

**AZ 5Q31 KROMOSZÓMA LOCUS IBD5
RÉGIÓJÁNAK SZEREPE COLITIS ULCEROSA
ÉS CROHN-BETEGSÉG KIALAKULÁSÁBAN
MAGYAR POPULÁCIÓS MINTÁKBAN**

Dr. Lakner Lilla

**Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar,
Orvosi Genetikai Intézet**

Témavezető: prof. Dr. Melegh Béla

2009.

Tartalomjegyzék

| | |
|---|----|
| 1. Bevezetés | 4 |
| 1.1. Történeti áttekintés | 4 |
| 1.2. Epidemiológiai adatok | 5 |
| 1.3. Klinikai megjelenési formák | 6 |
| 1.4. Diagnózis, differenciáldiagnózis | 7 |
| 1.5. Etiológiai tényezők | 13 |
| 1.5.1. Környezeti faktorok | 13 |
| 1.5.2. Immunológiai faktorok | 13 |
| 1.5.3. Genetikai faktorok | 15 |
| 2. A vizsgálat célkitűzései | 19 |
| 3. Betegek és módszerek | 21 |
| 3.1. Genetikai adatbázis | 21 |
| 3.2. Betegek | 21 |
| 3.3. Klinikai vizsgálatok | 22 |
| 3.4. Molekuláris biológiai módszerek | 22 |
| 3.5. Statisztikai módszerek | 24 |
| 4. Eredmények | 25 |
| 5. Megbeszélés | 30 |
| 6. Eredmények összefoglalása | 34 |
| 7. Közlemények | 35 |
| 7.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények | 35 |
| 7.2. Egyéb közlemények | 36 |
| 7.3. Idézhető abstractok jegyzéke | 39 |
| 8. Irodalomjegyzék | 44 |
| 9. Köszönetnyilvánítás | 65 |

Rövidítések jegyzéke

| | |
|---------|--|
| 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 | Gyulladásos bélbetegségek összefoglaló neve |
| IL23R | Interleukin 23 receptor |
| MDR1 | Multidrug resistance gene 1 |
| LD | Linkage disequilibrium |
| NOD2 | Nukleotide-binding oligomerization domain |
| OCTN | Organic cation transporter |
| PCR | Polimeráz láncreakció |
| RFLP | Restrikciós fragment hosszúság polimorfizmus |
| SNP | Egy pontos nukleotid polimorfizmus |
| SLC22A4 | Solute carrier family 22, member 4 |
| SLC22A5 | Solute carrier family 22, member 5 |
| CU | Colitis ulcerosa |

1. Bevezetés

1.1. Történeti áttekintés

Az idiopathiás krónikus gyulladásoos bélbetegség két fő formája a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség⁸⁷. A betegség első leírása Morgagnitól 1769-ből származik, aki egy 34 éves betegnél post mortem írt le terminalis ileitist, valamint ulceratív colitist a mesenterialis nyirokcsomók megnagyobbodásával. Samuel Wilks 1859-ben egy idiopathiás vastagbélgyulladásban szenvedő beteg esetét ismertette, majd 1875-ben Moxonnal együtt egy súlyos akut ileitis esetét demonstrálta. Az 1800-as években számos szerző írta le a terminalis ileum gyulladásoos szűkületét (Combs és Saunders 1813., J. Ambercombrie 1828., N. Moore 1882.). Moschowitz és Wilensky áttekintő tanulmánya a nemspecifikus intestinalis granulomákról 1923-ban az „American Journal of Medical Sciences” című lapban jelent meg. Crohn, Ginsberg és Oppenheimer 1932-ben a „The Journal of the American Medical Association” folyóiratban 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 különbséget tett a klinikai megjelenés, a gyógyszeres kezelésre adott terápiaiás válasz, valamint a sebészi beavatkozásokat követő progresszió tekintetében⁷³.

1.2. Epidemiológiai adatok

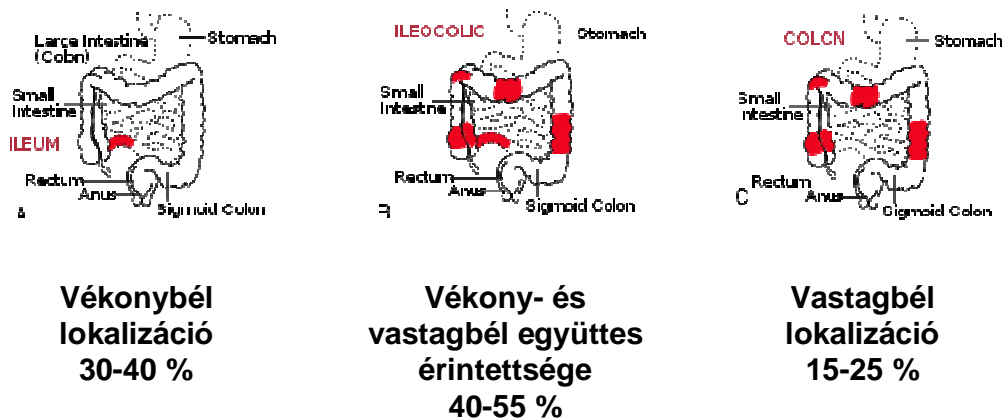
A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa epidemiológiáját áttekintve különbséget találunk az észak-amerikai, skandináv és Nagy-Britanniában élő, valamint a dél-európai, afrikai, ázsiai, dél-amerikai népesség között⁹⁰. Míg az előbbi régiókban magas az előfordulási gyakoriság, az utóbbiakban kevesebb gyulladással járó bélbetegséget találunk. A Crohn-betegség incidenciája 0,1-16/100 000, míg a colitis ulcerosa incidenciája 0,5-24,5/100 000-re tehető. A prevalencia 26-213/100 000, valamint 37-294/100 000. Az életkori csúcs 20-35 év között mutatkozik, azonban egyes területeken egy második csúcsot is észleltek 40-55 év között. Az utóbbi években a magas és alacsony incidenciájú területek közötti arány szűkül, ami talán a „nyugati típusú” életstílus terjedésével, az életmódváltással hozható összefüggésbe^{3,50,119}.

Az etnikai vonatkozásokat figyelembe véve az IBD incidenciája legmagasabb a kaukázusi, azon belül is a zsidó (leginkább az Ashkenazi zsidó) populációban⁸⁰. A legalacsonyabb incidenciájú és prevalenciájú a hispán és az ázsiai népesség³.

Magyarországon – a Veszprém megyei adatokat figyelembe véve – az IBD mindkét megjelenési formájának előfordulási gyakorisága jelentősen nőtt az elmúlt évtizedekben, és a növekedés nagyobb arányú volt a Crohn-betegek csoportjában. A colitis ulcerosa incidenciája hatszorosára (11,01/100 000 lakos), a Crohn-betegeké pedig tizenegyszeresére (4,68/100 000 lakos) nőtt 25 év alatt⁵⁰. Ennek hátterében döntően a megváltozott környezeti tényezők állhatnak, hiszen ilyen rövid idő alatt a genomban nem jöhetnek létre ekkora mértékű változások.

1.3. Klinikai megjelenési formák

Colitis ulcerosa esetén a gyulladás kizárólag a vastagbelet érinti, míg Crohn-betegségben a szájtól az anusig a gyulladás 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 (1. ábra)²⁵. A felső gasztrointesztinális lokalizáció viszonylag ritka³.



1. ábra: A Crohn-betegség lokalizációja

Míg colitis ulcerosa esetén a gyulladás folytonos és csak a nyálkahártyát érinti, addig Crohn-betegségben a folyamat szegmentális és transzmurális¹¹. Az utóbbi kórképre jellemző granuloma képződés szövettanilag az esetek kevesebb, mint 50%-ban mutatható ki. Extraintestinalis manifesztáció - szem, bőr, ízületi szövődmény - Crohn-betegség esetén gyakoribb⁹⁷. Ugyancsak e kórképre jellemző, hogy gyakoribb a fisztulák, valamint a striktúrák kialakulása. A primer sclerotizáló cholangitis az esetek 70%-ában IBD-hez, túlnyomórészt colitis ulcerosához társul. E kórkép a colonmucosa lymphocyták, mint emlékezősejtek enterohepaticus cirkulációja révén akkor is kialakulhat, ha az elsődleges célszerv proctocolectomia során eltávolításra kerül^{26,119}.

A betegség fenotípusát tekintve colitis ulcerosa esetén a Montreali klasszifikáció alapján megkülönböztetünk proctitist, bal oldali colitist, valamint pancolitist. A gyulladás kiterjedése befolyásolhatja a betegség súlyosságát, kimenetelét az adott terápiára való válaszkészséget és a malignus elfajulás kockázatát¹⁰⁰.

A Crohn-betegség tekintetében a betegség felismerésének időpontja, annak lokalizációja, valamint strikturát okozó, penetráló jellege, illetve a műtét szükségessége alapján osztályozzuk a betegséget^{31,64,67}.

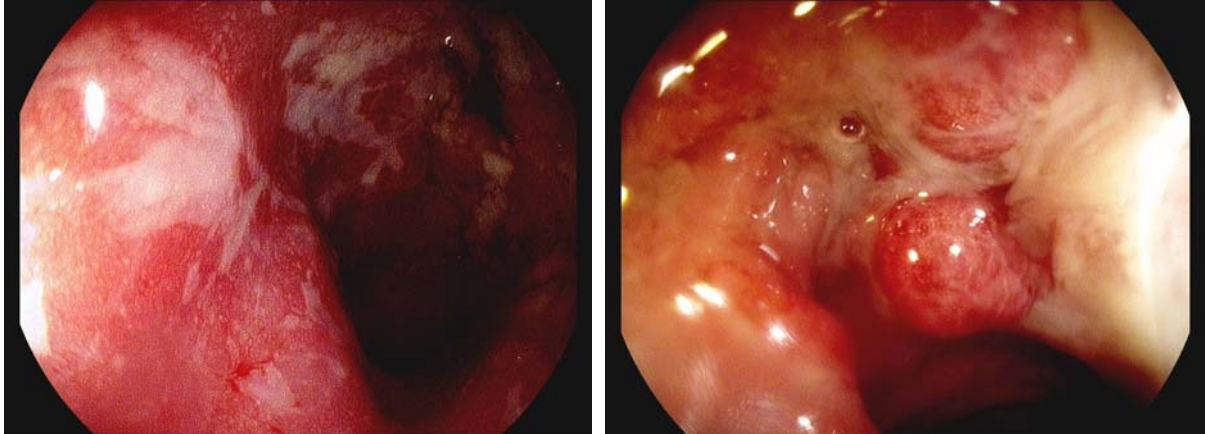
Bár a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség esetében két különböző entitású kórképről van szó, eltérő a betegség lokalizációja, endoscopos és szövettani megjelenése, az esetek mintegy 10%-ában pontos differenciáldiagnózis nem lehetséges, ilyen esetekben „indeterminate colitistről” beszélünk³.

1.4. Diagnózis, differenciáldiagnózis

Colitis ulcerosa esetén a diagnózist a típusos tünetek (gyakori hasmenéses-véres székürítés, éjszakai hasmenés, anaemia, hypovolaemia okozta gyengeség, fáradékonyság, hőemelkedés, láz) ismeretében a betegség endoscopos és szövettani jellegzetességei alapján mondhatjuk ki. A vérzés okozta vashiányos anaemia (csökkent haemoglobin, haematocrit, serum vas szint), akut szakaszban a gyulladásos reakcióval összefüggésben jelentkező fehérvérsejtszám emelkedés, emelkedett CRP szint és süllyedés is támogatják a diagnózist^{74,119}.

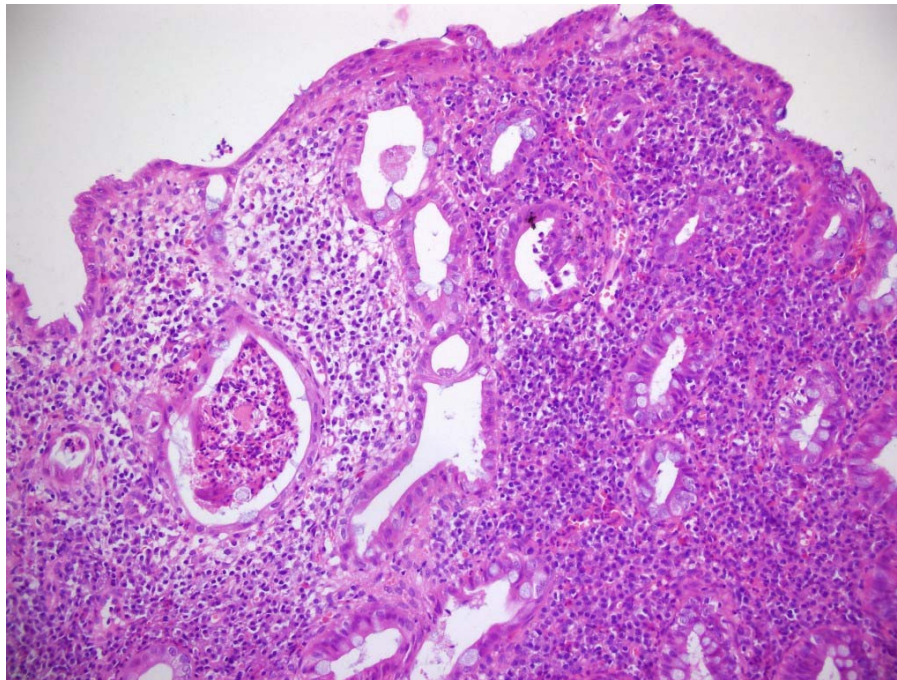
Colonoscopia során a colitis ulcerosa aktív szakában a mucosa érrajzolatának eltűnését, a nyálkahártya oedemáját, granuláltságát, sérülékenységét észleljük. A műszer érintésére vagy spontán vérzések alakulnak ki, mucopurulens exsudatum jelenik meg, többszörös fekélyképződést észlelünk.

A gyulladás folytonos az anusnyílástól kezdődően, és gyakran makroszkóposan hirtelen szűnik meg¹¹ (2.ábra).



