

Lek. Aleksander Kuś

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

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w zakresie medycyny**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk

**Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny**



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2019

Związek wybranych czynników genetycznych i środowiskowych z rozwojem choroby Gravesa i Basedowa i jej fenotypów - Streszczenie

Choroba Gravesa i Basedowa (ang. *Graves' disease*, GD) jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, w której autoantygenem jest receptor dla tyreotropiny (ang. *thyroid stimulating hormon receptor*, TSHR). Etiologia choroby jest złożona, a na jej rozwój wpływ mają czynniki genetyczne, osobnicze i środowiskowe. Badania bliźniąt jednoznacznie wskazują na przeważającą rolę predyspozycji genetycznej w rozwoju choroby. Dotychczasowe badania wykazały, że predyspozycja genetyczna do rozwoju GD wynika z obecności wielu wariantów genetycznych, z których każdy z osobna wywiera stosunkowo niewielki wpływ na ryzyko rozwoju choroby. Udział zidentyfikowanych dotychczas wariantów genetycznych tłumaczy jedynie w około 10% predyspozycję genetyczną do rozwoju GD, a czynniki genetyczne warunkujące określony przebieg choroby pozostają nieznanne.

Celem badań realizowanych w ramach niniejszej pracy doktorskiej było poszukiwanie wariantów genetycznych związanych z predyspozycją do rozwoju GD oraz specyficznych postaci klinicznych choroby, w tym postaci związanej z obecnością klinicznie istotnych zmian ocznych (ang. *Graves' orbitopathy*, GO) oraz postaci dziecięco-młodzieńczej GD (ang. *paediatric-onset Graves' disease*, POGD). 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 przedstawionej pracy doktorskiej zostały zrealizowane w ramach wielośrodkowej współpracy. Włączenie do badania kohort z czterech polskich ośrodków (Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach, Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Kliniki Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku) pozwoliło na utworzenie unikalnej grupy ponad 1200 dobrze scharakteryzowanych chorych z GD z populacji polskiej oraz podobnie licznej grupy

kontrolnej, co umożliwiło przeprowadzenie analiz w odpowiednio licznych podgrupach chorych.

Niniejszą rozprawę doktorską stanowi cykl trzech spójnych tematycznie publikacji. W pracy nr 1 zbadano asocjację wariantów genetycznych związanych z występowaniem przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (ang. *thyroid peroxidase antibodies*, TPOAb) w surowicy z predyspozycją do rozwoju GD oraz GO. W pracy nr 2 przeprowadzono szczegółową analizę związku pomiędzy polimorfizmem genu tyreoperoksydazy (*TPO*) a występowaniem GO w rozszerzonej grupie osób z GD, z uwzględnieniem podgrup chorych wyróżnionych na podstawie płci i wieku początku choroby. W pracy nr 3 badano czynniki genetyczne związane z POGD oraz porównano podłoże genetyczne POGD i GD o początku w wieku dorosłym (ang. *adult-onset Graves' disease*, AOGD). Ponadto oceniono związek badanych wariantów genetycznych z występowaniem AOGD w populacji polskiej oraz przeanalizowano ich korelację z wiekiem początku choroby.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano związek polimorfizmu genów *HCP5* (rs3094228), *MAGI3* (rs1230666) oraz *ATXN2/SH2B3* (rs653178) z predyspozycją do rozwoju GD. Ponadto stwierdzono związek polimorfizmu genu *TPO* (rs11675434) z występowaniem GO oraz wykazano, że jest on szczególnie istotny w grupie mężczyzn oraz osób z początkiem choroby po 45 roku życia. Przeprowadzone badania udowodniły również, że POGD i AOGD wykazują istotne podobieństwo w zakresie czynników genetycznych związanych z predyspozycją do rozwoju choroby, natomiast liczba alleli ryzyka GD w obrębie polimorfizmu genu *HCP5* (rs3094228) negatywnie koreluje z wiekiem początku choroby. Wykazano także, że do czynników genetycznych związanych z predyspozycją do rozwoju GD w populacji polskiej należy polimorfizm genów: *CTLA4*, *TNF*, *TSHR*, *MAGI3*, *PTPN22*, *HCP5*, *SH2B3*, *ATXN2*, *RNASET2* i *HLA-DOB*.

Przedstawione wyniki wymagają replikacji w niezależnych grupach chorych, a zadaniem przyszłych badań funkcjonalnych powinno być określenie mechanizmów leżących u podstaw zaobserwowanych asocjacji. Tym niemniej, wyniki te w istotny sposób poszerzają aktualną wiedzę na temat podłoża genetycznego GD oraz specyficznych fenotypów choroby.

KIEROWNIK
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i
Endokrynologii

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk

Aleksander Kuś

ALEKSANDER KUŚ
Iskarz
2963731