



УДК 616.379-008.64-053.1:575.113.1/.116.4:-616-036.22-02-092

АБАТУРОВ А.Е.¹, КРИВУША Е.Л.¹, ИВАШИНА В.И.², ЛОГВИНОВ Д.В.², ТУРОВА С.В.²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

²КУ «Днепропетровская ГКБ № 1» ДООС

ТРАНЗИТОРНЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НАРУШЕНИЕМ ИМПРИНТИНГА ХРОМОСОМЫ 6Q24.

Часть 2. Эпидемиология, этиология и патогенез

Резюме. В статье описаны генетические варианты транзиторного неонатального сахарного диабета, указана частота встречаемости различных генетических дефектов у больных с синдромом 6q24-TNDM. Подробно представлены механизмы генетических нарушений, приводящих к развитию данного заболевания. Показано, что развитие 6q24-TNDM ассоциировано с отцовской однородительской дисомией по хромосоме 6, несбалансированной дупликацией q24 на копии отцовской хромосомы 6 и гипометилированием ICR на копии материнской хромосомы 6q24. Дефицит экспрессии гена фактора транскрипции PDX-1 играет важную роль в регенерации поджелудочной железы и дифференцировке β -клеток, а высокая скорость пролиферации и апоптоза клеток сопровождается нестабильностью равновесия продукции инсулина и потребности в нем. Указана роль протеина ZAC1 в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: транзиторный неонатальный сахарный диабет, инсулин.

Определение синдрома

Транзиторный неонатальный сахарный диабет (diabetes mellitus, transient neonatal — TNDM) — генетически гетерогенное заболевание. Различают TNDM 1-го типа, или транзиторный неонатальный сахарный диабет, ассоциированный с хромосомой 6q24 (6q24-related transient neonatal diabetes mellitus — 6q24-TNDM), TNDM-2 и TNDM-3. В основе 6q24-TNDM (OMIM# 601410) лежит нарушение экспрессии импринтированных генов хромосомы 6q24 (*PLAGL1*, *ZFP57*); TNDM-2 (OMIM# 610374) обусловлен мутациями гена *ABCC8*; TNDM-3 (OMIM# 610582) — мутациями гена *KCNJ11*, расположенного на коротком плече хромосомы 11 (11p15.1). 6q24-TNDM клинически проявляется задержкой внутриутробного развития и проявлением в первую неделю жизни гипoinsулинемической гипергликемии, которая протекает без кетоацидоза и носит транзиторный характер, разрешаясь к 18-месячному возрасту [1, 2].

Первое описание сахарного диабета у новорожденного ребенка представил J.F. Kitzelle в 1852 году. Он описал проявления заболевания у собственного сына, умершего через несколько

месяцев после рождения [3, 4]. Данную форму заболевания назвали врожденным сахарным диабетом, в последующем получившим название неонатального сахарного диабета. В 1962 году James H. Hutchison и соавт. [5] впервые выделили транзиторную и перманентную формы неонатального сахарного диабета. Данные нозологические группы отличаются продолжительностью инсулинозависимости после манифестации заболевания. У больных с транзиторной формой неонатального сахарного диабета инсулинотерапия необходима в течение первых нескольких месяцев жизни, но менее чем через 18 месяцев наступает ремиссия заболевания с последующим рецидивом через несколько лет. При перманентной форме неона-

Адрес для переписки с авторами:
Абатуров Александр Евгеньевич
E-mail: alexabaturov@i.ua

© Абатуров А.Е., Кривуша Е.Л., Ивашина В.И.,
Логвинов Д.В., Турова С.В., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

тального сахарного диабета ремиссия заболевания не наступает [3].

Эпидемиология

Частота встречаемости TNDM колеблется от 1 : 214 000 [6], 1 : 229 928 [7] до 1 : 400 000 новорожденных [8]. Примерно 70 % случаев TNDM обусловлены аномалиями длинного плеча q24 хромосомы 6 [9, 10]. Annabelle S. Slingerland и соавт. [11] продемонстрировали рост частоты встречаемости TNDM с 1 случая на 1 миллион, наблюдавшегося в период с 1950 по 1970 год, до 3,8 случая на 1 миллион, зарегистрированных между 1985 и 2005 годами в странах Европы. Согласно результатам проведенного Dario Iafusco и соавт. исследования [12], минимальная частота встречаемости TNDM среди населения Италии с 2005 по 2010 год составила 1 на 90 000 (CI 1 : 63 000 — 1 : 132 000) новорожденных.

Этиология

Развитие 6q24-TNDM ассоциировано с тремя основными генетическими нарушениями длинного плеча q24 хромосомы 6: отцовской однородительской дисомией по хромосоме 6 (табл. 1) [13–15], несбалансированной дупликацией q24 на копии отцовской хромосомы 6 [16] и гипометилированием ICR на копии материнской хромосомы 6q24 [17, 18].

Примерно 40 % случаев 6q24-TNDM обусловлены отцовской однородительской дисомией, которая чаще представлена в виде изодисомии (две копии одной отцовской хромосомы) хромосомы 6. В 30 % случаев 6q24-TNDM у пациентов диагностируется дупликация (чаще субмикроскопическая) региона q24 копии отцовской хромосомы 6 [13, 20].

