

STRESZCZENIE

Choroba Gravesa i Basedowa (ChGB) jest ogólnoustrojowym procesem autoimmunizacyjnym, charakteryzującym się różnorodnym przebiegiem klinicznym, którego zasadniczym objawem jest nadczynność tarczycy spowodowana nadmierną produkcją przeciwciał aktywujących receptor tyreotropiny (ang. *thyrotropin receptor antibodies* - TRAb).

Objawem pozataarczycowym ChGB, stwarzającym najwięcej problemów terapeutycznych jest orbitopatia tarczycowa (OT) - autoimmunologiczna zapalna choroba tkanki łącznej oczodołu, w której obserwowane są rozrost ciała tłuszczowego oczodołu oraz obrzęk mięśni gałkoruchowych. Receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów α (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors* - PPAR α) wykazują działanie przeciwzapalne oraz aktywność immunomodulacyjną, co może sugerować ich wpływ na patogenezę ChGB oraz OT.

Głównym celem pracy była ocena wpływu obecności 3 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism* – SNP) genu *PPAR α* : rs135551 (c.-127+5148A>G), rs1800206 (c.484C>G), (Leu162Val) i rs4253766 (c.712-3784C>T) na wystąpienie, obraz kliniczny oraz dalszy przebieg, w tym reakcję na leczenie nadczynności tarczycy ChGB oraz towarzyszącej jej OT.

W badań genetycznych zakwalifikowano 276 pacjentów z ChGB, wśród nich 213 chorych prezentowało kliniczne objawy OT. U wszystkich chorych oceniono odpowiedź na leczenie tyreostatyczne, obecność rodzinnego występowania chorób tarczycy oraz używanie wyrobów tytoniowych, a w grupie pacjentów z OT stopień jej aktywności oraz nasilenia. Wykorzystując metodę *allelic discrimination* oznaczono w badanej grupie genotyp w zakresie wybranych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu genu *PPAR α* : rs135551 (c.-127+5148A>G), rs1800206 (c.484C>G), (Leu162Val) i rs4253766 (c.712-3784C>T). Po przeprowadzeniu analizy niezrównoważenia sprzężeń (ang. *linkage disequilibrium* - LD) dla wybranych 3 miejsc polimorficznych oraz zaobserwowaniu silnego niezrównoważenia dziedziczenia pomiędzy tymi SNPs przeprowadzono też analizę haplotypów wszystkich 3 SNPs w aspekcie jego związku z fenotypem choroby.

Nie wykazano związku objętego badaniem czynnika genetycznego z fenotypem choroby w zakresie wystąpienia oraz nasilenia objawów klinicznych orbitopatii. Stwierdzono, że istnieją różnice w częstości występowania poszczególnych wariantów polimorficznych, zarówno w odniesieniu do pojedynczego SNP jak i haplotypu

uwzględniającego wszystkie 3 badane miejsca, w zależności od płci, palenia tytoniu i odpowiedzi na leczenie tyreostatyczne oraz rodzinnego występowanie chorób tarczycy. Nie wszystkie z tych zależności osiągnęły istotność statystyczną, prawdopodobnie z powodu niskiej liczby osób będących nosicielami rzadkich wariantów genetycznych. Obserwując zaznaczające się na grupie 276 chorych tendencje można domniemywać, że w wypadku objęcia analizą liczniejszej grupy badanych uzyskano by więcej istotnych statystycznie zależności.

Zanaczające się w tendencje do występowania różnic w częstotliwości poszczególnych wariantów genu *PPAR α* mogą usadniać przeprowadzenie dalszych badań prowadzących do ustalenia genetycznego podłoża występowania oraz przebiegu Choroby Gravesa i Basedowa oraz orbitopatii tarczycowej