

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <http://www.researchgate.net/publication/255990642>

The outline of immunopathogenesis of Crohn's disease with special consideration of NOD2/CARD15 gene polymorphism.

ARTICLE *in* GASTROENTEROLOGIA POLSKA · JANUARY 2007

CITATIONS

2

DOWNLOADS

98

VIEWS

53

5 AUTHORS, INCLUDING:



Jacek Szeliga

Nicolaus Copernicus University

19 PUBLICATIONS **150** CITATIONS

SEE PROFILE



Joanna Maria Jarkiewicz-Tretyn

Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydyg...

6 PUBLICATIONS **9** CITATIONS

SEE PROFILE



Andrzej Tretyn

Nicolaus Copernicus University

190 PUBLICATIONS **1,039** CITATIONS

SEE PROFILE

Zarys immunopatogenezy choroby Leśniowskiego-Crohna ze szczególnym uwzględnieniem roli polimorfizmu genu *NOD2/CARD15*

The outline of immunopathogenesis of Crohn's disease with special consideration of *NOD2/CARD15* gene polymorphism

Jacek Szeliga¹, Zbysław Sońdka², Marek Jackowski¹, Joanna Jarkiewicz-Tretyn³, Andrzej Tretyn²

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologii i Onkologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Zakład Biotechnologii Instytutu Biologii Ogólnej i Molekularnej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

³ Pracownia Genetyki Nowotworów Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Toruniu

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. Andrzej Tretyn
Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Zakład Biotechnologii Instytutu Biologii Ogólnej i Molekularnej
ul. Gagarina 9; 87-100 Toruń; tel./fax (056) 611 45 59; e-mail: prat@uni.torun.pl

Streszczenie

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłą chorobą zapalną przewodu pokarmowego atakującą różne jego odcinki. Mimo intensywnych badań, jak dotąd nie udało się ustalić dokładnie jej patogenezy. W pracy przedstawiono najnowsze poglądy na temat mechanizmów powstawania tej choroby obejmujące wpływ czynników infekcyjnych, neuroendokrynych, immunologicznych i innych. Szczególny nacisk położono na znaczenie uwarunkowań genetycznych. Omówiono również biologiczne funkcje oraz kluczową rolę genu *NOD2/CARD15* w procesie powstawania przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: *NOD2*, *CARD15*, polimorfizm genu, choroba Leśniowskiego-Crohna

Abstract

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease affecting different parts of digestive tract. Despite the extensive research, there is still no exact explanation of its pathogenesis. In the paper we present modern views on the origin of the disorder, concerning the influence of infectious, immunological, neuroendocrine and molecular factors on the disease development. We pay special attention to the role of *NOD2/CARD15* gene in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. (**Gastroenterol. Pol., 2007, Vol. 14, No. 2, p. 129-133**)

Key words: *NOD2*, *CARD15*, gene polymorphism, Crohn's disease

Zarys immunopatogenezy choroby Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna (*ileitis terminalis*, ch. L-C) jest, obok wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (*colitis ulcerosa*), jedną z dwóch głównych postaci przewlekłej choroby zapalnej jelit. Może ona obejmować swoim zasięgiem każdy obszar przewodu pokarmowego, od jamy ustnej do odbytu. Jednak najczęściej koncentruje się w okolicach końcowego odcinka jelita krętego i okrężnicy. Uważa się, że na początku obecnego wieku, na różne postacie ch. L-C choruje ok. 2 milionów Amerykanów w wieku 15-35 lat, po równo mężczyzn i kobiet (1). W Polsce brak jest danych na ten temat.

Mimo wieloletnich badań, etiologia i patogeneza ch. L-C wciąż pozostaje nieznana. Wśród przyczyn jej rozwoju wymienia się czynniki zakaźne, genetyczne i immunologiczne, które w mechanizmie powstawania choroby wydają się wzajemnie współdziałać i uzupełniać.

Istnieje cały szereg danych mogących świadczyć o zakaźnym podłożu ch. L-C. Pewne bowiem elementy patomorfologiczne spotykane w obrębie dotkniętej chorobą ściany jelita, takie jak: owrzodzenia, ropnie śródściennne czy ziarniniaki (złożone m.in. z makrofagów), przypominają w swoim obrazie zmiany spotykane w chorobach infekcyjnych jelit – yersiniozie, salmonellozie i shigellozie (2). Istnieją także przesłanki świadczące o potencjalnej możliwości rozwoju ch. L-C pod wpływem zakażenia błony śluzowej jelita szczepem bakterii *Escherichia coli* LF82, określanym w piśmiennictwie jako AIEC (ang. *adherent and invasive E. coli*), a mającym zdolności wiązania się z komórkami nabłonka jelitowego (3, 4). Bakterie te rozmna-

