

Генетичні механізми ризику цукрового діабету 1 типу

Осінська Л.Ф., Філіппов А.Т.*

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

*E-mail: andrey.filippo@gmail.com

Ключові слова:

- діабет 1 типу
- β -клітини
- компоненти імунної системи
- апоптоз
- поліморфізм
- локуси

Анотація

Незважаючи на численні експериментальні дослідження щодо патогенетичних механізмів розвитку цукрового діабету 1 типу, недостатньо визначена роль генів-мутантів та генів-протекторів у механізмі розвитку даної патології. Це, у свою чергу, значно обмежує пошук можливих шляхів корекції, які спрямовані на елімінацію таких патогенетичних механізмів. Проаналізувавши дані літератури, було визначено ключові гени (HLA, INS, CTLA4, RPTN22, IL-2R α , IFIH1, UBASH3A тощо), які запускають каскад аутоімунних змін, що призводять до ушкодження *pancreas*.

Вступ

В багатьох дослідженнях цукрового діабету 1 типу (ЦД1) автори вважають, що важливим чинником патогенетичних механізмів є токсичний вплив гіперглікемії, пов'язаний зі збільшенням резистентності до інсуліну або порушенням секреції його, її хронічний вплив. Водночас, генетичний аспект аутоімунного руйнування β -клітин *pancreas* є ще вивчений недостатньо.

Незважаючи на численні експериментальні дослідження та літературні дані щодо патогенетичних механізмів ЦД1, недостатньо визначена роль генів-мутантів у механізмі розвитку цукрового діабету, що не в повній мірі відображає спектр патогенетичних механізмів, а також шляхи їхньої корекції.

Відомо, що генотип окремих людей схильний до певних патологічних змін ще на етапі внутрішньо-утробного розвитку. Внаслідок контакту з навколишнім середовищем у конкретних генах відбувається одонуклеотидний поліморфізм. Подальша їх експресія призводить до нефро-, ангіо-, кардіо- та нейропатій, що спричиняє високий ризик розвитку інвалідизації та смертності.

Мета роботи: провести аналіз даних літератури щодо ролі генів-мутантів і генів-протекторів β -клітин в механізмі розвитку ЦД1. Визначити основні генетичні механізми розвитку даної патології та зв'язок між одонуклеотидним поліморфізмом і аутоімунним ушкодженням *pancreas*.

Матеріали і методи

Проведено вивчення даних літератури, їх аналіз щодо поглиблення патогенетичних механізмів ЦД1. Визначення ролі генів-мутантів і генів-протекторів β -клітин в розвитку ЦД1 є важливим для імплементації сучасних методів лікування з використанням генної інженерії для уникнення макро- і мікродіабетичних ускладнень.

Результати і обговорення

ЦД1 характеризується зменшенням секреції інсуліну або його повним дефіцитом внаслідок аутоімунної дисфункції рапсегас. Ризиком розвитку ЦД1 є збільшення певних варіантів генів HLA-DQA1 і HBA2DRB. Ці гени впливають (запускають програму) щодо створення білків, які відіграють найважливішу роль в імунній системі. Імунна система бере участь у руйнуванні β -клітин через декілька своїх компонентів, включаючи Т-клітини CD4+ і CD8+, NK-клітини, В-лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини і антиген-презентуючі клітини. Запуск каскаду імунних реакцій призводить до антиген-та цитокін-обумовленого апоптозу β -клітин рапсегас.

Нижче представлено аналіз інформації щодо генів, їхньої функції у нормі та поліморфізм, який призводить до розвитку ЦД1.

Гени-мутанти, які руйнують β -клітин і провокують ЦД1

При ЦД1 генетично обумовлена відповідь організму не може усунути інфекційного агента, що в свою чергу веде до атаки β -клітин підшлункової залози або ініціює аутоімунну реакцію.

1. *Гени HLA* [1, 2] (хромосома *6p21*, де розташована інформація про людський лейкоцитарний антиген (HLA) кодує білки, котрі потрібні для розпізнавання "чужих" для організму клітин. Т-лімфоцити реагують на молекули I класу та експресують CD8+, що призводить до цитотоксичного впливу. Т-лімфоцити, що реагують на молекули MHC класу II, експресують CD4+, які в свою чергу сприяють розвитку запалення шляхом виділення цитокінів.

2. *Ген інсуліну (INS)* [1, 2], який кодується на хромосомі *11p15*.

3. *Ген цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого білка 4 (CTLA4)* [1], який кодується на хромосомі *2q33*. Його функцією є кодування Т-клітинного рецептора, який опосередковує Т-клітинний апоптоз. Тому зміни *CTLA4* є однією з причин розвитку аутоімунітету та дефектів механізмів апоптозу клітин.

4. *Ген PTPN22* [1, 2, 3] знаходиться на хромосомі *1p13*. У нормі він регулює: процеси передачі сигналу, які вказують клітині рости і ділитися або дозрівати і виконувати спеціальні функції; приймає участь у сигналі, який допомагає контролювати активність Т-клітин. Однонуклеотидний поліморфізм в гені *PTPN22* був виявлений у багатьох хворих на ЦД1. Він бере участь у запобіганні спонтанної активації Т-клітин та обмежує реакцію на антиген шляхом дефосфорилювання та інактивації рецепторів антигену Т-клітин-асоційованих кіназ. Поки достовірно не відомо чи *PTPN22* сприяє розвитку хвороби, або навпаки пригнічує наростання клінічних змін.

