

A coeliakia genetikai és epigenetikai vonatkozásai

Kocsis Dorottya dr.¹ ■ Béres Nóra dr.² ■ Veres Gábor dr.²
Szabó Dolóresz dr.², ■ Müller Katalin Eszter dr.² ■ Arató András dr.²
Juhász Márk dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Belgyógyászati Klinika,
²I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A coeliakia genetikai háttere már évtizedek óta intenzív kutatás tárgya. Ennek ellenére a napi gyakorlatban továbbra is csak a HLA-fenotipizálás eredményét használják fel. Időközben a betegségek manifesztációjában egyre több ismeret áll a kutatók rendelkezésére az epigenetikai tényezők szerepéről. Coeliakiában mind a genetika, mind az epigenetika területén még számos kérdés megválaszolatlan. Ezen összefoglaló a jelenlegi ismeretekről kíván keresztmetszeti képet adni, különös tekintettel azok jövőbeni klinikai felhasználására. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(3), 83–88.

Kulcsszavak: coeliakia, genetika, epigenetika, HLA-típus, SNP, hisztonmodifikáció, DNS-metiláció, mikro-RNS

Genetic and epigenetic aspects of celiac disease

Genetic background of coeliac disease has been subjects to intensive research since decades. However, only results of HLA phenotyping have been taken over to routine clinical practice. Meanwhile, data on the role of epigenetical factors in the manifestation of diseases have been emerging. In coeliac disease, there are several questions both in the fields of genetics and epigenetics yet to be answered. In this review, a cross section of current knowledge on these issues is presented with special interest regarding the future clinical applications.

Keywords: celiac disease, genetics, epigenetics, HLA-type, SNP, histon modification, DNA-methylation, miRNA

Kocsis, D., Béres, N., Veres, G., Szabó, D., Müller, K. E., Arató, A., Juhász, M. [Genetic and epigenetic aspects of celiac disease]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(3), 83–88.

(Beérkezett: 2013. november 2.; elfogadva: 2013. november 23.)

Rövidítések

APC-gén = adenomatosus polyposis coli gén; CTLA-4 = citotoxikus T-lymphocyt-antigén-4; GWAS = genome-wide association studies; HAT = hiszton-acetil-transzferáz; HDAC = hiszton-deacetiláz; HLA = humán leukocyt antigen; IBD = (inflammatory bowel disease) gyulladásoos bélbetegség; MMP = mátrix metalloproteáz; SNP = single nukleotid poliformizmus; TNF = tumornekrózis-faktor; tTG = szöveti transzglutamináz

A *coeliakia* (*gluténszenzitiv enteropathia*) a lakosság több mint 1%-át érintő immunmediált szisztémás kórkép, amelyet a gabonafélék (búza, rozs, árpa) prolaminjai, leggyakrabban a glutén, idéznek elő genetikailag foggékony egyénekben. Patomechanizmusában egyaránt szerepet játszik a veleszületett és szerzett immunitás

(*1. ábra*). Főbb jellemzői a változatos intestinalis és extraintestinalis tünetek, az enteropathia, coeliakiaspecifikus antitestek jelenléte, valamint a HLA-DQ2.5 vagy DQ8 haplotípus hordozása [1]. Korábban a coeliakiát kizárólag gyermekkorban, a felszívódási zavar típusos tüneteivel előforduló betegségnek tartották. Az elmúlt 25 évben vált nemcsak a gyermekgyógyászok és gasztroenterológusok, hanem a társszakmák számára is nyilvánvalóvá, hogy a coeliakia bármely életkorban, bármely szerv vagy szervrendszer megbetegedésének tüneteivel jelentkezhet (*1. táblázat*). Felnőttkori lisztérzékenységnél gyakori, hogy a betegeknek enyhe vagy akár semmilyen emésztőrendszeri panaszja nincs, ezért esetükben elsősorban a coeliakia extraintestinalis tünetei dominálnak [2]. Jelentőségét a gyakorisága, a kellemetlen tünetek és

1. táblázat | Coeliakia gyanúját felkeltő extraintestinalis tünetek [21, 22]

1. Általános tünetek: ismeretlen eredetű gyengeség, fáradékonyság.
2. Csontanyagcsere- és mozgásszervi elváltozások: osteopenia, osteoporosis, csont- és ízületi fájdalom.
3. Vértképzőszervi tünetek: ismeretlen eredetű vashiányos anaemia.
4. Cardialis érintettség: nem virális eredetű carditis.
5. Májérintettség: emelkedett májenzimek, autoimmun hepatitis.
6. Szülészeti-nőgyógyászati vonatkozások: menstruációs zavarok, amenorrhoea, nehezített teherbe esés, ismétlődő spontán vetélés.
7. Bőrtünetek: dermatitis herpetiformis Duhring.
8. Urológiai eltérés: férfi infertilitás.
9. Neurológiai tünetek: neuropathia, ataxia, migrén, occipitalis epilepszia.

