



Original Article: MODERNE VEDUTE SUL CONTRIBUTO DELLE MUTAZIONI DEL GENE NOD2/CARD15 NELL'EZIOPATOGENESI DELLA MALATTIA DI CROHN

Citation

Maev I.V., Andreev D.N. Moderne vedute sul contributo delle mutazioni del gene NOD2/CARD15 nell'eziopatogenesi della malattia di Crohn. *Italian Science Review*. 2014; 3(12). PP. 122-126. Available at URL: <http://www.ias-journal.org/archive/2014/march/Andreev2.pdf>

Authors

I.V. Maev, Dr. Med. Sci., Professor, Medical University "Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov" of Russian Ministry of Health, Russia.

D.N. Andreev, Medical University "Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov" of Russian Ministry of Health, Russia.

Submitted: February 21, 2014; Accepted: February 28, 2014; Published: March 26, 2014

Introduzione. Gli ultimi decenni hanno visto un significativo balzo in avanti nella comprensione della base genetica della malattia di Crohn (CD), che permette di stabilire una serie di determinanti genetici associati a questa patologia. La scoperta più significativa è stata l'identificazione di BC dovuta a mutazioni nel gene NOD2/CARD15, responsabili dei processi rekognitsii batterica modello microbiota intestinale [1, 2].

Gene NOD2/CARD15 e la sua funzione. All'inizio del 2001, due gruppi indipendenti di ricercatori avevano identificato il primo locus predisposizione a BC - gene NOD2, noto anche come CARD15 [3, 4]. NOD2/CARD15 gene codifica una proteina citosolica NOD2, che è un intracellulari recettori pattern-recognition, legame di muramil dipeptide (MDP) [5, 6]. Quest'ultimo è un componente di pareti peptidoglicano batterico di batteri Gram - positivi e Gram - negativi [6]. Proteina NOD2 espressa prevalentemente in cellule immunocompetenti come macrofagi, cellule dendritiche, e cellule Paneth [7]. Questi ultimi sono cellule specializzate dell'intestino tenue che producono sostanze antibatteriche - α - defensine [8].

Proteina NOD2 molecola costituita da due CARD - dominio singolo nucleotide dominio di legame (NBD) e regione ricca di leucina re - motif (LRR), che è il dominio rekognitsii MDP [9]. Processo di patterning rekognitsii proteina NOD2 associata con l'attivazione del segnale di trasduzione, inducendo fattore di trascrizione NF - κ B. L'attivazione di quest'ultimo porta alla trascrizione di una serie di geni proinfiammatori [7, 10, 11]. Così, NOD2 iniziazione è un componente importante di immunità innata, che conferma l'ipotesi di un'alterazione della risposta immunitaria al microbiota intestinale in pazienti con BK [2].

Attualmente identificato più di 30 varianti del gene NOD2/CARD15 [12]. Tuttavia, le varianti alleliche più frequenti associati BK nelle popolazioni europee e americane, sono considerati due mutazioni missense presentate SNPs (ONP): lettura Arg702Trp, Gly908Arg, e uno frameshift mutazione: Leu1007fsinsC [2, 6, 13-15]. Che queste mutazioni rappresentano l'82% di tutte le varianti del gene NOD2/CARD15, associato BC [12]. Inoltre, ciascuno di essi determina un

differente rischio di sviluppare BC. Così, secondo una recente meta - analisi di S. Yazdanyar et al. (2009) odds ratio (SSL) lo sviluppo di BC è 2,2 (95% DI, 2,0-2,5) per Arg702Trp, 2,6 (95% DI, 2,2-2,9) per Gly908Arg e di 3,8 (95% DI, 3,4-4,3) per Leu1007fsinsC. A sua volta, a seconda del vettore o NOD2/CARD15 variante allelica di BC è 2.4 (95% DI, 2.0-2.8) per eterozigoti, 9.0 (95% DI, 6.0-13.5) per eterozigoti composti e di 6,7 (95% DI, 4.1-10,9) per gli omozigoti [13].

Mutazioni genetiche associazioni teorie NOD2/CARD15 con lo sviluppo di BC. Le mutazioni del gene NOD2/CARD15 sopra interessano la regione rekognitsii MDP - LRR, rompendo legame alla proteina NOD2 [14] MDP. Tuttavia, ad oggi non esiste un unico modello generalmente accettato che spiega l'associazione delle mutazioni del gene NOD2/CARD15 con lo sviluppo di BC.

