doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.14.003

11q21 区段与中国汉族人群 Graves 病相关性研究 *

张倩月 刘 威 方 娅 张瑞佳 周 正 宋怀东△

（上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌科 上海 200000）

摘要 目的：在中国人群中验证 Cooper 团队在欧洲人群中鉴定的新的 Graves 病（Graves'disease，GD）易感区段 11q21 与中国汉族人群 GD 的相关性。**方法：**在前期 1442 例 GD 患者和 1468 例正常对照的 GWAS 数据基础上通过 11q21 区段精细定位选取主效位点，利用 Taqman 探针技术进行等位基因分析，在 1594 例 GD 患者和 1679 例正常对照中进行扩大样本验证，然后将两个阶段的结果合并分析并得出 11q21 区段与 GD 的相关性结果。**结果：**验证阶段 11q21 的 rs12575636 与 GD 相关的 P 值为 2.98×10^{-5}（OR=1.42，95% CI=1.20-1.67），GWAS 阶段和验证阶段合并后 11q21 的 rs12575636 与 GD 相关的 P 值达到 1.26×10^{-6}（OR=1.35，95%CI=1.19-1.51）。**结论：**11q21 的 rs12575636 与中国汉族人群 GD 显著相关，11q21 的 rs12575636 是中国汉族人 GD 的易感位点。

关键词：Graves 病；易感基因；相关性研究；11q21

中图分类号：R-33；R581.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2018)14-2611-06

An Association Study of 11q21 with Graves' Disease in Chinese Han Population*

ZHANG Qian-yue, LIU Wei, FANG Ya, ZHANG Rui-jia, ZHOU Zheng, SONG Huai-dong△

(Department of endocrinology, The Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200000, China)

ABSTRACT Objective: To confirm the association of 11q21 which was newly identified in the Europeans by cooper et al with Graves'disease (GD) in Chinese Han population. **Methods:** Based on our previous GWAS data of 1442 GD patient and 1468 controls, dense mapping analysis of 11q21 region was performed to select the independent effective SNP, which was further genotyped in 1594 GD patients and 1679 controls by use of taqman probes. Then combined analysis of both GWAS and confirmed stages was performed to generate the association result of 11q21 with GD. **Results:** In the confirmed genotying study, rs12575636 was genotyped in 1594 Chinese GD patients and 1679 controls ($P=2.98\times 10^{-5}$, OR=1.42, 95% CI=1.20-1.67). The association rs12575636 in 11q21 with GD was confirmed in combined Chinese cohorts ($P=1.26\times 10^{-6}$, OR=1.35, 95% CI=1.19-1.51). **Conclusions:** rs12575636 in 11q21 was associated with GD in Chinese cohort, 11q21 is also a susceptibility locus of GD in Chinese Han population.

Key words: Graves'disease; Susceptibility gene; Association study; 11q21

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R581.1 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)14-2611-06

前言

Graves 病（Graves'disease, GD）是以甲状腺激素受体自身抗体（Thyrotrophin receptor antibody, TRAb）产生和甲状腺功能亢进为特征的自身免疫性甲状腺疾病（Autoimmune thyroid disease, AITD）[1,2]。GD 是一种由遗传和环境因素相互作用引起的疾病。两项独立的双生子的研究均表明，单卵双生双胞胎的甲亢发生的一致率显著高于异卵双生双胞胎 [3,4]，为遗传因素在 GD 的发病机制中的重要作用提供了有力证据。实际上，自从全基因组关联研究（Genome-wide association studies, GWAS）诞生以来，Graves 病的易感基因鉴定已经取得突破性进展[5]。2011 年，本课题组首先进行了 GD 的 GWAS 研究，验证了以前国际上发现的 4 个 GD 的易感基因，并鉴定了两个新的易感位点[6]。2013 年，我们进一步发现了 5 个新的易感位点并验证了一个以前报道的的不确定位点 8q24.22 的 TG[7]。然而，与其他自身免疫性疾病相比，目前识别和鉴定的 GD 易感基因数目是非常有限的。比如目前发现的 I 型糖尿病的致病易感基因已超过 60 个[8]，系统性红斑狼疮(SLE)疾病的易感基因超过 40 个[9]，类风湿关节炎的易感基因也已超过 30 个[10]。

Cooper 团队在 2012 年利用 ImmunoChip 在 2374 例 GD 和 474 例桥本氏甲状腺炎（Hashimoto thyroiditis, HT）患者和 9953 例健康英国人对照中进行了 AITD 易感基因研究[11]，鉴定