żają się w obrębie makrofagów pobudzając je do nadprodukcji czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF). Mogą one przenikać w głębsze warstwy ściany jelita, wywołując w ten sposób reakcje tkankowe, polegające na tworzeniu charakterystycznych dla *ileitis* ziarniniaków (5). Kolejnym dowodem na infekcyjną etiologię choroby jest obecność wspomnianych komórek bakteryjnych w resekowanych fragmentach jelita cienkiego u pacjentów z rozpoznaną ch. L-C (6). Wśród innych spotykanych w przypadku ch. L-C patogennych szczepów bakteryjnych wymienia się: *Yersinia enterocolica*, *Listeria monocytogenes* oraz *Mycobacterium avium* (1, 7). Biorąc pod uwagę infekcyjne podłoże ch. L-C, rozpatruje się dwie drogi powstawania zmian patologicznych: reakcję immunologiczną na swoisty patogen bakteryjny i jej konsekwencje, bądź uszkodzenie bariery ochronnej nabłonka jelitowego i przez to nadmierną ekspozycję tkanek na swoisty antygen bądź toksyny bakteryjne (7, 8).

Kolejnym czynnikiem, który przez wielu badaczy uznany został za mechanizm „spustowy” dla ch. L-C, może być nadmierna odpowiedź immunologiczna na patogeny znajdujące się w obrębie jelita, lub też podwyższona reakcja na antygeny fizjologicznej flory jelitowej (9). O funkcjonowaniu tego drugiego mechanizmu może świadczyć fakt obserwacji podwyższonego poziomu przeciwciał IgG, wiążących białka komórek bakterii jelitowych u pacjentów z rozpoznaną ch. L-C (10). Podstawowym typem reakcji immunologicznej w przebiegu tego zapalenia jest odpowiedź T-komórkowa, w wyniku której produkowane są cytokiny wywołujące typowe dla choroby zmiany pa-

tomorfologiczne (11, 12). W niektórych badaniach dotyczących istoty przewlekłych zmian w obrębie ściany jelita, wykrywano znaczne podwyższenie miana interleukiny typu 2, 4, 12 i 18, TNF i IFN γ , przy czym wzajemne zależności pomiędzy ich poziomami wahały się w zależności od etapu ch. LC (13, 14). Innym czynnikiem mogącym mieć wpływ na mechanizm powstawania przewlekłego zapalenia jelita jest nadekspresja czynnika transkrypcyjnego T-bet, produkowanego przez limfocyty Th-1, a odpowiedzialnego za kontrolę równowagi produkcji cytokin pro- i przeciwzapalnych (15). Wreszcie, w biopsjach śluzówki jelita pobranych od osób dotkniętych chorobą stwierdzono zdecydowany wzrost liczby komórek produkujących czynnik TNF. Jego wpływ na rozwój procesów zapalnych w ścianie jelita jest wielokierunkowy i polega m.in. na aktywacji czynników adhezyjnych i aktywacji makrofagów (16).

Istotnym czynnikiem mogącym dodatnio wpływać na rozwój przewlekłego zapalenia jelita jest stres, a właściwie jego efekty neuroendokrynne w organizmie. Pod wpływem stresu może dochodzić do istotnych zaburzeń w układzie podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowym, a w wyniku tego do zachwiania prawidłowej przepuszczalności błony śluzowej jelita, która w warunkach fizjologii stanowi bardzo skuteczną barierę przed szkodliwymi czynnikami. Mechanizm wpływu na nią opiera się o czynniki neuroendokrynne (czynnik uwalniający kortykotropinę; *corticotropin-releasing factor* – CRF) i wegetatywny układ nerwowy (17). Zaburzenie czynności bariery jelitowej może powodować penetrację ściany jelita przez rozmaite antygeny, wywołujące charakterystyczne dla ch. LC reakcje immunologiczne (17).

Istnieją także doniesienia o udziale reakcji stresu oksydacyjnego w patomechanizmie powstawania zapaleń jelita, w tym typu Leśniowskiego-Crohna. Dysmutaza nadtlenkowa, glutation i katalaza w warunkach fizjologicznych przeciwdziałają stresowi oksydacyjnemu w śluzówce jelita. W momencie pojawienia się stanu zapalnego obserwuje się zdecydowany wzrost zapotrzebowania na te czynniki i przy ich braku może dochodzić do zaburzeń równowagi pro- i antyoksydacyjnej, i przez to do uszkodzeń tkanki jelita (1). Znalezione także bezpośredni związek pomiędzy tymi reakcjami a produkcją immunologicznych czynników wywołujących reakcje zapalne. Okazało się, że reaktywne formy tlenu, pobudzają jądrowy czynnik transkrypcyjny κ B (NF- κ B), który z kolei stymuluje wzrost ekspresji genów kodujących TNF i interleukinę 1 β (1).

