

# Kongenital hypotyreos - genetik

Mikael Oscarson

Centrum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS)  
och  
Patientflöde Endokrinologi

 **KAROLINSKA**  
*Universitetssjukhuset*



## Genetik vid kongenital hypotyreos

Dyshormonogenes (defekter i tyreoideahormonsyntes)

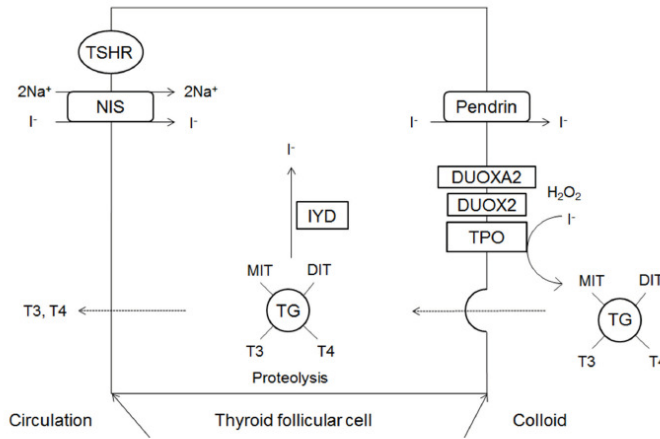
vs.

Tyreoideadysgenes

Recessiv nedärvning - Bialleliska varianter  
men även patienter med monoalleliska eller oligogena varianter



# Dyshormonogenes



**Fig. 1.** Schematic representation of thyroid hormone biosynthesis. DIT, diiodotyrosine; DUOX2, dual oxidase 2; DUOXA2, dual oxidase maturation factor 2; TPO, thyroid peroxidase; IYD, iodotyrosine deiodinase; MIT, moniodotyrosine; NIS, sodium iodide symporter; TG, thyroglobulin; TSHR, thyroid stimulating hormone receptor.

Kwak, 2018



# Dyshormonogenes

**Table 1. Causes of thyroid dysmorphogenesis**

Substance	Gene	Cytogenetic location	Phenotype MIM number	Inheritance
Sodium iodide symporter	<i>SLC5A5 (NIS)</i>	19p13.11	274400	AR
Pendrin	<i>SLC26A4 (PDS)</i>	7q22.3	274600	AR
Thyroglobulin	<i>TG</i>	8q24.22	274700	AR
Thyroid peroxidase	<i>TPO</i>	2p25.3	274500	AR
Dual oxidase 2	<i>DUOX2</i>	15q21.1	607200	AR, AD
Dual oxidase maturation factor 2	<i>DUOXA2</i>	15q21.1	274900	AR, (AD?)
Iodotyrosine deiodinase	<i>IYD (DEHAL1)</i>	6q25.1	274800	AR, (AD?)

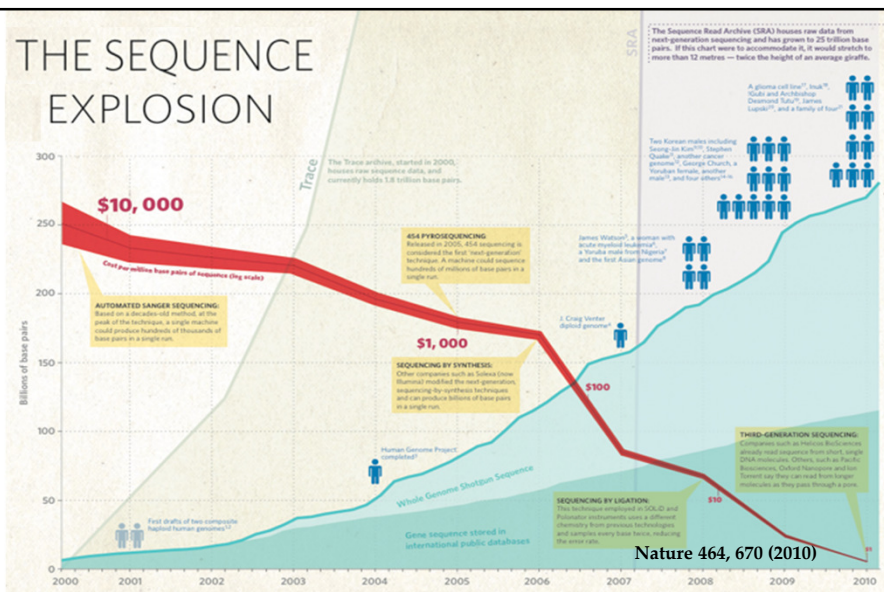
AR, autosomal recessive; AD, autosomal dominant.

