

# Az 5q31 IBD5-régióban található IGR és SLC22A4/SLC22A5 variánsok lehetséges szerepe a gyulladásos bélbetegség kialakulásában

LAKNER LILLA DR.<sup>1</sup> ■ CSÖNGEI VERONIKA<sup>2</sup> ■ MAGYARI LILI DR.<sup>2</sup>  
 VARGA MÁRTA DR.<sup>4</sup> ■ MIHELLER PÁL DR.<sup>5</sup> ■ SARLÓS PATRÍCIA DR.<sup>3</sup>  
 OROSZ PÉTER DR.<sup>6</sup> ■ BÁRI ZSOLT DR.<sup>7</sup> ■ TAKÁCS ISTVÁN DR.<sup>8</sup>  
 JÁROMI LUCA<sup>2</sup> ■ SÁFRÁNY ENIKŐ<sup>2</sup> ■ SIPEKY CSILLA<sup>2</sup> ■ BENE JUDIT DR.<sup>2</sup>  
 TULASSAY ZSOLT DR.<sup>5</sup> ■ DÖBRÖNTE ZOLTÁN DR.<sup>1,9</sup> ■ MELEGH BÉLA DR.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt., Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztály, Szombathely,

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet, Pécs,

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvostani Intézet és III. Belgyógyászati Klinika,

Pécs, <sup>4</sup>Réthy Pál Kórház, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Békéscsaba, <sup>5</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>6</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, Miskolc, <sup>7</sup>Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Osztály, Budapest, <sup>8</sup>Semmelweis Oktató Kórház, II. Belgyógyászati és Hematológiai Osztály, Miskolc, <sup>9</sup>Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Szombathelyi Képzési Központ, Szombathely

Az idiopathiás krónikus gyulladásos bélbetegség kialakulásában környezeti tényezők, immunológiai és genetikai faktorok egyaránt szerepet játszanak. Az utóbbi években a CARD15 gén mellett egyre több adat támasztja alá más gének, többek között az 5q31-33 régióban elhelyezkedő IBD5 locus (MIM#606348) szerepét. Egyes tanulmányok ezen régióban az SLC22A4 gén C1672T szubsztitúciójának, illetve az SLC22A5 gén G-207C transzverzójának együttes szerepét hangsúlyozzák, különösen Crohn-betegség kialakulásában, míg más szerzők új minor hajlamító tényezőket azonosítottak az IBD5 kromoszómaregióban, ezek az IGR-variánsok. **Célkitűzés:** Az SLC22A4 C1672T és SLC22A5 G-207C mutációk mellett az IGR2096a\_1 (rs12521868) és az IGR2198a\_1 (rs11739135) polimorfizmusok szerepének vizsgálata gyulladásos bélbetegség kialakulásában. **Betegek és módszer:** Vizsgálatunk során 440 gyulladásos bélbeteg (206 Crohn- és 234 colitis ulcerosás beteg), valamint 279 kontrollegyen perifériás vérmintájából PCR-RFLP technikával végeztünk DNS-analízist. **Eredmények:** Sem a C1672T, sem a G-207C allélek, sem a TC haplotípus nem bizonyult rizikófaktornak sem Crohn-betegség, sem colitis ulcerosa esetében. Ezzel ellentétben mindkét minor IGR allél frekvenciája: mind az IGR2096a\_1 T (48,1%), mind az IGR2198a\_1 C (46,1%) szignifikánsan magasabb volt Crohn-betegségben a kontrollokéhoz (38,5%, 38,4%) képest ( $p < 0,05$ ). Korra és nemre standardizált regressziós analízissel mindkét allélnél fokozott rizikót észleltünk Crohn-betegség vonatkozásában (T-allél: OR=1,694, 95%-os CI: 1,137–2,522,  $p=0,010$ , C-allél: OR=1,644, 95%-os CI=1,103–2,449,  $p=0,015$ ). Colitis ulcerosa esetén nem találtunk összefüggést a két IGR-variáns és a betegség kialakulása között. **Következtetés:** az IGR minor alléleknek a környező kaukázusi népcsoportoktól eltérően magyarországi populációban szerepük lehet a Crohn-betegség kialakulásában.

