

ГЕНЕТСКА ПРЕДИСПОЗИЦИЈА ЗА НЕ - МЕДУЛАРНИ КАРЦИНОМ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ И *DIABETES MELLITUS* ТИП 1

Кармен Станков

Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду

Сажетак

Убрзани напредак биохемије, генетике и фармакологије, довео је до развоја и примене техника и метода у циљу оптималне детекције и мерења биомаркера за откривање предиспозиције и ризика за настанак мултифакторијелних обољења као што су малигнитет штитасте жлезде и тип 1 *diabetes mellitus*-а. Упознавање генетских и епигенетских фактора за предиспозицију проширило је наше разумевање етиологије и патогенезе мултифакторијелних обољења, омогућило је развој и примену ефикасних приступа ране и прецизне дијагностике, као и унапређење терапијских стратегија, уз објашњење улоге интеракције генетских фактора и утицаја чинилаца животне средине на настанак малигнух тумора штитасте жлезде и типа 1 *diabetes mellitus*-а.

Кључне речи: генетска предиспозиција, не-медуларни карцином штитасте жлезде, *diabetes mellitus* тип 1

Увод

Пре свега запамтите да ни један утицај спољашње средине није довољно ефикасан без предиспозиције самог организма. У супротном, спољни фактори који утичу на појединца, утицали би и на остале људе.
– Гален, 200. н.е.

Сведоци смо великог напретка у разумевању етиологије наследних обољења, који је омогућен пре свега брзим развојем метода молекуларне генетике и истраживања генома, као и њихове примене у хуманој генетици. Највећи успех је постигнут у истраживањима ретких моногенских обољења, односно болести изазваних мутацијама које настају најчешће у само једном генском локусу. Насупрот томе, мултифакторијелна обољења, као што су diabetes mellitus, кардиоваскуларне, малигне и аутоимунске болести су веома честе у општој популацији, и достижу високу преваленцију. Етиологија ових обољења је комплексна, јер се сматра да су изазвана интеракцијом егзогених (епигенетских) фактора, као што су фактори спољашње средине, стил живота и исхрана, и бројних варијанти генских локуса.

Генетски и епигенетски фактори у етиопатогенези карцинома штитасте жлезде

Малигна обољења представљају специфичну форму комплексних генетских болести. Већину типова малигнух тумора карактерише акумулација аберација у секвенцама гена са патогенетским потенцијалом, а који су специфични за одређени тип тумора. Док се код већине малигнух тумора ове промене јављају услед стечених соматских мутација, неке од мутација се преносе преко герминативног епитела и имају улогу у предиспозицији за настанак наследног малигнитета [1, 2]. Поред детаљно упознатих фактора који су укључени у етиологију карцинома штитасте жлезде, укључујући дефицит јода и изложеност јонизујућем зрачењу, односно генетских фактора (мутација онкогена и тумор супресор гена), испитивање улоге епигенетских модулятора који могу допринети канцерогенези се све више примењује у циљу унапређења дијагностике и лечења. Основне класе епигенетских

поремећаја обухватају метилацију ДНК (деоксирибонуклеинске киселине), модификације хистона и не-кодирajuћих РНК (рибонуклеинских киселина) [3, 4].

Будућност у истраживањима генетике малигнитета представља идентификација гена са високом преваленцијом алела који доприносе мањој или већој предиспозицији за ризик од настанка малигнитета. Традиционалне методе које се заснивају на испитивању потомака оболелих у циљу идентификације гена за предиспозицију не представљају идеалан избор за спровођење овог важног задатка. Једна од могућности је спровођење обимних студија асоцијације (*association studies*, истраживања која испитују разлике у генотипу између здравих припадника опште и популације оболелих), где анализа узорака добијених од великог броја испитаника омогућује детекцију малих варијација у ризику за појаву малигнитета [5].

Коришћењем истог приступа, ми смо усмерили наша истраживања на испитивање генетске предиспозиције за настанак не-медуларног карцинома штитасте жлезде. Породични тип овог тумора (фамилијарни не-медуларни тиреоидни карцином – фНМТК) карактерише некомплетно пенетрантан аутозомно доминантан начин наслеђивања. Сматра се да не-медуларни тиреоидни карцином (НМТК) има учесталост од ~5% свих случајева малигнитета штитасте жлезде [6].

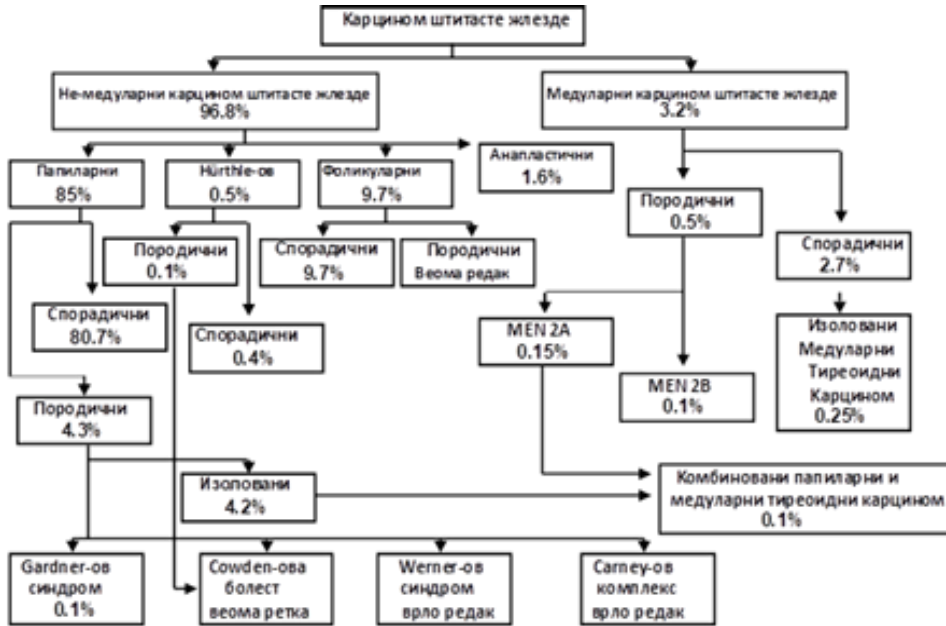
Међу свим ендокриним туморима, карциноми штитасте жлезде представљају најчешће дијагностиковане малигнитете [7]. Годишња инциденција ових тумора порасла је пет пута током последњих седамдесет година. Према регистрима светске здравствене организације, добно-стандардизоване стопе износе 6,1/100.000 за жене и 1,9/100.000 за мушкарце, при чему постоји велика варијабилност у односу на етнички састав становништва различитих региона света [8, 9].

Породице код којих постоји учестало појављивање не-медуларног карцинома штитасте жлезде (фНМТК) се често описују у литератури [10–13], а процењује се да удео фНМТК износи 3–7% свих тумора штитасте жлезде. Дефиниција породичног НМТК је базирана на критеријуму који подразумева постојање породице са најмање два рођака првог колена који су оболели од карцинома штитасте жлезде без појаве других фамилијарних синдрома.

Породични НМТК представља клинички ентитет који карактерише фенотип са испољавањем знатно агресивније форме карцинома штитасте жлезде, него што је то случај са спорадичним малигнитетом, при чему се као клинички ентитет углавном односи на пацијенте оболеле од папиларног (4,3%) или *Hürthle* ћелијског карцинома (0,1%), док се фамилијарни фоликуларни карцином штитасте жлезде јавља веома ретко и сматра се да је узрокован мутацијом гена који кодира рецептор за тиреостимулирајући хормон [14]. Већина публикованих породичних стабала указује на наслеђивање аутозомно доминантног гена са смањеном пенетрантношћу, међутим ни полигенско наслеђивање се не може искључити. Популациона банка података Јуте, САД (*The Utah Population Database*) је коришћена за систематско проучавање породичног појављивања 28 различитих типова малигнитета међу рођацима првог степена код оболелих. Показано је да највећи породични ризик (8,60) постоји у случају карцинома штитасте жлезде, што говори у прилог веома важне улоге генетске предиспозиције у етиологији НМТК [15, 16].

Епидемиолошка истраживања показала су да је инциденција малигних тумора већа међу рођацима првог и другог колена пацијената оболелих од карцинома штитасте жлезде [17]. Стога би било од великог значаја да се установе критеријуми који би омогућили да се у породицама са генетском предиспозицијом за настанак овог типа тумора, као и у широј популацији, идентификују особе са повећаним ризиком. У циљу идентификације гена који су одговорни за породичну склоност ка развоју малигнитета штитасте жлезде, 1996. године је установљен Међународни конзорцијум за испитивање генетске предиспозиције за настанак НМТК. Овај Конзорцијум координира рад 48 центара у 13 земаља, већином у Европи, а укључени су и центри у Аустралији, САД, Канади, Израелу, Мароку и Аргентини. Уз сарадњу клиничара и патолога, и уз подршку породица оболелих, банка узорака садржи 845 узорака ДНК и клиничке информације, пореклом од 261 породице. Истраживања се спроводе уз писану сагласност болесника и надлежних институција. Према нашем сазнању, ова банка представља највећу колекцију узорака породица са повећаном индиценцијом НМТК и обезбеђује веома важну основу за студије чији је циљ идентификација гена одговорних за повећану

предиспозицију за настанак НМТК, а налази се на Медицинском факултету Универзитета у Болоњи, Италија, где је спроведен највећи део наших истраживања [6, 18–22].



Табела 1. Подела малигнух тумора штитасте жлезде са подацима о заступљености у укупном обољевању (МЕН 2А и МЕН 2В: мултипла ендокрина неоплазија) [1].

Карцином штитасте жлезде је најчешћи малигнитет ендокриног система и представља 90% свих ново-дијагностикованих ендокриних малигнитета. Ови тумори обухватају широки спектар неопластичних фенотипа, од добро диферентованих бенигнух тумора, до малигнух анапластичних карцинома [23]. Карциноми штитасте жлезде према свом биолошком току могу варирати од оних са врло спорим растом (окултни тиреоидни карцином) до тумора које одликује интензивна пролиферација и висок морталитет (анапластични карцином штитасте жлезде). Основна подела малигнух тумора штитасте жлезде се базира на хистолошкој грађи ове жлезде и обухвата медуларни тиреоидни карцином (МТК) који потиче од калцитонин продукујућих Ц-ћелија, и не-медуларни тиреоидни карцином (НМТК), који води порекло од фоликуларних

ћелија штитасте жлезде (Табела 1). Неоплазме штитасте жлезде могу такође водити порекло од свих ћелијских типова, укључујући лимфоците, стромалне и васкуларне елементе, као и метастазе тумора са других локација [13].

Фактори ризика за настанак не-медуларног тироидног карцинома

Међу најзначајније факторе ризика за настанак карцинома штитасте жлезде убраја се излагање јонизујућем зрачењу, због осетљивости штитасте жлезде на радиоактивни јод, цезијум и стронцијум. У подручјима са појачаном радијацијом као последицом нуклеарних инцидената или проба, ризик и преваленција појаве папиларног карцинома штитасте жлезде (ПТК) су значајно повећани [24]. Познато је и да терапијско озрачивање може представљати ризик за настанак ПТК. Код радијационог третмана оболелих од Хочкинове болести, карцинома дојке и акни забележен је повишени ризик за настанак малигнитета штитасте жлезде [25].

Дефицит јода, као и његов повећани унос, представљају значајне факторе који доприносе повећању инциденције карцинома штитасте жлезде. Студија спроведена на Исланду, показала је да у регионима где су нивои јода у крви становника екстремно високи услед повећаног уноса исхраном, присутан је повећани ризик за настанак НМТК [26]. Поред наведеног, и дефицит јода је повезан са чешћом појавом карцинома штитасте жлезде, али није нађена значајна корелација [27].

Присуство бенигног обољења штитасте жлезде такође је сугерисано као фактор ризика за развој НМТК [28]. С обзиром да се за 10% тироидних нодуса претпоставља да су малигни, развој нодуса представља додатни фактор ризика за развој карцинома штитасте жлезде. Поред тога, и аутоимунска обољења штитасте жлезде доприносе повећаном ризику за настанак малигног тумора [29].

Улога хормоналних фактора у карциногенези штитасте жлезде сугерисана је епидемиолошким подацима који указују на 2–3 пута чешћу појаву свих болести штитасте жлезде код жена [30]. Различите студије су показале да хормонски механизми доводе до повећања

нивоа циркулишућег тиреостимулишућег хормона, што доводи до хиперплазије штитасте жлезде и следствене карциногенезе [31].

