

Novel therapy of autosomal dominant polycystic kidney disease

Abdel Kawy Abdel Naby Abdel Kawy

مرض الكلى المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة هو اضطراب وراثى مع مظاهر فى الجهاز الكلوى الرئيسي، وفي بعض الحالات قصور فى بعض وظائف الكبد والبنكرياس، والدماغ، والشرايين من الأوعية الدموية، أو مزيج من هذه الأعضاء. مرض الكلى المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة الذى يطرح نفسه كطفرة عفوية فى حوالي 5% من الحالات، يصيب كلا الجنسين وبدون تمييز، وكل طفل من أبوين مصابين لديه فرصه 50% للإصابة بالمرض من وراثة الجينات المتحولة. وحوالى 25% من الحالات التى 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 فى أى من الجينين التى تغطي الأغشية البلازمية للخلايا وهى جين التكيس الكلوى الأول وجين التكيس الكلوى الثانى الذى يرمز لها (PKD1 and PKD2). من وغيرها الكلى فى الدموية والأوعية الأنبوية التنظيم عن المسؤولة هى التكيس وجينات الأجهزة مثل الكبد والمعخ والقلب والبنكرياس، والتفاعل لزيادة تدفق الكالسيوم من خلال القنوات الموجبة التى تشكلت فى أغشية البلازما عن طريق التأثير المباشر لجين التكيس الكلوى 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 الكلوى الأول هي الأكثر شيوعاً من طفرات الجينية لجين التكيس الكلوى الثانى (مسئولة عن 85% من الحالات)، ومن المرجح أن تكون مرتبطة بوجود الكثير من التكيسات الكلوية مما قد يؤدى إلى القصور الكلوى على مدار 20 عاماً فى المتوسط. يتم تشخيص مرض الكلى المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة الكلى عن طريق الأشعة فى البالغين الذين لديهم تاريخ عائلى إيجابى للمرض، باكتشاف وجود تكيسات فى الكلىتين 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 المتعدد التكيسات الناتج عن الكروموسومات السائدة مئات من الطفرات الجينية التداخلية بين جينى التكيس الكلوى الأول والثانى وذلك لأن 70% فقط من الطفرات الجينية يمكن تشخيصها عن طريق الإختبار المعتملى، لذا فهو ليست أدلة 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 أثبتت خصوصاً 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 تحكم 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 تُشَيِّط هذه المستقبلات تؤدي إلى عدم حدوث مرض الكلى المتوصولة في هذه الفئران كعقار التولفابتين، كما أن حقن تلك الفئرات بمحفزات هذه المستقبلات كعقار ديمفينو-دارجينين فازوبرسين قد أدى إلى ظهور التحوصل فى هذه الفئران ثانية. بالإضافة إلى هذا فإن مثبطات تلك المستقبلات لها تأثير إيجابى على إرتفاع ضغط الدم وتقدم المرضى لمرض الكلى المزمن. يمكن مستقبلات الثدييات التي تتأثر بعقار الرايميسين المكون الرئيسي للمستقبلات (mTORC2 and mTORC1) والتي يكون تنشيطها من الأسباب الرئيسية لحدوث مرض الكلى المتوصولة في الإنسان وعلى الجانب التجربى في فئران التجارب. ومثبطات الم TOR تمنع حدوث التحوصل الكلوى نتيجة تأثيرها على خلايا الأوعية الدموية وخلايا المنتجة للنسج 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 للمربيض 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 الاعتماد 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 عبى المرضى الذين يعانون من التحوصل الكلوى الناتج عن الكروموموسومات السائد 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 بالمربيض من هذه العقاقير وكذا الأعراض الجانبية المتوقعة لكل منها.