

Влияние генетического полиморфизма генов врождённого иммунитета на развитие состояний иммунной патологии

Мария Аркадьевна Казумян^{1,2*}, Елена Дмитриевна Теплякова^{2,3,4},
Александр Васильевич Василенок^{1,5}

¹Медицинский колледж, г. Москва, Россия;

²Ростовский государственный медицинский университет,
г. Ростов-на-Дону, Россия;

³Детская городская поликлиника №4, г. Ростов-на-Дону, Россия;

⁴Управление здравоохранения, г. Ростов-на-Дону, Россия;

⁵Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

Реферат

Представлен обзор литературы, посвящённый гену NOD2/CARD15. Генетическая изменчивость влияет на восприимчивость и развитие некоторых заболеваний человека, например таких, как аутоиммунные болезни и инфекции, воздействуя на многочисленные клеточные процессы и тем самым модулируя реакцию на средовые и внутренние факторы. Ген NOD2/CARD15 играет большую роль в развитии и течении различных заболеваний, таких как болезнь Крона, синдром Блау, а также повышает риск развития тяжёлых осложнений реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации стволовых клеток. NOD (от англ. nucleotide oligomerization domain) — домен олигомеризации нуклеотидов. NOD-подобные рецепторы играют важную регуляторную роль в ответе на действие возбудителей инфекции и при активации адаптивного иммунного ответа. Известно, что в основе механизма действия NOD-подобных рецепторов лежит ответ на патоген ассоциированных молекулярных паттернов в основном бактериального происхождения, что приводит к образованию и активации инфламмосомы. Недавно был установлен другой механизм активации NOD-подобных рецепторов, который обеспечивает врождённое распознавание вирусов. В обзоре представлены Toll-подобные рецепторы, служащие частью врождённой иммунной системы. Врождённый иммунитет — наследственно закреплённая система защиты организма от патогенных и непатогенных микроорганизмов. Механизмы врождённого иммунитета развиваются очень быстро. У новорождённых иммунная система в основном зависит от компонентов врождённой или антиген-независимой иммунной системы, включая фагоциты, естественные клетки-киллеры, антиген-презентирующие клетки, гуморальные медиаторы воспаления и систему комплемента.

Ключевые слова: NOD2/CARD15, иммунная система, генетические особенности, болезнь Крона.

Для цитирования: Казумян М.А., Теплякова Е.Д., Василенок А.В. Влияние генетического полиморфизма генов врождённого иммунитета на развитие состояний иммунной патологии. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (6): 944–949. DOI: 10.17816/KMJ2019-944.

The effect of genetic polymorphism of innate immunity genes on the development of immune pathology

M.A. Kazumian^{1,2}, E.D. Teplyakova^{2,3,4}, A.V. Vasilenok^{1,5}

¹Medical College, Moscow, Russia;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

³Children's City Polyclinic No. 4, Rostov-on-Don, Russia;

⁴Department of Health, Rostov-on-Don, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The article presents the literature review devoted to NOD2/CARD15 gene. Genetic variability affects the susceptibility and development of certain human diseases such as autoimmune diseases and infections, affecting numerous cellular processes, and thus modulating the response to environmental and internal factors. The NOD2/CARD15 gene plays a major role in the development and course of various diseases such as Crohn's disease, Blau syndrome, as well as the risk of developing severe complications of the “graft versus host” reaction after allogeneic stem cell transplantation. NOD (Nucleotide Oligomerization Domain) is the domain of nucleotide oligomerization. NOD-like receptors play an important regulatory role in the response on infectious agents and at activation of the adaptive immune response. It is known that the mechanism of action of NOD-like receptors is based on the response to the pathogen of associated molecular patterns mainly of bacterial origin, which leads to the formation and activation of inflammasome. Recently, another NOD-like receptor activation mechanism has been revealed that provides innate virus recognition. The review presents Toll-like receptors, which are part of the innate immune system. Innate immunity is an inherited system of protection of the body against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. The mechanisms of innate immunity develop very quickly. In newborns, the immune system is mainly dependent on components of the innate or antigen-independent immune system including phagocytes, natural killer cells, antigen-presenting cells, humoral inflammatory mediators and complement system.

Keywords: NOD2/CARD15, immune system, genetic features, Crohn's disease.

