



جامعة الفيوم
كلية العلوم
قسم الكيمياء

التسلسل التتابعي الطويل للحمض النووي الريبوزي غير المشفر في حالات احتشاء عضلة القلب الحاد وارتباطه بارتفاع كوليسترول الدم

رسالة مقدمة من

سارة محمد أبوخلف مسعود

ماجستير في الكيمياء الحيوية - الكيمياء الحيوية جامعة الفيوم ٢٠١٤

بكالوريوس الكيمياء الحيوية - الكيمياء الحيوية جامعة الفيوم ٢٠٠٧

للحصول على درجة

دكتور الفلسفة في العلوم

تخصص الكيمياء الحيوية

لجنة الإشراف العلمي :

١ - أ.د. / سها محمد حمدي

أستاذ الكيمياء الحيوية و رئيس مجلس قسم الكيمياء - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة الفيوم (مشرف رئيسي).

٢ - أ.د. / أحمد علي جمعة عفيفي

أستاذ الأمراض المتوطنة والكبد - قسم الباطنة الخاصة - كلية الطب - جامعة الفيوم.

٣ - أ.د. / سارة حسن أبو عوجة

استشاري الباثولوجيا الاكلينيكية و البيولوجيا الجزيئية و مدير وحدة ابحاث الجينوم بمركز أبحاث طب عين شمس - كلية الطب - جامعة عين شمس.

٤ - د / علاء روبي محمود سيد

مدرس الكيمياء الحيوية - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة الفيوم.

قسم الكيمياء - كلية العلوم

جامعة الفيوم

٢٠٢٢ / ٢٠٢١

المخلص العربي

حيث أن احتشاء عضلة القلب الحاد والذي يعرف أيضا ب انسداد العضلة القلبية، أو النوبة القلبية أو الذبحة القلبية هو السبب الأول للوفيات في جميع أنحاء العالم وبنسبة عالية خاصة في مصر. يتم التعرف على احتشاء عضلة القلب الحاد عن طريق الكشف عن خلايا عضلة القلب مع ارتفاع تروبونين القلب في الدم. كما أنه مرتبط بفرط كوليسترول الدم العائلي الذي يشتهر بزيادة مستويات الكوليسترول الضار والكوليسترول الكلي. أصبح الاكتشاف المبكر لاحتشاء عضلة القلب الحاد يقلل من نسبة الوفيات ويساعد في علاج هذه الحالات .

لسوء الحظ ، الطرق التقليدية المستخدمة في تشخيص احتشاء عضلة القلب الحاد مثل قياس مستويات بروتينات عضلة القلب على سبيل المثال: نسبة انزيمات القلب كرياتين كيناز CK-MB ، و ميوجلوبين القلب وتروبونين القلب. تعطي هذه المؤشرات الحيوية ارتفاعات خاطئة بسبب أمراض أخرى ليس فقط النوبات القلبية كما هو الحال في إصابة العضلات الهيكلية والفشل الكلوي المزمن.

في الآونة الأخيرة ، أصبح البحث عن مؤشرات حيوية جديدة ذات حساسية وخصوصية عالية للكشف المبكر عن احتشاء عضلة القلب الحاد من اهم مجالات البحث والدراسة. تعد دراسة تأثير الحمض النووي الريبوزي غير المشفر في بلازما الدم (جينات الرنا الطويلة والقصيرة) نقطة اهتمام بعد ظهور العديد من الأبحاث التي تعطي علاقة بين تعبيرها وأمراض القلب والأوعية الدموية.

لذلك ، تم عمل هذه الدراسة لاستكشاف علامات جديدة حيوية جينية تم اختيارها من الحمض النووي الريبوزي غير المشفر (الحمض النووي الريبسي الصغير والحمض النووي الريبسي الطويل) باستخدام تحليل بيانات السليكو بناءً على التفاعلات المفترضة بين الحمض النووي الريبوزي في حالة احتشاء عضلة القلب الحاد وتقييم فائدتها في اعتبارها من علامات التشخيص الغازية لأمراض النوبات القلبية المرتبطة بفرط كوليسترول الدم العائلي.

كانت هذه الدراسة قائمة على الملاحظة والتي شارك فيها ١١٠ عينة. تتكون عينات المجموعة الأولى من ٣٥ مريضاً باحتشاء عضلة القلب الحاد تم الحصول عليها من مستشفى جامعة عين شمس والذين يعانون من ألم حاد ومستمر في الصدر لمدة ٨ ساعات ، مع ارتفاع نسبة الكوليسترول في الدم ودليل على فرط كوليسترول الدم العائلي تم الحصول عليها بين يناير ٢٠١٩ إلى يناير ٢٠٢٠. كما أنه مجموعة أخرى تم فحصها تحتوي على ٣٠ مريضاً من مرضى احتشاء القلب الحاد دون دليل على مرض فرط كوليسترول الدم العائلي. بالإضافة إلى ذلك ،مجموعة أخرى من المرضى الذين يعانون من آلام في الصدر ولكن بعد الفحص وبعض التحاليل التحليلية ، تم تشخيصهم على أنهم ألم صدري غير قلبي. وأخيراً ، مجموعة من ٢٥ متطوعاً سليماً كمجموعة ضابطة.

