

# Genetiska och molekylära determinanter i kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar

Disputationsdatum: 20061212 vid MTC-Karolinska Institutet  
Handledare: Prof Sven Pettersson, MTC, Karolinska Institutet  
Bihandledare: Prof Robert Löfberg, Karolinska Institutet, HMQ Sophia Hospital, Stockholm  
Opponent: Prof Annika Lindblom, Institutionen för Molekylär Medicin, Karolinska Universitetssjukhuset

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) grupperar flera sjukdomar som karakteriseras av kronisk och återkommande inflammation i tarmkanalen. Ulcerös kolit (UC) och Crohns sjukdom (CD) är de två vanligaste formerna av IBD. De är resultatet av komplexa interaktioner mellan genetiska, immunologiska och miljömässiga faktorer, den patogenetiska mekanismen är dock fortfarande okänd. Det innebär att en differentiell diagnos mellan CD och UC kan vara svår att fastställa vilket kan innebära svårighet att individualisera behandlingen. Patogenetiska biomarkörer, t ex NOD2/CARD15 genen som ökar risk för CD när vissa mutationer uppstår, skulle kunna vara av värde i diagnostiken. Målet i min avhandling var att öka förståelsen för patogenesen vid inflammatoriska tarmsjukdomar. I det första delarbetet analyserades NOD2/CARD15 polymorfismer som möjliga förklaringar för genetisk konkordans i monozygotiska tvillingar. Även om den totala alleliska frekvensen av polymorfismer var högre i konkordanta tvillingar jämfört med de diskordanta fanns ingen statistiskt signifikant skillnad. Det kan betyda att andra NOD2/CARD15 polymorfismer eller andra gener bidrar till Crohns sjukdom. I det andra delarbetet undersökte vi om NOD2/CARD15 och TNF-alfa promotor polymorfismer kunde förklara individuella fenotypskillnader. Resultatet visade att vissa kombinationer mellan CARD15/TNF-alfa polymorfismer kan påverka TNF-alfa genuttryck. Individuella variationer i TNF-alfa nivå skulle kunna modulera individuell risk för kroniska tarmsjukdomar eller deras kliniska manifestationer. I del tre utvärderade vi om CFTR som bland annat fungerar som receptor till bakterier kunde vara associerad till IBD. Specifikt analyserade vi  $\Delta F508$ , den vanligaste mutationen vid cys-

**Tabell 1.**  $\Delta F508$  heterozygositet bland patienterna med Crohns sjukdom och kontroller.

	N	$\Delta F508$ (%) <sup>a</sup>	OR (95% C.I.)	p <sup>b</sup>
<b>Italy</b>				
CD	306	1 (0.3)	0.12 (0.00-0.78)	<b>0.021</b>
UC	198	3 (1.5)	0.59 (0.12-2.14)	0.466
Controls	358	9 (2.5)	-	-
<b>Sweden</b>				
CD	260	0 (0)	0.00 (0.00-1.04)	<b>0.027</b>
UC	231	3 (1.3)	0.79 (0.14-3.87)	0.391
Controls	245	4 (1.6)	-	-
<b>Scotland</b>				
CD	369	10 (2.7)	1.12 (0.40-3.38)	0.417
UC	352	9 (2.5)	1.06 (0.36-3.24)	0.461
Controls	249	6 (2.4)	-	-

<sup>a</sup> Number of heterozygous individuals, and relative frequency.

<sup>b</sup> vs controls, Fisher exact mid-p values.

**Tabell 2.**  $\Delta F508$  heterozygositet bland skottarna med Crohns sjukdom.

	N	$\Delta F508$ (%) <sup>a</sup>	OR (95% C.I.)	p <sup>b</sup>
Total individuals <sup>c</sup>	306	10		
<b>Affected intestinal tract</b>				
Ileum	192	7 (3.6)	1.40 (0.35-6.77)	0.663
Right colon	94	0 (0)	0.00 (0.00-0.76)	<b>0.023</b>
Left colon	154	4 (2.6)	0.64 (0.15-2.42)	0.529

<sup>a</sup> Number of heterozygous individuals, and relative frequency.

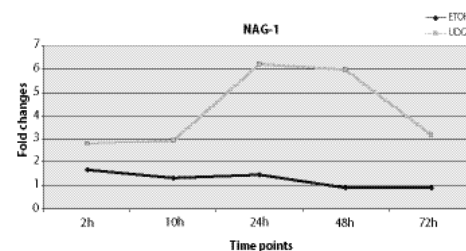
<sup>b</sup> vs all other locations, Fisher exact mid-p values.

<sup>c</sup> The analysis was carried out on a total of 306 CD patients, for which detailed information was available, and stratification was done according to the presence or absence of inflammation in each specific location.

<sup>d</sup> Right colon = caecum + ascending  $\pm$  transverse colon; Left colon = rectum + sigmoid + descending  $\pm$  transverse colon.

tisk fibros, bland IBD patienter och kontroller i tre olika oberoende populationer från Italien, Sverige och Skottland.  $\Delta F508$  heterozygositet var underrepresenterat bland patienterna med CD i den italienska och svenska populationen, och bland de i den skotska populationen som hade inflammation i höger kolon (tabeller 1 och 2). Detta skulle kunna betyda att mutationer i CFTR kan skydda mot IBD, och då i synnerhet CD i höger kolon. Patienter med IBD har ökad risk för koloncancer. Chemoprevention med gallsyran UDCA verkar minska risken för dessa patienter att utveckla neoplastiska förändringar i kolon. I delarbete fyra, för att identifiera målgener för UDCA, gjordes microarray analys i kolonepitelceller vilka stimulerats med UDCA. Flera olika målgener för UDCA identifierades. NSAID-aktiverade gen-1 (NAG-1), vilken tillhör TGF-beta superfamiljen, var bland dessa (figur 1). NAG-1 har både anti-inflammatoriska och anti-proliferativa egenskaper, vilket gör

**Figur 1.** UDCA reglerad NAG-1 genuttryck i kolonepitelceller med RT-PCR.



den intressant i detta sammanhang. Komplementära experimentella data indikerar att NAG-1 kan spela en viktig roll i UDCA's antiproliferativa effekt.

**Sammanfattningsvis** kan min forskning bidra till en vidare förståelse av IBD och därigenom förbättra diagnostik, prevention och behandling av neoplastiska förändringar associerade till inflammatorisk tarmsjukdom.

Francesca Bresso  
Karolinska Institutet