تتشرف كلية الدراسات العليا و كلية الطب و العلوم الصحية بدعوتكم لحضور

مناقشة أطروحة الدكتوراه

العنوان

برمجة التطور الطبيعي للبنكرياس مقابل البنكرياس الذي تم تغييره تمثيله الأيضي: تأثير سكري الحمل في الفأر

للطالبة

سنابل علي حسن أحمد

المشرف

د. ستارلينج اميرالد

كلية الطب و العلوم الصحية

المكان والزمان

الخميس، 4 ابريل 2024

12:00

مسرح يناح

الملخص

مرض السكري هو حالة مزمنة تتميز باضطراب وظيفي في خلايا بيتا في البنكرياس وارتفاع مستمر في مستويات الجلوكوز في الدم، إما بسبب عدم قدرة الجسم على إنتاج كميات كافية من الإنسولين أو عدم قدرة الجسم على استخدام الإنسولين المنتج بفعالية (أي مقاومة الإنسولين). يمكن تصنيف مرض السكري إلى 3 أنواع رئيسية: مرض السكري من النوع 1 (T1DM)، مرض السكري من النوع 2 (T2DM)، ومرض سكري الحمل (GDM). يُعرف مرض سكري الحمل بأنه "فرط السكر في الدم الذي يتم تشخيصه لأول مرة أثناء الحمل بمستويات الجلوكوز أقل من تلك التي تعتبر تشخيصية للسكري الواضح خارج فترة الحمل".

البنكرياس الناضج هو عضو ثنائي الوظيفة يتألف في الغالب من الأنسجة الإفرازية المنظمة في الحويصلات البنكرياسية، والهيكل القنوي للبنكرياس. تشكل الخلايا الهرمونية في البنكرياس، المضمنة في الأنسجة الإفرازية، حوالي 5٪ من البنكرياس. تتكون الخلايا الهرمونية من الخلايا التي تنتج وتفرز عدة هرمونات ببتيد إلى الدورة الدموية تؤدي إلى تنظيم البنكرياس لتوازن الجلوكوز. هذه الخلايا، التي تتجمع جميعها في جزر لانجرهانز، هي: خلايا ألفا (تنتج الجلوكاجون، Gcg)، وخلايا بيتا (تنتج الإنسولين، Ins)، وخلايا دلتا (تنتج السوماتوستاتين)، وخلايا PP (المعروفة أيضًا باسم خلايا γ، تنتج الببتيد البنكرياسي)، وخلايا ε (تنتج الغريلين). يمكن أن تؤدي العيوب في الخلايا الهرمونية إلى الأمراض، على سبيل المثال، يمكن أن يؤدي العيب في خلايا بيتا إلى مرض السكري.

بعض الجينات، مثل Pdx1، Nkx6.1، Nkx2.2، Pax6، وArx، ضرورية للتطور الطبيعي للبنكرياس وأيض الجلوكوز. يتمتع أطفال الأمهات المصابات بمرض سكري الحمل بمخاطر أعلى للإصابة بمرض السكري والأمراض الأيضية في مراحل لاحقة من الحياة. نعتقد أن هذا الخطر المتزايد بدأ في وقت مبكر مثل فترة تطور الجنين. نقترح أن الحالة الفوق طبيعية لزيادة الجلوكوز في الدم أثناء الحمل تؤثر على تعبير الجينات المعنية في تطوير وتمييز البنكرياس. نقترح أيضًا أن مرض سكري الحمل يؤثر على تعبير هذه الجينات بطريقة تتداخل مع وظيفة تلك الجينات في المسارات التي تحكم تكوين وتطوير البنكرياس في مراحله المبكرة، خاصة في تمايز وصيانة خلايا ألفا وبيتا وأيض الجنين، مما يؤدي في نهاية المطاف إلى تغيير استقلاب الجلوكوز في النسل. قد تسهم هذه التغييرات في زيادة خطر الجنين للإصابة بأمراض الأيض في مراحل لاحقة من الحياة.

لذلك، قمنا بقياس تعبير هرمونات جزر لانجرهانز، الإنسولين والجلوكاجون، عبر مراحل تطوير مختلفة (الأيام الجنينية 13.5، 14.5، 16.5، 18.5، وعمر يوم واحد)، وبحثنا في بعض عوامل التشغيل الوراثي الرئيسية المعنية في تمايز البنكرياس ونضجه (Pax6، Arx، Nkx2.2، Nkx6.1، Pdx1) عبر مرحلتين تطويريتين (اليوم الجنيني 18.5 وعمر يوم واحد) باستخدام تقنية الإشعاع المناعي في أجنة / صغار الجرذ من مجموعة الضوابط ومجموعة سكري الحمل. ثم قمنا بتحليل الحمض الريبونيوكليكي (RNA) من هذه الأجنة / صغار الجرذان في اليوم الجنيني 18.5 وعمر يوم واحد لتحديد الجينات ذات التعبير المختلف (DEGs) والمسارات البيولوجية المرتبطة بهذه الجينات. أخيرًا، قمنا بالتحقق من بعض DEGs باستخدام تقنية RT-qPCR.

أظهرت أجنة سكري الحمل في اليوم الجنيني 18.5 تقليلًا في نسبة خلايا بيتا وزيادة في نسبة خلايا ألفا مقارنة بأجنة المجموعة الضابطة. كما أظهرت تقليلًا في تعبير الإنسولين والجلوكاجون والعديد من الجينات الأخرى. أظهرت جرذان سكري الحمل في عمر يوم واحد تضخم في الجسم وعدم التحمل للجلوكوز في الدقيقة الستين في اختبار تحمل الجلوكوز التحت الجلدي (IPGTT) على الرغم من أنهم لم يكونوا مصابين بالسكري، وتقليلًا في نسبة خلايا بيتا وزيادة في نسبة خلايا ألفا مقارنة بجرذان المجموعة الضابطة. أظهرت أيضًا تقليلًا في نسبة الخلايا Ins^+ $Pdx1^+$ وIns^+ $Nkx6.1^+$ وIns^+/Gcg^+ $Nkx2.2^+$ و$Ins+/Gcg^+$ $Pax6^+$ مقارنة بجرذان المجموعة الضابطة. كانت الجينات ذات التعبير المختلف في مجموعة سكري الحمل مرتبطة بالمسارات البيولوجية المتعلقة بإفراز الإنسولين (GO:0030073)، وتأسيس توجيه البروتين إلى المنطقة الخارجية (GO:0035592)، وتنظيم نقل الببتيد (GO:0090087)، والاستجابة للجلوكوز (GO:0009749)، ونضج البروتين (GO:0051604) ومعالجة البروتين (GO:0016485)، وعملية أيض الإنسولين (GO:1901142). في المجمل، تساهم نتائج هذا البحث في فهمنا لتأثير مرض سكري الحمل على تطور البنكرياس لدى الأجنة وارتفاع احتمالية النسل إلى الإصابة بالسكري في مراحل لاحقة من الحياة.

كلمات البحث الرئيسية: مرض السكري، مرض سكري الحمل، البنكرياس، Arx، Nkx6.1، Nkx2.2، Pax6، Pdx1، إنسولين، جلوكاجون، خلايا ألفا، خلايا بيتا، جزر لانجرهانز.