

تحليل جيني وأيضى لمرض الداء الزلاقي لتحديد العلامات البيولوجية في العوائل العربية

أروى مستور الحارثي

المستخلص

الخلفية: مرض الداء الزلاقي هو اعتلال معوي مناعي ذاتي متعدد العوامل يتميز بنشاط مفرط للجهاز المناعي، حيث يهاجم أنسجة الأمعاء الدقيقة استجابة للجلوتين الغذائي. لا تزال المسببات الجزيئية للداء الزلاقي غير معروفة. لذلك، هدفت الدراسة الحالية إلى التعرف على العلامات الجينية والأيضية المتكاملة التي تساهم في ظهور أعراض المرض في الأسر العربية. الطريقة: تم فحص ثلاث عائلات عربية تحتوي على أفراد مصابين بالداء الزلاقي عن طريق تسلسل الإكسوم الكامل والبصمات الأيضية. تم إجراء التوصيف الوظيفي للمتغيرات (الطفرات) من خلال سلسلة من فحوصات بيولوجيا الأنظمة. تم فحص متغيرات CeD بشكل أكبر باستخدام بيانات تسلسل الإكسوم الكامل لمائة حالة للتأكد من ندرتها بين السكان. تم إنشاء بيانات البصمات الأيضية من خلال استخدام عينات البلازما من مرضى الداء الزلاقي وغير المصابين. علاوة على ذلك، طريق الفصل الكروماتوجرافي غير المحدد للمستقبلات الناتجة عن التمثيل الغذائي وربط هذه المستقبلات بنشاط المرض عن طريق سلسلة من الدراسات الإحصائية.

النتيجة: لوحظ نمط وراثي معقد للمتغيرات الجينية *PAK2 (V43A)* و *TAP2 (F468Y)* و *PLCL1 (V473I)* في الأسرة A. وُجد أن المتغير الوراثي *PAK2 (V43A)* متغير جديد، في حين أن المتغيران *TAP2 (F468Y)* و *PLCL1 (V473I)* نادران للغاية وفقاً لقواعد بيانات الجينوم البشري السعودي (SGHP) والشرق الأوسط الكبير (GME) محلياً، وقواعد بيانات gnomAD عالمياً. وُجد أن كل هذه المتغيرات تقع في المناطق الوظيفية للجينات باستثناء المتغير *PAK2 (V43A)*، ومن المتوقع أن تلك المتغيرات سوف تؤثر على تركيب ووظيفة البروتين. وبما أنه لم ينجح استخدام النمط الكلاسيكي للوراثة في إيجاد أي جينات مرتبطة بالداء الزلاقي لجميع العائلات (A و B و C)، تم تطبيق عبء المتغيرات النادرة وُجد أن هناك ١٣ جيناً مرتبطاً بالداء الزلاقي بناءً على سلسلة من تحليلات التحقق الحسابية مثل إثراء المسار والتعبير والجيني، تحليل الشكل الظاهري عند تعطيل هذه الجينات في فئران التجارب، والتوقعات الإراضية للمتغيرات الجينية. ألقى تحليل الأيض في هذه الدراسة الضوء على مسارات التمثيل الغذائي للدهون، والتي أثرت بشكل كبير في عينة البلازما لعائلات مرضى الداء الزلاقي.

الخلاصة: تسلط النتائج التي توصلنا إليها الضوء على أهمية استكشاف أنماط الوراثة البديلة في العائلات التي تعاني من أمراض المناعة الذاتية المعقدة، حيث غالباً ما يفشل النمط الكلاسيكي للوراثة في توضيح أساسها الجيني. قد يكون لهذه النتائج آثار محتملة لتطوير عقاقير علاجية جديدة للمصابين بتلك الأمراض المعقدة.

الكلمات المفتاحية: الداء الزلاقي _ فحص تسلسل الإكسوم الكامل - الأمراض المناعية - التحليل الأيضى - العوائل العربية.

Genetic and Metabolomic Dissection of CeD Disease for the Discovery of Molecular Markers in Arab Families.

Arwa Mastoor Alharthi

ABSTRACT

Background: Celiac disease (CeD) is a multifactorial autoimmune enteropathy characterized by the over-activation of the immune system against the epithelial cells of the small intestine in response to dietary gluten. The molecular etiology of CeD is still unknown. Therefore, the current study was aimed to identify the integrated genetic and metabolic markers, that contribute to CeD in Arab familial cases.

Methods: Three Arab families having CeD individuals were screened by whole-exome sequencing (WES) and metabolomic fingerprinting. The variants' (mutations) functional characterization was performed by a series of systems biology assays. The CeD variants were further screened using whole-exome data of one hundred control cases to ensure its rare prevalence in the population. The metabolomic fingerprinting data were generated by utilizing plasma samples from CeD patients and controls. Furthermore, LC-MS with tandem mass spectrophotometry-based untargeted metabolomic profiling was done to study the fluctuation in plasma metabolites which are relevant to the disease activities by a robust quality analysis and statistical approaches.

Result: A complex inheritance pattern of PAK2 (V43A), TAP2 (F468Y), and PLCL1 (V473I) genetic variants was observed in family A. The PAK2 variant (V43A) is a novel one, but TAP2 (F468Y) and PLCL1 (V473I) variants are extremely rare locally according to Saudi Human Genome (SGHP) and the Greater Middle East (GME) and globally based on gnomAD databases. All these variants were localized in genes' functional domains, except for the PAK2 variant (V43A), and were predicted to alter the protein structural and functional features. Since the classical mode of inheritance failed to find any CeD-associated genes for all families (A, B and C), rare variants burden was applied, and 13 genes found to be associated with CeD based on a series of computational validation analyses like pathway enrichment, gene expression, phenotype analysis of and knockout mouse models. Metabolomics analysis in this study shed the light on lipid metabolism pathways, which significantly enriched in the plasma sample of CeD patient families with ($p>0.05$).

Conclusion: Our findings highlight the importance of exploring the alternate inheritance patterns in families presenting complex autoimmune diseases, where classical mode of inheritance often fails to explain their molecular basis. These findings may have potential implications for developing new therapeutic drugs for such complex disease patients.

Keywords: CeD disease- whole exome sequencing- autoimmune disease- metabolomics analysis- Arab families.