

ВЛИЯНИЕ МИКРОРНК НА АДИПОГЕНЕЗ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

INFLUENCE OF MICRORNA ON ADIPOGENESIS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**O. Vengrzhinovskaya
I. Bondarenko**

Summary. The development of diabetes mellitus 2 is associated with obesity. The higher the amount of fat tissue, the higher the insulin resistance. MicroRNAs have a pathophysiological relationship with impaired adipogenesis, inflammation, insulin resistance, and cardiometabolic diseases. Different types of microRNAs are specific for adipose tissue, they influence adipogenesis and the transmission of intracellular signaling pathways. MicroRNAs can act as new biomarkers of diseases, and their expression increases even at preclinical stages. The level of microRNA is stable in the blood and is not affected by environmental factors, and also changes during the treatment of diseases, allowing to evaluate the effectiveness of treatment. The use of microRNA mimetics and inhibitors is a good option for the development of tissue-specific drugs (targeted therapy). This review analyzes the role of miRNAs as regulators of adipogenesis in insulin resistance.

Keywords: genetics, microRNA, type 2 diabetes mellitus, adipogenesis, cardiovascular diseases.

Венгржиновская Оксана Игоревна

Врач-ординатор эндокринолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
vengrzhinovskaya@gmail.com

Бондаренко Ирина Зиятовна

Д.м.н., врач-кардиолог, г.н.с., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Аннотация. Развитие сахарного диабета 2 тип напрямую связано с ожирением. Чем больше количество жировой клетчатки — тем выше инсулинрезистентность. МикроРНК имеют патофизиологическую связь с нарушением адипогенеза, воспалением инсулинорезистентностью и кардиометаболическими заболеваниями. Различные типы микроРНК специфичны именно для жировой ткани, они оказывают влияние адипогенез и передачу внутриклеточных сигнальных путей. МикроРНК могут выступать в качестве новых биомаркеров заболеваний, причем их экспрессия повышается еще на доклинических стадиях. Уровень микроРНК стабилен в крови и не подвергается воздействию окружающих факторов, а также меняется при терапии заболеваний, позволяя оценить эффективность лечения. Учитывая, что микроРНК могут воздействовать на множество генов, применение, миметиков и ингибиторов микроРНК являются хорошим вариантом для разработки тканеспецифических лекарственных средств (таргетная терапия). В данном обзоре проведен анализ роли микроРНК в качестве регуляторов адипогенеза при инсулинорезистентности.

Ключевые слова: генетика, микроРНК, сахарный диабет 2 типа, адипогенез, сердечно-сосудистые заболевания.

Введение

Ожирение является серьезной медико-социальной проблемой настоящего времени, треть населения мира страдает от избыточной массы тела — которая приводит к развитию метаболических заболеваний: дислипидемии, сахарному диабету (СД) 2 типа, артериальной гипертензии. По данным Международной федерации диабета (The International Diabetes Federation, IDF) на 2019 год около 488 миллионов страдают СД, из них 352 миллиона пациентов в трудоспособном возрасте (от 20 до 64 лет). Осложнения СД, вызывают раннюю инвалидизацию и увеличивают риск преждевременной смертности населения [1]. Следовательно, необходимо изучить патогенез развития СД и ожирения, для воздействия на заболевания еще на начальных этапах.

Одними из главных регуляторов адипогенеза, и как следствие ожирения и развитие СД 2 типа — являются микроРНК. МикроРНК — представляют собой небольшие некодирующие РНК, которые регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Основные функции микроРНК в жировой ткани — стимулировать или ингибировать дифференцировку адипоцитов и регулировать определенные метаболические и эндокринные функции. В жировой ткани человека присутствуют многочисленные микроРНК, однако экспрессия лишь некоторых из них изменяется у людей с ожирением и сахарным диабетом 2 типа или по-разному экспрессируется в различных жировых депо. У пациентов ожирение связано с хроническим воспалением низкой степени, которое регулируется сетями передачи сигналов, в которых микроРНК напрямую или косвенно (через регуляторные элементы, такие как

факторы транскрипции) влияют на экспрессию и секрецию воспалительных белков. Помимо разнообразного воздействия на передачу сигналов, микроРНК и факторы транскрипции могут взаимодействовать, усиливая воспалительный эффект. Хотя дополнительные сигнальные сети микроРНК в жировой ткани человека еще не известны, аналогичные регуляторные цепи уже были описаны в коричневой жировой ткани у мышей. МикроРНК могут также секретироваться из жировых клеток в кровотоки и служить маркерами нарушения функции жировой ткани. Учитывая их роль в регуляции транскрипционных сетей, микроРНК могут быть использованы в качестве новых биомаркеров и терапевтических мишеней.

Литературный обзор

Жировая ткань относится к эндокринным органам, ее функция не только в накоплении энергетических субстратов, она также отвечает за инсулинрезистентность, синтез лептина, адипонетина, интерлейкина-6 и других гормонально-активных соединений [2]. Клеточный состав жировой ткани: зрелых адипоциты, преадипоциты, мезенхимальные стволовые клетки, фибробласты и др. клетки. Увеличение жировой ткани идет за счет образования новых жировых клеток, это процесс известный как гиперплазия, либо за счет увеличения объема ранее существовавших жировых клеток, это процесс известный как гипертрофия. Гипертрофическая жировая ткань имеет более сильную связь с метаболическими осложнениями ожирения, чем гиперпластическая жировая ткань. Помимо этого, избыточное количество висцеральной жировой ткани связано с повышенной инсулинрезистентностью и дислипидемией, в сравнении с накоплением подкожной жировой ткани [3]. Липолитическая активность жировых клеток повышается у пациентов при ожирении, что приводит к ускоренному высвобождению жирных кислот в кровотоки, и приводит к подавлению действия инсулина и инсулинрезистентности, что в дальнейшем и может привести к развитию СД 2 типа [4].

Развитие адипоцитов идет из мезенхимальных стволовых клеток, которые в свою очередь могут дифференцироваться в остеобласты и хондроциты. [5]. Адипоциты проходят фазы — дифференцировки и созревания. Гормонально-активными являются именно зрелые адипоциты, они способны к синтезу — адипонектина, резистина, лептина. Лептин — адипонектин, который подавляет аппетит (действуя через лимбическую систему) и снижает потребление пищи, а также повышает чувствительность тканей к инсулину. Адипонектин — адипокин, оказывающий положительное влияние на метаболизм и сердечно-сосудистую систему (оказывает антиатерогенное действие), продукция его

снижена при ожирении. Основная функция адипонектина — повышение чувствительности тканей к инсулину и снижение продукции глюкозы. [6] Воспалительные адипокины это один из факторов, который также способствует метаболическим осложнениям, связанным с ожирением. В частности, Фактор некроза опухоли-α — цитокин, увеличивает инсулинорезистентность и стимулирует липогенез и гипертрофию адипоцитов [7]. Именно в зрелых адипоцитах содержатся ключевые транскрипционные факторы, отвечающие за дифференцировку адипоцитов. Данными транскрипционными факторами являются: семейства транскрипционных факторов: ССААТ/энхансер-связывающие белки (С/ЕВР), рецептор активации пероксисом, сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции. Далее будет подробно разобрано влияние микроРНК на эти пути [8].

Одними из регуляторов процесса адипогенеза являются микроРНК. МикроРНК (miR) — малые одноцепочечные некодирующие РНК, контролирующие экспрессию генов посредством посттранскрипционных модификаций. Давно выявлено, что изменение экспрессии микроРНК в жировой ткани, приводит к нарушению в ней метаболических процессов — увеличивается инсулинорезистентность, ускоряется адипогенез и увеличивается количество провоспалительных цитокинов.

Семейство микроРНК let-7 — регулирует метаболизм глюкозы и снижает действие [9]. Образуются let-7 в поджелудочной железе и в жировой ткани. Было выявлено, что повышенная экспрессия let-7 вызывает подавление адипогенеза [10], а также микроРНК этого семейства регулируют инсулинорезистентность и метаболизм глюкозы. [11]. В настоящий момент проводятся клинические исследования возможностей применения антагонистов этого семейства для снижения инсулинорезистентности тканей.

Помимо вышеперечисленных функций микроРНК также влияют на скорость дифференцировки адипоцитов, они могут замедлять ее либо ускорять [12]. К микроРНК, ускоряющим адипогенез является miR-143, он действует через сигнальный путь ERK5 в преадипоцитах. При его ингибировании в клетках снижается количество белков-переносчиков глюкозы, белка, связывающего жирные кислоты, гормон-зависимой липазы, и снижается накопление триглицеридов [13]. В клинической практике возможно использование ингибиторов miR-143 для снижения дифференцировки адипоцитов и уменьшения накопления липидов.

К семействам микроРНК, стимулирующим адипогенез, относятся также miR-103 и miR-107, действующие на пантотенат киназы. В исследованиях на грызунах показано, что избыточная экспрессия miR-103 ускоряет

ет адипогенез, увеличивает концентрации адипогенных факторов и повышает накопление триглицеридов [14]. Еще одним важным семейством микроРНК является miR-29, которое регулирует транскрипционный ядерный фактор гепатоцитов. Данный фактор вызывает экспрессию белков переносчиков глюкозы, липазы и активирует пути расщепления липидов. Результаты исследований показали, что экспрессия miR-29 повышена в преадипоцитах и ингибирует действие инсулина на зрелые адипоциты [15].

В свою очередь, гены семейства miR-29 могут быть использованы как маркер для выявления СД 2 типа, так как выявлено достоверное снижение в плазме крови miR-29b у пациентов с СД 2 типа [16] и достоверное увеличение циркулирующих miR-29a у пациентов СД 2 типа [17]. Для оценки атерогенного риска, ассоциированного с ожирением, важна толщина интимы сосудов, было выявлено что величина экспрессии miR-29b положительно коррелирует с толщиной эндотелия сосудов [18]. Следовательно, данное семейство может служить маркером кардиометаболических заболеваний.

Учитывая, что микроРНК могут воздействовать на множество генов, миметики и ингибиторы микроРНК являются хорошим вариантом для разработки тканеспецифических лекарственных средств (таргетных). Было проведено исследование на грызунах, где ингибирование микроРНК — miR-122 положительно воздействовало на метаболизм липидов, наоборот же миметики этого микроРНК вызывали увеличение уровня холестерина и атерогенных липопротеинов низкой плотности. [19] В настоящее время клинические исследования проходят и другие микроРНК. Особый интерес представляют — miR-103/107 и miR-155, поскольку

эти микроРНК нацелены на метаболический и воспалительный пути соответственно. [20] Таким образом, в ближайшем будущем будет возможно использование микроРНК в качестве терапевтических мишеней.

Заключение

Исходя из выше сказанного, некоторые из микроРНК специфичны именно для жировой ткани. Но в настоящее время, роль микроРНК жировой ткани в регуляции внеклеточных факторов, которые изменяются при ожирении, таких как уровни гормонов и циркулирующих метаболитов, остается в значительной степени неизвестной. В обзоре показано, что микроРНК имеют патофизиологическую связь с нарушением адипогенеза, воспалением, инсулинорезистентностью и кардиометаболическими заболеваниями, а также микроРНК могут быть использованы в качестве новых маркеров данных заболеваний. Преимущество микроРНК в качестве маркеров: их уровень в крови более стабилен, не зависит от приема пищи. Также микроРНК позволяют определить заболевание еще на доклинической стадии, что важно в процессах скрининга, а их количество достоверно меняется при терапии, что позволяет использовать микроРНК при оценке эффективности проводимой терапии.

В настоящее время процесс искусственного синтеза микроРНК имеет низкую стоимость, что позволяет использовать их в лечебном процессе у широкой популяции пациентов. Остается задача определить биологическое значение многих из этих микроРНК и как они регулируются и / или функционируют в жировой ткани человека, для использования их в борьбе с метаболическими осложнениями ожирения и СД 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF DIABETES ATLAS, Ninth edition 2019, Доступно по: <https://diabetesatlas.org/en/>. Ссылка активна на 10.05.2021.
2. Barbatelli G., Murano I., Madsen L., Hao Q., Jimenez M., Kristansen K., Giacobino JP, De Matties R., Cinti S. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined preabdominally by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298: 1244–1253.
3. Arner E., Arner P. Health and obesity: not just skin deep. *Science* 342, 558–559 (2013).
4. Arner P., Langin D. Lipolysis in lipid turnover, cancer cachexia, and obesity-induced insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab.* 25, 255–262 (2014).
5. Qian S., Li X., Zhang Y., et al Characterization of adipocyte differentiation from human mesenchymal stem cells in bone marrow. *BMC Dev Biol*, 2010, 10: 47.
6. Turer A.T. & Scherer P.E. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia* 55, 2319–2326 (2012).
7. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444, 860–867 (2006).
8. Lefterova M.I., Lazar M.A. New developments in adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2009, 20, 107–114.
9. Sun T., Fu M., Bookout A.L., Kliewer S.A., Mangelsdorf DJ. MicroRNA let-7 regulates 3T3-L1 adipogenesis. *Mol Endocrinol* 2009, 23: 925–931.
10. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA. *Nature* 2000, 408: 86–89.
11. Zhu H., Shyh-Chang N., Segre AV., Shinoda G., Shah SP, Einhorn WS et al. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. *Cell* 2011, 147: 81–94
12. Xie H., Lim B., Lodish HF. MicroRNAs induced during adipogenesis that accelerate fat cell development are downregulated in obesity. *Diabetes* 2009, 58: 1050–7
13. Kajimoto K., Naraba H., Iwai N. MicroRNA and 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *RNA* 2006, 12: 1626–32.
14. Takanabe R., Ono K., Abe Y., et al. Up-regulated expression of microRNA-143 in association with obesity in adipose tissue of mice fed high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun* 2008, 376: 728–32.

15. He A., Zhu L., Gupta N., Chang Y., Fang F. Over- expression of micro ribonucleic acid 29, highly up-regu- lated in diabetic rats, leads to insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2007, 21: 2785–2794.
16. Jianjin Guo¹, Wei Ren., Ying Ding³, Aimei Li³, Lu Jia³, Dongming Su³, Xiang Liu⁴, Kuanfeng Xu¹, Tao Yang. Fat mass and obesity associated gene (FTO) expression is regulated negatively by the transcription factor Foxa2. *PLoS One* 2012, 7: E51082.
17. Zampetaki A., Kiechl S., Drozdov I., Willeit P., Mayr U., Prokopi M et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res* 2010, 107: 810–817.
18. Kong L., Zhu J., Han W., Jiang X., Xu M., Zhao Y. et al. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. *Acta Diabetol* 2011, 48: 61–69.
19. Esau C. et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab.* 3, 87–98 (2006).
20. Van Rooij E., Purcell A.L. & Levin A.A. Developing microRNA therapeutics. *Circ. Res.* 110, 496–507 (2012).

© Венгржиновская Оксана Игоревна (vengrzhinovskay@gmail.com), Бондаренко Ирина Зиятовна.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»