a gyermekek sokszor igen súlyos állapota (fogyás, hasmenés, hasi fájdalom, malabszorpciós tünetek, vashiányos anaemia, hepatitis, osteopenia, epilepszia, növekedésbeli elmaradás) indokolja, amely szigorú, egész életen át tartó gluténmentes étrenddel rendezhető.

Az 1980-as évek végén tisztázták a betegség HLA-vonatkozásait, a legszorosabb összefüggést a HLA-DQ2.5 molekulával kimutatva [3]. A coeliakiás betegek több mint 90%-a rendelkezik egy vagy két másolattal HLA-DQ2.5 molekulából, aminek α -láncát a HLA-DQA1*05, β -láncát a HLA-DQB1*02 allél kódolja. A molekula DR3DQ2 haplotípust hordozó homozigótákban „cisz”, DR5DQ7 vagy DR7DQ2 heterozigótákban „transz” konfigurációban öröklődik. Az így létrejövő HLA-DQ2.5 heterodimerek csupán két aminosavban különböznek, amely nem befolyásolja funkcionális tulajdonságaikat. A DQ2.5-öt hordozó egyének relatív kockázata a coeliakia kialakulására 40–50-szeres az átlagpopulációval szemben, az abszolút kockázat pedig 1%. Egypetűjű ikrekben a konkordancia megközelítően 100%, HLA-identikus testvérekben csak 30%, az elsőfokú rokonokban a kockázat pedig 10–20%. A betegek mintegy 10%-a DR4DQ8 haplotípust hordozó és a DQA1*03DQB1*03:02 allél által kódolt DQ8 molekulát expresszál. Ebben az esetben az abszolút kockázat 1:2000 [4]. A közelmúltban megjelent közleményükben *Mubarak és mtsai* egy holland, 155 fő bevonásával készült vizsgálat eredményeiről számoltak be. Azt tapasztalták, hogy a coeliakiások 5,8%-a negatív volt a két klasszikus – HLA-DQ2.5, és HLA-DQ8 – HLA-típusra nézve. Ezen betegek mindegyike ugyanakkor HLA-DQ2.2- (HLA-DQA1*02:01-DQB1*02:02) pozitivitást mutatott, ezért a cikk szorgalmazza a DQ2.2 HLA-típus szűrésének bevezetését is a coeliakiás betegek diagnosztikájában [5].

Az átlagpopuláció kb. 40%-a szintén hordozza a fent említett HLA-típusokat anélkül, hogy valaha is megjelenne náluk a lisztérzékenység, tehát a betegség kialakulását nem HLA-asszociált, valószínűleg recesszíven öröklődő gének is befolyásolják. A coeliakia manifesztációjával bizonyos non-HLA molekulák genetikai polimorfizmusa

is összefüggést mutat. Fogékonysági régiót főként a 2q, 5q31-33, a 11q32, 15q, 19p13 kromoszómákon valószínűsítettek [6]. Két, a teljes génállományra kiterjedő vizsgálat (genome-wide association studies: GWAS) és egy génfeltérképező program (fine mapping project) összesen 57 olyan non-HLA single nukleotid poliformizmust (SNP) fedezett fel, amelyek összefüggést mutatnak a coeliakia kialakulásával [7].