Kwak, 2018



# Tyreoidadysgenesi

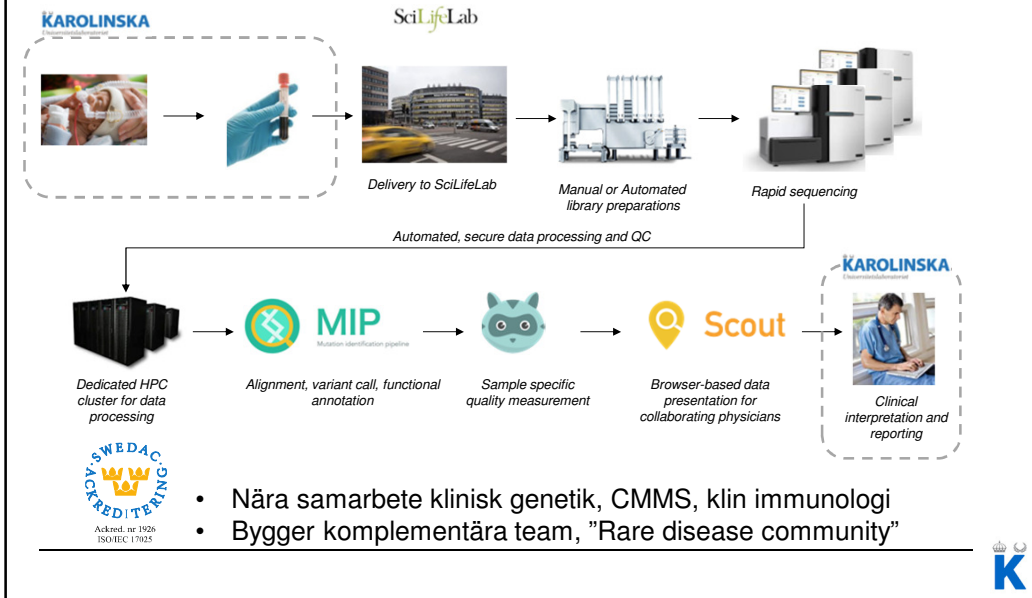
TSHR	TSH-receptorn
PAX8	Paired box gene 8
TTF1/NKX2-1	Thyroid transcription factor 1
TTF2/FOXE1	Thyroid transcription factor 2
NKX2-5	NK2 transcription factor related locus 5



