



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ
ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Γονίδια που προδιαθέτουν για φλεγμονώδη νόσο του εντέρου»

**ΠΑΤΑΚΑ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΙΩΑΝΝΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
(Επιβλέπουσα)**

ΤΣΕΖΟΥ ΑΣΠΑΣΙΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ (Μέλος)

**ΤΡΑΧΑΝΑ ΒΑΡΒΑΡΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
(Μέλος)**

Λάρισα, 2021



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE**



**POSTGRADUATE MASTER PROGRAM
“HUMAN GENETICS – GENETIC COUNSELING”**

**MASTER’S THESIS
«Genetic predisposition in inflammatory bowel diseases»**

PATAKA STAVROULA

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της. Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κυρία Ιωάννα Παπαθανασίου, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική της καθοδήγηση, τις υποδείξεις της, την επιμονή της, τη συμπαράστασή της, τη συνεχή της υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος.

Επίσης, ευχαριστώ την καθηγήτρια, κυρία Τσέζου Ασπασία και την επίκουρο καθηγήτρια, κυρία Τραχανά Βαρβάρα, για τις εποικοδομητικές τους υποδείξεις και την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD), στην οποία ανήκουν η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn, είναι χρόνια νόσος του γαστρεντερικού σωλήνα με πολύπλευρη αιτιοπαθογένεια. Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, το μικροβίωμα του εντέρου, η διατροφή και κατ' επέκταση η παχυσαρκία, οι περιβαλλοντικοί και οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να συμβάλλουν στην εκδήλωση της. Τις τελευταίες δεκαετίες, γενετικές μελέτες (μελετές συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) και μετα-αναλύσεις δεδομένων συγκεκριμένων γενετικών τόπων), ανέδειξαν περισσότερους από 230 γενετικούς τόπους να σχετίζονται με αυξημένη προδιάθεση για εκδήλωση IBD. Οι παραλλαγές που φαίνεται να παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με την εκδήλωση IBD, εντοπίζονται σε γονίδια που συμμετέχουν σε σηματοδοτικά μονοπάτια της φλεγμονής και των κυτταροκινών, στη διαδικασία της αυτοφαγίας αλλά και στη διατήρηση του μικροβιώματος (*NOD2*, *ATG16L1*, *IRGM*, *IL23R*, *CARD9*, *RNF186*, και *PRDMI*). Επίσης, ένας μεγάλος αριθμός παραλλαγών έχει συσχετιστεί με διαφορετική ανταπόκριση των ασθενών με IBD στη θεραπεία με θειοπουρίνες (γονίδιο *TPMT* και *NUDT15*) και με θεραπεία anti-TNF (γονίδιο *FASLG* και *ATG16L1*). Συμπερασματικά, η πρόοδος της τεχνολογίας στην ανάλυση του γενετικού υλικού έχει συμβάλει στην κατανόηση του γενετικού υπόβαθρου της νόσου αλλά και στο σημαντικό ρόλο που θα διαδραματίσει η φαρμακογενετική στην εξατομικευμένη θεραπεία των ασθενών με IBD στο μέλλον.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn, γενετική προδιάθεση, φαρμακογενετική

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD), that are classified as either Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC), is a complex disease and characterized by chronic inflammation of the gastrointestinal tract. Dysfunction of the immune system, intestinal microbiome, diet, obesity, environmental and genetic factors contribute to its onset and development. In the last decades, genetic studies, including genome-wide association studies (GWAS) as well as meta-analysis of specific loci have identified over 230 disease loci linked to increased risk of IBD. Many of these identified genetic variants are located in a variety of genes implicated in inflammatory and cytokine signaling pathways, autophagy and host-microbe interactions (*NOD2*, *ATG16L1*, *IRGM*, *IL23R*, *CARD9*, *RNF186*, and *PRDMI*). Moreover, an association between variability in drug response, drug toxicity, and polymorphisms in different genes (*TPMT*, *NUDT15*, *FASLG* and *ATG16L1*) have been found in IBD patients after therapy with thiopurines or anti-TNF. In conclusion, advances in genomics have contributed to the understanding of the genetic background of the disease as well as the role of pharmacogenetics in personalized treatment in patients with IBD in the future.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD), genetic predisposition, pharmacogenetics

Περιεχόμενα

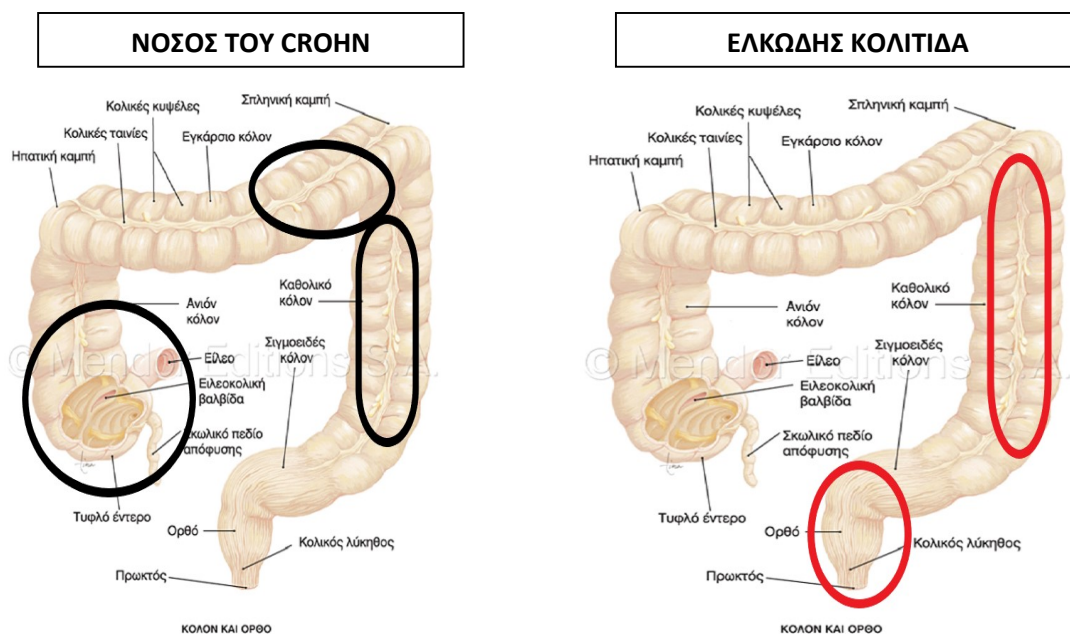
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
1.1 Συμπτώματα	8
1.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία	8
1.3 Παράγοντες παθογένειας της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου	9
1.3.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες και διατροφή	9
1.3.2 Παχυσαρκία	10
1.3.3 Ανθρώπινο μικροβίωμα	11
1.3.4 Απόκριση ανοσοποιητικού συστήματος	13
1.3.5 Αυτοφαγία	15
1.3.6 Επιγενετικές τροποποιήσεις	16
2. ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΤΟΠΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	18
2.1 Nucleotide oligomerization domain containing protein 2 gene (NOD2)	18
2.2 Autophagy-Related Protein 16-1 (ATG16L1)	20
2.3 Interleukin 23 Receptor (IL23R)	21
2.4 Immunity Related GTPase M (IRGM)	23
2.5 Caspase Recruitment Domain Family Member 9 (CARD9)	24
2.6 PR/SET Domain 1 (PRDM1)	25
2.7 E3 Ubiquitin-Protein Ligase RNF186 (RNF186)	26
2.8 Glutathione S-Transferases (GSTs)	26
2.9 Discs Large MAGUK Scaffold Protein 5 (DLG5)	27
2.10 TNF Super family Member 15 (TNFSF15)	28
2.11 Interleukin-12 Beta Chain (IL12B)	29
2.12 Janus kinase 2 (JAK2)	29
2.13 Major Histocompatibility Complex (HLA)	30
2.14 Prostaglandin E Receptor 4 (PTGER4)	31
2.15 Fucosyltransferase 2 (FUT2)	32

2.16 Toll-like Receptors (TLRs)	33
2.17 CNVs σε ασθενείς με IBD	35
3.1 Θειοπουρίνες	37
3.2 AntiTNF	39
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	41
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	43

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου [Inflammatory bowel diseases (IBDs)] θεωρούνται αυτοάνοσης αιτιολογίας καθώς προκαλούνται από κάποια δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού και περιλαμβάνει δύο ομάδες ασθενειών, αυτή της ελκώδους κολίτιδας [Ulcerative colitis (UC)] και της νόσου του Crohn [Crohn's disease (CD)]. Και τα δύο νοσήματα προσβάλλουν κατά κύριο λόγο το γαστρεντερικό σύστημα. Η ελκώδης κολίτιδα προσβάλλει κυρίως το ορθό αλλά μπορεί να επηρεάσει ένα μέρος ή και ολόκληρο το κόλον με συνεχή μορφή ενώ η νόσος του Crohn προσβάλλει κυρίως τον ειλέο και το παχύ έντερο με ασυνεχή τρόπο αλλά δεν είναι καθόλου σπάνιο να επηρεάσει και ολόκληρο τον γαστρεντερικό σωλήνα (Corridoni, 2014).

Μία κύρια διαφορά ανάμεσα στη νόσο του Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα είναι η επιφανειακή ή εν τω βάθει προσβολή του εντέρου. Η πρώτη χαρακτηρίζεται από διαδερμική προσβολή με παρουσία συρριγγίων, στενώσεων, λεμφοειδών συσσωματωμάτων και κοκκιωμάτων (Zefirino, 2003) ενώ η δεύτερη περιορίζεται συνήθως στον βλεννογόνο (Corridoni, 2014) ενώ παρατηρείται επίσης μακροχρόνια αυξημένη ίνωση και πάχυνση των μυϊκών βλεννογόνων (Gordon, 2018).



Σχήμα 1: Περιοχές που δημιουργούνται οι φλεγμονές στον γαστρεντερικό σωλήνα ανάλογα με το νόσημα.

1.1 Συμπτώματα

Τα συμπτώματα στη νόσο του Crohn είναι ο κοιλιακός πόνος, ο πυρετός, η κόπωση, η χρόνια διάρροια με παρουσία αίματος ή βλέννας και ο υποσιτισμός με αποτέλεσμα την απώλεια βάρους (Balestrieri, 2020), (Ho, 2020), (Däbritz, 2017). Παρόμοια συμπτώματα παρατηρούνται και στην ελκώδη κολίτιδα με κυριότερα αυτά της αιματηρής διάρροιας και το κοιλιακό άλγος (Ho, 2020), (Däbritz, 2017). Η διαφορά στα παιδιά που νοσούν από φλεγμονώδεις εντεροπάθειες είναι ότι ξεκινούν από πολύ νωρίς τα ίδια συμπτώματα που εμφανίζονται και στους ενήλικες (Uhlig, 2014). Και στις δυο νόσους παρατηρούνται φάσεις έξαρσης και φάσεις ανάρρωσης όσον αφορά τα συμπτώματα και τα ιστολογικά ευρήματα στο γαστρεντερικό σύστημα.

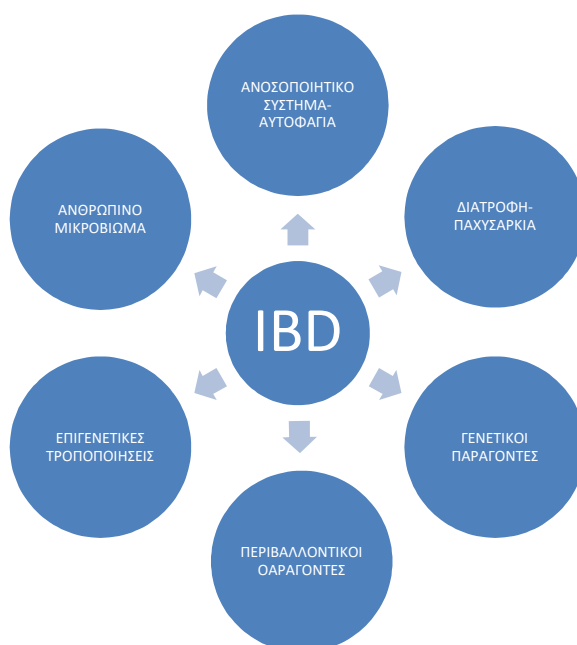
1.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου είναι ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας με περίπου 6,8 εκατομμύρια περιπτώσεις σε παγκόσμιο επίπεδο με τα ποσοστά επικράτησης να κυμαίνονται από 79,5 έως 84,3 ανά 100.000 άτομα (Ouyang, 2020). Θεωρούνταν μια κατηγορία νοσημάτων που επηρέαζε κυρίως τον δυτικό κόσμο (Hsieh, 2020), οι τελευταίες μελέτες όμως δηλώνουν μια παγκόσμια έξαρση με συχνότητα εμφάνισης και των δύο νοσημάτων ενώ παρατηρήθηκαν και περιπτώσεις σε περιοχές που πριν είχαν πολύ χαμηλή συχνότητα όπως η Ινδία, η Κίνα και η Λατινική Αμερική. Αυτή η εμφάνιση βέβαια μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες όμως ο κυριότερος φαίνεται να είναι η υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής με την αστικοποίηση και τη βιομηχανοποίηση (Karlan, 2015), (Park, 2019). Και ενώ η εμφάνιση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου παρατηρήθηκε έντονα στην Ασία, οι φαινότυποι των Ασιατών ασθενών διέφεραν από αυτή των Ευρωπαίων (Ng, 2014). Επίσης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της ελκώδους κολίτιδας στον ασιατικό λαό σε αντίθεση με τη νόσο του Crohn ενώ επισημάνθηκε ότι στην Ασία υπήρξε καλύτερη πρόγνωση στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε αντίθεση με τον ευρωπαϊκό λαό (Park, 2019). Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου του Crohn είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες στον δυτικό πολιτισμό, ενώ στην Ασία δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα (Park, 2019). Για την ελκώδη κολίτιδα στον δυτικό λαό παρατηρήθηκε ότι το

ποσοστό εμφάνισης την νόσου ήταν ίδιο και για τους άνδρες και για τις γυναίκες (Ho, 2020).

1.3 Παράγοντες παθογένειας της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου

Η κατανόηση της αιτιοπαθογένειας στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου δεν έχει διευκρινιστεί απόλυτα αλλά μελέτες υποστηρίζουν ένα σύμπλεγμα παραγόντων που εμπλέκονται στην παθογένεση, όπως η συγγενής και η επίκτητη ανοσία, το περιβάλλον, οι γενετικοί παράγοντες (Park, 2019), (Turpin, 2018) η διατροφή και το μικροβίωμα του ανθρώπινου εντέρου ενώ σε πρόσφατες μελέτες παρατηρήθηκε και η επίδραση της επιγενετικής (Stylianou, 2013).



Σχήμα 2: Σχηματική απεικόνιση των παραγόντων που έχουν πιθανώς ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

1.3.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες και διατροφή

Έντονη συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει μεταξύ της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και του τρόπου ζωής αλλά και με τις περιβαλλοντικές συνθήκες (Turpin, 2018). Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής έχει παίξει καθοριστικό ρόλο στην αυξημένη συχνότητα των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου σε περιοχές που στο παρελθόν ήταν σε στατιστικά χαμηλά ποσά (Yang, 2008), (Thia, 2008). Πιο συγκεκριμένα, η αστικοποίηση, ο καθιστικός τρόπος ζωής και η έλλειψη άσκησης συμβάλλουν στην ενοχοποίηση αυτών των νοσημάτων. Τα

επεξεργασμένα τρόφιμα που καταναλώνονται καθώς και η αυξημένη ποσότητα κόκκινου κρέατος σε συνδυασμό με τα ακόρεστα λιπαρά δείχνουν να επηρεάζουν άμεσα την εμφάνιση κάποιας από τις νόσους του εντέρου (Amarapurkar, 2018), (Jowett, 2004), (Ananthakrishnan, 2014), (Jantchou, 2010), (Jowett, 2004), (Amarapurkar, 2018). Το αντίθετο υποστηρίζουν οι μελέτες για την κατανάλωση γάλακτος όσον αφορά την εμφάνιση της νόσου του Crohn ενώ ενοχοποιήθηκε για την ελκώδη κολίτιδα (Opstelten, 2016). Συνολικά, η πρόσληψη ινών από φρούτα, λαχανικά ή δημητριακά δε συσχετίστηκε με επακόλουθη ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας ή νόσου του Crohn (Andersen, 2018). Το στρες και οι ψυχολογικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη, συμβάλλουν στην εμφάνιση τόσο της νόσου του Crohn όσο και της ελκώδους κολίτιδας (Loftus, 2004). Καθοριστικό ρόλο παίζει και το κάπνισμα στη νόσο του Crohn με αρνητική επίδραση ενώ στην ελκώδη κολίτιδα έχει σημειωθεί μόνο προστατευτική δράση καθώς έχει αναφερθεί ότι πολλοί καπνιστές εμφάνισαν ελκώδη κολίτιδα όταν σταμάτησαν τη χρήση καπνού (Mahid, 2006), (Khor, 2011), (Lakatos, 2007), (Cosnes, 2008), (Cosnes, 2004).

1.3.2 Παχυσαρκία

Η συχνότητα εμφάνισης της IBD αυξάνεται παράλληλα με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία. Περίπου το 15-40% των ασθενών με IBD είναι παχύσαρκοι, γεγονός που δείχνει ότι μπορεί το βάρος να συμβάλει στην ανάπτυξη του IBD (Singh, 2017). Παράλληλα με την επιδημία της παχυσαρκίας, η συχνότητα και ο επιπολασμός της IBD αυξάνεται παγκοσμίως. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 260 πληθυσμιακών μελετών η εκτιμώμενη ετήσια συχνότητα εμφάνισης IBD κυμαινόταν από 10-30 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα στον δυτικό κόσμο (Finkelstein, 2009). Διάφορες περιβαλλοντικές εκθέσεις έχουν εμπλακεί σε αυτές τις επιδημιολογικές τάσεις στην IBD, συμπεριλαμβανομένου των διαιτητικών παραγόντων, όπως οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ή χαμηλές σε φυτικές ίνες (Sterry, 2007), (Qin, 2015). Φαίνεται πως η παχυσαρκία επηρεάζει αρνητικά την πορεία της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία σε άλλες παρόμοιες αυτοάνοσες ασθένειες, αλλά υπάρχει περιορισμένη σύνθεση δεδομένων σχετικά με την επίδραση της παχυσαρκίας στην IBD (Singh, 2017). Η επίδραση της παχυσαρκίας στον κίνδυνο εμφάνισης IBD μπορεί να εξαρτάται από την ηλικία, με την παχυσαρκία στην εφηβική ή νεανική ηλικία να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο

ανάπτυξης νόσου του Crohn από την παχυσαρκία σε μεταγενέστερες ηλικίες (Qin, 2015).

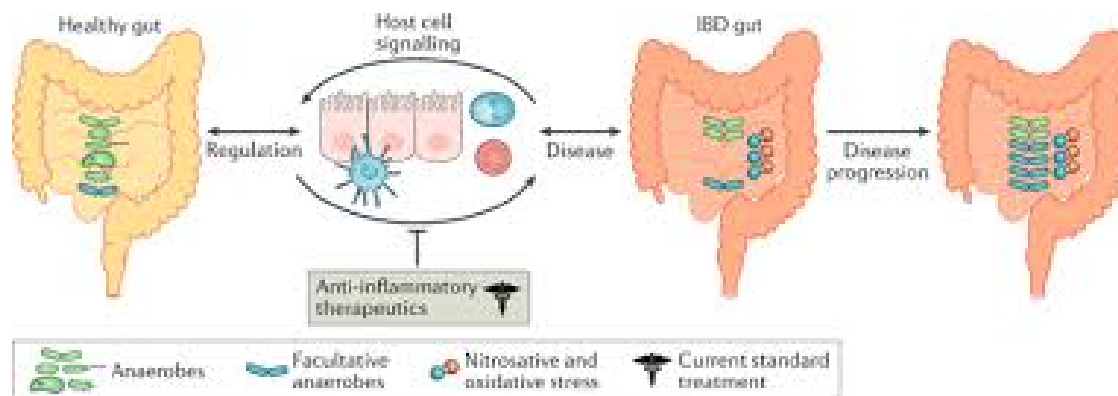
Επιπλέον, το μέγεθος της αύξησης βάρους μετά την ηλικία των 18 ετών έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο νόσου του Crohn, αλλά όχι ελκώδους κολίτιδας (Singh, 2017). Όλο και περισσότερο η παχυσαρκία αναγνωρίζεται ως μια διαρκής κατάσταση χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού (Khalili, 2015). Είτε μέσω της συστηματικής και παρακρινικής αύξησης των επιπέδων των κυτοκινών, των χημειοκινών και των αντιποκινών, είτε της έκφρασης των έμφυτων ανοσοποιητικών υποδοχέων στα πρώιμα λιποκύτταρα και λιποκύτταρα είτε της μετατροπής των προδιποκυττάρων σε μακροφάγα. Ο λιπώδης ιστός εμπλέκεται πλήρως στη ρύθμιση της φλεγμονής (Singh, 2017). Παρόλο που από παθοφυσιολογική άποψη, η παχυσαρκία, και ιδιαίτερα το σπλαχνικό λίπος, φαίνεται να προάγει την εντερική φλεγμονή, οι επιδημιολογικές μελέτες που εμπλέκουν την παχυσαρκία στην ανάπτυξη IBD είναι περιορισμένες. Η κατανόηση των επιπτώσεων της παχυσαρκίας στη σοβαρότητα της νόσου και στην ανάπτυξη επιπλοκών της νόσου είναι ελλιπής, με μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα που δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (Singh, 2017).

