

**Proje Yöneticisi:** Prof.Dr. RUHSAR DAMLA GÖKŞEN ŞİMŞEK

**Proje ID:** 22312

**Proje Kodu:** TGA-2021-22312

**Proje Başlığı:** HLA Doku Tipi Yatkinlığı Saptanmayan Ailesel Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olgularda Tüm Ekzom Dizi Analizi İle Sorumlu Yeni Genlerin Araştırılması

**Proje Türü:** Genel Araştırma Projesi

**Proje Özeti:**

Tip 1 diyabet çocukluk çağının en yaygın kronik hastalığıdır. Sıklığı her yıl %2-4 artmaktadır. Tanı yaşı 5-7 yaş ile ergenlik döneminde pik yapar. Etiyolojisinde genetik, epigenetik ve çevresel faktörler etkilidir.

Tip 1 DM multifaktöriyel poligenik kalıtım göstermektedir. Tip 1 DM'li vakaların yaklaşık %10'unda ailesel geçiş görülmektedir. Tip 1 DM ile her zaman ilişkili tek bir gen alleli gösterilememiştir. Tip 1 DM'ye yatkinlık yaratan genleri MHC genleri ve MHC olmayan genler olarak sınıflandırmak mümkündür. Bugün için tip 1 DM'de ailesel kümelenmelerin %48'inin bilinen lokuslara bağlı olduğu tahmin edilmektedir ve major histokompatibilite kompleksi ise bu kümelenmenin %41'ini açıklar. Tip 1 DM'ye hassasiyeti ve direnci belirleyen birçok gen arasında en önemlisi kromozom 6 üzerinde bulunan insan lokosit antijen kompleksidir (HLA). Tip 1A DM yatkinlık HLA genlerinden en önemlileri DR3, DR4, DRB1, DQA1 ve DQB1 lokuslarındaki allellerin spesifik kombinasyonları hem duyarlı, hem de koruyucu haplotiplerle bağlantılıdır. MHC Olmayan Genler (non-HLA) genlerden 50 den fazla duyarlı lokus tanımlanmıştır. Bunlardan bir kaç INS, CTLA4, PTPN22, IL2RA, IFIH1, PTPN22IL7R, CLEC16A, IL27, BAD, CD69, PRKCQ, ERBB3 ve CTSH gen bölgeleridir. Tüm bulunan bu lokuslara rağmen hala tip 1 diyabet mellituslu ailelerde genetik kökeni aydınlatılabilecek mendeliyan kalıtılan bir gen saptanmamıştır.

Ekzon protein kodlayan DNA parçasıdır. İnsan genomu yaklaşık olarak 200,000 ekzon içermektedir. Bütün ekzonlar genomun sadece %2'sine yakın bir kısmını oluştururlar. Hastalıklarla ilgili olduğu bilinen değişiklikler yaklaşık %85'i bu bölgelerde yer alır. Ekzom DNA'da bulunan tüm ekzonların toplamına verilen addır. Ekzomu inceleyerek DNA'daki kritik öneme sahip değişiklikleri tespit etmek mümkündür. Tüm ekzom dizi analizi (Whole Exome Sequencing-WES) ile ekzom etkili bir şekilde incelenmektedir ve bunun sonucunda da birçok yeni gen tanımlanabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı HLA doku tipi yatkinlığı saptanmayan ailesel tip 1 diyabetes mellituslu olgulardaki tüm ekzom dizi analizi ile Tip1 Diyabet gelişiminden sorumlu genleri saptamak ve literatürde daha önce gösterilemeyen yeni genleri ortaya koymaktır.