



Результат исследования №

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



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

Исследование **Генетическая предрасположенность к эстрогензависимым пролиферативным заболеваниям (миома матки, мастопатии, эндометриоз, аденома предстательной железы) – стандартный**

Фенотип **Детоксикация метаболитов эстрогенов**

Результат:

Ген	Наименование гена	Вариант	Генотип	Биологическая функция
CYP1A1	Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1	c.1384A>G; p.Ile462Val	A/A	Нормальная активность фермента
CYP1A2	Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 2	CYP1A2*1F; c.-163C>A	C/A	↑ Повышенная активность фермента
UGT1A1	Полипептид 1A семейства УДФ-глюкуронилтрансферазы 1	UGT1A1*28; g.4963_4964TA	*1/*28	↓ 6/7: Пониженная активность фермента
CYP1B1	Цитохром P450, семейство I, подсемейство B, полипептид I	CYP1B1*3; c.1294C>G; p.Leu432Val	C/C	Нормальная активность фермента
ESR1 (α)	Эстрогеновый рецептор 1 (альфа)	PvuII Polymorphism; c.453-397T>C	T/C	↑ Повышенная экспрессия рецептора
ESR2 (β)	Эстрогеновый рецептор 2 (бета)	g.64233098C>T; c.*39G>A	C/T	↓ Пониженная экспрессия рецептора
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза	c.472G>A	G/G	Нормальная активность фермента
PGR	Прогестероновый рецептор	PROGINS; g.101062681C>A; c.1486G>T	C/A	↓ Пониженная чувствительность рецепторов к прогестерону
GSTM1	Глутатион-S-трансфераза мю 1	Null genotype	Del/Del	↓↓↓ Отсутствие активности фермента
GSTT1	Глутатион-S-трансфераза тета 1	Null genotype	Del/Del	↓↓↓ Отсутствие активности фермента



Заключение

CYP1A1(c.1384A>G; p.Ile462Val)

Ген CYP1A1 кодирует фермент - член супер семейства цитохрома P450. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент CYP1A1 участвует в первой фазе метаболизма ксенобиотикой (алкалоидов, биогенных гетероциклических аминов, полициклических ароматических углеводородов и ароматических аминов в том числе содержащихся в жареном мясе, сигаретном дыме, лакокрасочных материалах, выхлопных газах и т.д.). CYP1A1 играет ключевую роль в метаболизме I фазы детоксикации эстрогенов и катализирует гидроксилирование до катехолэстрогенов (2-гидроксиэстрогенов(2-OH-E1), (2-OH-E2) Вариант c.1384A>G гена CYP1A1 ассоциирован с увеличением экспрессии (активности) гена. Вариант может быть связан с уменьшением концентрации циркулирующего эстрадиола и увеличением концентрации активных канцерогенных молекул (катехолэстрогенов и их производных). Выявленный генотип A/A варианта c.1384A>G гена CYP1A1 не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.

CYP1A2(CYP1A2*1F; c.-163C>A)

Ген CYP1A2 кодирует фермент - член супер семейства цитохрома P450. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент CYP1A2 участвует в первой фазе метаболизма ксенобиотиков (алкалоидов, биогенных гетероциклических аминов, полициклических ароматических углеводородов и ароматических аминов, в том числе содержащихся в жареном мясе, сигаретном дыме, лакокрасочных материалах, выхлопных газах и т.д.). CYP1A2 играет ключевую роль в метаболизме I фазы детоксикации эстрогенов и преимущественно катализирует гидроксилирование до 2-гидроксиэстрогенов(2-OH-E1), (2-OH-E2), но также участвует в производстве 4-гидроксиэстрогенов (4-OH-E1), (4-OH-E2), являющихся наиболее активной формой катехолэстрогенов. Вариант c.-163C>A связан с повышенной активностью гена CYP1A2 (увеличивает активность фермента в 2-3 раза), что может приводить к усилению активности I фазы детоксикации, снижению концентрации эстрогенов и повышению концентрации катехолэстрогенов и их метаболитов. Выявленный генотип C/A варианта c.-163C>A гена CYP1A2 связан с повышенной активностью гена CYP1A2 (увеличивает активность фермента в 2-3 раза), с повышенным образованием 2-гидроксиэстрогенов(2-OH-E1), (2-OH-E2) и 4-гидроксиэстрогенов (4-OH-E1), (4-OH-E2).



