

mgr Dominika Łacheta

Immunologiczne aspekty orbitopatii Graves'a

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Mirosław Szczepański

Katedra i Zakład Biochemii
Wydział Lekarski
Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Mirosław Szczepański

Warszawa 2021 r.

Dominika Łacheta

Streszczenie

Orbitopatia Graves'a (GO; ang. Graves' orbitopathy) jest jednym z pozataarczycowych objawów choroby Graves'a i Basedowa (GD; ang. Graves' disease), która charakteryzuje się nadczynnością tarczycy indukowaną przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko TSHR (receptor dla tyreotropiny; ang. thyroid-stimulating hormone receptor). GO objawia się wytrzeszczem, podwójnym widzeniem, zaburzeniem widzenia barw i pogorszeniem ostrości widzenia. Dane literaturowe wskazują, że u podłoża GO leży przewlekły stan zapalny tkanek miękkich oczodołu, a naciek komórek zapalnych, produkcja glikozaminoglikanów oraz różnicowanie fibroblastów oczodołowych w adipocyty i miofibroblasty skutkuje obrzękiem mięśni gałki ocznej, rozplemem tkanki tłuszczowej i włóknieniem tkanek oczodołowych. Ta przebudowa tkanek powoduje wzrost ciśnienia w gałce ocznej i ucisk mięśni gałkoruchowych na nerw wzrokowy.

Przegląd piśmiennictwa na temat immunologicznych mechanizmów zaangażowanych w patogenezę GO posłużył do przygotowania pracy przeglądowej pt.: „Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy”. W publikacji zwrócono szczególną uwagę na fibroblasty oczodołowe i mechanizmy immunologiczne odgrywające kluczową rolę w rozwoju stanu zapalnego, ekspansji, przebudowie i włóknieniu tkanek oczodołowych. W artykule omówiono również udział autoantygenów w patogenezie GO z uwzględnieniem potencjalnych celów terapeutycznych w leczeniu choroby.

Kontynuacja badań w zakresie mechanizmów immunologicznych zaangażowanych w patogenezę GO dotyczyła analizy ekspresji wybranych białek odporności wrodzonej w mikrośrodowisku tkanki tłuszczowej oczodołów. Badania dotyczyły wieloligandowego receptora produktów zaawansowanej glikacji (RAGE; ang. receptor for advanced glycation end products) i jego liganda – białka HMGB1 (ang. high mobility group box 1). RAGE należący wraz z innymi receptorami do rodziny receptorów rozpoznających wzorce molekularne (PRRs; ang. pattern recognition receptors) odgrywa kluczową rolę w aktywacji odporności wrodzonej. Głównym ligandem dla RAGE jest endogenne białko HMGB1, które uwalniane jest w czasie stresu komórkowego, uszkodzenia tkanek lub w martwicy. Białko HMGB1 wraz z innymi endogennymi cząstkami należy do grupy tzw. cząstek molekularnych związanych z uszkodzeniem (DAMPs; ang. damage associated molecular patterns). Stymulacja PRRs

przez DAMPs skutkuje aktywacją stanu zapalnego, a także uruchomieniem mechanizmów naprawczych tkanek.

Przeprowadzone badania posłużyły do przygotowania oryginalnej publikacji pt.: „RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves' Ophthalmopathy”. W pracy postawiono hipotezę, że oś RAGE/HMGB1 uczestniczy w patogenezie GO, a nasilenie ekspresji tych białek koreluje ze stanem klinicznym pacjentów z GO. Wykazano większą ekspresję badanych białek w tkance tłuszczowej oczodołowej u pacjentów z GO w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono również istotnie statystyczną korelację między ekspresją RAGE, a występowaniem neuropatii nerwu wzrokowego (DON; ang. dysthyroid optic neuropathy) i podwyższonym poziomem TRAb (przeciwciała skierowane przeciwko TSHR; ang. anti-TSHR antibodies). Ponadto w pracy wykazano obecność komórek zapalnych RAGE- i HMGB1- dodatnich, zlokalizowanych blisko naczyń, wskazując na ich potencjalny udział w rozwoju procesu zapalnego. Opublikowana praca jako pierwsza wykazuje ekspresję RAGE i HMGB1 w tkance tłuszczowej oczodołu metodą immunohistochemiczną.

RAGE i HMGB1 mogą uczestniczyć w rozwoju stanu zapalnego w tkankach oczodołowych, pełniąc istotną rolę w patogenezie GO. Dogłębne zrozumienie udziału immunologicznych procesów w patomechanizmie GO stanowi drogę do tworzenia nowych, skutecznych i bezpiecznych metod leczenia, a także usprawnienia monitorowania aktywności choroby.