



e-ISSN : 2621-4660, p-ISSN : 1979-004X

Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada
Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi

Home page : https://ejurnal.universitas-bth.ac.id/index.php/P3M_JKBTH/index



ANALISIS VARIAN GENETIK DAN EKSPRESI GEN SPESIFIK JARINGAN PADA HIPERTIROIDISME: STUDI BIOINFORMATIKA INTEGRATIF

ANALYSIS OF GENETIC VARIANTS AND TISSUE-SPECIFIC GENE EXPRESSION IN HYPERTHYROIDISM: AN INTEGRATIVE BIOINFORMATICS STUDY

Rahmawati ^{1*}, Fauzan Sebastian Ramadhan ², Mida Hamidah ¹, Citra Dewi Salasanti ²

¹ Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, West Java, Indonesia

² Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, West Java, Indonesia

Alamat prodi dan universitas: Jalan Letjen Mashudi No. 20, Kota Tasikmalaya, Jawa Barat

*e-mail korespondensi: rahmawati@universitas-bth.ac.id

ABSTRAK

Hipertiroidisme merupakan gangguan endokrin yang dipengaruhi oleh faktor genetik, imunologis, dan regulasi ekspresi gen. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis variasi genetik serta pola ekspresi gen spesifik jaringan pada hipertiroidisme menggunakan pendekatan bioinformatika integratif. Penelitian dilakukan secara *in-silico* menggunakan basis data *GWAS Catalog*, *GTEEx Portal*, *Ensembl Genome Browser*, *SNPnexus*, dan *HaploReg v4.2*. Identifikasi SNP dilakukan menggunakan kata kunci “Hyperthyroidism” dengan nilai signifikansi genom luas ($p < 1 \times 10^{-8}$) dan difokuskan pada varian *missense*. Analisis dilanjutkan dengan evaluasi ekspresi gen, anotasi genom, prediksi dampak fungsional protein, serta distribusi alel populasi. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 506 SNP terkait hipertiroidisme dan 17 *missense variant* yang berpotensi memengaruhi fungsi protein. Gen yang paling banyak berkaitan dengan regulasi imun dan autoimun tiroid meliputi *PTPN22*, *HLA-DPBI*, *TAP2*, *FCRL3*, *ADCY7*, dan *TG*. Analisis fungsional menunjukkan SNP rs78534766 pada gen *ADCY7* termasuk kategori *probably damaging*. Selain itu, ditemukan perbedaan distribusi alel antar populasi yang menunjukkan adanya variasi kerentanan genetik terhadap hipertiroidisme. Pendekatan bioinformatika integratif mampu memberikan gambaran molekuler yang lebih komprehensif dan berpotensi mendukung pengembangan *precision medicine* berbasis genomik pada hipertiroidisme.

Kata Kunci: bioinformatika, ekspresi gen, hipertiroidisme, SNP, genomik

ABSTRACT

Hyperthyroidism is an endocrine disorder influenced by genetic, immunological, and gene expression regulatory factors. This study aimed to analyze genetic variants and tissue-specific gene expression patterns associated with hyperthyroidism using an integrative bioinformatics approach. The study was conducted in silico using the GWAS Catalog, GTEEx Portal, Ensembl Genome Browser, SNPnexus, and HaploReg v4.2 databases. SNP identification was performed using the keyword “Hyperthyroidism” with a genome-wide significance threshold ($p < 1 \times 10^{-8}$) and focused on missense variants. Further analyses included gene expression evaluation, genomic annotation, functional protein impact prediction, and population allele distribution analysis. The results identified 506 SNPs associated with hyperthyroidism and 17 missense variants potentially affecting protein function. Several genes associated with immune regulation and autoimmune thyroid mechanisms were identified, including PTPN22, HLA-DPBI, TAP2, FCRL3, ADCY7, and TG. Functional prediction analysis showed that SNP rs78534766 in the ADCY7 gene was classified as probably damaging. In addition, differences in allele distribution among populations suggested population-specific genetic susceptibility to

hyperthyroidism. This integrative bioinformatics approach provides a more comprehensive molecular understanding of hyperthyroidism and may support the future development of genomics-based precision medicine strategies.