Породични ризик за настанак не-медуларног тиреоидног карцинома

Као и у случају бројних других обољења, идентификацију породичног ризика за настанак НМТК компликује и отежава чињеница да се сви чланови породице најчешће налазе у истом окружењу и под дејством веома сличних фактора спољашње средине, а због њихове генетске повезаности је тешко идентификовати кључне етиолошке факторе. Иако се утицај генетских фактора у процесу развоја малигнитета често проучава, тек недавно је породични ризик препознат као важан фактор за настанак НМТК и потврђене су процењене вредности повећаног породичног ризика за обољевање од карцинома штитасте жлезде, који се креће између 5 и 10,4, указујући на вероватноћу породичног аспекта овог обољења [13, 32–34]. Поред НМТК, чланови породица са фНМТК оболевају чешће и од бенигних форми болести штитасте жлезде. Спектар бенигних обољења са повећаном инциденцијом код чланова породица обухвата фоликуларне аденоме, Hürthle ћелијске аденоме, дифузну и мултинодуларну струму, као и аутоимунски тиреоидитис, на основу чега је постулирана хипотеза да бенигна обољења штитасте жлезде представљају предиспонирајући поремећај и фактор ризика за развој фНМТК. Поред спорадичног типа НМТК и породичног фНМТК, не-медуларни карцином штитасте жлезде се јавља и као компонента урођених синдрома са појавом неоплазија, као што су Cowden-ов синдром (OMIM: 158350; *On-line Mendelian Inheritance in Man*), фамилијарна аденоматозна полипоза (ФАП, OMIM: 175100), *Peutz-Jeghers*-ов синдром (OMIM: 175200) или *Carney*-ов комплекс (OMIM: 160980) [35].

Не-синдромске облике породичног НМТК одликује генетска хетерогеност, уз постојање удружености специфичних хистолошких карактеристика и мутација гена. Прецизно идентификовани локуси публиковани су за фНМТК са ћелијском оксифилијом, за папиларни карцином, мултинодуларну струму [11].

Тумори са ћелијском оксифилијом (*tumor cell oxyphilia*) – локус за *TCO1* налази се на хромозому *19p13.2*, за који је установљено да је значајно повезан са појавом фНМТК код чланова породице из Француске [36]. Наведени регион на хромозому 19 садржи и онкоген *JUNB1*, за који је утврђено да не представља каузативни ген [37]. У иницијално испитиваној породици са три генерације, код укупно шест чланова је дијагностикована мултинодуларна струма (*multinodular goiter, MNG*), и код три члана добро диференцирани НМТК (два пацијента са папиларним и један са оксифилним карциномом штитасте жлезде, дијагностиковани у узрасту од 41, 27 и 11 година). Поред наведеног и код осталих чланова породице установљена је појава мултиплих фоликуларних аденома са ћелијском оксифилијом. Додатна испитивања *Vevean*-а и сарадника, код 22 породице са фНМТК, потврдила су повезаност региона који садржи локус *TCO1* са оксифилним туморима штитасте жлезде [38]. Код пацијената са фНМТК, као и спорадичних случајева карцинома штитасте жлезде са ћелијском оксифилијом, анализирали смо губитак хетерозиготности и установили смо да унутар овог локуса постоји тумор супресор ген, код којег губитак једног или оба алела доприноси повећаном ризику за обољевање [20]. Функционална и биохемијска испитивања показала су да оксифилне туморе карактерише пролиферација и акумулација митохондрија, уз дефицит у продукцији енергије и дубоке промене у нуклеарном и митохондријалном геному, као и алтерације у онкогенима, тумор супресор генима и другим кључним генима укљученим у енергетски метаболизам, процесе пролиферације и ћелијске смрти [19]. Узимајући у обзир висок степен агресивности оксифилних тумора штитасте жлезде, како спорадичних тако и породичних облика, даље прецизно упознавање молекуларних и генетских особина ових тумора значајно би допринело даљој идентификацији гена за предиспозицију за настанак оксифилних тумора штитасте жлезде [39].

Фамилијарни папиларни карцином штитасте жлезде/папиларне неоплазме бубрега (*fPTC/PRN*) је локус на хромозому *1q21* за предиспозицију, идентификован код америчке породице са три генерације, у којој је код пет чланова дијагностикован папиларни тиреоидни карцином (ПТК), а код три реналне неоплазме

(папиларни карцином, мултифокални аденоми и један онкоцитом бубрега) [40].

За локус на хромозому *2q21* показано је да је генетски повезан са предиспозицијом за настанак не-медуларног тиреоидног карцинома (локус *NMTC1*), код породице која живи на острву Тасманији [41]. Студија генетске повезаности коју смо спровели код других породица са појавом фНМТК, потврдиле су постојање гена за предиспозицију у овом региону, уз сугестију да постоји интеракција између *TSC0* и *NMTC1* локуса [21].

Код једне португалске породице са пет од укупно једанаест чланова са појавом ПТК, установљена је генетска повезаност са локусом на хромозому *8p23.1-p22* (*FTEN*). Код преосталих шест чланова породице дијагностиковано је присуство бенигнутих тиреоидних нодуса [42].

За регион на хромозому *14q32* показано је да садржи кандидат ген за предиспозицију за фНМТК, а означен је као *MNG1* (multinodular goiter). Наведени локус је идентификован код канадске породице у којој је 18 чланова имало мултинодуларну струму поред два оболела од ПТК [43].

Сви наведени подаци указују да је за фНМТК установљено да представља комплексно наследно обољење које често показује аутозомно-доминантни начин наслеђивања са варијабилном пенетрантношћу. Детаљно упознавање генетских фактора укључених у етиопатогенезу, уз клиничку и хистопатолошку карактеризацију, допринеће бољој дијагностици и класификацији овог хетерогеног обољења, као и разумевању карциногенезе штитасте жлезде, како код породичних тако и код спорадичних облика тумора.

Генетски и епигенетски фактори у етиопатогенези типа 1 *diabetes mellitus-a*

Бројна истраживања спроведена последњих деценија, показала су да тип 1 *diabetes mellitus-a* (Т1Д) представља комплексно обољење, у чијој се етиопатогенези налази интеракција између генетских, епигенетских и фактора спољашње средине [44–48]. Болест се развија услед аутоимунског оштећења инсулин-продукујућих β

ћелија панкреаса и следствене инсуфицијентне продукције инсулина, а најчешће се дијагностикује код деце и адолесцената [49, 50]. Клиничка презентација Т1Д обухвата класични трио симптома (полидипсија, полифагија, полиурија), заједно са хипергликемијом, услед чега постоји потреба за доживотном супституционом терапијом егзогеним инсулином. Једно од најприсутнијих објашњења етиопатогенезе Т1Д засновано је на интеракцији генетских фактора предиспозиције са излагањем факторима спољашње средине, као што су: ентеровируси или ендогени ретровируси; конзумирање протеина млека; изложеност загађивачима из околине; варијације у саставу цревне флоре; концентрација витамина Д у крви [51]. Међутим, до данас није идентификован ни један фактор који би могао пружити универзално објашњење етиологије, што управо поткрепљује велики значај улоге епигенетских фактора у објашњењу комплексности етиопатогенезе мултифакторијелних болести, укључујући Т1Д [52]. Под епигенетском регулацијом подразумевају се сви процеси којима организам човека одговара на изложеност факторима спољашње средине [53]. Пролиферација, диференцијација, метаболизам и регенерација β ћелија панкреаса, представљају процесе који се могу наћи под утицајем епигенетских фактора, укључујући и процесе активације Т ћелија и индукције Т регулаторних ћелија у имунском систему човека. Поред наведеног, метаболизам глукозе и излучивање инсулина, доводе до значајног утицаја на епигеном у ткиву јетре и панкреаса, што може додатно допринети патолошким процесима удруженим са Т1Д. Узимајући у обзир све наведено, акумулација информација о епигенетским механизмима укљученим у развој Т1Д имаће велики значај за даље разумевање овог комплексног обољења, укључујући његову патогенезу, потенцијалне терапијске опције и превенцију [54].

Епидемиолошке студије указују да у свим деловима света Т1Д представља све већи проблем у области јавног здравља, уз пораст инциденције Т1Д код деце [55, 56]. У укупном обољевању од шећерне болести, Т1Д учествује са 10% од свих оболелих, а највећу преваленцију са више од два милиона оболелих Т1Д показује код популације европског порекла [57]. Највећа до сада спроведена метаанализа 540 истраживања публикованих између 1990. и 2015. године допуњена проценама Уједињених нација и Светске

здравствене организације, показала је путем екстраполације и регресионе анализе да је у 2015. години 415 милиона људи старости 20–79 година оболело од *diabetes mellitus*-а, уз морталитет од 5 милиона смртних случајева због шећерне болести (12,8% укупног морталитета), и трошкове лечења од 673 милијарде долара. Процене указују да ће до 2040. године, број оболелих порастати на 642 милиона (уз пораст укупне светске популације на 9 милијарди) [57].

Истраживање објављено у фебруару 2017. године показује укупне неповољне трендове морталитета од *diabetes mellitus*-а у Србији, анализом података у периоду од 25 година (1991–2015. године) [58]. У наведеном периоду је укупни морталитет од шећерне болести износио више 63.000 смртних случајева (36.000 жена и 27.000 мушкараца), где је стопа морталитета једнака код оба пола (24 на 100.000 становника), чиме се Србија сврстава међу државе са највећом стопом морталитета од шећерне болести у Европи. Од 1991. године, морталитет је код мушкараца сигнификантно повећан за +1,2% годишње (95% CI 0,7 – 1,7), док пораст од +0,2% годишње код жена (95% CI 0,4 – 0,7) није статистички значајан [58]. Анализом резултата показан је тренд смањења морталитета оболелих од типа 2 *diabetes mellitus*-а почевши од 2010. године, али је на супрот овим резултатима, посебно забрињавајући тренд пораста стопе морталитета код пацијената са Т1Д од 2000. године [58]. Анализа је показала да су добно-стандардизоване стопе (*age-standardized rates, ASR*) од 25,5 на 100.000 становника у Србији, два пута више у односу на просечне стопе у другим земљама Европе (12,9 на 100.000 становника). С обзиром да је у Србији регистар оболевања од *diabetes mellitus*-а установљен 2006. године, будуће студије пружиће свеобухватнију анализу овог веома значајног здравственог и друштвеног проблема у Србији [58].

Предикција пораста преваленције *diabetes mellitus*-а код одраслих са 8,8% 2015. године на 10,4% 2040. године, указује на све веће здравствене, друштвене и финансијске импликације шећерне болести, уз хитну потребу имплементације здравствених политика за смањење фактора ризика, као и адекватног приступа лечењу за све оболеле. Глобални значај ове епидемије указује на неопходност континуиране едукације, у циљу превенције и правилне дијагностике и лечења *diabetes mellitus*-а [57].

Преглед генетских фактора у етиопатогенези типа 1 *diabetes mellitus*-а

Аутоимунски процеси представљају основни патогенетски механизам за настанак Т1Д, који се развија услед Т-лимфоцитима посредоване деструкције β ћелија панкреаса. Инфилтрација Лангерхансових острваца макрофагним ћелијама, дендроцитима, и Т лимфоцитима ($CD4+$ и $CD8+$), ограничена је на инсулин-продукујуће β ћелије, док глукагон-продукујуће α и соматостатин-продукујуће δ ћелије панкреаса нису захваћене патолошким процесом. Најзначајнију улогу у аутоимунском оштећењу β ћелија панкреаса и развоју Т1Д имају проинфламаторни цитокини које производе инфилтрирајући леукоцити, у које се убрајају интерлеукин- 1β ($IL-1\beta$), фактор некрозе тумора α ($TNF\alpha$) и интерферон γ ($IFN-\gamma$). Продужено излагање цитокинима доводи до смањеног капацитета β ћелија панкреаса да производе инсулин у одговору на секретаторе и хипергликемију, што као последицу има деструкцију ћелија путем апоптозе или некрозе [59].

Аутоимунски процес уз развој Т1Д најчешће се јавља код деце, са продромалним периодом у којем се код $>90\%$ пацијената јавља сероконверзија (*diabetes mellitus* тип 1А) и у серуму пацијената се могу детектовати аутоантитела против панкреасних аутоантигена. Најзначајнија аутоантитела су инсулин-удружено антитело (IAA), антитело за декарбоксилазу глутаминске киселине (GAD65), аутоантитело за са инсулином-удружени протеин 2 (IA-2), цинк-транспортер 9 ($ZnT8$) и антитело за β ћелијски-специфични протеин повезан са каталитичком субјединицом глукоза-6-фосфатазе (IGRP) [44, 52]. Клинички ток болести указује да је тренутак када се појаве симптоми који воде ка постављању клиничке дијагнозе, моменат у којем је секреторни капацитет већине β ћелија у потпуности изгубљен, стога је процена генетског ризика Т1Д од кључног значаја за превенцију и предвиђање појаве обољења [60]. Примарни фактори ризика за појаву аутоимунског процеса у β ћелијама су генетски фактори код особа које имају специфичне хаплотипове ризика у генима који кодирају синтезу протеина главног комплекса хистокомпатибилности (HLA), као што су *HLA-DR3-DQ2* или *HLA-DR4-DQ8* (или оба), уз неопходан окидач у виду егзогених фактора. Патогенеза Т1Д може протичати кроз три основна стадијума: 1.

асимптоматски почетни развој аутоимунског процеса у β ћелијама, уз нормогликемију; 2. напредовање аутоимунског процеса, уз асимптоматску дисгликемију; 3. развој симптома, уз дисгликемију и аутоимунску деструкцију β ћелија [61, 62].

