بحث العلاقة المحتملة لمرض ضمورالعضلات الفقري مع بروتين مرسول الناقل الريبوسومي(GLE1)

إعداد

عادل حمد عواجي

رسالة مقدمة كجزء من متطلبات الحصول على درجة الماجستير في تقنية المختبرات الطبية مسار علم الكيمياء السريرية

إشراف

أ.د. عديل جلزار شودري

د. عزيزة راشد الرفيعة

كلية العلوم الطبية التطبيقية

جامعة الملك عبدالعزيز

جده - المملكة العربية السعودية

ربيع الاول ١٤٤١هـ

بحث العلاقة المحتملة لمرض ضمورالعضلات الفقري مع بروتين مرسول الناقل الريبوسومي(GLE1)

عادل حمد عواجي

المستخلص

المقدمة: يعتبر مرض ضمور العضلات الفقري أو الشوكي (إس إم إيه) من الأمراض الجينية الشائعة التي تسبب الموت في الأطفال الرضع. يقوم المرض بتدمير الخلاياء العصبية الواقعة في النخاع الشوكي وذلك بسبب طفرة في جين إس إم إن. يقوم جين إس إم إن بإنتاج بروتين إس إم إن والذي له دور مهم في تصنيع ونقل الحمض النووي الريبوزي (إم أر إن إيه). لذلك يعتبر بروتين إس إم إن المتحكم الرئيسي في مصير (إم أر إن إيه). يعد بروتين جلي١ عامل مهما في عملية نقل الحمض النووي الريبوزي حيث أنه يقوم بنقل (إم أر إن إيه) بين النواة و السيتوبلازم. و بسبب شح ونقص المعلومات المتوفرة عن بروتين إس إم إن مع بروتين جلي١ ونظرا لإحتمالية وجود علاقة بينهما قد تساعدنا في فهم مرض إس إم إيه وربما الوصول لطرق علاجية جديدة, هذا البحث سيقوم بالتحقيق عن ارتباط وتفاعل محتمل بين بروتين إس إم إن مع بروتين جلي١ وذلك عن طريق مقارنة كمية مستويات الجين لكل بروتين في خلايا ليفية لمريض مصاب بمرض ضمور العضلات الشوكي و خلايا أخرى طبيعية.

المنهج البحثي: تم إستخراج (أر أن أيه الكامل) من الخلايا المصابة بالمرض (لـ ثلاثة ذكور مصابين بالمرض بعمر ٣ سنوات) وكذلك من الخلايا السليمة (لـ ثلاثة ذكور طبيعين بنفس العمر) ثم تم عمل تحليل التفاعل البوليميراز المتسلسل الكمي وذلك بستخدام بريمرات خصيصة لجينات جلي١ و إس إم إن و جاب دي اتش ككنترول داخلي.

النتائج: لقد وجدنا أن مستوى جينات إس إم إن كانت معدومة وتكاد لا توجد في الخلايا المصابة بالمرض وطبيعية في الخلايا السليمة. أما بالنسبة لمستوى جينات جلي١ فكانت أقل من المعدل الطبيعي في الخلايا المصابة بالمرض و طبيعية في الخلايا السليمة.

الاستنتاجات: لقد استنتجنا أن نتائج البحث تدل و تدعم على وجود علاقة تنظيمية تقوم بها بروتينات إس إم إن بحيث أنها تؤثر على نسبة جينات جلي١. هذه العلاقة الطردية بين بروتينات إس إم إن وبروتينات جلي١ تؤشر إلى أن الأخير (جلي١) ربما يلعب دورا مهما في مرض ضمور العضلات الفقري أو الشوكي (إس إم إيه).

The Investigation of Possible Interaction of Spinal Muscular Atrophy (SMA) Causative Gene SMN with RNA Exporter GLE1

By
Adel Hamad Awaji

A thesis submitted for the requirements of the Master degree of Medical Laboratory Technology - Clinical Chemistry Track

Supervised By

Prof. Adeel Gulzar Chaudhary
Dr. Aziza Rashed Al-Rafiah

FACULTY OF APPLIED MEDICAL SCIENCES
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH – SAUDI ARABIA
Rabiul Awwal 1441H – November 2019G

The Investigation of Possible Interaction of Spinal Muscular Atrophy (SMA) Causative Gene SMN with RNA Exporter GLE1

Adel Hamad Awaji

Abstract

Introduction. Spinal Muscular atrophy (SMA) is one of the most common genetic causes of death in infants. It is a neurodegenerative disease affecting the lower motor neurons primarily due to a mutation or deletion of the survival motor neuron 1 (SMN1) gene. The SMN1 gene encodes for the multifunctional SMN protein, which has a critical role in the pre-mRNA splicing, transport, and translational control, hence enabling SMN to control the fate of mRNA. GLE1 protein plays a vital role in mRNA export through the nuclear pore complex (NPC) as it shuttles between the nucleus and the cytoplasm. The interaction and relationship between GLE1 and SMN are not well documented in the literature. The aim of the research was to investigate a possible association between GLE1 and SMN genes, by determining the exppression of SMN, and GLE1 genes in cell lines of fibroblasts drived from SMA patients and normal controls.

Materials and methods. Total RNA was extracted from purchased fibroblasts acquired from three SMA type I male patients (3 years old) and fibroblasts of three age-matched healthy males controls accounting to a total of 6 samples. The RNA was then subjected to qPCR analysis using primers specific for the GLE and SMN1 genes vs. GAPDH as internal control gene.

Results. SMN1 mRNA levels were at least ten times lower in fibroblasts of SMA patients compared to controls. GLE1 gene expression was downregulated twice in SMA cells when compared to controls. We found a weak correlation between GLE1 gene expression level to the SMN1 at gene expression level of fibroblast cell lines of SMA type I patients ($r = 0.354$, $p = 0.01$).

Conclusions. Our preliminary data shows an intriguing expression profile of GLE1 gene in SMA, and suggest an association between GLE1 and SMN gene, indicating a possible role of GLE1 protein in the SMA pathogenesis.