مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۷، شماره ۱، بهار ۸۶، صفحات ۵۱ تا ۶۳

Review Article

نقش عوامل ژنتیکی در بیماریهای التهابی روده

نصرت اله نادری[۱]، آلما فرنود[۲]، محمد میناکاری[۳]، فرزاد فیروزی[۲]، محمدرضا زالی[۴]

[۱] استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۲] پزشک، محقق، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۳] استادیار، گروه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
[۴] استاد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

شیوع بیماریهای التهابی روده بنا به گواهی متخصصین گوارش در مملکت ما رو به فزونی می‌باشد و از آنجایی که این بیماریها سبب ایجاد عوارض متعدد و پایین آمدن کیفیت زندگی بیمار می‌گردد نیاز به توجه بیشتری دارد. از طرفی پاتوژنز بیماریهای التهابی روده هنوز به طور دقیق مشخص نگردیده و اکثر محققین تقابل بین سه فاکتور ژنتیک، ایمونولوژیک و محیط را در پاتوژنز آنها مورد تائید قرار داده‌اند. توجه به این موارد به طور جداگانه در فهم پاتوژنز این بیماریها اهمیت به سزایی دارد. مقاله حاضر به بررسی عوامل ژنتیکی موثر در بیماریهای التهابی روده و تحقیقات گوناگونی که در این زمینه در کشورهای مختلف از جمله کشورمان انجام شده است می‌پردازد. از زمان کشف اولین لوکوس کروموزومی در سال ۱۹۹۶ تاکنون ۱۰ لوکوس کروموزومی مرتبط با این بیماریها شناخته شده است و تحقیقات در این زمینه همچنان ادامه دارد. ولی بیشترین مطالعات بر روی ژن CARD15/NOD2 (لوکوس IBD1) و پلی مورفیسمهای آن صورت پذیرفته است. از آنجایی که فهم دقیق پاتوژنز بیماریهای التهابی روده در ایجاد روشهای درمانی جدیدتر و موثرتر اهمیت به سزایی دارد، امید می‌رود با انجام تحقیقات گسترده تر مسیر دستیابی به این هدف هموار گردد.

واژگان کلیدی: *بیماریهای التهابی روده، پاتوژنز، ژنتیک، بیماری کرون، بیماری کولیت اولسراتیو.*

مقدمه

بیماریهای التهابی روده (بیماری کرون و کولیت اولسرو) در حال حاضر از علل شایع درگیریهای دستگاه گوارش در کشورهای توسعه یافته هستند. مطالعات جمعیتی اخیر شیوع بیماریهای التهابی روده را در حدود یک بیمار به ازای هر ۲۰۰ نفر در جمعیتهای اروپای شمالی گزارش کرده‌اند (۱). هنوز در کشور ما شیوع دقیق این بیماری مشخص نشده و تنها مطالعاتی بر روی جمعیتی از بیماران صورت گرفته است (۲). گرچه مرگ به علت بیماریهای التهابی روده در حال حاضر شایع نمی‌باشد ولی این بیماری همچنان باعث از کارافتادگی و موربیدیتی به خصوص در بالغین جوان می‌شود که پتانسیل رشد، تحصیل و اشتغال دارند واین مساله باعث تحمیل بار اجتماعی و اقتصادی زیادی می گردد.

به نظر می‌رسد که بیماری التهابی روده ناشی از عملکرد نامتناسب و فعالیت مداوم سیستم ایمنی مخاطی در پاسخ به باکتری‌های طبیعی روده باشد. این پاسخ نامتناسب افزایش یافته توسط اختلال در عملکرد سدهای اپی‌تلیال روده و سیستم ایمنی مخاطی ایجاد می‌گردد. به نظر می‌رسد که عوامل محیطی و خصوصیات ژنتیکی میزبان در حساسیت و استعداد ابتلا به بیماری و نیز در چگونگی رفتار بیماری و پاسخ به درمان موثر باشند. یکی از مهمترین مباحث مورد بررسی در تحقیقات مربوط به بیماریهای التهابی روده، تداخل خصوصیات ژنتیکی بیمار و عوامل محیطی است که تحقیقات متعدد اپیدمیولوژیک و مطالعات بر روی مدلهای حیوانی التهاب روده نیز اثر عوامل ژنتیکی را تائید نموده‌اند (۳). از دهه آخر قرن بیستم مطالعات متعددی جهت فهم پایه‌ای

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دکتر محمدرضا زالی(**email**: article@rcgld.org)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۲/۵
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۳/۲۶

Archive of SID
www.SID.ir

پاتوژنز بیماریهای التهابی روده و ساخت داروهای جدید، صورت گرفته است.

اپیدمیولوژی بیماریهای التهابی روده از نقطه نظر ژنتیک

شواهد متعددی به نفع نقش ژنتیک در پاتوژنز بیماریهای التهابی روده وجود دارد که شامل شیوع متفاوت بیماری در نژادها و قومیتهای مختلف، تجمع فامیلی آن، شیوع بیشتر در دوقلوها و نیز همراهی بیماری با سایر سندرمهای ژنتیکی شناخته شده می‌باشد که هر یک را به طور اجمال مورد بررسی قرار می‌دهیم.

مطالعات قومی و نژادی

بیماری کرون و کولیت اولسرو عمدتاً بیماریهای سنین جوانی می‌باشند که حداکثر میزان بروز آنها بین ۱۵ تا ۳۰ سالگی است. مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از شیوع و بروز بسیار متفاوت بیماریهای التهابی روده، بر اساس محل جغرافیایی زندگی و زمینه نژادی یا قومی فرد است. میزان بروز کرون در طول سه دهه گذشته تقریباً در تمام کشورهای غربی افزایش داشته است. بعضی مناطق به طور ثابت میزان بروز بالایی در حد ۶ در ۱۰۰/۰۰۰ (ایالات متحده) (۴) و ۳/۴ در ۱۰۰/۰۰۰ (ایتالیا) (۵) داشته‌اند در حالی که میزان بروز بیماری در سایر کشورها افزایش مداوم نشان می‌دهد مثلاً ۴/۱ در ۱۰۰/۰۰۰ (در دانمارک) (۶) و ۵/۹ در ۱۰۰/۰۰۰ (در انگلستان) (۷) و ۱۴/۶ در ۱۰۰/۰۰۰ (در کانادا) (۸). اما به نظر می‌رسد که در مورد بیماری کولیت اولسرو میزان بروز در کشورهای غربی در حد ۸/۱ در ۱۰۰/۰۰۰ (در دانمارک) (۹)، ۸/۳ در ۱۰۰/۰۰۰ (در آمریکا) (۴) و ۱۴/۳ در ۱۰۰/۰۰۰ (در کانادا) (۸) ثابت باقی مانده است. به طور کلی خطر ایجاد بیماریهای التهابی روده در مناطق شهری نسبت به مناطق روستایی، در سطح بالاتر اجتماعی اقتصادی و همچنین در کشورهای توسعه یافته بیشتر از کشورهای در حال توسعه است (۱۰).

میزان بروز در جمعیتهایی که از مناطق جغرافیایی با خطر کم به مناطق جغرافیایی با خطر بالا مهاجرت می‌کنند، افزایش می‌یابد (۱۱، ۱۲). میزان شیوع بیماریهای التهابی روده در میان غیرسفید پوستان ایالات متحده به طور ثابتی پایین‌تر است به طوری که میزان شیوع کرون در ۱۰۰/۰۰۰ نفر، ۴۳/۶ در میان سفیدپوستان امریکایی، ۲۹/۸ در میان امریکاییهای افریقایی تبار (سیاه پوستان آمریکایی)، ۴/۱ در میان آمریکاییهای پرتغالی تبار و ۵/۶ در میان آمریکاییهای آسیایی تبار بوده است (۱۳).

همچنین به نظر می‌سد میزان بروز بیماری کرون در آمریکاییهای افریقایی تبار در حال افزایش است که این موضوع با تاثیر تغییرات عوامل محیطی در بروز بیماری همراستاست (۱۴). در میان گروههای نژادی، یهودیان (در ایالات متحده) بیشترین خطر را برای ابتلا به بیماریهای التهابی روده، در مقایسه با سفیدپوستان غیریهودی نشان داده‌اند (۱۵). در چنین جمعیتهایی میزان بروز بیماری ۲ تا ۴ برابر و شیوع آن ۲ تا ۹ برابر غیریهودیان است (۱۶). در مطالعات مختلف افزایش میزان بیماریهای التهابی روده در جمعیت یهودیان اشکنازی مورد تایید قرار گرفته است که حاکی از تاثیر بیشتر عوامل ژنتیکی در ایجاد بیماریهای التهابی روده خصوصاً در جمعیتهای یهودی می‌باشد (۱۷).