For citation: Kazumian M.A., Teplyakova E.D., Vasilenok A.V. The effect of genetic polymorphism of innate immunity genes on the development of immune pathology. *Kazan medical journal*. 100 (6): 944–949. DOI: 10.17816/KMJ2019-944.

Иммунные реакции состоят из сложной системы клеточных и гуморальных компонентов, которые распознают антигены, устраняют их, тем самым реализуя решающую функцию нейтрализации вторгающихся патогенных микроорганизмов. Эти защитные механизмы необходимы для выживания и сохранения всех многоклеточных организмов.

Адаптация иммунных реакций организма человека к инфекционным агентам, с которыми произошёл контакт, позволяет иммунной системе реагировать с повышенной эффективностью при повторной инфекции, что даёт хорошее эволюционное преимущество макроорганизму. Эту функцию обеспечивают специфические иммунные реакции, такие как синтез антител или генерация клонов Т-клеток, специфичных для конкретного патогена. Эти ответы также известны как адаптивный иммунитет, поскольку они представляют собой адаптацию к инфекции.

В основе функционирования системы адаптивного иммунитета лежит механизм перестройки генов иммуноглобулинов с помощью генетической рекомбинации с образованием высокоспецифичных антител и рецепторов Т-лимфоцитов, способных распознавать чужеродный антиген. Адаптивный иммунитет часто даёт пожизненную защиту от повторного заражения одним и тем же патогеном посредством быстрого клонирования Т- и/или В-клеток памяти, вызывающих быстрый и эффективный ответ [1].

Важно отметить, что специфические иммунные ответы во время первичной инфекции

требуют от нескольких дней до 2 нед для разработки эффективного противомикробного эффекта. Защита макроорганизма в первые дни заражения обеспечивается врождённым иммунитетом. Врождённый иммунитет — первая и наиболее древняя линия защиты организма от патогенов. В отличие от Т- и В-клеток, клетки врождённой иммунной системы, такие как гранулоциты, макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры, могут быть немедленно мобилизованы для эффективной борьбы и уничтожения широкого спектра патогенов, но считают, что они неспецифичны и не обладают иммунологической памятью [2].

Механизмы врождённого иммунитета развиваются в течение нескольких минут или часов после проникновения патогенов, а действие продолжается весь необходимый период борьбы с инфекцией. Осуществляется данный механизм, в том числе, за счёт наличия специфических патоген-ассоциированных рецепторов (PRR — от англ. pattern recognition receptors), ответственных за полуспецифическую активацию клеток врождённой иммунной системы за счёт специфического распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP — от англ. pathogen-associated molecular patterns) микроорганизмов [3]. Система врождённого иммунитета человека активируется в тот момент, когда PRR распознают либо PAMP микроорганизмов, либо молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением [4].

Изменчивость врождённого иммунитета при развитии некоторых заболеваний. Основ-

ные известные PRR включают следующие семейства:

1) Toll-подобные рецепторы (TLR — от англ. Toll-like receptors), локализованные преимущественно в эндосомах клеток иммунной системы (в макрофагах и дендритных клетках); они наиболее изучены и распознают вирусные структуры;

2) RIG-I-подобные рецепторы — внутриклеточные рецепторы, которые узнают внутриклеточную двухцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК) [5];

3) рецепторы лектина С-типа;

4) семейство сенсоров цитозольной двухцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которое состоит из рецептора DAI, STING [6];

5) цитоплазматические NOD-подобные рецепторы (NLR), играющие важную регуляторную роль в ответе на действие возбудителей инфекции и при активации адаптивного иммунного ответа [7].

Механизмы, которые обеспечивают передачу сигналов с данных рецепторов в клеточное ядро с целью активации семейства генов для формирования клеточной и гуморальной защиты от вирусных и бактериальных инфекций, в настоящее время во многом расшифрованы. Эти рецепторы распознают общие для многих типов микроорганизмов структуры — липополисахариды, пептидогликаны, флагеллин.

Белки NOD-подобных рецепторов состоят из трёх доменов: С-концевого богатого лейцином домена, центрального NB-домена и N-концевого эффекторного домена [8]. Известно, что в основе механизма действия NLR лежит ответ на РАМР в основном бактериального происхождения, что приводит к образованию и активации инфламмосом. Инфламмосомы — цитоплазматические белковые комплексы, которые состоят из NLR-белка, белка-адаптера и прокаспазы 1. Они активируют каспазу 1, а также ядерный фактор-κВ. Затем активированная каспаза 1 осуществляет перестройку проформ цитокинов в их биоактивные формы — интерлейкины-1β, -18 и -33 [9, 10].

