

AUTOREFERAT

Dr n. med. i n. o zdr. Aleksander Kuś



Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

AUTOREFERAT

Spis Treści

- 1. DANE OSOBOWE**
- 2. POSIADANE DYPLOMY**
- 3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU**
- 4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R.**
 - 4.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO I WYKAZ PUBLIKACJI
 - 4.2. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA
- 5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ**
 - 5.1. PODSUMOWANIE DOROBKU NAUKOWEGO NA PODSTAWIE ANALIZY BIBLIOMETRYCZNEJ
 - 5.2. WSPÓŁPRACA Z ZAGRANICZNYMI INSTYTUCJAMI NAUKOWYMI
 - 5.3. OPIS AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ POZA OSIĄGNIĘCIEM, O KTÓRYM MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R.
 - 5.4. UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH
- 6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ**
 - 6.1. DYDAKTYKA
 - 6.2. KONFERENCJE NAUKOWE
- 7. UZYSKANE NAGRODY I WYRÓŻNIENIA**
- 8. CZŁONKOSTWO W ORGANIZACJACH I TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH**
- 9. CZŁONKOSTWO W RADACH REDAKCYJNYCH CZASOPISM NAUKOWYCH**
- 10. INFORMACJA O RECENZOWANYCH PRACACH NAUKOWYCH**

1. DANE OSOBOWE

Imię i nazwisko: ALEKSANDER JAN KUŚ

Adres służbowy: Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

2. POSIADANE DYPLOMY

2021 Tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych

Kierownik specjalizacji: Prof. dr hab. med. Tomasz Bednarczuk

2020 Stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, *cum laude*

Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Tytuł pracy: „Związek wybranych czynników genetycznych i środowiskowych z rozwojem choroby Gravesa i Basedowa i jej fenotypów”

Promotor: Prof. dr hab. med. Tomasz Bednarczuk

Recenzenci: Prof. dr hab. med. Grzegorz Kamiński

Prof. dr hab. med. Katarzyna Ziemnicka

2013 Dyplom lekarza, *cum laude*

I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU

Zatrudnienie w jednostkach naukowych i akademickich:

od 10/2017 **Asystent**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

04/2018 - 03/2019 **Staż naukowy w ramach stypendium**

"Exchange in Endocrinology Expertise (3E) program of the European Union of Medical Specialists (UEMS), Section and Board of Endocrinology"

Academic Center for Thyroid Diseases, Department of Internal Medicine

Erasmus Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Holandia

Opiekun naukowy: Prof. Robin P. Peeters, Dr Marco Medici

10/2014 - 09/2018 **Doktorant - uczestnik studiów doktoranckich**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Zatrudnienie w jednostkach klinicznych:

od 11/2020 **Młodszy asystent**, następnie **Starszy asystent**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii

Centralny Szpital Kliniczny UCK WUM

01/2015 - 11/2020 **Lekarz rezydent** w trakcie specjalizacji z chorób wewnętrznych

Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii

Centralny Szpital Kliniczny UCK WUM

10/2013 - 10/2014 **Lekarz stażysta** w trakcie stażu podyplomowego

SPCSK w Warszawie (obecnie CSK UCK WUM)

4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R.

4.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO I WYKAZ PUBLIKACJI

Cykl 4 prac pt. **"Ocena wpływu czynności tarczycy na ryzyko rozwoju wybranych chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla"**

Praca pogładowa:

1. **Kuś A**, Chaker L, Teumer A, Peeters RP, Medici M. The Genetic Basis of Thyroid Function: Novel Findings and New Approaches. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(6):1707-1721.

Impact Factor: 5,958; MNiSW: 140 pkt

Mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i przeprowadzeniu analizy piśmiennictwa, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu, modyfikacji artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów.

Prace oryginalne:

2. Marouli E*, **Kuś A***, Del Greco MF, Chaker L, Peeters RP, Teumer A, Deloukas P, Medici M. Thyroid function affects the risk of stroke via atrial fibrillation: a Mendelian Randomization study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(8):2634-2641.

Impact Factor: 5,958; MNiSW: 140 pkt

* równorzędny pierwszy autor

Mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badania, przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników badania, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu, modyfikacji artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów.

3. **Kuś A [autor korespondencyjny]***, Marouli E*, Del Greco MF, Chaker L, Bednarczuk T, Peeters RP, Teumer A, Medici M, Deloukas P. Variation in normal range thyroid function affects serum cholesterol levels, blood pressure and type 2 diabetes risk: A Mendelian randomization study. *Thyroid*. 2021;31(5):721-731.

Impact Factor: 6,568; MNiSW: 200 pkt

* równorzędny pierwszy autor

Mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badania, przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników badania, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu, modyfikacji artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów.

4. **Kuś A [autor korespondencyjny]**, Kjaergaard AD, Marouli E, Del Greco MF, Sterenborg RBTM, Chaker L, Peeters RP, Bednarczuk T, Asvold BO, Burgess S, Deloukas P, Teumer A, Ellervik C, Medici M. Thyroid function and mood disorders: a Mendelian randomization study. *Thyroid*. 2021;31(8):1171-1181.

Impact Factor: 6,568; MNiSW: 200 pkt

Mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badania, przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników badania, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu, modyfikacji artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów.

Sumaryczny Impact Factor cyklu publikacji: **25,052**

- w tym prace oryginalne: **19,094**

Sumaryczna liczba punktów MNiSW cyklu publikacji: **680 pkt**

- w tym prace oryginalne: **540 pkt**

4.2. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA

4.2.1. Wprowadzenie: Wyniki wielkoskalowych obserwacyjnych badań populacyjnych (ang. *large-scale observational population-based studies*) sugerują, że czynność tarczycy (w tym nawet zmienność stężenia tyreotropiny i hormonów tarczycy w zakresie wartości referencyjnych) może wpływać na ryzyko rozwoju wielu chorób i zaburzeń metabolicznych [1]. Niestety wyniki tych badań często bywają między sobą sprzeczne, a badania obserwacyjne nie są w stanie udowodnić związku przyczynowego dla zaobserwowanych asocjacji. Co więcej, badania tego typu są podatne na wpływ czynników zakłócających (ang. *confounders*) oraz błędy związane z doбором grupy badanej (ang. *selection bias*) [2]. Potwierdzenie związku czynności tarczycy z badanymi zmiennymi i udowodnienie jego przyczynowości jest niezbędne przed próbą przełożenia tych obserwacji na decyzje kliniczne, w tym zalecenia odnośnie leczenia chorych z łagodną (subklinikzną) dysfunkcją tarczycy, których obecnie w wielu przypadkach aktualne wytyczne pozwalają jedynie obserwować [3,4]. Wynika to z faktu, że w chwili obecnej brak jest prospektywnych randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized clinical trials*, RCT) z placebo mogących z odpowiednią mocą statystyczną ocenić wpływ leczenia subklinikznej dysfunkcji tarczycy na ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych oraz innych zaburzeń, które mogłyby jednoznacznie potwierdzić korzyści leczenia w tej grupie chorych [5]. Z uwagi na konieczność zgromadzenia odpowiednio dużej grupy badanej i zapewnienia odpowiednio długiego okresu obserwacji wyniki takich badań nie będą dostępne również w bliższej przyszłości [6]. W większości przypadków brak również badań mogących jednoznacznie wykazać związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zmiennością stężenia tyreotropiny i hormonów tarczycy w zakresie wartości referencyjnych a występowaniem chorób i zaburzeń metabolicznych, co mogłoby skłonić do rewizji zakresu wartości referencyjnych u osób z grupy podwyższonego ryzyka tych chorób.

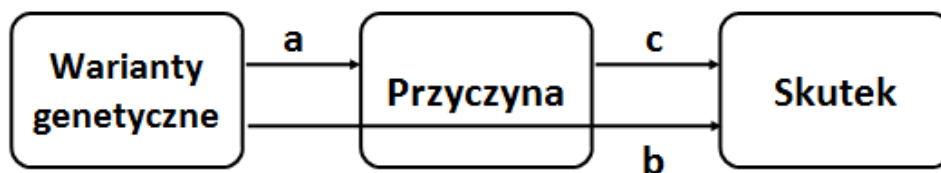
Badania z zastosowaniem metody randomizacji Mendla (ang. *Mendelian randomization studies*, MR) mogą posłużyć jako alternatywne narzędzie do oceny związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy czynnością tarczycy a ryzykiem rozwoju chorób i zaburzeń metabolicznych. Wyniki badań tego typu są niezależne od wpływu czynników zakłócających, dzięki czemu pozwalają one na wyciągnięcie bliższych rzeczywistości wniosków niż klasyczne badania obserwacyjne [7]. Co więcej, dzięki analizie wieloczynnikowej (ang. *multivariable MR*) mogą one również dostarczyć informacji na temat mechanizmów leżących u podstaw stwierdzonych asocjacji [8]. Wszystko to sprawia, że badania oparte na metodzie randomizacji Mendla są obecnie coraz śmieiej wykorzystywane przez badaczy w wielu dziedzinach medycyny [9,10]. W omawianych poniżej badaniach zastosowano tę metodę do oceny wpływu czynności tarczycy na ryzyko rozwoju wybranych chorób i zaburzeń metabolicznych.

4.2.2. Cel naukowy: Ocena wpływu czynności tarczycy (ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia zmienności stężenia tyreotropiny i hormonów tarczycy w zakresie wartości referencyjnych) na ryzyko rozwoju wybranych chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla.

4.2.3. Metodyka badań: Badania oparte o metodę randomizacji Mendla (MR) wykorzystują warianty genetyczne jako zmienne instrumentalne (ang. *instrumental variables*) do oceny związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zakładaną przyczyną (ang. *exposure*, np. czynność tarczycy) i jej potencjalnym skutkiem (ang. *outcome*, np. udar mózgu) [7]. W badaniach tych wykorzystywany jest fakt, że warianty genetyczne są przekazywane od rodziców do potomstwa w sposób losowy, co podobnie jak randomizacja stosowana w RCT pozwala na ominięcie wpływu

czynników zakłócających na wynik badania. Ponieważ warianty genetyczne mogą wpływać na badany skutek, ale nie na odwrót, wykazanie związku między zakładaną przyczyną a badanym skutkiem w badaniach randomizacji Mendla jednoznacznie określa kierunek przyczynowo-skutkowy obserwowanej asocjacji [7].

