



Результат исследования № 0000000000

ФИО: ТЕСТ ТЕСТ

Дата рождения:

Пол: М

Дата взятия биоматериала:

Дата регистрации:

Врач:

Биоматериал: кровь



Номер образца: *0000000000*

Отделение / карта: /

Страховая компания: N/A

№ полиса:

Исследование **Генетическая предрасположенность к нарушениям работы щитовидной железы**

Результат:

Ген	Наименование гена	Вариант	Генотип	Биологическая функция
FOXE1	Фактор транскрипции щитовидной железы, 2	g.97793827A>G	A/A	↑↑↑ Повышенная экспрессия гена
MCT10 (SLC16A10)	Транспортер монокарбоновой кислоты 10 тип, Семейство носителей растворенных веществ 16, член 10	c.943-1350T>C	T/T	Нормальный транспорт T3 и T4
TPO	Пероксидаза щитовидной железы	c.-75A>G	A/G	Нормальное количество белка
PDE8B	Фосфодиэстераза 8B	c.339+11353G>A	A/A	↓↓↓ Подавление синтеза тиреоидных гормонов
DIO1	Йодтиронин дейодиназа 1 типа	c.*29C>T	C/C	Нормальная активность фермента
DIO1	Йодтиронин дейодиназа 1 типа	c.682-34C>A	C/A	↓ Снижение активности фермента
DIO1	Йодтиронин дейодиназа 1 типа	c.*1058A>G	A/G	Нормальная активность фермента
DIO2	Йодтиронин дейодиназа 2 типа	c.-143G>A/T; ORFa-Gly3Asp	G/A	Нормальная активность фермента
DIO2	Йодтиронин дейодиназа 2 типа	g.80203237T>C; c.274A>G; p.Thr92Ala	T/C	↓ Снижение активности фермента
TSHR	Ген рецептора тиреотропного гормона	c.2181G>C	C/C	Нормальная активность рецептора
TSHR	Ген рецептора тиреотропного гормона	c.170+10352A>G	A/A	↓ Измененные изоформы рецептора ТТГ
PTPN22	Протеин-тирозинфосфатаза, нерцепторный тип 22 (лимфоидная)	NC_000001.11: g.113834946A>G; c.1858C>T	A/A	↓↓↓ Сниженная активность Т-супрессоров



Заключение

FOXE1 (g.97793827A>G)

Ген FOXE1 кодирует специфический для щитовидной железы фактор транскрипции (forkhead box), который выполняет многочисленные функции — эмбриональное развитие щитовидной железы, рост и размножение клеток, ангиогенез, опухолевую трансформацию клеток. Вариант NC_000009.12:g.97793827A>G гена FOXE1 расположен в регуляторной области гена, он способен усиливать пролиферативные процессы в щитовидной железе, в результате чего повышается её функциональная активность. Выявленный генотип A/A варианта NC_000009.12:g.97793827A>G гена FOXE1 связан с повышенным риском снижения ТТГ и, как следствие, снижением риска развития гипотиреоза.

MCT10 (SLC16A10) (c.943-1350T>C)

Ген MCT10 кодирует транспортер ароматических аминокислот Т-типа, известный как переносчик ароматических аминокислот семейства 16, член 10 (SLC16A10). MCT10 обеспечивают Na (+)-независимый транспорт ароматических аминокислот, а также гормонов щитовидной железы через плазматическую мембрану. Вариант c.943-1350T>C гена MCT10 может замедлять транспорт гормонов щитовидной железы в мозг, в результате чего происходит их снижение. Вариант c.943-1350T>C гена MCT10 также является маркером плохого ответа на монотерапию L-T4 и является показанием к назначению комбинированной терапии L-T4 + L-T3 (Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document, ETA 2021). Выявленный генотип T/T варианта c.943-1350T>C гена MCT10 не связан с повышенным риском развития гипотиреоза.