При этом установлено, что рецепторы NOD1 и NOD2 распознают мурамилпептиды — вещества, образующиеся после ферментативного гидролиза пептидогликана, входящего в состав клеточной стенки всех бактерий. NOD2 распознаёт мурамилдипептиды (мурамилдипептид и гликозилированный мурамилдипептид) с концевым D-изоглутамином или D-глутаминовой кислотой, являющиеся результатом гидролиза пептидогликана как грамположитель-

ных, так и грамотрицательных бактерий. Кроме того, NOD2 имеет сродство к мурамилпептидам с концевым L-лизином, которые есть только у грамположительных бактерий [11]. Таким образом, NOD1 и NOD2 играют решающую роль в обеспечении тканевого гомеостаза и защите организма-хозяина от бактериальных патогенов.

Недавно был установлен другой механизм активации NLR, который обеспечивает врождённое распознавание вирусов [12]. Данный механизм реализуется через взаимодействие рецептора с митохондриальным мультимерным противовирусным сигнальным белком MAVS, который участвует в регуляции синтеза интерферонов и провоспалительных цитокинов [13]. Доказано, что NOD2 способствует активации MAVS [14].

Другой механизм участия NOD2 в защите от вирусов заключается в том, что этот рецептор взаимодействует с РНК-связывающим белком 2'-5'-олигоденилатсинтазой 2-го типа в комплексе с двухцепочечной РНК, что приводит к образованию олигомеров 2'-5'-аденозина и активации РНКазы L, которая и участвует в деградации как вирусной, так и клеточной РНК в инфицированной клетке [15]. При этом продукты расщепления РНКазы L действуют как агонисты RIG-I-подобных рецепторов, что приводит к усилению противовирусного ответа [16].

С другой стороны, существующие данные свидетельствуют о том, что генетическая изменчивость влияет на восприимчивость и развитие некоторых заболеваний человека, например таких, как аутоиммунные болезни и инфекции, воздействуя на многочисленные клеточные процессы и тем самым модулируя реакцию на средовые и внутренние факторы [7].

Общеизвестно, что предрасположенность к различным заболеваниям инфекционного генеза представляет собой сложный генетический признак [17]. Как будет отвечать макроорганизм на воздействие того или иного инфекционного агента — зависит, в том числе, от уровня экспрессии и функциональной активности рецепторов PRR. В литературе описаны механизмы развития некоторых заболеваний, их осложнений и течения в зависимости от экспрессии и полиморфизма рецепторов NOD2.

Известно, что все аллергены, в том числе и инфекционные, активируют рецепторы врождённого иммунитета [18], а изменения в этих рецепторах могут привести к развитию осложнений основного заболевания. Поскольку NOD2-опосредованное распознавание

мурамилдипептида, в том числе и бактерии *S. aureus*, способно запустить процесс воспаления по механизму врождённого иммунитета [19, 20], доказано, что при таких заболеваниях, как атопический дерматит и бронхиальная астма, изменения в данных рецепторах способствуют нарушению антибактериального врождённого иммунитета [21–23].

При этом было показано, что у больных при атопическом дерматите [24] и бронхиальной астме [25] определяют снижение уровня NOD2-опосредованного врождённого иммунитета — аллергических воспалительных базофилов и эозинофилов. Следовательно, функция бактериальных PRR-гранулоцитов (эозинофилов и базофилов) при аллергии, по-видимому, изменена, и это изменение становится связующим звеном между нарушением врождённого иммунитета и развитием аллергического воспаления при аллергических заболеваниях.

Доказано, что молекула NOD2 участвует в качестве эффектора в патогенезе такого сложного воспалительного заболевания кишечника, как болезнь Крона. Приблизительно 40 изменений в гене NOD2 связано с повышенным риском развития болезни Крона. А именно изменения гена NOD2 связаны с формой болезни Крона, при которой поражена подвздошная кишка. Наиболее распространённое изменение, 3020insC или 1007fs, ведёт к синтезу белка NOD2, который незначительно короче нормального [26].

