



Rola mechanizmów oksydacyjno-redukcyjnych w patogenezie orbitopatii tarczycowej

The role of oxidation-reduction mechanisms in pathogenesis of thyroid orbitopathy

Olga Łach¹ , Jakub Wojnarowicz¹ , Mariusz Nowak² 

¹Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii,
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Zakład Patofizjologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Tlen w organizmie człowieka pełni zarówno funkcję przekaźnika regulującego bioenergetykę komórkową, jak i substratu w reakcjach oksydacyjno-redukcyjnych, przyczyniając się do powstania wysoce reaktywnych form tlenu (RFT). Obronne mechanizmy antyoksydacyjne organizmu obejmują układy enzymatyczny oraz nieenzymatyczny. Choroba Gravesa-Basedowa, której podłożem jest proces autoimmunologiczny, to główna przyczyna nadczynności tarczycy. Najczęstszym z pozatarczycowych objawów jest zapalenie autoimmunologiczne tkanek oczodołu, zwane orbitopatią tarczycową (OT). W warunkach fizjologicznych istnieje równowaga między wytwarzaniem RFT a aktywnością antyoksydacyjną. Zaburzenie tej równowagi może prowadzić do rozwoju stresu oksydacyjnego. W pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczącego zaburzeń procesów oksydacyjno-redukcyjnych w OT.

SŁOWA KLUCZOWE

stres oksydacyjny, reaktywne formy tlenu, choroba Gravesa-Basedowa, mechanizmy antyoksydacyjne, orbitopatia tarczycowa

ABSTRACT

Oxygen in the human body functions as a transmitter regulating cell bioenergetics and as a substrate in oxidation-reduction reactions, contributing to the formation of highly reactive oxygen species (ROS). The body's antioxidant defense mechanisms include enzymatic and non-enzymatic systems. Graves' disease, the underlying cause of which is the autoimmune process, is the most common cause of hyperthyroidism. The most common of the non-thyroid symptoms is orbital tissue inflammation called thyroid orbitopathy (TO). Under physiological conditions, there is a balance between the production of ROS and antioxidant activity. Disruption of this balance may lead to the development of oxidative stress. The article presents a review of the literature on oxidative-reduction processes in TO.

KEY WORDS

oxidative stress, reactive oxygen species, Graves' disease, antioxidant mechanisms, thyroid orbitopathy

Received: 19.09.2018

Revised: 20.03.2019

Accepted: 22.03.2019

Published online: 31.07.2019

Adres do korespondencji: Olga Łach, Zakład Patofizjologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze, tel. + 48 32 370 52 47, e-mail: olga.lach@med.sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



WSTĘP

Rola tlenu w organizmie człowieka jest różnorodna. Z jednej strony jest on niezbędny do podtrzymywania procesów życiowych [1], jest przekaźnikiem sygnałowym regulującym bioenergetykę komórkową oraz różnicowanie i wzrost komórek, z drugiej zaś stanowi źródło biotoksycznych wysoce reaktywnych form tlenu (RFT) [2,3]. Do RFT należą: anionorodnik nadadtlenkowy ($O_2^{\bullet-}$), rodnik wodoronadtlenkowy (HO_2^{\bullet}), rodnik hydroksylowy (HO^{\bullet}) oraz rodnik alkoksylowy (RO^{\bullet}) [4]. Obronne mechanizmy antyoksydacyjne organizmu obejmują układy enzymatyczny oraz nieenzymatyczny.

