



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Хамидова Маржона Нурмахмат кизи

Студентка Самаркандского Государственного Медицинского
Университета, khamidovamarjona20@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.6027987>

ИСТОРИЯ СТАТЬИ

Принято: 15-декабрь 2021

Утверждено: 15-январь 2022

Опубликовано: 5-февраль 2022

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

СД I

Кетоацидоз, кома

иммуноопосредованный

СД

АННОТАЦИЯ

Поиск в PubMed генетическом прогнозировании эндокринных заболеваний, генетических находках и мишенях для лекарств, функциональном исследовании генетических локусов, использовании генетики для подтипов заболевания, отсутствующей наследственности, системной геномике и структурах хроматина более высокого порядка в качестве регуляторов функции генов явилось целью нашего исследования.

Почти четверть результатов полногеномного исследования касается эндокринологических заболеваний и особенностей. Хотя эти открытия еще не повлияли кардинально на клиническую помощь, генетика окажет большое влияние, предоставив лекарственные цели завтрашнего дня, чему способствуют экспериментальные и биоинформатические достижения, которые сократят время от открытия гена до разработки лекарств. Использование генетических данных для подтипа распространенного эндокринного заболевания позволит более точно проводить профилактику и лечение. Будущие достижения позволят нам отойти от общепринятого взгляда на ДНК как на строку букв, что позволит исследовать структуру более высокого порядка, которая, вероятно, объясняет большую часть «отсутствующей наследуемости».

Собственное исследование

Ген инсулина экспрессируется в β -клетках островков Лангерганса. Препроинсулин синтезируется из инсулиновой мРНК в гранулярной эндоплазматической сети и доставляется в аппарат Гольджи. В нем в результате серии протеолитических реакций образуются зрелый инсулин и С-пептид (концевой пептид). Зрелый инсулин и С-пептид накапливаются в секреторных гранулах и секретируются в эквиволярных количествах после физиологической стимуляции. Таким образом, уровень С-пептида служит отражением функции β -клеток: снижается в результате уменьшения их количества при СД I типа (сахарный диабет I типа) или увеличивается при инсулинорезистентной гиперинсулинемии.

Патогенез СД I типа является аутоиммунным заболеванием, при котором островки Лангерганса разрушаются преимущественно



эффекторными клетками иммунной системы. СД I типа чаще всего развивается в детстве, манифестирует в период полового созревания и прогрессирует с возрастом. Заболевание может развиваться в любом возрасте, поэтому термин «ювенильный диабет» в настоящее время является устаревшим. Кроме того «инсулинозависимый сахарный диабет» также было исключено из современной классификации СД. В связи того, что зависимость от инсулина не является постоянным отличительным признаком заболевания. Тем не менее выживаемость большинства пациентов с СД I типа зависит от инсулина; без инсулина у них развиваются серьезные метаболические нарушения, например кетоацидоз и кома. Описана редкая форма идиопатического СД I типа, при которой отсутствует аутоиммунный характер поражения [1]. Далее описан типичный иммуноопосредованный СД I типа. Как при большинстве аутоиммунных заболеваний, в патогенезе СД I типа основную роль играют генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды.

Генетическая предрасположенность. Эпидемиологические исследования показали более высокую конкордантность заболевания среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами, что свидетельствует о генетической основе СД I типа. При исследовании геномных взаимосвязей выделены множественные генные локусы, специфичные для СД I типа и II. В настоящее время известно не менее 12 таких специфичных локусов [2, 3], самым

важным из которых является локус HLA (лейкоцитарный антиген человека) на хромосоме 6p21 (считают, что локус HLA вносит свой вклад в развитие ~ 50% случаев СД I типа). В США 90-95% лиц с белым цветом кожи с СД I типа имеют гаплотипы HLA-DR3 или HLA-DR4, которые наблюдаются только у 40% лиц без СД. Кроме того, 40-50% пациентов с СД I типа гетерозиготны по DR3/DR4, что наблюдается только у 5% лиц без СД. Для лиц с гаплотипом DR3 или DR4 в сочетании с гаплотипом DQ8 (который соответствует аллелям DQA1 *0301-DQB1 *0302) характерен очень высокий риск развития СД I типа у sibсов (обозначающий потомков одних родителей) [4]. Полиморфизмы системы HLA расположены вблизи или в пептидсвязывающих зонах хромосом. Это приводит к тому, что аллели, ассоциированные с болезнью, кодируют синтез молекул, выступающих в роли антигенов. До настоящего времени неясно, отражает ли связь системы HLA с болезнью способность специфических молекул HLA непосредственно выступать в роли антигенов или система HLA способствует селекции и развитию толерантности Т-клеток