TPO (c.-75A>G)

Ген TPO кодирует пероксидазу щитовидной железы - мембран-связанный гликопротеин, играющий важную роль в нормальном функционировании щитовидной железы. TPO катализирует окисление йода, йодирование остатков тирозина и соединение йодтирозинов с образованием йодтиронинов T4 и T3. Полиморфизмы и мутации в этом гене ассоциированы с изменением структуры фермента, что приводит к выработке аутоантител к ТПО и может вызвать нарушения гормоногенеза щитовидной железы и процессы органификации йода. Вариант c.-75A>T/G гена TPO может являться причиной развития аутоиммунного тиреоидита, гипертиреоза и тиреотоксикоза на фоне приема терапевтических доз йода. Выявленный генотип A/G варианта c.-75A>T/G гена TPO не связан с повышенным риском развития заболеваний щитовидной железы.

PDE8B (c.339+11353G>A)

Ген PDE8B кодирует фермент фосфодиэстеразу 8В (ФДЭ8В). ФДЭ8В относится к классу циклических нуклеотидных фосфодиэстераз, которая отщепляет фосфорные остатки от циклических цАМФ, тем самым его инактивируя. цАМФ необходим для передачи сигнала с рецептора ТТГ к каскадам ферментов, синтезирующих тиреоидные гормоны. Таким образом, ФДЭ8В является модулятором функции щитовидной железы. Вариант c.339+11353G>A гена PDE8B может приводить к повышенному разрушению цАМФ и последующему снижению синтеза тиреоидных гормонов, и, соответственно, к повышению уровня ТТГ. Выявленный генотип A/A варианта c.339+11353G>A гена PDE8B связан с увеличением уровня ТТГ на 0.26-0,29 мМЕ/мл, по сравнению со среднепопуляционными цифрами, ассоциирован с субклиническим гипотиреозом и бесплодием у женщин, а также негативным эффектом субклинического гипотиреоза при беременности.



DIO1 (с.*29C>T)

Ген DIO1 кодирует белок, принадлежащий к семейству йодтирониновых деиодиназ. Он катализирует активацию, а также инактивацию гормона щитовидной железы путем дейодирования наружного и внутреннего кольца соответственно. Реакция активации заключается в преобразовании прогормона тироксина (Т4), секретируемого щитовидной железой, в биоактивный гормон щитовидной железы трийодтиронин (Т3). Т3 – гормон щитовидной железы, биологическая активность которого в 3-5 раз превышает активность тироксина. Некоторое количество трийодтиронина синтезируется в щитовидной железе, однако в основном он образуется при дейодировании тироксина в печени и периферических тканях. Вариант с.*29C>T гена DIO1 связан со снижением экспрессии гена и, следовательно, со сниженной функцией дейодиназы 1, что приводит к уменьшению соотношения свободных Т3/Т4 и свободного Т3 и повышенной концентрации свободного тетраiodтиронина (fТ4) и реверсивного трийодтиронина (rТ3) в плазме. Выявленный генотип C/C варианта с.*29C>T гена DIO1 не связан с повышенным риском развития гипотиреоза.

DIO1 (с.682-34C>A)

Ген DIO1 кодирует белок, принадлежащий к семейству йодтирониновых деиодиназ. Он катализирует активацию, а также инактивацию гормона щитовидной железы путем дейодирования наружного и внутреннего кольца соответственно. Реакция активации заключается в преобразовании прогормона тироксина (Т4), секретируемого щитовидной железой, в биоактивный гормон щитовидной железы трийодтиронин (Т3). Т3 – гормон щитовидной железы, биологическая активность которого в 3-5 раз превышает активность тироксина. Некоторое количество трийодтиронина синтезируется в щитовидной железе, однако в основном он образуется при дейодировании тироксина в печени и периферических тканях. Вариант с.682-34C>A гена DIO1 связан со снижением экспрессии гена и, следовательно, со сниженной функцией дейодиназы 1, что приводит к уменьшению соотношения свободных Т3/Т4 и свободного Т3 и повышенной концентрации свободного тетраiodтиронина (fТ4) и реверсивного трийодтиронина (rТ3) в плазме. Выявленный генотип C/A варианта с.*29C>T гена DIO1 связан с повышенным риском развития гипотиреоза.

