ОБЗОРИ

REVIEWS

ЕПИГЕНЕТИКА НА ДИАБЕТА

Г. Богданов, Р. Методиева и Н. Бояджиева
Катедра по фармакология и токсикология,
Медицински факултет, Медицински университет – София

Резюме. Захарният диабет тип 2 (ЗД2) е хронично заболяване, което се увеличава през последните години по брой на засегнато население в света. Много проучвания са документирали връзката между човешкия геном, различни генетични вариации и индивидуалната чувствителност на организма за развитие на ЗД2. Оскъдни са резултатите от клинични проучвания, свързани с епигенетични механизми в развитието на ЗД2. Нашият опит показва значимост на епигенетичните регулаторни механизми в патогенезата на много хронични заболявания, включително метаболитни. Цел на настоящия обзор е да представи клинични и експериментални данни за ролята на епигенетични фактори в развитието на ЗД2.

***Ключови думи**: епигенетика, диабет, диабетни усложнения*

EPIGENETICS OF DIABETES

G. Bogdanov, R. Metodieva and N. Boyadjieva
Department of Pharmacology and Toxicology
Medical Faculty, Medical University – Sofia

Summary. Type 2 diabetes (T2DM) is a chronic disease which affects a large number of people in the world. There has been much research which demonstrates the connection between the human genome, different genetic variations and the individual sensitivity of the organism for the development of T2DM. The results from clinical trials concerning the epigenetic mechanisms in the development of T2DM are scarce. Our experience in the field of epigenetics reveals great significance of the epigenetic regulatory mechanisms in the pathogenesis of many chronic diseases including the metabolic ones. The aim of this review is to present both experimental and clinical trials focusing on the role of epigenetic mechanisms in the risk of development of T2DM.

***Key words:** epigenetics, diabetes, diabetic complications*

Въведение

Захарният диабет (ЗД) е социалнозначимо заболяване, засягащо около 5-8% от световното население. Най-честите видове захарен диабет са инсулинозависим захарен диабет (ИЗЗД) тип 1 и инсулинонезависим захарен диабет (ИНЗД) тип 2. Патогенезата на захарния диабет е сложна и включва различни фактори: генетични, храни, инфекции, стрес, замърсители от околната среда и др., като често се допуска комбинация от два или повече фактора. Основен момент в патогенезата на ЗД е нарушението на функцията на бета-клетките на панкреаса, които произвеждат и секретират инсулин, важен хормон за въглехидратната обмяна и метаболизма. Въпреки значимия научен и клиничен напредък върху ЗД съществуват множество неизяснени фактори. Ролята на епигенетични фактори в развитието на ЗД2 не е добре проучена. Много проучвания са документирали връзката между човешкия геном, различни генетични вариации и индивидуалната чувствителност на организма за развитие на ЗД2 [19, 21, 30]. Нашият опит в областта на епигенетиката показва значимост на епигенетичните регулаторни механизми в патогенезата на много хронични заболявания, включително метаболитни [1].

Цел на обзора е да представи клинични и експериментални данни за ролята на епигенетични фактори в развитието на ЗД2.

Епигенетични механизми на регулация, свързани с унаследяване на риска от метаболитни заболявания

Епигенетиката изучава модификациите в хроматина, които водят до унаследявани промени във функция на гени, без да се засяга нуклеотидната секвенция на гена [2]. Епигенетичните промени са свързани с няколко важни химични реакции, които засягат ДНК и хистоните в хроматина. Те са ДНК метилиране, модификация на хистони (чрез метилиране, фосфорилиране и други реакции) и модификации в microRNAs. По-значими са резултатите в литературата върху ролята на ДНК метилиране и модификация на хистони в патогенезата на ЗД2.

ДНК метилирането е физиологична реакция, която се осъществява с помощта на 2 групи ензими (метилтрансферази). Тяхната активност може да се повлияе и това доведе до създаване на направление във фармакологията „епигенетични фармаколо-

гични средства", които имат способността да блокират или активират отделни ДНК метилтрансферази [4]. Таргет за ДНК метилиране са цитозиновите бази в CG динуклеотиди. ДНК метилирането се свързва с транскрипционни промени върху неактивната Х хромозома. Увеличеното или намалено ДНК метилиране променя транскрипционни механизми и съответно се отразява на функцията на гените, които регулират различни клетки и тъкани.

Модификацията на хистоните е също с роля във физиологичните функции на организма и промяната в тях води до заболявания, включително ЗД2. Хистоните имат водеща роля за стабилността на всеки ген. Таргет за модификации при епигенетиката са т.нар. опашки с NH2 терминали. Описани са модификации като ацетилиране, метилиране, фосфорилиране и др., които се извършват при участие на съответни ензими. Модификациите на хистоните имат голямо значение за ДНК, за процесите на репликация, рекомбинация и организация на хромозомата. Нарушения във физиологичните механизми на модификация на хистони са свързани с повишена или намалена активност на съответните ензими и реакции и са описани като причина за генно нарушение в патогенезата на ЗД2. Най-често се срещат данни за нарушения в ацетилирането на хистоните, но през последните години се изгради и се предложи модел в епигенетична регулация, при който различни модификации на хистоните действат в комбинация да регулират транскрипционни механизми на гени [20, 28].