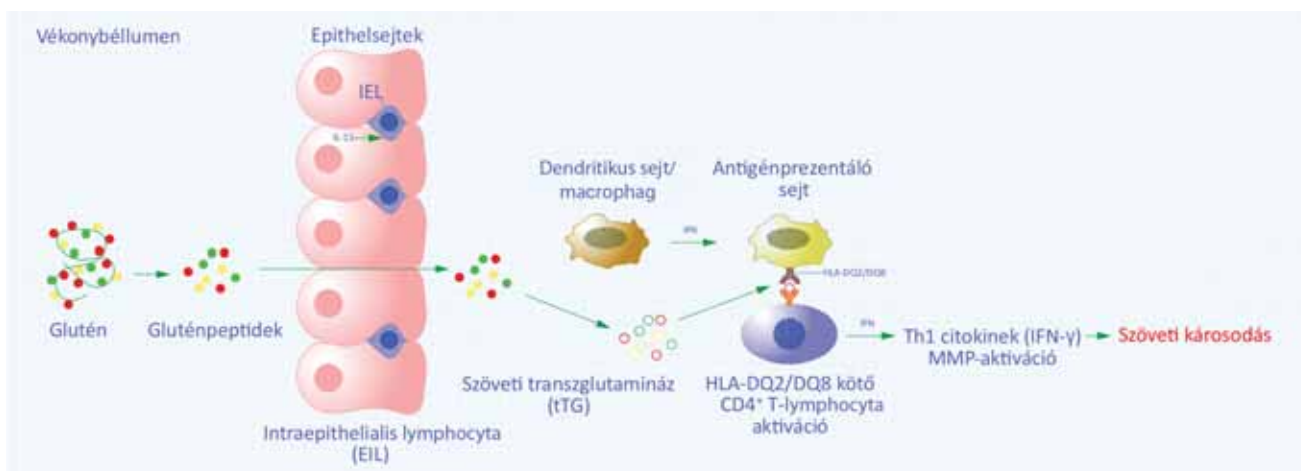
Romanos és mtsai 2675 coeliakiás beteg és 2815 egészséges kontrollegyen bevonásával készült vizsgálatukban kimutatták, hogy a HLA-tipizálás és az 57, coeliakiára jellemző SNP-meghatározás együttes alkalmazása a vizsgált egyének 11,1%-ánál segítette a potenciális coeliakia-kockázat előrejelzését, pontosította a diagnózist [8]. A módszer a rutin klinikai gyakorlat számára egyelőre nem hozzáférhető, de a vizsgálat közelebb vihet a lisztérzékenység genetikájának megértéséhez.

A genetikai háttér azonban a betegségnek csupán egy aspektusa, autoimmun kórképeknel nem hagyhatjuk figyelmen kívül a környezet betegségbefolyásoló hatását sem. Az már korábban bizonyítást nyert, hogy coeliakiában a glutén képes befolyásolni a vékonybél mucosa-epithelsejtjeinek differenciálódásáért felelős gének működését [9].

Az epigenetika – azaz a tulajdonságok olyan öröklődése, amelyek nem magában a DNS-szekvenciában kódoltak – hidat jelenthet a genotípus és a környezeti tényezők hatása között. Az epigenetikus tényezők összességét, azaz az epigenomot három különböző, de egymással kapcsolódó mechanizmus szabályozza. Ez a három a *kromatinszerkezet-moduláció-hisztonmodifikáció*, a *DNS-metiláció*, illetve a *nem kódoló RNS-ek*. Az epigenom mutációinak döntő szerepet tulajdonítanak komplex emberi betegségek kialakulásában, mint a rák vagy autoimmun kórképek.

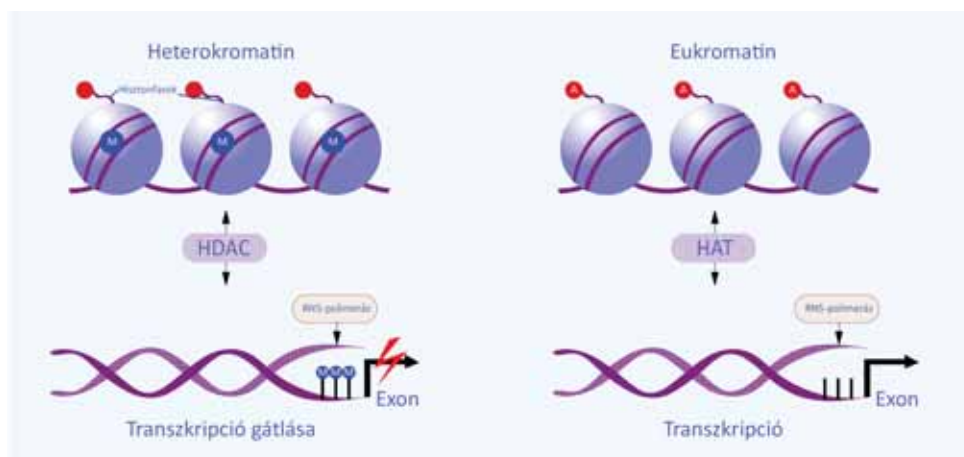
A kromatin a sejt DNS-állományának hiszton- és nem hisztonfehérjékkel kialakított komplexe, elemi egysége a nukleoszóma. Szerkezetét, kondenzáltsági fokát, ezen keresztül a DNS aktivitását, azaz hozzáférhetőségét a transzkripció mechanizmusok számára a hisztonok befolyásolják. A hisztonok és nem hisztonfehérjék 20–35 aminosavból álló, lizinben és argininben gazdag N-terminális doménjei, szintézisük során vagy már a nukleoszóma szerkezetébe beépülve többféle kovalens módosításon mehetnek keresztül (hiszton posztranszlációs módosítás), pl.: acetiláció, metiláció, foszforiláció, ubiquitináció. Ezek a módosítások jelzésként szolgálnak megfelelő DNS-kötő fehérjék, enzimek számára, ami a kromatin szerkezetének és biológiai funkciójának megváltozásával jár, és jelenthet transzkripció aktivitást vagy épp ellenkezőleg, az átírás gátlását, hisztonátcsoportosítást, vagy a kromatin kondenzációját. Több mint 100-féle hisztonmodifikációt fedeztek már fel, ám ezek közül csak néhánynak ismert a hatása [10].