Нарушение метилирования ICR на копии материнской хромосомы 6q24 отмечается в одной трети случаев 6q24-TNDM. Пациенты с гипометилированием ICR кластера *PLAGL1/HYMAI* генетически неоднородны и разделены на две практически равноценные подгруппы: больные первой подгруппы (~50 %) характеризуются наличием изолированного гипометилирования ICR кластера *PLAGL1/HYMAI*, больные второй подгруппы — наличием гипометилирования множества импринтированных локусов (hypomethylation of multiple imprinted loci — HIL), то есть у них гипометилирование ICR кластера *PLAGL1/HYMAI* возникает в контексте синдрома генерализованного гипометилирования [21, 22]. Большинство случаев 6q24-TNDM ассоциировано с эпимутациями и мутациями гена *ZFP57*,

участвующего в регуляции метилирования ДНК [23]. Мутации гена *ZFP57* сопровождаются нарушением метилирования и других импринтированных кластеров (табл. 2).

Отцовская дисомия по хромосоме 6 носит спорадический характер, и поэтому вероятность рождения ребенка с 6q24-TNDM минимальна. Дупликация региона q24 копии отцовской хромосомы 6 сопровождается высоким риском (50 %) наследования мутаций. Нарушения метилирования, как правило, проявляются спорадически, мутации гена *ZFP57* наследуются по аутосомно-рецессивному типу, и, следовательно, вероятность рождения второго ребенка с 6q24-TNDM составляет 25 % [2].

Патогенез

В основе развития 6q24-TNDM лежит гиперэкспрессия генов *PLAGL1* и *HYMAI*. Потеря метилирования ICR кластера *PLAGL1/HYMAI* вызывает биаллельную гиперэкспрессию генов *PLAGL1* и *HYMAI* (рис. 1).

Deborah J.G. Mackay и соавт. [26] показали, что ген *PLAGL1* экспрессируется на обеих аллелях в фибробластах пациентов с 6q24-TNDM. Трансгенные мыши TNDM29 с наличием от 5 до 10 копий гена *Zac1* и, как следствие, гиперэкспрессией транскриптов *Zac1* характеризуются неонатальной гипергликемией и нарушением толерантности к глюкозе, развивающихся в более позднем возрасте. Представляет интерес, что через 14,5 дня внутриутробного развития у трансгенных мышей отмечается существенное снижение представительства в ткани поджелудочной железы четырех типов эндокринных клеток — α -клеток, синтезирующих глюкагон; β -клеток, продуцирующих инсулин; δ -клеток, вырабатывающих соматостатин; G-клеток, продуцирующих гастрин. Низкий уровень представительства эндокринных клеток сопряжен с дефицитом экспрессии гена фактора транскрипции PDX-1, играющего важную роль в регенерации поджелудочной железы и дифференцировке β -клеток. По мнению авторов, ген панкреатического и дуоденального гомеобокса 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1 — *PDX-1*) является таргетным геном для протеина ZAC1 или *HYMAI* НКРНК и снижение его экспрессии у трансгенных мышей TNDM29 лежит в основе дефектного развития поджелудочной железы. Однако в конце внутриутробного периода и в период новорожденности у данных мышей отмечается высокая скорость пролиферации β -клеток подже-

Таблица 1. Частота встречаемости различных генетических дефектов у больных с синдромом 6q24-TNDM [19]

Генетический дефект	Частота встречаемости, %
Отцовская дисомия (paternal uniparental disomy — UPD) по хромосоме 6	41
Несбалансированная дупликация q24 на копии отцовской хромосомы 6	30
Делеция импринтингового центра	(1 случай)
Гипометилирование импринтингового центра на копии материнской хромосомы	29

лудочной железы. Тем не менее общее содержание инсулина в ткани поджелудочной железы находится на более низком уровне у новорожденных мышей TNDM29, чем у мышей контрольной группы. Авторы считают, что низкий уровень продукции инсулина на фоне гиперэкспрессии *Zac1* обусловлен нарушением созревания β-клеток, которое проявляется снижением потенции механизмов синтеза инсулина и способности реагировать на действие глюкозы высвобождением инсулина. В ювенильном периоде жизни у трансгенных мышей TNDM29 наблюдается достоверное увеличение объема инсулин-положительных β-клеток при нормальном содержании инсулина в ткани поджелудочной железы. Значительное увеличение размеров β-клеток у трансгенных мышей в ювенильный период жизни позволило авторам предположить, что данная морфологическая

реакция β-клеток поджелудочной железы может лежать в основе развития ремиссии при транзитной неонатальной гипергликемии. Однако это компенсационное увеличение β-клеточной массы у трансгенных мышей наблюдается не на всем протяжении жизни, у взрослых особей TNDM29 β-клеточная масса не превышает уровень, характерный для диких мышей, что, по всей вероятности, может способствовать развитию диабета II типа [27].

Anke Hoffmann и Dietmar Spengle [28] продемонстрировали, что повышение активности экспрессии гена *Zac1* сопровождается дозозависимым ингибированием экспрессии гена *Rasgrf1* и, что закономерно, снижением секреции инсулина. Протеин *Zac1* связывается со специфическими элементами ДНК проксимального промотора гена *Rasgrf1* и ингибирует его экспрессию. Протеин *Rasgrf1* является фактором обмена гуаниновых нуклеотидов для белка *Ras* малой ГТФазы [29], который специфически экспрессируется в центральной нервной системе, семенниках и инсулин-положительных-β-клетках поджелудочной железы. Протеин *Rasgrf1* активирует *Ras*, что приводит к возбуждению таких сигнальных каскадов, как MAPK (в основном ERK1/2), PI3K/Akt и Tiam1, способствуя секреции инсулина. Также протеин *Rasgrf1* усиливает каталитическую активность *Ras*, который активирует протеин *RalGEF*, а он, в свою очередь, возбуждает небольшой G белок *RAL*, участвующий в инсулиновом экзоцитозе [28, 30–32]. При физиологической норме во внутриутробный период наблюдается высокий уровень содержания протеина *Zac1* в ядре и низкий уровень протеина *Rasgrf1* в цитоплазме инсулин-положительных β-клеток. В раннем постнатальном периоде жизни происходит инверсия уровней содержания

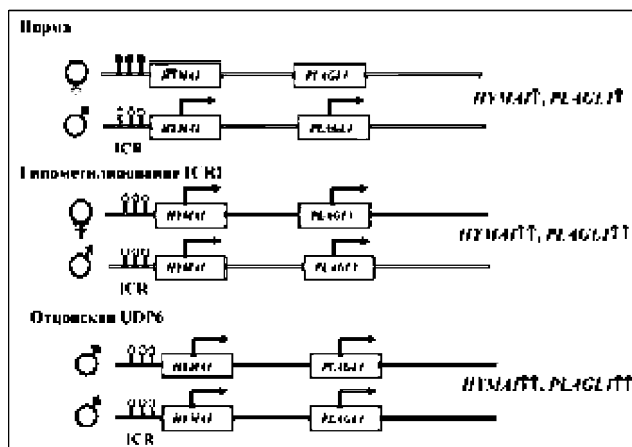


Рисунок 1. Изменение экспрессии генов *HYMAI* и *PLAGL1* при различных генетических вариантах 6q24-TNDM

Таблица 2. Мутации гена *ZFP57*, ассоциированные с 6q24-TNDM (у гомозигот), и гены с сопряженным нарушением метилирования [24]

Мутации гена <i>ZFP57</i>		Гены					
Мутации	Экзон	<i>PLAGL1</i> / <i>HYMAI</i>	<i>GRB10</i>	<i>PEG3</i>	<i>PEG1</i>	<i>KCNQ10T1</i>	<i>NESPAS</i>
723C > A = C241X	6	++	++	+	+	+	+
	6	++	++	+	+	+	-
257_258delAG = E86VfsX28	5	++	+	+	-	-	-
	5	++	+	+	-	-	-
1323delC = G441GfsX17	6	++	+	+	-	-	-
1312C > G = H438D	6	++	+	+	-	-	-
683G > A = R228H	6	++	+	+	-	-	-
6 769C > A = H257N	6	++	++	+	-	+	-
	6	++	+	+	-	-	-
683G > A = R228H + 837_844del CACCCAGG = 279fsX1	6	++	++	+	-	+	-
398delT = L133HfsX49 + 760C > T = L254F	6	++	+	+	-	-	-
682C > T = R228C	6	++	+	+	-	-	-

Примечание: (-) — нормальное метилирование; (++) — полное гипометилирование; (+) — частичное гипометилирование.

данных протеинов. В течение нескольких послеродовых дней резко повышается уровень содержания протеина *Rasgrf1* и падает уровень представительства протеина *Zac1*. Гипометилирование ICR кластера *Plagl1/Humai* приводит к резкому увеличению продукции протеина *Zac1*, который подавляет экспрессию гена *Rasgrf1* и секрецию инсулина. Необходимо отметить, что уровень усиленной экспрессии гена *Zac1* в R7T1 β -клетках недостаточен для индукции апоптоза или ареста клетки, в связи с чем гипометилирование ICR кластера *Plagl1/Humai* не мешает пролиферации β -клеток [28]. Учитывая, что у больных с 6q24-TNDM β -клетки сохраняют способность секретировать инсулин через стимуляцию сигнального каскада G-протеина, Anke Hoffmann и Dietmar Spengle [28] считают, что протеин *Zac1* не влияет на экспрессию инсулинового гена и гипoinsулинемия обусловлена его опосредованным влиянием через ингибирование продукции протеина *Rasgrf1*.

В то же время протеин *ZAC1* индуцирует экспрессию гена *Adcyap1r1* [25], а его гиперэкспрессия сопровождается повышением индуцированной глюкозой секреции инсулина и пролиферацией β -клеток поджелудочной железы [33–35]. Показано, что гомозиготные мыши *PAC1^{-/-}*, лишённые рецепторов *Adcyap1r1* (*PAC1*), характеризуются нормогликемическим профилем, но демонстрируют незначительную гиперинсулинемию после кормления. Стимулированная глюкозой секреция инсулина изолированной поджелудочной железой данных мутантных мышей снижена приблизительно на 50 % [36].

Таким образом, протеин *ZAC1* оказывает дуальное влияние на механизмы обеспечения инсулином: он, ингибируя экспрессию гена *Rasgrf1*, подавляет продукцию инсулина, но, индуцируя экспрессию гена *Adcyap1r1*, способствует его продукции.

По мнению Salah Azzi и соавт. (Azzi S. и соавт., 2014), нарушение индекса метилирования ICR кластера *PLAGL1/HUMAI* не является достаточным для того, чтобы вызвать существенное изменение экспрессии гена *ZAC1* и секреции инсулина. Авторы считают, что эффект протеина *ZAC1* проявляется в периоде раннего постнатального развития, то есть в то время, когда интенсивность пролиферации и апоптоза панкреатических β -клеток достигает максимального значения. По всей вероятности, широкий диапазон продукции инсулина у новорожденных детей [37] связан с данной особенностью развития поджелудочной железы в ранний неонатальный период. Высокая скорость двух антагонистических процессов — пролиферации и апоптоза клеток — сопровождается нестабильностью равновесия продукции инсулина и потребности в нем, в связи с чем регуляция обмена глюкозы может быть нарушена влиянием даже такого фактора, как протеин *ZAC1*, который обладает минимальной силой воздействия. Подобный ход патологических процессов объясняет отсутствие связи гипoinsулине-

мии с концентрацией С-пептида в сыворотке крови при рождении и согласуется с развитием транзиторной неонатальной гипергликемии у пациентов с 6q24-TNDM (Azzi S. и соавт., 2014). Также протеин *ZAC1* участвует в регуляции дифференциации, но не пролиферации β -клеток островков поджелудочной железы: его избыточная экспрессия может повлиять на нормальное развитие β -клеток и уменьшить их способность продуцировать инсулин [27].

Гипoinsулинемия, снижая импорт глюкозы в клетку, приводит к возникновению гипергликемии, уровень которой не сопряжен с концентрацией С-пептида в сыворотке крови. Общеизвестно, что С-пептид является маркером функции β -клеток поджелудочной железы. Проинсулин, продуцируемый β -клетками, в ходе посттрансляционных модификаций подвергается расщеплению, в результате которого формируются молекулы инсулина и С-пептида; таким образом, инсулин и С-пептид образуются в эквиволярных количествах. Так, в панкреатических β -клетках проинсулин передается от шероховатой эндоплазматической сети в везикулы аппарата Гольджи, которые в последующем перемещаются к цитоплазматической мембране и участвуют в регулируемой секреции. В течение этого транзиторного везикулярного периода проинсулин подвергается посттрансляционному процессингу, в котором участвуют три пептидазы. Первоначально проинсулин, молекула которого состоит из последовательностей А-цепи, С-пептида и В-цепи, расщепляется прогормональной конвертазой типа 2 с формированием транзиторной последовательности А-цепь/С-пептид или прогормональной конвертазой 1/3 с формированием последовательности В-цепь/С-пептид. Затем карбоксипептидаза Н удаляет две пары аминокислот, расположенных на данных транзиторных молекулярных формах, обеспечивая образование двух интермедиатов дез-проинсулина — дез-31, 32 и дез-64, 65. В дальнейшем эндопептидазы типа 1/3 и типа 2 распознают дез-64, 65-проинсулин и дез-31, 32-проинсулин соответственно и отщепляют от них С-пептид. С-пептид способствует правильному фолдингу проинсулина, который обеспечивает образование двух дисульфидных мостиков между А- и В-цепями, формируя молекулу инсулина. Повышение уровня глюкозы в сыворотке крови приводит к секреции эквиволярных количеств инсулина и С-пептида [38]. Однако у больных с 6q24-TNDM концентрации инсулина и С-пептида в сыворотке пуповинной крови не коррелируют друг с другом (Azzi S. и соавт., 2014).

До недавнего времени считали, что нарушение импринтинга, как правило, происходит в одном конкретном локусе, а расстройства импринтинга нескольких локусов не связаны одним причинно-значимым механизмом патогенеза. Однако было установлено, что у некоторых пациентов одновременно наблюдаются aberrации метилирования нескольких импринтированных кластеров. Данный феномен получил название «гипометилирование

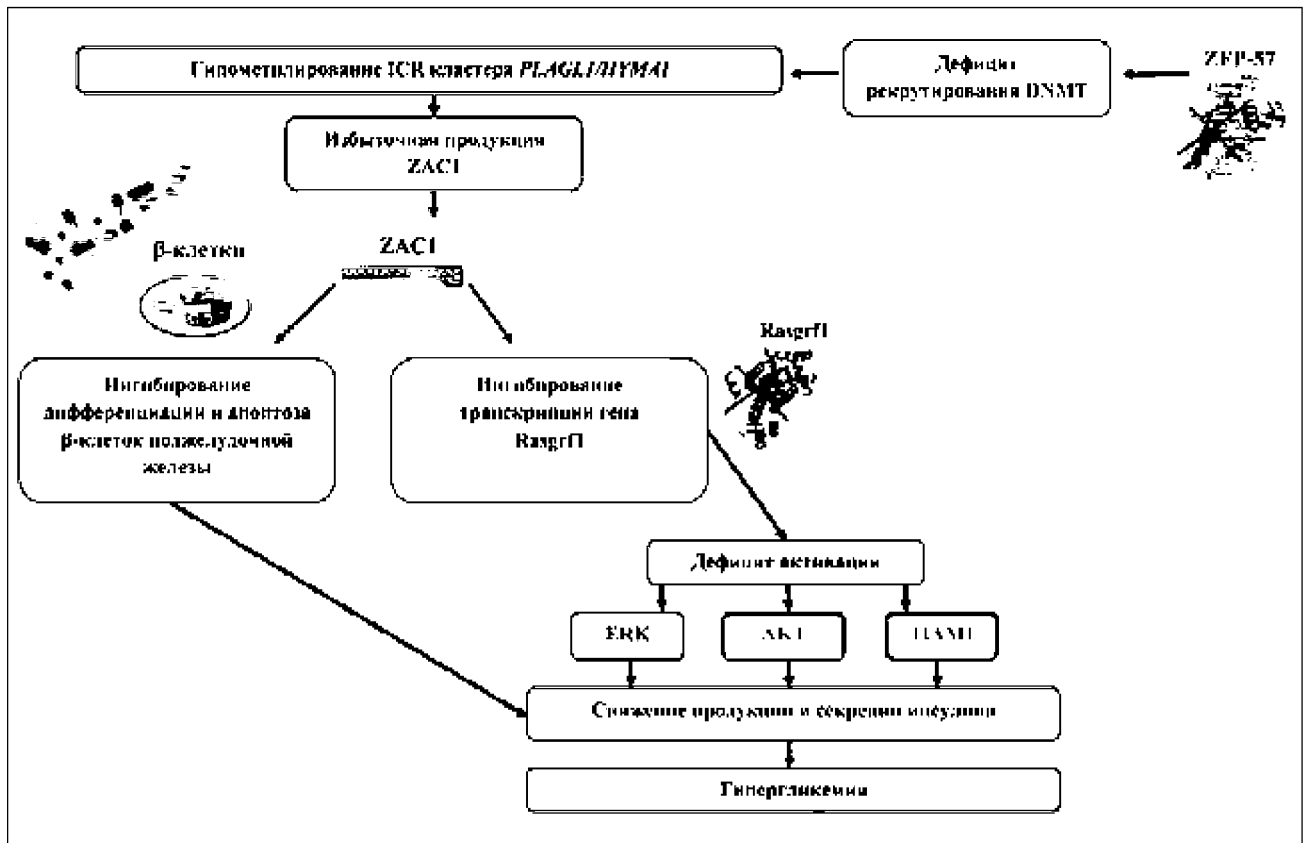


Рисунок 2. Патогенез синдрома 6q24-TNDM

множественных импринтированных локусов», и более чем в половине случаев он ассоциирован с мутациями гена ZFP57 (hypomethylation of multiple imprinted loci — HIL) [24, 23, 39]. Показано, что протеин Zfp57 у мышей участвует не только в создании импринта и в поддержании метилирования импринтированных локусов как в клетках зародышевой линии, так и после оплодотворения, но и в метилировании ДНК развивающихся ооцитов [40].

Ген ZFP57 (8,6 кб) локализуется на хромосоме 6p22.1 и состоит из шести экзонов, кодирующих протеин, состоящий из 516 аминокислотных остатков. Протеин ZFP57 является протеином цинкового пальца с Kruppel-ассоциированным доменом (Kruppel-associated box domain — KRAB). Домены KRAB-A и KRAB-B кодируются 4-м и 5-м экзонами соответственно, а семь цинковых пальцев типа Cys2His2 кодируются 6-м экзоном. В мышинных эмбриональных стволовых клетках протеин Zfp57 связывается со всеми известными ICR импринтированных кластеров, которые рекрутируют ко-репрессор KRAB-ассоциированный протеин 1 (Karp1 или Trim28, TIF1β1), H3K9-метилтрансферазу Setdb1 и протеин гетерохроматина HP1-γ. Данный протеиновый комплекс участвует в поддержании метилирования ДНК и гистоновой метки H3K9me3 [41]. Таким образом, протеин Zfp57, взаимодействуя с кофактором Trim28, рекрутирует ДНК-метилтрансферазы, необходимые для поддержания метилированного статуса импринтов ДНК

[18, 41–43]. Протеин Zfp57 подавляет экспрессию генов Plagl1 и hZfp57 метилзависимым образом [44]. Неспособность поддерживать метилирование импринтов ДНК при удалении из зиготы протеина Zfp57 приводит к гибели эмбриона. Xiaoran Zuo и соавт. [42] продемонстрировали, что повторное введение экзогенного протеина Zfp57 в нокаутные эмбриональные стволовые клетки (ES–ZFP57) не приводит к восстановлению метилирования ДНК, что указывает на необратимость потери эпигенетической памяти на DMR. Мутации гена ZFP57 и гипометилирование DMR кластера гена ZFP57 приводят к дефициту протеина ZFP57 и, как следствие, к гипометилированию нескольких импринтированных регионов, в том числе и ICR кластера PLAGL1/HYMAI [45].

Основные звенья патогенеза 6q24-TNDM представлены на рис. 2.

Список литературы

1. Temple I.K., Shield J.P. 6q24 transient neonatal diabetes // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2010 Sep; 11(3): 199-204. doi: 10.1007/s11154-010-9150-4.
2. Rubio-Cabezas O., Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options // *Horm Res. Paediatr.* 2013; 80(3): 137-46. doi: 10.1159/000354219
3. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета // *Сахарный диабет.* 2009; 3: 10-15.
4. Shield J.P. Neonatal diabetes: how research unravelling the genetic puzzle has both widened our understanding of pancreatic deve-

- lopment whilst improving children's quality of life // *Horm Res.* 2007; 67(2): 77-83. doi: 10.1159/000096354
5. Hutchison J.H., Keay A.J., Kerr M.M. Congenital temporary diabetes mellitus // *Br. Med. J.* 1962 Aug 18; 2(5302): 436-40. PMID: 14450256
6. Stanik J. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers / J. Stanik, D. Gasperikova, M. Paskova et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 Apr; 92(4): 1276-82. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2490.
7. Wiedemann B. Incidence of neonatal diabetes in Austria—calculation based on the Austrian Diabetes Register / B. Wiedemann, E. Schober, T. Waldhoer et al. // *Pediatr. Diabetes.* 2010 Feb; 11(1): 18-23. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00530.x.
8. Polak M., Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus // *Semin Neonatol.* 2004 Feb; 9(1): 59-65. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1084-2756(03)00064-2.
9. Flanagan S.E. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood / S.E. Flanagan, A.M. Patch, D.J. Mackay et al. // *Diabetes.* 2007 Jul; 56(7): 1930-7. doi: 10.2337/db07-0043
10. Aguilar-Bryan L., Bryan J. Neonatal diabetes mellitus // *Endocr Rev.* 2008 May; 29(3): 265-91. doi: 10.1210/er.2007-0029.
11. Slingerland A.S. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births / A.S. Slingerland, B.M. Shields, S.E. Flanagan et al. // *Diabetologia.* 2009 Aug; 52(8): 1683-5. doi: 10.1007/s00125-009-1416-6.
12. Iafusco D. Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1: 90,000 live births / D. Iafusco, O. Massa, B. Pasquino et al. // *Acta Diabetol.* 2012 Oct; 49(5): 405-8. doi: 10.1007/s00592-011-0331-8.
13. Milenkovic T. Transient neonatal diabetes mellitus in an infant with paternal uniparental disomy of chromosome 6 including heterodisomy for 6q24 / T. Milenkovic, J. Martic, D.O. Robinson et al. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006 Nov; 19(11): 1353-7. PMID: 17220064.
14. Prando C. Paternal uniparental isodisomy of chromosome 6 causing a complex syndrome including complete IFN-gamma receptor 1 deficiency / C. Prando, S. Boisson-Dupuis, A.V. Grant et al. // *Am. J. Med. Genet. A.* 2010 Mar; 152A(3): 622-9. doi: 10.1002/ajmg.a.33291.
15. Suzuki S. Partial paternal uniparental disomy of chromosome 6 in monozygotic twins with transient neonatal diabetes mellitus and macroglossia / S. Suzuki, D. Fujisawa, K. Hashimoto et al. // *Clin. Genet.* 2010 Dec; 78(6): 580-4. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01433.x.
16. Temple I.K., Shield J.P. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting // *J. Med. Genet.* 2002 Dec; 39(12): 872-5. doi: 10.1136/jmg.39.12.872.
17. Court F. Genome-wide allelic methylation analysis reveals disease-specific susceptibility to multiple methylation defects in imprinting syndromes / F. Court, A. Martin-Trujillo, V. Romanelli et al. // *Hum. Mutat.* 2013 Apr; 34(4): 595-602. doi: 10.1002/humu.22276.
18. Strogantsev R. Allele-specific binding of ZFP57 in the epigenetic regulation of imprinted and non-imprinted monoallelic expression / Strogantsev R., Krueger F., Yamazawa K. et al. // *Genome Biol.* 2015 May 30; 16(1): 112. doi: 10.1186/s13059-015-0672-7.
19. Temple I.K., Mackay D.J.G., Docherty L.E. Diabetes Mellitus, 6q24-Related Transient Neonatal / Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., Wallace S.E., Amemiya A., Bean L.J.H., Bird T.D., Dolan C.R., Fong C.T., Smith R.J.H., Stephens K. // *GeneReviews® [Internet].* — Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2015. 2005 Oct 10 [updated 2015 Jan 15]. PMID: 20301706.
20. Mitchell B.D., Pollin T.I. Genomic imprinting in diabetes // *Genome Med.* 2010 Aug 23; 2(8): 55. doi: 10.1186/gm176.
21. Mackay D.J. A maternal hypomethylation syndrome presenting as transient neonatal diabetes mellitus / D.J. Mackay, S.E. Boonen, J. Clayton-Smith et al. // *Hum. Genet.* 2006 Sep; 120(2): 262-9. doi: 10.1007/s00439-006-0205-2.
22. Rezwani F.I. A statistical method for single sample analysis of HumanMethylation450 array data: genome-wide methylation analysis of patients with imprinting disorders / F.I. Rezwani, L.E. Docherty, R.L. Poole et al. // *Clin. Epigenetics.* 2015 Apr 21; 7(1): 48. doi: 10.1186/s13148-015-0081-5.
23. Mackay D.J. Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57 / D.J. Mackay, J.L. Callaway, S.M. Marks et al. // *Nat Genet.* 2008 Aug; 40(8): 949-51. doi: 10.1038/ng.187.
24. Boonen S.E. Clinical characterisation of the multiple maternal hypomethylation syndrome in siblings / S.E. Boonen, S. Pörksen, D.J. Mackay et al. // *Eur. J. Hum. Genet.* 2008 Apr; 16(4): 453-61. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201993.
25. Rodriguez-Henche N. Transcription of the mouse PAC1 receptor gene: cell-specific expression and regulation by Zac1 / N. Rodriguez-Henche, F. Jamen, C. Leroy, J. Bockaert, P. Brabet // *Biochim. Biophys. Acta.* 2002 Jun 7; 1576(1-2): 157-62. doi: 10.1016/S0167-4781(02)00303-2.
26. Mackay D.J. Relaxation of imprinted expression of ZAC and HYMAI in a patient with transient neonatal diabetes mellitus / D.J. Mackay, A.M. Coupe, J.P. Shield et al. // *Hum. Genet.* 2002 Feb; 110(2): 139-44. doi: 10.1007/s00439-001-0671-5.
27. Ma D. Impaired glucose homeostasis in transgenic mice expressing the human transient neonatal diabetes mellitus locus, TNDM / D. Ma, J.P. Shield, W. Dean et al. // *J. Clin. Invest.* 2004 Aug; 114(3): 339-48. doi: 10.1172/JCI200419876.
28. Hoffmann A., Spengler D. Transient neonatal diabetes mellitus gene ZAC1 impairs insulin secretion in mice through Rasgrf1 // *Mol. Cell. Biol.* 2012 Jul; 32(13): 2549-60. doi: 10.1128/MCB.06637-11.
29. Fernández-Medarde A., Santos E. The RasGrf family of mammalian guanine nucleotide exchange factors // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011 Apr; 1815(2): 170-88. doi: 10.1016/j.bbcan.2010.11.001.
30. Veluthakal R. Regulatory roles for Tiam1, a guanine nucleotide exchange factor for Rac1, in glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta-cells / R. Veluthakal, S.V. Madathilparambil, P. McDonald, L.K. Olson, A. Kowluru // *Biochem. Pharmacol.* 2009 Jan 1; 77(1): 101-13. doi: 10.1016/j.bcp.2008.09.021.
31. Chen X.W. A Ral GAP complex links PI 3-kinase/Akt signaling to RalA activation in insulin action / X.W. Chen, D. Leto, T. Xiong et al. // *Mol. Biol. Cell.* 2011 Jan 1; 22(1): 141-52. doi: 10.1091/mbc.E10-08-0665.
32. Manyes L. Transcriptional profiling reveals functional links between RasGrf1 and Ptg1 in pancreatic beta cells / L. Manyes, M. Arribas, C. Gomez et al. // *BMC Genomics.* 2014 Nov 25; 15: 1019. doi: 10.1186/1471-2164-15-1019.
33. Yamamoto K. Overexpression of PACAP in transgenic mouse pancreatic beta-cells enhances insulin secretion and ameliorates streptozotocin-induced diabetes / K. Yamamoto, H. Hashimoto, S. Tomimoto et al. // *Diabetes.* 2003 May; 52(5): 1155-62. doi: 10.2337/diabetes.52.5.1155.
34. Harmar A.J. Pharmacology and functions of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: IUPHAR review 1 / A.J. Harmar, J. Fahrenkrug, I. Gozes et al. // *Br. J. Pharmacol.* 2012 May; 166(1): 4-17. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01871.x.
35. Marzagalli R. Emerging Role of PACAP as a New Potential Therapeutic Target in Major Diabetes Complications / R. Marzagalli, S. Scuderi, F. Drago, J.A. Waschek, A. Castorina // *Int. J. Endocrinol.* 2015; 2015: 160928. doi: 10.1155/2015/160928.
36. Jamen F. PAC1 receptor-deficient mice display impaired insulinotropic response to glucose and reduced glucose tolerance / F. Jamen, K. Persson, G. Bertrand et al. // *J. Clin. Invest.* 2000 May; 105(9): 1307-15. doi: 10.1172/JCI9387.
37. Dickson J.L. A C-Peptide-Based Model of Pancreatic Insulin Secretion in Extremely Preterm Neonates in Intensive Care / J.L. Dickson, J. Alsweller, C.A. Gunn // *J. Diabetes Sci Technol.* 2015 Aug 7. pii: 1932296815596175.
38. Ghorbani A., Shafiq-Nick R. Pathological consequences of C-peptide deficiency in insulin-dependent diabetes mellitus // *World J. Diabetes.* 2015 Feb 15; 6(1): 145-50. doi: 10.4239/wjcd.v6.i1.145.
39. Boyraz M. Transient neonatal diabetes mellitus in a Turkish patient with three novel homozygous variants in the ZFP57 gene / M. Boyraz, K. Ulucan, N. Taşkın et al. // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013; 5(2): 125-8. doi: 10.4274/Jcrpe.928.

40. Li X. A maternal-zygotic effect gene, *Zfp57*, maintains both maternal and paternal imprints / X. Li, M. Ito, F. Zhou et al. // *Dev Cell*. 2008 Oct; 15(4): 547-57. doi: 10.1016/j.devcel.2008.08.014.

41. Quenneville S. In embryonic stem cells, *ZFP57/KAP1* recognize a methylated hexanucleotide to affect chromatin and DNA methylation of imprinting control regions / S. Quenneville, G. Verde, A. Corsinotti et al. // *Mol. Cell*. 2011 Nov 4; 44(3): 361-72. doi: 10.1016/j.molcel.2011.08.032.

42. Zuo X. Zinc finger protein *ZFP57* requires its co-factor to recruit DNA methyltransferases and maintains DNA methylation imprint in embryonic stem cells via its transcriptional repression domain / X. Zuo, J. Sheng, H.T. Lau et al. // *J. Biol. Chem*. 2012 Jan 13; 287(3): 2107-18. doi: 10.1074/jbc.M111.322644.

43. Takikawa S. Human and mouse *ZFP57* proteins are functionally interchangeable in maintaining genomic imprinting at multiple imprinted regions in mouse ES cells / S. Takikawa, X. Wang, C. Ray et al. // *Epi-genetics*. 2013 Dec; 8(12): 1268-79. doi: 10.4161/epi.26544.

44. Baglivo I. Genetic and epigenetic mutations affect the DNA binding capability of human *ZFP57* in transient neonatal diabetes type 1 / Baglivo I., Esposito S., De Cesare L. et al. // *FEBS Lett*. 2013 May 21; 587(10): 1474-81. doi: 10.1016/j.febslet.2013.02.045.

45. Boonen S.E. Transient neonatal diabetes, *ZFP57*, and hypomethylation of multiple imprinted loci: a detailed follow-up / S.E. Boonen, D.J. Mackay, J.M. Hahnemann et al. // *Diabetes Care*. 2013 Mar; 36(3): 505-12. doi: 10.2337/dc12-0700.

Получено 28.01.16 ■

Абатуров О.Є.¹, Кривуша О.Л.¹, Івашина В.І.², Логвінов Д.В.², Турова С.В.²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

²КЗ «Дніпропетровська МДКЛ № 1» ДОР»

ТРАНЗИТОРНИЙ НЕОНАТАЛЬНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ПОРУШЕННЯМ ІМПРИНТИНГУ ХРОМОСОМИ 6Q24.

Частина 2. Епідеміологія, етіологія та патогенез

Резюме. У статті описані генетичні варіанти транзиторного неонатального цукрового діабету, вказана частота зустрічаємості різних генетичних дефектів у хворих із синдромом 6q24-TNDM. Детально представлені механізми генетичних порушень, що призводять до розвитку даного захворювання. Показано, що розвиток 6q24-TNDM асоційований з однобатьківською дисомією по хромосомі 6, незбалансованою дуплікацією q24 на копії батьківської хромосоми 6 та гіпометилюванням ICR на копії материнської хромосоми 6q24. Дефіцит експресії гена фактора транскрипції PDX-1 відіграє важливу роль у регенерації підшлункової залози та диференціюванні β-клітин, а висока швидкість проліферації й апоптозу клітин супроводжується нестабільністю рівноваги продукції інсуліну та потреби в ньому. Вказана роль протеїну ZAC1 в патогенезі захворювання.

Ключові слова: транзиторний неонатальний цукровий діабет, інсулін.

Abaturov O.Ye.¹, Kryvusha O.L.¹, Ivashina V.I.², Lohvinov D.V.², Turova S.V.²

¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk

²Municipal Institution «Dnipropetrovsk Municipal Clinical Hospital № 1» of Dnipropetrovsk Regional Council», Dnipropetrovsk, Ukraine

TRANSIENT NEONATAL DIABETES ASSOCIATED WITH CHROMOSOME 6Q24 IMPRINTING ABNORMALITIES. Part 2. Epidemiology, Etiology and Pathogenesis

Summary. This article describes the genetic variants of transient neonatal diabetes, the incidence of different genetic defects in patients with 6q24-TNDM syndrome. There were presented in detail the mechanisms of genetic disorders leading to this disease. It is shown that the development of 6q24-TNDM is associated with paternal uniparental disomy of chromosome 6, unbalanced q24 duplication on the copy of paternal chromosome 6 and ICR hypomethylation on the maternal copy of chromosome 6q24. Deficiency of gene expression of transcription factor PDX-1 plays an important role in the regeneration of the pancreas and in the differentiation of β-cells, and high rate of proliferation and apoptosis of the cells is associated with imbalance in the production of insulin and the need for it. There was indicated the role of ZAC1 protein in the pathogenesis of the disease.

Key words: transient neonatal diabetes, insulin.