1.3.3 Ανθρώπινο μικροβίωμα

Το μικροβίωμα του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην υγεία του ανθρώπου γι' αυτό και από πολλούς ονομάστηκε «ξεχασμένο όργανο» (Dulai, 2015). Με την έναρξη του προγράμματος για το ανθρώπινο μικροβίωμα άρχισε να γίνεται γνωστή η αλληλεπίδραση της φυσιολογικής χλωρίδας με την εκδήλωση χρόνιων ασθενειών (Peterson, 2009). Μια από αυτές είναι και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και η γνώση της λειτουργίας του μικροβιώματος του ανθρώπου ενίσχυσε αρκετά την κατανόηση της παθογένειάς της. Το μικροβίωμα του εντέρου αποτελείται από βακτήρια, μύκητες και πρωτόζωα και μπορεί να μεταβληθεί από το γονιδίωμα του ξενιστή καθώς και από πολλούς άλλους παράγοντες (Belkaid, 2014). Τα μικρόβια του εντέρου κανονικά ζουν σε αρμονία με το σύστημα άμυνας του ξενιστή όπου και τον προστατεύει από τα διεισδυτικά παθογόνα μικρόβια (Ghourji, 2020). Αυτή η ανοχή προκαλείται από την ομοιότητα που διατηρεί το μικροβίωμα του εντέρου σε φυσιολογικά επίπεδα. Η χρήση φαρμάκων και κυρίως των αντιβιοτικών έχουν παίξει σημαντικό ρόλο καθώς μεταβάλλουν έντονα το μικροβίωμα του εντέρου (Casellas, 1998). Το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζεται επίσης από την επαφή με τα

κατοικίδια ζώα καθώς και κατά πόσο στη βρεφική ηλικία χρησιμοποιήθηκε ο θηλασμός ως πηγή τροφής. Σημαντική επίδραση έχει και η επαφή με μικρόβια που προκάλεσαν λοιμώξεις καθώς και αυτές τροποποιούν το προσωπικό μικροβίωμα του ανθρώπου (Baumgart, 2012), (Ng, 2015), (Chu, 2013), (Cholapranee, 2016).

Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τη χλωρίδα του εντέρου σε άτομα που έπασχαν από νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα και διαπίστωσαν ότι υπάρχει διαφορετική βιοποικιλότητα στο μικροβίωμα σε σχέση με υγιή άτομα (Miyoshi, 2011). Στην κατηγορία αυτών των μικροβίων ανήκουν και τα Enterobacteriaceae τα οποία εμφανίζονται σε αφθονία στους ασθενείς με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (Pickard, 2017), (Kang, 2010), (Lupp, 2007). Άλλο ένα παράδειγμα είναι το προσκολλητικό E.Coli (AIEC) που έχει συσχετιστεί με τη νόσο του Crohn, ενώ το ευδιάκριτο E.Coli (DAEC) έχει συνδεθεί με την ελκώδη κολίτιδα. Επιπρόσθετα, η εξάντληση των μικροβίων Phyla Firmicutes και η αύξηση των πληθυσμών των πρωτεοβακτηρίων έχουν συνδεθεί με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Matsuoka, 2015). Η έντονη διακύμανση των μεταβολιτών που παράγονται από τα μικρόβια φαίνεται να ενισχύει τις φλεγμονές του εντέρου (Dong, 2019), (Yang, 2017) συμβάλλοντας στην εξέλιξη των δύο νοσημάτων που μελετά κυρίως μέσω της επίδρασής τους στη διαδικασία της ανοσοαπόκρισης (Chen, 2020).



Σχήμα 3: Το μικροβίωμα του εντέρου σε φυσιολογικές συνθήκες και η μετατροπή του σε ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα (Schirmer, 2019).

Γενικά πιστεύεται ότι η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου προκύπτει από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ του ξενιστή και των εντερικών μικροβίων προκαλώντας τη μη ρυθμισμένη ανοσοαπόκριση στον εντερικό βλεννογόνο, μετέπειτα την έναρξη της νόσου και τέλος την επακόλουθη καταστροφή του εντέρου

(Chen, 2020), (Mizoguchi, 2020). Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω της μετατόπισης των μικροβίων προς το εσωτερικό του εντέρου (Dulai, 2015) και την εισβολή τους στα βαθύτερα υποβλεννογονικά στρώματα (Swidsinski, 2005), (Meconi, 2007) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος σε έντονους και γρήγορους ρυθμούς ως απόκριση σ' αυτές τις φλεγμονές. Το αποτέλεσμα της ανοσοαπόκρισης στην οξεία φλεγμονή είναι η συσσώρευση των ουδετερόφιλων στην περιοχή της φλεγμονής, ενώ κατά τη διάρκεια της χρόνιας φλεγμονής παρατηρείται συσσώρευση και διείσδυση λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και κυττάρων του πλάσματος στον πάσχοντα ιστό (Hakansson, 2011).

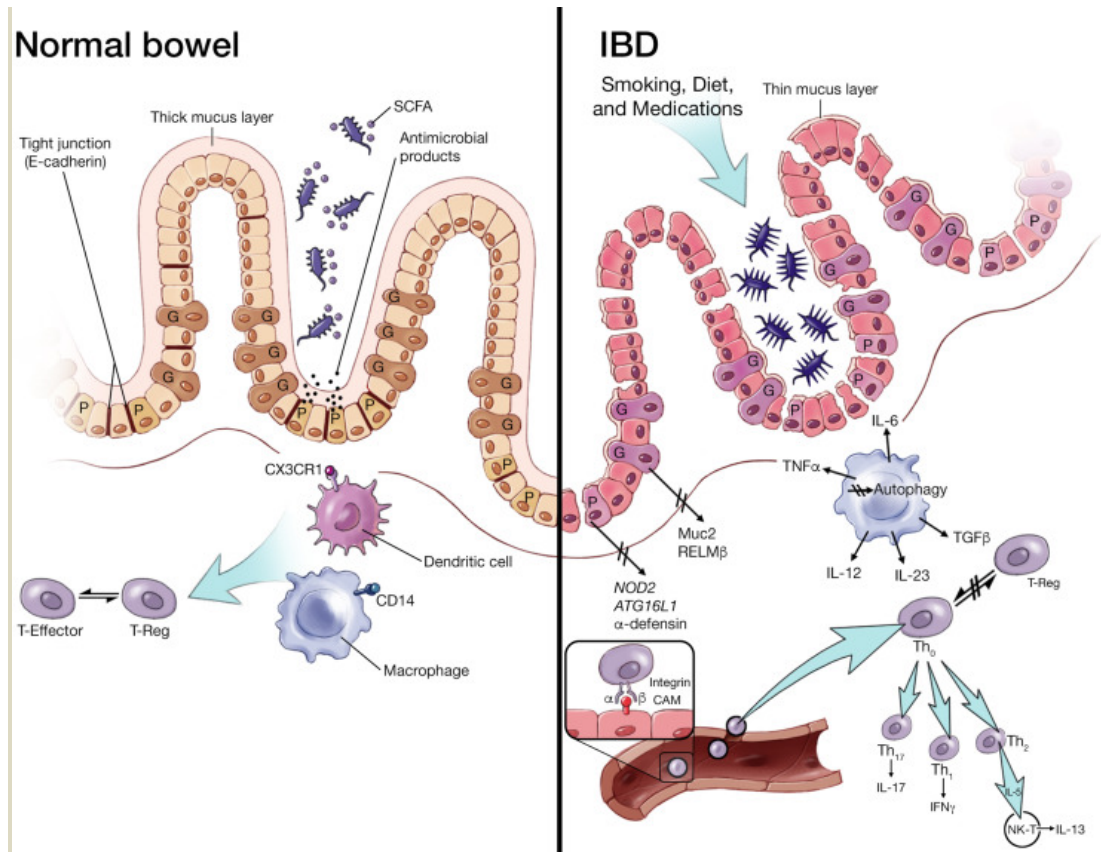
1.3.4 Απόκριση ανοσοποιητικού συστήματος

Ένας ακόμη ουσιαστικός παράγοντας που σχετίζεται με την εμφάνιση και την εξέλιξη της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου είναι η μη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η δυσλειτουργία του βλεννογόνου του ανοσοποιητικού συστήματος και η μη σωστή απόκρισή του σε επιβλαβή αντιγόνα αλλά και απέναντι στο μικροβιώμα είναι διαδικασίες που συμβάλλουν στην εμφάνιση των φλεγμονώδων νόσων του εντέρου (Lu, 2018), καθώς τα άτομα που νοσούν είναι πιο ευαίσθητα ως προς τις ανοσοαποκρίσεις τους.

Μελέτες έχουν αναδείξει τη χαμηλή ρύθμιση του επιθηλιακού φραγμού λόγω της cadherin (Ramos, 2019), οδηγώντας στην αυξημένη διαπερατότητα του ελαττωματικού επιθηλίου (Salim, 2011) και κατ' επέκταση στην είσοδο των μικροβίων στο εσωτερικό. Η είσοδος αυτή έρχεται αντιμέτωπη με την πρώτη γραμμή άμυνας, αυτή της έμφυτης ανοσοαπόκρισης, η οποία ενεργοποιείται πολύ άμεσα, ώστε να εξολοθρεύσει τους ξένους μικροοργανισμούς. Αυτό επιτυγχάνεται με την αναγνώριση των μικροβίων από συγκεκριμένους υποδοχείς τύπου Toll (TLRs) στην κυτταρική επιφάνεια και με υποδοχείς τύπου NOD στο κυτταρόπλασμα (Abreu, 2005) που οδηγούν στην παραγωγή ποικίλων κυττάρων, όπως τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα. Επίσης, πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν ότι η λειτουργία τόσο των TLRs όσο και των NODs μεταβάλλονται σημαντικά σε άτομα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Zhang, 2014). Ακόμη διαπιστώθηκε ότι οι TLRs λειτουργούν ως κέντρο των ανοσολογικών αποκρίσεων έναντι των μικροβίων στο έντερο υποκινώντας έτσι την φλεγμονώδη νόσο (Lu, 2018), με αποτέλεσμα η ανώμαλη λειτουργία τους να εμπλέκεται στην επιμονή της εντερικής φλεγμονής (Andreou, 2020).

Όταν τα μικροβιακά προϊόντα αποκτήσουν πρόσβαση μέσω του εντερικού φραγμού, τα APCs κύτταρα ξεκινούν έναν καταρράκτη προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών σημάτων για να ενεργοποιήσουν διαφορετικά υποσύνολα τοπικών και κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων, ώστε να μεταναστεύσουν στην περιοχή που λαμβάνει χώρα η φλεγμονή. Η μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο φλεγμονώδες έντερο συμβαίνει μέσω της σύνδεσης των μορίων ιντεγκρίνης που βρίσκονται στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων με μόρια κυτταρικής προσκόλλησης που παρατηρούνται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (Arseneau, 2015). Η διαταραγμένη ισορροπία μεταξύ αντιφλεγμονωδών και προφλεγμονωδών σημάτων και η επακόλουθη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στον εντερικό βλεννογόνο οδηγεί στη διαιωνισμένη υπερβολική ανοσοαπόκριση των T-κυττάρων, η οποία παρατηρείται και στις δυο κατηγορίες νοσημάτων (Ramos, 2019).

Εκτός από την ενεργοποίηση της πρώτης γραμμής άμυνας ενεργοποιείται και η δεύτερη γραμμή, αυτή που αποκαλούμε επίκτητη ανοσία και είναι αυτή με την πιο ειδική δράση, η οποία χρειάζεται μέρες για να ενεργοποιηθεί και εξαρτάται από τον τύπο και τον αριθμό των T-λεμφοκυττάρων (Zhang, 2014). Τα εξειδικευμένα κύτταρα που ενεργοποιούνται με την επίκτητη ανοσία είναι τα εντερικά κύτταρα, τα ειδικά επιθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα Paneth. Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν αντιμικροβιακές πρωτεΐνες και αν υπάρχει μη φυσιολογική παραγωγή αυτών ο φραγμός δυσλειτουργεί. Αυτό είναι ένα φαινόμενο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Wehkamp, 2003). Πιο συγκεκριμένα, η ελαττωματική παραγωγή Th1 είναι χαρακτηριστική για τους ασθενείς με νόσο του Crohn ενώ η παραγωγή Th2 έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (Di Sabatino, 2012). Επίσης, τα τελικά προϊόντα των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων τα οποία είναι τα IFN- γ και IL17 και σχετίζονται με την ενεργοποίηση των σηματοδοτικών μονοπατιών JAK2 και STAT3 βρίσκονται σε υψηλά ποσοστά σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Park, 2019).



Σχήμα 4: Σχηματική απεικόνιση για τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος απέναντι στις φλεγμονές του έντερου σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου σε αντιπαράθεση με τους υγιείς (Jacob, 2020).

1.3.5 Αυτοφαγία

Εκτός από την αναγνώριση των μικροβίων από τους ειδικούς υποδοχείς παρατηρείται και ενεργοποίηση της αυτοφαγίας. Κύριοι ρόλοι της αυτοφαγίας είναι η ενδοκυτταρική αφαίρεση παθογόνων μικροβίων, η ανάπτυξη λεμφοκυττάρων, η προφλεγμονώδης σηματοδότηση και η ενεργοποίηση της εκκριτικής οδού. Η αυτοφαγία συμμετέχει στην έμφυτη ανοσία με την αφαίρεση ενδοκυτταρικών μικροβίων και την προστασία του κυτταροπλάσματος (Yin, 2018). Η απομάκρυνση των ενδοκυτταρικών παθογόνων με αυτοφαγία από δενδριτικά κύτταρα (DCs), μακροφάγα και άλλα φαγοκύτταρα, ονομάζεται ξενοφαγία, η οποία καταστρέφει τα παθογόνα μικρόβια μέσω του αυτοφαγοσώματος. Αυτή η διαδικασία ενεργοποιείται κατά τη μόλυνση και ενεργοποίηση των TLRs (Delgado, 2009). Η αυτοφαγία έχει επίσης συνδεθεί με την παραγωγή κυτοκινών που προέρχεται από τα δενδριτικά κύτταρα (Morris, 2011) και είναι κρίσιμη για την ενεργοποίηση των T-κυττάρων (Yin, 2018).

Υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις για την αλληλεπίδραση μεταξύ της αυτοφαγίας και της σηματοδοτικής οδού NF-κB (Salminen, 2012). Η οικογένεια NF-κB είναι πρωτεΐνες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την επιβίωση, τη διαφοροποίηση και την ανάπτυξή τους (Yin, 2018). Οι παραπάνω πρωτεΐνες δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες και είναι απαραίτητοι στη φλεγμονή και στις ανοσολογικές αντιδράσεις (Hayden, 2011). Στην οικογένεια των NF-κB εμπεριέχονται πέντε μέλη: RelA, c-Rel, Rel-B, p50 και p52 (Vallabhapurapu, 2009), ενώ οι αναστολείς της οικογένειας πρωτεϊνών NF-κB αποτελούνται από IκBα, IκBβ, IκBε (Hayden, 2008). Μελέτες έχουν δείξει πως η ενεργοποίηση του αναστολέα του συμπλέγματος κινάσης NP-κB (IκBα) είναι κρίσιμη για την πρόκληση της αυτοφαγίας (Yin, 2018). Μεταλλάξεις στα γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη δραστηριότητα του σηματοδοτικού μονοπατιού MAPK/NF-κB/PI3K προωθώντας παράλληλα την παραγωγή κυτοκινών (Hedl, 2014). Επιπλέον, η τροποποίηση των γονιδίων που σχετίζονται με την αυτοφαγία και την έμφυτη ανοσία οδηγεί σε απόπτωση και άρα σε κυτταρικό θάνατο συμβάλλοντας στην παθογένεια της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (Kaser, 2011).

1.3.6 Επιγενετικές τροποποιήσεις

Με τον όρο «επιγενετική» αναφερόμαστε σε αλλαγές που παρατηρούνται στον κυτταρικό φαινότυπο ανεξάρτητα όμως από αλλαγές που υπάρχουν στην αλληλουχία του DNA (Turpin, 2018). Οι επιγενετικές τροποποιήσεις περιλαμβάνουν τη μεθυλίωση του DNA, τις τροποποιήσεις των ιστονών και (Stylianou, 2013) τη δράση των μακρών και μικρών μη κωδικών μορίων RNA (longnon-codingRNAs, microRNAs) (Zhang, 2020), (Zhang, 2017). Οι επιγενετικές τροποποιήσεις είναι γνωστό ότι επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή και τα μικρόβια και πράγματι το μικροβίωμά μας επηρεάζει την ακετυλίωση και τη μεθυλίωση των ιστονών στους ανθρώπινους ιστούς του παχέος εντέρου (Jenke, 2012), (Krautkramer, 2016).

Η επιγενετική πιθανόν να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου καθώς η GWAS έχει εντοπίσει πολλές παραλλαγές των γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονώδη νόσο και γειτνιάζουν με γονίδια που κωδικοποιούν τις μεθυλοτρανσφεράσες (Jostins, 2012). Οι μεθυλοτρανσφεράσες προσθέτουν μεθυλομάδες στα CpG νησίδια στην περιοχή του υποκινητή του γονιδίου και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μη έκφρασή του καθώς εμποδίζεται η πρόσδεση

των παραγόντων μεταγραφής ή προκαλείται η πρόσδεση καταστολέων αναστέλλοντας την έκφραση των γονιδίων κατά τη μεταγραφή. Σε μελέτες ασθενών που έπασχαν από ελκώδη κολίτιδα παρατηρήθηκε υπερμεθυλίωση των υποκινητών σε γονίδια, όπως είναι αυτό που εκφράζει την E-καντερίνη, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική ρύθμιση στις περιοχές που δημιουργείται φλεγμονή και άρα προάγει τη μακροχρόνια φλεγμονή γι' αυτό και την κάνει χρήσιμο εργαλείο ως βιοδείκτη για την ανίχνευση ασθενών με υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου (Klump, 2003), (Tahara, 2009). Επίσης, έχουν αναφερθεί εξίσου σημαντικά δεδομένα και για τη μεθυλίωση του DNA σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Ωστόσο, θα πρέπει να προσδιοριστούν πιο συγκεκριμένα τα γονίδια ή οι γονιδιακοί τόποι που σχετίζονται με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου σε ολόκληρο το γονιδίωμα και το πρότυπο της μεθυλίωσής τους για την περαιτέρω κατανόηση της συμβολής της μεθυλίωσης του DNA στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Yi, 2015).

Ένας άλλος τρόπος επιγενετικής τροποποίησης είναι τα μικρά μη κωδικά RNAs (microRNAs). Τα microRNAs δρουν ως αρνητικοί ρυθμιστές της μεταγραφής καθώς συνδέονται συμπληρωματικά στο mRNA στόχο είτε με ατελή σύνδεση είτε με τέλεια και οδηγούν το mRNA στην αναστολή της μετάφρασής του ή στην αποικοδόμησή του αντίστοιχα (Bartel, 2009). Τα microRNAs φαίνεται να συμμετέχουν στην εκδήλωση των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου καθώς ρυθμίζουν γονίδια που παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, στη διαδικασία της αυτοφαγίας αλλά και στην ανοσοαπόκριση (Wang, 2018), (Laraquette, 2012). Επίσης, διάφορα microRNAs έχουν ανιχνευτεί σε ιστούς εντέρου προερχόμενους από ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου αλλά και στον ορό αυτών, αναδεικνύοντάς τα πιθανούς μη επεμβατικούς διαγνωστικούς δείκτες (Tabib, 2020), (Jung, 2021). Εάν η επιγενετική ρύθμιση αποδειχθεί σημαντική για την εκδήλωση αυτών των νοσημάτων, οι μελλοντικές μελέτες θα έρθουν αντιμέτωπες με διαφορετικούς φαινότυπους των ασθενών που θα οφείλονται στις διαφορετικές επιγενετικές τροποποιήσεις που φέρει ο καθένας μας.

2. ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΤΟΠΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

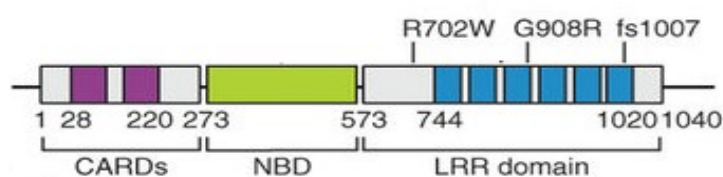
Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι ένα πολυπαραγοντικό νόσημα καθώς πολλοί παράγοντες φαίνεται να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους ώστε να εκδηλωθεί είτε η νόσος του Crohn είτε η ελκώδης κολίτιδα. Περιβαλλοντικοί, διατροφικοί, μικροβιακοί καθώς και γενετικοί παράγοντες είναι αυτοί που εμπλέκονται στην εκδήλωσή τους. Τα γονίδια που μέχρι σήμερα έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου συμμετέχουν σε διαδικασίες ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης, συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης φυσικών και χημικών λειτουργιών φραγμού, την ενεργοποίηση του αμυντικού συστήματος έναντι παθογόνων μικροβίων, τις μεταβολικές οδούς που συνοδεύονται από κυτταρική ομοιόσταση και τα μονοπάτια που επάγουν την αυτοφαγία (Uniken Venema, 2017), (Bartel, 2009), (Khor, 2011). Στην παρούσα βιβλιογραφική εργασία παρουσιάζονται αναλυτικά τα πιο γνωστά και καλύτερα μελετημένα γονίδια που σχετίζονται με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, μεταξύ των οποίων τα γονίδια NOD2, ATG16L, IL23R και IRGM.

2.1 Nucleotide oligomerization domain containing protein 2 gene (NOD2)

Το γονίδιο *NOD2* που κωδικοποιεί έναν κυτταροπλασματικό υποδοχέα απαραίτητο για την ενεργοποίηση της ανοσιακής απόκρισης έναντι των βακτηριακών μολύνσεων, είναι το πρώτο γονίδιο που συσχετίστηκε ισχυρά με τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και συγκεκριμένα με τη νόσο Crohn (Negroni, 2018). Ο υποδοχέας NOD2 εκφράζεται στα μονοκύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα, ηπατοκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα και του εντέρου, όπως επίσης και στα Paneth κύτταρα του ειλεού και στα εντερικά βλαστοκύτταρα (Nigro, 2014), (Sidiq, 2016). Έχει ουσιαστικό ρόλο στην έναρξη της ανοσοαπόκρισης μετά από την ενδοκυτταρική έκθεση σε μουραμυλο-διπεπτίδιο (MDP), ένα προϊόν διάσπασης της πεπτιδογλυκάνης που υπάρχει στο κυτταρικό τοίχωμα τόσο των Gram-αρνητικών όσο και των Gram-θετικών βακτηρίων, οδηγώντας στην ενεργοποίηση των μονοπατιών σηματοδότησης του NF-κB και MAPK και κατ' επέκταση στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Singh, 2017). Επίσης, η ενεργοποίηση της σηματοδότησης που βασίζεται στο NOD2 είναι ικανή να ξεκινήσει και τη διαδικασία αυτοφαγίας (Singh, 2017). Παρόλο που ο ρόλος του NOD2 στη διαδικασία της

αυτοφαγίας δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, πιθανολογείται πως η αλληλεπίδραση του NOD2 με την πρωτεΐνη ATG16L1, κύριο συστατικό του αυτοφαγικού μηχανισμού, είναι απαραίτητη για την έναρξη της αυτοφαγίας (Travassos, 2010). Μελέτες έχουν δείξει πως για να επιτευχθεί αποτελεσματική η ενδοκυτταρική πέψη και η καταστροφή των βακτηρίων, απαιτούνται άθικτες οι λειτουργίες των NOD2 και ATG16L1 (Singh, 2017), (Wallace, 2014). Αντίθετα, όταν υπάρχουν μεταλλάξεις σε οποιοδήποτε από τα δύο γονίδια, η αυτοφαγία σαν απόκριση στην MDP επηρεάζεται με αποτέλεσμα τη μείωση της βακτηριακής εξάλειψης (Negroni, 2018). Έτσι, αυτές οι παραλλαγές μπορεί να επηρεάσουν την επίκτητη ανοσοαπόκριση και να προδιαθέτουν σε χρόνια φλεγμονή του εντέρου (Singh, 2017).

