

Genetyczne uwarunkowania autoimmunologicznych chorób tarczycy

Genetic Background of Autoimmune Thyroid Diseases

Anna M. Kucharska

Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Warszawie

Adres do korespondencji: dr n. med. Anna Kucharska, Klinika Pediatrii i Endokrynologii Akademii Medycznej, 00-576 Warszawa, ul. Marszałkowska 24,
e-mail: amakucharska@tlen.pl

Słowa kluczowe: tarczycza, autoimmunologiczne choroby, genetyka

Key words: thyroid, autoimmune diseases, genetics

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Choroby autoimmunologiczne stanowią w krajach rozwiniętych najczęstszą przyczynę dysfunkcji tarczycy. Ich rozwój jest wypadkową działania predyspozycji genetycznej oraz czynników środowiskowych. Według modelu statystycznego, opartego na badaniach zgodności zachorowań u bliźniąt monozygotycznych i dzygotycznych, predyspozycja genetyczna jest czynnikiem dominującym w patogenezie autoimmunologicznych zapaleń tarczycy. W pracy przedstawiono aktualne strategie poszukiwania genów podatności obowiązujące w badaniach genetycznych, wyniki badań genów kandydujących oraz wyniki poszukiwania nieznanymi genów podatności poprzez skanowanie genomu. Opisano także najnowszą teorię uzasadniającą szczególną predyspozycję płci żeńskiej do autoimmunologicznych chorób tarczycy. *Endokrynol. Ped.*, 6/2007;1(18):53-60

Autoimmune diseases are the most common cause of thyroid dysfunction in developed countries. Their occurrence is the result of genetic predisposition and environmental factors. According to the statistical model based on disease concordance in monozygotic and dizygotic twins, the genetic susceptibility is a dominant factor in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. In the paper the actual strategies of genetic studies of susceptibility genes, results of candidate genes examinations and whole -genome screen studies are described. The newest theory about the genetic reason of female preponderance in autoimmune thyroid diseases was also characterised. *Pediatr. Endocrinol.*, 6/2007;1(18):53-60

Wstęp

Choroby autoimmunologiczne są najczęstszą przyczyną dysfunkcji tarczycy w krajach rozwiniętych. Jest to dość różnorodna klinicznie grupa chorób, obejmująca chorobę Gravesa-Basedowa, przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy typu Hashi-

moto, atroficzne zapalenie tarczycy oraz wiele innych wariantów, jak np. poporodowe zapalenie tarczycy. Należą one do narządowo swoistych chorób autoimmunologicznych. Ich rozwój jest wypadkową działania predyspozycji genetycznej oraz czynników pozagenetycznych zwanych umownie środowiskowymi. Autoimmunologiczne choroby tarczy-

cy z punktu widzenia genetyki należą do chorób wieloczynnikowych, co oznacza, że w patogenezie tych chorób bierze udział wiele genów o różnych loci i zróżnicowanej penetracji. Dodatkowo może występować heterogeniczność genetyczna, tzn. różne geny mogą wywoływać ten sam fenotyp choroby. Choroby wieloczynnikowe nie mogą być analizowane według praw dziedziczenia mendlowskiego. Ograniczone znaczenie ma analiza rodowodów i utrudnione jest mapowanie genów podatności. Niektóre z nich zidentyfikowano, wśród nich są geny dające ogólną podatność na choroby autoimmunologiczne, a także takie, które są sprzężone z określoną jednostką chorobową.