**Kulcsszavak:** IGR, SLC22A4, SLC22A5, colitis ulcerosa, Crohn-betegség

## Possible role of selected IGR and SLC22A4/SLC22A5 loci in development of inflammatory bowel diseases

The IBD5 locus (MIM#606348) on chromosome 5q31 has been demonstrated to confer increased risk for inflammatory bowel disease. Controversial reports have been published about the significance of individual loci located in this region. Here we investigated the possible genetic association of inflammatory bowel diseases with C1672T of SLC22A4 and G-207C SLC22A5 alleles, and with IGR2096a\_1 (rs12521868) and IGR2198a\_1 (rs11739135) susceptibility variants of the IBD5 region located on chromosome 5q31. **Patients and methods:** Total of 440 patients, 206 with Crohn's disease, 234 with ulcerative colitis, and 279 controls were studied by PCR-RFLP methods. **Results:** Neither the C1672T, and G-207C alleles, nor the TC haplotype were found to confer risk for Crohn's disease or ulcerative colitis. By contrast, both of the minor allele frequencies of IGR2096a\_1 T (48.1%)

and IGR2198a\_1 C (46.1%) were increased in Crohn's disease subjects as compared with the controls (38.5% and 38.4%, respectively;  $p < 0.05$ ). Using regression analysis adjusted to age and gender these alleles were found to confer risk for Crohn's disease (OR=1.694, 95% CI: 1.137–2.522;  $p=0.010$  for T allele, OR=1.644, 95% CI=1.103–2.449;  $p=0.015$  for C allele of IGRs). In UC no such associations were found. **Conclusions:** Our results revealed the susceptibility nature of the examined IGR minor alleles in Hungarians, which nation differs historically from the surrounding Caucasian populations in origin of the founders of the state.

**Keywords:** IGR, SLC22A4, SLC22A5, ulcerative colitis, Crohn's disease

(Beérkezett: 2009. május 18.; elfogadva: 2009. június 9.)

#### Rövidítések

ATG16L1 = autophagy-related gene-like-1; CARD15 = caspase recruitment domain-containing protein 15; CD = Crohn-betegség; CTLA4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; DLG5 = discs, large homolog 5; EDTA = etiléndiamin-tetraecetsav; IBD = gyulladós bél-betegségek összefoglaló neve; IL23R = interleukin-23 receptor; NOD2 = nukleotid oligomerizációs domén 2; PCR = polimeráz láncreakció; RFLP = restrikciós fragmenthosszúság-polimorfizmus; SNP = egypon-tos nukleotid polimorfizmus; SLC22A4 = solute carrier family 22, member 4; SLC22A5 = solute carrier family 22, member 5; UC = colitis ulcerosa

Az idiopathiás krónikus gyulladós bélbetegség két fő formája a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség [1]. Colitis ulcerosa esetén a gyulladás kizárólag a vastagbelet érinti, míg Crohn-betegségben a gyulladás a szájtól az anusig a tápcsatorna bármely részére kiterjedhet. Crohn-betegség kialakulásakor leggyakoribb a vékony- és vastagbél együttes érintettsége (40–55%). Az esetek 30–40%-ában csak a vékonybél, míg 15–25%-ban csak a vastagbél érintett [2]. A felső gastrointestinalis lokalizáció viszonylag ritka. Míg colitis ulcerosa esetén a gyulladás folytonos és a nyálkahártyát érinti, addig Crohn-betegségben a folyamat szegmentális és transmuralis. Extraintestinalis manifesztáció – szem, bőr, ízületi szövődemény – Crohn-betegség esetén gyakoribb. Ugyancsak gyakoribb a fistulák kialakulása.

Bár két különböző entitású betegségről van szó, eltérő a betegség lokalizációja, endoszkópos és szövettani megjelenése, mintegy 10%-ban a differenciáldiagnózis nem lehetséges, ilyen esetekben „indeterminate colitisről” beszélünk.

