العلاقة بين التحور في جين الاستيوبونتين وكفاءة العلاج بالانترفيرون في مرضى الالتهاب الكبدي الوبائي سي

رسالة

مقدمة توطئة للحصول على درجة الماجستير في الكيمياء الحيوية الطبية

من

الطبيبة /ريهام فارس محمد الروبي

بكالوريوس الطب والجراحة

تحت إشراف

ا.د/ ألفت جميل شاكر

أستاذ الكيمياء الحيوية الطبية

كلية الطب- جامعة القاهرة

ا.د/ ياسر حسين نصار

أستاذ الكيمياء الحيوية الطبية

كلية الطب- جامعة القاهرة

د. عمرو علي زهرة

أستاذ مساعد الكيمياء الحيوية الطبية

كلية الطب- جامعة الفيوم

Faculty of Medicine
Cairo University
2011

الملخص العربي

يعتبر التهاب الكبد الوبائي سي في الوقت الحاضر واحد من المشكلات الصحية الكبري في جميع أنحاء العالم، حيث يصيب الفيروس ما يقرب من ١٧٠ مليون شخص يواجهون خطر حدوث مضاعفات على المدى الطويل مثل تليف الكبد وسرطان الكبد.

ويمثل التهاب الكبد الوبائي سي مشكلة صحية كبرى في مصر حيث ترتفع معدلات الإصابة به لتصل إلى ١٨% من إجمالي عدد السكان ويعتبر سببا رئيسيا لالتهاب الكبد المزمن، تليف الكبد، سرطان الكبد و زراعة الكبد في البلاد، ويشكل التهاب الكبد الوبائي (سي-٤) ٩٠% من حالات العدوى في مصر.

وترتبط عدة عوامل بتوقع كفاءة العلاج وتقسم هذه العوامل إلى عوامل خاصة بالفيروس مثل النمط الجيني والحمل الفيروسي وعوامل خاصة بالمريض مثل العمر، الجنس، درجة تليف الكبد، مناعة الجسم والتحور الجيني للمريض.

الاستيوبونتين هو بروتين فسفوري وهو يشكل أحد السيتوكينات المحفزة لمناعة الخلية. و تنتجه الخلايا الآكلة وخلايا تاء المساعدة النشطة، وله عدة وظائف منها أنه عنصر من عناصر تفعيل وتنشيط خلايا تاء، و أنه يساعد على اجتذاب الخلايا الآكلة إلى موقع الإصابة وأيضا أنه يحسن مناعة الخلية بوساطة مساعدة خلايا تاء المساعدة عن طريق تحفيز إفراز السيتوكينات الخاصة بها.و الاستيوبونتين بروتين متعدد الأوجه فهو يشجع على إعادة تشكيل العظام و التئام الجروح و كذلك يرتبط بانتشار الخلايا السرطانية وعدم استجابتها للعلاج.

و كانت بعض الدراسات السابقة قد سجلت أن التحور في جين الاستيوبونتين له علاقة باستجابة مريض الكبد الوبائي (سي) للعلاج بالانترفيرون، وقد تم اكتشاف أربع نقاط للتحور في منطقة البروموتر لجين الاستيوبونتين وهي-١٥٥، -٤٤٣، -٦١٦و –١٧٨٤.

وتهدف هذه الدراسة إلى تحديد العلاقة بين التحور في منطقة البروموتر لجين الاستيوبونتين عند النقطة -٤٤٣و مدى استجابة المريض بالالتهاب الكبدي الوبائي (سي) للعلاج بالانترفيرون وأيضا مقارنة النتائج مع مجموعة الضبط وهى تشمل الأصحاء الغير مصابين بالمرض.

تم دراسة ١١٩ شخص قسموا إلى مجموعتين، المجموعة الأولى وهو مجموعة مرضى الالتهاب الكبدي الوبائي المزمن سي وقد تلقوا مزيج الانترفيرون الفا-2b والريبافيرين لمده ٢٤ أسبوع وعددهم ٩٩ مريض، والمجموعة الثانية هي مجموعة الضبط وعددهم ٢٠ مريض.

وقد أجرى عليهم الكشف الإكلينيكي والمعملي متمثلا في قياس إنزيمات الكبد، قياس دلالات التهاب الكبد واستخراج الحمض النووي من الدم الكامل للكشف عن التحور في جين الاستيوبونتين عند النقطة -٤٤٣.

تم عمل دراسة إحصائية لدراسة وجود إي علاقة بين التحور في جين الاستيوبونتين عند النقطة -٤٤٣ من منطقة البرموتر وفعالية العلاج بالانترفيرون لمرضى الالتهاب الكبدي الوبائي سي.

وقد تبين فيما يتعلق بالتحور في منطقة البروموتر لجين الاستيوبونتين عند النقطة -٤٤٣ انه توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المستجيبين وغير المستجيبين للعلاج من قبل التحليل البسيط أحادي المتغير.

وقد تم تحليل العوامل الأخرى المرتبطة بكفاءة العلاج وتبين أن وجود مستوى أعلى للالبيومين واقل لإنزيم الكبد AST، للإنزيم الكبدي ALK، وقت البروثرومبين و درجة تليف الكبد ترتبط بمعدلات استجابة أفضل.

كما أنجز أيضا التحليل اللوجيستي وحيد المتغيرات ومتعدد المتغيرات للعوامل التي تنبئ وتؤثر بصورة كبيرة في كفاءة العلاج بالانترفيرون ووجد أنه بتحليل الانحدار وحيد المتغيرات مستوى البيليروبين الكامل، البيليروبين المباشر، الالفا فيتو بروتين ، وقت البروثرومبين ودرجة تليف الكبد ومستوى الفيروس في الدم و التحور الجيني للاوستيوبونتين عند النقطة -٤٤٣ من منطقة البروموتر عوامل هامة للتنبؤ بكفاءة العلاج. أما بتحليل الانحدار اللوجيستي متعدد المتغيرات فدرجة تليف الكبد و وقت البروثرومبين و التحور الجيني للاوستيوبونتين عند النقطة -٤٤٣ من منطقة البروموتر هي فقط العوامل التي تنبئ باستجابة المريض للعلاج.