Роля на фактори на околната среда за епигенетични модификации и ЗД2

Повече от 50 год. изминаха от началото на убедителните доказателства за ролята на различни храни в профилактика на ЗД2 и за лечение на заболяването. Те сочат връзка между хранене, затлъстяване или гладуване и риск от проява на ЗД2. Към факторите на околната среда се отнасят хранене, пестициди, тютюнопушене и др. Съвременни доказателства допълват знанията за ролята на тези фактори във връзка с епигенетична регулация на метаболизма и риска от ЗД2. Едно от направленията е свързано с употребата на храни, богати на мазнини по време на бременност, които повлияват епигенетично глюкозната хомеостаза, предизвикват дисфунк-

ция на митохондриите и сърдечно-съдовата система [16, 25]. Наш анализ очертава епигенетични модификации, свързани с ДНК метилиране на следните гени, които водят до риск от ЗД2 или инсулинова резистентност, те са: *IGF2* и *INSIGF, GNASAS, MEG3, IL10, ABCA1* и *LEP*. Второ направление на изследвания документира епигенетични промени на гени, отговорни както за затлъстяване, така и за нарушение във въглехидратната обмяна. Механизми на епигенетика са открити в създаване на мишки, вид AGOUTI, при които генът за AGOUTI протеина е метилиран и това води до риск от диабет, затлъстяване и тумори [5, 11, 29]. В допълнение, при внасянето на храни, богати на метилови групи, каквато е храната с фолиева киселина, витамин B12 и холин, при бременни мишки се получават епигенетични промени, свързани с увеличаване на ДНК метилиране в гена на потомството, отговорен за риск от диабет и затлъстяване. Трето направление са изследванията на храни, които могат да повлияят развитието на панкреаса и програмирането на бета-клетките, произвеждащи инсулин. Изследванията са фокусирани върху транскрипционен фактор Pdx1/insulin promoter factor (IPF)-1, който е отговорен за моногенетична форма на диабет (MODY) [26]. Богата на мазнини храни по време на бременност повлиява този фактор и може да доведе до риск от захарен диабет. Дефицит на храни по време на бременност също се дискутира като фактор на околната среда, предизвикващ епигенетичен риск за развитие на ЗД2. В това направление се изследват промените в ген PDx1 [14]. Отчита се т.нар. епигенетично заспиване във физиологичната модификация на този ген, отговорен за функцията на β-клетките на панкреаса. При тази промяна съществува риск в потомството от инсулинова резистентност и развитие на ЗД2. В допълнение изследванията в литературата показват, че PDx1 повлиява глюкозо-индуцираната експресия на инсулин в бета-клетките, което е важен регулаторен механизъм в контрола на въглехидратната обмяна. Посочената регулация изисква взаимодействие между PDx1 и клетъчен протеин (p300) заедно с хиперацетилиране на хистон H4 на ниво на инсулиновия генен промотер [12, 15, 22]. Документирано е също, че ниските нива на глюкоза понижават инсулиновата експресия чрез участие на епигенетични ензими от две групи (HDAC1 и HDAC2), в което участие има PDx1 [13]. Докумен-

тирани са и мутации на PDx1, свързани със захарен диабет при хората [22]. Ензими от групата на метилтрансферази CET9 взаимодействат с PDx1 и участват в метилиране на хистон H3 на инсулиновия промотер. Тук подчертаваме, че две таргетни места на хистона H4 и H3 на гена за инсулиновия промотер имат роля за епигенетични модификации, които участват в патогенезата на ЗД2.

Под влияние на фактори на околната среда (радиация, пестициди и др.) са документирани промени в хромозома 6, свързани с риск от захарен диабет на новороденото: хипометилиране на хромозома 6q24, дубликация на 6q24 и изодизомия на хромозома 6 [9, 24]. Хипометилирането на регион на хромозома 6q24 повлиява 2 гена *(PLAGL1 и HYMAI)*, за които се допуска роля в патогенезата на ЗД.

Следващо направление в изследване ролята на околната среда и епигенетичните промени в гени, отговорни за ЗД2, включва научните разработки върху ензими, които контролират метаболизма. Например установено е, че представител SIRT1 на групата ензими никотинамид аденин динуклеотид-зависими сиртуини (nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+)-dependent sirtuins (class III HDACs), който регулира метаболитни механизми, претърпява епигенетични промени и това се отразява на инсулиновата секреция, усвояването на глюкоза от тъканите, адипогенезата и др. [18].

