

Streszczenie w języku polskim

## **UKŁAD KINURENINOWY U MŁODYCH KOBIET Z AUTOIMMUNOLOGICZNYM ZAPALENIEM TARCZYCY**

Choroby autoimmunologiczne są skutkiem utraty immunotolerancji, co prowadzi do wytwarzania autoreaktywnych limfocytów i produkcji autoprzeciwciał powodujących uszkodzenie tkanek. Metabolizm tryptofanu (TRP) szlakiem kinureninowym (KP) odgrywa kluczową rolę w immunomodulacji, łącząc poszczególne komponenty wrodzonych i nabytych procesów odpornościowych, których właściwe funkcjonowanie jest niezbędne do utrzymania długotrwałej immunotolerancji.

Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (AIT) stanowi drugie najczęściej występujące schorzenie tego narządu, obejmując około 20% wszystkich przypadków zaburzeń funkcji gruczołu tarczowego. Dominującą postacią AIT jest choroba Hashimoto (HD), charakteryzująca się atrofią komórek pęcherzykowych tarczycy, naciekiem limfocytarnym i postępującym zwłóknieniem, prowadzącym do niedoczynności tarczycy. AIT występuje częściej u kobiet.

Celem pracy była ocena stężeń metabolitów KP u młodych kobiet z AIT i ich powiązanie z funkcją tarczycy. Do chwili obecnej w dostępnym piśmiennictwie nie opublikowano żadnych danych dotyczących układu kinureninowego w AIT, co stało się inspiracją do przeprowadzenia badań stanowiących podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej.

Badanie przeprowadzono w grupie 57 młodych kobiet z AIT (średnia wieku  $32.45 \pm 10.78$  lat) i 38 zdrowych kobiet (grupa kontrolna), dobranych pod względem wieku i BMI. W obu grupach oceniono stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej frakcji tyroksyny (fT4) i wolnej frakcji trijodotyroniny (fT3) oraz stężenia autoprzeciwciał skierowanych przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG) i tyreoperoksydazie (anty-TPO) w surowicy. Ponadto u wszystkich kobiet wykonano badanie ultrasonograficzne gruczołu tarczowego. Celem oceny aktywności dejodynaz obwodowych wyliczono wskaźnik SPINA-GD. Stężenia tryptofanu i poszczególnych metabolitów szlaku kinureninowego w surowicy zostały zmierzone przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Aktywność enzymów KP przedstawiono w sposób pośredni, poprzez obliczenie stosunku produktu do substratu.

Uzyskane wyniki wskazują, że u młodych kobiet z AIT dochodzi do aktywacji KP i istotnych przesunięć w ścieżkach metabolicznych TRP, wyrażonych między innymi zwiększeniem stężenia kinureniny (KYN,  $p < 0.01$ ) oraz kwasu antranilowego (AA,  $p < 0.001$ ) z jednoczesnym obniżeniem stężenia kwasu kinureninowego (KYNA,  $p < 0.05$ ) w surowicy. Ponadto wykazano, iż metabolity KP mogą odgrywać ważną rolę w utrzymaniu prawidłowej funkcji obwodowych dejodynaz, co odzwierciedlają zmiany wskaźnika SPINA-GD pacjentek z AIT. Zaobserwowano również, że stężenia przeciwciał anti-TPO u osób zdrowych dodatnio korelują z nasiloną syntezą AA przy jednoczesnym hamowaniu przemian w kierunku kwasu 3-hydroksyantranilowego (3-HAA). Natomiast w surowicy kobiet z AIT stwierdzono dodatnią zależność pomiędzy stężeniem przeciwciał anti-TPO, a zmianami stężenia kwasu chinolinowego (QA). Uzyskane dane sugerują ścisły związek pomiędzy aktywacją KP, a stanem immunologicznym tarczycy.

W oparciu o uzyskane wyniki wykazano, że zmiany stężeń AA i QA w surowicy oraz stosunek AA/KYNA, szczególnie w połączeniu ze wskaźnikiem SPINA-GD, mogłyby być pomocnym narzędziem wspomagającym predykcję wystąpienia AIT jeszcze przed ujawnieniem klasycznych objawów niedoczynności tarczycy.

*Anna Knap*