Podstawą podejścia wykorzystywanego w badaniach randomizacji Mendla jest założenie, że warianty genetyczne, które wpływają na zmienną stanowiącą zakładaną przyczynę badanego skutku, powinny być również powiązane z tym skutkiem w stopniu proporcjonalnym do wielkości ich wpływu na zakładaną przyczynę (**Ryc. 1**).



$$c = b / a$$

Gdzie:

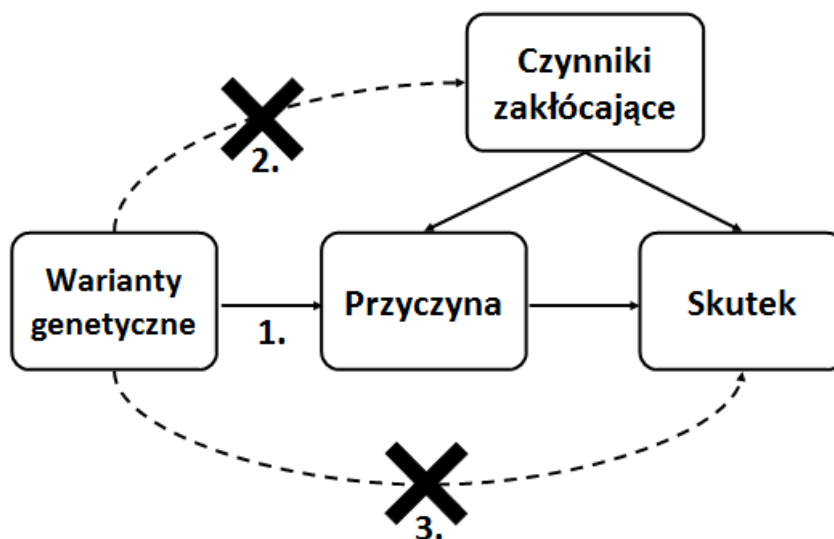
a = efekt wariantu genetycznego na zakładaną przyczynę

b = efekt wariantu genetycznego na badany skutek

c = efekt zakładanej przyczyny na badany skutek

Ryc. 1. Ocena związku przyczynowo-skutkowego w badaniach randomizacji Mendla.

Aby powyższe założenie było prawdziwe, muszą być spełnione pewne warunki: (1) warianty genetyczne wykorzystywane jako zmienne instrumentalne muszą wpływać na analizowaną w badaniu zakładaną przyczynę, (2) nie powinny być one związane ze zmiennymi zakłócającymi relację przyczynowo-skutkową poddawaną analizie, (3) ich wpływ na badany skutek powinien zachodzić jedynie za pośrednictwem analizowanej w badaniu zakładanej przyczyny (**Ryc. 2**).



Ryc. 2. Główne założenia badań opartych na metodzie randomizacji Mendla.

W badaniach typu "Two-sample MR" jako zmienne instrumentalne wykorzystywane są warianty genetyczne związane z analizowaną w badaniu zakładaną przyczyną, zidentyfikowane na podstawie badań asocjacyjnych całego genomu (ang. *genome-wide association study*, GWAS), oraz dane na temat efektu wykorzystywanych zmiennych instrumentalnych na zakładaną przyczynę i badany skutek pochodzące ze statystyk sumarycznych (ang. *summary statistics*) dedykowanych im badań GWAS [11].

Chociaż pojedynczy wariant genetyczny może być użyty jako zmienna instrumentalna w badaniu MR, wykorzystanie większej liczby wariantów genetycznych pozwala na istotne zwiększenie mocy analiz, która zależna jest od odsetka wariacji w obrębie zakładanej przyczyny objaśnianego przez zmienne instrumentalne [12]. Dostępnych jest kilka metod statystycznych stosowanych do łączenia (meta-analizy) efektów wielu wariantów genetycznych wykorzystywanych w badaniu MR jako zmienne instrumentalne, z których każda posiada własne zalety i ograniczenia [11]. Cechuje je również różna czułość i odmienna tolerancja wobec odstępstw od poszczególnych prezentowanych powyżej założeń. Powszechnie przyjętą normą jest interpretacja wyników badania MR w oparciu o wyniki analiz z zastosowaniem kilku alternatywnych metod, z których najszerzej stosowaną jest metoda ważonej odwrotnej wariancji (ang. *inverse variance weighted*, IVW) [11].

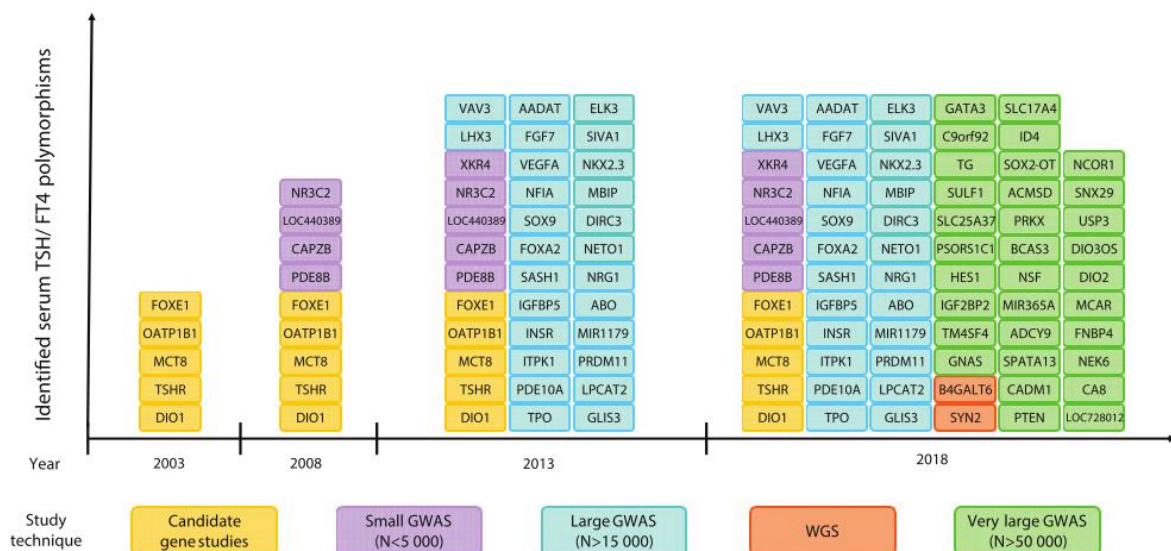
4.2.4. Omówienie wyników badań w kontekście poszczególnych publikacji:

Poniżej przedstawiono omówienie wyników badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego w kontekście poszczególnych publikacji.

Ad 1) *The Genetic Basis of Thyroid Function: Novel Findings and New Approaches*

Stężenie tyreotropiny i hormonów tarczycy w surowicy w ogólnej populacji wykazuje istotną zmienność międzyosobniczą [13]. Co istotne, na podstawie badań obserwacyjnych na bliźniętach monozygotycznych wykazano, że czynniki genetyczne są odpowiedzialne za około 65% zmienności międzyosobniczej w stężeniu tyreotropiny i hormonów tarczycy, przez co stanowią one główny czynnik determinujący czynność tarczycy [14]. Podobnie jak inne cechy osobnicze uwarunkowane wielogenowo, genetycznie uwarunkowane stężenie tyreotropiny i hormonów tarczycy jest wynikiem współdziałania wariantów wielu genów, umiejscowionych w różnych obszarach ludzkiego genomu.

Wyniki najnowszych badań typu GWAS, zrealizowanych dzięki wielośrodkowej współpracy przez międzynarodową grupę badaczy zrzeszonych w ramach **ThyroidOmics Consortium**, którego inicjatorem i głównym badaczem jest doktor **Marco Medici** z Academic Center for Thyroid Diseases, Erasmus Medical Center Rotterdam w Holandii, pozwoliły na podwojenie liczby poznanych wariantów genetycznych związanych ze stężeniem tyreotropiny i hormonów tarczycy w surowicy [15]. Powstała we współpracy z doktorem Marco Medici i opublikowana jako chronologicznie pierwsza z prac wchodzących w skład prezentowanego przeze mnie cyklu, **Publikacja nr 1** stanowi wyczerpujące podsumowanie aktualnej wiedzy na temat czynników genetycznych odpowiedzialnych za zmienność czynności tarczycy w zakresie wartości referencyjnych. W pracy tej omówiłem wyniki dotychczasowych badań nad podłożem genetycznym czynności tarczycy w ogólnej populacji, z uwzględnieniem znaczenia wariantów genetycznych zidentyfikowanych na przestrzeni ostatnich dwóch dekad przy użyciu różnych technik badawczych, co przedstawiłem na poniższej rycinie pochodzącej z omawianej publikacji (**Ryc. 3**).



Ryc 3. Geny związane ze zmiennością stężenia tyreotropiny i/lub wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych, zidentyfikowane na przestrzeni ostatnich dwóch dekad przy użyciu różnych technik badawczych. Skróty: GWAS - ang. *genome-wide association study*, badanie asocjacyjne całego genomu; WGS - ang. *whole genome sequencing study*, badanie oparte o sekwencjonowanie całego genomu. Źródło: Kuś A, *et al.* The Genetic Basis of Thyroid Function: Novel Findings and New Approaches. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):1707-1721.

Element oryginalny **Publikacji nr 1** stanowi usystematyzowanie wiedzy na temat roli zidentyfikowanych wariantów genetycznych w procesie regulacji czynności tarczycy na poszczególnych poziomach osi podwzgórze-przysadka-tarczyca oraz transportu komórkowego i metabolizmu hormonów tarczycy. W poniższej tabeli (**Tabela 1**) przedstawiłem klasyfikację genów, których polimorfizm odpowiada za zmienność stężenia tyreotropiny i/lub wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych, dokonaną na podstawie roli biologicznej kodowanych przez nie białek. Wiedza ta ma kluczowe znaczenie dla lepszego zrozumienia i prawidłowej interpretacji wyników badań wykorzystujących metodę randomizacji Mendla: pozwala m.in. zrozumieć, że poszczególne warianty genetyczne związane ze stężeniem wolnej tyroksyny w surowicy mogą wywierać odmienny efekt na stężenie komórkowe i biodostępność

hormonów tarczycy, przez co różny może być także ich wpływ na ryzyko badanych chorób i zaburzeń metabolicznych.

