



## Результат исследования

ФИО:  
Дата рождения:  
Пол:  
Дата взятия биоматериала:  
Дата регистрации:  
Врач:  
Биоматериал: кровь



Номер образца:  
Отделение / карта: /Страховая  
компания: N/A  
№ полиса:

**Исследование** Анализ полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты метаболизма стероидных гормонов FEMALE

**Фенотип** Нарушение метаболизма половых гормонов

### Результат:

Ген	Название гена	Вариант	Генотип	Риск
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза	c.472G>A	G/G	Среднепопуляционный
CYP17A1	Цитохром P450, семейство 17, подсемейство A, полипептид 1; 17-альфа-гидроксилаза	A2 allele; c.-34T>C/G/A	A2/A2	<b>Повышенный</b>
CYP19A1	Ароматаза; Цитохром P450, семейство 19, подсемейство A, полипептид I;	g.51302775G>A; c.-39+35720C>T	G/G	Среднепопуляционный
ESR1 ( $\alpha$ )	Эстрогеновый рецептор 1 (альфа)	PvuII Polymorphism; c.453-397T>C	T/C	<b>Повышенный</b>
ESR2 ( $\beta$ )	Эстрогеновый рецептор 2 (бета)	g.64233098C>T; c.*39G>A	C/T	<b>Повышенный</b>
PGR	Прогестероновый рецептор	PROGINS; g.101062681C>A; c.1486G>T	C/C	Среднепопуляционный

#### Расшифровка рисков:

риск «Протективный» — OR 0–1; риск «Среднепопуляционный» — OR 1; риск «Повышенный» — OR 1–3; риск «Высокий» — OR 3–5.



## Заключение

COMT(c.472G>A)

Ген COMT кодирует белок катехол-О-метилтрансферазу — цитозольный фермент, катализирующий реакцию дезактивации катехоламинов (дофамина, адреналина, норадреналина) и катехолэстрогенов (2-ОН-Е2/Е1, 4-ОН-Е2/Е1) путем передачи метильной группы от коэнзима S-аденозил-L-метионина к одной из гидроксильных групп катехинов в присутствии магния. Активность COMT достаточно высока в молочной железе, эндометрии, печени, почках, эритроцитах, а также в некоторых других органах. В процессе метаболизма 1 фазы детоксикации эстрогенов происходит образование гидроксильных форм эстрогенов (2-ОН-Е2/Е1, 4-ОН-Е2/Е1), которые способны связываться с рецепторами эстрогенов и активировать их. Кроме того, гидрокси-эстрогены могут преобразовываться в семихиноны и их производные, которые индуцируют образование свободных радикалов, включая супероксидный анион и перекиси липидов, что приводит к окислительному стрессу и повреждению ДНК. Выявленный генотип G/G варианта c.472G>A гена COMT связан с нормальной активностью фермента.

CYP17A1(A2 allele; c.-34T>C/G/A)

Ген CYP17A1 кодирует ключевой фермент стероидогенеза -17-альфа-гидроксилаза, имеющую 17-альфа-гидроксилазную, так и 17-20-лиазную активность. 17-альфа-гидроксилаза катализирует превращение прегнолона в ДГА, прогестерона в андростендион, в результате которого производятся прогестины, минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены и эстрогены. Вариант c.-34T>C гена CYP17A1 ассоциирован с изменением активности гена. Выявленный генотип A2/A2 варианта c.-34T>C гена CYP17A1 связан с повышением активности фермента 17-альфа-гидроксилазы и повышением производства предшественников андрогенов и эстрогенов. Увеличение синтеза предшественников андрогенов и эстрогена может быть связано с риском развития дисплазий гормонозависимых тканей (простаты, молочной железы, эндометрия). Также нарушение метаболизма стероидов может быть связано с повышенным риском развития синдрома поликистоза яичников у женщин.

CYP19A1(g.51302775G>A;  
39+35720C>T)

c.- Ген CYP19A1 кодирует ключевой фермент (ароматазу), необходимый для биосинтеза эстрогенов. Ароматаза катализирует превращение тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстрон в периферических тканях. Таким образом, ароматаза представляет собой фермент, отвечающий за периферическую конверсию андрогенов в эстрогены. Вариант NC\_000015.10:g.51302775G>A гена CYP19A1 ассоциирован с изменением активности фермента. Выявленный генотип G/G варианта NC\_000015.10:g.51302775G>A гена CYP19A1 связан с нормальной активностью фермента ароматазы.