2. ábra: Colitis ulcerosa endoscopos képe

A szövettani vizsgálat során a legtipikusabb, de nem specifikus szövettani eltérés a cryptaabscessus jelenléte. A cryptadystorsio, mononuclearis és neutrophil sejtes infiltratio, a kehelysejtek számának csökkenése, a felületes erosiok, fekélyek a diagnózist valószínűsítő eltérések^{3,119} (3.ábra).



3. ábra: Colitis ulcerosa szövettani képe

Colitis ulcerosában a colonoscopos vizsgálat nemcsak az első diagnózis felállításában, hanem a gyulladásos folyamat kiterjedésének megítélésében, valamint a dysplasia szűrésében is fontos szerepet játszik.

A Crohn-betegség jellemző klinikai tünetei közé tartozik a nyákos hasmenés (éjszaka is), colon érintettség esetén manifeszt vérzéssel, a dominálón az ileocecalis régióban jelentkező hasi fájdalom, láz, gyors fogyás, étvágytalanság, fáradtság. Gyakori a perianalis laesiok (fistulanyílások, abscessusok) kialakulása^{31,75}.

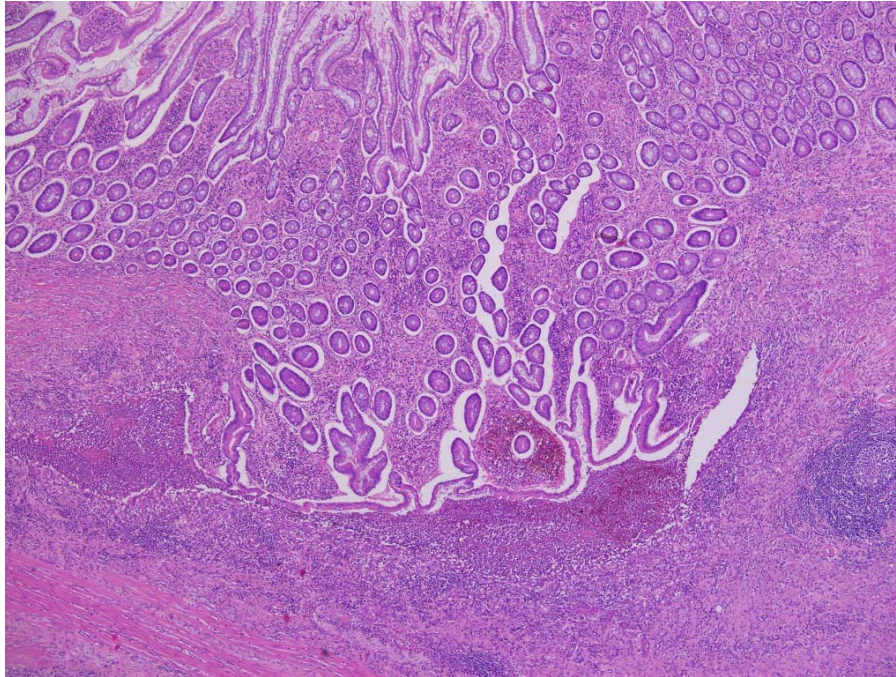
A laboratóriumi leletek között szintén az anaemia, aktív gyulladás esetén a gyulladásos laborparaméterek szérumszintjének emelkedése a jellemző⁷⁵. Steatorrhoea, a serum A-vitamin és karotin szintjének csökkenése, alacsony serum kálium szint másodlagos malabsorptio következtében alakulhat ki^{3,119}.

Az endoscopos képre a segmentalis nyálkahártya elváltozások megjelenése, utcakövezetre emlékeztető nyálkahártyakép, kezdetben hyperaemiás szegélyű aphta, később felületes, majd változó mélységű serpiginosus, hosszanti vagy kerek fekélyek jellemzők. A rectum érintettsége esetén is annak distalis része makroszkóposan gyakran ép. Gyakoriak a szűkületek, stricturák¹¹ (4.ábra).



4. ábra: A Crohn-betegség endoscopos képe

A szövettanilag típusos sarcoid laesio epitheloid sejtes el nem szarusodó granulációkkal az esetek kevesebb, mint 50%-ában mutatható ki. Transmurális dyscontinuus gyulladással infiltráció, fekélyek, fissurák, intramuralis abscessusok jellemzik a szövettani képet¹¹⁹ (5.ábra).



5. ábra: Crohn-betegség szövettani képe

Klinikai gyakorlatunkban a diagnózist mind a colitis ulcerosa, mind a Crohn-betegség esetén a klinikai kép, valamint az endoscopos vizsgálat és szövettani lelet alapján állítjuk fel.

A colitis ulcerosa differenciáldiagnosztikájában elsődleges a fertőzőes eredetű kórképek (Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Cytomegalovírus, herpesvírus, HIV, Chlamydia, amoebiasis stb.) kizárása⁷⁵. Gyógyszer indukálta colitis laxansok (elsősorban senna), nem steroid gyulladáscsökkentők, hormonális antikoncepciensek, aranykezelés hatására alakulhat ki. Az ischaemiás colitis a colon sigmoideumban és a flexura lienalis magasságában inkább idősebb korban, míg az irradiatios colitis besugárzást követően alakulhat ki. Diverticulitis esetenként szintén differenciáldiagnosztikai

problémát jelenthet. Az irritabilis bél syndromától való elkülönítést megkönnyíti, hogy az soha nem jár véres székürítéssel és az endoscopos kép normális. Nagyon fontos a colon adenocarcinoma kizárása, melyben colonosopia során vett biopsziás mintavételek segítenek^{3,75,119}.

A Crohn-betegség esetében a differenciáldiagnosztikai szempontból problémás kórképeket részben a lokalizáció határozza meg. Felső gasztrointesztinális lokalizáció esetén a gyomor és nyombél fekélyei, a terminalis ileumot involváló esetben appendicitis, Crohn colitis esetén a vastagbél fent említett megbetegedésein kívül a colitis ulcerosa elkülönítése is szükségessé válhat¹¹⁹. A nem steroid gyulladásgátló gyógyszerek multiplex erosiót és fekélyképződést, valamint többszörös diaphragma-szerű vékonybél vagy colon szűkületet okozhatnak, amit különösen a Crohn-betegség elkülönítő diagnosztikájában kell szem előtt tartani. A diagnózis és a differenciáldiagnózis során figyelemmel kell lennünk a lehetséges szövődményekre is. Aktív IBD-ben hypercoagulabilitas miatt fokozott a thrombembólia kockázat, továbbá D-vitamin hiány, kalciummalabsorptio vagy steroidkezelés következményeként osteoporosis, sulfasalasin kezelés mellett folsavhiány alakulhat ki. Az epesav felszívódás zavara következtében gyakoribb az epekövesség, a malnutritio és a steroid kezelés miatt a steatosis hepatis, methotrexat kezelés esetén a májfibrosis előfordulása, az aminoszalicilátok hypersensitivitási reakcióként cholostasist, akut májgyulladást vagy pancreatitist okozhatnak. Crohn-betegségben fokozott a vesekő (kalciumoxalát kő) képződés veszélye, ureter elzáródás alakulhat ki, ileumresectio után B12 vitamin hiányállapot, anaemia perniciosa fejlődhet ki^{3,97,119}.

Hosszútávon a malignus elfajulás lehetőségével kell számolni. A manifeszt rák megelőzését dysplasia (low grade, high grade) előzi meg, felismerését a virtualis chromoendoscopia és nagy képfelbontású nagyító endoscopok segítségével kijelölt helyekről vett multiplex biopsziák segítik. Klinikai tanulmányok foglalkoztak a gyulladósos bélbetegségben szerepet játszó

genetikai tényezők, valamint a colorectalis rákrizikó kockázat növekedésének kérdésével. Colitis ulcerosában pancolitis esetén a betegség fennállásától számított 10 év, bal oldali colitis esetén 15 év után kell a malignus átalakulás kockázatával számolni^{44,52}. Újabb klinikai tanulmányok foglalkoznak a gyulladással járó bélbetegségben szerepet játszó genetikai tényezők, valamint a colorectalis carcinoma kockázat növekedésének kérdésével¹⁰⁵. Primer sclerotizáló cholangitis társulása esetén e kockázat 2-3-szor nagyobb, mint anélkül, egyúttal fokozott a cholangiocelluláris rák kialakulásának esélye is. A közös genetikai hátteret nem sikerült bizonyítani³⁵. Crohn-betegség esetén a rákrizikó vonatkozásában kevesebb adat áll rendelkezésünkre, de a malignus elfajulás kockázata a gyulladás által érintett bélszakaszokon, főleg a vékonybélben (különös tekintettel a sebészileg kirekesztett bélkacsban) hasonló, mint colitis ulcerosában. A colon carcinoma IBD-ben korábbi életkorban jelentkezik, mint az átlagnépességben^{3,119}.

1.5. Etiológiai tényezők

Mind a colitis ulcerosa, mind a Crohn-betegség multifaktoriális kórképek, melyek kifejlődésében fontos szerepet tulajdonítunk a környezeti tényezőknek, immunológiai és genetikai faktoroknak egyaránt^{99,116}.

1.5.1. Környezeti faktorok

A dohányzás Crohn-betegségben a folyamat elősegítő tényezőjeként szerepel, míg colitis ulcerosa esetén inkább védő hatású^{49,54,66,69}. A dohányzás befolyásolja a celluláris és humorális immunitást, a Th2 sejtek működésére gátló hatású, 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 ki¹⁸. Ez magyarázza, hogy a két betegségben a dohányzás eltérő szerepet játszik.

A nem steroid gyulladáscsökkentők²⁴, valamint az orális fogamzásgátlók⁹³ additív szerepe mindkét betegség kialakulásában elfogadott. Emellett szerepe lehet egyéb környezeti faktoroknak (pl. stressz, étrendi tényezők) is a gyulladásos bélbetegség kialakulásában^{48,96}. Az appendectomia és a gyulladásos bélbetegség kapcsolatát is több szerző tanulmányozta. A gyermekkorban appendicitis miatt végzett appendectomia védő hatásúnak mutatkozott a colitis ulcerosa kialakulásával szemben, míg a Crohn-betegség létrejöttére a beavatkozás nincs kihatással^{4,34}.

1.5.2. Immunológiai tényezők

Egyértelmű bizonyítékok támasztják alá, hogy IBD-ben az immunrendszer aktiválódik^{112,118}. Nem teljesen tisztázott, hogy mi az az antigén, mely ebben a folyamatban szerepet játszik. Az egyik elképzelés az, hogy patogén mikrobák indítják el az immunvédekezést, amely IBD-ben

ineffektívnek mutatkozik²⁷. Bár az enterális infekciók szerepe a kóros immunválasz létrejöttében kézenfekvő elméletnek tűnik³⁶, eddig egyetlen mikroorganizmus oki szerepét sem sikerült bizonyítani. Korábban felvetődött a *Mycobacterium paratuberculosis* kóroki szerepe a Crohn-betegség kiváltásában^{40,58,72}, az ezt vizsgáló tanulmányok azonban nem tudtak elegendő bizonyítékkal szolgálni.

A bélbaktériumokon kívül az étkezéssel kerülhetnek olyan antigének a tápcsatornába, melyek genetikailag fogékony egyéneknél kóros immunválaszt indítanak el³⁰. Ismert, hogy egészségesekben is kimutatható szövettanilag az intestinalis lamina propriaiban egy enyhe fokú krónikus gyulladás, mely feltételezhetően a krónikus lumenális antigén expozíció következtében alakul ki. Akár az étel-, akár a mikrobás antigén ellen azonban a szervezet megfelelő immunválasszal képes védekezni, így klinikai tünetekben manifesztálódó kóros bélelváltozás nem alakul ki²⁶.

Egyre valószínűbbnek tűnik annak a lehetősége is, hogy nem egy patogén mikroba, hanem a normális bélflóra indíthatja el az immunszabályozás károsodása esetén azt a gyulladást, aminek a következménye az IBD kialakulása lesz. A gyulladás kialakulásának ilyen útja kimutatható volt egérmodell kísérletekben, olyan kísérleti állatokban, amelyek T-sejt funkciója vagy citokintermelése károsodott volt⁸⁸.

Egy további hipotézis felvetette azt a lehetőséget is, hogy a szervezetben egy kóros immunválasz alakul ki valamelyik lumenális (étrendi vagy mikrobás) fehérjével, mint antigénnel szemben, mely hasonló az epithelialis sejt felszíni antigénjéhez, s ennek következtében az immunreakció a nyálkahártyasejteket is károsíthatja⁴⁶. Ez az autoimmun mechanizmus esetleg a colitis ulcerosa pathomechanizmusában játszhatna szerepet.

A rendelkezésre álló adatok alapján összefoglalva azt mondhatjuk, hogy mind colitis ulcerosában, mind Crohn-betegségben a normális immunválasz genetikailag determinált zavara áll fenn a bélben lévő, feltehetőleg

mikrobiológiai eredetű antigénekkal szemben. Gyulladásos bélbetegségben az effektor és a regulátor sejtek egyensúlya felbomlik, melynek következtében a nyálkahártyában lévő T-lymphocyták aktiváltak, a keringésben levő B-sejtek száma pedig fokozott⁷. A regulációs zavar jeleként különböző antitestek jelenhetnek meg, colitis ulcerosában elsősorban perinuclearis antineutrophyl cytoplasmaticus antitest (pANCA), míg Crohn-betegségben inkább az anti-saccharomyces cervisiae antitest (ASCA). A gyulladásos folyamatban cytokinek, epitheloid regeneráló növekedési faktorok, a reaktív oxigén és a nitrogén-monoxid is szerepet játszhatnak. A gyulladás krónikussá válásának fő okozója az apoptózis károsodása lehet³².

1.5.3. Genetikai tényezők

A családvizsgálatok azt mutatják, hogy a családi anamnezisben szereplő gyulladásos bélbetegség az egyik legkifejezettebb rizikófaktor a betegség kialakulása szempontjából. A Crohn-betegek elsőfokú rokonaiban ugyanezen betegség kialakulása 2,2-16,2%-ban, IBD kialakulása 5,2-22,5%-ban, míg colitis ulcerosa esetén ugyanezen betegség 5,7-15,5%-ban, IBD kialakulása 6,6-15,8%-ban várható^{41,94,103}.