Епигенетични промени, свързани с усложненията при захарен диабет

Това е най-съвременното направление на научни изследвания върху епигенетика и захарен диабет. Документирането на епигенетични модификации и нарушения, отговорни за ранни усложнения при захарен диабет, има голямо значение за профилактика и ранна диагноза на тези усложнения. Първото и водещо направление при тези изследвания е свързано с прогресията на съдовите възпаления при диабетици. Установени са епигенетични модификации на гени, свързани с механизми на възпаление, на които ще се спрем. Известна е ролята на нуклеарния фактор – капа-бета (NF-kB) като транскрипционен фактор, регулиращ експресията на гени, свързани с възпаление и участващи в механизми на атеросклероза и усложнения на захарен диабет [10]. Взаи-

модействия между NF-kB и епигенетични ензими, свързани с хиперацетилиране на хистони, са доказани за гените на туморния некрозен фактор-алфа (TNF-α) и промотера за циклооксигеназа-2.Интересни са изследванията върху гладкомускулните клетки на кръвоносни съдове от диабетични мишки, при които са установени понижени нива на хистон H3 лизин-9 триметилиран (H3K9me3) и повишени нива на хистон H3 лизин-4 диметилиран (H3K4me2) на ниво на промотера за два провъзпалителни гена – IL-6 и MCP-1 [17, 27]. Допуска се, че хипергликемията е отговорна за епигенетичните промени в гени, свързани с възпаление. Неконтролираната хипергликемия, неправилното лечение на ЗД и честите хипергликемични състояния могат да доведат до епигенетични промени в гени, активиращи възпаление, и в резултат да се получат ранни усложнения при пациенти със ЗД. За първи път съобщаваме за рисковете от епигенетични модфикакции при неправилен терапевтичен контрол при повишената кръвна захар при пациенти със захарен диабет. Дори временни и кратки състояния на хипергликемия (например 16 часа) могат да индуцират епигенетични промени в промотера на транскрипционния фактор (NF-kB) и да доведат до каскада от промени, които са свързани с ендотелните клетки на аортата [6]. Изследванията в направление епигенетични механизми на усложненията при ЗД доведоха и до употреба на инхибитори на отделни ензими, например тези от групата на хистондеацетилазите (HDAC) за потискане на риска от епигенетична модификация и забавяне усложненията при захарен диабет [3, 8, 23]. Това направление е бъдеще, защото вече се прилагат HDAC инхибитори не само в онкологията, но и при лечение на миокарден инфаркт, когато експериментално е доказано редуциране на зоната на поражение в миокарда и намаляване смъртността на клетките. Както определени епигенетични лекарства преминаха клиничните изпитвания и се внедриха като противотуморни или антиепилептични, така проучванията върху епигенетиката могат да доведат не само до ранна профилактика на ЗД, но и до създаване на нови епигенетични лекарства, които да потиснат ранните му усложнения. А защо не и нови антидиабетни лекарства?

Заключение

Утвърждаването на новите епигенетични направления в изучаването на човешкия геном доведе до прогрес и в проучванията върху захарен диабет тип 2. Изследванията са в няколко направления: епигенетични промени под влияние на различни фактори на околната среда по време на бременност и след раждане, които се включват в патогенезата на захарен диабет тип 2; епигенетични модификации, които са отговорни за моногенните видове диабет (MODY), епигенетични модификации по време на бременност с промени в програмиране на метаболизъм и въглехидратна обмяна на бебето и епигенетични модификации в патогенезата на усложнения при захарен диабет. Анализът на фактите в този обзор допълват значимата информация, публикувана в литературата за генетичните характеристики на ЗД2. Знанията върху епигенетични модификации, включващи ДНК метилиране, модификации на хистони и на микро-РНК създават възможност както за ранна профилактика на ЗД2 в потомството и при неговото развитие, така и за ранна профилактика на усложненията при ЗД2, включително с бъдещи епигенетични лекарства. Анализираните резултати дават надежда, че както се внедриха нови епигенетични лекарства в онкологията, така предстоят изследвания и за епигенетична фармакотерапия в диабетологията.

Библиография

1. Варадинова, М., Р. Методиева, Н. Бояджиева. Епигенетични механизми на невробиологични промени във фетуси на бременни с депресивни или стресови състояния – Акуш. и гинекол., 2015 (Под печат).
2. Bird, A. Perceptions of epigenetics. Nature 2007; 447:396-398.
3. Bieliauskas, A. V., M. K. Pflum. Isoform-selective histone deacetylase inhibitors. Chem Soc Rev 2008;37:1402-1413.
4. Clouaire, T., I. Stancheva. Methyl-CpG binding proteins: specialized transcriptional repressors or structural components of chromatin? Cell Mol Life Sci 2008;65:1509-1522.
5. Duhl, D.M., et al. Neomorphic agoutimutations in obese yellow mice. Nat Genet 1994;8:59-65.
6. El-Osta, A., et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. J Exp Med 2008;205:2409-2417.