ESR1 ( $\alpha$ )(PvuII Polymorphism; c.453-397T>C)

Ген ESR1 кодирует эстрогеновый рецептор типа альфа - лиганд-активируемый фактор транскрипции. В ответ на действие эстрогенов альфа рецепторы запускают активность генов, обеспечивающих специфический ответ тканей-мишеней на эстрогены. Через рецепторы типа альфа эстрогены запускают клеточную пролиферацию, регулируют минеральную плотность костей и обмен глюкозы. Эстрон (E1) обладает наибольшим сродством к основному эстрогеновому рецептору ER- $\alpha$ , другие гормоны являются более слабыми агонистами. Эстрадиол в равной степени может взаимодействовать с обоими типами рецепторов ER- $\alpha$  и ER- $\beta$ . Вариант c.453-397T>C гена ESR1 связан с изменением уровня экспрессии рецептора. Выявленный генотип T/C варианта c.453-397T>C гена ESR1 связан с повышенной экспрессией рецептора и повышенной чувствительностью рецепторов эстрогенов типа альфа. Генотип ассоциирован с повышенной минеральной плотностью костей, повышенной чувствительностью к инсулину, повышенной толерантностью к глюкозе, без накопления жира, увеличенным пролиферативным ответом гормонозависимых тканей на эстрогены.

ESR2 ( $\beta$ )(g.64233098C>T; c.\*39G>A)

Ген ESR2 кодирует эстрогеновый рецептор типа бета - лиганд-активируемый фактор транскрипции. В ответ на действие эстрогенов бета рецепторы запускают активность генов, обеспечивающих специфический ответ тканей-мишеней. Через рецепторы типа бета осуществляется контроль клеточной пролиферации, регулируется обмен глюкозы, осуществляется модуляция уровня нейромедиаторов (количество дофамина, серотонина) в мозге. Через бета рецепторы эстрогены проявляют эффект снижения тревожности, повышения нейропластичности в ЦНС. Ключевую роль бета рецепторы играют в развитии и созревании фолликулов в яичниках. Эстриол (E3) обладает наибольшим сродством к эстрогеновому рецептору ER- $\beta$ , другие гормоны являются более слабыми агонистами. Вариант NC\_000014.9:g.64233098C>T гена ESR2 связан с изменением уровня экспрессии рецептора и изменением чувствительности рецепторов. Выявленный генотип C/T варианта NC\_000014.9:g.64233098C>T гена ESR2 связан со сниженным уровнем экспрессии гена ESR2 и сниженной чувствительностью рецепторов эстрогенов типа бета, повышенным риском развития невынашивания и осложнений беременности.

PGR(PROGINS; c.1486G>T) g.101062681C>A;

Ген PGR кодирует прогестероновый рецептор - лиганд-зависимый фактор транскрипции, имеющий 2 изоформы - RP-A и PR-B, кодируемые одним геном - PGR. Рецепторы прогестерона представлены во многих тканях, особенно важно их значение в репродуктивном тракте, молочной железе и центральной нервной системе. Вариант NC\_000011.10:g.101062681C>A гена PGR приводит к изменению чувствительности рецептора к прогестерону вследствие нарушения процессов связывания лиганда обеими изоформами рецептора. Выявленный генотип C/C варианта NC\_000011.10:g.101062681C>A гена PGR связан с нормальной чувствительностью рецептора к прогестерону.