A gyulladós bélbetegség első leírása *Morgagnitól*, 1769-ből származik, aki egy 34 éves betegnél post mortem írt le terminalis ileitist, valamint ulceratív colitist a mesenterialis nyirokcsomók megnagyobbodásával [3]. Az 1800-as években számos szerző írta le a terminalis ileum gyulladós szűkületét (Combs és Saunders, 1813; J. Ambercombric, 1828; N. Moore, 1882). *Crohn*, *Ginsberg* és *Oppenheimer* 1932-ben publikálta „Regional ileitis: a pathological and clinical entity” című tanulmányát. *Brian Brook* 1959-ben a *Lancet*-ben megjelentetett cikkében a birminghami Crohn-regiszter adatai alapján megállapította, hogy a regionális ileitis nemcsak a vékonybélre korlátozódik. Másik fontos észrevétele volt, hogy a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség között kü-

lönbséget tett a klinikai megjelenés, a gyógyszeres kezelésre adott terápiás válasz, valamint a sebészi beavatkozásokot követő progresszió tekintetében.

Mind a colitis ulcerosa, mind a Crohn-betegség multifaktoriális kórképek, amelyek kifejlődésében fontos szerepe van a környezeti tényezőknek, immunológiai és genetikai faktoroknak egyaránt [4]. A környezeti tényezők közül fontos szerepet tulajdonítunk az enterális infekcióknak [5]. A dohányzás Crohn-betegségben a folyamat elősegítő tényezőjeként szerepel, míg colitis ulcerosa esetén inkább védőhatású [6]. A dohányzás befolyásolja a celluláris és humorális immunitást, a Th2 sejtek működésére gátlóhatású, míg nem befolyásolja a Th1 sejtek működését. Ismert, hogy a colitis ulcerosa patogenezisében a Th2-sejtvonalhoz kötött, míg Crohn-betegségben Th1 sejtek indukálta immunválasz alakul ki [7]. Ez magyarázza, hogy a két betegségben a dohányzás eltérő szerepet játszik.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők, valamint az orális fogamzásgátlók szerepe mindkét betegség kialakulásában elfogadott [8, 9]. Emellett szerepe lehet egyéb környezeti faktoroknak (stressz, étrendi tényezők) a gyulladós bélbetegség előidézésében [10, 11, 12].

A gyulladós bélbetegségek kialakulásában a genetikai tényezők szerepe szintén fontos [13]. Egyik kórkép sem vezethető vissza egyetlen genetikai variánsra. Az elsőként felismert NOD2/CARD15 mutációk hajlamosító szerepe egyértelműen bizonyított, elsősorban Crohn-beteg-populációban [14, 15].

#### Célkitűzés

Az 5q31 kromoszómarégióban található IBD5 locus és a gyulladós bélbetegség kapcsolatát számos szerző tanulmányozta [16, 17]. *Peltekova és munkatársai* ebben a régióban írták le a TC haplotípust, amelyet az SLC22A4 gén C1672T (rs1050152) és az SLC22A5 gén G-207C (rs2631367) polimorfizmusa határoz meg [18]. A munkacsoport igazolta, hogy ezen haplotípus Crohn-betegség kialakulására hajlamosít. *Silverberg és munkatársai* egy nagyobb populációt vizsgálva az 5q31 régió egyéb funkcionális variánsainak szerepét tanulmányozták [19], genetikai összefüggést találtak az IBD és az IGR2096a\_1 (rs12521868), valamint az IGR2198a\_1 (rs11739135) polimorfizmusok között. Jelen vizsgálá-

tunk célja az említett allélek, valamint a TC haplotípus vizsgálata volt magyarországi gyulladásoos bélbeteg populációban; az adatok egy része már a nemzetközi irodalomban közlésre került.

