

# TİP II DİYABETES MELLİTUS VE TCF7L2 GEN POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ

Fulya YÜKÇÜ<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Diyabetes Mellitus, insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinden kaynaklanan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ve hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolik bozukluktur. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre, 2019 yılında dünyada yaklaşık 463 milyon Diyabetes Mellitus hastası olduğu ve bu sayının 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı tahmin ediliyor. Tip II Diyabetes Mellitus en yaygın diyabet türü olup, tüm diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturmaktadır. Neden olduğu mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklar ile önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Hastalığın oluşmasında başlıca risk faktörleri yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, etnik köken, obezite ve aile öyküsü sayılabilir. Aile öyküsü, zaman içinde kültürel, çevresel ve davranışsal faktörlerin yanında, hastalığa genetik yatkınlığı da barındırır. Yapılan araştırmalara göre obezitenin Tip II Diyabetes Mellitus gelişiminde %55 katkı sağladığı görülmüştür. Obezite, yaşam tarzı, yiyecek alışkanlıkları ve düşük fiziksel aktivite düzeyleri de genetik olarak yatkın bireylerde hastalığın ilerlemesini tetikleyebilir.

Polimorfizm, bir popülasyonda % 1'den daha yüksek sıklıkta görülen genetik farklılıklardır. Hastalık nedeni değildir, ancak hastalığa yatkınlık nedeni olabilir. Polimorfizmler belirli bir hastalığın klinik belirtilerinin şiddetini veya belirli bir ilacın etkilerini etkileyebildiği gibi, genetik belirteç olarak da kullanılırlar. İnsan genomunda en çok bulunan polimorfizm tipi, tek nükleotid polimorfizmleridir. Birçok tek nükleotid polimorfizminin spesifik hastalıklara karşı bireysel duyarlılıktaki farkla ilişkili olduğu bilinmektedir.

Genom çalışmalarında, Tip II Diyabetes Mellitus riski ile ilişkili dört lokusta 126 varyant bildirilmiştir. Yapılan geniş ölçekli ilişki analizi çalışmalarında hastalık ile ilişkili birçok gen arasında, transkripsiyon faktörü 7 benzeri 2 (TCF7L2) geninin genetik varyantının (rs7903146), insülin sekresyonunda ve pankreatik ada-

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, fulya.yukcu@ksbu.edu.tr

edilmesi yoluyla bireysel farklılıklar gözetilerek hastaların daha etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için önemli bilgiler sağlayabilir. Çok büyük örnekli ve farklı etnik gruplardan gelen populasyon çalışmalarının sonuçları TCF7L2 ve T2DM ilişkisini açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Ancak, çoğunlukla rs7903146 ve rs12255372 SNP'leri öne çıkmak üzere farklı varyasyonları da dahil olmak kaydıyla, farklı populasyonlarda, farklı TCF7L2 varyantları T2DM ile ilişkili olabilmektedir.

TCF7L2 geninin, önemli bir bileşen olarak iş gördüğü Wnt sinyal yolunun, pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin embriyolojik gelişimi, proliferasyonu, sağkalımı ve fonksiyonu için kritik önemde olmasından dolayı, sinyal yolundaki Wnt proteinleri, reseptörleri ve  $\beta$ -katenin gibi diğer üyelerin de T2DM ile ilişkilerinin değerlendirilmesi için çalışmalar yapılması da önerilebilir.

