

# Bölüm 15

## MODY TIP DİYABETİN GENETİĞİ

Emrah TÜMER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Gençlerde görülen erişkin tip diyabetin baş harflerinin kısaltmasından oluşan MODY (maturity onset diabetes of young) tip diyabetin, genetik olarak sınıflandırılan heterojen alt tipleri bulunmaktadır. Bu tek gen hastalığı, erken yaşta ortaya çıkmasıyla, otozomal dominant geçişle ve insülin salınımdaki sorunlarla karakterizedir. MODY tip diyabet, tip II diyabetten 30 yaşından önce görülmesi, insülin direncinin olmaması, akrabalarından en az birinde 25 yaşından önce diyabet görülmesi ile ayırt edilir. Tip I diyabetten ise immünolojik göstergelerin negatif olmasıyla ayırt edilebilmektedir.

Memeli pankreas dokusunda iki farklı hücre tipi bulunmaktadır bunlar sentezlenen hormonları kana salgılayan endokrin hücreler ve sindirim sistemine salgılayan ekzokrin hücreler. Endokrin hücreler beş farklı tiptir  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\delta$  ve PP ve bunlar sırasıyla glukagon, insülin, grilin, somatostatin ve pankreatik polipeptit salgırlar<sup>(1, 2)</sup>. Farklı transkripsiyon faktörleri bu hücrelerin gelişiminde ve farklılaşmasında söz sahibidir, bu faktörlerden birinde meydana gelebilecek herhangi bir mutasyon pankreas hücrelerinin fonksiyonları üzerinden etkiler göstermektedir.

### MODY'DE ETKİLENEN GENLER

Altı farklı gendeki mutasyonlar MODY vakalarının tamamına yakınına neden olmaktadır. Bu genler glukokinaz (GCK)<sup>(3)</sup>, transkripsiyon faktörleri hepatosit nükleer faktör 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ )<sup>(4)</sup>, hepatosit nükleer faktör 1  $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ )<sup>(5)</sup>, insülin promotör faktör 1 (IPF1)<sup>(6)</sup>, hepatosit nükleer faktör 1  $\beta$  (HNF1 $\beta$ )<sup>(7)</sup> ve neuroD1<sup>(8)</sup>. Bunların yanı sıra daha nadir görülen 7 farklı genin mutasyonu da (bkz. Tablo 1) aşağıda detayları tartışılacağı şekilde MODY'e yol açar. Her bir farklı MODY alt tipi, birbirlerinden farklı klinik ve metabolik bulgular göstermektedir.

<sup>1</sup> MD PhD, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.B.D., emrah.tumer@ksbu.edu.tr

## SONUÇ

MODY sıklığı tüm diyabet tipleri arasında %1-2 arasında görülmekle birlikte tek gen kaynaklı diyabetin en sık sebebidir. MODY tiplerinin tedavisi birbirlerinden farklı olduğu gibi tip I ve II diyabetten farklılık arz etmektedir, bu nedenle gençlerde görülen diyabetin tanısını koymak tedavi açısından son derece büyük önem taşımaktadır. MODY 2'de mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar daha az görülürken, diğer MODY'ler ve tip I ve II diyabette kalp hastalıkları, böbrek yetmezliği ve maküler dejenerasyon aynı oranlarda görülmektedir<sup>(45)</sup>. Tedavi ve hastalığın ilerleyişindeki bu farklılıklardan ötürü genetik test hasta ve hasta yakınlarına uygulanırsa tedavi gerekli şekilde düzenlenip, komplikasyonlar yakından takip edilebilir<sup>(46)</sup>.

Pek çok genetik laboratuvarında en sık görülen MODY'ler için sırasıyla GCK, HNF1 $\alpha$  ve HNF4 $\alpha$  mutasyonlarına yönelik, PCR ve Sanger sekanslama tekniklerini kullanmaktadır. Ancak, nedenin tespit edilemediği durumlarda diğer MODY tiplerini ve *de novo* mutasyonları tanımlamak için yeni nesil dizi analizi altın standarttır<sup>(47)</sup>.

