الرصد الحيوي لملوثات بيئية مختارة فيما يتعلق بمرض هشاشة العظام: توصيف كيميائي حيوي وجزيئي

الطالبة: عبيرعبدالرحمن بنجابي

المشرف: أ. د. طه عبدالله قمصاني

يهتم الباحثون بدراسة أثار التعرض للملوثات البيئية - كمركبات الفلورين المشبعة والمعادن الثقيلة – وذلك لتأثيرهما السلبي على البيئة، وصحة الإنسان؛ بسبب مميزاتها الحيوية. وقد أجريت العديد من دراسات الرصد الحيوي في مختلف دول العالم لاستقصاء آثار هذه الملوثات على صحة العظام. ويعتبر مرض هشاشة العظام أكثر أمراض العظام شيوعًا، وقد أصيب بهذا المرض نحو ٧٥ مليون شخصًا في أمريكا، وأوروبا، واليابان. كما أنه ظهر بشكل ملحوظ في المملكة العربية السعودية؛ حيث أوضحت الدراسات أن أكثرمن ٣٠٪ من الشعب السعودي (رجالًا ونساءً) الذين تتراوح أعمارهم بين ٥٠ و ٧٩ عامًا يعانون من هشاشة العظام. وبما أن السعودية من ضمن الدول التي تعاني انتشارًا واسعًا لهذا المرض؛ فإن تحديد عوامل خطورته أصبح ضروريًا لإيقاف تدهور حياة الملايين من الناس، والتقليل من التكاليف الباهظة التي تلزم لعلاجه. بالإضافة للعوامل البيئية المختلفة، فإن كثافة العظم تخضع لسيطرة الجينات، ويعتبر جين VDR من أهم الجينات التي تم دراسة علاقتها بمرض هشاشة العظام، مع أن الارتباط بينهما مازال محل خلاف ولم تحسم هذه العلاقة في العديد من الأعراق بعد. الهدف من هذه الدراسة هو تحليل العلاقة بين عدد من المركبات المشبعة بالفلور، ومعادن الكادميوم، والرصاص، والزرنيخ، وبين مرض هشاشة العظام، بالإضافة إلى تقديرالارتباط بين الأشكال الجينية في VDR، ApaI وTaqI، وخطر الإصابة بهشاشة العظام في المجتمع السعودي. وأجريت هذه الدراسة على ١٠٠ مريض بهشاشة العظام، و١٠٠ شخص من الأصحاء الذين بلغت أعمارهم ٤٠ عامًا أو أكثر من محافظة جدة ، السعودية. كما تم تحليل أربعة أنواع من مركبات الفلور المشبعة باستخدام تقنية UPLC/MS/MS، وأجريت قياسات لمستوى المعادن المذكورة في الدم بواسطة ICP/MS. بالإضافة لذلك، فقد تم استخلاص الحمض النووي لاستخدامه في تحديد الأنماط الجينية وترددات الأليلات لمتغيرات جين VDR، ApaI و TaqI، بواسطة PCR-RFLP. وتم تفسيرنتائج الملوثات باستخدام الاختبار الإحصائي (مان ويتني) وتم حساب معامل ارتباط بيرسون، ونموذج الانحدارالخطي، بينما استُخدم افتراض التوازن لهاردي -وينبرج ، واختبار مان ويتني، ونموذج الانحدار الخطي لتفسيرنتائج الجينات، مع اعتبار أن جميع قيم $P<0.05$ ذات دلالة إحصائية. وقد أظهرت النتائج أن نسبة مركبات الفلورين المشبعة لم ترتبط بمرض هشاشة العظام، بينما ارتبطت جميع المعادن التي تم دراستها بهشاشة العظم ارتباطًا قويًا ($P \leq 0.001$). كما لوحظ وجود زيادة كبيرة في ترددات النمط الوراثي من ApaI (Aa) و(aa) بين المرضى مقارنة بالأشخاص الأصحاء ($P = 0.002$ و$P <0.0001$، على التوالي). بينما كان النمط الوراثي (tt) من TaqI أعلى بكثير في المرضى ($P = 0.001$).

ختامًا، فقد دعمت نتائج هذه الدراسة فرضية ارتباط مرض هشاشة العظام بعوامل متعددة. بالإضافة للجينات، فإن المعادن الثقيلة تمثل خطرًا على صحة العظم في المجتمع السعودي.

Biomonitoring of selected Environmental Pollutants in relation to Osteoporosis: Biochemical and Molecular Characterization

Student Name: Abeer Abdalrahman Binjabi

Supervised by: Prof. Taha A. Kumosani

Exposure to environmental pollutants, including Perfluoroalkyl substances (PFASs) and heavy metals, causes deep concern regarding their potential adverse outcomes on the environment and human health owing to their unique biological characteristics. Several biomonitoring studies in many parts of the world investigated the impact of these contaminants on bone health. Osteoporosis is the most common type of bone disorders which affects an estimated 75 million people in the United States, Europe, and Japan. The case is not distinct in Saudi Arabia, in which an epidemiological study indicated that more than 30% of Saudi men and women, aged 50-79 years suffer from osteoporosis. Since Saudi Arabia is among the countries with the highest incidence of osteoporosis, identifying the risk factors of osteoporosis is essential to stop reduction of life quality and to diminish the high costs of treatment associated with this disorder. In addition to the environmental factors, bone density is under strong genetic control. Vitamin D receptor (VDR) is one of the most important genes studied in relation to osteoporosis. However, the correlation between VDR polymorphisms and bone mineral density (BMD) is controversial and has not been established in different ethnic populations. This study was aimed to analyze the association of selected PFASs and heavy metals concentrations with the incidence of osteoporosis. Furthermore, it evaluates the genetic association of VDR gene polymorphisms, particularly (*Apa1* and *Taq1*), in osteoporotic Saudi patients. In this clinical case-control study, blood samples were collected from 200 participants (n = 100 osteoporosis and n = 100 healthy controls) aged ≥ 40 years from Jeddah, Saudi Arabia. Samples were analyzed for 4 types of PFASs by using Ultra Performance Liquid Chromatography -Tandem Mass Spectrometry (UPLC-MS/MS). Moreover, blood levels of heavy metals, including Pb, As and Cd, were assessed by Inductive Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP/MS). In addition, DNA was extracted for determining the genotypes and allele frequencies of *VDR* variants by polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphisms (PCR-RFLPs). Non-parametric Mann-Whitney Test, Pearson correlation and logistic regression were used to analyze PFASs and heavy metals results. Likewise, *VDR* polymorphisms were assessed using logistic regression, Non-parametric Mann-Whitney Test, and Hardy–Weinberg equilibrium. They showed that PFASs were not related to osteoporosis, whereas, all studied heavy metals were significantly higher in osteoporotic patients than that in controls, $P \leq 0.001$.

Furthermore, a significant increase in the genotype frequencies of the *ApaI* (Aa) and (aa) was observed among osteoporotic patients compared to controls ($P = 0.002$ and $P < 0.0001$, respectively). Only the homozygous tt genotype of *TaqI* was significantly higher in those with osteoporosis than in controls ($P = 0.001$).

In conclusion, the results provide a support for the hypothesis that osteoporosis is a multifactorial disorder. In addition to genes, heavy metals constitute a real danger to bone health in this representative sample of adult Saudi population.