## Betegek és módszerek

Vizsgálatunk során 206 Crohn-beteg (97 férfi, 109 nő, átlagéletkor 39,6±1,04 év), valamint 234 colitis ulcerosás beteg (102 férfi, 132 nő, átlagéletkor 46,6±1,05 év) DNS-mintáját genotipizáltuk. A Crohn-betegek és colitis ulcerosások típusos klinikai tünetekkel rendelkeztek, a diagnózis minden esetben a klinikai kép, endoszkópos és szövettani vizsgálat alapján történt. Kontrollként 279 klinikailag egészséges egyén (155 férfi, 124 nő, átlagéletkor 40,6±0,80 év) szolgált. A vizsgálat alanyai minden esetben írásos beleegyezésüket adták a genetikai vizsgálathoz. A vizsgálat etikai bizottsági engedély birtokában (ETT TUKEB) és a Helsinki (1964) deklaráció alapelveinek megfelelően történt.

## Molekuláris biológiai módszerek

A DNS-izolálást EDTA-val alvadástól vérmintákból végeztük kisozásos módszerrel. Az egyes variánsok analízisének kiindulópontja a polimeráz láncreakció (PCR) útján végzett DNS-amplifikáció volt, amelyet az IGR2096a\_1 rs12521868, IGR2198a\_1 rs11739135 és SLC22A5 rs2631367 mutációk esetén RFLP-módszer követett, míg az SLC22A4 rs1050152 variáns meghatározását direkt szekvenálással végeztük ABI 3100 automata szekvenátoron.

A PCR-reakciók során a következő, általunk tervezett specifikus primerpárokat alkalmaztuk:

IGR2096a\_1 rs12521868 variáns esetén a forward primer: 5'-CAAGATTTCTGCCATAGCCTCCT-3',

a reverse primer:

5'-GGAGGGTGGTGTAGCCAGAGTAG-3';

IGR2198a\_1 rs11739135 variáns esetén a forward primer:

5'-AGACACTGGGACATCATCTGTCTG-3',

a reverse primer:

5'-GGGCAATTCTATGAGGACATTTAGA-3';

SLC22A5 gén rs2631367 variánsa esetén a forward primer:

5'-GCCGCTCTGCCCTGCCAGC-3',

a reverse primer:

5'-GGTCGCTATCAGGAACACGGAGGA-3';

SLC22A4 gén rs1050152 variánsa esetén a forward primer:

5'-AGAGAGTCCTCCTATCTGATTG-3',

a reverse primer:

5'-TCCTAGCTATTCTTCCATGC-3'.

A DNS-amplifikáció során a következő termoparamétereket alkalmaztuk: elődenaturáció 95 °C-on 2 perc, 35 ismétlődő ciklus, amelynek lépései: denaturáció 95 °C-on 30 mp, primerkötődés 58 °C-on 45 mp

(SLC22A4 rs1050152 esetén 54 °C-on 30 mp), polimerizáció 72 °C-on 45 mp, majd a ciklusok után végső lánchosszabbítás 72 °C-on 5 perc.

Az IGR2096a\_1 rs12521868, IGR2198a\_1 rs11739135 és SLC22A5 rs2631367 mutációk esetén a felsokszorozott DNS-szakaszok emésztése a következő allélspecifikus restrikciós endonukleázokkal történt: *TruII* (IGR2096a\_1), *HinIII* (IGR2198a\_1) és *HpaII* (SLC22A5). Minden amplifikátum tartalmazott egy obligát hasítóhelyet is, amely az emésztés hatékonyságának ellenőrzésére szolgált. Az IGR2096a\_1 normál genotípus (GG) esetén a 269 bp méretű PCR-terméket az endonukleáz két fragmentre, egy 81 és egy 188 bp hosszú szakaszra hasította. A homozigóta genotípus (TT) jelenlétekor 32, 81 és 156 bp hosszúságú szakaszok keletkeztek, míg heterozigóta egyed esetén valamennyi fragment detektálható volt. Az IGR2198a\_1 polimorfizmus vizsgálata során a restrikciós endonukleáz a 280 bp nagyságú PCR-terméket 38, 60 és 182 bp-os szakaszokra vágta normál genotípus (GG) esetén. Homozigóta genotípussal (CC) bíró betegekben a hasítás 60 és 220 bp méretű DNS-darabokat eredményezett. Heterozigóta genotípus esetén mindegyik fragment látható volt. Az SLC22A5 normál genotípus (GG) jelenlétében az emésztés során 31 bp, 42 bp és 313 bp hosszú fragmentek keletkeztek. Heterozigóta egyedekben 31 bp, 42 bp, 313 bp és 355 bp méretű DNS-szakaszokat detektáltunk, míg homozigótákban csak a 31 és 355 bp nagyságú hasítási termékeket azonosítottuk. A hasítási termékek elkülönítése gélelektroforézissel, etidium-bromidos festéssel és UV-megvilágítással történt.

