العوامل التنبؤية لأثر العلاج المكون من الإنترفيرون و الريبافيرين
في المرضى المصريين المصابين بالالتهاب الكبدي الفيروسي (ج) النوع الجيني ٤

رسالة مقدمة من

سارة محمد أبوخلف مسعود

بكالوريوس العلوم في الكيمياء – الكيمياء الحيوية

جامعة الفيوم ، ٢٠٠٧

للحصول على

درجة الماجستير فى الكيمياء

تخصص كيمياء حيوية

لجنة الإشراف العلمى :

١– **أ.د./ ممدوح أحمد محمد طه**

أستاذ الكيمياء العضوية ووكيل الكلية لشئون التعليم والطلاب – كلية العلوم – جامعة الفيوم

" مشرف رئيسي"

٢– **د./ محمد عباس شميس**

أستاذ مساعد الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية – معهد تيودور بلهارس للأبحاث

٣– **د./ إيهاب علي دريس حسن**

مدرس الكيمياء الحيوية – كلية العلوم – جامعة الفيوم

قسم الكيمياء

كلية العلوم

جامعة الفيوم

٢٠١٢ / ٢٠١٣

الملخص العربي

يعتبر التهاب الكبد الوبائى ج هو مرض فيروسى يسببه فيروس التهاب الكبد ج الذى ينتمى الى اجناس hepacivirus عضو من العائلة flaviviridae التي تسبب التهاباً للكبد ،وعادة ما تكون العدوى غير واضحة الأعراض ولكن الالتهاب المزمن يمكن ان يؤدى الى تليف بالكبد بعد عدة سنوات والذي من الممكن أن يتطور الى سرطان بالكبد فى بعض الحالات.

فيروس التهاب الكبد ج عبارة عن جينوم من الحمض النووي الريبي "رنا" صغير يتكون من ٩٦٠٠ زوج من النيوكليوتيدات التي عندما تترجم تعطي بروتين بدائي كبير يتركب من حوالى ٣٠٠٠ حمض أميني الذي يتجزأ الى عشرة بروتينات صغيرة بفعل الانزيمات الخلوية و الفيروسية.

أصبحت الأصابة بالالتهاب الكبدي الفيروسي ج مشكلة صحية عالمية بالغة الخطورة ، يبلغ معدل الاصابة العالمي حوالي ٣% من سكان العالم أي حوالي ١٧٠ مليون مريض. حوالي ٨٥% من الافراد تكون الاصابة لديهم مزمنة وحادة يفشلون في التخلص من طرد الفيروس من أجسامهم. تعتبر مصر من أهم الدول التي سجلت أعلى معدلات انتشار فيروس التهاب الكبد ج المصابين بين دول العالم (~ ٢٢ %) .يوجد حوالى سبعة أنواع جينية من فيروس التهاب الكبد ج في مختلف أنحاء العالم. يعتبر النوع الجيني ٤ هو الأكثر انتشاراً في مصر.

أقيمت دراسات كثيرة لتقييم العوامل الوراثية التنبؤية على مدى استجابة مرض الالتهاب الكبدي الفيروسي ج للعلاج المكون من الانترفيرون والريبافيرين بين مختلف الانواع الجينية من فيروس التهاب الكبد ج مثل التغير في التسلسل الجيني ISDR (المنطقة المحددة لمدى حساسية الانترفيرون) أو ... ...غيرها. ISDR هي عبارة عن سلسلة من أربعين ٤٠ حمض أميني (٢٢٠٩-٢٢٤٨) يقع في الجين NS5A الذي يعتبر واحد من البروتينات غير الهيكلية لفيروس التهاب الكبد ج الذي عرف عنه تأثيره وارتباطه بمدى استجابة الفيروس للانترفيرون.

فى هذه الدراسة، بذل جهدا كبيرا للتنبؤ باثر التسلسل الجيني NS5A-ISDR و الطفرات التي تحدث به على مدى استجابة المرضى المصابين بالالتهاب الكبدي الفيروسي ج النوع الجيني ٤للعلاج بالانترفيرون و الريبافيرين. هذه الدراسة تم تطبيقها على ٥٠ مريض بالتهاب الكبد المزمن يعالجون بالانترفيرون والريبافيرين طبقا للنظام العالمي المتعارف عليه "٤٨ أسبوع ". أقيمت الدراسة بعمل تحليل التسلسل الجيني ISDR لرنا فيروس ج لأربعين عينة فقط حيث تم استبعاد خمسة عينات لأنهم انواع جينية اخرى من فيروس ج غبر النوع المستهدف من الدراسة وخمسة عينات أخرى لم يعطوا نتائج تحليل التسلسل

الجيني، وقد تم تقسيم العينات الى مجموعتين حسب استجابة المرضى للعلاج :مجموعة المستجيبين وغير المستجيبين.

من خلال نتائجنا التي حصلنا عليها؛ وجدنا أن استجابة مرضى الالتهاب الفيروسي ج النوع الجيني ٤ لايرتبط بنوع أو تسلسل النيوكليوتيدات ف ISDR أو بالطفرات التي تحدث بها طبقا لما أصاغه entomto واخرون فى عام ١٩٩٦. ولذلك لا يمكننا اعتبار التغير في التسلسل الجيني ل ISDR كمؤشر أولي لنتيجة علاج فيروس التهاب الكبد ج النوع الجيني ٤ بالإضافة إلى ذلك، وجدنا أنه يتأثر بكمية رنا الفيروس ، ولكن السن أو الجنس ليس له أي تأثير.