Некоторые не-HLA-гены также определяют предрасположенность к СД I типа. Первым идентифицированным геном, связанным с болезнью, но не принадлежащим системе главного комплекса гистосовместимости (МНС), был ген инсулина с вариабельным количеством tandemных повторов в промоторном регионе [5]. Механизм взаимосвязи этого гена с болезнью неизвестен, однако возможно, что полиморфизм не-HLA-генов влияет на уровень экспрессии инсулина в тимусе, таким образом нарушая отбор и



инактивацию инсулин-реактивных Т-клеток. Гены CTLA4 и RPTN22, полиморфизмы которых ассоциируются с тиреоидитом Хашимото, также связаны с предрасположенностью к СД I типа. Белки CTLA-4 и RPTN-22 подавляют Т-клеточный ответ, полиморфизмы, нарушающие их функциональную активность, способствуют избыточной активации Т-клеток. Вопрос о том, существует ли другой механизм действия этих белков на развитие заболевания, остается открытым. Недавно открытым полиморфизмом является полиморфизм гена CD25, который кодирует синтез α-цепи рецептора IL-2. Предполагается, что этот полиморфизм приводит к снижению активности рецептора, который является ключевым в поддержании функциональной активности регуляторных Т-клеток [6]. При СД I типа идентифицировано множество других специфичных локусов в различных регионах хромосом, но затрагиваемые при этом гены не установлены.

Патогенез сахарного диабета II типа. Дополнительными доказательствами генетической предрасположенности являются обнаруженные в ходе широкомасштабных исследований генных ассоциаций по крайней мере 12 специфичных локусов [7,8]. Полиморфизмы генов, связанных с функцией β-клеток и секрецией инсулина, определяют повышенный риск развития СД II типа. Самая характерная и воспроизводимая связь затрагивает фактор транскрипции 7, подобный фактору 2 (TCF7L2), на хромосоме 10q, кодирующий синтез фактора транскрипции сигнального пути WNT. Отличие от СД I типа СД II

типа не связан с генами, участвующими в обеспечении иммунной толерантности и регуляции HLA-CTLA4, и не имеет аутоиммунной основы. Для СД II типа метаболическими нарушениями являются: снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность); дисфункция β-клеток, которая проявляется неадекватной секрецией инсулина на фоне инсулинорезистентности и гипергликемии.

Инсулинорезистентность предшествует развитию гипергликемии и обычно на ранних стадиях СД сопровождается компенсаторной гиперфункцией β-клеток и гиперинсулинемией.

Редкие мутации гена PPARG, сопровождающиеся серьезным нарушением его функции, могут привести к развитию моногенной формы СД.

Патогенез моногенных форм сахарного диабета. Хотя генетические причины СД редки, изучение их значительно улучшает наше понимание заболевания. Моногенные формы СД классифицируют отдельно от СД I типов и II. Как будет сказано далее, моногенные формы СД возникают в результате первичного нарушения функции β-клеток или в результате нарушения передачи сигнала от инсулина к рецептору инсулина. Генетические нарушения функции β-клеток. 1-2% пациентов с СД имеют первичное нарушение функции β-клеток, без утраты их количества или изменения процесса выделения инсулина. Причиной такой моногенной формы СД являются гетерогенные генетические нарушения, характеризующиеся:

аутосомнодоминантным типом наследования с высокой



пенетрантностью; ранним началом (в возрасте до 25 лет и даже в период новорожденности) в отличие от СД II типа , большинства пациентов развивается после 40 лет; отсутствием ожирения; отсутствием аутоантител к β -клеткам. Генетической гетерогенности симптомы заболевания варьируют от легкой персистирующей гипергликемии до тяжелого СД, при котором нужно введение инсулина. Наибольшую подгруппу моногенных форм СД традиционно обозначали термином «сахарный диабет взрослого типа у молодых» (MODY) из-за некоторого сходства с СД II типа и развития у молодых пациентов. MODY может возникнуть в результате гемизиготной мутации одного из 6 генов, сопровождающейся утратой функции. Глюкокиназа, участвующая в патогенезе MODY2, является ферментом, который катализирует перенос фосфата от АТФ к глюкозе (первая и лимитирующая скорость реакция в цикле метаболизма глюкозы). Глюкокиназа β -клеток контролирует вступление глюкозы в гликолитический цикл, который в конечном итоге связан с секрецией инсулина. Мутации гена GSK повышают порог чувствительности к глюкозе, что запускает выделение инсулина и умеренное увеличение уровня глюкозы в крови натошак (наследственная мягкая тощаковая гипергликемия). У ~ 50% женщин-носителей мутаций гена GSK развивается гестационный сахарный диабет (любая степень нарушения толерантности к глюкозе во время беременности). У 2-5% женщин с гестационным СД, а также у родственников первой линии пациентов с СД присутствуют мутации гена GSK. Другие 5 мутантных генов при MODY

