

Crohnova nemoc – genetické faktory z pohledu etiopatogeneze

Tomáš Kupka¹, Jarmila Šimová^{2,3}, Lubomír Martínek^{3,4}, Pavel Svoboda¹, Pavel Klvaňa¹, Martina Bojková¹, Magdalena Uvírová^{2,3}, Lenka Dovrtělová⁵, Petr Dítě¹

¹ Akadematické centrum gastroenterologie Interní kliniky LF OU a FN Ostrava, přednosta doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

² Vzdělávací a výzkumný institut AGEL, o.p.s. – pobočka Ostrava-Vítkovice, CGB laboratoř, a.s., Laboratoř molekulární genetiky a patologie, vedoucí Mgr. Jarmila Šimová

³ LF OU Ostrava, děkan doc. MUDr. Jaroslav Horáček, CSc.

⁴ Chirurgická klinika LF OU a FN Ostrava, přednosta doc. MUDr. Pavel Zonča, Ph.D., FRCS

⁵ Katedra podpory zdraví FSS MU Brno, vedoucí katedry Mgr. Lenka Dovrtělová, Ph.D.

Souhrn

Crohnova nemoc se často projevuje čistě jako zánětlivé onemocnění, ale u mnoha pacientů se vyvine v komplikované onemocnění charakterizované tvorbou striktur nebo píštělí. Přesná etiopatogeneze tohoto závažného onemocnění není zcela jednoznačně objasněna, a to i přes veškeré úsilí výzkumu a přes poznání řady dílčích patogenetických mechanismů. Mnoho studií naznačuje, že se zvýšeným rizikem rozvoje komplikované formy onemocnění souvisí zejména varianty v *NOD2/CARD15* genu. Samotná přítomnost variant v *NOD2* genu je pouze jen jedním z faktorů přispívajících k rozvoji tohoto onemocnění. U geneticky predisponovaných jedinců v kombinaci s působením faktorů prostředí dochází k porušení vrozené (např. porušená střevní bariéra, dysfunkce Panethových buněk) i adaptivní (např. nerovnováha efektorových a regulačních T lymfocytů a cytokinů, migrace a retence leukocytů) imunitní odpovědi vůči snížené pestrosti střevních kmenů. Data dosud provedených metaanalýz neposkytují jednoznačné důkazy k podpoře top-down strategie terapie závislé pouze na jediné variantě v *NOD2* genu, ale na druhé straně v případě vysoce rizikových pacientů se dvěma variantami v *NOD2* genu data ukazují, že cílená a časná intenzivní terapie by mohla být prospěšná. Na tyto otázky by mohly odpovědět další prospektivní studie.

Klíčová slova: biologická léčba – Crohnova nemoc – fenotypizace – genetika – imunobiologie

Crohn's disease – etiopathogenetic factors

Summary

Crohn's disease is often purely inflammatory, but most patients develop complicated disease with strictures or fistulae. Specific etiopathogenesis of this severe disease is not definitely clear despite research efforts and learning of many pathogenetic mechanisms. Many studies have suggested that *NOD2* mutations are associated with increased risk of complicated disease. Presence of *NOD2* mutation itself is just one of factors contributing to development of this disease. Genetically predisposed individuals in combination with influence of environmental factors result in a disturbed innate (i.e., disturbed intestinal barrier, Paneth cell dysfunction) and adaptive (i.e., imbalance of effector and regulatory T cells and cytokines, migration and retention of leukocytes) immune response towards a diminished diversity of commensal microbiota. Data of meta-analysis made so far provide ambiguous evidence to support top-down therapy based solely on single *NOD2* mutations, but suggest that targeted early-intensive therapy for high-risk patients with two *NOD2* mutations might be beneficial, but more prospective trials could answer these questions.

Key words: biologic treatment – Crohn's disease – phenotypization – genetic – immunobiology

Úvod

Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida jsou dva hlavní zastupci nespecifických střevních zánětů. Crohnova nemoc je relabující zánětlivé onemocnění postihující zejména gastrointestinální trakt a projevující se bolestmi břicha,

horečkou a klinickými známkami střevní obstrukce nebo průjmů s příměsí krve, hlenu, nebo obojího.