تجمعات فامیلی در بیماریهای التهابی روده

بررسی پراکندگی بیماریهای التهابی روده، وجود تجمعات فامیلی را در این بیماری نشان داده است که بیانگر نقش قابل توجه عوامل ژنتیکی در ایجاد استعداد ابتلا به بیماریهای التهابی روده می‌باشد. در مطالعات جمعیتی انجام شده، تقریباً ۱۰–۵٪ افراد مبتلا به بیماریهای التهابی روده سابقه فامیلی مثبت داشته‌اند (۲۰-۱۸). در واقع بیشترین عامل خطر برای ایجاد بیماریهای التهابی روده، ابتلا یکی از افراد فامیل به این بیماری می‌باشد. خطر نسبی بیماریهای التهابی روده در میان اقوام درجه یک را می‌توان با استفاده از یک مطالعه کوهورت یا مورد شاهدی ارزیابی نمود. در یک مطالعه کوهورت انجام شده، خطر نسبی برای ابتلای افراد فامیل بیماران کولیت اولسرو، ۱۰ و برای بیماران کرون ۱۴ بوده است (۲۱). مشابه همین خطر نسبی (۱۵ – ۱۴ برابر افزایش خطر) برای افراد فامیل درجه یک بیمار در دو مطالعه مورد شاهدی نیز گزارش گردیده است (۲۲، ۲۳).

در مورد تجمعات فامیلی بیماریهای التهابی روده قابل ذکر است که در خانواده‌های دارای چند فرد مبتلا در ۷۵٪ موارد، نوع بیماری یکسان بوده است (همگی مبتلا به کرون یا کولیت اولسرو بوده‌اند). در ۲۵٪ موارد باقیمانده نوع بیماری مختلف بوده است (بعضی مبتلا به کرون و بعضی دیگر مبتلا به کولیت اولسرو بوده‌اند) (۲۴). این نکته مطرح کننده وجود چندین ژن مستعد کننده برای ابتلا به بیماری است که بعضی از این ژنها بین کولیت اولسرو و کرون مشترک بوده و بعضی دیگر مخصوص یکی از آن دو می‌باشد.

وجود آنتی بادیهای P-ANCA و ASCA نیز به صورت فامیلی در بیماریهای التهابی روده مشاهده گردیده است. در بیماری

Archive of SID
www.SID.ir

کولیت اولسرو میزان سرمی ANCA بالا بوده و این یافته قویاً با بیماری مربوط می‌باشد. چندین مطالعه وجود ANCA مثبت را در افراد فامیل غیربیمار مبتلایان به کولیت اولسرو نیز گزارش کرده‌اند (۲۹-۲۵). البته این موضوع در تمام مطالعات تائید نشده است (۳۰). چنین اطلاعات متناقضی در مورد مثبت بودن ANCA در افراد فامیل غیربیمار مبتلایان به کولیت اولسرو نشانگر پیچیدگی بیماری کولیت اولسرو می‌باشد. در بیماری کرون، ASCA یک مارکر سرمی برای اکثر افراد مبتلا به بیماری می‌باشد (۳۵-۳۱). با این حال هیچیک از آنتی بادیهای ANCA و ASCA به حد کافی حساسیت ندارد تا بتوان از آنها به عنوان یک تست غربالگری به تنهایی استفاده کرد زیرا در بعضی از جمعیتها شیوع بالایی از ANCA و ASCA در افراد فامیل غیرمبتلای بیماران کرون دیده شده است. تا ۶۴٪ بیماران کرون و ۸۳- ۴۲٪ بیماران کولیت اولسرو، ASCA مثبت داشته اند (۳۶). با این حال، استفاده همزمان از هر دو تست برای تشخیص کرون یا کولیت اولسرو تا حدی اختصاصی می باشد.

مطالعات بر روی دوقلوها

مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از نقش مشترک عوامل ژنتیکی و محیطی در بیماریهای التهابی روده می‌باشد. قویترین پشتیبان تاثیر دوگانه عوامل ژنتیکی و محیطی در بیماریهای التهابی روده، مطالعات بر روی دوقلوها خصوصاً در بیماری کرون می‌باشد. ابتلای همزمان دوقلوهای تک تخمی در بیماری کرون ۵۸-۴۲٪ گزارش گردیده است در صورتی که چنین توافقی در مورد دوقلوهای دو تخمی قابل توجه نمی‌باشد. میزان ابتلای همزمان دوقلوهای تک تخمی به بیماری کولیت اولسرو ۱۷- ۶٪ و در دوقلوهای دو تخمی ۵-۰٪ بوده است. این حقیقت که در مورد دوقلوهای تک‌تخمی چنین توافقی به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از ۱۰۰٪ است حاکی از نفوذ کاهش یافته ژنوتیپ بیماریهای التهابی روده و احتمالاً ناشی از عوامل غیرژنتیکی مانند عوامل آغازگر محیطی می‌باشد (۳۹-۳۷).

بیماریهای التهابی روده فامیلی و تک‌گیر

از آنجایی که تعداد محدودی از بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده سابقه خانوادگی مثبت دارند، لزوم مشخص شدن ارتباط بیماری التهابی روده فامیلی در برابر تک‌گیر ضروری می‌نماید (۴۰) خصوصاً تاثیر احتمالی جهشهای ژنتیکی در پاتوژنز بیماری التهابی روده تک‌گیر و نیز علائم بالینی ثابت برای افتراق بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده فامیلی از تک گیر نیاز به بررسی دارد.

شاید بیشترین یافته ثابت در مطالعات مختلف، شروع بیماری در سن پایین‌تر در بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده فامیلی در مقایسه با بیماران تک‌گیر باشد. برای کرون سن متوسط شروع بیماری فامیلی در حدود ۲۲ سال و در نوع تک‌گیر آن ۲۷ سال گزارش شده است (۴۱، ۴۲). همچنین در مطالعات انجام شده در ایالات متحده میانگین سن تشخیص برای بیماری کولیت اولسرو در نوع فامیلی ۲۳/۳ و در نوع تک‌گیر ۳۸/۶ سال بوده است (۱۷). سن پایین‌تر شروع بیماری در موارد فامیلی یافته ثابتی در بیماریهای ژنتیکی است و منطق طبقه‌بندی اطلاعات بر اساس سن تشخیص را تشکیل می‌دهد. به طور مثال لوکوسهای IBD1 و IBD5 (به ترتیب بر روی کروموزومهای ۱۶ و ۵) شواهدی از پیوستگی ژنتیکی (Linkage) با بیماریهای التهابی روده را نشان داده‌اند و در صورتی که بر اساس سن شروع بیماری طبقه‌بندی صورت گیرد، در گروه مبتلایان با سن شروع پایین‌تر شواهد قویتری از پیوستگی ژنتیکی مشاهده می‌گردد (۴۳، ۴۴). این طبقه‌بندی روشی برای افزایش قدرت آماری (Statistical power) در مطالعات پیوستگی ژنتیکی می‌باشد. از طرفی جالب توجه است که با طبقه‌بندی خانواده‌ها بر اساس جنس افراد مبتلا، تفاوتهای وابسته به جنس نیز مشاهده می‌شود. به طور مثال، لوکوس IBD3 در ناحیه HLA در بازوی کوتاه کروموزوم ۶ ارتباط قوی بین جنس مرد و ابتلا به بیماریهای کرون و کولیت اولسرو را نشان داده است (۴۵).