Τρεις πολυμορφισμοί του γονιδίου NOD2 που εντοπίζονται εντός ή κοντά στην LRR περιοχή του υποδοχέα, υπεύθυνη για την αλληλεπίδραση με τα συστατικά των βακτηριακών κυττάρων (MDP), έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου Crohn (Σχήμα 4) (Hugot, 2001), (Ogura, 2001), (Rivas, 2011), (Huang, 2017). Μεταξύ αυτών η πιο κοινή παραλλαγή είναι η fs1007insC που επιφέρει αλλαγή του αναγνωστικού πλαισίου, ενώ οι δύο άλλες, R702W και G908R έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή ενός αμινοξέος (Hugot, 2001). Η παρουσία των παραπάνω παραλλαγών εμποδίζουν την αναγνώριση των βακτηριακών συστατικών από τον NOD2 υποδοχέα με αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική ενεργοποίηση του μονοπατιού NF-κΒ στα μονοκύτταρα και την εξουδετέρωση των βακτηρίων, γεγονός που συμβάλλουν στη χρόνια φλεγμονή του εντέρου και στην εκδήλωση της νόσου Crohn (Kim, 2011), (Salem, 2015). Ετεροζυγώτες για τις ανωτέρω παραλλαγές του γονιδίου NOD2 εμφανίζουν 2 έως 4 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn, ενώ άτομα με δύο παραλλαγές είτε ομοζυγώτες είτε σύνθετοι ετεροζυγώτες έχουν 20 έως 40 φορές επιπλέον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου (Hugot, 2001), (Ogura, 2001), (Hugot, 2007). Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί πως πολλοί φορείς παραλλαγών του γονιδίου NOD2 δεν εκδηλώνουν τη νόσο κατά τη διάρκεια της ζωής τους, ενισχύοντας την πολυπαραγοντική βάση της νόσου (Kim, 2011), (Salem, 2015).



Σχήμα 5: Απεικόνιση των τριών κοινών παραλλαγών του NOD2 γονιδίου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για νόσο του Crohn.

2.2 Autophagy-Related Protein 16-1 (ATG16L1)

Όπως προαναφέρθηκε, η αλληλεπίδραση των *ATG16L1* και NOD2 έχει εμπλακεί στην παθογένεια της νόσου του Crohn μέσω της ρύθμισης της αυτοφαγίας. Το σχετιζόμενο με την αυτοφαγία γονίδιο (*ATG16L1*) κωδικοποιεί μια σημαντική πρωτεΐνη που εμπλέκεται στον σχηματισμό των αυτοφαγοσωμάτων κατά τη διάρκεια της αυτοφαγίας (Fujioaka, 2010). Τα επίπεδα έκφρασης του συγκεκριμένου γονιδίου επηρεάζουν τη λειτουργία των κυττάρων Paneth με αποτέλεσμα μεταλλάξεις που επηρεάζουν την έκφρασή του να οδηγούν σε κολίτιδα, κυρίως μέσω της διαταραχής της διαδικασίας της αυτοφαγίας, προτείνοντας τη συμμετοχή των κυττάρων Paneth στην αιτιοπαθογένεια της νόσου Crohn (Huang, 2017), (Lamas, 2016), (Imhann, 2018), (Cadwell, 2008). Εκτός της συμμετοχής της πρωτεΐνης *ATG16L1* στην αυτοφαγία, μελέτες έχουν αναδείξει το ρόλο της τόσο στην εξουδετέρωση των βακτηρίων όσο και στη δημιουργία T κυττάρων έναντι συγκεκριμένων αντιγόνων (Conway, 2013), (Cooney, 2010).

Μεγάλος αριθμός μελετών έχει αναδείξει πολυμορφισμούς του γονιδίου *ATG16L1* (rs13412102, rs12471449, rs6431660, rs1441090, rs2289472, rs2241880, rs2241879, rs3792106, και rs4663396) να σχετίζονται με τη νόσο Crohn, αλλά μόνο ένας (rs6431660) με την ελκώδη κολίτιδα (Salem, 2015). Μεταξύ αυτών, ο πολυμορφισμός rs2241880 (T300A) παρουσιάζει την ισχυρότερη σύνδεση με τη νόσο Crohn με αποτέλεσμα να θεωρείται μία από τις πιο σημαντικές παραλλαγές που συμβάλλουν στην εκδήλωση της νόσου (Zhang, 2017), (Rioux, 2007), (Hampe, 2007). Αυτός ο πολυμορφισμός στο *ATG16L1* περιλαμβάνει την αλλαγή αμινοξέος στη θέση 300 και οδηγεί σε αντικατάσταση της θρεονίνης με αλανίνη (T300A) και είναι το αποτέλεσμα μιας αλλαγής ενός νουκλεοτιδίου: η αδενίνη (A) αντικαθίσταται από τη γουανίνη (G) (Zhang, 2017). Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, έχει αναφερθεί ότι η ομοζυγωτία για το αλληλομόρφο κινδύνου *ATG16L1* (GG) συσχετίστηκε με αυξημένη έκφραση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (Homer, 2010), (Cadwell, 2008). Πρόσφατη μετα-αναλύση δεδομένων 47 μελετών «case-control» που συμμετείχαν

18.638 ασθενείς με IBD και 30.181 υγιή άτομα επιβεβαίωσαν την ισχυρή σύνδεση του αλληλίου T300A με τη νόσο Crohn (Zhang, 2017). Η παρουσία της παραλλαγής T300A οδηγεί σε αυξημένη αποδόμηση της πρωτεΐνης ATG16L1 με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η επεξεργασία των παθογόνων βακτηρίων, η λειτουργία των εντερικών κυττάρων Paneth και η παραγωγή των κυτταροκινών, συμβάλλοντας στην αιτιοπαθογένεια της νόσου Crohn (Zhang, 2017), (Lassen, 2014), (Lavoie, 2019).

Βιοψίες ειλεού από ασθενείς με νόσο του Crohn που έφεραν την παραλλαγή T300A είχαν αυξημένα επίπεδα διαφόρων μικροβίων (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacteria* και *Escherichiacoli*) συγκριτικά με ασθενείς που δεν έφεραν την παραλλαγή (Sadabad, 2015). Το στέλεχος *B. fragilis* έχει ευεργετικές ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες και προστατεύει από την κολίτιδα (Belkaid, 2014), (Chu, 2016), χρησιμοποιώντας ένα εξαρτώμενο από το ATG16L1 μονοπάτι που ενεργοποιεί τα ρυθμιστικά T κύτταρα για να δημιουργήσει αυτήν την ανοχή στους βλεννογόνους (Sadabad, 2015), (Chu, 2016). Ανθρώπινα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος από ασθενείς με νόσο του Crohn που φέρουν την παραλλαγή T300A δεν είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν τα ρυθμιστικά T κύτταρα σε ανοσοαπόκριση για το *B. fragilis* και να καταστρέψουν το μικρόβιο (Chu, 2016), (Sadabad, 2015). Άρα λοιπόν, αυτό σημαίνει ότι ο παραπάνω πολυμορφισμός ATG16L1 που σχετίζεται με τη νόσο του Crohn, θα μπορούσε να αλλάξει τη σύνθεση των μικροβίων μέσω των αλλαγών στην έκκριση των αντιβακτηριακών πεπτιδίων (Cadwell, 2008), (Cadwell, 2009). Καταλήγοντας, η παραλλαγή T300A του γονιδίου ATG16L1 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για νόσο Crohn καθώς επηρεάζει τη διαδικασία της αυτοφαγίας, την παραγωγή των κυτταροκινών, την ενεργοποίηση των T κυττάρων αλλά και το μικροβίωμα του εντέρου.

2.3 Interleukin 23 Receptor (IL23R)

Το γονίδιο *IL23R* κωδικοποιεί μια υπομονάδα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης (IL) 23, μια ανοσορρυθμιστική προ-φλεγμονώδη κυτοκίνη που εμπλέκεται στη δημιουργία κυττάρων Th17 και εκκρίνεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα (Murphy, 2003). Η δέσμευση της IL23 στον υποδοχέα IL23R έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της κινάσης JAK2 και την επακόλουθη ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων STAT3 και STAT4, οδηγώντας στη μεταγραφή άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών (Parham, 2002).

Αυτή η αυξημένη μεταγραφή των φλεγμονωδών κυτοκινών προκαλεί διαφοροποίηση των CD4 + T κυττάρων σε προ-φλεγμονώδη κύτταρα Th17, τα οποία είναι κρίσιμα στην αντιμικροβιακή άμυνα. Οι γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο IL23R πιστεύεται ότι δημιουργούν μια ακατάλληλη ανοσοαπόκριση απέναντι στα βακτήρια στο έντερο και τη δυσλειτουργία της οδού IL23-Th17 (Cho, 2008), (Abraham, 2009). Το γονίδιο της IL23R έχει συσχετιστεί με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αλλά μπορεί να διαδραματίσει πιθανό ρόλο και σε άλλες αυτοάνοσες ασθένειες (Duerr, 2006), (Haroon, 2012), (Sánchez, 2007), (Safrany, 2009). Η σηματοδότηση IL-23/IL23R παίζει κρίσιμους ρόλους στην έμφυτη και επίκτητη φλεγμονώδη απόκριση στον εντερικό βλεννογόνο (Rioux, 2007) οδηγώντας στην ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων και άρα στην ανάπτυξη IBD (Parham, 2002).

Το γονίδιο IL-23R χαρτογραφείται στο χρωμόσωμα 1 (1p31.3) (Parham, 2002) και μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικούς πληθυσμούς ανέδειξαν παραλλαγές του γονιδίου IL-23R να σχετίζονται με IBD (Duerr, 2006). Συγκεκριμένα, μελέτες GWAS και στοχευμένης αλληλούχησης έδειξαν τρεις παραλλαγές (R381Q, G149R και V362I) του γονιδίου να δρουν προστατευτικά έναντι της εκδήλωσης IBDs (Rivas, 2011), (Beaudoin, 2013), (Duerr, 2006). Η παραλλαγή R381Q φαίνεται να παρέχει προστασία έναντι της IBD, καθώς μειώνει τη λειτουργικότητα του υποδοχέα IL23R που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα φωσφορυλίωσης των μεταγραφικών παραγόντων STAT3 και STAT4 με επακόλουθο τη μειωμένη παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών από τα Th17 κύτταρα (Sarin, 2011), (Pidashveva, 2011), (Di Meglio, 2011), (Sivanesan, 2016). Ως εκ τούτου ίσως ο υποδοχέας IL23R να αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο στόχο για φαρμακευτική αγωγή (Duerr, 2006), (Sandborn, 2008) σε ασθενείς με IBDs μέσω της χρήσης μονοκλωνικών αντισωμάτων (Sandborn, 2018).

Επιπλέον του μηχανισμού δράσης της παραλλαγής R381Q μπορούν να προταθούν διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους άλλοι πολυμορφισμοί του γονιδίου IL-23R μπορούν να ρυθμίσουν τη λειτουργία του υποδοχέα και κατ' επέκταση να συμβάλλουν σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης IBD. Μετα-ανάλυση δεδομένων από 60 μελέτες «case-control» στις οποίες συμμετείχαν 22.820 ασθενείς με CD και 27.401 υγιή άτομα έδειξε σημαντική συσχέτιση διαφόρων πολυμορφισμών του γονιδίου IL23R (rs7517847, rs11209026, rs1343151, rs10489629, rs11465804, rs10889677A, rs2201840, rs1004819, rs1495965 και rs11209032) με αυξημένη

προδιάθεση για CD στους Καυκάσιους αλλά όχι στους Ασιάτες (Xu, 2015). Μεταξύ αυτών ο πολυμορφισμός rs11209026, ονομαζόμενος επίσης ως Arg381Gln, βρίσκεται μεταξύ της διαμεμβρανικής περιοχής και της θέσης σύνδεσης JAK2 στο κυτταροπλασματικό τμήμα της πρωτεΐνης IL23R και είναι ιδιαίτερα διατηρημένη μεταξύ των ειδών (Pidashva, 2011). Η αντικατάσταση του συντηρημένου Arg381 για Gln381 σε αυτή τη θέση πιθανώς τροποποιεί την έκφραση IL-17 και IL-22 σαν απόκριση στη διέγερση της IL-23, η οποία μπορεί να έχει λειτουργική επίδραση στην οδό σηματοδότησης IL-23R (Sarin, 2011), (Hazlett, 2011). Επιπλέον, ο πολυμορφισμός rs10889677, που βρίσκεται στην 3'-αμετάφραστη περιοχή, μπορεί να προάγει την υπερέκφραση του υποδοχέα μέσω της αύξησης της σταθερότητας του mRNA (Hazlett, 2011) και της ώθησης των T κυττάρων να διαφοροποιηθούν σε Th17, οδηγώντας σε φλεγμονή μέσω αυξημένης απελευθέρωσης κυτταροκινών (Safrany, 2009). Η παραλλαγή rs10889677 μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της ικανότητας σύνδεσης με τα microRNAs (miRNAs) Let-7e και Let-7f ενισχύοντας τόσο το mRNA όσο και την πρωτεϊνική έκφραση του υποδοχέα IL-23R, υποδηλώνοντας πως αυτή η παραλλαγή μπορεί να οδηγήσει σε τροποποιημένη σηματοδότηση IL-23R, λόγω διαταραχής της επιγενετικής του ρύθμισης, με αποτέλεσμα την έντονη ευαισθησία για ανάπτυξη CD (Zwiers, 2012).

Όσον αφορά τη συσχέτιση πολυμορφισμών του γονιδίου IL23R με την UC, μετα-ανάλυση δεδομένων που συμμετείχαν 10.527 ασθενείς με UC και 15.142 υγιή άτομα έδειξε συσχέτιση των πολυμορφισμών rs11209026, rs7517847, rs10889677, rs2201841 και rs11465804 με UC στους Καυκάσιους αλλά όχι στους Ασιάτες. Ενώ οι πολυμορφισμοί rs1004819 και rs11209032 έδειξαν συσχέτιση με το UC τόσο στους Καυκάσιους όσο και στους Ασιάτες και καμία συσχέτιση των πολυμορφισμών rs1495965 και rs1343151 με UC είτε σε Καυκάσιους είτε σε Ασιάτες (Peng, 2017).

2.4 Immunity Related GTPase M (IRGM)

Γενετικές αναλύσεις ασθενών με IBD έδειξαν γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία πως μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της IBD, μεταξύ των οποίων και το γονίδιο *IRGM*. Το γονίδιο *IRGM* που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q33.1, κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη σύνδεσης GTP που προκαλεί αυτοφαγία και η οποία εμπλέκεται στην αποβολή ενδοκυτταρικών παθογόνων οργανισμών (Fritz, 2011), (Xavier, 2008). Επίσης, η πρωτεΐνη *IRGM* αλληλεπιδρά με

την πρωτεΐνη NOD2 ενισχύοντας τη διαδικασία της αυτοφαγίας έναντι των βακτηρίων. Στο γονίδιο IRGM έχουν εντοπιστεί διάφοροι πολυμορφισμοί με πιο κοινούς τους rs13361189, rs4958847 και rs10065172, οι οποίοι φαίνεται να συμβάλλουν στην ευπάθεια για IBD (Latiano, 2009), (Meggyesi, 2010), (Palomino-Morales, 2009), (Parkes, 2007). Ο Lu και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια μελέτη μετα-ανάλυσης δεδομένων 25 μελετών που συμμετείχαν 20.590 ασθενείς με IBD και 27.670 μάρτυρες, το γενετικό υλικό των οποίων είχε αναλυθεί για τους ανωτέρω πολυμορφισμούς (Lu, 2013). Οι συμμετέχοντες ήταν Ευρωπαίοι, Ασιάτες, Αφρικανοί και Εβραίοι. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως και οι τρεις πολυμορφισμοί του γονιδίου της αυτοφαγίας IRGM σχετίζονται με αυξημένη προδιάθεση για CD και όχι για UC κυρίως στους Ευρωπαίους (Lu, 2013).

Επιπρόσθετα, μελέτες στοχευμένης αλληλούχισης ανέδειξαν δύο άλλες παραλλαγές σημειακής αλλαγής και ένα CNV ως προδιαθεσικούς παράγοντες για CD. Η γενετική παραλλαγή L105 εντοπίζεται στο γονίδιο IRGM και σχετίζεται ισχυρά με το CD (Burton, 2007), (Glas, 2013). Απώλεια του ενός CNV (CNVdel) που εντοπίζεται ανοδικά του γονιδίου IRGM, συσχετίστηκε με αλλαγή της έκφρασης του γονιδίου και ευπάθεια για CD (Prescott, 2010), (McCarroll, 2008) λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας της καταστροφής των βακτηρίων μέσω της αυτοφαγίας. Επίσης, η παραλλαγή (c.313C> T) του γονιδίου IRGM σε συνδυασμό με το CNVdel θα μπορούσε συνεργαστικά να αλλάξει την έκφρασή του καθώς η ανωτέρω παραλλαγή IRGM (c.313C> T) επηρεάζει τη θέση σύνδεσης του miRNA-196 που ρυθμίζει την έκφραση του γονιδίου. Το miRNA-196 αποτελεί αρνητικό ρυθμιστή της έκφρασης του IRGM, ιδιότητα που χάνεται εξαιτίας της c.313C> T παραλλαγής. Η παραπάνω διαταραχή οδηγεί σε αυτοφαγία των βακτηρίων AIEC σε ασθενείς που φέρουν την παραλλαγή προτείνοντας τη συσχέτιση του IRGM με το CD λόγω μη σωστής λειτουργίας της αυτοφαγίας (Uniken Venema, 2017).

2.5 Caspase Recruitment Domain Family Member 9 (CARD9)

Το γονίδιο *CARD9* κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που δρα ως προσαρμογέας και είναι απαραίτητη για την ανοσοαπόκριση έναντι βακτηριακών λοιμώξεων και μυκητιάσεων (Alves de Medeiros, 2016), (Cao, 2015), (Hung, 2016). Κλινικές μελέτες με ασθενείς που έχουν απώλεια λειτουργίας του *CARD9* ή έλλειψη έκφρασης *CARD9*, δείχνουν υψηλότερη ευαισθησία σε μυκητιασικές λοιμώξεις από τα άτομα

με φυσιολογική λειτουργία και έκφραση του CARD9. Επίσης, παρατηρούνται μειωμένοι αριθμοί φλεγμονωδών κυττάρων (Alves de Medeiros, 2016), (Cao, 2015), (Hung, 2016). Η λειτουργική οδός που εμπλέκεται είναι η αναγνώριση μικροβίων μέσω ενός επιφανειακού υποδοχέα, η δέσμευση του CARD9 και η ενεργοποίηση του NF-κB σε μακροφάγα και ουδετερόφιλα (Ismail, 2016). Επιπλέον, το CARD9 αλληλεπιδρά με το NOD2 ως απόκριση σε βακτηριακές λοιμώξεις (Hsu, 2007), (Van Limbergen, 2009). Πρόσφατα αναφέρεται πως η πρωτεΐνη CARD9 συμμετέχει στη σηματοδοτική οδό της IL22, η οποία ξεκινά τις ανοσοαποκρίσεις της τόσο έναντι των βακτηρίων όσο και των μυκήτων (Zenewicz, 2008), (Ouyang, 2008). Όσον αφορά τη συμμετοχή του γονιδίου CARD9 στην αιτιοπαθογένεια του IBD, δύο γενετικές παραλλαγές φαίνεται να συμμετέχουν: η μία έχοντας αρνητική επίδραση (S12N) και η δεύτερη έχοντας προστατευτικό ρόλο (c.IVS11+1G>C) (Zhernakova, 2008), (Rivas, 2011). Η παραλλαγή S12N του γονιδίου CARD9 βρίσκεται σε ανισορροπία σύνδεσης με τον πολυμορφισμό rs10870077 του ίδιου γονιδίου που έχει συσχετιστεί με ευπάθεια για IBD γιατί οδηγεί σε υπερέκφραση της πρωτεΐνης CARD9 με αποτέλεσμα την υπερ-ενεργοποίηση των ανοσιακών αντιδράσεων και την αυξημένη προδιάθεση για εκδήλωση της νόσου (Zhernakova, 2008). Αντίθετα, η παραλλαγή (c.IVS11+1G>C) που εντοπίζεται σε θέση ματίσματος, επιφέρει την καταστροφή της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης με αποτέλεσμα τον περιορισμό των προ-φλεγμονωδών αποκρίσεων, τη μειωμένη παραγωγή κυτταροκινών και κατ' επέκταση την προστασία έναντι της ανάπτυξης IBD (Rivas, 2011).

2.6 PR/SET Domain 1 (PRDM1)

Το γονίδιο *PRDM1* που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6 κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό καταστολέα που ονομάζεται *BLIMP1* και εμπλέκεται στη διαφοροποίηση των κυττάρων του πλάσματος και στην έκκριση ανοσοσφαιρίνης, και ρυθμίζει την απόπτωση (Ochiai, 2008), (Tanaka, 2016), (Martins, 2008), (John, 2009), (Tellier, 2016), (Alanazi, 2016). Αν και το γονίδιο *PRDM1* εκφράζεται κυρίως σε T κύτταρα του βλεννογόνου και κύτταρα του πλάσματος, οι μεταλλάξεις του επηρεάζουν επίσης διάφορους άλλους τύπους ανοσολογικών κυττάρων, όπως κύτταρα NK, δενδριτικά και μακροφάγα. Μέσω των μελετών αλληλούχισης όλων των εξωνίων (WES), εντοπίστηκαν δύο δισερμηνεύσιμες μεταλλάξεις στο γονίδιο *PRDM1* (S354N και L450F) που σχετίζονται με το IBD (Ellinghaus, 2013). Η

παραλλαγή S354N σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για CD ενώ η παραλλαγή L450F φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι της UC. Σε φυσιολογικά άτομα και ασθενείς με CD που φέρουν την παραλλαγή S354N αλλά όχι την L450F, τα T κύτταρά τους εμφανίζουν αυξημένο πολλαπλασιασμό και έκκριση κυτταροκινών κατά τη διέγερσή τους (Ellinghaus, 2013). Τα T κύτταρα από ασθενείς με CD εμφανίζουν επίσης, αυξημένη έκφραση της L-σελεκτίνης. Η L-σελεκτίνη είναι απαραίτητη για τη μετανάστευση των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος στον εντερικό ιστό, η οποία θεωρείται ότι συμβάλλει στην παθογένεση του IBD (Wagner, 1998), (Steeber, 1998), (Salmi, 1994). Το BLIMP1 έχει αποδειχθεί επίσης, ότι είναι ένας ουσιαστικός παράγοντας μεταγραφής για την ενεργοποίηση των κυττάρων Th17, η δυσλειτουργία των οποίων συμβάλλει στην παθογένεση του IBD (Salmi, 1994).