Az összes hisztonmodifikáció közül a legtöbb kutatás a hisztonok N-terminális doménjén lévő lizinek acetilációját, illetve a folyamatban részt vevő enzimeket – HAT



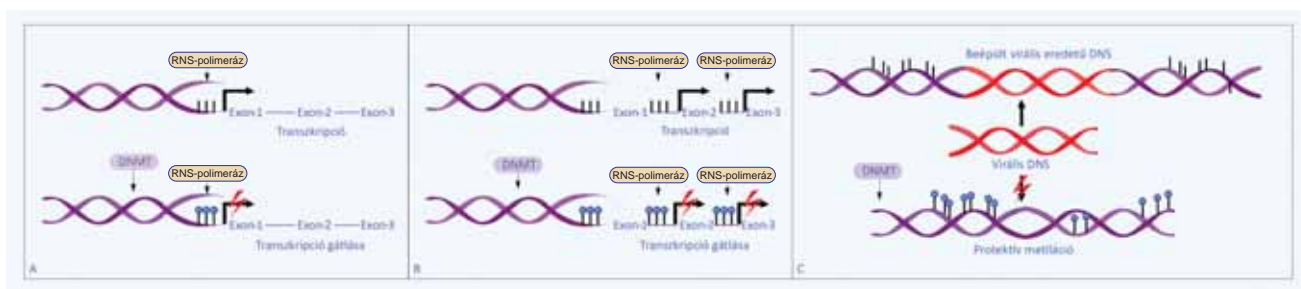
1. ábra A szövetkárosodás patomechanizmusa coeliakiában

A táplálékkal bejutott glutén toxikus hatásáért a prolaminban gazdag gliadin komponense a felelős, amely az epithelbarrieren keresztül a lamina propria-ba jutva a szöveti transzglutaminázhoz (tTG) kapcsolódik. Ez az enzim a gliadinpeptidek deamidálása révén olyan peptidepitopokat hoz létre, amelyekhez HLA-DQ2/DQ8 fehérje képes kapcsolódni. A HLA-kötött peptideket a CD4⁺ T-sejtek felismerik, ennek hatására aktiválódnak, ami gyulladásos citokinek termeléséhez (pl.: IL-15) vezet. A Th2 típusú sejtek által termelt citokinek (IL-4, IL-10) olyan B-sejtek aktiválásához és klonális expansziójához vezetnek, amelyek IgA típusú autoantitesteket állítanak elő a gliadin, tTG és ezek komplexei ellen. A stimulált memóriasejtek citokinek – különösen a TNF- α – révén aktiválják a macrophagokat és a fibroblastokat. Ezek a sejtek indukálják az extracelluláris mátrix lebontása által a boholyszerkezet károsodásához vezető proteázokat (mátrix metalloproteáz-1 és -3 [MMP-1, MMP-3]). Ezzel párhuzamosan a gliadinpeptidek a macrophagok és dendritikus sejtek inflammatorikus citokin termelésének aktiválásával, közvetlenül váltanak ki veleszületett immunválaszt, amelyek fokozzák a gluténindukált adaptív immunfolyamatokat [23]