Keywords: *bioinformatics, gene expression, genomics, hyperthyroidism, SNP*

Diterima: 04 Juli 2025

Direview: 11 Juli 2025

Diterbitkan: 06 Agustus 2025

PENDAHULUAN

Hipertiroidisme merupakan gangguan endokrin yang ditandai oleh produksi hormon tiroid berlebihan dan berhubungan dengan peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular, osteoporosis, gangguan metabolik, serta penurunan kualitas hidup pasien (Ross et al., 2016; Taylor et al., 2020). Penyakit *Graves* menjadi penyebab tersering hipertiroidisme dan melibatkan mekanisme autoimun melalui pembentukan autoantibodi terhadap *thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR)* pada sel tiroid (Smith & Hegedüs, 2016). Kompleksitas mekanisme penyakit menunjukkan bahwa hipertiroidisme tidak hanya dipengaruhi oleh faktor hormonal dan lingkungan, tetapi juga memiliki keterkaitan kuat dengan faktor genetik dan disregulasi imunologis (Lee et al., 2020; Cui & Zhang, 2022).

Perkembangan *genome-wide association studies (GWAS)* telah mengidentifikasi berbagai gen yang berasosiasi dengan hipertiroidisme, termasuk *TSHR*, *human leukocyte antigen (HLA)*, *CTLA4*, *PTPN22*, *FOXE1*, dan *TG* (Chu et al., 2011; Zhao et al., 2013; Simmonds, 2023). Di antara gen tersebut, *TSHR* dan *HLA* menjadi kandidat genetik yang paling konsisten dikaitkan dengan penyakit *Graves* dan hipertiroidisme autoimun karena berperan dalam regulasi respons imun dan aktivasi sel tiroid (Fang et al., 2021; Stefan et al., 2023). Meskipun demikian, sebagian besar varian genetik hasil *GWAS* masih berada pada wilayah *non-coding* sehingga relevansi biologis dan dampak fungsionalnya belum sepenuhnya dipahami (Tam et al., 2019).

Selain variasi genetik, pola ekspresi gen spesifik jaringan juga diketahui berperan penting dalam patogenesis hipertiroidisme. Gen *TSHR* menunjukkan ekspresi dominan pada jaringan tiroid, sedangkan gen seperti *CTLA4* dan *PTPN22* lebih berkaitan dengan jaringan imun dan regulasi limfosit T (*GTEx Consortium*, 2020; Lee et al., 2020). Namun, sebagian besar penelitian sebelumnya masih menganalisis data genetik dan ekspresi gen secara terpisah sehingga hubungan antara variasi genetik dan manifestasi biologis penyakit belum tergambarkan secara menyeluruh (Cano-Gamez & Trynka, 2020).

Pendekatan bioinformatika integratif menjadi penting karena mampu menghubungkan data *GWAS*, anotasi fungsional, dan profil ekspresi gen untuk memberikan interpretasi biologis yang lebih komprehensif terhadap hipertiroidisme (Ullah et al., 2018; Yuan et al., 2024). Akan tetapi, penelitian yang mengintegrasikan ketiga pendekatan tersebut pada hipertiroidisme masih relatif terbatas, khususnya dalam konteks *precision medicine* dan farmakogenomik (Cui & Zhang, 2022; Simmonds, 2023). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis varian genetik terkait hipertiroidisme serta mengevaluasi pola ekspresi gen spesifik jaringan menggunakan pendekatan bioinformatika integratif. Penelitian ini diharapkan dapat membantu memperjelas mekanisme molekuler hipertiroidisme dan mendukung pengembangan strategi terapi berbasis genomik pada masa mendatang.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan *in-silico* dengan desain studi bioinformatika komputasional untuk menganalisis variasi genetik dan ekspresi gen spesifik jaringan yang berkaitan dengan Hipertiroidisme. Tahapan penelitian dimulai dengan pengumpulan data asosiasi genetik dari *GWAS Catalog* menggunakan kata kunci "Hyperthyroidism". Variasi genetik yang diperoleh kemudian disaring berdasarkan nilai signifikansi genom luas ($p < 1 \times 10^{-8}$), dengan fokus pada varian *missense* karena memiliki potensi lebih besar dalam memengaruhi struktur dan fungsi protein (Fadista et al., 2016; Adzhubei et al., 2013).