2.7 E3 Ubiquitin-Protein Ligase RNF186 (RNF186)

Μελέτες GWAS ανέδειξαν συσχέτιση του γενετικού τόπου όπου εντοπίζεται το γονίδιο *RNF186* με την ελκώδη κολίτιδα (Silverberg, 2009), (Yang, 2013), (McGovern, 2010). Το γονίδιο RNF186 κωδικοποιεί μία λιγάση E3 που εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) και ρυθμίζει την απόπτωση που προκαλείται από το ER στρες (Wang, 2013). Στοχευμένη αλληλούχιση των γενετικών τόπων που ανέδειξαν οι παραπάνω GWAS επέτρεψε τον εντοπισμό ενός πολυμορφισμού του γονιδίου RNF186, που ονομάζεται A64T, και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη UC καθώς επηρεάζει την έκφραση της παραγόμενης πρωτεΐνης (Beaudoin, 2013). Το 2016 μια νέα μελέτη ανέδειξε έναν νέο πολυμορφισμό εντός του γονιδίου RNF186, τον R179X, που δεν επηρεάζει την έκφραση του γονιδιακού προϊόντος, αλλά προσφέρει προστασία έναντι της UC, με άγνωστο μέχρι στιγμής μηχανισμό (Rivas, 2016).

2.8 Glutathione S-Transferases (GSTs)

Η γλουταθειόνη S-τρανσφεράσες (*GSTs*) είναι μια οικογένεια ενζύμων που έχουν ουσιαστικό ρόλο στα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένης της σύζευξης και της αποτοξίνωσης τοξικών ή καρκινογόνων ενώσεων, όπως τα ROS (Hayes, 2000). Οι GSTs μπορούν να χωριστούν σε 4 κύριες κατηγορίες: GSTAlpha (GSTA), GSTMu (GlutathioneS-TransferaseM1 [GSTM1]), GSTPi (GSTP1) και GSTTheta (GSTT1) (Bu, 2004). Οι πολυμορφισμοί στα GSTs μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένη

ενζυμική λειτουργία και ανεπαρκή αποτοξίνωση του ROS τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε IBD (Pavlick, 2002). Επίσης, η μειωμένη ενζυμική λειτουργία των GSTs μπορεί να συμβάλει σε μια κατάσταση οξειδωτικού στρες, η οποία μπορεί να προκαλέσει την έναρξη του IBD (Pavlick, 2002), (Alzoughaibi, 2013). Στο γονίδιο GSTP1 εντοπίζονται 3 αλληλίες εκ των οποίων το ένα GSTM1*0 χαρακτηρίζεται από απώλεια γονιδίου (μηδενικός γονότυπος). Μετα-ανάλυση που ασχολήθηκε με τον μηδενικό γονότυπο GSTM1*0 και τη συσχέτισή του με IBD έδειξε ότι γονότυπος GSTM1 συσχετίστηκε με IBD στον ασιατικό πληθυσμό, αλλά όχι στον πληθυσμό του Καυκάσου. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν επίσης, σε UC και CD αφού τα δείγματα ομαδοποιήθηκαν κατά τύπο ασθένειας. Τα διαφορετικά αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν σε διαφορετικούς πληθυσμούς έδειξαν ότι ο μηδενικός γονότυπος GSTM1 με ευαισθησία στα IBDs μπορεί να καθοριστεί από την εθνικότητα (Zhou, 2019).

2.9 Discs Large MAGUK Scaffold Protein 5 (DLG5)

Το γονίδιο *DLG5* χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 10q23 και παράγει μια πρωτεΐνη της οικογένειας γουανυλικής κινάσης (MAGUK), η οποία εκφράζεται σε ανθρώπινους ιστούς όπως το συκώτι, η καρδιά, το πάγκρεας, το λεπτό έντερο και το παχύ έντερο. Έχει αναφερθεί ότι συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες, όπως στην ανάπτυξη των κυττάρων, στην πολικότητα, στη μεταγωγή ενδοκυτταρικού σήματος και στη διατήρηση της ακεραιότητας των επιθηλιακών κυττάρων (Li, 2016), (Dai, 2016).

Οι πιο πολυσυζητημένοι πολυμορφισμοί γι' αυτό το γονίδιο και τη συσχέτισή τους με τις φλεγμονώδεις εντεροπάθειες είναι οι παραλλαγές: R30Q (rs1248696) και η G113A. Η παραλλαγή R30Q αλλάζει το αμινοξύ 30 από αργινίνη (G αλληλόμορφο) σε γλουταμίνη (A αλληλόμορφο). Επίσης, η παραλλαγή P1371Q (rs2289310, C4136A), οδηγεί στην αλλαγή του αμινοξέος 1371 από προλίνη (αλληλόμορφο C) σε γλουταμίνη (αλληλόμορφο A) (Dema, 2011), (Wagner, 2010), (Lin, 2009). Όπου στην ανάλυση υποομάδων ασθενειών, διαπιστώθηκε ότι το P1371Q συσχετίστηκε σημαντικά με το CD αλλά όχι με το UC (Li, 2016). Ο πολυμορφισμός P1371Q σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σε Ευρωπαίους και Αμερικανούς, ενώ θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως προστατευτικός παράγοντας στον ασιατικό πληθυσμό (Li, 2016).

Η παραλλαγή G113A συσχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης CD στα παιδιά. Ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντικά μειωμένος κίνδυνος για CD σε παιδιά που είχαν το αλληλόμορφο A υποδεικνύοντας ότι οι ηλικίες μπορεί να επηρεάσουν τη συσχέτιση μεταξύ R30Q και ευαισθησίας στη νόσο. Επιπλέον, για το CD, τα αποτελέσματα της ανάλυσης γονότυπου-φαινοτύπου πρότειναν ότι η παραλλαγή G113A σχετίζεται με τη συμμετοχή του παχέος εντέρου (Dai, 2016).

Ο πολυμορφισμός C4136A είχε διαφορετικές επιδράσεις στον κίνδυνο CD μεταξύ Ευρωπαίων και Ασιατών (Dai, 2016), (Li, 2016). Για το UC, οι ασθενείς με γονότυπο (AA) της παραλλαγής C4136A είχαν σημαντικά αυξημένο UC (Dai, 2016).

2.10 TNF Super family Member 15 (TNFSF15)

Το μέλος της υπεροικογένειας παράγοντα νέκρωσης όγκου 15 (*TNFSF15*) είναι ένα ισχυρό υποψήφιο γονίδιο IBD που κωδικοποιεί έναν νέο παράγοντα τύπου TNF. Το *TNFSF15* εκφράζεται σε ανθρώπινα CD4 +, CD8 + T-κύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα (Young, 2006), (Bamias, 2006), (Papadakis, 2005). Η έκφρασή του ενεργοποιείται από το TLR. Ο *TNFSF15* παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων (Park, 2019). Συνδέεται με συγκεκριμένους υποδοχείς T κυττάρων και ενισχύει τα CD4 + T κύτταρα μέσω της IL12 και IL18 (Papadakis, 2005). Ο *TNFSF15* μπορεί να αυξήσει την παραγωγή ιντερφερόνης-γάμμα που προκαλείται από κυτοκίνες (IFN-γ) και από τα εντερικά T κύτταρα, οδηγώντας σε αυξημένες αποκρίσεις Th1 και σε φλεγμονή του βλεννογόνου. Ο υποδοχέας θανάτου 3 (DR3, *TNFRSF25*), ένας κύριος υποδοχέας του *TNFSF15*, υπερεκφράζεται στα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, στα κύτταρα NK, στα κύτταρα B, στα βοηθητικά T4 + T, και στα T-κυτταροτοξικά κύτταρα (Park, 2019). Όταν ο *TNFSF15* συνδέεται με τους υποδοχείς παρουσία διέγερσης TCR μέσω σηματοδότησης NF-κB, διεγείρει τη λειτουργία πολλαπλασιασμού και τελεστή κυτταροτοξικών T κυττάρων CD8 +, T-βοηθητικών 1 (Th1), Th2 και Th17 κυττάρων (Ślebioda, 2014). Η παραλλαγή κινδύνου του IBD του *TNFSF15* μπορεί να αυξήσει το επίπεδο έκφρασης του *TNFSF15* σε μακροφάγα, αυξάνοντας έτσι τη δραστηριότητα του υποδοχέα αναγνώρισης προτύπων της σηματοδότησης MAPK / NF-κB / PI3K και προωθώντας την παραγωγή κυτοκινών (Hedl, 2014). Το γονίδιο *TNFSF15* άρα σχετίζεται με την επίκτητη ανοσοαπόκριση και επιβεβαιώνεται η σχέση των γενετικών παραλλαγών του με τον κίνδυνο

εμφάνισης της νόσου του Crohn σε Ασιάτες και Καυκάσιους σύμφωνα με μελέτες (Park, 2019).

2.11 Interleukin-12 Beta Chain (IL12B)

Το γονίδιο *IL12B* κωδικοποιεί μια υπομονάδα της ιντερλευκίνης 12 (IL-12) που δρα σε T και σε NK κύτταρα με αποτέλεσμα την επαγωγή της ιντερφερόνης-γ (Trinchieri, 2003). Η διαφοροποίηση των κυττάρων CD4⁺T σε κύτταρα Th1 πραγματοποιείται από την IL-12, η οποία ενεργεί επίσης ως ισχυρός παράγοντας διέγερσης των NK κυττάρων και CD8⁺T κυττάρων τα οποία εμπλέκονται στην εντερική φλεγμονή του IBD (Glas, 2012). Οι μεταanalύσεις GWAS έχουν δείξει τη συμβολή των πολυμορφισμών του γονιδίου IL12B στον κίνδυνο εμφάνισης IBD (Huang, 2015) ομοίως και για εμφάνιση CD (Anderson, 2011), (Franke, 2010) και UC (Lee, 2016).

2.12 Janus kinase 2 (JAK2)

Οι Janus kinases (*JAKs*) είναι μια οικογένεια κινασών τυροσίνης (JAK1, JAK2, JAK3 και TYK2 [tyrosine kinase 2]) οι οποίες διμερίζονται και συμβάλλουν στην ενδοκυτταρική επικοινωνία μεταξύ των υποδοχέων κυτοκίνης, όπως του υποδοχέα IL23R που αναφέρθηκε παραπάνω, και των πυρηνικών σημάτων (Galien, 2016). Στην περίπτωση των IL-12 και IL-23, οι οποίες είναι σημαντικές κυτοκίνες στην παθογένεση του IBD, οι πρωτεΐνες JAK2 ενεργοποιούνται από τους υποδοχείς μεμβράνης και ακολούθως στρατολογούν τους μεταγραφικούς παράγοντες STAT3 και STAT4 για να παρέχουν σαφή σήματα που σχετίζονται με τον έλεγχο των αποκρίσεων των Th1/Th17 κυττάρων, η λειτουργία των οποίων συμβάλλει στην ανάπτυξη IBD (Galien, 2016), (Teng, 2015). Το γονίδιο JAK2 ενεργοποιεί τόσο τη φυσική όσο και την επίκτητη ανοσία (Ho, 2020), οπότε τα SNPs στα γονίδια JAK2, STAT1 και STAT3 επηρεάζουν το σηματοδοτικό μονοπάτι JAK / STAT και την απορύθμιση της δράσης πολλών κυτοκινών, όπως IL-22, IL-10, και τύπου I και τύπου III IFN (Jostins, 2012) το οποίο μπορεί να οδηγήσει στην απορύθμιση της εντερικής φλεγμονής (Zhang, 2015).

2.13 Major Histocompatibility Complex (HLA)

Η ελκώδη κολίτιδα και η νόσος του Crohn δείχνουν να σχετίζονται με την περιοχή του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (*HLA*) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 (Hodges, 2020). Δεκαέξι αλληλικοί HLA συσχετισμοί (κυρίως κατηγορία II) περιγράφονται για UC, συμπεριλαμβανομένου του HLA-DRB1 * 01 * 03 (Goyette, 2015), (McGovern, 2010). Οι ισχυροί γενετικοί συσχετισμοί της UC με το HLA (κυρίως κατηγορία II) υποδηλώνουν ότι τα ανώμαλα αντιγόνα που οδηγούν στην παρεκκλίνουσα απόκριση των T-κυττάρων, τα οποία στη συνέχεια διαμορφώνουν περαιτέρω το παθολογικό περιβάλλον όσον αφορά τα επίπεδα των κυτταροκινών, είναι πιθανό να είναι ένας κρίσιμος αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση IBD (Graham, 2018). Σε γενετικές μελέτες Ασιατικών ασθενών με γονίδια που σχετίζονται με UC, έδειξαν ότι τα αλληλόμορφα για το MHC-I συσχετίστηκαν με UC μόνο στους Ασιάτες και όχι στους Δυτικούς (Ng, 2012). Μελέτη GWAS για UC πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία (Asano, 2009) και αποκάλυψε ισχυρή συσχέτιση της UC με τις περιοχές MHC (Yang, 2013). Η GWAS στην Κορέα για το UC έδειξε ισχυρή συσχέτιση με τρεις γενετικούς τόπους, που είχαν προηγουμένως αναφερθεί σε Καυκάσιους (rs9271366 στην κατηγορία HLA II) (Yang, 2013). Στη μετα-ανάλυση GWAS, το SNP rs6927022, κοντά στο HLA-DQA1 στην περιοχή HLA, ήταν ο πιο ισχυρός τόπος που σχετίζεται με UC και το rs9264942 στον τόπο HLA-B ήταν ο πιο ισχυρός τόπος HLA που σχετίζεται με CD (Jostins, 2012), (Ye, 2016). Το ποσοστό των παραλλαγών IBD που οφείλονται στον πολυμορφισμό HLA, σε UC και CD σε ασιατικούς πληθυσμούς, είναι σημαντικά υψηλότερο από εκείνο των ευρωπαϊκών πληθυσμών, με ORs για περιοχές HLA-DQA1 και HLA-DQB1 που δείχνουν σημαντικές διαφορές μεταξύ δυτικών και ασιατικών πληθυσμών (Liu, 2015). Ως αποτέλεσμα, βρέθηκαν πολλά αλληλόμορφα HLA-DRB1 που σχετίζονται με το IBD καθώς και τα HLA-DQA1 και HLA-DQB1, υποδηλώνοντας ότι το HLA-DRB1 * 01: 03 μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο τόσο στο CD όσο και στο UC. Οι παραλλαγές HLA κατηγορίας II παίζουν κυρίαρχο ρόλο και έχει παρατηρηθεί ετερόζυγο πλεονέκτημα στο UC, σημαντικά διαφορετικό από το CD, το οποίο δείχνει σχετικά ισοδύναμες συμβολές κινδύνου ασθενειών των παραλλαγών HLA κατηγορίας I και II (Goyette, 2015). Όταν αναλύθηκε σύμφωνα με τον υποτύπο IBD, το HLA-DRB1 * 01: 03 βρέθηκε να σχετίζεται με το κολικό CD, ενώ το HLA-DRB1 * 07: 01 συσχετίστηκε με την απουσία εμπλοκής του παχέος εντέρου (Goyette, 2015).

Παρόλο που τα μονοπάτια που σχετίζονται με το HLA μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στο ασιατικό IBD, το HLA-DRB1 * 01: 03 δεν παρατηρείται στους Ασιάτες (Han, 2018), (Kim, 2014), (Okada, 2015), (Pillai, 2014). Ο Han και οι συνεργάτες του τα τελευταία χρόνια χρησιμοποίησαν μια τεχνολογία καταμέτρησης και χαρτογράφησης του HLA για να προσδιοριστεί ποια αλληλόμορφα ή αμινοξέα HLA σχετίζονται με τον κίνδυνο ασιατικού IBD και τα αποτελέσματά τους αποκάλυψαν ότι η θέση του αμινοξέος 37 του HLA-DRβ1 (DRβ1#37) έπαιξε σημαντικό ρόλο στην ευαισθησία στο CD (Han, 2018).

2.14 Prostaglandin E Receptor 4 (PTGER4)

Ένα από τα ανοσορυθμιστικά γονίδια που φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και κυρίως στην εμφάνιση της νόσου του Crohn είναι το *PTGER4* που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5 και κωδικοποιεί τον υποδοχέα της προσταγλανδίνης EP4 που είναι απαραίτητος για τη διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλιακού φραγμού (Lejeune, 2010), της διαφοροποίησης των κυττάρων Th1 και της ανάπτυξης των κυττάρων Th17 (Yao, 2009), (Brand, 2009). Οι προσταγλανδίνες είναι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος που παράγονται από τη δράση των ενζύμων κυκλοοξυγενάση-1 και -2 οι οποίες παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης (Ricciotti, 2011), (Dey, 2006). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι πολυμορφισμοί του γονιδίου *PTGER4* σχετίζονται με φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες νόσους, συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Chu, 2013), του άσθματος (Kim, 2007) και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Perdigones, 2010) των οποίων η γενετική βάση είναι κοινή με αυτή της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (Wu, 2020). Όσον αφορά τη σύνδεση του γονιδίου *PTGER4* με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Crohn ή ελκώδους κολίτιδας, μελέτες έχουν οδηγήσει σε αμφιλεγόμενα αποτελέσματα (Prager, 2014), (Wang, 2014), (Jung, 2012), (Burton, 2007), (Libioulle, 2007). Πρώτη αναφορά για τη συμμετοχή του γονιδίου *PTGER4* στην αιτιοπαθογένεια της νόσου Crohn γίνεται το 2007 σε μια GWAS μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Libioulle και τους συνεργάτες του (Libioulle, 2007). Ο πολυμορφισμός SNP rs4613763 που εντοπίζεται στο γονίδιο *PTGER4* στην περιοχή 5p13.1 σύμφωνα με τα δεδομένα του προγράμματος HumanMap, σχετίζεται στενά με τη νόσο του Crohn (Glas, 2012). Πρόσφατη μετα-ανάλυση δεδομένων με 20 μελέτες «case-control» που συμμετείχαν

18.495 ασθενείς με CD, 4.203 ασθενείς με UC και 26.063 υγιή άτομα έδειξε συσχέτιση των πολυμορφισμών rs4613763T/C και rs17234657T/G του γονιδίου PTGER4 με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CD στους Καυκάσιους, ενώ με την ελκώδη κολίτιδα συσχετίστηκε μόνο ο πολυμορφισμός rs4613763T/C (Wu, 2020). Επιπρόσθετα, μια άλλη μετα-ανάλυση 13 πολυμορφισμών SNPs που εντοπίζονται σε γονίδια που συμμετέχουν στην ανοσορύθμιση και θεωρούνται υπεύθυνα για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και ενώ παράλληλα παρουσιάζουν διαφορετικές συχνότητες μεταξύ των εθνοτήτων, έδειξε ότι μεταξύ αυτών των πολυμορφισμών που ελέγχθηκαν ο πολυμορφισμός rs4613763 παρουσίασε σημαντική συσχέτιση για την εμφάνιση φλεγμονωδών ενετροπαθειών (Tang, 2020). Μέχρι τώρα, υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με το πως το PTGER4 εμπλέκεται με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι πως οι μεταγραφικοί παράγοντες NF-kB και XBP1 συνδέονται με κάποιους γονιδιακούς τόπους στο PTGER4 τροποποιώντας την έκφρασή του και συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην εκδήλωση των IBDs (Glas,2012), (Ellson, 2006).

2.15 Fucosyltransferase 2 (FUT2)

Το γονίδιο της φουκοσυλοτρανσφεράσης 2 (*FUT2*) βρίσκεται στην περιοχή q13 του χρωμοσώματος 19 και κωδικοποιεί ένα συγκεκριμένο ένζυμο φουκοσυλοτρανσφεράσης. Το ένζυμο FUT2 μπορεί να καταλύσει τη μεταφορά της φουκόζης σε υποστρώματα και παίζει ζωτικό ρόλο στη σύνθεση αντιγόνων HBGA, συμπεριλαμβανομένων των αντιγόνων ABH και Lewis αλλά και στην παρουσία τους στον βλεννογόνο του εντέρου (Shirato, 2008), (Anstee, 2010). Το αντιγόνο HBGA ενεργεί όχι μόνο ως θέση δέσμευσης για εντερικά μικρόβια όπως το *Helicobacter pylori*, το *Campylobacter jejuni*, norovirus και rotavirus, αλλά είναι επίσης πηγή άνθρακα για μικρόβια, συμπεριλαμβανομένου του *Escherichia coli* (Abegaz, 2021), (Franks, 2012), (Miyoshi, 2011). Πολυμορφισμοί του γονιδίου FUT2 επηρεάζουν τη σύνθεση, την έκκριση και την παρουσία των αντιγόνων στον βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα με αποτέλεσμα την αλλαγή της σύστασης του μικροβιώματος, γεγονός που έχει συσχετιστεί με ευπάθεια για IBDs (Petagna, 2020), (Maroni, 2015).