A gyulladásos bélbetegségek előidézésében a genetikai tényezők szerepe nagyon fontos, azonban egyik kórkép sem vezethető vissza egyetlen genetikai variánsra. A teljes genomot felölelő vizsgálat („genome wide screening”) és a „linkage map” technika elterjedése az IBD-vel összefüggésbe hozható genom részletek vizsgálatában különösen informatív módszernek bizonyult.

Számos IBD-re hajlamosító locus szerepét tanulmányozták gyulladásos bélbetegség kialakulásában^{2,51,85}. Az eddig ismert IBD locusokat, a gyulladásos bélbetegséggel kapcsolatba hozható kromoszóma részleteket az *1. táblázatban* mutatjuk be.

1. táblázat: A gyulladós bélbetegséggel kapcsolatba hozható kromoszóma részletek

| IBD-locus | Elhelyezkedés | Kapcsolat a gyulladós bélbetegséggel |
|------------------|----------------------|---|
| IBD 1 | 16q 13 | Crohn-betegség |
| IBD 2 | 12q 14 | Colitis ulcerosa |
| IBD 3 | 6p | IBD |
| IBD 4 | 14q 11-12 | Crohn-betegség |
| IBD 5 | 5q 31 | Crohn-betegség |
| IBD 6 | 19p 13 | IBD |
| IBD 7 | 1p 36 | IBD |
| IBD 8 | 16p 12 | Crohn-betegség |
| IBD 9 | 3p 26 | IBD |

Az elsőként felismert NOD2/CARD15 mutáció - melyet IBD1 locusként regisztráltak - szerepe egyértelműen bizonyított, elsősorban Crohn-beteg populációban^{2,47,63,83}.

A NOD2/CARD15 mutáció az IBD-re hajlamosító gének azon csoportjába tartozik, mely elsősorban a bakteriális érzékelésben játszik szerepet. Ezen gén kódolja a monocytákban a muramyl dipetid (MDP), valamint a bakteriális lipopoliszaccharidokat (LPS) érzékelő citoszol receptorban levő NOD2 fehérjét. Lipopoliszaccharidokkal való stimulálás után, mely a leucin rich repeat (LRR) domainhez való kötődés révén jön létre, NF-kB aktiváció provokálja a gyulladós folyamatot. A LRR domain deléciója antigén inger nélkül is kontrollálatlanul fenntartja a gyulladást¹¹².

A 12. kromoszóma hosszú karján azonosított NOD1/CARD4 mutáció - IBD2 locus - a colitis ulcerosa kialakulására mutat hajlamosító szerepet¹¹¹.

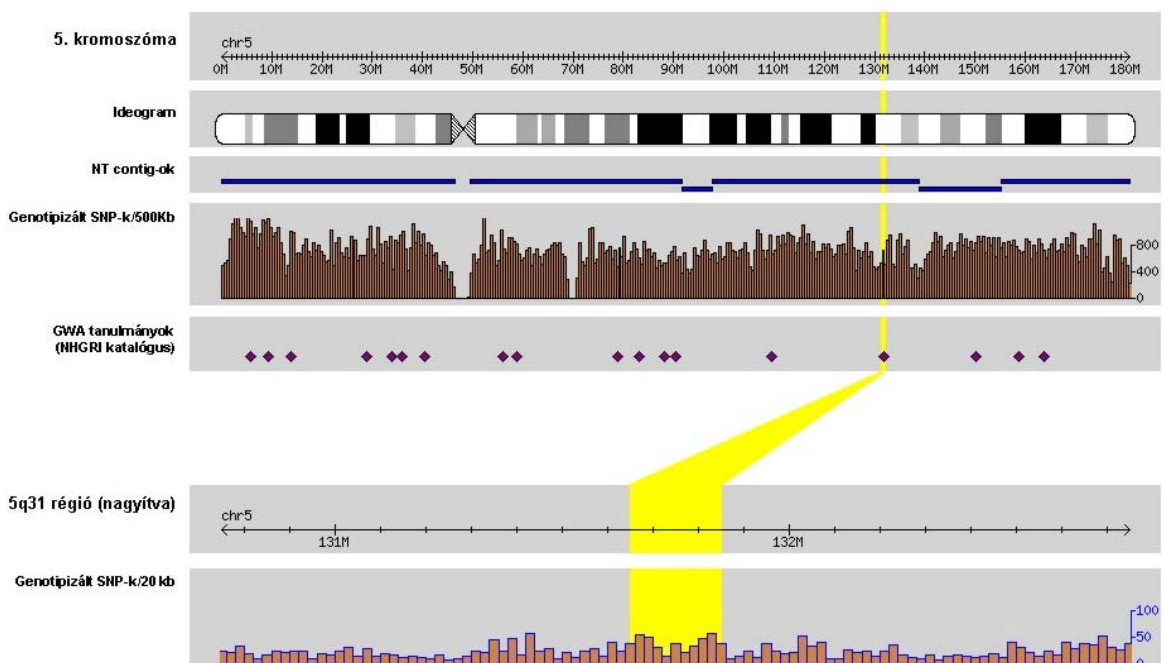
Számos tanulmányban vizsgálták a 6. kromoszóma rövid karján elhelyezkedő HLA (human leukocita antigén) komplex - IBD 3 locus - szerepét gyulladós bélbetegség kialakulásában. A HLA antigének közül colitis ulcerosára a HLA-DR2, DRB1*1502 és DRB1*0103 jelenléte és a DR4 hiánya, míg Crohn-betegségben a HLA-DR2 hiánya jellemző. A DRB*0103 a súlyos

fokú, colectomiát szükségessé tevő colitis ulcerosában az esetek 14-25%-ában kimutatható. Crohn-betegség extraintestinalis manifesztációja esetén gyakori a HLA-2, HLA-DR1 és a DRW5^{103,104}.

A cytokinek közül az IL23R, valamint a tumor necrosis faktor (TNF) bizonyos polimorfizmusai, egyéb nukleotid polimorfizmusok közül az MDR-1 transzportfehérjét kódoló gén polimorfizmusai hozhatók összefüggésbe a gyulladásos bélbetegség kialakulásával^{1,21,39,60,111}.

Az 5q31 kromoszóma IBD5 régiójának szerepét az IBD kialakulásában számos szerző tanulmányozta^{29,76,81,92,102}. Az IBD5 régióban helyezkedik el a karnitin és más organikus kationok kétirányú transzportjáért felelős organikus kation transzporter (OCTN) 1 és 2 gén. Az SLC22A4 variáns allél az organikus kation transzportfunkció fokozódásával jár együtt, míg az SLC22A5 allél esetén a gén promoterének hő-sokk fehérjék által kiváltott aktivációja változik meg.

Az 5Q31 régió elhelyezkedését az 5. kromoszómán a 6. ábrán jelöltük.

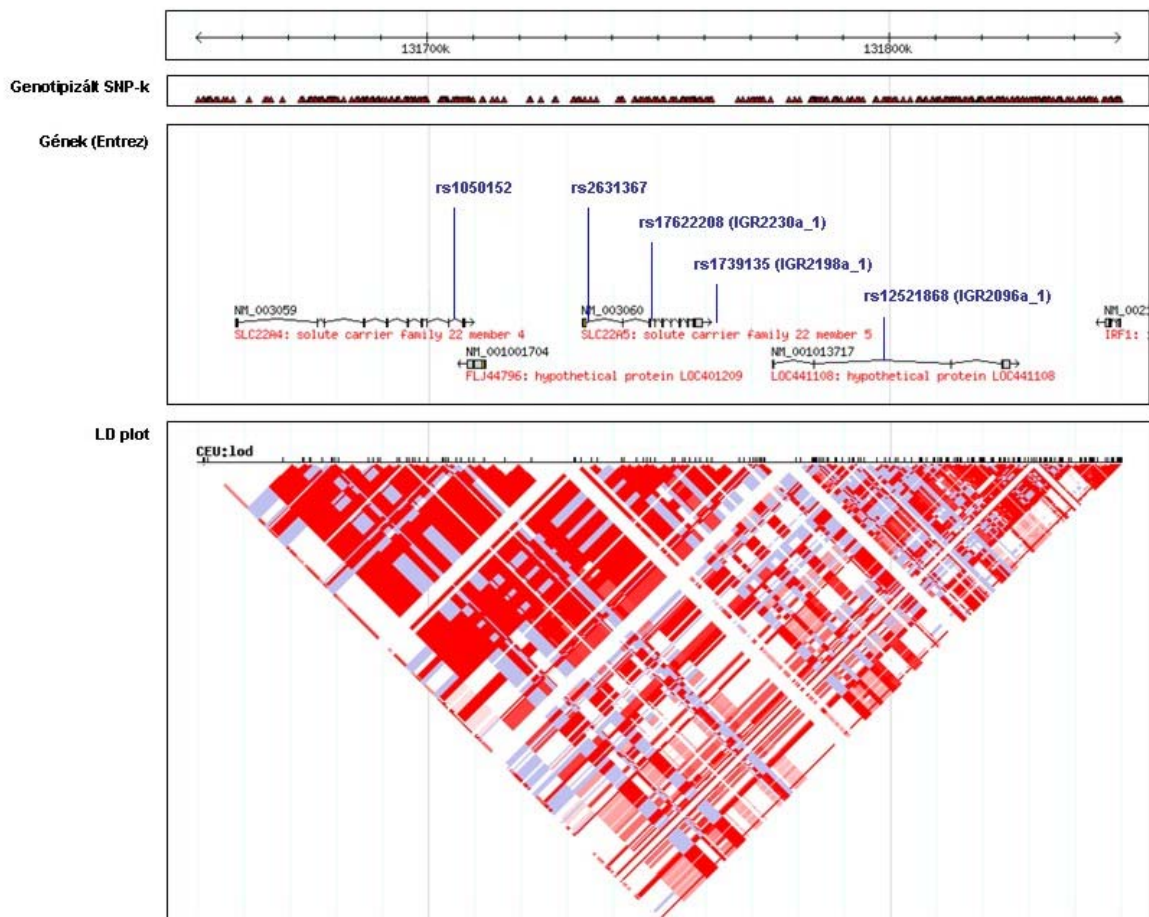


6. ábra: Az 5q31 régió általunk vizsgált (sárgával jelölt) területének elhelyezkedése az 5. kromoszómán (forrás: http://hapmap.org/cgi-perl/gbrowse/hapmap27_B36/ alapján)

Peltekova és munkatársai az 5q31 régióban írták le a TC haplotípust, melyet az SLC22A4 gén C1672T (rs1050152) és az SLC22A5 gén G-207C (rs2631367) polimorfizmusa határoz meg⁸⁶. A munkacsoport igazolta, hogy ezen haplotípus Crohn-betegség kialakulására hajlamosít. Silverberg és munkatársai egy nagyobb populációt vizsgálva az 5q31 régió egyéb funkcionális variánsainak szerepét tanulmányozták¹⁰². Genetikai összefüggést találtak az IBD és az IGR2096a_1 (rs12521868), valamint az IGR2198a_1 (rs11739135) locusok között.

2. A vizsgálat célkitűzései

Munkánk célja az IBD5 régió szerepének vizsgálata colitis ulcerosa és Crohn-betegség esetén magyarországi populációban. Az IGR2096a_1 (rs12521868), IGR2198a_1 (rs11739135), IGR2230a_1 (rs17622208) genetikai variánsok, valamint az SLC22A4 (rs1050152), SLC22A5 (rs2631367) genetikai variánsok IBD-re hajlamosító szerepének tanulmányozását tűztük ki célul. Ezen minor allélek, valamint az SLC22A4 és SLC22A5 genetikai variánsok elhelyezkedését az 5Q31 régióban a 7. ábrán jelöltük.



7. **ábra:** Az IGR2096a_1 (rs12521868), IGR2198a_1 (rs11739135), IGR2230a_1 (rs17622208) variánsok, valamint az SLC22A4 (rs1050152), SLC22A5 (rs2631367) variánsok elhelyezkedése az 5q31 IBD5 régióban (forrás: http://hapmap.org/cgi-perl/gbrowse/hapmap27_B36/ alapján saját szerkesztés). A kapcsoltsági diagram a régió természetes SNP-inek kapcsoltságát mutatja.

Arra kerestünk választ, hogy vajon a magyar népességben az OCTN1, OCTN2 genetikai variáns, illetve a Peltekova és munkatársai által leírt TC haplotípus-e a meghatározó az idiopathiás gyulladósos bélbetegség kialakulásában vagy nagyobb szerepe van a Silverberg és munkatársai által vizsgált egyéb minor alléleknek. Ennek vizsgálata céljából az IGR2096a_1, az IGR2198a_1, valamint az IGR2230a_1 genetikai variánsokat választottuk ki és vizsgáltuk.

3. Betegek és módszer

3.1. Genetikai adatbázis

Vizsgálatunkat magyarországi colitis ulcerosás és Crohn-beteg populáción végeztük, mely gyakorlatilag az egész ország lakosságát reprezentálja. A minták gyűjtésének színhelyei Békéscsaba, Budapest, Miskolc, Pécs, Szombathely, Zalaegerszeg voltak. Genetikai adatbankunk az országos genetikai adatbank részét képezi.

3.2. Betegek

Az IGR2096a_1, IGR2198a_1, SLCA22A4, SLCA22A5 vizsgálatához 217 Crohn-beteg (101 férfi, 116 nő, átlagéletkor $39,5 \pm 1,00$ év), valamint 252 colitis ulcerosás beteg (110 férfi, 142 nő, átlagéletkor: $46,7 \pm 1,04$ év), míg az IGR2230a_1 vizsgálatához 200 Crohn-beteg (97 férfi, 103 nő, átlagéletkor $39,4 \pm 1,05$ év), valamint 246 colitis ulcerosás beteg (108 férfi, 138 nő, átlagéletkor $44,0 \pm 1,05$ év) mintáját dolgoztuk fel. A Crohn-betegek és colitis ulcerosások típusos klinikai tünetekkel rendelkeztek, a diagnózis minden esetben a klinikai kép, endoscopos és szövettani vizsgálat alapján történt.

