العلاقة بين التحور في جين الاوستيوبونتين & مستوى البروتين الخاص به وكفاءة العلاج بالانترفيرون في مرضى الالتهاب الكبدي الوبائي سي

رسالة
مقدمة توطئة للحصول على درجة الماچستير فى الكيمياء الحيوية الطبية

من
الطبيبة / مروه أحمد علي محمد علي الجبيلي
بكالوريوس الطب و الجراحة
تحت إشراف

ا.د/ ألفت جميل شاكر
أستاذ الكيمياء الحيوية الطبية
كلية الطب- جامعة القاهرة

د. أمل رشاد الشهابي
أستاذ مساعد الكيمياء الحيوية الطبية
كلية الطب- جامعه القاهره

د. عمرو علي زهره
أستاذ مساعد الكيمياء الحيوية الطبية
كلية الطب- جامعة الفيوم

كلية الطب
جامعة القاهرة
٢٠١١

الملخص العربي

فيروس الالتهاب الكبدي الوبائي (سي) مسئول عن نسبة كبيرة من الوفيات في جميع أنحاء العالم ، وهو يصيب ما يقرب من 170 مليون شخص يعانون من الالتهاب الكبدي الوبائي المزمن مع خطر حدوث مضاعفات على المدى الطويل مثل تليف الكبد وسرطان الكبد.

التهاب الكبد الوبائي (سي-4) هو السائد في منطقة الشرق الأوسط وأفريقيا وعدة مناطق من أوروبا وهو يمثل مشكله صحية كبيره في مصر حيث يبلغ معدل الإصابة به ٢٨٪ من إجمالي عدد السكان.

ويصعب علاج التهاب الكبد الوبائي (سي-٤) بالإنترفيرون التقليدي لكن مع استخدام مزيج من الإنترفيرون والريبافيرين ارتفعت معدلات الاستجابة للعلاج إلى أكثر من ٦٠٪.

وهناك عدة عوامل تؤثر في كفاءة العلاج وتقسم هذه العوامل إلي عوامل خاصه بالفيروس مثل التحور في جينات الفيروس وعوامل خاصه بالمريض مثل العمر، الجنس، درجة تليف الكبد، أيض الدهون، مناعة الجسم وأيضا التحور الجيني للمريض.

الاوستيوبونتين هو بروتين فسفوري وهو واحد من السيتوكينات المحفزة والمحسنة لمناعة الخليه وتنتجه الخلايا الآكله وخلايا تاء المساعده النشطه، وله عدة وظائف منها انه عنصر من عناصر تفعيل وتنشيط خلايا تاء، وانه يساعد علي اجتذاب الخلايا الآكلة إلي موقع الاصابه و ايضا يحسن مناعة الخلية بوساطة خلايا تاء المساعده عن طريق حفز إفراز السيتوكينات الخاصه بها. والاوستيوبونتين بروتين متعدد الأوجه فهو يشجع على إعادة تشكيل العظام والتئام الجروح وكذلك يرتبط بانتشار الخلايا السرطانيه وعدم استجابتها للعلاج.

بعض الدراسات سجلت أن التحور في جين الاوستيوبونتين له علاقة باستجابة مريض الالتهاب الكبدي الوبائي للعلاج بالإنترفيرون ، وقد تم اكتشاف أربع نقاط للتحور في منطقة البروموتر لجين الاوستيوبونتين وهي -١٥٥، -443، -٦١٦ و -١٧٨٤.

وكان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد العلاقة بين التحور في منطقة البروموتر لجين الاوستيوبونتين عند النقطة -155، مستوى البروتين الخاص به في مرضى الالتهاب الكبدي الوبائي سي ومدى استجابة المريض للعلاج بالانترفيرون وأيضا مقارنة النتائج مع مجموعة الضبط وهي تشمل الأصحاء الغير مصابين بالمرض.

تم دراسة ١٠٠ شخص قسموا إلي مجموعتين ، المجموعه الأولى وهي مجموعة مرضى الالتهاب الكبدي الوبائي المزمن سي وقد تلقوا مزيج الانترفيرون الفا-2b والريبافيرين لمدة ٢٤ أسبوع وعددهم ٨٠ مريض، والمجموعة الثانيه هي مجموعة الضبط وعددهم ٢٠ شخص.

وقد أجري عليهم الكشف الإكلينيكي والمعملي متمثلا في قياس إنزيمات الكبد، قياس دلالات إلتهاب الكبد واستخراج الحمض النووي من الدم الكامل للكشف عن التحور في جين الاوستيوبونتين عند النقطه -١٥٥ وتحديد مستوى بروتين الاوستيوبونتين في الدم.

تم إجراء التحليل الإحصائي لإثبات وجود أي علاقه بين التحور في جين الاوستيوبونتين عند النقطه -١٥٥ من منطقه البروموتر، مستوى البروتين في الدم وفعالية العلاج بالانترفيرون لمرضى التهاب الكبد الوبائي سي.

وقد تبين فيما يتعلق بالتحور فى منطقه البروموتر لجين الاوستيوبونتين عند النقطه -١٥٥انه توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المستجيبين وغير المستجيبين للعلاج من قبل التحليل البسيط وحيد المتغير.

أيضا كان هناك فروق كبيره ذات دلاله إحصائية بين المستجيبين وغير المستجيبين للعلاج فيما يتعلق بمستوى الاوستيوبونتين بروتين في الدم من قبل التحليل البسيط وحيد المتغير.

وقد تم تحليل العوامل الاخرى المرتبطه بكفاءة العلاج وتبين ان مستوى أعلى للألبيومين وأقل للإنزيم الكبدى AST ، للإنزيم الكبدى، ALK للألفا فيتو بروتين، للبليروبين الكامل ، للبيليروبين المباشر، لوقت البروثرومبين ولدرجه تليف الكبد ترتبط بمعدلات استجابه أفضل.

كما أنجز أيضا تحليل الانحدار اللوجستي وحيد المتغيرات والمتعدد المتغيرات لاظهار العوامل التى تنبئ وتؤثر بصوره كبيره فى كفاءه العلاج بالانترفيرون ووجد أن بتحليل الانحدار وحيد المتغيرات مستوى البليروبين الكامل ، البيليروبين المباشر، الإنزيم الكبدى ALK، وقت البروثرومبين ، درجه تليف الكبد ، التحور الجينى للاوستيوبونتين

عند النقطة -١٥٥ من منطقه البروموترو مستوى البروتين الخاص به في الدم عوامل هامه للتنبؤ بكفاءه العلاج. أما بتحليل الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات فدرجه تليف الكبد ومستوي بروتين الاوستيوبونتين في دم المريض هي فقط العوامل التي تنبئ باستجابة المريض للعلاج.