* 基金项目：国家自然科学基金项目（31501015）

作者简介：张倩月（1992-），硕士研究生，研究方向：甲状腺疾病基础与临床，E-mail: qianyuezqy@163.com

△ 通讯作者：宋怀东（1966-），博士生导师，教授，研究方向：甲状腺疾病基础与临床，肥胖及糖尿病代谢，E-mail: huaidong_s1966@163.com，电话：+86 021 23271699

（收稿日期：2018-03-07 接受日期：2018-04-03）

了 7 个新 GD 和 HT 的易感位点，其中位于 11q21 的 rs4409785 为 P 值最显著的位点之一。但是 11q21 与 GD 的相关性尚未在其他人群中验证过，本研究旨在我们课题组以往 1442 例 GD 患者和 1468 例正常对照中的 GWAS 数据基础上扩大样本通过病例对照研究进一步验证 11q21 与中国人群 GD 的相关性。

1 材料与方法

1.1 材料

QuickGene-610L 批量 DNA 抽提仪（FUJIFILM，日本），DNA 提取试剂盒(FUJIFILM,日本),80× Mix、40× SNP 荧光探针 Mix(ABI, 美国),Hotstart Tag 酶(QIAGEN,德国),Rox 荧光染料(Invitrogen,美国),96 孔板,384 孔板(Axygen,美国)。

1.2 对象及分组

本研究分为 Grave 病组和正常对照组,其中 GD 患者来源于中国安徽蚌埠、江苏徐州、山东临沂、山东青岛、江苏南京、和上海的汉族人群。Graves 病组入组标准:具有弥漫性甲状腺肿大;甲状腺功能亢进典型的高代谢症状和体征,或有 GD 病史正在接受药物治疗期间；并符合以下条件中其中一项:a. 突眼和其他浸润性眼征;b. 甲状腺受体抗体 TRAb 阳性;c. 甲状腺吸碘率升高。正常对照组入组标准:对照组为同地区性别年龄匹配的正常对照人群,满足以下所有条件:a. 性别,地区与 GD 病人匹配;b. 年龄大于 35 周岁(尽可能排除之后发生自身免疫性疾病)c. 无 GD 及 GD 家族史，同时排除其他自身免疫性疾病史及家族史。

本研究的血样留取及临床资料的收集经伦理委员会批准并签署知情同意书,参与者留取 5 mL 全血。临床资料的收集包括患者的基本信息、既往病史、临床症状及体征。

1.3 方法

1.3.1 验证方案 基于 GWAS 数据与 GD 相关的位点信息，选取包含已验证易感位点在内的被重组率大于 30 cM/Mb 位点打断的区域定位为 11q21 易感区段,通过 Haploview 软件寻找区段内 tagSNPs，结合前向逻辑回归和两点逻辑回归结果确定独立主效易感位点,然后进行扩大样本验证。

1.3.2 DNA 提取 采集研究对象外周血 2 mL,枸橼酸钠抗凝。使用 FUJIFILM QuickGene-610L 机器及全血 DNA 提取试剂提取 DNA,用 Nanodrop8000(Thermo 公司)进行 DNA 浓度测定，样本 DNA 纯度 A260/A280 均介于 1.8～2.0 之间。进一步将样本 DNA 浓度稀释到 50 ng/μL 以及 10 ng/μL 用于基因分型。

1.3.3 Rs12575636 基因分型 采用 Taqman 探针法进行分型，探针由美国 ABI 公司合成，使用 5 μL 体系 384 孔板在 Veriti 384 孔 PCR 仪(ABI,美国)进行 PCR 扩增后通过 ABI Vii A 实时荧光定量 PCR 仪读取荧光并分析及导出基因型。

1.3.4 GWAS 数据质量控制 去除偏离 Hardy-Weinberg 平衡的 SNP 位点(P<10-6),最小等位基因频率(MAF)低于 5%的的 SNP 位点,以及在 GWAS 样本中获得的 SNP 分型结果的比例低于 95%的 SNP 位点。

1.3.5 生物信息学分析 通过 Haploview 4.2 软件进行 Tag SNP 选取及位点连锁分析，通过使用 R 语言程序包进行两点回归和逻辑回归分析，通过 locuszoom 在线网站(http://locus-zoom.sph.umich.edu/)进行易感区段定位相关分析。

