

تعدد الاشكال الجينية لجين IL-28B و استجابة العلاج بالعقار المشترك  
Sofobuvir+Daclatasvir بالاضافة الي او بدون عقار Ribavarin في المرضى المصريين  
المصابين بفيروس الالتهاب الكبدي الوبائي سي

رسالة

توطئة للحصول علي درجة الماجستير في الباثولوجيا الاكلينيكية والكيميائية

مقدمة من

الطبيبة: ايريني حنا ابراهيم عبدالله

بكالوريوس الطب و الجراحة

كلية الطب-جامعة الفيوم

قسم الباثولوجيا الاكلينيكية والكيميائية

كلية الطب-جامعة الفيوم

جامعة الفيوم

٢٠٢٠

تعدد الاشكال الجينية لجين IL-28B و استجابة العلاج بالعقار المشترك  
Sofobuvir+Daclatasvir بالاضافة الي او بدون عقار Ribavarin في المرضى المصريين  
المصابين بفيروس الالتهاب الكبدي الوبائي سي

رسالة

توطئة للحصول علي درجة الماجستير في الباثولوجيا الاكلينيكية والكيميائية

مقدمة من

الطبيبة: ايريني حنا ابراهيم عبدالله

بكالوريوس الطب و الجراحة

كلية الطب-جامعة الفيوم

قسم الباثولوجيا الاكلينيكية والكيميائية

يشرف عليها

الاستاذة الدكتورة: هويدا احمد عبد الرسول المنشاوي

استاذ الباثولوجيا الاكلينيكية والكيميائية

كلية الطب-جامعة الفيوم

الدكتورة: ايمان السيد محمود حميده

مدرس الباثولوجيا الاكلينيكية والكيميائية

كلية الطب-جامعة الفيوم

الدكتور: عصام علي حسن

استاذ.م امراض الجهاز الهضمي

كلية الطب- جامعة الفيوم

٢٠٢٠

## الملخص العربي

عدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي سي (HCV) هي مشكلة صحية عالمية ، حيث يعاني حوالي ١٣٠-١٥٠ مليون شخص من الإصابة بفيروس التهاب الكبد الوبائي سي المزمن في جميع أنحاء العالم. فيروس التهاب الكبد الوبائي سي (HCV) هو فيروس كروي ، مغلف ، موجب حمض الريبونوكليك (RNA). وهو عضو من عائلة Flaviviridae. وله سبعة أنواع جينية و٦٧ أنواع فرعية مؤكدة.

يعتمد تشخيص الإصابة بفيروس التهاب الكبد سي (HCV) بشكل أساسي على الكشف عن الأجسام المضادة لفيروس التهاب الكبد سي (HCV) ومن خلال فحوصات لحمض الريبونوكليك (RNA) لفيروس التهاب الكبد سي (HCV) .

تم تحديد تعدد أشكال الجينات الوظيفية في السيتوكينات مثل الإنترفيرون-جاما (IFN gamma) الذي يظهر العلاقات المحتملة بين هذه الأنماط الجينية والنتائج السريرية لأمراض الكبد التي تنتقل عن طريق فيروس التهاب الكبد سي (HCV) .

في عصر العلاج السابق بالإنترفيرون ، كان النمط الجيني أقوى مؤشر للحصول على استجابة فيروسية مستدامة (SVR). في العصر الحالي انخفض دور النمط الجيني لفيروس التهاب الكبد سي (HCV) في التنبؤ باستجابة العلاج بشكل كبير بسبب الفعالية العالية لمجموعات مضاد الفيروسات ذو مفعول مباشر (DAA) المختلفة عبر جميع الأنماط الجينية وإدخال عوامل النمط الوعائي ( pangenotypic ) . من بين الأنماط الجينية الثلاثة لـ INTERLUKIN-28B، تزيد الأنماط الجينية ال (CC) في استجابة فيروسية مستدامة مقارنة مع الأنماط الجينية CT أو TT.

هذه الدراسة مكونة من ١٠٠ حالة إصابة بفيروس التهاب الكبد الوبائي سي مقارنة مع ١٠٠ حالة لمجموعة ضابطة من الأصحاء (الكنترول). تم جمع ٢ مل من الدم في أنابيب EDTA معقمة. تم استخلاص الحمض النووي الجيني من خلايا الدم البيضاء المحيطة ثم تم تنميط جميع العينات من خلال تفاعل البوليميراز السلسلي بالزمن الحقيقي باستخدام اختبارات TaqMan SNP للتمييز الأليلي.

خضع جميع المرضى لما يلي: التاريخ بما في ذلك مؤشر كتلة الجسم للمريض ، وظائف الكبد ، البيليروبين ، الألبومين ، فحص الدم الكامل (كرات الدم البيضاء، هيموجلوبين والصفائح الدموية) ، ملف التجلط ، حمض الريبونوكليك (RNA) فيروس التهاب الكبد سي (HCV) في حالات التهاب كبد سي HCV ، الإصابة بمرض السكر ام لا و درجة التليف في الكبد.

أظهرت الدراسة أن النتائج البيوكيميائية بما في ذلك وظائف الكبد والبيليروبين الكلوي في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد المزمن سي كانت أعلى من المجموعة الضابطة بالإضافة إلى

ذلكرات الدم البيضاء والهيموجلوبين والصفائح الدموية كانت ذات دلالة إحصائية عالية للغاية (قيمة  $P > 0.001$ ).

في المستجيبين للعلاج نسبة اعلي من "C" مقارنة بغير المستجيبين (٢٢٪ مقابل ١٠٪) ، وأدنى في نسبة الـ "T" مقارنة بغير المستجيبين للعلاج (٦ مقابل ٢٢٪). تحتوي المجموعة الغير المستجيبة للعلاج على نسبة أعلى من T allele حيث تم العثور على النمط الجيني TT لـ INTERLUKIN-28B (rs12979860) في نسبة أعلى بكثير في غير المستجيبين للعلاج (٢٢٪)، عند مقارنته بمرضى المستجيبين للعلاج (٦٪) حيث كانت الفروق ذات دلالة احصائية عالية .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان C allele of rs12979860 ارتبط بشكل كبير بالاستجابة الفيروسية للعلاج لأن النمط الجيني CC هو توقع جيد للمرضى المصريين بالتهاب الكبد المزمن سي من النمط الجيني C .

تبين كذلك أن النمط الجيني TT قد يؤثر على نتيجة العلاج بالـ DCV و Ribavirin ± SOF .

تشير هذه الزيادة في النمط الجيني TT بين غير المستجيبين للعلاج إلى أن النمط الجيني TT قد يكون مسؤولاً عن عدم الاستجابة للعلاج المشترك DCV و SOF في مرضى الالتهاب الفيروسي سي المزمن.

تشير بياناتهذه الدراسة أيضًا إلى أنه تم تحديد النمط الجيني CC (الرئيسي) لـ INTERLUKIN-28B (rs12979860) نسبة أعلى بكثير في المرضى المستجيبين للعلاج (٤٤٪) عند مقارنته مع غير المستجيبين للعلاج (٢٠٪) مما يشير إلى ارتباط النمط الجيني CC (الرئيسي) باحتمالية تحقيق استجابة فيروسية مستدامة (SVR) بالمقارنة مع NON-CC .

في ضوء ما سبق ، نستنتج أن النمط الجيني (TT) قد يكون مسؤولاً عن عدم استجابة مرضى فيروس كبد سي للعلاج (DCV و SOF) ± RBV. وان النمط الجيني (CC) هو مؤشر جيد لاستجابة مرضى فيروس سي المزمن للعلاج.