

Streszczenie

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ), wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i choroba Leśniowskiego-Crohna, (CLC) są przewlekłymi, autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi przewodu pokarmowego. Etiologia choroby wciąż pozostaje niewyjaśniona, choć zwraca się uwagę na jej wieloczynnikowe uwarunkowanie. Najprawdopodobniej jest ona wypadkową współdziałania czynników środowiskowych, immunologicznych, infekcyjnych oraz czynników genetycznych. W poszukiwaniu nowych wariantów genetycznych o umiarkowanym lub niskim efekcie oddziaływania (SNP) metodą z wyboru są badania asocjacyjne w skali genomu (GWAS), wykonywane w dużych populacjach chorych z użyciem technologii mikromacierzy SNP. Wcześniejsze analizy GWAS oraz meta-analizy otrzymanych wyników zdefiniowały 163 asocjujące loci, z których 110 loci było wspólne dla obu podtypów NZJ, 30 loci asocjowało z CLC, a 23 loci – z WZJG. Podatność na zachorowanie na NZJ powiązano z genami, których produkty uczestniczą w procesach nabytej odporności (m.in. *IL23R*, *IL10*), autofagii (*ATG16L1*, *IRGM*) i odpowiedzi na obecność bakterii (m.in. *NOD2*), tak u dorosłych, jak i dzieci.

Celem pracy była analiza podłoża genetycznego nieswoistych zapaleń jelit u dzieci i dorosłych.

W badaniach uczestniczyło 1495 chorych na NZJ (761 chorych na CLC i 734 chorych na WZJG) oraz 934 osób zdrowych. Analizy mikromacierzowe, przeprowadzone na pulowanym materiale DNA, wskazywały na liczne asocjacje genowe, które poddano badaniom weryfikującym w technologii dyskryminacji alleli na indywidualnych próbkach DNA. Z 83 polimorfizmów poddanych weryfikacji, 31 osiągnęło korygowany poziom istotności statystycznej, a 52 asocjowały na nominalnym poziomie istotności. Zidentyfikowano nowy

wariant (rs1049526) w 3'UTR genu *BRD2*, nieopisywany wcześniej w asocjacji z NZJ. Przeprowadzone analizy wykazały, że 22 SNPs asocjowały u dzieci oraz dorosłych, 8 SNPs – w grupie pediatrycznej, a jeden polimorfizm - u chorych dorosłych. Spośród 52 polimorfizmów asocjujących z chorobą na minimalnym poziomie istotności statystycznej, 11 SNPs asocjowało u dzieci i dorosłych, 20 – u chorych dorosłych, a 21 – u dzieci. Badania własne wykazały po raz pierwszy różnice w wielogenowej architekturze NZJ między chorymi dziećmi a chorymi dorosłymi.