Diyabete neden olan her bir yeni genin keşfi pankreas dokusunun farklılaşmasının ve insülin metabolizmasının aydınlatılmasında önemli bir basamak olmaktadır. Her bir yeni genin keşfi çok faktörlü diyabet patofizyolojisinin anlaşılmasına da ışık tutacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Slack, J., *Developmental biology of the pancreas*. Development, 1995. **121**(6): p. 1569-1580.
2. Kojima, M. and K. Kangawa, *Ghrelin: structure and function*. Physiological reviews, 2005. **85**(2): p. 495-522.
3. Velho, G., et al., *Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY-2) subjects*. The Journal of clinical investigation, 1996. **98**(8): p. 1755-1761.
4. Yamagata, K., et al., *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$  gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1)*. Nature, 1996. **384**(6608): p. 458-460.
5. Lehto, M., et al., *Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect*. The Journal of clinical investigation, 1997. **99**(4): p. 582-591.
6. Staffers, D.A., et al., *Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1*. Nature genetics, 1997. **17**(2): p. 138-139.
7. Sun, Z. and N. Hopkins, *vhnf1, the MODY5 and familial GCKD-associated gene, regulates regional specification of the zebrafish gut, pronephros, and hindbrain*. Genes & development, 2001. **15**(23): p. 3217-3229.
8. Sagen, J., et al., *Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus*. Diabetic medicine, 2005. **22**(8): p. 1012-1015.
9. Bell, G.I., et al., *Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1991. **88**(4): p. 1484-1488.

10. Gidh-Jain, M., et al., *Glucokinase mutations associated with non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus have decreased enzymatic activity: implications for structure/function relationships*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1993. **90**(5): p. 1932-1936.
11. Horikawa, Y., et al., *Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene (TCF2) associated with MODY*. Nature genetics, 1997. **17**(4): p. 384-385.
12. Malecki, M.T., et al., *Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus*. Nature genetics, 1999. **23**(3): p. 323-328.
13. Neve, B., et al., *Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005. **102**(13): p. 4807-4812.
14. Ræder, H., et al., *Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction*. Nature genetics, 2006. **38**(1): p. 54-62.
15. Plengvidhya, N., et al., *PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(7): p. 2821-2826.
16. Edghill, E.L., et al., *Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood*. Diabetes, 2008. **57**(4): p. 1034-1042.
17. Borowiec, M., et al., *Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and  $\beta$ -cell dysfunction*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106**(34): p. 14460-14465.
18. Bowman, P., et al., *Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY*. Diabetologia, 2012. **55**(1): p. 123-127.
19. Bonnefond, A., et al., *Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene*. PloS one, 2012. **7**(6).
20. Costa, R.H., et al., *Transcription factors in liver development, differentiation, and regeneration*. Hepatology, 2003. **38**(6): p. 1331-1347.
21. Ryffel, G., *Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF) 1 and HNF4 families: functional and pathological consequences*. Journal of molecular endocrinology, 2001. **27**(1): p. 11-29.
22. Taraviras, S., et al., *Characterization of the mouse HNF-4 gene and its expression during mouse embryogenesis*. Mechanisms of development, 1994. **48**(2): p. 67-79.
23. Cereghini, S., et al., *Factors involved in control of tissue-specific expression of albumin gene*. Cell, 1987. **50**(4): p. 627-638.
24. Duncan, S.A., et al., *Expression of transcription factor HNF-4 in the extraembryonic endoderm, gut, and nephrogenic tissue of the developing mouse embryo: HNF-4 is a marker for primary endoderm in the implanting blastocyst*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1994. **91**(16): p. 7598-7602.
25. Shih, D.Q., et al., *Loss of HNF-1 $\alpha$  function in mice leads to abnormal expression of genes involved in pancreatic islet development and metabolism*. Diabetes, 2001. **50**(11): p. 2472-2480.
26. Pearson, E.R., et al., *Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes*. The Lancet, 2003. **362**(9392): p. 1275-1281.
27. Lopez, A.P., et al., *Analysis of mutations in the glucokinase gene in people clinically characterized as MODY2 without a family history of diabetes*. Diabetes research and clinical practice, 2016. **118**: p. 38-43.
28. Blumenfeld, M., et al., *Hepatic nuclear factor 1 (HNF1) shows a wider distribution than products of its known target genes in developing mouse*. Development, 1991. **113**(2): p. 589-599.
29. Pontoglio, M., et al., *Hepatocyte nuclear factor 1 inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria, and renal Fanconi syndrome*. Cell, 1996. **84**(4): p. 575-585.