Epidemiologia genetyczna autoimmunologicznych chorób tarczycy –

O istotnym udziale czynników genetycznych w patogenezie autoimmunologicznych zapaleń tarczycy (AIZT) świadczą dane epidemiologiczne. Rodzinne występowanie choroby Gravesa było znane od ponad 100 lat. Potwierdziły to badania oparte na porównaniu częstości zachorowań w rodzinach obciążonych ryzykiem z częstością w zdrowej populacji. Występowanie rodzinne przeciwciał przeciw-tarczycowych u rodzeństwa chorych z AIZT opisano już w latach sześćdziesiątych XX wieku. Udowodniły to liczne później publikowane prace. Na ich podstawie stwierdzono autosomalnie dominujące dziedziczenie skłonności do produkcji przeciwciał przeciw-tarczycowych [1, 2]. Mocnym dowodem udziału czynników genetycznych w patogenezie autoimmunologicznych zapaleń tarczycy są zespoły genetyczne z wysokim ryzykiem ich występowania (Tabela I). W badaniach par bliźniąt stwierdza się większą zgodność zachorowań na chorobę Gravesa i chorobę Hashimoto u bliźniąt monozygotycznych niż dizygotycznych [3, 4]. Według przedstawionego przez Brixia i wsp. modelu statystycznego, opartego na badaniach zgodności zachorowań u bliźniąt monozygotycznych i dizygotycznych, predyspozycja genetyczna jest czynnikiem dominującym w patogenezie autoimmunologicznych zapaleń tarczycy. Autorzy podają, że czynniki genetyczne stanowią 79%, a środowiskowe tylko 21% udziału w patogenezie AIZT [4]. Wobec tak istotnej przewagi czynników genetycznych wydaje się, że poznanie ich stworzyłoby nowe możliwości wyjaśnienia przyczyn powstania i rozwoju choroby.

Podstawowe metody poszukiwania genów podatności

W chorobach wieloczynnikowych strategia badań genetycznych opiera się na poszukiwaniu sprzężeń i asocjacji genów kandydujących oraz na poszukiwaniu nieznanymi genów związanych z chorobą poprzez skanowanie całego genomu.

Analiza sprzężeń właściwie odnosi się do odległości genetycznej między loci genów.

Podstawą tej metody jest założenie, że geny położone na chromosomie blisko siebie w czasie mejozy kosegregują i prawdopodobieństwo ich rekombinacji jest niskie. Jeżeli więc badany marker położony jest w sąsiedztwie genu odpowiadającego za rozwój choroby, to będzie kosegregował z chorobą w obciążonych rodzinach. Miarą prawdopodobieństwa sprzężenia jest logarytm szans faworyzujących sprzężenie, czyli logarytm szans (Logarithm of the odds, LOD). Termin ten oznacza logarytm stosunku prawdopodobieństwa sprzężenia do prawdopodobieństwa braku sprzężenia. Klasyczny test sprzężeń jest oceną parametryczną. W analizie chorób wieloczynnikowych bardziej przydatny jest test nieparametryczny. Przykładem takiej analizy jest badanie par rodzeństw dotkniętych chorobą. Określa się występowanie u nich wspólnych genów w loci markerowych. Większa niż spodziewana zgodność proporcji alleli u chorego rodzeństwa sugeruje, że rejon zawierający badany marker zawiera gen choroby. Lander i Kruglyak stworzyli schemat badań sprzężeń genetycznych w chorobach wieloczynnikowych. Według ich sugestii w ocenie parametrycznej LOD większy niż 3,3 wskazuje na istotne sprzężenie. Dla oceny nieparametrycznej bariera jest wyższa. Sprzężenie można traktować jako pewne tylko wtedy, kiedy jest potwierdzone w dwóch niezależnych próbach. Wartość LOD niższa niż -2 wyklucza sprzężenie [5].

Techniki badania sprzężeń są wartościowym narzędziem w analizie genów warunkujących choroby wieloczynnikowe, bo wykrywają geny, które mają największy wpływ na rozwój tych chorób. Metoda ta jednak ma swoje ograniczenia, np. nie wykrywa genów o mniejszym wpływie i nie nadaje się do mapowania mniejszych rejonów genetycznych. Bardziej czułe i lepsze w mapowaniu określonych rejonów jest badanie asocjacji. Termin ten określa zjawisko współwystępowania alleli i/ lub fenotypów. Analiza asocjacji jest wysoce swoista i może wykrywać geny biorące udział tylko w 5% ogólnej genetycznej kontrybucji choroby. Klasyczną anali-

zę asocjacji prowadzi się w grupie niespokrewnionych chorych i etnicznie dobranych niespokrewnionych zdrowych kontrolach. Jeżeli dany allel występuje istotnie częściej u pacjentów niż w kontroli, jest to dowodem jego asocjacji z chorobą. Prawdopodobieństwo choroby u osobnika posiadającego dany allel w stosunku do osobnika nieposiadającego tego allela jest wyrażone jako współczynnik względnego ryzyka (Relative Risk, RR). Ograniczeniem tej metody jest konieczność starannego dobrania grupy kontrolnej, inaczej wynik może być obciążony dużym błędem. Najbardziej wartościowe są testy asocjacji oparte na badaniu rodzin, gdzie tworzy się wewnętrzne grupy kontrolne. Przykładem takiej analizy jest test nierównowagi transmisji (Transmission disequilibrium test, TDT). Opiera się on na analizie markerowych alleli rodziców, które są transmitowane i nietransmitowane do chorego potomstwa. Porównanie częstości występowania poszczególnych alleli w grupie transmitowanej i w grupie nietransmitowanej pozwala na wyodrębnienie alleli związanych z chorobą.

Wykrycie sprzężeń w danym rejonie genetycznym nie jest jednak wystarczającym dowodem na istotny udział danego genu w patogenezie choroby. Tomer i Davies proponują algorytm wykorzystany w wielu opracowaniach genetycznych, pozwalają-

cy na uznanie badanego loci za gen podatności [6]. Obejmuje on pięć kolejnych etapów badań:

1. Identyfikacja sprzężonego locus – skanowanie całego genomu z użyciem markerów mikrosatelitarnych.
2. Potwierdzenie sprzężenia w danym rejonie – w dwóch niezależnych próbach.
3. Mapowanie sprzężonego locus – ograniczenie badanego rejonu do kilkuset kilobaz przez analizę asocjacji znanych markerów.
4. Badanie genów w rejonie sprzężeń – identyfikacja polimorfizmów pojedynczych zasad (Single nucleotide polymorphisms – SNPs) w obrębie genów w rejonie sprzężenia i potwierdzenie ich asocjacji z chorobą.
5. Badania czynnościowe – wykazanie, że dany polimorfizm zmienia funkcję genu w sposób zwiększający ryzyko choroby.

Analiza sprzężeń i asocjacji genów kandydujących

Badanie genów kandydujących obejmuje badanie markerów polimorficznych w obrębie poszczególnych genów, które zostały wytypowane w związku z tym, że defekt ich funkcji daje skutek w postaci choroby. Idealny gen kandydujący do roli

Tabela I. Zespoły genetyczne o zwiększonym ryzyku autoimmunologicznych zapaleń tarczycy

Table I. Genetic syndromes with the increased risk of autoimmune thyroid diseases

Nazwa zespołu	Gen	Konsekwencje	Wysokie ryzyko
Zespół APECED	Mutacja genu AIRE (chromosom 21)	– zaburzenie negatywnej selekcji potencjalnie autoreaktywnych tymocytów; – nieefektywna prezentacja niektórych antygenów	ch. Hashimoto
Związany z płcią zespół zaburzeń odporności, poliendokrynopatii i enteropatii	Mutacja genu FOXP3 (Xp11)	– nieprawidłowa aktywacja i proliferacja CD4	ch. Hashimoto
Zespół Downa	Trisomia 21/	?	ch. Gravesa. Hashimoto
Zespół Turnera	Brak lub nieprawidłowy drugi chromosom X szczególna podatność na AIZT przy i(Xq)	?	ch. Hashimoto
Zespół Di George	Chromosom 22q11	?	ch. Gravesa

geny podatności to gen o znanej sekwencji i lokalizacji, który poprzez swoją fizjologiczną funkcję gra istotną rolę w patogenezie choroby.

Zgodnie z takim założeniem przedmiotem zainteresowania w AIZT powinny być geny czynników biorących udział w inicjowaniu i regulacji odpowiedzi immunologicznej, geny antygenów swoistych dla tarczycy, mających kluczowe znaczenie w patogenezie choroby oraz geny lub rejony genetyczne wybrane na podstawie grup ryzyka (patrz Tabela I).

Idealnym kandydatem z uwagi na znaczny polimorfizm i kodowanie wielu genów związanych z odpowiedzią immunologiczną był rejon głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC), zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 6 (6p21). Obejmuje on wiele genów odznaczających się największym polimorfizmem z dotąd poznanych. Mają one znaczenie zarówno w inicjacji, jak i fazie efektorowej odpowiedzi immunologicznej. Koduje on trzy klasy cząsteczek (Tabela II). Cząstki MHC klasy I i II grają główną rolę w inicjacji adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej. Antygeny peptydowe mogą być rozpoznane przez receptor limfocyta T tylko wtedy, gdy są prezentowane razem z cząstką MHC na powierzchni komórki prezentującej antygen.

u rasy czarnej w Afryce Południowej HLA-DR1 i -DR3 [13].

Badano także asocjację HLA i cech klinicznych choroby Gravesa-Basedowa. Wykazano asocjację oftalmopatii z HLA-B8 i DR3 [14], allotyp ten wiązał się także z wysokim ryzykiem nawrotu po leczeniu tyreostatykami [15] oraz opornością na leczenie jodem radioaktywnym [16]. Obserwacji tych nie udało się potwierdzić w kolejnych niezależnych próbach. Podobnie niepotwierdzone jest protekcyjne działanie allotypu HLA-DR4 oraz HLA-DR7 [6,17].

W zapaleniu tarczycy typu Hashimoto z wolem oraz w poporodowym zapaleniu tarczycy wykazano słabą asocjację z allotypem HLA-DR4, -DR5 u rasy białej, a w innych populacjach HLA-Drw53 i HLA-DR9. Natomiast atroficzne zapalenie tarczycy wykazywało asocjację z HLA-DR3 [6, 17].

Kolejnym genem kandydującym o istotnym znaczeniu jest gen CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4). Jest on negatywnym regulatorem pobudzenia limfocyta T, pojawiającym się na jego powierzchni po pobudzeniu. Jest kluczowym inhibitorem aktywacji limfocyta T. Ludzki gen CTLA-4 jest położony na długim ramieniu chromosomu 2 (2q33). W nieparametrycznej analizie sprzężeń w

Tabela II. Klasy cząsteczek głównego kompleksu zgodności tkankowej u człowieka

Table II. Classes of major histocompatibility complex molecules

Klasa MHC	Antygeny	Funkcja
MHC klasy I	HLA -A, -B, -C	Udział w prezentacji antygenów endogennych
MHC klasy II	HLA -DR, -DP, -DQ	Udział w prezentacji antygenów egzogennych
MHC klasy III	Składowe komplementu, białko szoku termicznego 70, TNF α i in.	Cząstki immunoregulacyjne

W chorobie Gravesa-Basedowa początkowo wykazano asocjację rejonu HLA-B8, a następnie silniejszą asocjację z HLA-DR3. Rejony te pozostają z sobą w silnej nierównowadze sprzężeń. Wiele kolejnych analiz potwierdziło związek HLA-DR3 i choroby Gravesa-Basedowa u rasy białej [6, 7]. Według danych Segni i wsp. istnieje także preferencja transmisji odcjowskiej alleli podatności [8]. W populacjach innych niż kaukaska rejony sprzężeń wykazywały znacznie większe zróżnicowanie. W populacji japońskiej wykazano sprzężenie w rejonie HLA-B35, -B46, -A2, -DPB1*0501 [9-11], w chińskiej HLA -B46, -DR9, -DRB1*303, -DQB1*0303 [12], a

rodzinach obciążonych chorobą Gravesa stwierdzono silne sprzężenie w rejonie genu CTLA-4. Z dotychczas opisanych polimorfizmów w rejonie CTLA-4, najważniejsze i najlepiej zbadane są trzy: zamiana A na G w pozycji 49 eksonu 1 (A/G 49); zamiana C na T w pozycji -318 (C/T -318) w rejonie promotorowym genu oraz polimorfizm markera mikrosatelitarnego w nieulegającym transkrypcji rejonie 3' exonu 4 (3' UTR) CTLA-4. W chorobie Gravesa-Basedowa wykazano asocjację polimorfizmu A/G 49 oraz 3'UTR mikrosatelity niezależnie od pochodzenia etnicznego [18, 19, 20]. Wynik ten potwierdzono także w teście nierównowagi transmisji. Stwierdzono, że obydwa ww. polimor-

fizmy występują częściej także u pacjentów z zapaleniem tarczycy typu Hashimoto [21, 22]. Rejon CTLA-4 wykazuje także asocjację ze skłonnością do produkcji przeciwciał przeciw-tarczycowych [23] oraz z przebiegiem klinicznym choroby. Według tych badań polimorfizm A/G 49 zmniejsza szansę na uzyskanie remisji po tyreostatykach i ma wpływ na cięższy przebieg tyreotoksykozy u pacjentów z chorobą Gravesa [24]. Nie wszystkim autorom udało się to jednak potwierdzić. Polimorfizm A/G 49 genu CTLA-4 jest związany z ogólną podatnością na choroby autoimmunologiczne i wykazuje asocjację nie tylko z chorobami tarczycy, ale także m.in. z cukrzycą typu I.

Wyniki analizy innych genów związanych z odpowiedzią immunologiczną przedstawiono w tabeli III.

(Tgms1 i Tgms2) [26]. Potwierdzono także asocjację Tgms2 zarówno w klasycznej analizie, jak i w TDT. Istnieje jednak możliwość, że zależność ta jest wynikiem działania nieznanego genu w tym locus pozostającego w nierównowadze sprzężeń z genem tyreoglobuliny [6]. Inne geny swoiste dla tarczycy badane jako geny podatności na AIZT to gen receptora TSH (chromosom 14q31), gen peroksydazy tarczycowej (chromosom 2p25). Wyniki analiz nie potwierdziły znaczenia tych genów jako istotnych genów podatności [6, 17].

Poszukiwanie nowych rejonów sprzężeń przez skanowanie całego genomu

Aby analizować sprzężenia całego genomu w przypadku chorób wieloczynnikowych, należy dys-

Tabela III. Wybrane geny związane z odpowiedzią immunologiczną badane w AIZT

Table III. Selected immune-related genes examined in AITD

Gen kandydujący	Wynik analizy	Potwierdzenie w drugiej niezależnej próbie
Gen łańcucha beta receptora limfocytu T (chromosom 7q35)	Asocjacja polimorfizmu łańcucha beta receptora limfocytu T z chorobą Gravesa [wg 6, 17]	Wykluczenie sprzężenia w rejonie genów receptora limfocytu T w innej próbie [wg 6, 17]
Gen łańcucha ciężkiego IgG(IgH) (chromosom 14q32)	Asocjacja między allotypami Gm IgH i AIZT w populacji japońskiej [wg 6, 17]	Nie potwierdzono w innych populacjach [wg 6, 17]
Gen antagonisty receptora interleukiny 1 (chromosom 2q14)	Asocjacja z chorobą Gravesa [wg 6, 17]	Nie potwierdzono w innych próbach [wg 6, 17]
Polimorfizm promotora genu interleukiny 4 (chromosom 5q31)	Asocjacja z chorobą Gravesa [wg 6, 17]	Nie potwierdzono [wg 6, 17]
Gen receptora wit.D	Asocjacja z chorobą Gravesa [wg 6]	Oczekuje na potwierdzenie
PTPN2 (protein tyrosine phosphatase) (chromosom 18p11)	Sprzężenie locus PTPN2 w screeningu genomu w rodzinach z chorobą Gravesa [27]	Oczekuje na potwierdzenie
SUMO-4 (small ubiquitine like modifier 4) (chromosom 6q25)	Asocjacja z chorobą Gravesa i Hashimoto i in. chorobami autoimmunologicznymi w populacji japońskiej [31]	Oczekuje na potwierdzenie

Spośród genów swoistych dla tkanki tarczycowej badanych w AITD największe nadzieje budzi gen tyreoglobuliny. Silne sprzężenie z AIZT w rejonie genu tyreoglobuliny na chromosomie 8q24 wykryto w dwóch niezależnych badaniach skanujących genom [25, 26]. Dodatkowo udowodniono sprzężenie z AIZT dwóch markerów mikrosatelitarnych położonych w obrębie genu tyreoglobuliny

ponować odpowiednio dużą grupą rodzin z więcej niż jednym członkiem rodziny dotkniętym chorobą oraz mapą wysoce polimorficznych, blisko położonych markerów pokrywających cały genom. Najczęściej do screeningu całego genomu używa się markerów mikrosatelitarnych. Są to rejony genomu złożone z powtórzeń krótkich sekwencji, najczęściej dwuzasadowe powtórzenia CA. Zwykle nie pełnią

one żadnej znanej funkcji. Są wysoce polimorficzne z uwagi na liczbę powtórzeń u poszczególnych osobników i jednorodnie rozmieszczone w genomie w odległości co najwyżej 1 mln par zasad.

Opublikowane w ostatnich latach trzy największe badania całego genomu pochodzą z Japonii, Stanów Zjednoczonych i Anglii. W badaniu japońskim uczestniczyły 123 rodziny [25]. Znalaziono sprzężenie w rejonie genu cytokin: 5q31, dla którego maksymalna wartość LOD (maximal LOD score, MLS) wynosiła 3,14, oraz w rejonie genu tyreoglobuliny 8q24, który wykazywał silniejsze sprzężenie z chorobą Hashimoto (MLS=3,77) i nieco słabsze z różnymi postaciami AIZT (MLS=2,31).

W badaniu amerykańskim wzięły udział 102 rodziny [6]. Znalaziono razem 7 loci: trzy wykazujące sprzężenie z różnymi postaciami AIZT: 6p (MLS=2,0), 8q (MLS=3,5), 10q (MLS=4,1), trzy loci pozostające w sprzężeniu z chorobą Gravesa: 7q (MLS=2,3), 14q (MLS=2,1), 20q (MLS=3,3) oraz jedno loci sprzężone tylko z chorobą Hashimoto: 12q (MLS=3,4).

Badanie angielskie obejmowało największą grupę pacjentów, analizowało 558 rodzin z AIZT [27]. Znalaziono sprzężenie z chorobą Gravesa-Basedowa w rejonie 18p11 (MLS=2,5), 2q36 (MLS=2,2) oraz 11p15 (MLS=2,0).

Genetyczne uzasadnienie większej zachorowalności na AIZT u płci żeńskiej

Wszystkie postaci autoimmunologicznych chorób tarczycy występują u kobiet 5-10 razy częściej niż u mężczyzn, co sugeruje wpływ steroidów płciowych na rozwój choroby.

Jak udowodniono w licznych eksperymentach, obserwowane różnice w przebiegu chorób autoimmunologicznych u płci żeńskiej i męskiej wykraczają daleko poza różnice hormonalne. Według ostatniej koncepcji potencjalnym mechanizmem, poprzez który może dojść do zaburzenia autotolerancji, jest ukierunkowana inaktywacja chromosomu X.

Osobniki żeńskie są mozaikami dwóch linii komórkowych: jedna linia posiada odcjowski X, dru-

ga odmatczyzny jako aktywny materiał genetyczny. Zwykle we wszystkich tkankach stosunek tych linii wynosi w przybliżeniu 50:50. Zjawisko ukierunkowanej inaktywacji zachodzi wówczas, gdy w różnych tkankach większa część komórek inaktywuje ten sam chromosom X (np 80% lub więcej). W takiej sytuacji może się zdarzyć, że antygeny własne zakodowane na chromosomie X mogą nie mieć dostatecznej ekspresji w tkankach związanych z indukcją tolerancji immunologicznej (np. grasicca), natomiast będą obecne w innych tkankach w wysokiej dawce i będą rozpoznawane jak inne obce antygeny [28, 29]. Dowodem słuszności tej koncepcji jest większa częstość ukierunkowanej inaktywacji chromosomu X u kobiet ze sklerodermą [30] oraz u kobiet z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy [29].

Wnioski

Na podstawie dotychczasowych badań wydaje się, że bardziej efektywne jest badanie genów kandydujących. Wśród nich można uznać, że pewny i powtarzalny jest udział dwóch rejonów: genów układu HLA oraz CTLA-4. Obiecujące wyniki dotyczą genu tyreoglobuliny, ale wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach. Wyniki skanowania całego genomu w poszukiwaniu nowych genów podatności pokazują, że nie ma zgodności rejonów sprzężeń w badanych populacjach. Może to wynikać z różnic etnicznych, ale zwraca uwagę fakt, że nie znalaziono sprzężeń w rejonach uznanych za geny podatności niezależne od pochodzenia etnicznego – rejon HLA, CTLA-4, Xp11. Dowodzi to ograniczeń metody wykrywającej jedynie silnie sprzężone loci, a choroby wieloczynnikowe, do których należą autoimmunologiczne zapalenia tarczycy, są wypadkową działania wielu genów o niewielkim wpływie i różnej penetracji. Ich wykrycie wymaga bardziej czułych metod. Jedną z propozycji jest zastąpienie analizy sprzężeń badaniem asocjacji w rozległych rejonach genetycznych [27].

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Phillips D., McLachlan S., Stephenson A. et al.: Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990;70, 742-746.
- [2] Phillips D., Prentice L., Upadhyaya M. et al.: Autosomal dominant inheritance of autoantibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin – studies in families not selected for autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991;72, 973-975.