Funkcja	Gen	Udowodniony związek
Geny kodujące czynniki transkrypcyjne niezbędne dla prawidłowego rozwoju i czynności osi podwzgórze–przysadka–tarczyca:	<i>FOXE1</i>	FT4/TSH
	<i>LHX3</i>	FT4/(TSH)
	<i>GLIS3</i>	TSH/FT4
	<i>NFIA</i>	TSH/(FT4)
	<i>TTF1/MBIP</i>	TSH/(FT4)
	<i>SOX9</i>	TSH
	<i>NCOR1</i>	FT4
Geny kodujące czynniki wzrostu lub ich białka wiążące , niezbędne dla prawidłowego rozwoju i czynności osi podwzgórze–przysadka–tarczyca:	<i>VEGFA</i>	TSH/(FT4)
	<i>FGF7</i>	TSH/(FT4)
	<i>IGFBP2/IGFBP5</i>	TSH/(FT4)
	<i>IGF2BP2</i>	TSH
	<i>INSR</i>	TSH
	<i>SASH1</i>	TSH
	<i>FOXA2</i>	TSH
Geny kodujące białka zaangażowane w kaskadę sygnalizacyjną receptora dla tyreotropiny :	<i>TSHR</i>	TSH
	<i>PDE8B</i>	TSH/(FT4)
	<i>PDE10A</i>	TSH
	<i>ITPK1</i>	TSH/(FT4)
	<i>GNAS</i>	TSH
Geny kodujące białka bezpośrednio zaangażowane w syntezę hormonów tarczycy :	<i>TPO</i>	TSH
	<i>TG</i>	TSH
	<i>CAPZB</i>	TSH
Geny kodujące transportery hormonów tarczycy :	<i>MCT8 (SLC16A2)</i>	FT4
	<i>OATP1B1 (SLCO1B1)</i>	FT4
	<i>SLC17A4</i>	FT4
Geny kodujące enzymy biorące udział w metabolizmie hormonów tarczycy :	<i>DIO1</i>	FT4
	<i>DIO2</i>	FT4
	<i>DIO3OS</i>	FT4
	<i>AADAT</i>	FT4
Geny o niejasnej lub nieznannej funkcji dla osi podwzgórze–przysadka–tarczyca: <i>NR3C2, XKR4, ELK3, SIVA1, NKX2.3, DIRC3, VAV3, NRG1, ABO, MIR1179, PRDM11, LPCAT2, NETO1, SYN2, B4GALT6 (SLC25A52), HES1, PSORS1C1, SLC25A37, SULF1, C9orf92, GATA3, PTEN, CADM1, SPATA13, ADCY9, MIR365A, NSF, BCAS3, PRKX, ACMSD, SOX2-OT, ID4, LOC728012, CA8, NEK6, FNBP4, USP3, SNX29, MC4R, TM4SF4, LOC440389 (MAF), CNTN5</i>		

Tabela 1. Geny związane ze zmiennością stężenia tyreotropiny i/lub wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych, sklasyfikowane na podstawie roli biologicznej kodowanych przez nie białek. Związek wykazany jedynie w ramach analiz wtórnych przedstawiono w nawiasach. Skróty: TSH - ang. *thyroid-stimulating hormone*, tyreotropina; FT4 - ang. *free thyroxine*, wolna tyroksyna.

Element oryginalny pracy stanowi również zaprezentowana przeze mnie koncepcja wykorzystania wiedzy na temat czynników genetycznych warunkujących czynność tarczycy w ramach badań translacyjnych, w tym idea wykorzystania indywidualnego profilu zmienności genetycznych do identyfikacji osób o zwiększonym ryzyku rozwoju dysfunkcji tarczycy oraz personalizacji wartości referencyjnych stężenia hormonów tarczycy na podstawie indywidualnego profilu zmienności genetycznych.

W pracy omówiłem także ograniczenia w aktualnej wiedzy na temat genetycznych uwarunkowań czynności tarczycy oraz zaproponowałem kierunki badań, które pozwoliłyby je w przyszłości pokonać.

Z uwagi na powyższe, pracę tę uznaję za ważny element badań wchodzących w skład prezentowanego przeze mnie osiągnięcia naukowego.

Ad 2) Thyroid function affects the risk of stroke via atrial fibrillation: a Mendelian Randomization study

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną śmiertelności na całym świecie a wpływ subklinicznych zaburzeń funkcji tarczycy oraz zmienności stężenia tyreotropiny i hormonów tarczycy w zakresie wartości referencyjnych na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego pozostaje niewyjaśniony. Dlatego celem mojego pierwszego badania była ocena wpływu czynności tarczycy na ryzyko rozwoju choroby wieńcowej i udaru mózgu. W badaniu wykorzystałem metodę randomizacji Mendla, a analizy oparłem na wynikach największych z dotychczas przeprowadzonych meta-analiz badań GWAS dla choroby wieńcowej (122.733 osób w grupie badanej, 424.528 osób w grupie kontrolnej) oraz udaru mózgu (67.162 osób w grupie badanej, 454.450 osób w grupie kontrolnej) [16,17]. Poza analizą związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy genetycznie uwarunkowaną zmiennością

stężenia tyreotropiny i wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych a ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej i udaru mózgu, w badaniu oceniłem również wpływ choroby Hashimoto (która stanowi najczęstszą przyczynę niedoczynności tarczycy) oraz choroby Gravesa i Basedowa (która stanowi najczęstszą przyczynę nadczynności tarczycy w krajach o dostatecznej podaży jodu) na występowanie tych chorób. Jako zmienne instrumentalne wykorzystałem 55 wariantów genetycznych związanych ze stężeniem tyreotropiny, 29 wariantów genetycznych związanych ze stężeniem wolnej tyroksyny, 20 wariantów genetycznych związanych z występowaniem choroby Hashimoto oraz 49 wariantów genetycznych związanych z występowaniem choroby Gravesa i Basedowa.

W badaniu dowiodłem istnienia związku pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny a ryzykiem udaru mózgu: wzrost stężenia tyreotropiny o jedno odchylenie standardowe (0,8 - 1,0 mIU/L) był przyczynowo związany z niższym o 5% ryzykiem udaru mózgu (OR = 0,95, 95%CI = 0,91 - 0,99, $P = 0,008$). Na podstawie analizy wieloczynnikowej wykazałem, że mediatorem w tej relacji jest ryzyko migotania przedsionków, które negatywnie koreluje ze stężeniem tyreotropiny.

Jednocześnie w badaniu nie udało mi się wykazać związku pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem wolnej tyroksyny a ryzykiem udaru mózgu. Podobną zależność obserwowano również w innych badaniach wykorzystujących metodę randomizacji Mendla, w których nie stwierdzono związku przyczynowego pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem wolnej tyroksyny a ryzykiem występowania chorób i zaburzeń metabolicznych o udokumentowanym związku z czynnością tarczycy, takich jak migotanie przedsionków [18] czy omawiane niżej badanie dotyczące stężenia cholesterolu w surowicy. Potencjalne wyjaśnienie tej rozbieżności może stanowić fakt, że tyreotropina jest znacznie czulszym markerem zmian w czynności tarczycy, ponieważ stosunkowo niewielkie zmiany w stężeniach wolnej tyroksyny powodują wyraźne

wahania stężenia tyreotropiny ze względu na logarytmiczno-liniową zależność między obydwojoma parametrami [19]. Znaczenie mieć może również niższa w porównaniu z tyreotropiną moc badania, wynikająca z mniejszej liczby wariantów genetycznych wykorzystanych w analizie oraz mniejszego odsetka wariacji objaśnianego przez zmienne instrumentalne (odpowiednio 4,8% vs. 9,4%). Innym wytłumaczeniem tej obserwacji może być istotna heterogenność wśród wariantów genetycznych związanych ze stężeniem wolnej tyroksyny w surowicy, wśród których można wyróżnić warianty w obrębie genów kodujących czynniki transkrypcyjne istotne dla prawidłowego rozwoju przysadki i tarczycy (*FOXE1*, *LHX3*), transportery hormonów tarczycy (*MCT8*, *SLCO1B1*, *SLC17A4*), enzymy biorące udział w ich metabolizmie (*DIO1*, *DIO2*, *AADAT*) oraz wiele genów o nieustalonej dotychczas roli, co omówiłem w **Publikacji nr 1**. Podczas gdy wszystkie one wpływają na stężenie wolnej tyroksyny w surowicy, mogą wywierać odmienny efekt na stężenie komórkowe i biodostępność hormonów tarczycy. Dlatego w kontekście stwierdzonego w badaniu związku przyczynowo-skutkowego między genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny a ryzykiem udaru mózgu brak analogicznej obserwacji w zakresie genetycznie uwarunkowanego stężenia wolnej tyroksyny nie powinien być interpretowany jako zaprzeczenie relacji przyczynowo-skutkowej pomiędzy czynnością tarczycy a ryzykiem udaru mózgu.

W badaniu nie stwierdziłem związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmiennością stężenia tyreotropiny i wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych a ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej. Wykazałem natomiast istotny statystycznie związek pomiędzy predyspozycją genetyczną do rozwoju choroby Hashimoto a występowaniem choroby wieńcowej. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że mediatorem w tej relacji może być nadwaga / otyłość przekładająca się na wyższy wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI). Nie stwierdziłem związku pomiędzy predyspozycją genetyczną do rozwoju choroby Gravesa i Basedowa a występowaniem choroby wieńcowej lub udaru mózgu.

