

# تعدد أشكال جين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين فى البهاق

رسالة

مقدمة توطئة للحصول الجزئى على درجة الدكتوراه فى الكيمياء الحيوية الطبية

من

الطبيبة / رانيا حسنى محمود

بكالوريوس الطب و الجراحة

تحت إشراف

أ.د/ لىلى أحمد راشد

أستاذ الكيمياء الحيوية الطبية

كلية الطب- جامعة القاهرة

أ.د/ عمرو على زهرة

أستاذ مساعد الكيمياء الحيوية الطبية

كلية الطب- جامعة الفيوم

أ.د/ رانيا محمد منير

أستاذ مساعد الجلدية

كلية الطب- جامعة القاهرة

د. نرمين محمد حسن

مدرس الكيمياء الحيوية الطبية

كلية الطب- جامعة القاهرة

كلية الطب

جامعة القاهرة

٢٠١٤

الملخص العربي

يعتبر البهاق مرض جلدي معروف يتميز بفقدان التصبغ وذلك بسبب نقص صبغة الميلانين الناتجة من فقدان الخلايا الصبغية مع الاختلاف الكبير في أسبابه، ويرتبط مرض البهاق بالاختلافات الفردية بين الأشخاص من حيث التطور المرضى.

ويؤثر البهاق على ما يقرب من ١٪ من سكان العالم. وعلى الرغم من أن السبب الحقيقي للبهاق لم يعرف حتى الآن إلا أن الاستجابات المناعية الغير طبيعية والتي تلاحظ بكثرة في مرضى البهاق أدت إلى الاعتقاد بأن هذا المرض في بعض الحالات له سبب مناعي. وإن الاعتقاد بتدمير جهاز المناعة الذاتية للخلايا الصبغية يعتمد على حقيقة أن المرض يحدث غالبا مع أمراض مناعية أخرى وعلى وجود أجسام مضادة للخلايا الصبغية. وساعد تزايد الأبحاث الجينية التي نفذت في مجال الاضطرابات الجلدية على توضيح ميكانيكيات حدوث هذه الأمراض. وقد وجد أن الأشكال المتعددة لعدد من الجينات التي تشارك في تكوين الجهاز المناعي تلعب دورا في الاستعداد للإصابة بمرض البهاق.

إن الانزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) هو منظم هام لنظام الرينين أنجيوتنسين (RAS) ونظم كالكيريبي-كينينوجين من خلال تكوين أنجيوتنسين II وتعطيل براديكينين. وقد رشح جين الانزيم المحول للأنجيوتنسين للاختيار لأن هذا الانزيم يلعب دورا هاما في وظائف الأوعية الدموية وضغط الدم والالتهابات، بالإضافة إلى أن علاقته مع أمراض متعددة، بما في ذلك أمراض المناعة الذاتية تم التحقيق فيها على نطاق واسع.

ويعد تعدد أشكال الإدراج / الحذف (I/D) ل 287 - قاعدة مزدوجة متتابعة في الجزء الداخلي رقم 16، والذي لا يحمل شفرة وراثية، (intron 16) من جين ACE سببا لمعظم التنوع في نشاط مصل ACE وهذا يرتبط بحدوث البهاق. ويبدو أن الجين D (جزء من جين ACE) يؤدي إلى العرصة لمرض البهاق.

والهدف الأول من هذه الدراسة هو الكشف عن الأنماط الجينية المختلفة لجين ACE ودراسة الارتباط المحتمل بين تعدد أشكال جين ACE وحدوث البهاق. وكان الهدف الثاني هو قياس مصل انترلوكين-6 (IL-6) ومصل النيتريت في مرضى البهاق ومقارنة هذه العوامل مع الأنماط الجينية المختلفة لجين ACE في هؤلاء المرضى.

وقد أجريت هذه الدراسة على ١٤٩ شخص قسموا الي مجموعتين: المجموعة الأولى ضمت ٧٤ مريض بهاق والمجموعة الثانية (الضابطة) ضمت ٧٥ متطوعا اصحاء. وقد تم أخذ عينة من الدم للكشف عن تعدد الأشكال لجين ACE بواسطة PCR ولتحديد مستوى مصل IL-6 والنيتريت.

وقد أظهرت نتائج هذه الدراسة أنه كان هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى الربو والمجموعة الضابطة فيما يتعلق بالانترليوكين-6 ( $P < 0.001$ ) والنيتريت ( $P < 0.001$ ). وكان هناك أيضا اختلافات كبيرة من حيث نسب الأنماط الجينية لجين ACE بين كلا من المجموعتين (المرضى والمجموعة الضابطة) ( $P = 0.026$ ) حيث أن النمط الجيني ACE I يظهر نسبة 50% و 63.3% في كلا من المرضى و والمجموعة الضابطة على الترتيب في حين أن النمط الجيني ACE D يظهر نسبة 50% و 36.7% في كلا من المجموعتين على الترتيب.

وقد أظهرت الدراسة بين مجموعات الأنماط الجينية المختلفة لإنزيم ACE في مرضى الربو ارتفاعا ذو دلالة إحصائية لكلا من مجموعة نقاط نشاط مرض الربو (VIDA score) ( $P = 0.007$ )، انترليوكين-6 ( $P=0.000$ ) والنيتريت ( $P=0.007$ ) في المرضى ذوي النمط الجيني DD وذلك بالمقارنة مع الأنماط الجينية الأخرى. و فيما يتعلق بالمتغيرات المختلفة أظهرت نتيجة المقارنات المتعددة للأنماط الجينية لإنزيم ACE أن مجموعة نقاط نشاط مرض الربو كان مختلفا بدرجة كبيرة عند مقارنة النمط الجيني الأول (II) مع كلا من النمطين الجينيين (ID) و (DD)، بينما كان مصد انترليوكين-6 مختلفا بدرجة كبيرة عند مقارنة كل نمط جيني بالأنماط الأخرى، و كان مصد النيتريت مختلفا بدرجة كبيرة أيضا عند مقارنة النمط الجيني الأول (II) مع النمط الجيني الثالث (DD).

وكان الفرق بين مجموعة المرضى التي يصاحبها التوتر ومجموعة المرضى التي لا يصاحبها التوتر ذو دلالة إحصائية فيما يتعلق بمدى انتشار المرض في الجسد ( $P = 0.041$ ) حيث أن ارتفاع نسبة الإصابة بالمرض تبين في المرضى الذين يصاحبهم توتر عصبي. وكان مدى انتشار المرض أعلى بدرجة ذات دلالة إحصائية في مرضى الربو من النوع الشامل ( $P < 0.001$ ).

وقد كانت نتيجة المقارنات المتعددة بين الأنواع المختلفة لمرضى الربو فيما يتعلق بمدى انتشار المرض ذات دلالة إحصائية أعلى في المرضى الذين يعانون من النوع الشامل وذلك بالمقارنة بالأنواع الأخرى.

وكان هناك ارتباط سلبي ذو دلالة إحصائية بين مجموعة نقاط نشاط الربو (VIDA score) ومدى انتشار المرض في هؤلاء المرضى وارتباط إيجابي بدرجة كبيرة بين مجموعة نقاط نشاط مرض الربو ومصد النيتريت. وقد كان هناك أيضا ارتباط إيجابي ذو دلالة إحصائية بين كلا من مصد انترليوكين-6 ومصد النيتريت في هؤلاء المرضى.