- [3] Brix T.H., Kyvik K.O., Hegedius L.: A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000:85, 536-539.
- [4] Brix T.H., Kyvik K.O., Christensen K., Hegedius L.: Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001:86, 930-934.
- [5] Lander E., Kruglyak L.: Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat. Genet.*, 1995:1, 241-247.
- [6] Tomer Y., Davies T.F.: Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrine Rev.*, 2003:24(5), 694-717.
- [7] Farid N.R., Stone E., Johnson G.: Graves' disease and HLA: clinical and epidemiologic associations. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1980:13, 535-544.
- [8] Segni M., Pani M.A., Pasquino M., Badenhop K.: Familial clustering of juvenile thyroid autoimmunity: higher risk is conferred by Human Leukocyte Antigen DR3-DQ2 and thyroid peroxidase antibody status in fathers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002: 87(8), 3779-3782.
- [9] Kawa A., Nakamura S., Nakazawa M. et al.: HLA-Bw35 and B5 in Japanese patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1977:86, 754-757.
- [10] Onuma H., Ota M., Sugeno A. et al.: Association of HLA-DPB1*0501 with early onset Graves' disease in Japanese. *Hum. Immunol.*, 1994:39, 195-201.
- [11] Dong R.P., Kimura A., Okubo R. et al.: HLA-A and DPB1 loci confer susceptibility to Graves' disease. *Hum. Immunol.*, 1992: 35, 165-172.
- [12] Cavan D.A., Penny M.A., Jacobs K.H. et al.: The HLA association with Graves' disease is sex – specific in Hong Kong Chinese subjects. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1994:40, 63-66.
- [13] Omar M.A., Hammond M.G., Desai R.K. et al.: HLA class I and II antigens in South African blacks with Graves' disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1990:54, 98-102.
- [14] Kendall-Taylor P., Stephenson A., Stratton A. et al.: Differentiation of autoimmune ophthalmopathy from Graves' hyperthyroidism by analysis of genetic markers. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1988:28, 601-610.
- [15] Allanic H., Fauchet R., Lorcy Y. et al.: A prospective study of the relationship between relapse of hyperthyroid Graves' disease after antithyroid drugs and HLA haplotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983:57, 719-722.
- [16] de Bruin T.W., Bolk J.H., Bussemaker J.K. et al.: Graves' disease: immunological and immunogenetic indicators of relapse. *Br. Med. J.*, 1988:296, 1292-1295.
- [17] Vaidya B., Kendall-Taylor P., Pearce S.H.: The genetics of autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002: 87(12), 5385-5397.
- [18] Kouki T., Gardine C.A., Yanagawa T., DeGroot L.J.: Relation of three polymorphisms of the CTLA-4 gene in patients with Graves' disease. *J. Endocrinol. Invest.*, 2002:25, 208-213.
- [19] Akamizu T., Sale M.M., Rich S.S. et al.: Association of autoimmune thyroid disease with microsatellite markers for the thyrotropin receptor gene and CTLA-4 in Japanese patients. *Thyroid*, 2000:10, 851-858.
- [20] Park Y.J., Chung H.K., Park D.J. et al.: Polymorphism in the promoter and exon 1 of the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene associated with autoimmune thyroid disease in Koreans. *Thyroid*, 2000:10, 453-459.
- [21] Kotsa K., Watson P.F., Weetman A.P.: A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves' disease and autoimmune hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1997:46, 551-554.
- [22] Ueda H., Howson J.M.M., Esposito L. et al.: Association of the T-cell regulatory gene CTLA-4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature*, 2003:423, 506-511.
- [23] Tomer Y., Greenberg D.A., Barbesino G. et al.: CTLA-4 and not CD28 is a susceptibility gene for thyroid autoantibody production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001:86(4), 1687-1693.
- [24] Kinjo Y., Takasu N., Komiya I. et al.: Remission of Graves' hyperthyroidism and A/G polymorphism at position 49 in exon 1 of cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002:87: 2593-2596.
- [25] Sakai K., Shirasawa S., Ishikawa N. et al.: Identification of susceptibility loci for autoimmune thyroid disease to 5q31-q33 and Hashimoto's thyroiditis to 8q23-q24 by multipoint affected sib-pair linkage analysis in Japanese. *Hum. Mol. Genet.*, 2001:10, 1379-1386.
- [26] Tomer Y., Greenberg D.A., Conception E. et al.: Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002:87, 404-407.
- [27] Taylor J.C., Gough P.J., Hunt T.H. et al.: A genome – wide screen in 1119 relative pairs with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006:91(2), 646-653.
- [28] Davies T.F.: X versus X- the fight for function within the female cell and the development of autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005:90(11), 6332-6333.
- [29] Brix T.H., Knudsen G.P., Kristiansen M. et al.: High frequency of skewed X-chromosome inactivation in female with autoimmune thyroid disease: A possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005:90(11), 5949-53.