Varian yang telah diseleksi selanjutnya dianalisis menggunakan beberapa platform bioinformatika, yaitu *GTEx Portal* untuk mengevaluasi ekspresi gen pada berbagai jaringan tubuh,

Ensembl Genome Browser untuk eksplorasi anotasi genom manusia, *SNPnexus* untuk prediksi dampak fungsional variasi genetik, serta *HaploReg v4.2* untuk analisis regulasi genomik dan distribusi frekuensi alel populasi (Dayem Ullah et al., 2018; Ward & Kellis, 2016).

Prosedur Penelitian

Tahapan penelitian diawali dengan identifikasi lokus genetik yang berkaitan dengan hipertiroidisme menggunakan *GWAS Catalog*. Data SNP yang diperoleh kemudian disaring berdasarkan nilai signifikansi genom luas ($p < 1 \times 10^{-8}$) dan difokuskan pada varian *missense*.

Tahap berikutnya dilakukan analisis ekspresi gen menggunakan *GTEx Portal* untuk mengevaluasi variasi dan distribusi ekspresi gen pada berbagai jaringan tubuh manusia. Selanjutnya, anotasi genom dilakukan menggunakan *Ensembl Genome Browser* untuk mengeksplorasi sekuens dan lokasi genomik dari setiap varian genetik.

Prediksi dampak fungsional SNP dianalisis menggunakan *SNPnexus* yang terintegrasi dengan algoritma *PolyPhen-2* untuk menentukan perubahan protein yang diklasifikasikan menjadi *benign*, *possibly damaging*, atau *probably damaging* (Adzhubei et al., 2013). Analisis terakhir dilakukan menggunakan *HaploReg v4.2* untuk menelusuri data regulasi genomik dan distribusi frekuensi alel pada berbagai populasi (Ward & Kellis, 2016).

Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan *National Human Genome Research Institute (NHGRI) GWAS Catalog Database* (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) dengan memasukkan istilah “Hyperthyroidism”. Variasi genetik yang diperoleh kemudian difokuskan pada varian *missense* karena memiliki potensi lebih besar dalam memengaruhi fungsi protein. Nilai $p < 1 \times 10^{-8}$ digunakan untuk menentukan SNP yang signifikan secara genom luas (Fadista et al., 2016).

Profil ekspresi gen dianalisis menggunakan *GTEx Portal* untuk mengevaluasi ekspresi gen pada berbagai jaringan tubuh manusia (Yudhani et al., 2023). Selanjutnya, *Ensembl Genome Browser* digunakan untuk mengeksplorasi anotasi genom dan lokasi variasi genetik. Prediksi dampak fungsional dilakukan menggunakan *SNPnexus* yang terintegrasi dengan *PolyPhen-2* untuk mengklasifikasikan varian menjadi *benign*, *possibly damaging*, atau *probably damaging* (Dayem Ullah et al., 2018).

Distribusi frekuensi alel populasi dianalisis menggunakan *HaploReg v4.2* untuk mengevaluasi distribusi alel dan keterlibatan SNP terhadap elemen regulatori genom pada berbagai populasi dunia (Ward & Kellis, 2016).