## Statisztikai analízis

A betegség és a vizsgált genetikai variánsok között fennálló összefüggések feltárására  $\chi^2$ -tesztet és regressziós analízist alkalmaztunk SPSS 11.5 programcsalád felhasználásával.

## Eredmények

Az egyes variánsok betegekben és kontrollokban talált eloszlását az 1. táblázatban foglaltuk össze. A vizsgált allélek mindegyike Hardy-Weinberg-egyensúlyban volt.

Az IGR2096a\_1 T allél és az IGR 2198a\_1 C allél aránya szignifikánsan nagyobb volt Crohn-betegek esetén a kontrollokhoz viszonyítva. Korra és nemre standardizált regressziós analízissel szignifikáns kapcsolatot találtunk e két polimorfizmus és Crohn-betegség között: a variáns T (OR=1,694, 95%-os CI: 1,137–2,522; p=0,010) és C allél (OR=1,644, 95%-os CI=1,103–2,449; p=0,015) egyaránt fokozta a betegség kialakulásának rizikóját. A colitis ulcerosás betegcsoportban ugyanakkor nem találtunk különbséget sem az IGR 2198a\_1, sem az IGR2096a\_1 variánsok gyakoriságát tekintve.

Az SLC22A4 és az SLC22A5 allélek esetén, valamint a TC haplotípus vizsgálatok a Crohn-beteg és a colitis ulcerosás populáció nem mutatott eltérést a kontrollokhoz képest (1. táblázat).

## Következtetések

Az idiopathiás krónikus gyulladáshoz vezető bélbetegség két formája, a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség is genetikailag fogékony egyénekben különböző környezeti tényezők, elsősorban enterális mikrobiális antigénekre adott nem megfelelő immunválasz következtében alakul ki [4]. Genetikai szempontból mind a colitis ulcerosa, mind a Crohn-betegség poligénes természetű. A genetikai hajlam szerepe Crohn-betegségben fokozottan tűnik [20]. A genetikai tényezők szerepét a családvizsgálatok is megerősítik. Elsőfokú rokonok esetén az IBD kialakulása akár 5–20-szor gyakoribb, mint az átlagpopulációban [21]. A hajlamotó gének nemcsak a megbetegedés manifesztációját segítik elő, hanem meghatározzák annak klinikai megjelenését (fenotípusát), a szövődmények kialakulását is. Az elsőként ismertté vált CARD15/NOD2 mutáció szerepe mellett egyre több adat utal az SLC22A4/A5 gének, az IBD5 régióban található

egyéb variánsok, illetve más gének (DLG5, IL23R, ATG16L1) jelentőségére [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Német [29], görög [30], kanadai [31], olasz [32], új-zélandi [33], skót [34, 35] populációban az SLC22A4 és SLC22A5 génvariánsok Crohn-betegségre hajlamotó szerepét mutatták ki. Más vizsgálatokban – flamand [36], magyar [37, 38], japán [39] populáción – azonban nem találtak összefüggést ezen genetikai tényezők, valamint a gyulladáshoz vezető bélbetegség kialakulása között. A téma komplexitását is mutatja az eltérő adatok sokasága.

