

تثبيط نشاط فيروس التهاب الكبد الوبائي (ج) بواسطة بيبتيديات الدفنسين باستخدام المزارع الخلوية

إعداد

إيهاب حسين مطر

إشراف

أ.د/ الراشدي مصطفى رضوان

المستخلص

فيروس التهاب الكبد الوبائي (ج) هو العامل الرئيسي المسبب للتهاب الكبد ، حيث يصيب ١٨٠ مليون انسان على مستوى العالم. العلاج المثالى المتوفر حاليا لهذا الفيروس هو عقار الريبافيرين منفردا أو بالاشتراك مع الإنترفيرون-الفا (IFN- α). لكن لهذا العلاج آثارا جانبية عديدة بالإضافة الى محدودية فعالية (60%) بشكل عام وانحصار الفعالية ضد أنواع معينة من هذا الفيروس. ولهذا أقرت وكالة الغذاء والدواء الأمريكية فى عام ٢٠١١ نوعين جديدين من العقاقير المضادة لفيروس التهاب الكبد الوبائي (ج) وهما boceprevir و telaprevir ، حيث تعمل وبشكل خاص على جزيئات الفيروس مباشرة من خلال العمل على تثبيط نشاط انزيم (NS3/ 4A) الفيروسي. حيث أثبتت التجارب السريرية أيضا إستجابة المرض بمعدل وصل الى ٧٥% . ومع كل هذا ، فإن المشاكل المرتبطة بهذه الأنظمة العلاجية لا تزال موجودة وتحتاج إلى تدخل باكتشاف أنظمة وأنماط علاجية بديلة ، وبشكل خاص لهؤلاء المرضى الموجودين فى البلدان النامية.

خبراتنا البحثية السابقة فى استكشاف علاجات بديلة لفيروس التهاب الكبد الوبائي-ج أظهرت أن حليب الابل يحتوى على مكونات بروتينية فعالة ضد هذا الفيروس. لذلك تهدف هذه الدراسة إلى إستكشاف بروتينات اخرى نشطة ضد هذا الفيروس لزيادة عدد البدائل. يعد بروتين الدفنسين احد المرشحين الاقوياء لذلك حيث انه معروف كمضاد فيروسي طبيعى وقوى وكذلك لصغر وزنه الجزيئى. بالإضافة الى تقدير تركيزه فى دماء المصابين بهذا الفيروس ، فإن الدراسة قيمت فعالية نوعين من الدفنسين فى المزارع الخلوية وباستخدام نوعين من التقنيات المتطورة والدقيقة. أظهرت النتائج ان مرضى الإصابات الفيروسية تحتوى دمائهم على نسبة عالية من الدفنسين. كذلك أظهرت النتائج ولأول مرة نشاطا قويا للدفنسين الأدمى الفا وبيتا ضد الفيروس فى المزارع الخلوية عند كل التركيزات المستخدمة. بينما أظهر الدفنسين الحيوانى المخلوق فعالية مضادة للفيروس فقط عند تركيز ٢٥٠ ميكروجرام. خلاصة الدراسة ولأول مرة الى : ان دماء مرضى الالتهاب الكبدى الفيروسي-ج تحتوى على نسبة عالية جدا من الدفنسين. تعد بروتينات الدفنسين مقاوم قوى ضد فيروس الكبد الوبائي-ج.

In Vitro Hepatitis C Virus Infectivity Inhibition by Defensin Peptides

By

Ehab Hussain Mattar

Supervised By

Prof. Dr. Elrashdy M. Redwan

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) is the major etiological agent of human non-A and non-B hepatitis, affecting about 180 million people worldwide. While the current standard of care for the treatment of HCV infection is ribavirin free and/or in combination with interferon- α (IFN- α), this therapeutic regimen presents several drawbacks, mainly related to efficacy limitation (~60%) and serious side effects, to resistance issues, and to the lack of efficacy for the treatment of specific viral genotypes. In 2011, the FDA approved two HCV-targeted antivirals, namely boceprevir and telaprevir which work directly on the virus molecules and proved to be effective in achieving sustained virological response rate up to 75%. However, problems associated with these therapeutic regimens still exist and need to be addressed, including the treatment course cost and the availability. HCV-infected patients, specifically in developing countries always seeking for available and low cost drugs. So, some of those patients often are looking for the alternative medicine.

Our experiences in the alternative anti-HCV drug research revealed that camel milk have some very promising proteins ingredients. The current study was planned to find other effective proteins against HCV. Defensins proteins were a strong candidate for that due to their well known anti-viral potentials and to their small molecular weight. The estimation of circulating α - and β -defensins concentrations in both acute and chronic HCV-patients also was one of aim. The study was evaluated of two kinds of defensins (human (α - and β -defensins) and synthetic animal alpha-defensins) through *invitro* tissue culture evaluation system with other techniques (RT-nested-PCR and real-time PCR). The results clearly revealed that chronic HCV-patients have a higher and significant defensins concentration than those of acute infection. Human α - and β -defensins revealed a strong activity against HCV molecules at (cellular protection,

neutralization and cellular treatment experiments) and at all concentrations were used (10, 20 and 50 μg). While the synthetic defensins could revealed similar anti-HCV potentials only at concentration (250 μg) and could not shown any activity at 10 and 20 μg . Study conclude for first time that, the chronic HCV-patients contains higher concentration of defensins than acute HCV-patients. The defensins proteins are a strong *invitro* fighter against HCV.