Revolution för forskning och diagnostik

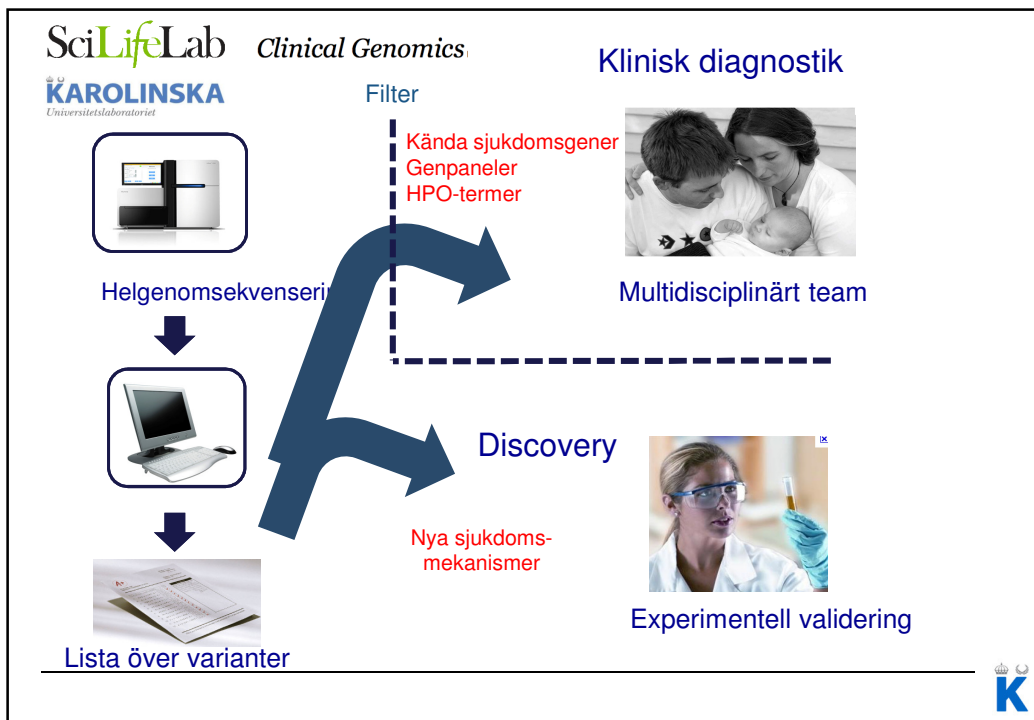


## Samarbete SciLifeLab Clinical Genomics – Karolinska



## Klinisk helgenomsekvensering

- Stringent och etiskt acceptabel
- Kvalitetssäkrad
- Begränsad till relevant information
- Korrekt medicinsk tolkning
- Snabb omsättning i kliniskt omhändertagande



## Fördelar med helgenomsekvensering

- Samtidig analys av en mängd gener
- Möjlighet att även detektera strukturella varianter (deletioner, duplikationer, translokationer)
- Kostnad

## Resultat från stora NGS-studier av patienter med kongenital hypotyreoos

Mutationer påvisade i 35-65% av patienter

70-90% dyshormonogenes

10-20% tyreoidadysgenesi

Stor variation beroende på etnicitet, selektion av patienter etc.



RESEARCH ARTICLE

### High frequency of mutations in 'dyshormonogenesis genes' in severe congenital hypothyroidism

Nina Makretskaya<sup>1\*</sup>, Olga Bezlepkina<sup>1</sup>, Anna Kolodkina<sup>1</sup>, Alexey Kiyaev<sup>2</sup>, Evgeny V. Vasilyev<sup>1</sup>, Vasily Petrov<sup>1</sup>, Svetlana Kalinenkova<sup>3</sup>, Oleg Malievsky<sup>4</sup>, Ivan I. Dedov<sup>1</sup>, Anatoly Tiulpakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department and Laboratory of Inherited Endocrine Disorders, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation, <sup>2</sup> Department of Polyclinic Pediatrics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation, <sup>3</sup> Genetics Laboratory, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation, <sup>4</sup> Department of Hospital Pediatrics, Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation



## Patienter

243 ryska patienter (94 pojkar, 149 flickor) med "severe CH"  
TSH>90 mU/L i screeningprov eller uppföljande prov

Ultraljud tyreoida

56 kontroller (24 män, 32 kvinnor) med normala TSH och fT4,  
inga tyreoida-ak, normalt ultraljud.



