

الارتباطات الوراثية مع المتغيرات الأيضية المختلفة في جيني *APOA5* و *PLIN1* في مرضى السكري النوع الثاني

إعداد
تهاني عطية السلمي

بحث مقدم لنيل درجة الماجستير في العلوم
(الكيمياء الحيوية)

المشرف
د. شيرين محمد باخشب
المشرف المشارك
د. هدى الشيبلي

كلية العلوم
جامعة الملك عبد العزيز
جدة-المملكة العربية السعودية
1444-2023

المستخلص

داء السكري من النوع الثاني هو اضطراب متعدد الجينات، ويمثل أكثر من 90% من مرض السكري في جميع أنحاء العالم. يُعتقد أن داء السكري النوع الثاني يتأثر بالعوامل البيئية والوراثية، ويرتبط بشكل كبير بعسر شحميات الدم. حددت دراسات الارتباط الواسع للجينوم مئات المواقع الجينومية والمتغيرات المرتبطة بمرض السكري النوع الثاني. حيث أن المتغيرات الأيضية في جيني *Apolipoprotein A5 (APOA5)* و *Perilipin1 (PLIN1)* من المتغيرات المرشحة للارتباط بـ داء السكري النوع الثاني. لذلك، كنا نهدف إلى تحديد النمط الجيني وتكرار الأليل لمتغيرات *APOA5* و *PLIN1* المحددة في مرضى السكري النوع الثاني والتحقق في ارتباطهم بداء السكري ومتغيراته السريرية. تم إجراء الدراسة على 233 فرد مصاب بالسكري النوع الثاني و183 فرد سليم. تم إجراء التنميط الجيني عن طريق تفاعل البلمرة المتسلسل في الوقت الحقيقي (RT-PCR) باستخدام كاشف التنميط الجيني TaqMan. اكتشفنا ارتباطاً مباشراً لمتغير rs6496589 في جين *PLIN1* مع ($p < 0.001$) داء السكري النوع الثاني. الأفراد الذين يحملون C/G و G/G هم أكثر عرضة للإصابة بمرض السكري ٤,٥ ($p = 0.01$) و ٢٠,٧٥ ($p = 0.006$) مرة على التوالي، من المجموعة السليمة. ومن ثم، فإن الأليل G في rs6496589 من المحتمل أن يكون أليل خطر مرتبط بمرض السكري النوع الثاني وأليل واحد كافٍ لإنتاج المرض. بالإضافة إلى ذلك، ارتبطت الأنماط الجينية A/T و T/T في *PLIN1* rs1052700 مع المرض وزادت مخاطر الإصابة بمرض السكري بمقدار ٢,٢٧ و ٢,٢١ على التوالي. بينما ارتبط انخفاض الدهون الثلاثية بحاملات A/T ($OR = 0.74, p = 0.024$)، مقارنة بالنمط الجيني المرجعي A/A. علاوة على ذلك، كان من المرجح أن يكون لدى حاملين G/G في *APOA5* rs662799 نسبة سكر تراكمي عالية ١,٤٩٦ مرة مقارنة بأولئك الذين يحملون A/G. في الختام، ارتبط متغير rs6496589 في *PLIN1* ارتباطاً مباشراً بمرض السكري النوع الثاني. ارتبط rs662799 في *APOA5* بارتفاع بعض المتغيرات السريرية مثل السكر التراكمي ولكن ليس مع المرض ذاته. ارتبطت A/T و T/T في متغير *PLIN1* rs1052700 بـ السكري النوع الثاني، ولا يوجد ارتباط بين المتغير *PLIN1* rs894160 و السكري.

الكلمات المفتاحية: داء السكري النوع الثاني، المتغيرات الأيضية، النمط الجيني، الأليل

Genetics Association between Different Metabolic Variants in *APOA5* and *PLIN1* in Type 2 Diabetes

**By
Tahani Atyah Alsulami**

**A thesis submitted for the requirements of the degree of Master of Science
(Biochemistry)**

**Supervised by
Dr. Sherin Mohamed Bakhshab
Co-supervised by
Dr. Huda AlShaibi**

**FACULTY OF SCIENCE
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH-SAUDI ARABIA
1444H- 2023G**

**كلية العلوم
جامعة الملك عبد العزيز
جدة-المملكة العربية السعودية
1444-2023**

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a polygenic disorder, accounting for over 90% of all diabetes worldwide. T2DM is thought to be influenced by environmental and genetic factors, and greatly related to dyslipidemia. Genome Wide Association Studies (GWAS) had identified hundreds of genomic loci and variants associated with T2DM. Apolipoprotein A5 (*APOA5*) and Perilipin1 (*PLINI*) are candidates of metabolic variants associated with T2DM. Therefore, we aimed to determine the genotype and allele frequency of selected *APOA5* and *PLINI* variants in T2DM patients and investigate their association with T2DM and its clinical variables in the western region in Saudi population. A case-control study was conducted on 223 T2DM cases and 183 controls. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) using TaqMan™ Genotyping assays. We detected direct association of rs6496589 variant in *PLINI* gene with T2DM ($p < 0.001$). Individuals with C/G and G/G are more likely to have diabetes 4.5 ($p=0.01$) and 20.75 ($p=0.006$) times respectively, than the control group. Hence, G allele in rs6496589 is potentially a risk allele associated with T2DM and one allele is enough to produce the disease. Additionally, *PLINI* rs1052700 genotypes A/T and T/T were associated with T2DM and the risk of diabetes increased by 2.27 and 2.21, respectively. While low TG was associated with the carriers of A/T (OR= 0.74, $p=0.024$) compared to the reference genotype A/A. Moreover, G/G carriers in *APOA5* rs662799 were more likely to have high HbA1c 1.496 times compared to those with A/G. In conclusion, rs6496589 variant in *PLINI* were directly associated with T2DM patients. The rs662799 in *APOA5* was associated with elevated HbA1c but not with T2DM itself. The A/T and T/T in *PLINI* variant rs1052700 were associated with T2DM but no association of *PLINI* variant rs894160 with T2DM.

Keywords: type 2 diabetes; metabolic variants; apolipoprotein A5; perilipin 1