

البحث عن الجين المحتمل و المسبب لمرض حساسية القمح العائلي باستخدام تقنيتين الجيل التالي لتحديد التسلسل و البيولوجيا الحاسوبية

الطالبة: هيفاء عبدالحفيظ بخاري
المشرف الرئيس: د. رامو الإنقو
المشرف الثانوي: د. باباجان باناقابالي
د. عمر سعادة

المستخلص

السيلياك هو مرض التهابي ومناعي مزمن، فيه يهاجم الجسم نفسه عند تناول الجلوتين. معظم دراسات مرض السيلياك أجريت على الشعوب القوقازية والأمريكية، و الذي ترتب عليه وجود فجوة في مفاهيم حدوث المرض في الشعوب العربية. بالإضافة، أشارت الدراسات أن الإصابة بالسيلياك في المملكة العربية السعودية يقدر ب ١.٥ ٪ ، مما يمثل بنسبة أعلى مقارنة بدول العالم. تم فحص عائلة سعودية لا تربطهم صلة قرابة باستخدام تقنية الجيل التالي لتحديد التسلسل بهدف اكتشاف المسبب الجيني وراء الإصابة بمرض السيلياك في طفلتين مصابتين بالعائلة. بالإضافة، تم دراسة النتائج من خلال تقنية البيولوجيا المعلوماتية. تم اكتشاف طفرة وراثية نادرة (c.241 A>G) (في الجين CPED1 هذه الدراسة تضمنت دراسات تحليلية أخرى أظهرت فيها غياب هذه الطفرة الجينية في ١٠٠ عينة متفرقة لمرضى تم تشخيصهم بمرض السيلياك. الدراسات التحليلية من خلال البيولوجيا الحاسوبية، أظهرت وجود هذه الطفرة النادرة في منطقة النوكليوتيدات الغير قابلة للتغير في التسلسل النوكليوتيدي. بالإضافة إلى ذلك، دراسة استقرار البروتين باستخدام برمجيات تقنية DUET المدمجة الحاسوبية ($\Delta\Delta G$ أظهرت عدم استقرار البروتين في وجود هذه الطفرة. أيضا، الدراسة أظهرت انحراف شديد بمنطقة الحمض الأميني الخاص بالطفرة اعتمادا على قيمة جذر متوسط المربعات) ١.٨٧٣٥ انجستروم(. إلى حد علم هذه الدراسة، الطفرة الجينية الموضحة لم يتم نشرها من قبل ضمن الطفرات المسببة لمرض السيلياك. أخيرا، استخدام تقنية الجيل التالي لتحديد التسلسل قد ساهم في تحديد الجين CPED1 بكونه المسبب الجيني لمرض السيلياك في عائلة سعودية. بالإضافة أن هذا النهج التحليلي قد وسع مدارك الفهم اتجاه السلوكيات الجينية المعقدة المسببة لمرض السيلياك، وبالتالي المساهمة في تقديم الاستشارة المناسبة للعائلة والمساعدة في التشخيص المبكر قبل الولادة. تشير هذه الدراسة لاقتراح دراسات مستقبلية عملية في علم الأمراض لتحديد دور الطفرة الجينية في الجين CPED1 في التسبب بمرض السيلياك.

Search for Potential Causative Genes in Familial Celiac Disease with Next Generation Sequencing Technology and Computational Biology

Student: Hifaa Abdulhafeez Bokhari

Supervisors:

Dr. Ramu Elango

Dr. Babajan Banaganapalli

Prof. Omar Saadah

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is a chronic inflammatory and autoimmune disorder triggered by gluten ingestion. Most CD studies were conducted on Caucasian and American populations, leaving a gap of knowledge in the Arab population. In addition, CD in Saudi Arabia has been found to have a higher prevalence when compared to the rest of the world with 1.5%. We investigated a rare non-consanguineous Saudi family with two affected sibs to identify the genetic defects causing CD. Through whole exome sequencing (WES), we identified an extremely rare, homozygous and destabilizing missense variant c.241 A>G (p.Thr81Ala) in CPED1 gene, one copy of which was inherited from each parent. This variant was confirmed to be absent in 100 Saudi CD sporadic cases and only 1 homozygous individual found reported in 2379 Saudi Human Genome Project database supporting its role as potential novel CD causative variant. Gene expression in multiple tissues from the public domain reveals high expression of CPED1 in the gastrointestinal mucosa. By using a combination of systems biology approaches like protein 3D modeling, stability analysis and nucleotide sequence conservation analysis, we have further established that this variant is deleterious to the structural and functional aspects of CPED1 protein. To the best of our knowledge, this variant has not been previously reported as causal mutation in CD or any other disease. In conclusion, by using WES and in-silico protein structural analysis, present study has identified CPED1 as a potential causative gene to CD in a Saudi family. This approach expands the understanding of the genetic complexity of the disease to provide a better genetic counseling and early prenatal diagnosis. Further functional analysis is recommended to confirm the role of CPED1 variant towards the downstream pathology of CD.