## Genetiska analyser

Panel med 12 KH-gener

*TPO, PAX8, NKX2-5, IYD, SLC26A4, TG, FOXE1, NKX2-1, DUOX2,  
DOUXA2, TSHR, SLC5A5*

Fynd konfirmerades med Sangersekvensering

MLPA hos 24 patienter där enbart heterozygot mutation påvisades  
(inga fynd)



## Genetiska analyser

### Klassificering av varianter enligt ACMG

- 5: pathogenic
- 4: likely pathogenic
- 3: VUS – variant of uncertain significance
- 2: likely benign
- 1: benign

1:or och 2:or rapporterades ej



## Resultat

63 olika varianter (klass 3, 4, 5) hos 92 av 243 patienter (37,9%)

4 olika varianter (klass 3 = VUS) hos 4 av 56 kontroller (7,1%)

Homozygota varianter hos 11/92 (12,0%)

Compound heterozygota varianter hos 12/92 (13,0%)

Heterozygota varianter hos 61/92 (66,3%)

Varianter i två gener hos 8/92 (8,7%)

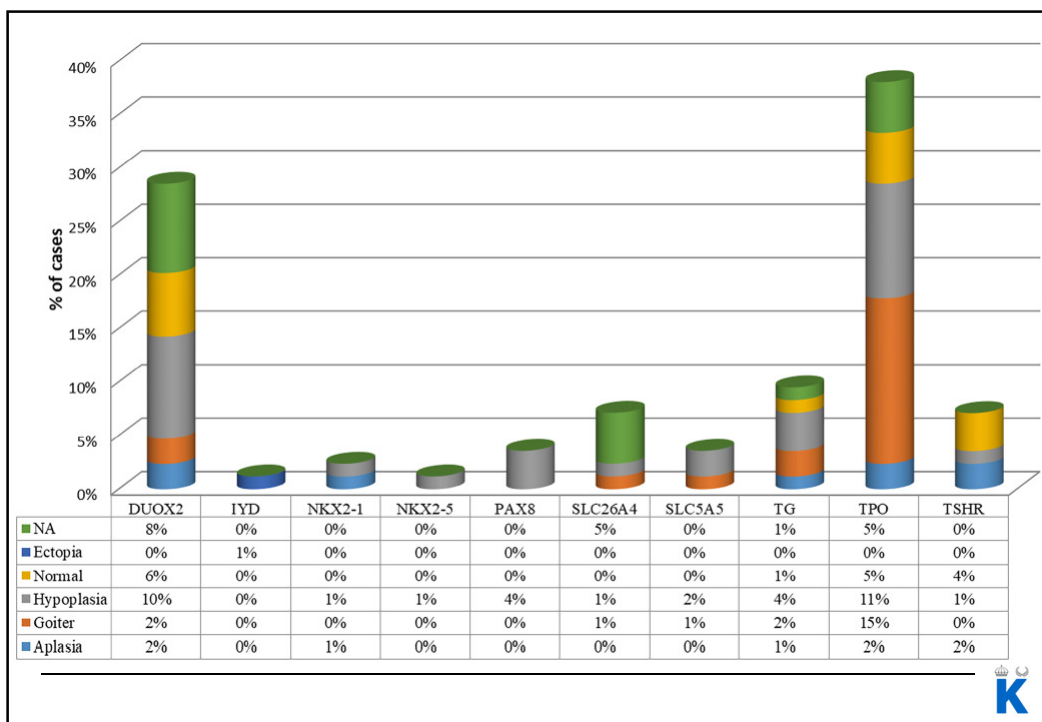
Dyshormonogenes-gener: 78/92

Tyreoidedysgenesi-gener: 12/92

Kombination: 2/92







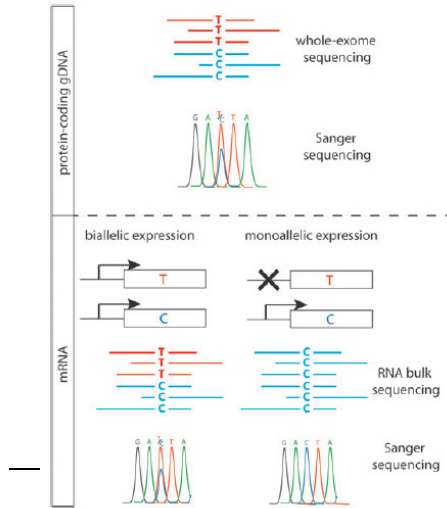
## Kan heterozygota varianter orsaka KH?