Patogeneze tohoto onemocnění je multifaktoriální a na rozvoji tohoto onemocnění se podílejí jak genetické faktory, tak i faktory environmentální. Složitě

interakce mezi imunitním systémem a střevní lumenální flórou spouští chronické zánětlivé odpovědi, jejichž výsledkem je vývoj střevní fibrózy. V úvodu se u většiny pacientů vyvinou čistě zánětlivé projevy choroby, ale u mnoha pacientů se časem vyvine střevní fibróza, což může vést k rozvoji těžkých komplikací, jako jsou stenózy střevního lumen, anebo střevní píštěle. Počet pacientů, u kterých se vyvine stenozující nebo fistulující komplikace, se různí. Míra progresu onemocnění se zdá být nepředpověditelná, ačkoliv bylo uskutečněno mnoho pokusů k definování „agresivního fenotypu“ [1,2]. Cílem předpovědi fenotypu choroby je identifikovat pacienty s vysokým rizikem rozvoje závažného onemocnění, kteří by mohli profitovat z časně agresivní terapie. Existují dvě nutné podmínky, které musejí být splněny, aby byla prediktivní strategie úspěšná. První podmínkou je, že prediktivní test musí být senzitivní a specifický pro komplikované onemocnění. Druhou podmínkou je, že skupina pacientů, predikována jako nemocní s komplikovaným onemocněním, musí mít prokazatelnou pozitivní odpověď na velmi nákladnou změnu terapie.

Incidence Crohnovy choroby (CD) se uvádí 4–9 případů na 100 000 obyvatel a prevalence 27–48 případů na 100 000 obyvatel, výskyt je stejně častý u obou pohlaví. Celkový počet onemocnění za období posledních dvaceti let se viditelně zvýšil.

Genetika

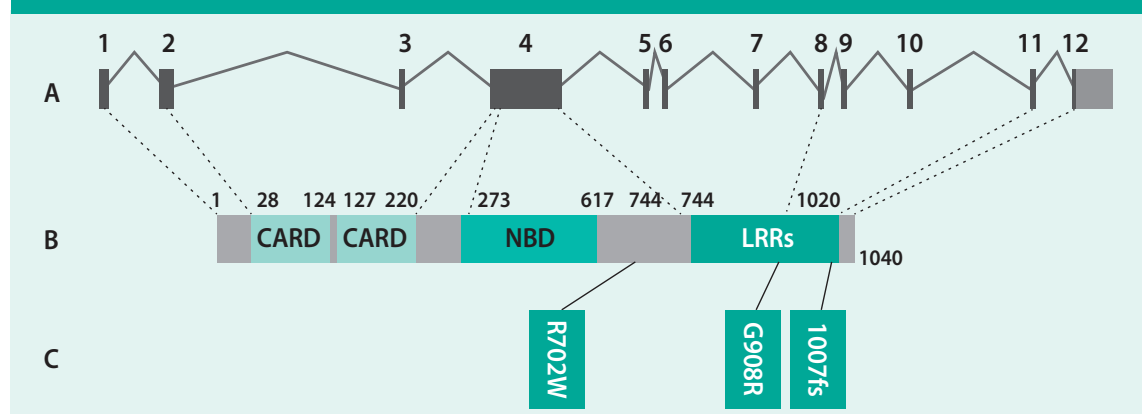
Hromadný familiární výskyt je znám více než 70 let a už velké studie dvojčat v severní Evropě naznačovaly přítomnost spoluúčasti genetické složky. Studie potvrdily, že příbuzní prvního stupně pacientů s CD mají přibližně 10–20% celoživotní riziko rozvoje CD ve srovnání s obecnou populací [3,4]. Na základě celogenomových studií a meta-analýz bylo identifikováno nejméně 70 chromozomálních lokusů, které vykazují spojitost s rozvojem Crohnovy choroby [5].

S Crohnovou chorobou byla asociována celá řada genů. Již v roce 2001 byla nezávisle dvěma skupinami poprvé publikována asociace polymorfismů/variant v *NOD2* (nucleotide-binding oligomerization domain 2) genu označovaného také jako *CARD15* (caspase recruitment domain 15) se zvýšenou pravděpodobností rozvoje Crohnovy choroby [6,7]. Jako další varianty, velmi signifikantně asociované s rizikem CD, jsou zmiňovány zejména varianty v genech *ATG16L1*, *IBD5*, *IRGM*, *DLG5*, *IL23* a *TLR4* [8–12].