Ad 3) Variation in normal range thyroid function affects serum cholesterol levels, blood pressure and type 2 diabetes risk: A Mendelian randomization study

W celu lepszego zrozumienia związku pomiędzy czynnością tarczycy a chorobami sercowo-naczyniowymi w kolejnym badaniu wykorzystałem metodę randomizacji Mendla do oceny wpływu zmienności stężenia tyreotropiny i wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych na klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy, wartości ciśnienia tętniczego, cukrzycę typu 2, oraz nadwagę / otyłość ocenianą za pomocą wskaźnika BMI i stosunku obwodu talii do obwodu bioder (ang. *waist-hip ratio*, WHR). Analizy oparłem na wynikach największych z dotychczas przeprowadzonych meta-analiz badań GWAS dla powyższych chorób i zaburzeń metabolicznych. Jako zmienne instrumentalne wykorzystałem 59 wariantów genetycznych związanych ze stężeniem tyreotropiny oraz 31 wariantów genetycznych związanych ze stężeniem wolnej tyroksyny. Aby uzyskać pełniejszy wgląd w złożone i potencjalnie dwukierunkowe powiązania między funkcją tarczycy a otyłością w badaniu przeprowadziłem również analizę dwukierunkową (ang. *bidirectional MR*) związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy funkcją tarczycy a BMI i WHR. W ramach analiz wrażliwości za pomocą metod statystycznych zidentyfikowałem warianty w obrębie genów o potencjalnie plejotropowym działaniu (które mogą wpływać na badany skutek w sposób niezależny od zakładanej przyczyny, co stanowi odstępstwo od omawianych powyżej głównych założeń badania MR) i powtórzyłem analizy po ich wykluczeniu.

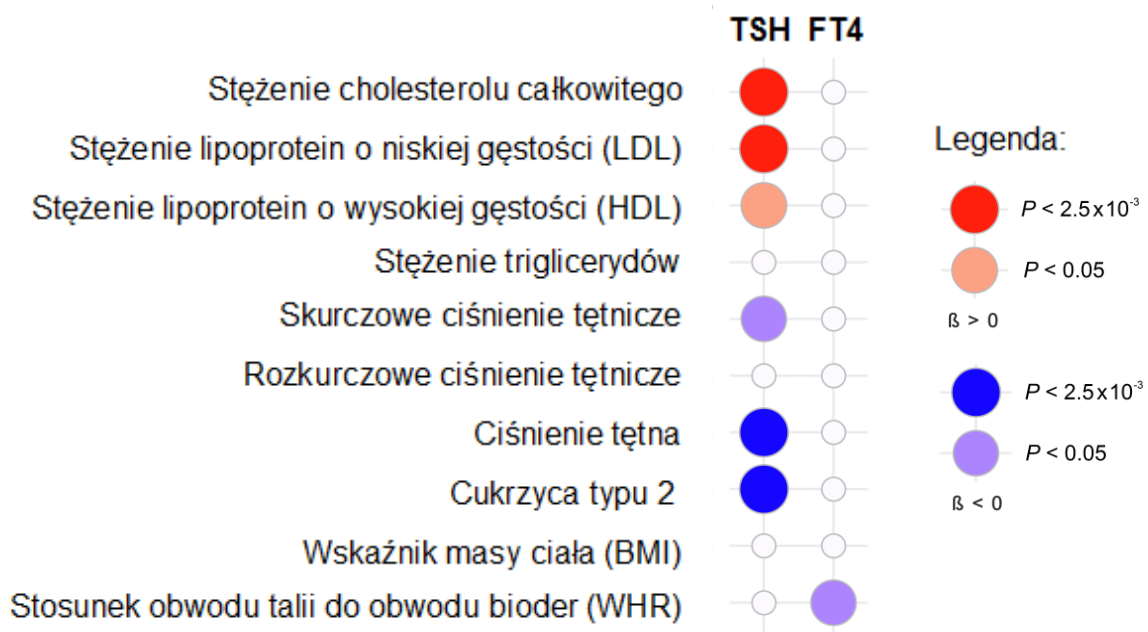
W badaniu wykazałem istotny statystycznie związek między genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny a stężeniem cholesterolu w surowicy: wzrost stężenia tyreotropiny o jedno odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*, SD; 0,8-1,0 mIU/L) był przyczynowo związany ze wzrostem stężenia cholesterolu o 0,037 SD ($P = 3,0 \times 10^{-4}$). Po wykluczeniu z analizy potencjalnie plejotropowych zmiennych instrumentalnych dowiodłem również istnienia związku między genetycznie

uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny a stężeniem lipoprotein o niskiej gęstości ($\beta = 0,026$ SD, $P = 1,9 \times 10^{-3}$), ciśnieniem tętna (definiowanym jako różnica pomiędzy skurczowym a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym; $\beta = -0,477$ mmHg, $P = 7,5 \times 10^{-10}$), oraz ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 (OR = 0,95, 95%CI = 0,91 - 0,98, $P = 2,5 \times 10^{-3}$). Stwierdziłem także nominalną asocjację ($P < 0,05$) pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny a stężeniem lipoprotein o wysokiej gęstości ($\beta = 0,016$ SD, $P = 0,042$) i skurczowym ciśnieniem tętniczym ($\beta = -0,255$ mmHg, $P = 8,6 \times 10^{-3}$). Chociaż wartości bezwzględne tych efektów przypadające na zmianę stężenia tyreotropiny o jedno odchylenie standardowe (0,8-1,0 mIU/L) mogą wydawać się pozornie niewielkie, należy pamiętać, że stężenia tyreotropiny u osób na przeciwległych krańcach wartości referencyjnych różnią się o kilka odchyłeń standardowych.

Podobnie jak w przypadku poprzedniego badania (**Publikacja nr 2**), nie stwierdziłem związku pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem wolnej tyroksyny a chorobami i zaburzeniami metabolicznymi ocenianymi w badaniu; możliwe przyczyny tego faktu omówiłem powyżej. Ponieważ warianty genetyczne związane ze stężeniem wolnej tyroksyny w surowicy tworzą heterogenną grupę o potencjalnie zróżnicowanym wpływie na biodostępność hormonów tarczycy, w badaniu porównałem również wyniki analiz, w których wykorzystałem jako zmienne instrumentalne dwa oddzielne podzbiory wariantów genetycznych, obejmujące: (i) warianty w obrębie genów kodujących dejodynazy (*DIO1* i *DIO2*) oraz (ii) pozostałe warianty genetyczne związane ze stężeniem wolnej tyroksyny. Choć w ramach tych analiz nie stwierdziłem istotnego statystycznie związku pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem wolnej tyroksyny a badanymi skutkami, zaobserwowałem przeciwne kierunki efektów w analizach przy użyciu obu podzbiorów w przypadku 9 z 10 badanych skutków, co może pośrednio potwierdzać odmienny wpływ tych wariantów genetycznych na biodostępność hormonów tarczycy.

Podczas gdy w badaniu nie znalazłem ewidentnych dowodów na istnienie relacji przyczynowo-skutkowej między zmiennością stężenia tyreotropiny i wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych a masą ciała (stwierdziłem jedynie nominalną asocjację pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem wolnej tyroksyny a WHR: $\beta = -0,022$ SD, $P = 0,026$), udowodniłem istotny statystycznie wpływ masy ciała (BMI) na stężenie wolnej tyroksyny ($\beta = -0,075$ SD, $P = 3,6 \times 10^{-4}$), co może sugerować, że niewielkie zmienności w stężeniu wolnej tyroksyny są raczej konsekwencją niż przyczyną zmian masy ciała.

Poniżej przedstawiłem graficzne podsumowanie wyników badania (**Ryc. 4**).



Ryc 4. Graficzne podsumowanie wyników badania. Dla każdej pary zakładanej przyczyny i badanego skutku wielkość koła odpowiada wartości *P-value* dla współczynnika regresji (β) ustalonego przy użyciu metody ważonej odwrotnej wariancji (ang. *inverse variance weighted*, IVW). Pozytywną (bezpośrednią) korelację przedstawiono kolorem czerwonym, podczas gdy negatywną (odwrotną) korelację przedstawiono kolorem niebieskim. Na podstawie: Kuś A, *et al.* Variation in Normal Range Thyroid Function Affects Serum Cholesterol Levels, Blood Pressure, and Type 2 Diabetes Risk: A Mendelian Randomization Study. *Thyroid*. 2021; 31:721-731.

Co istotne, pomimo wykazanego w omawianej pracy wpływu czynności tarczycy na stężenie cholesterolu w surowicy, wartości ciśnienia tętniczego i ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, dotychczasowe badania oparte o metodę randomizacji Mendla nie były w stanie potwierdzić związku przyczynowego między czynnością tarczycy a ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej. Jednym z możliwych wyjaśnień tego zjawiska jest fakt, że główne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze, są obecnie wcześnie rozpoznawane i powszechnie leczone w ramach prewencji pierwotnej, co może maskować związek przyczynowo-skutkowy między czynnością tarczycy a chorobą wieńcową. Możliwe również, że korzystny wpływ nieco niższej czynności tarczycy na wartości ciśnienia tętniczego i ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 równoważy jej niekorzystny wpływ na profil lipidowy, co w efekcie niweluje wpływ czynności tarczycy na ryzyko sercowo-naczyniowe. Przyszłe badania powinny dokładniej zbadać tę złożoną zależność.

