

**فك الشفرة الجينية لمرضى حمى البحر المتوسط ذوي الطفرة
الجينية الواحدة**

توطئة

للحصول على درجة الدكتوراة في الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

مقدمة من

الطبيبة/ منار عزت كامل البيومي

بكالوريوس الطب والجراحة، ماجستير الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

تحت إشراف

أ.د./ إيناس اسماعيل رأفت

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

كلية الطب – جامعة القاهرة

أ.د./ منال ميشيل ولسن

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

كلية الطب – جامعة القاهرة

أ.د./ غادة محمد عزت

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

كلية الطب – جامعة الفيوم

أ.م.د./ رباب السيد الهواري

أستاذ م. الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

كلية الطب – جامعة القاهرة

كلية الطب

جامعة القاهرة

٢٠٢٠

الملخص العربي

تعتبر حمى البحر المتوسط مرض وراثي متنحي يتميز بنوبات متكررة من الحمى مع التهاب الأغشية المصلية. وينتج المرض من الطفرات في جين (MEFV) ، والذي ينتج بروتين البيرين. ولكن التشخيص الاكلينيكي ليس قاطعا، لذا فإن تحديد الفترات الجينية في الجين المسبب للمرض يحدد التشخيص النهائي. وقد وجد أنه حتى ٣٠ % من المرضى الذين يعانون من أعراض نموذجية للمرض يمتلكون طفرة جينية واحدة فقط.

لذا كان الهدف من هذه الدراسة هو فك الشفرة الجينية لجين (MEFV) في المرضى الذين يعانون من الأعراض المرضية لحمى البحر المتوسط والذين لديهم طفرة جينية واحدة تم تشخيصها عن طريق اختبارات الفحص، باحثين عن احتمال طفرة أخرى.

وقد تضمن البحث عشرين مريضا مصريا والذين يعانون من أعراض حمى البحر المتوسط حاملين لطفرة جينية واحدة أو ليس لديهم أي طفرات جينية عند استخدام فحص الطفرات الجينية الأكثر شيوعا لجين (MEFV) بطريقة التهجين المعكوس وهو الفحص الروتيني للجين في كلية الطب، جامعة القاهرة .

وقد تم جمع ٦ مل من الوريد واستخراج الحمض النووي من عينة الدم. وبعد ذلك تم تضخيم جين (MEFV) عن طريق تفاعل البلمرة المتسلسل باستخدام بادئات تغطي جميع الاكسونات وحدود الاكسونات والانترونات. وتم فك الشفرة الجينية للعشر اكسونات المكونة للجين.

لم تتمكن الدراسة من اظهار أي طفرة جينية مسببة للمرض سواء في المرضى الذين تم تشخيصهم بطفرة واحدة أو في المرضى بدون أي طفرات على السواء.

ولكن أظهرت الدراسة وجود المتغير R202Q والذي يعتبر متعدد لأشكال النيوكليوتيدات المفرد، والذي يعد طفرة حميدة غير مسببة للمرض، طبقا لمشروع الألف جينوم، وظهر هذا المتغير بنسبة ١٥% في صورة متماثلة و ١٠% في صورة متخالفة وكان هناك علاقة إيجابية بين هذا المتغير وخطورة المرض. وظهرت بصورة متماثلة مع الطفرة A744S، وبصورة متخالفة مع الطفرة M680I، واللذان تم الكشف عنهما بطريقة التهجين المعكوس.

وتمكنت الدراسة من إظهار الطفرة M694I في صورة متماثلة على الرغم من وجودها في صورة متخالفة وبطريقة التهجين المعكوس.

كما أظهرت الدراسة تكرار وجود الطفرة Ala165Ala في ٤٠% من المرضى مع وجود ارتباط إحصائي بين وجود هذه الطفرة وحدوث الداء النشواني.

**فك الشفرة الجينية لمرضى حمى البحر المتوسط ذوي الطفرة
الجينية الواحدة**

توطئة

للحصول على درجة الدكتوراة في الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

مقدمة من

الطبيبة/ منار عزت كامل البيومي

بكالوريوس الطب والجراحة، ماجستير الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

تحت إشراف

أ.د./ إيناس اسماعيل رأفت

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

كلية الطب – جامعة القاهرة

أ.د./ منال ميشيل ولسن

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

كلية الطب – جامعة القاهرة

أ.د./ غادة محمد عزت

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

كلية الطب – جامعة الفيوم

أ.م.د./ رباب السيد الهواري

أستاذ م. الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

كلية الطب – جامعة القاهرة

كلية الطب

جامعة القاهرة

٢٠٢٠

الملخص العربي

تعتبر حمى البحر المتوسط مرض وراثي متنحي يتميز بنوبات متكررة من الحمى مع التهاب الأغشية المصلية. وينتج المرض من الطفرات في جين (MEFV) ، والذي ينتج بروتين البيرين. ولكن التشخيص الاكلينيكي ليس قاطعا، لذا فإن تحديد الفترات الجينية في الجين المسبب للمرض يحدد التشخيص النهائي. وقد وجد أنه حتى ٣٠ % من المرضى الذين يعانون من أعراض نموذجية للمرض يمتلكون طفرة جينية واحدة فقط.

لذا كان الهدف من هذه الدراسة هو فك الشفرة الجينية لجين (MEFV) في المرضى الذين يعانون من الأعراض المرضية لحمى البحر المتوسط والذين لديهم طفرة جينية واحدة تم تشخيصها عن طريق اختبارات الفحص، باحثين عن احتمال طفرة أخرى.

وقد تضمن البحث عشرين مريضا مصريا والذين يعانون من أعراض حمى البحر المتوسط حاملين لطفرة جينية واحدة أو ليس لديهم أي طفرات جينية عند استخدام فحص الطفرات الجينية الأكثر شيوعا لجين (MEFV) بطريقة التهجين المعكوس وهو الفحص الروتيني للجين في كلية الطب، جامعة القاهرة .

وقد تم جمع ٦ مل من الوريد واستخراج الحمض النووي من عينة الدم. وبعد ذلك تم تضخيم جين (MEFV) عن طريق تفاعل البلمرة المتسلسل باستخدام بادئات تغطي جميع الاكسونات وحدود الاكسونات والانترونات. وتم فك الشفرة الجينية للعشر اكسونات المكونة للجين.

لم تتمكن الدراسة من اظهار أي طفرة جينية مسببة للمرض سواء في المرضى الذين تم تشخيصهم بطفرة واحدة أو في المرضى بدون أي طفرات على السواء.

ولكن أظهرت الدراسة وجود المتغير R202Q والذي يعتبر متعدد لأشكال النيوكليوتيدات المفرد، والذي يعد طفرة حميدة غير مسببة للمرض، طبقا لمشروع الألف جينوم، وظهر هذا المتغير بنسبة ١٥% في صورة متماثلة و ١٠% في صورة متخالفة وكان هناك علاقة إيجابية بين هذا المتغير وخطورة المرض. وظهرت بصورة متماثلة مع الطفرة A744S، وبصورة متخالفة مع الطفرة M680I، واللذان تم الكشف عنهما بطريقة التهجين المعكوس.

وتمكنت الدراسة من إظهار الطفرة M694I في صورة متماثلة على الرغم من وجودها في صورة متخالفة وبطريقة التهجين المعكوس.

كما أظهرت الدراسة تكرار وجود الطفرة Ala165Ala في ٤٠ % من المرضى مع وجود ارتباط إحصائي بين وجود هذه الطفرة وحدوث الداء النشواني.