

A genetika és a környezet szerepe az IBD kialakulásában

Szűcs Dániel dr.

Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Gyermekgastroenterológiai Osztály, Szeged (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Szűcs Dániel dr.

6725, Szeged, Korányi fasor 14-15.

E-posta: szucs.daniel@med.u-szeged.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A gyulladós bélbetegség (IBD) elsősorban a gastrointestinalis traktust, de az egész szervezetet érintő komplex, poligénes megbetegedés. Etiológiájában jelenleg több, mint 240 fogékonysági génlókuszt ismert, azonban ezek a kórkép kialakulásának mindösszesen 30%-át magyarázzák. Ez és a keleti globalizálódó országokban, valamint a magas incidenciájú országokba migrálók körében észlelhető emelkedő incidenciát egyértelművé teszik a környezeti hatásoknak az IBD kialakulásában betöltött szerepét. A hat évesnél fiatalabb gyermekeket érintő korai kezdetű (VEO)IBD nagyobb valószínűséggel monogénes eredetű, és primer immundeficienciával szövődhet. Bár ritka kórkép, de ezen betegpopuláció diagnosztizálása és kezelése az átlagosnál is nagyobb kihívást jelent.

KULCSSZAVAK IBD, genetika, környezet, fogékonyság, monogénes, immundeficiencia

A gyulladós bélbetegség (IBD) etiológiájában szerepet játszó genetikai predispozíció jelentőségére a korai családvizsgálatok hívták fel a figyelmet. Ezek egyértelműen igazolták, hogy az átlagpopulációhoz képest szignifikánsan emelkedett a betegség előfordulása az első-, másod-, de harmadfokú rokonokban is (1). A teljes genom-asszociációs vizsgálatok (GWAS) bevezetésével az IBD kialakulásához kapcsolható, rizikó génlókuszek száma ugrásszerűen megnőtt. Ezen gének nagyrésze nemcsak az IBD alcsoportok, de egyéb immunmediált kórképek között is megoszlik (2).

Veleszületett immunitás

Az IBD kialakulásában karakterisztikus jelentőségű a pro- és antiinflammatorikus folyamatok egyensúlyának felborulása. Ennek megfelelően a veleszületett immunitásért felelős több gén is szerepet játszik az IBD patogenezisében.

A veleszületett immunrendszer a szervezet elsővonalbeli védelmi funkciója, amely felismeri és eliminálja az infektív mikrobiológiai ágenseket. A felismerő mechanizmus a kórokozók jól definiált részeihez, a patogénasszociált felszíni molekuláris mintázatokhoz (PAMP) kötődik. Mikrobiális invá-

zió esetén a veleszületett immunrendszer jól konzervált **mintázatfelismerő receptorait** (PRR) a PAMP aktiválja. Ilyen PRR-t kódol az első leírt IBD fogékonysági gén, a nukleotidkötő oligomerizációs domén (NOD)2 is. Mutáns NOD2 allél esetén sérül a bakteriális invázió elleni védekezési képesség, és jelentősen megnő a Crohn-betegség (CD) kialakulásának esélye (OR 3,01). A NOD2 mellett a nagyszámú ismert fogékonysági allél közül a patogén kiváltotta autofágiában szerepet játszó **autofágia** kapcsolt protein (ATG)16L1 és guanozin-trifoszfátáz-M (IRGM) szerepe a CD legismertebb rizikófaktorai. Ez azonban csak a kaukázusi populációban igaz, a NOD2 és ATG16L1 szerepét a nem kaukázusiakban nem sikerült igazolni, tehát az IBD öröklődése etnikumonként eltérő. A genetikai mintázat meghatározza a betegség fenotípusát is. A NOD2, IRGM, ATG16L1 és a neutrofil citoszol faktor (NCF)4/NCF2 génekhez köthetően nagyobb eséllyel alakul ki szegmentális, strikturázó vagy korai kezdetű betegség (2-5).

A bélnyálkahártya barrier funkciója

Az ép bélnyálkahártya egy olyan féligáteresztő membrán, amely élettani feladata a létfontosságú



tápanyagok felszívásán túl a patogén kórokozóktól való védelem (6).

A mucosa nem tekinthető pusztán fizikai barriernek, hanem egy olyan dinamikus rendszernek, amely a normál mikrobiom és az immunrendszer között kapcsolatot alakít ki, és ennek megfelelően folyamatos változás alatt áll. Minden olyan hatás, amely károsítja az epithelium és az immunrendszer közötti megfelelő szignál transzdukciós, kommunikációs útvonalakat, immun-diszfunkcióhoz vezet, amely hozzájárul az IBD kialakulásához. A barrierkárosodás a nyálkahártya főbb alkotórészeit érinti. Csökken a kehelysejtek száma, a defenzintermelés, a nyákfilm vastagsága és összetétele. Diszbiózis fennállása önmagában is növeli a bélnyálkahártya **permeabilitását**, ezáltal az immunrendszer kóros aktiválódását (6).

A környezeti hatások mellett a genetikai háttér is meghatározza a bélfal permeabilitását. Jó példa erre a sejtek közötti adherens kapcsolódásért felelős E-kadherint kódoló CDH1 gén hibái, amelyek fokozott rizikót jelentenek CD kialakulására (2, 7).

A GWAS-ok szintén igazolták az epithelialis barrier funkció jelentőségét. Már a korai vizsgálatok során azonosították a „discs large” (DLG)5 guanilat-cikláz funkciójához kapcsolható epithelialis polaritás hibát. Azóta számos, az intestinalis barrier funkció szempontjából kulcsfontosságú feladatot kódoló lókuszt sikerült leírni. Ilyenek a nyák és glikoprotein termelését reguláló mucin (MUC)19 és MUC3 mellett a membrántranszportban (intelektin [ITLN]1), az epithelialis differenciációban (hepatocita nukleáris faktor [HNF]4a), valamint a stresszválaszban (X-box kötő fehérje [XBP]1) szerepet játszó gének. A sejtadhézió stabilitásában a CDH1 mellett a laminin-alegység-béta (LAMB)1-nek, valamint a közelmúltban leírt C1orf106-nak van jelentős szerepe. Az intestinalis epithelialis sejtek proliferációjáért, ezáltal regenerációjáért felelős onkostatin-M (OSM) citokin szintje és receptorának mennyisége is fokozott IBD-s betegek biopsziás mintáiban. Az egyénre szabott terápia szempontjából lényeges, hogy ezen fenotípus anti-tumor nekrozis faktor alfa (a-TNF α) kezelésre rezisztens állapotot valószínűsít (8).

A szerzett immunitás regulációja

Az IBD kialakulásában legnagyobb jelentőségűnek tartható citokin az aktivált makrofágok, monocyták és T-sejtek által termelt **TNF α** . A nagy mennyiségben termelődő, mind a keringésben, mind a bélnyálkahártyában jelen lévő proinflammatorikus citokin károsodott „tight junction” funkcióhoz és epithelsejt-apoptózishoz vezet, valamint pozitív „feedback”-en keresztül fokozza az interleukin (IL)1- és IL6-termelést, amely T helper (Th)17 és

Th2 aktiváción keresztül súlyosbítják a gyulladós folyamatot (8).

A citokineket, illetve azok receptorát kódoló gének közül a legnagyobb jelentőséggel az IL23 receptorának (IL23R) lókusza bír. Az **IL23R**-ligand kötés esetén a Janus-kináz (JAK)2 és szignál transzducer és aktivátor transzkripciós faktor (STAT)3 szignál transzdukciós rendszeren keresztül proinflammatorikus citokintermelést aktivál. Az IL23R nélkülözhetetlen a Th17-sejtek differenciálódásában. Túlaktivált IL23R-Th17 útvonalat okozó mutációk fokozott IBD-rizikót jelentenek, és ennek ellenkezője is igaz, az IL23R funkcióvesztése protektív hatású. Ezen jelátviteli útvonal igazolása a klasszikus anti-TNF α terápiát követően új kezelési lehetőségekre világított rá. Az IL12- és IL23-ellenes ustekinumab és az orálisan alkalmazható JAK2-gátló tofacitinib kezelés hamarosan gyermekkorban is elérhetővé válik (2).

A GWAS nagy jelentőségű az IBD patogenezisének megértése szempontjából, de számos kérdés továbbra is megválaszolatlan maradt. Az alcsoportok és egyéb autoimmun, illetve krónikus gyulladós kórkép (reumatoid arthritis, lupus, psoriasis stb.) között megoszlást mutató lókusztok alapján a genetikai diagnosztika önmagában még sokáig nem lesz használható az IBD diagnózisának felállításában. A jelenleg ismert 240 fogékonysági lókuszt vizsgálatán túlmutat a genetikai **kockázati mutató** számolása. *Cleynen és mtsai* közel 35 000 beteg 156 000 genetikai variációját elemezték genotípus-fenotípus összefüggéseket keresve. A vizsgálat igazolta az IBD közös genetikai etiológiáját, és egyértelműen különbséget tett az ilealis CD, a Crohn-colitis és a colitis ulcerosa (UC) között (5, 9).

A közeljövő kihívása, hogy megértsük a genetikai fogékonyság és a mikrobiom közötti funkcionális kapcsolatot. Ebben is nagy jelentőségűek az epigenetikai változások, amely szabályozó hatásnak köszönhetően anélkül nő a genom sokféleséget létrehozó képessége, hogy az örökítőanyag nukleotid szekvenciája megváltozna. Ezen összetett, és az IBD patogenezisében szintén nagy szerepet betöltő folyamatnak a bemutatása meghaladja jelen összefoglaló kereteit (5).

A genetikai szempontból legközelebbi rokonságban álló egypetéjű ikrek közötti 40–50%-os koncordancia a genom jelentőségén túl rámutat a környezeti tényezők patomechanizmusban betöltött jelentőségére (10).

Környezet

Az industrializálódó országokban kialakuló emelkedő IBD-incidencia a **nyugati életmód** és urbanizáció kóros hatására hívja fel a figyelmet. A csoma-



golt élelmiszerek és gyorsétterem-láncok elterjedése, az antibiotikumok széleskörű használata, a fokozott zsír- (egy- és többszörösen telítetlen), cukorbevitel, kevés élelmi rost, szacharin, szukralóz, valamint az élelmiszer-adalékok (karboximetilcellulóz, poliszorbát-80, szorbát-észterek, lecitin, karragén) használata az IBD kialakulásának rizikóját fokozzák. A különféle környezeti hatások régióként és altípusokként eltérő hatásúak lehetnek. A dohányzás (egyéb káros hatásait nem említve) világszerte protektív hatású UC-ban, és míg a nyugati populációban emeli, Kelet-Ázsiában csökkenti a CD rizikóját. A gyermekkori antibiotikum-használat nyugaton növeli, Kelet-Ázsiában és a közel-keleti bevándorlóknál csökkenti a CD-rizikót. Az anyatejes táplálás kifejezett fordított összefüggést mutat az IBD kialakulásával. A szoptatás időtartama befolyásolja a protektív hatás erősségét. Az orális antikoncepciensek és alacsony szérumb-D-vitamin-szint fokozott rizikót jelentenek CD-re. Az appendectomia protektív UC-re. Ázsiai populációban a tea- vagy kávéfogyasztás csökkenti az IBD kialakulásának kockázatát. Ezen néhány kiemelt faktoron túl, a fogantatástól kezdve a környezeti hatások széles tárháza befolyásolja az IBD rizikóját. Az intrauterin életben az anyai hatások, majd a világra jövetel módja, a földrajzi helyzet, elfogyasztott élelmiszerek, életmód, testmozgás, elszennvedett fertőzések, iskolázottság, pszichológiai és szocio-ökonómiai faktorok meghatározóak. A behatások jelentős részben a diszbiózishoz és a mikrobiom sokféleségének csökkenéséhez vezetnek (11, 12).

VEO-IBD

Amennyiben hatéves életkor előtt jelentkeznek IBD-re jellemző tünetek, korai kezdetű („very early onset” – VEO) IBD áll fenn. Csecsemőkori IBD-nek a kétéves kor előtti kezdetűeket nevezzük. Ezen kórképek jellemzője, hogy gyakrabban áll a háttérükben **monogénes** eredet vagy primer immundeficiencia (PID) (13).

Korai kezdet, családi halmozódás, konzangvinitás, terápiarefrakter betegség, visszatérő láz, infekciók, extraintestinalis manifesztáció, atípusos szövettani eredmény utalhat monogénes eredetű VEO-IBD fennállására (13).

Az eddig azonosított monogénes etiológiájú VEO-IBD-k nagy része PID-hez kapcsolható volt.

Summary

The role of genetics and environment in the pathogenesis of inflammatory bowel disease

Dániel Szűcs, MD., PhD.; University of Szeged, Department of Pediatrics, Szeged

Inflammatory bowel disease (IBD) is a complex, polygenic disorder of the gastrointestinal tract, usually with systemic involvement. More than 240 susceptibility gene loci are currently known in IBD etiology, but these explain less than

Emellett, mivel a PID jelentkezhet gastrointestinális bevezető tünetekkel, indokolt minden VEO-IBD-s beteg esetén a gondos immunológiai kivizsgálás az immunhiány felmérésére. PID esetén fokozott az infekciókra, allergiára, autoimmunításra, limfoproliferatív és malignus betegségekre való hajlam (13).

Eddig több mint 50 gént igazoltak monogénes IBD háttérében. A legtöbb, eddig közölt esetben az IL-10R, X-hez kapcsolt inhibitora az apotózis proteinek (XIAP), vagy nikotinamid-adenin-dinucleotid-foszfat (NADPH) oxidáz hibáját azonosították (14).

Etiológia szempontjából a génhibák hat, helyenként átfedést mutató csoportba sorolhatók (zárójelben egy-egy példával és az öröklődésmenettel): IL10-szignál-defektusok (IL10 és IL10RA, -RB, autoszóm recesszív [AR]), immunreguláció (immundiszreguláció, polyendocrinopathia, X-hez kapcsolt [IPEX], „Forkhead box” P3 [FOXP3], X-hez kötött [XL]), T- és B-sejt-defektusok (Wiskott–Aldrich-szindróma [WAS], Bruton-agammaglobulinaemia [BTK], XL, súlyos kombinált immundeficiencia [SCID], AR), phagocytadefektusok (krónikus granulomatózus betegség [CGD], XL/AR, von Gierke Ib, „solute carrier family” [SLC]37A4, AR), hiper/autoinflammáció (XIAP, XL, mediterrán láz gén [MEFV], AR), epithelbarrier (SLC9A3, AR) (13).

VEO-IBD gyanú esetén a kivizsgálás során az infekciós és allergiás eredet kizárása után az IBD alapvető diagnosztikai lépéseiben (laboratóriumi, endoszkópos, képalkotó vizsgálatok), valamint részletes immunológia teszteken (immunglobulin alosztályok, „flow cytometria”, funkcionális tesztek) túl célzott genetikai vizsgálat, illetve **új generációs szekvenálás** (NGS, teljes genom vagy exom szekvenálás) elvégzése szükséges. A részletes feldolgozás esetén is a betegek kisebb, 5–20%-ában sikerül a pontos genetikai eredetet felderíteni (13).

Összefoglalásként elmondható, hogy a nagyszámú ismert IBD rizikófaktor jelentősége a klinikai felhasználhatóság szempontjából korlátozott. A multifaktoriális eredet miatt még mindig kevés adat áll rendelkezésünkre mind a genetikai háttér, mind a környezeti tényezőket tekintve. A jövő tanulmányainak ezeken túl figyelembe kell vennünk az epigenetikai, transzkriptomikai, proteomikai és mikrobiális faktorokat is.



30% of the susceptibility of disease development. This, and the rising incidence in Eastern, „globalized” countries and among those, who migrate to high-incidence countries, make clear the role of environmental impacts in the development of the disease. IBD under 6 years is defined as very early onset (VEO)IBD. Compared to older population, VEO-IBD has a higher likelihood of monogenic etiology or primary immune deficiency in the background. Although VEO-IBD is a rare disease, diagnosing and treating this population is more challenging than older IBD patients.

KEYWORDS IBD, genetics, environment, susceptibility, monogenic, immunodeficiency

Útravaló tudnivaló

- Az IBD patogenezisében eddig leírt több, mint 240 fogékonysági génlókuszt ismeretén túl sokkal nagyobb jelentőségűek lesznek a genetikai rizikóbecsléses vizsgálatok a geno-fenotípus összefüggések tisztázása és a differenciáldiagnosztika szempontjából.
- Hatéves kor előtti kezdetű IBD (VEO-IBD) gyakorta primer immundeficienciával kapcsolatos alakul ki, ezért a rutin diagnosztika mellett részletes immunológiai és genetikai kivizsgálásra is szükség van.

Irodalom

1. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study 1977–2011. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(4): 564-71. DOI: 10.1038/ajg.2015.50
2. Zhao M, Burisch J. Impact of Genes and the Environment on the Pathogenesis and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2019; 64(7):1759-1769. DOI:10.1007/s10620-019-05648-w
3. Nahid MA, Satoh M, Chan EKL. Mechanistic role of microRNA-146a in endotoxin-induced differential cross-regulation of TLR signaling. *J Immunol.* 2011; 186(3):1723-1734. DOI:10.4049/jimmunol.1002311
4. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001; 411(6837):599-603. DOI: 10.1038/35079107
5. Marcin W, Michael S. Genetics and epigenetics of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148(37-38):1-7. DOI: 10.4414/smw.2018.14671
6. Martini E, Krug SM, Siegmund B, Neurath MF, Becker C. Mend Your Fences. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017; 4(1):33-46. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.03.007
7. Irvine EJ, Marshall JK. Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. *Gastroenterology.* 2000; 119(6):1740-1744. DOI:10.1053/gast.2000.20231
8. Schoultz I, Keita L. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease—Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells.* 2019; 8(2):193. DOI: 10.3390/cells8020193
9. Cleyneen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: A genetic association study. *Lancet.* 2016; 387(10014):156-67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00465-1
10. Vind I, Jespersgaard C, Hougs L, et al. Genetic and Environmental Factors in Monozygotic Twins with Crohn's Disease and Their First-Degree Relatives: A Case Report. *Digestion.* 2005; 71(4):262-5. DOI: 10.1159/000087053
11. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017; 152(2): 313-21.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2016.10.020
12. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(1):39-49. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.136
13. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; XX(Xx). DOI:10.1093/ibd/izz259
14. Batura V, Muise AM. Very early onset IBD. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(6):470-480. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000486

Tesztkérdések

1. Hány IBD-rizikó génlókuszt ismert jelenleg?

- a) 160
- b) 30
- c) >240
- d) >24
- e) 50

2. VEO-IBD gyanú esetén mely vizsgálatok indokoltak?

- a) Teljes vérékép, flow citometria, széklet-kalprotektin, endoszkópia, NGS
- b) Flow citometria, széklet-kalprotektin, endoszkópia, csontszcintigráfia
- c) Teljes vérékép, flow citometria, széklet-kalprotektin, IgG4-panel, HIV-szerológia
- d) Teljes vérékép, flow citometria, széklet-kalprotektin, liquor-nefelometria
- e) Teljes vérékép, flow citometria, mikciós szonocisztográfia, széklet-kalprotektin, széklet-laktoferrin

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!