Την τελευταία δεκαετία αρκετές μελέτες ασχολήθηκαν με τη διερεύνηση της σχέσης της παραλλαγής του γονιδίου της φουκοσυλοτρανσφεράσης 2

(rs601338/G>A) με την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn σε διαφορετικούς πληθυσμούς, ωστόσο η συνεισφορά της ανωτέρω παραλλαγής στην εκδήλωση IBDs παραμένει ασαφής (Parmar, 2012), (Hu, 2016), (Turpin, 2018). Διαπιστώθηκε ότι το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο A του γονιδίου FUT2 (rs601338) αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς με νόσο του Crohn σε κινεζικούς πληθυσμούς (Hu, 2016), αλλά απέτυχαν να βρουν οποιαδήποτε σχέση μεταξύ του rs601338 του FUT2 και της ελκώδους κολίτιδας. Παρατηρήθηκε ότι ο rs601338 συσχετίστηκε στατιστικά με τον κίνδυνο για ελκώδη κολίτιδα σε κινεζικούς πληθυσμούς και οι ομοζυγώτες AA του rs601338 ήταν λιγότεροι σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα απ' ό, τι στους μάρτυρες (Hu, 2014). Επίσης, έδειξε ότι το αλληλόμορφο του rs601338 συσχετίστηκε με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn, υποδεικνύοντας ότι η κατάσταση του εκκριτή FUT2 μπορεί να παίζει ρόλο στην εμφάνιση φλεγμονώδους εντεροπάθειας στον φινλανδικό πληθυσμό. Αξιοσημείωτο είναι ότι το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο A και ο γονότυπος του FUT2 rs601338 αυξήθηκαν σημαντικά σε ασθενείς με νόσο του Crohn από τη νοτιοανατολική Κίνα (Zhou, 2019). Ωστόσο, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις συχνότητες αλληλίου και γονότυπου του γονιδίου FUT2 σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Zhou, 2019).

Μετα-ανάλυση δεδομένων που αφορούσε τον πολυμορφισμό (rs601338/G>A) σε ασθενείς με IBDs σε κινεζικούς και καυκάσιους πληθυσμούς έδειξε συσχέτιση του υπό μελέτη πολυμορφισμού με αυξημένη προδιάθεση για IBDs, CD ή UC στον κινέζικο πληθυσμό σε όλα τα γενετικά μοντέλα που δημιουργήθηκαν αλλά δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση στους καυκάσιους πληθυσμούς, αναδεικνύοντας τη φυλή ως έναν άλλο παράγοντα που μπορεί να ενέχεται στην εκδήλωση των κυρίων μορφών IBDs (Zhou, 2019).

2.16 Toll-like Receptors (TLRs)

Όπως ήδη προαναφέρθηκε το IBD προκύπτει από μη φυσιολογική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος στα μόνιμα μικρόβια και σε άλλα επιβλαβή αντιγόνα. Κύριο ρόλο στη δυσλειτουργία της ανοσοαπόκρισης παίζουν οι υποδοχείς του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, όπως είναι οι *TLRs*. Οι TLRs είναι υποδοχείς αναγνώρισης που λειτουργούν ως προστατευτικοί φρουροί του ανοσοποιητικού συστήματος με κύριο ρόλο την αντίχνευση και την αναγνώριση διαφόρων παθογόνων μορίων (Cheng, 2015). Μετά την αναγνώριση των μορίων, οι

TLRs διμερίζονται και ενεργοποιούν μία σειρά μορίων που συμμετέχουν στο σηματοδοτικό τους μονοπάτι, όπως ο μεταγραφικός παράγοντας NF-κB, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή μιας ποικιλίας φλεγμονωδών κυτοκινών (Lu, 2018). Επιπλέον, η ενεργοποίηση των TLRs ρυθμίζει την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων (DCs) και προκαλεί τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων Th1 και Th2 (Lu, 2018). Σε περιπτώσεις μη φυσιολογικής ανταπόκρισης των TLRs, τα ρυθμιστικά T κύτταρα αναστέλλουν την αποτελεσματικότητα της δράσης άλλων T κυττάρων με αποτέλεσμα την ανοχή στον ξενιστή-μικρόβιο (Rivas, 2012). Η ισορροπία μεταξύ ρυθμιστικών και τελεστικών T κυττάρων διαταράσσεται σε ασθενείς με IBD (Baumgart, 2007), (De Souza, 2016). Αξίζει να αναφέρουμε ότι η οδός σηματοδότησης TLRs είναι παρόμοια με την οικογένεια των ILs (Lu, 2018). Γενετικές αλλοιώσεις αυτών των υποδοχέων ενδέχεται να αλλάξουν τη σύνθεση των μικροβίων στο έντερο (Lu, 2018) και έχουν άμεση σύνδεση με το IBD ως προς την παθογένεια (Lu, 2018).

Οι παραλλαγές του TLR4 γονιδίου παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση IBD. Το γονίδιο TLR4 βρίσκεται στον μακρύ βραχίονα του ανθρώπινου χρωμοσώματος 9q32-33 (Rock, 1998) και κωδικοποιεί τον διαμεμβρανικό υποδοχέα που ξεκινά τη φυσική ανοσοαπόκριση στα κοινά gram-αρνητικά βακτήρια (Takeda, 2003), (Kumar, 2009).

Γενετικές μελέτες έχουν αναδείξει δύο πολυμορφισμούς που επηρεάζουν την εξωκυτταρική περιοχή του TLR4 (Asp299Gly και Thr399Ile) και φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη ευαισθησία στο IBD. Μετα-ανάλυση στην οποία συμμετείχαν 10.970 ασθενείς και 7.061 υγιή άτομα έδειξε συσχέτιση του πολυμορφισμού TLR4 Asp299Gly με αυξημένο κίνδυνο CD και UC σε όλα τα γενετικά μοντέλα που αναπτύχθηκαν σε καυκάσιους πληθυσμούς αλλά όχι σε ασιατικούς (Cheng, 2015). Στην ίδια μελέτη επισημαίνεται επίσης, η πιθανή συσχέτιση της παραλλαγής TLR4 Thr399Ile με ευπάθεια σε IBD. Είναι πιθανό ότι το αλληλόμορφο T του TLR4 Thr399Ile επηρεάζει τη μεταγραφή και έκφραση του TLR4, επηρεάζοντας περαιτέρω τη λειτουργία της πρωτεΐνης TLR4 (Cheng, 2015). Το 2019 σε πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση σημειώθηκε ότι ο πολυμορφισμός TLR4 rs4986790 συσχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης IBD στους Δυτικούς, στους Ασιάτες και στους Καυκάσιους (Gholami, 2019). Στην ίδια μελέτη και άλλοι

πολυμορφισμοί σε διάφορα γονίδια TLRs, συσχετίστηκαν με την εκδήλωση IBD σε διάφορες εθνότητες (TLR1 rs5743611, TLR6 rs5743810, και TLR9 rs352140).

2.17 CNVs σε ασθενείς με IBD

Εκτός από τα αποτελέσματα των GWAS μελετών και των μετα-αναλύσεων που ανακάλυψαν έναν μεγάλο αριθμό σημειακών παραλλαγών να σχετίζονται με την εμφάνιση IBD, μελέτες έχουν συσχετίσει μεγαλύτερης έκτασης παραλλαγές με τη νόσο (Frenkel, 2019). Οι παραλλαγές του αριθμού των αντιγράφων (CNVs) είναι μία από τις λειτουργικά σημαντικές γονιδιωματικές παραλλαγές που μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές φαινοτυπικές επιδράσεις επηρεάζοντας τον αριθμό των γονιδίων (Rice, 2017). Τα CNVs έχουν συσχετιστεί με πολυάριθμες ασθένειες και σύνδρομα, συμπεριλαμβανομένων των αυτοάνοσων (Oskoui, 2015) και νευροαναπτυξιακών διαταραχών (Peppas, 2021).

Με τη χρήση της τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών αναλύθηκαν σπάνια CNVs για πιθανή συσχέτισή τους με την εκδήλωση IBD σε 243 ασθενείς με CD ή UC και 2.988 υγιή άτομα (Frenkel, 2019). Περίπου το 88% των CNV που ανακαλύφθηκαν είχαν μέγεθος μικρότερο από 100 kbp. Ωστόσο, σε 84% των ασθενών βρέθηκε τουλάχιστον ένα CNV μεγέθους περισσότερο από 100 kbp. Το 65% των CNVs αφορούσε διαγραφές (deletion) και το υπόλοιπο διπλασιασμούς. Τα CNVs που παρουσίασαν ισχυρή σύνδεση με IBD επηρεάζουν τη δομή 18 γονιδίων. Επτά από αυτά (CRIP1, DUSP22, GTF2F1, IP6K3, MTA1, PSPN και RAC1) σχετίζονται με την ανάπτυξη φλεγμονής άμεσα ή συμμετέχοντας στη ρύθμιση σχετικών σηματοδοτικών μονοπατιών. Τρία άλλα γονίδια (CRIP2, FAM220A και UBALD1) συνδέθηκαν με φλεγμονώδεις διαδικασίες της ανοσίας, ενώ ένα μεγάλο μέρος των γονιδίων αυτών συμμετείχε σε σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως των MAPKs (DUSP22, IP6K3 και PSPN) και του NF-κB (MTA1, CRIP2, DUSP22, UBALD1, SAPCD2 και SLC25A10). Τα παραπάνω γονίδια που σχετίστηκαν με IBD, παρόλο που φαινομενικά δε συμμετέχουν σε ανοσολογικές ή φλεγμονώδεις διεργασίες, διεξάγουν βασικές λειτουργίες στο μεταβολισμό των κυττάρων που μπορούν να επηρεάσουν έμμεσα τη φλεγμονώδη διαδικασία. Ομοίως με προηγούμενες μελέτες συσχέτισης που ανέδειξαν την ύπαρξη κοινών γονιδίων που μπορεί να ενέχονται τόσο για UC όσο και για CD, μερικά από τα σπάνια CNVs (π.χ. 6p25.3) εντοπίστηκαν σε ασθενείς με UC ή CD (Frenkel, 2019). Πρόσφατη μελέτη

της ίδιας ερευνητικής ομάδας που ανέλυσε την παρουσία CNVs σε 234 Καυκάσιους ασθενείς με IBD αναφέρει την παρουσία CNVs σε γενετικούς τόπους που επηρεάζουν σηματοδοτικά μονοπάτια των κυτταροκινών, τα οποία εμφανιζόταν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με CD και ψυχιατρικά προβλήματα σε σχέση με ασθενείς με CD χωρίς ψυχιατρικά προβλήματα, αναδεικνύοντας έναν κοινό μηχανισμό που μπορεί να εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις και ψυχιατρικές παθήσεις (Frenkel, 2020).

3. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ IBD

Οι γενετικές μελέτες εκτός από τη σημαντική τους συνεισφορά στην ανίχνευση πολυμορφισμών και την ενοχοποίηση των γονιδίων με τις παραλλαγές τους στην εμφάνιση ή στην προδιάθεση της νόσου έπαιξαν σημαντικό ρόλο και στη φαρμακογενετική, επιστημονικός τομέας που μελετά τη σχέση μεταξύ γενετικής μεταβλητότητας και μεταβλητότητας στην απόκριση του φαρμάκου και της τοξικότητας (Kirchheiner, 2005). Η μεταβλητότητα στην ανταπόκριση του φαρμάκου είναι μεγαλύτερη σε έναν πληθυσμό παρά στον ίδιο ασθενή ή σε μονοζυγωτικά δίδυμα, επομένως μέρος αυτής της διαφοράς αποδίδεται σε γενετικούς παράγοντες. Εκτιμάται ότι οι πολυμορφισμοί στα γονίδια μπορούν να ευθύνονται για το 20% - 95% της μεταβλητότητας στις επιδράσεις των φαρμάκων (Evans, 2003). Τα κύρια υποψήφια γονίδια είναι αυτά που κωδικοποιούν υποδοχείς φαρμάκων, μεταβολίζοντας ένζυμα και μεταφορείς (Marie Pierik, 2006). Ωστόσο, η επιλογή της βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας μπορεί επίσης να περιλαμβάνει γονίδια ευαισθησίας σε ασθένειες που επηρεάζουν έμμεσα την ανταπόκριση του φαρμάκου (Marie Pierik, 2006). Η διερεύνηση γενετικών παραλλαγών που επηρεάζουν την ανταπόκριση σε ένα συγκεκριμένο φάρμακο είναι πιο δύσκολη από την εύρεση παραγόντων που επηρεάζουν την τοξικότητα. Οι παρενέργειες είναι συνήθως εύκολο να προσδιοριστούν και να εντοπιστούν (Marie Pierik, 2006).

Οι κυριότερες φαρμακευτικές ουσίες που χορηγούνται σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα είναι η μεσαλαζίνη, τα κορτικοστεροειδή, οι θειοπουρίνες και η θεραπεία έναντι του TNF (anti-TNFtherapy) (Yamamoto-Furusho 2017), (Marie Pierik, 2006). Πιο αναλυτικά παρουσιάζονται πολυμορφισμοί σε γονίδια που επηρεάζουν είτε με θετικό είτε με αρνητικό τρόπο την ανταπόκριση των ασθενών με IBD στη θεραπεία με θειοπουρίνες ή anti-TNF.

3.1 Θειοπουρίνες

Οι θειοπουρίνες, όπως η αζαθειοπρίνη (AZA) και η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP), είναι τα πιο κοινά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με IBD (Yamamoto-Furusho, 2017). Θεωρούνται αδρανή προ-φάρμακα τα οποία ενδοκυτταρικά μετατρέπονται σε ενεργούς μεταβολίτες. Το γονίδιο (*TPMT*)

κωδικοποιεί το αντίστοιχο ένζυμο που συμμετέχει στη μετατροπή της 6-μερκαπτοπουρίνης σε αδρανείς μεταβολίτες με αποτέλεσμα τη μείωση της διαθεσιμότητας των ενεργών μεταβολιτών. Περίπου το 1% των Καυκάσιων φέρουν πολυμορφισμούς στο γονίδιο *TPMT* που μειώνουν την ενζυμική του δραστηριότητα με αποτέλεσμα την εκδήλωση παρενεργειών από τη θεραπεία με θειοπουρίνες, όπως είναι η μυελοκαταστολή. Τρεις είναι οι κοινοί πολυμορφισμοί που μειώνουν τη δραστηριότητα του ενζύμου που δημιουργούν 4 διαφορετικά αλληλία: *TPMT*2* (rs1800462: c.238G >C; p.[Ala80Pro]), *TPMT*3A* (rs1800460; rs1142345: c.[460G >A;719A>G]; p.[Ala154Thr; Tyr240Cys]), *TPMT*3B* (rs1800460: c.460G>A; p.[Ala154Thr]) και *TPMT*3C* (rs1142345: c.719A>G; p.[Tyr240Cys]). Ασθενείς με IBD που είναι ομοζυγώτες, ετεροζυγώτες ή σύνθετοι ετεροζυγώτες των ανωτέρω πολυμορφισμών εμφανίζουν μερική ή παντελή έλλειψη ενεργότητας του ενζύμου και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν μευαλοκαταστολή κατά τη διάρκεια της ζωής τους αν λαμβάνουν τις ενδεδειγμένες δόσεις του φαρμάκου. Εναλλακτικά φάρμακα ή μείωση της δόσης του φαρμάκου φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης των παρενεργειών (Mares, 2009).

Το ένζυμο *NUDT15* καταλύει τη μετατροπή κυτταροτοξικών μεταβολιτών θειογουανίνης σε μη τοξικούς μεταβολίτες θειογουανίνης. Γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο *NUDT15* οδηγούν σε έλλειψη του ενζύμου *NUDT15* και έτσι οι μεταβολίτες θειογουανίνης δεν μπορούν να μεταβολιστούν και οδηγούν σε τοξικότητα (Moriyama, 2016). Το SNP (rs116855232; c.415C> T) ήταν η πρώτη παραλλαγή *NUDT15* που συνδέεται με την τοξικότητα της θειοπουρίνης. Αποδείχθηκε ότι αυτή η αλλαγή αμινοξέων οδηγεί σε σχεδόν πλήρη απώλεια ενζυματικής δραστηριότητας και σταθερότητας της πρωτεΐνης *in vitro*. Οι ασθενείς που έφεραν αυτό το αλληλόμορφο έδειξαν και σοβαρή μυελοκαταστολή (Relling, 2019). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ισχυρή συσχέτιση των πολυμορφισμών του γονιδίου *NUDT15* καθώς και του γονιδίου *TPMT* με ανάπτυξη λευκοπενίας που επάγεται λόγω της θεραπείας με θειοπουρίνες (Mares, 2009).

Επίσης, μελέτη GWAS έδειξε σχεδόν τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο να εμφανιστεί παγκρεατίδα σε ασθενείς με IBD που λάμβαναν θεραπεία θειοπουρίνης και έφεραν στο γόνιό τους το πολυμορφισμό rs2647087 εντός του γενετικού τύπου HLA-DQA1*02:01- HLA-DRB1*07:01 (Hear, 2014). Πιο συγκεκριμένα

ετεροζυγώτες ασθενείς είχαν 7% κίνδυνο ενώ οι ομοζυγώτες 17% κίνδυνο ανάπτυξης παγκρεατίτιδας μετά από θεραπεία με θειοπουρίνη.

3.2 AntiTNF

Τα φάρμακα κατά του TNF-α ενδείκνυνται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή IBD που είναι ανεκτικοί ή δεν ανταποκρίνονται στις συμβατικές θεραπείες. Η χρήση της αντι-TNF θεραπείας είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με IBD καθώς οδηγεί σε καλύτερη ποιότητα ζωής, μείωση χειρουργείων και νοσηλειών, υποκλοπή στεροειδών, θεραπεία βλεννογόνων και άλλα. Ωστόσο, το ένα τρίτο των ασθενών δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία κατά του TNF (Yamamoto-Furusho, 2017).

Σε περιπτώσεις ασθενών με CD το ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία anti-TNF ήταν 74,7% σε ασθενείς που έφεραν το γονότυπο 843 CC/CT του γονιδίου FASLG (Fas ligand), ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για ασθενείς με γονότυπο TT ήταν 38,1% (Hlavaty, 2005). Επίσης, ασθενείς με CD και γονότυπο TT για το γονίδιο της κασπάσης-9 ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία anti-TNF, σε αντίθεση με το 66,7% των ασθενών με γονότυπους CC και CT (Hlavaty, 2005).

Στο γονίδιο ATG16L1 υπάρχει ο πολυμορφισμός rs10210302 που επηρεάζει την ανταπόκριση των ασθενών στο φάρμακο adalimumab. Ασθενείς με CD που είχαν γονότυπο rs10210302TT ανταποκρίθηκαν καλύτερα μετά από θεραπεία σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονότυπο CC (Hlavaty, 2005). Επιπλέον, ο γονότυπος AA για rs1004819, rs10889677 και rs11209032, ο γονότυπος GG για rs2201841 και ο γονότυπος CC για rs1495965 στο γονίδιο IL-23R αύξησε την πιθανότητα απόκρισης στο infliximab σε ασθενείς με CD. Ωστόσο, ο γονότυπος GG για rs7517847 και rs11465804, ο γονότυπος CC για rs10489629 και ο γονότυπος AA για rs1343151 του IL-23R μείωσαν την πιθανότητα απόκρισης σε αυτό το φάρμακο (Hlavaty, 2005).

Τέλος, πολυμορφισμοί στα γονίδια IL-6 (rs10499563, rs3804099), IL-17 (rs2275913), IL-1RN (rs4251961), MD-2 (rs11465996), TNFRSF1A (rs4149570), TNFAIP3 (A20) (rs6927172), IL-1β (rs3804099 και rs4848306) και ιντερφερόνης-γ (rs2430561) φαίνεται να επηρεάζουν την ανταπόκριση των ασθενών με IBD στη θεραπεία anti-TNF (Yamamoto-Furusho, 2017).

Πρόσφατη GWAS μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1.240 ασθενείς με IBD που έλαβαν θεραπεία με infliximab και adalimumab, έδειξε πως η παρουσία του αλληλίου HLA-DQA1*05 (rs2097432) επηρέαζε τον χρόνο που απαιτούνταν για την εκδήλωση της ανοσογονικότητας των φαρμάκων (Sazonovs, 2020). Τα παραπάνω αποτελέσματα δεν είχαν προκύψει σε προηγούμενη μελέτη GWAS στην οποία συμμετείχαν μόλις 62 ασθενείς με IBD. Αντιθέτως, ανέδειξε την παραλλαγή του γονιδίου CD96 (rs9828223) να σχετίζεται με ανοσογονικότητα στο φάρμακο adalimumab με επακόλουθο τη μη φυσιολογική απόκριση των ασθενών στο φάρμακο (Aterido, 2019).

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, δηλαδή η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, είναι νόσοι που προσβάλλουν το γαστρεντερικό σύστημα είτε σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα είτε τοπικά στο παχύ έντερο. Είναι χρόνιες νόσοι με περίπλοκη και πολύπλευρη αιτιοπαθογένεια, γι' αυτό και χαρακτηρίζονται πολυπαραγοντικά νοσήματα. Το περιβάλλον, η διατροφή και κατ' επέκταση η παχυσαρκία, η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, το εντερικό μικροβίωμα καθώς και οι γενετικοί παράγοντες είναι αυτοί που συντελούν στην εμφάνιση των δύο νόσων.

Τις τελευταίες δεκαετίες οι γενετικές μελέτες, μικρής ή μεγάλης έκτασης, βοήθησαν στην κατανόηση του γενετικού υπόβαθρου που πυροδοτούν τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Οι νέες τεχνολογίες έχουν επιτρέψει την ολοκλήρωση πολλών μελετών συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) που σε συνδυασμό με τις μετα-αναλύσεις δεδομένων συγκεκριμένων γενετικών τόπων, βοηθούν στον εντοπισμό σημειακών παραλλαγών (π.χ. SNPs) αλλά και μεγαλύτερης έκτασης αλλαγές, όπως είναι τα CNVs. Περισσότεροι από 230 γενετικοί τόποι έχουν συσχετιστεί με τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, οι περισσότεροι εκ των οποίων συμβάλλουν τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και στη νόσο του Crohn αναδεικνύοντας κοινούς βιολογικούς μηχανισμούς ως υπεύθυνους για την εξέλιξη και των δύο νόσων. Ωστόσο, ορισμένοι κοινοί τόποι δείχνουν μια επίδραση κινδύνου σε αντίθετες κατευθύνσεις για κάθε ασθένεια. Είναι ενδιαφέρον, επίσης, ότι περίπου το 70% των γενετικών τόπων που σχετίζονται με φλεγμονώδη νόσο είναι κοινοί και με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ψωρίαση και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Οι παραλλαγές που φαίνεται να παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με την εκδήλωση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, εντοπίζονται σε γονίδια που συμμετέχουν σε σηματοδοτικά μονοπάτια της φλεγμονής και των κυτταροκινών, στη διαδικασία της αυτοφαγίας αλλά στη διατήρηση του μικροβιώματος (NOD2, ATG16L1, IRGM, IL23R, CARD9, RNF186, και PRDM1).