Ad 4) *Thyroid function and mood disorders: a Mendelian randomization study*

Wyniki wielkoskalowych obserwacyjnych badań populacyjnych sugerują istnienie związku pomiędzy czynnością tarczycy a występowaniem zaburzeń afektywnych [20]. Wiadomo, że prawidłowa czynność tarczycy jest kluczowa dla odpowiedniego rozwoju i funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego [21], lecz również zaburzenia afektywne oraz leki stosowane w ramach ich terapii mogą potencjalnie wpływać na czynność osi podwzgórze-przysadka-tarczyca [22], przez co związek przyczynowo-skutkowy leżący u podstaw zaobserwowanej asocjacji pozostaje niejasny. Dlatego celem mojego kolejnego badania była ocena wpływu czynności tarczycy na występowanie depresji (ang. *major depressive disorder*, MDD) i choroby afektywnej dwubiegunowej (ang. *bipolar disorder*, BP) oraz ich podtypów. W badaniu wykorzystałem metodę randomizacji Mendla, a w celu optymalizacji mocy badania swoje analizy oparłem na wynikach największych z

dotychczas przeprowadzonych meta-analiz badań GWAS dla depresji (170.756 osób w grupie badanej, 329.443 osób w grupie kontrolnej) oraz choroby afektywnej dwubiegunowej (20.352 osób w grupie badanej, 31.358 osób w grupie kontrolnej) [23,24]. Jako zmienne instrumentalne wykorzystałem 59 wariantów genetycznych związanych ze stężeniem tyreotropiny oraz 31 wariantów genetycznych związanych ze stężeniem wolnej tyroksyny. W ramach analiz wrażliwości porównałem wyniki analiz, w których wykorzystałem jako zmienne instrumentalne specyficzne podzbiory wariantów genetycznych: w analizach dotyczący wolnej tyroksyny, podobnie jak w badaniu poprzednim (**Publikacja nr 3**), porównałem warianty w obrębie genów kodujących dejodynazy oraz pozostałe warianty genetyczne związane ze stężeniem wolnej tyroksyny, natomiast w analizach dotyczących tyreotropiny porównałem warianty zgrupowane na podstawie ich związku z występowaniem autoimmunizacyjnej choroby tarczycy.

Na podstawie przeprowadzonych analiz nie stwierdziłem związku pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny oraz wolnej tyroksyny a występowaniem depresji ani żadnego z ocenianych w badaniu jej podtypów. Wykazałem natomiast nominalnie istotny statystycznie związek pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem wolnej tyroksyny a występowaniem choroby afektywnej dwubiegunowej: wzrost stężenia wolnej tyroksyny o jedno odchylenie standardowe (~ 2 pmol/L) był przyczynowo związany z niższym o 11% ogólnym ryzykiem rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej (OR = 0,89, 95%CI = 0,80 - 0,98, $P = 0,022$) oraz niższym o 13% ryzykiem rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej typu 1 (OR = 0,87, 95%CI = 0,75 - 1,00, $P = 0,047$). Jednocześnie w badaniu nie stwierdziłem związku pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny a występowaniem choroby afektywnej dwubiegunowej, co może sugerować, że obserwowany efekt genetycznie uwarunkowanych stężeń wolnej tyroksyny na ryzyko choroby afektywnej dwubiegunowej odzwierciedla raczej lokalną biodostępność

hormonów tarczycy niż wzmożoną czynność tarczycy. W ramach analiz wrażliwości nie zaobserwowałem istotnych różnic pomiędzy wynikami analiz opartych na poszczególnych podzbiorach wariantów genetycznych. W badaniu nie stwierdziłem również związku pomiędzy predyspozycją genetyczną do rozwoju depresji lub choroby afektywnej dwubiegunowej a stężeniem tyreotropiny i wolnej tyroksyny.

Warto w tym miejscu zaznaczyć, że blisko jedna trzecia pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową nie reaguje odpowiednio na standardowe leczenie [25]. Wśród potencjalnych metod leczenia uzupełniającego w tej grupie chorych proponuje się leczenie lewotyroksyną, ale skuteczność tej terapii nadal budzi kontrowersje [26]. W tym kontekście wyniki omawianego badania mogą zachęcać do podejmowania dalszych badań nad możliwością zastosowania terapii lewotyroksyną u chorych z oporną na klasyczne leczenie chorobą afektywną dwubiegunową.

4.2.5. Wnioski:

- Wiedza na temat roli zidentyfikowanych wariantów genetycznych w procesie regulacji czynności tarczycy ma kluczowe znaczenie dla prawidłowej interpretacji wyników badań opartych o metodę randomizacji Mendla.
- Wyższe stężenie tyreotropiny w zakresie wartości referencyjnych jest związane przyczynowo z niższym ryzykiem udaru mózgu; mediatorem w tej relacji jest ryzyko migotania przedsionków, które negatywnie koreluje ze stężeniem tyreotropiny.
- Wyniki badań opartych o metodę randomizacji Mendla nie potwierdzają związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmiennością stężenia tyreotropiny i wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych a występowaniem choroby wieńcowej.

- Istnieje związek pomiędzy predyspozycją genetyczną do rozwoju choroby Hashimoto a występowaniem choroby wieńcowej; mediatorem w tej relacji może być nadwaga / otyłość przekładająca się na wyższy wskaźnik masy ciała (BMI).
- Wyższa masa ciała oceniana za pomocą wskaźnika BMI jest związana przyczynowo z niższym stężeniem wolnej tyroksyny, co może sugerować, że niewielkie zmienności w stężeniu wolnej tyroksyny są raczej konsekwencją niż przyczyną zmian masy ciała.
- Zmienność stężenia tyreotropiny w zakresie wartości referencyjnych wpływa na stężenie cholesterolu w surowicy, wartości ciśnienia tętniczego i ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2.
- Wyniki badań opartych o metodę randomizacji Mendla nie potwierdzają związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmiennością stężenia tyreotropiny i hormonów tarczycy w zakresie wartości referencyjnych a występowaniem depresji.
- Wyższe stężenie wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych jest związane przyczynowo z niższym ryzykiem rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej, co może zachęcać do podejmowania dalszych badań, w tym randomizowanych badań klinicznych, nad możliwością zastosowania terapii lewotyroksyną u chorych z oporną na klasyczne leczenie chorobą afektywną dwubiegunową.

4.2.6. Znaczenie badań i ich potencjalne wykorzystanie:

Wyniki badań wchodzących w skład przedstawionego przeze mnie osiągnięcia mają istotne implikacje kliniczne. W badaniach tych jednoznacznie wykazałem związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zmiennością czynności tarczycy w zakresie wartości referencyjnych a ryzykiem udaru mózgu, stężeniem cholesterolu w surowicy, wartościami ciśnienia tętniczego oraz ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 i

choroby afektywnej dwubiegunowej, co może stanowić uzasadnienie dla zawężenia zakresu wartości referencyjnych stężenia tyreotropiny i hormonów tarczycy dla osób z grup podwyższonego ryzyka tych chorób i zaburzeń. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań stanowią również istotny argument w dyskusji na temat potencjalnych korzyści z leczenia chorych z łagodną (subkliniczną) dysfunkcją tarczycy, których obecnie w wielu przypadkach aktualne wytyczne pozwalają jedynie obserwować [3,4], podczas gdy podjęcie leczenia u tych chorych mogłoby ograniczyć ryzyko wystąpienia chorób i zaburzeń, na które wpływ ma nawet niewielki nadmiar lub niedobór hormonów tarczycy. Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych wyniki prezentowanych badań opartych o metodę randomizacji Mendla stanowią w chwili obecnej najbardziej rzetelne źródło wiedzy w tym zakresie. Wykazany związek przyczynowy pomiędzy stężeniem wolnej tyroksyny a ryzykiem rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej może ponadto stanowić zachętę do przeprowadzenia zakrojonych na większą skalę randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ terapii lewotyroksyną u chorych z oporną na klasyczne leczenie postacią tej choroby.

Referencje

1. Taylor PN, et al. Clinical review: A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:3562-3571.
2. Grimes DA and Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet.* 2002; 359:248-252.
3. Pearce SH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013; 2:215-228.
4. Biondi B, et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015; 4:149-163.

5. Stott DJ, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017; 376:2534-2544.
6. Cappola AR, et al. Thyroid and Cardiovascular Disease: Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Thyroid.* 2019; 29:760-777.
7. Davies NM, et al. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ.* 2018; 362:k601.
8. Sanderson E, et al. An examination of multivariable Mendelian randomization in the single-sample and two-sample summary data settings. *Int J Epidemiol.* 2019; 48:713-727.
9. Holmes MV, et al. Mendelian randomization in cardiometabolic disease: challenges in evaluating causality. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14:577-590.
10. Markozannes G, et al. Systematic review of Mendelian randomization studies on risk of cancer. *BMC Med.* 2022; 20:41.
11. Burgess S, et al. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data. *Genet Epidemiol.* 2013; 37:658-665.
12. Brion MJ, et al. Calculating statistical power in Mendelian randomization studies. *Int J Epidemiol.* 2013; 42:1497-1501.
13. Andersen S, et al. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1068-1072.
14. Hansen PS, et al. Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:1181-1187.
15. Teumer A, et al. Genome-wide analyses identify a role for SLC17A4 and AADAT in thyroid hormone regulation. *Nat Commun.* 2018; 9:4455.
16. van der Harst P and Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circ Res.* 2018; 122:433-443.
17. Malik R, et al. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet.* 2018; 50:524-537.

18. Ellervik C, et al. Assessment of the Relationship Between Genetic Determinants of Thyroid Function and Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Cardiol.* 2019; 4:144-152.
19. Rothacker KM, et al. Reconciling the Log-Linear and Non-Log-Linear Nature of the TSH-Free T4 Relationship: Intra-Individual Analysis of a Large Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:1151-1158.
20. Medici M, et al. Thyroid function within the normal range and the risk of depression: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:1213-1219.
21. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm.* 2005; 71:95-122.
22. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid.* 1998; 8:951-956.
23. Howard DM, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci.* 2019; 22:343-352.
24. Stahl EA, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet.* 2019; 51:793-803.
25. Geddes JR and Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet.* 2013; 381:1672-1682.
26. Walshaw PD, et al. Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). *Bipolar Disord.* 2018; 20:594-603.