Do składowej układu enzymatycznego należą: dysmutazy nadadtlenkowe, katalaza i peroksydazy glutationowe. Dysmutazy nadadtlenkowe (*superoxide oxidoreductase dismutase* – SOD) katalizują reakcję dysmutacji anionorodników nadadtlenkowych lub ich form sprotonowanych ($2 O_2^{\bullet-} + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O$). Enzymy te są metaloproteinazami występującymi w komórkach ludzkich w trzech izoformach: cytoplazmatycznej zawierającej miedź i cynk (Cu-Zn SOD1), mitochondrialnej zawierającej mangan (Mn SOD2) oraz wydzielanej na zewnątrz komórki EC-SOD3. W cytoplazmie, chloroplastach i mitochondriach komórek prokariotycznych występuje izoforma dysmutazy zawierająca żelazo (Fe SOD). Katalaza (*catalase* – CAT) jest tetramerycznym enzymem katalizującym reakcję rozkładu nadadtlenku wodoru, który jest jedynym substratem dla katalazy, na wodę i tlen ($2 H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2 H_2O$). Występuje głównie w peroksyzomach, czasem także w cytoplazmie. Katalaza w odróżnieniu od SOD jest produkowana stale, jak dotąd nie są poznane utleniacze czy cytokiny, które indukowałyby syntezę katalazy. Peroksydazy glutationowe (*glutathione peroxidase* – GPx) to enzymy redukujące wodoronadtlenki, w tym wodoronadtlenki lipidów, przy użyciu glutationu (*glutathione* – GSH) jako substratu. Peroksydazy glutationowe katalizują reakcję $2 H_2O_2 + 2 GSH \rightarrow GSSG + 2 H_2O$. Utleniona forma disiarczku glutationu (*glutathione disulfide* – GSSG) jest ponownie przekształcana do formy zredukowanej przez reduktazę glutationową (*glutaredoxin* – GRx). Pomimo dużych różnic w specyficzności tkankowej wszystkie GPx zawierają pojedynczą grupę selenocysteiny w każdej z czterech identycznych podjednostek. Antyoksydanty drobnocząsteczkowe, czyli nieenzymatyczny układ antyoksydacyjny, tworzą: kwas askorbinowy – witamina C, α -tokoferol – witamina E, GSH, karotenoidy oraz flawonoidy [5,6]. Są to substancje egzogenne dostarczane wraz z pożywieniem. Witamina C, ze względu na charakter hydrofilowy, występuje głównie w cytoplazmie. W reakcjach z czynnikiem utleniającymi askorbinian w wyniku redukcji jednoelektronowej może tworzyć wolny rodnik askorbylowy ($A^{\bullet-}$), cząsteczkę o małej reaktywności chemicznej. Antyoksydacyjna aktywność kwasu askorbinowego jest uważana za najważniejszą spośród nieenzymatycznych komponentów i ma charakter plejotropowy, gdyż

polega na: utlenianiu RFT, zmiataniu nierodnikowych RFT, hamowaniu peroksydacji lipidów, regenerowaniu antyoksydantów hydrofobowych takich jak α -tokoferol i β -karoten oraz uczestniczeniu w reakcjach enzymatycznych. Witamina E, jako że jest rozpuszczalna w tłuszczach, występuje w błonie komórkowej. Redukuje rodniki nadadtlenkowe kwasu tłuszczowego (LOO^{\bullet}) powstające w błonach i lipoproteinach, a w wyniku tej reakcji powstaje rodnik tokoferolowy. Rodnik ten nie nasila peroksydacji lipidów, a może zostać zredukowany przez inne antyoksydanty. Glutation pełni funkcję kofaktora w reakcjach katalizowanych przez GPx. Karotenoidy, spośród których najsilniejsze działanie wykazuje β -karoten, wychwytyją tlen singletowy i neutralizują wolne rodniki powstające w wyniku peroksydacji lipidów. Karotenoidy działają synergistycznie z witaminą E, gdyż są skuteczne przy małych stężeniach tlenu, natomiast α -tokoferol działa przy wysokich stężeniach tlenu. Rola polifenoli, których najistotniejszą grupę stanowią flawonoidy, polega na wymiataniu wolnych rodników, wiązaniu jonów metali przejściowych Fe^{2+} i Cu^{2+} i zapobieganiu peroksydacji lipidowej. W warunkach fizjologicznych istnieje równowaga między wytwarzaniem RFT a aktywnością antyoksydacyjną. Zaburzenie tej równowagi może prowadzić do rozwoju stresu oksydacyjnego [7,8,9,10].

Choroba Gravesa-Basedowa jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy. To choroba autoimmunologiczna, w której główną rolę patogenetyczną wydają się odgrywać przeciwciała przeciwko receptorowi dla TSH (anty-TSHR). Poprzez stymulację receptora TSH powodują wzmożone wydzielanie hormonów tarczycy. Choroba może występować w każdym wieku, jednak największe ryzyko zachorowania występuje w wieku 40–60 lat. Obraz kliniczny jest zależny od wieku chorego w momencie zachorowania, a także od czasu trwania i nasilenia choroby. Utrata masy ciała, zmęczenie, nietolerancja ciepła, drżenie i palpacje to najczęstsze objawy, występujące u ponad 50% pacjentów. W chorobie Gravesa-Basedowa występują także objawy pozatarczycowe: autoimmunologiczne zapalenie tkanek oczodołu (orbitopatia tarczycowa), zmiany skórne, zwłaszcza obrzęk przedgoleniowy, oraz bardzo rzadko nieprawidłowości palców i paznokci (akropachia tarczycowa) [11,12,13]. Orbitopatia tarczycowa (OT) występuje najczęściej w stanie nadczynności tarczycy (40%), rzadziej przy eutyreozie (37%) lub niedoczynności tarczycy (23%) [14]. Patogeneza nadal nie jest w pełni wyjaśniona. Autoreaktywne limfocyty T uruchamiają kaskadę mechanizmów, takich jak nadprodukcja cytokin prozapalnych i proautogennych, czynników wzrostu i RFT, co powoduje zwiększoną adipogenezę i proliferację fibroblastów, następuje zwiększona synteza i akumulacja glikozaminoglikanów, która przyciąga wodę, powodując obrzęk i przekrwienie żyłne. W efekcie obserwuje się wytrzeszcz i obrzęk tkanek miękkich (faza naciekowo-obrzękowa, aktywna). Następnie objawy zapalne typowe dla fazy aktywnej przechodzą w fazę włóknienia (faza nieaktywna) [12,15].



