

Novel therapy of autosomal dominant polycystic kidney disease

Abdel Kawy Abdel Naby Abdel Kawy

مرض الكلى المتعددة التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة هو اضطراب وراثي مع مظاهر فى الجهاز الكلى الرئيسى، وفى بعض الحالات قصور فى بعض وظائف الكبد والبنكرياس، والدماغ، والشرابين من الأوعية الدموية، أو مزيج من هذه الأعضاء. مرض الكلى المتعددة التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة الذي يطرح نفسه كطفرة عفوية فى حوالى 5% من الحالات، يصيب كلا الجنسين وبدون تمييز، وكل طفل من أبوين مصابين لديه فرصة 50% للإصابة بالمرض من وراثة الجينات المتحولة. وحوالى 25% من الحالات التى تم تشخيصها حديثاً لم يظهر المرضى أى تاريخ للمرض، وعلى هذا فإن العديد من الحالات الأسرية قد تمر دون أن تكتشف. مرض الكلى المتعددة التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة يبدأ داخل الرحم، ولكن قد لا تظهر علامات للمرض يمكن الكشف عنها. ويتسبب مرض الكلى المتعددة التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة من الطفرات الجينية فى أى من الجينين التى تغطى الأغشية البلازمية للخلايا وهى جين التكيس الكلى الأول وجين التكيس الكلى الثانى التى يرمز لها (PKD1 and PKD2) من غيرها الكلى فى الدموية والأوعية الأنبوبية التنظيم عن المسؤولة هى التكيس وجينات الأجهزة مثل الكبد والمخ والقلب والبنكرياس، والتفاعل لزيادة تدفق الكالسيوم من خلال القنوات الموجبة التى تشكلت فى أغشية البلازما عن طريق التأثير المباشر لجين التكيس الكلى الثانى. ويمكن للطفرة الجينية لأحد جينات التكيس تعطيل وظيفة الآخر، مما قد أسفر عن أعراض سريرية مماثلة. ومع ذلك، فإن الطفرات الجينية فى جين التكيس الكلى الأول هى الأكثر شيوعاً من طفرات الجينية لجين التكيس الكلى الثانى (مسؤولة عن 85% من الحالات)، ومن المرجح أن تكون مرتبطة بوجود الكثير من التكيسات الكلوية مما قد يؤدى إلى القصور الكلى على مدار 20 عاماً فى المتوسط. يتم تشخيص مرض الكلى المتعددة التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة الكلى عن طريق الأشعة فى البالغين الذين لديهم تاريخ عائلى إيجابى للمرض، باكتشاف وجود تكيسات فى الكليتين مملوءة بسائل. ولقدرة الموجات فوق الصوتية بشكل صحيح بالكشف عن التكيسات التى تبلغ 1 سم أو أكبر فى القطر تكتسب حساسيتها بالنسبة للتشخيص لدى البالغين. يمكن أن يكون سبب مرض الكلى المتعددة التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة مئات من الطفرات الجينية التداخلية بين جينى التكيس الكلى الأول والثانى وذلك لأن 70% فقط من الطفرات الجينية يمكن تشخيصها عن طريق الإختبار المعملى، لذا فهى ليست أداة فحص مفيدة. يتجه العلاج الحالى لمرض الكلى المتعددة 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 المتعددة التكيسات الناتج عن الكروموسومات على وحدات الإستقصاء الدموى البريتونى إن لم يكن هناك من الأسباب التى توضح وجود الفشل الكلى فى مراحله النهائية، هذا على الرغم من أن زرع الكلى هو الحل والعلاج الأمثل خاصة فى مراحل الفشل الكلى النهائية. الفازوبرسين، السوماتوستاتين والعديد من العقاقير الحديثة "والتي مازالت فى مراحله الأولى" أظهرت نتائج إيجابية فى علاج مرض الكلى المتعددة التكيسات الناتج عن الكروموسومات التنحية على الرغم من أنها أنتجت خصيصاً لعلاج الأمراض السرطانية. يؤدى التغير فى مستوى أيون الكالسيوم فى الخلية إلى التأثير على معدل إنقسامها وزيادة إفراز السوائل فيها فى الكلى المتحولة ولهذا فإن مستقبلات الهرمونات فى هذه الخلايا خاصة التى تتحكم فى مستوى الكالسيوم فيها قد تؤثر تأثيراً مباشراً على المستهدف من العلاج

ومثال ذلك مستقبلات الأرجينين-فاسوبرسين-2 ولقد أظهرت التجارب المعملية على حيوانات التجارب (الفئران) أن العقاقير التي تثبط هذه المستقبلات تؤدي إلى عدم حدوث مرض الكلى المتحوصلة في هذه -الفئران كعقار التولفابتين، كما أن حقن تلك الفئران بمحفزات هذه المستقبلات كعقار ديامينو-دأرجينين فازوبرسين قد أدى إلى ظهور التحوصل في هذه الفئران ثانية. بالإضافة إلى هذا فإن مثبطات تلك المستقبلات لها تأثير إيجابي على ارتفاع ضغط الدم ولتقدم المرضى لمرض الكلى المزمن. يكون مستقبلات الثدييات التي تتأثر بعقار الراباميسين المكون الرئيسى للمستقبلات (mTORC2 and mTORC1) والتي يكون تنشيطها من الأسباب الرئيسية لحدوث مرض الكلى المتحوصلة في الإنسان و على الجانب التجريبي في فئران التجارب. ومثبطات الـ mTOR تمنع حدوث التحوصل الكلوى نتيجة تأثيرها على خلايا الأوعية الدموية وخلايا المنتجة للنسيج الليفي مما يؤدي إلى عدم حدوث تكيسات كلوية أو تليفات في 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 المثبطة للـ mTOR قد يوقف إعطائها لحوالى 40% ممن تم لهم عمليات نقل كلى ولهذا فإنه لا يمكن الإعتماد على مثل هذه العقاقير كعلاج ناجع لمرضى التحوصل الكلوى وفى 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 وجدوى العقاقير التي تستخدم حديثاً لعلاج هذا المرض مثل (study PKD-HALT and study CRISP) 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.