

PTEN мутации как причина постоянной чувствительности к инсулину и ожирения
Пигарова Е.А.

Эпидемиологические доказательства связи между сахарным диабетом 2 типа (СД2), ожирением и онкологическими заболеваниями вызвали повышенный интерес к идее того, что некоторые сахароснижающие препараты могут повышать восприимчивость к раку, тогда как другие, по-видимому, оказывают протективный эффект. Эта связь также поддерживается выявлением новых локусов восприимчивости для СД2 и их неожиданная близость к генам, участвующим в регуляции клеточного цикла. Открытие сравнительно часто встречающихся генетических вариантов, влияющих как на риск развития рака, так и риск СД2, позволяет предположить, что два заболевания могут возникнуть в результате дефекта одного и того же регуляторного пути.

Общий патогенез СД2 и рака ранее объяснялся высокими уровнями инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1), характеризующими состояние инсулинорезистентности. Тем не менее, в последнее время были предложены альтернативные гипотезы, включающие существование ферментов и сигнальных путей, одинаковых для регуляции клеточного цикла и метаболизма.

Примером этого является ген гомолог опухолюсупрессивной фосфатазы и ангиотензина (PTEN), в одном лице белок и липидная фосфатаза, который противодействует сигналам фосфатидилинозитол-3-киназного пути (PI3K), играющего активную роль как в клеточном цикле, так и метаболизме. PTEN расположен на хромосоме 10q23.3, и его соматические мутации являются одними из наиболее распространенных в канцерогенезе, а герминативные мутации с потерей функции PTEN вызывают редкий синдром предрасположенности к развитию онкологических заболеваний – синдром Коудена (Cowden). PTEN также вовлечен в развитие СД2, поскольку сигнальный путь PI3K-AKT играет важную роль в сигнализации инсулина.

У мышей, лишенных одной копии гена Pten, повышены фосфорилирование и активация пути PI3K-AKT, что приводит к повышению чувствительности к инсулину. Тканеспецифическое выключение экспрессии гена в печени, мышцах, жировой ткани, а также клетках поджелудочной железы приводит к повышенной толерантности к глюкозе. Синдром Коудена предоставляет собой уникальную модель для изучения влияния гипонедостаточности гена PTEN на действие инсулина в организме человека. Учитывая роль PTEN в росте клеток и обменных процессах, ученые из Великобритании предположили,

что лица, лишенные функциональной копии PTEN, могут иметь постоянную чувствительность к инсулину.

Ученые измеряли чувствительность к инсулину и функцию бета-клеток у 15 человек, являющихся носителями мутаций в гене PTEN, и 15 человек контрольной группы. Сигнализация инсулина измерялась в биоптатах мышечной и жировой ткани, полученных от 5 носителей мутации и 5 человек контрольной группы. Оценивалось также влияние гипонедостаточности PTEN на развитие ожирения, путем сравнения антропометрических показателей 15 пациентов носителей мутации и 2097 здоровых взрослых индивидуумов. Состав тела оценивался с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и с помощью толщины кожной складки.

Исследователи обнаружили, что инсулинорезистентность была значительно ниже у пациентов с мутацией PTEN, чем в группе контроля:

- средняя концентрация инсулина натощак в плазме: на 60% ниже ($p=0,001$);
- AUC для инсулина: на 67% ниже ($p<0,001$);
- НОМА-IR: на 59% ниже ($p=0,001$).

Носители мутации PTEN были более тучными (ИМТ 32 против 26, $p<0,001$). Парадоксально, но выраженное повышение чувствительности к инсулину происходило у них в тесной связи с развитием ожирения, хотя обычно резистентность к инсулину считается предвестником СД2 и ожирения. Кроме того, носители мутации имели более высокие уровни адипонектина, чем контроль, что ожидаемо у пациентов с повышенной чувствительностью к инсулину, но абсолютно неожиданно у пациентов с ожирением.

Полученные результаты были подтверждены гиперинсулиновым эугликемическим клемпом, который продемонстрировал, что скорость инфузии глюкозы среди носителей мутации была в два раза выше таковой у контроля ($p=0,009$). Такая повышенная чувствительность к инсулину может быть объяснена усилением сигналов инсулина через PI3K-AKT путь, что подтверждалось увеличением АКТ фосфорилирования.

Данное исследование является ярким примером того, как тесно связаны между собой пути обмена веществ и роста клеток, и подтверждает гипотезу эпидемиологической и генетической связи между СД2 и онкологическими заболеваниями, основанной на наличии общих сигнальных путей для генов опухолевых супрессоров, опосредующих действие инсулина.