Secondo una di queste mutazioni genetiche NOD2/CARD15 portare ad un aumento di amplificazione di trasduzione del segnale attraverso NF - kB in risposta alla stimolazione con MDP, che porta alla trascrizione di mediatori pro - infiammatori e induzione di infiammazione, anche con invasione batterica minimo [15]. D'altra parte fino ad oggi hanno dimostrato che le mutazioni missense almeno in NOD2/CARD15 sono funzionalmente inattivando la proteina che non rientra in questo modello. [16]

Inoltre, c'è una teoria che NOD2 può inibire vie di segnalazione TLR2 - associata, induce la produzione di citochine proinfiammatorie, in particolare IL - 12 [17]. Quando questo gene NOD2/CARD15 mutazioni in questo caso portare ad un aumento della produzione di IL - 12 e seguiti da una immunità adattativa polarizzata Th1 - type [18].

Un altro oggi mutazioni comuni del gene ipotesi NOD2/CARD15 portano non solo una violazione del riconoscimento MDP, nonché di produzione ridotti cellule α - defenzimov Paneth (Fig. 1) [7]. Pertanto, i pazienti con BK, associati a una mutazione

del gene NOD2/CARD15, espressione di α -defensine HD5 riducono di circa il 50% [19, 20]. Tali cambiamenti possono portare a cambiamenti nel rapporto dell'omeostasi ospite e microbiota intestinale [21]. Potenziale protettivo ridotta provoca una variazione nella composizione qualitativa e quantitativa mikrobitcheskogo con quantità crescenti di batteri sia patogeni e commensali, che media la sua traslocazione nella lamina propria con conseguente attivazione del sistema immunitario adattivo con cellule presentanti l'antigene e linfociti T [2,7,22].

Gli studi clinici condotti fino ad oggi hanno dimostrato che polimorfismi nel gene NOD2/CARD15, di solito associati con un esordio precoce BK, la localizzazione preferenziale del processo infiammatorio in ileo (ileite) e la tendenza alla formazione di stenosi [23,24].

Conclusione. Così, la scoperta dell'associazione di BC con mutazioni genetiche NOD2/CARD15 può essere descritto come il risultato più significativo nello studio della genetica della malattia infiammatoria intestinale. Tuttavia, l'allele penetranza del gene dovrebbe essere non più di 1%, indicando che queste variazioni possono essere trovati in un gran numero di individui non affetti da IC. Pertanto, solo la disponibilità di una mutazione nel gene NOD2/CARD15 per l'insufficiente sviluppo di BC. Ulteriore studio delle interazioni molecolari contribuirà a sviluppare e integrare nella pratica clinica trattamenti più efficaci per questa malattia.

References:

1. Sands B.E., Siegel C.A., 2010. Crohn's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; chap 111.
2. Maev I., Andreev D., 2014. The role of the mutations in NOD2.CARD15, ATG16L1 and IRGM genes in the pathogenesis of Crohn's disease. International Journal of Biomedicine. In press.

3. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H., et al., 2011. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 411:pp.599-603.
4. Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N., et al., 2001. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 411:pp.603-6.
5. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., et al., 2003. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem*. 278(11):pp.8869-72.
6. Grimes C.L., Ariyananda Lde Z., Melnyk J.E., O'Shea E.K., 2012. The innate immune protein Nod2 binds directly to MDP, a bacterial cell wall fragment. *J Am Chem Soc*. 134(33):pp.13535-7.
7. Lala S., Ogura Y., Osborne C., et al., 2003. Crohn's disease and the NOD2 gene: A role for paneth cells. *Gastroenterology*; 125:pp.47-57.
8. Ayabe T., Satchell D.P., Wilson C.L., et al., 2000. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol*. 1:pp.113-118
9. Ogura Y., Inohara N., Benito A., et al., 2001. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *J Biol Chem*. 276(7):pp.4812-8.
10. Tattoli I., Travassos L.H., Carneiro L.A., et al., 2007. The Nodosome: Nod1 and Nod2 control bacterial infections and inflammation. *Semin Immunopathol*. 29(3):pp. 289-301.
11. Lécine P., Esmiol S., Métails J.Y., et al., 2007. The NOD2-RICK complex signals from the plasma membrane. *J Biol Chem*. 282(20):pp.15197-207.
12. Lesage S., Zouali H., Cezard J.P., et al., 2002. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 70: pp.845-57.
13. Yazdanyar S., Weischer M., Nordestgaard B.G., 2009. Genotyping for NOD2 genetic variants and crohn disease: a metaanalysis. *Clin Chem*. 55(11):pp.1950-7.
14. Yamamoto S., Ma X., 2009. Role of Nod2 in the development of Crohn's disease. *Microbes Infect*. 11(12): pp.912-918.
15. Maeda S., Hsu L.C., Liu H., et al., 2005. Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-1beta processing. *Science*. 307(5710):pp.734-8.
16. Vermeire S., 2006. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 24 Suppl 3:pp.2-10.
17. Yang Z., Fuss I.J., Watanabe T., et al., 2007. NOD2 transgenic mice exhibit enhanced MDP-mediated down-regulation of TLR2 responses and resistance to colitis induction. *Gastroenterology* 133(5), pp.1510-1521.
18. Watanabe T., Kitani A., Murray P.J., Strober W., 2004. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol*. 5(8):pp.800-8.
19. Wehkamp J., Salzman N.H., Porter E., et al., 2005. Reduced paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(50), pp.18129-18134.
20. Wehkamp J., Harder J., Weichenthal M., et al., 2004. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut*. 53(11):pp.1658-64.
21. Biswas A., Liu Y.J., Hao L., et al., 2010. Induction and rescue of Nod2-dependent Th1-driven granulomatous inflammation of the ileum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107(33):pp.14739-44.
22. Strober W., Watanabe T., 2011. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunol*. 4(5):pp.484-95.
23. Hampe J., Grebe J., Nikolaus S., et al., 2002. Association of NOD2 (CARD 15)

genotype with clinical course of Crohn's disease: A cohort study. *Lancet* 359:pp.661-5.

24. Abreu M.T., Taylor K.D., Lin Y.C., et al., 2002. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 123:pp.679-88.

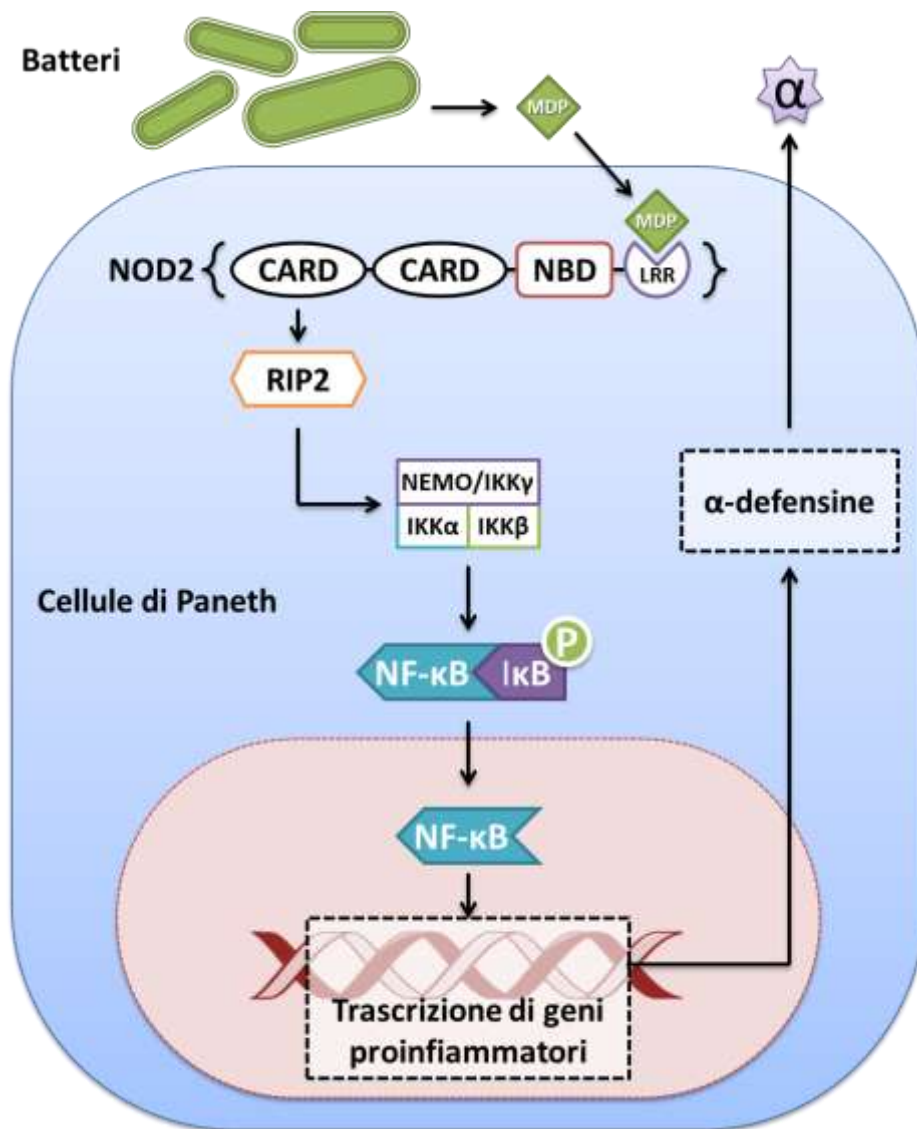


Fig. 1. Processi con intracellulare di trasduzione del segnale che coinvolgono proteina NOD2, associata con la produzione di α -defensine Paneth cellule [2]