یافته جالب توجه در مقایسه بیماری التهابی روده فامیلی و تک‌گیر فراوانی بیشتر جنس زن در مبتلایان به بیماری التهابی روده فامیلی است به طوری که نسبت زن به مرد بین ۱/۲۳ تا ۱/۶۸ به ۱ در کرون فامیلی گزارش شده است. این نسبت در مقایسه با فراوانی اندک نسبت زن به مرد در کل بیماران کرون، بیشتر می‌باشد. جالب توجه این که بیماری کرون با شروع در سن پایین تمایل بیشتری به درگیری پسرها دارد که این موضوع با نسبت بیشتر ابتلای زن به مرد در کرون فامیلی مغایر است (زیرا کرون فامیلی نسبت به نوع تک‌گیر در سنین پایین‌تری ایجاد می‌شود). در کولیت اولسرو فراوانی بیشتری در ابتلای زنان دیده می‌شود و افزایش فراوانی ابتلای بیماران زن در کولیت اولسرو فامیلی با نسبت زن به مرد ۱/۳ تا ۱/۵ به ۱ در دو مطالعه جداگانه به دست آمده است (۴۶، ۴۷). مکانیسم زمینه‌ای برای این یافته تاکنون به اثبات

Archive of SID

www.SID.ir

نرسیده است ولی می‌تواند نشانگر تاثیرات عوامل اپی ژنتیک در پاتوژنز بیماری التهابی روده باشد (۴۸).

شناسایی ژنهای بیماریهای التهابی روده

دو رویکرد جهت شناسایی شاخصهای ژنتیکی حساسیت به بیماری التهابی روده به طور معمول مورد استفاده قرار می‌گیرد، که یکی پیوستگی ژنتیکی (Linkage analysis) و دیگری بررسی همراهی ژنهای کاندید (Genetic Association Studies) می‌باشد. مطالعات پیوستگی ژنتیکی از اسکن گسترده ژنوم برای ثبت مارکرهای ژنتیکی در فامیلهایی که بیش از یک عضو بیمار داشته‌اند با هدف شناسایی مناطق کروموزومی مرتبط انجام می‌گیرد. اگر ژن مستعدکننده بیماری به اندازه کافی به مارکر ژنتیکی نزدیک باشد، احتمال جدا شدن این دو در حین میوز کاهش یافته، لذا با هم به نسل بعد منتقل خواهند شد. شناسایی مناطق گسترده ژنومی با نشان دادن آللهای مشترک در بین دو فرد بیمار یک فامیل (به طور مثال دو خواهر مبتلا) بیانگر وجود ژنهای بیماری در آن منطقه خاص کروموزومی می‌باشد. هنگامی که پیوستگی ژنتیکی تشخیص داده می‌شود، شناسایی ژنهای خاص آن منطقه نیازمند انجام مطالعات همراهی ژنتیکی است. مطالعات همراهی ژنتیکی، تفاوت فراوانی آلل‌ها را در بیماران و افراد کنترل می‌سنجد.

مطالعات پیوستگی ژنتیکی، ارتباط گستره وسیعی از مناطق ژنومی را با بیماری التهابی روده نشان داده‌اند، اما در مطالعات همراهی ژنتیکی، همراهی با بیماری در مناطق بسیار محدودتر کروموزومی مورد بررسی قرار می گیرد که هر یک شامل یک تا چند ژن کاندید می‌باشند. اکثر ژن‌های کاندید بیماریهای التهابی روده که تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، به ژنهای تنظیم کننده سیستم ایمنی و التهاب مربوط بوده‌اند (۴۹).

مطالعات پیوستگی ژنتیکی در بیماریهای التهابی روده

بیماری التهابی روده از نظر ژنتیکی اختلالی پیچیده است و ژنهای بسیاری بر بیان بیماری تأثیر می‌گذارند، به همین دلیل تعیین یک لوکوس منفرد مستعدکننده برای ابتلا به بیماری، امکان‌پذیر نمی‌باشد. شناسایی ابتدایی مارکرهای پیوستگی ژنتیکی در یک بیماری بایستی در مطالعات متعددی مورد تأیید قرار گیرد، اما به دلیل پیچیدگی و تنوع ژنتیکی، غالب نتایج حاصل از مطالعات پیوستگی ژنتیکی بیماریهای التهابی روده در میان مطالعات متعدد یکسان نیستند. یک راه برای کاهش تاثیر تنوع ژنتیکی، انجام مطالعات در جمعیت‌های همسان (مثلاً در یهودیان اشکنازی) و یا انجام بررسیها صرفاً بر روی بخشی از اطلاعات مثلاً در قومیت خاص یا محل جغرافیایی خاص می باشد. از آنجایی که تعداد آللهای خطر در بیماریهایی که از نظر ژنتیکی پیچیده هستند زیاد می‌باشد، لزوماً ژنهای مهم از نظر پاتوفیزیولوژی در مطالعات پیوستگی ژنتیکی بیشترین ارتباط را با بیماری نشان نمی‌دهند. در نتیجه امکان دارد همراهی‌های مهم ژنی در مناطق کروموزومی پیدا شوند که هم اکنون در مطالعات پیوستگی ژنتیکی مورد توجه قرار نگرفته‌اند (۴۹). از زمان اولین مطالعه در سال ۱۹۹۶ توسط هوگو و همکاران، بررسی‌های گسترده ژنومی لوکوسهای مربوط به بیماری التهابی روده را تعیین نموده‌اند (۵۰). جدول ۱ نشانگر لوکوسهای شناخته شده مهم مرتبط با بیماریها می‌باشد.

جدول ۱- لوکوسهای کروموزومی شناخته شده مهم مربوط به بیماریهای التهابی روده و ژنهای مرتبط با آنها

لوکوسهای IBD	کروموزوم مربوطه	نوع بیماری	ژنهای مرتبط
IBD 1	16 q 12	CD	NOD2
IBD 2	12 q 13	UC	VDR, IFN-γ
IBD 3	6 p 13	CD, UC	MHC I, II,TNF-α
IBD 4	14 q 11	CD	TCR complex
IBD 5	5 q 31	CD	IL-3,4,5,13
IBD 6	19 p13	CD, UC	ICAM-1, TBXA2R
IBD 7	1 p 36	CD, UC	TNF-R family
IBD 8	16 p	CD, UC	TNF related Pr.
IBD 9	3 p	CD, UC	HGFR, EGFR,
سایر لوکوسها	7 q	CD, UC	MUC-3, MDR-1

لوکوس IBD1

لوکوس IBD1 در ناحیه پری‌سانترومریک کروموزوم ۱۶، از قوی‌ترین مناطق پیوستگی ژنتیکی می‌باشد که فقط با بیماری کرون ارتباط نشان داده است. این لوکوس برای اولین بار در سال ۱۹۹۶ به وسیله بررسی گسترده ژنومی توسط هوگو و همکاران (۵۰) به عنوان اولین ناحیه‌ای که بطور خاص با بیماری کرون مرتبط بود، گزارش شد. پس از آن ارتباط این لوکوس با بیماری کرون در مطالعات متعددی (۵۵-۵۱) تأیید گردید. کنسرسیوم بین‌المللی ژنتیک بیماریهای التهابی روده در مطالعه‌ای بر روی ۶۳ خانواده مبتلا ارتباط قطعی لوکوس IBD1 را با بیماری کرون به خوبی مشخص نمود. تعداد زیادی خانواده از ۱۲ مرکز مختلف از ۸ کشور در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات حاصل نشانگر ارتباط قوی لوکوس IBD1 صرفاً با بیماری کرون و بیانگر افزایش آللهای این لوکوس در جمعیت‌های یهودی و غیریهودی بود. شواهد پیوستگی ژنتیکی در این ناحیه در حال حاضر بیشتر به دلیل

Archive of SID
www.SID.ir

همراهی سه پلی‌مورفیسم معروف ژن CARD15/NOD2 با بیماری کرون می باشد (۵۶).

لوکوس IBD2

لوکوس IBD2 بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۲ در ابتدا در مطالعه گسترده ژنومی بر روی ۱۶۰ خانواده بریتانیایی گزارش گردید. از آنجایی که بیشتر مطالعات پیوستگی ژنتیکی انجام شده زوج‌های کرون-کرون مبتلا یک خانواده را بررسی کرده‌اند، بسیاری از مناطق شناسایی شده در مطالعات پیوستگی ژنتیکی ارتباط بیشتری با بیماری کرون در مقایسه با کولیت اولسرو نشان داده‌اند. استثنای قابل توجه در این مورد لوکوس IBD2 بر روی کروموزوم ۱۲ است (۵۷) که شواهد پیوستگی ژنتیکی آن با بیماری کولیت اولسرو بیشتر از کرون می‌باشد. گرچه پیوستگی ژنتیکی ناحیه IBD2 در بسیاری از مطالعات جداگانه گزارش شده است (۵۸، ۵۹) ولی این ارتباط به قدرت مطالعات مربوط به لوکوس IBD1 نمی‌باشد. یکی از ژنهای کاندید در این ناحیه ژن گیرنده ویتامین D است که در مطالعات مختلف انجام شده ارتباط بین بعضی پلی مورفیسمهای ژن این گیرنده با بیماریهای التهابی روده مشخص گردیده است (۶۳-۶۰).

