

تتشرف كلية الدراسات العليا وكلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور

مناقشة أطروحة الدكتوراه

العنوان

توضيح تأثير بدائل الأحماض الأمينية في اضطرابات التخزين الجسدي: دروس وأفكار من (GM1-gangliosidosis) و (Schindler disease)

للطالب

فداء عماد حامد محمد

المشرف

د. بسام علي، قسم علم الأمراض
الكلية الطب والعلوم الصحية

المكان والزمان

1:00

الأحد، 20 ابريل 2020

من خلال برنامج (Zoom meeting)

الملخص

تشمل الاضطرابات وحيدة الجين، وهي حالات موروثية ناشئة عن عيوب جينية وحيدة، أكثر من 10000 نوع مختلف من الحالات التي ينتشر فيها على نطاق العالم بنسبة 1000/10 فرد. الطفرات الجينية من نوع ال (Missense mutations) شائعة جدا في الاضطرابات وحيدة الجين التي قد تؤدي إلى عواقب مختلفة على مستوى البروتين. لذلك، قد يؤدي مرض معين أعراض وشدة مختلفة تختلف من مريض لآخر استنادا إلى نوع وموقع الطفرة. اضطرابات تخزين اللايزوسومية هي مجموعة من أكثر من 60 اضطراب أبيض والتي عادة ما تكون ناتجة عن عيوب في إنزيمات لايزوسومية محددة بسبب عيوب جينية في جينات الترميز الخاصة بها. ومن بين كل الطفرات المسببة لهذه الأمراض والتي تم تسجيلها، فإن الطفرات ال (missense) هي الأكثر شيوعاً والتي تغطي أكثر من ثلثي المتغيرات المكتشفة. في هذه الدراسة، سيتم تقديم حالتين سريريتين لنوعين من امراض اضطرابات تخزين اللايزوسومية مرتبطين بطفرات (missense) مختلفة. (GM1-gangliosidosis) مرض هو اضطراب عصبي شديد ناجمة عن عيوب وراثية في جين (GLB1) المسؤول عن انتاج انزيم (beta galactosidase) ينتج عنه فقدان النشاط الإنزيمي وتراكم اللاحق للركائز المقابلة له في الخلايا والأنسجة المتأثرة. من أصل 222 طفرة متعلقة ب (Gm1-gangliosidosis)، أكثر من 151 منها من نوع (missense). تم عرض طفل إماراتي في عيادة علم الوراثة الذي كان يعاني من أعراض مرض ال GM1-gangliosidosis حيث تم كشف تحليل تسلسل الجينوم الكامل عن وجود الطفرة (c.451G>T/p.D151Y) في جين GLB1 المسجلة سابقا كمسبب لهذا المرض. وكان فقدان التأثير الوظيفي الأساسي للطفرة المذكورة نتيجة للخسارة الكمية من الانزيم في الليزوسومات في الخلايا الليفية للمريض نتيجة لاحتجازه في منطقة ال ER. كان تصحيح العيب الهيكلي الأساسي في الانزيم المعطوب عن طريق الجليسرول ودرجة الحرارة المنخفضة بمثابة مؤشر على قدرة الانزيم على الإنقاذ مما يجعله مرشحاً محتملاً للعلاج الإنزيمي عن طريق أدوية ال (Pharmaceutical chaperones). وقد تمكن مشتق البوتيل من (Deoxygalactonojirimycin) من الترويج الجزئي للمعالجة للانزيم المعطوب وتحفيز نقله إلى الليزوسومات وتعزيز نشاطه المتبقي بشكل كبير في خلايا المريض. ومن ناحية أخرى، فإن مرض (Schindler) هو مرض أبيض نادر ناتج عن نقص النشاط الإنزيمي ل (α-NAGA) على نطاق واسع من الخلايا والأعضاء المتأثرة بالمرض. من بين اثنا عشرة حالة تم التسجيل عنها في جميع أنحاء العالم، ستة منها تحمل أشكال الطفرات ال (missense) التي تتجم عن اختلاف شاسع في الأعراض السريرية من مريض لآخر. وقد تأكد أن طفل إماراتي يبلغ من العمر خمس سنوات، قدم بمظاهر عصبية حادة، هو حالة مرض (Schindler)، وذلك على بناء على النقص الملحوظ للنشاط الإنزيمي (NAGA). كشفت تحليلات جزيئية مختلفة أن استبدال حمض الأميني الأساسي للانزيم لم يؤثر على نقل الإنزيم إلى الليزوسومات ولكنه أثر سلبي على التكوينات الهيكلية لجيب الموقع النشاط الإنزيمي التي قيدت ربطه بمركباته. وفي الإجمال، فإن فهم طبيعة وعواقب العيب الجيني المسبب للمرض من شأنه أن يحسن من التفسيرات السريرية للمرضى ويساعد الأطباء على التكهن بالنهج الصحيح في تدخلات العلاجية تناسب مع كل مريض على حدة.

كلمات البحث الرئيسية: اضطرابات التخزين الجسدي، الطفرات الجينية، النواقل الدوائية، تشابك بروتيني.