

Received: 2013.11.15
Accepted: 2014.11.09
Published: 2015.03.17

Czynniki genetyczne w patogenezie, przebiegu i leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit*

Genetic factors in pathogenesis, course and treatment of inflammatory bowel diseases

Hubert Zatorski, Maciej Sałaga, Marta Zielińska, Jakub Fichna

Zakład Biochemii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to grupa przewlekłych chorób układu pokarmowego z okresami zaostrzeń i remisji. Wyróżnia się dwa główne typy NChZJ: chorobę Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analizując dane na temat epidemiologii oraz procesów immunologicznych prowadzących do rozwoju choroby oraz opublikowane wyniki badań genetycznych, można stwierdzić, że NChZJ to grupa chorób o wieloczynnikowej etiologii, a dziedziczenie określonych genów i środowisko współtworzą jej podłoże immunologiczne. Celem pracy było omówienie wybranych genów i ich produktów białkowych, kluczowych w etiologii NChZJ oraz ich roli w farmakoterapii choroby.

Słowa kluczowe:

choroba Leśniowskiego-Crohna • wrzodziejące zapalenie jelita grubego • polimorfizm • cytokiny prozapalne

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of chronic gastrointestinal disorders with alternating relapses and remissions. Two main types within IBD can be distinguished: Crohn's disease and ulcerative colitis. Considering the epidemiological, immunological and genetic data, it was concluded that IBD possess multifactorial etiology, where genetic and environmental factors form the immunological background for the disease. In this review we discuss the most important genes and their protein products in IBD etiology and their impact on IBD pharmacotherapy.

Key words:

Crohn's disease • ulcerative colitis • polymorphism • proinflammatory cytokines

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1145172>

Word count:

3435

Tables:

1

Figures:

2

References:

67

*Praca powstała w ramach programu Iuventus Plus Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (107/IP1/2013/72 dla JF), działalności statutowej Zakładu Biochemii (#503/1-156-04/503-01) oraz Dwustronnej Współpracy Naukowo-Technicznej między Rzeczpospolitą Polską i Republiką Austrii.

Adres autora: prof. nadzw. dr hab. n. med. Jakub Fichna, Zakład Biochemii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Mazowiecka 6/8, 92-215 Łódź; e-mail: jakub.fichna@umed.lodz.pl

Wykaz skrótów: **ATG16L1** - białko związane z autofagią (autophagy related 16-like protein), **ChLC** - choroba Leśniowskiego-Crohna, **ECM1** - białko macierzy zewnątrzkomórkowej (extracellular matrix protein), **IL-23R** - receptor interleukiny 23 (interleukin 23 receptor), **IRGM** - białko [pod]rodziny M GTPaz związanych z odpornością (immunity-related GTPase family M protein), **LRR** - leucine rich region, region bogaty w leucynę (leucine rich region), **MDP** - dipeptyd muramylowy (muramyl dipeptide), **NChZJ** - nieswoiste choroby zapalne jelit, **NF-κB** - transkrypcyjny czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB), **STAT** - przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji (signal transducer and activator of transcription), **TLR** - receptory Toll-podobne (Toll-like receptors), **TPMT** - metylotransferaza tiopurynowa (thiopurine methyltransferase), **WZJG** - wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

WSTĘP

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to grupa przewlekłych chorób układu pokarmowego, w których występują okresy wznowy i remisji. Wyróżnia się dwa główne typy NChZJ: choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)

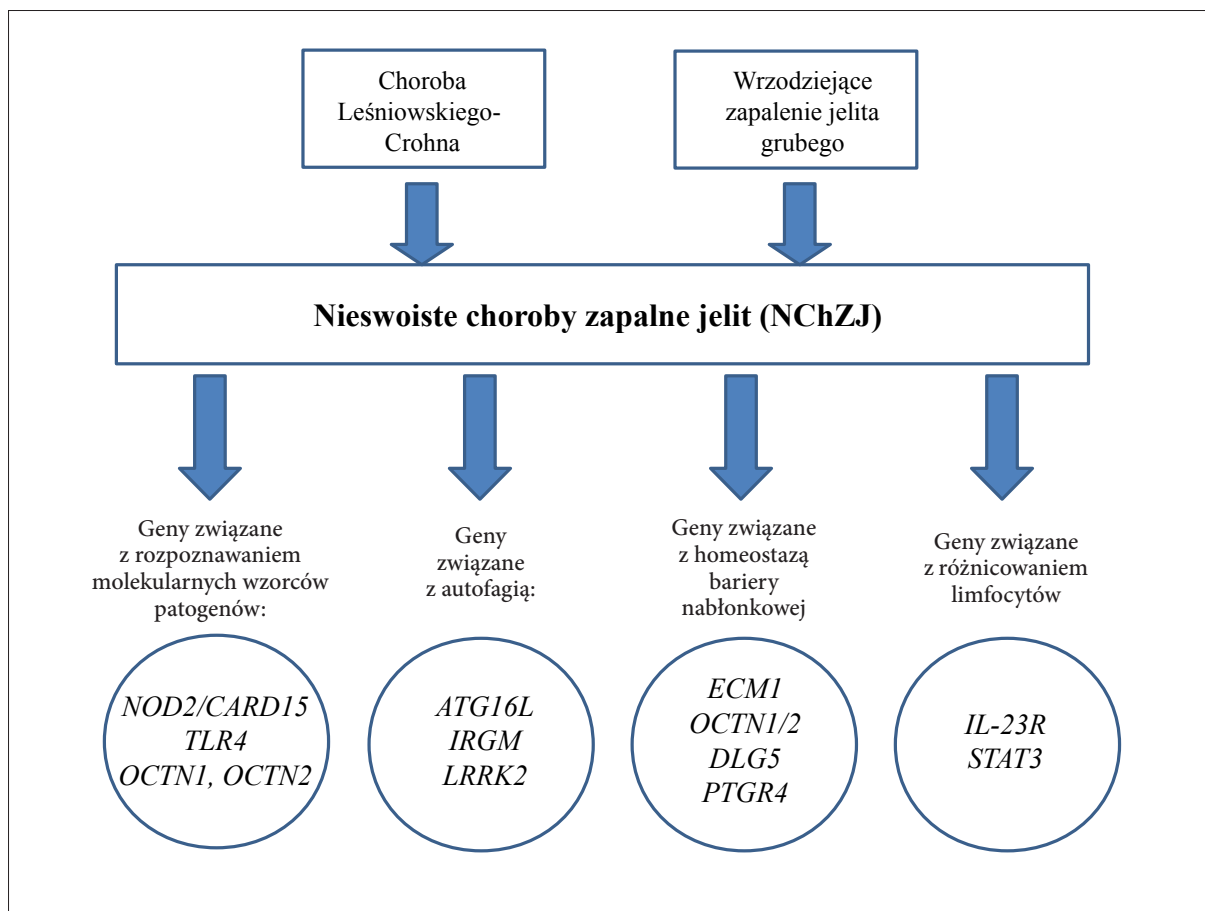
i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). ChLC może dotyczyć całego układu pokarmowego, jednak w 90% przypadków jest umiejscowiona w trzech miejscach: wyłącznie w jelicie grubym, tylko w jelicie cienkim i jako postać mieszana, zarówno w jelicie cienkim, jak i grubym [36]. W ChLC odcinki jelita zmienione za-

Tabela 1. Grupy genów i ich związek ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na NChZJ i fenotypem choroby