Ytterligare variant som ej kunnat påvisas  
(intronvariant, variant i regulatorisk region)?

Icke-Mendelsk nedärvning?  
Autosomal monoallelisk expression (AME)?

# Autosomal monoallelic expression (AME)

## AUTOSOMAL MONOALLELIC EXPRESSION IN THYROID



Av drygt 5000 informativa gener sågs AME för drygt 20 gener

Magne et al, 2016



SciLifeLab  
KAROLINSKA  
Universitetslaboratoriet

Clinical Genomics

Klinisk diagnostik



Helgenomsekvensering



Lista över varianter

Filter

Kända sjukdomsgener  
Genpaneler  
HPO-termer



Multidisciplinärt team

Discovery

Nya sjukdoms-  
mekanismer



Experimentell validering



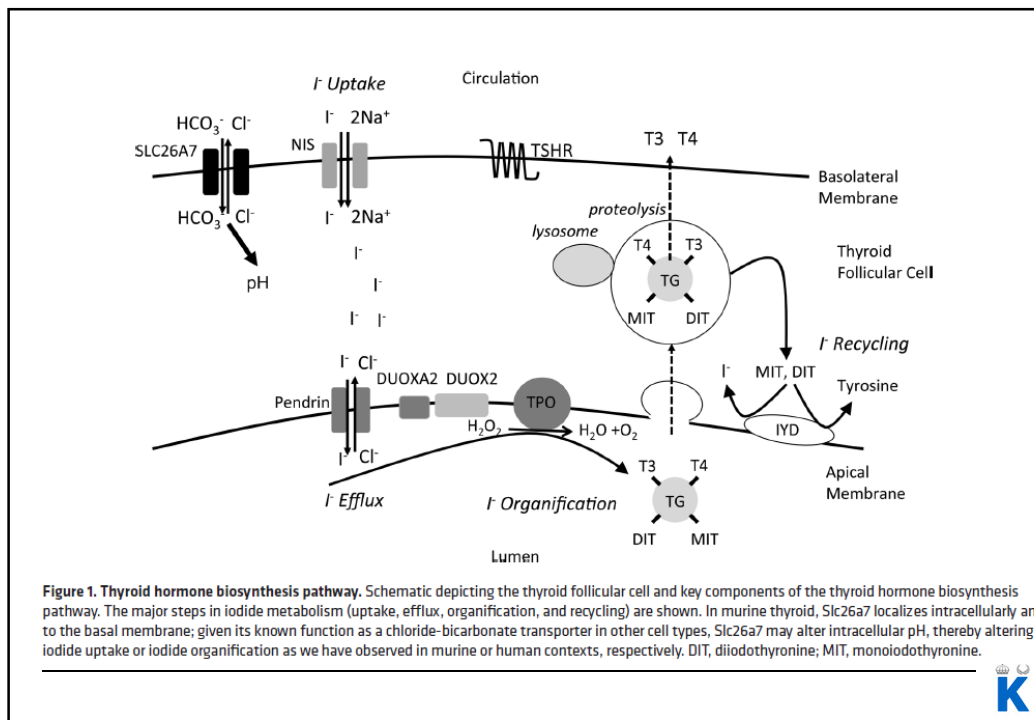
# WGS identifierar nya gener som orsak till kongenital hypotyreoos