В других исследованиях было показано, что мутация в гене NOD-2 приводит к изменению одной аминокислоты в белке NOD2. В проведённых исследованиях предполагали, что изменения в гене NOD2 препятствуют распознаванию белком бактерии, позволяя микроорганизмам беспрепятственно расти и повреждать клетки, которые выстилают кишечник. При этом патологический иммунный ответ может содействовать хроническому воспалению, обусловленному этими бактериями и пищеварительными проблемами, характерными для болезни Крона [27].

Ещё одно заболевание, связанное с мутацией гена NOD2, — синдром Блау. Это воспалительное заболевание, которое в первую очередь поражает кожу, суставы и глаза. Обнаружено, что минимум 17 мутаций в гене NOD2 вызывают синдром Блау. Эти мутации изменяют одиночные аминокислоты в белке NOD2, что может обуславливать развитие патологических воспалительных реакций, отёка и раздражения [28]. Мутации гена NOD2 также могут привести к раннему саркоидозу — похожему состоянию,

которое исследователи считают ненаследуемой версией синдрома Блау [29].

В ряде исследований были рассмотрены полиморфизмы гена NOD2 как возможный фактор риска состояния, называемого реакцией «трансплантат против хозяина». Многие исследования показали, что изменения гена NOD2 влияют на риск развития тяжёлых осложнений реакции после аллогенной трансплантации стволовых клеток. Наличие вариаций гена NOD2 как у донора стволовых клеток, так и у реципиента связано с наибольшим риском серьёзной реакции [30]. Однако в другом исследовании не найдено взаимосвязи между вариациями гена NOD2 и риском развития осложнений реакции «трансплантат против хозяина» [31].

Kurzawski и соавт. (2004) впервые выявили связь полиморфизмов NOD2 с колоректальным раком [32]. Последующие исследования дали противоречивые результаты в отношении связи полиморфизмов NOD2 с риском развития раковых опухолей разного типа: рака желудка, эндометрия, молочной железы, яичников, гортани [33]. Метаанализ, проведённый Liu и соавт. (2014), показал, что полиморфизмы NOD2 могут быть связаны с повышенным риском развития рака, особенно рака желудочно-кишечного тракта [34]. Полиморфизмы NOD2 коррелируют с диспластическими изменениями слизистой оболочки желудка в присутствии инфекционного агента *Helicobacter pylori* [35]. Для носителей этой инфекции характерно более частое раннее начало заболевания раком молочной железы и лёгких [36].

Этот же белок регулирует иммунный ответ организма на цитомегаловирус, инициируя каскад химических реакций, сдерживающий размножение вируса. Это первое доказательство того, что белок, специализирующийся на выявлении бактерий, может также включаться при обнаружении ДНК-вирусов, которые обладают свойством вызывать хронические инфекции [19].

Заболевания, связанные с дефектом единственного гена, встречаются в популяции довольно редко, поэтому многие эпидемиологические исследования сейчас сфокусированы на многообразии факторов, участвующих в развитии полиэтиологических заболеваний [7], ответственных за большинство случаев болезней и смерти у людей. В настоящее время внедряют такие эффективные инструменты исследования, как анализ профиля высокой экспрессии и полногеномные исследования ассоциаций, для изучения различных полиморфизмов и их взаимодействия, приводящего к развитию заболевания [37].

Несмотря на достигнутые успехи мирового научного сообщества в области изучения генома человека и разработке высокоразрешающих методов анализа ДНК, по-прежнему известно относительно небольшое количество генов, которые в совокупности только частично объясняют отдельные звенья патогенеза различных, в том числе острых инфекций.