Grupa genów	Nazwa genu	Ryzyko zachorowania na ChLC	Ryzyko zachorowania na WZJG	Postać choroby
Geny związane z rozpoznawaniem molekularnych wzorców patogenów	<i>NOD2CARD15</i>	↑	-	zajęcie jelita krętego [60] postać ze zwężeniami [2] wczesny początek choroby [3]
	<i>TLR</i>	↑	↑	zwiększone ryzyko <i>pancolitis</i> [9] postać ze zwężeniami [6]
	<i>OCTN1/2</i>	↑	-	postać okołoodbytnicza [51]
Geny związane z autofagią	<i>ATG16L1</i>	↑	↑	zajęcie jelita cienkiego i grubego [60] wczesny początek choroby [1]
	<i>IRGM</i>	↑	↑	postać z przetokami [38]
	<i>LRRK2</i>	↑	-	-
Geny związane z różnicowaniem się limfocytów	<i>IL23R</i>	↑/↓	↑/↓	zajęcie jelita krętego [25] postać ze zwężeniami [25]
	<i>STAT3</i>	↑	↑	zajęcie jelita krętego [4,60]
Geny związane z utrzymaniem homeostazy bariery nabłonkowej	<i>ECM1</i>	-	↑	-
	<i>PTGER4</i>	↑	-	zajęcie jelita grubego [24]
	<i>DLG5</i>	↑	↑	-
Geny kodujące interleukiny	<i>IL-16</i>	↑	↑	-

↑ - zwiększone ryzyko zachorowania, ↓ - zmniejszone ryzyko zachorowania, - brak udowodnionego związku





Ryc. 1. Wybrane geny, w których mutacje predysponują do rozwoju NChZJ

palnie są ułożone naprzemiennie z odcinkami zdrowymi. U chorych często występują powikłania miejscowe, takie jak zwężenia, ropnie lub przetoki. WZJG ograniczone jest do jelita grubego. Zajątą chorobowo odbytnicę i esicę stwierdza się u 30-50% pacjentów, 20-30% ma postać lewostronną choroby, a u 20-30% pacjentów proces chorobowy obejmuje całe jelito grube [36].

Etiologia NChZJ, pomimo wielu lat badań, pozostaje wciąż niejasna. Biorąc pod uwagę dotychczas zebrane informacje na temat epidemiologii, procesów immunologicznych prowadzących do rozwoju i zachodzących w czasie trwania choroby oraz wyniki badań genetycznych, można stwierdzić, że NChZJ to choroba o wieloczynnikowej etiologii, a predyspozycje genetyczne i środowisko współtworzą jej podłoże immunologiczne.

Na podstawie dotychczasowych badań można stwierdzić, że część osób ma genetyczne predyspozycje do rozwoju NChZJ. Badania epidemiologiczne wskazują, że u osób narodowości żydowskiej częściej występują WZJG i ChLC niż w innych populacjach [17]. Innym dowodem udziału czynników genetycznych w rozwoju NChZJ jest występowanie rodzinne, a także większe prawdopodobieństwo wystąpienia NChZJ u bliźniaków jednojajowych niż dwujajowych (ChLC: 50% vs 4%;

WZJG: 19% vs 0%) [27]. Warto podkreślić, że dodatni wywiad rodzinny występuje częściej u chorych na ChLC niż u chorych na WZJG, co oznacza, że krewni pacjentów chorych na ChLC mają większe prawdopodobieństwo zachorowania niż krewni pacjentów z WZJG [28].

Poszukiwanie genów swoistych dla NChZJ jest bardzo trudne ze względu na złożone podłoże genetyczne choroby. Badając potencjalne geny odpowiedzialne za rozwój NChZJ, należy wziąć pod uwagę brak prostego dziedziczenia mendelowskiego, zaangażowanie wielu genów, a także wpływ mikroflory jelitowej i czynników środowiskowych na rozwój choroby. Do tej pory odkryto 99 loci związanych ze skłonnością do rozwoju NChZJ, w tym 71 związanych z ChLC i 47 z WZJG, a 28 związanych z obiema chorobami [39]. Geny te kodują białka uczestniczące w rozpoznawaniu molekularnych wzorców patogenów (*NOD2/CARD15*, *OCTN*, *TLR*), utrzymaniu homeostazy i integralności bariery nabłonkowej jelita (*DLG5*, *ECM1*, *PTGER4*), autofagii (*ATG16L1*, *IRGM*, *LRRK2*), różnicowaniu limfocytów (*IL23R*, *STAT3*), a także wielu innych procesach komórkowych i funkcjach organizmu (ryc. 1). Badając geny predysponujące do rozwinięcia NChZJ, zauważono związek między występowaniem określonych mutacji a fenotypem i umiejscowieniem choroby (tabela 1).

Celem pracy jest omówienie genów i ich produktów białkowych podstawowych w etiologii NChZJ. Zwrócimy głównie uwagę na najlepiej poznane dotychczas geny i produkty ich ekspresji o potwierdzonym związku z rozwojem NChZJ, w tym: *NOD2/CARD15*, *ATG16L1* i *IL-23R*. W dalszej części pracy przedyskutujemy również farmakogenetyczne aspekty NChZJ.

Dane literaturowe zebrano na podstawie analizy rekordów znajdujących się w naukowych bazach danych, m.in. MEDLINE, SCOPUS i Web of Science, na stronach największych wydawnictw, m.in. BMJ, Blackwell, Elsevier, Karger, Nature Publishing Group, Springer, OVID Journals i EBSCO oraz informacji o badaniach klinicznych, m.in. CT i EU-CTR. Analiza danych literaturowych dotyczyła pozycji opublikowanych głównie w latach 2000-2013.

GENY ZWIĄZANE Z ROZPOZNAWANIEM MOLEKULARNYCH WZORCÓW PATOGENÓW

NOD2/CARD 15

białko NOD2/CARD 15 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2/caspase recruitment domain family number 15) należy do wewnątrzkomórkowych receptorów rozpoznających molekularne wzorce patogenów (pattern recognition receptors) odgrywających istotną rolę w reakcji immunologicznej. Locus genu kodującego to białko znajduje się na chromosomie 16 (*IBD1:16q12-13*). Białko NOD2/CARD 15 rozpoznaje dipeptyd muramylowy (muramyl didpetide, MDP), część składową peptydoglikanu budującego ścianę komórkową bakterii poprzez region bogaty w leucynę (leucine rich region, LRR). Polimorfizm genu *NOD2* kodującego region LRR stanowi jeden z ważniejszych czynników genetycznych predysponujących do rozwoju ChLC, ale nie WZJG. Odkryto 30 polimorfizmów związanych z ChLC; trzy z nich: Arg702Trp, Gly908Arg i Leu1007insC odpowiadają za około 82% zmutowanych alleli [60]. Polimorfizmy genu *NOD2* zwiększają ryzyko ChLC przez zmniejszenie odpowiedzi cytokinowej indukowanej MDP, która w prawidłowych warunkach odgrywa decydującą rolę w kontroli mikrobioty światła jelita i hamowaniu rozwoju stanu zapalnego, zarówno na poziomie molekularnym, przez zmniejszenie aktywacji transkrypcyjnego czynnika jądrowego κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B), jak i na poziomie komórkowym, obniżając wytwarzanie cytokin prozapalnych. Badania prowadzone na myszach ujawniły większą podatność na zakażenia bakteriami *Listeria monocytogenes* u myszy pozbawionych białka NOD2 [44]. To odkrycie potwierdza, że dysfunkcje białka NOD2 powodują zmiany ilościowe i jakościowe mikrobioty końcowego odcinka jelita krętego, co prowadzi do rozwinięcia procesu zapalnego, podobnego do tego obserwowanego w ChLC, spowodowanego wniknięciem bakterii do blaszki właściwej [55]. Większa podatność na zakażenia bakteryjne może mieć również związek z zaburzeniem wytwarzania naturalnych białek przeciwbakteryjnych α -defensyn, która u pacjentów z mutacją genu *NOD2* jest zmniejszona [63].