5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ

5.1. PODSUMOWANIE DOROBKU NAUKOWEGO NA PODSTAWIE ANALIZY BIBLIOMETRYCZNEJ

Mój dorobek naukowy na dzień wykonania dołączonej do autoreferatu analizy bibliometrycznej (22.06.2022) obejmuje **20 publikacji**, w tym :

- **14 pełnotekstowych prac oryginalnych** - w tym 13 prac w czasopiśmie z IF; 8 prac po uzyskaniu stopnia doktora; w 7 pracach jestem pierwszym autorem
- **1 pracę pogładową** w czasopiśmie z IF, opublikowaną po uzyskaniu stopnia doktora
- **1 opis przypadku**, opublikowany przed uzyskaniem stopnia doktora
- **1 komentarz na zaproszenie Redakcji (*Invited Commentary*)** w czasopiśmie z IF, którego jestem pierwszym autorem, opublikowany po uzyskaniu stopnia doktora
- **2 rozdziały w podręcznikach krajowych**, przed uzyskaniem stopnia doktora
- **1 rozdział w podręczniku międzynarodowym**, po uzyskaniu stopnia doktora

Szczegółowy wykaz danych bibliometrycznych:

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MNiSW	IF	MNiSW
pełnotekstowe prace oryginalne	15,230	207	46,270	1360
prace pogładowe	-	-	5,958	140
opisy przypadków	-	4	-	-
RAZEM	15,230	211	58,378	1500

Łącznie Impact Factor: 73,608

Łącznie MNISW: 1711

Komentarz (*Invited Commentary*, nie uwzględniony w powyższej analizie): **IF 5,958 / MNiSW 140**

Liczba cytowań (wg bazy Web of Science z dn. 22.06.2022, bez autocytaowań): **93**

Indeks Hirscha (wg bazy Web of Science z dn. 22.06.2022): **7**

5.2. WSPÓŁPRACA Z ZAGRANICZNYMI INSTYTUCJAMI NAUKOWYMI

Dzięki stypendium "*Exchange in Endocrinology Expertise (3E) program of the European Union of Medical Specialists (UEMS), Section and Board of Endocrinology*" odbyłem 11-miesięczny staż w **Academic Center for Thyroid Diseases, Erasmus Medical Center Rotterdam** pod kierunkiem profesora Robina P. Peetersa i doktora Marco Medici.

Erasmus Medical Center (EMC) w Rotterdamie jest największym medycznym ośrodkiem uniwersyteckim w Holandii i jednocześnie jednym z najlepszych uniwersytetów medycznych w Europie. Academic Center for Thyroid Diseases (ACTD) w Rotterdamie prowadzi wielokierunkowe badania naukowe i zapewnia kompleksową opiekę zdrowotną osobom z chorobami tarczycy. Kierownik ACTD, **profesor Robin P. Peeters**, jest światowej klasy naukowcem i lekarzem, autorem licznych publikacji naukowych oraz członkiem rad redakcyjnych kilku międzynarodowych czasopism medycznych. **Doktor Marco Medici** jest inicjatorem i głównym badaczem **ThyroidOmics Consortium** - międzynarodowego konsorcjum prowadzącego badania nad regulacją czynności tarczycy z zastosowaniem nowoczesnych metod biologii molekularnej.

Przeprowadzona przez ThyroidOmics Consortium meta-analiza badań asocjacyjnych całego genomu (ang. *genome-wide association study*, GWAS) pozwoliła na podwojenie liczby wariantów genetycznych związanych ze stężeniem hormonów tarczycy w surowicy w populacji ogólnej (Teumer A et al., *Nature Communications*, 2018). W oparciu o wyniki tej pracy w trakcie stażu w Erasmus Medical Center prowadziłem omawiane powyżej badania oceniające wpływ stężenia hormonów tarczycy na ryzyko rozwoju chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla.

Po zakończeniu sześciomiesięcznego stypendium UEMS kontynuowałem staż w Erasmus Medical Center jako *visiting fellow (visiting agreement) / scientific researcher* (umowa o pracę) przez kolejne pięć miesięcy. Współpracę naukową z ACTD oraz ThyroidOmics Consortium kontynuuję do chwili obecnej, prowadząc aktualnie badania mające na celu personalizację wartości referencyjnych stężenia hormonów tarczycy na podstawie indywidualnego profilu zmienności genetycznych.

W trakcie dotychczasowych projektów realizowanych w ramach **ThyroidOmics Consortium** współpracowałem m.in. z naukowcami z następujących ośrodków:

- **Marco Medici, Robin P. Peeters, Layal Chaker, Rosalie B.T.M. Sterenborg** - Academic Center for Thyroid Diseases, Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Holandia
- **Alexander Teumer** - Institute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Niemcy
- **Eirni Marouli, Panos Deloukas** - William Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Londyn, Wielka Brytania
- **Fabiola Del Greco M.** - Institute for Biomedicine, Eurac Research, Affiliated Institute of the University of Lubeck, Bolzano, Włochy
- **Alisa D. Kjaergaard** - Steno Diabetes Center Aarhus, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dania
- **Chrisitna Ellervik** - Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Kopenhaga, Dania; Department of Pathology, Harvard Medical School, Boston, USA
- **Bjørn O. Åsvold** - Department of Endocrinology, St. Olavs Hospital, Trondheim University Hospital, Trondheim, Norwegia
- **Stephen Burgess** - MRC Biostatistics Unit, University of Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania

Pełna lista ośrodków biorących udział w badaniach realizowanych w ramach **ThyroidOmics Consortium** dostępna jest na stronie internetowej: www.thyroidomics.com.

5.3. OPIS AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ POZA OSIĄGNIĘCIEM O KTÓRYM MOWA
W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R.

5.3.1. Badania nad wpływem czynności tarczycy na ryzyko rozwoju chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla - poza cyklem publikacji:

Poza badaniami wchodzącymi w skład cyklu publikacji stanowiącego osiągnięcie naukowe omawiane w ramach niniejszej rozprawy habilitacyjnej, brałem również czynny udział w projektach realizowanych przez badaczy zrzeszonych w ramach **ThyroidOmics Consortium**, w których wykorzystano metodę randomizacji Mendla do oceny wpływu czynności tarczycy na ryzyko rozwoju innych chorób i zaburzeń. Wyniki tych badań zostały przedstawione w poniższych publikacjach:

Pełnotekstowe prace oryginalne:

1. Kjaergaard AD, Teumer A, Marouli E, Deloukas P, **Kuś A**, Sterenborg RBTM, Asvold BO, Medici M, Ellervik C. Thyroid function, pernicious anemia, and erythropoiesis: a two-sample Mendelian randomization study. *Human Molecular Genetics*. 2022. doi: 10.1093/hmg/ddac052

Impact Factor: 6,150; MNiSW: 140 pkt

W badaniu oceniono związek między genetycznie uwarunkowaną czynnością tarczycy a niedokrwistością złośliwą (ang. pernicious anemia, PA) i markerami erytropoezy. Wykazano dwukierunkową relację między autoimmunizacyjną chorobą tarczycy (ang. autoimmune thyroid disease, AITD) i PA. Stwierdzono związek między AITD a upośledzoną erytropoezą, ale nie autoimmunologiczną hemolizą. Ponadto wykazano, że u osób w stanie eutyreozy lokalna regulacja stężenia hormonów tarczycy przez dejodynazy może wpływać na erytropoezę.

2. Marouli E, Yusuf L, Kjaergaard AD, Omar R, **Kuś A**, Babajide O, Sterenborg RBTM, Asvold BO, Burgess S, Ellervik C, Teumer A, Medici M, Deloukas P. Thyroid function and the risk of Alzheimer's disease: A Mendelian Randomisation study. *Thyroid*. 2021;31(12):1794-1799.

Impact Factor: 6,568; MNiSW: 200 pkt

W badaniu oceniono wzajemną relację pomiędzy czynnością tarczycy a ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera (ang. Alzheimer's disease, AD). Wykazano, że genetycznie uwarunkowane wyższe stężenie TSH w zakresie wartości referencyjnych u osób poniżej 50 roku życia jest związane z niższym ryzykiem AD. W badaniu nie stwierdzono wpływu AD na stężenie hormonów i czynność tarczycy.

3. Ellervik C, Mora S, **Kuś A**, Asvold BO, Marouli E, Deloukas P, Sterenborg R, Teumer A, Burgess S, Lleal-Sabater M, Huffman JE, Johnson AD, Tregouet DA, Smith NL, Medici M, Chasman D, Kjaergaard AD. Effects of thyroid function on hemostasis, coagulation, and fibrinolysis: a Mendelian Randomization study. *Thyroid*. 2021;31(9):1305-1315.

Impact Factor: 6,568; MNiSW: 200 pkt

W badaniu oceniono wpływ genetycznie uwarunkowanej czynności tarczycy na elementy układu krzepnięcia i fibrynolizy. Wykazano, że wyższe stężenie TSH w zakresie wartości referencyjnych jest związane z niższym poziomem czynnika von Willebranda (ang. von Willebrand factor, VWF) oraz niższym stężeniem fibrynogenu, a nadczynność tarczycy i wyższe stężenie FT4 są odpowiednio związane z wyższym poziomem VWF. Wykazano również prawdopodobny związek między czynnością tarczycy a aktywnością tkankowego aktywatora plazminogenu (ang. tissue plasminogen activator, TPA).

4. Kjaergaard AD, Marouli E, Papadopoulou A, Deloukas P, **Kuś A**, Sterenborg R, Teumer A, Burgess S, Asvold BO, Chasman DI, Medici M, Ellervik C. Thyroid function, sex hormones and sexual function: a Mendelian randomization study. *European Journal of Epidemiology*. 2021;36(3):335-344.

Impact Factor: 8,082; MNiSW: 140 pkt

W badaniu oceniono wpływ genetycznie uwarunkowanej czynności tarczycy na stężenie hormonów płciowych i funkcje seksualne u ludzi. Wykazano, że wyższe stężenie TSH w zakresie wartości referencyjnych i niedoczynność tarczycy wiążą się ze zmniejszonym stężeniem białka wiążącego hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin, SHBG) u obu płci. Inne powiązania były specyficzne dla płci: nadczynność tarczycy była związana z wyższym stężeniem SHBG u mężczyzn i wyższym stężeniem testosteronu u kobiet, a niedoczynność tarczycy była związana z niższym stężeniem testosteronu u kobiet. Nie stwierdzono związku pomiędzy genetycznie uwarunkowaną czynnością tarczycy a funkcjami seksualnymi.

Komentarz na zaproszenie Redakcji (*Invited Commentary*):

5. **Kuś A**, Teumer A, Medici M. A deeper understanding of the causal relationships between thyroid function and atrial fibrillation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022;107(1):e429-e431.