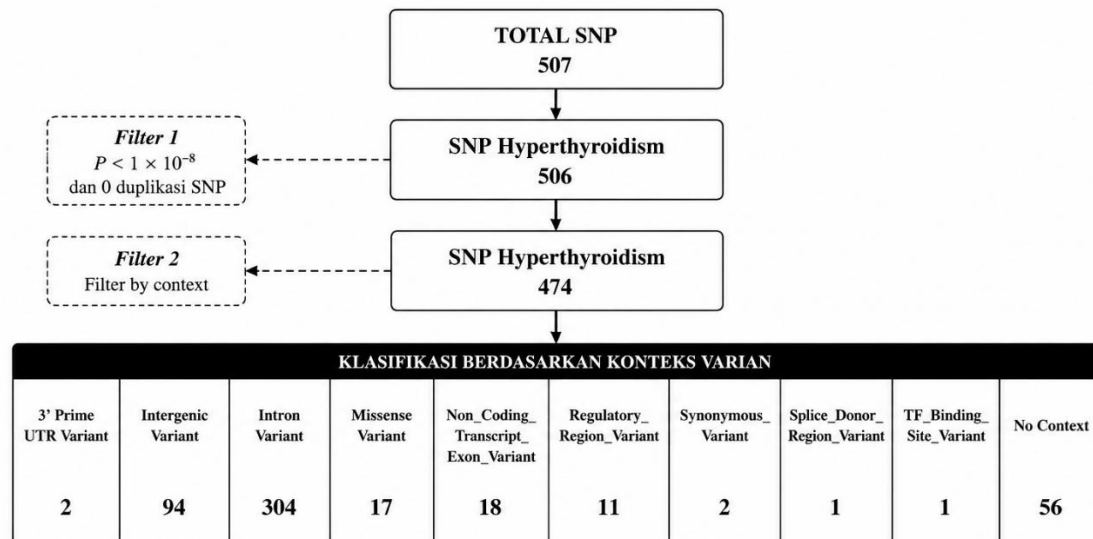
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis variasi genetik dan ekspresi gen spesifik jaringan yang berkaitan dengan Hipertiroidisme melalui pendekatan bioinformatika integratif. Analisis dilakukan menggunakan beberapa basis data genomik, yaitu *GWAS Catalog*, *GTEx Portal*, *Ensembl Genome Browser*, *SNPnexus*, dan *HaploReg v4.2*. Pendekatan ini digunakan untuk mengidentifikasi SNP yang berkaitan dengan hipertiroidisme, mengevaluasi dampaknya terhadap fungsi protein, serta melihat distribusi genetik pada berbagai populasi.

Penelitian terdiri atas lima tahap utama, yaitu identifikasi lokus genetik menggunakan *GWAS Catalog*, analisis ekspresi gen pada berbagai jaringan tubuh menggunakan *GTEx Portal*, anotasi genom menggunakan *Ensembl*, prediksi dampak fungsional protein menggunakan *SNPnexus*, dan analisis distribusi frekuensi alel populasi menggunakan *HaploReg v4.2*.

Identifikasi Variasi Genetik Terkait Hipertiroidisme

Tahap awal penelitian dilakukan menggunakan *GWAS Catalog* dengan memasukkan kata kunci “Hyperthyroidism”. Hasil pencarian menghasilkan total 506 SNP yang berkaitan dengan hipertiroidisme. Selanjutnya dilakukan proses filtrasi berdasarkan nilai signifikansi genom luas ($p < 1 \times 10^{-8}$) dan konteks variasi genetik. Setelah proses penyaringan, diperoleh 17 SNP bertipe *missense variant* yang diprioritaskan untuk analisis lanjutan karena berpotensi memengaruhi struktur dan fungsi protein (Fadista et al., 2016).



Gambar 1. Tahapan Filtrasi SNP(Sumber: Pribadi)

Hasil filtrasi menunjukkan bahwa sebagian besar variasi genetik berada pada kategori *intron variant* sebanyak 304 SNP dan *intergenic variant* sebanyak 94 SNP. Varian intron dan intergenik umumnya tidak mengubah urutan protein secara langsung, tetapi dapat memengaruhi regulasi transkripsi, proses *splicing*, maupun stabilitas ekspresi gen (EMBL-EBI, 2025). Selain itu, ditemukan pula variasi pada wilayah *regulatory region*, *3 prime UTR*, dan *splice donor region* yang menunjukkan bahwa sebagian besar SNP terkait hipertiroidisme berada pada area regulatori genom.

Varian *missense* menjadi fokus utama penelitian karena menyebabkan perubahan asam amino yang dapat memengaruhi struktur dan aktivitas biologis protein (Adzhubei et al., 2013). Berdasarkan hasil filtrasi, diperoleh sembilan SNP utama dengan tingkat signifikansi tinggi yang berkaitan dengan gen *PTPN22*, *HLA-DPB1*, *ADCY7*, *TAP2*, *FCRL3*, *AAMDC*, *TG*, dan *ZAP70*.