Nadprodukcja RFT oraz stres oksydacyjny związane są również z nadczynnością tarczycy. Hormony tarczycy produkowane w nadmiarze przyspieszają metabolizm oraz utlenianie tkankowe, przyczyniając się do wzrostu poziomu RFT [16]. Dowiedziono, iż poziom lakto-peroksydazy (LPO) oraz aktywność SOD, GPx, GRx są znacznie wyższe w próbkach tkanki pochodzącej z oczodołu chorych na OT w stosunku do grupy kontrolnej. W tym samym badaniu wykazano, iż stężenie GSH jest znacznie niższe u chorych na OT w porównaniu z grupą kontrolną [15]. Podwyższony poziom LPO wskazuje na toczące się procesy utleniania tkanki tłuszczowej oraz stan stresu oksydacyjnego. Obniżony poziom GSH oznacza ubytek w rezerwie antyoksydacyjnej. Stężenie GSH jest silnie ujemnie skorelowane z indeksem orbitopatii [17]. Podwyższona aktywność enzymów antyoksydacyjnych w tkankach oczodołu wskazuje na obronę organizmu przed wysokim poziomem RFT. Leczenie średnio ciężkiej i ciężkiej OT opiera się na terapii glikokortykosteroidami, radioterapii lub obiema metodami jednocześnie. Obecnie brak wskazań do leczenia łagodnej postaci OT. Selen jest pierwiastkiem śladowym niezbędnym do syntezy selenocysteiny. Selenoproteiny to białka, które działają antyoksydacyjnie poprzez stymulację aktywności GPx, zapobieganie proliferacji komórek oraz uwalnianie kwasu hialuronowego (*hyaluronic acid* – HA) [18]. Badacze wykazali, że w łagodnych formach OT terapia selenem korzystnie wpływa na objawy kliniczne choroby oraz poprawia komfort życia chorych [19]. Wzrost poziomu RFT oraz zmniejszona eliminacja rodników przez enzymy antyoksydacyjne powodują uszkodzenie błony komórkowej i oksydacyjne uszkodzenie DNA. Wykazano, że uszkodzenie DNA oceniane przez stężenie 8-hydroxy-20-deoxyguanozyny (8-OH-dG) w moczu u chorych na OT jest znacznie wyższe w stosunku do grupy kontrolnej [20]. W tym samym badaniu wykazano również korelację między stężeniem 8-OH-dG a aktywnością kliniczną OT (*clinical activity score* – CAS) oraz jej ciężkością ocenianą z zastosowaniem klasyfikacji NOSPECS. Wskazano nie tylko zwiększone uszkodzenie oksydacyjnego DNA u chorych z OT, lecz także korelację między oksydacyjnym uszkodzeniem DNA a objawami klinicznymi OT [20]. Inni badacze wykazali, że u chorych z aktywną OT w trakcie oraz po zakończeniu sterydoterapii stężenie 8-OH-dG jest istotnie niższe w stosunku do wartości przed rozpoczęciem leczenia [21]. Palenie papierosów jest istotnym czynnikiem środowiskowym pogarszającym stan kliniczny OT [22,23,24]. Patomechanizm tej zależności nie jest do końca poznany. Dym papierosowy jako czynnik sprzyjający utlenianiu zwiększa poziom RFT, co przyczynia się do rozwoju OT. Tsai i wsp. [20] wykazali, że osoby palące lub te,

które paliły w przeszłości, miały znacznie wyższe poziomy 8-OH-dG niż nigdy niepalący chorzy. W innym badaniu dowiedziono, że ekstrakt z dymu papierosów istotnie zwiększa poziom adipogenezy oraz kumulację glikozaminoglikanów (głównie HA) synergistycznie z IL-1 [25].

Nadczynność tarczycy powoduje wzrost aktywności SOD i CAT oraz obniżenie aktywności GPx i GRx. Bednarek i wsp. [26] wykazali, że u osób z chorobą Gravesa-Basedowa po uzyskaniu eutyreozy obserwuje się normalizację stężenia RFT, jednak tylko u tych bez orbitopatii. U wszystkich chorych na OT pomimo leczenia metimazolem i oczekiwanego obniżenia parametrów RFT wskaźniki nie różniły się znacząco w porównaniu z kontrolą. Analizowane różnice parametrów sugerują wpływ dodatkowych czynników modulujących stres oksydacyjny, które w przypadku OT są prawdopodobnie związane z tkanką oczodołu. Wykazano również, że leczenie allopurinolem, nikotynamidem oraz metimazolem prowadzi do zmniejszenia poziomu RFT, a co za tym idzie do zmniejszenia proliferacji fibroblastów w oczodole. W przypadku leczenia propylotiouracylem nie zaobserwowano takiego zjawiska. Wykazano, że metimazol jest silnym inhibitorem wzrostu fibroblastów wywołanego przez rodnik nadadtlenkowy [27,28].

Białka szoku cieplnego (*heat shock protein* – HSP) są indukowane, kiedy komórki narażone są na działanie czynników stresowych, m.in.: podwyższonej, ale również niskiej temperatury, stresu solnego, osmotycznego, a także metali ciężkich. Produkcja HSP może ponadto wzrastać w odpowiedzi na infekcje, zapalenie, działanie toksyn, promieniowanie UV, głódzenie oraz niedotlenienie. Wydaje się, że HSP pełnią funkcje ochronne i odgrywają rolę we wzroście i rozwoju organizmu [29]. Ekspresja białka HSP 72 kDa jest wzmożona również u chorych z aktywną OT. Badacze wykazali, że po terapii lekami antytarczycowymi oraz pochłaniaczami RFT stężenie HSP się obniża, co również podkreśla znaczącą rolę procesów oksydacyjno-redukcyjnych w patogenezie orbitopatii [30,31].

PODSUMOWANIE

Orbitopatia tarczycowa wciąż pozostaje dużym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Brak w pełni skutecznych i bezpiecznych metod leczenia jest poważnym problemem zarówno dla pacjentów, jak i dla lekarzy. Rola stresu oksydacyjnego w patogenezie OT wydaje się istotna. Mimo to nadal istnieje potrzeba dalszych badań molekularnych, których wyniki być może pozwolą lepiej zrozumieć patogenezę OT i otworzą przyszłe kierunki terapeutyczne.