Kontrollként 290 klinikailag egészséges egyén (159 férfi, 131 nő, átlagéletkor $40,0 \pm 0,79$ év), az IGR2230a_1 vizsgálata esetén 187 egyén (106 férfi, 81 nő, átlagéletkor $37,7 \pm 0,783$ év) szolgált. A vizsgálat alanyai minden esetben írásban beleegyeztek a genetikai vizsgálatba. A vizsgálat etikai bizottsági engedély birtokában (ETT TUKEB) és az 1964-es Helsinkii deklaráció alapelveinek megfelelően történt.

3.3. Klinikai vizsgálatok

A betegbevonás helyszínén a megelőzőleg szövettani mintavétellel egybekötött colonosopia során igazolt colitis ulcerosás, illetve ileo-colonosopia, vékonybél röntgen vizsgálattal igazolt Crohn-betegtől vérvétel történt EDTA-val alvadásgátolt csőbe. Ezen minták fagyasztásra kerültek, majd szárazjég között a feldolgozás helyszínére szállítottuk.

3.4. Molekuláris biológiai módszerek

A DNS izolálást EDTA-val alvadásgátolt vérmintákból végeztük kisózásos 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 szekvenáló készüléken.

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'-GCCGCTCTGCCTGCCAGC-3',

a reverse primer:

5'-GGTCGCTATCAGGAACACGGAGGA-3';

***SLC22A4* gén *rs1050152* variánsa** esetén a forward primer:

5'-AGAGAGTCCTCCTATCTGATTG-3',

a reverse primer:

5'-TCCTAGCTATTCTTCCATGC-3';

IGR2230a_1* *rs1762208 esetén a forward primer:

5'-CAGAAGAATGCCCTTGATGTG-3',

a reverse primer:

5'-TCAGAAGCTGTCCATCCCAC-3'.

A DNS amplifikáció során a következő termoparamétereket alkalmaztuk: elődenaturáció 95°C-on 2 perc, 35 ismétlődő ciklus, melynek 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*, *IGR2230a_1* *rs1762208* mutációk esetén a felsokszorozott DNS-szakaszok emésztése a következő allél-specifikus restrikciós endonukleázokkal történt: *TruII* (*IGR2096a_1*), *HinIII* (*IGR2198a_1*) és *HpaII* (*SLC22A5*), *Ddel* (*IGR2230a_1*). Minden amplifikátum tartalmazott egy obligát hasítóhelyet is, mely 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 202 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. Az IGR 2230a_1 polimorfizmus vizsgálata során G allél esetén 122, 128 és 188 bp hosszúságú szakaszok keletkeztek, míg A allél esetén 128 és 310 bp-os fragmentumokat mértünk.

A hasítási termékek elkülönítése gélelektroforézissel, etidium-bromidos festéssel és UV megvilágítással történt.

3.5. Statisztikai módszerek

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

A genetikai kapcsoltság vizsgálatához Haploview 4.1 programot használtunk.

4. Eredmények

Munkacsoportunk vizsgálta az IBD5 régióban elhelyezkedő OCTN1 és OCTN2 kation transzporterek, valamint a Peltekova és munkatársai által hajlamosító tényezőként leírt TC haplotípus szerepét Crohn-betegség, valamint colitis ulcerosa kialakulásában. Emellett felmerült az IBD5 régióban elhelyezkedő további variánsok hajlamosító szerepe, melyek közül vizsgáltuk az IGR2198a_1, IGR2096a_1, valamint az IGR2230a_1 szerepét.

Az IGR2096a_1 T allél frekvenciája (47,2%), valamint az IGR2198a_1 C allél frekvenciája (45,9%) Crohn-betegség esetén szignifikánsan magasabb volt a kontrollokéhoz (38,2%, 37,7%) képest. Ugyancsak gyakoribb volt e két allél colitis ulcerosa (41,8%, 42,0%) esetén, szignifikáns különbséget kimutatni azonban nem tudtunk.

Az IGR2096a_1 variáns genotípus és allélfrekvencia szerinti megoszlásait Crohn-beteg és colitis ulcerosás populációban a 2. táblázatban, míg az IGR2198a_1 variáns esetén a 3. táblázatban foglaltuk össze.

2. táblázat: Az IGR 2096a_1 variáns genotípus és allélfrekvencia megoszlása Crohn-betegekben, colitis ulcerosás betegcsoportban és kontrollokban

| IGR 2096_1 genotípus | Crohn-betegség (n=217) | Colitis ulcerosás betegek (n=252) | Kontrollok (n=290) |
|-----------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------------|
| GG | 61 (28,1%) | 83 (32,9%) | 115 (39,7%) |
| GT | 107 (49,3%) | 128 (50,8%) | 128 (44,1%) |
| TT | 49 (22,6%) | 41 (16,3%) | 47 (16,2%) |
| T allél frekvencia | 47,2% * | 41,8% | 38,2% |

* $p < 0,05$ vs. kontroll

3. táblázat: Az IGR 2198a_1 variáns genotípus és allélfrekvencia megoszlása Crohn-betegekben, colitis ulcerosás betegcsoportban és kontrollokban

| IGR 2198_1 genotípus | Crohn-betegség (n=217) | Colitis ulcerosás betegek (n=252) | Kontrollok (n=290) |
|----------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| GG | 59 (27,2%) | 84 (33,3%) | 114 (39,3%) |
| GC | 117 (53,9%) | 125 (49,6%) | 133 (45,9%) |
| CC | 41 (18,9%) | 43 (17,1%) | 43 (14,8%) |
| C allél frekvencia | 45,9 % * | 42,0% | 37,7% |

* p < 0,05 vs. kontroll

Az IGR2230a_1 A allél frekvenciája mind Crohn-betegség (48,5%), mind colitis ulcerosa (47,1%) esetén magasabbnak bizonyult a kontroll populációhoz (44,6%) képest, szignifikáns eltérés azonban nem volt (4. táblázat).

4. táblázat: Az IGR 2230a_1 variáns genotípus és allélfrekvencia megoszlása Crohn-betegekben, colitis ulcerosás betegcsoportban és kontrollokban

| IGR 2230_1 genotípus | Crohn-betegség (n=200) | Colitis ulcerosás betegek (n=246) | Kontrollok (n=187) |
|----------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| GG | 47 (23,5%) | 70 (28,4%) | 59 (31,6%) |
| AG | 112 (56,0%) | 120 (48,8%) | 89 (47,6%) |
| AA | 41 (20,5%) | 56 (22,8%) | 39 (20,8%) |
| A allél frekvencia | 48,5% | 47,1% | 44,6% |

Az SLCA22A4 T allél (Crohn-betegségben 45,4%, colitis ulcerosában 45,4%), valamint az SLCA22A5 C allél gyakoriságát (Crohn-betegségben 49,7%, colitis ulcerosában 47,4%) vizsgálva egyik esetben sem találtunk szignifikáns eltérést a kontrollokéhoz (39,3%, 46,0%) képest.

Az SLCA22A4 variáns genotípus és allélfrekvencia megoszlását Crohn-betegekben és colitis ulcerosás betegekben az 5. táblázatban, míg az SLC22A5 variáns esetén az 6. táblázatban foglaltuk össze.

5. táblázat: Az SLC22A4 variáns genotípus és allélfrekvencia megoszlása Crohn-betegekben, colitis ulcerosás betegcsoportban és kontrollokban

| SLC22A4 C1672T genotípus | Crohn-betegség (n=217) | Colitis ulcerosás betegek (n=252) | Kontrollok (n=290) |
|--------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| CC | 65 (30,0%) | 77 (30,6%) | 111 (38,3%) |
| CT | 107 (49,3%) | 122 (48,4%) | 130 (44,8%) |
| TT | 45 (20,7%) | 53 (21,0%) | 49 (16,9%) |
| T allélfrekvencia | 45,4% | 45,4 % | 39,3% |

6. táblázat: Az SLC22A5 variáns genotípus és allélfrekvencia megoszlása Crohn-betegekben, colitis ulcerosás betegcsoportban és kontrollokban

| SLC22A5G-207C genotípus | Crohn-betegség (n=217) | Colitis ulcerosás betegek (n=252) | Kontrollok (n=290) |
|-------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| GG | 53 (24,4%) | 71 (28,2%) | 87 (30,0%) |
| GC | 112 (51,6%) | 124 (49,2%) | 139 (47,9%) |
| CC | 52 (24,0%) | 57 (22,6%) | 64 (22,1%) |
| C allélfrekvencia | 49,7% | 47,4% | 46,0% |

Ellentétben Peltekova és munkatársaival, nem találtunk eltérést a TC haplotípus esetén sem a Crohn-beteg (19,8%), sem a colitis ulcerosás betegcsoport (17,9%) tekintetében a kontroll csoporthoz (15,5%) viszonyítva (7. táblázat).

7. táblázat: Az SLC22A4/SLC22A5 TC haplotípus előfordulása Crohn-betegekben, colitis ulcerosás betegben és kontrollokban

| | Crohn-betegség (n=217) | Colitis ulcerosás betegek (n=252) | Kontrollok (n=290) |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| SLC22A4/SLC22A5 TC haplotípus | 43 (19,8%) | 45 (17,9%) | 45 (15,5%) |

Crohn-betegek esetén az IGR2096a_1, IGR2198a_1, SLC22A4, SLC22A5 allélre számolt odds ratio értékeket a 8. táblázatban, míg colitis ulcerosa esetén a 9. táblázatban foglaltuk össze.

8. táblázat: OR értékek Crohn-betegekben

| | | OR (95% CI) | p | OR (95% CI)* | p |
|-----------------------|-------|---------------------|----------|---------------------|----------|
| IGR2096a_1 | GT+TT | 1,680 (1,151-2,453) | 0,007 | 1,748 (1,186-2,574) | 0,007 |
| IGR2198a_1 | GC+CC | 1,734 (1,185-2,538) | 0,005 | 1,646 (1,119-2,423) | 0,011 |
| SLC22A4 C1672T | CT+TT | 1,450 (0,997-2,109) | 0,052 | 1,445 (0,986-2,116) | 0,059 |
| SLC22A5 G-207C | GC+CC | 1,326 (0,890-1,976) | 0,165 | 1,341 (0,893-2,012) | 0,157 |
| IGR2230_1 | GA+AA | 1,491 (0,951-2,337) | 0,082 | 1,486 (0,939-2,350) | 0,091 |

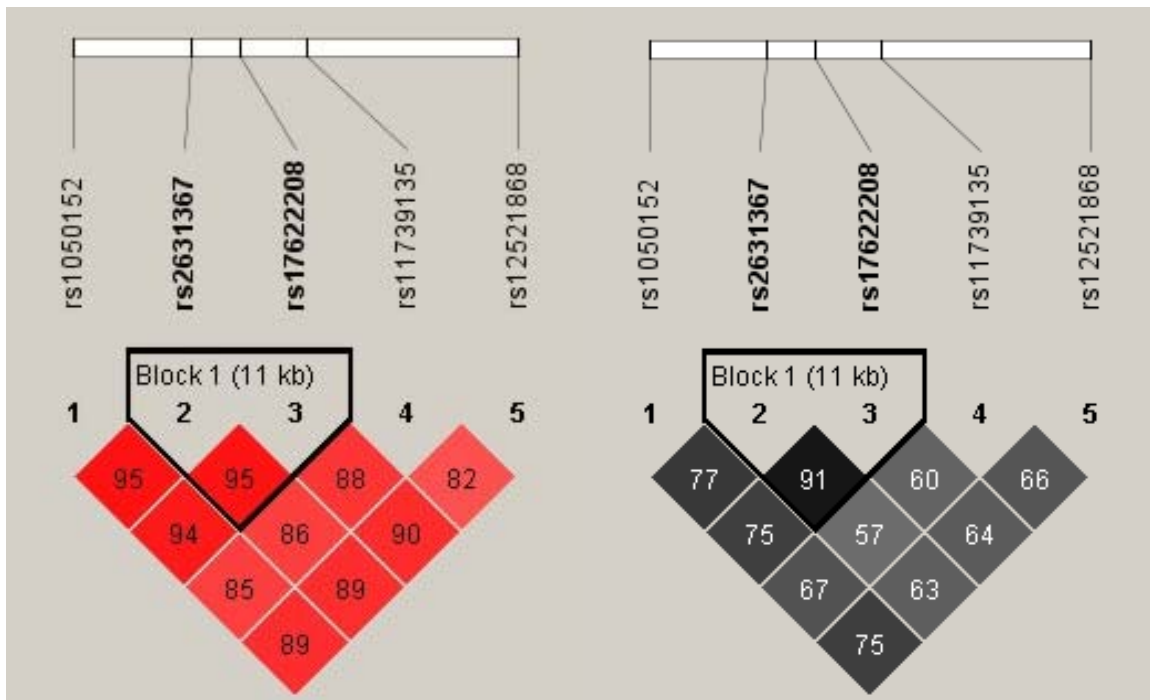
*Korra és nemre standardizált OR.

9. táblázat: OR értékek colitis ulcerosás betegekben

| | | OR (95% CI) | p | OR (95% CI)* | p |
|-----------------------|-------|---------------------|----------|---------------------|----------|
| IGR2096a_1 | GT+TT | 1,338 (0,940-1,904) | 0,106 | 1,356 (0,935-1,967) | 0,109 |
| IGR2198a_1 | GC+CC | 1,295 (0,911-1,843) | 0,150 | 1,383 (0,953-2,007) | 0,088 |
| SLC22A4 C1672T | CT+TT | 1,409 (0,986-2,015) | 0,060 | 1,488 (0,981-2,173) | 0,057 |
| SLC22A5 G-207C | GC+CC | 1,093 (0,753-1,585) | 0,641 | 1,141 (0,771-1,688) | 0,509 |
| IGR2230_1 | GA+AA | 1,159 (0,766-1,754) | 0,486 | 1,220 (0,780-1,908) | 0,383 |

*Korra és nemre standardizált OR.