Az IBD5-régió és a betegség kapcsolatát egy közel-múltban megjelent tanulmány is megerősítette, amelyben az SLC22A4/C1672T (rs1050152), IGR2198a\_1 (rs11739135), IGR2096a\_1 (rs12521868), IGR3178a\_1 (rs3844312), SLC22A5/G-207C (rs2631367) és IGR2230a\_1 (rs17622208) polimorfizmusokat vizsgálták [19]. Eredményeik szerint a fenti variánsok közül az első három magyarázza az IBD5 locus gyulladáshoz vezető bélbetegségben játszott szerepét. Az IGR2096a\_1 (rs12521868) esetén figyelték meg a leg erősebb kapcsolatot ebben a régióban. Az összefüggés egyedül az észak-amerikai nem zsidó populáció esetén volt kimutatható. A Phase II HapMap vizsgálat alapján a fenti (a prolil-4-hidroxiláz gén és az interferonszabályozó faktor gén közötti szakaszon található) polimorfizmusok

1. táblázat | IGR 2096a\_1, IGR 2198a\_1, SLC22A4 és SLC22A5 gének variánsainak genotípus- és allélfrekvencia-eloszlása Crohn-betegekben, colitis ulcerosás betegcsoportban és kontrollokban

	Crohn-betegek (n=206)	Colitis ulcerosás betegek (n=234)	Kontrollok (n=279)
<b>IGR 2096a_1</b>			
GG	56 (27,2%)	79 (33,8%)	110 (39,4%)
GT	102 (49,5%)	117 (50,0%)	123 (44,1%)
TT	48 (23,3%)	38 (16,2%)	46 (16,5%)
T allélfrekvencia	48,1%*	41,2%	38,5%
<b>IGR 2198a_1</b>			
GG	56 (27,2%)	81 (34,6%)	107 (39,4%)
GC	110 (53,4%)	112 (47,9%)	130 (46,6%)
CC	40 (19,4%)	41 (17,5%)	42 (15,1%)
C allélfrekvencia	46,1%*	41,5%	38,4%
<b>SLC22A4 C1672T</b>			
CC	61 (29,6%)	74 (31,6%)	106 (38,0%)
CT	102 (49,5%)	111 (47,4%)	125 (44,8%)
TT	43 (20,9%)	49 (20,9%)	48 (17,2%)
T allélfrekvencia	45,6%	44,7%	39,6%
<b>SLC22A5 G-207C</b>			
GG	49 (23,8%)	68 (29,1%)	82 (29,4%)
GC	109 (52,9%)	113 (48,3%)	135 (48,4%)
CC	48 (23,3%)	53 (22,6%)	62 (22,2%)
C allélfrekvencia	49,8%	46,8%	46,4%
SLC22A4/ SLC22A5 TC haplotípus	42 (20,4%)	41 (17,5%)	44 (15,8%)

\* p<0,05 vs. kontroll

az SLC22A4 variánssal egyenértékű rizikótényezők. Valamennyi SNP önmagában is magyarázta az IBD5-régió és a Crohn-betegség közötti összefüggést. A szerzők ugyanakkor megkérdőjelezték az SLC22A5 variáns hajlamosító szerepét a gyulladós bélbetegség kialakulásában.

Jelen tanulmányban az SLC22A4 C1672T és az SLC22A5 G-207C mutációkat, valamint két új IBD5 markert, az IGR2096a\_1 (rs12521868) és az IGR2198a\_1 (rs11739135) variánsokat vizsgáltuk magyar, gyulladós bélbeteg populációban. Korábbi munkáinkhoz hasonlóan sem a vizsgált SLC22A4, valamint az SLC22A5 allélek, sem a TC haplotípus nem növelték a colitis ulcerosa, illetve a Crohn-betegség rizikóját. Ezzel ellentétben mindkét vizsgált IGR allél fokozta a Crohn-betegségre való hajlamot, a colitis ulcerosáét azonban nem.

Nem zsidó felnőtt- [19], svéd felnőtt- [40], olasz felnőtt- [32] és skót [35] gyermekpopulációkban az IGR2096a\_1 és IGR2198a\_1 polimorfizmusok hajlamosító szerepét írták le, valamint az SLC22A4 C1672T és az SLC22A5 G-207C variánsok szintén növelték a gyulladós bélbetegség kialakulásának kockázatát. Mindezek alapján a magyar populáció – legalábbis részlegesen – hasonlíthat a *Silverberg és munkatársai* által leírt nem zsidó észak-amerikai populációhoz az IBD5-régió gyulladós bélbetegségre hajlamosító szerepének szempontjából. Az általunk kapott eredmények ugyanakkor meglepőek és további elemzést igényelnek, mivel a két népcsoport eltérő eredete miatt elméletileg különböző haplotípus-jellemzőkkel kellene hogy rendelkezzen [41].