Bu polimorfizmin T2DM'de yatkınlık sağlayan bir gen olduğu görülmektedir. Ayrıca rs7903146 prostat, meme ve kolon kanseriyle güçlü bir ilişkisinin olması TCF7L2 geninin kansere de yatkın bir gen olduğunu göstermektedir. Bu gen üzerindeki çalışmaların farklı etnik kökenler üzerinde artırılması diyabet ve kanser arasındaki ilişkinin aydınlatılmasında da önemli katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Kumar D. Molecular medicine of diabetes mellitus. *Clinical Molecular Medicine*. 2020; 267–288.
2. Dimova I. Epigenomics of diabetes mellitus. *Computational Epigenetics and Diseases*. 2019; 181-199.
3. Arıkoğlu H, Kaya D.E. Tip 2 diyabetin moleküler genetik temeli; Son gelişmeler. *Genel Tıp Derg* 2015;25:147-159.
4. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 9th edition 2019.
5. Tremblay J, Hamet P. Environmental and genetic contributions to diabetes. *Metabolism*, 100, 153952. doi:10.1016/j.metabol.2019.153952.
6. Prokopenko I, McCarthy MI, Lindgren CM. Type 2 diabetes: new genes, new understanding. *Trends Genet*. 2008;24(12):613–621.
7. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al. Fine-mapping of an expanded set of type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. 2018 November ; 50(11): 1505–1513. doi:10.1038/s41588-018-0241-6.
8. Der-An T, Chiung-Wen H, Huoy-Rou C, et al. Single Nucleotide Polymorphism of TCF7L2 and Adiponectin Genes for Type 2 Diabetes Mellitus in Taiwan. *Fooyin J Health Sci* 2009;1(1):41–47.
9. Petermann-Rocha F, Lasserre-Laso N, Villagrán M, et al. Association of the TCF7L2 (RS7903146) genotype with adiposity and metabolic markers in the Chilean adult population. *Rev Med Chil*. 2019 Aug;147(8):965-976. doi: 10.4067/S0034-98872019000800965.
10. Ku EJ, Won GW, Lee YH, et al. Genetic variation in TCF7L2 rs7903146 correlating with peripheral arterial disease in long-standing type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2020 Jan-Feb;17(1): 1479164119888475. doi: 10.1177/1479164119888475.

11. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006; 38:320e3.
12. Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet.* 2007;8(9):657–662.
13. Steven C. Elbein, M.D. Genetic factors contributing to type 2 diabetes across Ethnicities. *J Diabetes Sci Technol.* 2009; 3(4): 685- 689.
14. Tianru Jin. Current Understanding on Role of the Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 in Glucose Homeostasis. *Endocrine Reviews.* 2016; 37(3):254–277.
15. Saxena R, Elbers CC, Guo Y, et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 39 studies identifies type 2 diabetes *loci.* *Am J Hum Genet.* 2012;90(3):410–425. doi:10.1016/j.ajhg.2011.12.022.
16. Murtaugh LC, Law AC, Dor Y, et al. Beta-catenin is essential for pancreatic acinar but not islet development. *Development* 2005;132:4663e74. bgvf
17. Rulifson IC, Karnik SK, Heiser PW, et al. Wnt signaling regulates pancreatic beta cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:6247e52.
18. Fujino T, Asaba H, Kang MJ, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:229e34.
19. Ni Z, Anini Y, Fang X, et al. Transcriptional activation of the proglucagon gene by lithium and beta-catenin in intestinal endocrine L cells. *J Biol Chem* 2003;278:1380e7.
20. Moon RT, Brown JD, Torres M. WNTs modulate cell fate and behavior during vertebrate development. *Trends Genet* 1997;13:157-162.
21. Peifer M, Polakis P. Wnt signalling in oncogenesis and embryogenesis-a look outside the nucleus. *Science.* 2000;287:1606-1609.
22. Welters HJ ve Kulkarni RH. Wnt signalling: relevance to-cell biology and diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2008;19(10): 349-355.
23. Polakis P. Wnt signalling and cancer. *Genes Dev.* 2000;14(15):1837-51.
24. Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, et al. Wnt and beta-catenin signalling: diseases and therapies. *Nat Rev Genet.*2004;5(9):691-701.
25. Donma MM, Donma O. Wnt signaling pathway in cardiovascular and other clinical diseases: Review. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci.* 2010;22:93-103.
26. Poy F, Lepourcelet M, Shivdasani RA, et al. Structure of a humanTcf4/ $\beta$ -catenin complex. *Nature: structural biology.* 2001; 8 number 12.
27. Elbein SC, Chu WS, Das SK, et al. Transcription factor 7 like 2 polymorphisms and type 2 diabetes, glucose homeostasis traits and gene expression in US participants of European and African descent. *Diabetologia.* 2007;50(8):1621-1630.
28. Grarup N, Andersen G. Gene–environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes and metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:420–426.
29. Owen KR, McCarthy MI. Genetics of type 2 diabetes. *Curr Opin Genet Dev.* 2007;17:239–244.
30. Jin T, Liu L. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus. *Mol Endocrinol.* 2008;22(11):2383-92.
31. Lyssenko V. The transcription factor 7-like 2 gene and increased risk of type 2 diabetes: an update. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2008;11:385–392.
32. Schäfer SA, Tschritter O, Machicao F, et al. Impaired Glucagon-Like Peptide-1-Induced Insulin Secretion in Carriers of Transcription Factor 7-Like-2 (TCF7L2) Gene Polymorphisms, *Diabetologia.* 2007;50:2443–2450.
33. Kirchhoff K, Machicao F, Haupt A, et al. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia.* 2008. 51: 597–601.