NOD2 gen je umístěn na chromozomu 16 (16q12) a kóduje protein patřící do rodiny Nod2-like receptorů. Tento cytoplazmatický protein, intracelulární receptor, který je exprimován v zejména v monocitech, makrofázích, dendritických buňkách, Panethových buňkách a intestinálních epiteliálních buňkách, hraje důležitou roli v imunitní odpovědi na bakteriální infekci [13,14]. Rozpoznává komponenty buněčných stěn bakterií (mikrobiální membrány), jakými jsou například bakteriální lipopolysacharidy a peptidoglykany. Jako ligand *NOD2* byl identifikován muramyl dipeptid (MDP) odvozený od bakteriálních peptidoglykanů. Po vazbě ligandu *NOD2* indukuje aktivaci specifické signální dráhy aktivující NF-κB, což následně vede k produkci prozánětlivých mediátorů a anti-mikrobiálních molekul [15–17].

Jako jednonukleotidové polymorfismy (sekvenční varianty) v *NOD2* genu asociované s CD jsou označovány dvě jednonukleotidové substituce p.R702W (rs139104022), p.G908R (rs2066845), které vedou ke změně aminokyselinné sekvence v *NOD2* proteinu a jednobázová inserce cytozinu v sekvenci *NOD2* genu p.L1007fs (rs2066847) (označována i c.3019_3020insC, p.Leu1007fsX1008) vedoucí ke vzniku stop kodonu a vzniku zkráceného proteinu [18,19]. Uvádí se, že tyto tři varianty představují přibližně 81 % mutací v *NOD2* genu u pacientů s CD [20]. Uvádí se, že relativní riziko rozvoje CD je ve srovnání se zdravou populací 2–4krát vyšší u nosičů jedné ze

Schéma. Schematické znázornění genu a proteinu NOD2/CARD15. Upraveno podle [22]



A – struktura genu NOD2/CARD15 (exony, introny) **B** – předpokládaná struktura proteinu CARD15 (**CARD** – caspase recruitment domain **NBD** – nukleotid binding domain **LLR** – leucin-rich repeats) **C** – lokalizace sekvenčních variant (R702W, G908R a 1007fs) asociovaných s rozvojem Crohnovy v NOD2/CARD15 proteinu

sekvenčních variant v *NOD2* genu (heterozygoti) a přibližně až 17krát vyšší u nosičů dvou variant (homozygoti, složení heterozygoti) [21]. Přesný mechanismus, jak jsou výše uvedené sekvenční varianty v *NOD2* genu spojeny s rozvojem CD zůstává stále nejasný. Výsledkem těchto variant je nejspíše snížená schopnost aktivovat NF- κ B po stimulaci MDP [16].

Byly vytvořeny tři hlavní teorie vysvětlující patogenezi Crohnovy nemoci prostřednictvím mutovaného *NOD2* proteinu. První ukazuje na pozorování zvýšené produkce IL12 na základě stimulace splenických makrofágů myši s *NOD2* mutací bakteriálními peptidoglykany, na rozdíl od makrofágů s divokým typem *NOD2*. Toto dává vzniknout hypotéze, že *NOD2* normálně funguje jako negativní regulátor produkce IL12, což je mutací *NOD2* genu porušeno. Druhá hypotéza vznikla na základě studie s myši s *NOD2* mutací, jejichž makrofágy z kostní dřeně projevovaly zvýšenou produkci IL1 β na základě stimulace MDP, což vedlo k závěru, že mutace *NOD2* spojené s Crohnovou nemocí se mohou projevovat jako alely se získanou funkcí. Třetí teorie vznikla zjištěním, že mutace *NOD2* způsobují nižší expresi α -defenzinu ve sliznici ilea u pacientů s Crohnovou nemocí společně se zvýšenou mírou výskytu extraintestinální infekce *Listeria monocytogenes* u myši s *NOD2* mutací. To vedlo k závěru, že *NOD2* má podíl na hostitelské slizniční obraně. Na základě těchto studií by mutace *NOD2* mohly vést k přetrvávajícímu slizničnímu zánětu [23].