1.4 统计学分析

GWAS 阶段和验证阶段与 GD 相关性分析使用 PLINK1.07 软件的 Cochran-Armitage trend 检验方法，合并阶段使用 PLINK1.07 软件的 Cochran-Mantel-Hanezel(CMH)分层方法；样本基本信息统计经方差齐性检验后使用单因素方差分析,年龄以均值± 标准差表示。

2 结果

2.1 样本信息

主要样本信息及年龄、性别分布如下图所示。男女比例符合 GD 在不同性别中发病率规律,女 / 男为 3/1-4/1。性别和年龄在病例和对照组无统计学差异。

表 1 样本信息

Table 1 Sample data

Stage	Group	Sex (male/female)	Age (y)
GWAS stage	GD	335/1107	39+14
	Control	359/1109	45+9
Confirmed stage	GD	365/1229	39+14
	Control	341/1338	49+12
Conbined analysis	GD	700/2336	39+14
	Control	700/2447	47+12

2.2 11q21 区段定位

在欧洲人群中发现的 11q21 区段与 GD 相关的 SNP rs4409785 所在位置上下游，选取被染色体高度重组部位打断的 rs4409785 上下游 1M 范围内的区段定义为我们要验证的易感区段（图 1)。我们选取的易感区段为 chr11: 95150210-95749973。

2.3 Tag SNP 选取及独立主效位点分析

对区段内所有与 GD 关联的 P<0.05 的 SNP 位点,用 Haploview 软件进行 Tag SNP 分析,寻找能代表 11q21 区段的 Tag SNP。基于 TagSNP 在 GWAS 阶段的分型,对区段内所有 Tag SNP 位点进行两点逻辑回归和前向逻辑回归分析,寻找每一个易感区段内可能的独立的主效 SNP 位点。

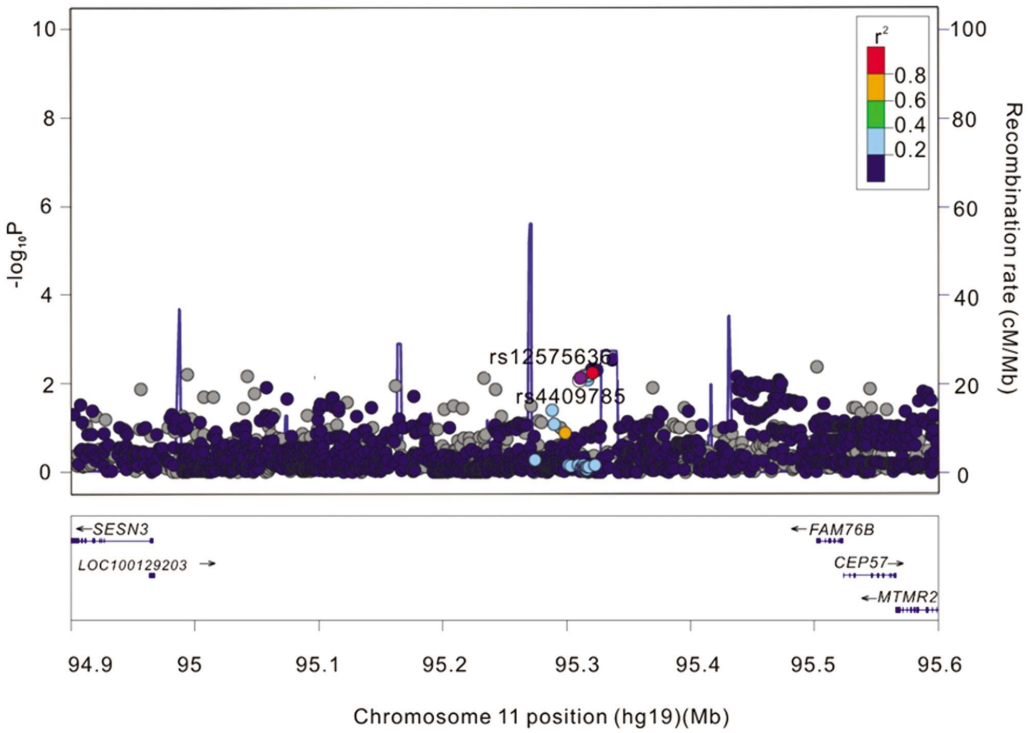

图 1 11q21 区段位点与 GD 关联分析

Fig.1 Regional plot of 11q21 region associated with GD in our GWAS stage

Note: The color of each SNP spot reflects its r^2 value with the target SNP, the top genotyped SNP is shown as a large purple dot and the original SNP identified in cooper's paper is represented as white dot. Decreasing values of r^2 changed with different colors (red, yellow, green, sky-blue and blue). Genetic recombination rates are estimated using the 1,000 Genomes Asian samples.

结果显示,11q21 区段中,共有 16 个 tag SNP,两点逻辑回归分析结果显示(表 2),控制住其他 15 个 tag SNP 的模型后,rs12575636 对这个模型有显著的改善作用,而控制 rs12575636 的模型后,其他 15 个 tag SNP 对其无改善作用(表 2)。而 rs12575636 与 rs4409785 完全连锁(r^2=1),与其他 GWAS 阶段和 GD 相关位点处于一个连锁不平衡区域(图 2),故选择 rs12575636 为 11q21 区段的独立主效位点进行后续的验证。

表 2 SNP 位点所在 11q21 区段两点回归结果

Table 2 Two locus logistic regression analysis of 11q21

SNPs	rs12575636 to	to rs12575636
rs514909	1.74	1.45
rs10444217	0.72	0.21
rs16922306	2.04	1.20
rs11021293	2.17	1.29
rs1789301	2.25	1.41
rs10831414	2.11	2.04
rs1150359	1.96	1.57
rs4753179	2.13	1.51
rs7110805	2.02	0.87
rs76320033	1.94	0.71
rs7106037	1.93	1.62
rs7109607	1.78	1.82
rs508819	1.97	2.18
rs623543	2.10	1.50
rs17806593	2.25	1.89

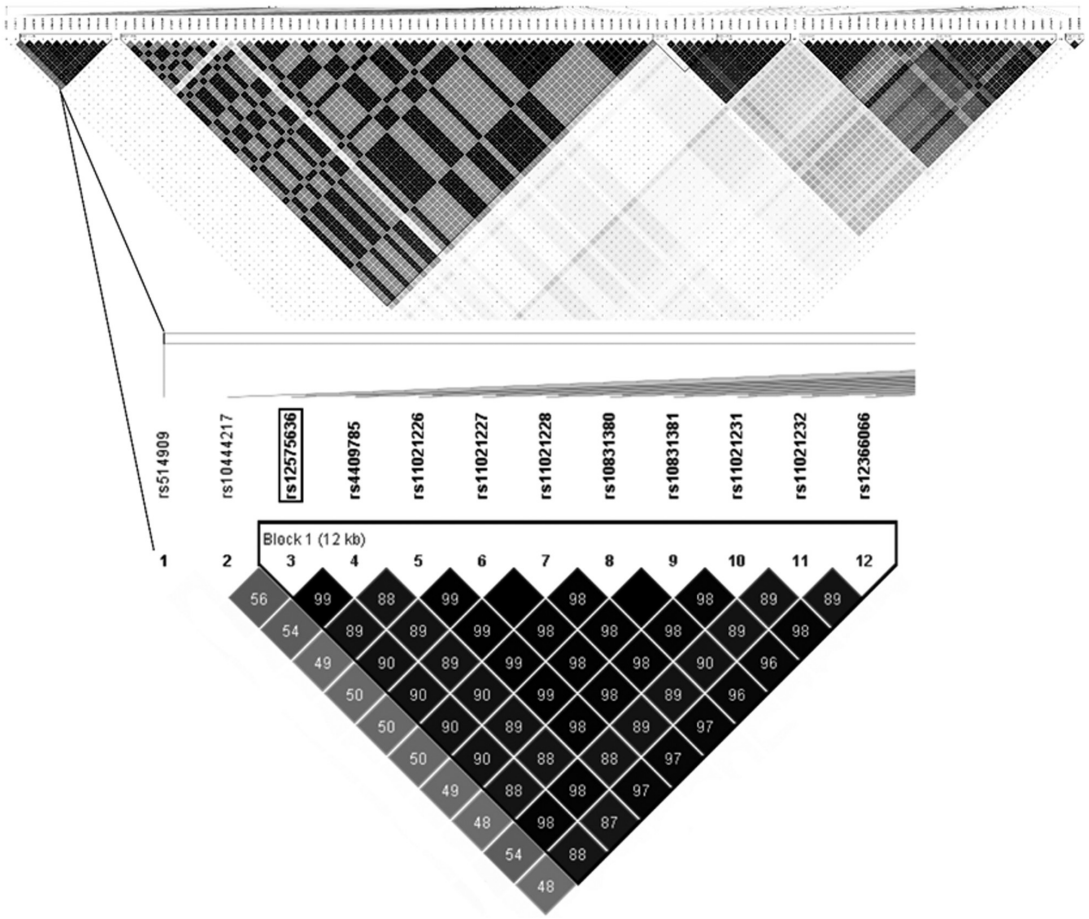

图 2 11q21 区段 P<0.05 的 SNP 位点的连锁图

Fig.2 The linkage disequilibrium block analysis for the SNPs with PGWAS < 0.05 in 11q21 region of GD in our GWAS stage

2.4 GWAS 结果分析

GWAS 数据进行质量控制后，根据剩余的 1468 例 GD 患者和 1442 例正常对照中的 GWAS 数据，rs12575636 在GWAS 阶段与 GD 相关的 P 值为 1.25×10^{-2}（OR=1.23，95% CI=1.06-1.51）（表 3）。接着扩大样本对其与 GD 相关性进行验证。

2.5 验证阶段分析及所有样本合并分析

对 1594 例 GD 患者和 1679 例正常对照进行 taqman 探针等位基因分析，然后经 Cochran-Armitage trend 分析显示，rs12575636 与 GD 相关的 P 值为 2.98×10^{-5}（OR=1.42，95% CI=1.20-1.67）（表 3）。对 GWAS 阶段和验证阶段所有样本的分型结果进行 CMH 分析结果显示，rs12575636 与 GD 相关的 P 值为 1.26×10^{-6}（OR=1.35，95% CI=1.19-1.51）（表 3）。

