التغيرات الجينية المرتبطة بمتلازمة تكيس المبايض في المملكة العربية السعودية

اعداد: ندا علي محمود احمد

اِشراف: د. شيرين محمد باخشب

Arabic abstract

يعتبر مرض تكييس المبايض من أكثر أمراض الغدد الصماء شيوعا بين النساء في سن الإنجاب. لم يتم الكشف عن آلية عمل المرض بشكل واضح ولكن هناك دراسات على نطاق واسع اثبتت وجود أصول جينية للمرض. نحن نهدف في هذه الدراسة الى فحص ستة تعددات لاشكال النيوكليوتيدات المتفردة التي سبق اثبات علاقتها بالمرض. خلال دراسة الحالات والشواهد الحالية، شاركت ١٨٩ امرأة تتراوح اعمارهم بين ١٨ و ٣٨ سنة. وقد تم تصنيف المشاركات كالتالي: ٩٥حالة مصابة بمتلازمة تكييس المبايض وفقا لمعايير روتردام، ٩٤ حالة سليمة من المرض ولديها دورة منتظمة. تم عمل فحص تعدد اشكال النيوكليوتيدات المتفردة باستخدام تقنية تفاعل البوليميريز المتسلسل اللحظي وكاشف تاغمان لكل من: rs13429458 في جين (*THADA*) و rs4784165 في جين (*TOX3*) وrs2268361 في جين (*FSHR*) و rs1894116 في جين (*YAP1*) و rs705702 في جين (*RAB5B*) وrs2272046 في جين (*HMGA2*). تم اثبات وجود علاقة مباشرة بين rs13429458 ومتلازمة تكييس المبايض (قيمة الاحتمالية = ٠,٠٣٣). وايضا تم اثبات علاقة بين rs13429458 مع عرض فرط الاندروجين في مجموعة المرضى (قيمة الاحتمالية = ٠,٠٣١). اضافة الى ذلك، اظهر rs2268361 علاقة مع مجموعة الكنترول عند التراكيز الاقل من النقطة الفاصلة لهرمون الخصوبة AMH بين المرضى والكنترول وهي ٣,١٩ نغ/مل (قيمة الاحتمالية = ٠,٠١٦). ايضا تم اثبات علاقة rs13429458 و rs4784165 مع مجموعة المرضى الذين يعانون من اضرابات الدورة الشهرية مع تكيسسات المبيض (قيم الاحتمالية = ٠,٠٠٩ و ٠,٠٢٨ على التوالي) بينما تم اثبات علاقة rs2272046 مع المرضى المصابين بعرض فرط الاندروجينية مع اضطرابات الدورة الشهرية (قيمة الاحتمالية = ٠,٠٤٣). نستنتج من الدراسة ان هرمون الخصوبة AMH من الاختبارات الواعدة لتشخيص المرض. بالاضافة الى ان اثبات علاقة rs13429458 ومتلازمة تكييس المبايض بين النساء السعوديات تشير الى وجود ارتباطات جينية متشابهة في المجتمعات المختلفة.

Genetic variations associated with polycystic ovarian syndrome in Saudi Arabia

By: Nada Ali Mahmoud Ahmed

Supervised by: Dr. Sherin Mohamed Bakhashab

Abstract

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the most common endocrine disease among premenopausal women. The pathogeny of PCOS is still not completely understood, but its genetic origin had been approved through genome wide association studies (GWAS). We aim in this project to determine the variation of six single nucleotide polymorphisms (SNPs) that were previously reported to be associated to PCOS among the Saudi population and investigate their association with PCOS and its symptoms. In this case-control study premenopausal women aged between 18-38 years were diagnosed with PCOS according to Rotterdam criteria (n = 95) between 2016-2018. Normal ovulatory females were used as controls (n = 94). Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction using TaqMan genotyping for rs13429458 in thyroid adenoma associated (*THADA*) gene, rs4784165 in TOX transcriptional coactivator of the p300/CBP-mediated transcription complex gene, rs2268361 in follicle stimulating hormone receptor (*FSHR*) gene, rs1894116 in yes associated protein 1 gene, rs705702 in ras related protein 5B gene and rs2272046 in high mobility group AT-hook 2 gene. We detected direct association of rs13429458 variant in *THADA* with PCOS (p = 0.033). Additionally, rs13429458 showed a significant association with hyperandrogenism (HA) phenotype in PCOS women (p = 0.031). We revealed a significant association between anti-mullerian hormone (AMH) at levels less than cutoff level (3.19 ng/ml) and rs2268361 variant in *FSHR* in the control group (p = 0.016). Furthermore, rs13429458 and rs4784165 SNPs showed a significant association with oligo/amenorrhea (OA) + polycystic ovarian morphology subgroup (p = 0.009, p = 0.028 respectively) while rs2272046 showed a significant association with HA+OA subgroup (p = 0.043). In conclusion, serum AMH is a promising prognostic and diagnostic marker of the ovarian dysfunction in PCOS patients. The association between rs13429458 and PCOS among Saudi female indicates a common genetic risk profile for PCOS across different populations.