34. Potapov VA, Shamkhalova MN, Smetanina SA, et al. TCF7L2 rs12255372 and SLC30A8 rs13266634 Confer Susceptibility to Type 2 Diabetes in a Russian Population. *Russian Journal of Genetics*. 2010;46(8):1001–1008.
35. Saxena R, Gianniny L, Burtt NP, et al. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with Type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in non-diabetic individuals. *Diabetes*. 2006;55:2890–2895.
36. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2009;10:15:1471–2350.
37. Luo Y, Wang H, Han X. “Meta-analysis of the association between SNPs in TCF7L2 and type 2 diabetes in East Asian population”, *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2009; 85:139–146.
38. Ji Linong, Ren Q, Wang F, et al. Han X. Sequencing and association analysis of transcription factor 7 like 2 (TCF7L2) polymorphisms in the Chinese Type 2 diabetes population. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;79:S1–S127.
39. Ren Q, Han XY, Wang F, et al. Exon sequencing and association analysis of polymorphisms in TCF7L2 with type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabetologia*. 2008;51(7):1146–52.
40. Duan QL, Dubé MP, Frasure-Smith N, et al. Additive effects of obesity and TCF7L2 variants on risk for type 2 diabetes among cardiac patients. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1621–3.
41. Cruz M, Valladares-Salgado A, Garcia-Mena J, et al. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26: 261–270.
42. Martinez-Gomez LE, Cruz M, Martinez-Nava GA, et al. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with Type 2 Diabetes in two different populations of Mexico. *Annals of Human Genetics*. 2011;75,612–620.
43. Amoli MA, Amiri P, Tavakkoly-Bazzaz J, et al. Replication of TCF7L2 rs7903146 association with type 2 diabetes in an Iranian population. *Genetics and Molecular Biology*. 2010; 33(3): 449–451.
44. Palizban A, Nikpour M, Salehi R, et al. Association of a common variant in TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus in a Persian population *Clin Exp Med*. 2012; 12:115–119.
45. Saadi H, Nagelkerke N, Carruthers SG, et al. Association of TCF7L2 polymorphism with diabetes mellitus, metabolic syndrome, and markers of beta cell function and insulin resistance in a population-based sample of Emirati subjects. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008, 80(3):392–398.
46. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Mohamed G, et al. Weak or no association of TCF7L2 variants with Type 2 diabetes risk in an Arab population *BMC Medical Genetics*. 2008; 9:72.
47. Chang YC, Chang TJ, Jiang YD et al. Association study of the genetic polymorphisms of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and type 2 diabetes in the Chinese Diabetes. 2007;56:2631–2637.2007
48. Melzer D, Murray A, Hurst AJ, Corsi AM, Ferrucci L, Paolisso G, Effects of the diabetes linked TCF7L2 in a representative older population. *BMC Med*. 2006;4:34.
49. Liu Z, Habener JF. Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta-cell proliferation. *J Biol Chem*. 2008;283:8723–8735.