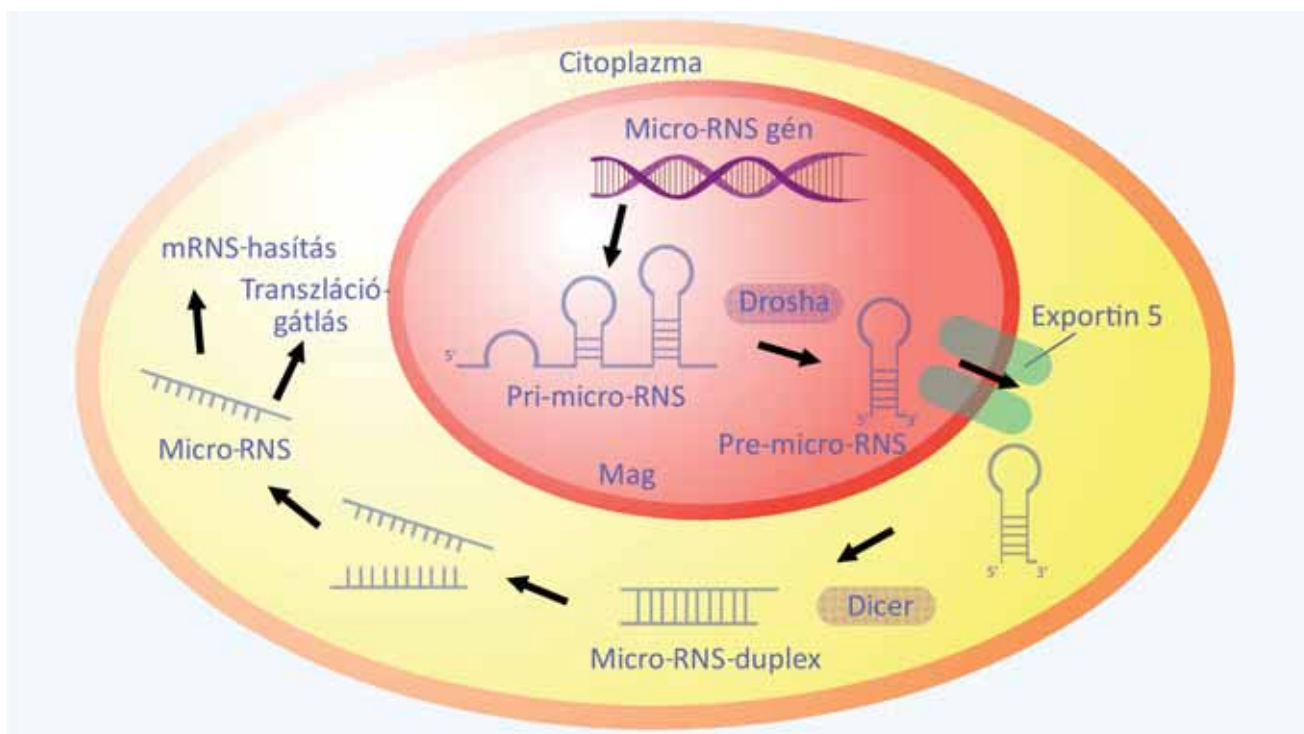
2. ábra Hisztonmodifikáció

A heterokromatin kialakulása során a HDAC-enzimek deacetylálják a hisztonok N-terminális farki régióját, ami a DNS-konfiguráció megváltozását eredményezi. Ez a folyamat a DNS-metilációval társulva megakadályozza az adott génszakasz transzkripcióját. Eukromatin állapotban a HAT-enzim acetylálja a hisztonok N-terminális farki régióját, ami DNS-metilációval társulva elősegíti az adott génszakasz átíródását [12]



3. ábra DNS-metiláció-mintázatok

(A) Alapállapotban a CpG-szigetek nem metiláltak, ez lehetővé teszi az adott gének transzkripcióját, azonban, ha gének promotor régiója metilálttá válik, a transzkripció gátlódik. (B) Metilált génen nem kezdődhet hamis transzkripció. (C) Az ismétlődő szekvenciák hipermetilált állapotban megvédi a kromoszóma integritását, azáltal, hogy megelőzik az endoparazitaszekvenciák reaktivációját, ami kromoszómastabilitáshoz vezetne [12]



4. ábra

Mikro-RNS-ek keletkezése

A mikro-RNS-ek átírását DNS nem kódoló szakaszairól az RNS-polimeráz II enzim végzi. Első lépésben pri-mikro-RNS-ek képződnek, amelyek pre-mikro-RNS-en keresztül a sejtmagból a citoplazmába jutva alakulnak át 21–26 nukleotidot tartalmazó, érett mikro-RNS-ekké. Kapcsolódnak a messenger-RNS-ek 3' UTR régiójához és így fejtik ki génexpressziót befolyásoló hatásukat

(hiszton-acetil-transzferáz) és HDAC (hiszton-deacetyláz) – vizsgálta. A két enzim egyensúlyának megbomlása és a HDAC fokozott működése a kromatin kondenzációjának és a transzkripció gátlásán keresztül tumorsuppresszor gének expressziójának csökkenéséhez, fokozott tumorigenezishez vezet (2. ábra). Ennek jelentőségét colorectalis carcinoma kialakulásában igazolták [11]. Az autoimmun kórképek közül célszintű coeliakia irányába végzett hisztonmodifikációs vizsgálatra nem találtunk példát az irodalomban.

A DNS-metiláció a DNS megkettőződését követő (posztreplicációs) módosulás, amely során metiltranszferáz enzimek a citozin pirimidinyűrű ötödik szénatomjához kovalens kötéssel egy metilcsoportot kapcsolnak a genom citozin-guanin-dinukleotidokban feldúsult szakaszában, az úgynevezett CpG-szigeteken. Ezen szakasz metilációs állapota az adott gének transzkripció aktivitását közvetlenül meghatározza, hipometiláció a gének aktív átíródását, hipermetiláció az átíródás gátlását eredményezi [12, 13] (3. ábra). A kóros metilációs mintázatnak szerepe van számos betegség, például a daganatos megbetegedések kialakulásában is. A vékonybél-adenocarcinoma kifejlődésének kockázata coeliakiás betegekben a relatív kockázat 60–80-szorosa. *Diosdado és mtsai* a sporadikus és coeliakiaasszociált vékonybél-adenocarcinoma genetikai és epigenetikai hátterét vizsgálták. Negyvennyolc (33 sporadikus, 15 coeliakiaasszociált) vékonybél-adenocarcinomás betegnél határozták

meg a kromozómaaberrációkat, a mikroszatellitainstabilitást, valamint a tumorsuppresszor APC-gén promoterének metiláltsági fokát. APC-gén-hipermetilációt a sporadikus adenocarcinomák 48%-ánál, a coeliakiaasszociáltak 73%-ánál találtak. A hipermetilált, illetve nem metilált APC-gént hordozó betegek túlélése között nem találtak szignifikáns különbséget [14].

Lisztérzékenységgel bizonyítottan és gyakran társuló 1-es típusú diabetes mellitusban a lymphocyták génjeinek egy részénél megnövekedett dimetilációt találtak a 3-as hisztonfehérje N-terminális régiójában. A dimetilált gének közé tartozik a lymphocytatúlélés és apoptózis szabályozásában döntő szerepet játszó sejtfelszíni receptorokat kódoló CTLA-4 (citotoxikus T-lymphocytantigén-4) gén is, amelynek „G”-alléja 1-es típusú diabetes mellitus kialakulására hajlamosít, míg „A”-alléjének coeliakiában, Hashimoto-thyreoiditisben és Addison-kórban ismert kóros szerepe [15, 16].

Az elmúlt években derült fény a mikro-RNS-ek szerepére számos autoimmun kórkép patomechanizmusában. A 21–26 nukleotidból álló mikro-RNS-ek feladata a messenger RNS (mRNS) 3' végéhez kötődve a génexpresszió, a transzkripció és így a transzláció szabályozása, és az mRNS lebontásának indukciója (4. ábra).

2010-ben *McKenna és mtsai* egérmodellen vizsgálva igazolták a mikro-RNS-ek szerepét a vékonybél epitheliomsejtjeinek differenciálódásában [17]. *Wu és mtsai* pedig microarray vizsgálatokkal kimutatták, hogy felnőtt

IBD-s (Crohn, colitis ulcerosa) betegek gyulladt terminális ileumában 4 mikro-RNS (mikro-RNS-22, -26, -31 és -215) expressziója emelkedett [18].

Mindeddig csupán két publikáció jelent meg, amely a coeliakiás betegekben vizsgálta a mikro-RNS-expressziót.

Capuano és mtsai 336, különböző mikro-RNS megjelenési mintázatát vizsgálták aktív coeliakiás, diétázó coeliakiás és egészséges kontrollgyermek vékonybél-nyálkahártyájában. A vizsgált mikro-RNS-ek expressziójának 20%-a különbözött coeliakiás és kontrollszemélyekben, függetlenül a betegség aktivitásától. A legnagyobb eltérést a mikro-RNS-449a mutatta, amely coeliakiás gyermekekben felülexpresszált volt. A mikro-RNS-449a lehetséges target génjei után végzett bioinformatikai kutatás hozzávetőleg száz proteint eredményezett, amelyek közül több a NOTCH-jelátviteli útvonal eleme (NOTCH1, Krueppel-like factor 4 [KLF4], delta-like 1 [DLL1], lymphoid enhancer-binding factor 1 [LEF1], numb homolog-like [NUMBL] proteinek). Minthogy állatmodellekben ez a jelátviteli útvonal igazoltan meghatározó szerepet játszik a bélsejtek sorsának irányításában, feltételezik, hogy a jelátviteli útvonal szerkezetének megváltozása coeliakiában vezet a vékonybél-epithelsejtek emelkedett proliferációjához és csökkent differenciálódásához [19].