Tabel 1. Hasil GWAS SNP *Missense* pada Hipertiroidisme

No.	Kode Gen	SNP	P-Value
1	AP4B1-AS1,		
	PTPN22	rs2476601	1E-8
2	C1QTNF6	rs2476601	1E-9
3	HLA-DPB1	rs229527	2E-13
4	ADCY7	rs2476601	2E-15
5	TAP2	rs1042131	2E-16
6	FCRL3	rs78534766	2E-21
7	AAMDC	rs2228391	2E-59
8	TG	rs2476601	2E-8
9	ZAP70	rs7522061	2E-9

Sumber: *GWAS Catalog* (2025)

Sebagian besar gen yang ditemukan memiliki keterkaitan dengan regulasi sistem imun dan penyakit autoimun tiroid. Gen *PTPN22* diketahui berperan dalam aktivasi limfosit T dan telah banyak dilaporkan berkaitan dengan penyakit autoimun, termasuk penyakit *Graves* (Lee et al., 2020). Gen *HLA-DPB1* dan *TAP2* terlibat dalam proses presentasi antigen, sedangkan gen *TG* berkaitan langsung dengan sintesis hormon tiroid. Temuan ini menunjukkan bahwa hipertiroidisme tidak hanya dipengaruhi oleh gangguan hormonal, tetapi juga berkaitan erat dengan disregulasi sistem imun.

Analisis Ekspresi Gen pada Berbagai Jaringan Tubuh

Analisis ekspresi gen dilakukan untuk mengevaluasi distribusi ekspresi gen pada berbagai jaringan tubuh manusia. Hasil analisis menunjukkan bahwa beberapa gen memiliki pola ekspresi dominan pada jaringan tertentu. Gen *TG* menunjukkan ekspresi tinggi pada jaringan tiroid, sesuai

dengan perannya dalam sintesis hormon tiroid. Sementara itu, gen *PTPN22*, *FCRL3*, dan *ZAP70* lebih dominan diekspresikan pada jaringan imun dan limfatik.

Perbedaan pola ekspresi ini menunjukkan adanya hubungan antara sistem endokrin dan sistem imun dalam mekanisme hipertiroidisme. Temuan tersebut sejalan dengan penelitian Wang et al. (2021) yang menyebutkan bahwa penyakit tiroid autoimun dipengaruhi oleh kombinasi faktor genetik, imunologis, dan regulasi ekspresi gen spesifik jaringan.

Analisis Lokasi dan Anotasi Genomik

Analisis anotasi genom dilakukan untuk menentukan posisi SNP pada kromosom dan konteks genomiknya. Hasil analisis menunjukkan bahwa sebagian besar SNP signifikan berada pada wilayah gen yang berkaitan dengan fungsi imun dan regulasi inflamasi. Selain menentukan posisi kromosom, anotasi genom juga menunjukkan apakah SNP berada pada exon, intron, maupun wilayah regulatori genom.

Informasi lokasi genomik penting untuk memahami kemungkinan dampak biologis suatu varian. Varian pada wilayah *coding* umumnya berkaitan dengan perubahan struktur protein, sedangkan varian pada wilayah regulatori lebih banyak memengaruhi ekspresi gen dan proses transkripsi (EMBL-EBI, 2025).

Prediksi Dampak Fungsional Variasi Genetik

Prediksi dampak fungsional dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh SNP terhadap fungsi protein menggunakan *PolyPhen-2*.

Tabel 2. Identifikasi SNP dan Prediksi Dampaknya terhadap Protein

No.	SNP	Chromosome	Gene	Score	Prediction
1	rs78534766	Chr16	ADCY7	0,999	Probably Damaging
2	rs1042131	Chr6	HLA-DPB1	0,029	Benign
3	rs2228391	Chr6	TAP2	0,007	Benign
4	rs229527	Chr22	C1QTNF6	0,007	Benign
5	rs7522061	Chr1	FCRL3	0,003	Benign

Sumber: *SNPnexus* (2020)

Hasil analisis menunjukkan bahwa sebagian besar SNP termasuk kategori *benign*, yang berarti perubahan asam amino diperkirakan tidak memberikan dampak besar terhadap fungsi protein. Namun, SNP rs78534766 pada gen *ADCY7* menunjukkan skor 0,999 dan diklasifikasikan sebagai *probably damaging*. Hasil ini menunjukkan bahwa varian tersebut sangat mungkin memengaruhi stabilitas atau aktivitas biologis protein.