A vizsgált variánsok közötti páronkénti linkage disequilibrium értékeket (D') a 8. ábra mutatja. A sötét piros szín magas LD értéket jelez, a legerősebb korrelációt az SLC22A5 (rs2631367) és IGR2230a_1 (rs17622208) között észleltük ($r^2 > 0,8$).



8. ábra: Genetikai kapcsoltság az SLC22A4 (rs1050152), SLC22A5 (rs2631367), IGR2230a_1 (rs17622208), IGR2096a_1 (rs12521868), IGR2198a_1 (rs11739135) variánsok esetén (bal oldalon D' jobb oldalon r^2 értékek szerepelnek)

5. Megbeszélés

Az idiopathiás krónikus gyulladós bélbetegséget napjainkban poligénes öröklődésű betegségnek tartjuk^{6,12,17,28,45}. Számos gén szerepe felmerült mind a Crohn-betegség, mind a colitis ulcerosa kialakulásában^{111,71,82,95,114,117}. Egyes gének inkább a betegség megjelenését^{65,91,92}, míg mások annak fenotípusát befolyásolják^{13,19,43,89,110,115}.

Az első hajlamosító gén felfedezése a 16. kromoszómán, melyet IBD1 régióként azonosítottak, a 2001. év nagy áttörése volt. Egymástól függetlenül 3 munkacsoport azonosított ezen gén LRR (leucin rich repeat) domainján egy inszerció és két missense mutációt. Ezen mutációk elsősorban Crohn-betegség kialakulására hajlamosítanak^{2,47,63,83}.

Vizsgálták még többek között a NOD1/CARD4¹¹¹, a toll-like receptor4 (TLR4)⁵³, a DLG5^{15,16,33,37,79}, a 6p kromoszóma régióban elhelyezkedő HLA gének², a 7q21 locuson elhelyezkedő multidrug resistance 1 (MDR1) gén¹¹¹, a 9q33.1 locuson levő tumor necrosis factor superfamily, member 15 (TNFSF15)^{1,111}, a 2q37.1 locuson elhelyezkedő autophagy-related 16-like 1 (ATG16L1)^{1,22,38,42,89}, valamint az interleukin 23 receptor (IL23R)^{1,21,39,60} szerepét. Nemcsak felnőtt, de gyermek populáción is vizsgálták több genetikai variáns előfordulását^{5,8,9,10}. Magyarországi populáción tanulmányozták már a CARD15⁵³, ATG16L1⁵⁵, IL23 receptor⁵⁵, DLG5¹⁴ szerepét gyulladós bélbetegség kialakulásában.

Az IBD5 locust az 5. kromoszómán 1999-ben identifikálták, majd 2000-ben kanadai populáción ismételt vizsgálattal megerősítették szerepét a Crohn-beteg populációban. Ezt követően számos szerző vizsgálta ezen genetikai régiónak a jelentőségét a gyulladós bélbetegségben^{29,76,81,92,101}, emellett a coeliakia kialakulásában^{23,59}. 2001-ben az IBD-re hajlamosító szerepet az 5q31 régióra szűkítették le.

Az IBD5 régióban (5q31) elhelyezkedő, a karnitin és más organikus kationok transzportjáért felelős organikus kation transzporter 1 és 2 (OCTN1, OCTN2) polimorfizmust 2004-ben írták le. Peltekova és munkatársai kanadai populáción figyelték az OCTN1 és OCTN2, valamint a TC haplotípus hajlamosító szerepét Crohn-betegség kialakulásában⁸⁶.

Német¹⁰⁸, görög³⁷, kanadai⁷⁷, olasz⁸⁴, új-zélandi⁶², skót^{78,98}, spanyol⁷⁰, svéd¹⁰⁷ populációban az SLC22A4 és az SLC22A5 génvariánsok Crohn-betegségre hajlamosító szerepét sikerült megerősíteni. Flamand¹¹³, magyar⁸, japán¹⁰⁹ vizsgálatokban nem sikerült összefüggést találni ezen genetikai tényezők, valamint a gyulladássos bélbetegség kialakulása között.

Palmieri és munkacsoportja olaszországi populáción szignifikáns összefüggést talált az OCTN1, az OCTN2 variáns, valamint a TC haplotípus esetén mind colitis ulcerosa, mind Crohn-betegség esetében⁸⁴. A klinikai megjelenés tekintetében a TC haplotípus, valamint a perianalis lokalizációjú Crohn-betegség esetén észleltek összefüggést. Colitis ulcerosa tekintetében az extenzív kiterjedésű betegség, valamint az immunterápia szükségessége esetén növekedett a TC haplotípus rizikója⁸⁴.

Cucchiara és munkatársai szignifikáns összefüggést észleltek mind az OCTN1 és OCTN2 genetikai variáns, mind a Crohn-betegség rizikója között²⁰.

Gazouli és munkatársai görög populáción szintén összefüggést találtak a TC haplotípus, valamint a Crohn-betegség között. Lokalizáció alapján ezen genetikai variáns szignifikánsan magasabb arányban fordult elő az ileocolitis, illetve colitis esetén, mint a vékonybél lokalizációjú megbetegedésekben. Szintén szignifikánsan magasabb volt az arány a fibrostenotizáló Crohn-betegségben³⁷.

A korábbi állításokkal szemben Noble és munkatársai 2005-ben a Gastroenterology-ban megjelentetett tanulmányukban az IGR2096a_1, IGR2198a_1, valamint az IGR2230a_1 allélek együttes hajlamosító szerepét hangsúlyozták Crohn-beteg populációban. Azonban nem találtak összefüggést

ezen allélok, valamint a colitis ulcerosa kialakulásának gyakorisága között. Összefüggést mutattak ki az IBD5 régió, valamint a Crohn-betegség fenotípusa között is. Az IGR2198a_1, az OCTN1/2 variáns, az OCTN1/2-TC haplotípus, valamint a strictura kialakulásával, illetve penetrációval járó forma, valamint az IGR2198a_1 allél, illetve az OCTN1/2-TC haplotípus és a sebészi beavatkozás szükségessége között találtak kapcsolatot⁷⁸.

Silverberg és munkatársai szignifikáns összefüggést észleltek az OCTN1 és OCTN2 genetikai variáns, valamint a Crohn-betegség kialakulása között. Az asszociáció azonban kifejezettebb volt az IGR2096a_1 genetikai variáns esetén¹⁰².

Latiano és munkatársai az IGR2096a_1 és az IGR2198a_1 genetikai variáns között szignifikáns összefüggést észleltek Crohn-betegség kialakulásával. Bár ezen allélek előfordulása esetén a colitis ulcerosa is gyakoribb volt, itt nem találtak szignifikáns összefüggést⁶¹.

Yamazaki és munkatársai japán populációban, Vermiere és munkatársai a flamandoknál nem talált összefüggését a gyulladós bélbetegségek és az IBD5 locus között^{120,113}.

Munkacsoportunk több vizsgálatban sem talált kapcsolatot az OCTN1, valamint az OCTN2 genetikai variáns viszonylatában sem a colitis ulcerosával^{56,68}, sem a Crohn-betegséggel^{56,57}. Az IBD5 régióban elhelyezkedő minor variánsok vizsgálatakor szignifikáns összefüggést észleltünk a Crohn-betegség és az IGR2096a_1, az IGR2198a_1 genetikai variáns között^{56,57}. A colitis ulcerosa kapcsán szignifikáns eltérés nem volt. Az IGR2230a_1 genetikai variáns esetén szignifikáns összefüggést kimutatni sem a colitis ulcerosa, sem a Crohn-betegség esetén nem tudtunk¹⁰⁶. Eredményeink Noble és munkatársainak azon felvetésével hozhatók összefüggésbe, mely szerint elsősorban ezen minor alléleknek van szerepük a Crohn-betegség kialakulásában szemben a Peltekova és munkatársai által tanulmányozott TC haplotípussal⁷⁸.

A vizsgált variánsok között megfigyelt linkage disequilibrium értékek meglehetősen magasak, mindenképpen szoros kapcsoltságra utalnak a gének variánsai között. Az IBD5 lókuszt vizsgált polimorfizmusai közül az SLC22A5 rs2631367 és az IGR2230a_1 rs17622208 mutatta a legszorosabb kapcsoltságot, ami összhangban van azzal, hogy ezen mutációk között van a legkisebb távolság az 5. kromoszómán. Ez felvetheti a kérdést, hogy mennyire különálló a vizsgált variánsok szerepe egymástól, illetve, hogy a jövőben nem célszerű-e a magas LD értékű mutációk közül csupán az egyiket kiválasztani a vizsgálatához.

6. Eredmények összefoglalása

1. Az 5q31 régióban elhelyezkedő IGR2096a_1 T variáns, melyet Magyarországon először vizsgáltunk, hajlamosító tényező lehet Crohn-betegség kialakulásában, Silverberg, Noble és Latiano eredményeihez hasonlóan.
2. Nem találtunk összefüggést az IGR2096a_1 T variáns, valamint a colitis ulcerosa között, eredményünk megegyezik a Noble és munkatársai által vizsgált skót, valamint Latiano és munkatársai által tanulmányozott olasz populációkban találtakkal.
3. Ugyancsak elsőként vizsgáltuk Magyarországon az IGR2198a_1 C variánst, mely Crohn-betegség kialakulásában hajlamosító tényezőnek bizonyult, megerősítve a korábbi nemzetközi eredményeket.
4. Az IGR2198a_1 a magyar populációban, a skót populációhoz hasonlóan, colitis ulcerosa kialakulására nem hajlamosít.
5. Az IGR2230a_1 A variáns, melyet Magyarországon szintén elsőként vizsgáltunk, a nemzetközi irodalommal ellentétben Crohn-betegségben nem bizonyult hajlamosító tényezőnek.
6. Noble és munkatársaihoz hasonlóan nem tudtunk összefüggést kimutatni az IGR2230a_1 A variáns és a colitis ulcerosa kialakulása között.
7. Kapcsoltságot találtunk az SLC22A5 (rs2631367) és IGR2230a_1 (rs17622208) variánsok között ($r^2 > 0,8$).

7. Közlemények

7.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Lakner L.**, Csöngei V., Sarlós P., Járomi L., Sáfrány E., Varga M., Orosz P., Magyar L., Bene J., Miheller P., Tulassay Zs., Melegh B.: IGR2096a_1 T and IGR2198a_1 C alleles on IBD5 locus of chromosome 5q31 region confer risk for Crohn's disease in Hungarian patients. *Int. J. of Colorectal Dis.*, 2009; 24:503-507.
Impakt faktor: 1,767
2. Talián G., **Lakner L.**, Bene J., Komlósi K., Horváth K., Gasztonyi B., Miheller P., Figler M., Mózsik Gy., Tulassay Zs., Melegh B.: Plasma carnitine ester profiles in Crohn's disease and ulcerative colitis patients with different IGR2230a_1 genotypes. *Int. J. Immunogenet.*, 2009; 36(6):329-335.
Impakt faktor: 1,160
3. **Lakner L.**, Csöngei V., Magyar L., Varga M., Sarlós P., Orosz P., Bári Zs., Takács I., Járomi L., Sáfrány E., Sipeky Cs., Bene J., Tulassay Zs., Döbrönte Z., Melegh B.: Az 5q31 IBD5 régióban található IGR és SLC22A4/SLC22A5 variánsok lehetséges szerepe gyulladásos bélbetegség kialakulásában. *Orv. Hetil.*, 2009; 150:1373-1378.
4. Magyar L., Bene J., Komlósi K., Talián G., Faragó B., Csöngei V., Járomi L., Sáfrány E., Sipeky Cs., **Lakner L.**, Varga M., Gasztonyi B., Melegh B.: Prevalence of SLC22A4 1672T and SCLC22A5-207C combination defined TC haplotype in Hungarian ulcerativ colitis patients. *Pathol. Oncol. Res.*, 2007; 13:53-56.
Impakt faktor: 1,272

7.2. Egyéb közlemények

1. Csöngei V., Járomi L., Sáfrány E., Sipeky Cs., Magyar L., Faragó B., Bene J., Polgár N., **Lakner L.**, Sarlós P., Varga M., Melegh B.: Interaction of major IBD susceptibility alleles in Crohn's disease patients. World J. Gastroenterol., 2009; közlésre elfogadva. **Impakt faktor: 2,081**
2. Járomi L., Csöngei V., Polgár N., Szolnoki Z., Maász A., Horvatovich K., Faragó B., Sipeky Cs., Sáfrány E., Magyar L., Kisfali P., Mohás M., Janicsek I., **Lakner L.**, Melegh B.: Functional variants of glucokinase regulatory protein and Apolipoprotein A5 genes in ischemic stroke. J. Mol. Neurosci., 2009; [Epub ahead of print] **Impakt faktor: 2,061**
3. **Lakner L.**, Döbrönte Z.: A 24 órás pH-monitorozás és a nyelőcsőmanometria szerepe felső gastrointestinalis panaszokkal jelentkező betegek kivizsgálásában. Orv. Hetil., 2009; 150(43):1978-1982.
4. Sipeky Cs., **Lakner L.**, Szabó M., Takács I., Tamási V., Polgár N., Falus A., Melegh B.: Interethnic differences of CYP2C9 alleles in healthy Hungarian and Roma population samples. Blood Cells Mol. Dis., 2009; 43(3):239-242.
Impakt faktor: 2,749
5. Sipeky Cs., Csöngei V., Járomi L., Sáfrány E., Polgár N., **Lakner L.**, Szabó M., Takács I., Melegh B.: Vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) haplotypes in average Hungarian and in Roma population samples. Pharmacogenomics, 2009; 10:1025-1032.
Impakt faktor: 3,551

6. Magyar L., Faragó B., Bene J., Horvatovich K., **Lakner L.**, Varga M., Figler M., Gasztonyi B., Mózsik Gy., Melegh B.: No association of the cytotoxic T-lymphocyte associated gene CTLA4+49A/G polymorphisms with Crohn's disease and ulcerative colitis in Hungarian population samples. *World J. Gastroenterol.*, 2007; 13:2205-2208.
7. Döbrönte Z., **Lakner L.**, Sarang K.: Posztinfekciós irritábilis bélszindróma. *Orv. Hetil.*, 2006; 147:2077-2080.
8. Sarang K., **Lakner L.**, Döbrönte Z., Soroncz M., Kovács L.G.: A szérumszékély albumin-gradiens szerepe az ascites differenciáldiagnosztikájában. *MOTESZ Magazin*, 2004; (Suppl.3-4):5-7.
9. Czakó L., Takács T., Hegyi P., Prónai L., Tulassay Zs., **Lakner L.**, Döbrönte Z., Boda K., Lonovics J.: Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can. J. Gastroenterol.*, 2003; 17:597-603. ***Impakt faktor: 1,265***
10. Czakó L., Takács T., Lonovics J., **Lakner L.**, Döbrönte Z., Prónai L., Tulassay Zs.: Az életminőség vizsgálata a krónikus pancreatitis enzimszubsztitúciós kezelése során. *Orv. Hetil.*, 2002; 143:1521-1527.
11. **Lakner L.**, Jáger R., Toldy E., Sarang K., Varga L., Kovács L.G., Döbrönte Z.: A *Helicobacter pylori* fertőzés seroepidemiológiai vizsgálata Vas megyében. *Magyar Belorv. Arch.*, 1999; 52:467-470.
12. Toldy E., **Lakner L.**, Döbrönte Z., Kovács L.G.: *Helicobacter pylori* antitest kimutatása két módszer összehasonlítása kapcsán. *Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina*, 1998; 25:112-113.

