

Szlak JAK2 odgrywa dużą rolę w chorobie zapalnej jelit

9 lipca 2020 21:17



Choroba zapalna jelit (IBD) jest poważnym schorzeniem autoimmunologicznym, obejmującym niemal cały układ pokarmowy, gdzie układ immunologiczny reaguje nieprawidłowo na normalną aktywność jelit i ich mikrobiomu, co powoduje destrukcję tkanki i jej nieprawidłowe działanie. Dwie główne formy tego schorzenia to choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Podatność na rozwój IBD ma charakter bez wątpienia genetyczny, związany ze złożonym trybem dziedziczenia, jak wskazują na to studia nad bliźniakami i zamkniętymi społecznościami¹. Jak złożony jest to problem, wskazuje fakt iż we wcześniejszych pracach udało się wyodrębnić 240 regionów genetycznych powiązanych z IBD, więcej niż przy jakimkolwiek innym schorzeniu².

Zespół badawczy z Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) postanowił wyodrębnić wariację genetyczną odpowiedzialną za rozwój tej choroby, bowiem szlak z nią powiązany, jest widoczny także i w innych chorobach autoimmunologicznych, co czyni z niego dobry cel terapii³. Naukowcy postanowili scharakteryzować polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP tzw. snip) rs1887428 położonego w obszarze promotora genu JAK2. Białko kodowane przez ten gen jest odpowiedzialne za zarządzanie produkcją komórek systemu krwionośnego. Mutacje w JAK2 z kolei powiązane są z wieloma postaciami nowotworów tego systemu.

Wiele leków stosowanych w terapii chorób autoimmunologicznych i guzów nowotworowych celuje w szlak JAK. Jednak potrzebne są markery biologiczne i genetyczne, by móc określić, jak pacjent będzie na nie odpowiadał.

Badanie zidentyfikowało białko będące czynnikiem transkrypcyjnym, które reguluje ekspresję genu, powiązaną z tym właśnie SNP. Dwa czynniki transkrypcyjne - RBPJ and CUX1 - mogą rozpoznać sekwencję DNA zmienioną przez rs1887428 SNP. Dodatkowo naukowcy odkryli, że sam SNP ma bardzo niewielki wpływ na ekspresję JAK2, ale efekt jest wzmacniany dodatkowo przez kinazy w szlaku JAK2. Jak twierdzą badacze, praca pomoże określić czy leki nakierowane na szlak JAK2 dadzą pozytywny efekt dla pacjentów cierpiących z powodu IBD, którzy przenoszą mutacje zwiększające aktywność szlaku JAK2, choć zapewne konieczne będzie potwierdzenie dalszymi badaniami, w tym klinicznymi.

1. Levine AP, Pontikos N, Schiff ER, Jostins L, Speed D; NIDDK Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Lovat LB, Barrett JC, Grasberger H, Plagnol V, Segal AW. Genetic Complexity of Crohn's Disease in Two Large Ashkenazi Jewish Families. *Gastroenterology*. 2016 Oct;151(4):698-709.
2. de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, Lamb CA, Luo Y, Kennedy NA, Jostins L, Rice DL, Gutierrez-Achury J, Ji SG, Heap G, Nimmo ER, Edwards C, Henderson P, Mowat C, Sanderson J, Satsangi J, Simmons A, Wilson DC, Tremelling M, Hart A, Mathew CG, Newman WG, Parkes M, Lees CW, Uhlig H, Hawkey C, Prescott NJ, Ahmad T, Mansfield JC, Anderson CA, Barrett JC. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet*.

2017 Feb;49(2):256-261.

3. Cardinale CJ, March ME, Lin X, Liu Y, Spruce LA, Bradfield JP, Wei Z, Seeholzer SH, Grant SFA Hakonarson H Regulation of Janus Kinase 2 by an Inflammatory Bowel Disease Causal Non-coding Single Nucleotide Polymorphism. J Crohns Colitis. 2020 Apr 9. pii: jjz213.

URL artykułu: <https://www.medexpress.pl/nauka-medycyna/szlak-jak2-odgrywa-duza-role-w-chorobie-zapalnej-jelit-78292/>