

Association of interleukin 18 promoter polymorphisms with outcome of hepatitis c (hcv) virus infection in egyptian patients

Mohamed Sanad Rashed

يؤثر فيروس التهاب الكبدى "سى" على 3% من سكان العالم تقريبا و يؤدي إلى تليف الكبد وما يتبعه من أورام سرطانية بالكبد.و يعتبر مرض الإتهاب الكبدى الفيروسى "سى" وبائياً فى مصر، حيث تصل نسبة إنتشاره إلى 14.7% من المصريين ويمثل النوع الجيني الرابع منه نسبة 90% من اجمالي حالات الإصابة.ومن المعروف أن فيروس التهاب الكبدى "سى" لا يسبب اعتلالاً مباشراً للخلايا الكبدية وتعتبر الآليات التى يؤثر بها على خلايا الكبد غير مؤكدة حتى الآن . وربما تلعب الاستجابة المناعية التى يتوسطها السيتوكينات دوراً هاماً فى حدوث هذا المرض.هذا و يلعب الكبد دوراً مهماً فى تكوين السيتوكينات حيث أن كل خلية منه لها القدرة على تكوين هذه البروتينات.ويعتبر الانترلوكين - 18 أحد هذه السيتوكينات حيث يتم تصنيعه بواسطة خلايا كوففر والخلايا البلعمية الكبيرة وهو يستحث إنتاج الإنترفيرون جاما ، بينما يعمل على تثبيط إنتاج الإنترلوكين -10 وهو أيضا مع (الانترلوكين -12) يعتبر محفزاً أولياً لإنتاج الأنتروفيرون جاما.كذلك فإن للإنترلوكين -18 دوراً مهماً فى إعتلال خلايا الكبد حيث يزيد من إستثارة الخلايا الليمفاوية والخلايا القاتلة والخلايا الليمفاوية "تي1" كما أنه يحث على موت الخلايا المبرمج .وقد وجد أن هناك تنوعاً فى جينات السيتوكينات وقد لوحظ كذلك وجود تنوع فى جيني الإنترلوكين -18 فى الموقع 607 والموقع 137 من الجين والذى يقع داخل الكروموسوم رقم 11. وربما توجد علاقة بين هذا التنوع الجيني للإنترلوكين -18 ومدى الإصابة الكبدية بالفيروس "سى" وتبعاتها.الهدف من البحث:مراقبة وجود تغييرات فى أشكال جين الانترلوكين -18 و علاقه بينها وبين نتاج الإصابة بالفيروس الكبدى "سى" فى المرضى المصريين.المواد وطرق البحث:أجريت هذه الدراسة على مائتى شخص (143 ذكور و 57 إناث) من البالغين الذين ترددوا على قسم أمراض الكبد والجهاز الهضمي والأمراض المعدية بمستشفى بنها الجامعي وقسم الميكروبيولوجي والمناعة بكلية طب بنها فى الفترة من يناير إلى أكتوبر 2011 وقد تم إجراء هذه الدراسة بعد موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمى بكلية طب بنها.وقد تم تقسيمهم الى مجموعتين:المجموعة الاولى (المرضى) : مائة وعشرة من المرضى المصابين بالالتهاب الكبدى الفيروسى "سى" والذين لم يسبق لهم العلاج (78 ذكور و 32 إناث) (المتوسط العمرى(11,8±40,7) سنة .المجموعة الثانية (الضابطة): وتشتمل على تسعين شخصاً من الأصحاء الغير مصابين بالفيروس الكبدى "سى" ومستوى إنزيمات الكبد فى الدم طبيعى (65 ذكور و 25 إناث) (المتوسط العمرى(11,4±38,9) سنه.وقد تم إجراء الآتى لمجموعة المرضى: • موافقة كتابيه على المشاركة بالدراسة بعد شرح كافة التفاصيل . • تاريخ مرضى مفصل. • فحص طبى شامل. • التحاليل الطبية الروتينية المعملية وتشمل: □ صوره دم كاملة . □ سرعه ترسيب. □ وظائف كبد (انزيمات الكبد ,نسبة الصفراء بالمصلا(كلى ومباشر),البومين بالمصلا,كفاءة ووقت البروثروميين (□). نسبة الكرياتينين فى المصل. • دلالات الإصابة بالفيروس الكبدى " بى " (مولدات الأجسام المضاده بسطح الإتهاب الكبدى الفيروسى بى) و"سى" فى المصل (إختبار الأجسام المضاده للفيروس سى). • تحليل الفيروس الكبدى " سى " (بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل الكمى) . • إختبار الاجسام المضاده للبهارسيا فى المصل. • قياس مستوى الإنترلوكين -18 فى المصل بطريقة الاليزا . • تحليل الجين الخاص بالإنترلوكين -18 بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل. • أشعه الموجات فوق الصوتية للبطن. • اخذ عينات من الكبد للمرضى وفحص الأنسجة الكبدية لتحديد درجه الإصابة باستخدام نظام الميتافير.وقد تم استبعاد الآتى من الدراسة: • المرضى الحوامل. • مرضى الكبد المزمن بغير الفيروس الكبدى " سى ". • المرضى

الذين سبق لهم العلاج بعقار الإنترفيرون. • المرضى المصابين بفيروسات كبدية غير الفيروس الكبدى " سي " مثل الفيروس الكبدى " بى " . • المرضى المصابين بأمراض المناعة. وقد أظهر البحث النتائج التالية: 1- مستوى الانترلوكين -18 فى المصل أعلى فى المرضى منه فى الأصحاء. 2- لا توجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين المرضى والأصحاء فى كميات التنوع الجينى للانترلوكين -18 بالموقعين 607 و 137.3- وجود علاقة ذات دلالة إحصائية إيجابية بين مستوى الانترلوكين -18 فى المصل وإعتلال الكبد (باستخدام نظام الميتافير فى تحديد درجة تليف الكبد) 4- لا توجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين المرضى فى توزيع التنوع الجينى للانترلوكين -18 بالموقعين 607 و 137 باعتبار تحليل PCR الكمى للفيروس الكبدى "سى". 5- لقد تم تقسيم المرضى عند فحص عينات الكبد بتطبيق نظام الميتافير فى تقييم اعتلال الكبد (باعتبار درجه التليف الكبدى تعكس مدى شدة وتقدم المرض) وتم المقارنة بين المرضى فى مختلف الدرجات و عندما تم المقارنة بين المرضى بدون أو ذوي التليف البسيط (FO، F1) والمرضى ذوي مرحلة التليف ذي الدلالة ($2 \leq F$) وجد أن المتنوع الجينى A/A بالمواقع 607 للانترلوكين -18 أكثر فى المرضى الذين هم بدون أو ذوي التليف البسيط و كان ذلك ذا دلالة إحصائية بينما باقى المتغيرات لم تظهر فارقاً. كذلك وجدت نتيجة مماثلة عند المقارنة بين المرضى بدون أو ذوي التليف البسيط والمرضى ذوي التليف المتقدم (F3، F4) لكن عندما تم تقسيم المرضى إلى هؤلاء بدون التليف (FO) والمرضى ذوي التليف الكبدى (F4) ظهر فارق فى المتنوعات الجينية لكنه لم يكن ذا دلالة إحصائية. 6- لقد لوحظ أنه توجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين المتنوع الجينى A/A للموقع 607 و حدوث الإصابة للكبد بصورة طفيفة. وبناء على تلك الاستنتاجات يمكن أن نوصى بالآتى: 1. إجراء الدراسة على عدد أكبر من المرضى المصابين بالفيروس الكبدى "سى" لتقييم العلاقة بين التنوع الجينى للانترلوكين -18 للموقعين 607 و 137 ومدى اعتلال الكبد. 2. إمكانية استخدام التنوع الجينى للانترلوكين -18 بالموقعين 607 و 137 للتنبؤ بمدى تقدم التليف الكبدى وظهور أورام سرطانية بالكبد وبذلك تحديد المرضى الأولى ببدء العلاج. 3. تقييم دور الانترلوكين -18 فى موت الخلايا المبرمج. 4. دراسة السيتوكينات الأخرى التى تساعد على إنتاج الإنترفيرون جاما بجانب الانترلوكين -18 مثل الانترلوكين -12.