

Ассоциация генов различных молекулярных классов с возрастом манифестации сахарного диабета 1-го типа

Тарасенко Н.В.^{1,2}, Гончарова И.А.¹, Марков А.В.¹, Кондратьева Е.И.², Спирина Л.В.^{2,3}, Саприна Т.В.², Трубоченко К.В.², Милованова Т.А.², Пилипенко В.Е.², Назаренко М.С.¹

- 1 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
6304050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10
- 2 — ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
634050, г. Томск, Московский тракт, 2
- 3 — Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

В работе изучена генетическая составляющая возраста манифестации сахарного диабета 1-го типа (СД1). В общей группе больных СД1 ($n=330$), а также в подгруппах с разным возрастом манифестации СД1 (до 30 лет, $n=269$, с 31 года, $n=61$) и популяционной выборке ($n=289$) изучено 58 однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), локализованных в 47 генах, продукты которых участвуют в различных метаболических путях и вовлечены в процессы фиброгенеза, эндотелиальную дисфункцию, иммунный ответ и воспаление. Генотипирование выполнено методом масс-спектрометрии на приборе «Sequenom MassARRAY» (США). В результате выявлена ассоциация с возрастом манифестации СД1 до 30 лет rs1007856 гена *ITGB5* (генотип ТТ, $p=0,02$), rs3765124 гена *ADAMDEC1* (генотип АА, $p=0,01$). При сравнении подгрупп СД1 с разным возрастом манифестации отличия получены для rs1107946 гена *COL1A1* (генотип АА, $p=0,03$) и rs514921 гена *MMP1* (генотип АА, $p=0,03$). Гены, SNPs которых показали ассоциацию с возрастом манифестации СД1, кодируют белковые продукты, вовлеченные в метаболизм экстрацеллюлярного матрикса и коллагена. Данные варианты могут рассматриваться в качестве маркеров возраста дебюта СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, возраст манифестации, гены *ITGB5*, *ADAMDEC1*, *MMP1*, *COL1A1*.

Для цитирования: Тарасенко Н.В., Гончарова И.А., Марков А.В., Кондратьева Е.И., Спирина Л.В., Саприна Т.В., Трубоченко К.В., Милованова Т.А., Пилипенко В.Е., Назаренко М.С. Ассоциация генов различных молекулярных классов с возрастом манифестации сахарного диабета 1-го типа. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 89-91.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.89-91

Автор для корреспонденции: Тарасенко Наталья Викторовна, e-mail: nataly.tarasenko@medgenetics.ru

Финансирование. Работа проведена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 075-00603-19-00

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

Genes of different molecular classes and their relationship with type 1 diabetes an age of manifestation

Tarasenko N.V.^{1,2}, Goncharova I.A.¹, Markov A.V.¹, Kondrat`eva E.I.², Spirina L.V.^{2,3}, Saprina T.V.², Trubchenko K.V.², Milovanova T.A.², Pilipenko V.E.², Nazarenko M.S.¹

- 1 — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMС
Naberejnaya Ushaiki st., 10, Tomsk, 634050, Russia
- 2 — Siberian State Medical University
Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634055, Russia
- 3 — Research Institute of Oncology, Tomsk NRMС
Kooperativny'j per., 5, Tomsk, 634009, Russia

We have studied the genetic component of the age of onset of type 1 diabetes (T1D). We examined a group of patients with T1D ($n = 330$), which was divided into subgroups with different ages of manifestation of T1D (up to 30 years, $n = 269$, from 31 years old, $n=61$). A total of 289 healthy population individuals were enrolled in this study. We studied 58 SNPs of 47 genes whose products are involved in various metabolic pathways as well as fibrogenesis, endothelial dysfunction, the immune response and inflammation. We performed genotyping by mass spectrometry using a Sequenom MassARRAY (USA). As a result, we identified an association with the manifestation age of T1D up to 30 years for rs1007856 of the gene *ITGB5* (genotype TT, $p=0,02$), rs3765124 of the gene *ADAMDEC1* (genotype AA, $p=0,01$). Differences received when comparing subgroups of T1D with different ages of manifestation: for rs1107946 of the gene *COL1A1* (genotype AA, $p=0,03$) and rs514921 of the gene *MMP1* (genotype AA, $p=0,03$). Genes

whose SNPs have been associated with an age of manifestation of T1D are involved in the metabolism of extracellular matrix and collagen. Identified genetic variants can be considered as markers of the age of onset of T1D.

Keywords: type 1 diabetes, age of manifestation, genes *ITGB5*, *ADAMDEC1*, *MMP1*, *COL1A1*.

For citation: Tarasenko N.V., Goncharova I.A., Markov A.V., Kondrat'eva E.I., Spirina L.V., Saprina T.V., Trubchenko K.V., Milovanova T.A., Pilipenko V.E., Nazarenko M.S. Genes of different molecular classes and their relationship with type 1 diabetes an age of manifestation. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 89-91. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.89-91

Corresponding author: Tarasenko Nataliya Viktorovna, e-mail: nataly.tarasenko@medgenetics.ru

Funding. The work was carried out as part of the State task of the Ministry of Science and Higher Education № 075-00603-19-00

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Сахарный диабет 1-го типа – аутоиммунное заболевание, манифестирующее преимущественно в молодом возрасте (дети и подростки). Однако дебют СД1 может наблюдаться в любом возрасте. Среди населения Великобритании в 42% случаев СД1 выявлен в возрасте от 31 до 60 лет [1]. Несмотря на то, что генетическая структура подверженности СД1 интенсивно изучается и к настоящему времени определены ключевые маркёры (гены *HLA*-системы, *INS*, *PTPN22*, *CTLA4* и другие), доля их вклада в развитие и особенности течения СД1 составляет менее 50%. Таким образом, актуален поиск генов, определяющих фенотипические особенности проявления СД1, в том числе возраст манифестации.

Цель – изучить генетическую составляющую возраста манифестации СД1 с привлечением генов, которые кодируют белковые продукты, участвующие в процессах фиброгенеза, эндотелиальной дисфункции, иммунного ответа и воспаления.

Материал и методы

Дизайн исследования случай-контроль. Группа больных СД1 составила 330 человек (46% мужчин и 54% женщин, средний возраст 46,8 лет, средний возраст начала СД1 18,6 лет). Группа больных СД1 разделялась на подгруппы с разным возрастом манифестации СД1: до 30 лет (подгруппа 1, n=269), с 31 года (подгруппа 2, n=61). В качестве контроля была сформирована популяционная выборка (289 человек), состоящая из 54% мужчин и 46% женщин (средний возраст 56,7 лет). По этнической принадлежности обследованные являлись русскими и проживали в Томской области. Изучено 58 SNPs 47 генов, продукты которых вовлечены в процессы фиброгенеза, эндотелиальную дисфункцию, иммунный ответ и воспаление [2]. Мультиплексное генотипирование 58 SNPs проведено методом масс-спектрометрии на приборе «Sequenom MassARRAY» (США). Различия между частотами

генотипов между группами оценивались с помощью критерия χ^2 . При сравнительном анализе данных, проверка статистических гипотез проводилась на 5%-ном уровне значимости.

Результаты и обсуждение

При сравнении подгруппы 1 с контролем были получены ассоциации генотипа ТТ rs1007856 гена *ITGB5* (p=0,02) и генотипа АА rs3765124 гена *ADAMDEC1* (p=0,01). SNPs rs1007856 и rs3765124 по данным базы GTEхPortal являются eQTL локусами и влияют на экспрессию генов *ITGB5* и *ADAMDEC1*, соответственно. Генотип АА rs3765124 гена *ADAMDEC1* ассоциирован с пониженной экспрессией гена в поджелудочной железе. При сравнении подгруппы 2 с контролем получена ассоциация генотипа АА rs1107946 гена *COL1A1* (p=0,01).

При сравнении подгрупп 1 и 2 получены различия для двух маркеров. Подтверждена ассоциация для rs1107946 гена *COL1A1*. Частота генотипа АА была ниже в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 2 (5,5% и 17,4%, p=0,03). Согласно базе данных HaploReg v4, rs1107946 гена *COL1A1* расположен в сайте связывания транскрипционных факторов, в том числе KIF7, и изменяет их сродство к промоторам. Ген *KLF7* экспрессируется в различных тканях человека и ингибирует экспрессию и секрецию инсулина в клетках поджелудочной железы [3], что, возможно, влияет на возраст манифестации СД1. Выявлена ассоциация rs514921 гена *MMP1*, частота генотипа АА была выше в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 2 (60,0% и 43,9%, p=0,03). По данным базы GTEх Portal, rs514921 является eQTL локусом и влияет на экспрессию гена *MMP1*. Генотип АА ассоциирован с пониженной экспрессией гена *MMP1* в разных тканях. Показана роль MMP1 в контроле скорости, с которой Т-лимфоциты проникают в островковые клетки поджелудочной железы и влияют на манифестацию и тяжесть заболевания [4].

Выводы

Гены *ITGB5*, *ADAMDEC1*, *MMP1*, *COL1A1*, SNPs которых показали ассоциацию с возрастом манифестации СД1 вовлечены в метаболизм экстрацеллюлярного матрикса и коллагена. Варианты rs1007856, rs3765124, rs514921, rs1107946 могут рассматриваться в качестве маркеров возраста дебюта СД1.

Литература

1. Thomas N.J., Jones S.E., Weedon M.N. et al. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; (2): 122–129.
2. Гончарова И.А., Кучер А.Н., Тарасенко Н.В. и др. Разработка панели генетических маркёров фиброгенеза и оценка её информативности для русского населения г.Томска. *Медицинская генетика* 2015; (8): 7–12.
3. Kawamura Y., Tanaka Y., Kawamori R., Maeda S. Overexpression of Kruppel-like factor 7 regulates adipocytokine gene expressions in

human adipocytes and inhibits glucose-induced insulin secretion in pancreatic beta-cell line. *Mol Endocrinol* 2006; (4): 844–856.

4. Savinov A.Y., Strongin A.Y. Matrix metalloproteinases, T cell homing and beta-cell mass in type 1 diabetes. *Vitam Horm* 2009; (80):541–562.

References

1. Thomas N.J., Jones S.E., Weedon M.N. et al. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; (2): 122–129.
2. Goncharova I.A., Kucher A.N., Tarasenko N.V. et al. Razrabotka paneli geneticheskix markyovorov fibrogeneza i ocenka eyo informativnosti dlya russkogo naseleniya g.Tomska. [Development of the genetic markers of fibrogenesis panel and evaluating its informativity for Russian population (Tomsk)]. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2015; (8): 7–12. (In Russ.)
3. Kawamura Y., Tanaka Y., Kawamori R., Maeda S. Overexpression of Kruppel-like factor 7 regulates adipocytokine gene expressions in human adipocytes and inhibits glucose-induced insulin secretion in pancreatic beta-cell line. *Mol Endocrinol* 2006; (4): 844–856.
4. Savinov A.Y., Strongin A.Y. Matrix metalloproteinases, T cell homing and beta-cell mass in type 1 diabetes. *Vitam Horm* 2009; (80):541–562.