Warto podkreślić, że różne warianty genu *NOD2/CARD15* występują aż u 35-45% białych pacjentów z ChLC, z wyjątkiem Skandynawów, Irlandczyków i Szkotów, u których częstość występowania tych mutacji jest mniejsza. Mutacje *NOD2/CARD15* są wykrywane bardzo rzadko lub nie występują w populacjach Afroamerykanów, Japończyków i Chińczyków [60].

Większość prac opublikowanych na temat mutacji genu *NOD2/CARD15* wskazuje na istotny związek między wystąpieniem mutacji a zajęciem jelita krętego, kilka publikacji natomiast wykazuje związek między mutacją a brakiem zajęcia jelita grubego [60]. Część badań ujawniło łączność między mutacją a fenotypem powodującym zwężenia [2]. Badacze donoszą o związku z wczesnym początkiem choroby, co wspiera teorię, że dziecięca postać ChLC jest chorobą bardziej związaną z czynnikami genetycznymi niż postać dorosłych [3]. Inne badania dowodzą zwiększonego ryzyka operacji chirurgicznej w celu usunięcia zmian zapalnych i mniejszej skuteczności klasycznej farmakoterapii u pacjentów z mutacją genu *NOD2* [2].

TLR

receptory Toll-podobne (Toll-like receptors, TLR) są elementem obrony organizmu przed patogenami. TLR rozpoznają motywy na patogenach niewystępujące u wyższych eukariontów i inicjują wrodzoną odpowiedź immunologiczną. TLR podlegają ekspresji w całym układzie pokarmowym, na różnego rodzaju komórkach, m.in. na komórkach kubkowych, komórkach Panetha, enterocytach, a także na komórkach układu immunologicznego obecnych w blaszce właściwej [10,30,31,47,48]. Receptory TLR mobilizują leukocyty fagocytyzujące i pobudzają je do migracji w kierunku miejsca zapalenia, gdzie pochłaniają patogenne mikroorganizmy. Polimorfizmy w genach kodujących TLR mogą zmieniać odpowiedź gospodarza na florę bakteryjną jelita przez wpływ na rozpoznawanie ligandów i tolerancję immunologiczną błony śluzowej, wywołując hiper- lub hipoaaktywność układu immunologicznego.

W NChZJ stan zapalny może być stymulowany przez hiperaktywację receptorów TLR. Zaobserwowano, że zwłaszcza stężenie TLR4 jest znacząco podwyższone na komórkach nabłonka jelitowego i komórkach jednokomórkowych znajdujących się w blaszce właściwej [9]. Jednocześnie ocena wpływu polimorfizmów *TLR*, podejrzewanych o wpływ na rozwój choroby i jej progresję, nie potwierdziła ich roli jako głównych czynników genetycznych predysponujących do rozwoju NChZJ [9]. Mimo to wykazano, że częstość mutacji genu *TLR4*, Asp229Gly jest wyższa w ChLC i WZJG w porównaniu z kontrolą [19]. Ponadto u pacjentów, u których wykazano polimorfizm *TLR1-Arg80Thr* i *TLR2-Arg753Gln* występuje zwiększone ryzyko rozwoju *pancolitis* [9]. Mutacja *TLR2-Arg753Trp* powoduje dysfunkcję komórek nabłonka jelitowego i utrudnia gojenie się ran [47].

Warto zauważyć, że pojawienie się mutacji *TLR4* i *NOD2/CARD15* zwiększa ryzyko rozwoju NChZJ, a obecność mu-



tacji Asp229Gly bez mutacji *NOD2/CARD15* predysponuje do rozwoju genotypu z obecnością zwężeń u pacjentów z ChLC [6].

OCTN1/2

gen kodujący transporter kationów organicznych OCTN1/2 (organic cation transporter, novel, type 1/2) znajduje się w locus IBD5 na chromosomie 5(q31-33). OCTN1/2 należy do rodziny błonowych transporterów SLC22, które ulegają ekspresji w jelicie cienkim i grubym, również w nerkach, sercu i sterczu; ich rolą jest transport endogennych substancji, takich jak choliny i karnityny, a także ksenobiotyków, m.in. cymetydyny [65]. Naturalnie występująca mutacja genu *OCTN2* u myszy powoduje wczesny zgon z powodu niedoboru karnityny wymaganej do transportu kwasów tłuszczowych i ich β -oksydacji zachodzącej w mitochondriach [62].

W trakcie rozwoju procesu zapalnego w jelicie dochodzi do zwiększonej ekspresji (up-regulation) OCTN, wywołanej działaniem cytokin prozapalnych TNF- α i INF- γ [21]. U pacjentów z ChLC wykryto dwie mutacje: w genie *OCTN1* (mutacje zmiany sensu 1762C>T) i w genie *OCTN2* (207G->C w regionie promotorowym) [53]. Mutacje te powodują obniżenie transportu błonowego karnityny i tym samym zmniejszenie jej ilości w tkankach. Ponadto u pacjentów z mutacją w genie *OCTN1* lub *OCTN2* jest większe ryzyko rozwinięcia fenotypu ChLC z postacią okołodbytniczą [51].

GENY ZWIĄZANE Z AUTOFAGIĄ

ATG16L1

białko związane z autofagią ATG16L1 (autophagy related 16-like protein), którego gen jest położony na chromosomie 2 (q37), ulega ekspresji w komórkach nabłonka jelitowego, a także na makrofagach i leukocytach i odgrywa podstawową rolę w procesie autofagii oraz odpowiada za powstanie autofagosomu [20]. Autofagia to silnie konserwatywny oraz ściśle zorganizowany proces, podczas którego dochodzi do zamknięcia składników cytoplazm w pęcherzykach otoczonych podwójną błoną, dostarczenia ich do lizosomów i degradacji mającej na celu odzyskanie makrocząstek do ponownego użytku przez komórkę. Proces ten ewoluował jako fizjologiczna odpowiedź na stres komórkowy. Autofagia ma na celu dostarczenie związków potrzebnych do przeżycia komórki lub usunięcia uszkodzonych organelli. Autofagia bierze również udział w obronie organizmu przed wewnątrzkomórkowymi patogenami.

Jak wykazała metaanaliza przeprowadzona przez Chenga i wsp. istnieje związek między mutacją genu białka ATG16L1 a ryzykiem rozwinięcia ChLC [12]. Zaobserwowano, że u osób będących homozygotami pod względem mutacji Thr300Ala genu *ATG16L1* istnieje dwukrotnie większe ryzyko zachorowania na ChLC. W komórkach mających mutację Thr300Ala dochodzi do zaburzeń w tworzeniu się autofagosomu, upośledzenia degrada-

cji wewnątrzkomórkowych patogenów i nieprawidłowej prezentacji antygenów bakteryjnych limfocytom CD4+ [12]. Komórki Panetha z zaburzonym wydzielaniem białka ATG16L1 wykazują wzmożone wytwarzanie cytokin prozapalnych [8]. Ponadto makrofagi mające mutację Thr300Ala, po stymulacji lipopolisacharydem (lipopolysaccharide, LPS) poprzez TLR4, wytwarzają zwiększone ilości reaktywnych form tlenu, a także IL-1 β i IL-18. Upośledzenie autofagii na skutek opisanych zmian wynikających z mutacji w genie białka ATG16L1 może doprowadzić do ciężkiego procesu zapalnego.