**Author's contribution**

Study design – O. Łach, M. Nowak

Data collection – O. Łach, J. Wojnarowicz

Manuscript preparation – O. Łach, J. Wojnarowicz

Literature research – O. Łach, J. Wojnarowicz

Final approval of the version to be published – M. Nowak

PIŚMIENNICTWO

- Haddad J.J. Antioxidant and prooxidant mechanisms in the regulation of redox(y)-sensitive transcription factors. *Cell. Signal.* 2002; 14(11): 879–897, doi: 10.1016/S0898-6568(02)00053-0.
- Zerrouki M., Benkaci-Ali F. DFT study of the mechanisms of nonenzymatic DNA repair by phytophenolic antioxidants. *J. Mol. Model.* 2018; 24(4): 78, doi: 10.1007/s00894-018-3599-6.
- Haddad J.J. Oxygen sensing and oxidant/redox-related pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 316(4): 969–977, doi: 10.1016/j.bbrc.2004.02.162.
- Puzanowska-Tarasiewicz H., Starczewska B., Kuźmicka L. Reaktywne formy tlenu. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2008; 41(4): 1007–1015.
- Key T.J., Allen N.E., Spencer E.A., Travis R.C. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360(9336): 861–868, doi: 10.1016/S0140-6736(02)09958-0.
- Karihtala P., Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007; 115(2): 81–103, doi: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_514.x.
- Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39(1): 44–84, doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
- Karpińska A., Gromadzka G. Stres oksydacyjny i naturalne mechanizmy antyoksydacyjne – znaczenie w procesie neurodegeneracji. Od mechanizmów molekularnych do strategii terapeutycznych. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2013; 67: 43–53.
- Guz J., Dziaman T., Szpila A. Czy witaminy antyoksydacyjne mają wpływ na proces karcynogenezy? *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2007: 185–198.
- Birkner E., Zaleska-Fiolka J., Antoszewski Z. Aktywność enzymów antyoksydacyjnych i rola witamin o charakterze antyoksydacyjnym w chorobie Alzheimera. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2004; 58: 264–269.
- Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9(12): 724–734, doi:10.1038/nrendo.2013.193.
- Menconi F., Marcocci C., Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(4–5): 398–402, doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013.
- Smith T.J., Hegedüs L. Graves' Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(16): 1552–1565, doi: 10.1056/NEJMra1510030.
- Bartley G.B., Fatourechi V., Kadrmas E.F., Jacobsen S.J., Ilstrup D.M., Garrity J.A., Gorman C.A. The Incidence of Graves' Ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 120(4): 511–517.
- Hondur A., Konuk O., Dincel A.S., Bilgihan A., Unal M., Hasanreisoglu B. Oxidative stress and antioxidant activity in orbital fibroadipose tissue in Graves' ophthalmopathy. *Curr. Eye Res.* 2008; 33(5–6): 421–427, doi:10.1080/02713680802123532.
- Venditti P., Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006; 63(4): 414–434, doi:10.1007/s00018-005-5457-9.
- Khong J.J., McNab A.A., Ebeling P.R., Craig J.E., Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: Review and update on molecular mechanisms. *Br. J. Ophthalmol.* 2016; 100(1): 142–150, doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307399.
- Rotondo Dottore G., Leo M., Casini G., Latrofa F., Cestari L., Sellari-Franceschini S., Nardi M., Vitti P., Marcocci C., Marinò M. Antioxidant Actions of Selenium in Orbital Fibroblasts: A Basis for the Effects of Selenium in Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid* 2017; 27(2): 271–278, doi: 10.1089/thy.2016.0397.
- Marcocci C., Kahaly G.J., Krassas G.E., Bartalena L., Prummel M., Stahl M., Altea M.A., Nardi M., Pitz S., Boboridis K., Sivelli P. et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(20): 1920–1931, doi: 10.1056/NEJMoal012985.
- Tsai C.C., Cheng C.Y., Liu C.Y., Kao S.C., Kau H.C., Hsu W.M., Wei Y.H. Oxidative stress in patients with Graves' ophthalmopathy: Relationship between oxidative DNA damage and clinical evolution. *Eye* 2009; 23(8): 1725–1730, doi: 10.1038/eye.2008.310.
- Tsai C.C., Kao S.C., Cheng C.Y., Kau H.C., Hsu W.M., Lee C.F., Wei Y.H. Oxidative Stress Change by Systemic Corticosteroid Treatment Among Patients Having Active Graves Ophthalmopathy. *Arch. Ophthalmol.* 2007; 125(12): 1652–1656.
- Bartalena L., Piantanida E. Cigarette smoking: Number one enemy for Graves ophthalmopathy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016; 126(10): 725–726, doi: 10.20452/pamw.3592.
- Tellez M., Cooper J., Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin. Endocrinol.* 1992; 36(3): 291–294, doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb01445.x.
- Yoon J.S., Lee H.J., Chae M.K., Lee S.Y., Lee E.J. Cigarette smoke extract-induced adipogenesis in Graves' orbital fibroblasts is inhibited by quercetin via reduction in oxidative stress. *J. Endocrinol.* 2013; 216(2): 145–156, doi: 10.1530/JOE-12-0257.
- Cawood T.J., Moriarty P., O'Farrelly C., O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(1): 59–64, doi: 10.1210/jc.2006-1824.
- Bednarek J., Wysocki H., Sowiński J. Oxidative stress peripheral parameters in Graves' disease: The effect of methimazole treatment in patients with and without infiltrative ophthalmopathy. *Clin. Biochem.* 2005; 38(1): 13–18, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.09.015.
- Burch H.B., Lahiri S., Bahn R.S., Barnes S. Superoxide radical production stimulates retroocular fibroblast proliferation in graves' ophthalmopathy. *Exp. Eye Res.* 1997; 65(2): 311–316, doi: 10.1006/exer.1997.0353.
- Tsai C.C., Wu S.B., Kao S.C., Kau H.C., Lee F.L., Wei Y.H. The protective effect of antioxidants on orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy in response to oxidative stress. *Mol. Vis.* 2013; 19: 927–934.
- Lindquist S. The heat-shock response. *Ann. Rev. Biochem.* 1986; 55: 1151–1191.
- Heufelder A.E., Wenzel B.E., Bahn R.S. Methimazole and Propylthiouracil Inhibit the Oxygen Free Radical-Induced Expression of a 72 Kilodalton Shock Protein in Graves' Retroocular Fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74(4): 737–742.
- Heufelder A.E., Wenzel B.E., Bahn R.S. Cell surface localization of a 72 kilodalton heat shock protein in retroocular fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74(4): 732–736.