Vaira és mtsai tanulmányukban a duodenum-nyálkahártya mikro-RNS-expresszióját felnőtt, klasszikus tüneteket mutató vagy vashiányos anaemiás kezelt coeliakiás betegekben, gluténmentes diétát tartó coeliakiásokban (függetlenül a duodenummucosa állapotától), illetve kontrollszemélyekben vizsgálták. A vizsgált mikro-RNS-ek közül (miR-31-5p, miR-192-3p, miR-194-5p, miR-551a, miR-551b-5p, miR-638, miR-1290) a mikro-RNS-192/194 csoport szabályozottságának mértéke szignifikánsan csökkent a klasszikus tüneteket mutató vagy vashiányos anaemiás betegeknél, míg gluténmentes diétát követő betegeknél, intakt duodenumnyálkahártya mellett, expressziójuk helyreáll. Emellett a mikro-RNS-551 reexpresszióját is megfigyelték a diétázó, normotrophiás lisztérzékenyekben. Mindezek alapján feltételezik, hogy a mikro-RNS-192-3p és a mikro-RNS-551 potenciális biomarkerei lehetnek coeliakiás betegekben a gluténmentes diéta hatására létrejövő nyálkahártya-javulásnak [20].

Összegezve: A coeliakia genetikai és epigenetikai háttere nagyrészt még felfedezésre vár, az új ismeretek hozzásegíthetnek minket a betegség patomechanizmusának jobb megértéséhez, új diagnosztikus és prognosztikus markerek bevezetéséhez, továbbá felmerül a lehetősége, hogy ezek a kutatások új terápiás módszerek alapját képezhetik.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat Veres Gábor Bolyai-ösztöndíja és az OTKA-K 105530 támogatásával készült.

Irodalom

- [1] *Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., et al.*: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, *54*(1), 136–160.
- [2] *Kocsis, D., Miheller, P., Lőrinczy, K., et al.*: Coeliac disease in a 15-year period of observation (1997 and 2011) in a Hungarian referral centre. *Eur. J. Intern. Med.*, 2013, *24*(5), 461–467.
- [3] *Sollid, L. M., Markussen, G., Ek, J., et al.*: Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J. Exp. Med.*, 1989, *169*(1), 345–350.
- [4] *Parnell, N. D., Ciclitira, P. J.*: Review article: coeliac disease and its management. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1999, *13*(1), 1–13.
- [5] *Mubarak, A., Spierings, E., Wolters, V., et al.*: Human leukocyte antigen DQ2.2 and celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2013, *56*(4), 428–430.
- [6] *Wolters, V. M., Wijmenga, C.*: Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, *103*(1), 190–195.
- [7] *Trynka, G., Hunt, K. A., Bockett, N. A., et al.*: Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat. Genet.*, 2011, *43*(12), 1193–1201.
- [8] *Romanos, J., Rosén, A., Kumar, V., et al.*: Improving coeliac disease risk prediction by testing non-HLA variants additional to HLA variants. *Gut*, 2013. Jun 7. doi:10.1136/gutjnl-2012-304110 [Epub ahead of print]
- [9] *Juuti-Uusitalo, K., Mäki, M., Kainulainen, H., et al.*: Gluten affects epithelial differentiation-associated genes in small intestinal mucosa of coeliac patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, *150*(2), 294–305.
- [10] *Urbán, S. V., Benevolenskaya, E., Kiss, J., et al.*: Beyond genetics – the emerging role of epigenetics and its clinical aspects. [A genetikán is túl – Az epigenetika előretörése és orvosi vonatkozásai.] *Orv. Hetil.*, 2012, *153*(6), 214–221. [Hungarian]
- [11] *Jia, Y., Guo, M.*: Epigenetic changes in colorectal cancer. *Chin. J. Cancer*, 2013, *32*(1), 21–30.
- [12] *Leisster, K., Galamb, O., Sipos, F., et al.*: Age-related microscopic and molecular changes of the human colon, and their role in the development of colorectal cancer in elderly people. [Az öregedés mikroszkopos és molekuláris jelei a vastagbélben, valamint ezek lehetséges szerepe az időskori vastagbélrák kialakulásában.] *Orv. Hetil.*, 2010, *151*(22), 885–892. [Hungarian]
- [13] *Spisák, S., Kalmár, A., Galamb, O., et al.*: Identification of methylation related genes from laser capture microdissected colon samples during investigation of adenoma–carcinoma sequence. [Metilációs szabályozás alatt álló gének azonosítása lézerezelt kimetszett vastagbél-daganat-sejtekből az adenoma–carcinoma sorrend vizsgálata során.] *Orv. Hetil.*, 2010, *151*(20), 805–814. [Hungarian]
- [14] *Diosdado, B., Buffart, T. E., Watkins, R., et al.*: High-resolution array comparative genomic hybridization in sporadic and celiac disease-related small bowel adenocarcinomas. *Clin. Cancer Res.*, 2010, *16*(5), 1391–1401.
- [15] *Quintero-Ronderos, P., Montoya-Ortiz, G.*: Epigenetics and autoimmune diseases. *Autoimmune Dis.*, 2012, *2012*, 593720.
- [16] *Djilali-Saiah, I., Schmitz, J., Harfouch-Hammoud, E., et al.*: CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to coeliac disease. *Gut*, 1998, *43*(2), 187–189.
- [17] *McKenna, L. B., Schug, J., Vourekas, A., et al.*: MicroRNAs control intestinal epithelial differentiation, architecture, and barrier function. *Gastroenterology*, 2010, *139*(5), 1654–1664.
- [18] *Wu, F., Zhang, S., Dassopoulos, T., et al.*: Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2010, *16*(10), 1729–1738.

