

## STRESZCZENIE

**Tytuł:** „Nowe czynniki ryzyka rozwoju choroby Gravesa i Basedowa oraz orbitopatii Gravesa, ze szczególnym uwzględnieniem czynników genetycznych”

**Wstęp:** Choroba Gravesa i Basedowa (GD) jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy w Polsce. Najważniejszą pozatarczycową manifestacją GD jest orbitopatia Gravesa (GO), mogąca nie tylko istotnie pogarszać jakość życia pacjenta, ale także zagrażać utratą wzroku. Podobnie jak inne choroby autoimmunizacyjne, GD i GO są zwykle wywoływane przez czynniki środowiskowe u osób predysponowanych genetycznie. Postuluje się znaczenie alleli HLA w rozwoju GD/GO, jednak dla populacji kaukaskiej nie potwierdzono dotychczas jednoznacznie takiej zależności dla ryzyka GD przy pomocy wiarygodnych metod genotypowania i na dużych grupach pacjentów. Natomiast, w przypadku GO, w populacji kaukaskiej takich badań do tej pory praktycznie nie wykonywano. Istnieje również potrzeba poszerzenia wiedzy dotyczącej niegenetycznych czynników ryzyka, zarówno w zakresie odkrycia nowych, jak i potwierdzenia znaczenia już znanych, czy ostatnio postulowanych. Znajomość genetycznych i niegenetycznych czynników ryzyka jest kluczowym warunkiem skutecznej profilaktyki, jak również właściwego dostosowania leczenia GD, a szczególnie GO.

**Cele:** Celem cyklu prac było znalezienie nowych, genetycznych i niegenetycznych, czynników ryzyka GD i GO oraz weryfikacja znaczenia czynników już opisywanych. W związku z brakiem publikacji dotyczących znaczenia HLA w rozwoju GO, najważniejszym celem było udokumentowanie istnienia alleli HLA związanych z ryzykiem GO i potencjalnie chroniących przed rozwojem GO.

**Materiały i metody:** Do grupy badanej w każdej z prac projektu włączono pacjentów z GD, w tym chorych z GO oraz bez GO. Grupy kontrolne stanowili zdrowi potencjalni dawcy komórek hematopoetycznych. U wszystkich badanych przeprowadzono genotypowanie HLA (*HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DQB1*, *-DRB1*) przy użyciu metody sekwencjonowania nowej generacji (NGS). Ponadto u wszystkich pacjentów z GD/GO przeprowadzono panel badań laboratoryjnych oraz przeanalizowano dane z wywiadu i dokumentacji medycznej.

**Wyniki:** W pierwszym badaniu zaobserwowałam istotny związek ryzyka GD z następującymi allelami: *HLA-B\*08:01*, *-B\*39:06*, *-B\*37:01*, *-C\*07:01*, *-C\*14:02*, *-C\*03:02*, *-C\*17:01*, *-DRB1\*03:01*, *-DRB1\*11:01*, *-DRB1\*13:03*, *-DRB1\*01:03*,

*-DRB1\*14:01, -DQB1\*03:01, DQB1\*02:01*. Odnotowano również, że ochronne znaczenie w odniesieniu do GD ma występowanie *HLA-B\*07:02, -C\*07:02, -C\*03:04, -DRB1\*07:01, -DQB1\*02:02, -DQB1\*03:03*.

W drugim badaniu udokumentowano, że genetycznymi markerami zwiększonego ryzyka GO są allele *HLA-A\*01:01, -A\*32:01, -B\*37:01, -B\*39:01, -B\*42:01, -C\*08:02, C\*03:02, -DRB1\*03:01, -DRB1\*14:01* i *-DQB1\*02:01*. Ponadto stwierdzono, że obecność *HLA-C\*04:01, -C\*03:04, -C\*07:02* i *-DRB1\*15:02* może działać protekcyjnie w odniesieniu do GO.

W trzeciej części obecnego projektu potwierdzono także związek GO z paleniem tytoniu, starszym wiekiem, wyższymi stężeniami TRAb w surowicy oraz z hipercholesterolemią, nawet w sytuacji nieznacznie tylko podwyższonego stężenia cholesterolu LDL. Wykazano ponadto, że wśród nowych, potencjalnie użytecznych markerów ryzyka GO, znaczenie mogą mieć: wyższe stężenia kreatyniny w surowicy, wyższy wskaźnik MCV i niższa liczba płytek krwi.

**Wnioski:** Identyfikacja grup alleli HLA związanych ze zwiększonym ryzykiem GD/GO i chroniących przed tymi chorobami, stanowi ważny krok w rozwoju medycyny spersonalizowanej opartej na ocenie podatności genetycznej. Całość badań zawartych w omawianym projekcie dostarcza szeroki panel czynników ryzyka, które mogą stanowić wiarygodne narzędzie do indywidualnej oceny ryzyka GO, co może istotnie poprawić profilaktykę i leczenie GD/GO, poprzez precyzyjne ich dostosowanie do zindywidualizowanego wyniku oceny ryzyka dla danego pacjenta.