DIO1 (с.*1058A>G)

Ген DIO1 кодирует белок, принадлежащий к семейству йодтирониновых деиодиназ. Он катализирует активацию, а также инактивацию гормона щитовидной железы путем дейодирования наружного и внутреннего кольца соответственно. Реакция активации заключается в преобразовании прогормона тироксина (Т4), секретируемого щитовидной железой, в биоактивный гормон щитовидной железы трийодтиронин (Т3). Т3 – гормон щитовидной железы, биологическая активность которого в 3-5 раз превышает активность тироксина. Некоторое количество трийодтиронина синтезируется в щитовидной железе, однако в основном он образуется при дейодировании тироксина в печени и периферических тканях. Вариант с.*1058A>G гена DIO1 связан с повышением экспрессии гена и, следовательно, с повышенной функцией дейодиназы 1, что приводит к увеличению соотношения свободных Т3/Т4 и свободного Т3 и пониженной концентрации свободного тетраiodтиронина (fТ4) и реверсивного трийодтиронина (rТ3) в плазме. Выявленный генотип A/G варианта с.*1058A>G гена DIO1 связан со среднепопуляционным риском развития гипотиреоза.



DIO2 (c.-143G>A/T; ORFa-Gly3Asp)

Ген DIO2 кодирует белок, принадлежащий к семейству йодтиронин дейодиназ. DIO2 экспрессируется в тканях щитовидной железы, плаценты, гипофиза и мозга. Он катализирует превращение прогормона тироксина (Т4) в биоактивный гормон щитовидной железы - трийодтиронин (Т3) за счет 5'-дейодирования внешнего кольца. Считается, что DIO2 отвечает за 'местное' производство Т3, и, таким образом, играет важную роль во влиянии на действие гормона щитовидной железы в этих тканях. Нарушения в гене DIO2 ведут к так называемому 'скрытому гипотиреозу', который можно диагностировать по косвенным признакам. Нарушения в гене DIO2 связаны с риском плохого ответа на лекарства для щитовидной железы, риском развития ожирения и резистентности к инсулину, риском нарушения развития когнитивных функций, риском развития остеоартроза и биполярного расстройства. Вариант c.-143G>T гена DIO2 ассоциирован с повышением экспрессии гена и, следовательно, со снижением уровня Т4, свободного Т4 (fТ4), реверсивного трийодтиронина (rТ3) и повышением соотношения Т3/Т4 в плазме. Выявленный генотип G/A варианта c.-143G>A/T гена DIO2 связан со среднепопуляционным риском развития гипотиреоза.

DIO2 (g.80203237T>C; c.274A>G; p.Thr92Ala)

Ген DIO2 кодирует белок, принадлежащий к семейству йодтиронин дейодиназ. DIO2 экспрессируется в тканях щитовидной железы, плаценты, гипофиза и мозга. Он катализирует превращение прогормона тироксина (Т4) в биоактивный гормон щитовидной железы - трийодтиронин (Т3) за счет 5'-дейодирования внешнего кольца. Считается, что DIO2 отвечает за 'местное' производство Т3, и, таким образом, играет важную роль во влиянии на действие гормона щитовидной железы в этих тканях. Нарушения в гене DIO2 ведут к так называемому 'скрытому гипотиреозу', который можно диагностировать по косвенным признакам. Вариант c.274A>G гена DIO2 ассоциирован со снижением экспрессии гена, снижением уровня конвертации Т4 в Т3 (повышенный уровень Т4, пониженный уровень Т3, сниженное соотношение Т3/Т4) в тканях. Ассоциирован с риском развития ожирения и резистентности к инсулину, риском нарушения развития когнитивных функций, риском развития остеоартроза и биполярного расстройства. Вариант c.274A>G гена DIO2 также является маркером плохого ответа на монотерапию L-T4 и является показанием к назначению комбинированной терапии L-T4 + L-T3 (Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document, ETA 2021). Выявленный генотип T/C варианта c.274A>G гена DIO2 связан с повышенным риском развития гипотиреоза.

