



# (THESES ABSTRACTS) HEALTH – SECTOR



الاسم : محمد عثمان عبد الواحد مدنى

الكلية : المعهد القومى للسرطان

المشرف : ب. نصر الدين محمد عبد الله الوالى

الدرجة العلمية : دكتوراه الفلسفة

التخصص : الاحياء الجزيئية

تاريخ الامتحان : سبتمبر 2012

تاريخ الإجازة : 2013/3/17

عنوان الرسالة :

## **Identification of the Major Genetic Loci that Control Disease Severity in *Schistosoma mansoni* Infected Patients in Gezira Area, Sudan (A Molecular Epidemiological Study)**

### **ABSTRACT**

Hepatic periportal fibrosis is a severe consequence of *Schistosoma mansoni* infection; the disease affects 5-10% of the infected population in the endemic areas. The aims of the current study were to evaluate the epidemiological factors, and to study the genetic background which may play a role in *S. mansoni* pathogenesis. Nine hundred and forty one subjects were examined by ultrasound using Niamey protocol. DNA from three hundred and seventy two participants, was obtained from peripheral blood. Samples were genotyped for three genes (Interleukin-13, Interleukin-10 and Connective Tissue Growth Factor), by using a predesigned TagMan allele discrimination assay. Electronic mobility shift assay was done to assess the effect of four SNPs on CTGF gene expression. Severe hepatic fibrosis was observed in 13.6% of the study subjects. Central periportal fibrosis was associated with gender ( $P = 0.0001$ ; OR = 2.735), ascites ( $P < 0.000001$ ), varices ( $P < 0.00000001$ ), splenic volume ( $P < 0.0001$ ), and ethnic group ( $P < 0.0001$ ). In multivariate analysis IL-10-1082 A alleles ( $P = 0.044$ ; OR = 2.8), and IL-10-819 T ( $P = 0.054$ ; OR = 2.3), were associated with severe hepatic fibrosis. Close to CTGF gene two SNPs rs9402373 ( $P = 0.008$ ; OR = 5.2) and rs1256196 ( $P = 0.059$ ; OR = 7.3) were independently associated with severe hepatic fibrosis, electronic mobility shift assay revealed that these polymorphisms are affecting nuclear factor binding. In conclusion, the current study suggests that gender, genetic, and ethnic background of study subjects are risk

factors in fibrosis development. Furthermore, the polymorphisms of IL-10-1082A alleles, rs9402373 and rs1256196 are predictors of the progression of the hepatic fibrosis disease and could be possible targets for treatment and vaccination.

### الخلاصة

تليف الوريد الكبدي البابي هو نتيجة حتمية للإصابة الحادة بالمنشقة المعوية ، هذا المرض يصيب حوالي 5-10% من عدد السكان المصابين في المناطق التي يتوطن بها المرض. هدفت الدراسة الحالية إلى تقييم العوامل الوراثية في تطور مرض تليف الكبد ودراسة العوامل الوراثية التي تفاقم الإصابة بالمنشقة المعوية. تم فحص تسعمائة وواحد وأربعون شخصاً بواسطة الموجات فوق الصوتية باستخدام برتوكول (نيامي). تم جمع الدم من الوريد الطرفي بغرض إجراء التحليل الوراثي لثلاثة من المورثات وهي (انترليوكين-13 و انترليوكين-10 و عامل نمو النسيج الضام) بواسطة تقنية التفاعل السلسلي البلمرى (TagMan) المسبقة التحضير. تم إجراء التحليل الوظيفي لأربعة مواقع وراثية في مورث (عامل نمو النسيج الضام) بواسطة تقنية الفحص الالكتروني للتحويل النقلي. وجد 13.6% من الأشخاص الخاضعين للدراسة مصابين بالتليف الكبدي البابي المركزي. التحليل الأحصائي اثبت وجود ارتباط عوامل الجنس (ذكر- أنثى) ( $P = 0.0001$ ;  $OR = 2.735$ ) والاستسقاء ( $P < 0.0000001$ ) والدوالي ( $P < 0.00000001$ ) و المجموعات القبلية ( $P < 0.0001$ ) بالتليف الكبدي البابي المركزي. في التحليل متعدد المتغيرات الأليلات (A) في الموقع IL-10-1082 ( $P = 0.044$ )، و T في الموقع IL-10-819 ( $P = 0.054$ ) بالتليف الكبدي الحاد. بالقرب من مورث عامل نمو النسيج الضام يوجد اثنين من المتغيرات الوراثية rs 9402373 (  $P = 0.008$ ;  $OR = 5.2$ ) و rs 1256196 ( $P = 0.059$ ;  $OR = 7.3$ )، وقد وجد أنهما مرتبطان بصفة مستقلة مع تليف الكبد الحاد. وباستخدام تقنية الفحص الالكتروني للتحويل النقلي وجد أن هذا التغير الشكلي المتعدد يؤثر علي عامل ارتباط البروتينات النووية. وقد خلصت هذه الدراسة إلي أن العوامل المتعلقة بالجنس والخلفية الوراثية للمشاركين في الدراسة تعتبر مهمة في تطور التليف الكبدي الحاد. إضافة إلي ذلك الأشكال المتعددة للمورثات التالية rs 9402373، rs1256196 و rs1800896 تمثل مؤشرات جيدة لمعرفة تطور المرض ويمكن أن تكون هدفاً لتلقي العلاج والتطعيم.