13. Döbrönte Z., **Lakner L.**: Comparison of late complications after endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder in situ. In: 22nd Congress of the International Society of Internal Medicine, (Ed.: V. Varró, R. de Chatel) Monduzzi Editore, Bologna, 1994; pp: 151-154.

Összesített impakt faktor: 15,906

(ebből az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények: 4,199)

7.3. Idézhető abstractok jegyzéke

1. **Lakner L.**, Csöngői V., Magyarai L., Járomi L., Sáfrány E., Sipeky Cs., Talián G., Döbrönte Z., Melegh B.: Prevalence of IGR 2198a_1 and IGR2096a_1 genetic variants in Hungarian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Z. Gastroenterologie*, 2008; 46:501.
2. **Lakner L.**, Csöngői V., Sarlós P., Járomi L., Sáfrány E., Varga M., Magyarai L., Miheller P., Tulassay Zs., Döbrönte Z., Melegh B.: Az 5Q31 régióban elhelyezkedő IBD5 gén IGR2096a_1 T és IGR2198a_1 C allélek hajlamosító szerepe Crohn-betegség kialakulásában. *Magyar Belorv. Arch.*, 2008; 61(Suppl.3):79.
3. **Lakner L.**: A gyulladós bélbetegség etiológiája, a genetikai tényezők szerepe a betegség manifesztációjában. *Magyar Belorv. Arch.*, 2008; 61(Suppl.3):79.
4. Denkler G., **Lakner L.**, Döbrönte Z., Kneffel P., Tóth Cs., Márkus B.: Hepatic ectopic pregnancy - case report. *Z. Gastroenterologie*, 2007; 45:426.
5. **Lakner L.**, Dömötör A., Tóth Cs., Meczker Á., Hajós R., Kereskai L., Szekeres G., Döbrönte Z., Mózsik Gy.: Capsaicin-sensitive afferentation in *Helicobacter pylori* positive gastritis before and after eradication. *Z. Gastroenterologie*, 2007; 45:434.
6. Denkler G., **Lakner L.**, Kneffel P., Tóth Cs., Márkus B., Döbrönte Z.: Hepatikus hasúri terhesség – esetismertetés. *Magyar Belorv. Arch.*, 2007; 60(Suppl.1):26.
7. **Lakner L.**, Balogh M., Döbrönte Z.: Maternal infection spreading *Helicobacter pylori*. *Z. Gastroenterologie*, 2006; 44:437.

8. **Lakner L.:** A nyelőcső motilitászavarok differenciáldiagnosztikája: a 24 órás intra-oesophagealis pH mérés jelentősége. *Magyar Belorv. Arc.*, 2005; 58(Suppl.1):27-28.
9. **Lakner L.,** Balogh M., Döbrönte Z.: Rate of *Helicobacter pylori* infection in closed community of children. *Z. Gastroenterologie*, 2005; 43:477-478.
10. **Lakner L.,** Kovács A., Patai Á., Szima B., Döbrönte Z.: The oesophageal metallic stenting – a palliative treatment of malignant oesophageal stenoses and broncho-oesophageal fistulas. *Z. Gastroenterologie*, 2004; 42:423.
11. **Lakner L.,** Pintér R., Döbrönte Z.: A klinikai gyakorlatban alkalmazott *Helicobacter pylori* diagnosztikus módszerek összehasonlító értékelése. *Magyar Belorv. Arch.*, 2004; (Suppl.2):87.
12. **Lakner L.,** Sarang K., Soroncz M., Döbrönte Z.: The value of serum-ascites albumin gradient (SAAG) in the differentiation of ascitic fluid. *Z. Gastroenterologie*, 2003; 41:444-445.
13. **Lakner L.,** Iszlai É., Toldy E., Jáger R., Döbrönte Z.: Comparing *Helicobacter pylori* seroprevalence in West- and East-Hungary. *Z. Gastroenterologie*, 2002; 40:343-344.
14. **Lakner L.,** Iszlai É., Toldy E., Jáger R., Döbrönte Z.: Comparing *Helicobacter pylori* seroprevalence in West and East Hungary. *Gut*, 2002; 51(Suppl.2).
15. Sarang K., **Lakner L.,** Soroncz M., Kovács L.G., Döbrönte Z.: Az ascites differenciáldiagnosztikája. *Magyar Belorv. Arch.*, 2002; 55(Suppl.3):120.
16. Döbrönte Z., **Lakner L.,** Patai Á.: Late complications after endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder in situ depending on the patency of the cystic duct. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2001; 53:105.

17. **Lakner L.**, Jáger R., Toldy E., Sarang K., Varga L., Kovács L.G., Döbrönte Z.: Comparison the epidemiology of *Helicobacter pylori* and hepatitis A viral infections in West-Hungary. *Z. Gastroenterologie*, 2001; 39:403.
18. **Lakner L.**, Jáger R., Toldy E., Sarang K., Varga L., Kovács L.G., Döbrönte Z.: The transmission of *Helicobacter pylori* (Hp) comparing Hp and hepatitis A viral infection seroepidemiology data in West-Hungary. *Gut*, 2001.
19. **Lakner L.**, Toldy E., Jáger R., Sarang K., Varga L., Kovács L.,G., Döbrönte Z.: The prevalence of cytotoxin-associated protein (cag A) positive strains in *Helicobacter pylori* positive population in West-Hungary. *Z. Gastroenterologie*, 2000; 38:414.
20. Patai Á., Jakab Zs., **Lakner L.**, Rácz I., Pécsi Gy., Mester G., Döbrönte Z.: The frequency of gastroesophageal reflux disease in patients with *Helicobacter pylori* positive duodenal ulcer in West-Hungary. *Z. Gastroenterologie*, 2000; 38:420.
21. **Lakner L.**, Toldy E., Sarang K., Jáger R., Varga L., Kovács L., Döbrönte Z.: A *Helicobacter pylori* infectio epidemiológiai vizsgálata Vas megyében, különös tekintettel a cag A pozitív törzsek okozta fertőzésekre. *Magyar Belorv. Arch.*; 2000; 53(Suppl.1):44.
22. **Lakner L.**, Beró T., Schuller J., Döbrönte Z.: Fekélybetegek H. pylori eradikációs kezelésének hatékonysága pantoprazol-clarithromycin-tinidazol kombináció alkalmazása esetén. *Magyar Belorv. Arch.*, 2000; 53(Suppl.3):110.
23. **Lakner L.**, Toldy E., Jáger R., Sarang K., Varga L., Kovács L.G., Döbrönte Z.: The prevalence of cytotoxin associated protein (cag A) positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut*, 2000; 47(Suppl.3):A103.

24. **Lakner L.**, Jáger R., Toldy E., Sarang K., Varga L., Kovács L.G., Döbrönte Z.: Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Western Hungary. *Z. Gastroenterologie*, 1999; 37:430.
25. **Lakner L.**, Patai Á., Döbrönte Z., Az endoscopos sphincterotomiát követő késői szövődmények in situ cholecysta esetén. *Magyar Belorv. Arch.*, 1998; 51(Suppl.1):21.
26. Döbrönte Z., **Lakner L.**, Patai Á.: Comparison of late complications after endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder in situ according to competency of the cystic duct. *Z. Gastroenterologie*, 1998; 36:421.
27. Góg T., **Lakner L.**, Márkus B., Döbrönte Z.: Treatment of major bleeding induced by endoscopic sphincterotomy. *Z. Gastroenterologie*, 1998; 36:424.
28. **Lakner L.**, Pintér G., Toldy E., Kovács L.G., Döbrönte Z.: Comparison of the diagnostic value of TPA, CA 72-4 and CEA tumor markers in gastric cancer. *Z. Gastroenterologie*, 1998; 36:421.
29. **Lakner L.**, Toldy E., Rakos Gy., Pintér G., Kovács L.G., Döbrönte Z.: The role of tissue polypeptid antigen (TPA) in the preoperativ diagnosis of colorectal cancer. *Digestion*, 1998; 59(Suppl 3):716-717.
30. Sarang K., **Lakner L.**, Jáger R., Toldy E., Varga L., Kovács L.G., Döbrönte Z.: A *Helicobacter pylori* infectio epidemiológiai vizsgálata Vas megyében. *Magyar Belorv. Arch.*, 1998; 51(Suppl.3):299.
31. **Lakner L.**, Toldy E., Rakos Gy., Pintér G., Döbrönte Z.: A szöveti polypeptid antigén (TPA) tumormarker értékének vizsgálata colorectalis carcinomában. *Magyar Belorv. Arch.*, 1996; 49(Suppl.1):58.

- 32.**Lakner L.**, Perenyei M., Döbrönte Z.: A duodenum adenocarcinomái és azok együttes előfordulása a rectum neoplasztikus lézióival. Magyar Belorv. Arch., 1995; 48(Suppl.2):117.
- 33.**Lakner L.**, Döbrönte Z.: Recidív choledocholithiasis ismételt nem sebészi megoldása nem kanülálható Vater papilla esetén. Magyar Belorv. Arch., 1994; 47(Suppl.1):41.
- 34.Döbrönte Z., **Lakner L.**: Comparison of late complications after endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder in situ according to competency of the cystic duct. Magyar Belorv. Arch., 1994; (Suppl.2):72.

8. Irodalomjegyzék

1. Achkar J.P. and Duerr R.: The expanding universe of inflammatory bowel disease genetics. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2008; 24:429-434.
2. Ahmad T., Tamboli C.P., Jewell D., and Colombel J.F.: Clinical relevance of advances in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology*, 2004; 126:1533-1549.
3. Allan R.N., Rhodes J.M., Hanauer S.B., Keighley M.R.B., Alexander-Williams J., and Fazio V.W.: *Inflammatory bowel disease*. Churchill Livingstone. Third edition, reprint, 1999.
4. Andersson R.E., Olaison G., Tysk C., and Ekblom A.: Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 2001; 344:808-814.
5. Babusukumar U., Wang T., McGuire E., Broeckel U., and Kugathasan S.: Contribution of OCTN variants within the IBD5 locus to pediatric onset Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101:1354-1361.
6. 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., Kistner E.O., Murtha M.T., Regueiro M.D., Rotter J.I., Schumm L.P., Steinhart A.H., Targan S.R., Xavier R.J., Libioulle C., Sandor C., Lathrop M., Belaiche J., Dewit O., Gut I., Heath S., Laukens D., Mni M., Rutgeerts P., Van Gossom A., Zelenika D., Franchimont D., Hugot J.P., de Vos M., Vermeire S., Louis E., Cardon L.R., Anderson C.A., Drummond H., Nimmo E., Ahmad T., Prescott N.J., Onnie C.M., Fisher S.A., Marchini

- J., Ghuri J., Bumpstead S., Gwilliam R., Tremelling M., Deloukas P., Mansfield J., Jewell D., Satsangi J., Mathew C.G., Parkes M., Georges M., and Daly M.J.: Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat. Genet.*, 2008; 40:955-962.
7. Baumgart D.C. and Carding S.R.: Gastroenterology 1 - Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*, 2007; 369:1627-1640.
 8. Bene J., Magyari L., Talian G., Komlosi K., Gasztonyi B., Tari B., Varkonyi A., Mozsik G., and Melegh B.: Prevalence of SLC22A4, SLC22A5 and CARD15 gene mutations in Hungarian pediatric patients with Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12:5550-5553.
 9. Biank V., Broeckel U., and Kugathasan S.: Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and molecular genetics. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2007; 13:1430-1438.
 10. Biank V., Friedrichs F., Babusukumar U., Wang T., Stoll M., Broeckel U., and Kugathasan S.: DLG5 R30Q variant is a female-specific protective factor in pediatric onset Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007; 102:391-398.
 11. Blackstone M.O.: Endoscopic interpretation. Normal and pathologic appearances of the gastrointestinal tract. Raven Press, Chapter 3. Inflammatory bowel disease: 464-494.
 12. Bonen D.K. and Cho J.H.: The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2003; 124:521-536.

13. Brescianini S., Trinh T., Stoll M., Schreiber S., Rioux J.D., and Daly M.J.: IBD5 is associated with an extensive complicated Crohn's disease feature: implications from genotype-phenotype analysis. *Gut*, 2007; 56:149-150.
14. Browning B.L., Annesse V., Barclay M.L., Bingham S.A., Brand S., Buning C., Castro M., Cucchiara S., Dallapiccola B., Drummond H., Ferguson L.R., Ferraris A., Fisher S.A., Geary R.B., Glas J., Henckaerts L., Huebner C., Knafelz D., Lakatos L., Lakatos P.L., Latiano A., Liu X., Mathew C., Muller-Myhsok B., Newman W.G., Nimmo E.R., Noble C.L., Palmieri O., Parkes M., Petermann I., Rutgeerts P., Satsangi J., Shelling A.N., Siminovitch K.A., Torok H.P., Tremelling M., Vermeire S., Valvano M.R., and Witt H.: Gender-stratified analysis of DLG5 R30Q in 4707 patients with Crohn disease and 4973 controls from 12 Caucasian cohorts. *Journal of Medical Genetics*, 2008; 45:36-42.
15. Browning B.L., Huebner C., Petermann I., Demmers P., McCulloch A., Geary R.B., Barclay M.L., Shelling A.N., and Ferguson L.R.: Association of DLG5 variants with inflammatory bowel disease in the New Zealand Caucasian population and meta-analysis of the DLG5 R30Q variant. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2007; 13:1069-1076.
16. Buning C., Geerds L., Fiedler T., Gentz E., Pitre G., Reuter W., Luck W., Buhner S., Molnar T., Nagy F., Lonovics J., Dignass A., Landt O., Nickel R., Genschel J., Lochs H., Schmidt H.H., and Witt H.: DLG5 variants in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101:786-792.
17. Cho J.: Genetic advances in inflammatory bowel disease. *Curr. Treat. Options. Gastroenterol.*, 2006; 9:191-200.

18. Cosnes J., Beaugerie L., Carbonnel F., and Gendre J.P.: Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology*, 2001; 120:1093-1099.
19. Crawford N.P., Colliver D.W., Funke A.A., Young M.N., Kelley S., Cobbs G.A., Petras R.E., and Galandiuk S.: 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.
20. Cucchiara S., Latiano A., Palmieri O., Staiano A.M., D'Inca R., Guariso G., Vieni G., Rutigliano V., Borrelli O., Valvano M.R., and Annese V.: Role of CARD15, DLG5 and OCTN genes polymorphisms in children with inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2007; 13:1221-1229.
21. Cummings J.R., Ahmad T., Geremia A., Beckly J., Cooney R., Hancock L., Pathan S., Guo C., Cardon L.R., and Jewell D.P.: Contribution of the novel inflammatory bowel disease gene IL23R to disease susceptibility and phenotype. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2007; 13:1063-1068.
22. Cummings J.R., Cooney R., Pathan S., Anderson C.A., Barrett J.C., Beckly J., Geremia A., Hancock L., Guo C., Ahmad T., Cardon L.R., and Jewell D.P.: Confirmation of the role of ATG16L1 as a Crohn's disease susceptibility gene. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2007; 13:941-946.
23. Curley C.R., Monsuur A.J., Wapenaar M.C., Rioux J.D., and Wijmenga C.: A functional candidate screen for coeliac disease genes. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2006; 14:1215-1222.

24. Davies N.M.: Review article: non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal permeability. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1998; 12:303-320.
25. Farmer R.G., Hawk W.A., and Turnbull R.B., Jr.: Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*, 1975; 68:627-635.
26. Fehér J. and Lengyel G.: *Hepatológia. Medicina Könyvkiadó Rt*, 2001; 610-617.,1006.
27. Ferguson L.R., Shelling A.N., Browning B.L., Huebner C., and Petermann I.: Genes, diet and inflammatory bowel disease. *Mutat. Res.*, 2007; 622:70-83.
28. Ferraris A., Torres B., Knafelz D., Barabino A., Lionetti P., de Angelis G.L., Iacono G., Papadatou B., D'Amato G., Di C., V, Dallapiccola B., and Castro M.: 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.
29. Fisher S.A., Hampe J., Onnie C.M., Daly M.J., Curley C., Purcell S., Sanderson J., Mansfield J., Annese V., Forbes A., Lewis C.M., Schreiber S., Rioux J.D., and Mathew C.G.: Direct or indirect association in a complex disease: the role of SLC22A4 and SLC22A5 functional variants in Crohn disease. *Hum. Mutat.*, 2006; 27:778-785.
30. Fortin G., Yurchenko K., Collette C., Rubio M., Villani A.C., Bitton A., Sarfati M., and Franchimont D.: L-carnitine, a diet component and organic cation transporter OCTN ligand, displays immunosuppressive

properties and abrogates intestinal inflammation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009; 156:161-171.

31. Freeman H.J.: Long-term natural history of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2009; 15:1315-1318.
32. Friedman S. and Blumberg R.S.: Inflammatory bowel disease. *Harrison's Principles in Internal Medicine*. Mc Grow Hill Medical Publishing, 16th edition, 2005:1776.
33. Friedrichs F., Brescianini S., Annese V., Latiano A., Berger K., Kugathasan S., Broeckel U., Nikolaus S., Daly M.J., Schreiber S., Rioux J.D., and Stoll M.: Evidence of transmission ratio distortion of DLG5 R30Q variant in general and implication of an association with Crohn disease in men. *Hum. Genet.*, 2006; 119:305-311.
34. Frisch M., Pedersen B.V., and Andersson R.E.: Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *British Medical Journal*, 2009; 338:b716. doi: 10.1136/bmj.b716.
35. Gaj P., Habior A., Mikula M., and Ostrowski J.: Lack of evidence for association of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis with risk alleles for Crohn's disease in Polish patients. *BMC. Med. Genet.*, 2008; 9:81.
36. Garcia Rodriguez L.A., Ruigomez A., and Panes J.: Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2006; 130:1588-1594.

37. Gazouli M., Mantzaris G., Archimandritis A.J., Nasioulas G., and Anagnou N.P.: Single nucleotide polymorphisms of OCTN1, OCTN2, and DLG5 genes in Greek patients with Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.*, 2005; 11:7525-7530.
38. Glas J., Konrad A., Schmechel S., Dambacher J., Seiderer J., Schroff F., Wetzke M., Roeske D., Torok H.P., Tonenchi L., Pfennig S., Haller D., Griga T., Klein W., Epplen J.T., Folwaczny C., Lohse P., Goke B., Ochsenkuhn T., Mussack T., Folwaczny M., Muller-Myhsok B., and Brand S.: The ATG16L1 gene variants rs2241879 and rs2241880 (T300A) are strongly associated with susceptibility to Crohn's disease in the German population. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008; 103:682-691.
39. Glas J., Seiderer J., Wetzke M., Konrad A., Torok H.P., Schmechel S., Tonenchi L., Grassl C., Dambacher J., Pfennig S., Maier K., Griga T., Klein W., Epplen J.T., Schiemann U., Folwaczny C., Lohse P., Goke B., Ochsenkuhn T., Muller-Myhsok B., Folwaczny M., Mussack T., and Brand S.: 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.
40. Graham D.Y., Markesich D.C., and Yoshimura H.H.: Mycobacteria and Inflammatory Bowel-Disease - Results of Culture. *Gastroenterology*, 1987; 92:436-442.
41. Halme L., Paavola-Sakki P., Turunen U., Lappalainen M., Farkkila M., and Kontula K.: Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12:3668-3672.

42. Hampe J., Franke A., Rosenstiel P., Till A., Teuber M., Huse K., Albrecht M., Mayr G., De La Vega F.M., Briggs J., Gunther S., Prescott N.J., Onnie C.M., Hasler R., Sipos B., Folsch U.R., Lengauer T., Platzer M., Mathew C.G., Krawczak M., and Schreiber S.: A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat. Genet.*, 2007; 39:207-211.
43. Hancock L., Beckly J., Geremia A., Cooney R., Cummings F., Pathan S., Guo C., Warren B.F., Mortensen N., Ahmad T., and Jewell D.: Clinical and molecular characteristics of isolated colonic Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2008; 14:1667-1677.
44. Hemminki K., Li X.J., Sundquist J., and Sundquist K.: Cancer risks in ulcerative colitis patients. *International Journal of Cancer*, 2008; 123:1417-1421.
45. Henckaerts L., Figueroa C., Vermeire S., and Sans M.: The role of genetics in inflammatory bowel disease. *Curr. Drug Targets.*, 2008; 9:361-368.
46. Hibi T., Aiso S., Ishikawa M., Watanabe M., Yoshida T., Kobayashi K., Asakura H., Tsuru S., and Tsuchiya M.: Circulating Antibodies to the Surface-Antigens on Colon Epithelial-Cells in Ulcerative-Colitis. *Clinical and Experimental Immunology*, 1983; 54:163-168.
47. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H., Lesage S., Cezard J.P., Belaiche J., Almer S., Tysk C., O'Morain C.A., Gassull M., Binder V., Finkel Y., Cortot A., Modigliani R., Laurent-Puig P., Gower-Rousseau C., Macry J., Colombel J.F., Sahbatou M., and Thomas G.: Association of NOD2

- leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; 411:599-603.
48. Jantchou P., Monnet E., and Carbonnel F.: Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis (excluding tobacco and appendectomy). *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2006; 30:859-867.
 49. Karban A. and Eliakim R.: Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific? *World J. Gastroenterol.*, 2007; 13:2150-2152.
 50. Lakatos L., Mester G., Erdelyi Z., Balogh M., Szipocs I., Kamaras G., and Lakatos P.L.: Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J. Gastroenterol.*, 2004; 10:404-409.
 51. Lakatos P.L., Fischer S., Lakatos L., Gal I., and Papp J.: Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: Pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"? *World Journal of Gastroenterology*, 2006; 12:1829-1841.
 52. Lakatos P.L. and Lakatos L.: Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: Changes, causes and management strategies. *World Journal of Gastroenterology*, 2008; 14:3937-3947.
 53. Lakatos P.L., Lakatos L., Szalay F., Willheim-Polli C., Osterreicher C., Tulassay Z., Molnar T., Reinisch W., Papp J., Mozsik G., and Ferenci P.: Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients

- with Crohn's disease: phenotype-genotype correlations. *World J. Gastroenterol.*, 2005; 11:1489-1495.
54. Lakatos P.L., Szamosi T., and Lakatos L.: Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J. Gastroenterol.*, 2007; 13:6134-6139.
 55. Lakatos P.L., Szamosi T., Szilvasi A., Molnar E., Lakatos L., Kovacs A., Molnar T., Altorjay I., Papp M., Tulassay Z., Miheller P., Papp J., Tordai A., and Andrikovics H.: ATG16L1 and IL23 receptor (IL23R) genes are associated with disease susceptibility in Hungarian CD patients. *Digestive and Liver Disease*, 2008; 40:867-873.
 56. Lakner L., Csongei V., Magyar L., Varga M., Miheller P., Sarlos P., Orosz P., Bari Z., Takacs I., Jaromi L., Safrany E., Sipeky C., Bene J., Tulassay Z., Dobronte Z., and Melegh B.: [Possible role of selected IGR and SLC22A4/SLC22A5 loci in development of inflammatory bowel diseases]. *Orv. Hetil.*, 2009; 150:1375-1380.
 57. Lakner L., Csongei V., Sarlos P., Jaromi L., Safrany E., Varga M., Orosz P., Magyar L., Bene J., Miheller P., Tulassay Z., and Melegh B.: IGR2096a_1 T and IGR2198a_1 C alleles on IBD5 locus of chromosome 5q31 region confer risk for Crohn's disease in Hungarian patients. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2009; 24:503-507.
 58. Lamhonwah A.M., Ackerley C., Onizuka R., Tilups A., Lamhonwah D., Chung C., Tao K.S., Tellier R., and Tein I.: Epitope shared by functional variant of organic cation/carnitine transporter, OCTN1, *Campylobacter jejuni* and *Mycobacterium paratuberculosis* may underlie susceptibility to

- Crohn's disease at 5q31. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 337:1165-1175.
59. Latiano A., Mora B., Bonamico M., Megiorni F., Mazzilli M.C., Cucchiara S., Palmieri O., Valvano M.R., and Annese V.: Analysis of candidate genes on chromosomes 5q and 19p in celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2007; 45:180-186.
 60. Latiano A., Palmieri O., Valvano M.R., D'Inca R., Cucchiara S., Riegler G., Staiano A.M., Ardizzone S., Accomando S., de Angelis G.L., Corritore G., Bossa F., and Annese V.: Replication of interleukin 23 receptor and autophagy-related 16-like 1 association in adult- and pediatric-onset inflammatory bowel disease in Italy. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14:4643-4651.
 61. Latiano A., Palmieri O., Valvano R.M., D'Inca R., Vecchi M., Ferraris A., Sturniolo G.C., Spina L., Lombardi G., Dallapiccola B., Andriulli A., Devoto M., and Annese V.: Contribution of IBD5 locus to clinical features of IBD patients. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101:318-325.
 62. Leung E., Hong J., Fraser A.G., Merriman T.R., Vishnu P., and Krissansen G.W.: 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.
 63. Li M., Gao X., Guo C.C., Wu K.C., Zhang X., and Hu P.J.: OCTN and CARD15 gene polymorphism in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14:4923-4927.

64. Louis E., Collard A., Oger A.F., Degroote E., Aboul Nasr El Yafi F.A., and Belaiche J.: Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 2001; 49:777-782.
65. Ma Y., Ohmen J.D., Li Z., Bentley L.G., McElree C., Pressman S., Targan S.R., Fischel-Ghodsian N., Rotter J.I., and Yang H.: A genome-wide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 1999; 5:271-278.
66. Machida H., Tsukamoto K., Wen C.Y., Narumi Y., Shikuwa S., Isomoto H., Takeshima F., Mizuta Y., Niikawa N., Murata I., and Kohno S.: Association of polymorphic alleles of CTLA4 with inflammatory bowel disease in the Japanese. *World J. Gastroenterol.*, 2005; 11:4188-4193.
67. Magro F., Portela F., Lago P., de Deus J.R., Vieira A., Peixe P., Cremers I., Cotter J., Cravo M., Tavares L., Reis J., Goncalves R., Lopes H., Caldeira P., Ministro P., Carvalho L., Azevedo L., and Costa-Pereira A.: Crohn's disease in a southern European country: Montreal classification and clinical activity. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2009; 15(9):1343-1350.
68. Magyari L., Bene J., Komlosi K., Talian G., Farago B., Csongei V., Jaromi L., Safrany E., Sipeky C., Lakner L., Varga M., Gasztonyi B., and Melegh B.: Prevalence of SLC22A4 1672T and SLC22A5 -207C combination defined TC haplotype in Hungarian ulcerative colitis patients. *Pathol. Oncol. Res.*, 2007; 13:53-56.
69. Mahid S.S., Minor K.S., Stevens P.L., and Galandiuk S.: The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig. Dis. Sci.*, 2007; 52:2897-2903.

70. Martinez A., Martin M.C., Mendoza J.L., Taxonera C., Diaz-Rubio M., de la Concha E.G., and Urcelay E.: Association of the organic cation transporter OCTN genes with Crohn's disease in the Spanish population. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2006; 14:222-226.
71. McGovern D.P., Butler H., Ahmad T., Paolucci M., van Heel D.A., Negoro K., Hysi P., Ragoussis J., Travis S.P., Cardon L.R., and Jewell D.P.: TUCAN (CARD8) genetic variants and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2006; 131:1190-1196.
72. Mendoza J.L., Lana R., and Diaz-Rubio M.: *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and its relationship with Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2009; 15:417-422.
73. Modlin I.M.: *A History of Gastroenterology at the Millennium*. Milano, Nexhealth, 2000; 96-100.
74. Nagy F.: Colitis ulcerosa. *Orv. Hetil.*, 2007; 148:954-956.
75. Nagy F.: Crohn-betegség. *Orv. Hetil.*, 2007; 148:1000-1003.
76. Negoro K., McGovern D.P., Kinouchi Y., Takahashi S., Lench N.J., Shimosegawa T., Carey A., Cardon L.R., Jewell D.P., and van Heel D.A.: Analysis of the IBD5 locus and potential gene-gene interactions in Crohn's disease. *Gut*, 2003; 52:541-546.
77. Newman B., Gu X., Wintle R., Cescon D., Yazdanpanah M., Liu X., Peltekova V., Van Oene M., Amos C.I., and Siminovitch K.A.: A risk haplotype in the Solute Carrier Family 22A4/22A5 gene cluster influences phenotypic expression of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2005; 128:260-269.

78. Noble C.L., Nimmo E.R., Drummond H., Ho G.T., Tenesa A., Smith L., Anderson N., Arnott I.D., and Satsangi J.: The contribution of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus to disease susceptibility and severity in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2005; 129:1854-1864.
79. Noble C.L., Nimmo E.R., Drummond H., Smith L., Arnott I.D., and Satsangi J.: DLG5 variants do not influence susceptibility to inflammatory bowel disease in the Scottish population. *Gut*, 2005; 54:1416-1420.
80. Odes H.S., Fraser D., and Krawiec J.: Ulcerative-Colitis in the Jewish Population of Southern Israel 1961-1985 - Epidemiological and Clinical-Study. *Gut*, 1987; 28:1630-1636.
81. 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., and Cho J.H.: A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; 411:603-606.
82. Okazaki T., Wang M.H., Rawsthorne P., Sargent M., Datta L.W., Shugart Y.Y., Bernstein C.N., and 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.
83. Onnie C.M., Fisher S.A., Prescott N.J., Mirza M.M., Green P., Sanderson J., Forbes A., Lewis C.M., and Mathew C.G.: Diverse effects of the CARD15 and IBD5 loci on clinical phenotype in 630 patients with Crohn's disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008; 20:37-45.

84. Palmieri O., Latiano A., Valvano R., D'Inca R., Vecchi M., Sturniolo G.C., Saibeni S., Peyvandi F., Bossa F., Zagaria C., Andriulli A., Devoto M., and Annese V.: Variants of OCTN1-2 cation transporter genes are associated with both Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006; 23:497-506.
85. Parkes M., Barmada M.M., Satsangi J., Weeks D.E., Jewell D.P., and Duerr R.H.: The IBD2 locus shows linkage heterogeneity between ulcerative colitis and Crohn disease. *American Journal of Human Genetics*, 2000; 67:1605-1610.
86. Peltekova V.D., Wintle R.F., Rubin L.A., Amos C.I., Huang Q., Gu X., Newman B., Van Oene M., Cescon D., Greenberg G., Griffiths A.M., George-Hyslop P.H., and Siminovitch K.A.: Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat. Genet.*, 2004; 36:471-475.
87. Podolsky D.K.: Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347:417-429.
88. Powrie F.: T-Cells in Inflammatory Bowel-Disease - Protective and Pathogenic Roles. *Immunity*, 1995; 3:171-174.
89. Prescott N.J., Fisher S.A., Franke A., Hampe J., Onnie C.M., Soars D., Bagnall R., Mirza M.M., Sanderson J., Forbes A., Mansfield J.C., Lewis C.M., Schreiber S., and Mathew C.G.: A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5. *Gastroenterology*, 2007; 132:1665-1671.

90. Probert C.S., Jayanthi V., Hughes A.O., Thompson J.R., Wicks A.C., and Mayberry J.F.: Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. *Gut*, 1993; 34:1547-1551.
91. Raelson J.V., Little R.D., Ruether A., Fournier H., Paquin B., Van Eerdewegh P., Bradley W.E., Croteau P., Nguyen-Huu Q., Segal J., Debrus S., Allard R., Rosenstiel P., Franke A., Jacobs G., Nikolaus S., Vidal J.M., Szego P., Laplante N., Clark H.F., Paulussen R.J., Hooper J.W., Keith T.P., Belouchi A., and Schreiber S.: Genome-wide association study for Crohn's disease in the Quebec Founder Population identifies multiple validated disease loci. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 2007; 104:14747-14752.
92. Reinhard C. and Rioux J.D.: Role of the IBD5 susceptibility locus in the inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2006; 12:227-238.
93. Rhodes J.M., Cockel R., Allan R.N., Hawker P.C., Dawson J., and Elias E.: Colonic Crohn's disease and use of oral contraception. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*, 1984; 288:595-596.
94. Rioux J.D., Silverberg M.S., Daly M.J., Steinhart A.H., McLeod R.S., Griffiths A.M., Green T., Brettin T.S., Stone V., Bull S.B., Bitton A., Williams C.N., Greenberg G.R., Cohen Z., Lander E.S., Hudson T.J., and Siminovitch K.A.: Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000; 66:1863-1870.
95. Rioux J.D., Xavier R.J., Taylor K.D., Silverberg M.S., Goyette P., Huett A., Green T., Kuballa P., Barmada M.M., Datta L.W., Shugart Y.Y.,

- Griffiths A.M., Targan S.R., Ippoliti A.F., Bernard E.J., Mei L., Nicolae D.L., Regueiro M., Schumm L.P., Steinhart A.H., Rotter J.I., Duerr R.H., Cho J.H., Daly M.J., and Brant S.R.: Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat. Genet.*, 2007; 39:596-604.
96. Rogala L., Miller N., Graff L.A., Rawsthorne P., Clara I., Walker J.R., Lix L., Ediger J.P., McPhail C., and Bernstein C.N.: 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.
97. Rothfuss K.S., Stange E.F., and Henrlinger K.R.: Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 2006; 12:4819-4831.
98. Russell R.K., Drummond H.E., Nimmo E.R., Anderson N.H., Noble C.L., Wilson D.C., Gillett P.M., McGrogan P., Hassan K., Weaver L.T., Bisset W.M., Mahdi G., and Satsangi J.: 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.
99. Sartor R.B.: Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 3:390-407.
100. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., and Colombel J.F.: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 2006; 55:749-753.

101. Silverberg M.S.: OCTNs: will the real IBD5 gene please stand up? *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12:3678-3681.
102. Silverberg M.S., Duerr R.H., Brant S.R., Bromfield G., Datta L.W., Jani N., Kane S.V., Rotter J.I., Philip S.L., Hillary S.A., Taylor K.D., Yang H., Cho J.H., Rioux J.D., and Daly M.J.: Refined genomic localization and ethnic differences observed for the IBD5 association with Crohn's disease. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2007; 15:328-335.
103. Siminovitch K.A.: Advances in the molecular dissection of inflammatory bowel disease. *Semin. Immunol.*, 2006; 18:244-253.
104. Stokkers P.C.F., Reitsma P.H., Tytgat G.N.J., and van Deventer S.J.H.: HLA-DR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut*, 1999; 45:395-401.
105. Suchy J., Klujszo-Grabowska E., Kladny J., Cybulski C., Wokolorczyk D., Szymanska-Pasternak J., Kurzawski G., Scott R.J., and Lubinski J.: Inflammatory response gene polymorphisms and their relationship with colorectal cancer risk. *BMC. Cancer*, 2008; 8:112.
106. Talian G., Lakner L., Bene J., Komlosi K., Horvath K., Gasztonyi B., Miheller P., Figler M., Mozsik G., Tulassay Z., and Melegh B.: Plasma carnitine ester profiles in Crohn's disease and ulcerative colitis patients with different IGR2230a_1 genotypes. *Int. J. Immunogenet.*, 2009; 36(6):329-335.
107. Torkvist L., Noble C.L., Lordal M., Sjoqvist U., Lindfors U., Nimmo E.R., Lofberg R., Russell R.K., and Satsangi J.: Contribution of the IBD5

- locus to Crohn's disease in the Swedish population. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2007; 42:200-206.
108. Torok H.P., Glas J., Tonenchi L., Lohse P., Muller-Myhsok B., Limbersky O., Neugebauer C., Schnitzler F., Seiderer J., Tillack C., Brand S., Brunnler G., Jagiello P., Epplen J.T., Griga T., Klein W., Schiemann U., Folwaczny M., Ochsenkuhn T., and Folwaczny C.: Polymorphisms in the DLG5 and OCTN cation transporter genes in Crohn's disease. *Gut*, 2005; 54:1421-1427.
 109. Tosa M., Negoro K., Kinouchi Y., Abe H., Nomura E., Takagi S., Aihara H., Oomori S., Sugimura M., Takahashi K., Hiwatashi N., Takahashi S., and Shimosegawa T.: 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.
 110. Urcelay E., Mendoza J.L., Martinez A., Fernandez L., Taxonera C., Diaz-Rubio M., and de la Concha E.G.: IBD5 polymorphisms in inflammatory bowel disease: association with response to infliximab. *World J. Gastroenterol.*, 2005; 11:1187-1192.
 111. Van Limbergen J., Russell R.K., Nimmo E.R., Ho G.T., Arnott I.D., Wilson D.C., and Satsangi J.: Genetics of the innate immune response in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2007; 13:338-355.
 112. Van Limbergen J., Russell R.K., Nimmo E.R., and Satsangi J.: The genetics of inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007; 102:2820-2831.

113. Vermeire S., Pierik M., Hlavaty T., Claessens G., van Schuerbeeck N., Joossens S., Ferrante M., Henckaerts L., Bueno d.M., Vlietinck R., and Rutgeerts P.: Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. *Gastroenterology*, 2005; 129:1845-1853.
114. Vermeire S. and Rutgeerts P.: Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes Immun.*, 2005; 6:637-645.
115. Weersma R.K., Stokkers P.C., van Bodegraven A.A., van Hogezaand R.A., Verspaget H.W., de Jong D.J., van der Woude C.J., Oldenburg B., Linskens R.K., Festen E.A., van der S.G., Hommes D.W., Crusius J.B., Wijmenga C., Nolte I.M., and Dijkstra G.: Molecular prediction of disease risk and severity in a large Dutch Crohn's disease cohort. *Gut*, 2009; 58:388-395.
116. Weersma R.K., van Dullemen H.M., van der S.G., Nolte I.M., Kleibeuker J.H., and Dijkstra G.: Review article: Inflammatory bowel disease and genetics. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007; 26 Suppl 2:57-65.
117. Weersma R.K., Zhou L., Nolte I.M., van der S.G., van Dullemen H.M., Oosterom E., Bok L., Peppelenbosch M.P., Faber K.N., Kleibeuker J.H., and Dijkstra G.: Runt-related transcription factor 3 is associated with ulcerative colitis and shows epistasis with solute carrier family 22, members 4 and 5. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2008; 14:1615-1622.
118. Xavier R.J. and Podolsky D.K.: Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007; 448:427-434.

119. Yamada T.: Textbook of Gastroenterology. Lippincott Williams and Wilkins Publishers. Third edition, 1999, Volume two. Chapter 81.; 1775-1893.
120. Yamazaki K., Takazoe M., Tanaka T., Ichimori T., Saito S., Iida A., Onouchi Y., Hata A., and Nakamura Y.: Association analysis of SLC22A4, SLC22A5 and DLG5 in Japanese patients with Crohn disease. *J. Hum. Genet.*, 2004; 49:664-668.

9. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Melegh Béla Professor Úrnak, hogy a Pécsi Tudományegyetem Genetikai Intézetének csapatához kapcsolódva ezen munkát elvégezhettem. Köszönöm az intézet összes dolgozójának, közöttük is kiemelkedően közvetlen munkatársaimnak, Csöngői Veronika, Magyar Lili és Sáfrány Enikő kolléganőknek, hogy munkámban támogattak, s mindig számíthattam rájuk.

Köszönöm gasztroenterológus mesteremnek, Dr. Döbrönte Zoltán Professor Úrnak, hogy szakmában a számomra szükséges útmutatást, útravalót megadta nekem. Köszönöm a Vas Megyei Markusovszky Kórház Endoscopos Laboratóriumában dolgozó asszisztensnőknek, Mersich Ibolya vezető asszisztensnek, valamint Takács Beatrix endoscopos szakasszisztensnek, hogy a beteg kiválasztás tekintetében, a mintagyűjtésben segítségemre voltak.

Köszönöm az ország számos kórházában és klinikáján dolgozó kollégáknak: Dr. Varga Márta Főorvosnőnek a Réthy Pál Megyei Kórházból, Békéscsabáról, Dr. Miheller Pál adjunktusnak a Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikájáról, Dr. Gasztonyi Beáta Főorvosnőnek a Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztályáról, Dr. Orosz Péter Főorvos Úrnak a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház Belgyógyászati Osztályáról, Dr. Sarlós Patrícia doktornőnek a Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar III. Sz. Belgyógyászati Klinikájáról, hogy a mintagyűjtésben segítségemre voltak.

Köszönetemet fejezem ki mindazon kollégámnak a Vas Megyei Markusovszky Kórházban, valamint szerte az ország különböző egészségügyi intézményeiben, akikhez szakmai problémáimmal bármikor segítségért fordulhattam.

Köszönöm családomnak a megértő türelmet, odafigyelést, pótolhatatlan segítséget, mely nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre.