دراسة دور العامل النووي هيباتوسيت-٤ ألفا في تطوير مرض باركينسون في نماذج فئران التجارب المصابة بمتلازمة الأيض

معد الرسالة

عادل بن عبدالواحد بن محسن حسن

بحث مقدم كجزء من متطلبات الحصول على درجة الماجستير في الكيمياء الحيوية السريرية

المشرفون

أ.د. أيمن زكي السمنودي

كلية الطب – قسم الكيمياء الحيوية السريرية

د. هشام نعمان

كلية الطب – قسم التشريح

كلية الطب

جامعة الملك عبد العزيز

جدة- المملكة العربية السعودية

1439هـ

المستخلص

المقدمة: متلازمة الأيض هي مزيج من الاضطرابات الصحية التي تنتج بصفة رئيسية من السمنة وهي من أكثر الأمراض الصحية شيوعا في جميع انحاء العالم وقد يصاحب متلازمة الأيض مجموعة من المخاطر مثل أمراض القلب والسكري والشلل الرعاشي والذي تزداد نسبة حدوثه مع تقدم العمر.

مرض باركنسون أو الشلل الرعاشي هو اضطراب تنكسي في الجهاز العصبي المركزي الذي يؤثر بشكل رئيسي على الجهاز الحركي وهو ينتج عن موت الخلايا في المادة السوداء الموجودة في منطقة الدماغ المتوسط .وهذا يؤدي إلى عدم كفاية افراز الدوبامين في المجالات العصبية والسبب في موت الخلايا السوداء غير مفهوم، ولكنه ينطوي على تراكم البروتينات في أجسام ليوي في الخلايا العصبية.

تهدف الدراسة إلى اكتشاف الروابط الممكنة بين مرض متلازمة الأيض ومرض باركنسون االرعاشي و قياس دور العامل النووي هيباتوسيت-٤ ألفا في تطوير مرض باركينسون في نماذج فئران التجارب المصابة بمتلازمة الأيض.

منهجية البحث: بلغ عدد الفئران التي أجريت عليها الدراسة ٤٥ فأر ذكر من سلالة البينو ٣٠ من هذه الفئران تمت تغذيتها على نظام غذائي عالي الدهون وتم تعريفها بمجموعة متلازمة الأيض (MS) و ١٥ من هذه الفئران من نفس السلالة تمت تغذيتها بغذاء طبيعي وتم تعريفها بالمجموعة الضابطة *(*control*)*. كما تم اجراء قياس أوزان الجسم والدماغ والكبد وقياس مؤشر وزن الكبد , وقياس مصل الجلوكوز, الكوليسترول , الدهون الثلاثية ،البروتين الدهني منخفض الكثافة , ،البروتين الدهني عالي الكثافة , و القدرة الكلية للمواد المضادة للأكسدة باستخدام جهاز المطياف الضوئي. كما تم اجراء قياس الانسولين و العامل النووي هيباتوسيت -٤ ألفا بطريقة استخدام تقنية المقايسة الامتصاصية المناعية للأنزيم المرتبط (ELISA*)*.

النتائج: أظهرت نتائج مقاومة الأنسولين والإجهاد التأكسدي مستويات موجبة أعلى في مجموعة متلازمة الأيض (MS) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (c) .

من الناحية النسيجية: أظهرت تسعة فئران من الثلاثين فأر من مجموعة فأران متلازمة الأيض صورة تنكسية للتغيرات العصبية مما يدل على حدوث مرض باركنسون كما أظهرت الدراسة أيضا معدلات عالية لمعامل الأكسدة و عامل النووي هيباتو سيت ٤ ألفا وعلاوة على ذلك، أظهرت الفئران أيضا معدلات إيجابية لمقاومة الأنسولين.

الاستنتاج: خلصت هذه الدراسة إلى أن متلازمة الأيض قد تؤدي إلى ضهور الأمراض العصبية مثل مرض الباركينسون الرعاشي ,زيادة على ذلك فإن العامل النووي هيباتوسيت -٤ ألفا يمكن أن يلعب دورا مهما في الكشف المبكر لمرض الباركينسون الرعاشي ويوصى بإجراء مزيدا من التجارب للتحقق من النتائج.

STUDYING THE ROLE OF HEPATOCYTE NUCLEAR FACTOR-4 ALFA IN DEVELOPMENT OF PARKINSON'S DISEASE IN EXPERIMENTAL RAT MODEL OF METABOLIC SYNDROME

BY

ADEL ABDULWAHID MOHSEN HASSAN

A THESIS SUBMETED IN PARTIAL FULFILMENT OF THE REQUIRMENTS FOR THE DEGREE OF MASTER OF CLINICAL BIOCHEMISTRY

Supervised By

Prof. AYMAN ZAKY ELSAMANOUDY

Dr. HESHAM NOAMAN

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF CLINICAL BIOCHEMISTRY

KING ABDULAZIZ UNIVERSITY

JEDDAH

1439 H-2018 G

Abstract

Background and aim of the work: Metabolic Syndrome (MS) is one of the fastest growing up health problems worldwide. It is a cluster of dangerous risk factors that affect person life, with the risk of developing cardiovascular disease and diabetes. Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder, that results from the death of dopamine-secreting cells in the substantia nigra of the midbrain leading to the production of Lewy body a characteristic marker of PD. Mediators of metabolic syndrome and Parkinson's disease in common shares the same factors, as insulin resistance, increased oxidative stress, inflammations central obesity and aging. The aim of this study was designed to investigate the possible link between metabolic syndrome and Parkinson's disease as well as the possible pathophysiologic role of Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alfa (HNF-4α).

Materials and Methods: A total number of 45 male albino rats were enrolled in this study 30 Albino rats were fed on a high-fat diet [Metabolic Syndrome group (MS)] and 15 Albino rats with normal diet[control group]. Serum glucose, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and total anti-oxidants capacity were estimated calorimetrically. While Serum Insulin, HNF-4α were estimated by using ELISA.

Results: There is a statistically significant increase in the markers of insulin resistance and oxidative stress as well as HNF-4α in metabolic syndrome rats than controls. Histologically: nine rats of the thirty metabolic syndrome rats showed a picture of neurodegenerative changes indicating the occurrence of Parkinson's disease PD. PD rats showed higher HNF-4α level than non PD rats. Moreover, PD rats showed also higher oxidative stress marker than others. In addition, HNF-4α showed significant positive correlation with oxidative stress as well as insulin resistance markers.

Conclusion: It could be concluded that metabolic syndrome could predispose to neurodegenerative diseases in the form of Parkinson's disease. Moreover, HNF-4α could play a role in the pathogenesis of metabolic syndrome-related neurodegenerative disorders which need further investigations.