

التحور فى جين الاستيوبونتين كدلاله لتوقع كفائه العلاج بالانترفيرون فى مرضى الاتهاب الكبدى المزمن سى

رسالة

مقدمة توطئة للحصول على درجة الماجستير فى الكيمياء الحيوية الطبية

من

الطبيبة /رحاب مصطفى عبد الفضيل غلام

بكالوريوس الطب و الجراحة

تحت إشراف

ا.د/ ألفت جميل شاكر

أستاذ الكيمياء الحيوية الطبية

كلية الطب- جامعة القاهرة

د. سلوى فايز حسن

د. عمرو على زهره

أستاذ مساعد الكيمياء الحيوية الطبية

كلية الطب- جامعه القاهرة

أستاذ مساعد الكيمياء الحيوية الطبية

كلية الطب- جامعه الفيوم

كلية الطب

جامعة القاهرة

2011

الملخص العربي

الالتهاب الكبدي الفيروسي سي يآثر على حوالي ١٧٠ مليون شخص حول العالم، . ويجب ان يحدد فصيله الفيروس قبل العلاج لان على اساس ذلك يتم تحديد وقت استمرار العلاج وجرعه دواء الانترفيرون و الريبافيرين. ويتم مراقبه مستوى المادة الجينية للفيروس ال"ر.ن.ا" اثناء العلاج لتحديد الوقت الازم لاستمرار العلاج خاصة مع فصيله الفيروس ١ .

والهدف من العلاج ابطاء او ايقاف ترسيب الالياف في الكبد وبذلك يمنع تطور تليف الكبد و يساعد المريض ان يحيا لفترة اطول من غير اعراض مرضيه.هناك العديد من العوامل التي تساعد على توقع نتيجة العلاج بشكل ادق كالفصيلة الجينية , كميته الفيروس , العمر العرق و التحورات الجينية في الجينات المختلفة.

اوستيوبونتين يمثل جزء من البروتينات الموجودة في النسيج خارج الخلية و سيتوكين أساسي لبدا استجابة الخلايا المناعية من نوع "تي المساعدة ١".

يتم تصنيعه بواسطة مجموعه مختلفة من الخلايا تتضمن الخلايا المصنعة للألياف و الخلايا المصنعة للعظام و الخلايا العظمية وبعض خلايا النخاع العظمى والخلايا الشجرية و خلايا العضلات الملساء و ايضا يفرز في سوائل الجسم كاللبن و الدم و البول.

الاستيوبونتين يتم تصنيعه في خلايا كوبر المنشطة و خلايا استلات في كبد الفئران المصابة .

الالتهاب الكبدي الفيروسي و الالتهاب الكبدي المناعي تلعب فيه خلايا تي دورا مهما . و التحور الجيني في جين الـاوستيوبونتين يحدد درجه قوه مناعة الفئران للعدوى ببيكتريا الريكتيزيا.

بالمثل التحور في جين الـاوستيوبونتين في الانسان ان وجد قد يؤثر على درجه نشاط الالتهاب الكبدي و استجابته للعلاج الانترفيرون و الريبافيرين للأشخاص المصابين بالالتهاب الكبدي الفيروسي سي.

هذه الدراسة تهدف لكشف وجود تحور جيني في نقطه واحده عند الموقع -١٧٤٨ في مبادر جين الـاوستيوبونتين في الانسان و مستوى بروتين الـاوستيوبونتين في الدم و علاقتهم باستجابة و عدم استجابة المرضى بالالتهاب الكبدي الفيروسي سي للعلاج الانترفيرون.

الدراسة تضمنت ثمانين مريض بالالتهاب الكبدي الفيروسي سي و ٢٠ شخص معافى كمجموعه ضبط , ٤٨ مريض استجابوا للعلاج و ٣٢ لم يستجيبوا

مستوى برتين الـاوستيوبونتين تم قياسه قبل العلاج و تم تحديد تحور جيني في نقطه واحده عند الموقع -١٧٤٨ في مبادر جين الـاوستيوبونتين ومستوى الفيروس و انزيمات الكبد والألبومين و البيلي روبين و الفا فيتو بروتين تم قياسهم قبل العلاج وبعده بستة اشهر.

عينه من المرضى تم فحصها قبل العلاج لتحديد درجه التليف بالكبد.

تم عمل دراسة إحصائية و اظهرت الاتي فرق واضح بين المرضى و مجموعه الضبط بالنسبة لمستوى بروتين الاوستيوبونتين و كذلك بين المستجيبين للعلاج و غير المستجيبين مع وجود مستوى اعلى عند غير المستجيبين للعلاج.

و بالنسبة للتحور الجيني وجد هناك اختلاف واضح لانتشاره بين المرضى و مجموعه الضبط وبين المستجيبين و غير المستجيبين وجد اختلاف واضح في انتشار الجي و الاي

و باستخدام الانحدار اللوجستي أحادي التغير اوضح ان كلا من مستوى بروتين الاوستيوبونتين و البيلي روبين الكلى والبيلي روبين المباشر والألبومين ووقت البروثرومبين و درجه تليف الكبد و مستوى الفيروس في الدم كل على حدى يؤثر على استجابة المريض للعلاج ويمكن استخدامه كمؤشر لتوقع الاستجابة.

وباستخدام الانحدار اللوجستي متعدد التغير اوضح ان التحور الجيني عند -1748 في جين الاوستيوبونتين(A/A,G/A vs G/G) مع مستوى البيلي روبين الكلى و انزيم الكبدAST والألبومين مجتمعين يؤثران على استجابة المرضى للعلاج و يمكن استخدامهم كمؤشر لنتيجة العلاج.