表 3 11q21 区段 rs12575636 位点验证结果

Table 3 Association results of rs12575636 in 11q21

Stage	Number		G allele frequency		P value	OR	95 % CI
	GD	Control	GD	Control			
GWAS Stage	1442	1468	0.11	0.09	1.25×10^{-2}	1.23	1.06-1.51
Confirmed stage	1594	1679	0.12	0.08	2.98×10^{-5}	1.42	1.20-1.67
Combined	3036	3147	0.11	0.09	1.26×10^{-6}	1.35	1.19-1.51

Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio for the risk allele.

3 讨论

Graves 病又称弥漫性毒性甲状腺肿，简称 GD，是甲状腺功能亢进最常见的病因，以体内出现针对促甲状腺激素受体的自身抗体，进而刺激机体产生过量的甲状腺激素为特征。GD 是一种复杂的多基因疾病，GD 受遗传与环境因素共同影响，环境因素主要包括感染、应激、碘摄入、吸烟等[12-16]。对 GD 遗传机制的研究主要集中在对 GD 易感基因的识别。GWAS 出现以前人们对 GD 易感基因的识别主要采用连锁分析和候选基因关联研究。但是，多基因疾病具有明显的遗传异质性而且表型复杂，且多是由一些常见变异共同作用的，单个变异的遗传贡献率较低，因此在小样本量中针对个别 SNPs 进行的研究，识别出的易感位点很难被广泛重复验证。采用传统的研究策略来发现并验证多基因疾病的易感基因一直难以获得突破性进展直到 GWAS 的出现。到目前为止，在国际上识别的 GD 遗传易感基因中，能在不同人种中广泛证实的，主要包括免疫相关基因

MHC,CTLA4,FCRL3、SCGB3A2/UGRP-1、CD40,和甲状腺特异性基因 TG 和 TSHR[17-20]。以及我们最近通过全基因组关联分析 (GWAS) 识别和鉴定的新的 GD 易感基因,RNASET2、GDCG4p14、ITM2A 和 BACH2[21-23]。因此,到现在为止,被研究者们认可的 GD 易感基因只有 11 个。并且,目前识别的大多数易感基因对疾病的贡献率较小(OR 值 <1.5),不足以解释 GD 在人群中的发病率。因此,GD 易感基因的识别还面临着更多的挑战。