Impact Factor: 5,958; MNiSW: 140 pkt

W pracy na przykładzie badania oceniającego związek pomiędzy genetycznie uwarunkowaną czynnością tarczycy a ryzykiem migotania przedsionków omówiono w jaki sposób badania oparte na metodzie randomizacji Mendla mogą być nie tylko cennym i skutecznym narzędziem do oceny relacji przyczynowych pomiędzy badanymi zmiennymi, lecz również w unikalny sposób poszerzać dotychczasową wiedzę na temat modyfikowalnych i niemodyfikowalnych uwarunkowań chorób i zaburzeń metabolicznych, co niesie za sobą konkretne implikacje kliniczne.

Doniesienia konferencyjne:

1. **Kuś A**, Marouli E, Del Greco FM, Chaker L, Peeters RP, TeumerA, Medici M, Deloukas P. Thyroid function and traditional risk factors for cardiovascular disease: A Mendelian Randomization study. Young Investigators Session, 42th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Budapeszt, Węgry, 7-10 września 2019 (*prezentacja ustna*)
2. Marouli E, **Kuś A**, Del Greco FM, ChakerL, Peeters RP, TeumerA, Deloukas P, Medici M. Mendelian Randomization analyses reveal a causal effect of thyroid function on stroke risk via atrial fibrillation. 42th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Budapeszt, Węgry, 7-10 września 2019 (*prezentacja plakatowa*)
3. Marouli E, **Kuś A**, Del Greco FM, ChakerL, Peeters RP, TeumerA, Medici M, Deloukas P. Mendelian randomization analyses reveal a causal effect of thyroid function on cardiovascular risk factors and diseases. 69th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Houston, USA, 15-19 października 2019 (*prezentacja ustna*)

5.3.2. Badania nad podłożem genetycznym choroby Gravesa i Basedowa

Choroba Gravesa i Basedowa (ang. *Graves' disease, GD*) stanowi najczęstszą przyczynę nadczynności tarczycy w krajach o wystarczającej podaży jodu. Jest to choroba o podłożu autoimmunizacyjnym, cechująca się złożoną etiopatogenezą. Na jej rozwój wpływ mają czynniki genetyczne, osobnicze i środowiskowe, przy czym badania bliźniąt jednoznacznie wskazują na przeważającą rolę predyspozycji genetycznej w rozwoju GD. Przebieg i obraz kliniczny choroby jest zróżnicowany, a mechanizmy odpowiedzialne za występowanie tych różnic nie zostały jak dotąd wyjaśnione.

Celem badań realizowanych przeze mnie w ramach pracy doktorskiej było poszukiwanie wariantów genetycznych związanych z predyspozycją do rozwoju GD oraz specyficznych fenotypów choroby, w tym postaci młodzieńczej GD oraz postaci związanej ze współistnieniem zmian ocznych (orbitopatii). Projekt zrealizowałem w ramach kierowanego przeze mnie grantu Narodowego Centrum Nauki uzyskanego w konkursie PRELUDIUM.

Analiza związku badanych wariantów genetycznych z predyspozycją do rozwoju GD w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie konkretnych cech fenotypu wiąże się z koniecznością zgromadzenia odpowiednio licznej grupy badanej, dlatego badania stanowiące przedmiot mojej pracy doktorskiej zostały zrealizowane w ramach wielośrodkowej współpracy. Włączenie do badania kohort z czterech polskich ośrodków (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM; Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii, Oddział w Gliwicach; Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Wrocławski Uniwersytet Medyczny; Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku) pozwoliło na utworzenie grupy ponad 1200 dobrze scharakteryzowanych chorych z GD z populacji polskiej (w tym ponad 120 dzieci) oraz podobnie licznej grupy kontrolnej.

W materiale genetycznym pochodzącym od osób biorących udział w badaniu oceniłem wybrane warianty genetyczne o charakterze polimorfizmów pojedynczego nukleotydu. Genotypowanie badanych wariantów genetycznych przeprowadziłem metodą real-time PCR z zastosowaniem sond typu TaqMan®.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazałem związek polimorfizmu genów *HCP5*, *MAGI3* oraz *ATXN2/SH2B3* z predyspozycją do rozwoju GD. Wykazałem również, że polimorfizm genu *TPO* jest związany z występowaniem orbitopatii

w przebiegu GD, a związek ten jest szczególnie istotny u mężczyzn oraz w grupie osób z początkiem choroby po 45 roku życia. Udowodniłem istotne podobieństwo w zakresie uwarunkowań genetycznych postaci dziecięcej i postaci o początku w wieku dorosłym GD oraz wykazałem, że liczba alleli ryzyka GD w obrębie polimorfizmu genu *HCP5* negatywnie koreluje z wiekiem początku choroby.

W ramach współpracy z badaczami z Newcastle University (Anglia) udało się potwierdzić związek badanego polimorfizmu genu *HCP5* z predyspozycją do rozwoju GD oraz z wiekiem początku choroby w niezależnej kohorcie angielskiej (Lane LC, Kuś A, Bednarczuk T et al., *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2020).

Wyniki prowadzonych przeze mnie badań w istotny sposób poszerzają aktualną wiedzę na temat podłoża genetycznego GD oraz specyficznych fenotypów choroby. Poznanie roli czynników genetycznych w patogenezie GD oraz jej zróżnicowanych postaci klinicznych ma kluczowe znaczenie dla lepszego zrozumienia mechanizmów związanych z rozwojem choroby. Wiedza na temat markerów genetycznych choroby uzyskana w ramach badań asocjacyjnych może w przyszłości stanowić podstawę dla indywidualizacji ryzyka zachorowania, a także indywidualizacji rokowania i wyboru optymalnej metody leczenia u chorych z GD.

Prace oryginalne wchodzące w skład rozprawy doktorskiej:

1. **Kuś A**, Radziszewski M, Glina A, Szymański K, Jurecka-Lubieniecka B, Pawlak-Adamska E, Kula D, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Kuś J, Miśkiewicz P, Płoski R, Bolanowski M, Daroszewski J, Jarzab B, Bossowski A, Bednarczuk T. Paediatric-onset and adult-onset Graves' disease share multiple genetic risk factors. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2019;90:320-327.

Impact Factor: 3,380; MNiSW: 100 pkt

2. **Kuś A**, Szymański K, Jurecka-Lubieniecka B, Pawlak-Adamska E, Kula D, Miśkiewicz P, Bolanowski M, Płoski R, Bossowski A, Daroszewski J, Jarzab B, Bednarczuk T. Gender-dependent and age-of-onset-specific association of the rs11675434 single-nucleotide polymorphism near TPO with susceptibility to Graves' ophthalmopathy. *Journal of Human Genetics*. 2017;62:373-377.

Impact Factor: 2,942; MNiSW: 20 pkt

3. **Kuś A**, Szymański K, Peeters RP, Miśkiewicz P, Porcu E, Pistis G, Sanna S, Naitza S, Płoski R, Medici M, Bednarczuk T. The association of thyroid peroxidase antibody risk loci with susceptibility to and phenotype of Graves' disease. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2015;83:556-562.

Impact Factor: 3,487; MNiSW: 30 pkt

Pozostałe prace oryginalne:

4. Lane LC, **Kuś A**, Bednarczuk T, Bossowski A, Daroszewski J, Jurecka-Lubieniecka B, Cordell HJ, Pearce SHS, Cheetham T, Mitchell AL. An intronic HCP5 variant is associated with age of onset and susceptibility to Graves' disease in UK and Polish cohorts. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(9):e3277-e3284.

Impact Factor: 5,958; MNiSW: 140 pkt

5. Strawa K, Markowska A, Miśkiewicz P, **Kuś A**, Ambroziak U, Szymański K, Zbiec R, Spólnicka M, Krajewski P, Bednarczuk T, Płoski R. Increased concentration of T-cell receptor rearrangement excision circles (TREC) in peripheral blood in Graves' disease. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2014;81:769-774.

Impact Factor: 3,457; MNiSW: 25pkt

Doniesienia konferencyjne:

1. Radziszewski M, **Kuś A**, Glina-Siechowicz A, Peikert M, Ziółkowska A, Płoski R, Bednarczuk T. A genetic variant in the *PSORS1C1* gene located within the MHC region contributes to Graves' disease susceptibility in Caucasians independently from HLA-DRB1*03. 43th Annual Meeting of the European Thyroid Association, eConference, 4-7 września 2021 (*prezentacja plakatowa*)
2. Ziółkowska A, Peikert M, Radziszewski M, Płoski R, **Kuś A**, Bednarczuk T. Genetic variants in the *DNMT1* (rs2228611) and *DNMT3B* (rs2424913) genes are not associated with Graves' disease in the Polish Caucasian population. 43th Annual Meeting of the European Thyroid Association, eConference, 4-7 września 2021 (*prezentacja plakatowa*)
3. **Kuś A**, Szymański K, Jurecka-Lubieniecka B, Pawlak-Adamska E, Kula D, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Miśkiewicz P, Kuś J, Bolanowski M, Płoski R, Bossowski A, Daroszewski J, Jarzab B, Bednarczuk T. Genotype-phenotype correlations in Graves' disease. 40th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Belgrad, Serbia, 9-12 września 2017 (*prezentacja ustna*)
4. **Kuś A**, Szymański K, Jurecka-Lubieniecka B, Pawlak-Adamska E, Kula D, Miśkiewicz P, Niedźwiedzka M, Hasse-Lazar K, Daroszewski J, Płoski R, Jarzab B, Bednarczuk T. Association of the rs11675434 Single Nucleotide Polymorphism Near TPO with Susceptibility to Graves' Orbitopathy. ENDO2015: 97th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Diego, CA, USA, 5-8 marca 2015 (*prezentacja plakatowa*)

5.3.3. Badania nad podłożem genetycznym współwystępowania autoimmunizacyjnej choroby tarczycy i pierwotnego zapalenia dróg żółciowych

Projekt zrealizowano we współpracy z badaczami z Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach kierowanego przeze mnie grantu młodego badacza WUM. W badaniu udowodniono istnienie czynników genetycznych związanych ze współwystępowaniem autoimmunizacyjnej choroby tarczycy (ang. *autoimmune thyroid disease*, AITD) i pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) oraz wykazano, że mogą one wpływać na przebieg kliniczny PBC.