7. G r a n g e r, A, et al. Histone deacetylase inhibition reduces myocardiali schemia-reperfusion injury in mice. Faseb J 2008;22:3549 -3560.
8. H a b e r l a n d, M., R. L.Montgomery, E. N. Olson. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease andtherapy. Nat Rev Genet 2009;10:32-42.
9. M a c k a y, DJ, et al. Hypomethylation of multiple imprinted lociin individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutationsin ZFP57. Nat Genet 2008;40:949-951.
10. M i a o, F, et al. In vivo chromatin remodeling events leading to inflammatory gene transcription under diabetic conditions. J Biol Chem 2004;279:18091-18097.
11. M o r g a n, H. D., et al. Epigenetic inheritanceat the agouti locus in the mouse. Nat Genet 1999;23:314-318.
12. M o s l e y, A. L., S. Ozcan. Glucose regulates insulin gene transcription byhyper-acetylation of histone h4. J Biol Chem 2003;278:19660-19666.
13. M o s l e y, A. L., S. Ozcan. The pancreatic duodenal homeobox-1 protein (Pdx-1) interacts with histone deacetylases Hdac-1 and Hdac-2 on lowlevels of glucose. J Biol Chem 2004;279:54241-54247.
14. P a r k, J. H., et al. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. J Clin Invest 2008;118:2316-2324.
15. Q i u, Y., et al. Insulin gene transcription is mediated byinteractions between the p300 coactivator and PDX-1, BETA2, and E47. Mol Cell Biol 2002;22:412-420.
16. R a v e l l i, A. C., et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure tofamine. Lancet 1998;351:173-177.
17. R e d d y, M.A., et al. Role of thelysine-specific demethylase 1 in the proinflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells of diabetic mice. Circ Res 2008;103:615-623.
18. S c h w e r, B., E. Verdin. Conserved metabolic regulatory functions of sirtuins. Cell Metab 2008;7:104-112.
19. S c o t t, L. J. et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. Science 2007;316:1341-1345.
20. S h a h b a z i a n, M. D., M. Grunstein. Functions of site-specific histone acetylationand deacetylation. Annu Rev Biochem 2007;76:75-100.
21. S l a d e k R. et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature 2007;445:881-885.
22. S t a n o j e v i c, V., J. F. Habener, M. K.Thomas. Pancreas duodenum homeobox-1 transcriptional activation requires interactions with p300. Endocrinology 2004; 145:2918-2928.
23. S z y f, M. Epigenetics, DNA methylation, and chromatin modifying drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2009;49:243-263.
24. T e m p l e, I. K., J. P. Shield. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. J Med Genet 2002;39:872-875.
25. T o b i, E. W., et al. DNA methylation differences after exposure to prenatalfamine are common and timing- and sex-specific. Hum Mol Genet 2009; 18:4046-4053.

26. V a x i l l a i r e, M., P. Froguel. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. Endocr Rev 2008;29:254-264.
27. V i l l e n e u v e, L. M., et al. Epigenetic histone H3 lysine 9 methylation in metabolic memory andinflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells in diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:9047-9052.
28. W a n g, Z., et al. Combinatorial patterns of histone acetylations and methylations in the human genome. Nat Genet 2008;40:897-903.
29. W o l f f, G. L., et al. Maternal epigenetics andmethyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. Faseb J1998;12:949-957.
30. Z e g g i n i, E., et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. Science 2007;316:1336-1341.

Изисквания за изготвяне на *цитатна справка* в Отдел „Комплексно информационно осигуряване"

- Трите имена на автора и областта, в която работи.
- Пълен и точен списък на авторските научни публикации в български и чужди източници. Представените научни публикации трябва да са излезли от печат.
- Под научна публикация се разбира само научен труд, отпечатан в периодични научни списания или научни тематични сборници, самостоятелни или колективни научни студии и монографии, посочени с точни библиографски данни, вкл. страници.
- Търсенето се извършва по първи автор в базите данни БМЛ, Scopus и Web of Knowledge.
- Срокът за извършване на цитатна справка е най-малко 15 работни дни от предоставяне на списъка с авторските статии.
- Цитатните справки се заплащат според действащите тарифи на ЦМБ.

За контакти и информация
Отдел „Комплексно информационно осигуряване"
Централна медицинска библиотека
Медицински университет – София

1431 София ✆ 02 952-62-60
ул. „Св. Георги Софийски" № 1 факс: 02 851-82-65
02 92301/в. 534
E-mail: ninka_1959@abv.bg