11q21 的 rs4409785 是 cooper 等人通过免疫芯片的方法在欧洲人群 2285 例 GD 患者和 9364 例正常对照中鉴定的 GD 易感位点(P=5.37× 10^{-6},OR=1.21,95% CI=1.11-1.31)[11],由于不同人种中 GD 的同一区段易感位点可能存在异质性,我们没有直接选择验证原文中报道的易感位点 rs4409785,而是基于前期 1442 例 GD 患者和 1468 例正常对照的 GWAS 结果经过精细定位分析定义易感区段范围,选取所有的 Tag SNP 位点后进行前向逻辑回归和两点逻辑回归分析确定可能的独立主效位点,然后在另一个独立的 GD 患者和对照组成的样本中进行等位基因型分析,从而验证此位点与中国人群 GD 的相关性。结果我们验证的易感位点 rs12575636 与 rs4409785 完全连锁(r2=1),进一步说明 rs12575636 可能是 GD 的易感位点。选取的独立主效位点在 GWAS 阶段的 P 值为 1.25× 10^{-2} (OR=1.23,95% CI=1.06-1.51)(表 3)。我们对 rs12575636 进行了扩大样本的验证阶段分析,在验证阶段,通过对 1594 例 GD 患者和 1679 例正常对照 rs12575636 位点进行等位基因型分析得出 rs12575636 与 GD 相关的 P 值达到 2.98× 10^{-5}(OR=1.42,95% CI=1.20-1.67)。将两个阶段样本合并后,共 3026 例 GD 患者和 3147 例正常对照中,rs12575636 与 GD 相关的 P 值为 1.26× 10^{-6}(OR=1.35,95% CI=1.19-1.51),虽然 P 值未达到 GWAS 水平(P<5× 10^{-8}),但是根据 Bonferroni 校正方法,即 0.05/SNP 个数,校正后的 P 值为 4.5× 10^{-5},rs12575636 合并阶段的 P 值小于校正后的显著水平,成功地在中国汉族人群中验证了 11q21 的 rs12575636 与 GD 的相关性。

不同自身免疫性疾病常常共享一些易感基因,GD 和桥本氏甲状腺炎((Hashimoto Hyroiditis, HT)属于自身免疫性甲状腺疾病,有研究表明 GD 不仅和 HT 之间有共享的遗传易感基因,GD 和其他常见的自身免疫性疾病如强直性脊柱炎,乳糜泻,克罗恩病,多发性硬化,类风湿性关节炎,系统性红斑狼疮,I 型糖尿病,溃疡性结肠炎等自身免疫性疾病之间也有共同的遗传易感基因[24-27]。据报道,11q21 还与多种其他自身免疫疾病如类风湿性关节炎、白种人群中的白癜风和多发性硬化的发病相关[28-30],更加说明 rs12575636 可能与自身免疫的稳态破坏有关,与 GD 的发病相关。然而 11q21 的 rs12575636 在 GD 发生发展中的具体作用和机制尚不清楚。以往发现的 GD 易感位点多在基因上或者基因间且其介导 GD 发生的可能机制大多数与其所在基因或上下游基因的功能相关,主要可以分为两类,一类基因编码的蛋白可能参与自身免疫反应比如最早发现的易感区段 HLA Ⅰ和 HLA Ⅱ,其编码的蛋白分别在内源性和外源性抗原的提呈中发挥重要作用[31];另一类则与甲状腺自身相关,比如 TSHR,TSHR 编码 TSH 受体,其自身抗体的产生是 GD 发生的根本原因[32]。然而,Rs12575636 及其高度连锁的 9 个 SNPs(图 2)位于 11q21 一段不含注释基因的约 500kb 区域,两端被染色体高度重组位点(重组率大于 30 cM/Mb)与相邻基因隔断(图 1)。Rs12575636 下游基因包括 FAM76B,CEP57,和 MTMR2。FAM76B 的功能尚无研究表明;CEP57 编码的蛋白位于中心体,可能与保持微管的稳定性有关[33];MTMR2 编码的是一种磷酸肌醇脂质磷酸酶但是关于其底物和功能的研究还十分有限。

Rs12575636 上游基因 SESN3 主要参与氧化应激过程,可能与 GD 尤其是 GD 眼病的病理过程相关。而通过检查顺式基因表达(cis-eQTL)数据库也发现,其中 4 个 SNP 位点(rs12575636,rs10831381,rs11021232,rs4409785),在 $CD4^+$T 细胞中与其上游基因 SESN3 的表达密切相关[34]。Rs10831381,rs11021232 皆与 rs12575636 和 rs4409785 高度相关,除了与这两个 SNP 处于一个高度连锁不平衡区域(r^2>0.8)的 SNP 外,该区域中没有其他 SNP 与 SESN3 在 $CD4^+$T 细胞中的表达相关。这些发现表明 SESN3 可能是 GD 在 11q21 区域的一个最可能的致病易感基因。位于 rs12575636 上游 347-kb 的 SESN3 是 Sestrin 蛋白家族的一员,它已被证明可减少细胞内活性氧的产生并参与缓解氧化应激[35,36]。有研究表明活性氧(ROS)的产生增加可能介导 GD 甲状腺机能亢进症的一些症状和体征,特别是对于 Graves 眼病的发生[37,38]。超氧化物自由基促进了 Graves 眼病的眼眶成纤维细胞增殖和葡萄糖胺聚糖产生[39]。甲状腺机能亢进的患者血清和甲状腺组织的氧化物水平及抗氧化物的水平都是升高的,并且在治疗后可以降低[40,41],此外,补充抗氧化剂可改善甲状腺机能亢进的一些临床体征和症状,包括轻度 Graves 眼病[42]。因此,我们猜测 rs12575636 可能通过调控 SESN3 基因的表达通过参与氧化应激过程介导 GD 的病理过程。然而,尚需进一步研究才可证实我们的推测,比如分离正常人外周血单核细胞或者 $CD4^+$T 细胞,进行 SESN3 基因表达的研究,比较含有不同 rs12575636 位点等位基因型的样本 SESN3 的表达是否有差异。或者通过比较正常人和 GD 患者甲状腺组织中 SESN3 的表达以及与氧化应激的关系从而揭示 SESN3 是否为 GD 的致病基因。此外,本研究中 rs12575636 与 GD 相关的 P 值还未达到 GWAS 水平(P < 5× 10^{-8}),还可加大样本量在更大规模的人群中对其与 GD 相关性进行进一步验证,并在患有 GD 眼病和不患有 GD 眼病这两种 GD 亚类中进行 rs12575636 等位基因型的异质性分析,以期发现更特异的 GD 眼病相关或者 GD 不伴眼病相关的易感基因。

参 考 文 献(References)

[1] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14: 174-180

[2] Allelein S, Feldkamp J, Schott M. Autoimmune diseases of the thyroid gland[J]. Internist (Berl), 2017, 58: 47-58

[3] Brix TH, Christensen K, Holm NV, et al. A population-based study of Graves' disease in Danish twins[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1998, 48: 397-400

[4] Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, et al. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 930-934

[5] Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics[J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 147-156

[6] Chu X, Pan CM, Zhao SX, et al. A genome-wide association study identifies two new risk loci for Graves' disease [J]. Nat Genet, 2011, 43: 897-901

[7] Zhao SX, Xue LQ, Liu W, et al. Robust evidence for five new Graves' disease risk loci from a staged genome-wide association analysis[J]. Hum Mol Genet, 2013, 22: 3347-3362

[8] Morahan G. Insights into type 1 diabetes provided by genetic analyses [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012, 19: 263-270

[9] Cui Y, Sheng Y, Zhang X. Genetic susceptibility to SLE: recent progress from GWAS[J]. J Autoimmun, 2013, 41: 25-33

[10] Jacob N, Jacob CO. Genetics of rheumatoid arthritis: an impressionist perspective[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2012, 38: 243-257

[11] Cooper JD, Simmonds MJ, Walker NM, et al. Seven newly identified loci for autoimmune thyroid disease [J]. Hum Mol Genet, 2012, 21: 5202-5208

[12] McAllister-Sistilli CG, Caggiula AR, Knopf S, et al. The effects of nicotine on the immune system[J]. Psychoneuroendocrinology, 1998, 23: 175-187

[13] Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function[J]. Thyroid, 1998, 8: 827-856

[14] Radosavljevic VR, Jankovic SM, Marinkovic JM. Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease [J]. Eur J Endocrinol, 1996, 134: 699-701

[15] Choi YM, Kim TY, Kim EY, et al. Association between thyroid autoimmunity and Helicobacter pylori infection [J]. Korean J Intern Med, 2017, 32: 309-313

[16] Shukla SK, Singh G, Ahmad S, et al. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases [J]. Microb Pathog, 2018, 116: 279-288

[17] Pujol-Borrell R, Gimenez-Barcons M, Marin-Sanchez A, et al. Genetics of Graves' Disease: Special Focus on the Role of TSHR Gene[J]. Horm Metab Res, 2015, 47: 753-766