## Köszönetnyilvánítás

A vizsgálat az OTKA T73430 számú pályázat támogatásával készült.

## Irodalom

- [1] Podolsky, D. K.: Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 417–429.
- [2] Farmer, R. G., Hawk, W. A., Turnbull, R. B. Jr.: Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*, 1975, 68, 627–635.
- [3] Modlin, I. M.: A history of gastroenterology at the millennium. Milan, 2000, 1–177.
- [4] Weersma, R. K., van Dullemen, H. M., van der Steege, G. és *mtsai*: Review article: Inflammatory bowel disease and genetics. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 26, 57–65.
- [5] Garcia Rodriguez, L. A., Ruiz Gomez, A., Panes, J.: Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2006, 130, 1588–1594.
- [6] Lakatos, P. L., Szamosi, T., Lakatos, L.: Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13, 6134–6139.
- [7] Cosnes, J., Beaugerie, L., Carbonnel, F. és *mtsai*: Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology*, 2001, 120, 1093–1099.
- [8] Davies, N. M.: Review article: non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal permeability. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1998, 12, 303–320.
- [9] Rhodes, J. M., Cockel, R., Allan, R. N. és *mtsai*: Colonic Crohn's disease and use of oral contraception. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1984, 288, 595–596.
- [10] Ferguson, L. R., Shelling, A. N., Browning, B. L. és *mtsai*: Genes, diet and inflammatory bowel disease. *Mutat. Res.*, 2007, 622, 70–83.
- [11] Jantchou, P., Monnet, E., Carbonnel, F.: [Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis (excluding tobacco and appendectomy)]. [Article in French.] *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2006, 30, 859–867.
- [12] Rogala, L., Miller, N., Graff, L. A. és *mtsai*: Population-based controlled study of social support, self-perceived stress, activity and work issues, and access to health care in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2008, 14, 526–535.
- [13] Siminovich, K. A.: Advances in the molecular dissection of inflammatory bowel disease. *Semin. Immunol.*, 2006, 18, 244–253.
- [14] Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H. és *mtsai*: Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, 411, 599–603.
- [15] Ogura, Y., Bonen, D. K., Inohara, N. és *mtsai*: A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, 411, 603–606.
- [16] Ma, Y., Ohmen, J. D., Li, Z. és *mtsai*: A genome-wide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 1999, 5, 271–278.
- [17] Rioux, J. D., Silverberg, M. S., Daly, M. J. és *mtsai*: Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 66, 1863–1870.
- [18] Peltkova, V. D., Wintle, R. F., Rubin, L. A. és *mtsai*: Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat. Genet.*, 2004, 36, 471–475.
- [19] Silverberg, M. S., Duerr, R. H., Brant, S. R. és *mtsai*: Refined genomic localization and ethnic differences observed for the IBD5 association with Crohn's disease. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2007, 15, 328–335.
- [20] Van Limbergen, J., Russell, R. K., Nimmo, E. R. és *mtsai*: The genetics of inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, 102, 2820–2831.
- [21] Halme, L., Paavola-Sakki, P., Turunen, U. és *mtsai*: Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 3668–3672.
- [22] Buning, C., Geerds, L., Fiedler, T. és *mtsai*: DLG5 variants in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101, 786–792.
- [23] Crawford, N. P., Colliver, D. W., Funke, A. A. és *mtsai*: Characterization of genotype-phenotype relationships and stratification by the CARD15 variant genotype for inflammatory bowel disease susceptibility loci using multiple short tandem repeat genetic markers. *Hum. Mutat.*, 2005, 25, 156–166.
- [24] Cucchiara, S., Latiano, A., Palmieri, O. és *mtsai*: Role of CARD15, DLG5 and OCTN genes polymorphisms in children with inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13, 1221–1229.
- [25] Ferraris, A., Torres, B., Knafelz, D. és *mtsai*: Relationship between CARD15, SLC22A4/5, and DLG5 polymorphisms and early-onset inflammatory bowel diseases: an Italian multicentric study. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2006, 12, 355–361.
- [26] Glas, J., Seiderer, J., Wetzke, M. és *mtsai*: rs1004819 is the main disease-associated IL23R variant in German Crohn's disease patients: combined analysis of IL23R, CARD15, and OCTN1/2 variants. *PLoS ONE*, 2007, 2, e819.