Gen *ADCY7* berperan dalam jalur pensinyalan *cyclic AMP* (*cAMP*) yang berkaitan dengan regulasi respons imun dan inflamasi. Gangguan pada jalur ini dapat memengaruhi aktivitas sel imun dan memperkuat proses autoimun pada hipertiroidisme. Temuan ini menunjukkan bahwa *ADCY7* berpotensi menjadi kandidat gen penting dalam perkembangan hipertiroidisme autoimun.

Analisis Distribusi Alel pada Populasi

Analisis distribusi frekuensi alel dilakukan untuk melihat variasi distribusi SNP pada berbagai populasi dunia.

Tabel 3. Distribusi SNP Berdasarkan Populasi

No.	SNP	Allele		Afrika %	Amerika %	Asean %	Eropa %	chr
		REF	ALT					
1	rs78534766	C	A	0.00	0.04	0.00	0.01	Chr16
2	rs1042131	C	A	0.48	0.56	0.42	0.44	Chr6
3	rs2228391	T	C	0.00	0.00	0.09	0.00	Chr6
4	rs229527	C	A	0.35	0.40	0.69	0.39	Chr22
5	rs7522061	T	C	0.66	0.51	0.42	0.49	Chr1

Sumber: *HaploReg v4.2* (2023)

Hasil analisis menunjukkan adanya variasi distribusi alel antar populasi. SNP rs229527 memiliki frekuensi lebih tinggi pada populasi ASEAN dibandingkan populasi lain, sedangkan rs7522061 lebih dominan pada populasi Afrika. Perbedaan distribusi ini menunjukkan bahwa kerentanan genetik terhadap hipertiroidisme dapat bersifat populasi-spesifik.

Variasi distribusi alel antar populasi menjadi penting dalam pengembangan *precision medicine* karena dapat memengaruhi risiko penyakit maupun respons terapi. Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pendekatan bioinformatika integratif mampu memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai hubungan antara variasi genetik, ekspresi gen, dan mekanisme molekuler hipertiroidisme.

KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa hipertiroidisme memiliki keterkaitan erat dengan variasi genetik yang berhubungan dengan regulasi sistem imun dan mekanisme autoimun. Analisis bioinformatika integratif berhasil mengidentifikasi beberapa gen penting, seperti *PTPN22*, *HLA-DPB1*, *TAP2*, *FCRL3*, *ADCY7*, dan *TG*, yang berpotensi berperan dalam patogenesis hipertiroidisme.

Sebanyak 17 *missense variant* berhasil diseleksi dari 506 SNP terkait hipertiroidisme. Analisis fungsional menunjukkan bahwa SNP rs78534766 pada gen *ADCY7* termasuk kategori *probably damaging* dan berpotensi memengaruhi fungsi protein. Selain itu, pola ekspresi gen dan distribusi alel yang berbeda antar populasi menunjukkan bahwa mekanisme hipertiroidisme dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor genetik, jaringan spesifik, dan karakteristik populasi.

Pendekatan bioinformatika integratif pada penelitian ini mampu memberikan gambaran molekuler yang lebih komprehensif terkait hipertiroidisme serta berpotensi mendukung pengembangan *precision medicine* berbasis genomik.

Penelitian lanjutan perlu dilakukan untuk memvalidasi SNP potensial, khususnya pada gen *ADCY7*, melalui pendekatan eksperimental dan analisis multi-omics agar mekanisme biologis hipertiroidisme dapat dipahami lebih mendalam. Selain itu, kajian farmakogenomik juga diperlukan untuk mendukung pengembangan terapi hipertiroidisme yang lebih personal dan tepat sasaran.