[18] Ramgopal S, Rathika C, Padma MR, et al. Interaction of HLA-DRB1 alleles and CTLA4 gene polymorphism in Autoimmune Thyroid Disease[J]. Gene, 2018, 642: 430-438

[19] Xiaoheng C, Yizhou M, Bei H, et al. General and Specific Genetic Polymorphism of Cytokines-Related Gene in AITD [J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 39163

[20] Fang Y, Li Y, Zeng J, et al. Genetic association of Fc receptor-like glycoprotein with susceptibility to Graves' disease in a Chinese Han population[J]. Immunobiology, 2016, 221: 56-62

[21] Zhao SX, Xue LQ, Liu W, et al. Robust evidence for five new Graves' disease risk loci from a staged genome-wide association analysis[J]. Hum Mol Genet, 2013, 22: 3347-3362

[22] P YX, Yuan FF, Zhang LL, et al. ITM2A Expands Evidence for Genetic and Environmental Interaction in Graves' Disease Pathogenesis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 102: 652-660

[23] Liu W, Wang HN, Gu ZH, et al. Identification of BACH2 as a susceptibility gene for Graves' disease in the Chinese Han population based on a three-stage genome-wide association study[J]. Hum Genet, 2014, 133: 661-671

[24] Li MJ, Liu Z, Wang P, et al. GWASdb v2: an update database for human genetic variants identified by genome-wide association studies [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44: D869-876

[25] Langlais D, Fodil N, Gros P. Genetics of Infectious and Inflammatory Diseases: Overlapping Discoveries from Association and Exome-Sequencing Studies[J]. Annu Rev Immunol, 2017, 35: 1-30

[26] Zenewicz LA, Abraham C, Flavell RA, et al. Unraveling the genetics of autoimmunity[J]. Cell, 2010, 140: 791-797

[27] Schurr E and Gros P. A common genetic fingerprint in leprosy and Crohn's disease[J]. N Engl J Med, 2009, 361: 2666-2668

[28] Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery [J]. Nature, 2014, 506: 376-381

[29] Jin Y, Birlea SA, Fain PR, et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo [J]. Nat Genet, 2012, 44: 676-680

[30] Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis[J]. Nature, 2011, 476: 214-219

[31] Gough SC and Simmonds MJ. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action[J]. Curr Genomics, 2007, 8: 453-465

[32] Brand OJ, Barrett JC, Simmonds MJ, et al. Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves' disease[J]. Hum Mol Genet, 2009, 18: 1704-1713

[33] He R, Wu Q, Zhou H, et al. Cep57 protein is required for cytokinesis by facilitating central spindle microtubule organization [J]. J Biol Chem, 2013, 288: 14384-14390

[34] Raj T, Rothamel K, Mostafavi S, et al. Polarization of the effects of autoimmune and neurodegenerative risk alleles in leukocytes [J]. Science, 2014, 344: 519-523

[35] Zamkova M, Khromova N, Kopnin BP, et al. Ras-induced ROS up-regulation affecting cell proliferation is connected with cell type-specific alterations of HSF1/SESN3/p21Cip1/WAF1 pathways [J]. Cell Cycle, 2013, 12: 826-836

[36] Kopnin PB, Agapova LS, Kopnin BP, et al. Repression of sestrin family genes contributes to oncogenic Ras-induced reactive oxygen species up-regulation and genetic instability[J]. Cancer Res, 2007, 67: 4671-4678

[37] Marcocci C, Leo M, Altea MA. Oxidative stress in graves' disease[J]. Eur Thyroid J, 2012, 1: 80-87

[38] Zarkovic M. The role of oxidative stress on the pathogenesis of graves' disease[J]. J Thyroid Res, 2012, 2012: 302537

[39] Burch HB, Lahiri S, Bahn RS, et al. Superoxide radical production stimulates retroocular fibroblast proliferation in Graves' ophthalmopathy[J]. Exp Eye Res, 1997, 65: 311-316

[40] Aslan M, Cosar N, Celik H, et al. Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism[J]. Endocrine, 2011, 40: 285-289

[41] Ademoglu E, Ozbey N, Erbil Y, et al. Determination of oxidative stress in thyroid tissue and plasma of patients with Graves' disease[J]. Eur J Intern Med, 2006, 17: 545-550

[42] Vrca VB, Skreb F, Cepelak I, et al. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium[J]. Clin Chim Acta, 2004, 341: 55-63