Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
And Scientific Research
University of Baghdad
College of Dentistry

Single nucleotide polymorphisms in the (*BIN1*) gene with serum and salivary tau and amyloid proteins in Alzheimer's patients

A dissertation submitted to the Council of the College of Dentistry at the University of Baghdad, in partial fulfillment of requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Oral Medicine

By

Amir Abdullah Majeed

B.D.S., H.D.D., M.Sc. (Oral Medicine)

Supervised by

Asst. Prof. Dr. Auday M.Al-Anee
B.D.S., F.I.B.M.S.

Prof. Dr. Natheer H. Al-Rawi
B.D.S., M.Sc., Ph.D.
(Oral Pathology)

2024 A.D. **1446 A.H.**

ABSTRACT

Research problem and objectives:: Alzheimer's disease is characterized by progressive cognitive decline, amyloid plaques, and neurofibrillary tangles. Early diagnosis is crucial for effective management and improved patient outcomes. This study explores the potential of salivary and serum biomarkers, along with genetic markers, for early Alzheimer's disease diagnosis and risk assessment.

Objectives: The primary objectives were to determine if tau and amyloid-beta proteins (Aβ-42) can be detected in saliva to distinguish Alzheimer's disease patients from healthy individuals, assess the feasibility of detecting single nucleotide polymorphisms in the bridging integrator1 gene from saliva, and evaluate the utility of salivary tau proteins and Aβ-42 as diagnostic markers for Alzheimer's disease.

Methodology: This cross-sectional study involved 90 participants divided into four groups: 25 Alzheimer's disease patients, 20 diabetes mellitus patients, 20 hypertension patients, and 25 healthy controls. Saliva and serum samples were analysed for Alzheimer's-related proteins (P-Tau, T-Tau, Aβ-42). Genetic analysis of the bridging integrator1 gene and its related SNPs was performed on salivary samples.

Results: The findings indicated lower levels of salivary P-Tau and T-Tau proteins in the Alzheimer's disease group compared to control groups, although not statistically significant. Salivary and serum Aβ-42 levels were significantly lower in Alzheimer's disease patients compared to healthy controls. Salivary Aβ-42 levels were higher among smokers and lower in patients with xerostomia, angular stomatitis, hypertension, and a history of cerebrovascular accidents. Serum P-Tau and T-Tau levels were significantly lower in the Alzheimer's disease group compared to the diabetes mellitus

group. Seven bridging integrator1 single nucleotide polymorphisms were identified, with single nucleotide polymorphism NEW 2 127137134 G/A showing a 40-fold increase in Alzheimer's disease risk.

Conclusions and Recommendations: The study supports the hypothesis that salivary and serum biomarkers, along with bridging integrator1 gene single nucleotide polymorphisms, can serve as potential tools for early Alzheimer's disease diagnosis and risk assessment. The non-invasive nature of salivary biomarker collection and significant associations highlight the promise of these methods for widespread screening and monitoring. Further research with larger cohorts is needed to validate these findings and refine diagnostic thresholds for clinical application.

الملخص

مشكلة البحث وألاهداف: يتميز مرض الزهايمر (AD) بالتدهور المعرفي التدريجي وتراكم لويحات الأميلويد والتشابك العصبي الليفي. يعتبر التشخيص المبكر أمرًا حيويًا للإدارة الفعالة وتحسين نتائج المرضى. تستعرض هذه الدراسة إمكانيات المؤشرات الحيوية في اللعاب والمصل، إلى جانب العلامات الوراثية، في التشخيص المبكر وتقييم مخاطر المرض. و تهدف الدراسة إلى تحديد ما إذا كان يمكن اكتشاف بروتينات تاو والأميلويد في اللعاب لتمييز مرضى الزهايمر (AD) عن الأفراد الأصحاء، وتقييم جدوى الكشف عن تعدد أشكال النيوكليوتيدات المفردة (SNPs) في جين BIN1 من اللعاب، وتقييم فائدة بروتينات تاو اللعابية و Aβ-42 كعلامات تشخيصية لمرض الزهايمر.

المنهجية: شملت هذه الدراسة المستعرضة 90 مشاركًا تتراوح أعمارهم بين 50 و90 عامًا، موزعين على أربع مجموعات: 25 مريضًا بمرض الزهايمر(AD)، و20 مريضًا بمرض السكر (DM)، و20 مريضًا بارتفاع ضغط الدم، و25 فردًا سليمًا. تم تحليل عينات اللعاب والمصل للبروتينات المرتبطة بمرض الزهايمر (P-TAU، T-TAU، Aβ-42). كما تم إجراء التحليل الجيني لجين BIN1 وتعدد أشكال النيوكليوتيدات المفردة (SNPs) المرتبطة به على عينات اللعاب.

النتائج الرئيسية: أشارت النتائج إلى انخفاض مستويات البروتينات اللعابية P-TAU و T-TAU في مجموعة مرضى الزهايمر (AD) مقارنة بمجموعات التحكم، على الرغم من أن هذا الانخفاض لم يكن ذو دلالة إحصائية. كانت مستويات اللعاب والمصل Aβ-42 أقل بكثير في مرضى AD مقارنة بالأفراد الأصحاء. وُجد أن مستويات اللعاب Aβ-42 أعلى بين المدخنين، وأقل في المرضى الذين يعانون من جفاف الفم، والتهاب الفم الزاوي، وارتفاع ضغط الدم، والتاريخ المرضي للحوادث الدماغية الوعائية. كانت مستويات المصل P-TAU و T-TAU أقل بكثير في مجموعة مرضى ADمقارنة بمجموعة مرضى السكري .(DM) تم تحديد سبعة تعددات أشكال النيوكليوتيدات المفردة (SNPs) في جينBIN1 ، وأظهرت SNP 2 127137134 G/A زيادة بمقدار 40 ضعفًا في خطر الإصابة بمرض.AD

الاستنتاجات والتوصيات الرئيسية: تدعم الدراسة فرضية أن المؤشرات الحيوية في اللعاب والمصل، جنبًا إلى جنب مع تعدد أشكال النيوكليوتيدات المفردة (SNPs) في جينBIN1 ، يمكن أن تكون أدوات محتملة للتشخيص المبكر وتقييم المخاطر. تسلط الطبيعة غيرالمؤذيه لجمع العلامات الحيوية اللعابية الضوء على وعد هذه الأساليب للفحص والرصد على نطاق واسع. هناك حاجة إلى مزيد من الأبحاث مع مجموعات أكبر للتحقق من صحة هذه النتائج وتحسين عتبات التشخيص للتطبيق السريري.

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة بغداد
كلية طب الاسنان

تعدد أشكال ألنيوكليوتيدات ألمفرده في جين (*BIN1*) مع بروتينات تاو و أميلويد في ألمصل و أللعاب لدى مرضى ألزهايمر

اطروحة مقدمة الى مجلس كلية طب الأسنان في جامعة بغداد كجزء من متطلبات نيل شهادة
دكتوراه فلسفة في طب الفم

قدمت من قبل
عامر عبدالله مجيد ألجبوري
بكالوريوس طب وجراحة الفم والأسنان
دبلوم عالي في التشخيص الفمي
ماجستير طب الفم

أشرا ف

أ.م.د عدي محمود ألعاتي
بورد جراحة الفم ألوجه و ألفكين

أ.د. نذير هاشم ألراوي
دكتوراة أمراض الفم

١٤٤٦هـ

٢٠٢٤م