عنوان الرسالة : التفاعل بين العناصر الوراثية والبدانة في مرض السكري من النوع الثاني

الطالبة : نجلاء إسحاق فلمبان

المشرفة علي الرسالة : د. صفاء قستي

المستخلص

هناك عوامل متعددة تؤدي إلى الإصابة بأنواع مختلفة من داء السكري. ويعتقد أن السمنة هي أهم عامل يؤدي إلى الإصابة بداء السكري من النوع الثاني-T2DM على وجه الخصوص في الأفراد الذين لديهم الدهون الزائدة في منطقة البطن. وحيث إن التفاعل بين العوامل الوراثية والبدانة غير واضح في مرضى السكري. فقد حظت دراسة متعدد النوكليوتيدات (SNPs) باهتمام كبير، لا سيما في دراسات العلاقات على نطاق الجينوم (GWAS). على الرغم من أن عددا كبيرا من SNPs تم تحديدها وكانت مرتبطة بداء السكري من النوع الثاني، إلا أن تلك SNPs المعروفة لا تزال تحت الدراسة لتحديد تأثيرها على استعداد الفرد للإصابة بالمرض السكري. وهدفت الدراسة السكانية لتوضيح الاختلافات الوراثية بين الأفراد مما يؤدي إلى التأهب للسمنة و يؤدي في غالبية الأمر إلى مرض السكري من النوع الثاني. فقد تم تجميع ٢٣٠ عينة من الحمض النووي من مرضى السكري و ٢٤٥ عينة من المتطوعين. تم دراسه (rs) FTO، MC4R (rs17817449، rs1421085، rs9930506٢٢٢٩٦١٦) و(rs2884737، rs ، rs9923231 ,rs9934438) VKORC1 ٧٢٩٤، لتحديد تأثير الأنماط الجينية على مؤشر كتلة الجسم والعمر و التنبؤ بالبدانة ومخاطر الإصابة بالنوع الثاني. فقد وجد هناك ارتباطات كبيرة بين داء السكري النوع الثاني و(rs ، rs1421085 ، rs9930506 FTO١٧٨١٧٤٩ - MC4R rs٢٢٢٩٦١٦). أيضا، وجد أن مؤشر كتلة الجسم أعلى من ٣٠ مرتبط في المرضى المصابين بالسكري و كانوا يعانون من السمنة المفرطة، والذكور في سن ٣٢ الي ٥٠. بالاضافة الى انه وجد ان زيادة في عدد النسخ في الجين ١٦ZG مرتبط مع انخفاض مستوى HBA1C في مرضى السكري. و اخيرا ان FTO مع مؤشر كتلة الجسم عاملان له أقوى تأثير للإصابة بمرض السكري من النوع الثاني . المزيد من الدراسات ضروريه لتقييم مدى الاختلافات الجينية بين الأفراد والمساهمة في التعرض الخطير بالنوع الثاني.

Title : The interplay between genetics factors and obesity in Type II Diabetes

Student Name: Najlaa Filimban

Supervised by

Dr. Saffa'a Qasti

ABSTARCT

There are multiple risk factors for developing various types of diabetes mellitus. It is widely believed that obesity is the greatest risk factor leading to T2DM in particular in individuals who have excess abdominal fat. The interplay between the genetic factors and obesity is yet to be fully elucidated in diabetic patients. The accurate determination of single nucleotide polymorphisms (SNPs) has received immense attention, particularly in genome-wide association studies (GWAS). Although a large number of SNPs were identified associated with T2DM, only those known to cause diseases are investigated to determine their impact on the genetic predisposition to diabetes. However, it is conceptually known that alleles with low frequency might have genetic effects influencing diabetic phenotypic traits. This study aimed to screen a spectrum of SNPs taking advantage of the large-scale genotyping and genomic sequencing technologies. Therefore, population study was conducted to elucidate the genetic inter-individual's variations leading to predispose to obesity and give rise eventually to diabetes.

A total of 230 genomic DNA sample isolated from diabetic patients and 245 samples from controls participants were genotyped for *FTO* SNPs (rs9930506, rs1421085, rs17817449)*, MC4R* SNP (rs2229616*)* and *VKORC1* SNPs (rs9934438, rs2884737, rs7294, and rs9923231) utilizing qPCR and Open Array Taqman technology. The effects of the determined genotypes on body mass index (BMI) and age in predicting obesity and T2DM risks were determined statistically. Furthermore, screening for genetic variations in genes flanking the *VKORC1* gene using next generation sequencing on the Ion Torrent Personal Genome Machine platform.

Significant associations with T2DM were reported for *FTO* SNPs rs9930506 genotype AG (*P= <0.05)* rs1421085 genotype CT (*P= <0.05),* rs17817449 genotype TT (*P= <0.05*), MC4R rs2229616 genotype CC (*P= <0.05)*. Also, it was found that BMI (>30) were linked in T2DM patients who were obese, males and at the age 32-50. Furthermore, increasing in copy number were identified harboring ZG16 gene region and associated with low HBA1C level in diabetic patients.

In conclusion, association of *FTO* SNPs with BMI has the strongest impact on the risk of developing obesity and T2DM. It is believed that minor and rare allele frequency among population that identifying SNPs- related diabetes is a very challenging approach creating a clinical debate whether these variants have a meaningful value in predicting diabetes risk. Further studies have to be conducted to assess the extent of the genetic variations in the development of the disease. Array combined with sequencing will provide more insight understanding of the genetic variations and explore new loci.