- Ген** **COMT** Катехол-О-метилтрансфераза
- Функция гена** Ген COMT расположен на длинном плече 22 хромосомы в регионе 22q11.21, включает в себя 8 экзонов. Ген COMT кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу. Существует две формы этого фермента. Более длинная форма, связанная с мембраной катехол-О-метилтрансфераза, в основном производится нервными клетками мозга. Другие ткани, такие как печень, почки и кровь, производят более короткую форму фермента - растворимую катехол-О-метилтрансферазу. Эта форма помогает контролировать уровень некоторых видов гормонов. В мозге катехол-О-метилтрансфераза катализирует первую стадию деградации катехоламинов (нейромедиаторов - дофамина, адреналина, норадреналина) путем переноса метильной группы с S-аденозилметионина на гидроксильную группу катехоламинов. Катехол-О-метилтрансфераза особенно важна в префронтальной коре головного мозга, которая организует и координирует информацию из других частей мозга. Этот участок играет важную роль в планировании, ингибировании некоторых видов поведения, абстрактном мышлении, эмоциях и краткосрочной памяти. Для нормального функционирования префронтальной коры необходимы нейротрансмиттеры. COMT помогает поддерживать их количество на необходимом уровне.
- Ген** **CYP17A1** Цитохром P450, семейство 17, подсемейство A, полипептид 1; 17-альфа-гидроксилаза
- Функция гена** Ген CYP17A1 кодирует фермент, относящийся к суперсемейству цитохромов P450, локализующийся в эндоплазматическом ретикулуме и имеющий как 17-альфа-гидроксилазную, так и 17-20-лиазную активность. Белок является ключевым ферментом в метаболизме стероидов, в результате которого производятся прогестины, минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены и эстрогены. Преобразует прегненолон и прогестерон в их 17-альфа-гидроксилированные продукты, дегидроэпиандростерон (DHEA) и андростендион. Мутации в этом гене связаны с изолированным дефицитом стероид-17-альфа-гидроксилазы, 17-альфа-гидроксилазной, 17,20-лиазной недостаточностью, псевдогермафродитизмом и гиперплазией коры надпочечников.
- Ген** **CYP19A1** Ароматаза; Цитохром P450, семейство 19, подсемейство A, полипептид I;
- Функция гена** Ген CYP19A1 кодирует фермент, относящийся к суперсемейству цитохромов P450, которые представляют собой монооксигеназы, катализирующие многие реакции, в том числе, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидных гормонов и других липидов. Белок CYP19A1 локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и катализирует последние стадии биосинтеза эстрогенов. Мутации в этом гене могут приводить к увеличению или уменьшению активности ароматазы, что влияет на функции эстрогенов и как половых гормонов, и как регуляторов роста и дифференцировки клеток. С функционированием данного гена связаны такие сигнальные пути, как комплексный сигнальный путь рака молочной железы и стероидогенеза в яичниках.
- Ген** **ESR1** ( $\alpha$ ) Эстрогеновый рецептор 1 (альфа)
- Функция гена** Ген ESR1 кодирует эстрогеновый рецептор - лиганд-активируемый фактор транскрипции, состоящий из нескольких доменов, важных для связывания гормонов, связывания ДНК и активации транскрипции. Белок ESR1 локализуется в ядре, где он может образовывать гомодимеры или гетеродимеры с эстрогеновым рецептором 2. Оба рецептора весьма гомологичны, особенно в доменах связывания ДНК и связывания лиганда. Различия выражены на N-концах белков, в доменах трансактивации. Оба рецептора взаимодействуют с одинаковыми участками ДНК и показывают аналогичную картину связывания лигандов. После взаимодействия с лигандом эстрогеновые рецепторы претерпевают конформационные изменения спонтанной димеризации с образованием гомо и/или гетеродимеров. Димеризованный рецептор связывается с элементом ответа в промоторных областях генов-мишеней, которые присутствуют в широком спектре тканей человеческого организма.
- Ген** **ESR2** ( $\beta$ ) Эстрогеновый рецептор 2 (бета)
- Функция гена** Ген ESR2 кодирует член семейства рецепторов эстрогена и надсемейства факторов транскрипции ядерных рецепторов. Продукт гена содержит N-концевую ДНК-связывающую область и C-концевой лиганд-связывающий домен и локализуется в ядре, цитоплазме и митохондриях. При связывании с 17-бета-эстрадиолом или родственными лигандами кодируемый белок образует гомо- или гетеродимеры, которые взаимодействуют со специфическими последовательностями ДНК для активации транскрипции.
- Ген** **PGR** Прогестероновый рецептор
- Функция гена** Ген PGR кодирует ген прогестеронового рецептора - лиганд-зависимого фактора транскрипции, имеющего 2 изоформы - RPA и PRB. PRA и PRB опосредуют разный эффект прогестерона, зависящий от типа ткани: PRB требуется для нормального развития молочных желез, а PRA - для правильного развития матки и поддержания репродуктивной функции. Дефекты в этом гене связаны с резистентностью к прогестерону.

Дата:

Врач-генетик :

Подпись: