

علاقة الأنماط الجينية وميثلة الحمض النووي المنزوع الأكسجين للبروتين الدهني من النوع

(E) بخطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم

منار بنت فنين الحربي

تحت إشراف

- د. آيات بنت بدر الغفاري (مشرف رئيسي)
د. هدى بنت فيصل الشبيبي (مشرف مساعد)

المستخلص

يعد سرطان القولون والمستقيم أحد أكثر أنواع السرطان شيوعاً في جميع أنحاء العالم. في عام ٢٠١٨م، سجل سرطان القولون والمستقيم ثالث أكثر أنواع السرطان فتكاً حول العالم. هناك العديد من العوامل التي تساعد على تطور سرطان القولون والمستقيم على سبيل المثال التغيرات التي تطرأ على التمثيل الغذائي للدهون. يعتبر البروتين الدهني (APOE) أحد العناصر الرئيسية المنظمة لعملية التمثيل الغذائي للدهون حيث يتحكم بمستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية ويسهل عملية التخلص من الكوليسترول والبروتين الدهني منخفض الكثافة من بلازما الدم. في هذه الدراسة تم فحص الأنماط الجينية و حالة ميثلة المحفز للبروتين الدهني من النوع E لدى مرضى سرطان القولون والمستقيم في المملكة العربية السعودية لتقييم دورها في تطور سرطان القولون والمستقيم. تضمنت هذه الدراسة ٦٦ مريضاً بسرطان القولون والمستقيم و٦٥ من الأصحاء. تم جمع عينات الحمض النووي المنزوع الأكسجين (DNA) من الدم ثم تم تحديد الأنماط الجينية المختلفة للبروتين الدهني من النوع E بواسطة تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل وباستخدام انزيمات القص (PCR-RFLP). تلى ذلك دراسة حالة الميثلة للمنطقة المحفزة لجين باستخدام تقنية الـ pyrosequencing. كانت أكثر الأنماط الجينية توزيعاً لدى المرضى هي (E2/E3, E3/E3, E3/E4 and E4/E4) بينما ظهرت الأنماط (E2/E3 and E4/E4) لدى الأصحاء. وسجلت النتائج عدم وجود ارتباط بين الأنماط الجينية للبروتين الدهني من النوع E وخطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم بفرق معنوي ($P > 0.05$). كما أظهرت نتائج اختبار الميثلة أن حالة الميثلة لمنطقة المحفز لجين الـ APOE شديدة الانخفاض لدى مرضى سرطان القولون والمستقيم مقارنة بالأصحاء ($\Delta\Delta C^T = -8.83$). تسلط هذه الدراسة الضوء على علاقة الأنماط الجينية و حالة الميثلة لجين الـ APOE و تطور سرطان القولون والمستقيم و بالرغم من ذلك هناك حاجة لإجراء العديد من الدراسات للكشف عن الآليات التي تؤثر على التمثيل الغذائي للدهون في سرطان القولون والمستقيم.

THE ASSOCIATION OF GENOTYPES AND DNA METHYLATION PROFILE OF APOLIPOPROTEIN E WITH COLORECTAL CANCER RISK

Manar Futayen Alharbi

Supervised by

Dr. Ayat Badr Al-Ghafari (Principal supervisor)

Dr. Huda Faisal Alshaibi (C-supervisor)

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide. In 2018, CRC was considered the 3rd deadliest cancer globally. Several risk factors are associated with CRC carcinogenesis such as lipid metabolism alterations. Apolipoprotein E (APOE) is a key regulator in lipid metabolism. It controls cholesterol and triglyceride levels and facilitates the clearance of cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol from plasma. In this study, (*APOE HhaI*) genotypes and promoter methylation status were investigated in Saudi CRC patients to evaluate their contributions to CRC carcinogenesis. This case-control study included 66 CRC patients and 65 controls. The gDNA samples were collected from blood and then different *APOE* genotypes were determined by PCR-RFLP assay. Moreover, the promoter methylation status of *APOE* gene was determined using pyrosequencing assay. The major genotypes mostly distributed in CRC patients were (E2/E3, E3/E3, E3/E4 and E4/E4), whereas, in controls, only two genotypes were determined (E2/E3 and E4/E4). However, none of the genotypes of the *APOE* gene were correlated with CRC risk ($P>0.05$). Interestingly, the E2/E3 and E4/E4 genotypes were the most distributed *APOE* genotypes in high grade CRC patients. Regarding the promoter methylation status, analysis revealed that this gene promoter region is highly hypomethylated in CRC blood samples compared to healthy blood samples ($\Delta\Delta C^T = -8.83$). Data from the current study might shed light on the correlation of *APOE* genotypes with CRC progression. However, more studies are required to reveal the molecular mechanisms that affect lipid metabolism in CRC.