UGT1A1(UGT1A1*28; g.4963_4964TA)

Ферменты уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) представляют собой надсемейство ферментов, ответственных за глюкуронирование субстратов-мишеней. Семейство UGT отвечает за глюкуронирование сотен соединений, включая гормоны, флавоноиды и мутагены окружающей среды. Перенос глюкуроновой кислоты делает ксенобиотики и другие эндогенные соединения водорастворимыми, обеспечивая их выведение с желчью или почками. Большинство членов семейства UGT экспрессируются в печени, а также в других типах тканей, таких как ткани кишечника, желудка или молочной железы. Ферменты UGT1A1 глюкуронируют бензо(α)пирен-транс-7,8-дигидродиол (предшественник мощного канцерогена бензо(α)пирен-7,8-дигидродиол-9,10-эпоксида, который содержится в жареной пище, каменноугольной смоле и сигаретном дыме), 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо(4,5-b)пиридин (PhIP) (канцероген, присутствующий в вареном мясе). UGT1A1 участвует во второй фазе детоксикации эстрогенов, осуществляет конъюгацию метокси-эстрогенов с глюкуроновой кислотой, для последующей экскреции желчью. Вариант UGT1A1*28 гена UGT1A1 представляет семь повторов тимина-аденина (TA) в промоторной области, что соответствует снижению активности фермента до 30% от нормы. У пациентов с синдромом Жильбера уровень билирубина находится часто в пределах нормы, но в стрессовых условиях: при болезни, голодании, физической нагрузке, нарушениях работы печени, могут спровоцировать повышение уровня билирубина и такие симптомы, как желтуха, дискомфорт в животе, а также нарушения процесса глюкуронидации ксенобиотиков. Выявленный генотип *1/*28 варианта UGT1A1*28 гена UGT1A1 соответствует сниженной активности фермента, сниженным процессам глюкуронидации, замедлению второй фазы детоксикации эстрогенов.

CYP1B1(CYP1B1*3; p.Leu432Val)

c.1294C>G;

Ген CYP1B1 кодирует фермент - член суперсемейства цитохрома P450. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент CYP1B1 участвует в первой фазе метаболизма ксенобиотиков (алкалоидов, биогенных гетероциклических аминов, полициклических ароматических углеводов и ароматических аминов, в том числе содержащихся в жареном мясе, сигаретном дыме, лакокрасочных материалах, выхлопных газах и т.д.). CYP1B1 играет ключевую роль в метаболизме I фазы детоксикации эстрогенов и катализирует гидроксилирование до 4-гидроксиэстрогенов (4-OH-E1), (4-OH-E2), являющихся наиболее активной формой катехолэстрогенов. Вариант c.1294C>G связан с повышением активности гена, что может быть связано с изменением профиля его физиологического эффекта в тканях-мишенях, повышению образования 4-гидроксиэстрогенов, усилению образования биоактивированных канцерогенных метаболитов. Выявленный генотип C/C варианта c.1294C>G гена CYP1B1 не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.



ESR1 (α)(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- α , другие гормоны являются более слабыми агонистами. Эстрадиол в равной степени может взаимодействовать с обоими типами рецепторов ER- α и ER- β . 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 (β)(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- β , 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. Генотип ассоциирован со сниженной чувствительностью к инсулину, сниженной толерантностью к глюкозе, что способствует накоплению жира, повышает экспрессию лептина. Вследствие сниженного действия эстрогенов в ЦНС возможно повышение тревожности, снижение нейропластичности. Снижен сдерживающий пролиферативные процессы эффект бета рецепторов эстрогенов.

