

◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.379-008.64-06:617.731-007.23]-008.6

И. И. Дедов, Ж. Е. Белая, Т. В. Никонова, О. М. Смирнова

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: СИНДРОМ ВОЛЬФРАМА

Отделение дебюта сахарного диабета (зав. — проф. О. М. Смирнова) ГУ Эндокринологический научный центр РАМН

Синдром Вольфрама — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сочетающее неаутоиммунный инсулинзависимый сахарный диабет и атрофию зрительного нерва [17].

Впервые этот редкий генетический синдром был открыт в 1938 г. американскими врачами D. Wolfram и H. Wagener, которые описали развитие сахарного диабета и атрофии зрительного нерва у 4 из 8 sibсов [72]. В дальнейшем наряду с сахарным диабетом и атрофией зрительного нерва, которые обычно развиваются в 1-ю декаду жизни, были описаны другие проявления этого синдрома: во 2-е десятилетие жизни у больных часто выявлялись нейросенсорная тугоухость [15] и несахарный диабет [26]. Понятие "DIDMOAD-синдром" (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness) включает в себя наиболее часто встречающиеся проявления этого генетического заболевания: несахарный диабет, сахарный диабет, атрофию зрительного нерва и нейросенсорную тугоухость [5, 10, 28]. В 3-й и 4-й декадах жизни пациентов нередко выявляются другие проявления синдрома Вольфрама: атония мочевыводящих путей [21, 39], неврологические [21, 57, 60] и психиатрические изменения [64–66]. Обязательным и достаточным критерием для постановки диагноза является сочетание двух клинических симптомов: неаутоиммунного инсулинзависимого сахарного диабета и атрофии зрительного нерва, развившихся в возрасте до 30 лет [4, 9, 10, 17].

В этиологической классификации сахарного диабета синдром Вольфрама включен в группу других генетических синдромов, иногда сочетающихся с сахарным диабетом [1–3, 6].

Причиной развития синдрома Вольфрама является аутосомно-рецессивная мутация [22, 53, 56] в гене синдрома Вольфрама 1 (WFS1), который локализуется на коротком плече хромосомы 4 в положении 16 и состоит из 8 экзонов [63, 70].

Распространенность синдрома Вольфрама составляет 1 на 770 000 населения в Великобритании [8] и 1 на 100 000 населения в США [41]. Возможно, частота развития синдрома Вольфрама выше в странах, где широко распространены родственные браки (в частности, в Северной Африке и восточных странах) [60], однако популяционных исследований в этих странах не проводилось и убедительных статистических данных нет.

В 1996 г. в Великобритании была проанализирована динамика клинической картины у 45 пациентов с синдромом Вольфрама. По данным этого популяционного исследования [8], медиана возраста дебюта неаутоиммунного инсулинзависимого сахарного диабета составляла 6 лет, атрофии зрительного нерва — 11 лет. Во 2-й декаде жизни несахарный диабет развился у 33 (73%) пациентов, нейросенсорная тугоухость — у 28 (62%). В 3-й декаде жизни у 26 (58%) пациентов выявлена атония мочевыводящих путей, в 4-й декаде жизни у 28 (62%) — неврологические нарушения (церебральная атаксия, миоклонус). Другие изменения, включающие в себя нарушения гастроинтестинальной моторики, развились у 11 (24%) больных, первичная атрофия гонад — у 7 из 10 обследованных мужчин [8].

В США было обследовано 68 пациентов с сахарным диабетом и атрофией зрительного нерва [41]. В результате сравнения клинической картины сахарного диабета у больных с синдромом Вольфрама и пациентов с сахарным диабетом 1-го типа выявлен ряд особенностей. У больных с синдромом Вольфрама частота развития кетоацидоза ниже, прогрессирование диабетической ретинопатии в несколько раз медленнее (при обследовании 45 пациентов лишь у 3 из них с продолжительностью диабета 24 года были найдены признаки диабетической ретинопатии [8]). Кроме того, гистологически у этих пациентов не было подтверждено ни одного случая развития диабетической нефропатии [41]. Однако смертность у пациентов с синдромом

Вольфрама значительно выше, чем у больных сахарным диабетом 1-го типа; 60% больных с синдромом Вольфрама умирают в возрасте 30–35 лет [8, 41], средняя продолжительность жизни составляет 25–45 лет [8]. Смерть наиболее часто наступает в результате центральной респираторной недостаточности с атрофией ствола головного мозга [8, 41]. Кроме того, распространенными причинами смерти являются инфекционные септические осложнения [24] и осложнения со стороны мочевыделительной системы [40].

При аутопсии у этих больных часто отсутствуют β -клетки поджелудочной железы [3] или их количество значительно снижено [41]. На сегодняшний день остается неизученным вопрос о причине отсутствия микрососудистых осложнений у больных с синдромом Вольфрама, несмотря на длительность заболевания сахарным диабетом нередко более 30 лет.