Studie z roku 2002 jasně ukázaly blízkou funkční korelaci mezi *NOD2* a regulací autofagie [24]. Přítomnost variant *NOD2* asociovaných s Crohnovou nemocí má za následek nepřiměřenou odpověď střevního epitelu k bakteriálním antigenům, což vede k nekontrolovanému prozánětlivému působení [25]. Zdá se, že muramyl dipeptid prostřednictvím *NOD2* reprezentuje silný aktivátor autofagie [26,27]. U dendritických buněk je autofagie zprostředkována *NOD2* zásadní pro nakládání s invadujícími bakteriemi stejně jako pro prezentaci antigenu a indukci odpovědi CD4⁺ T-lymfocytů s antigenem. Dendritické buňky u pacientů s mutantním *NOD2* proteinem selhávají ve shlukování autofagozomů a prezentaci antigenů. Jako možný mechanismus ukázali Travassos et al [26], že *NOD2* je nezbytný k iniciaci autofagie na buněčné membráně v místě vstupu bakterií. Buňky s variantami v *NOD2* genu spojenými s Crohnovou nemocí nejsou schopné se přesně nasměrovat na místo imunitní odpovědi v plazmatické membráně. Přítomnost těchto buněk také způsobuje vyšší sekreci prozánětlivých cytokinů IL1 β a IL6 z mononukleárních periferní krve. Tato pozorování silně naznačují, že *NOD2* stejně jako autofagie hrají klíčovou roli ve vrozené imunitní odpovědi a představují funkční mechanismus, jak porušená funkce autofagie může přispět k rozvoji chronického střevního zánětu.

Ačkoliv byla patogeneze Crohnovy nemoci na základě mutace v *NOD2* rozsáhle studována, neexistuje žádná shoda, že by se na patogenezi onemocnění

podílel jediný dominantní mechanismus, ale že k rozvoji nemoci dochází velmi pravděpodobně vlivem několika různých působení.

Podle literárních údajů přibližně 30–50 % pacientů s CD ze západní Evropy a severní Ameriky nese nejmeně jednu z uvedených variant v *NOD2* genu (uvádí se, že 10–30 % pacientů s CD jsou heterozygoti – nositelé jedné ze tří sekvenčních variant v *NOD2* genu a 3–15 % CD pacientů jsou homozygoti nebo složení heterozygoti – nositelé dvou variant) [28–30]. Rizikové alely se vyskytují i u zdravé populace, avšak v daleko nižší frekvenci (0,5–20 %) [31]. Studie zahrnující přes 3 500 zdravých osob (z 15 různých skupin ze tří kontinentů) uvádí frekvenci výskytu s CD asociovaných variant v *NOD2* genu následovně p.R702W u zdravé kavkazské populace přibližně 4,3 %, v případě p.G908R je to 1,2 % a p.L1007fs přibližně okolo 2,3 % [32].

Byly publikovány práce zabývající se vztahem mezi mutacemi v *NOD2* genu a závažností projevů CD – např. rozvojem onemocnění v mladším věku, ileálními komplikacemi, ileocekální resekcí, strikturou, vznikem píštělí s možností penetrace, vyšším rizikem postoperativních relapsů a reoperací [28,29,33–38].

Většina studií se zaměřila na riziko vývoje nemoci a příliš nespecifikují tíži onemocnění. Relativně málo studií přímo řešilo otázku tíže onemocnění. Studie, které publikovaly fenotyp onemocnění, ukázaly různorodé stupně rizika, které lze přičíst variantám v *NOD2* genu [39]. Některé se zaměřovaly na rozdíly mezi specifickými mutacemi *NOD2* genu, jiné se soustředily na počet mutantních alel [40,41]. U určitých variant *NOD2* se předpokládalo, že vedou k závažnějším obtížím, a proto predikují agresivnější chování nemoci [38,42]. Dosavadní data si však, co se týče prognostické hodnoty genotypu *NOD2*, odporovala.

U nás Hošek et al [43] vyšetřili skupinu osob s M. Crohn a ulcerózní kolitidou, žijících v České republice a na Slovensku. Prokázali statisticky významný rozdíl v pozitivitě mutace p.L1007fs pro *NOD2* mezi M. Crohn a zdravou populací a podobně statisticky významný rozdíl i pro variantu p.K469E pro *ICAM-1* gen.

