



معدل تعدد الأشكال الجيني لجين COLIA1 وعلاقته بهشاشة العظام في المرضى المصريين الذين يعانون من مرض جوشيه

توطئة للحصول على درجة الماجستير فى قسم الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

رسالة مقدمة من

الطبيبة/ إيناس علي سعيد سعيد

بكالوريوس الطب والجراحة

تحت إشراف

د. شهيرة مرسى الشافعي

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية
كلية الطب، جامعة الفيوم

د. غادة محمد عزت أحمد

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية
كلية الطب. جامعة الفيوم

د. خالد عبدالعظيم عيد

استشارى مساعد بمستشفى أبو الريش الجامعى
كلية الطب، جامعة القاهرة

كلية الطب

جامعة الفيوم

2020

الملخص العربي

المقدمة:-

مرض جوشيه هو مرض وراثي نادر الحدوث نتيجة اضطراب متتحي، يؤدي الى حدوث طفرة في جين GBA الى نقص وانخفاض في نشاط الانزيم glucocerebrosidase مما يؤدي الى تراكم glucosyleceramides ومستويات غير طبيعية من دهون السفينجوليبيدات. هذا الإنزيم مسئول عن تكسير الدهون في الجسم ، ونقصه يؤدي إلى عدم تكسير الدهون وتراكمها في خلايا الجسم فتتسبب في تضخم الكبد و الطحال و نقص بكريات الدم و أمراض العظام بما في ذلك هشاشة العظام و تنخر العظم يعرف مرض جوشيه أيضاً باسم الأشدّام (مرض تخزين الدهون). يُعد استبدال الإنزيم هو العلاج الأكثر شيوعاً ، إلا أن امراض العظام قد تكون بطيئة في الاستجابة ، حيث لا يُظهر بعض المرضى أي تحسن أو يستمرون في التعرض لبعض المضاعفات في العظام.

الهدف من الدراسة:

دراسة توزيع وتواتر الاشكال الجينية في المنطقة التنظيمية لجين الكولاجين من النوع الأول ألفا ١ في COLIA في موقع التعرف على عامل النسخ المتماثل وعلاقته بكثافة المعادن في العظام المرضى المصريين المصابين بمرض جوشيه مقارنة بمجموعة ضابطة.

المرضى وطرق الدراسة :

نوع الدراسة :

تم إجراء هذه الدراسة على عدد ٣٠ مريض مصري مصاب بمرض جوشيه و ٣٠ من الأفراد الأصحاء كمجموعة ضابطة ، وكلا المجموعتين متطابقتين في الجنس والعمر.



تم تقسيمهم كالاتى:

المجموعة الاولى:

تتضمن عدد ٣٠ مريض مصري مصاب بمرض جوشيه يتم اخذ الانزيم التعويضي لهم بصورة منتظمة بمستشفى أبو الريش الجامعي ، جامعة القاهرة.

معايير الاشتمال:

- أي حالة تم تشخيصها على أنه مريض جوشر بواسطة اختبار الإنزيم
- على العلاج ببدايل إنزيم (اميجلوسيريز) بانتظام لأكثر من ٥ سنوات
- العمر فوق ١٠ سنوات

معايير الإستبعاد:

- أي مريض يعاني من مرض اخر غير جوشر ومن المعروف انه يؤثر على كثافة العظام
- أي مريضيتلقى أدوية مصاحبة والتي يمكن أن تقلل من كثافة المعادن بالعظام
- المرضى غير القادرين على المشي بدون مساعدة ، بسبب الخلل العصبي

المجموعة الثانية(المجموعة الضابطة):

شملت هذه المجموعة ٣٠ من المترددين علالعيادات الخارجية بمستشفى جامعة الفيوم ،الذين لا يعانون من أي أمراض مزمنة او أي أدوية تؤثر على كثافة العظام.

هذا وقد تم إخضاع كلا المجموعتين الى تحليل الحمض النووي لإكتشاف التعددات الشكلية عن طريق (PCR) وتم قياس كثافة العظام باستخدام قياس امتصاص الأشعة السينية الثنائي (DXA).