DAFTAR PUSTAKA

- Adzhubei, I., Jordan, D. M., & Sunyaev, S. R. (2013). Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current Protocols in Human Genetics*, 76(1), 7.20.1–7.20.41. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>
- Cano-Gamez, E., & Trynka, G. (2020). From GWAS to function: Using functional genomics to identify the mechanisms underlying complex diseases. *Frontiers in Genetics*, 11, 424. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00424>
- Chu, X., Pan, C. M., Zhao, S. X., Liang, J., Gao, G. Q., Zhang, X. M., Yuan, G. Y., Li, C. G., Xue, L. Q., Shen, M., Zhang, X. X., Li, B., Liang, J., Chen, J. L., & Du, W. H. (2011). A genome-wide association study identifies two new risk loci for Graves' disease. *Nature Genetics*, 43(9), 897–901. <https://doi.org/10.1038/ng.898>
- Cui, B., & Zhang, L. (2022). Advances in genetic susceptibility and molecular mechanisms of Graves' disease. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 876532. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.876532>
- Dayem Ullah, A. Z., Oscanoa, J., Wang, J., Nagano, A., Lemoine, N. R., & Chelala, C. (2018). SNPnexus: Assessing the functional relevance of genetic variation to facilitate the promise of precision medicine. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), W109–W113. <https://doi.org/10.1093/nar/gky399>
- EMBL-EBI. (2025). *Ensembl glossary*. <https://plants.ensembl.org/info/website/glossary.html>
- Fadista, J., Manning, A. K., Florez, J. C., & Groop, L. (2016). The (in)famous GWAS P-value threshold revisited and updated for low-frequency variants. *European Journal of Human Genetics*, 24(8), 1202–1205. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.269>
- Fang, Y., Brorsson, C., & Pociot, F. (2021). Genetics of autoimmune thyroid diseases: Emerging susceptibility genes and pathways. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 696852. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.696852>
- GTEx Consortium. (2020). The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*, 369(6509), 1318–1330. <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>

- Lee, H. J., Li, C. W., Hammerstad, S. S., Stefan, M., & Tomer, Y. (2020). Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 112, 102464. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102464>
- Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., Rivkees, S. A., Samuels, M., Sosa, J. A., Stan, M. N., & Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343–1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- Simmonds, M. J. (2023). GWAS and autoimmune thyroid disease: Progress, challenges, and future directions. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1189457. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1189457>
- Smith, T. J., & Hegedüs, L. (2016). Graves' disease. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1552–1565. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
- Stefan, M., Jacobson, E. M., & Tomer, Y. (2023). Genetic susceptibility to Graves' disease and the role of TSH receptor variants. *Endocrine Reviews*, 44(2), 210–228. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac020>
- Tam, V., Patel, N., Turcotte, M., Bossé, Y., Paré, G., & Meyre, D. (2019). Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nature Reviews Genetics*, 20(8), 467–484. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1>
- Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2020). Global epidemiology of hyperthyroidism and Graves' disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(5), 301–315. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0321-x>
- Wang, P. W., Liu, R. T., & Juo, S. H. H. (2021). The genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 10090. <https://doi.org/10.3390/ijms221810090>
- Ward, L. D., & Kellis, M. (2016). HaploReg v4: Systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), D877–D881. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
- Yuan, J., Wang, F., Meng, S., Wang, Y., & Liu, L. (2024). Integrative genomics and transcriptomics analysis in Graves' disease: New insights into autoimmune thyroid disorders. *Frontiers in Immunology*, 15, 1357821. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1357821>
- Yudhani, R. D., Pakha, D. N., Suyatmi, S., & Irham, L. M. (2023). Identifying pathogenic variants related to systemic lupus erythematosus by integrating genomic databases and a bioinformatic approach. *Genomics and Informatics*, 21(3), 1–11. <https://doi.org/10.5808/gi.23002>
- Zhao, S. X., Xue, L. Q., Liu, W., Gu, Z. H., Pan, C. M., Yang, S. Y., Zhan, M., Wang, H. N., Liang, J., & Gao, G. Q. (2013). Robust evidence for five new Graves' disease risk loci from a staged genome-wide association analysis. *Human Molecular Genetics*, 22(16), 3347–3362. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt183>