TSHR (c.2181G>C)

Ген TSHR кодирует белковый рецептор тиреотропного гормона (ТТГ). Этот рецептор, связанный с G-белком активирует каскад реакций, регулирующих развитие, рост и функции щитовидной железы. Вариант G c.2181G>C гена TSHR связан с повышенной активностью рецептора, в результате чего происходит усиленная выработка тиреоидных гормонов и может развиваться тиреотоксикоз, что приводит к подавлению выработки ТТГ гипофизом. Выявленный генотип C/C варианта c.2181G>C гена TSHR связан со среднепопуляционным риском снижения уровня ТТГ, среднепопуляционным риском развития гипотиреоза.



TSHR (c.170+10352A>G)

Ген TSHR кодирует рецептор ТТГ (тиреотропного гормона) и является уникальным геном предрасположенности, поскольку он кодирует белок, который одновременно отвечает за клиническое проявление заболевания и является прямой мишенью аутоиммунного ответа при болезни Грейвса. Этот рецептор, связанный с G-белком, играет центральную роль в регуляции развития, роста и функции щитовидной железы. Вариант c.170+10352A>G гена TSHR связан со сниженной экспрессией полноразмерной мРНК TSHR, что может влиять на экспрессию гена и посттрансляционные процессы. Структурно и функционально измененные изоформы рецептора ТТГ становятся иммуномишенью у пациентов с генетической предрасположенностью к болезни Грейвса. Выявленный генотип А/А варианта c.170+10352A>G гена TSHR связан с повышенным риском развития заболеваний щитовидной железы.

RTPN22 (NC_000001.11:
g.113834946A>G; c.1858C>T)

Ген RTPN22 кодирует белок Lyp — тирозиновую фосфатазу лимфоцитов, взаимодействующую с сигнальной молекулой цитоплазматической c-Src тирозинкиназы. RTPN22 ген-кандидат предрасположенности к различным аутоиммунным заболеваниям (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит и др.), вследствие неспособности делетировать аутореактивные Т-клетки и снижения активности Т-супрессоров. Вариант c.1858C>T гена RTPN22 повышает каталитическую активность Lyp и увеличивает отрицательную регуляцию активации Т-лимфоцитов. Выявленный генотип А/А варианта c.1858C>T гена RTPN22 связан с повышенным риском развития заболеваний щитовидной железы.

Ген **DIO1** Йодтиронин дейодиназа 1 типа

Функция гена

Ген DIO1 кодирует белок, принадлежащий к семейству йодтирониновых дейодиназ. Он катализирует активацию, а также инактивацию гормона щитовидной железы путем деионизации наружного и внутреннего кольца соответственно. Реакция активации заключается в преобразовании тироксина прогормона (3,5,3',5'-тетрайодтиронина, T4), секретируемого щитовидной железой, в биоактивный тиреоидный гормон (3,5,3'-трийодтиронин, T3) через 5'-деидиодинацию. Этот белок обеспечивает большую часть циркулирующего T3, который необходим для роста, дифференцировки и базального метаболизма позвоночных. Этот белок является селенопротеином, содержащим редкую аминокислоту селеноцистеин (Sec) в его активном центре.

Ген **DIO2** Йодтиронин дейодиназа 2 типа

Функция гена

Ген DIO2 кодирует белок, принадлежащий к семейству йодтирониновых дейодиназ. DIO2 экспрессируется в тканях щитовидной железы, плаценты, гипофиза и мозга. Он катализирует преобразование тироксина прогормона (3,5,3',5'-тетрайодтиронина, T4) в биоактивный гормон щитовидной железы (3,5,3'-трийодтиронин, T3) путем внешнего 5'-диодирования кольца. Считается, что он отвечает за 'местное' производство T3, и, таким образом, играет важную роль во влиянии на действие гормона щитовидной железы в этих тканях. Этот белок является селенопротеином, содержащим редкую аминокислоту селеноцистеин (Sec) в его активном центре.

Ген **FOXE1** Фактор транскрипции щитовидной железы, 2

Функция гена

Ген FOXE1 кодирует специфический для щитовидной железы фактор транскрипции, выполняющий многочисленные функции — эмбриональное развитие органов, рост и размножение клеток, ангиогенез, опухолевую трансформацию клеток. Ген расположен на длинном плече 9 хромосомы в регионе 9q22.33. Состоит из одного экзона, интронов не имеет и кодирует белок состоящий из 373 аминокислот.