30. Tronche, F., et al., *Analysis of the distribution of binding sites for a tissue-specific transcription factor in the vertebrate genome*. Journal of molecular biology, 1997. **266**(2): p. 231-245.
31. Ohlsson, H., K. Karlsson, and T. Edlund, *IPF1, a homeodomain-containing transactivator of the insulin gene*. The EMBO journal, 1993. **12**(11): p. 4251-4259.
32. Stoffers, D.A., M.K. Thomas, and J.F. Habener, *Homeodomain protein IDX-1: a master regulator of pancreas development and insulin gene expression*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 1997. **8**(4): p. 145-151.
33. Kim, S.K., et al., *Pbx1 inactivation disrupts pancreas development and in Ipfl-deficient mice promotes diabetes mellitus*. Nature genetics, 2002. **30**(4): p. 430-435.
34. Thomas, I.H., et al., *Neonatal diabetes mellitus with pancreatic agenesis in an infant with homozygous IPF-1 Pro63fsX60 mutation*. Pediatric diabetes, 2009. **10**(7): p. 492-496.
35. Jonsson, J., et al., *Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice*. Nature, 1994. **371**(6498): p. 606-609.
36. Wang, L., et al., *Selective Deletion of the Hnf1  $\beta$  (MODY5) Gene in  $\beta$ -Cells Leads to Altered Gene Expression and Defective Insulin Release*. Endocrinology, 2004. **145**(8): p. 3941-3949.
37. Kristinsson, S., et al., *MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1 $\alpha$  and a novel mutation in NeuroD1*. Diabetologia, 2001. **44**(11): p. 2098-2103.
38. Fernandez-Zapico, M.E., et al., *MODY7 gene, KLF11, is a novel p300-dependent regulator of Pdx-1 (MODY4) transcription in pancreatic islet  $\beta$  cells*. Journal of Biological Chemistry, 2009. **284**(52): p. 36482-36490.
39. Sosa-Pineda, B., et al., *The Pax4 gene is essential for differentiation of insulin-producing  $\beta$  cells in the mammalian pancreas*. Nature, 1997. **386**(6623): p. 399-402.
40. Smith, S.B., et al., *Neurogenin3 and hepatic nuclear factor 1 cooperate in activating pancreatic expression of Pax4*. Journal of Biological Chemistry, 2003. **278**(40): p. 38254-38259.
41. Sujitjooon, J., et al., *Aberrant mRNA splicing of paired box 4 (PAX4) IVS7-1G> A mutation causing maturity-onset diabetes of the young, type 9*. Acta diabetologica, 2016. **53**(2): p. 205-216.
42. Molven, A., et al., *Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes*. Diabetes, 2008. **57**(4): p. 1131-1135.
43. Van Dam, R., et al., *Common variants in the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes KCNJ11 (Kir6. 2) and ABCC8 (SUR1) in relation to glucose intolerance: population-based studies and meta-analyses 1*. Diabetic Medicine, 2005. **22**(5): p. 590-598.
44. Hartemann-Heurtier, A., et al., *Mutations in the ABCC8 gene can cause autoantibody-negative insulin-dependent diabetes*. Diabetes & metabolism, 2009. **35**(3): p. 233-235.
45. Steele, A.M., et al., *Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia*. Jama, 2014. **311**(3): p. 279-286.
46. Molven, A. and P.R. Njolstad, *Role of molecular genetics in transforming diagnosis of diabetes mellitus*. Expert review of molecular diagnostics, 2011. **11**(3): p. 313-320.
47. Ellard, S., et al., *Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing*. Diabetologia, 2013. **56**(9): p. 1958-1963.