

وصف الطفرات المتعلقة بالمورث البشري المسؤول عن انتاج الانزيم تايروسين امينوترانسفيراز بين مرضى فلسطينيين مصابين بمرض التايروسينيميا نوع 2

اعداد

نيفين نائل الريماوي

اشراف

الاستاذ الدكتور هشام درويش

ملخص بالعربية

مرض التايروسينيميا والذي يسمى أيضاً متلازمة Richner – Hanhart هو مرض جلدي بصري تم اكتشافه من قبل العالم Richner عام 1938 ثم وصفه العالم Hanhart عام 1947 ويتصف بارتفاع نسبة الحمض الأميني تايروسين (Tyrosine) في الدم، وهو مرض نادر الحدوث ويتوارث على شكل صفة وراثية متنحية في المورث المسؤول عن انتاج الأنزيم المسؤول عن تحطيم التايروسين في خلايا الكبد والذي يسمى بالتايروسين أمينوترانسفيراز (Tyrosine Aminotrasferase) ويرمز له بالرمز TAT، مما يؤدي إلى ارتفاع نسبة هذا الحمض الأميني في الدم والبول. ويتواجد هذا الإنزيم في سيتوبلازم الخلايا الكبدية وهو مسؤول عن نقل مجموعة الأمين (amino group) من التايروسين وتحويله إلى مركب (p-Hydroxyphenylpyruvate).

ان المورث المسؤول عن انتاج هذا الانزيم موجود على الكروموسوم رقم 16 وحجمه 10,900 زوج قاعدي ويتكون من 12 اكسون (exon) التي تعطي حجم للحمض النووي الرايبوزي الناضج بمقدار 2754 نيوكليوتيد (بدون الذيل المتعدد للقاعدة النيتروجينية الأدينين Adenine). إن تحفيز انتاج (TAT) من هذا المورث يكون تحت تأثير الهرمون جلو كورتيكويد (Glucocorticoid) والمرسل الثاني الأدينين أحادي الفوسفات الدائري (cAMP) بينما تثبيطه يتم عن طريق هرمون الأنسولين (insulin).

هناك عدة أنواع من التايروسينيميا التي تتميز جميعها بارتفاع نسبة التايروسين في الدم، ومع ذلك فإن الأعراض السريرية لكل نوع مختلفة عن الأخرى، فالنوع الثاني من التايروسينيميا يختلف من الناحية

السريرية عن المرض الأكثر خطورة التايروسينيميا نوع 1 والنوع الحميد الذي نراه في المواليد حديثي الولادة.

التايروسينيميا نوع 2 هو النوع الوحيد الذي يتميز بوجود أضرار جلدية وبصرية وبعض الحالات تكون مصحوبة بإعاقة عقلية. إن التشخيص المبكر لهذا المرض وإعطاء المرضى وجبات طعام لا تحتوي على الحمضين الأمينيين Tyrosine و phenylalanine تساعد كثيراً في علاج الأعراض الجلدية والبصرية وتمنع الإعاقة العقلية.

لقد تم اكتشاف 16 نوع مختلف من الطفرات المسؤولة عن حدوث مرض التايروسينيميا نوع 2. وبالرغم من أنه تم وصف عدة حالات تعاني من هذا المرض في منطقة الشرق الأوسط، إلا أن تحليل الطفرات على مستوى المورثة لم يتم إلا في بعض الحالات المصابة في تونس وفلسطين، وبالتالي فإن هذه الدراسة هي امتداد للدراستين السابقتين على مستوى العالم العربي، ولقد أجريت هذه الدراسة على 7 مرضى من منطقتين في جنوب الضفة الغربية الذين تم تشخيصهم اعتماداً على نسبة التايروسين العالية في الدم والأعراض السريرية للمرض، وقد تم استخدام الحامض النووي الرايبوزي اللاأكسجيني لتضخيم 12 إكسون (exons) والمناطق المحيطة بها، إما كل إكسون لوحده أو في مجموعة مكونة من 2 أو 3 إكسون باستخدام تفاعل البوليميريز المتسلسل المتعدد (PCR)، ثم التعرف على التسلسل النيوكليوتيدي لهذه القطع المضخمة باستخدام التحليل التسلسلي المباشر ثم استخدام أداة بحث الاصطفاة المحلية الأساسية (BLAST). كما استخدمت طريقة التحليل الحصري (Restriction Analysis) كطريقة ثانية تثبت وجود هذه الطفرات، وكانت النتيجة التعرف على نوعين من الطفرات؛ طفرة غير منطقية (nonsense) ويرمز لها R417X في اثنين من المرضى وطفرة وصلية (splicing) في الخمسة الآخرين، ويبدو أن هذه الطفرة خاصة بالمجتمع الفلسطيني لأنه لم يتم التعرف عليها في شعب آخر حتى الآن.

في هذه الدراسة تم التعرف أيضاً على 6 أنواع من متعددة الأشكال (polymorphism) ثلاثة منها تم التعرف عليها سابقاً وتشمل $c>t$ 1VS8+113، $a>g$ 1VS11+143a و S103S، أما الثلاثة الباقية التي سجلت في هذه الدراسة فتشمل $t>g$ 1VS7+84c، $g \rightarrow t$ @-17 و $t>g$ 1VS9 - 73.

إن هذه الدراسة تؤكد على أهمية الفحوصات الدورية المبكرة في الحد من هذا المرض، كما أن معرفة الأشخاص الحاملين لهذا المرض وتعريفهم بأهمية الاستشارة الجينية مهم لانجاب أطفال أصحاء، كما تؤكد الدراسة على أهمية استخدام الوجبات الغذائية الخالية من البروتين في علاج أعراض هذا المرض ومنع ظهورها. إن هذه الدراسة تساعد أيضاً الباحثين على توقع الأماكن التي يكون فيها احتمال كبير لوجود طفرات في المورث المسؤول عن إنتاج (TAT) لأطفال فلسطينيين مصابين بمرض التايروسينيميا نوع 2 في دراسات مستقبلية.