5. *Ген* розташований на хромосомі *10p15*, який кодує субодиницю (*IL-2R α*) [1, 2] високоафінного комплексу рецепторів інтерлейкіну-2 (*IL-2*). Дефект даного гена призводить до патологічної експресії CD25 на регуляторних Т-клітинах.

6. *Ген IFIH1* [1, 3] (інтерферон, індукований з геліказою С домена 1) розташований на хромосомі *2q24*. Він кодує MDA5, який є внутрішньоклітинним датчиком вірусної РНК, що викликає вроджену імунну відповідь. При контакті MDA5 з вірусною РНК ініціалізується каскад реакцій, що веде до протизапальної відповіді із залученням інтерферонів. Однак у зміну IFIH1 також входить і декілька однонуклеотидних поліморфізмів у блоці дисбалансу зв'язку на хромосомі 2q. Можливо, вищезазначені зміни є "стартом" у патогенезі розвитку ЦД1.

7. *Ген UBASH3A* [1] розташований на хромосомі *21q22* і негативно регулює сигналізацію Т-клітин та сприяє зростанню апоптозу Т-клітин. Він схожий за функцією на *PTPN22*, але *UBASH3A* безпосередньо регулює деякі білкові тирозинкінази шляхом дефосфориляції. Тому порушення його регуляції асоціюють з появою постійного острівцевого аутоімунітету.

Також виявлені однонуклеотидні поліморфізми у локусах [1]: *6q15* (ген *BACH2*), *10p15* (ген *PRKCQ*), *15q24* (9 генів, включаючи *CTSH* - лізосомна цистеїнова протеїназа, важлива для загальної деградації лізосомних білків), *22q13* (гени *C1QTNF6* - пов'язані з фактором некрозу пухлин 6, і *SSTR3* - рецептор соматостатину 3), *1q32.1* (імунорегуляторні гени інтерлейкінів *IL10*, *IL19* и *IL20*), *12p13.31* (імунорегуляторні гени, включаючи *CD69*), *16p11.2* (гени, відповідальні за *IL27*), *6q27* (гени *WDR27*, *Sborf120*, *PHF10*, *TCTE3*, *Sborf208*, *LOC154449*), *2p23*, (ген *EFR3B*).

Гени-протектори β -клітин

При ЦД1 наявні окремі генетично обумовлені захисні механізми, що сприяють зменшенню деструкції β -клітин рапсегас.

Berchtold LA et al. [4] встановили, що *HIP14* є антиапоптотичним білком, який необхідний для запобігання руйнування β -клітин і зниження стимульованої глюкозою секреції інсуліну. Ген відповідає за експресію пальмітоїнтрансферази, яка каталізує збільшення пальмітину у різних білкових субстратах. *HIP14*, окрім нервових клітин, переважно експресується саме в β -клітинах підшлункової залози, має

антиапоптичні властивості, необхідні для протидії деструкції β -клітин. *HIP14* сприяє виділенню інсуліну, індукованого глюкозою, тобто бере участь у регуляції секреції інсуліну. Крім того, *HIP14* знижує IL-1 β -індуковану активацію NF- κ B і апоптоз, що має вирішальне значення у розвитку ЦД1 типу [1]. Однак цитокін-індукована експресія miR146a в клональних β -клітинах та в ізольованих острівцях призводить до зменшення експресії *HIP14* в вищезазначених клітинах. Отже, цитокіни здатні пригнічувати вираженість *HIP14*.

Гени *CLEC16A* та *DEXI*, розташовані на локусі хромосоми *16p13*. Виявлено, що *CLEC16A* експресується у великих кількостях у НК- клітинах [2, 3]. Це призводить до пригнічення певних секреторних функцій, включаючи вивільнення цитокінів. Водночас, *DEXI* не впливає ні на розвиток діабету, ні на його пригнічення.

Висновки

1. Діабет 1 типу - комплексне аутоімунне захворювання, яке має генетичне підґрунтя.
2. Гени-мутанти, взаємодіючи з ендегенними (стресом), екзогенними чинниками (факторами навколишнього середовища) та один з одним збільшують ризики ЦД1.
3. Гени-протектори β -клітин експресуються у НК-клітинах, що призводить до вивільнення цитокінів.
4. Однонуклеотидні поліморфізми компонентів імунної системи викликають численні збої процесу апоптозу β -клітин pancreas.

Література

- [1] Bakay M, Pandey R, Hakonarson H. Genes Involved in Type 1 Diabetes: An Update. Genes [Internet]. 2013 Sep 16;4(3):499–521. Available from: <https://doi.org/10.3390/genes4030499>
- [2] Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of Type 1A Diabetes. New England Journal of Medicine [Internet]. 2009 Apr 16;360(16):1646–1654. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0808284>
- [3] Soleimanpour SA, Stoffers DA. The pancreatic β cell and type 1 diabetes: innocent bystander or active participant? Trends in Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2013 Jul;24(7):324–331. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.03.005>
- [4] Berchtold LA, Storling ZM, Ortis F, Lage K, Bang-Berthelsen C, Bergholdt R, et al. Huntingtin-interacting protein 14 is a type 1 diabetes candidate protein regulating insulin secretion and β -cell apoptosis. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 2011 Jun 24;108(37):E681–E688. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1104384108>

Матеріали науково-практичної конференції "Basic medical science for endocrinology 2021" [Інтернет]; 2021 18-19 листопада; Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2021.

<https://conference.if.ua/conference-proceedings>