Przyczyn ch. LC poszukuje się także w analizach pewnych stanów towarzyszących, jak trombocytoza, hiperhomocysteinemia czy dysfunkcja mitochondriów. Ten ostatni może być efektem działania TNF, który poprzez NF- κ B wpływa hamująco na ekspresję mitochondrialnego RNA (18).

Podsumowując przedstawione powyżej informacje dotyczące powstawania ch. LC można uznać, że wspólnym mianownikiem istoty tej choroby wydają się być zaburzenia naturalnej bariery jelitowej. Czy jednak wynikają one z pierwotnego stanu zapalnego, czy też są wtórne do zaburzeń na podłożu genetycznym, nie zostało ostatecznie rozstrzygnięte.

W ostatnim czasie naukowcy prowadzący badania nad mechanizmami powstawania przewlekłych chorób o podłożu zapalnym coraz częściej odwołują się do pierwotnych uwarunkowań genetycznych. W 2004 r. Peltekova i wsp. (19) sklonowali gen *SLC22* (ang. *solute carrier family 22*), który koduje białko pełniące funkcję transportera kationów organicznych. Wykazano, że u nosicieli mutacji w tym genie, obserwuje się podwyższoną zapadalność na ch. LC (19). Z kolei Costello i wsp. (20), stosując technikę mikromacierzy, zidentyfikowali ponad 500 genów, których ekspresja podlegała zmianom w trakcie przebiegu omawianej choroby. Dotyczyły one genów zaangażowanych w kontrolę reakcji immunologicznej, reakcji zapalnej, a także w strukturę i przepuszczalność ściany jelitowej.

Pierwszym i do tej pory najlepiej scharakteryzowanym genem, którego mutację uznano za czynnik patogenetyczny w ch. LC, okazał się zlokalizowany na chromosomie szesnastym gen *NOD2/CARD15* (21).

Biologiczna funkcja genu *NOD2/CARD15*

W roku 2001 trzy niezależne zespoły badawcze wykazały, że białko kodowane przez *NOD2* jest częścią systemu odporności wrodzonej (21-23). U ssaków i człowieka wspomniany układ reguluje odpowiedź organizmu na patogenne mikroorganizmy. Początkowo uważano, że system ten indukowany jest w wyniku rozpoznania specyficznych patogenów przez receptory występujące na powierzchni komórek immunologicznych. Odkrycie *NOD2*, a następnie całej rodziny spokrewnionych z nim genów, doprowadziło do rewizji tych poglądów. Ustalono, że białka *NOD1* i *NOD2* pełnią funkcję wewnątrzkomórkowych receptorów bakterii i produktów ich rozpadu. Wielkim zaskoczeniem było stwierdzenie, że *NOD1* i *NOD2* posiadają strukturę homologiczną zarówno do białka Apaf-1 (regulatora procesu apoptozy), jak i do roślinnych polipeptydów R, produktów genów warunkujących wrodzoną odporność roślin na patogenne mikroorganizmy (24). O istotnej roli, jaką białko *NOD2* pełni w organizmie człowieka i zwierząt, świadczy jego wysoka konserwatywność, jako że homolog tego białka pochodzący od myszy, jest w ponad 80% identyczny z ludzkim *NOD2*.

Białko *NOD2* zbudowane jest z trzech domen. Na jego N-końcu zlokalizowane są dwie domeny typu CARD (ang. *Caspase Recruitment Domain*), środek zajmuje wiążąca nukleotydy domena NOD (ang. *Nucleotide Oligomerization Domain*), natomiast C-końcowy odcinek tego polipeptydu zbudowany jest z dziesięciu powtarzających się sekwencji aminokwasowych bogatych w leucynę (*Leucine-Rich Repeats* – LRR) (24). Białko *NOD1* posiada podobną budowę jak *NOD2*, z tą różnicą, że pierwsze z nich ma jedną, natomiast drugie dwie domeny typu CARD. W nowszych opisach, geny kodujące białka *NOD1* i *NOD2* często występują pod nazwą *CARD4* i *CARD15* (24).

Początkowo uważano, że ekspresja *NOD2* zachodzi wyłącznie w monocytach. Ostatnio wykazano jednak, że poza tymi komórkami *NOD2* podlega również ekspresji w śluzówce jelita cienkiego i grubego (24, 25).