- [19] Capuano, M., Iaffaldano, L., Tinto, N., et al.: MicroRNA-449a overexpression, reduced NOTCH1 signals and scarce goblet cells characterize the small intestine of celiac patients. PLoS One, 2011, 6(12), e29094.
- [20] Vaira, V., Roncoroni, L., Barisani, D., et al.: microRNA profiles in celiac patients distinguish different clinical phenotypes and are modulated by gliadin peptides in primary duodenal fibroblasts. Clin. Sci. (Lond.), 2014, 126(6), 417–423. (Epub 24 September 2013)
- [21] Vereckei, E., Poór, G., Kiss, E.: Genetic and immunological processes in the pathomechanism of gluten-sensitive enteropathy and associated metabolic bone disorders. [Genetikai és immunológiai tényezők a gluténszenzitív enteropathia és az asszociált csontmetabolikus eltérések patogenezisében.] Orv. Hetil., 2010, 151(10), 372–377. [Hungarian]
- [22] Aszalós, Z.: Neurological and psychiatric aspects of some gastrointestinal diseases. [Néhány gastrointestinalis kórkép neurológiai és pszichiátriai vonatkozása.] Orv. Hetil., 2008, 149(44), 2079–2086. [Hungarian]
- [23] Kagnoff, M. F.: Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. J. Clin. Invest., 2007, 117(1), 41–49.

(Juhász Márk dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: juhaszmarkdr@gmail.com)

Az Orvosi Rehabilitáció és Fizikális Medicina Magyarországi Társasága 2014-ben is megrendezi a **Fiatalok Fórumát**.

Helyszín: **Tiszafüred-Örvény – Hableány Étterem és Rendezvény Központ**
Cím: Tiszafüred-Örvény, Hunyadi J. u. 2.

Időpont: **2014. május 23.**

Az eseményre **várjuk 35 év alatti, a rehabilitációt érintő bármely szakterületen dolgozó fiatalok előadásait. A legjobb előadásokat 3 tagú zsűri javaslata alapján jutalmazzuk.**

Jelentkezési határidő: 2014. április 18.

Az előadások maximum 8 percesek lehetnek.
Az előadáshoz számítógépes kivetítőt lehet igénybe venni.

Az előadás címét, az előadó nevét, az életkorát, a munkahelye nevét, a postai és az elektromos levelezési címét és az előadás absztraktját tartalmazó jelentkezést kérjük elküldeni
a következő e-mail címekre: i.ven@rehabint.hu és fifo@rehab.hu

Érdeklődni az alábbi elérhetőségeken lehet:

Dr. Vén Ildikó OORI – 1528 Budapest, Szanatórium u.19.
Telefon: 06-1-391-1900, 06-20-327-7426

A részvétel ingyenes, hallgatóként előzetes regisztráció nem szükséges.

Ebédet a szervezők mindenkinek biztosítanak.
Helyi szervező: Dr. Beranek László – Sanitas Corporis Kft.
Telefon: 06-30-279-2093 – Fax: 06-59-511324 – e-mail: beranek@freemail.hu