Επιπλέον, η τεχνολογική αυτή εξέλιξη βοήθησε ώστε να προσδιοριστούν πολυμορφισμοί που σχετίζονται με φλεγμονώδη νοσήματα και κατά εθνικότητα, όπως για παράδειγμα, αν ένας πολυμορφισμός αφορά κυρίως καυκάσιο ή ασιατικό πληθυσμό. Αναμφισβήτητη αλλά και πολλά υποσχόμενη είναι επίσης η βοήθεια αυτών των τεχνολογικών εξελίξεων και στον κλάδο της φαρμακογενετικής. Μιας

επιστήμης που θα φέρει επανάσταση σε βάθος χρόνου στον τομέα της υγείας καθώς προσδιορίζοντας τους πολυμορφισμούς ενός ασθενούς θα γνωρίζουμε ποια αγωγή είναι καλύτερη και πιο αποτελεσματική γι'αυτόν χωρίς παρενέργειες ώστε να επιτευχθεί εξατομικευμένη ιατρική.

Εκτός από τα οφέλη αυτών των τεχνολογικών επιτευγμάτων που από μόνα τους μπορούν να ωφελήσουν την επιστήμη της ιατρικής, ο συνδυασμός τους και με άλλες επιστήμες όπως αυτή της βιοστατιστικής, η οποία μπορεί να προσδιορίσει την αθροιστική επιρροή των αλληλομόρφων διαφόρων πολυμορφισμών στον φαινότυπο, εκτιμώντας τον κίνδυνο εμφάνισης μιας νόσου.

Εν κατακλείδι, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι ένα πολυπαραγοντικό νόσημα που η ανάπτυξη της τεχνολογίας και η εφαρμόγηση των νέων μεθόδων γενετικής ανάλυσης έχουν βοηθήσει στην ανάδειξη των μοριακών μονοπατιών που συμβάλλουν στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Η εύρεση του προσωπικού κινδύνου εμφάνισης αυτών των νοσημάτων με βάση το γονιδίωμα αλλά και ο ρόλος των γενετικών παραλλαγών στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου θα συμβάλλουν σε μια πιο ποιοτική ζωή των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abegaz, S. B. (2021). "Human ABO Blood Groups and Their Associations with Different Diseases." *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6629060>
- Abraham, C., & Cho, J. (2009). "Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease." *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(7), 1090–1100. <https://doi.org/10.1002/ibd.20894>
- Abreu, M. T., Fukata, M., & Arditi, M. (2005). "TLR Signaling in the Gut in Health and Disease." *The Journal of Immunology*, 174(8), 4453–4460. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.8.4453>
- Alanazi, I. O., & Ebrahimie, E. (2016). "Computational Systems Biology Approach Predicts Regulators and Targets of microRNAs and Their Genomic Hotspots in Apoptosis Process." *Molecular Biotechnology*, 58(7), 460–479. <https://doi.org/10.1007/s12033-016-9938-x>
- Alves de Medeiros, A. K., Lodewick, E., Bogaert, D. J. A., Haerynck, F., Van daele, S., Lambrecht, B., ... Dullaers, M. (2016). "Chronic and Invasive Fungal Infections in a Family with CARD9 Deficiency." *Journal of Clinical Immunology*, 36(3), 204–209. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0255-8>
- Alzoghaibi, M. A. (2013). "Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease." *World Journal of Gastroenterology*, 19(39), 6540–6547. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i39.6540>
- Amarapurkar, A. D., Amarapurkar, D. N., Rathi, P., Sawant, P., Patel, N., Kamani, P., ... Totla, N. (2018). "Risk factors for inflammatory bowel disease: A prospective multi-center study." *Indian Journal of Gastroenterology*, 37(3), 189–195. <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0850-0>
- Ananthkrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., De Silva, P., Fuchs, C. S., ... Chan, A. T. (2014). "Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease." *Gut*, 63(5), 776–784. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305304>
- Andersen, V., Chan, S., Luben, R., Khaw, K. T., Olsen, A., Tjønneland, A., ... Hart,

- A. (2018). “Fibre intake and the development of inflammatory bowel disease: A European prospective multi-centre cohort study (EPIC-IBD).” *Journal of Crohn’s and Colitis*, 12(2), 129–136. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx136>
- Anderson, C. A., Boucher, G., Lees, C. W., Franke, A., D’Amato, M., Taylor, K. D., ... Rioux, J. D. (2011). “Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47.” *Nature Genetics*, 43(3), 246–252. <https://doi.org/10.1038/ng.764>
- Andreou, N. P., Legaki, E., & Gazouli, M. (2020). “Inflammatory bowel disease pathobiology: The role of the interferon signature.” *Annals of Gastroenterology*, 33(2), 125–133. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0457>
- Anstee, D. J. (2010). “The relationship between blood groups and disease.” *Blood*, 115(23), 4635–4643. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-261859>
- Arseneau, K. O., & Cominelli, F. (2015). “Targeting leukocyte trafficking for the treatment of inflammatory bowel disease.” *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 97(1), 22–28. <https://doi.org/10.1002/cpt.6>
- Asano, K., Matsushita, T., Umeno, J., Hosono, N., Takahashi, A., Kawaguchi, T., ... Kubo, M. (2009). “A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population.” *Nature Genetics*, 41(12), 1325–1329. <https://doi.org/10.1038/ng.482>
- Aterido, A., Palau, N., Domènech, E., Nos Mateu, P., Gutiérrez, A., Gomollón, F., ... Julià, A. (2019). “Genetic association between CD96 locus and immunogenicity to anti-TNF therapy in Crohn’s disease.” *Pharmacogenomics Journal*, 19(6), 547–555. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0090-4>
- Balestrieri, P., Ribolsi, M., Guarino, M. P. L., Emerenziani, S., Altomare, A., & Cicala, M. (2020). “Nutritional aspects in inflammatory bowel diseases.” *Nutrients*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/nu12020372>
- Bamias, G., Mishina, M., Nyce, M., Ross, W. G., Kollias, G., Rivera-Nieves, J., ... Cominelli, F. (2006). “Role of TL1A and its receptor DR3 in two models of chronic murine ileitis.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(22), 8441–8446.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0510903103>

- Bartel, D. P. (2009). "MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions." *Cell*, 136(2), 215–233. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>
- Baumgart, D. C., & Carding, S. R. (2007). "Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology." *Lancet*, 369(9573), 1627–1640. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60750-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60750-8)
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). "Crohn's disease." In *The Lancet* (Vol. 380, pp. 1590–1605). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9)
- Beaudoin, M., Goyette, P., Boucher, G., Lo, K. S., Rivas, M. A., Stevens, C., ... Wijnemga, C. (2013a). "Deep Resequencing of GWAS Loci Identifies Rare Variants in CARD9, IL23R and RNF186 That Are Associated with Ulcerative Colitis." *PLoS Genetics*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003723>
- Beaudoin, M., Goyette, P., Boucher, G., Lo, K. S., Rivas, M. A., Stevens, C., ... Wijnemga, C. (2013b). "Deep Resequencing of GWAS Loci Identifies Rare Variants in CARD9, IL23R and RNF186 That Are Associated with Ulcerative Colitis." *PLoS Genetics*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003723>
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). "Role of the microbiota in immunity and inflammation." *Cell*, 157(1), 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- Brand, S. (2009). "Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: New immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease." *Gut*, 58(8), 1152–1167. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.163667>
- Bu, R., Gutiérrez, M. I., Al-Rasheed, M., Belgaumi, A., & Bhatia, K. (2004). "Variable drug metabolism genes in Arab population." *Pharmacogenomics Journal*, 4(4), 260–266. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500251>
- Burton, P. R., Clayton, D. G., Cardon, L. R., Craddock, N., Deloukas, P., Duncanson, A., ... Compston, A. (2007). "Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls." *Nature*, 447(7145), 661–

678. <https://doi.org/10.1038/nature05911>

Cadwell, K., Liu, J. Y., Brown, S. L., Miyoshi, H., Loh, J., Lennerz, J. K., ... Virgin IV, H. W. (2008). "A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells." *Nature*, 456(7219), 259–263. <https://doi.org/10.1038/nature07416>

Cadwell, K., Stappenbeck, T. S., & Virgin, H. W. (2009). "Role of autophagy and autophagy genes in inflammatory bowel disease." *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 335(1), 141–167. https://doi.org/10.1007/978-3-642-00302-8_7

Cao, Z., Conway, K. L., Heath, R. J., Rush, J. S., Leshchiner, E. S., Ramirez-Ortiz, Z. G., ... Xavier, R. J. (2015). "Ubiquitin Ligase TRIM62 Regulates CARD9-Mediated Anti-fungal Immunity and Intestinal Inflammation." *Immunity*, 43(4), 715–726. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.005>

Casellas, F., Borruel, N., Papo, M., Guarner, F., Antolín, M., Videla, S., & Malagelada, J. R. (1998). "Antiinflammatory effects of enterically coated amoxicillin-clavulanic acid in active ulcerative colitis." *Inflammatory Bowel Diseases*, 4(1), 1–5. <https://doi.org/10.1097/00054725-199802000-00001>

Chen, H., Li, H., & Liu, Z. (2020). "Interplay of intestinal microbiota and mucosal immunity in inflammatory bowel disease: a relationship of frenemies." *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 13. <https://doi.org/10.1177/1756284820935188>

Cheng, Y., Zhu, Y., Huang, X., Zhang, W., Han, Z., & Liu, S. (2015). "Association between TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and the susceptibility to inflammatory bowel disease: A meta-analysis." *PLoS ONE*, 10(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126803>

Cho, J. H. (2008). "The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease." *Nature Reviews Immunology*, 8(6), 458–466. <https://doi.org/10.1038/nri2340>

Cholapranee, A., & Ananthakrishnan, A. N. (2016). "Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-

- analysis.” *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(9), 2191–2199. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000852>
- Chu, H., Khosravi, A., Kusumawardhani, I. P., Kwon, A. H. K., Vasconcelos, A. C., Cunha, L. D., ... Mazmanian, S. K. (2016). “Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease.” *Science*, 352(6289), 1116–1120. <https://doi.org/10.1126/science.aad9948>
- Chu, K. M., Watermeyer, G., Shelly, L., Janssen, J., May, T. D., Brink, K., ... Li, X. (2013). “Childhood helminth exposure is protective against inflammatory bowel disease: A case control study in South Africa.” *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(3), 614–620. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31827f27f4>
- Conway, K. L., Kuballa, P., Song, J. H., Patel, K. K., Castoreno, A. B., Yilmaz, O. H., ... Xavier, R. J. (2013). “Atg16l1 is required for autophagy in intestinal epithelial cells and protection of mice from *Salmonella* infection.” *Gastroenterology*, 145(6), 1347–1357. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.035>
- Cooney, R., Baker, J., Brain, O., Danis, B., Pichulik, T., Allan, P., ... Simmons, A. (2010). “NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation.” *Nature Medicine*, 16(1), 90–97. <https://doi.org/10.1038/nm.2069>
- Corridoni, D., Arseneau, K. O., & Cominelli, F. (2014). “Inflammatory bowel disease.” *Immunology Letters*, 161(2), 231–235. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.04.004>
- Cosnes, J. (2004). “Tobacco and IBD: Relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice.” *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 18(3), 481–496. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.12.003>
- Cosnes, J. (2008). “What is the link between the use of tobacco and IBD?” *Inflammatory Bowel Diseases*, 14 Suppl 2, S14–S15. <https://doi.org/10.1097/00054725-200810001-00007>
- Däbritz, J., Gerner, P., Enninger, A., Claßen, M., & Radke, M. (2017). “Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence.” *Deutsches Aerzteblatt Online*,

114(19), 331–338. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0331>

Dai, Y. E., Guan, R., & Song, Y. T. (2016). The association of DLG5 polymorphisms with inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 25 studies. *European review for medical and pharmacological sciences* (Vol. 20).

Delgado, M. A., & Deretic, V. (2009). “Toll-like receptors in control of immunological autophagy.” *Cell Death and Differentiation*, 16(7), 976–983. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.40>

Dema, B., Fernández-Arquero, M., Maluenda, C., Polanco, I., Figueredo, M. A., De La Concha, E. G., ... Núñez, C. (2011). “The R30Q DLG5 variant is not associated with celiac disease or inflammatory bowel disease in the Spanish population.” *Tissue Antigens*, 77(1), 62–64. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01560.x>

De Souza, H. S. P., & Fiocchi, C. (2016). “Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art.” *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 13(1), 13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>

Dey, I., Lejeune, M., & Chadee, K. (2006). “Prostaglandin E 2 receptor distribution and function in the gastrointestinal tract.” *British Journal of Pharmacology*, 149(6), 611–623. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706923>

Di Meglio, P., Di Cesare, A., Laggner, U., Chu, C. C., Napolitano, L., Villanova, F., ... Nestle, F. O. (2011). “The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans.” *PLoS ONE*, 6(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017160>

Di Sabatino, A., Biancheri, P., Rovedatti, L., MacDonald, T. T., & Corazza, G. R. (2012). “New pathogenic paradigms in inflammatory bowel disease.” *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(2), 368–371. <https://doi.org/10.1002/ibd.21735>

Dong, L. N., Wang, M., Guo, J., & Wang, J. P. (2019). “Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease.” *Chinese Medical Journal*, 132(13), 1610–1614. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000290>

- Duerr, R. H., Taylor, K. D., Brant, S. R., Rioux, J. D., Silverberg, M. S., Daly, M. J., ... Cho, J. H. (2006). "A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene." *Science*, 314(5804), 1461–1463. <https://doi.org/10.1126/science.1135245>
- Dulai, P. S., Levesque, B. G., Feagan, B. G., D'Haens, G., & Sandborn, W. J. (2015). "Assessment of mucosal healing in inflammatory bowel disease: Review." *Gastrointestinal Endoscopy*, 82(2), 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1974>
- Ellinghaus, D., Zhang, H., Zeissig, S., Lipinski, S., Till, A., Jiang, T., ... Franke, A. (2013). "Association between variants of PRDM1 and NDP52 and crohn's disease, based on exome sequencing and functional studies." *Gastroenterology*, 145(2), 339–347. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.040>
- Ellson, C. D., Davidson, K., Ferguson, G. J., O'Connor, R., Stephens, L. R., & Hawkins, P. T. (2006). "Neutrophils from p40phox^{-/-} mice exhibit severe defects in NADPH oxidase regulation and oxidant-dependent bacterial killing." *Journal of Experimental Medicine*, 203(8), 1927–1937. <https://doi.org/10.1084/jem.20052069>
- Evans, W. E., & McLeod, H. L. (2003). "Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects." *New England Journal of Medicine*, 348(6), 538–549. <https://doi.org/10.1056/nejmra020526>
- Finkelstein, E. A., Trogon, J. G., Cohen, J. W., & Dietz, W. (2009). "Annual medical spending attributable to obesity: Payer-and service-specific estimates." *Health Affairs*, 28(5). <https://doi.org/10.1377/hlthaff.28.5.w822>
- Franke, A., McGovern, D. P. B., Barrett, J. C., Wang, K., Radford-Smith, G. L., Ahmad, T., ... Parkes, M. (2010). "Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci." *Nature Genetics*, 42(12), 1118–1125. <https://doi.org/10.1038/ng.717>
- Franks, I. (2012). "Gut microbiota: FUT2 genotype influences the gut microbiota in patients with Crohn's disease and healthy individuals." *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 9(1), 2.

<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.237>

Frenkel, S., Bernstein, C. N., Sargent, M., Jiang, W., Kuang, Q., Xu, W., & Hu, P. (2020). “Copy number variation-based gene set analysis reveals cytokine signalling pathways associated with psychiatric comorbidity in patients with inflammatory bowel disease.” *Genomics*, 112(1), 683–693. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.05.001>

Frenkel, S., Bernstein, C. N., Sargent, M., Kuang, Q., Jiang, W., Wei, J., ... Hu, P. (2019). “Genome-wide analysis identifies rare copy number variations associated with inflammatory bowel disease.” *PLoS ONE*, 14(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217846>

Fritz, T., Niederreiter, L., Adolph, T., Blumberg, R. S., & Kaser, A. (2011). “Crohn’s disease: NOD2, autophagy and ER stress converge.” *Gut*, 60(11), 1580–1588. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.206466>

Fujioka, Y., Noda, N. N., Nakatogawa, H., Ohsumi, Y., & Inagaki, F. (2010). “Dimeric coiled-coil structure of *saccharomyces cerevisiae* Atg16 and its functional significance in autophagy.” *Journal of Biological Chemistry*, 285(2), 1508–1515. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.053520>

Galien, R. (2016). “Janus kinases in inflammatory bowel disease: Four kinases for multiple purposes.” *Pharmacological Reports*, 68(4), 789–796. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.04.001>

Gholami, M., M. Amoli, M., & Sharifi, F. (2019). “Overall corrections and assessments of ‘Correlations between TLR polymorphisms and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 49 case-control studies.’” *Immunologic Research*, 67(4–5), 301–303. <https://doi.org/10.1007/s12026-019-09092-w>

Ghouri, Y. A., Tahan, V., & Shen, B. (2020). “Secondary causes of inflammatory bowel diseases.” *World Journal of Gastroenterology*, 26(28), 3998–4017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i28.3998>

Glas, J., Seiderer, J., Bues, S., Stallhofer, J., Fries, C., Olszak, T., ... Brand, S. (2013). “IRGM Variants and Susceptibility to Inflammatory Bowel Disease in the German Population.” *PLoS ONE*, 8(1).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054338>

- Glas, J., Seiderer, J., Wagner, J., Olszak, T., Fries, C., Tillack, C., ... Brand, S. (2012). "Analysis of IL12B gene variants in inflammatory bowel disease." *PLoS ONE*, 7(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034349>
- Gordon, I. O., Agrawal, N., Willis, E., Goldblum, J. R., Lopez, R., Allende, D., ... Rieder, F. (2018). "Fibrosis in ulcerative colitis is directly linked to severity and chronicity of mucosal inflammation." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 47(7), 922–939. <https://doi.org/10.1111/apt.14526>
- Goyette, P., Boucher, G., Mallon, D., Ellinghaus, E., Jostins, L., Huang, H., ... Zhao, Z. Z. (2015a). "High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis." *Nature Genetics*, 47(2), 172–179. <https://doi.org/10.1038/ng.3176>
- Goyette, P., Boucher, G., Mallon, D., Ellinghaus, E., Jostins, L., Huang, H., ... Zhao, Z. Z. (2015b). "High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis." *Nature Genetics*, 47(2), 172–179. <https://doi.org/10.1038/ng.3176>
- Graham, D. B., Luo, C., O'Connell, D. J., Lefkovich, A., Brown, E. M., Yassour, M., ... Xavier, R. J. (2018). "Antigen discovery and specification of immunodominance hierarchies for MHCII-restricted epitopes." *Nature Medicine*, 24(11), 1762–1772. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0203-7>
- Hakansson, A., & Molin, G. (2011). "Gut microbiota and inflammation." *Nutrients*, 3(6), 637–687. <https://doi.org/10.3390/nu3060637>
- Hampe, J., Franke, A., Rosenstiel, P., Till, A., Teuber, M., Huse, K., ... Schreiber, S. (2007). "A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1." *Nature Genetics*, 39(2), 207–211. <https://doi.org/10.1038/ng1954>
- Han, B., Akiyama, M., Kim, K. K., Oh, H., Choi, H., Lee, C. H., ... Song, K. (2018). "Amino acid position 37 of HLA-DRβ1 affects susceptibility to Crohn's disease

- in Asians.” *Human Molecular Genetics*, 27(22), 3901–3910.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddy285>
- Haron, N. (2012). “Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 and interleukin-23 receptor in ankylosing spondylitis.” *Current Rheumatology Reports*, 14(5), 383–389. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0268-0>
- Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2008). “Shared Principles in NF- κ B Signaling.” *Cell*, 132(3), 344–362. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.020>
- Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2011). “NF- κ B in immunobiology.” *Cell Research*, 21(2), 223–244. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.13>
- Hayes, J. D., & Strange, R. C. (2000). “Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences.” *Pharmacology*, 61(3), 154–166. <https://doi.org/10.1159/000028396>
- Hazlett, J., Stamp, L. K., Merriman, T., Highton, J., & Hessian, P. A. (2011). “IL-23R rs11209026 polymorphism modulates IL-17A expression in patients with rheumatoid arthritis.” *Genes & Immunity* 2012 13:3, 13(3), 282–287. <https://doi.org/10.1038/gene.2011.80>
- Heap, G. A., Weedon, M. N., Bewshea, C. M., Singh, A., Chen, M., Satchwell, J. B., ... Ahmad, T. (2014). “HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants.” *Nature Genetics*, 46(10), 1131–1134. <https://doi.org/10.1038/ng.3093>
- Hedl, M., & Abraham, C. (2014a). “A TNFSF15 disease-risk polymorphism increases pattern-recognition receptor-induced signaling through caspase-8-induced IL-1.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(37), 13451–13456. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404178111>
- Hedl, M., & Abraham, C. (2014b). “A TNFSF15 disease-risk polymorphism increases pattern-recognition receptor-induced signaling through caspase-8-induced IL-1.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(37), 13451–13456. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404178111>
- Hlavaty, T., Pierik, M., Henckaerts, L., Ferrante, M., Joossens, S., Van Schuerbeek,

- N., ... Vermeire, S. (2005). "Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 22(7), 613–626. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02635.x>
- Ho, G. T., Porter, R. J., & Kalla, R. (2020). "Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis." *F1000Research*, 9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20805.1>
- Hodges, P., & Kelly, P. (2020). "Inflammatory bowel disease in Africa: What is the current state of knowledge?" *International Health*, 12(3), 222–230. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihaa005>
- Homer, C. R., Richmond, A. L., Rebert, N. A., Achkar, J., & McDonald, C. (2010). "ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent antibacterial pathway implicated in crohn's disease pathogenesis." *Gastroenterology*, 139(5). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.006>
- Hsieh, M. S., Hsu, W. H., Wang, J. W., Wang, Y. K., Hu, H. M., Chang, W. K., ... Su, W. W. (2020, December 1). "Nutritional and dietary strategy in the clinical care of inflammatory bowel disease." *Journal of the Formosan Medical Association*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.09.005>
- Hsu, Y. M. S., Zhang, Y., You, Y., Wang, D., Li, H., Duramad, O., ... Lin, X. (2007). "The adaptor protein CARD9 is required for innate immune responses to intracellular pathogens." *Nature Immunology*, 8(2), 198–205. <https://doi.org/10.1038/ni1426>
- Hu, Ding yuan, Shao, X. xiao, Xu, C. long, Xia, S. long, Yu, L. qin, Jiang, L. jia, ... Jiang, Y. (2014). "Associations of FUT2 and FUT3 gene polymorphisms with Crohn's disease in Chinese patients." *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 29(10), 1778–1785. <https://doi.org/10.1111/jgh.12599>
- Hu, Dingyuan, Zhang, D., Zheng, S., Guo, M., Lin, X., & Jiang, Y. (2016). "Association of ulcerative colitis with FUT2 and FUT3 polymorphisms in patients from southeast China." *PLoS ONE*, 11(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146557>