Jak wykazały inne badania, mutacja Thr300Ala u pacjentów z ChLC ma związek z wcześniejszym początkiem choroby, a także umiejscowieniem procesu chorobowego zarówno w jelicie cienkim, jak i grubym [1,60]. Zaobserwowano również korelację między występowaniem mutacji Thr300Ala i zwiększonym ryzykiem zachorowania na WZJG [46].

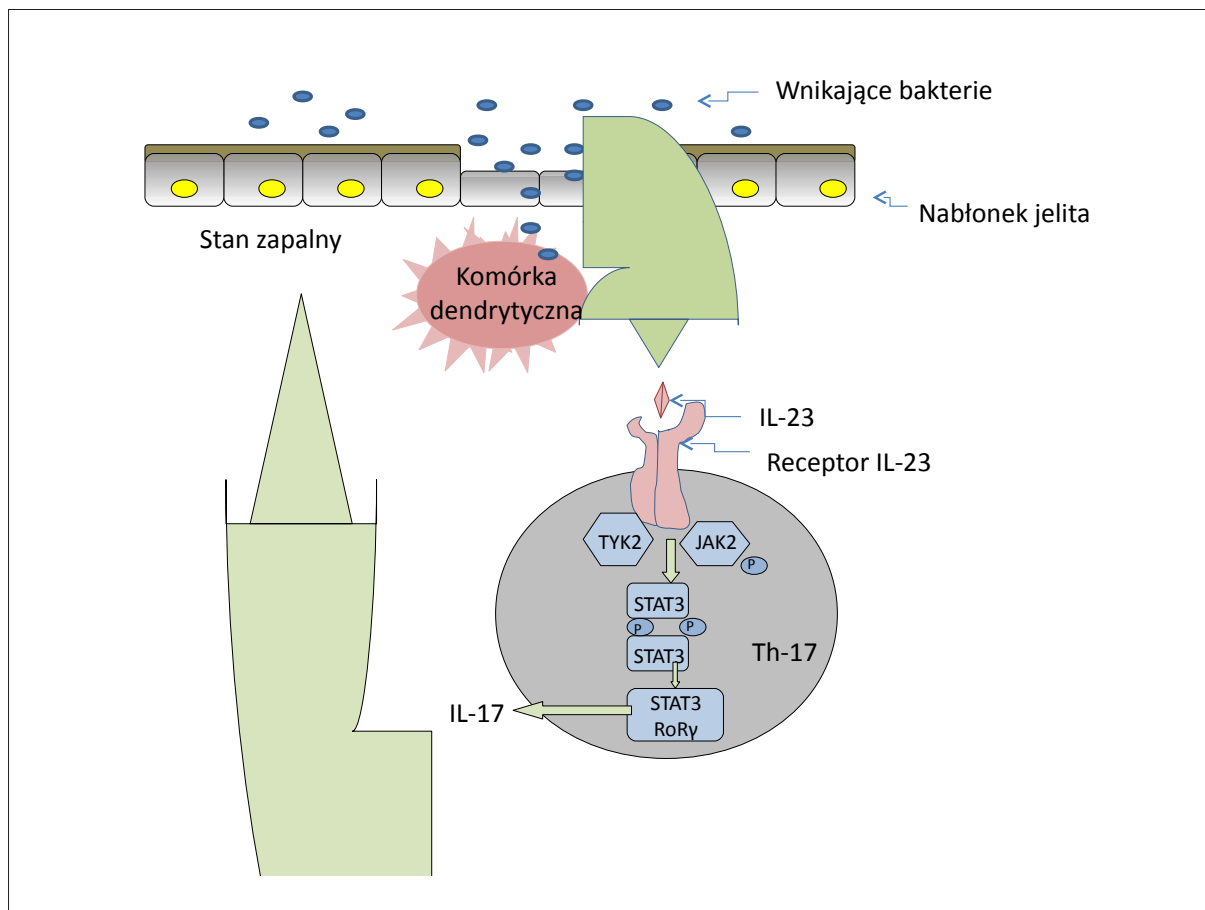
IRGM

gen kodujący białko [pod]rodziny M GTPaz związanych z odpornością (immunity-related GTPase family M protein, IRGM) należy do rodziny białek niezbędnych do eliminacji wewnątrzkomórkowych patogenów z organizmów większości ssaków [5]. Białko IRGM bierze udział w indukcji autofagii oraz dojrzewaniu autofagosomu. Zmniejszenie ekspresji białka IRGM zwiększa przeżywalność wewnątrzkomórkowych bakterii, takich jak *Mycobacterium tuberculosis* i *Salmonella Typhimurium* [32,52]. Odkryto cztery polimorfizmy genu *IRGM* mogące predysponować do rozwoju ChLC: rs13361189, rs4958847, rs1336119 i rs10065172 [32].

Niedawne badania wykazały, że w ChLC dochodzi do zmiany ekspresji białka IRGM na skutek polimorfizmu rs10065172; c.313C>T w genie *IRGM* oraz różnic w powinowactwie mikroRNA (miR-196) do regionu, w którym polimorfizm występuje [7]. Obecność wariantu IRGM^T wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania, a wariantu IRGM^C wpływa protekcyjnie. W badaniach *in vitro* wykazano zmniejszone wiązanie się miR-196 do IRGM^T, co zwiększało poziom ekspresji IRGM^T. W badaniach *in vivo* stwierdzono zwiększoną ekspresję miR-196 w objętej stanem zapalnym błonie śluzowej pacjentów z ChLC, co zmniejszało ekspresję IRGM^C, ale nie IRGM^T. Zaburzenie równowagi ekspresji IRGM skutkowało niedostatecznym usuwaniem patogenów, co prowadziło do zaburzeń w środowisku jelitowym. Latino i wsp. wskazują na związek między mutacjami genu *IRGM* a fenotypem ChLC z występowaniem przetok [38]. Inne badania nie znajdują jednak związku mutacji *IRGM* z fenotypem choroby ani też nie potwierdzają związku polimorfizmów z jelitową postacią ChLC [23]. Potwierdzono natomiast zależność między mutacją genu *IRGM* a rozwojem WZJG [23,46].

LRRK2

gen *LRRK2* (leucine-rich repeat kinase 2) jest głównym czynnikiem genetycznym ryzyka rodzinnej i sporadycz-



Ryc. 1. Ścieżka sygnałowa IL-23/Th-17 z zaznaczonymi produktami genów predysponujących do rozwoju NChZJ

nej postaci choroby Parkinsona, jednak nie wykazano dotąd w jaki sposób mutacje tego genu prowadzą do neurodegeneracji. Białko LRRK2 zlokalizowano na wewnątrzkomórkowych strukturach błonowych, takich jak mitochondria, siateczka śródplazmatyczna i aparat Golgiego [34]. W badaniach prowadzonych na myszach z usuniętym genem *LRRK2* zaobserwowano zmiany w nerkach, będące skutkiem zaburzonego procesu autofagii z akumulacją α -synukleiny i ubikwityny, a także obniżonym stężeniem markera autofagosomów LC3-II [59].

Wariant genu *LRRK2* rs1175593 został powiązany z ChLC [4]. Zaobserwowano również znaczący wzrost poziomu ekspresji *LRRK2* w biopsjach tkanki zmienionej zapalnie pobranych od pacjentów z ChLC [22]. W przeciwieństwie do innych genów ryzyka związanych z autofagią, ekspresja *LRRK2* nie była obserwowana w nabłonku jelita, a jedynie na leukocytach blaszki właściwej [32].

GENY ZWIĄZANE Z RÓŻNICOWANIEM LIMFOCYTÓW

IL-23R

limfocyty Th1 i Th2 są bez wątpienia najważniejsze w patogenezie przewlekłego zapalenia jelit. Jak zaobserwowano wcześniej, w ChLC występuje przewaga cytokin związanych

z limfocytami Th1. Niedawne badania ujawniły jednak znaczący udział limfocytów Th17 w patogenezie ChLC. Interleukina 23, która jest związana z odpowiedzią komórkową limfocytów Th17, jest zbudowana z dwóch podjednostek, IL-12p40 i IL-23p19. Komórki dendrytyczne, aktywowane poprzez CD40 lub w odpowiedzi na antygeny bakteryjne, wytwarzają IL-23, która wiąże się ze swoistym receptorem na powierzchni Th17 (ryc. 2). Następnie jest aktywowana kinaza Janusa 2 (Janus kinase 2, JAK2), co uaktywnia przekaznik sygnału i aktywator transkrypcji 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) i uruchamia odpowiedź komórkową Th17 [50]. Badania wskazują, że IL-23 odgrywa znaczącą rolę w rozwoju zapalenia błony śluzowej układu pokarmowego i może wzbudzać stan zapalny nie tylko bezpośrednio przez indukcję IL-17, ale również pośrednio, przez wpływ na różnicowanie się limfocytów T w komórki regulatorowe (Treg) [43]. Dochodzi do tego w wyniku hamowania czynnika transkrypcyjnego Foxp3 (forkhead box P3) [66]. Kolejnego dowodu dużego wpływu IL-23 na rozwinięcie stanu zapalnego w jelicie dostarczają badania, w których podanie przeciwciał anti-IL-23p19 znacząco obniżyło stan zapalny w modelu zapalenia jelit spowodowanym aktywowanymi limfocytami Th17 [50].

Dotychczas potwierdzono kilka polimorfizmów genu receptora IL-23 (IL-23R) powiązanych z rozwojem i progre-



sją ChLC i WZJG [16,58]. Najsilniejszy związek z ChLC znaleziono dla polimorfizmów rs1004819 i rs11209026; drugi z nich wydaje się działać protekcyjnie w stosunku do ChLC. U pacjentów z ChLC, u których stwierdzono polimorfizm rs11209026 nie znaleziono różnic w umiejscowieniu choroby, wieku zachorowania czy wystąpienia objawów pozajelitowych [25]. U pacjentów z wariantem rs1004819 genu IL-23R, będących homozygotami TT, zaobserwowano natomiast zwiększony odsetek zajęcia jelita krętego oraz częstszy fenotyp choroby z powstawaniem zwężeń w porównaniu do homozygot posiadających niezmutowane allele CC [25].

Związek między mutacjami w genie *IL-23R* a WZJG jest dużo słabszy [45], najsilniej skorelowany z WZJG jest wariant rs7517847. Również u pacjentów z WZJG polimorfizm rs11209026 zdaje się działać protekcyjnie [25]. Niedawno zasugerowano związek między wcześniejszym początkiem choroby a mutacją w genie *IL-23R* [60].

STAT3

Wiele spośród cytokin biorących udział w patogenezie NChZJ aktywuje cytoplazmatyczne czynniki transkrypcyjne, takie jak STAT. Jednym z lepiej poznanych w NChZJ jest STAT3, który zalicza się do czynników odpowiedzi ostrej fazy. Czynnikiem STAT3 jest aktywowany przez wiele cytokin i czynników wzrostu, m.in. IL-6, IL-7, IL-9, IFN- α , hormon wzrostu i leptynę. Po połączeniu z odpowiednimi receptorami STAT3 jest fosforylowany i po dimeryzacji migruje do jądra komórkowego, gdzie indukuje ekspresję genów kodujących białka mające funkcje anti- i proapoptotyczne, biorące udział w procesach wzrostu komórek czy regulacji wytwarzania cytokin [56]. Badania wykazały aktywację STAT3 w limfocytach T w błonie śluzowej pacjentów z ChLC, a także u pacjentów z WZJG [40,56]. U osób posiadających polimorfizm rs744166 wariant A ryzyko ChLC jest zwiększone; predysponuje do umiejscowienia choroby w jelicie krętym [4,60].

GENY ZWIĄZANE Z UTRZYMIANIEM HOMEOSTAZY BARIERY NABŁONKOWEJ ECM1

Białko macierzy zewnątrzkomórkowej ECM1 (extracellular matrix protein) ulega ekspresji w wielu tkankach: skórze, wątrobie oraz jelicie cienkim i grubym [37]. Białko to wchodzi w interakcje z metaloproteinazą MMP-9 macierzy zewnątrzkomórkowej [11]. Nadekspresję białka ECM1 zaobserwowano w złośliwych guzach wywodzących się z nabłonka, takich jak: rak płaskonabłonkowy przełyku, rak jelita grubego i rak żołądka [37]. Białko ECM1 jest brane również pod uwagę jako potencjalny aktywator szlaku NF- κ B [42].

Nie znaleziono związku między ChLC a genem *ECM1*. Badania potwierdziły jednak związek między WZJG a genem *ECM1* oraz wykazały istnienie dwóch polimorfizmów zwiększających ryzyko WZJG: rs11205387 i rs11810419 [18].

PTGER4

Prostaglandyny (PG) są metabolitami kwasu arachidonowego wytwarzanymi przez enzymy cyklooksygenazę (COX)-1

i 2. Gen *PTGER4* koduje podtyp 4 receptora prostaglandyny PGE2. Receptor ten u ludzi występuje w nabłonku żołądka, a także w nabłonku krypt oraz na limfocytach T błazki właściwej jelita [57]. Oddziaływanie PGE2 z receptorem odgrywa znaczącą rolę w patogenezie NChZJ - utrzymuje homeostazę bariery nabłonkowej, przeciwdziała inicjacji rozwoju procesu zapalnego i odpowiada za naprawę tkanek. U myszy z wyłączonym genem *PTGER4* rozwija się silniejszy stan zapalny jelita indukowany solą sodową siarczanu dekstranu (dextran sodium sulfate, DSS) niż u osobników z obecnym genem *PTGER4* [15], a leczenie selektywnym agonistą receptora działa protekcyjnie przez zwiększenie przeżywalności komórek nabłonka i jego regenerację.

Dotychczas odkryto dwa polimorfizmy związane z ChLC: rs4495224 i rs7720838 występujące w regionie 5p13.1, ale nie potwierdzono związku między tymi polimorfizmami a częstością przetok i zwężeń u pacjentów z NChZJ. Zaobserwowano natomiast słaby związek między polimorfizmem rs4495224 a początkiem choroby poniżej 16 roku życia. Odkryto również związek między wariantem rs7720838 a rzadszym zajęciem jelita grubego [24].

DLG5

Ekspresję białka DLG5 (discs large homolog 5) stwierdzono w łożysku, jelicie cienkim i grubym, sercu, mięśniach szkieletowych, wątrobie i trzustce [63]. Białko DLG5, z rodziny kinaz guanozynowych związanych z błoną (membrane-associated guanylate kinases, MAGUK), należy do grupy białek rusztowania, które odgrywają ważną rolę w procesie przekazywania sygnału i zachowaniu integralności komórek nabłonka.

Stoll i wsp. odkryli polimorfizm genu *DLG5*, zidentyfikowanego na chromosomie 10 przez Hampe i wsp., który jest związany z podwyższonym ryzykiem zachorowania na NChZJ [29,54]. Częstość występowania polimorfizmu G113A jest wyższa u pacjentów z NChZJ niż u osób zdrowych (25% vs. 17%). Niemniej jednak ryzyko zachorowania na NChZJ wśród osób, u których stwierdzono ten polimorfizm jest umiarkowane (odds ratio [OR] 1.6) [63].

GENY KODUJĄCE INTERLEUKINY 16

Gen kodujący IL-16 znajduje się na chromosomie 15 (15q26.1-3). IL-16 jest syntetyzowana przez komórki układu odpornościowego: limfocyty T, eozynofile i komórki dendrytyczne, a także przez fibroblasty, komórki nabłonka i komórki nerwowe po stymulacji przez mitogeny, antygeny lub histaminę [13]. Wykazano, że IL-16 wymaga obecności glikoproteiny CD4 na komórkach docelowych, aby pobudzić je do migracji, choć najnowsze badania wskazują, że IL-16 może funkcjonować niezależnie od obecności CD4 [41]. IL-16 pobudza do wytwarzania cytokin prozapalnych, takich jak: IL-6, TNF- α , IL-1 β i IL-15 przez monocyty, a także zwiększa ekspresję IL-2R α i IL-2R β przez limfocyty T [49].

Rola IL-16 *in vivo* pozostaje niewyjaśniona; jedna z hipotez zakłada, że IL-16 prowadzi do niezależnej od antygeny rekrutacji limfocytów T w procesie zapalnym. Liczne aktywow-

wane limfocyty CD4+ zlokalizowano w błonie śluzowej dróg oddechowych u chorych na astmę [35].

U pacjentów z ChLC i WZJG zaobserwowano, że stężenie mRNA IL-16 i samego białka jest znacząco podwyższone w zmienionej zapalnie błonie śluzowej jelita grubego [49]. Większość IL-16 miałaby być jednak wytwarzana przez eozynofile, a tylko niewielka część przez limfocyty CD4+. Wykazano ponadto, że podawanie przeciwciał monoklonalnych anty-IL16 redukuje proces zapalny w jelicie myszy indukowany kwasem trójnitrobenzenosulfonowym (2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS) [33].

Zasugerowano jeden polimorfizm genu kodującego IL-16 (zmiana T na C w regionie promotorowym w pozycji 295). Nie znaleziono jednak powiązania między lokalizacją, fenotypem choroby a polimorfizmem genu IL-16 [26].

FARMAKOGENETYKA W NChZJ

Głównym celem terapii NChZJ jest uzyskanie i utrzymanie remisji klinicznej choroby, a wybór leczenia zależy od stopnia aktywności choroby, jej lokalizacji, chorób współistniejących i wcześniejszej odpowiedzi na leki. W leczeniu ChLC podawane systemowo kortykosteroidy i przeciwciała przeciw czynnikowi martwicy nowotworów α (anty-TNF- α) są lekami o największym potencjale wyciszenia ciężkiego rzutu choroby; azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotrekstat oraz przeciwciała anty-TNF- α są szeroko stosowane do utrzymania remisji choroby. Niemniej jednak nietolerancja lub brak odpowiedzi na te leki ujawnia się u dużej grupy pacjentów z ChLC: steroidooporność jest obserwowana u 12-20% pacjentów, a steroidozależność u 25-36%; nietolerancja lub brak odpowiedzi na leki immunomodulujące występuje u 30-50% pacjentów [64].

Czynniki genetyczne, immunologiczne mogące wpłynąć na skuteczność leczenia nie zostały wciąż rozpoznane. Geny i ich produkty białkowe nie tylko wpływają na skuteczność leków, występowanie działań niepożądanych, ale także odgrywają pośrednią ważną rolę w procesach absorpcji, eliminacji i transportu substancji leczniczych. Ważnym dowodem na powiązanie aktywności genów z wydajnością leczenia NChZJ było wykazanie wpływu mutacji Gly2677Thr w ge-

nie *MDR1* na nietolerancję azatiopryny i metotreksatu u pacjentów z NChZJ [60]. Zaobserwowano również, że mutacje w genie *IBD5* (inflammatory bowel disease 5) były częściej znajdowane u pacjentów z ChLC nieodpowiadających na leczenie anty-TNF- α [61]. Stwierdzono ponadto, że zajęcie jelita grubego u pacjentów z ChLC ma związek ze steroidoopornością i zmniejszoną odpowiedzią na leczenie azatiopryną i 6-merkaptopuryną. Ponadto fenotyp choroby z pojawieniem się zwężeń miał związek ze słabszą odpowiedzią na terapię anty-TNF- α w porównaniu do fenotypu zapalnego lub penetrującego [64]. Dotychczas nie znaleziono związku między mutacjami genu *NOD2/CARD15* a odpowiedzią na leczenie steroidami i anty-TNF- α w ChLC [64].

Ważnym czynnikiem genetycznym wpływającym na leczenie NChZJ jest polimorfizm w genie metylotransferazy tiopurynowej (thiopurine methyltransferase, TPMT). Wykazano istnienie trzech poziomów aktywności TPMT: brak aktywności u 0,3% pacjentów, małą aktywność u 11% i prawidłową aktywność u pozostałych [14]. Sugeruje się, że mała aktywność TPMT ma związek ze zwiększoną cytotoksycznością tiopuryn. Informacja o poziomie aktywności enzymu TPMT daje zatem możliwość skorygowania procesu leczniczego u pacjentów z NChZJ.

PODSUMOWANIE

Omówione wyżej wyniki badań wskazują na znaczącą rolę czynników genetycznych w patogenezie NChZJ. Do głównych osiągnięć można zaliczyć odkrycie roli ścieżki sygnałowej IL-23/Th17 w NChZJ, zaobserwowanie nieprawidłowego przebiegu procesów degradacji bakterii wewnątrzkomórkowych w ChLC, a także upośledzenia funkcji bariery nabłonkowej jelita w WZJG. Zidentyfikowano również wiele potencjalnych szlaków terapeutycznych, co powinno spowodować wprowadzenie nowych terapii w leczeniu NChZJ. Badania genetyczne nad NChZJ pozwoliły także lepiej zrozumieć zróżnicowanie kliniczne choroby.

Pomimo znacznego zaawansowania prac konieczne są dalsze badania nad stworzeniem kompleksowego panelu czynników genetycznych, biochemicznych, serologicznych i klinicznych, pozwalającego na monitorowanie progresji choroby i odpowiedzi na leczenie.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Amre D.K., Mack D.R., Morgan K., Krupoves A., Costea I., Lambrette P., Grimard G., Dong J., Feguery H., Bucionis V., Deslandres C., Levy E., Seidman E.G.: Autophagy gene *ATG16L1* but not *IRGM* is associated with Crohn's disease in Canadian children. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009; 15: 501-507
- [2] Barreiro M., Nunez C., Dominguez-Munoz J.E., Lorenzo A., Barreiro F., Potel J., Pena A.S.: Association of *NOD2/CARD15* mutations with previous surgical procedures in Crohn's disease. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2005; 97: 547-553
- [3] Barreiro-de Acosta M., Pena A.S.: Clinical applications of *NOD2/CARD15* mutations in Crohn's disease. *Acta Gastroenterol. Latinoam.*, 2007; 37: 49-54
- [4] Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L., Cho J.H., Duerr R.H., Rioux J.D., Brant S.R., Silverberg M.S., Taylor K.D., Barmada M.M., Bitton A., Dassopoulos T., Datta L.W., Green T., Griffiths A.M. i wsp.: Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat. Genet.*, 2008; 40: 955-962
- [5] Bekpen C., Marques-Bonet T., Alkan C., Antonacci F., Leogrande M.B., Ventura M., Kidd J.M., Siswara P., Howard J.C., Eichler E.E.: Death and resurrection of the human *IRGM* gene. *PLoS Genet.*, 2009; 5: e1000403
- [6] Brand S., Staudinger T., Schnitzler F., Pfennig S., Hofbauer K., Dambacher J., Seiderer J., Tillack C., Konrad A., Crispin A., Goke B., Lohse P., Ochsenuhn T.: The role of Toll-like receptor 4 Asp299Gly



and Thr399Ile polymorphisms and CARD15/NOD2 mutations in the susceptibility and phenotype of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2005; 11: 645-652

[7] Brest P., Lapaquette P., Souidi M., Lebrigand K., Cesaro A., Vouret-Craviari V., Mari B., Barbry P., Mosnier J.F., Hebuterne X., Harel-Bellan A., Mograbi B., Darfeuille-Michaud A., Hofman P.: A synonymous variant in *IRGM* alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease. *Nat. Genet.*, 2011; 43: 242-245

[8] Cadwell K., Liu J.Y., Brown S.L., Miyoshi H., Loh J., Lennerz J.K., Kishi C., Kc W., Carrero J.A., Hunt S., Stone C.D., Brunt E.M., Xavier R.J., Sleckman B.P., Li E., Mizushima N., Stappenbeck T.S., Virgin H.W. 4th: A key role for autophagy and the autophagy gene *Atg16l1* in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature*, 2008; 456: 259-263

[9] Cario E.: Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2010; 16: 1583-1597

[10] Cario E., Rosenberg I.M., Brandwein S.L., Beck P.L., Reinecker H.C., Podolsky D.K.: Lipopolysaccharide activates distinct signaling pathways in intestinal epithelial cell lines expressing Toll-like receptors. *J. Immunol.*, 2000; 164: 966-972

[11] Chan I., Liu L., Hamada T., Sethuraman G., McGrath J.A.: The molecular basis of lipoid proteinosis: mutations in extracellular matrix protein 1. *Exp. Dermatol.*, 2007; 16: 881-890

[12] Cheng J.F., Ning Y.J., Zhang W., Lu Z.H., Lin L.: T300A polymorphism of *ATG16L1* and susceptibility to inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.*, 2010; 16: 1258-1266

[13] Cruikshank W.W., Kornfeld H., Center D.M.: Interleukin-16. *J. Leukoc. Biol.*, 2000; 67: 757-766

[14] Cuffari C.: The genetics of inflammatory bowel disease: diagnostic and therapeutic implications. *World J. Pediatr.*, 2010; 6: 203-209

[15] Dey I., Lejeune M., Chadee K.: Prostaglandin E₂ receptor distribution and function in the gastrointestinal tract. *Br. J. Pharmacol.*, 2006; 149: 611-623

[16] Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R., Rioux J.D., Silverberg M.S., Daly M.J., Steinhardt A.H., Abraham C., Regueiro M., Griffiths A., Dasopoulos T., Bitton A., Yang H., Targan S., Datta L.W. i wsp.: A genome-wide association study identifies *IL23R* as an inflammatory bowel disease gene. *Science*, 2006; 314: 1461-1463

[17] El-Tawil A.M.: Jews and inflammatory bowel disease. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2009; 18: 137-138

[18] Fisher S.A., Tremelling M., Anderson C.A., Gwilliam R., Bumpstead S., Prescott N.J., Nimmo E.R., Massey D., Berzuini C., Johnson C., Barrett J.C., Cummings F.R., Drummond H., Lees C.W., Onnie C.M. I wsp.: Genetic determinants of ulcerative colitis include the *ECM1* locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat. Genet.*, 2008; 40: 710-712

[19] Franchimont D., Vermeire S., El Housni H., Pierik M., Van Steen K., Gustot T., Quertinmont E., Abramowicz M., Van Gossum A., Deviere J., Rutgeerts P.: 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: 987-992

[20] Fujita N., Itoh T., Omori H., Fukuda M., Noda T., Yoshimori T.: The Atg16L complex specifies the site of LC3 lipidation for membrane biogenesis in autophagy. *Mol. Biol. Cell.*, 2008; 19: 2092-2100

[21] Fujiya M., Inaba Y., Musch M.W., Hu S., Kohgo Y., Chang E.B.: Cytokine regulation of OCTN2 expression and activity in small and large intestine. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011; 17: 907-916

[22] Gardet A., Benita Y., Li C., Sands B.E., Ballester I., Stevens C., Korzenik J.R., Rioux J.D., Daly M.J., Xavier R.J., Podolsky D.K.: LRRK2 is involved in the IFN- γ response and host response to pathogens. *J. Immunol.*, 2010; 185: 5577-5585

[23] Glas J., Seiderer J., Bues S., Stallhofer J., Fries C., Olszak T., Tsekeri E., Wetzke M., Beigel F., Steib C., Friedrich M., Göke B., Diegelmann J., Czamara D., Brand S.: *IRGM* variants and susceptibility to inflammatory bowel disease in the German population. *PLoS One*, 2013; 8: e54338

[24] Glas J., Seiderer J., Czamara D., Pasciuto G., Diegelmann J., Wetzke M., Olszak T., Wolf C., Müller-Myhsok B., Balschun T., Achkar J.P., Kamboh M.I., Franke A., Duerr R.H., Brand S.: *PTGER4* expression-modulating polymorphisms in the 5p13.1 region predispose to Crohn's disease and affect NF- κ B and XBP1 binding sites. *PLoS One*, 2012; 7: e52873

[25] Glas J., Seiderer J., Wetzke M., Konrad A., Török H.P., Schmechel S., Tonenchi L., Grassl C., Dambacher J., Pfennig S., Maier K., Griga T., Klein W., Epplen J.T., Schiemann U. i wsp.: 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

[26] Glas J., Torok H.P., Unterhuber H., Radlmayr M., Folwaczny C.: The -295T-to-C promoter polymorphism of the IL-16 gene is associated with Crohn's disease. *Clin. Immunol.*, 2003; 106: 197-200

[27] Halfvarson J., Bodin L., Tysk C., Lindberg E., Jarnerot G.: Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*, 2003; 124: 1767-1773

[28] Halme L., Paavola-Sakki P., Turunen U., Lappalainen M., Farkkila M., Kontula K.: Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12: 3668-3672

[29] Hampe J., Schreiber S., Shaw S.H., Lau K.F., Bridger S., Macpherson A.J., Cardon L.R., Sakul H., Harris T.J., Buckler A., Hall J., Stokkers P., van Deventer S.J., Nürnberg P., Mirza M.M. i wsp.: A genome-wide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999; 64: 808-816

[30] Hart A.L., Al-Hassi H.O., Rigby R.J., Bell S.J., Emmanuel A.V., Knight S.C., Kamm M.A., Stagg A.J.: Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2005; 129: 50-65

[31] Hausmann M., Kiessling S., Mestermann S., Webb G., Spottl T., Andus T., Scholmerich J., Herfarth H., Ray K., Falk W., Rogler G.: Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 2002; 122: 1987-2000

[32] Kabi A., Nickerson K.P., Homer C.R., McDonald C.: Digesting the genetics of inflammatory bowel disease: insights from studies of autophagy risk genes. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2012; 18: 782-792

[33] Keates A.C., Castagliuolo I., Cruikshank W.W., Qiu B., Arseneau K.O., Brazer W., Kelly C.P.: Interleukin 16 is up-regulated in Crohn's disease and participates in TNBS colitis in mice. *Gastroenterology*, 2000; 119: 972-982

[34] Kett L.R., Dauer W.T.: Leucine-rich repeat kinase 2 for beginners: six key questions. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012; 2: a009407

[35] Laberge S., Ernst P., Ghaffar O., Cruikshank W.W., Kornfeld H., Center D.M., Hamid Q.: Increased expression of interleukin-16 in bronchial mucosa of subjects with atopic asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1997; 17: 193-202

[36] Langholz E.: Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Ther. Adv. Gastroenterol.*, 2010; 3: 77-86

[37] Latiano A., Annese V.: Genetics and ulcerative colitis: what are the clinical implications? *Curr. Drug Targets*, 2011; 12: 1383-1389

[38] Latiano A., Palmieri O., Cucchiara S., Castro M., D'Inca R., Guariso G., Dallapiccola B., Valvano M.R., Latiano T., Andriulli A., Annese V.: Polymorphism of the *IRGM* gene might predispose to fistulizing behavior in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009; 104: 110-116

[39] Lees C.W., Barrett J.C., Parkes M., Satsangi J.: New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*, 2011; 60: 1739-1753

- [40] Lovato P, Brender C, Agnholt J, Kelsen J, Kaltoft K, Svejgaard A, Eriksen K.W., Woetmann A., Odum N.: Constitutive STAT3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 16777-16781
- [41] Mathy N.L., Bannert N., Norley S.G., Kurth R.: Cutting edge: CD4 is not required for the functional activity of IL-16. *J. Immunol.*, 2000; 164: 4429-4432
- [42] Matsuda A., Suzuki Y., Honda G., Muramatsu S., Matsuzaki O., Nagano Y., Doi T., Shimotohno K., Harada T., Nishida E., Hayashi H., Sugano S.: Large-scale identification and characterization of human genes that activate NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Oncogene*, 2003; 22: 3307-3318
- [43] McGovern D., Powrie F.: The IL23 axis plays a key role in the pathogenesis of IBD. *Gut*, 2007; 56: 1333-1336
- [44] Murphy S.F., Kwon J.H., Boone D.L.: Novel players in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2012; 14: 146-152
- [45] Okazaki T., Wang M.H., Rawsthorne P., Sargent M., Datta L.W., Shugart Y.Y., Bernstein C.N., Brant S.R.: 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: 1528-1541
- [46] Palomino-Morales R.J., Oliver J., Gomez-Garcia M., Lopez-Nevot M.A., Rodrigo L., Nieto A., Alizadeh B.Z., Martin J.: Association of *ATG16L1* and *IRGM* genes polymorphisms with inflammatory bowel disease: a meta-analysis approach. *Genes Immun.*, 2009; 10: 356-364
- [47] Podolsky D.K., Gerken G., Eyking A., Cario E.: Colitis-associated variant of TLR2 causes impaired mucosal repair because of TFF3 deficiency. *Gastroenterology*, 2009; 137: 209-220
- [48] Rumio C., Besusso D., Palazzo M., Selleri S., Sfondrini L., Dubini F., Menard S., Balsari A.: Degranulation of paneth cells via toll-like receptor 9. *Am. J. Pathol.*, 2004; 165: 373-381
- [49] Seegert D., Rosenstiel P., Pfahler H., Pfefferkorn P., Nikolaus S., Schreiber S.: Increased expression of IL-16 in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2001; 48: 326-332
- [50] Shih D.Q., Targan S.R., McGovern D.: Recent advances in IBD pathogenesis: genetics and immunobiology. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2008; 10: 568-575
- [51] Silverberg M.S.: OCTNs: will the real IBD5 gene please stand up? *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12: 3678-3681
- [52] Singh S.B., Davis A.S., Taylor G.A., Deretic V.: Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science*, 2006; 313: 1438-1441
- [53] Sonne S., Shekhawat P.S., Matern D., Ganapathy V., Ignatowicz L.: Carnitine deficiency in *OCTN2*^{-/-} newborn mice leads to a severe gut and immune phenotype with widespread atrophy, apoptosis and a pro-inflammatory response. *PLoS One*, 2012; 7: e47729
- [54] Stoll M., Corneliussen B., Costello C.M., Waetzig G.H., Mellgard B., Koch W.A., Rosenstiel P., Albrecht M., Croucher P.J., Seegert D., Nikolaus S., Hampe J., Lengauer T., Pierrou S., Foelsch U.R., Mathew C.G., Lagerstrom-Fermer M., Schreiber S.: Genetic variation in *DLG5* is associated with inflammatory bowel disease. *Nat. Genet.*, 2004; 36: 476-480
- [55] Strober W., Watanabe T.: NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunol.*, 2011; 4: 484-495
- [56] Sugimoto K.: Role of STAT3 in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14: 5110-5114
- [57] Takafuji V.A., Evans A., Lynch K.R., Roche J.K.: PGE₂ receptors and synthesis in human gastric mucosa: perturbation in cancer. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002; 66: 71-81
- [58] Taylor K.D., Targan S.R., Mei L., Ippoliti A.F., McGovern D., Mengesha E., King L., Rotter J.I.: IL23R haplotypes provide a large population attributable risk for Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2008; 14: 1185-1191
- [59] Tong Y., Yamaguchi H., Giaime E., Boyle S., Kopan R., Kelleher R.J., III, Shen J.: Loss of leucine-rich repeat kinase 2 causes impairment of protein degradation pathways, accumulation of α -synuclein, and apoptotic cell death in aged mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 9879-9884
- [60] Tsianos E.V., Katsanos K.H., Tsianos V.E.: Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.*, 2012; 18: 105-118
- [61] Urcelay E., Mendoza J.L., Martinez A., Fernandez L., Taxonera C., Diaz-Rubio M., de la Concha E.G.: IBD5 polymorphisms in inflammatory bowel disease: association with response to infliximab. *World J. Gastroenterol.*, 2005; 11: 1187-1192
- [62] Vaz F.M., Scholte H.R., Ruiter J., Hussaarts-Odijk L.M., Pereira R.R., Schweitzer S., de Klerk J.B., Waterham H.R., Wanders R.J.: Identification of two novel mutations in *OCTN2* of three patients with systemic carnitine deficiency. *Hum. Genet.*, 1999; 105: 157-161
- [63] Vermeire S.: Genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006; 24, Suppl. 3: 2-10
- [64] Wehkamp J., Harder J., Weichenthal M., Schwab M., Schaffeler E., Schlee M., Herrlinger K.R., Stallmach A., Noack F., Fritz P., Schroder J.M., Bevins C.L., Fellermann K., Stange E.F.: NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal α -defensin expression. *Gut*, 2004; 53: 1658-1664
- [65] Weiss B., Lebowitz O., Fidler H.H., Maza I., Levine A., Shaoul R., Reif S., Bujanover Y., Karban A.: Response to medical treatment in patients with Crohn's disease: the role of NOD2/CARD15, disease phenotype, and age of diagnosis. *Dig. Dis. Sci.*, 2010; 55: 1674-1680
- [66] Wu X., Prasad P.D., Leibach F.H., Ganapathy V.: cDNA sequence, transport function, and genomic organization of human OCTN2, a new member of the organic cation transporter family. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 246: 589-595
- [67] Zhou L., Ivanov I.I., Spolski R., Min R., Shenderov K., Egawa T., Levy D.E., Leonard W.J., Littman D.R.: IL-6 programs T_H-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat. Immunol.*, 2007; 8: 967-974

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.