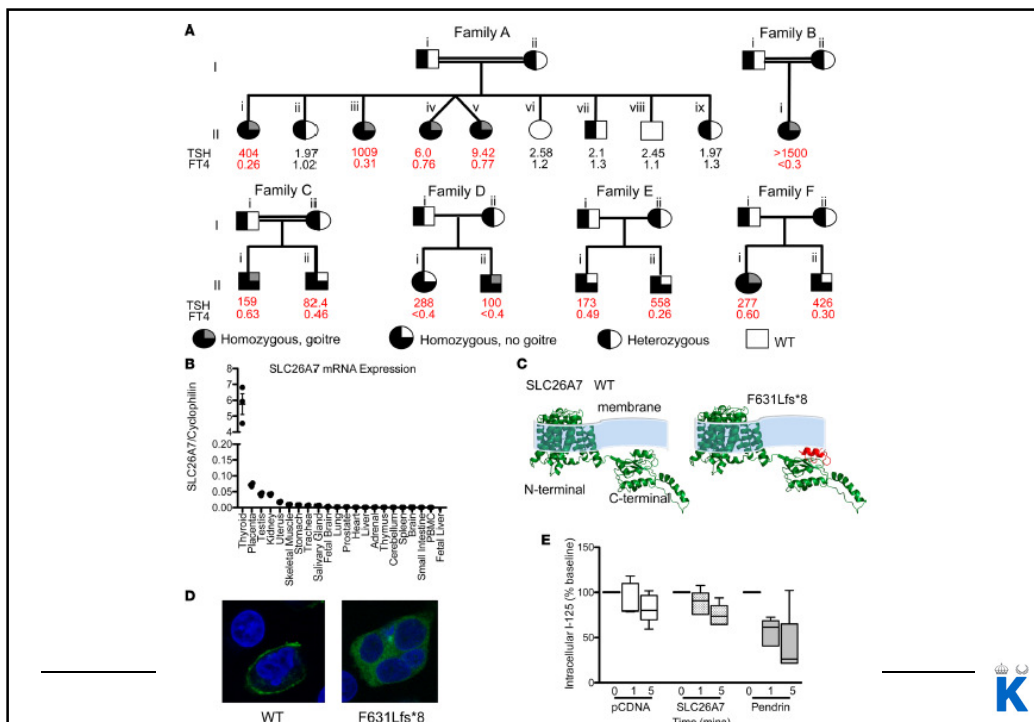
JCI insight

RESEARCH ARTICLE

## Homozygous loss-of-function mutations in *SLC26A7* cause goitrous congenital hypothyroidism

Hakan Cangul,<sup>1</sup> Xiao-Hui Liao,<sup>2</sup> Erik Schoenmakers,<sup>3</sup> Jukka Kero,<sup>4,5</sup> Sharon Barone,<sup>6</sup> Panudda Srichomkwun,<sup>2</sup> Hideyuki Iwayama,<sup>2</sup> Eva G. Serra,<sup>7</sup> Halil Saglam,<sup>8</sup> Erdal Eren,<sup>8</sup> Omer Tarim,<sup>9</sup> Adeline K. Nicholas,<sup>3</sup> Ilona Zvetkova,<sup>3</sup> Carl A. Anderson,<sup>7</sup> Fiona E. Karet Frankl,<sup>9</sup> Kristien Boelaert,<sup>10</sup> Marja Ojaniemi,<sup>11</sup> Jarmo Jääskeläinen,<sup>12</sup> Konrad Patyra,<sup>4</sup> Christoffer Löf,<sup>4</sup> E. Dillwyn Williams,<sup>13</sup> UK10K Consortium,<sup>14</sup> Manoocher Soleimani,<sup>6</sup> Timothy Barrett,<sup>15</sup> Eamonn R. Maher,<sup>16</sup> V. Krishna Chatterjee,<sup>3</sup> Samuel Refetoff,<sup>2,17</sup> and Nadia Schoenmakers<sup>3</sup>





## Sammanfattning

- Genetisk förklaring till kongenital hypotyreos kan påvisas i en andel av patienterna
- Oftast i gener som orsakar defekter i hormonsyntes (dyshormonogenes)
- Genetiken komplicerad och andra mekanismer är sannolikt inblandade än klassisk Mendelsk nedärvning (recessiv och dominant)

Hos vilka patienter ska genetisk analys göras?