لوکوس IBD3

لوکوس IBD3 بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ قراردارد که شامل کمپلکس تطابق بافتی (MHC) می‌باشد. این لوکوس در مطالعات پیوستگی ژنتیکی هم با بیماری کرون و هم با کولیت اولسرو مرتبط بوده است (۴۴، ۶۶-۶۴). بر اساس یک مطالعه پیوستگی ژنتیکی، لوکوس IBD3 برای جنس اختصاصی گزارش شده و بطور معنی‌داری در مردهای مبتلا به کرون یا کولیت اولسرو بیشتر مشاهده گردیده است؛ که این مطلب حاکی از پاتوژنز پیچیده بیماری می‌باشد (۴۵). اطلاعات به دست آمده از بررسیهای اپیدمیولوژیک و پیوستگی ژنتیکی، تأثیر نسبی ناحیه HLA نسبت به خطرکلی ژنتیکی ابتلا به بیماری را ۱۰۰-۶۴٪ برای بیماری کولیت اولسرو و ۳۳-۱۰٪ برای بیماری کرون تخمین می‌زند (۶۷-۶۵). ضمناً لوکوس IBD3 شامل ژن فاکتور نکروز تومور (TNF) بوده که برای آن پلی‌مورفیسم‌هایی در ناحیه پروموتور ژن گزارش نموده‌اند. این پلی‌مورفیسم‌ها باعث تغییر بیان TNF و احتمالا افزایش استعداد ابتلا به بیماری می‌گردند (۴۹).

لوکوس IBD4

لوکوس IBD4 واقع بر بازوی بلند کروموزوم ۱۴ در مطالعات انجام شده در اروپا و آمریکا با افزایش استعداد ابتلا به بیماری کرون مرتبط شناخته شده است. مطالعات مختلف در پیتزبورگ (۶۸)، لس‌آنجلس (۶۹)، بلژیک (۷۰) و شیکاگو (۷۱) ارتباط این ناحیه را با بیماری کرون تأیید نموده‌اند.

لوکوس IBD5

مطالعه گسترده ژنومی بر روی ۱۵۸ خانواده کانادایی دارای دو عضو مبتلا، ناحیه‌ای بر روی بازوی بلند کروموزوم ۵ به نام لوکوس IBD5 را مشخص نمود که با استعداد ابتلا به بیماری کرون خصوصاً در موارد شروع بیماری در سنین پایین‌تر ارتباط داشت (۴۴). پس از آن ریو و همکاران با استفاده از رویکرد عدم تعادل پیوستگی ژنتیکی (Linkage disequilibrium)، شواهد محکمی از ارتباط بیماری کرون با ناحیه‌ای به اندازه 250kb را بر روی کروموزوم 5q31 پیدا کردند. وجود یک آلل خطر، با افزایش احتمال ابتلای دو برابر به بیماری کرون و وجود دو آلل آن با افزایش احتمال ابتلای ۶ برابر به بیماری همراه بوده است (۷۲).

با این حال تاکنون در این ناحیه کروموزومی ژنهای مسبب بیماری و آللهای خطر اختصاصی شناخته نشده‌اند. البته همراهی این ناحیه با بیماری فقط در سفیدپوستان بررسی گردیده و تاکنون مطالعات مشابهی در جمعیت‌های افریقایی – آمریکایی یا آسیایی انجام نشده است. این ناحیه از کروموزوم شامل تعداد زیادی از ژنهای سیتوکین‌های تنظیم کننده سیستم ایمنی می‌باشد که می‌توانند در پاتوفیزیولوژی بیماری کرون به عنوان ژنهای کاندید مانند ایزوفورم ۲ فاکتور تحریک کننده کولونی، فاکتور نسخه‌برداری و ایزوفورم ۱ فاکتور تنظیم کننده اینترفرون(۷۲) موثر باشند.

سایر لوکوس‌های IBD

علاوه بر لوکوس‌های ذکر شده در مطالعات بررسی ژنوم مناطق دیگری نیز با بیماری التهابی روده مرتبط گزارش شده‌اند. پیوستگی ژنتیکی قابل توجه با ناحیه ای بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۹ (لوکوس IBD 6) در تعدادی از خانواده‌های کانادایی دارای دو عضو مبتلا مشاهده شده است (۴۴). ژنهای کاندید در این منطقه عبارتند از مولکول چسبندگی بافتی (ICAM-1)، جزء ۳ کمپلمان، گیرنده ترومبوکسان A2 و لکوترین B4 هیدروکسیلاز. شواهد ارتباط با بازوی کوتاه کروموزوم ۱ نیز در تمام این خانواده‌ها مشاهده شده است (۷۱). جهت تعیین دقیق‌تر محل این لوکوس‌ها از روش نقشه‌برداری هموزیگوتی (Homozygosity mapping)، در گروهی از خانواده‌های مبتلا به بیماریهای التهابی روده استفاده گردیده است (۷۳). خانواده‌هایی که در این ناحیه پیوستگی

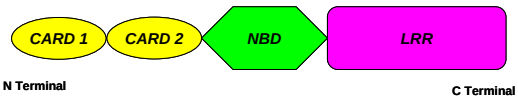
Archive of SID

www.SID.ir

ژنتیکی داشتند، پیوستگی ژنتیکی قویتری با ناحیه IBD1 نیز نشان می‌دادند، که بیانگر احتمال تداخل عمل ژن – ژن در این دو ناحیه کروموزومی می‌باشد. تعدادی از ژنهای موجود در این ناحیه عبارتند از خانواده گیرنده TNF و کاسپاز ۹. پیوستگی ژنتیکی احتمالی با کروموزومهای ۷q و ۳p نیز مشاهده شده است که محل ژنهای موسین ۳ (کروموزوم ۷) و ژنهای متعددی بر روی کروموزوم ۳p برای گیرنده‌های فاکتور رشد هپاتوسیت‌ها و فاکتور رشد اپیدرم می‌باشند (۷۱). ژن MDR1 بر روی بازوی بلند کروموزوم ۷ اولین بار بر اساس ایجاد التهاب روده در موش بدون ژن MDR1 مورد توجه قرار گرفت. دو جهش معروف این ژن، C3435T و G2677T/C با بیماری کولیت اولسرو مرتبط شناخته شده‌اند (۷۶-۷۴).

ژن CARD15/NOD2 و بیماری کرون

در مطالعات متعدد بر روی لوکوس IBD1 همراهی بیماری کرون با ژن CARD15/NOD2 نشان داده شده است. ژن CARD15/NOD2 در مونوسیت‌های خون محیطی بیان می‌شود و پروتئین حاصل از این ژن از نظر ساختمانی با پروتئین‌های R شناخته شده در گیاهان شباهت دارد. پروتئین‌های R گیاهی باعث مقاومت میزبان در برابر پاتوژنهای میکروبی می‌شوند. شکل ۱ قطعات ساختمانی ژن CARD15/NOD2 را نشان می‌دهد.



شکل ۱ – قطعات ساختمانی ژن CARD15/NOD2

قسمت N انتهایی این ژن دارای دو قطعه CARD است که باعث عملکرد تداخلی پروتئین – پروتئین می‌گردد. قطعه مرکزی متصل شونده به پروتئین (Nuclear binding protein) باعث الیگومریزه شدن پروتئین حاصله می‌شود که برای فعال شدن آن ضروری است. ناحیه بسیار مهم این پروتئین، قطعه غنی از لوسین انتهای C پروتئین (LRR) است که به عنوان گیرنده گسترده وسیعی از اجزای میکروبی، مانند لیپوپلی‌ساکارید (۷۷، ۷۸) و پپتیدوگلیکان (۷۷) باکتری‌ها عمل می‌کند. سه پلی‌مورفیسم عمده در ناحیه کدکننده ژن و در ناحیه LRR پروتئین یا نزدیک به آن عبارتند از Gly 908 Arg, Arg 702 Trp و Leu 1007 fsinsC که با بیماری کرون همراهی دارند. جدول ۲ فراوانی آللهای این پلی‌مورفیسم‌ها را در جمعیت‌های مختلف در بیماران کرون نشان می‌دهد (۸۸-۷۹). فراوانی بیشتر و ثابت آلل‌های این سه جهش در بیماران کرون جمعیت‌های سفیدپوست نسبت به کنترل ایشان، ارتباط ژن CARD15/NOD2 را با بیماری کرون تأیید می‌نماید، گرچه در برخی مطالعات چنین ارتباطی به طور کامل به دست نیامده است (۸۹-۸۶).

جدول ۲- فراوانی آللهای سه پلی مورفیسم معروف ژن NOD2/CARD15 در جمعیتهای مختلف در بیماران کرون

جمعیتهای مورد مطالعه	فراوانی پلی مورفیسم ها		
	Leu1007fsinsC	Gly908Arg	Arg702Trp
اروپایی (۸۳)	۱۲/۰	۶/۰	۱۱/۰
سفیدپوستان امریکایی(۸۰)	۸/۴	۴/۳	۱۰/۸
بریتانیایی/ آلمانی (۸۲)	۱۶/۰	نا معلوم	نا معلوم
اروپایی (۸۱)	۶/۶	۳/۴	۹/۱
کانادایی (۸۵)	۱۰/۳	۵/۲	۱۲/۹
بریتانیایی (۷۹)	۹/۴	۳/۳	۱۲/۵
ایتالیایی (۸۴)	۱۱/۶	نامعلوم	نامعلوم
ایرانی (۸۷)	۲/۵	۵/۰	۱۶/۳
ژاپنی (۸۶)	۰/۰	۰/۰	۰/۰
کره ای (۸۸)	۰/۰	۰/۰	۰/۰

براساس اکثر مطالعات داشتن یک کپی از آلل خطر باعث افزایش مختصر احتمال ابتلا به بیماری کرون (۲ تا ۴ برابر) می‌شود در حالی که داشتن دو کپی از آن باعث افزایش ۲۰ تا ۴۰ برابر احتمال ابتلا به بیماری می‌گردد. این موضوع می‌تواند بیانگر نقش مغلوب ژنتیکی CARD15/NOD2 باشد. در حدود ۱۷-۸٪ بیماران کرون دو کپی از آلل‌های خطر ژن CARD15/NOD2 (در مقایسه با ۱٪ جمعیت کنترل سفیدپوست) و در حدود ۲۷ تا ۳۲٪ بیماران کرون (در مقایسه با ۲۰٪ بیماران کنترل) دارای یک آلل خطر هستند. علاوه بر این سه پلی‌مورفیسم عمده تعدادی پلی‌مورفیسم‌های آمینواسیدی نادر، بخصوص در ناحیه LRR پروتئین CARD15/NOD2 یا نزدیک به آن نیز شناخته شده است (۸۳، ۹۰) که در مجموع به نظر می‌رسد بطور مشابهی در پاتوژنز بیماری نقش داشته باشد. در حال حاضر اهمیت ژنتیکی دقیق جهشهای نادر LRR بطور جداگانه مشخص نمی‌باشد.

تفاوت‌های نژادی و قومی در ژن CARD15/NOD2

فراوانی آلل پلی مورفیسم Frame shift ژن CARD15/NOD2، یعنی Leu 1007 fsinsC در بیماران کرون یهودی (۷/۳٪) و غیر یهودی (۸/۴٪) تقریباً مشابه است (۸۰).

Archive of SID
www.SID.ir

ولی فراوانی آلل Gly 908 Arg بطور معنی‌داری در میان بیماران کرون یهودی (۱۰/۲٪) در مقایسه با غیریهودیان (۴/۳٪) بالاتر می‌باشد. در عین حال در بیماران کرون غیر یهودی (۱۰/۷٪) در مقایسه با بیماران کرون یهودی (۲/۶٪) فراوانی آلل Arg 702 Trp به شکل قابل توجهی بالاتر است (۱۵).

بطور کلی سه جهش ذکر شده سبب افزایش خطرابتلا به کرون در افراد سفیدپوست می‌گردد. اما در بعضی جمعیت‌های نژادی دیگر، جهش‌های معمول CARD15/NOD2 با استعداد ابتلا به بیماری همراه نبوده‌اند؛ بطور مثال در ژاپن در میان ۳۵۰ بیمار مبتلا به کرون، ۲۷۲ بیمار مبتلا به کولیت اولسرو و ۲۹۲ کنترل، هیچیک از سه آلل خطر مذکور ژن CARD15/NOD2 مشاهده نگردیده است (۸۶). در میان سیاه پوستان آمریکایی مبتلا به کرون نیز میزان وجود سه آلل خطر عمده بطور قابل ملاحظه‌ای کمتر از بیماران سفیدپوست بوده است (۹۱). به علاوه پلی‌مورفیسم آمینواسیدی دیگری در ناحیه LRR پروتئین CARD15/NOD2 یا نزدیک به آن مانند جهش Arg 790 Gln فقط در میان جمعیت آفریقایی – آمریکایی یافت شده‌اند (۹۱). پس به این ترتیب می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً یکی از مکانیسم‌های پاتوژنز بیماری در سفیدپوستان مبتلا به کرون وجود پلی‌مورفیسم‌های آمینواسیدی در ناحیه LRR ژن CARD15/NOD2 یا نزدیک به آن می باشد ولی این پلی مورفیسمها در جمعیت‌های آفریقایی یا آسیایی وجود ندارد. واریاسیونهای دیگری از ژن CARD15/NOD2 که ممکن است در پاتوژنز بیماری کرون در جمعیت‌های آفریقایی و آسیایی نقش داشته باشند، بایستی مورد بررسی دقیق‌تر قرار گیرد.

ژن CARD15/NOD2 در کرون تک گیر

به دلیل این که تنها درصد کمی از بیماران کرون (۱۵-۱۰٪) سابقه خانوادگی این بیماری را دارند و مطالعات پیوستگی ژنتیکی فقط بر روی این گروه از بیماران انجام گرفته است، فراوانی آللهای خطر در بیماران تک گیر کاملا مشخص نشده است. در یک جمعیت از کبک (۸۵) سه آلل خطر عمده ژن CARD15/NOD2 در موارد فامیلی و تک گیر مشابه گزارش گردیده است.

نقش ژن CARD15/NOD2 در فنوتیپ بیماری کرون

تقسیم‌بندی بالینی بیماری کرون براساس محل، وسعت، رفتار بیماری (ایجادکننده فیستول، ایجادکننده تنگی و فقط التهابی) و سابقه جراحی تعیین می‌گردد (۹۲). تنوع تصویر بالینی بیماری کرون به احتمال زیاد مطرح کننده مکانیسمهای پاتوژنیک مختلف می‌باشد. این مکانیسمهای مختلف سبب اختلالات فنوتیپی با تابلوهای بالینی متفاوت می‌شوند که احتمالاً پاسخهای متفاوتی نیز به درمانهای مختلف خواهند داد. طبقه‌بندی فنوتیپی متعددی در ارتباط با بیماری کرون مطرح گردیده اما عمده‌ترین تعیین کننده رفتار در بیماری کرون محل درگیری آن است (۹۳). به علاوه درگیری ایلئوم در بیماری کرون با شروع زودرس‌تر بیماری و نیز وجود سابقه فامیلی آن همراهی دارد. به نظر می‌رسد که ثابت‌ترین متغیر بالینی برای ارزیابی همراهی بالقوه جهشهای ژن CARD15/NOD2، محل درگیری باشد.

در مطالعات متعدد، همراهی قابل توجهی بین بیماری ایلئال ویک یا چند آلل خطر جهشهای مختلف ژن CARD15/NOD2 گزارش شده است (۷۹، ۸۱، ۹۰). اما همراهی آللهای خطر ژن CARD15/NOD2 با رفتار بیماری کمتر مشخص گردیده است که تا حدی به دلیل تفاوت در تعاریف رفتار بیماری و نیز تغییرات آن در طول زمان می‌باشد. با این وجود، چند مطالعه همراهی بین آللهای خطر ژن CARD15/NOD2 و فنوتیپ تنگی را گزارش کرده‌اند ولی این ارتباط در سایر مطالعات تأیید نشده است. سن شروع بیماری نیز در حاملان دو آلل خطر ژن CARD15/ NOD2 تقریباً دو سال زودتر از سایر بیماران کرون گزارش شده است (۹۳).

نقش ژن CARD15/NOD2 در ایمنی ذاتی

بطور کلی سیستم ایمنی به دو بخش سیستم ایمنی ذاتی و سیستم ایمنی اکتسابی تقسیم می‌گردد که در واقع هر دو سیستم مذکور در بیماریهای التهابی روده درگیر می‌باشند ولی جزئی از سیستم ایمنی که بیشترین درگیری را در این بیماری دارد سیستم ایمنی ذاتی است. این سیستم دارای اجزای مختلفی از جمله سلولهای APC، سلولهای Natural Killer و سلولهای PMN می‌باشد. یکی از اجزای مهم سیستم ایمنی ذاتی سلولهای APC هستند که خود انواع مختلفی دارند از جمله ماکروفاژها، بعضی از B cell ها و سلولهای دندریتیک. اهمیت سلولهای APC در ارائه آنتی‌ژن به سلولهای T و شروع پاسخ ایمنی مناسب است. فعالترین عضو سلولهای APC ماکروفاژها هستند که در سطح خود، دارای گیرنده های مختلفی می‌باشند، از قبیل گیرنده‌هایی برای آنتی‌بادی‌ها، گیرنده هایی برای کمپلمان‌ها و نیز گیرنده‌هایی به نام Pattern recognition receptors. گیرنده‌های Pattern recognition اهمیت خاصی در پاسخ ایمنی به

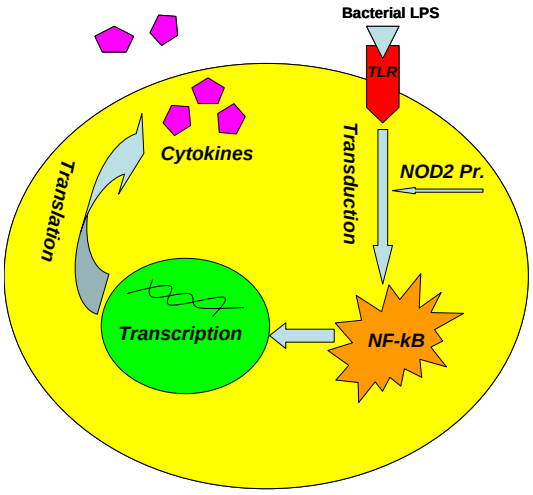
Archive of SID

www.SID.ir

باکتری‌های پاتوژن دارند. این گیرنده ها خود به چند گروه تقسیم می شوند از جمله LPS receptors ، Toll like receptors و Mannose binding receptors (۹۴-۹۶).

لیپوپلی ساکاریدهای باکتریال (LPS) یا پپتیدوگلیکانها باعث تحریک NFkB در سلول‌های دارای CARD15/NOD2 طبیعی می‌گردند (۷۷، ۹۷). اما جهش نوع Frame shift، fsinsC 1007 که ۳٪ انتهای پروتئین CARD15/NOD2 را کوتاه می‌کند با پاسخدهی نامناسب فعالیت NFkB در برخورد با LPS همراهی دارد (۷۸). جهشهای Trp 702 Arg و Arg 908 Gly بیشتر از جهش Frame shift به LPS پاسخ می‌دهند ولی بطور کلی کمتر توانایی فعال کردن NFkB را در برابر LPS دارند (۸۰). بنابراین سه جهش عمده Arg 908 Gly، Trp 702 Arg و Leu 1007 fsins C باعث نقص در فعالیت NFkB در پاسخ به اجزای باکتریال شده، مکانیسم اصلی بیماری کرون با همراهی جهش‌های ژن CARD15/NOD2 را تشکیل می‌دهند.

سوال اصلی این است که چگونه جهش‌های ژن CARD15/NOD2 و اختلال فعالیت NFkB سبب استعداد ابتلا به بیماری کرون می‌گردد. پاسخ به این مسئله احتمالاً در اجزای ساختمانی ژن CARD15/NOD2 خصوصاً در ناحیه LRR آن می‌باشد. CARD15/NOD2 عضوی از خانواده پروتئین‌های داخل سلولی است که شبیه به پروتئین‌های ایجاد کننده مقاومت در برابر بیماری در گیاهان می‌باشد (۹۷). ناحیه LRR در این ژن R و نیز خانواده گیرنده‌های Toll like در شناسایی پاتوژن‌ها نقش دارند و مسیرهای انتقال پیام را در داخل سلولهای مربوط به سیستم ایمنی ذاتی فعال می‌سازند که این به نوبه خود سبب بیان ژنهای مختلف پاسخ ایمنی شامل سیتوکین‌های التهابی می‌گردد (۹۸، ۹۹) و شناسایی اشکال مولکولی پاتوژن به وسیله بعضی گیرنده های Toll like منجر به فعال سازی مسیر NFkB می‌شود (شکل ۲). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که گیرنده‌های Toll like خارج سلولی و CARD15/NOD2 داخل سلولی به عنوان Pattern recognition receptor در تنظیم پاسخهای ایمنی ذاتی مخاطی در برابر میکروبهای روده‌ای نقش دارند. در نتیجه کاهش در فعالیت NFkB ناشی از جهش‌های LRR ژن CARD15/NOD2 در این مسیر ممکن است منجر به اختلال از بین بردن میکروبها در داخل سلول و افزایش جبرانی در سایر اجزا از قبیل سیتوکین‌های پیش التهابی ایجاد شده در پاسخ التهابی – ایمنی روده گردد.



شکل ۲ – مسیر فعال شدن NFkB از طریق گیرنده های Toll like

شواهد روزافزونی وجود دارد که فعالیت مسیر NFkB در پاسخ به اجزای باکتریها، میزبان را در مقابل پاتوژنهای مهاجم محافظت می‌کند. بطور مثال در موشی که مسیر TNF یا Toll like receptor اختلال دارد، فعالیت NFkB دچار کاهش شده که منجر به افزایش حساسیت به تهاجم پاتوژنها می‌گردد (۱۰۰، ۱۰۱).

نقش CARD15/NOD2 در سایر اختلالات التهابی مزمن

ژنها و آللهای خطر مربوط به یک بیماری بطور بالقوه می‌توانند در استعداد ابتلا به سایر اختلالات وابسته نقش داشته باشند. ژن CARD15/NOD2 در اختلال تک ژنی غالبی به نام سندرم «Blau» با مشخصات راشهای جلدی، یووئیت، آرتریت و تشکیل گرانولوم نقش دارد (۱۰۲، ۱۰۳). جهش‌های ژن CARD15/NOD2 در سندرم «Blau» برخلاف جهشهای بیماری کرون که در LRR domain وجود داشتند، با ناحیه مرکزی، متصل شونده به نوکلئوتید (NBD)، همراهی دارند. چنین نکته‌ای مطرح کننده این حقیقت است که سندرم «Blau» دارای جهشهای کسب عملکرد (Gain of Function) بوده، برخلاف جهشهای بیماری کرون که به نظر می‌رسد مغلوب و از نوع حذف عملکرد (Loss of Function) هستند.

بیماری دیگری که ممکن است با بیماریهای التهابی روده همراهی داشته باشد پسوریازیس است. بیماران مبتلا به کرون ۷ برابر افزایش خطر برای دچار شدن به پسوریازیس دارند. به علاوه در مطالعات پیوستگی ژنتیکی مشخص گردیده که لوکوس مربوط به بیماری پسوریازیس با لوکوس IBD1 همپوشانی دارد (۱۰۴). با این وجود جهت شناسایی ارتباط ژن

Archive of SID
www.SID.ir

CARD15/NOD2 و بیماری پسوریازیس لازم است مطالعات بیشتری در مورد تمام جهشهای این ژن صورت بگیرد. از آنجایی که بین بیماریهای التهابی روده و اسپوندیلوآرتروپاتی نیز همراهی مشاهده شده است مطالعاتی برای جستجوی احتمال همراهی با ژن CARD15/NOD2 انجام گردیده ولی تاکنون هیچگونه شواهدی به دست نیامده است.