кодируют синтез факторов транскрипции, которые контролируют экспрессию инсулина в β -клетках и количество этих клеток. Один из таких факторов — IPF1 (также известный как PDX1) — играет основную роль в развитии поджелудочной железы. Перманентный сахарный диабет новорожденных (необходимо отличать от транзиторной гипергликемии новорожденных) развивается в результате мутаций генов KCNJ11 и ABCC8, которые кодируют синтез субъединиц Kir6.2 и SUR1 АТФ-чувствительного калиевого канала соответственно [9,10]. Инактивация этого канала необходима для деполаризации клеточной мембраны и секреции инсулина β -клетками. Мутации генов KCNJ11 и ABCC8 вызывают нерегулируемую активацию калиевого канала, гиперполяризацию мембраны и СД с гипоинсулинемией. Перманентный СД новорожденных проявляется тяжелой гипергликемией и кетоацидозом, а в 20% случаев СД сопутствуют неврологические нарушения (в частности, эпилепсия). Наследуемый по материнской линии синдром сахарного диабета и глухоты возникает в результате мутаций митохондриальной ДНК [11]. Нарушение синтеза митохондриальной АТФ в метаболически активных клетках островков Лангерганса приводит к снижению секреции инсулина. Этот вариант СД сопровождается двухсторонней нейросенсорной тугоухостью. Совсем недавно были описаны мутации гена инсулина, которые проявляются моногенной формой СД, чаще всего развивающегося в неонатальном периоде, а также в детском возрасте и у подростков [12].



Генетические нарушения действия инсулина. В редких наблюдениях тяжелую инсулинорезистентность, сопровождающуюся развитием гиперинсулинемии и СД (инсулинорезистентность типа А), вызывают мутации гена рецептора инсулина, при которых нарушается процесс синтеза этого рецептора и процесс связывания его с инсулином или изменяется активность рецептора тирозинкиназы. У таких пациентов часто бархатистая гиперпигментированная кожа (акаитокератодермия). У женщин с инсулинорезистентностью типа А нередко наблюдаются синдром поликистозных яичников и повышенный уровень андрогенов. Липоатрофический сахарный диабет, характеризуется гипергликемией с утратой жировой ткани преимущественно в подкожно-жировом слое. Это редкое наследственное нарушение проявляется инсулинорезистентностью, гипертриглицеридемией, акантокератодермией и аномальным отложением липидов в печени (жировым гепатозом, или стеатозом печени). Описаны многочисленные виды липоатрофического СД, которые вызваны различными мутациями. У пациентов с доминантно-негативными мутациями ДНК-связывающего домена PPAR γ , нарушающими функцию PPAR γ дикого типа в ядре, развивается тяжелая инсулинорезистентность [13]. Самые распространенные полиморфизмы PPAR γ ассоциируются с предрасположенностью к развитию СД II типа. Возможность лекарственного воздействия на PPAR γ — это перспективный метод лечения СД,

направленный на повышение чувствительности к инсулину. GWAS (крупномасштабные генетические эпидемиологические исследования) обеспечат основу для будущей разработки лекарств для лечения эндокринных состояний. Подмножество генов восприимчивости, идентифицированных GWAS, будет служить в качестве мишеней для лекарств завтрашнего дня. Пример СД II типа иллюстрирует это. GWAS идентифицировал примерно 90 локусов для СД II типа, 40 локусов для глюкозы натощак и 20 локусов для инсулина натощак [14]. Два локуса, идентифицированные в этих исследованиях, PPAR γ (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ) и ABCG8 / KCNJ11 (АТФ-связывающая кассета, подсемейство С [CFTR / MRP], член 8 и калиевый канал, внутреннее исправление подсемейства], член 11), код для мишеней тиазолидиндионов и сульфонилмочевины соответственно. Крупномасштабное исследование, сфокусированное на экзомных вариантах, выявило миссенс-вариант в GLP1R (рецептор глюкагоноподобного пептида 1), связанный с глюкозой натощак и СД II типа [15]. Этот рецептор является мишенью для аналогов GLP-1 (например, экзенатида, лираглутида, дулаглутида, альбиглутида). Для СД II типа имеются три примера, когда лекарство предшествовало открытию гена, кодирующего молекулярную мишень лекарства. Они составляют 25% (три из 12) существующих классов противодиабетических одобренных препаратов (инсулины, сульфонилмочевины, бигуанид, тиазолидиндионы, ингибиторы α -