NOD1 i *NOD2* biorą udział w rozpoznawaniu składników ściany komórkowej bakterii: lipopolisacharydu (LPS) i peptydoglikanu (PGN), przy czym pierwsze z nich rozpoznaje związki uwalniane w czasie rozpadu ścian komórkowych bakterii Gram-dodatnich, natomiast *NOD2* zarówno Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych (25). W bezpośrednim lub pośrednim wiązaniu LPS i PGN uczestniczą C-końcowe (bogate w LRR) domeny obydwu białek receptorowych. Związanie odpowiedniego ligandu przez *NOD2* prowadzi do uruchomienia reakcji obronnej przeciw rozpoznany bakteriom, poprzedzonej aktywacją jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (NF- κ B), stymulującego ekspresję genów kodujących prozapalne cytokiny oraz cząsteczki adhezyjne (24).

Wraz z pożywieniem do światła przewodu pokarmowego dostają się olbrzymie ilości bakterii, grzybów, wirusów, w tym wiele o właściwościach patogennych. Mikroorganizmy te zidentyfikowane są w jelicie cienkim przez odpowiednie receptory, które odpowiadają za uruchomienie syntezy i uwalniania do światła jelita różnego typu białek o działaniu antybakteryjnym, antymykotycznym i antywirusowym. Sprawne funkcjonowanie opisanych mechanizmów powoduje, że treść jelita cienkiego staje się w dużej mierze sterylna, a zawarte w pokarmie potencjalne patogeny nieszkodliwe dla organizmu.

Od lat wiadomo, że komórki nabłonkowe przewodu pokarmowego mają zdolność do syntezy defensyn i innych cząsteczek o charakterze antybiotyków. Defensyny to niskocząsteczkowe (3-5 kDa), bogate w argininę białka zasadowe, które ze

względu na ich molekularną budowę klasyfikowane są jako defensyny typu α i β . Do pierwszej klasy zaliczane są ludzkie defensyny 5 (HD-5) i 6 (HD-6), odpowiedzialne za wytwarzanie w komórkach nabłonkowych jelita bariery antybakteryjnej. Ustalono, że u osób zdrowych w trakcie wywołanego przez bakterie stanu zapalnego wzrasta ekspresja genów *HD-5* i *HD-6*. Tego typu reakcji nie obserwuje się u pacjentów ze zmutowanym genem *NOD2* (26).

Defensyny typu α wykazują szerokie spektrum działania. Docelowo mogą działać na różne mikroorganizmy, w tym grzyby i wirusy. Ich działanie polega na włączaniu się w błony komórkowe tych mikroorganizmów i tworzenie porów. HD-5 i HD-6 produkowane są w komórkach Panetha jelita cienkiego (27, 28). Obserwuje się wzrost ekspresji tych defensyn w śluzówce jelita grubego podczas stanów zapalnych tego narządu (27).

Rola polimorfizmu genu *NOD2* w patogenezie choroby Leśniowskiego-Crohna

W 1996 r. Hugot i wsp. zmapowali *locus* genu związanego z ch. L-C w 16 chromosomie ludzkim. Pięć lat później, równoległe Hugot i wsp. (21), Ogura i wsp. (22) oraz Hampe i wsp. (23) sklonowali gen (nazwany *NOD2*), znajdujący się we wspomnianym *locus*, i określili budowę powstającego na jego bazie białka. Okazało się, że w obrębie wspomnianego genu dochodzi do wielu mutacji, z których część może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia u ich nosicieli stanu zapalnego jelita (21-23).

Identyfikacja podstawowego genu związanego z ch. L-C pozwoliła na zbadanie jego polimorfizmu i identyfikację alleli związanych ze zwiększoną podatnością na tę dolegliwość. Zespół Hugot'a przeprowadził dokładną analizę genu *CARD15* u 612 pacjentów wywodzących się z tzw. rasy kaukaskiej (mieszkańców Belgii, Danii, Francji, Hiszpanii, Irlandii, Niemiec, Szwecji i Włoch) (29). Spośród 67 odnalezionych różnic w sekwencji genu, trzy: R702W, G908R i 1007fs okazały się być czynnikami niezależnie związanymi z występowaniem ch. L-C.

