

التغيرات الوراثية في جين (*ABCBI*) المقاوم للعقاقير وخطورة مقاومة العلاج الكيميائي في سرطان القولون والمستقيم

إعداد

أريج بنت مسفر القحطاني

إشراف

د. آيات بنت بدر الغفاري

المستخلص

يقع جين *ABCBI* ، والمعروف أيضاً بإسم البروتين المقاوم للعقاقير المختلفة ١ (*MDR1*) ، على الكروموسوم ٧ ويقوم بإنتاج البروتين السكري (*P-gp*). يعتبر هذا البروتين عالمياً مؤشراً حيويًا للمقاومة الدوائية. قد يؤدي تغير النيوكليوتيدات المنفردة المتعددة الأشكال في جين *ABCBI* إلى تغيير تعبير البروتين أو وظيفته، مما يوحي بإحتمال ارتباطه بالسرطانات ومن ضمنهم سرطان القولون والمستقيم. ولذلك، هدفت هذه الدراسة إلى تحديد توزيع الأنماط الوراثية وتردد الأليلات لأربعة من النيوكليوتيدات المنفردة المتعددة الأشكال في جين *ABCBI* وهي (*T129C* و *C3435T* و *G2677T* و *T1236C*) في مرضى سرطان القولون والمستقيم السعوديين ، ثم ربط تأثير هذه النتائج الجينية مع تطور سرطان القولون والمستقيم ومقاومة العقاقير. هذه الدراسة على حد علمنا هي أول دراسة تجرى على مرضى سرطان القولون والمستقيم في المملكة العربية السعودية. تم الحصول على عينات الحمض النووي (*DNA*) من ٦٢ مريض بسرطان القولون والمستقيم و ١٠٠ من الأصحاء. كما تم تحديد الأشكال الجينية المختلفة بواسطة تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل ومن ثم استخدام انزيمات القص للتأكد منها. ولقد تم التحقق من جميع العلاقات الإحصائية بواسطة اختبار مربع كاي (جميع قيم $P < 0.05$ تم اعتبارها ذات دلالات إحصائية). أظهرت النتائج عدم وجود فرق معنوي في الأشكال المتعددة *T129C* و *C3435T* و *T1236C* للجين *ABCBI* بين مرضى سرطان القولون والمستقيم والأصحاء. كما وجدنا أيضاً أن تعدد الأشكال في النيوكليوتيدة المنفردة *G2677T* يلعب دوراً في الحماية ضد تطور سرطان القولون والمستقيم خاصة عندما تم مقارنة النمطين المتغايرين (*GT*) و المتماثلين (*TT*) مع الأشخاص الحاملين للنمط الوراثي الطبيعي (*GG*). كما أظهرت النتائج أن تعدد الأشكال (*T1236C* و *G2677T* و *C3435T*) في جين *ABCBI* لا يمكن أن يزيد من خطر تطور المقاومة الكيميائية للعقاقير المستخدمة حالياً مثل *Xelox* و *Xeliri* . في الختام، أظهرت نتائج هذه الدراسة عدم وجود علاقة بين المتغيرات الوراثية *T129C* و *C3435T* و *T1236C* في الجين المقاوم للعقاقير *ABCBI* وخطر تطور سرطان القولون والمستقيم باستثناء *G2677T* التي تلعب دوراً كبيراً في الحماية ضد تطور سرطان القولون والمستقيم لدى السعوديين. كما أظهرت النتائج أيضاً عدم وجود ارتباط مهم بين هذه النيوكليوتيدات المنفردة المتعددة الأشكال للجين *ABCBI* مع خطر المقاومة الكيميائية للعقاقير. لذلك من الضروري إجراء مزيد من الفحوصات باستخدام عدد أكبر من العينات والأنسجة لتأكيد النتائج التي توصلنا إليها مع استنتاجات أكثر موثوقية.

Genetic variants of the drug resistant (*ABCB1*) gene and the risk of chemoresistance in colorectal cancer

By

Areej Mesfer Al-Qahtani

Supervised by

Dr. Ayat Bader Al-Gafari

ABSTRACT

ABCB1 gene, also known as multidrug resistance member 1 (MDR1), is located on chromosome 7 and encodes a P-glycoprotein (Pgp) that is universally accepted as a drug resistance biomarker. *ABCB1* polymorphisms may either change its protein expression or alter its function, suggesting its possible association with cancers including colorectal cancer (CRC). Therefore, this study aimed to determine the genotypes distribution and alleles frequency of four major *ABCB1* polymorphisms namely (T129C, C3435T, G2677T, and T1236C) in Saudi CRC patients. Then, these genetic results were correlated with CRC development and drug resistance. To the best of our knowledge, this study is the first study that performed on patients with CRC in Saudi Arabia. DNA samples were obtained from 62 CRC patients and 100 healthy controls. The frequencies of the genotypes and alleles of the four SNPs were determined by PCR-RFLP technique. All statistical correlations were performed by Chi-square test (P values <0.05 were considered statistically significant). The results showed that there was no significant difference ($P>0.05$) in genotypes distributions and allele frequencies of C3435T, T1236C, and T129C between CRC patients and controls. However, we found that SNP G2677T play a highly significant protection against the development of CRC particularly when the heterozygous (GT) and homozygous (TT) genotypes were compared with normal (GG) genotype. Moreover, the results showed that none of the genotypes in the (T1236C, G2677T, and C3435T) SNPs in *ABCB1* gene can increase the risk of developing chemo-resistance to the currently used drugs such as Xeliri and Xelox. In conclusion, the results of the current study showed no association between SNPs T129C, C3435T and T1236C in *ABCB1* drug resistant gene and the risk of CRC development except for the SNP G2677T that

play a highly significant protection against the development of CRC in our population. Moreover, we also determined a non-significant association between these SNPs with the risk of chemo-resistance. Further examinations using larger number of samples and tissues are necessary to confirm our findings with more reliable conclusions.