نتیجه‌گیری

پیشرفت‌هایی در شناسایی عوامل محیطی مؤثر در بیماری در دهه گذشته صورت گرفته است اما اخیراً پیشرفت قابل ملاحظه‌تری در شناسایی عوامل ژنتیکی بیماری کرون و کولیت اولسرو اتفاق افتاده است که شامل شناسایی لوکوسهای کروموزومی مرتبط با بیماریهای التهابی روده از جمله لوکوس IBD1 شامل ژن CARD15/NOD2 می‌باشد. درک مسیرهایی که از آن طریق عوامل ژنتیکی در بیماریهای التهابی روده تأثیر می‌گذارند کمک خواهند کرد تا مکانیسمهای بیولوژیک کامل پاتوژنز بیماری کشف گردد. امید می‌رود که شناختن سایر ژنهای هدف غیر از ژن CARD15/NOD2 به فهم بهتر این مکانیسمها کمک نموده و در نهایت منجر به تشخیص دقیق‌تر و به وجود آمدن درمانهای جدیدتر و مناسب گردد.

REFERENCES

1. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut 1996; 39(5): 690-7.
2. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20(11): 1691-5.
3. Satsangi J, Grootscholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. Gut 1996; 38(5): 738-41.
4. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. Gastroenterology 1998; 114:1161–68.
5. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, et al. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978– 92). Scand J Gastroenterol 1996; 31: 892– 99.
6. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962–87: a six fold increase in incidence. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 609–14.
7. Thomas GA, Millar-Jones D, Rhodes J, Roberts GM, Williams GT, Mayberry JF. Incidence of Crohn's disease in Cardiff over 60 years: 1986–1990 an update. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 401–5.
8. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. Am J Epidemiol 1999; 149: 916–24.
9. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. Scand J Gastroenterol1991; 26: 1247–56.
10. Oliva-Hemker M, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: the importance of the pediatric perspective. Inflamm Bowel Dis 2002; 8:112–28.
11. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Cl in North Am 1999; 28:255–281.
12. Andus T, Gross V. Etiology and pathophysiology of inflammatory Bowel disease environmental factors. Hepatogastroenterology 2000; 47: 29–43.
13. Kurata JH, Kantor-Fish S, FranklH, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. Gastroenterology 1992; 102:1940–48.
14. Ogunbi SO, Ransom JA, Sullivan K, Schoen BT, Gold BD. Inflammatory bowel disease in African-American children living in Georgia. J Pediatr 1998; 133:103–7.
15. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Vadheim CM, Panish JF, Rotter JI. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. Gastroenterology 1989; 96:1016–20.
16. Yang H, Taylor KD, Rotter JI. Inflammatory bowel disease. I. Genetic epidemiology. Mol Genet Metab 2001; 74:1–21.

Archive of SID

www.SID.ir

17. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. Gut 1993; 34:517–24.

18. Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol 1980; 9: 271–77.

19. Monsen U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1991; 26: 302–6.

20. RusselMG, Pastoor CJ, Janssen KM, van Deursen CT, Muris JW, van Wijlick EH, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease: a population-based study in South Limburg, The Netherlands. The South Limburg IBD Study Group. Scand J Gastroenterol (Suppl) 1997; 223: 88–91.

21. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen IA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N EnglJ Med 1991; 324:84–88.

22. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. Gastroenterology 1996; 111: 597–603.

23. Satsangi J, Rosenberg WMC, Jewell DP. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6: 413–16.

24. Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. Dig Dis 1998; 16: 351–55.

25. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, Sutherland LR, Shanahan F. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses. Gastroenterology 1991; 100: 1590–96.

26. Satsangi J, Landers CJ, Welsh KI, Koss K, Targan S, et al. The presence of anti-neutrophil antibodies reflects clinical and genetic heterogeneity within inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1998; 4:18–26.

27. Shanahan F, Duerr RH, Rotter JI, Yang H, Sutherland LR, McElree C, et al. Neutrophil auto antibodies in ulcerative colitis: familial aggregation and genetic heterogeneity. Gastroenterology 1992; 103: 456–61.

28. Yang H, Rotter JI, Toyoda H, Landers C, Tyran D, McElree CK, et al. Ulcerative colitis: a genetically heterogeneous disorder defined by genetic (HLA class II) and subclinical (antineutrophil cytoplasmic antibodies) markers. J Clin Invest 1993; 92(2): 1080-4.

29. Shanahan F. Neutrophil auto antibodies in inflammatory bowel disease: are they important? Gastroenterology 1994; 107: 586–89.

30. Bansi DS, Lo S, Chapman RW, Fleming KA. Absence of anti neutrophil cytoplasmic antibodies in relatives of UK patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 111–16.

31. Lindberg E, Magnusson KE, Tysk C, Jarnerot G. Antibody (IgG, IgA, and IgM) to baker's yeast (Saccharomyces cerevisiae), yeast mannan, gliadin, ovalbumin and betalactoglobulin in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. Gut 1992; 33: 909–13.

32. McKenzie H, Main J, Pennington CR, Parratt D. Antibody to selected strains of Saccharomyces cerevisiae (baker's and brewer's yeast) and Candida albicans in Crohn's disease. Gut 1990; 31: 536–38.

33. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. Gut 1998; 42: 788–91.

34. Sendid B, Colombel JF, Jacquinot PM, Faille C, Fruit J, Cortot A, et al. Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. Clin Diagn Lab Immunol 1996; 3: 219 –26.

35. Sendid B, Quinton JF, Charrier G, Goulet O, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in familial Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1306 –10.

36. Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF, Fleming KA, Seibold F, Homburger HA, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2001; 7: 192–201.

37. Subhani J, Montgomery SM, Ounder RE, Waked AJ. Concordance rates of twins and siblings in inflammatory bowel disease. Gut 1998; 42: A40.

38. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Waked AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. Br Med J 1996; 312: 95–96.

Archive of SID

www.SID.ir

39. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut 1988; 29: 990–96.

40. Peeters M, Cortot A, Vermeire S, Colombel JF. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: different entities? Inflamm Bowel Dis 2000; 6: 314–20.

41. Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, Plegat S, Evrard JP, Dupas JL, et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. Gastroenterology 1996; 111: 604–7.

42. Polito JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. Gastroenterology 1996; 111: 580–86.

43. Brant SR, Panhuysen CI, Bailey-Wilson JE, Rohal PM, Lee S, Mann J, Ravenhill G, et al. Linkage heterogeneity for the IBD1 locus in Crohn's disease pedigrees by disease onset and severity. Gastroenterology 2000; 119:1483–90.

44. Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, McLeod RS, Grifiths AM, et al. Genome wide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. Am J Hum Genet 2000; 66: 1863–70.

45. Fisher SA, Hampe J, Macpherson AJ, Forbes A, Lennard-Jones JE, Schreiber S, et al. Sex stratification of an inflammatory bowel disease genome search shows male-specific linkage to the HLA region of chromosome 6. Eur J Hum Genet 2002; 10: 259–65.

46. Lee JC, Lennard-Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives. Gastroenterology 1996; 111: 587–96.

47. Monsen U, Brostrom O, Nordenvall B, Sorstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1987; 22: 214–18.

48. Petronis A, Petroniene R. Epigenetics of inflammatory bowel disease. Gut 2000; 47: 302–6.

49. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2003; 124(2): 521-36.

50. Knight JC, Udalova I, Hill AV, Greenwood BM, Peshu N, Marsh K, Kwiatkowski D. A polymorphism that affects OCT-1 binding to the TNF promoter region is associated with severe malaria. Nat Genet 1999; 22:145–50.

51. Ohmen JD, Yang HY, Yamamoto KK, Zhao HY, Ma Y, Bentley LG, et al. Susceptibility locus for inflammatory bowel disease on chromosome 16 has a role in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. Hum Mol Genet 1996; 5: 1679–83.

52. Brant SR, Fu Y, Fields CT, Baltazar R, Ravenhill G, Pickles MR, et al. American families with Crohn's disease have strong evidence for linkage to chromosome 16 but not chromosome 12. Gastroenterology 1998; 115: 1056–61.