Ген	MCT10 (SLC16A10) Транспортер монокарбоновой кислоты 10 тип, Семейство носителей растворенных веществ 16, член 10
Функция гена	Ген SLC16A10 (MCT10) расположен на длинном плече 6 хромосомы в регионе 6q21, состоит из 6 экзонов и кодирует белок MCT10, состоящий из 515 аминокислот. Ген SLC16A10 кодирует белок переносчик монокарбоксилатов 10 (MCT10), относящийся к семейству переносчиков растворенных веществ 16, член 10 (SLC16A10). Белок принимает участие в Na(+)-независимом транспорте триптофана, тирозина, фенилаланина и L-ДОФА, а также тиреоидных гормонов через клеточную мембрану. Данный белок экспрессируется во многих тканях и органах (кишечник, почки, печень, сердце, скелетные мышцы, плацента), помимо переноса аминокислот данный белок активно транспортирует тиреоидные гормоны в обе стороны - как в клетку, так и из клетки.
Ген	PDE8B Фосфодиэстераза 8B
Функция гена	Ген PDE8B кодирует фермент фосфодиэстеразу 8B (ФДЭ8B). ФДЭ8B относится к классу циклических нуклеотидных фосфодиэстераз, которая отщепляет фосфорные остатки от циклических цАМФ, тем самым его инактивируя. цАМФ необходим для передачи сигнала с рецептора ТТГ к каскадам ферментов синтезирующих тиреоидные гормоны. Таким образом, ФДЭ8B является модулятором функции щитовидной железы.
Ген	RTPN22 Протеин-тирозинфосфатаза, нерцепторный тип 22 (лимфоидная)
Функция гена	Ген RTPN22 кодирует белок, являющийся специфической лимфоидной внутриклеточной фосфатазой, которая ассоциируется с молекулярным белком-адаптером CBL (CBL proto-oncogene, E3 ubiquitin protein ligase) и может быть задействована в регулировании CBL- функций в процессе передачи сигналов T-клеточными рецепторами (TCR) - действует как негативный регулятор. Дефосфорилирует и инактивирует семейство SRC-киназ (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase SRC). С мутациями в гене RTPN22 может быть связан ряд аутоиммунных заболеваний, включающий в себя диабет 1 типа, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, аутоиммунные заболевания щитовидной железы.
Ген	TPO Пероксидаза щитовидной железы
Функция гена	Ген TPO кодирует белок тиреоидную пероксидазу (ТПО). Ген TPO расположен на коротком плече 2 хромосомы 2p25.3. Ген состоит из 17 экзонов и 16 интронов, включает в себя 3048 пар оснований и кодирует белок из 933 аминокислот. С гена возможен синтез нескольких вариантов белка за счет альтернативного сплайсинга. Полноценной функцией обладает ТПО-1. ТПО катализирует 2 энзиматические реакции - йодирование остатков тирозина и тиреоглобулина (ТГ) и окислительное связывание моно- и дийодтирозинов с образованием Т4 и Т3, связанных с ТГ. Процесс происходит в области апикального полюса тироцитов, который обращен к просвету фолликула, где помимо этого локализуются и другие ферменты, вовлеченные в биосинтез тиреоидных гормонов. Для реакции необходимы йод, перекись водорода и ТГ.
Ген	TSHR Ген рецептора тиреотропного гормона
Функция гена	Ген TSHR кодирует белковый рецептор тиреотропного гормона (ТТГ). Ген расположен на длинном плече 14 хромосомы 14q31.1. Ген включает в себя 13 экзонов и включает в себя 764 аминокислоты. Рецептор расположен на поверхности фолликулярных клеток щитовидной железы. При присоединении ТТГ к рецептору через Gs-белок активируется аденилатциклаза и запускается каскад реакций, которые стимулируют выработку тиреоидных гормонов. Дефекты этого гена являются причиной нескольких типов гипотиреоза.

Дата:

Врач-генетик :

Подпись: