

# Abstract

---

**Project Code:** TRG5780113

**Project Title:** Molecular Genetics Study of Autosomal Dominant Type 2 Diabetes in Thai Families by Exome Sequencing

**Investigator:** Watip Tangjittipokin, Ph.D.

Department of Immunology, Siriraj hospital, Mahidol University

**E-mail:** watip.tan@mahidol.edu

**Project Period:** 2 year

## Abstract

Diabetes is a chronic disease and a major global public health problem including Thailand. Currently, prevalence of diabetes is increasing worldwide. Diabetes is a major cause of illness and premature death. It can cause complications of eyes, kidneys, nerves, heart and brain. Thus, studying its pathogenesis may reduce risk factors and provide early treatment that should help diminishing burden of the disease.

Type 2 Diabetes (T2D) is a metabolic disorder arising from a complex interaction between genes and environment. However, the genetics basis of T2D is not fully understood due to its intricate nature. At present, the effort to find genes associated with T2D is heading toward more promising direction. The search for rare variants that cause abnormal proteins functions (rare variants-common, disease hypothesis). Recent advance in nucleic acid sequencing technology using next generation sequencing (NGS) techniques focusing on non-synonymous variants in the coding regions or exons have considerable success in identification of causative genes of several diseases with high prevalence in the family. Exome sequencing was used to determine particular variations in the exons of each gene on each chromosome that are transmitted with diabetes in extended Thai family with autosomal dominant-inherited T2D.

The aim of this study was to investigate the genetic background of familial T2D using next generation sequencing. The study was carried out in a Thai family with 3 generations affected with diabetes. This family comprised of 27 members, of which 19 had diabetes. To identify the susceptibility variants, exome sequencings were performed in 2 affected family members. We hypothesized that the familial clustering of diabetes is caused by non-synonymous variant that segregated with diabetes. A novel Pro30Leu of PRMT8 was identified and co-segregated with diabetes. This variation was not detected among 400 non-diabetic controls. Thus, Pro30Leu of PRMT8 could be considered as candidate mutation.

Exome sequencing is a valuable tool for revealing new mutations. This is the first evidence that a nonsynonymous variant of PRMT8 may contribute to familial form of T2D. Its impact on glucose homeostasis will be subjected of further investigation.

**Keywords:** Type 2 diabetes (T2D), Exome sequencing, PRMT8

## บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5780113

ชื่อโครงการ: การศึกษาอนุพันธุศาสตร์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในครอบครัวชาวไทยที่มีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant โดยใช้เทคนิค Exome Sequencing

ชื่อนักวิจัย: อ.ดร. วทิพย์ ตั้งจิตติโกคิน

ภาควิชาวิทยาศาสตร์คัมภีร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail: watip.tan@mahidol.edu

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ปัจจุบันความชุกของโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นทั่วโลก โรคเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วยและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของตา ไต เส้นประสาท หัวใจและสมอง ดังนั้นการศึกษายาธิกำเนิดของโรคเบาหวานอาจลดปัจจัยเสี่ยงและการรักษาของโรค

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เกิดจากการความผิดปกติของยีนร่วมกับสิ่งแวดล้อม ในปัจจุบันสาเหตุทางพันธุกรรมยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน เนื่องจากลักษณะที่ซับซ้อนของโรค ในปัจจุบันมีความพยายามที่จะหา ยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยค้นหาความผิดปกติที่พบความถี่น้อย และก่อนให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของโปรตีน ปัจจุบันเทคโนโลยีในการหาลำดับเบสได้พัฒนาขึ้น โดยใช้เทคนิค next generation sequencing (NGS) โดยเทคนิคนี้มุ่งเน้นหาลำดับเบสที่ผิดปกติในส่วนของ exons

จุดมุ่งหมายของการศึกษาคั้งนี้คือการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมของครอบครัวของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยใช้เทคนิค exome sequencing โดยการศึกษานี้ได้ทำการศึกษาในครอบครัวไทยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคถึง 3 รุ่น โดยประกอบด้วยสมาชิกจำนวน 27 ราย เป็นโรคเบาหวาน 19 ราย คณะผู้วิจัยได้ทำ exome sequencing ในสมาชิกในครอบครัวที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 2 ราย และพบว่าความผิดปกติชนิด Pro30Leu ที่ยีน *PRMT8* อาจเป็นสาเหตุในการทำให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในครอบครัว ทั้งนี้ความผิดปกตินี้ไม่พบในอาสาสมัครปกติจำนวน 400 ราย

เทคนิค exome sequencing นับเป็นเครื่องมือที่มีประโยชน์ในการค้นหาความผิดปกติของลำดับเบสที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิดโรค และการค้นพบความผิดปกติชนิด nonsynonymous ในยีน *PRMT8* อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ดังนั้นการศึกษานี้และผลกระทบของยีนจึงควรได้รับการศึกษาต่อไป

คำหลัก : โรคเบาหวานชนิดที่ 2, exome sequencing, *PRMT8*