

## الملخص العربي للبحث

مرض الكلى المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة هو اضطراب وراثي مع مظاهر في الجهاز الكلوي الرئيسي، وفي بعض الحالات قصور في بعض وظائف الكبد والبنكرياس، والدماغ، والشرايين من الأوعية الدموية، أو مزيج من هذه الأعضاء.

مرض الكلى المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة الذي يطرح نفسه كطفرة عفوية في حوالي ٥٪ من الحالات، يصيب كلا الجنسين وبدون تمييز، وكل طفل من أبوين مصابين لديه فرصة ٥٠٪ للإصابة بالمرض من وراثة الجينات المتحولة. وحوالى ٢٥٪ من الحالات التي تم تشخيصها حديثا لم يظهر المرضى أى تاريخ للمرض، وعلى هذا فإن العديد من الحالات الأسرية قد تمر دون أن تكتشف.

مرض الكلى المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة يبدأ داخل الرحم، ولكن قد لا تظهر علامات للمرض يمكن الكشف عنها. ويسبب مرض الكلى المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة من الطفرات الجينية في أى من الجينين التي تغطي الأغشية البلازمية للخلايا وهي جين التكيس الكلوي الأول وجين التكيس الكلوي الثاني التي يرمز لها (PKD1 and PKD2). وجينات التكيس هي المسؤولة عن التنظيم الأنبوي والأوعية الدموية في الكلى وغيرها من الأجهزة مثل الكبد والمخ والقلب والبنكرياس، والتفاعل لزيادة تدفق الكالسيوم من خلال القنوات الموجبة التي تشكلت في أغشية البلازمما عن طريق التأثير المباشر لجين التكيس الكلوي الثاني. ويمكن للطفرة الجينية لأحد جينات التكيس تعطيل وظيفة الآخر، مما قد أسفر عن أعراض سريرية مماثلة. ومع ذلك، فإن الطفرات الجينية في جين التكيس الكلوي الأول هي الأكثر شيوعا من طفرات الجينية لجين التكيس الكلوي الثاني (مسؤولة عن ٨٥٪ من الحالات)، ومن المرجح أن تكون مرتبطة بوجود الكثير من التكيسات الكلوية مما قد يؤدي إلى القصور الكلوي على مدار ٢٠ عاما في المتوسط.

يتم تشخيص مرض الكلى المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة الكلى عن طريق الأشعة في البالغين الذين لديهم تاريخ عائلي إيجابي للمرض، باكتشاف وجود تكيسات في الكليتين مملوءة بسائل. ولقدرة الموجات فوق الصوتية بشكل صحيح بالكشف عن التكيسات التي تبلغ ١ سم أو أكبر في القطر تكتسب حساسيتها بالنسبة للتشخيص لدى البالغين.

يمكن أن يكون سبب مرض الكلى المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة مئات من الطفرات الجينية التداخلية بين جيني التكيس الكلوي الأول والثاني وذلك لأن ٧٠٪

فقط من الطفرات الجينية يمكن تشخيصها عن طريق الإختبار المعملى، لذا فهي ليست أداة فحص مفيدة.

يتجه العلاج الحالى لمرض الكلى المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات إلى التقليل من الإعتلال والوفيات الناتجة عن مضاعفات المرض والتى تشمل إرتفاع ضغط الدم الشريانى، الآلام الناتجة عن المرض، النزيف والإلتهابات فى الحويصلات الكلوية وكذا تكون الحصوات الكلوية.

يستحسن أن يوضع مرضى مرض الكلى المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات على وحدات الإستقصاء الدموى البريتونى إن لم يكن هناك من الأسباب التى توضح وجود الفشل الكلوى فى مراحله النهائية، هذا على الرغم من أن زرع الكلى هو الحل والعلاج الأمثل خاصة فى مراحل الفشل الكلوى النهائية.

الفازوبرسين، السوماتوستاتين والعديد من العقاقير الحديثة "والتي مازالت فى مراحلها الأولى" أظهرت نتائج إيجابية فى علاج مرض الكلى المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات النتاجية على الرغم من أنها أنتجت خصيصا لعلاج الأمراض السرطانية.

يؤدى التغير فى مستوى أيون الكالسيوم فى الخلية إلى التأثير على معدل إنقسامها وزيادة إفراز السوائل فيها فى الكلى المتحوصلة ولهذا فإن مستقبلات الهرمونات فى هذه الخلايا خاصة التى تتحكم فى مستوى الكالسيوم فيها قد تؤثر تأثيرا مباشرا على المستهدف من العلاج ومثال ذلك مستقبلات الأرجينين-فاسوبرسين-٢ وقد أظهرت التجارب المعملية على حيوانات التجارب (الفئران) أن العقاقير التى تثبط هذه المستقبلات تؤدى إلى عدم حدوث مرض الكلى المتحوصلة فى هذه الفئران كعقار التولفابتين، كما أن حقن تلك الفئرات بمحفزات هذه المستقبلات كعقار ديمفينو-أرجينين-فازوبرسين قد أدى إلى ظهور التحوصل فى هذه الفئران ثانية. بالإضافة إلى هذا فإن مثبطات تلك المستقبلات لها تأثير إيجابى على إرتفاع ضغط الدم ولتقدمة المرضى لمرض الكلى المزمن.

يكون مستقبلات الثيبيات التى تتأثر بعقار الراباميسين المكون الرئيسى للمستقبلات (mTORC1 and mTORC2) والتى يكون تنشيطها من الأسباب الرئيسية لحدوث مرض الكلى المتحوصلة فى الإنسان و على الجانب التجربى فى فئران التجارب. ومثبطات الـ

**mTOR** تمنع حدوث التحوصل الكلوى نتيجة تأثيرها على خلايا الأوعية الدموية وخلايا المنتجة للنسيج الليفى مما يؤدى إلى عدم حدوث تكيسات كلوية أو تليفات فى نسيج الكلى. ولكن هذا قد لا يحدث بدون أعراض جانبية لأنها تعتمد على الجرعة المعطاه للمريض إذ قد تؤدي إلى عدم نمو النسيج الكلوى بالقدر الكافى أثناء فترة الإستشفاء من الإصابات الكلوية، ولهذا فإن العلاج بالعقاقير المثبتة لـ **mTOR** قد يوقف إعطائها لحوالى ٤٠٪ من تم لهم عمليات نقل كلى ولهذا فإنه لا يمكن الإعتماد على مثل هذه العقاقير كعلاج ناجع لمرضى التحوصل الكلوى وفي حالة إعطائه لهم يجب إعلامهم بالأعراض الجانبية لهذه العقاقير.

لقد أجريت العديد من التجارب والبرامج العلاجية على المرضى الذين يعانون من التحوصل الكلوى الناتج عن الكروموسومات السائدة لقياس مدى كفاءة وجدى العقاقير التي تستخدم حديثاً لعلاج هذا المرض مثل (**CRISP study and HALT-PKD study**) وهدفت هذه الدراسات على تقييم العقاقير والعلاجات المختلفة المستخدمة فى علاج هذا المرض وبيان مدى الإستفادة الخاصة بالمريض من هذه العقاقير وكذا الأعراض الجانبية المتوقعة لكل منها.

## الجدير في علاج الارتوسوم السائد للكلبي المتعرض

در. عائلاة ماجستير من

الطيب / عبد القوى عبد النبي خير الله

بكالوريوس الطب والجراحة

شهادة الحصول على درجة الماجستير

في الباطنة العامة

### تحت إشراف

أ/ محمد السيد سالم

أستاذ الباطنة العامة

كلية الطب - جامعة بنها

أ/ المولى نعطق الشهابي (الملقب بـ "ج")

أستاذ الباطنة العامة

كلية الطب - جامعة بنها

د/ أشرف طلعت محمد

أستاذ مساعد في الباطنة العامة

كلية الطب - جامعة بنها

أ/ سامح بهجت حما الله

أستاذ في الباطنة العامة

كلية الطب - جامعة بنها

كلية الطب - جامعة بنها