Metaanalýza autorů Adlera et al [44] zjistila, že přítomnost jedné varianty v *NOD2* genu má nízkou prediktivní schopnost pro určení fenotypového projevu onemocnění, avšak současný výskyt dvou variant v genu *NOD2* má vysoký stupeň specifity pro agresivní fenotyp onemocnění, ačkoliv senzitivita zůstává nízká. Tyto výsledky ukazují, že přítomnost vícečetných mutací určuje jen částečně vysoce rizikovou skupinu. Naproti tomu přítomnost jedné mutace v *NOD2* není důvěryhodný prediktor fenotypu onemocnění. Ani metaanalýza Solon et al [45] nepotvrdila zvýšené riziko rekurence chirurgických zákroků u pacientů s CD s variantami v *NOD2* genu. Nicméně poslední práce Cleyen et al [46] publikována na základě výsledků IBD-chip European project, studující varianty asociované s CD a klinickými charakteristikami, uvádí, že přítomnost variant v *NOD2* genu je spojena s agresivnějším

klinickým projevem a je nezávislým prediktivním faktorem pro ileální lokalizaci, stenozující a penetrující formu onemocnění.

Závěr

Je zřejmé, že genetika hraje jednu z důležitých rolí z pohledu rozvoje Crohnovy nemoci a studium genetických variant asociovaných s rozvojem CD přispívá k pochopení patofyziologie tohoto onemocnění. Na vyjádření fenotypu onemocnění se podílí nejen genetika kombinací a interakcí vícečetných rizikových alel, ale i řada faktorů environmentálních. K celkovému určení fenotypu tohoto onemocnění je tedy potřeba multifaktoriální přístup, který zahrnuje faktory prostředí, genetické faktory, vystavení různé medikaci, kouření, první projevy onemocnění atd. Pro pacienty by v praxi bylo užitečné, kdyby bylo jasně definováno, že určení genotypu dokáže odhadnout riziko tíže onemocnění. Kdyby byla metoda předpovědi tíže onemocnění přesná, mělo by to výrazný benefit pro pacienta a péči o něj. Přesný a dostatečně silný prediktor komplikovaného onemocnění následovaný cílenou terapeutickou intervencí by pravděpodobně změnil celkový pohled na Crohnovu nemoc a ospravedlnil by časné použití nákladné biologické léčby u vysoce ohrožených pacientů.

Literatura

- Louis E, Collard A, Oger A F et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49(6): 777–782.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 650–656.
- Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z et al. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977–2001. *World J Gastroenterol* 2004; 10(3): 404–409.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 650–656.
- Franke A, McGovern DP, Barrett JC et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42(12): 1118–1125.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411 (6837): 599–603.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837): 603–606.
- Silverberg MS, Duerr RH, Brant SR et al. NIDDK IBD Genetics Consortium. Refined genomic localization and ethnic differences observed for the IBD5 association with Crohn's disease. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(3): 328–335.
- Stoll M, Corneliussen B, Costello CM et al. Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004; 36(5): 476–480.
- Duerr RH, Taylor KD, Brant SR et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314(5804): 1461–1463.
- Prescott NJ, Dominy KM, Kubo M et al. Independent and population-specific association of risk variants at the IRGM locus with Crohn's disease. *Hum Mol Genet* 2010; 19(9): 1828–1839.
- Weersma RK, Stokkers PC, van Bodegraven AA et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Molecular prediction of disease risk and severity in a large Dutch Crohn's disease cohort. *Gut* 2009; 58(3): 388–395.
- Ogura Y, Inohara N, Benito A et al. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *J Biol Chem* 2001; 276(7): 4812–4818.
- Lala S, Ogura Y, Osborne C et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* 2003; 125(1): 47–57.
- Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3):390–400.
- Inohara, N., Y. Ogura, A. Fontalba et al. 2003. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003; 278(8): 5509–5512.
- Kobayashi, K. S., M. Chamaillard, Y. Ogura, O et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005; 307(5710): 731–734.
- Derakhshan F, Naderi N, Farnood A et al. Frequency of three common mutations of CARD15/NOD2 gene in Iranian IBD patients. *Indian J Gastroenterol* 2008; 27(1): 8–11.
- Hugot JP, Zaccaria I, Cavanaugh J et al. for the IBD International Genetics Consortium. Prevalence of CARD15/NOD2 mutations in Caucasian healthy people. *Am J Gastroenterol* 2007 Jun;102(6): 1259–1267.
- Lesage S, Zouali H, Cezard JP. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70(4): 845–857.
- Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, et al. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12): 2393–2404.
- Mathew CG, Lewis CM. Genetics of inflammatory bowel disease: progress and prospects. *Hum Mol Genet* 2004;13(Spec No 1): R161–R168.
- Zelinková Z. Individualizácia liečby nešpecifických zápalových ochorení čreva. Habilitačná práca v oboru „Vnútorná lekársť“. Lekárska fakulta Univerzity Komenského: Bratislava 2012.
- Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 854–866.
- Biswas A, Liu YJ, Hao L et al. Induction and rescue of NOD2-dependent Th1-driven granulomatous inflammation of the ileum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(33): 14739–14744.
- Travassos LH, Carneiro LA, Ramjeet M et al. NOD1 and NOD2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol* 2010; 11(1): 55–62.
- Homer CR, Richmond AL, Rebert NA et al. ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent antibacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 139(5): 1630–1641.
- Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Miquel S et al. Crohn's disease patients carrying NOD2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005; 242(5): 693–700.
- Henckaerts L, Vermeire S. NOD2/CARD15 disease associations other than Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(2): 235–241.
- Brant SR, Wang MH, Rawsthorne P et al. A population-based case-control study of CARD15 and other risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(2): 313–323.
- Hugot, JP, I. Zaccari, J. Cavanaugh J et al (IBD International Genetics Consortium). Prevalence of CARD15/NOD2 mutations in Caucasian healthy people. *Am. J. Gastroenterol* 2007; 102(6): 1259–1267.
- Pascoe L, Zouali H, Sahbatou M et al. Estimating the odds ratios of Crohn disease for the main CARD15/NOD2 mutations using a conditional maximum likelihood method in pedigrees collected via affected family members. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(8): 864–871.
- Bianchi V, Maconi G, Ardizzone S et al. Association of NOD2/CARD15 mutations on Crohn's disease phenotype in an Italian population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(3): 217–23.
- Van der Linde K, Boor PP, Houwing-Duistermaat JJ et al. CARD15 mutations in Dutch familial and sporadic inflammatory bowel