النتائج:-

وقد اسفرت النتائج عن وجود دلالة احصائية فى النمط الوراثى GT و TT لجين الكولاجين من النوع الأول ألفا ١ في موقع التعرف على عامل النسخ المتماثلي مرضى جوشر مقارنة بالمجموعة الضابطة.



كما قد تبين انخفاض ملحوظ في كتلة العظام (BMD Z-score) للعمود الفقري القطني في ٣٦.٧٪ في مرضى الجوشية ؛ من بينهم أربعة مرضى أبلغوا عن تاريخ كسور كبيرة سريرية تدل على هشاشة العظام. إضافة لـ ٤٣.٣٪ من المرضى كانت في خطر لتطور BMD منخفضة. وفقا لمتوسط نسبة الهيموجلوبين كانت ١٢.٣ ، وكان متوسط عدد كرات الدم البيضاء ٦.١ و الصفائح الدموية ١٩٥.٥. مريض واحد فقط تم استئصال الطحال له في سن الثانية. أظهرت الموجات فوق الصوتية ان اثنين من المرضى لديهم تضخم طحال حاد (٦.٧٪) وسبعة أظهروا تضخم متوسط الحدة للطحال ، وكان ستة عشر منهم تضخم طحال خفيف بينما كان خمسة منهم لديهم حجم طبيعي للطحال. و أن ٨٣.٣٪ من مرضى الجوشية لديهم حجم الكبد طبيعي ولكن ١٦.٧٪ أظهروا تضخم متوسط الحدة للكبد .

في هذه الدراسة ، لم يتم العثور على أي ارتباط بين النمط الوراثي COLIA1 rs1800012 ولا تعدد أشكاله الجينية وكثافة العظام (BMD Z) في العمود الفقري القطني ، وآلام العظام أو الكسور بسبب هشاشة العظام بين مرضى الجوشية. إلا أنه تبين زيادة معدل نقص كثافة العظام لدى المرضى الحاملين للشكل الجيني GT و TT .

هذه النتائج تعزز فرضية وجود علاقة محتملة بين COLIA1 (١٨٠٠٠١٢) وأمراض العظام في مرض جوشية ومع ذلك ، فإنه لا يزال يتعين توضيح سبب حدوث الاختلاف في توزيع أشكال الأنماط الجينية المختلفة بين المرضى والمجموعة الضابطة. هذا قد يؤثر احتمال أنه قد يشارك في التسبب في انخفاض درجة كثافة العظام وهشاشتها (BMD) في مرض جوشية .



الإستنتاج:

أحد المضاعفات الرئيسية في مرضى جوشيه هي مرض العظام. نسبة كبيرة من مرضانا وجد ان لديها انخفاض في كتلة العظام (٨٠ ٪)

كان هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين مرضى جوشيه والمجموعة الضابطة فيما يتعلق بتوزيع الانماط الجينية لـ COL1A1rs1800012 وترددات أليل G و T. كما أن هناك ارتباط كبير بين T- allele والعمود الفقري القطني Z- نقاط مقارنة المجموعة الضابطة و مرضى جوشيه.

لم يتحقق مظاهر الارتباط الكبير بين الأنماط الوراثية أو الأليلات COL1A1 rs1800012 و كثافة العظام (BMD) في العمود الفقري القطني لدى مرضى جوشيه

لا يرتبط مدى النقص في كثافة المعادن بالعظام دائماً بتضخم الطحال أو الكبد وفقر الدم ونقص الصفائح الدموية ، ومدة العلاج ببدائل الإنزيم أو العمر.



التوصيات:

- تشير هذه الدراسة إلى الحاجة إلى مواصلة استكشاف مجموعات أخرى من المرضى.
- كما يتعين بناء افتراضية أخرى لشرح انخفاض كثافة المعادن بالعظام لدى مرضى مرض جوشيه.
- يوصى بأجراء المزيد من الدراسات على الأشكال الأخرى للتطور الجيني لجين ١ COLIA لفهم الدور الدقيق له في التسبب في هشاشة العظام في مرض جوشيه.