabják meg.

Genetikai szempontból a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa összetartozó, heterogén, poligén betegségek; vannak közös és eltérő, részben etnikai tényezőktől is függő hajlamosító locusai. A betegség fenotípusát különböző genetikai (locusok száma, allélvariációk) és környezeti tényezők, valamint ezek kölcsönhatása alakítja ki.

Néhány éven belül elképzelhető, hogy a genetikai ismeretek a diagnosztikában, a betegség osztályozásában és a racionálisabb kezelés megválasztásában, a gyakorlatban is alkalmazhatók, hosszabb távon pedig új terápiás megközelítés alapját jelenthetik.

## IRODALOM

- Lakatos L, Lakatos PL. A gyulladással kapcsolatos betegségek etiopatogenezise. *Orv Hetil* 2003;144:1853-60.
- Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, et al. A second generation linkage map of the human genome. *Nature* 1992;359:794-801.
- Orchard TR, Satsangi J, Van Heel D, et al. Genetics of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 2000;51:10-17.
- Satsangi J, Morecroft J, Shah NB, et al. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:3-18.
- Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, et al. Clinical presentation of Crohn's disease: Association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepato-gastroenterology* 2005;52:817-22.
- Lakatos PL, Lakatos L, Pár A, et al. Gastrointestinalis genetikai és génterápiás lehetőségek a nyelőcső, a gyomor, a colon és a pancreas betegségeiben. *Orv Hetil* 2001;141:2883-91.
- Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping for susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-3.
- Van Heel DA, Dechaïro BM, Dawson G, et al. The IBD6 Crohn's disease locus demonstrates complex interactions with CARD15 and IBD5 disease-associated variants. *Hum Mol Genet* 2003;12:2569-75.
- Vermeire S, Rutgeerts P, Van Steen K, et al. Genome wide scan in a Flemish inflammatory bowel disease population: support for the IBD4 locus, population heterogeneity, and epistasis. *Gut* 2004;53:980-86.
- Ahmad T, Tamboli CP, Jewell D, et al. Clinical relevance of advances in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology* 2004;126:1533-49.
- Newman B, Siminovitsh KA. Recent advances in the genetics of inflammatory bowel disease. *Current Opin Gastroenterology* 2005;21:401-7.
- Fukushima K, Yonezawa H, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease-associated gene expression in intestinal epithelial cells by differential cDNA screening and mRNA display. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:290-301.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in Nod2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6.
- Lala S, Ogura Y, Osborne C, et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: A role for Paneth cells. *Gastroenterology* 2003;125:47-57.
- Maeda S, Hsu LC, Liu H, et al. NOD2 mutation in Crohn's disease potentiates NF- $\kappa$ B activity and IL-1 $\beta$  processing. *Science* 2005;307:734-8.
- Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal  $\alpha$ -defensin expression. *Gut* 2004;53:1658-64.
- Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, et al. NOD2 dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005;307:731-4.
- Neta MG, Kullberg BJ, de Jong DJ, et al. NOD2 mediates anti-inflammatory signals induced by TLR2 ligands: implications for Crohn's disease. *Eur J Immunol* 2004;34:2052-9.
- Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, et al. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:86-91.
- Lakatos PL, Lakatos L, Szalay F, et al. Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn's disease: phenotype-genotype correlations. *World J Gastroenterol* 2005;11:1489-95.
- Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-74.
- Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:854-66.
- Brant SR, Picco MF, Achkar JP, et al. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:281-9.
- Vermiere S, Louis E, Rutgeerts P, et al. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:108-11.
- McGovern DP, Hysi P, Ahmad T, et al. Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet* 2005;14:1245-50.
- Fukata M, Michelsen KS, Eri R, et al. Toll-like receptor 4 is required for intestinal response to epithelial injury and limiting bacterial translocation in a murine model of acute colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G1055-65.
- Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like



- receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:987-92.
29. Gazouli M, Mantzaris G, Kotsinas A, et al. Association between polymorphisms in the toll-like receptor 4, CD14 and CARD15/NOD2 and inflammatory bowel disease in Greek population. *World J Gastroenterol* 2005;11:681-5.
  30. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, et al. Toll-like receptor 9 signalling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004;126:520-28.
  31. Obana N, Takahashi S, Kinouchi Y, et al. Ulcerative colitis is associated with promoter polymorphism of lipopolysaccharide receptor gene, CD14. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:699-704.
  32. Negoro K, McGovern DPB, Kinouchi Y, et al. Analysis of the IBD5 locus and potential gene-gene interactions in Crohn's disease. *Gut* 2003;52:541-6.
  33. Giallourakis C, Stoll M, Miller K, et al. IBD5 is a general risk factor for inflammatory bowel disease: Replication of association with Crohn's disease and identification of a novel association with ulcerative colitis. *Am J Hum Genet* 2003;73:205-11.
  34. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet* 2004;36:471-5.
  35. Yamazaki Y, Takazoe M, Tanaka T, et al. Association analysis of SLC22A4, SLC22A5 and DLG5 in Japanese patients with Crohn's disease. *J Hum Genet* 2004;49:664-8.
  36. Lamhonwah AM, Skaug J, Scherer S, et al. A third human carnitine/organic anion transporter (OCTN3) as a candidate for the 5q31 Crohn's disease locus (IBD5). *Biochem Biophys Res Comm* 2003;201:98-101.
  37. Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, et al. Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004;36:476-80.
  38. Daly MJ, Pearce AV, Farwell L, et al. Association of DLG5 R30Q variant with inflammatory bowel disease. *Eur J Hum Genet* 2005;13:835-9.
  39. Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, et al. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996;347:1212-7.
  40. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714-8.
  41. Stokkers PCF, Reitsma PH, Tytlat HN, et al. HLA-DR and DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999;45:395-401.
  42. Newmann B, Silverberg MS, Gu X, et al. CARD15 and HLA DRB1 alleles influence susceptibility and localization in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:307-15.
  43. Nemetz A, Kope A, Molnar T, et al. Significant differences in the interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Hungarian population with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:175-9.
  44. Craggs A, West S, Curtis S, et al. Absence of genetic association between IL-1RN and IL-1B gene polymorphisms in ulcerative colitis and Crohn's disease in multiple populations from northeast England. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1173-8.
  45. Nemetz A, Tóth M, Garcia-González MA, et al. Allelic variation at the interleukin 1β gene is associated with decreased bone mass in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001;49:644-9.
  46. Sugimura K, Ota M, Matsuzawa J, et al. A close relationship of triplet repeat polymorphism in MHC class I chain-related gene A (MICA) to disease susceptibility and behaviour in ulcerative colitis. *Tissue Antigens* 2001;57:9-14.
  47. Brant SR, Panhuysen CIM, Nicolae D, et al. MDR1 Ala893 polymorphism is associated with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2003;73:1282-92.
  48. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2003;124:26-33.
  49. Kader HA, Wenner WJ, Telega GW, et al. Normal thiopurine methyltransferase level does not eliminate 6-mercaptopurine or azathioprine toxicity in children with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:409-13.
  50. Farrell RJ, Murphy A, Long A, et al. High multidrug resistance (p-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology* 2000;118:279-88.
  51. McGovern D, Ahmad T, Van Heel D, et al. Cytochrome p450 and multidrug-resistance gene 1 (MDR1) polymorphisms: prediction of the need for colectomy in ulcerative colitis? *Gastroenterology* 2002;122:W1313.
  52. Mascheretti S, Hampe J, Kühbacher T, et al. Pharmacogenetic investigation of the TNF/TNF-receptor system in patients with chronic active Crohn's disease treated with infliximab. *Pharmacogenomics J* 2002;2:127-36.
  53. Urcelay E, Mendoza JL, Martinez A, et al. IBD5 polymorphisms in inflammatory bowel disease: association with response to infliximab. *World J Gastroenterol* 2005;11:1187-92.



## SEMMELWEIS GENOMIKAI HÁLÓZAT

Programtervezet, 2006. tavasz

*Helyszín:* Semmelweis Egyetem Elméleti Tömb, Nagyvárad tér, Budapest

*Időpontok:*

2006. március 1. Komoly Sámuel: Újabb genetikai és genomikai ismeretek a sclerosis multiplexről  
Molnár Mária Judit: Az ALS jövője a genomika tükrében

2006. március 22. Falus András: A közös laboratórium működtetési feltételei  
– Semmelweis/Kromat Microarray Laboratórium

Zalka Anna (Kromat Kft.): Agilent mikrokapillaris és microarray rendszer

Wiener Zoltán: Felhasználói tapasztalatok hízósejt-génexpressziós vizsgálatok alapján  
– Richter/Semmelweis SNP laboratórium

Denis Lobidel: Beckmann Coulter – SNP Stream rendszer bemutatása

Szalai Csaba: Az SNP-analízisek gyakorlati jelentősége, elvárások, trendek

2006. április 12. Kiss István: Krónikus veseelégtelenség – cardiovascularis rizikó és a RAAS rendszer genetikai polimorfizmusa

2006. április 26. Kacs Kovics Imre: A neonatalis Fc-receptor (FcRn) mint az IgG-homeosztázis szabályozója

2006. május 3. Szállási Zoltán: Az emlőrák genomikai és *systems biology* megközelítése  
*További információ:* faland@dgci.sote.hu