- [27] *Hampe, J., Franke, A., Rosenstiel, P. és mtsai:* A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat. Genet.*, 2007, 39, 207–211.
- [28] *Prescott, N. J., Fisher, S. A., Franke, A. és mtsai:* A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5. *Gastroenterology*, 2007, 132, 1665–1671.
- [29] *Torok, H. P., Glas, J., Tonenchi, L. és mtsai:* Polymorphisms in the DLG5 and OCTN cation transporter genes in Crohn's disease. *Gut*, 2005, 54, 1421–1427.
- [30] *Gazouli, M., Mantzaris, G., Archimandritis, A. J. és mtsai:* Single nucleotide polymorphisms of OCTN1, OCTN2, and DLG5 genes in Greek patients with Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.*, 2005, 11, 7525–7530.
- [31] *Newman, B., Gu, X., Wintle, R. és mtsai:* A risk haplotype in the Solute Carrier Family 22A4/22A5 gene cluster influences phenotypic expression of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2005, 128, 260–269.
- [32] *Palmieri, O., Latiano, A., Valvano, R. és mtsai:* Variants of OCTN1-2 cation transporter genes are associated with both Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 497–506.
- [33] *Leung, E., Hong, J., Fraser, A. G. és mtsai:* Polymorphisms in the organic cation transporter genes SLC22A4 and SLC22A5 and Crohn's disease in a New Zealand Caucasian cohort. *Immunol. Cell Biol.*, 2006, 84, 233–236.
- [34] *Noble, C. L., Nimmo, E. R., Drummond, H. és mtsai:* The contribution of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus to disease susceptibility and severity in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2005, 129, 1854–1864.
- [35] *Russell, R. K., Drummond, H. E., Nimmo, E. R. és mtsai:* Analysis of the influence of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus on disease susceptibility and growth indices in early onset inflammatory bowel disease. *Gut*, 2006, 55, 1114–1123.
- [36] *Vermeire, S., Pievik, M., Hlavaty, T. és mtsai:* Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. *Gastroenterology*, 2005, 129, 1845–1853.
- [37] *Bene, J., Magyari, L., Talián, G. és mtsai:* Prevalence of SLC22A4, SLC22A5 and CARD15 gene mutations in Hungarian pediatric patients with Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 5550–5553.
- [38] *Magyari, L., Bene, J., Komlósi, K. és mtsai:* Prevalence of SLC22A4 1672T and SLC22A5 -207C combination defined TC haplotype in Hungarian ulcerative colitis patients. *Pathol. Oncol. Res.*, 2007, 13, 53–56.
- [39] *Tosa, M., Negoro, K., Kinouchi, Y. és mtsai:* Lack of association between IBD5 and Crohn's disease in Japanese patients demonstrates population-specific differences in inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2006, 41, 48–53.
- [40] *Torkvist, L., Noble, C. L., Lordal, M. és mtsai:* Contribution of the IBD5 locus to Crohn's disease in the Swedish population. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2007, 42, 200–206.
- [41] *Nadasi, E., Gyurus, P., Czako, M. és mtsai:* Comparison of mtDNA haplogroups in Hungarians with four other European populations: a small incidence of descents with Asian origin. *Acta Biol. Hung.*, 2007, 58, 245–256.

(Melegh Béla dr.,  
Pécs, Szigeti u. 12., 7624  
e-mail: bela.melegh@aok.pte.hu)

A budapesti *Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán*  
1964-ben végzett orvosok  
**45 éves évfolyam-találkozója 2009. október 10-én** kerül megrendezésre  
a Danubius Hotel Flamencóban.

Jelentkezés: *Benyhe Ildikó*, CongressLine Kft., tel.: 06 (1) 429-0146