- Huang, C., Haritunians, T., Okou, D. T., Cutler, D. J., Zwick, M. E., Taylor, K. D., ... Kugathasan, S. (2015). "Characterization of Genetic Loci That Affect Susceptibility to Inflammatory Bowel Diseases in African Americans." *Gastroenterology*, 149(6), 1575–1586. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.065>
- Huang, H., Fang, M., Jostins, L., Umićević Mirkov, M., Boucher, G., Anderson, C. A., ... Barrett, J. C. (2017). "Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution." *Nature*, 547(7662), 173–178. <https://doi.org/10.1038/nature22969>
- Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cézard, J. P., Belaiche, J., ... Thomas, G. (2001). "Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease." *Nature*, 411(6837), 599–603. <https://doi.org/10.1038/35079107>
- Hugot, J. P., Zaccaria, I., Cavanaugh, J., Yang, H., Vermeire, S., Lappalainen, M., ... Parkes, M. (2007). "Prevalence of CARD15/NOD2 mutations in Caucasian healthy people." *American Journal of Gastroenterology*, 102(6), 1259–1267. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01149.x>
- Hung, C. Y., Castro-Lopez, N., & Cole, G. T. (2016). "Card9- and MyD88-mediated gamma interferon and nitric oxide production is essential for resistance to subcutaneous *Coccidioides posadasii* infection." *Infection and Immunity*, 84(4), 1166–1175. <https://doi.org/10.1128/IAI.01066-15>
- Imhann, F., Vich Vila, A., Bonder, M. J., Fu, J., Gevers, D., Visschedijk, M. C., ... Weersma, R. K. (2018). "Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease." *Gut*, 67(1), 108–119. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312135>
- Ismail, I. H., Dronyk, A., Hu, X., Hendzel, M. J., & Shaw, A. R. (2016). "BCL10 is recruited to sites of DNA damage to facilitate DNA double-strand break repair." *Cell Cycle*, 15(1), 84–94. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1121322>
- Jacob, E. M., Borah, A., Pillai, S. C., & Kumar, D. S. (2020). "Inflammatory bowel disease: The emergence of new trends in lifestyle and nanomedicine as the

- modern tool for pharmacotherapy.” *Nanomaterials*, 10(12), 1–32.
<https://doi.org/10.3390/nano10122460>
- Jantchou, P., Morois, S., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. C., & Carbonnel, F. (2010). “Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study.” *American Journal of Gastroenterology*, 105(10), 2195–2201. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.192>
- Jenke, A. C., & Zilbauer, M. (2012). “Epigenetics in inflammatory bowel disease.” *Current Opinion in Gastroenterology*, 28(6), 577–584. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328357336b>
- John, S. A., & Garrett-Sinha, L. A. (2009). “Blimp1: A conserved transcriptional repressor critical for differentiation of many tissues.” *Experimental Cell Research*, 315(7), 1077–1084. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.11.015>
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., ... Whittaker, P. (2012). “Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease.” *Nature*, 491(7422), 119–124. <https://doi.org/10.1038/nature11582>
- Jowett, S. L., Seal, C. J., Pearce, M. S., Phillips, E., Gregory, W., Barton, J. R., & Welfare, M. R. (2004). “Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: A prospective cohort study.” *Gut*, 53(10), 1479–1484. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.024828>
- Jung, C., Colombel, J. F., Lemann, M., Beaugerie, L., Allez, M., Cosnes, J., ... Hugot, J. P. (2012). “Genotype/Phenotype Analyses for 53 Crohn’s Disease Associated Genetic Polymorphisms.” *PLoS ONE*, 7(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052223>
- Jung, H., Kim, J. S., Lee, K. H., Tizaoui, K., Terrazzino, S., Cargnin, S., ... Kronbichler, A. (2021). “Roles of micrnas in inflammatory bowel disease.” *International Journal of Biological Sciences*, 17(8), 2112–2123. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59904>
- Kang, S., Denman, S. E., Morrison, M., Yu, Z., Dore, J., Leclerc, M., & McSweeney, C. S. (2010). “Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn’s disease patients as

- revealed by a custom phylogenetic microarray.” *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(12), 2034–2042. <https://doi.org/10.1002/ibd.21319>
- Kaplan, G. G. (2015). “The global burden of IBD: From 2015 to 2025.” *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 12(12), 720–727. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.150>
- Kaser, A., & Blumberg, R. S. (2011). “Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease.” *Gastroenterology*, 140(6), 1738-1747.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.048>
- Khalili, H., Ananthakrishnan, A. N., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., Fuchs, C. S., Richter, J. M., & Chan, A. T. (2015). “Measures of obesity and risk of Crohn’s disease and ulcerative colitis.” *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(2), 361–368. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000283>
- Khor, B., Gardet, A., & Xavier, R. J. (2011a). “Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease.” *Nature*, 474(7351), 307–317. <https://doi.org/10.1038/nature10209>
- Khor, B., Gardet, A., & Xavier, R. J. (2011b). “Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease.” *Nature*, 474(7351), 307–317. <https://doi.org/10.1038/nature10209>
- Kim, K., Bang, S. Y., Lee, H. S., & Bae, S. C. (2014). “Construction and application of a Korean reference panel for imputing classical alleles and amino acids of human leukocyte antigen genes.” *PLoS ONE*, 9(11), e112546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112546>
- Kim, S. H., Kim, Y. K., Park, H. W., Jee, Y. K., Kim, S. H., Bahn, J. W., ... Min, K. U. (2007). “Association between polymorphisms in prostanoid receptor genes and aspirin-intolerant asthma.” *Pharmacogenetics and Genomics*, 17(4), 295–304. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000239977.61841.fe>
- Kim, Y.-G., Shaw, M. H., Warner, N., Park, J.-H., Chen, F., Ogura, Y., & Núñez, G. (2011). “Cutting Edge: Crohn’s Disease-Associated Nod2 Mutation Limits Production of Proinflammatory Cytokines To Protect the Host from

- Enterococcus faecalis -Induced Lethality ." The Journal of Immunology, 187(6), 2849–2852. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001854>
- Kirchheiner, J., Fuhr, U., & Brockmöller, J. (2005). "Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations - Ready for clinical practice?" *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(8), 639–647. <https://doi.org/10.1038/nrd1801>
- Klump, B., Hsieh, C. J., Nehls, O., Dette, S., Holzmann, K., Kießlich, R., ... Gregor, M. (2003). "Methylation status of p14ARF and p16INK4a as detected in pancreatic secretions." *British Journal of Cancer*, 88(2), 217–222. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600734>
- Krautkramer, K. A., Kreznar, J. H., Romano, K. A., Vivas, E. I., Barrett-Wilt, G. A., Rabaglia, M. E., ... Denu, J. M. (2016). "Diet-Microbiota Interactions Mediate Global Epigenetic Programming in Multiple Host Tissues." *Molecular Cell*, 64(5), 982–992. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.10.025>
- Kumar, H., Kawai, T., & Akira, S. (2009). "Toll-like receptors and innate immunity." *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 388(4), 621–625. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.08.062>
- Lakatos, P. L., Szamosi, T., & Lakatos, L. (2007). "Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly?" *World Journal of Gastroenterology*, 13(46), 6134. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i46.6134>
- Lamas, B., Richard, M. L., Leducq, V., Pham, H. P., Michel, M. L., Da Costa, G., ... Sokol, H. (2016). "CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands." *Nature Medicine*, 22(6), 598–605. <https://doi.org/10.1038/nm.4102>
- Lapaquette, P., Bringer, M. A., & Darfeuille-Michaud, A. (2012). "Defects in autophagy favour adherent-invasive Escherichia coli persistence within macrophages leading to increased pro-inflammatory response." *Cellular Microbiology*, 14(6), 791–807. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01768.x>
- Lassen, K. G., Kuballa, P., Conway, K. L., Patel, K. K., Becker, C. E., Peloquin, J. M., ... Xavier, R. J. (2014). "Atg16L1 T300A variant decreases selective

autophagy resulting in altered cytokine signaling and decreased antibacterial defense.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(21), 7741–7746. <https://doi.org/10.1073/pnas.1407001111>

Latiano, A., Palmieri, O., Cucchiara, S., Castro, M., D’Inca, R., Guariso, G., ... Annese, V. (2009). “Polymorphism of the IRGM gene might predispose to fistulizing behavior in crohn’s disease.” *American Journal of Gastroenterology*, 104(1), 110–116. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.3>

Lavoie, S., Conway, K. L., Lassen, K. G., Jijon, H. B., Pan, H., Chun, E., ... Xavier, R. J. (2019). “The Crohn’s disease polymorphism, ATG16L1 T300A, alters the gut microbiota and enhances the local Th1/Th17 response.” *ELife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.39982>

Lee, H. W., Chung, S. H., Moon, C. M., Che, X., Kim, S. W., Park, S. J., ... Cheon, J. H. (2016). “The correlation of serum IL-12B expression with disease activity in patients with inflammatory bowel disease.” *Medicine (United States)*, 95(23). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003772>

Lejeune, M., Leung, P., Beck, P. L., & Chadee, K. (2010). “Role of EP4 receptor and prostaglandin transporter in prostaglandin E 2-induced alteration in colonic epithelial barrier integrity.” *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 299(5). <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00280.2010>

Li, Y., Chen, P., Sun, J., Huang, J., Tie, H., Li, L., ... Ren, G. (2016). “Meta-analysis of associations between DLG5 R30Q and P1371Q polymorphisms and susceptibility to inflammatory bowel disease.” *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep33550>

Libioulle, C., Louis, E., Hansoul, S., Sandor, C., Farnir, F., Franchimont, D., ... Georges, M. (2007). “Novel Crohn disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of PTGER4.” *PLoS Genetics*, 3(4), 0538–0543. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030058>

Lin, Z., Poritz, L., Franke, A., Li, T. Y., Ruether, A., Byrnes, K. A., ... Koltun, W. A. (2009). “Genetic association of DLG5 R30Q with familial and sporadic

- inflammatory bowel disease in men.” *Disease Markers*, 27(5), 193–201. <https://doi.org/10.3233/DMA-2009-0662>
- Liu, J. Z., Van Sommeren, S., Huang, H., Ng, S. C., Alberts, R., Takahashi, A., ... Weersma, R. K. (2015). “Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations.” *Nature Genetics*, 47(9), 979–986. <https://doi.org/10.1038/ng.3359>
- Loftus, E. V. (2004). “Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences.” *Gastroenterology*, 126(6), 1504–1517. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.063>
- Lu, X. C., Tao, Y., Wu, C., Zhao, P. L., Li, K., Zheng, J. Y., & Li, L. X. (2013). “Association between variants of the autophagy related gene - IRGM and susceptibility to Crohn’s disease and ulcerative colitis: A meta-analysis.” *PLoS ONE*, 8(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080602>
- Lu, Y., Li, X., Liu, S., Zhang, Y., & Zhang, D. (2018). “Toll-like receptors and inflammatory bowel disease.” *Frontiers in Immunology*, 9(JAN), 72. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00072>
- Lupp, C., Robertson, M. L., Wickham, M. E., Sekirov, I., Champion, O. L., Gaynor, E. C., & Finlay, B. B. (2007). “Host-Mediated Inflammation Disrupts the Intestinal Microbiota and Promotes the Overgrowth of Enterobacteriaceae.” *Cell Host and Microbe*, 2(2), 119–129. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.06.010>
- Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. A., & Galandiuk, S. (2006). “Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis.” *Mayo Clinic Proceedings*, 81(11), 1462–1471. <https://doi.org/10.4065/81.11.1462>
- Mares, W. G. N., Wong, D. R., Gilissen, L. P. L., Masclee, A. A. M., Hooymans, P. M., & Engels, L. G. J. B. (2009). “Safe 6-thioguanine therapy of a TPMT deficient Crohn’s disease patient by using therapeutic drug monitoring.” *Journal of Crohn’s and Colitis*, 3(2), 128–130. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.02.002>
- Marie Pierik, P. R. R. V. S. V. (2006). (Pharmacogenetics in inflammatory bowel diseaseTitle). Retrieved from <http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/3657.asp>

- Maroni, L., van de Graaf, S. F. J., Hohenester, S. D., Oude Elferink, R. P. J., & Beuers, U. (2015). "Fucosyltransferase 2: A Genetic Risk Factor for Primary Sclerosing Cholangitis and Crohn's Disease—A Comprehensive Review." *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 48(2–3), 182–191. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8423-1>
- Martins, G., & Calame, K. (2008). "Regulation and functions of Blimp-1 in T and B lymphocytes." *Annual Review of Immunology*, 26, 133–169. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090241>
- Matsuoka, K., & Kanai, T. (2015). "The gut microbiota and inflammatory bowel disease." *Seminars in Immunopathology*, 37(1), 47–55. <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0454-4>
- McCarroll, S. A., Huett, A., Kuballa, P., Chilewski, S. D., Landry, A., Goyette, P., ... Xavier, R. J. (2008). "Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease." *Nature Genetics*, 40(9), 1107–1112. <https://doi.org/10.1038/ng.215>
- McGovern, D. P. B., Gardet, A., Törkvist, L., Goyette, P., Essers, J., Taylor, K. D., ... Seielstad, M. (2010). "Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci." *Nature Genetics*, 42(4), 332–337. <https://doi.org/10.1038/ng.549>
- Meconi, S., Vercellone, A., Levillain, F., Payré, B., Al Saati, T., Capilla, F., ... Altare, F. (2007). "Adherent-invasive Escherichia coli isolated from Crohn's disease patients induce granulomas in vitro." *Cellular Microbiology*, 9(5), 1252–1261. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00868.x>
- Medzhitov, R., & Janeway C., J. (2000). "Advances in immunology: Innate immunity." *New England Journal of Medicine*, 343(5), 338–344. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008033430506>
- Meggyesi, N., Kiss, L. S., Koszarska, M., Bortlik, M., Duricova, D., Lakatos, L., ... Lakatos, P. L. (2010). "NKX2-3 AND IRGM variants are associated with disease susceptibility to IBD in Eastern European patients." *World Journal of Gastroenterology*, 16(41), 5233–5240. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i41.5233>

- Miyoshi, J., Yajima, T., Okamoto, S., Matsuoka, K., Inoue, N., Hisamatsu, T., ... Hibi, T. (2011). "Ectopic expression of blood type antigens in inflamed mucosa with higher incidence of FUT2 secretor status in colonic Crohn's disease." *Journal of Gastroenterology*, 46(9), 1056–1063. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0425-7>
- Mizoguchi, E., Low, D., Ezaki, Y., & Okada, T. (2020). "Recent updates on the basic mechanisms and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in experimental animal models." *Intestinal Research*, 18(2), 151–167. <https://doi.org/10.5217/IR.2019.09154>
- Moriyama, T., Nishii, R., Perez-Andreu, V., Yang, W., Klussmann, F. A., Zhao, X., ... Yang, J. J. (2016). "NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity." *Nature Genetics*, 48(4), 367–373. <https://doi.org/10.1038/ng.3508>
- Morris, S., Swanson, M. S., Lieberman, A., Reed, M., Yue, Z., Lindell, D. M., & Lukacs, N. W. (2011). "Autophagy-Mediated Dendritic Cell Activation Is Essential for Innate Cytokine Production and APC Function with Respiratory Syncytial Virus Responses." *The Journal of Immunology*, 187(8), 3953–3961. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100524>
- Murphy, C. A., Langrish, C. L., Chen, Y., Blumenschein, W., McClanahan, T., Kastelein, R. A., ... Cua, D. J. (2003). "Divergent Pro- and Antiinflammatory Roles for IL-23 and IL-12 in Joint Autoimmune Inflammation." *Journal of Experimental Medicine*, 198(12), 1951–1957. <https://doi.org/10.1084/jem.20030896>
- Negroni, A., Pierdomenico, M., Cucchiara, S., & Stronati, L. (2018). "NOD2 and inflammation: Current insights." *Journal of Inflammation Research*, 11, 49–60. <https://doi.org/10.2147/JIR.S137606>
- Ng, S. C., Tang, W., Leong, R. W., Chen, M., Ko, Y., Studd, C., ... Sung, J. J. Y. (2015). "Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: A population-based case-control study in Asia-Pacific." *Gut*, 64(7), 1063–1071. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307410>

- Ng, S. C. (2014). "Epidemiology of inflammatory bowel disease: Focus on Asia." *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 28(3), 363–372. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.04.003>
- Ng, S. C., Tsoi, K. K. F., Kamm, M. A., Xia, B., Wu, J., Chan, F. K. L., & Sung, J. J. Y. (2012). "Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: Systematic review and meta-analysis." *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(6), 1164–1176. <https://doi.org/10.1002/ibd.21845>
- Nigro, G., Rossi, R., Commere, P. H., Jay, P., & Sansonetti, P. J. (2014). "The cytosolic bacterial peptidoglycan sensor Nod2 affords stem cell protection and links microbes to gut epithelial regeneration." <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.05.003>
- Ochiai, K., Muto, A., Tanaka, H., Takahashi, S., & Igarashi, K. (2008). "Regulation of the plasma cell transcription factor Blimp-1 gene by Bach2 and Bcl6." *International Immunology*, 20(3), 453–460. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn005>
- Ogura, Y., Bonen, D. K., Inohara, N., Nicolae, D. L., Chen, F. F., Ramos, R., ... Cho, J. H. (2001). "A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease." *Nature*, 411(6837), 603–606. <https://doi.org/10.1038/35079114>
- Okada, Y., Momozawa, Y., Ashikawa, K., Kanai, M., Matsuda, K., Kamatani, Y., ... Kubo, M. (2015). "Construction of a population-specific HLA imputation reference panel and its application to Graves' disease risk in Japanese." *Nature Genetics*, 47(7), 798–802. <https://doi.org/10.1038/ng.3310>
- Opstelten, J. L., Leenders, M., Dik, V. K., Chan, S. S. M., Van Schaik, F. D. M., Khaw, K. T., ... Oldenburg, B. (2016). "Dairy products, dietary calcium, and risk of inflammatory bowel disease: Results from a European prospective cohort investigation." *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(6), 1403–1411. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000798>
- Oskoui, M., Gazzellone, M. J., Thiruvahindrapuram, B., Zarrei, M., Andersen, J., Wei, J., ... Scherer, S. W. (2015). "Clinically relevant copy number variations

- detected in cerebral palsy.” *Nature Communications*, 6.
<https://doi.org/10.1038/ncomms8949>
- Ouyang, G., Pan, G., Liu, Q., Wu, Y., Liu, Z., Lu, W., ... Wen, Y. (2020). “The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.” <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01859-5>
- Ouyang, W., Kolls, J. K., & Zheng, Y. (2008). “The Biological Functions of T Helper 17 Cell Effector Cytokines in Inflammation.” *Immunity*, 28(4), 454–467.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.03.004>
- Palomino-Morales, R. J., Oliver, J., Gómez-García, M., López-Nevot, M. A., Rodrigo, L., Nieto, A., ... Martín, J. (2009). “Association of ATG16L1 and IRGM genes polymorphisms with inflammatory bowel disease: A meta-analysis approach.” *Genes and Immunity*, 10(4), 356–364.
<https://doi.org/10.1038/gene.2009.25>
- Papadakis, K. A., Zhu, D., Prehn, J. L., Landers, C., Avanesyan, A., Lafkas, G., & Targan, S. R. (2005). “Dominant Role for TL1A/DR3 Pathway in IL-12 plus IL-18-Induced IFN- γ Production by Peripheral Blood and Mucosal CCR9 + T Lymphocytes .” *The Journal of Immunology*, 174(8), 4985–4990.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.8.4985>
- Parham, C., Chirica, M., Timans, J., Vaisberg, E., Travis, M., Cheung, J., ... Moore, K. W. (2002). “A Receptor for the Heterodimeric Cytokine IL-23 Is Composed of IL-12R β 1 and a Novel Cytokine Receptor Subunit, IL-23R.” *The Journal of Immunology*, 168(11), 5699–5708.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.11.5699>
- Park, S. C., & Jeen, Y. T. (2019). “Genetic Studies of Inflammatory Bowel Disease-Focusing on Asian Patients.” *Cells*, 8(5), 404.
<https://doi.org/10.3390/cells8050404>
- Parkes, M., Barrett, J. C., Prescott, N. J., Tremelling, M., Anderson, C. A., Fisher, S. A., ... Mathew, C. G. (2007). “Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn’s disease susceptibility.”