Obecnie w bazie danych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) znajduje się 125 różnych SNP, występujących w genie *NOD2*. Dla kilkunastu z nich został wykazany związek z chorobami o podłożu genetycznym, takimi jak: ch. L-C, syndrom Blau'a, czy młodzieńcza sarkoidoza (21-23), natomiast trzy wiążą się szczególnie z podwyższonym ryzykiem rozwoju ch. L-C. SNP8 (R702W), jest zlokalizowany pomiędzy domeną NOD a pierwszą sekwencją LRR. SNP12 (G908R) oraz SNP13 (1007fs) umiejscowione są odpowiednio w obrębie szóstej i dziesiątej sekwencji LRR. Jeśli któraś z tych mutacji występuje w obu allelach genu (homozygotyczność) lub występują różne mutacje w obrębie jednego lub obu alleli (heterozygotyczność złożona), ryzyko ch. L-C wzrasta ok. 40-krotnie. Posiadanie pojedynczej mutacji w jednym allelu (heterozygotyczność) wiąże się od 2- do 4-krotnie większym ryzykiem zachorowania (21, 25).

Zaobserwowano także częstsze występowanie polimorfizmu P268S (SNP5) u chorych na ch. L-C, gdzie reszta cytozyny w pozycji 802 została zastąpiona tyminą. Jest to jeden z najczęściej występujących polimorfizmów jednonukleotydowych omawianego genu. Jego częstość w populacji europejskiej wynosi ok. 30%, natomiast u cierpiących na ch. L-C pacjentów z Belgii, Danii, Francji, Hiszpanii, Irlandii, Niemiec, Szwecji i Włoch dotyczy 41% przypadków (29). W polskiej populacji polimorfizm P268S w genie *NOD2* znaleziono u 49,5% badanych chorych (30). Ponadto jego obecność w obu allelach genu wiąże się z wcześniejszym wystąpieniem objawów choroby oraz większym prawdopodobieństwem pojawienia się dolegliwości spoza układu pokarmowego – zmian stawowych, zapalenia tęczy i skóry oraz rumienia guzowatego. Wszyscy badani chorzy, u których stwierdzono mutację 1007fs (14,9%), byli także nosicielami polimorfizmu P268S (30).

Występowanie mutacji w genie *NOD2* może wpływać na fenotyp ch. L-C. Radford-Smith i Pandeya (31) dokonali analizy piętnastu przeprowadzonych do tej pory badań nad istnieniem zależności pomiędzy występowaniem tych mutacji, a fenotypem choroby. Wykazali oni, że u pacjentów posiadających zmutowany *NOD2*, częstsza jest „penetrująca” forma ch. L-C. Ponadto zauważono zależność pomiędzy występowaniem niedrożności jelit, a jelitową, bądź jelitowo-okrężniczą lokalizacją choroby, które to obserwacje sugerują istnienie innych ważnych czynników patogenetycznych poza mutacjami w *NOD2* (31).

Pojawiły się także doniesienia o wpływie poszczególnych związanych z ch. L-C wariantów *NOD2* na lokalizację ch. L-C. Występowanie mutacji 1007fs (szczególnie w obu allelach genu) wiązało się w badanej grupie z żołądkowo-dwunastniczym umiejscowieniem choroby. Dodatkowo homozygotyczność 1007fs predysponowała do zachorowania w młodszym wieku (32).

Przypuszcza się, że mamy również do czynienia ze zróżnicowanym populacyjnie oddziaływaniem mutacji w *NOD2* na fenotyp ch. L-C. Karban i wsp. (33, 34) wykazali, że występowanie mutacji w omawianym genie nie ma znaczącego wpływu na zachorowalność na ch. L-C u mieszkańców Izraela pochodzenia arabskiego. W przypadku pacjentów z ch. L-C pochodzenia żydowskiego, obserwowano natomiast zwiększony odsetek nosicieli tych mutacji, szczególnie wśród Żydów aszkenazyjskich. Nie znaleziono natomiast różnic w fenotypie choroby pomiędzy badanymi populacjami o różnej częstości występowania polimorfizmu *NOD2*, co sugeruje brak wpływu genotypu *NOD2* na objawy kliniczne choroby. W populacji belgijskiej Louis i wsp. (35) nie stwierdzili natomiast związku pomiędzy wariantami omawianego genu, a „penetrującą” formą choroby, ani jej wczesnym rozwojem.

Badania przeprowadzone w Europie, Ameryce Północnej i Australii wykazały także istnienie geograficznego zróżnicowania częstości występowania wariantów *NOD2* związanych z ch. L-C (36). Najmniejszy ich odsetek zanotowano w Finlandii i Australii, natomiast największy w Belgii i Kanadzie, przy czym odsetek zachorowań na ch. L-C jest w Belgii i Australii podobny. Obserwuje się także różnice w częstotliwości występowania poszczególnych alleli *NOD2* związanych z ch. L-C w różnych populacjach. Wśród Żydów aszkenazyjskich allel 908R występuje częściej niż u innych przedstawicieli rasy Kaukaskiej, gdzie wykrywany jest on sporadycznie (36).

W Europie liczba przypadków ch. L-C tworzy obecnie gradient malejący z północy na południe. Badania genetyczne nie potwierdziły jednak istnienia podobnego gradientu w częstości występowania polimorfizmu *NOD2*. Zaobserwowano natomiast różnice w częstości występowania poszczególnych alleli tego genu pomiędzy populacjami krajów europejskich, powstałe prawdopodobnie w rezultacie lokalnych efektów założyciela (36). Allele *NOD2* związane z podatnością na ch. L-C obecne są u mniejszego odsetka badanych Szkotów, Irlandczyków i Skandynawów, w porównaniu do mieszkańców Anglii, Ameryki Północnej oraz centralnej Europy. W przypadku Finlandii mamy do czynienia z relatywnie dużą ilością przypadków ch. L-C i jednocześnie stosunkowo niską częstością występowania związanych z podatnością na tę chorobę alleli *NOD2*. Implikuje to istnienie innych *loci* związanych z predyspozycją do ch. L-C lub udział czynników środowiskowych.

Wydaje się, że udział mutacji R702W, G908R i 1007fs w patogenezie ch. L-C dotyczy głównie przedstawicieli rasy białej. Analiza genu *NOD2* przeprowadzona w grupie 95 osób rasy białej, 95 rdzennych Ghanijczyków oraz 53 Azjatów (tab. I) wykazała, że mutacje w tym genie prawie wyłącznie występują u przedstawicieli rasy białej (37). O braku zależności pomiędzy obecnością mutacji w genie *NOD2* a ch. L-C u przedstawicieli rasy żółtej świadczą również wyniki Inoue i wsp. (38). Badacze ci u pacjentów pochodzenia azjatyckiego cierpiących na

TABELA I: Częstość występowania mutacji R702W, G908R i 1007fs w genie *NOD2* u pacjentów z trzech grup etnicznych: europejskiej (Amerykanów rasy kaukaskiej), afrykańskiej (mieszkańców Ghany) oraz azjatyckiej (Chińczyków). Na podstawie (37)

TABLE I: The frequency of R702W, G908R and 1007fs mutation occurrence in *NOD2* gene in patients of three ethnical groups: European (American Caucasian), African (Ghanaian), and Asian (Chinese). Based on (37)

Mutacja Mutation	Częstość występowania <i>NOD2</i> [%] <i>NOD2</i> variants frequency [%]		
	Europejczycy European	Afrykanie African	Azjaci Asian
R702W	2	0	0
G908R	3	1	0
1007fs	3	0	0

ch. L-C, z *colitis ulcerosa* oraz w grupie kontrolnej nie znaleźli żadnej z trzech wyżej wymienionych mutacji *NOD2*. Także kolejne badania populacji wschodnioazjatyckich (japońskiej, koreańskiej oraz chińskiej Han), wykazały nieobecność alleli *NOD2* związanych z ch. L-C u Europejczyków (39).

Możliwe wyjaśnienie tych różnic międzyrasowych podał Hugot (40). Początków trzech charakterystycznych dla rasy białej mutacji w genie *NOD2* (R702W, G908R i 1007fs) doszukał się on w średniowiecznej Europie, systematycznie pustoszonej przez epidemie dżumy, choroby wywołanej przez pałeczkę *Yersinia pestis*. Hugot uważa, że podczas powtarzających się epidemii, mutacje te dawały swoim nosicielom przewagę, powodując występowanie silniejszej reakcji immunologicznej na obecność *Yersinia* w organizmie (40).

Praca powstała podczas realizacji grantu pomostowego (552 CM/B) Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Piśmiennictwo