Утврђено је да само 10-15% од новодијагностикованих пацијената са Т1Д има позитивну породичну анамнезу за Т1Д. Међутим, бројна истраживања показују да је повећана предиспозиција за Т1Д наследна, с обзиром да је просечна преваленција повећаног ризика код деце оболелих од Т1Д износи 6% односно 7% код рођака првог степена оболелих, док код монозиготних близанаца ризик износи од 12 – 67,7%, у поређењу са општом популацијом где је укупни ризик само 0,4% [63, 64]. До сада публиковани подаци показују да Т1Д међу свим комплексним болестима представља обољење са највећим породичним ризиком, с обзиром да је релативни ризик за рођаке оболелих 15, уз највишу стопу конкорданце (појаве истог фенотипа) код монозиготних близанаца, у односу на друге аутоимунске болести [65]. Интензивна истраживања у области популационе генетике су током последњих 30 година пружила објашњење за најмање 80% наследних компоненти у етиологији Т1Д, сугеришући примарну улогу бројних алела који доприносе ризику за предиспозицију за Т1Д [66]. Резултати указују да гени који у највећој мери (до 50%) доприносе предиспозицији за Т1Д припадају *HLA* класи II алела, уз бројне друге гене (> 75 локуса) укључујући *HLA* класу I, са алелом *B*39*, односно не-*HLA* гене, као што су ген за инсулин, *CTLA4* (*cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*), *PTPN22* (*protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22*), *IL2RA* (*interleukin 2 receptor alpha*), *IFIH1* (*interferon induced with helicase C domain 1*), и бројни други откривени локуси, који показују статистички значајну удруженост са појавом Т1Д ($p < 10^{-7}$) [44, 67].

Испитивање моногенских облика Т1Д показало је да постоји значајна хетерогеност у генетској предиспозицији за настанак Т1Д, при чему изучавање моногенских облика Т1Д пружа значајан увид у сигналне механизме и гене укључене у контролу функционалног статуса β ћелија и механизма патогенезе Т1Д [68, 69]. Наследна предиспозиција за Т1Д одређена је комплексним интеракцијама између бројних генетских локуса и фактора спољашње средине. Најчешће алелске варијанте *HLA* класе II припадају алелима на хромозому 6р21, који кодира синтезу високо полиморфних антиген-

предентујућих протеина, од којих су два хаплотипа (*DR4-DQ8* и *DR3-DQ2*) присутни код ~90% деце оболеле од Т1Д [70]. Међу хаплотиповима *HLA* класе II који су значајно удружени са протекцијом од Т1Д чак и у присуству антетела против β ћелија, налазе се *DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602* [71]. Примена испитивања повезаности полиморфизама читавог генома са предиспозицијом за Т1Д (*genome-wide association studies, GWAS*), довела је до идентификације 140 региона који показују статистички значајну удруженост са предиспозицијом за аутоимунске болести, укључујући и Т1Д. Процењује се да је најмање 44% полиморфизама (*single nucleotide polymorphisms, SNPs*), присутно код најмање 2 аутоимунске болести, што представља значајан пример биолошке плејотропије (када генетска варијанта или ген има директан биолошки утицај на > 1 фенотипске особине) [72]. Генске варијанте *HLA* класе II гена у *DR* и *DQ* локусима, које су удружене са Т1Д, показују удруженост са предиспозицијом за друге аутоимунске болести као што су реуматоидни артритис, мултипла склероза, системски лупус еритематозус и целијакија [73]. У циљу разумевања патогенезе Т1Д коришћењем података добијених *GWAS* анализом, веома је значајно применити приступ испитивања мреже сигналних путева укључених у развој Т1Д. Овај комбиновани приступ коришћењем методологије секвенцирања нове генерације и *GWAS*, уз детекцију повишених вредности интерферона, пружио је додатне доказе за хипотезу о укључености вируса и њихове интеракције са генетском предиспозицијом домаћина [74]. Још један интересантан увид у патогенезу Т1Д пружио је мапирање Т1Д-удруженог дисеквилибријума блока генетске повезаности (*linkage disequilibrium*), са геном *IL-2/IL-21* који кодира синтезу лиганда и варијанту α субјединице гена *ILRA2*, који кодира синтезу рецептора за *IL-2*. Протеин који је кодиран геном *ILRA2* је повишено експримиран у ефекторним Т ћелијама, уз повишене вредности протективног алела у *CD4+* ћелијама, што представља пример губитка функције активације адаптивног имунског одговора, који је атенуиран у Т1Д. Сnižена експресија *IL-2* цитокина код експерименталних животиња са алелом са повећаним ризиком, резултује супресијом Т регулаторних (*Treg*) ћелија, што указује на комплексну и ћелијски-специфичну регулацију толеранције на сопствене протеине [75]. Иницијација имунског одговора путем

препознавања специфичних антигена од стране трансмембранских Т-ћелијских рецептора (*TcR*) може резултовати покретањем аутоимунског одговора, на шта указују резултати испитивања генетских варијанти које доводе до поремећаја презентације антигена или сигнализације посредоване Т-ћелијама током развоја толеранције на сопствене антигене од стране тимуса. Такве варијанте гена, које доводе до смањења експресије одговора на активацију *TcR*, мапиране су у следећим генским локусима: *PTPN22*, *UBASH3A* и *CTLA4*. Слично генској варијанти *R620W PTPN22*, која може интерферирати са правилном индукцијом толеранције у тимусу услед снижене секреције *IL-2* и *IL-10* од стране Т ћелија под дејством *TcR* активације, варијанта *A17T CTLA4* која је удружена са Т1Д слично утиче на активацију Т-ћелија [76]. Ген *UBASH3A* је специфично експримиран у лимфоцитима, а алел који доводи до повишеног ризика је удружен са повећаном експресијом протеина у лимфобластоидним ћелијским линијама пацијената са Т1Д [77]. Наведени увид у алтерације путева гена чије су варијанте удружене са повишеним ризиком за Т1Д, указује на могуће мете терапијског деловања и развоја транслационих стратегија, чији је пример превенција и заустављање развоја Т1Д код експерименталних животиња суплементацијом *IL-2*, као и открићем малих молекула који делују као инхибитори *Lyp*, протеинског производа гена *PTPN22* [78, 79].

Епигенетски фактори у етиолопатогенези типа 1 *diabetes mellitus-a*

Упркос чињеници да се Т1Д сматра за мултифакторијелно обољење са највећим уделом генетских фактора у етиопатогенези, докази који указују да код монозиготних близанаца постоји некомплетна конкордантност предиспозиције за Т1Д, сугеришу да фактори спољашње средине такође имају веома значајну улогу у патогенези болести. Фактори спољашње средине који не доводе до промене секвенце ДНК, у које се убрајају инфекције, социоекономски и нутритивни фактори, као и утицај навика и стилова живота, индукују алтерације експресије гена путем епигенетских механизма. Аберантне епигенетске модификације, које су укључене у патогенезу бројних обољења човека, односе се на

дисрегулацију експресије гена путем метилације ДНК, модификације хистона и модификације експресије путем микро РНК (*miRNA*). Компаративна испитивања су указала на значајне разлике у епигенетским профилима код пацијената са Т1Д и код здравих особа, као и на епигенетске модификације експресије гена који доприносе предиспозицији за Т1Д. Бројни процеси укључени у патогенезу Т1Д налазе се под дејством епигенетске модификације, укључујући диференцијацију β ћелија, њихов метаболизам и регенерацију, као и имунски одговор у смислу активације Т ћелија и индукције Т регулаторних ћелија [54]. У класе гена које бивају епигенетски модификовани убрајају се гени укључени у презентацију антигена (као што је *HLA* класа гена), индукцију имуне толеранције (*FOXP3* и *CTLA4*), одговор аутореактивних Т ћелија (као што је *GAD65*), и функцију β ћелија (као што је *INS*) [44].

Метилација ДНК представља ткивно-специфични епигенетски механизам ћелијског одговора на стрес, који је есенцијалан за регулацију експресије гена. Ензими ДНК метилтрансферазе катализују стварање ковалентних веза између метил групе и угљеника на *C5* положају у *CpG* (цитозин гуанин) динуклеотидима, најчешће локализованим у промотерским регионима гена, чиме доводе до смањене експресије, тј. „транскрипционог утишавања“ гена. Код аутоимунских болести, укључујући Т1Д, смањена активност ДНК метилтрансферазе удружена је са дисрегулацијом експресије гена, хромозомском нестабилношћу и повећаном предиспозицијом за настанак Т1Д. Бројни нутритивни фактори, укључујући и исхрану са дефицитом метионина, фолне киселине и холина, удружени су са глобалном хипометилацијом [66]. ДНК-специфична хипометилација у хепатоцитима је присутна код анималног модела Т1Д, а настаје као резултат поремећаја метаболизма метил групе и хомоцистеина, што доводи до функционалног дефицита метил групе [80]. Поред наведеног, профили ДНК метилације у седам *CpG* динуклеотидних острваца лоцираних проксимално од старта транскрипције у промотеру гена за инсулин (*INS*), показала су да је код пацијената са Т1Д присутна смањена метилација следећих *CpG* динуклеотида: *CpG-19*, *CpG-135* и *CpG-234* ($p = 2 \times 10^{-16}$), а повећана на позицији *CpG-180*, у поређењу са контролном групом [81]. Најсавременија методологија високо-осетљиве метилација-специфичне квантитативне ланчане реакције

полимеразе, успешно је примењена за детекцију циркулишуће β -ћелијске ДНК у периферној крви експерименталних животиња оболелих од Т1Д, што указује на значајну перспективу у будућем мониторингу β -ћелијске смрти и предикцији појаве Т1Д [82]. Приступ који користи анализу удружености читавог епигенома, и укључује 27.458 различитих CpG динуклеотида у 14.475 промотера гена у моноцитима 15 дисконкордантних парова монозиготних близанаца, идентификовао је 132 различита CpG острвца чије разлике статистички значајно корелирају са присуством Т1Д [83]. Наведена студија укључила је идентификацију Т1Д-специфичних варијабилних позиција код пацијената пре појаве аутоантитела, чиме је указано да епигенетске промене код *HLA* класе II гена, локусу *HLA-DQB1* или *GAD2* (који кодира синтезу GAD65, аутоантигена укљученог у патогенезу Т1Д), претходе појави клиничких манифестација Т1Д [84].

Статус хроматина у области промотера гена, одређује и модулира експресију гена, као одговор на бројне стимулусе. Анализа лимфоцита оболелих од Т1Д, показала је да посттранслационе модификације (ПТМ) N-терминалних аминокиселинских остатака хистона, као што су ацетилација, метилација, фосфорилација или убиквитинација, могу допринети патогенези Т1Д и његових компликација [85]. Истраживања спроведена у циљу идентификације утицаја хипергликемије на кључне хистонске ПТМ, показују промене на нивоу *H3K9ac* (хистон H3 ацетил лизин 9), *H3K9me2* (хистон H3 диметил лизин 9), *H3K9me3* и *H3K9me1*, код промотерских секвенци бројних гена укључених у патогенезу Т1Д. Повишена експресија гена *CTLA4*, који је укључен у патогенезу Т1Д, детектована је у лимфоцитима пацијената са Т1Д у поређењу са здравим особама, као и различити профили метилације *H3K9me2*. Анализом имунопреципитације хроматина, показано је да у моноцитима пацијената са Т1Д постоје значајне алтерације нивоа *H3K9me2* у промотерским регионима *HLA-DRB1* и *HLA-DQB1* унутар локуса предиспозиције за Т1Д [86].

Бројне класе малих некодирајућих РНК могу регулисати гене циљаним дејством на синтетисане транскрипте у цитоплазми, укључујући микро РНК (*miRNA*, *miR*), мале интерферирајуће РНК (*siRNA*), и бројне друге. Хумани геном кодира бројне не-кодирајуће молекуле, укључујући > 1600 прекурсора за микро РНК, након чега

настаје најмање 2237 зрелих молекула *miRNA*. Везивање микро РНК за 3' нетранслиране регионе (3'UTR) на информационој РНК (*messenger RNA, mRNA*), указује на значајну улогу *miRNA* као негативних регулатора експресије гена, укључених у модификацију ћелијских процеса и патогенезе болести [87]. Током иницијалних, претклиничких фаза Т1Д, β ћелије панкреаса су изложене бројним стресогеним стимулусима, који доводе до дисфункције и ћелијске смрти, а што је доведено у везу са повишеним нивоима циркулишућих *miR-375*, које се сматрају маркерима β ћелијске смрти и потенцијалним предиктором Т1Д, пре појаве хипергликемије [88]. У узорцима серума код деце са ново-откривеним Т1Д, резидуална β ћелијска функција и контрола гликемије током прва три месеца клиничког стадијума болести, показала је корелацију са повишеном експресијом *miR-25*, која је детектована у раним фазама након постављања дијагнозе, што потврђује улогу *miR* као клинички применљивих и корисних биомаркера у Т1Д [89].

Детаљно упознавање епигенетских механизма укључених у регулацију експресије гена за предиспозицију за настанак Т1Д, има велики значај у идентификацији гена кандидата чије варијације утичу на епигенетске путеве контроле и превенције Т1Д, и валидацији потенцијалних епигенетских биомаркера за дијагностику, прогнозу, персонализацију терапије и превенцију Т1Д [45].

Сви наведени подаци указују да је Т1Д полигенско аутоимунско обољење комплексне етиологије, изазвано интеракцијом генетских, епигенетских и фактора спољашње средине. Досадашње познавање етиопатогенезе је значајно унапређено анализом генома и епигенома, у циљу идентификације механизма који могу довести до унапређења правовремене детекције оштећења β ћелија панкреаса и предикције појаве Т1Д [44].

Литература

1. Станков К. Генетске и молекуларне карактеристике карцинома штитасте жлезде са ћелијском оксифилијом. Монографија. Нови Сад: Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду; 2006. ИСБН 86-7197-236-4, 172 стр.
2. Kamps R, Brandão RD, Bosch BJ, Paulussen AD, Xanthoulea S, Blok MJ, Romano A. Next-generation sequencing in oncology: genetic diagnosis, risk prediction and cancer classification. *Int J Mol Sci* 2017;18:E308.
3. Feinberg AP, Koldobskiy MA, Göndör A. Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression. *Nat Rev Genet* 2016;17:284–99.
4. Rodríguez-Rodero S, Delgado-Álvarez E, Díaz-Naya L, Martín Nieto A, Menéndez Torre E. Epigenetic modulators of thyroid cancer. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64:44–56.
5. Price AL, Spencer CCA, Donnelly P. Progress and promise in understanding the genetic basis of common diseases. *Proc R Soc B* 2015;282:20151684.
6. Stankov K, Romeo G. Oxyphilic carcinoma of the thyroid. *Arch Oncol* 2003;11:13–21.
7. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:646–53.
8. La Vecchia C, Negri E. The thyroid cancer epidemic – overdiagnosis or a real increase? *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:318–19.
9. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
10. Khan A, Smellie J, Nutting C, Harrington K, Newbold K. Familial nonmedullary thyroid cancer: a review of the genetics. *Thyroid* 2010;20:795–801.
11. Ciuni R, Spataro C, Nicosia S, Biondi A, Basile F. Familial Non Medullary Thyroid Cancer: Clinic Cases and Review of literature. *Thyroid Disorders Ther* 2012;1:111.
12. Kraimps JL, Bonin-Pineau MH, Amati P, Mothes D, Bonneau D, Marechaud R. Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1997;121:715–8.
13. Bonora E, Tallini G, Romeo G. Genetic predisposition to familial nonmedullary thyroid cancer: an update of molecular findings and state-of-the-art studies. *J Oncol* 2010;2010:385206.
14. Glaire MA, Brown M, Church DN, Tomlinson I. Cancer predisposition syndromes: lessons for truly precision medicine. *J Pathol* 2017;241:226–35.
15. Yang SP, Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:577–95.
16. Alsanea O, Clark OH. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2001;13:44–51.
17. Vlajinac HD, Adanja BJ, Zivaljevic VR, Jankovic RR, Dzodic RR, Jovanovic DD. Malignant tumors in families of thyroid cancer patients. *Acta Oncol* 1997;36:477–81.
18. Stankov K, Landi S, Gioia-Patricola L, Bonora E, Volante M, Papotti M, Romeo G. GSTT1 and M1 polymorphisms in Hürthle thyroid cancer patients. *Cancer Letters* 2006;240:76–82.
19. Stankov K, Biondi A, D'Aurelio M, Gasparre G, Falasca A, Romeo G, Lenaz G. Mitochondrial activities of cell line derived from thyroid Hürthle cell tumors. *Thyroid* 2006;16:325–31.

20. Stankov K, Pastore A, Toschi L, Kraimps JL, Bonneau D, Gibelin H, et al. Allelic loss on chromosomes 2q21 and 19p13.2 in Hürthle thyroid tumors. *Int J Cancer* 2004;111:463–7.
21. McKay JD, Thompson D, Lesueur F, Stankov K, Pastore A, Watfah C, et al. Evidence for interaction between the TCO and NMTC1 loci in familial non-medullary thyroid cancer. *J Med Genet* 2004;41:407–12.
22. Deleonardi G, Biondi A, D'Aurelio M, Merlo Pich M, Stankov K, Falasca A, et al. Plasma membrane oxidoreductase activity in cultured cells in relation to mitochondrial function and oxidative stress. *Biofactors* 2004;15:265–72.
23. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1054–67.
24. Tuttle RM, Becker DV. The Chernobyl accident and its consequences: update at the millennium. *Semin Nucl Med* 2000;30:133–40.
25. Schneider DF, Chen H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *CA Cancer J Clin* 2013;63:374–94.
26. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer* 1977;39:215–22.
27. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93:363–9.
28. Ron E, Kleinerman RA, Boice JD Jr, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:1–12.
29. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:656–64
30. Mark P. J. Vanderpump. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011;99:39–51
31. Cordina-Duverger E, Leux C, Neri M, Tcheandjieu C, Guizard AV, Schwartz C, et al. Hormonal and reproductive risk factors of papillary thyroid cancer. *Cancer Epidemiol* 2017;48:78–84
32. Hemminki K, Dong C. Familial relationships in thyroid cancer by histopathological type. *Int J Cancer* 2000;85:201–5.
33. Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. *Mod Pathol* 2011;24:19–33.
34. Morrison PJ, Atkinson AB. Genetic aspects of familial thyroid cancer. *Oncologist* 2009;14:571–7.
35. Griffith CC, Seethala RR. Familial non-medullary thyroid cancer: an update on the genetic and pathologic features. *Diagnostic Histopathology* 2016;22:101–7.
36. Canzian F, Amati P, Harach HR, Romeo G. A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet* 1998;63:1743–8.
37. Kraimps JL, Canzian F, Jost C, Romeo G. Mapping of a gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia to chromosome 19 and exclusion of JUN B as a candidate gene. *Surgery* 1999;126:1188–94.
38. Bevan S, Pal T, Greenberg CR. A comprehensive analysis of MNG1, TCO1, fPTC, PTEN, TSHR, and TRKA in familial non-medullary thyroid cancer: confirmation of linkage to TCO1. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3701–4.

39. Gasparre G, Bonora E, Tallini G, Romeo G. Molecular features of thyroid oncocytic tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:67–76.
40. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1758–64.
41. McKay JD, Lesueur F, Jonard L, Romeo G. Localization of a susceptibility gene for familial nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21. *Am J Hum Genet* 2001;69:440–6.
42. Cavaco BM, Batista PF, Sobrinho LG, Leite V. Mapping a new familial thyroid epithelial neoplasia susceptibility locus to chromosome 8p23.1-p22 by high-density single-nucleotide polymorphism genome-wide linkage analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4426–30.
43. Bignell GR, Canzian F, Shayegi M, Goldgar D, Romeo G. Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet* 1997;61:1123–30.
44. Stankov K, Benc D, Draskovic D. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics* 2013;132:1112–22.
45. Wang Z, Xie Z, Lu Q, Chang C, Zhou Z. Beyond Genetics: What Causes Type 1 Diabetes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52:273–86.
46. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016;387:2340–8.
47. Antosik K, Borowiec M. Genetic Factors of Diabetes. *Arch Immunol Ther Exp* 2016;64:157–60.
48. Arroyo-Jousse V, Garcia-Diaz DF, Codner E, Pérez-Bravo F. Epigenetics in type 1 diabetes. *Br J Nutr* 2016;116(11):1861–8.
49. Atkinson MA. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a007641.
50. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of Type 1 Diabetes. *Clin Chem* 2011;57:176–85.
51. Thomas IH, Pietropaolo M. Type 1 diabetes: a genetic Pandora's box? *Pediatr Diabetes* 2010;11:511–2.
52. Stankov K. Genetic predisposition for type 1 diabetes mellitus – the role of endoplasmic reticulum stress in human disease etiopathogenesis. *J Med Biochem* 2010;29:139–49.
53. Paul DS, Teschendorff AE, Dang MA, Lowe R, Hawa MI, Ecker S, et al. Increased DNA methylation variability in type 1 diabetes across three immune effector cell types. *Nat Commun* 2016;7:13555.
54. MacFarlane AJ, Strom A, Scott FW. Epigenetics: deciphering how environmental factors may modify autoimmune type 1 diabetes. *Mamm Genome* 2009;20:624–32.
55. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13:795–804.
56. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health* 2015;15:255.
57. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40–50.

58. Ilic M, Ilic I. Diabetes mortality in Serbia, 1991–2015 (a nationwide study): A joinpoint regression analysis. *Prim Care Diabetes* 2017;11:78–85.
59. Thomas HE, Kay TW. Intracellular pathways of pancreatic β -cell apoptosis in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Dev* 2011;27:790–6.
60. Nokoff N, Rewers M. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. *Ann NY Acad Sci* 2013;1281:1–15.
61. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016;387:2331–9.
62. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* 2017;66:241–55.
63. Cernea S, Dobreanu M, Raz I. Prevention of type 1 diabetes: today and tomorrow. *Diab Metab Res Rev* 2010;26:602–5.
64. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev* 2008;29:697–725.
65. Polychronakos C, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nat Rev Genet* 2011;12:781–92.
66. Groop L, Pociot F. Genetics of diabetes: are we missing the genes or the disease? *Mol Cell Endocrinol* 2013;382:726–39.
67. Morahan G. Insights into type 1 diabetes provided by genetic analyses. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:263–70.
68. Zalloua PA, Azar ST, Delépine M, Stankov K, Julier C. WFS1 mutations are frequent monogenic causes of juvenile-onset diabetes mellitus in Lebanon. *Hum Mol Genet* 2008;17:4012–21.
69. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 2017;60:769–77.
70. Gilespeie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006;175:165–70.
71. Hathout EH, Jartwick N, Fagoaga DR. Clinical, autoimmune, and HLA characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before 5 years of age. *Pediatric* 2003;111:860–3.
72. Solovieff N, Cotsapas C, Lee PH, Purcell SM, Smoller JW. Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies. *Nat Rev Genet* 2013;14:483–95.
73. Richard-Miceli C, Criswell LA. Emerging patterns of genetic overlap across autoimmune disorders. *Genome Med* 2012;4:6.
74. Todd JA, Walker NM, Cooper JD. Genetics of type 1 diabetes in Finland: Wellcome Trust Case Control Consortium. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007;39:857–64.
75. Pociot F, Akolkar B, Concannon P. Genetics of type 1 diabetes: what's next? *Diabetes* 2010;59:1561–71.
76. Herold KC, Vignali DA, Cooke A, Bluestone JA. Type 1 diabetes: translating mechanistic observations into effective clinical outcomes. *Nat Rev Immunol* 2013;13:243–56.
77. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Genome-wide association study and meta analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009;41:703–7.

78. Grinberg-Bleyer Y, Baeyens A, You S. IL-2 reverses established type 1 diabetes in NOD mice by a local effect on pancreatic regulatory T cells. *J Exp Med* 2010;207:1871–8.
79. Stanford SM, Krishnamurthy D, Falk MD. Discovery of a novel series of inhibitors of lymphoid tyrosine phosphatase with activity in human T cells. *J Med Chem* 2011;54:1640–54.
80. Williams KT, Garrow TA, Schalinske KL. Type I diabetes leads to tissue-specific DNA hypomethylation in male rats. *J Nutr* 2008;138:2064–9.
81. Fradin D, Le Fur S, Mille C. Association of the CpG methylation pattern of the proximal insulin gene promoter with type 1 diabetes. *PLoS ONE* 2012;7:e36278.
82. Hussein MI, Kuroda A, Kaye AN, Nair I, Kandeel F, Ferreri K. Development of a quantitative methylation-specific polymerase chain reaction method for monitoring beta cell death in type 1 diabetes. *PLoS ONE* 2012;7:e47942.
83. Rakayan VK, Beyan H, Down TA. Identification of type 1 diabetes-associated DNA methylation variable positions that precede disease diagnosis. *PLoS Genet* 2011;7:e1002300.
84. Herold KC, Vignali DA, Cooke A, Bluestone JA. Type 1 diabetes: translating mechanistic observations into effective clinical outcomes. *Nat Rev Immunol* 2013;13:243–56.
85. Li X, Li C, Sun G. Histone Acetylation and Its Modifiers in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res* 2016;2016:4065382.
86. Miao F, Chen Z, Zhang L. Profiles of epigenetic histone post-translational modifications at type 1 diabetes susceptible genes. *J Biol Chem* 2012;287:16335–45.
87. Guay C, Jacovetti C, Nesca V, Mottrle A, Tugay K, Regazzi R. Emerging roles of non-coding RNAs in pancreatic β -cell function and dysfunction. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:12–21.
88. Erener S, Mojibian M, Fox JK, Denroche HC, Kieffer TJ. Circulating miR-375 as a biomarker of β cell death and diabetes in mice. *Endocrinology* 2013;154:603–8.
89. Nielsen LB1, Wang C, Sørensen K. Circulating levels of microRNA from children with newly diagnosed type 1 diabetes and healthy controls: evidence that miR-25 associates to residual beta-cell function and glycaemic control during disease progression. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:896362

GENETIC PREDISPOSITION TO NON-MEDULLARY THYROID CANCER AND DIABETES MELLITUS TYPE 1

Karmen Stankov

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Rapid advance in biochemistry, genetics and pharmacology has led to the development and change of techniques and methods with the aim of optimal detection and measurement of biomarkers for detection of predisposition and risks for development of multifactorial disorders such as thyroid cancer and diabetes mellitus type I. Detection of genetic and epigenetic factors for predisposition expanded our understanding of aetiology and pathogenesis of multifactorial disorders, enabling development and application of effective approaches of early and precise diagnosis, as well as improvement of therapeutic strategies, explaining a role of interaction between genetic factors and influence of environment and diabetes mellitus type I.

Keywords: genetic predisposition, non-medullary thyroid cancer, diabetes mellitus type 1

Проф. др Кармен Станков
Медицински факултет у Новом Саду
Хајдук Вељкова 3, 21000 Нови Сад
karmen.stankov@mf.uns.ac.rs