COMT(c.472G>A)

Ген COMT кодирует катехол-О-метилтрансферазу, Mg²⁺-зависимую метилтрансферазу, субстратами которой являются катехолы, включая катехоламины (нейротрансмиттеры: дофамин, адреналин, норадреналин). Фермент COMT играет ключевую роль в метаболизме эстрогенов, превращая активные продукты первой фазы (катехолэстрогены (2-ОН-Е, 4-ОН-Е формы)) в неактивные метокси-формы (2-ОМеЕ, 4-ОМеЕ - вторая фаза детоксикации). Вариант c.472G>A связан с изменением активности фермента, в результате чего меняется скорость метилирования катехол-эстрогенов, что может быть связано с образованием генотоксичных производных 2- и 4-эстроген-хинонов. Эти активные метаболиты могут ковалентно связываться с ДНК и препятствовать нормальной транскрипции, а также способствовать мутагенезу. Выявленный генотип G/G варианта c.472G>A гена COMT не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.



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 (ЦНС). Вариант NC_000011.10:g.101062681C>A гена PGR меняет его чувствительность к прогестерону вследствие нарушения процессов связывания лиганда обеими изоформами рецептора. Выявленный генотип C/A варианта NC_000011.10:g.101062681C>A гена PGR связан со сниженной чувствительностью рецептора к прогестерону. Генотип ассоциирован с риском развития состояний, связанных с недостатком прогестерона: риск развития диспластических изменений гормонозависимых тканей (эндометрия, молочной железы, простаты), гиперандрогения у женщин, акне, алопеция, возможно повышение тревожности вследствие действия прогестерона на ЦНС, снижение нейропластичности.

GSTM1(Null genotype)

Ген GSTM1 кодирует белок глутатион S-трансферазу M1, который участвует в биотрансформации и метаболизме ксенобиотиков. Он катализирует конъюгацию некоторых лекарств (препараты платины), потенциальных канцерогенов (например, катехолэстрогенов, продуктов активации ПАУ табачного дыма, пестицидов, ингаляционных токсинов) путем конъюгации с растворимым глутатионом, чтобы облегчить их клеточную экскрецию. GSTs присутствуют в печени, но также экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, эритроидных клетках, почках и легких. Вариант Null genotype гена GSTM1 (делеция, полное выключение гена) связан с синтезом укороченных белковых продуктов и соответствует полной потере ферментативной активности. Вариант Null genotype GSTM1 связан с уменьшением способности нейтрализовывать активные продукты 1 фазы детоксикации эндогенных и экзогенных, что может приводить к риску клеточного повреждения, онкологических заболеваний, воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как атопия, астма и эмфизема. Выявленный генотип Del/Del варианта Null genotype гена GSTM1 соответствует полной потере функции фермента и связан с нарушением метаболизма эстрогенов.

GSTT1(Null genotype)

Ген GSTT1 кодирует один из ферментов системы детоксикации ксенобиотиков тета-1 глутатион S-трансферазу. Белки семейства GST катализируют конъюгацию некоторых лекарств (препараты платины), потенциальных канцерогенов (например, катехолэстрогенов, продуктов активации ПАУ табачного дыма, пестицидов, ингаляционных токсинов) путем конъюгации с растворимым глутатионом, чтобы облегчить их клеточную экскрецию и уменьшить окислительный стресс. GSTs присутствуют в печени, но также экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, эритроидных клетках, почках и легких. Вариант Null genotype гена GSTT1 (делеция, полное выключение гена) связан с синтезом укороченных белковых продуктов и соответствует полной потере ферментативной активности. Вариант Null genotype GSTT1 связан с уменьшением способности нейтрализовывать активные продукты 1 фазы детоксикации эндогенных и экзогенных, что может приводить к риску клеточного повреждения, онкологических заболеваний, воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как атопия, астма и эмфизема. Выявленный генотип Del/Del варианта Null genotype гена GSTT1 соответствует полной потере функции фермента и связан с нарушением метаболизма эстрогенов.