- Head K., Jurenka J.S.: *Inflammatory bowel disease. Part II: Crohn's disease-pathophysiology and conventional and alternative treatment options.* *Altern. Med. Rev.*, 2004, 9, 360-401.
- Boudeau J., Glasser A.L., Masseret E., Joly B., Darfeuille-Michaud A.: *Invasive ability of an Escherichia coli strain isolated from the ileal mucosa of a patient with Crohn's disease.* *Infect. Immun.*, 1999, 67, 4499-4509.
- Darfeuille-Michaud A., Neut C., Barnich N., Lederman E., Di Martino P., Desreumaux P., Gombiez L., Joly B., Cortot A., Colombel J.F.: *Presence of adherent Escherichia coli strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease.* *Gastroenterology*, 1998, 115, 1405-1413.
- Darfeuille-Michaud A., Boudeau J., Bulois P., Neut C., Glasser A.L., Barnich N., Bringer M.A., Swidsinski A., Beaugerie L., Colombel J.F.: *High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease.* *Gastroenterology*, 2004, 127, 412-421.
- Cartun R.W., Van Kruiningen H.J., Pedersen C.A., Berman M.M.: *An immunocytochemical search for infectious agents in Crohn's disease.* *Mod. Pathol.*, 1993, 6, 212-219.
- Chen W., Li D., Paulus B., Wilson I., Chadwick V.S.: *Detection of Listeria monocytogenes by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls.* *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2000, 15, 1145-1150.
- Sartor R.B.: *Enteric microflora in IBD: pathogens or commensals?* *Inflamm. Bowel Dis.*, 1997, 3, 230-235.
- Hollander D., Vadheim C.M., Brettholz E., Petersen G.M., Delahunty T., Rotter J.I.: *Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor.* *Ann. Intern. Med.*, 1986, 105, 883-885.
- Borody T.J., Leis S., Warren E.F., Surace R.: *Treatment of severe Crohn's disease using antimicrobial triple therapy - approaching a cure?* *Dig. Liver Dis.*, 2002, 34, 29-38.
- MacPherson A., Khoo U.Y., Forgacs I., Philpott-Howard J., Bjarnason I.: *Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria.* *Gut*, 1996, 38, 365-375.
- MacDonald T.T., Murch S.H.: *Etiology and pathogenesis of chronic inflammatory bowel disease.* *Baillieres Clin. Gastroenterol.*, 1994, 8, 1-34.

- Dohi T., Fujihashi K., Kiyono H., Elson C.O., McGhee J.R.: *Mice deficient in Th1- and Th2-type cytokine develop distinct forms of hapten-induced colitis.* *Gastroenterology*, 2000, 119, 724-733.
- Rutgeerts P., Geboes K.: *Understanding inflammatory bowel disease - the clinician's perspective.* *Eur. J. Surg. Suppl.*, 2001, 586, 66-72.
- Desreumaux P., Brandt E., Gambiez L., Emilie D., Geboes K., Klein O., Ectors N., Cortot A., Capron M., Colombel J.F.: *Distinct cytokine patterns in early and chronic ileal lesions of Crohn's disease.* *Gastroenterology*, 1997, 113, 118-126.
- Neurath M.F., Weigmann B., Finotto S., Glickman J., Nieuwenhuis E., Iijima H., Mizoguchi A., Mizoguchi E., Mudter J., Galle P.R., Bhan A., Autschbach F., Sullivan B.M., Szabo S.J., Glimcher L.H., Blumberg R.S.: *The transcription factor T-bet regulates mucosal T cell activation in experimental colitis and Crohn's disease.* *J. Exp. Med.*, 2002, 195, 1129-1143.
- Brees E.J., Michie C.A., Nicholls S.W., Murch S.H., Williams C.B., Domizio P., Walker-Smith J.A., MacDonald T.T.: *Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease.* *Gastroenterology*, 1994, 106, 1455-1466.
- Collins S.M.: *Stress and the gastrointestinal tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance.* *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2001, 280, G315-G318.
- Cogswell P.C., Kashatus D.F., Keifer J.A., Guttridge D.C., Reuther J.Y., Bristow C., Roy S., Nicholson D.W., Baldwin A.S. Jr.: *NF-kappa B and I kappa B alpha are found in the mitochondria. Evidence for regulation of mitochondrial gene expression by NF-kappa B.* *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 2963-2968.
- Peltekova V.D., Wintle R.F., Rubin L.A., Amos C.I., Huang Q.: *Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease.* *Nat. Genet.*, 2004, 36, 471-475.
- Costello C.M., Mah N., Hasler R., Rosenstiel P., Waetzig G.H., Hahn A., Lu T., Gurbuz Y., Nikolaus S., Albrecht M., Hampe J., Lucius R., Kloppel G., Eickhoff H., Lehrach H., Lengauer T., Schreiber S.: *Dissection of the inflammatory bowel disease transcriptome using genome-wide cDNA microarrays.* *PLoS Med.*, 2005, 2, 199.
- Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H., Lesage S., Cezard J.P.: *Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.* *Nature*, 2001, 411, 599-603.
- Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N., Nicolae D.L., Chen F.F., Ramos R., Britton H., Moran T., Karaliuskas R., Duerr R.H., Achkar J.P., Brant S.R., Bayless T.M., Kirschner B.S., Hanauer S.B., Nunez G., Cho J.H.: *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease.* *Nature*, 2001, 411, 603-606.
- Hampe J., Cuthbert A., Croucher P.J., Mirza M.M., Mascheretti S., Fisher S., Frenzel H., King K., Hasselmeier A., MacPherson A.J., Bridger S., van Deventer S., Forbes A., Nikolaus S., Lennard-Jones J.E., Foelsch U.R., Krawczak M., Lewis C., Schreiber S., Mathew C.G.: *Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations.* *Lancet*, 2001, 357, 1925-1928.
- Sońdka Z., Tretyń A., Szeliga J., Jackowski M.: *Udział białek zawierających powtórzenia bogate w leucynę (LRR) w molekularnych mechanizmach odporności wrodzonej roślin i zwierząt.* *Post. Biol. Kom.*, 2006, 33, 635-655.
- Inohara N., Nunez G.: *NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis.* *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, 3, 371-382.
- 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., Felleman K., Stange E.F.: *NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression.* *Gut*, 2004, 53, 1658-1664.
- Lala S., Ogura Y., Osborne C., Hor S.Y., Bromfield A., Davies S., Ogunbiyi O., Nunez G., Keshav S.: *Crohn's disease and NOD2 gene: a role for Paneth cells.* *Gastroenterology*, 2003, 125, 47-57.
- Ayabe T., Ashida T., Kohgo Y., Kono T.: *The role of Paneth cells and their antimicrobial peptides in innate host defence.* *Trends Microbiol.*, 2004, 12, 394-398.
- Lesage S., Zouali H., Cezard J.P., Colombel J.F., Belaiche J., Almer S., Tysk C., O'Morain C., Gassull M., Binder V., Finkel Y., Modigliani R., Gower-Rousseau C., Macry J., Merlin F., Chamaillard M., Jannot A.S., Thomas G., Hugot J.P.: *CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease.* *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, 70, 845-857.
- Dobrowolska-Zachwieja A., Kaczmarek M., Hoppe-Gołębiewska J., Kalak R., Słomski R., Linke K.: *Wpływ wariantu mutacji NOD2/CARD15 na występowanie objawów spoza przewodu pokarmowego u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w populacji polskiej.* *Now. Lek.*, 2004, 73, 337-348.
- Radford-Smith G., Pandeya N.: *Associations between NOD2/CARD15 genotype and phenotype in Crohn's disease - Are we there yet?* *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 7097-7103.

32. Mardini H.E., Gregory K.J., Nasser M., Selby L., Arsenescu R., Winter T.A., de Villiers W.J.: *Gastrointestinal Crohn's disease is associated with NOD2/CARD15 gene polymorphisms, particularly L1007P homozygosity*. Dig. Dis. Sci., 2005, 50, 2316-2322.
33. Karban A., Atia O., Leitersdorf E., Shahbari A., Sbeit W., Ackerman Z., Mualem R., Levine A., Neshet S., Safadi R., Eliakim R.: *The relation between NOD2/CARD15 mutations and the prevalence and phenotypic heterogeneity of Crohn's disease: lessons from the Israeli Arab Crohn's disease cohort*. Dig. Dis. Sci., 2005, 50, 1692-1697.
34. Karban A., Waterman M., Panhuysen C.I., Pollak R.D., Neshet S., Datta L., Weiss B., Suissa A., Shamir R., Brant S.R., Eliakim R.: *NOD2/CARD15 genotype and phenotype differences between Ashkenazi and Sephardic Jews with Crohn's disease*. Am. J. Gastroenterol., 2004, 99, 1134-1140.
35. Louis E., Michel V., Hugot J.P., Reenaers C., Fontaine F., Delforge M., El Yafi F., Colombel J.F., Belaiche J.: *Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype*. Gut, 2003, 52, 552-557.
36. Cavanaugh J.: *NOD2: ethnic and geographic differences*. World J. Gastroenterol., 2006, 12, 3673-3677.
37. Marsh S., McLeod H.L.: *Crohn's disease: ethnic variation in CARD15 genotypes*. Gut, 2003, 52, 770.
38. Inoue N., Tamura K., Kinouchi Y., Fukuda Y., Takahashi S., Ogura Y., Inohara N., Nunez G., Kishi Y., Koike Y., Shimosegawa T., Shimoyama T., Hibi T.: *Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease*. Gastroenterology, 2002, 123, 86-91.
39. Hugot J.P., Alberti C., Berrebi D., Bingen E., Cezard J.P.: *Crohn's disease: the cold chain hypothesis*. Lancet, 2003, 362, 2012-2015.
40. Hugot J.P.: *CARD15/NOD2 mutations in Crohn's disease*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 2006, 1072, 9-18.

Praca wpłynęła do Redakcji: 2006-07-20. Zaakceptowano do druku: 2007-02-08.

Konflikt interesów: nie zgłoszono