Prace oryginalne:

1. **Kuś A***, Arłukowicz-Grabowska M*, Szymański K, Wunsch E, Milkiewicz M, Płoski R, Shums Z, Norman GL, Milkiewicz P, Bednarczuk T, Krawczyk M. Genetic Risk Factors for Autoimmune Thyroid Disease might Affect the Susceptibility to and Modulate the Progression of Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2017;26:245-252.

Impact Factor: 1,964; MNiSW: 20 pkt

* równorzędny pierwszy autor

Doniesienia konferencyjne:

1. **Kuś A**, Arłukowicz-Grabowska M, Szymański K, Wunsch E, Milkiewicz M, Płoski R, Shums Z, Norman GL, Milkiewicz P, Bednarczuk T, Krawczyk M. Wpływ czynników genetycznych związanych z predyspozycją do rozwoju autoimmunologicznych chorób tarczycy na występowanie i przebieg kliniczny pierwotnej marskości żółciowej wątroby. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Szczecin, 26-28 października 2017 (*prezentacja ustna*)

2. Wunsch E, **Kuś A**, Arłukowicz-Grabowska M, Norman GL, Płoski R, Milkiewicz M, Bednarczuk T, Milkiewicz P. rs10488631 polymorphism of IRF5-TNPO3 confers susceptibility to primary biliary cholangitis (PBC) and is associated with abnormal liver biochemistry indexes: a single centre association study. XXIV International Bile Acid Meeting: Bile Acids in Health and Disease, Düsseldorf, Niemcy, 17-18 czerwca 2016 (*prezentacja plakatu*)

5.3.4. Badania z zakresu diagnostyki i leczenia nowotworów neuroendokrynych

W początkowym okresie mojej pracy naukowej w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM byłem zaangażowany w badania z zakresu diagnostyki i leczenia nowotworów neuroendokrynych. Wyniki tych badań zaprezentowano w ramach poniższych publikacji i doniesień konferencyjnych:

Prace oryginalne:

1. Kaczmarska-Turek D, Pryć M, **Kuś A**, Klukowski M, Radziszewski M, Staszewska-Skurczyńska M, Jańczyk A, Dźwiarek K, Bednarczuk T. Pitfalls in the diagnosis of carcinoid syndrome. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2016;18:109-113.

MNiSW: 12 pkt

Opis przypadku:

2. Kaczmarska-Turek D, Jańczyk A, Witkowska M, **Kuś A**, Bednarczuk T. 58-letni mężczyzna z bólem brzucha i biegunką. *Medycyna Praktyczna*. 2013;9:109-116.

MNiSW: 4 pkt

Doniesienia konferencyjne:

1. **Kuś A**, Klukowski M. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) – from the first symptoms to the final diagnosis – a retrospective study of a tertiary care unit experience. Endocrinology & Diabetology Session, 9th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa, 9-12 maja 2013 (*prezentacja plakatowa*)
2. Klukowski M, **Kuś A**, Dźwiarek K. When it is justified to start diagnosis of neuroendocrine tumours in patients with symptoms of carcinoid syndrome? Endocrinology & Diabetology Session, 8th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa, 10-13 maja 2012 (*prezentacja ustna*)
3. **Kuś A**, Klukowski M, Dźwiarek K. Misdiagnosis of metastatic neuroendocrine tumor as hepatocellular carcinoma: a case report. Case Report Session, 8th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa, 10-13 maja 2012 (*prezentacja plakatowa*)

5.4. UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH

2014-2018 "Związek wybranych czynników genetycznych i środowiskowych z rozwojem choroby Gravesa i Basedowa i jej fenotypów" - **kierownik projektu**, grant NCN w konkursie PRELUDIUM nr 2014/15/N/NZ5/01656

2016-2018 "Badanie podłoża genetycznego współwystępowania autoimmunologicznych chorób tarczycy (AITD) i pierwotnej marskości żółciowej (PBC) u chorych z populacji polskiej" - **kierownik projektu**, grant w konkursie młodych badaczy WUM nr 1WN/PM1/16.

2018-2020 "Wpływ miRNA na ekspresję receptorów somatostatyny oraz skuteczność leczenia długodziałającymi analogami somatostatyny w wysokorozdzielczonych nowotworach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego" - **kierownik projektu**, grant w konkursie młodych badaczy WUM nr 1WN/PM1/18.

2020-2022 "Związek występowania uczucia przewlekłego zmęczenia z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy u młodych kobiet w stanie eutyreozy - badanie przekrojowe" - **kierownik projektu**, grant w konkursie młodych badaczy WUM nr 1WN/M/MB1/N/20.

6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ

6.1. DYDAKTYKA

Dydaktyka stanowi istotną część mojej pracy zawodowej:

- Od 2014 roku prowadzę **zajęcia dydaktyczne**, w tym seminaria i zajęcia praktyczne, z zakresu chorób wewnętrznych i endokrynologii dla studentów kierunku lekarskiego WUM.

- Od 2016 roku jestem **opiekunem naukowym Studenckiego Koła Naukowego "ENDOCRINUS"** działającego przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM, które zrzesza studentów zainteresowanych działalnością naukową oraz poszerzaniem wiedzy z zakresu chorób wewnętrznych i endokrynologii. Jako opiekun nadzoruję spotkania i aktywność naukową członków Koła. Prace badawcze członków Koła były wielokrotnie nagradzane na międzynarodowych konferencjach studenckich, a członkowie Koła byli współautorami powstających w Klinice artykułów naukowych.

- Od czasów studenckich brałem czynny udział w organizacji i prowadzeniu **warsztatów endokrynologicznych** podczas konferencji Warsaw International Medical Congress for Young Scientists (WIMC). W obecnym roku pełniłem również rolę **recenzenta** prac studenckich zgłaszanych w sesji Internal Medicine WIMC.
- Jestem **współautorem rozdziału w podręczniku** dla studentów medycyny i lekarzy pt. "Podstawy Endokrynologii" pod red. prof. Tomasza Bednarczuka.
- W ostatnich latach pełniłem rolę **opiekuna naukowego trzech minigrantów studenckich** realizowanych przez członków SKN "ENDOCRINUS" WUM:
 1. "Związek wybranych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu w obrębie genów metylotransferaz DNA z obrazem klinicznym choroby Gravesa i Basedowa" - minigrant nr 1WN/M/MG1/N/20 (kierownik projektu: stud. Anna Ziółkowska).
 2. "Obraz całogenomowej metylacji DNA u osób z umiarkowaną-do-ciężkiej orbitopatią tarczycową w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa" - minigrant nr 25/M/MG/N/21 (kierownik projektu: stud. Anna Ziółkowska).
 3. "Obraz całogenomowej metylacji DNA u osób z neuropatią nerwu wzrokowego w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa" - minigrant nr 19/M/MG/N/21 (kierownik projektu: stud. Magdalena Peikert).

6.2. KONFERENCJE NAUKOWE

- Jestem współautorem **13 doniesień** prezentowanych na międzynarodowych bądź krajowych konferencjach naukowych (w tym doniesień wymienionych powyżej przy omówieniu aktywności naukowej; pełna lista doniesień jest dostępna w załączonym wykazie osiągnięć naukowych).

- Na oficjalne zaproszenie władz Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (*European Society of Endocrinology, ESE*) jestem członkiem Komitetu Programowego (**Programme Organising Committee**) międzynarodowej konferencji **25th European Congress of Endocrinology (ECE)**, która odbędzie się w dniach 13-16 maja 2023 roku w Stambule (Turcja). ECE jest największym kongresem endokrynologicznym w Europie organizowanym corocznie przez Europejskie Towarzystwo Endokrynologiczne. Każdego roku około 30 ekspertów otrzymuje prestiżowe zaproszenie do udziału w Komitecie Programowym ECE.

7. UZYSKANE NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

- 2022** **12. pozycja w rankingu liderów naukowych WUM w latach 2018-2021**
- 2021** **Stypendium Ministra Edukacji i Nauki dla wybitnych młodych naukowców**
- 2021** **Nagroda naukowa indywidualna I stopnia JM Rektora**
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za cykl publikacji na temat uwarunkowań genetycznych czynności tarczycy oraz oceny wpływu czynności tarczycy na ryzyko rozwoju chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla
- 2018** **Nagroda dydaktyczna zespołowa I stopnia JM Rektora**
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo podręcznika pt. "Podstawy Endokrynologii" pod red. prof. T. Bednarczuka
- 2018** **Stypendium naukowe przyznane w konkursie**
"Exchange in Endocrinology Expertise (3E) program of the European Union of Medical Specialists (UEMS), Section and Board of Endocrinology"

8. CZŁONKOSTWO W ORGANIZACJACH I TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

- European Thyroid Association - od 2017 roku
- European Society of Endocrinology - od 2018 roku
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne - od 2020 roku

9. CZŁONKOSTWO W RADACH REDAKCYJNYCH CZASOPISM NAUKOWYCH

- **Endocrine Connections** (IF: 3,335; MEiN: 100 pkt) - *Member of the Editorial Board*

10. INFORMACJA O RECENZOWANYCH PRACACH NAUKOWYCH

Recenzowałem publikacje w następujących czasopismach naukowych:

- **Thyroid** - IF: 6,568; MEiN: 200 pkt
- **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** - IF: 5,958; MEiN: 140 pkt
- **European Journal of Endocrinology** - IF: 6,664; MEiN: 140 pkt
- **Endocrine-Related Cancer** - IF: 5,678; MEiN: 140 pkt
- **European Thyroid Journal** - IF: 4,209; MEiN: 40 pkt
- **Endocrine Connections** - IF: 3,335; MEiN: 100 pkt
- **Endocrine** - IF: 3,633; MEiN: 100 pkt
- **Journal of Clinical Medicine** - IF: 4,241; MEiN: 140 pkt
- **Annals of Translational Medicine** - IF: 3,932; MEiN: 40 pkt
- **International Immunopharmacology** - IF: 4,932; MEiN: 70 pkt
- **BMC Geriatrics** - IF: 3,921; MEiN: 100 pkt
- **Europace** - IF: 5,214; MEiN: 140 pkt
- **European Heart Journal** - IF: 29,983; MEiN: 200 pkt

Aktualna lista jest dostępna w portalu publons.com pod adresem:

<https://publons.com/researcher/3538098/aleksander-kus/peer-review/>