Nature Genetics, 39(7), 830–832. <https://doi.org/10.1038/ng2061>

- Parmar, A. S., Alakulppi, N., Paavola-Sakki, P., Kurppa, K., Halme, L., Färkkilä, M., ... Einarsdottir, E. (2012). “Association study of FUT2 (rs601338) with celiac disease and inflammatory bowel disease in the Finnish population.” *Tissue Antigens*, 80(6), 488–493. <https://doi.org/10.1111/tan.12016>
- Pavlick, K. P., Laroux, F. S., Fuseler, J., Wolf, R. E., Gray, L., Hoffman, J., & Grisham, M. B. (2002). “Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease.” *Free Radical Biology and Medicine*, 33(3), 311–322. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00853-5](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00853-5)
- Peng, L. L., Wang, Y., Zhu, F. L., Xu, W. D., Ji, X. L., & Ni, J. (2017). IL-23R mutation is associated with ulcerative colitis: A systemic review and meta-analysis. *Oncotarget* (Vol. 8). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13607>
- Peppas, S., Pansieri, C., Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Tsantes, A. G., ... Bonovas, S. (2021). “The Brain-Gut Axis: Psychological Functioning and Inflammatory Bowel Diseases.” *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 377. <https://doi.org/10.3390/jcm10030377>
- Perdigones, N., Martín, E., Robledo, G., Lamas, J. R., Taxonera, C., Díaz-Rubio, M., ... Urcelay, E. (2010). “Study of chromosomal region 5p13.1 in Crohn’s disease, ulcerative colitis, and rheumatoid arthritis.” *Human Immunology*, 71(8), 826–828. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.05.010>
- Petagna, L., Antonelli, A., Ganini, C., Bellato, V., Campanelli, M., Divizia, A., ... Sica, G. S. (2020). “Pathophysiology of Crohn’s disease inflammation and recurrence.” *Biology Direct*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13062-020-00280-5>
- Peterson, J., Garges, S., Giovanni, M., McInnes, P., Wang, L., Schloss, J. A., ... Guyer, M. (2009). “The NIH Human Microbiome Project.” *Genome Research*, 19(12), 2317–2323. <https://doi.org/10.1101/gr.096651.109>
- Pickard, J. M., Zeng, M. Y., Caruso, R., & Núñez, G. (2017). “Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease.” *Immunological Reviews*, 279(1), 70–89. <https://doi.org/10.1111/imr.12567>

- Pidasheva, S., Trifari, S., Phillips, A., Hackney, J. A., Ma, Y., Smith, A., ... Clark, H. F. (2011). "Functional studies on the IBD susceptibility gene IL23R implicate reduced receptor function in the protective genetic variant R381Q." *PLoS ONE*, 6(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025038>
- Pillai, N. E., Okada, Y., Saw, W. Y., Ong, R. T. H., Wang, X., Tantoso, E., ... Teo, Y. Y. (2014). "Predicting HLA alleles from high-resolution SNP data in three Southeast Asian populations." *Human Molecular Genetics*, 23(16), 4443–4451. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu149>
- Prager, M., Büttner, J., & Büning, C. (2014). "PTGER4 modulating variants in Crohn's disease." *International Journal of Colorectal Disease*, 29(8), 909–915. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-1881-3>
- Prescott, N. J., Dominy, K. M., Kubo, M., Lewis, C. M., Fisher, S. A., Redon, R., ... Mathew, C. G. (2010). "Independent and population-specific association of risk variants at the IRGM locus with Crohn's disease." *Human Molecular Genetics*, 19(9), 1828–1839. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq041>
- Qin, B., Yang, M., Fu, H., Ma, N., Wei, T., Tang, Q., ... Zhong, R. (2015). "Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: A systematic review and dose-response meta-analysis." *Arthritis Research and Therapy*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0601-x>
- Ramos, G. P., & Papadakis, K. A. (2019). "Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases." *Mayo Clinic Proceedings*, 94(1), 155–165. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013>
- Relling, M. V., Schwab, M., Whirl-Carrillo, M., Suarez-Kurtz, G., Pui, C. H., Stein, C. M., ... Yang, J. J. (2019). "Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update." *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 105(5), 1095–1105. <https://doi.org/10.1002/cpt.1304>
- Ricciotti, E., & Fitzgerald, G. A. (2011). "Prostaglandins and inflammation." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 986–1000. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449>

- Rice, A. M., & McLysaght, A. (2017). “Dosage sensitivity is a major determinant of human copy number variant pathogenicity.” *Nature Communications*, 8. <https://doi.org/10.1038/ncomms14366>
- Rioux, J. D., Xavier, R. J., Taylor, K. D., Silverberg, M. S., Goyette, P., Huett, A., ... Brant, S. R. (2007). “Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis.” *Nature Genetics*, 39(5), 596–604. <https://doi.org/10.1038/ng2032>
- Rivas, M. A., Beaudoin, M., Gardet, A., Stevens, C., Sharma, Y., Zhang, C. K., ... Daly, M. J. (2011a). “Deep resequencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease.” *Nature Genetics*, 43(11), 1066–1073. <https://doi.org/10.1038/ng.952>
- Rivas, M. A., Beaudoin, M., Gardet, A., Stevens, C., Sharma, Y., Zhang, C. K., ... Daly, M. J. (2011b). “Deep resequencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease.” *Nature Genetics*, 43(11), 1066–1073. <https://doi.org/10.1038/ng.952>
- Rivas, M. N., Koh, Y. T., Chen, A., Nguyen, A., Lee, Y. H., Lawson, G., & Chatila, T. A. (2012). “MyD88 is critically involved in immune tolerance breakdown at environmental interfaces of Foxp3-deficient mice.” *Journal of Clinical Investigation*, 122(5), 1933–1947. <https://doi.org/10.1172/JCI40591>
- Rivas, M. A., Graham, D., Sulem, P., Stevens, C., Desch, A. N., Goyette, P., ... Wang, M. H. (2016). “A protein-truncating R179X variant in RNF186 confers protection against ulcerative colitis.” *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms12342>
- Rock, F. L., Hardiman, G., Timans, J. C., Kastelein, R. A., & Bazan, J. F. (1998). “A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(2), 588–593. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.2.588>
- Sadabad, M. S., Regeling, A., De Goffau, M. C., Blokzijl, T., Weersma, R. K., Penders, J., ... Dijkstra, G. (2015). “The ATG16L1-T300A allele impairs clearance of pathosymbionts in the inflamed ileal mucosa of Crohn’s disease

- patients.” *Gut*, 64(10), 1546–1552. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307289>
- Safrany, E., & Melegh, B. (2009). “Functional Variants of the Interleukin-23 Receptor Gene in Non-Gastrointestinal Autoimmune Diseases.” *Current Medicinal Chemistry*, 16(28), 3766–3774. <https://doi.org/10.2174/092986709789104975>
- Salem, M., Seidelin, J. B., Eickhardt, S., Alhede, M., Rogler, G., & Nielsen, O. H. (2015). “Species-specific engagement of human nucleotide oligomerization domain 2 (NOD)2 and Toll-like receptor (TLR) signalling upon intracellular bacterial infection: Role of Crohn’s associated NOD2 gene variants.” *Clinical and Experimental Immunology*, 179(3), 426–434. <https://doi.org/10.1111/cei.12471>
- Salem, Mohammad, Ammitzboell, M., Nys, K., Seidelin, J. B., & Nielsen, O. H. (2015). “ATG16L1: A multifunctional susceptibility factor in crohn disease.” *Autophagy*, 11(4), 585–594. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1017187>
- Salim, S. Y., & Söderholm, J. D. (2011). “Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases.” *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(1), 362–381. <https://doi.org/10.1002/ibd.21403>
- Salmi, M., Granfors, K., MacDermott, R., & Jalkanen, S. (1994). “Aberrant binding of lamina propria lymphocytes to vascular endothelium in inflammatory bowel diseases.” *Gastroenterology*, 106(3), 596–605. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90691-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90691-2)
- Salminen, A., Hyttinen, J. M. T., Kauppinen, A., & Kaarniranta, K. (2012). “Context-dependent regulation of autophagy by IKK-NF- B signaling: Impact on the aging process.” *International Journal of Cell Biology*, 2012, 15. <https://doi.org/10.1155/2012/849541>
- Sánchez, E., Rueda, B., Callejas, J. L., Sabio, J. M., Ortego-Centeno, N., Jimenez-Alonso, J., ... Martín, J. (2007). “Analysis of interleukin-23 receptor (IL23R) gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus.” *Tissue Antigens*, 70(3), 233–237. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2007.00881.x>
- Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Gasink, C., Jacobstein, D., Zou, B., Johanns, J., ...

- Feagan, B. G. (2018). “Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn’s disease through the second year of therapy.” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 48(1), 65–77. <https://doi.org/10.1111/apt.14794>
- Sandborn, William J., Feagan, B. G., Fedorak, R. N., Scherl, E., Fleisher, M. R., Katz, S., ... Rutgeerts, P. (2008). “A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn’s Disease.” *Gastroenterology*, 135(4), 1130–1141. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.014>
- Sarin, R., Wu, X., & Abraham, C. (2011). “Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(23), 9560–9565. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017854108>
- Sazonovs, A., Kennedy, N. A., Moutsianas, L., Heap, G. A., Rice, D. L., Reppell, M., ... Gore, S. (2020). “HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn’s Disease.” *Gastroenterology*, 158(1), 189–199. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.041>
- Schirmer, M., Garner, A., Vlamakis, H., & Xavier, R. J. (2019). “Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease.” *Nature Reviews Microbiology*, 17(8), 497–511. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0213-6>
- Seyed Tabib, N. S., Madgwick, M., Sudhakar, P., Verstockt, B., Korcsmaros, T., & Vermeire, S. (2020). “Big data in IBD: Big progress for clinical practice.” *Gut*, 69(8), 1520–1532. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320065>
- Shirato, H., Ogawa, S., Ito, H., Sato, T., Kameyama, A., Narimatsu, H., ... Takeda, N. (2008). “Noroviruses Distinguish between Type 1 and Type 2 Histo-Blood Group Antigens for Binding.” *Journal of Virology*, 82(21), 10756–10767. <https://doi.org/10.1128/jvi.00802-08>
- Sidiq, T., Yoshihama, S., Downs, I., & Kobayashi, K. S. (2016). “Nod2: A critical regulator of ileal microbiota and Crohn’s disease.” *Frontiers in Immunology*,

7(SEP). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00367>

Silverberg, M. S., Cho, J. H., Rioux, J. D., McGovern, D. P. B., Wu, J., Annese, V., ... Duerr, R. H. (2009). "Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study." *Nature Genetics*, 41(2), 216–220. <https://doi.org/10.1038/ng.275>

Singh, S., Dulai, P. S., Zarrinpar, A., Ramamoorthy, S., & Sandborn, W. J. (2017). "Obesity in IBD: Epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes." *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 14(2), 110–121. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.181>

Sivanesan, D., Beauchamp, C., Quinou, C., Lee, J., Lesage, S., Chemtob, S., ... Michnick, S. W. (2016). "IL23R (Interleukin 23 Receptor) variants protective against inflammatory bowel diseases (IBD) display loss of function due to impaired protein stability and intracellular trafficking." *Journal of Biological Chemistry*, 291(16), 8673–8685. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.715870>

Ślebioda, T. J., & Kmiec, Z. (2014). "Tumour necrosis factor superfamily members in the pathogenesis of inflammatory bowel disease." *Mediators of Inflammation*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/325129>

Steeber, D. A., Tang, M. L. K., Zhang, X. Q., Müller, W., Wagner, N., & Tedder, T. F. (1998). "Efficient lymphocyte migration across high endothelial venules of mouse Peyer's patches requires overlapping expression of L-selectin and $\beta 7$ integrin." *The Journal of Immunology*, 161(12), 6638–6647. Retrieved from <http://www.jimmunol.org/content/161/12/6638>

Sterry, W., Strober, B. E., & Menter, A. (2007). "Obesity in psoriasis: The metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review." *British Journal of Dermatology*, 157(4), 649–655. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08068.x>

Stylianou, E. (2013a). "Epigenetics: The fine-tuner in inflammatory bowel disease?" *Current Opinion in Gastroenterology*, 29(4), 370–377. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328360bd12>

Stylianou, E. (2013b). "Epigenetics: The fine-tuner in inflammatory bowel disease?"

Current Opinion in Gastroenterology, 29(4), 370–377.
<https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328360bd12>

Swidsinski, A., Weber, J., Loening-Baucke, V., Hale, L. P., & Lochs, H. (2005). “Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease.” *Journal of Clinical Microbiology*, 43(7), 3380–3389. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.7.3380-3389.2005>

Tahara, T., Shibata, T., Nakamura, M., Yamashita, H., Yoshioka, D., Okubo, M., ... Arisawa, T. (2009). “Effect of MDR1 gene promoter methylation in patients with ulcerative colitis.” *International Journal of Molecular Medicine*, 23(4), 521–527. https://doi.org/10.3892/ijmm_00000160

Takeda, K., Kaisho, T., & Akira, S. (2003). “Toll-like receptors.” *Annual Review of Immunology*, 21, 335–376. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141126>

Tanaka, H., Muto, A., Shima, H., Katoh, Y., Sax, N., Tajima, S., ... Igarashi, K. (2016). “Epigenetic Regulation of the Blimp-1 Gene (*Prdm1*) in B Cells Involves *Bach2* and Histone Deacetylase 3.” *Journal of Biological Chemistry*, 291(12), 6316–6330. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.713842>

Tang, L., & Xu, M. (2020). “Candidate polymorphisms and susceptibility to inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis.” *Gene*, 753(May). <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144814>

Tellier, J., Shi, W., Minnich, M., Liao, Y., Crawford, S., Smyth, G. K., ... Nutt, S. L. (2016). “Blimp-1 controls plasma cell function through the regulation of immunoglobulin secretion and the unfolded protein response.” *Nature Immunology*, 17(3), 323–330. <https://doi.org/10.1038/ni.3348>

Teng, M. W. L., Bowman, E. P., McElwee, J. J., Smyth, M. J., Casanova, J. L., Cooper, A. M., & Cua, D. J. (2015). “IL-12 and IL-23 cytokines: From discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases.” *Nature Medicine*, 21(7), 719–729. <https://doi.org/10.1038/nm.3895>

Thia, K. T., Loftus, E. V., Sandborn, W. J., & Yang, S. K. (2008). “An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia.” *American Journal of*

Gastroenterology, 103(12), 3167–3182. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x>

Travassos, L. H., Carneiro, L. A. M., Ramjeet, M., Hussey, S., Kim, Y. G., Magalhes, J. G., ... Philpott, D. J. (2010). “Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry.” *Nature Immunology*, 11(1), 55–62. <https://doi.org/10.1038/ni.1823>

Trinchieri, G., Pflanz, S., & Kastelein, R. A. (2003). “The IL-12 family of heterodimeric cytokines: New players in the regulation of T cell responses.” *Immunity*, 19(5), 641–644. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(03\)00296-6](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(03)00296-6)

Turpin, W., Bedrani, L., Espin-Garcia, O., Xu, W., Silverberg, M. S., Smith, M. I., ... Croitoru, K. (2018). “FUT2 genotype and secretory status are not associated with fecal microbial composition and inferred function in healthy subjects.” *Gut Microbes*, 9(4), 357–368. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1445956>

Turpin, W., Goethel, A., Bedrani, L., & Croitoru, K. (2018, May 18). “Determinants of IBD Heritability: Genes, Bugs, and More.” *Inflammatory Bowel Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy085>

Uhlig, H. H., Schwerd, T., Koletzko, S., Shah, N., Kammermeier, J., Elkadri, A., ... Muise, A. M. (2014). “The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease.” <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>

Uniken Venema, W. T. C., Voskuil, M. D., Dijkstra, G., Weersma, R. K., & Festen, E. A. M. (2017a). “The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality.” *Journal of Pathology*, 241(2), 146–158. <https://doi.org/10.1002/path.4817>

Uniken Venema, W. T. C., Voskuil, M. D., Dijkstra, G., Weersma, R. K., & Festen, E. A. M. (2017b). “The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality.” *Journal of Pathology*, 241(2), 146–158. <https://doi.org/10.1002/path.4817>

Vallabhapurapu, S., & Karin, M. (2009). “Regulation and function of NF- κ B transcription factors in the immune system.” *Annual Review of Immunology*, 27, 693–733. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132641>

- Van Limbergen, J., Wilson, D. C., & Satsangi, J. (2009). "The genetics of Crohn's disease." *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 10, 89–116. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082908-150013>
- Wagner, J., Sim, W. H., Ellis, J. A., Ong, E. K., Catto-Smith, A. G., Cameron, D. J. S., ... Kirkwood, C. D. (2010). "Interaction of crohn's disease susceptibility genes in an australian paediatric cohort." *PLoS ONE*, 5(11), e15376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015376>
- Wagner, N., Löhler, J., Tedder, T. F., Rajewsky, K., Müller, W., & Steeber, D. A. (1998). "L-selectin and $\beta 7$ integrin synergistically mediate lymphocyte migration to mesenteric lymph nodes." *European Journal of Immunology*, 28(11), 3832–3839. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199811\)28:11<3832::AID-IMMU3832>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199811)28:11<3832::AID-IMMU3832>3.0.CO;2-J)
- Wallace, K. L., Zheng, L. B., Kanazawa, Y., & Shih, D. Q. (2014). "Immunopathology of inflammatory bowel disease." *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 6–21. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.6>
- Wang, M. H., Fiocchi, C., Zhu, X., Ripke, S., Kamboh, M. I., Rebert, N., ... Achkar, J. P. (2014). "Gene-gene and gene-environment interactions in ulcerative colitis." *Human Genetics*, 133(5), 547–558. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1395-z>
- Wang, P., Wu, Y., Li, Y., Zheng, J., & Tang, J. (2013). "A novel RING finger E3 ligase RNF186 regulate ER stress-mediated apoptosis through interaction with BNip1." *Cellular Signalling*, 25(11), 2320–2333. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.07.016>
- Wang, S., Huang, Y., Zhou, C., Wu, H., Zhao, J., Wu, L., ... Liu, H. (2018). "The role of autophagy and related microRNAs in inflammatory bowel disease." *Gastroenterology Research and Practice*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7565076>
- Wehkamp, J., Harder, J., Weichenthal, M., Mueller, O., Herrlinger, K. R., Fellermann, K., ... Stange, E. F. (2003). "Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis." *Inflammatory*

- Bowel Diseases, 9(4), 215–223. <https://doi.org/10.1097/00054725-200307000-00001>
- Wu, P. B., Qian, R., Hong, C., Guo, Y. T., Yu, Y. J., Zhang, G., & Tan, S. Y. (2020). “Association between PTGER4 polymorphisms and inflammatory bowel disease risk in Caucasian: A meta-analysis.” *Medicine*, 99(34), e19756. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019756>
- Xavier, R. J., Huett, A., & Rioux, J. D. (2008). “Autophagy as an important process in gut homeostasis and Crohn’s disease pathogenesis.” *Gut*, 57(6), 717–720. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.134254>
- Xu, W. D., Xie, Q. B., Zhao, Y., & Liu, Y. (2015). “Association of Interleukin-23 receptor gene polymorphisms with susceptibility to Crohn’s disease: A meta-analysis.” *Scientific Reports*, 5, 18584. <https://doi.org/10.1038/srep18584>
- Yamamoto-Furusho, J. K. (2017a). “Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease: Understanding treatment response and personalizing therapeutic strategies.” *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 10, 197–204. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S109648>
- Yamamoto-Furusho, J. K. (2017b). “Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease: Understanding treatment response and personalizing therapeutic strategies.” *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 10, 197–204. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S109648>
- Yang, H. E., Li, Y., Nishimura, A., Jheng, H. F., Yuliana, A., Kitano-Ohue, R., ... Goto, T. (2017). “Synthesized enone fatty acids resembling metabolites from gut microbiota suppress macrophage-mediated inflammation in adipocytes.” *Molecular Nutrition and Food Research*, 61(10). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700064>
- Yang, S. K., Hong, M., Zhao, W., Jung, Y., Tayebi, N., Ye, B. D., ... Song, K. (2013). “Genome-wide association study of ulcerative colitis in Koreans suggests extensive overlapping of genetic susceptibility with Caucasians.” *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(5), 954–966. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182802ab6>

- Yang, S. K., Yun, S., Kim, J. H., Joon, Y. P., Hak, Y. K., Kim, Y. H., ... Soo, H. Y. (2008). "Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: A KASID study." *Inflammatory Bowel Diseases*, 14(4), 542–549. <https://doi.org/10.1002/ibd.20310>
- Yao, C., Sakata, D., Esaki, Y., Li, Y., Matsuoka, T., Kuroiwa, K., ... Narumiya, S. (2009). "Prostaglandin E2-EP4 signaling promotes immune inflammation through TH1 cell differentiation and TH17 cell expansion." *Nature Medicine*, 15(6), 633–640. <https://doi.org/10.1038/nm.1968>
- Ye, B. D., & McGovern, D. P. B. (2016). "Genetic variation in IBD: progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility." *Expert Review of Clinical Immunology*, 12(10), 1091–1107. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1184972>
- Yi, J. M., & Kim, T. O. (2015). "Epigenetic Alterations in Inflammatory Bowel Disease and Cancer." *Intestinal Research*, 13(2), 112. <https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.2.112>
- Yin, H., Wu, H., Chen, Y., Zhang, J., Zheng, M., Chen, G., ... Lu, Q. (2018). "The Therapeutic and Pathogenic Role of Autophagy in Autoimmune Diseases." *Frontiers in Immunology*, 9, 1512. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01512>
- Young, H. A., & Tovey, M. G. (2006). "TL1A: A mediator of gut inflammation." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(22), 8303–8304. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602655103>
- Zeferino M.B., A. (2003). ARTIGO DE REVISÃO S23 *Jornal de Pediatria* (Vol. 79).
- Zenewicz, L. A., & Flavell, R. A. (2008). "IL-22 and inflammation: Leukin' through a glass onion." *European Journal of Immunology*, 38(12), 3265–3268. <https://doi.org/10.1002/eji.200838655>
- Zhang, B. B., Liang, Y., Yang, B., & Tan, Y. J. (2017a). "Association between ATG16L1 gene polymorphism and the risk of Crohn's disease." *Journal of International Medical Research*, 45(6), 1636–1650. <https://doi.org/10.1177/0300060516662404>

- Zhang, B. B., Liang, Y., Yang, B., & Tan, Y. J. (2017b). "Association between ATG16L1 gene polymorphism and the risk of Crohn's disease." *Journal of International Medical Research*, 45(6), 1636–1650. <https://doi.org/10.1177/0300060516662404>
- Zhang, Li, Lu, Y., Ge, Y., Shi, Y., Wu, X., Xu, Q., ... Yao, G. (2015). "Interleukin-23R rs7517847 T/G Polymorphism Contributes to the Risk of Crohn's Disease in Caucasians: A Meta-Analysis." *Journal of Immunology Research*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/279849>
- Zhang, Lian, Lu, Q., & Chang, C. (2020). "Epigenetics in Health and Disease." *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1253, 3–55. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1
- Zhang, X., Hamblin, M. H., & Yin, K. J. (2017). "The long noncoding RNA Malat1: Its physiological and pathophysiological functions." *RNA Biology*, 14(12), 1705–1714. <https://doi.org/10.1080/15476286.2017.1358347>
- Zhang, Y. Z., & Li, Y. Y. (2014). "Inflammatory bowel disease: Pathogenesis." *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 91–99. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>
- Zhernakova, A., Festen, E. M., Franke, L., Trynka, G., van Diemen, C. C., Monsuur, A. J., ... Weersma, R. K. (2008). "Genetic Analysis of Innate Immunity in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Identifies Two Susceptibility Loci Harboring CARD9 and IL18RAP." *American Journal of Human Genetics*, 82(5), 1202–1210. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.03.016>
- Zhou, F., Zhu, Q., Zheng, P. F., & Feng, Y. L. (2019). "Association of fucosyltransferase 2 gene variant with inflammatory bowel diseases: A meta-analysis." *Medical Science Monitor*, 25, 184–192. <https://doi.org/10.12659/MSM.911857>
- Zwiers, A., Kraal, L., van de Pouw Kraan, T. C. T. M., Wurdinger, T., Bouma, G., & Kraal, G. (2012). "Cutting Edge: A Variant of the IL-23R Gene Associated with Inflammatory Bowel Disease Induces Loss of MicroRNA Regulation and Enhanced Protein Production ." *The Journal of Immunology*, 188(4), 1573–1577.

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101494>