глюкозидазы, меглитиниды, аналоги GLP-1, ингибиторы дипептидилпептидазы IV, аналог амилина, ингибиторы котранспортера 2 натрия глюкозы, бромокриптин быстрого высвобождения и колесевелам). Можно представить себе мир, в котором эти лекарства еще не были разработаны; генетическая идентификация их молекулярных мишеней было первым шагом в разработке этих очень эффективных агентов. Анализ путей 102 генов, нацеленных на современные противодиабетические средства, выявил обогащение локусов СД II типа GWAS [16]. Как указано выше, сегодня у нас есть около 150 локусов для СД II типа и связанных с ним количественных признаков. Это представляет собой богатый ресурс, укрывающий потенциальные мишени для лекарств. Если мишени трех из сегодняшних классов противодиабетических препаратов будут найдены среди 150 локусов, вполне вероятно, что некоторые из оставшихся локусов в конечном итоге станут мишенями для лекарств завтрашнего дня. Сегодня у нас есть три примера разработки противодиабетических препаратов (сульфонилмочевины [SA], тиазолидиндионы [TZD] и агонисты GLP-1[GA]) предшествовали идентификации GWAS генов, которые кодируют их прямые молекулярные мишени (KCNJ11, PPAR γ , GLP1R). Приблизительно 150 генов еще предстоит открыть для СД II типа, глюкозы натощак и инсулина натощак послужат богатым источником для будущих разработок противодиабетических препаратов.

Исследователи надеются, что в будущем мы увидим более широкое использование генетики для подклассификации болезненных состояний. Это необходимо при гетерогенных состояниях, которые могут иметь различную патофизиологию. Сегодня мы считаем само собой разумеющимся деление СД I типа (характеризующийся разрушением β -клеток, приводящим к дефициту инсулина) и СД II типа (инсулинорезистентность с недостаточной компенсацией гиперинсулинемии). Тип диабета у пациента, имеет важное значение для выбора правильной терапии. Много лет тому назад, до появления современных знаний, все пациенты с гипергликемией считались диабетиками и лечились одинаково. В то время инсулин был единственным лекарством от диабета. Признание того, что некоторые пациенты с гипергликемией реагируют на инсулин, а другие - нет, стало ключом как отметил в свое время Химсворт, к разработке подклассов диабета [17]. Долгое время подозревалось существование двух типов диабета на основании клинических различий (например, возраста, особенность начала, наличия ожирения и т.д.). Результаты GWAS подтвердили теорию о том, что это два разных расстройства, потому что между многими локусами СД I типа и СД II типа очень мало совпадений. Если клинические различия незначительны, мы можем обратиться к генетике для дальнейшей подклассификации. Серия исследований, представленных на 75-й научной сессии Американской диабетической ассоциации, предвещала будущее использование генетической



информации в обычных клинических условиях.

Выводы:

Мы надеемся, что в будущем роль генетики у постели больного возрастет, а генетические эпидемиологические открытия приведут не только к новым методам лечения эндокринных заболеваний, но и к разработке эффективных профилактических стратегий. Генетика может вести нас к новым лекарствам, а также помогать нам прописывать правильные лекарства нужным пациентам. Мы призываем исследователей применять подходы системной генетики к подтипам общих гетерогенных эндокринных состояний и с нетерпением ждем будущих технологических прорывов, которые раскроют унаследованные тайны, скрытые в структуре хроматина, что приведет к более полной

характеристике наследственности, которая продвинет нашу способность переводить генетические данные в новые меры профилактики и лечения.

Мы далеко не уверены в том, что в полной мере справились со своей задачей. Поэтому мы примем с благодарностью все критические замечания, которые последуют за выходом статьи в свет.

Аббревиатуры

СД- Сахарный диабет

GWAS- исследование полногеномных ассоциаций

HLA- лейкоцитарный антиген человека

IL- интерлейкин

MODY- сахарный диабет взрослого типа у молодых

AIRE- аутоиммунный регуляторный ген

Использованная литература:

1. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. N Engl J Med 342:301, 2000.
2. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature 447:661, 2007.
3. Todd JA, Walker NM, Cooper JD et al.: Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. Nat Genet 39:857, 2007.
4. Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold C: MHC class II proteins and disease: a structural perspective. Nat Rev Immunol 6:271, 2006.
5. Park Y: Functional evaluation of the type 1 diabetes (T1D) susceptibility genes. Diabetes Res Clin Pract 77 Suppl 1:S110, 2007.
6. Chistiakov et al.: The crucial role of IL-2/IL-2RA-mediated immune regulation in the pathogenesis of type 1 diabetes, an evidence coming from genetic and animal model studies. Immunol Lett 118:1, 2008.
7. Frayling TM: Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. Nat Rev Genet 8:657, 2007.
8. Zeggini E et al.: Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. Nat Genet 2008.