

علماء يحلون لغزاً لمرض نادر مميت عند الأطفال الصغار!



توصلَ لبحث جديد إلى حل اللغز الطبي الذي يفسر سبب وفاة طفل يبلغ من العمر عامين، وكان يتمتع بصحة جيدة عند الولادة، بمرض نادر غير مشخص.

وحدد الفريق من كلية الطب بجامعة واشنطن في سانت لويس سببا وراثيا غير معروف سابقا لمرض الرئة الخلالي، وقدم إجابات للآباء والأطباء.

ويوضح البحث، الذي أجري كجزء من شبكة الأمراض غير المشخصة التابعة للمعاهد الوطنية للصحة (NIH)، وهي شبكة بحثية وطنية تهدف إلى تشخيص الأمراض النادرة وغير الموصوفة سابقا في المرضى الذين تعتبر حالاتهم ألغازا طبية، كيف يمكن لفريق متعدد التخصصات من الباحثين العمل معا لحل الألغاز الطبية، ومساعدة المرضى على فهم التشخيص وتوقعات سير المرض، وما قد يعنيه الشذوذ الجيني لأفراد الأسرة وتنظيم الأسرة.

ونُشر البحث في 31 يناير في مجلة Proceedings of the National Academy of Sciences.

ويشار إلى أن مرض الرئة الخلالي هو مصطلح واسع لمرض تتدهور فيه الرئتان تدريجيا، ما يتسبب في حدوث نوبات تجعل التنفس صعبا بشكل متزايد.

وارتبطت العديد من التشوهات الجينية بمرض الرئة الخلالي عند الرضع والأطفال، لكن بعض المرضى يعانون من المرض، على الرغم من عدم وجود أي من التشوهات الجينية المعروفة. وفي البحث الجديد، عُرض على الباحثين حالة طفل صغير مصاب بمرض خلالي في الرئة لسبب غير معروف، ومات الطفل فيما بعد بسبب المرض.

وقام الباحثون بتحليل رمز الحمض النووي للطفل وكذلك رمز الحمض النووي لكلا الوالدين. ثم أجرى فريق من المتخصصين في المعلوماتية الحيوية في كلية بايلور للطب بتضييق القائمة الطويلة الأولية لتغيرات شيفرة الحمض النووي أو المتغيرات الجينية التي حددها، وكثير منها غير ضار، إلى قائمة أصغر من الجناة المحتملين.

وكانت أنسجة الرئة من الطفل لديها دليل على وجود مشكلة مع فاعل السطح الرئوي (عامل فعالية سطحية رئوية). وفي الأكياس الهوائية للرئتين، فاعل السطح الرئوي هو مزيج معقد من البروتينات والدهون التي تقلل التوتر السطحي في الأكياس الهوائية وتبقيها مفتوحة، ما يسهل تبادل الأكسجين وثنائي أكسيد الكربون أثناء التنفس.

ويعاني العديد من المصابين بمرض الرئة الخلالي من تشوهات في جينات بروتين فاعل السطح الرئوي. لكن هذا الطفل لم يكن لديه أي متغيرات جينية في كود جينات بروتين فاعل السطح الرئوي.

وبدلا من ذلك، وجد الباحثون متغيرا في الجين الذي يصنع بروتينا يسمى RAB5B، والذي تبين أنه جزء من الآلية الخلوية التي تعالج بروتينات فاعل السطح، كما علم الباحثون لاحقا. وأظهروا أن بروتين RAB5B يلعب دورا حيويا في تعبئة المواد الخافضة للتوتر السطحي في حجرات صغيرة تسمى الحويصلات ونقلها إلى مواقعها الصحيحة.

وفي هذه الحالة، لم يمنع المتغير الجيني البروتين من العمل ببساطة، وتسبب المتغير الجيني في أن يكون البروتين ضارا بشكل فعال.

وقال كبير مؤلفي الدراسة تيم شيدل، أستاذ علم الوراثة: "عندما تحدث طفرات تؤدي إلى تكسير البروتين، عادة لا يعمل البروتين بعد ذلك أبداً، وتصبح وظيفته مفقودة. ولكن هذه هي الحالة التي لا يعمل فيها البروتين المكسور فحسب، بل إنه يسمم العمليات الأخرى بنشاط. وهذا يؤدي إلى فقدان المواد الخافضة للتوتر السطحي في الرئتين".

وتمكن الباحثون من تحديد هذا الشذوذ من خلال دراسة المتغير الجيني في الديدان المستديرة التي تسمى *C. elegans*.

وكان لدى الطفل نسخة واحدة غير طبيعية من الجين، ما يدل على أنه حتى وجود نسخة طبيعية واحدة لا يعوض البروتين السام الذي تنتجه النسخة المعدلة.

وتتطلب الديدان التي تحتوي على نسخة غير طبيعية ثلاث نسخ عادية لاستعادة الوظيفة الطبيعية، ما يدل على النشاط السام للنسخة غير الطبيعية، وفقاً للتجارب التي أجراها المؤلف الأول هيوان ويني هوانغ، أستاذ طب الأطفال.

وتوافقاً مع هذه الجينات، وجد الباحثون أن أيًا من والدي الطفل لم يكن لديه خلل جيني، ما يشير إلى أن المتغير كان موجوداً فقط، بالصدفة، في جينات الطفل، وبالتالي فإن متغيراً جديداً في الحمض النووي نشأ أثناء التطور الجنيني.

وقال المؤلف المشارك ستيفن إل برودي، أستاذ دوروثي آر وهوبيرت مويج في طب الرئة: "في كثير من الحالات، لا نعرف سبب إصابة مريض بمرض معين. لكننا تمكنا من حل هذه الحالة، وهناك ارتياح حقيقي في ذلك. ومن المحتمل أن يؤدي هذا إلى إيجاد إجابات لأشخاص آخرين يعانون من أمراض مشابهة لهذه".

وقالت المؤلفة المشاركة جينيفر وامباك، أستاذة مشاركة في طب الأطفال: "هذا الجين، RAB5B، مرتبط الآن بمرض الرئة الخلالي عند الأطفال. وهناك مرضى لديهم تشخيص إكلينيكي لمرض رئوي خلالي دون تفسير وراثي. وبالنسبة إلى هؤلاء، فقد يكشف تسلسل RAB5B عن تغييرات في شفرة الحمض النووي الخاصة بهم والتي يمكن أن تفسر مرضهم. ويمكن أن تساعدنا معرفة السبب الجيني الأساسي وتحديد المرضى الآخرين الذين يعانون من نفس المشكلة الجينية في التنبؤ بشكل أفضل بمسار المرض".

في حين أن التشخيص لم يكن قادراً على مساعدة المريض في هذه الحالة، فإن معرفة السبب الأساسي سمحت

للوالدين بمعرفة أن المتغير الجيني لم يكن وراثيا وستكون هناك فرصة منخفضة جدا لإصابة أطفالهم في المستقبل بنفس المرض.