Таким образом, больные с синдромом Вольфрама имеют несколько иные клиническую картину и характер осложнений по сравнению с пациентами, страдающими сахарным диабетом 1-го типа. Следовательно, своевременная постановка диагноза имеет значение для определения тактики ведения и прогноза заболевания. Важным дифференциально-диагностическим критерием является наличие у пациентов атрофии зрительного нерва. По рекомендации Американской диабетической ассоциации офтальмоскопическое исследование пациентам с сахарным диабетом 1-го типа необходимо проводить через 5 лет после манифестации заболевания [13]. Однако при проведении офтальмоскопического исследования в более ранние сроки у 589 больных сахарным диабетом 1-го типа у 27 из них был диагностирован синдром Вольфрама [13]. В 100% случаев родители больных с синдромом Вольфрама состояли в кровном родстве по сравнению с 19% у больных сахарным диабетом 1-го типа. У 55% больных с синдромом Вольфрама был положительный наследственный анамнез по сахарному диабету 1-го типа, тогда как среди больных сахарным диабетом без атрофии зрительного нерва менее 10% имели родственников с сахарным диабетом 1-го типа. Аутоантигены к глутаматдекарбоксилазе не обнаружены в 100% случаев при синдроме Вольфрама и только в 33% случаев при сахарном диабете без атрофии зрительного нерва [13].

Средний возраст развития атрофии зрительного нерва составляет 11 лет [8], прогрессирующее снижение остроты зрения развивается в среднем в течение 8 лет [9]. Со стороны органа зрения также наблюдалось развитие катаракты, снижение цветового восприятия [19].

Нейросенсорная тугоухость как одно из проявлений синдрома Вольфрама обычно развивается во 2-й декаде жизни [8] (иногда определяют промежуток 5–15 лет [15]) и может характеризоваться потерей слуха на высокочастотный тон [15], также возможно выпадение и других диапазонов частоты, что, вероятно, зависит от характера мутации. В частности, делеция нуклеотидов в гене синдрома Вольфрама (WFS1) в положении 508–513 приводит к потере слуха на низко- и высокочастотные звуки, но не звуки средней частоты [73]. Однако ряд наследственных заболеваний, характеризующихся семейной нейросенсорной тугоухостью, вызван гетерозиготной мутацией в хромосоме 4, в регионе, включающем в себя ген WFS1 [15, 44]. Обычно эти пациенты не имеют развернутой клинической картины синдрома Вольфрама. В частности, установлено, что гетерозиготная мутация в гене WFS1 является причиной нейросенсорной потери слуха на звуки низкой частоты (ниже 2000 Гц). Такие пациенты не имеют трудностей с пониманием речи, и нередко данное нарушение выявляется лишь при аудиометрии [15]. Гетерозиготная мутация в гене WFS1 замены гуанина на аденин в положении 2146 приводит к замене аминокислоты аланин на тирозин

в положении 716. Фенотипически это проявляется более тяжелым нарушением слуха, чем наблюдаемое при синдроме Вольфрама. В первые 2 декады жизни у пациентов выпадают звуки средней и высокой частот, затем звуки низкой частоты, и в возрасте 40 лет, как правило, наступает полная глухота [73].

Несахарный диабет у пациентов с синдромом Вольфрама также обычно манифестирует во 2-й декаде жизни. При аутопсии пациентов с клинической картиной синдрома Вольфрама была исключена мутация в хромосоме 20 (причина развития аутосомно-доминантного нейрогипофизарного несахарного диабета) [36] и получены данные о том, что несахарный диабет развивается вследствие не только атрофии нейронов в супраоптическом ядре, но и дефекта в процессинге предшественника вазопрессина [24]. При иммунореактивном анализе материала аутопсии пациентов с синдромом Вольфрама не было найдено вазопрессина и признаков его процессинга в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, однако обнаружено значительное количество предшественника вазопрессина. Также отсутствовали прогормонконвертазы вазопрессина (PC2), которая относится к семейству эндопротеаз, и нейроэндокринный полипептид (7B2), который предотвращает преждевременную активацию предшественника прогормонконвертазы вазопрессина (PC2) [24]. Таким образом, можно наблюдать нарушение обработки сразу нескольких пептидов, участвующих в синтезе вазопрессина, при этом не было найдено мутаций ни в одном гене кодирующем данные белки.

В 3-й декаде жизни у пациентов развиваются осложнения со стороны мочевыводящего тракта и неврологические нарушения. Дилатация мочевыводящих путей далеко не всегда сочетается с несахарным диабетом и может существовать как независимое проявление заболевания [21, 33, 39, 55]. Высказываются предположения о том, что данный симптом имеет центральное происхождение и развивается вследствие атрофии структур головного мозга [55]. Кроме того, был описан случай развития острой почечной недостаточности у 30-летнего пациента с инсулинзависимым сахарным диабетом, атрофией зрительного нерва и снижением слуха. У больного при удовлетворительной компенсации углеводного обмена на фоне относительно стабильного состояния развилась анурия, было зарегистрировано повышение уровня креатинина до 334,4 мкмоль/л. При урографическом исследовании выявлена дилатация мочевыводящих путей. Через 1 нед после госпитализации в урологическое отделение уровень креатинина составил 132,5 мкмоль/л. Через 2 года содержание креатинина составляло 105 мкмоль/л, однако пациент был прикован к постели в связи с неврологическими осложнениями [55].

У обследованных также выявлено большое количество неврологических проявлений синдрома: периферическая нейропатия [21], атаксия, нистагм [57], аносмия, эпилепсия, возможно, развитие паркинсонизма, нарушение интеллекта [61]. Неврологические осложнения синдрома Вольфрама, в частности атрофия головного мозга и респираторная недостаточность, наиболее часто являются причиной смерти пациентов [8, 40]. При магнитно-резонансном томографическом исследовании были обнаружены распространенные изменения головного мозга, некоторые из них коррелировали с неврологическими чертами синдрома [57]. На магнитно-резонансных томограммах обычно отсутствует физиологический сигнал задней доли гипофиза, значительно уменьшены в размерах зрительный нерв, хиазмы и тракты, визуализируется атрофия области гипоталамуса, ствола мозга, мозжечка и коры головного мозга [25].

