

Abstract

Project Code: TRG5280002

Project Title: Analysis of *transcription factor 7 like 2 (TCF7L2)* variants in Thai patients with type 2 diabetes

Investigator: Watip Tangjittipokin, Ph.D

Department of Immunology, Siriraj hospital, Mahidol university

E-mail: siwtb@mahidol.ac.th

Project Period: 2 year

Type 2 diabetes (T2D) is the most frequent form of diabetes accounting for 90% of all diabetes cases. It is a genetically heterogeneous disease resulting from defects or variations of single or multiple genetic loci. T2D has become a health problem world-wide and its underlying molecular mechanisms remains poorly understood. The recent success of the genome-wide association studies (GWAS) by genotyping for a high density SNPs across the genome and the methods of complex genetic analyses have identified several novel genes. GWAS have showed that *TCF7L2* has been the most important locus predisposing to T2D. Genetic polymorphism of the *TCF7L2* is one of the few validated variants with large effects on the risk of type 2 diabetes in the populations of European ancestry. *Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2)* is a key element of the Wnt signaling pathway. We aim to investigate whether the variants in *TCF7L2* are associated with T2D in Thai population. Five SNPs, (rs7896340, rs7901695, rs7903146, rs12255372 and rs11196205) were genotyped in T2D patients (n=202) and ethnically matched control subjects (n=205) by high resolution melting (HRM) analysis. The associations of SNPs, haplotypes with T2D and clinical characteristics of the patients were analyzed. SNPs rs7896340 and rs11196205 of the *TCF7L2* were associated with T2D in Thai population (p=0.023, dominant inheritance). The odds ratios (ORs) was 1.89 for the minor allele (95% CI 1.08-3.3) compared with the major allele. The haplotypes composed of GG minor allele of these two SNPs were also significantly associated with type 2 diabetes with ORs 1.89 [95% CI 1.12-3.19, p=0.018 (global p-value=0.013)]. Moreover, patients who carried minor allele of these two SNPs had earlier age onset of diabetes (AA=50.32±10.78 year, AG+GG=45.51±10.52 year, p=0.012). These data suggested that the *TCF7L2* polymorphisms are associated with type 2 diabetes and earlier age onset of the disease in the Thai population.

Keywords : Type 2 diabetes, *TCF7L2*, Thai

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5280002

ชื่อโครงการ: การวิเคราะห์ยีน *transcription factor 7 like 2 (TCF7L2)* ในผู้ป่วยไทยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ชื่อหลักวิจัย: ดร. วทีพย์ ตั้งจิตติโกคิน

ภาควิชาวิทยาภูมิคุ้มกัน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail: siwtb@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุขทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตและทุพพลภาพจากโรคแทรกซ้อน โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคที่พบได้บ่อยประมาณ 90% ของโรคเบาหวานทั้งหมด โดยมีสาเหตุมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรมยีนเดี่ยวหรือหลายยีน โรคเบาหวานชนิดที่ 2 กลายเป็นปัญหาสาธารณสุขทั่วโลก แต่ยังไม่ทราบกลไกในการก่อโรคที่แน่ชัด จากการศึกษา Genome wide association เพื่อหา ยีนก่อโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ผ่านมาพบว่า ยีน *TCF7L2* เป็นยีนที่มีความสัมพันธ์กับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากที่สุดในประชากรกลุ่ม Caucasian โดยพบว่าความแปรผันมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้มีการศึกษายีนนี้ในอีกหลายกลุ่มประชากร ซึ่งผลที่ได้ตรงกันคือยีน *TCF7L2* มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างไรก็ตามการศึกษายีน *TCF7L2* ในกลุ่มประชากรที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ชาวเอเชีย ซึ่งรวมถึงญี่ปุ่น, จีนและเกาหลีพบได้น้อยกว่าที่พบในประชากร Caucasian ส่วนในประชากรไทยยังไม่มีรายงาน

ยีน *TCF7L2* ซึ่งเป็นยีนที่สังเคราะห์โปรตีนที่มีความสามารถในการจับกับ *beta-catenin* ซึ่งมีสัญญาณมาจาก *Wnt receptor* โดยการจับนี้ส่งผลถึงการแสดงออกของยีนหลายยีนซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่เบต้าเซลล์และก่อให้เกิดโรคเบาหวานได้ในที่สุด

สำหรับโครงการวิจัยนี้จัดทำเพื่อหาว่าความหลากหลายที่พบในยีน *TCF7L2* มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประชากรไทยหรือไม่ โดยการหาความถี่ของความแปรผัน 5 ตำแหน่ง (rs7896340, rs7901695, rs7903146, rs12255372 และ rs11196205) เปรียบเทียบกันในกลุ่มประชากรปกติจำนวน 205 คนกับกลุ่มประชากรที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 202 คน โดยพบว่ามีสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลาย rs7896340 และ rs11196205 กับการเกิดโรคเบาหวานในประชากรไทย ด้วย *p-value* 0.023 ยิ่งไปกว่านั้นยังมีความสัมพันธ์กับอายุในการเกิดโรคอีกด้วย โดยพบว่าการที่มี major allele AA จะพบที่ช่วงอายุ 50.32 ± 10.78 ปี ในขณะที่มี minor allele AG+GG จะเกิดโรคในช่วงอายุที่น้อยกว่าคือ 45.51 ± 10.52 ปี (*p*=0.012)

คำหลัก : โรคเบาหวานชนิดที่ 2, ยีน *TCF7L2*, ไทย