disease and an overview of European studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(6): 449–459.

35. Heliö T, Halme L, Lappalainen M et al. CARD15/NOD2 gene variants are associated with familiarly occurring and complicated forms of Crohn's disease. *Gut* 2003; 52(4): 558–562.

36. Seiderer J, Brand S, Herrmann KA et al. Predictive value of the CARD15 variant 1007fs for the diagnosis of intestinal stenoses and the need for surgery in Crohn's disease in clinical practice: results of a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(12): 1114–1121.

37. Laghi L, Costa S, Saibeni S et al. Carriage of CARD15 variants and smoking as risk factors for resective surgery in patients with Crohn's ileal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(6): 557–564.

38. Annesse V, Lombardi G, Perri F et al. Variants of CARD15 are associated with an aggressive clinical course of Crohn's disease – an IBD study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1): 84–92.

39. Louis E, Michel V, Hugot J P et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, numbers of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52(4): 552–557.

40. Abreu M T, Taylor K D, Lin Y C et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosis disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123(3): 679–688.

41. Economou M, Trikalinos T A, Loizou K T et al. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12): 2393–2404.

42. Jurgens M, Brand S, Laubender R P et al. The presence of fistulas and NOD2 homozygosity strongly predict intestinal stenosis in

Crohn's disease independent of the IL23R genotype. *J Gastroenterol* 2010; 45(7): 721–731.

43. Hošek J, Bartošová L, Gregor P et al. Frequency of representative single nucleotide polymorphism associated with inflammatory bowel disease in the Czech Republic and Slovak Republic. *Folia Biol (Praha)* 2008; 54(3): 88–96.

44. Adler J, Rangwalla S C, Dwamena B A et al. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's Disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4): 699–712.

45. Solon JG, Burke JP, Walsh SR et al. The effect of NOD2 polymorphism on postsurgical recurrence in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of available literature. *Inflamm Bowel Dis* 2013 Apr; 19(5): 1099–1105.

46. Cleynen I, González JR, Figueroa C et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2013 Nov; 62(11): 1556–1565.

MUDr. Tomáš Kupka

✉ tomas.kupka@fno.cz

Interní klinika LF OU a FN, Ostrava-Poruba

<http://www.fno.cz/interni-klinika>

Doručeno do redakce 9. 5. 2014