Выраженные популяционные, этнические и, главное, индивидуальные особенности геномов обусловлены мутациями, приводящими к генетическому полиморфизму. Полиморфизм гена NOD2 может предоставить новые возможности для изменения иммунного ответа организма на инфекции, в том числе у детей. Проведение исследований по определению ассоциации полиморфных аллелей гена NOD2/CARD15 с инфекционными заболеваниями, в том числе вирусными, может быть полезным для предупреждения развития вероятных осложнений инфекционных болезней и определения направления развития терапевтической тактики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roitt I., Delves P., Martin S.M., Burton D.R. *Roitt's essential immunology*. 11th ed. Wiley. John and Sons. Inc. 2006; 1126 p.
2. Levy O., Netea M.G. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines. *Pediatr. Res.* 2014; 75 (1–2): 184–188. DOI: 10.1038/pr.2013.214.
3. Fearon D.T. Seeking wisdom in innate immunity. *Nature*. 1997; 388: 323–324. DOI: 10.1038/40967.
4. Ahmad I., Simanyi E., Guroji P. et al. Toll-like receptor-4 deficiency enhances repair of UVR-induced cutaneous DNA damage by nucleotide excision repair mechanism. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134: 1710–1717. DOI: 10.1038/jid.2013.530.
5. Kawai T., Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nat. Immunol.* 2006; 7: 131–137. DOI: 10.1038/ni1303.
6. Yanai H., Ban T., Wang Z. et al. HMGB proteins function as universal sentinels for nucleic-acid-mediated innate immune responses. *Nature*. 2009; 462 (7269): 99–103. DOI: 10.1038/nature08512.
7. Ting J.P., Duncan J.A., Lei Y. How the noninflammatory NLRs function in the innate immune system. *Science*. 2010; 327: 286–290. DOI: 10.1126/science.1184004.
8. Ting J.P., Lovering R.C., Alnemri E.S. et al. The NLR gene family: A standard nomenclature. *Immunity*. 2008; 28 (3): 285–287. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.02.005.
9. Kawai T., Akir S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Intern. Immunol.* 2009; 21 (4): 317–337. DOI: 10.1093/intimm/dxp017.
10. Сокольник В.П. Внутриклеточные PRR и их роль в патогенезе некоторых заболеваний. *Мед. ж.* 2014; (4): 21–25. [Sokol'nik V.P. Intracellular PRRs and their role in the pathogenesis of several diseases. *Meditinskij zhurnal*. 2014; (4): 21–25.]
11. Дагиль Ю.А., Арбатский Н.П., Алхазова Б.И. и др. Структурные особенности селективных и неселективных агонистов NOD-рецепторов. *Мед. иммунол.* 2017; 19 (6): 705–714. [Dagil' Yu.A., Arbatskiy N.P., Alkhazova B.I. et al. Structural features of selective and non-selective NOD receptor agonists. *Meditinskaya immunologiya*. 2017; 19 (6): 705–714.] DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-705-714.
12. Друцкая М.С., Белоусов П.В., Недоспасов С.А. Врожденное распознавание вирусов. *Молекулярн. биол.* 2011; 45 (1): 7–19. [Drutskaya M.S., Belousov P.V., Nedospasov S.A. Innate mechanisms of viral recognition. *Molekulyarnaya biologiya*. 2011; 45 (1): 7–19.] DOI: 10.1134/S0026893311010043.
13. Seth R.B., Sun L., Ea C.K., Chen Z.J. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3. *Cell*. 2005; 122: 669–682. DOI: 10.1016/j.cell.2005.08.012.
14. Sabbah A., Chang T.H., Harnack R. et al. Activation of innate immune antiviral responses by Nod2. *Nat. Immunol.* 2009; 10: 1073–1080. DOI: 10.1038/ni.1782.
15. Dugan J.W., Albor A., David L. et al. Nucleotide oligomerization domain 2 interacts with 2'-5'- oligoadenylate synthetase type 2 and enhances RNase-L function in THP-1 cells. *Mol. Immunol.* 2009; 47 (2–3): 560–566. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.09.025.
16. Orr N., Chanock S. Common genetic variation and human disease. *Adv. Genet.* 2008; 62: 1–32. DOI: 10.1016/S0065-2660(08)00601-9.
17. Иванов А.М., Камилова Т.А., Никитин В.Ю. и др. Полиморфизм рецепторов врожденного иммунитета. *Вестн. рос. военно-мед. акад.* 2009; (1): 172–184. [Ivanov A.M., Kamilova T.A., Nikitin V.Yu. et al. Polymorphism of receptors of innate immunity. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2009; (1): 172–184.]
18. Титова Н.Д. Значение врожденной системы иммунитета в возникновении аллергических заболеваний. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2009; (3): 32–39. [Titova N.D. The role of innate immunity system for allergic diseases. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2009; (3): 32–39.]
19. Jiao D., Wong C.K., Qiu H.N. et al. NOD2 and TLR2 ligands trigger the activation of basophils and eosinophils by interacting with dermal fibroblasts in atopic dermatitis-like skin inflammation. *Cell. Immunol.* 2015; 13 (4): 535–550. DOI: 10.1038/cmi.2015.77.
20. Hruz P., Zinkernagel A.S., Jenikova G. et al. NOD2 contributes to cutaneous defense against *Staphylococcus aureus* through alpha-toxin-dependent innate immune activation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009; 106: 12 873–12 878. DOI: 10.1073/pnas.0904958106.
21. Nomura I., Goleva E., Howell M.D. et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J. Immunol.* 2003; 171: 3262–3269. DOI: 10.4049/jimmunol.171.6.3262.
22. Rieg S., Steffen H., Seeber S. et al. Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin *in vivo*. *J. Immunol.* 2005; 174: 8003–8010. DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.8003.
23. Shiohara T., Doi T., Hayakawa J. Defective sweating responses in atopic dermatitis. *Curr. Probl. Dermatol.* 2011; 41: 68–79. DOI: 10.1159/000323297.
24. Wong C.-K., Chu I.M.-T., Hon K.-L. et al. Aberrant expression of bacterial pattern recognition receptor NOD2 of basophils and microbicidal peptides in atopic der-