- 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-метилтрансферазы, 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** **CYP1A1** Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1
Функция гена Ген CYP1A1 кодирует фермент арилуглеводородкарбоксилазу (цитохром P450 1A1), локализован он на 15 хромосоме (15q22-q24). Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина. Также фермент участвует в метаболизме эстрогенов, осуществляя активацию эстрадиола. Экспрессия гена индуцируется некоторыми полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ), некоторые из которых обнаруживаются в сигаретном дыме. Фермент CYP1A1 способен метаболизировать некоторые ПАУ в канцерогенные промежуточные продукты.
- Ген** **CYP1A2** Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 2
Функция гена Ген CYP1A2 кодирует белок - член суперсемейства цитохрома P450 (монооксигеназы, катализируют множество реакций; участвуют в метаболизме лекарств и холестерина, стероидов и других липидов). Белок, кодируемый этим геном, локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, и его экспрессия индуцируется некоторыми полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ), некоторые из которых обнаружены в сигаретном дыме. Белок способен метаболизировать некоторые ПАУ в канцерогенных интермедиатах. Другие ксенобiotические субстраты для этого фермента включают кофеин, афлатоксин В1 и ацетаминофен. Субстраты: Кофеин; Афлатоксин В1, Теофиллин, Клозапин, Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), содержащиеся в сигаретном дыме.
- Ген** **CYP1B1** Цитохром P450, семейство I, подсемейство B, полипептид I
Функция гена Ген CYP1B1 кодирует член суперсемейства цитохрома P450 ферментов. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент, кодируемый геном CYP1B, локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и метаболизирует проканцерогены, такие как полициклические ароматические углеводороды и 17-бета-эстрадиол. Мутации в этом гене связаны с первичной врожденной глаукомой.
- Ген** **ESR1** (α) 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** (β) 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-концевую 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** **GSTM1** Глутатион-S-трансфераза мю 1
Функция гена Ген GSTM1 на коротком плече 1 хромосомы 1 в регионе 1p13.3. Ген GSTM1 включает в себя 8 экзонов, кодирует белок белок глутатион S-трансферазу мю 1, состоящий из 218 аминокислот. В настоящее время существует восемь форм цитоплазматических глутатион S-трансфераз: альфа, каппа, мю, омега, пи, сигма, тета и дзета. Ферменты класса мю участвуют в детоксикации электрофильных соединений, в том числе канцерогенов, лекарственных препаратов, токсинов окружающей среды и продуктов окислительного стресса, в сопряжении с глутатионом. Генетическая вариабельность генов глутатион S-трансфераз может обуславливать восприимчивость организма к канцерогенам и токсинам, а также влиять на токсичность и эффективность применения некоторых лекарств. Null-мутации (полное выключение гена) генов класса мю связаны с увеличением числа раковых заболеваний, вероятно, из-за повышенной восприимчивости к токсинам и канцерогенам. Также данная мутация может приводить к увеличению риска развития atopических заболеваний.
- Ген** **GSTT1** Глутатион-S-трансфераза тета 1
Функция гена Ген GSTT1 расположен на длинном плече 22 хромосомы в регионе 22q11.23. Ген состоит из 6 экзонов, за счет альтернативного сплайсинга возможно образование несколько изоформ фермента. Ген GSTT1 относится к суперсемейству глутатион-S-трансфераз и кодирует один из ферментов системы детоксикации ксенобиотиков тета-1 глутатион S-трансферазу. Этот фермент содержится в эритроцитах и участвует в процессах утилизации ксенобиотиков (лекарств, токсинов, продуктов окислительного стресса при воздействии УФ-лучей, тяжелых металлов). Семейство глутатион S-трансферазы (GST) участвует не только в реакциях биотрансформации ксенобиотиков, но и широкого ряда эндогенных субстратов, играющих важную роль в регуляции бронхоспазма и воспалительной реакции (серотонин, дофамин, лейкотриен E4, простагландин E). В случае делеции гена (Null genotype) соответствующий фермент не продуцируется, вследствие чего чувствительность организма к воздействию токсинов и канцерогенов повышена.
- 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.
- Ген** **UGT1A1** Полипептид 1A семейства УДФ-глюкуронилтрансферазы 1
Функция гена Ген UGT1A1 кодирует уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу, фермент процесса глюкуронизации, который превращает небольшие липофильные молекулы, такие как стероиды, билирубины, гормоны и лекарственные препараты, в водорастворимую форму, пригодную для экскреции. Данный фермент является основным в метаболизме билирубина. Мутации в гене UGT1A1 обуславливают развитие наследственных неконъюгированных гипербилирубинемий, которые включают в себя: синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра I и II типов.

Дата:

Врач-генетик :

Подпись: