

# GLIS3 DAN DIABETES

Kezia Yunandra Kurniawan

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Satya Wacana

Jl. R.A. Kartini No. 11A, Salatiga

472018030@student.uksw.edu

## PENDAHULUAN

Diabetes merupakan penyakit yang diakibatkan adanya peningkatan kadar glukosa plasma puasa. Diabetes dapat menyebabkan terjadinya masalah kesehatan yang kompleks seperti ketoasidosis, kebutaan, penyakit kardiovaskuler, hingga dapat berujung pada kematian. Diabetes terbagi menjadi empat kategori, yaitu diabetes tipe-1 yang disebabkan oleh rusaknya sel beta pankreas, diabetes tipe-2 yang disebabkan oleh resistensi insulin akibat meningkatnya pengeluaran insulin sel beta, diabetes gestasional yang terjadi pada masa kehamilan, dan diabetes tipe spesifik yang disebabkan oleh faktor-faktor lain seperti sindrom, penyakit lain, dan obat atau zat kimia<sup>1</sup>. Selain disebabkan oleh faktor lingkungan, faktor genetik turut mempengaruhi terjadinya diabetes. Salah satunya adalah gen *GLIS3*, dimana gen ini mempunyai kerentanan terhadap diabetes tipe-1 dan diabetes tipe-2. *GLIS3* terlibat dengan terjadinya diabetes tipe-1 dan diabetes tipe-2, yang menyebabkan apoptosis pada sel beta pankreas. Selain itu, *GLIS3* juga terlibat dalam regulasi glukosa puasa manusia dan insulin<sup>2</sup>.

*GLIS3* merupakan anggota dari keluarga *Krüppel-like zinc finger protein*, yang mengkode faktor-faktor transkripsi dan berpartisipasi pada sel beta pankreas<sup>3</sup>. *GLIS3* banyak terekspresi dalam *mesenchyme metanephric* selama perkembangan embrionik, uterus, pankreas, ginjal<sup>4</sup>, hati, dan mata. Namun *GLIS3* juga terekspresi pada jantung, otot, perut, otak, kelenjar adrenalin, dan tulang. *GLIS3* terletak pada kromosom 9p24.3-p23<sup>5</sup>. Apabila terjadi mutasi pada *GLIS3*, maka akan menyebabkan terjadinya diabetes neonatal dan *congenital hypothyroidism*<sup>4</sup>. Rumusan masalah yang ingin dipecahkan pada makalah ini adalah bagaimana mutasi pada gen *GLIS3* dapat menyebabkan penurunan produksi insulin di dalam tubuh. Makalah ini dibuat dengan tujuan agar dapat mengetahui pengaruh gen *GLIS3* terhadap tubuh dan hubungannya dengan diabetes apabila termutasi.

## ISI

*GLIS3* mulai terekspresi di pankreas selama proses pengembangan pankreas, hal ini menunjukkan bahwa mRNA *GLIS3* terdeteksi pada E11.5 dan diekspresikan pada peningkatan yang terjadi di E12.5 dan di tahap selanjutnya dari perkembangan pankreas. Pada E18.5, *GLIS3* terekspresi tinggi dalam sel *ductal* dan pulau, namun tidak terdeteksi dalam asini. Hal tersebut menunjukkan bahwa *GLIS3* berfungsi sebagai regulator transkripsional utama dalam progenitor, sel duktal, dan sel endokrin<sup>6</sup>. *GLIS3* berperan penting dalam sel beta pankreas, terutama berkaitan dengan regulasi transkripsi gen insulin. Dimana ekspresi mRNA *INS2* pada sel insulinoma meningkat, akibat dari *GLIS3* yang meningkat juga<sup>4</sup>. *GLIS3* mengatur transkripsi gen insulin dengan mengikat dua elemen penambah *GLIS* yaitu *GlisBS*, yang terletak di dekat A-, E-, dan C-box dalam promotor insulin proksimal. Kemudian terminal N-*GLIS3* dan domain transaktivasi terminal-C berhubungan dengan *CBP/p300*, dimana faktor transkripsi sangat bergantung pada perekrutan *CBP/p300* yang dilakukan *GLIS3* kepada promotor insulin<sup>7</sup>. *GLIS3* yang berikatan pada promotor *INS2* dalam sel, akan dideteksi oleh kromatin imunopresipitasi. Kromatin imunopresipitasi menghapus promotor *INS2*, dengan mengidentifikasi urutan 5'-GTCCCCTGCTGTGAA-3' dari 255 hingga

241. Penghapusan promotor *INS2* tersebut merupakan respon dari pengikatan yang terjadi dengan *GLIS3*. *GLIS3* juga berinteraksi dengan *PDX1*, *NEUROD1*, dan *MAFA* untuk memodulasi aktivitas promotor *INS2*. Aktivitas promotor insulin akan terpengaruhi oleh peningkatan regulasi *MAFA* dan *downregulation NKX6-1*, yang diakibatkan oleh *GLIS3*<sup>4</sup>. Oleh karena itu, *GLIS3* dan *GlisBS* sangat penting dalam aktivasi *INS2*, mempromosikan proliferasi sel beta, dan mengatur ekspresi gen insulin melalui pengikatan pada *GLI-RE* pada *INS*. Ekspresi *GLIS3* juga merupakan gen pengatur utama dalam embriogenesis pankreas termasuk *ONECUT1* dan *NEUROGENIN3*<sup>5</sup>. Namun adanya *GLIS3* KD dalam sel *INS-1E* dan *GLUT2*, dapat menghambat oksidasi glukosa dan sekresi insulin. *GLIS3* KD meningkatkan apoptosis sel beta dan membuat sel yang aktif menjadi mati, yang disebabkan oleh sitokin proinflamasi (interleukin 1 $\beta$  + interferon- $\gamma$ ) atau palmitat. Palmitat merupakan agen yang berkontribusi juga terhadap hilangnya sel beta, akibat ketidakfungsian tersebut pada diabetes tipe-1 dan diabetes tipe-2<sup>2</sup>.

Diabetes neonatal ditandai dengan disfungsinya sel beta dalam usia 6 bulan, yang kemudian menyebabkan individu terkena diabetes sementara atau permanen. Diabetes neonatal permanen terjadi akibat adanya mutasi gen *GLIS3*<sup>8</sup>. *GLIS3* juga merupakan bagian hulu dari *NGN3* di pankreas janin dan termutasi *GLIS3* selama perkembangan embrionik mengakibatkan terjadinya diabetes neonatal, yang merupakan bentuk dari konsekuensi diferensiasi pulau kecil yang dimediasi *NGN3*. Namun *NGN3* tidak berperan dalam efek diabetogenik termutasi *GLIS3*. *GLIS3* yang termutasi menyebabkan penurunan ekspresi insulin secara drastis, yang kemudian menginduksi apoptosis sel beta melalui glukotoksitas atau menyebabkan gangguan ekspansi sel beta yang diinduksi *HFD*, dan memicu meningkatnya siklus diabetes fulminan yang parah<sup>9</sup>. Mutasi *frameshift* merupakan mutasi yang terjadi pada *GLIS3*, dimana protein terpotong dan penghapusan yang mempengaruhi ekson 11 atau 12-5' sebagian besar ekson gen. Protein tersebut memotong transkrip utama pada pankreas dan tiroid, dan memotong transkrip khusus pada mata<sup>10</sup>, yang menyajikan memendeknya fenotip gen *GLIS3*. Sedangkan variasi fenotip *GLIS3* berhubungan dengan ekspresi jaringan transkrip yang panjang, yang berasal dari ekson 11. Terdapat 29 situs awal transkripsi putatif dan 5 situs terminasi transkripsi. Transkrip yang berisi 5 domain *zinc finger* dengan variasi pada terminal N- dan C, diperlukan untuk pelokalisasi nuklir dan mengikat ke situs pengikatan *GLI* pada daerah promotor gen target. Transkrip yang terjadi pada pankreas adalah transkrip besar dengan kapasitas 7.5 kb, yang terekspresi pada pankreas, ginjal, dan tiroid<sup>11</sup>. Sehingga mutasi pada *GLIS3* mengakibatkan kerusakan sel-sel endokrin insulin aktif pankreas, tetapi tidak mengganggu pembentukan sel eksokrin *CPA-positivepancreatic*<sup>12</sup>.

Beberapa tipe *GLIS3* terlokalisasi dominan di nukleus. Penghapusan wilayah yang mengandung motif zink keenam dan juga sinyal pelokalan nuklir yang ditargetkan menargetkan protein ke sitoplasma, menunjukkan bahwa wilayah ini diperlukan untuk lokalisasi nuklir *GLIS3*. Dalam sel-sel *CV-1*, *GLIS3* menekan transkripsi yang bergantung pada dosis atau kapasitas jumlah, yang menunjukkan bahwa dalam sel-sel ini *GLIS3* bertindak sebagai penekan. Namun pada sel *CHO*, *GLIS3* berfungsi sebagai aktivator transkripsi yang lemah. Transaktivasi yang lemah tersebut dapat terjadi akibat adanya interaksi suboptimal dengan *GLI-RE* yang digunakan, modifikasi pasca-translasi atau kurangnya koaktivator yang tepat<sup>13</sup>. *GLIS3* juga mengontrol proliferasi sel beta sebagai respons terhadap asupan makanan kedalam tubuh, yang mengandung tinggi lemak dengan mengatur transkripsi *CCND2*. Temuan ini memberikan dasar molekuler untuk *GLIS3* yang memainkan peran dalam pengendalian glikemik pada populasi orang dewasa. Replikasi sel beta pankreas dilakukan oleh beberapa molekul yaitu *cyclins tipe-D* khususnya *CCND2*, yang sangat penting dalam pertumbuhan sel beta pankreas pascanatal dan ekspansi kompensasi dalam menanggapi resistensi insulin. Ekspresi mRNA dari *CCND2* ini dihasilkan melalui regulasi yang terdapat di pulau *GLIS3*-beta dan terdapat pada pulau yang mempunyai sedikit *GLIS3*-beta. Selain itu, *GLIS3* juga mengikat

promotor *CCND2* dan mengatur transkripsi *CCND2*. Hasil ini menunjukkan bahwa *GLIS3* diperlukan untuk proliferasi sel beta dan ekspansi massa untuk menanggapi pemberian *HFD* dengan mengatur transkripsi *CCND2*<sup>9</sup>.

## PEMBAHASAN

*GLIS3* berkaitan dengan terjadinya diabetes tipe-1 dan diabetes tipe-2. Dimana diabetes tipe-1 merupakan penyakit autoimun yang disebabkan oleh faktor genetik<sup>14</sup>. Faktor genetik yang termutasi menyebabkan terjadinya kerusakan produksi insulin pada sel beta oleh sistem imun. Telah ditemukannya sebanyak lebih dari 40 lokus yang menyebabkan resiko terjadinya diabetes tipe-1<sup>15</sup>, salah satunya adalah *GLIS3*. Hal ini juga diperkuat dengan adanya SNP yang terdapat pada lokus *GLIS3*, yang menunjukkan adanya hubungan dengan glukosa plasma puasa pada orang dewasa non-diabetes, anak-anak, dan remaja yang sehat. SNP yang terdapat pada lokus ini dapat mempengaruhi homeostasis glukosa puasa daripada sistem kekebalan tubuh<sup>16</sup>. Diabetes tipe-2 merupakan penyakit yang diakibatkan dengan adanya hiperglikemia dalam keadaan puasa. Walaupun diabetes lebih diakibatkan oleh adanya faktor lingkungan, namun faktor genetik juga dapat mempengaruhi terjadinya diabetes tipe-2<sup>17</sup> yang salah satunya dipengaruhi oleh *GLIS3*. *GLIS3* mempengaruhi terjadinya peningkatan glukosa plasma puasa, apabila termutasi yang mengakibatkan penurunan fungsi sel beta. Penurunan fungsi sel beta merupakan efek dari glukosa plasma puasa, yang berhubungan dengan pelepasan insulin yang distimulasi oleh glukosa. Peningkatan glukosa tambahan yang ada tidak tergantung pada pelepasan insulin yang distimulasi glukosa<sup>18</sup>. SNP yang terdapat pada *GLIS3* berkaitan dengan diabetes tipe-1, diabetes tipe-2, dan sifat-sifat terkait dengan diabetes tipe-2 terdapat pada disequilibrium (terdapat hubungan yang sangat kuat satu sama lain, dengan koefisien korelasi berpasangan  $r^2$  0,95-1,0 antara SNP)<sup>2</sup>.

## KESIMPULAN

*GLIS3* terekspresi tinggi pada sel beta pankreas, yang sangat mempengaruhi produksi insulin pada sel beta. *GLIS3* berperan dalam transkripsi mRNA gen *INS* dan sebagai transaktivator gen *INS*, yang dilakukan oleh ekson 11 *GLIS3*. Ekson 11 *GLIS3* merupakan transkripsi terpanjang dengan 29 situs awal transkripsi putatif dan 5 situs terminasi transkripsi. Termutasinya *GLIS3*, mengakibatkan terpotongnya protein pada ekson 11. Hal tersebut kemudian yang menyebabkan pemendekan transkripsi, yang berpengaruh pada transkripsi mRNA gen *INS*. Terjadinya kegagalan transkripsi gen *INS*, mengakibatkan gagalnya produksi insulin pada sel beta. Gagalnya produksi yang terjadi secara terus-menerus mengakibatkan disfunksinya sel beta, dan berujung pada terjadinya diabetes tipe-1 atau diabetes tipe-2. Dimana disfungsi sel beta mengakibatkan penurunan atau hilangnya insulin, yang mengatur kadar glukosa plasma puasa di dalam tubuh. Mutasi *GLIS3* ini juga berpengaruh pada terjadinya diabetes neonatal. Diabetes neonatal merupakan jenis dari diabetes tipe-1, yang secara genetik diwariskan secara turun temurun mutasi gen yang ada. Diabetes neonatal adalah diabetes yang dimulai prosesnya ketika masih dalam bentuk janin, terutama pada proses pengembangan pankreas. Diabetes ini akan terdeteksi ketika bayi berusia 6 bulan, dimana telah terjadi kerusakan sel beta pada pankreas. Selain itu, *GLIS3* juga mempengaruhi diabetes tipe-2 yaitu disfunksinya sel beta yang mengakibatkan ketidaknormalan produksi insulin sel beta. SNP yang ada pada *GLIS3* mempunyai korelasi yang sangat kuat dengan diabetes tipe-1 dan diabetes tipe-2, dengan koefisien berpasangan  $r^2$  adalah 0.95-1.0. *GLIS3* juga mengontrol proliferasi sel beta sebagai respons terhadap asupan makanan ke dalam tubuh, yang mengandung tinggi lemak dengan mengatur transkripsi *CCND2*. *CCND2* membantu replikasi sel beta, yang berperan dalam pertumbuhan sel beta pankreas dan ekspansi kompensasi dalam menanggapi resistensi insulin. Sehingga, dapat dikatakan bahwa mutasi pada *GLIS3* menyebabkan penurunan produksi insulin tubuh, pada sel beta pankreas.

## DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes— 2020. *Diabetes Care* 2020 Jan; 43(Supplement 1): S14-S31.
2. Nogueira TC, Paula FM, Villate O, et al. GLIS3, a susceptibility gene for type 1 and type 2 diabetes, modulates pancreatic  $\beta$  cell apoptosis via regulation of a splice variant of the BH3-only protein Bim. *PLoS Genet.* 201;9(5): e1003532.
3. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet.* 2010;42(2): 105–116.
4. Yang Y, ChangBH, Samson SL, LiMV, Chan L. The Krüppel-like zinc finger protein Glis3 directly and indirectly activates insulin gene transcription. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(8):2529–2538.
5. Dimitri P, Habeb AM, Garbuz F, et al. Expanding the clinical spectrum associated with GLIS3 mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):E1362–E1369.
6. Kang HS, Kim YS, ZeRuth G, et al. Transcription factor Glis3, a novel critical player in the regulation of pancreatic  $\beta$ -cell development and insulin gene expression. *Mol Cell Biol.* 2009;29(24):6366–6379.
7. ZeRuth GT, Takeda Y, Jetten AM. The Krüppel-like protein Gli-similar 3 (Glis3) functions as a key regulator of insulin transcription. *Mol Endocrinol.* 2013;27(10): 1692–1705.
8. Yang Y, Chang BH, Yechoor V, et al. The Krüppel-like zinc finger protein GLIS3 transactivates neurogenin 3 for proper fetal pancreatic islet differentiation in mice. *Diabetologia.* 2011;54(10):2595–2605.
9. Yang Y, Chang BH, Chan L. Sustained expression of the transcription factor GLIS3 is required for normal  $\beta$  cell function in adults. *EMBO Mol Med.* 2013;5(1):92–104.
10. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet.* 2006; 38(6):682–687.
11. Dimitri P, Warner JT, Minton JA, et al. Novel GLIS3 mutations demonstrate an extended multisystem phenotype. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(3):437–443.
12. Watanabe N, Hiramatsu K, Miyamoto R, et al. A murine model of neonatal diabetes mellitus in Glis3-deficient mice. *FEBS Lett.* 2009;583(12):2108–2113.
13. Kim YS, Nakanishi G, Lewandoski M, Jetten AM. GLIS3, a novel member of the GLIS subfamily of Krüppel-like zinc finger proteins with repressor and activation functions. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(19):5513–5525.