

اضطرابات مرتبطة بجين *GLB1*

GLB1-Related Disorders

هي أمراض وراثية نادرة تحدث بسبب خلل في جين يسمى *GLB1*، وهذا الجين مسؤول عن إنتاج إنزيم مهم يساعد الجسم على التخلص من بعض المواد داخل الخلايا، منها إنزيم مهم يُعرف باسم بيتا-غالاکتوزيداز.. (*β-galactosidase*)

البروتين الرئيسي الناتج عن هذا الجين هو إنزيم يُسمى بيتا-غالاکتوزيداز. (*β-galactosidase*) يوجد هذا الإنزيم داخل الجسيمات الحالة (الليسوسومات)، وهي تراكيب داخل الخلايا مسؤولة عن تفكيك وإعادة تدوير أنواع مختلفة من الجزيئات.

يساهم إنزيم *β-galactosidase* في تكسير عدة مواد، من أهمها:

- GM1 ganglioside
- Keratan sulfate

تُعد مادة *GM1 ganglioside* ضرورية لوظيفة الخلايا العصبية في الدماغ، بينما يتواجد *Keratan sulfate* بشكل رئيسي في الغضاريف والطبقة الشفافة التي تغطي العين (القرنية). وينتمي *Keratan sulfate* إلى مجموعة من السكريات المعقدة تُعرف باسم الغليكوزأمينو غليكانات (GAGs) أو المخاطيات السكرية. (*mucopolysaccharides*)

كما يوفّر جين *GLB1* تعليمات لإنتاج بروتين آخر يُسمى بروتين الارتباط بالإلاستين. (*Elastin-binding protein*) هذا البروتين أصغر حجماً من *β-galactosidase* ويوجد على سطح الخلايا. ويتفاعل مع بروتينات أخرى تُسمى:

- Cathepsin A
- Neuraminidase 1

وتكوّن هذه البروتينات معاً مركباً يُعرف باسم مستقبل الإيلاستين، والذي يلعب دوراً في تكوين الألياف المرنة في الأنسجة الضامة.

الأمراض المرتبطة بالجين:

1) داء *GM1 gangliosidosis*:

تم اكتشاف العديد من الطفرات في جين *GLB1* التي تسبب هذا المرض. وتؤدي الأعراض بشكل رئيسي إلى فقدان تدريجي للخلايا العصبية في الدماغ والحبل الشوكي.

تؤدي هذه الطفرات إلى إنتاج إنزيم *β-galactosidase* غير فعّال، مما يمنع تكسير:

- GM1 ganglioside
- Keratan sulfate

وبالتالي تتراكم هذه المواد إلى مستويات سامة داخل الأنسجة، خاصة في الدماغ، مما يؤدي إلى:

- تدهور عصبي
- تأخر عقلي
- مشاكل حركية

قد يكون لبروتين الارتباط بالإيلاستين دور في اعتلال عضلة القلب في بعض الحالات.

أنواع المرض

يصنّف المرض إلى ثلاثة أنواع حسب عمر ظهور الأعراض:

النوع الأول: (الرضعي) - (Infantile):

- يبدأ قبل عمر 6-12 شهر
- تطور طبيعي ثم تراجع سريع
- ضعف عضلي، فقدان المهارات
- تضخم الكبد والطحال
- تشنجات وتأخر عقلي شديد
- بقعة حمراء في الشبكية (Cherry-red spot)
- تعقيم القرنية
- ملامح وجه خشنة وتضخم اللثة
- اعتلال عضلة القلب
- متوسط العمر: 2-3 سنوات

النوع الثاني (Late infantile / Juvenile):

- يبدأ بين 1-10 سنوات
- تدهور تدريجي في:
 - الإدراك
 - الحركة
 - الكلام
- لا توجد عادة بقعة حمراء أو ملامح خشنة
- قد يوجد:
 - تضخم أعضاء
 - مشاكل عظمية
 - صعوبات تغذية
- متوسط عمر المصاب:
 - الطفولة المتوسطة أو بداية البلوغ

النوع الثالث: (البالغ) (Adult):

- يبدأ في المراهقة أو الشباب
- أعراض أخف
- أهم المظاهر:
 - خلل الحركة (Dystonia)
 - اضطرابات العمود الفقري
 - أعراض شبيهة بالباركنسون
- العمر المتوقع يعتمد على شدة الأعراض

الانتشار:

يحدث في: لكل 100,000 – 200,000 مولود ويعتبر النوع الأول هو الأكثر شيوعاً.

السبب:

نقص نشاط إنزيم β -galactosidase يؤدي إلى تراكم GM1 ganglioside داخل الخلايا، مما يسبب تلف الخلايا العصبية. كلما زادت فعالية الإنزيم، كانت الأعراض أخف.

طريقة الوراثة:

- وراثه متنحية جسدية
- يجب أن يرث الطفل نسختين من الجين المتحور
- الوالدان غالباً حاملان دون أعراض

اسم آخر للمرض:

- نقص إنزيم Beta-galactosidase-1

(2) داء MPS IV متلازمة موركيو:

الآلية:

- خلل في تكسير Keratan sulfate
- لا يتأثر GM1 ganglioside

النتيجة:

- تراكم المواد في :
 - العظام
 - القرنية

الأعراض

- قصر القامة
- تقوس الساقين
- تشوهات عظمية متعددة
- مرونة زائدة في المفاصل
- نقص تكوّن فقرة الرقبة (odontoid hypoplasia)
- خطر ضغط على الحبل الشوكي
- تعتيم القرنية
- التهابات أذن متكررة
- فقدان سمع

- توقف تنفس أثناء النوم
- مشاكل صمامات القلب
- تضخم بسيط بالكبد
- قفق

مهم: لا يؤثر على الذكاء

العمر المتوقع:

- الحالات الشديدة: الطفولة أو المراهقة
- الحالات الأخف: حتى البلوغ أو أكثر

الأسباب

طفرات في:

- GLB1 النوع B →
- GALNS النوع A →

تؤدي إلى تراكم GAGs داخل الليسوسومات

طريقة الوراثة:

- وراثة متنحية جسدية
- يجب أن يرث الطفل نسختين من الجين المتحور
- الوالدان غالباً حاملان دون أعراض

أسماء أخرى للمرض:

- Morquio syndrome
- MPS IV

العلاج: لا يوجد علاج شاف الى الان. تتضمن الخطة العلاجية الآتي:

- متابعة متعددة التخصصات :
 - وراثة
 - قلب
 - عظام
 - أعصاب
- الجراحة في مراكز متخصصة
- دعم مستمر لتحسين :
 - الحركة
 - الراحة
 - التعلم
 - جودة الحياة

المصادر:

- Medline plus
- genereview

اعداد د. دعد محمد علي

مراجعة د. هند الشهران