matitis. *Molecules*. 2016; 21 (4): 471. DOI: 10.3390/molecules21040471.

25. Wong C.K., Leung T.F., Chu I.M. et al. Aberrant expression of regulatory cytokine IL-35 and pattern recognition receptor NOD2 in patients with allergic asthma. *Inflammation*. 2015; 38: 348–360. DOI: 10.1007/s10753-014-0038-4.

26. Henckaerts L., Vermeire S. NOD2/CARD15 disease associations other than Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2007; 13 (2): 235–241. DOI: 10.1002/ibd.20066.

27. Strober W., Watanabe T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunol*. 2011; 4 (5): 484–495. DOI: 10.1038/mi.2011.29.

28. Miceli-Richard C., Lesage S., Rybojad M. et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat. Genet*. 2001; 29 (1): 19–20. DOI: 10.1038/ng720.

29. Wang X., Kuivaniemi H., Bonavita G. et al. CARD15 mutations in familial granulomatosis syndromes: a study of the original Blau syndrome kindred and other families with large-vessel arteritis and cranial neuropathy. *Arthritis Rheum*. 2002; 46 (11): 3041–3045. DOI: 10.1002/art.10618.

30. Elmaagacli A.H., Koldehoff M., Hindahl H. et al. Mutations in innate immune system NOD2/CARD 15 and TLR-4 (Thr399Ile) genes influence the risk for severe acute graft-versus-host disease in patients who underwent an allogeneic transplantation. *Transplantation*. 2006; 81 (2): 247–254. DOI: 10.1097/01.tp.0000188671.94646.16.

31. Holler E., Rogler G., Herfarth H. et al. Both donor and recipient NOD2/CARD15 mutations associate with

transplant-related mortality and GvHD following allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2004; 104 (3): 889–894. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3543.

32. Kurzawski G., Suchy J., Kładny J. et al. The NOD2 3020insC mutation and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res*. 2004; 64 (5): 1604–1606. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3791.

33. Spanou E., Kalisperati P., Pateras I.S. et al. Genetic variability as a regulator of TLR4 and NOD signaling in response to bacterial driven DNA Damage Response (DDR) and inflammation: Focus on the gastrointestinal (GI) tract. *Front. Genet*. 2017; 96 (1): 5889. DOI: 10.3389/fgene.2017.00065.

34. Liu J., He C., Xu Q. et al. NOD2 polymorphisms associated with cancer risk: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014; 9 (2): 89340. DOI: 10.1371/journal.pone.0089340.

35. Hnatyszyn A., Szalata M., Stanczyk J. et al. Association of c.802C> polymorphism of NOD2/CARD15 gene with the chronic gastritis and predisposition to cancer in *H. pylori* infected patients. *Exp. Mol. Pathol*. 2010; 88: 388–393. DOI: 10.1016/j.yexmp.2010.03.003.

36. Lener M.R., Oszutowska D., Castaneda J. et al. Prevalence of the NOD2 3020insC mutation in aggregations of breast and lung cancer. *Breast Cancer Res*. 2006; 95: 141–145. DOI: 10.1007/s10549-005-9057-z.

37. Mayerle J., den Hoed C.M., Schurmann C. et al. Identification of genetic loci associated with *Helicobacter pylori* serologic status. *JAMA*. 2013; 309: 1912–1920. DOI: 10.1001/jama.2013.4350.