Нередко пациенты с синдромом Вольфрама страдают психическими нарушениями, такими как депрессия, агрессивное поведение, психозы, тревожность, панические атаки, галлюцинации, снижение памяти и интеллекта, суицидальные попытки [65]. Очевидно, что мутации в гене WFS1 могут приводить к психическим нарушениям. Пациенты с гетерозиготной мутацией обычно не страдают всеми проявлениями DIDMOAD-синдрома, однако нередко имеют точно такую же психическую патологию, как и больные с гомозиготной мутацией [15]. Пациенты с гетерозиготной мутацией в гене WFS1, которые составляют приблизительно 1% в популяции [64, 66], в 26 раз чаще госпитализируются в психиатрические клиники и совершают попытки суицида, чем люди, не несущие мутаций в этом гене [56, 66]. Было выявлено, что 25% больных, госпитализирующихся с тяжелой депрессией, имеют гетерозиготную мутацию в гене WFS1 [64].

Среди редких клинических проявлений синдрома Вольфрама были описаны случаи нарушения моторики желудочно-кишечного тракта [9], а также развития гастроинтестинальных язв и рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений [21].

Язвенное поражение желудочно-кишечного тракта было зарегистрировано и имело сходные клинические проявления у 6 пациентов с синдромом Вольфрама из одной семьи и 4 больных из другой [21]. В первой семье язвы в желудочно-кишечном тракте развились у 1 девочки в возрасте 14 лет, у 1 мальчика в 17 лет, у 1 мальчика в 18 лет и у 3 детей в 20 лет. В другой семье 3 ребенка получили это осложнение в возрасте 13 лет и 1 — в возрасте 26 лет [21].

У 2 пациентов с развернутой клинической картиной DIDMOAD-синдрома был описан случай развития мегалобластной, сидеробластной анемии, нейтропении и пограничной тромбоцитопении. Концентрация тиамина в крови у одного пациента была сниженной, у другого — нормальной. Однако у обоих детей была снижена активность тиаминафосфатазы и тиаминапирофосфоксидазы в эритроцитах по сравнению с таковой у здоровых детей. Через 1 мес после лечения тиамином гематологические показатели восстановились до нормальных значений и улучшилась чувствительность к инсулину. Отмена тиамина приводила к повторному развитию гематологических нарушений и ухудшению чувствительности к инсулину [16].

Кроме того, характерным для данного синдрома является развитие первичного гипогонадизма [8, 31, 54]. Однако имеются также данные о благополучной беременности и родах у пациентов с DIDMOAD-синдромом [54, 59].

Причиной развития синдрома Вольфрама, как упоминалось выше, является аутосомно-рецессивная мутация [22, 53, 56] в гене, локализованном на коротком плече хромосомы 4 в положении 16 (ген WFS1) [63, 70]. Для развития клинической картины (минимальные диагностические критерии — инсулинзависимый сахарный диабет и атрофия зрительного нерва) мутация в гене WFS1 должна быть гомозиготной [19, 31, 70] или необходимо присутствие 2 гетерозиготных мутаций и более [19, 31]. Последовательность нуклеотидов в гене WFS1 описана, определены мутации этого гена могут иметь диагностическое и прогностическое значение для пациентов, у которых выявлены сахарный диабет и слепота [70]. Наиболее часто встречаются мутации в 8-м экзоне [31, 68], однако описаны мутации, нередко с более тяжелой клинической картиной, и в других экзонах. При исследовании системы HLA генов, характерных для развития сахарного диабета 1-го типа, у пациентов с синдромом Вольфрама не найдено [47].

Продукт экспрессии гена WFS1 полипептид вольфрамин состоит из 890 аминокислот и имеет молекулярную массу 100 кД [63]. Вольфрамин — это трансмембранный белок, включающий в себя 3 структурных домена: гидрофильный аминоконцевой конец, гидрофильный карбоксиконцевой конец и гидрофобную часть, состоящую из 9 трансмембранных сегментов [35]. В процессе созревания вольфрамин подвергается N-гликозилированию и включается в высокомолекулярные комплексы (400 кД) в мембране [35].

Наиболее интенсивно синтез вольфрамина происходит в тканях головного мозга и поджелудочной железы. При проведении иммуногистохимического анализа тканей различных структур мозга крысы с оценкой содержания вольфрамина и мРНК, кодирующей этот белок, наиболее высокое содержание выявлено в гиппокампе, миндалевидном теле, зрительном бугре и структурах аллокортекса, т. е. в компонентах лимбической системы [65], а также в нейронах вентральных холинергических ядер и нижних холмиков среднего мозга [15]. Соответственно нарушение функции вольфрамина может приводить к патологическим изменениям в эмоциональной сфере, поведении и висцеральном контроле, а также нарушениям в обработке информации от сетчатки и улитки.

В связи с некоторым сходством клинической картины синдрома Вольфрама и митохондриального диабета (сахарный диабет, глухота, неврологические проявления, почечная недостаточность [5]), обусловленного точечной мутацией в ДНК митохондрий, долгое время считалось, что в основе синдрома Вольфрама также лежит мутация в митохондриальной ДНК [12, 34, 50, 58]. Вольфрамин в этом случае должен относиться к собственным белкам митохондрий с нарушением функции митохондрий должны быть связаны фенотипические проявления заболевания. Однако исследования, проведенные в последнее время, не выявили изменений ДНК митохондрий у больных с клинически очевидным синдромом Вольфрама (критериями включения в исследование было наличие сахарного диабета и атрофии зрительного нерва, развившихся в возрасте до 30 лет) [11, 38].

В последние годы было проведено несколько исследований, доказывающих, что вольфрамин является собственным гликопротеином эндоплазматического ретикула [51, 67, 68]. В ча-

стности, для уточнения внутриклеточной локализации вольфрамина использовали флуоресцентные антитела к С-концевому фрагменту пептида, а также флуоресцентные антитела, специфичные к определенным органеллам (эндоплазматическому ретикулуму, комплексу Гольджи и митохондриям). Все флуоресцентные метки, специфичные для каждой органеллы, давали красное свечение, флуоресцентная метка к вольфрамину имела зеленую окраску. При наложении зеленой и красной флуоресцентных меток образуется желтое свечение. Данный эксперимент представлен на рисунке (см. вклейку). На фрагментах *a*, *g*, *ж* показаны клетки с зеленой флуоресцентной меткой к вольфрамину. На фрагменте *б* использовали красную флуоресцентную метку, которая окрашивает только эндоплазматический ретикулум, на фрагменте *д* красное свечение исходит только от комплекса Гольджи, а на фрагменте *з* специфичной меткой окрашены митохондрии. На фрагментах *a*, *g*, *и* представлены результаты наложения флуоресцентных меток. Изменение цвета на желтый произошло только на фрагменте *п*, что свидетельствует о локализации вольфрамина в эндоплазматическом ретикулуме. На фрагменте *e* получили оранжевое свечение, на основании чего можно предположить присутствие небольшой концентрации вольфрамина в комплексе Гольджи. На фрагменте *и* цвет остался красным, следовательно, вольфрамин не присутствует в митохондриях, и эти органеллы не играют роли в патогенезе синдрома Вольфрама [67]. Функция вольфрамина в эндоплазматическом ретикулуме изучена не до конца. На сегодняшний день считается, что этот пептид участвует в трансмембранном транспорте, процессинге протеинов, синтезированных в эндоплазматическом ретикулуме [67], разрушении недостаточно упакованных протеинов [30]. Кроме того, было показано, что вольфрамин играет роль в регуляции гомеостаза кальция в эндоплазматическом ретикулуме [51, 67]. Опыты, проведенные на культуре ооцитов, показали, что вольфрамин способен индуцировать большой катионселективный ионный канал, который был заблокирован кальцием или магнием. Экспрессия вольфрамина увеличивала уровень кальция в цитоплазме ооцита. Высказано предположение о том, что вольфрамин может непосредственно являться новым кальциевым каналом в эндоплазматическом ретикулуме или регулировать активность кальциевого канала. Возможно, что опосредованная вольфрамина регуляция внутриклеточного уровня кальция играет важную протективную роль в секреторных клетках, которые зависят от кальциевого сигнала. Нарушение этой функции может приводить к увеличению риска гибели клеток и, следовательно, к развитию клинической картины синдрома Вольфрама [51].

С другой стороны, клиническая картина синдрома Вольфрама может быть результатом перенапряжения эндоплазматического ретикулума вследствие нарушения процессинга и разрушения недостаточно упакованных протеинов [30]. Синтез в клетке наиболее активно происходит в эндоплазматическом ретикулуме, а также эта органелла обеспечивает специальную среду для посттрансляционных изменений и упаковки протеинов, секретруемых трансмембранно, и протеинов различных компартментов внутри клетки. Упакованные должным образом протеины могут быть секретированы из клетки или использоваться на нужды самой клетки, тогда как неупакованные или недостаточно упакованные протеины должны быть разрушены ассоциированным с эндоплазматическим ретикулумом белково-разрушительным механизмом [20]. Нагрузка на эндоплазматический ретикулум регулируется как возможностями органеллы, так и потребностями в синтезированном протеине и зависит от типа клетки, физиологического состояния и клеточной адаптации к этим изменениям. При чрезмерной нагрузке на эндоплазматический ретикулум, превышающей возможности клетки, развивается состояние стресса эндоплазматического ретикулума [30]. Стресс эндоплазматического ретикулума — это нарушение равновесия между нагрузкой эндоплазматического ретикулума синтезом белков и способностью органеллы к обработке этих протеинов (процессингу, упаковке, секреции из клетки и разрушению) [30]. Стресс эндоплазматического ретикулума запускается увеличением синтеза протеинов, кроме того, это происходит при некоторых патофизиологических состояниях. Гипоксия и гипогликемия, воздействующие как естественные и экспериментальные токсины, повреждают эндоплазматический ретикулум, что приводит к нарушению способности упаковки протеинов и в результате развивается стресс эндоплазматического ретикулума [42, 43]. В клетках млекопитающих ответ на стресс эндоплазматического ретикулума имеет 3 функциональных составляющих. Первая функциональная составляющая — это раннее, транзитное уменьшение синтеза протеинов [30], что предотвращает перегрузку органеллы. Реализация этого за-

щитного механизма осуществляется через фосфорилицию инициации эукариот 2 [30]. Фактор инициации эукариот 2 обычно переносит иницированную метионилтрансфертиную рибонуклеиновую кислоту (тРНК) к 40S-субединице рибосомы. По мере накопления протейна в эндоплазматическом ретикулуме олигомеризуется и активируется путем трансавтофосфорилиции панкреатическая киназа эндоплазматического ретикулума, которая фосфорилирует фактор инициации эукариот 2 [14, 45]. После фосфорилиции фактор инициации эукариот 2 становится неактивным, и это является главным механизмом уменьшения инициации трансляции и синтеза протеинов в клетке эукариот [30]. Панкреатическая киназа эндоплазматического ретикулума на высоком уровне экспрессируется главным образом в клетках, специализирующихся на секреции, в частности таких как β -клетки островков [62], и наличие этой киназы важно для нормального функционирования и выживания этих клеток.

Вторая функциональная составляющая — это активация генов, кодирующих собственные протеины эндоплазматического ретикулума, которые обеспечивают упаковку, экспорт и деградацию [30]. Этот механизм увеличивает возможности органеллы по обработке протейнов, однако, поскольку он требует синтеза новых протеинов и липидов, ему свойственна задержка. У млекопитающих сразу несколько эффекторов, активированных стрессом эндоплазматического ретикулума, вызывают активацию специфических генов [32, 69, 71]. Разделение матричной рибонуклеиновой кислоты и последующий сплайсинг приводят к образованию нетрадиционного фактора транскрипции и активации промоторов генов.

Третья функциональная составляющая — это запуск программы клеточной гибели [30]. На этом этапе происходит удаление клеток, а следовательно, повреждение, причиняемое стрессом эндоплазматического ретикулума, становится необратимым. Эта составляющая имеет самую длинную задержку и регулируется специальными эффекторами с удивительной специфичностью для стресса эндоплазматического ретикулума. Возможно, в многоклеточном организме есть польза от элиминации клеток, которые имеют высокий уровень напряжения эндоплазматического ретикулума. В настоящее время непонятно, какую роль это может играть. Вероятно, гибель нескольких клеток в состоянии стресса может быть частью цикла регенерации, который позволяет вернуть функцию органа. Считается, что в реализации программы клеточной гибели у млекопитающих принимает участие сразу несколько эффекторов. Caspase-12 локализован на мембранах эндоплазматического ретикулума и проходит активацию в клетках, которые испытывают стресс эндоплазматического ретикулума [30]. У мышей с выбитым геном Caspase-12 $-/-$, подвергнутых действию токсинов, вызывающих стресс эндоплазматического ретикулума, отмечалась меньшая гибель клеток [49]. Caspase-12 принадлежит к семейству Caspase-1, которые активируют каспазы, приводящие к гибели клеток. Таким образом, представляется, что клетки развили специфическую каспазу для соединения стресса эндоплазматического ретикулума с общими путями гибели клеток. Другим медиатором программы клеточной гибели при стрессе эндоплазматического ретикулума является фактор транскрипции CHOP (C/EBP-гомологичный протейн, также называемый GADD153). Клетки с выбитым геном CHOP (CHOP $-/-$) более устойчивы к гибели, индуцированной стрессом эндоплазматического ретикулума [46, 74], тогда как повышенная экспрессия фактора транскрипции CHOP увеличивает гибель клеток [23]. Недавно было сделано предположение о том, что стрессактивированный тирозинкиназа c-Abl перераспределяется с эндоплазматического ретикулума на митохондрии в клетках со стрессом эндоплазматического ретикулума и что апоптоз клеток, индуцированный стрессом, ослаблен в клетках с c-Abl-дефицитом [37].

Доказательства причастности стресса эндоплазматического ретикулума к патологическим состояниям наиболее значительно представлены в относительно маленькой структуре генетических поломок. Мутации в коде протеинов, наиболее высоко-синтезируемых эндоплазматическим ретикулумом, приводят к нарушению процессинга белков, что вызывает напряжение эндоплазматического ретикулума. Ярким примером развития стресса эндоплазматического ретикулума является синдром Вольфогта—Рэллисона, который клинически проявляется сахарным диабетом с младенческого возраста, гипоплазией поджелудочной железы и остеодистрофиями. Данный синдром вызван гомозиготной мутацией в гене EIF2AK3, который кодирует панкреатическую киназу эндоплазматического ретикулума [18], играющую ключевую роль в компенсаторном ответе на стресс эндоплазматического ретикулума. У мышей с выбитым геном панкреатической киназы эндоплазматического ретикулума

(PERK -/-) также развивался сходный клинический синдром [29]. Мыши родились с близкими к нормальным островками Лангерганса, но в течение первых недель произошла прогрессивная деградация β -клеток. Когда клетки от мышей PERK -/- до развития диабета выращивали в культуре, β -клетки производили гормональный проинсулин и секретируют нормальный гормон. Когда β -клетки были перенесены из культуры с низким содержанием глюкозы в среду с высоким содержанием глюкозы, они производили инсулина больше, чем неизмененные клетки [29].

Мутация в гене WFS1 приводит к изменению структуры и, следовательно, нарушению упаковки и функции вольфрамина, который является собственным белком эндоплазматического ретикулума и участвует в трансмембранном транспорте, процессинге протеинов [67] и деградации измененных протеинов [30]. Очевидно, что нарушение его функций должно приводить к накоплению большого количества необработанных протеинов, не пригодных для использования на нужды клетки и организма, что запускает механизмы ответа на стресс эндоплазматического ретикулума. Данные, подтверждающие участие стресса эндоплазматического ретикулума в патогенезе DIDMOAD-синдрома, представлены в недавнем исследовании материалов аутопсии гипоталамуса пациентов с синдромом Вольфрама [24]. В супраоптическом ядре гипоталамуса не было найдено сразу несколько белков, присутствующих в норме, однако обнаружены их предшественники, и не было мутаций в генах, кодирующих эти белки [24], что свидетельствует о нарушении процессинга и деградации протеинов. Очевидно, что по сходному механизму происходит гибель клеток поджелудочной железы и миелинизирующих нейронов [27]. Можно предположить, что стресс эндоплазматического ретикулума быстрее приводит к гибели наиболее интенсивно секретирующих клеток, в частности β -клеток поджелудочной железы, возможно, поэтому сахарный диабет часто становится первым проявлением синдрома.

Гетерогенность клинической картины синдрома Вольфрама, наиболее вероятно, определяется тяжестью повреждения функции вольфрамина и, следовательно, характером мутации в гене WFS1. В Великобритании был проведен анализ участка ДНК, кодирующего ген WFS1, у 30 больных с синдромом Вольфрама из 19 английских семей. Были найдены 24 мутации: 8 мутаций замены, 8 бессмысленных мутаций, 3 делеции из структуры гена, 1 вставка в структуру, 4 мутации сдвига рамки генетического кода. Наиболее часто мутации регистрировались в 8-м экзоне. Большинство пациентов были гетерозиготны по двум мутациям и не было найдено каких-либо общих характерных мутаций [31].

Данные были проанализированы на взаимоотношение генотипа и фенотипа, что показало очень близкую клиническую картину у больных, несущих одинаковую мутацию. В частности, 3 пациента из Африки, которые имели большую близкородственную родословную, содержали гомозиготную мутацию замены в 4-м экзоне (замену цитозина на тимин в положении 406). Это прогнозирует значительное укорочение структуры вольфрамина, удаление трансмембранного и карбокситерминального доменов. Все больные с этой мутацией страдали тяжелыми психиатрическими осложнениями. Эти осложнения развивались между 30 и 40 годами и включали в себя значительное снижение памяти, эмоциональную лабильность, галлюцинации и эндогенную депрессию. Старшая сестра из этой семьи умерла в возрасте 39 лет. В возрасте между 20 и 30 годами в госпитале ей был поставлен диагноз пресенильной деменции, эндогенной депрессии, они страдали от частых галлюцинаций. Братья имели почти все описанные проявления синдрома Вольфрама: сахарный диабет, атрофию зрительного нерва, глухоту, осложнения со стороны мочевыделительной системы, неврологические проявления; ведущими клиническими были психиатрические изменения [31].

В семье с гомозиготной делецией в 8-м экзоне (удаление 4 нуклеотидов в положении 2648—2651) старшая сестра умерла в возрасте 28 лет от атрофии ствола мозга и центральной респираторной недостаточности. У ее младшего брата центральная респираторная недостаточность развилась в возрасте 16 лет, на момент исследования он нуждался в постоянной трахеостоме. С помощью магнитно-резонансной томографии выявлена тяжелая атрофия головного мозга. У 5 других пациентов, гетерозиготных по данной делеции, случаев центральной респираторной недостаточности не зарегистрировано [31].

Пациент с гомозиготной бессмысленной мутацией в 8-м экзоне (замена цитидина на тимин в положении 2654) имел мягкий фенотип, у него не развился сахарный диабет, осложнения со стороны мочевыделительной системы или неврологиче-

ские нарушения. Его глухота была легкой, и он не нуждался в слуховом аппарате [31].

Среди обследованных, в одной семье был зафиксирован случай первичного гипогонадизма у 2 братьев, несущих 2 гетерозиготные мутации в 8-м экзоне: мутацию сдвига рамки генетического кода (удаление нуклеотидов 1611—1624) и мутацию замены (гуанина на аденин в положении 1433). Интересно, что возраст развития клинических проявлений у больных с одинаковой мутацией несредко различался. В частности, в этой семье у первого брата сахарный диабет развился в возрасте 7 лет, атрофия зрительного нерва — в 10 лет, сахарный диабет — в 12 лет, глухота — в 30 лет, нарушения со стороны мочевыделительной системы — в 34 года, неврологические осложнения — в 36 лет. У второго брата сахарный диабет развился в возрасте 12 лет, атрофия зрительного нерва — в 15 лет, сахарный диабет — в 12 лет, глухота — в 15 лет, нарушения со стороны мочевыделительной системы — в 33 года, неврологические осложнения — в 36 лет. У обоих пациентов выявлен первичный гипогонадизм: у них низкий уровень тестостерона и они никогда не брились [31].

В другом исследовании у девушки в возрасте 28 лет была зарегистрирована гомозиготная мутация вставки цитозина в положении 1038. У этой пациентки в возрасте 7 лет развился сахарный диабет, в 11 лет — атрофия зрительного нерва, в этом возрасте — нейросенсорная тугоухость на звуки высокой частоты (более 4000 Гц), в 20 лет — сахарный диабет, в 28 лет — дилатация мочевыводящих путей, мочеузырный рефлюкс и опсоменорея, которая, вероятно, имела центральное происхождение [19]. У пациентки оба родителя здоровы, есть 3 здоровых сибса и 1 больной брат, у которого в возрасте 20 лет имелись сахарный диабет и атрофия зрительного нерва. Одна из бабушек пациентки страдала сахарным диабетом 2-го типа [19].

Различные мутации сравнивали у семей с ранним развитием симптомов (до 5 лет) и также у тех, у кого симптомы развились после 6 лет. Не найдено очевидных различий в пропорциональном соотношении мутаций между двумя группами [31].

Одиночная гетерозиготная мутация в гене WFS1 не приводит к развитию клинической картины синдрома Вольфрама. Наиболее часто такая мутация увеличивает риск развития нейросенсорной тугоухости [15, 44, 68, 73], психиатрических заболеваний [64, 66] и сахарного диабета [21]. В Японии было проведено исследование гена WFS1 у 185 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и 380 здоровых лиц, не страдающих сахарным диабетом. Частота гетерозиготной мутации в гене WFS1 была достоверно выше у больных сахарным диабетом 1-го типа по сравнению с группой контроля. При этом аутоиммунные компоненты сахарного диабета и сопутствующее аутоиммунное поражение щитовидной железы у больных с гетерозиготной мутацией встречались достоверно реже, чем у больных без такой мутации. Следует также отметить, что фактор транскрипции SHOR играет важную роль в NO-опосредованной гибели этих клеток [52]. Эти наблюдения, сделанные на культуре клеток, позволяют предположить, что стресс эндоплазматического ретикулума может также играть роль в потере β -клеток при сахарном диабете 1-го типа. Позже в Великобритании был проведен скрининг мутации в гене WFS1 у 323 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (170 из них заболели до 45 лет и 157 из этих больных имели минимум 1 больного сибса). Группа контроля состояла из 357 лиц без нарушений углеводного обмена. Частота мутации в гене WFS1 оказалась выше у больных с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с группой контроля [48]. Весьма вероятно, что изменение структуры вольфрамина играет важную роль в неаутоиммунной гибели β -клеток с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов [7, 48].

Таким образом, причиной развития синдрома Вольфрама являются аутосомно-рецессивная гомозиготная мутация или несколько гетерозиготных мутаций в гене WFS1, кодирующих полипептид вольфрамин. Вольфрамин относится к собственным белкам эндоплазматического ретикулума. В основе патогенеза синдрома Вольфрама лежит стресс эндоплазматического ретикулума, который после ряда компенсаторных реакций приводит к гибели клетки. Гибель клетки должна наступать тем быстрее, чем больше нагрузка на эндоплазматический ретикулум клетки со стороны организма. Возможно, именно поэтому самым ранним проявлением синдрома Вольфрама становится инсулинзависимый, неаутоиммунный сахарный диабет. Остается непонятным, почему у пациентов с синдромом Вольфрама не развиваются или развиваются минимально микроангиопатии, характерные для больных с сахарным диабетом 1-го типа.

Одиночная гетерозиготная мутация в гене WFS1 увеличивает риск развития сахарного диабета. Вероятно, нарушение

структуры вольфрамина, приводящее к стрессу эндоплазматического ретикулума, играет важную роль в общих механизмах гибели клеток поджелудочной железы при сахарном диабете 1-го и 2-го типов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет". — М., 2002. — С. 6—8.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003. — С. 66.
4. Кураева Т. Л., Зильберман Л. И. // Сахарный диабет. — 2000. — № 1. — С. 43—45.
5. Лавин Н. Эндокринология. — М., 1999.
6. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 5—156.
7. Awata T., Inoue K., Kurihara S. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 268. — P. 612—616.
8. Barrett T. G., Bunday S. E., Macleod A. F. // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 1453—1458.
9. Barrett T. G., Bunday S. E., Fielder A. R., Good P. A. // Eye. — 1997. — Vol. 6. — P. 882—888.
10. Barrett T. G., Bunday S. E. // J. Med. Genet. — 1997. — Vol. 34. — P. 838—841.
11. Barrett T. G., Scott-Brown M., Seller A. et al. // J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 37. — P. 463—466.
12. Barrientos A., Volpini V., Casademont J. et al. // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 97. — P. 1570—1576.
13. Baz P., Azar S. T., Medlej R. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1376—1378.
14. Bertolotti A., Zhang Y., Hendershot L. M. et al. // Nature Cell Biol. — 2000. — Vol. 2. — P. 326—332.
15. Bepalova I. N., Camp G. V., Bom S. J. H. et al. // Hum. Mol. Genet. — 2001. — Vol. 10. — P. 2501—2508.
16. Borgna-Pignatti C., Marradi P., Pinelli L. et al. // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 114. — P. 405—410.
17. Bouslama K., Naoui A., Rezgui L. et al. // Tunisie Med. — 2002. — Vol. 80. — P. 714—717.
18. Delepine M., Nicolino M., Barrett T. et al. // Nature Genet. — 2000. — Vol. 25. — P. 406—409.
19. Eller P., Foger B., Gander R. et al. // J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 38. — P. 37—42.
20. Elligaard L., Molinari M., Helenius A. // Science. — 1999. — Vol. 286. — P. 1882—1888.
21. El-Shanti H., Lidral A. C., Jarrah N. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 66. — P. 1229—1236.
22. Fraser F. C., Gunn T. // J. Med. Genet. — 1977. — Vol. 14. — P. 190—193.
23. Friedman A. D. // Cancer Res. — 1996. — Vol. 56. — P. 3250—3256.
24. Gabreels B. A. Th. F., Swaab D. F., Kleijn D. P. V. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 4026—4033.
25. Galluzzi P., Filasomi G., Vallone I. M. et al. // Neuroradiology. — 1999. — Vol. 41. — P. 729—731.
26. Gossain V. V., Sugawara M., Hagen G. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1975. — Vol. 41. — P. 1020—1024.
27. Gow A., Southwood C. M., Lazzarini R. A. // J. Cell Biol. — 1998. — Vol. 140. — P. 925—934.
28. Gunn T., Bortolussi R., Little J. M. et al. // J. Pediatr. — 1976. — Vol. 89. — P. 565—570.
29. Harding H. P., Zeng H., Zhang Y. et al. // J. Mol. Cell. — 2001. — Vol. 7. — P. 1153—1163.
30. Harding H. P., Ron D. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 455—461.
31. Hardy C., Khanim F., Torres R. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1999. — Vol. 65. — P. 1279—1290.
32. Haze K., Yoshida H., Yanagi H. et al. // Mol. Biol. Cell. — 1999. — Vol. 10. — P. 3787—3799.
33. Hernandez-Mijares A., Morillas C., Lluch J. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1378—1379.
34. Hofmann S., Bezold R., Jaksch M. et al. // Genomics. — 1997. — Vol. 39. — P. 8—18.
35. Hofmann S., Philbrook C., Gerbits K., Bauer M. F. // Hum. Mol. Genet. — 2003. — Vol. 12. — P. 2003—2012.
36. Ito M., Jameson J. L., Ito M. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 99. — P. 1897—1905.
37. Ito Y., Pandey P., Mishra N. et al. // Mol. Cell Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 6233—6242.
38. Jackson M. J., Bindoff L. A., Weber K. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 728—733.
39. Jarrah N. S., El-Shanti H., Shennak M. M., Ajlouni K. M. // Ann. Saudi Med. — 1999. — Vol. 19. — P. 132—134.
40. Julier C. // Nature Genet. — 2001. — Vol. 29. — P. 358—359.
41. Kinsley B. T., Swift M., Dumont R. H., Swift R. G. // Diabetes Care. — 1995. — Vol. 18. — P. 1566—1570.
42. Lee A. S. // Curr. Opin. Cell Biol. — 1992. — Vol. 4. — P. 267—273.
43. Lee A. S. // Trends Biochem. Sci. — 2001. — Vol. 26. — P. 504—510.
44. Lesperance M. M., Hall J. W. 3-rd, Bess F. H. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1995. — Vol. 4. — P. 1967—1972.
45. Liu C. Y., Schroder M., Kaufman R. J. // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 24881—24885.
46. McCullough K. D., Martindale J. L., Klotz L.-O. et al. // Mol. Cell Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 1249—1259.
47. Mattina T., Li Volti S., Palmeri P. et al. // Ophthalmol. Paediatr. Genet. — 1998. — Vol. 9. — P. 25—28.
48. Minton J. A. L., Hattersley A. T., Owen K. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 1287—1290.
49. Nakagawa T., Zhu H., Morishima N. et al. // Nature. — 2000. — Vol. 403. — P. 98—103.
50. Odawara M., Sasaki K., Yamashita K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 1290—1294.
51. Osman A. A., Saito M., Makepeace C. et al. // JBC Papers in Press. Published on October 3, 2003 as Manuscript M310331200.
52. Oyamomari S., Takeda K., Takiguchi M. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 10845—10850.
53. Page M. M., Asmal A. C., Edwards C. R. // Quart. J. Med. — 1976. — Vol. 45. — P. 505—520.
54. Peden N. R., Gay J. D., Jung R. T., Kuwayit K. // Quart. J. Med. — 1986. — Vol. 58. — P. 167—180.
55. Piccoli G. B., Mezza E., Jeantet A., Segoloni G. P. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — Vol. 18. — P. 206—208.
56. Polymeropoulos M. H., Swift R. G., Swift M. // Nature Genet. — 1994. — Vol. 8. — P. 95—97.
57. Rando T. A., Horton J. C., Layser R. B. // Neurology. — 1992. — Vol. 42. — P. 1220—1224.
58. Rotig A., Cormier V., Chatelain P. et al. // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 91. — P. 1095—1098.
59. Rugolo S., Mirabella D., Palumbo M. A. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2002. — Vol. 105. — P. 192—193.
60. Salih M. A., Tuvemo T. // Acta Paediatr. Scand. — 1991. — Vol. 80. — P. 567—572.
61. Scolding N. J., Kellar-Wood H. F., Shaw C. et al. // Ann. Neurol. — 1996. — Vol. 39. — P. 352—360.
62. Shi Y., Vatter K. M., Sood R. et al. // Mol. Cell Biol. — 1988. — Vol. 18. — P. 7499—7509.
63. Strom T. M., Hortnagel K., Hofman S. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1998. — Vol. 7. — P. 2021—2028.
64. Swift M., Swift R. G. // Biol. Psychiatry. — 2000. — Vol. 47. — P. 787—793.
65. Swift R. G., Sadler D. B., Swift M. // Lancet. — 1990. — Vol. 336. — P. 667—669.
66. Swift R. G., Perkins D. O., Chase C. L. et al. // Am. J. Psychiatry. — 1991. — Vol. 148. — P. 775—779.
67. Takeda K., Inoue H., Tanizawa Y. et al. // Hum. Mol. Genet. — 2001. — Vol. 10. — P. 477—478.
68. Tanizawa Y. // Rinsho Byori. — 2003. — Vol. 51. — P. 544—549.
69. Tirasophon W., Welihinda A. A., Kaufman R. J. // Genes Dev. — 1998. — Vol. 17. — P. 1812—1824.
70. Van den Ouweland J. M. W., Cryns K., Pennings R. J. E. et al. // J. Mol. Diagn. — 2003. — Vol. 5. — P. 88—95.
71. Wang X. Z., Harding H. P., Zhang Y. et al. // Eur. Mol. Biol. Org. — 1998. — Vol. 17. — P. 5708—5717.
72. Wolfram D. J., Wagener H. P. // Mayo Clin. Proc. — 1938. — Vol. 13. — P. 715—718.
73. Young T., Ives E., Lynch E. et al. // Hum. Mol. Genet. — 2001. — Vol. 10. — P. 2509—2514.
74. Zinszner H., Kuroda M., Wang X. Z. et al. // Genes Dev. — 1998. — Vol. 12. — P. 982—995.

Поступила 17.12.03