تم إخضاع جميع العينات إلى:

•التاريخ الكامل والفحوصات السريرية.

•تحديد مستويات التعبير الجيني ل ميكرو رنا-١٩٧ و ميكرو رنا-٢٢١ و الرنا الطويل- فينندر في مصل الدم لجميع المجموعات.

يمكن تلخيص نتائج الدراسة على النحو التالي:

• بالنسبة لمستويات الدهون:

- بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ، ارتفعت مستويات الكوليسترول الكلي في الدم ، والدهون الثلاثية في الدم و LDL بشكل ملحوظ ومعنوي في مجموعات مرضى احتشاء عضلة القلب الحاد.
- بينما كان هناك انخفاض في مستوى HDL في الدم في مرضى احتشاء عضلة القلب الحاد مقارنة مع مجموعة الضابطة دون معنى احصائي.

• بالنسبة لقياس اختبارات القلب:

- بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ، كان هناك ارتفاع كبير في مستويات الكرياتين كايينز CK-MB ومستويات تروبونين T في مصل الدم في مجموعات مرضى احتشاء عضلة القلب الحاد.
- لم يكن هناك دلالة بين مجموعتي المرضى المصابين باحتشاء عضلة القلب الحاد (المرضى المصابين بفرط كوليسترول الدم والغير مصابين بفرط كوليسترول الدم) في مستويات الكرياتين كايينز والتروبونين في مصل الدم.

• بالنسبة للأحماض النووية الريبوزية غير المشفرة محل الدراسة في مصل الدم:

- بالنسبة إلى الرنا الطويل- فيندر و ميكورنا - ٢٢١ ، كان هناك انخفاض كبير ذات تأثير معنوي في التعبير الجيني عنهما في مجموعات مرضى احتشاء عضلة القلب الحاد مقارنةً بمجموعات التحكم وغير القلبية.
- ارتفاع معنوي احصائيا في التعبير الجيني عن ميكورنا - ١٩٧ في مجموعات مرضى احتشاء عضلة القلب الحاد مقارنة بالمجموعات الضابطة وغير القلبية.
- لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في التعبير الجيني عن الرنا الطويل- فيندر و ميكورنا - ٢٢١ وميكورنا - ١٩٧ ضمن مجموعتي المرضى المصابين بفرط كوليسترول الدم والغير مصابين بفرط كوليسترول الدم.
- تم تقليل مستويات التعبير الجيني للرنا الطويل- فيندر و ميكورنا - ٢٢١ بشكل كبير في مجموعة احتشاء عضلة القلب الحاد مقارنة بالمتطوعين الأصحاء بينما أظهرت ارتفاع في مستويات التعبير الجيني ل ميكورنا - ١٩٧ ذات دلالة احصائية معنوية.
- في مجموعة مرضى احتشاء عضلة القلب الحاد ، كان هناك ارتباط سلبي معنوي بين التعبير الجيني للرنا الطويل- فيندر مع مستويات الكرياتين كايينز CK-MB والتروبونين في مصل الدم كما هناك علاقة ارتباط موجبة معنوية بين التعبير الجيني عن الرنا الطويل - فيندر مع التعبير الجيني عن الميكورنا - ٢٢١.

- منحنيات ROC لمستويات التعبير الجينية المتداولة للرنا الطويل - فيندر وميكورنا - ١٩٧ وميكورنا - ٢٢١ لتمييز مرضى احتشاء عضلة القلب الحاد عن المجموعة الضابطة (الصحية والمجموعة غير القلبية) ، أظهرت أن ميكورنا - ٢٢١ كان له أقوى قيمة تشخيصية لاحتشاء عضلة القلب الحاد مع منطقة تحت المنحنى ٠.٩٥٥ ونقطة قطع مثالية ٢.٥٦ تليها ميرنا - ١٩٧ مع مساحة تحت

المنحنى ٠.٩٥٠ بنقطة قطع ١.٣٣٤. من ناحية أخرى ، أظهر الرنا الطويل - فيندر مساحة تحت المنحنى ٠.٩٤٤ عند نقطة قطع ١.٩٤.

في الخلاصة ، أشارت هذه الدراسة إلى أن التعبير عن الرنا الطويل - فيندرو ميكرو رنا- ١٩٧ وميكرو رنا - ٢٢١ في دم مرضى احتشاء عضلة القلب الحاد المصريين يمكن اعتبارها من المؤشرات الحيوية الجديدة الغير جراحية للكشف المبكر عن حالات احتشاء عضلة القلب الحاد على الرغم من انخفاض مستويات التروبونين عن حد الكشف.