



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

توظئة للحصول على درجة الماجستير في قسم الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

رسالة مقدمة من

الطيبية/ إيناس علي سعيد سعيد

بكالوريوس الطب والجراحة

تحت إشراف

د. شهيرة مرسي 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

مستشار 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 متاحي، يؤدي الى حدوث طفرة في جين GBA الى نقص وانخفاض في نشاط الإنزيم glucocerebrosidase مما يؤدي الى تراكم glucosylceramides ومستويات غير طبيعية من دهون السفينوجوليبيدات. هذا الإنزيم مسؤول 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 العظام يعرف مرض جوشيه أيضاً باسم **الأشحام** (مرض تخزين الدهون). يُعد استبدال الإنزيم هو العلاج الأكثر شيوعاً ، إلا أن أمراض العظام قد تكون بطئية في الاستجابة ، حيث لا يُظهر بعض المرضى أي تحسن أو يستمرون في التعرض لبعض المضاعفات في العظام.

الهدف من الدراسة:

دراسة توزيع وتوافر الاشكال الجينية في المنطقة التنظيمية لجين الكولاجين من النوع الأول ألفا 1 في موقع التعرف على عامل النسخ المتماثل وعلاقته بكثافة المعادنفي العظام المرضى المصريين المصابين بمرض جوشيه مقارنة بمجموعة ضابطة.

المرضى وطرق الدراسة :

نوع الدراسة :

تم إجراء هذه الدراسة على عدد ٣٠ مريض مصرى مصاب بمرض جوشيه و ٣٠ من الأفراد الأصحاء كمجموعة ضابطة، وكلا المجموعتين متطابقتين فى الجنس وال عمر.



تم تقييمهم كالتالي:

المجموعة الاولى:

تتضمن عدد ٣٠ مريض مصرى مصاب بمرض جوشيه يتم اخذ الانزيم التعويسي لهم بصورة منتظمة بمستشفى أبوالريش الجامعى ، جامعة القاهرة.

معايير الاشتغال:

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

معايير الإستبعاد:

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

المجموعة الثانية(المجموعة الضابطة):

شملت هذه المجموعة ٣٠ من المترددات على العيادات 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 للكشف التعددي الشكلي عن طريق (PCR) وتم قياس كثافة العظام باستخدام قياس امتصاص الأشعة السينية الثنائي (DXA).

النتائج:-

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



كما قد تبين انخفاض ملحوظ في كثافة العظام (BMD Z-score) للعمود الفقري القطني ٣٦.٧٪ في مرضى الجوشيه ؛ من بينهم أربعة مرضى أبلغوا عن تاريخ كسور كبيرة سريرية تدل على هشاشة العظام. إضافة ل ٤٣.٣٪ من المرضى كانت في خطر لتطوير BMD منخفضة. وفقاً 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 أن اثنين من المرضى لديهم تضخم طحال حاد (٦.٧٪) وبسبعة أظهروا تضخم متواضع للطحال ، وكان ستة عشر منهم تضخم طحال خفيف بينما كان خمسة منهم لديهم حجم طبيعي للطحال. وأن ٨٣.٣٪ من مرضى الجوشيه لديهم حجم الكبد طبيعي ولكن ١٦.٧٪ أظهروا تضخم متواضع 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 ، وألم العظام أو الكسور بسبب هشاشة العظام بين مرضى الجوشيه 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 جوشيه ومع ذلك ، فإنه لا يزال يتطلب توضيح سبب حدوث الاختلاف في توزيع أشكال الأنماط الجينية المختلفة بين المرضى والمجموعة الضابطة. هذا قد يثير احتمال أنه قد يشارك في التسبب في انخفاض درجة كثافة العظام وهشاشتها (BMD) في مرض جوشيه .



الاستنتاج:

أحد المضاعفات الرئيسية في مرض جوشيه هو مرض العظام. نسبة كبيرة من مرضانا وجد أن لديها انخفاض في كثافة العظام (٨٠٪).

كان هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين مرضى جوشيه والمجموعة الضابطة فيما يتعلق بتوزيع الانماط الجينية لجين COLIA1 rs1800012 وترددات البيل G و T. كما أن هناك ارتباط كبير بين allele T- والعمود الفقري القطني Z- نقاط مقارنة المجموعة الضابطة بمرضى جوشيه.

لم يتحقق مظاهر الارتباط الكبير بين الأنماط الوراثية أو الأليلات COLIA1 rs1800012 و كثافة العظام(BMD) في العمود الفقري القطني لدى مرضى جوشيه

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



التصنيفات:

- 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 باجراء المزيد من الدراسات على الاشكال الاخرى للتحور الجيني لجين COLIA 1 لفهم الدور الدقيق له في التسبب في هشاشة العظام في مرض جوشيه.