

دور ميثلة مستقبلات فيتامين د واستشعار الكالسيوم مع خطورة سرطان القولون والمستقيم في مرضى سعوديين

ميعاد بنت إبراهيم أحمد فلاته

المشرفين

د. آيات بنت بدر الغفاري (مشرف رئيسي)

د. مريم بنت حسن الزهراني (مشرف مساعد)

المستخلص

يعتبر سرطان القولون والمستقيم (CRC) ثاني أكثر أنواع السرطان شيوعاً في المملكة العربية السعودية وتزداد معدلات الإصابة به مع مرور الوقت. يتطور سرطان القولون والمستقيم من خلال عملية متعددة الخطوات تنتج عن التراكم التدريجي للطفرات في الجينات الكابتة للورم والجينات المسرطنة. تعتبر ميثلة الحمض النووي تعديل جيني رئيسي يشارك في التمايز والتطور والشيخوخة وتكوين الأورام وأمراض أخرى. تنظم عملية الميثلة للحمض النووي التعبير الجيني. ولسنوات عدة، تم اعتبار إلغاء تنظيم ميثلة الحمض النووي أحد مسببات (CRC). تم إجراء العديد من الدراسات في مجال التفاعلات الوراثية المعقدة لبعض المغذيات الدقيقة والبروتينات ومسار الإشارات الخلوية وعلاقتها بنمو وتطور سرطان القولون والمستقيم. يعتبر فيتامين (د) والكالسيوم من المغذيات الدقيقة التي لها دور مهم في التوازن الحيوي. يحفز فيتامين (د) بمساعدة مستقبلات فيتامين (د) (VDR) ومستقبلات استشعار الكالسيوم (CaSR) عددًا من العمليات الحيوية المميزة للسرطان مثل تشجيع التمايز والالتصاق وتفعيل الاستروجين ومنع الانقسامات الخلوية والالتهابات. هدفت هذه الدراسة إلى قياس التعبير الجيني لمستقبلات فيتامين (د) واستشعار الكالسيوم في دم مرضى سرطان القولون والمستقيم وربطهم مع غيرها من العلامات البيوكيميائية للتحقق من إمكانية استخدامهم كمؤشر بيولوجي تشخيصي لسرطان القولون والمستقيم. أجريت هذه الدراسة على ٤٦ شخصاً سليماً و ٦٢ مريض بسرطان القولون والمستقيم. تم استخدام الحمض النووي الريبوزي RNA لقياس التعبير الجيني باستخدام تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل الكمي. كما تم استخدام الحمض النووي الريبوزي المنزوع الأكسجين DNA لقياس درجة ميثلة مقدمة جينات VDR and CaSR، و تم اعتبار القيم الإحصائية $P < 0.05$ ذات دلالات إحصائية كبيرة. أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن كلا المستقبلان ليس لهما أي علاقة أو تأثير على خطورة المرض (التعبير الإحصائي لجين VDR and CaSR كان 0.07 و 0.06 ، على التوالي). أما بخصوص نتائج الميثلة، أظهرت النتائج أن المنطقة البادئة لكلا الجينين تعتبر قليلة الميثلة في المرضى مقارنة بالأصحاء بمعدل (-7.09 for VDR و -4 for CaSR). في الختام، أظهرت النتائج أن كلا المستقبلان ليسا على علاقة بسرطان القولون والمستقيم وبالتالي لا يمكن استخدامهما كعلامات تشخيصية واعدة ويجب إجراء المزيد من الأبحاث لتوضيح هذه العلاقة باستخدام أعداد أكبر من المشتركين.

The contribution of vitamin D and calcium sensing receptors methylation with the risk of colorectal cancer in Saudi patients

Meaad Ibrahim Fallatah

Supervisors

Dr. Ayat B. Al-Ghafari (Principal Supervisor)

Dr. Maryam H. Al-Zahrani (Co-supervisor)

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the second most common cancer in Saudi Arabia and its incidence is increasing over time. It develops through a multistep process that results from the progressive accumulation of mutations and epigenetic alterations in tumor suppressor genes and oncogenes. DNA methylation is a major epigenetic modification that is involved in differentiation, development, aging, tumorigenesis and other diseases. For many years, the dysregulation of DNA methylation has been considered to play a substantial part in CRC etiology and evolution. Many studies investigated the complex genetic interactions of certain micronutrients, proteins, signaling pathways and their relationship to the growth and development of CRC. Vitamin D and calcium are micronutrients that have important role in homeostasis. Vitamin D with the help of vitamin D receptor (VDR) and calcium sensing receptor (CaSR) stimulate several hallmarks of cancer such as promoting differentiation, adhesion, activation of estrogen, preventing proliferation and inflammation. This study aimed to measure the expression of *VDR* and *CaSR* in the blood of CRC patients and correlate them with other biochemical parameters to identify their possible role as diagnostic biomarkers to better understanding of CRC. The study was performed on 46 controls and 62 CRC subjects. Isolated RNA was used to measure the expression levels by real time-polymerase chain reaction (RT-PCR). The promoter methylation status of *VDR* and *CaSR* was determined using pyrosequencing of the isolated DNA samples. *P* values < 0.05 were considered statistically significant. The results of RT-PCR showed that none of the two receptors had a significant relation with CRC risk (*P* values were 0.07 and 0.06 for *VDR* and *CaSR*, respectively). Regarding the methylation, results showed that both gene promoters were hypomethylated in CRC patients compared to controls with fold change (-7.09 for *VDR* and -4 for *CaSR*). In conclusion, although VDR and CaSR had strong correlation with cancer especially CRC, current results showed they are not promising diagnostic markers for CRC and more research must be conducted on larger number of participants to clarify more such relationship.