53. Cavanaugh JA, Callen DF, Wilson SR, Stanford PM, Sraml ME, Gorska M, et al. Analysis of Australian Crohn's disease pedigrees refines the localization for susceptibility to inflammatory bowel disease on chromosome 16. Ann Hum Genet 1998; 62: 291–98.

54. Annese V, Latiano A, Bovio P, Forabosco P, Piepoli A, Lombardi G, et al. Genetic analysis in Italian families with in.ammatory bowel disease supports linkage to the IBD1 locus—a GISC study. Eur J Hum Genet 1999; 7: 567–73.

55. Curran ME, Lau KF, Hampe J, Schreiber S, Bridger S, Macpherson AJ, et al. Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. Gastroenterology 1998; 115:1066–71.

56. Cavanaugh J. International collaboration provides convincing linkage replication in complex disease through analysis of a large pooled data set: Crohn disease and chromosome 16. Am J Hum Genet 2001; 68: 1165–71.

57. Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, et al. Two stage genome- wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. Nat Genet 1996; 14:199–202.

58. Curran ME, Lau KF, Hampe J, Schreiber S, Bridger S, Macpherson AJ, et al. Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. Gastroenterology 1998; 115:1066–71.

59. Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, Davis S, Preston RA, Chensny LJ, et al. Linkage and association between inflammatory bowel disease and a locus on chromosome 12. Am J Hum Genet 1998; 63: 95–100.

60. Simmons JD, Mullighan C, Welsh KI, Jewell DP. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. Gut 2000; 47(2): 211-4.

Archive of SID

www.SID.ir

61. Martin K, Radlmayr M, Borchers R, Heinzlmann M, Folwaczny C. Candidate genes colocalized to linkage regions in inflammatory bowel disease. Digestion 2002; 66(2): 121-6.

62. Dresner-Pollak R, Ackerman Z, Eliakim R, Karban A, Chowers Y, Fidder HH. The BsmI vitamin D receptor gene polymorphism is associated with ulcerative colitis in Jewish Ashkenazi patients. Genet Test 2004; 8(4): 417-20.

۶۳. نادری ن، فرنود آ، حبیبی م، درخشان ف، مطهری ز، آگاه م و همکاران. بررسی پلی مورفیسمهای ژن گیرنده ویتامین D با بیماریهای التهابی روده در ایران. مجله گوارش، سال ۱۳۸۵؛ پاییز، شماره ۱۱(۳): صفحات ۱۵۷-۱۵۰ .

64. Hampe J, Schreiber S, Shaw SH, Lau KF, Bridger S, Macpherson AJ, et al. A genome wide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. Am J Hum Genet 1999; 64: 808–16.

65. Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, Julier C, Farrant JM, Bell JI, et al. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. Lancet 1996; 347: 1212–17.

66. Yang H, Plevy SE, Taylor K, Tyan D, Fischel-Ghodsian N, McElree C, et al. Linkage of Crohn's disease to the major histocompatibility complex region is detected by multiple nonparametric analyses. Gut 1999; 44: 519–26.

67. Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. Am J Hum Genet 1987; 40: 1–14.

68. Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, Pfutzer R, Weeks DE. High-density genome scan in Crohn disease shows confirmed linkage to chromosome 14q11-12. Am J Hum Genet 2000; 66(6): 1857-62.

69. Ma Y, Ohmen JD, Li Z, Bentley LG, McElree C, Pressman S, et al. A genome-wide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1999; 5(4): 271-8.

70. Vermeire S, Vlietinck R. Replication of linkage on 14q11-12 in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2000; 118 (Supp 2): A338.

71. Cho JH, Nicolae DL, Gold LH, Fields CT, LaBuda MC, Rohal PM, et al. Identification of novel susceptibility loci for inflammatory bowel disease on chromosomes 1p, 3q, and 4q: evidence for epistasis between 1p and IBD1. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 7502–7.

72. Rioux JD, Daly MJ, Silverberg MS, Lindblad K, Steinhart H, Cohen Z, et al. Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease. Nat Genet 2001; 29: 223–28.

73. Cho JH, Nicolae DL, Ramos R, Fields CT, Rabenau K, Corradino S, et al. Linkage and linkage disequilibrium in chromosome band 1p36 in American Chaldeans with in.ammatory bowel disease. Hum Mol Genet 2000; 9: 1425–32.

74. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. Gastroenterology 2003; 124: 26-33.

75. Ho G, Nimmo E, Tanesa A. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. Gastroenterology 2005; 128: 288-96.

76. Farnood A, Naderi N, Moghaddam SJ, Noorinayer B, Firouzi F, Aghazadeh R, et al. The frequency of C3435T MDR1 gene polymorphism in Iranian patients with ulcerative colitis. Int J Colorectal Dis 2007 (In Press).

77. Inohara N, Ogura Y, Chen FF, Muto A, Nunez G. Human Nod1 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharides. J Biol Chem 2001; 276: 2551–54.

78. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411: 603–6.

79. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. Gastroenterology 2002; 122: 854–66.

80. Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, Inohara N, Saab L, Tsuyoshi T, et al. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. Gastroenterology 2003; 124: 140–47.

81. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in in.ammatory bowel disease. Gastroenterology 2002; 122: 867–74.

82. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. Lancet 2001; 357: 1925–28.

83. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411: 599–603.

Archive of SID

www.SID.ir

84. Vavassori P, Borgiani P, D'Apice MR, De Negris F, DelVecchio Blanco G, et al. 3020insC mutation within the NOD2 gene in Crohn's disease: frequency and association with clinical pattern in an Italian population. Dig Liver Dis 2002; 34: 153.

85. Vermeire S, Wild G, Kocher K, Cousineau J, Dufresne L, Bitton A, et al. CARD15 genetic variation in a Quebec population: prevalence, genotype-phenotype relationship, and haplotype structure. Am J Hum Genet 2002; 71: 74–83.

86. Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, Fukuda Y, Takahashi S, Ogura Y, et al. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2002; 123: 86–91.

۸۷. فرنود آ، نادری ن، فیروزی ف، رضوانی م، جاوری آ، بهاری ع و همکاران. فراوانی سه جهش شایع ژن CARD15/NOD2 در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده .فصلنامه علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، سال ۱۳۸۴؛ پاییز، شماره ۱۵(۳): صفحات ۱۰۷ تا ۱۱۲.

88. Croucher PJ, Mascheretti S, Hampe J, Huse K, Frenzel H, Stoll M, et al. Haplotype structure and association to Crohn's disease of CARD15 mutations in two ethnically divergent populations. Eur J Hum Genet 2003; 11: 6–16.

89. Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T, Kazumori T, Nakamura Y. Absence of mutation in the NOD2/CARD15 gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease. J Hum Genet 2002; 47: 469–72.

90. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory Bowel disease. Am J Hum Genet 2002; 70: 845–57.

91. Bonen DK, Nicolae DL, Moran T, Turkyilmaz MA, Ramos R, Karaliukas R, et al. Racial differences in NOD2 variation: characterization of NOD2 in African-Americans with Crohn's disease (abstract). Gastroenterology 2002; 122(Suppl): A-29.

92. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflamm Bowel Dis 2000; 6:8–15.

93. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Ya. FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. Gut 2001; 49:777–82.

94. Delves PJ, Roitt IM The immune system. First of two parts. N Engl J Med 2000; 343(1): 37-49.

95. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. N Engl J Med 2000; 343(2): 108-17.

96. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. N Engl J Med 2000; 343(5): 338-44.

97. Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Nunez G. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-B. J Biol Chem 2001; 276: 4812–18.

98. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. Curr Opin Immunol 1997; 9: 4 –9.

99. Newman B, Siminovitch KA. Recent advances in the genetics of inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21(4): 401-7.

100. Pfeffer K, Matsuyama T, Kundig TM, Wakeham A, Kishihara K, Shahinian A, et al. Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to L. monocytogenes infection. Cell 1993; 73: 457–67.

101. Takeuchi O, Hoshino K, Akira S. Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-de.cient mice are highly susceptible to Staphylococcus aureus infection. J Immunol 2000; 165: 5392–96.

102. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Hafner R, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. Nat Genet 2001; 29: 19–20.

103. Henckaerts L, Vermeire S. NOD2/CARD15 disease associations other than Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2006; 4: 156-60.

104. Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. Am J Gastroenterol 1990; 85: 962–63.

Archive of SID

www.SID.ir