ورقة بحثية مجلة مفتوحة الوصول

طفرات إنزيم نازعة الهيدروجين غلوكوز 6 فوسفات G6PD

ماريةمحمد خضر*

*(كلية الصيدلة , جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني: maria.kheder3@gmail.com)

الملخص

عوز إنزيم نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فوسفات (G6PD) هو اضطراب وراثي شائع مرتبط بالصبغيX ، يؤدي إلى نقص في إنتاجNADPH ، مما يجعل كريات الدم الحمراء حساسة للإجهاد التأكسدي وعرضة للانحلال. يظهر المرض على شكل نوبات فقر دم انحلالي حاد عند التعرض لمحفزات مثل بعض الأدوية (كالبريماكوين Primaquine) أو الأطعمة (كالفول) أو العدوى، مع أعراض تشمل اليرقان، الشحوب، والبول الداكن. كما يرتبط العوز بزيادة خطر اليرقان الوليدي الشديد والعدوى الفيروسية (مثل كوفيد-19)، بالإضافة إلى مضاعفات محتملة في القلب والأوعية الدموية والجهاز العصبي. يعتمد التشخيص على قياس نشاط الإنزيم وفحوصات الدم، بينما يركز التدبير على الوقاية بتجنب المحفزات وعلاج النوبات الحادة بنقل الدم عند الضرورة. من ناحية تطورية، يوفر العوز حماية جزئية ضد الملاريا، مما يفسر انتشاره في المناطق الموبوءة. تُستكشف حاليًا علاجات جديدة مثل مضادات الأكسدة والعلاج الجيني، لكنها لا تزال قيد البحث.

Abstract:

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is a common X-linked genetic disorder that impairs NADPH production, leaving red blood cells vulnerable to oxidative stress and hemolysis. The condition manifests as acute hemolytic anemia triggered by oxidative stressors such as certain medications (e.g., primaquine), foods (e.g., fava beans), or infections, with symptoms including jaundice, pallor, and dark urine. It also increases the risk of severe neonatal jaundice, susceptibility to viral infections (e.g., COVID-19), and potential cardiovascular or neurological complications. Diagnosis relies on enzyme activity assays and blood tests, while management focuses on avoiding triggers and treating acute episodes with blood transfusions if severe. Evolutionarily, G6PD deficiency confers partial protection against malaria, explaining its high prevalence in malaria-endemic regions. Current research explores novel therapies like antioxidants and gene therapy, though these remain investigational.

I. مقدمة

نقص إنزيم نازعة هيدروجين غلوكوز-6-فوسفات (G6PD) هو أحد أكثر الاضطرابات الإنزيمية شيوعاً لدى البشر، وينتج عن طفرات وراثية في الجين المرتبط بالصبغي X والمسؤول عن G6PD. يجعل هذا النقص كريات الدم الحمراء شديدة الحساسية تجاه الأذية التأكسدية، وبالتالي تصبح عرضةً لانحلال الدم. تم تحديد أكثر من 200 طفرة في G6PD؛ نصفها طفرات متعددة الأشكال، ولذلك فهي شائعة في العديد من المجموعات السكانية.

يُقدَّر عدد الأشخاص الذين يحملون أي من هذه الطفرات بحوالي 500 مليون شخص، ومعظمهم لا يعانون من أعراض طوال حياتهم؛ ومع ذلك يمكن أن يتعرض أي شخص منهم إلى فقر دم انحلالي حاد أو شديد عند التعرض لأي عامل محفز للانحلال مثل تناول الفول أو بعض الأدوية (مثل البريماكوين Primaquine و راسبوريكاز Rasburicase)، أو في حالات نادرة بسبب الانتان والعدوى.

أما النصف الآخر من طفرات G6PD فهي متفرقة ونادرة؛ ويعاني المرضى الذين يحملون هذه الطفرات من فقر دم انحلالي مزمن غير كروي الشكل. معظم طفرات G6PD هي طفرات نقطية موضعية (missense mutations)، وتؤدي إلى استبدال أحماض أمينية مما يسبب نقصاً في نشاط إنزيم G6PD، سواء عبر تخفيض استقرار البروتين أو تقليل النشاط التحفيزي أو كليهما.

وبالتالي، تم توضيح العلاقة بين الطفرات والأنماط الظاهرية (genotype–phenotype correlation) بشكل جيد في العديد من الحالات. ويتوافق انتشار نقص G6PD جغرافياً بشكل لافتٍ مع المناطق التي كانت أو لا تزال موبوءة بالملاريا، ويُعد مثالاً فريداً على تعدد الأشكال البشري المرتبط بالصبغي X الذي يتم الحفاظ عليه بفضل الحماية التي يوفرها لحملة الطفرة من الموت بالملاريا.

يمكن علاج فقر الدم الانحلالي الحاد بشكل فعال إذا تم تشخيصه بسرعة. وتوافرت إجراءات تشخيص موثوقة، كما أن اختبارات نقطة الرعاية (point-of-care) تزداد أهمية في المناطق التي يُستخدم فيها البريماكوين Primaquine ونظيره الجديد التافينوكوين Tafenoquine للقضاء على الملاريا.

II. عوز G6PD (إنزيم نازعة هيدروجين غلوكوز-6-فوسفات)

من بين الأخطاء الاستقلابية الخلقية — وهو المصطلح الذي كان يُستخدم سابقاً للإشارة إلى الاضطرابات الوراثية — كان عوز إنزيم G6PD أول اضطراب إنزيمي في كريات الدم الحمراء يتم التعرف عليه، وقد اتضح أنه فريد من نوعه على الأقل من ناحيتين:

يُعد نقص إنزيم G6PD أكثر عيوب الإنزيم البشرية شيوعًا، إذ يُصيب أكثر من 400 مليون شخص حول العالم. ويُصاب به الرجال أكثر من النساء بسبب الوراثة المرتبطة بالكروموسوم X. وهو أكثر انتشارًا في المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية. ومن المثير للاهتمام أن الأدلة تُشير إلى أن نقص إنزيم G6PD يُقي من الملاريا غير المُعقدة، ولكنه لا يُقي من حالات الملاريا الشديدة. ولا تزال آلية الوقاية من نقص إنزيم G6PD والملاريا قيد البحث. وفيما يتعلق بالعرق، يُعد نقص إنزيم G6PD أكثر شيوعاً لدى الأشخاص من أصول أفريقية أو متوسطية أو آسيوية، ويرجع ذلك على الأرجح إلى تأثيره الوقائي المُفترض من الملاريا.

أولاً، عوز G6PD هو سمة جينية متعددة الأشكال منتشرة في جميع أنحاء العالم (ويُقدّر حالياً أن أكثر من 500 مليون شخص مصابون بها)، لكن مع اختلاف كبير في معدل الانتشار، من 0% لدى السكان الأصليين لأمريكا إلى 20% أو أكثر في أجزاء من أفريقيا وآسيا (انظر الشكل 1).

ثانياً، يُعد نقص G6PD مثالاً نموذجياً في علم الوراثة الدوائي (pharmacogenetics): فغالبية الأشخاص الحاملين لهذه السمة لا يعانون من أي مرض، بل لا تظهر لديهم أي علامات أو أعراض، إلا إذا تعرضوا لعامل خارجي يؤدي إلى تحفيز نوبة من فقر الدم الانحلالي الحاد (AHA)، والتي قد تكون شديدة أو حتى مهددة للحياة.

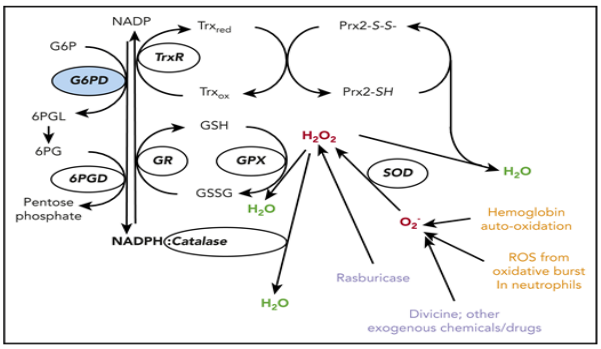
III. الفيزيولوجيا المرضية لعوز G6PD

إنزيم G6PD هو المحفز في الخطوة الأولى المُحددة لمعدل فوسفات البنتوز، والذي يستخدم الغلوكوز-6-فوسفات لتحويل فوسفات نيكوتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد (NADP) إلى شكله المُختزل، NADPH. في كريات الدم الحمراء، يُعد NADPH أساسياً في منع تلف البنى الخلوية الناتج عن الجذور الحرّة الخالية من الأكسجين. ويحقق ذلك من خلال عمله كركيزة لإنزيم اختزال الغلوتاثيون. يمكن استخدام الغلوتاثيون المُختزل لتحويل بيروكسيد الهيدروجين إلى ماء ومنع تلف البنى الخلوية، وخاصة جدار كريات الدم الحمراء، نظراً لمحدودية قدرتها على الإصلاح بعد نضجها.

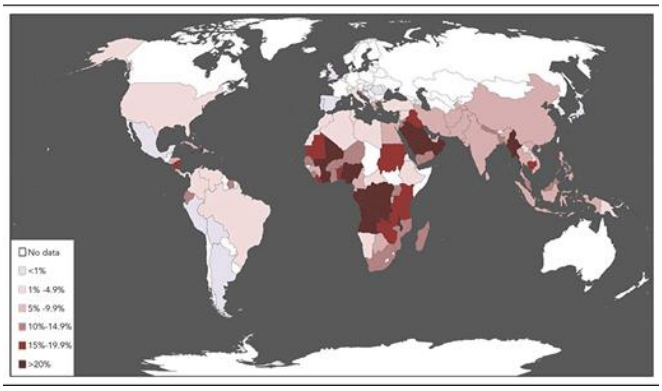
IV. الكيمياء الحيوية ل G6PD وعوز G6PD

إن إنزيم G6PD قديم جداً من الناحية التطورية، ويوجد في جميع الكائنات الحية باستثناء العتائق (Archaea) — وهي كائنات غالباً ما تكون لاهوائية — وبعض الطفيليات السطحية الإلزامية (مثل Mycoplasma genitalium) والطفيليات داخل الخلايا (مثل Rickettsia prowazekii).

يُعد G6PD من فئة إنزيمات الأكسدة والاختزال، ويحفّز عملية أكسدة غلوكوز-6-فوسفات إلى 6-فوسفوغلوكونو-لاكتون، بالتزامن مع اختزال نيكوتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد فوسفات (NADP) إلى الشكل المختزل NADPH (انظر الشكل 2).



الشكل 1: الوبائيات لعوز G6PD.



الشكل 2: تحتوي كريات الدم الحمراء على عدة خطوط دفاع ضد الإجهاد التأكسدي.

يُعبَّر عن G6PD في جميع أنسجة الحيوانات، مما يشير إلى أن له وظيفة حيوية أساسية. في الواقع، فإن حذف جين G6PD يؤدي إلى الموت في مراحل مبكرة من تطور الجنين. يُشار إلى G6PD غالباً باعتباره أول إنزيم في مسار فوسفات البنتوز، مما يبرز دوره في إنتاج سكريات البنتوز اللازمة لتصنيع الأحماض النووية (رغم أن هذه السكريات يمكن أيضاً إنتاجها عبر مسار بديل يعرف بمسار الترانسكتولاز-ترانسألدولاز).

يُعد NADPH الناتج عن G6PD — والذي يُعتبر العامل المساعد له — مانحاً للإلكترونات في التفاعلات اللازمة لتصنيع الديوكسيريبونوكليوتيدات والأحماض الشحمية والستيروئيدات. كما أنه العامل المساعد لإنزيم السيتوكروم P450، وهو إنزيم محوري في استقلاب العديد من الأدوية والمواد الغريبة على الجسم.

تُعد القدرة الاختزالية لـ NADPH ضرورية في ما يُعرف عادة بالدفاع ضد الأكسدة.

في كريات الدم الحمراء الناضجة، لا يوجد نواة، وبالتالي لا يوجد تصنيع للحمض النووي أو الحمض النووي الريبي، ولا يوجد تصنيع للأحماض الشحمية، ولا يوجد شبكة إندوبلازمية، وبالتالي لا يوجد سيتوكروم P450؛ لذا فإن كل هذه الوظائف غير ذات صلة فيزيولوجياً في كريات الدم الحمراء، باستثناء وظيفة NADPH في الدفاع ضد الإجهاد التأكسدي، وهي بالغة الأهمية.

في الواقع، تتعرض كريات الدم الحمراء باستمرار لضغط أكسدي داخلي بسبب التركيز العالي للهيموغلوبين (Hb) داخلها، والذي يصل إلى ما لا يقل عن 5 مليمول. إن ارتباط الأوكسجين العكوس مع أربع مجموعات الهيم داخل الهيموغلوبين يُعد مثالاً رائعاً على الكيمياء الفيزيائية، لكن لا توجد آلية فيزيائية مثالية تماماً.

إذ تسمح التقلبات التلقائية في شكل الهيم داخل HbO2 أحياناً بدخول الماء أو أحد الأيونات الصغيرة، مما يؤدي إلى انتقال إلكترون من الحديد إلى الأوكسجين، لينتج ميثيموغلوبين (methemoglobin) وجذور الأوكسيد الفائق (superoxide radicals). تؤثر هذه العملية الذاتية التأكسد على 2% إلى 3% من مجمل الهيموغلوبين يومياً (وفقاً لـ Low وآخرين).

يُختزل الميثيموغلوبين (Fe3+) بسرعة إلى الهيموغلوبين الطبيعي (Fe2+) عبر إنزيم نازعة الهيدروجين NADH cytochrome b5 reductase (ويعرف أيضاً باسم إنزيم اختزال الميثيموغلوبين)، في حين تتحول جذور الأوكسيد الفائق إلى بيروكسيد الهيدروجين (H2O2) عبر إنزيم سوبر أوكسيد ديسموتاز، وهو مركب مؤكسد قوي. وهنا تكمن أهمية NADPH، إذ توجد ثلاث آليات إنزيمية داخل كريات الدم الحمراء لإزالة H2O2، وكلها تعتمد على NADPH (انظر الشكل 2). لذا، يُعد G6PD هو العنصر الرئيسي لمواجهة الإجهاد التأكسدي في كريات الدم الحمراء.

وبما أن كريات الدم الحمراء الناضجة لا تقوم بتصنيع البروتينات، فإن نشاط G6PD ينخفض تدريجياً مع تقدم الكريات في العمر. إذ تحتوي الخلايا الشبكية (reticulocytes) على مستويات عالية من نشاط G6PD، بينما لا يبقى سوى حوالي عُشر هذا النشاط في أقدم الخلايا؛ ومع ذلك، في خلايا الدم الحمراء الطبيعية، تكون هذه الكمية المتبقية كافية لتلبية احتياجاتها.

V. عوز إنزيم G6PD كاضطراب دموي

ينظم إنزيم الغلوكوز–6–فوسفات ديهيدروجيناز تدفق الغلوكوز عبر مسار فوسفات البنتوز (PPP)، ويلعب دوراً محورياً في توازن الأكسدة والاختزال؛ إذ يُنتج فوسفات ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد الأدينين (NADPH)، وهو عامل مساعد أساسي لتجديد الغلوتاثيون (GSH/GSSG). يُعد إنزيم G6PD مصدراً رئيسياً لـ NADPH، ويؤدي فقدان وظيفة G6PD إلى آثار سلبية على كريات الدم الحمراء؛ إذ يُسبب عوز G6PD، وهو اضطراب انحلالي محتمل.

إنّ عوز G6PD هو اضطراب وراثي مرتبط بالصبغي X، ويوجد لدى 300–400 مليون شخص حول العالم. وحتى الآن، تم الإبلاغ عن أكثر من 200 طفرة غير مترادفة في جين G6PD، وفي محاولة لفهم الارتباط بين النمط الجيني والنمط الظاهري، تم تصنيف غالبية الطفرات وفقاً لنشاطها الأنزيمي المتبقي والنتائج السريرية كما هو موضح من قبل منظمة الصحة العالمية: الفئة الأولى Class I، نشاط متبقي أقل من 10٪ مع فقر الدم الانحلالي المزمن (CHA)، والفئة الثانية Class II، نشاط متبقي أقل من 10٪ مع فقر الدم الانحلالي الحاد المتقطع (AHA)، والفئة الثالثة Class III، نشاط متبقي 10–60٪ مع AHA استجابة لمحفز أكسدة. على الرغم من أن متغيرات الفئة الأولى هي الأكثر شدة، إلا أنها نادرة. ومن المرجح أن يكون انخفاض تواتر الأليلات الخاصة بها نتيجة للدور الأساسي لـ G6PD في التطور؛ حيث أن تثبيط G6PD مميت للجنين في الفئران. على النقيض من ذلك، تعد المتغيرات من الفئتين الثانية والثالثة أكثر شيوعاً، إلا أنها لا تظهر عليها أعراض إلى حد كبير طوال الحياة عند اتباع التدابير الوقائية – القيود الغذائية/العلاجية على الرغم من ندرة طفرات الفئة الأولى، وكون طفرات الفئة الثانية/الثالثة غالباً ما تكون بدون أعراض، إلا أن الشفاء الذاتي من فقر الدم الانحلالي الحاد AHA غير مضمون، وعمليات نقل الدم ليست دائماً مجدية. إضافةً إلى ذلك، يُحفز العلاج بـ 8–أمينوكينولينات، وهي الأدوية الوحيدة المضادة للملاريا القادرة على القضاء على الأشكال الكبدية الخاملة من المتصورة النشيطة، نشوء فقر الدم الانحلالي الحاد في عوز G6PD، حيث يوجد عوز G6PD في

المناطق الجغرافية ذات معدل الإصابة المرتفع بالملاريا. يُمثل هذا، إلى جانب نقص الاختبارات الموثوقة لعوز G6PD، تحدياً كبيراً في القضاء على الملاريا. لذا، قد تُمثل العلاجات الوقائية أو المُركبة استراتيجيات فعّالة لعلاج عوز G6PD والقضاء على الملاريا.

على الرغم من أن انحلال الدم هو الإمراضية البشرية الرئيسية المرتبطة بـ عوز G6PD، إلا أن عوز G6PD متورط في أمراض مزمنة أخرى. بالإضافة إلى ذلك، يُعتقد أن عوز G6PD يساهم في مضاعفات مرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد-19). على الرغم من هذه المخاطر الصحية، لا يُستقصى عوز G6PD بشكل روتيني، ولا تُبذل جهود حثيثة لتطوير علاجات لمعالجته. إن الاعتقاد بأن المتغيرات الشائعة لها أعراض مرضية خفيفة يمكن التغلب عليها بتجنب الأطعمة والأدوية المحفزة أو نقل الدم أثناء نوبة انحلال الدم يعيق تطوير علاج.

VI. تأثير عوز G6PD في الاضطرابات غير الانحلالية

A. *العدوى الفيروسية، بما في ذلك عدوى كوفيد-19*

قد يزيد عوز G6PD من قابلية الخلايا للإصابة بالعدوى الفيروسية مثل التهاب الكبد B وحمى الضنك والفيروس المعوي 71 وفيروس كورونا E229. بالإضافة إلى ذلك، قد تؤدي العدوى الفيروسية إلى حدوث مضاعفات انحلالية لدى مرضى عوز G6PD. في الآونة الأخيرة، وجدت حالتان من التقارير أن كوفيد-19 تسبب في انحلال الدم وفرط ميثيموغلوبين الدم لدى مرضى عوز G6PD دون وجود دواء مثير يمكن تحديده. تم الإبلاغ عن فرط ميثيموغلوبين الدم في حالات كوفيد-19 أخرى، وقد تم استخدام الأدوية المضادة للملاريا المعروفة بتسببها في انحلال الدم في عوز G6PD، وهي هيدروكسي كلوروكين Hydroxychloroquine وكلوروكين Chloroquine، لعلاج كوفيد-19. حتى الآن، أفادت سبع دراسات حالة أن هيدروكسي كلوروكين/كلوروكوين تسبب في انحلال الدم لدى مرضى كوفيد-19 المصابين بعوز G6PD.

B. *اليرقان الوليدي، اليرقان النووي، فرط بيليروبين الدم*

يُعدّ عوز G6PD عامل خطر رئيسي ومعروف لليرقان وفرط بيليروبين الدم لدى حديثي الولادة، إذ يزيد انحلال الدم من مستويات البيليروبين في المصل. عند حديثي الولادة، يمكن أن يعبر البيليروبين الحاجز الدموي الدماغي مسبباً مشاكل عصبية مثل اليرقان النووي أو اعتلال الدماغ الحاد بالبيليروبين. ومن المثير للاهتمام أن حديثي الولادة المصابين باليرقان النووي لديهم احتمالية أعلى للإصابة بفقدان السمع الحسي العصبي، مما يشير إلى دور عوز G6PD في الاضطرابات السمعية. حالياً، لا تزال الفيزيولوجيا المرضية لفقدان السمع الحسي العصبي الناجم عن اليرقان النووي/فرط بيليروبين الدم غير معروفة، ولم تستكشف سوى دراسات قليلة دور عوز G6PD في الاضطرابات السمعية. بالإضافة إلى ذلك، لا يزال دور إنزيم G6PD في تلف الدماغ الناجم عن اليرقان النووي غامضاً.

C. *الداء السكري*

تُثبط مستويات سكر الدم المرتفعة نشاط أنزيم G6PD وتزيد من الإجهاد التأكسدي. ويؤدي تثبيط G6PD بوساطة سكر الدم إلى انخفاض إفراز الأنسولين من جزر بيتا، وتحفيز موت الخلايا المبرمج لها، مع مساهمة الإفراط في التعبير عن G6PD في علاج الخلل الوظيفي الناتج عن ارتفاع مستوى سكر الدم. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي تثبيط G6PD بوساطة سكر الدم إلى ارتفاع الجذور الأوكسجينية الارتكاسية (ROS) في الخلايا الكبيبية، مما يؤدي إلى تلفها، وهو أحد مضاعفات داء السكري الذي قد يؤدي إلى اعتلال الكلية السكري. تشير هذه النتائج إلى أن تثبيط G6PD وعوزه بوساطة سكر الدم يُسهم في فقدان وظيفة الخلايا بيتا، وقد يزيد من قابلية الإصابة بمضاعفات داء السكري. وقد وُصف عوز G6PD بأنه عامل خطر للإصابة بداء السكري.

D. *الاضطرابات القلبية الوعائية*

وُجد أن الألدوستيرون يثبط نشاط إنزيم G6PD، حيث يُقلل تثبيطه من أكسيد النيتريك المتوفر حيوياً، وتفاعلية الأوعية الدموية، وانقباض خلايا العضلات الملساء الوعائية، والشرايين التاجية، وخلايا عضلة القلب. إضافةً إلى ذلك، يُنظم نشاط G6PD الجينات المرتبطة بالتخثر، وتصلب الشرايين، وانقباض

الأوعية الدموية، وتكلسها، وتُصاب الفئران التي تعاني من انخفاض نشاط G6PD بارتفاع ضغط الدم الرئوي التلقائي مع إعادة تشكيل الشريان الرئوي والجانب الأيمن من القلب. ومع ذلك، لا يزال من غير الواضح ما إذا كان اختلال التفاعلية والانقباضية الناتج عن عوز G6PD يؤدي إلى نمط ظاهري مُمْرِض لدى البشر، حيث وُجد أن عوز G6PD يحمي القلب ويُلحق الضرر به في آنٍ واحد.

E. الاضطرابات التنكسية العصبية

تعتمد الخلايا العصبية بشكل كبير على G6PD الحاجز الدماغي الشوكي لمكافحة الجذور الأوكسجينية الارتكاسية (ROS). يؤدي تثبيط G6PD في الخلايا العصبية إلى زيادة جذور الأوكسجينية الارتكاسية، ويحفز موت الخلايا المبرمج، ويحفز التنكس العصبي في كل من نماذج الشيخوخة والأمراض العصبية التنكسية. وقد كشف فحص CRISPR حديث على مستوى الجينوم عن فقدان وظيفة G6PD على أنه مميت اصطناعياً عند اقترانه بخلل في المتقدرات، وهو عامل معروف في التسبب في الأمراض العصبية التنكسية وفيزيولوجيا المرض.

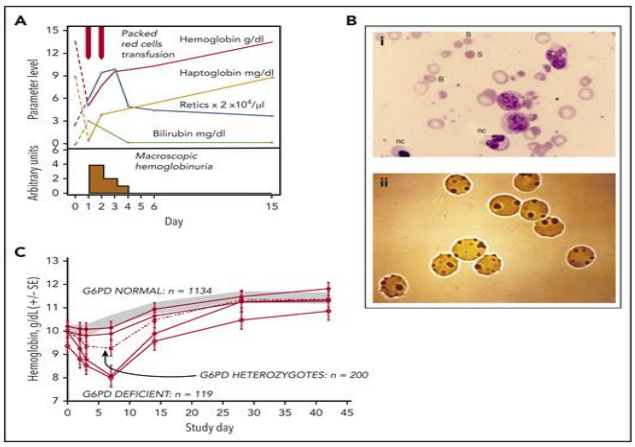
VII. فقر الدم الانحلالي الحاد (AHA)

A. الأعراض السريرية

أكثر العوامل المسببة شيوعاً لانحلال الدم لدى الأشخاص المصابين بنقص G6PD هو تناول وجبة من الفول، ولهذا سنعرض بإيجاز هنا نوبة الفوال (انظر الشكل A3). عادةً ما يكون المريض صبياً يتراوح عمره بين سنتين و10 سنوات (لكن البنات والبالغين غير مستثنين)، ويظهر عليه الشحوب، واليرقان، وتبدو عليه علامات المرض الشديد مع ألم في البطن وأحياناً حمى.

عند الفحص، قد يكون الطحال متضخماً، ويكون البول داكناً ("مثل النبيذ الأحمر" أو "مثل الكولا" حسب الثقافة). وتُظهر فحوصات الدم وجود فقر دم متوسط إلى شديد جداً، وتكون شريحة الدم ملفتة للنظر (الشكل B3). يُظهر التلوين الحيوي الفوقي باستخدام الميثيل بنفسجي أجسام هاينز، وغالبًا ما يكون هناك زيادة في عدد العدلات مع انزياح نحو اليسار، أما الصفيحات الدموية فتكون عادةً طبيعية. يُسجل ارتفاع في البيليروبين غير المقترن وإنزيم نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH)، ويكون مستوى الهبتوغلوبين منخفضاً أو غير قابل للكشف.

عندما يكون الدواء هو المحفّز (انظر الجدول 1)، تكون الصورة السريرية مشابهة. أكبر مجموعة من المرضى التي وُثّقت حالاتها بشكل كامل هي لأطفال عولجوا بمستحضر مضاد للملاريا يحتوي على الدابسون Dapsone(الشكل C3). كما في حالة الفوال، كان الانحلال الدموي سريعاً، وبلغت نسبة انخفاض الهيموغلوبين الحد الأدنى في اليوم الثالث؛ ولكن، وعلى عكس الفوال، كان جميع الأطفال يعانون أصلاً من فقر دم (بسبب الملاريا و/أو أسباب أخرى) عند تعرّضهم للدابسون Dapsone، ما يبرز أهمية الأمراض المرافقة عند تقييم فقر الدم الانحلالي الحاد AHA سريرياً.



الشكل 3: المسار السريري لفقر الدم الانحلالي الحاد AHA لدى الأشخاص الذين يعانون من عوز G6PD.

الجدول 1. الأدوية التي قد تحفز فقر الدم الانحلالي الحاد عند المرضى الذين يعانون من عوز إنزيم G6PD

خطر مؤكد من فقر الدم الانحلالي الحاد AHA	خطر محتمل من فقر الدم الانحلالي الحاد AHA	ارتباط محتمل (أقلّ احتمالاً)
الأدوية المضادة للملاريا		
المشاركات الحاوية على دابسون	Chloroquine	
Pamaquine	Quinidine	
Primaquine	Quinine	
Tafenoquine		
الأدوية الأخرى		
Ciprofloxacin	Aspirin	Chloramphenicol
Glibenclamide	Menadiol sodium phosphate	Dimercaptosuccinic acid
Methylthioninium chloride	Sulfadiazine	Glibenclamide
Moxifloxacin	Sulfasalazine	Mepacrine
Nalidixic acid	Sulfonylureas	نظائر فيتامين K
Niridazole	Tolonium chloride	
Nitrofurantoin		
Norfloxacin		
Ofloxacin		
Phenazopyridine		
Rasburicase and pegloticase		
Sulfamethoxazole/ cotrimoxazole		
الحناء (استخدام تجميلي)		

يُعد AHA الناتج عن الأدوية، بحكم التعريف، حالة طبية ناتجة عن التدخل العلاجي، لذا فإن الوقاية منها مسؤوليتنا المباشرة، وتصبح هذه المسؤولية أكثر إلحاحاً مع إدخال أدوية مثل راسبوريكاز Rasburicase ومشتقها طويل المفعول بيغلوتيكاز Pegloticase. تُستخدم هذه الأدوية بشكل اختياري لدى مرضى معرضين للمتلازمة الانحلالية الورمية أو القصور الكلوي؛ وهي مضاد للاستطباب عند مرضى عوز G6PD، ما يعني أنه لا يجوز استخدامها قبل إجراء اختبار G6PD. غالباً ما يُقتصر الاختبار على المرضى المنحدرين من مجموعات عرقية يكون فيها عوز G6PD شائعاً، ولكن بما أن مفهوم "العرق" غامض، وقد تكون الأنساب مختلطة أو غير معروفة بدقة، نوصي بإجراء اختبار G6PD دائمًا قبل إعطاء راسبوريكاز Rasburicase.

إنّ العدوى كمحفز ثالث محتمل لفقر الدم الانحلالي الحاد AHA يُعد عاملاً أكثر تقلباً. بشكل عام، يجب أن تكون العدوى البكتيرية شديدة حتى تُحدث AHA، وقد تم الإبلاغ عنها مع حالات مثل ذات الرئة، وداء البروسيلات، والحمى التيفية، وخراجات الفك العلوي الناتجة عن المكورات العقدية أو العنقودية، وحتى مع عدوى المطثيات الصعبة Clostridium difficile. كما يحدث AHA خلال الإصابة بالتهاب الكبد، بما في ذلك الأنواع A وB وE. في حالة التهاب الكبد الفيروسي لدى مرضى نقص G6PD، يكون فرط البيليروبين أحياناً مفرطاً، حتى في غياب أدلة واضحة على AHA، وقد تظهر مضاعفات مثل القصور الكلوي الحاد.

كما تم الإبلاغ عن فقر دم انحلالي حاد AHA خلال الإصابة بفيروس CMV وفي حالة واحدة من حمى الضنك. يمكن أن يكون AHA الناتج عن العدوى شديداً؛ فإذا تحسنت الحالة بعد علاج العدوى، يمكن حينها تأكيد أن العدوى كانت السبب. أحياناً يُنسب الخطأ إلى المضاد الحيوي بدلاً من العدوى، والعكس قد يحدث أيضاً.

إنّ الجرعة تحدد شدة الانحلال سواء كانت الفاصوليا أو الأدوية هي السبب، فإن الانحلال الدموي المرتبط بنقص G6PD يعتمد على الجرعة: الحالات التي تصل إلى قسم الطوارئ هي فقط "قمة جبل الجليد". عندما يكون فقر الدم خفيفاً، قد لا يذهب المريض إلى المستشفى ويبقى غير مشخص؛ وفي كثير من الحالات، قد لا يوجد فقر دم على الإطلاق، وإنما فقط انحلال دموي معوّض.

B. التشخيص والعلاج

إذا كان فقر الدم الانحلالي الحاد AHA شديداً، فقد تكون نقل الدم ضرورة عاجلة؛ وإلا، فقد يقتصر العلاج على السوائل والمسكنات. في معظم الحالات، يكون المريض سابقاً بلا أعراض، وتدفعه نوبة AHA لإجراء اختبار نقص G6PD، والذي يجب أن يتم باستخدام اختبار كمي. غالبًا ما يكون الناتج واضحاً، أي أقل من المجال الطبيعي البالغ 7 إلى 11 وحدة دولية/غ Hb. تختلف المراجع المخبرية، وللأسف فإن بعضها يضع مدى واسعاً جداً. تُعتبر النتيجة أقل من 80% من الحد الأدنى الطبيعي دلالة على وجود نقص.

أحياناً، خلال أو مباشرة بعد نوبة انحلال، قد تكون قيمة G6PD ضمن "النطاق الطبيعي" بسبب تحطم الخلايا القديمة وارتفاع الشبكيات الدموية. في هذه الحالات، يجب إعادة الاختبار بعد عدة أسابيع، أو يمكن الكشف عن طفرة معروفة باستخدام اختبار الحمض النووي (DNA).

في المناطق التي تنتشر فيها الحالة، قد يكون دم المتبرع ناقصاً من G6PD: يمكن استخدامه بأمان غالباً، ولا يُعد الفحص الشامل للمتبرعين عملياً. ومع ذلك، من الأفضل استخدام دم طبيعي من ناحية G6PD عندما يُستخدم لعلاج فقر الدم الانحلالي الحاد AHA، أو لتبادل الدم في حالات اليرقان الوليدي، أو لدى المرضى الذين يحتاجون نقل دم متكرر.

C. السير السريري

على عكس فقر الدم الانحلالي الحاد AHA المناعي الذاتي، والذي غالباً ما يكون معقداً علاجياً، فإن AHA المرتبط بنقص G6PD يتسم عادةً بتعافٍ سريع. ومن أبرز ميزاته الاستجابة السريعة للخلايا الشبكية (الشكل A3). من الصعب تصوّر أن استجابة ناتجة عن نقص الأكسجين والإريثروبويتين يمكن أن تحدث خلال 48 ساعة فقط: لابد من وجود "طلب عاجل" لخروج الشبكيات من نقي العظم (الآلية غير معروفة بعد).

D. *الفيزيولوجيا المرضية*

يبدو هذا النوع من فقر الدم الانحلالي الحاد AHA أشبه بتجربة في أمراض الدم (ويشبه تجربة استخدام الفينيلهايدرازين Phenylhydrazine في الأرانب). تبدأ العملية بتعرض المريض للمحفز؛ ومن ثم نلاحظ ما يحدث عندما يتم تدمير ما يصل إلى ثلثي كريات الدم الحمراء لدى شخصٍ كان لديه تعداد دم طبيعي سابقاً، نتيجة لعملية تُعرف باسم "الضرر التأكسدي".

السبب هو مادة كيميائية (مثل البريماكوين Primaquine أو أي من الأدوية المذكورة في الجدول 1، أو مركبات مثل الديفيسين والإيزوأورراميل الموجودة في الفول)، والتي يمكن أن تولّد الجذور الحرة للأوكسجين (ROS) وبيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) (الشكل 2)، وهي أيضاً تنتج أثناء العدوى البكتيرية.

كما ورد سابقًا، تُنتج الجذور الأوكسجينية ROS باستمرار بسبب التأكسد الذاتي للهيموغلوبين، ومع ذلك، فإن المعدل الذي يتم إنتاجها به منخفض، بحيث يمكن حتى لكريات الدم الحمراء التي تعاني من عوز G6PD أن توفر ما يكفي من NADPH للتعامل معها. عند زيادة معدل إنتاج الجذور الأوكسجينية ROS، تقوم الكريات السليمة بإعادة تدوير NADPH بسرعة، مما يمنع الضرر. أما في الكريات التي تعاني عوز G6PD ، فلا يمكنها القيام بذلك، مما يؤدي إلى تكوين هيموغلوبين الفيريل والهيميكرومات (هيموغلوبين متفكك جزئياً)، وفي الوقت نفسه يتم أكسدة الشحوم والمجموعات الثيولية في البروتينات. ترتبط الهيميكرومات بالهيكل الخلوي للغشاء لتكوين أجسام هاينز؛ كما تؤدي تجمعات البروتينات الغشائية إلى تكوين أشكال صلبة شبه فارغة. يلعب الغلوتاثيون (GSH) دوراً خاصاً في الدفاع ضد الضرر التأكسدي، فهو إلى جانب كونه الركيزة لإنزيم GSH بيروكسيداز، يمكنه أيضاً إعادة اختزال المجموعات الثيولية في البروتينات المؤكسدة.

الكريات الحمراء التي تتعرض لضرر شديد تخضع لانحلال دم داخل الأوعية، ما يسبب بيلة دموية. أما الأخرى، التي تحتوي على تجمعات من بروتين band 3 المؤكسد، فترتبط بالأجسام المضادة IgG ومكوّن بروتينات المكملة C3c؛ وهكذا، يتم "تعليمها" لتُبتلع عن طريق الخلايا البلعمية — أي يحدث انحلال دم خارج الأوعية.

إنّ الانحلال داخل الأوعية مسؤول عن البيلة الدموية وألم البطن، نتيجة ارتباط الخضاب بالنيتريك أوكسيد، مما يسبب تشنج العضلات الملساء؛ بينما الانحلال خارج الأوعية مسؤول عن اليرقان وتضخم الطحال. كما هو الحال في الخلايا السليمة، يوجد تدرّج تنازلي لنشاط G6PD حسب عمر الخلية في الكريات التي تعاني من عوز G6PD ؛ لذا تكون الخلايا الأقدم هي أول من يتعرض للتلف، بينما الخلايا الأحدث، مثل الشبكيات، تكون أكثر مقاومة للانحلال.

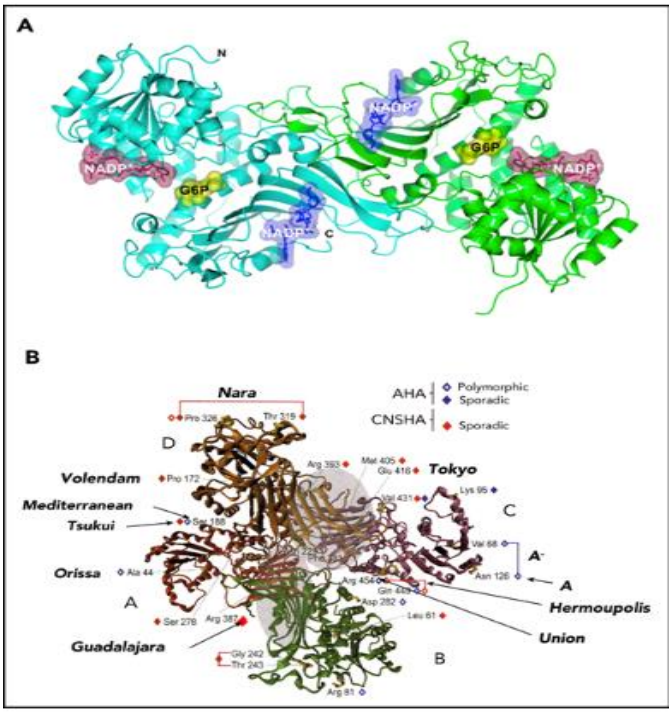
VIII. فقر الدم الانحلالي المزمن غير الكروي

هذا العنوان المعقد نوعاً ما له جذور تاريخية. فقد كان تكوّر الكريات الحمراء الوراثي (Hereditary Spherocytosis – HS) يمثّل لقرن من الزمان النموذج الأولي لفقر الدم الانحلالي الخلقي (عدا اعتلالات الهيموغلوبين). ولكن عند بعض المرضى الذين يعانون من هذه الحالة، قد لا تكون الكريات المكوّرة بارزة في لطاخة الدم؛ وبعد اكتشاف عوز G6PD، تبين أن بعض هؤلاء المرضى يعانون من هذا النقص.

وعلى عكس الانتشار الواسع لنقص G6PD وما يترتب عليه من خطر حدوث فقر دم انحلالي حاد (AHA)، فإن فقر الدم الانحلالي المزمن غير الكروي (CNSHA) يعد مرضاً نادراً (بتواتر يُقدَّر بأقل من 10 حالات لكل مليون شخص). الصورة السريرية عادةً ما تشبه تلك الخاصة بتكوّر الكريات الوراثي HS، بما في ذلك اليرقان وتكوُّن الحصيات الصفراوية، وتتنوع في شدتها (انظر الأمثلة في الجدول 2): من حالات خفيفة (على سبيل المثال، يتم تشخيصها بالصدفة لدى شخص بالغ) إلى حالات شديدة (عند أقلية من المرضى) تتطلب نقل دم متكرر.

وعلى عكس تكوّر الكريات الحمر الوراثي HS، فإن وجود قصة سابقة لليرقان الوليدي (NNJ) – وغالباً ما يكون شديداً – هو القاعدة. ومن البديهي أن جميع العوامل القادرة على إحداث فقر الدم الانحلالي الحاد AHA عند أي شخص يعاني من نقص G6PD ستؤدي إلى انحلال دم حاد فوق الانحلال المزمن عند مرضى فقر الدم الانحلالي المزمن غير الكروي CNSHA. وعند بعض المرضى المعتمدين على نقل الدم، أثبتت إزالة الطحال (استئصال الطحال) فائدتها الكبيرة.

الجدول 2. تنتج طفرات G6PD المختلفة مجموعة واسعة من الأنماط الظاهرية الكيميائية الحيوية								
متغير G6PD	نشاط الإنزيم في كريات الدم الحمراء، % من المعدل الطبيعي	الحركة الكهربية	الاستقرار الحروري في المختبر	K_mG6P، ميكرومول	k_{cat} s^{-1}	تغير الأحماض الأمينية	الصنف	التظاهرات السريرية
B (النمط البري)	100	طبيعي	طبيعي	70-50	275	-	الرابع	لا شيء
A	85	سريع	طبيعي	60	247	N126D	الرابع	لا شيء
A^-	23-10	سريع	بطيء	60-47	137	N126D V68M	الثالث	فقر الدم الانحلالي الحاد
أوريسا Orissa	28-13	طبيعي	متزايد	135		A44G	الثالث	فقر الدم الانحلالي الحاد
سياتل Seattle	17	بطيء	طبيعي	20	207	D282H	الثالث	فقر الدم الانحلالي الحاد
المتوسطي Mediterranean	<5	طبيعي	منخفض	23-12	98	S188F	الثاني	فقر الدم الانحلالي الحاد
الأندلسي Andalus	1		منخفض	14	40	R454H	الثاني	فقر الدم الانحلالي الحاد
كانتون canton	4	سريع	منخفض تماماً	23-28	123	R459L	الثاني	فقر الدم الانحلالي الحاد



الشكل 4: البنية ثلاثية الأبعاد لبروتين G6PD البشري

A. اليرقان الوليدي (NNJ)

عند حديثي الولادة، ينطوي نقص إنزيم G6PD على خطر الإصابة باليرقان الوليدي. لا بد من الإشارة إلى بعض الحقائق:

أولاً، يمكن أن يكون اليرقان الوليدي عند الأطفال المصابين بنقص G6PD شديداً بما يكفي ليسبب اليرقان النووي (kernicterus)، وبالتالي فإن التدخل السريع — والذي قد يتطلب تبديل دم — ضروري لتجنب الضرر العصبي الدائم.

ثانياً، وعلى عكس اليرقان الوليدي الشديد الناجم مثلاً عن عدم توافق عامل الريزيوس (Rh)، فغالباً لا يوجد دليل واضح على وجود انحلال دم في معظم الحالات: في الواقع، علينا أن نعترف بأن الآلية لا تزال غير واضحة.

ثالثاً، على الرغم من أن ليس كل الأطفال المصابين بنقص G6PD يصابون باليرقان الوليدي، إلا أن العديد من الدراسات من أنحاء مختلفة من العالم (مثل إفريقيا) أظهرت أن تكرار حدوث اليرقان الوليدي كان أعلى دائماً عند الأطفال المصابين بنقص G6PD مقارنة بأقرانهم الطبيعيين. وتزيد الطفرة في محفز الجين UGT1A1 من هذا التكرار.

رابعاً، يصل فرط البيليروبين إلى ذروته في اليوم الثاني إلى الثالث بعد الولادة: وهذا أمر مهم عملياً، لأن الأم والطفل قد تم إخراجهما من المستشفى بالفعل، وبالتالي قد يكون هناك تأخير — أو حتى فشل — في تشخيص حالة تتطلب علاجاً عاجلاً باستخدام العلاج الضوئي أو تبديل دم.

IX. الوراثة والوراثة الجزيئية

إنّ جين G6PD (الذي يقع على الذراع الطويلة للصبغي X في الموقع Xq28) يحتوي على 13 إكسوناً (الإكسون 1 غير مشفر)، ويشفر سلسلة ببتيدية تتكون من 514 حمضاً أمينياً، وتشكل هذه السلسلة ثنائيات ورباعيات (الشكل 4) هي الأشكال النشطة إنزيمياً من إنزيم G6PD (أما الشكل الأحادي فلا يمتلك نشاطاً إنزيمياً).

إن نتائج ارتباط الجين بالصبغي X مهمة جداً. أولاً، لأن الذكر يمتلك أليلاً واحداً فقط من جين G6PD، فهو إما أن يكون طبيعياً (G6PD hemizygous normal)، أو مصاباً بنقص (G6PD hemizygous deficient) G6PD. أما الأنثى، التي تمتلك أليلين، فيمكن أن تكون:

متماثلة الألائل طبيعية (G6PD homozygous normal)،

أو متماثلة الألائل مصابة (G6PD homozygous deficient)،

أو متغايرة (G6PD heterozygous).

ثانياً، ووفقاً لقوانين الوراثة السكانية، فإن نسبة الإناث متغايرات الألائل (heterozygotes) أعلى من نسبة الذكور المصابين (hemizygous deficient)، بينما تبقى نسبة الإناث المتماثلات المصابات (homozygous deficient) نادرة جداً.

ثالثاً، لأن جين G6PD، مثل معظم الجينات المرتبطة بالصبغي X، يخضع لظاهرة تعطيل الصبغي X، فإن الإناث المتغايرات الألائل يعتبرن "فسيفساء جينية" على المستوى اللاجيني (epigenetic mosaics): أي أن دمهن يحتوي على مزيج من كريات الدم الحمراء الطبيعية والمصابة بعوز G6PD.

إنّ النسبة بين النوعين عادة ما تكون متساوية (50% من كل نوع)، لكن هذه النسبة تختلف بشدة من شخص لآخر. لذلك، فإن النمط الظاهري للإناث غير المتماثلات يتراوح بين الطبيعي تماماً والمصاب تماماً كما في الذكور المصابين.

بعض هذه الحقائق يساء فهمها أحياناً. على مستوى السكان، تشير العديد من الدراسات إلى تواتر نقص G6PD في عينات مجمعة من الذكور والإناث. وهذا أمر غير دقيق، لأن نسبة من الإناث المتغايرات الألائل المصابات لن تُصنف على أنهن مصابات، وبالتالي لن نعرف التردد الحقيقي للأليل المصاب في تلك المجموعة. في حين يمكن تقدير ذلك بدقة من خلال نسبة الذكور المصابين وجدهم والتي تعادل تردد الأليل نفسه.

الشكل 4: البنية ثلاثية الأبعاد لبروتين G6PD البشري G6P

ويُقال أحياناً إن عوز G6PD "أكثر شيوعاً عند الذكور"، أو "يظهر بشكل أكبر عند يظهر بانتظام عند الذكور المصابين (hemizygous) والإناث المتماثلات المصابات (homozygous)، بينما يكون التعبير عند الإناث المتغايرات (heterozygous) متفاوتاً بشدة، وبالتالي فإن شدة الانحلال الدموي تختلف بينهن.

ومن المدهش أن عوز G6PD يُصنَّف، حتى في بعض الكتب الدراسية، على أنه "اضطراب متنحٍ مرتبط بالصبغي X (X-linked recessive) "، وهذا غير دقيق، لأنه كثيراً ما يظهر سريرياً وكيميائياً حيوياً لدى الإناث المتغايرات.

يوجد الآن 230 متغيرًا معروفًا من G6PD مع طفرات محددة.

جميع هذه الطفرات – باستثناء حالتين فقط – هي إما طفرات مغلوطة (missense mutations) (كل منها يسبب استبدال حمض أميني واحد)، أو خبن صغيرة داخل إطار القراءة (in-frame deletions) تؤدي إلى فقدان حمض أميني واحد أو عدد قليل منها؛ وهذه الطفرات تنتج بروتين G6PD غير طبيعي نوعياً، لكنه يحتفظ ببعض النشاط الإنزيمي المتبقي.

أما طفرات تغيير إطار القراءة (frame-shift mutations)، والتي تؤدي إلى انعدام تام في النشاط الإنزيمي، فإنّ غيابها لافت للانتباه؛ والطفرات الوحيدة من نوع الطفرة التوقفية (nonsense mutation) – مثل G6PD Georgia – والتي تؤدي أيضاً إلى توقف كامل للنشاط، فقد وُجدت لدى شخص متغاير الألائل (heterozygote).

تشير هذه المعطيات إلى أن الفقدان الكامل لنشاط G6PD مميت.

بعض المتغيرات تحتوي على طفرتين في الوضع "cis" (أي على نفس الأليل): وأشهر مثال على ذلك هو G6PD A–، حيث تترافق طفرة في الرامز 126 (N126D، والتي لا تسبب نقصاً في G6PD) مع واحدة من ثلاث طفرات أخرى (M68V أو R227L أو L323P). إن الجمع بين هاتين الطفرتين معًا هو ما يسبب عوز G6PD.

ملحوظة: يُستخدم مصطلح "متغير" (variant) حالياً بشكل شائع للإشارة إلى بروتينات ناتجة عن طفرات قد تكون أو لا تكون ذات دلالة مرضية.

وقد أصبحت الخوارزميات التي تتنبأ بمدى إمراضية المتغيرات شائعة، لكن في حالة G6PD، يبقى الكشف عن نقص النشاط الإنزيمي هو أفضل اختبار، لأن كل متغير ناقص في الإنزيم لديه القدرة على التسبب في أعراض سريرية.

A. الارتباط بين النمط الجيني والنمط الظاهري

نظراً للعدد الكبير من الطفرات النقطية المكتشفة ضمن جين G6PD، من الضروري محاولة فهم لماذا وكيف تؤدي هذه الطفرات إلى نمط ظاهري معين.

أولاً، يجب أن نُحدد ما الذي يؤدي إلى انخفاض نشاط إنزيم G6PD. انخفاض معدل تصنيع بروتين G6PD يُعد غير مرجح، إذ لم تُكتشف طفرات تنظيمية حتى الآن. من حيث المبدأ، قد نكون أمام حالتين: انخفاض في الثبات البنيوي للبروتين، أو انخفاض في النشاط التحفيزي (kcat)، أو كلاهما.

كلا الأمرين موجود في حالات مختلفة (انظر الأمثلة في الجدول 2)،

لكن انخفاض الثبات البنيوي – والذي قد يشير إلى خلل في الطي (folding) أو في استقرار الشكل الثنائي أو الرباعي – هو الأكثر شيوعاً. وهذا أمر غير مفاجئ، نظراً لعمر كريات الدم الحمراء الطويل، حيث إن الانخفاض الفيزيولوجي في نشاط G6PD مع تقدم عمر الكريات يتسارع بشكل كبير عند وجود عدم استقرار في الإنزيم.

إذا كان عدم الاستقرار متوسطاً، فسيبقى هناك قدر كافٍ من G6PD لتلبية الاحتياجات القاعدية لكريات الدم الحمراء، ولا يحدث الانحلال الدموي (hemolysis) إلا عند التعرض لإجهاد مؤكسد خارجي.

أما إذا كان عدم الاستقرار شديداً، فإن نشاط G6PD سيكون غير كافٍ حتى في غياب الإجهاد التأكسدي، مما يؤدي إلى النمط الظاهري لعوز G6PD المزمن الشديد المصحوب بفقر دم انحلالي خلقي (CNSHA أو الصنف الأول – Class I).

من منظور تطوري تُظهر المتغيرات الناقصة لإنزيم G6PD تراكماً في بقايا الأحماض الأمينية ذات درجة حفظ متوسطة. ويُفترض أن:

الطفرات في المواقع المحفوظة بشدة تكون أكثر احتمالاً لأن تكون مميتة. أما الطفرات في مواقع غير محفوظة فهي أقل احتمالاً للتسبب في نقص G6PD.

السؤال التالي هو: لماذا تؤدي بعض الطفرات إلى نمط ظاهري خفيف (Class II أو III)، وأخرى إلى نمط شديد (Class I – CNSHA)؟

العامل الأوضح هنا هو مستوى النشاط الإنزيمي المتبقي.

وفي هذا السياق، هناك تكدّس لافت لطفرات Class I في الإكسون 10 (Exon 10) ، والذي يحتوي على العديد من الأحماض الأمينية المهمة في واجهة الارتباط الثنائي (dimer interface)؛ وفشل التثنّي (dimerization) يؤدي إلى أقصى درجات عدم الاستقرار.

كما أن استبدال الأحماض الأمينية قرب موقع ارتباط NADP البنيوي أو في واجهة ارتباط الرباعيات (dimer–dimer interface) قد يؤثر أيضاً على الثبات البنيوي للإنزيم. عامل آخر مهم هو ألفة الإنزيم للركائز (substrate affinity)، لأن تراكيز G6P وNADP داخل كريات الدم الحمراء أقل بكثير من مستوى التشبع.

لذا: ارتفاع K_m^{G6p} يُعد عاملاً سلبياً (انظر الجدول 2). أما انخفاض K_m^{G6p} فيُعد ميزة في حالة الراحة (steady state)، لكن تأثيره يقل تحت الإجهاد التأكسدي.

قد يكون هذا هو السبب الذي يجعل النمط المتوسطي G6PD Mediterranean يُصنف ضمن Class II بدلاً من Class I. وقد تم مؤخراً دراسة الدور النسبي لكل من k_{cat} وعدم استقرار الإنزيم في طفرات G6PD، باستخدام تحليل المكونات الرئيسية (Principal Component Analysis) بشكل صارم.

تمت دراسة تنظيم نسخ جين G6PD بالتفصيل. تشمل منطقة المحفز الأساسي (core promoter) سبع مناطق غنية بالـ GC، منها منطقتان ضروريتان ترتبطان بعوامل النسخ Sp1 وAP–2. يتطلب التعبير عن G6PD تكويناً خاصاً للكروماتين:

إذ أن مثبطات نازعة الأسيتيل من الهستونات (HDAC inhibitors) تعزز نسخ G6PD من خلال تعزيز ارتباط Sp1 وبوليميراز RNA II (RNA Polymerase II).

B. تصحيح نقص G6PD

من خلال نقل الجين (Transduction) إلى الخلايا الجذعية المكوِّنة للدم باستخدام ناقل فيروسي رجعي (Retroviral vector) يحتوي على DNA متمم (cDNA) للبشر من G6PD، تم تحقيق تعبير مستقر لإنزيم G6PD البشري في الفئران المتلقية الأولية والثانوية المتطابقة جينيًا (Syngeneic mice).

وقد ثبت أن نفس الناقل فعال أيضاً في التعبير عن G6PD البشري في قرود المكاك (Macaque monkeys).

من حيث المبدأ، فإن نقص G6PD الشديد من نمط فقر الدم الانحلالي المزمن غير الكروي CNSHA يمكن علاجه عبر:

زرع نقي عظمي من متبرع (Allogeneic Bone Marrow Transplantation) أو العلاج الجيني (Gene Therapy)، لكن لم يتم تطبيق أيٍّ من الطريقتين سريرياً حتى الآن.

نظراً لأن مثبطات نازعة الأسيتيل من الهستونات (Histone Deacetylase Inhibitors) تُحفز بشكل انتقائي تخليق G6PD (لكنها لا تؤثر على 16 إنزيماً آخر من إنزيمات كريات الدم الحمراء التي تم اختبارها)، فقد يكون البيوتيرات (Butyrate) أو الفالبروات (Valproate) قادرين على تصحيح نقص G6PD. لكن هذا يتطلب إعطاءً مزمناً طويل الأمد. (أو من الناحية النظرية، يمكن التفكير في استخدام أحد هذين الدوائين للوقاية أو الحد من الانحلال الدموي في ظروف معينة).

مؤخراً، تم استخدام تقنية الفحص عالي الإنتاجية (High-throughput screening) لتحديد جزيء صغير يدعى AG1 (واسمه الكيميائي: 2,2′-disulfanedylbis-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)ethan-1-amine)، والذي يملك القدرة على تفعيل إنزيم G6PD. رغم أن التفعيل أقل من الضعف (twofold)، فإن AG1 قد يكون نقطة انطلاق (Lead compound) نحو تطوير مفعّلات أكثر فعالية لإنزيم G6PD.

هناك حالة خاصة في علاج مرضى عوز أنزيم (G6PD) المصابين بفرط ميثيموغلبين الدم. يتكون الميثيموغلوبين (MetHg) في كريات الدم الحمراء عندما يتأكسد الحديد في مجموعة الهيم في جزيئات الهيموغلوبين من الحالة الحديدية الطبيعية (Fe^{+2}) إلى الحالة الحديدية (Fe^{+3}). هذه الحالة الحديدية ضعيفة الارتباط بالأكسجين. تبدأ أعراض نقص الأكسجين بالظهور عندما يصل مستوى الميثيموغلوبين إلى 10%، وقد تحدث الوفاة عندما يتجاوز المستوى 50%.

يجب مراعاة وجود فرط ميثيموغلبين الدم لدى المرضى الذين يعانون من زرقة مركزية ونقص أكسجة، والذين تقاوم أعراضهم الأكسجين الإضافي. يُعدّ أزرق الميثيلين ترياقاً خاصاً لحالة فرط ميثيموغلبين الدم الحادة الشديدة. يُختزل أزرق الميثيلين المحقون وريدياً إلى أزرق الليوكوميلين من خلال آليات تعتمد على NADPH. ثم يُستخدم أزرق الليوكوميلين كركيزة لاختزال الميثيموغلوبين إلى هيموغلوبين مرة أخرى. ومع ذلك، يفتقر المرضى الذين يعانون من عوز G6PD إلى كمية كافية من NADPH لاختزال أزرق الميثيلين بشكل صحيح. يمكن أن يُسبب أزرق الميثيلين غير المُختزل المزيد من الضرر التأكسدي لدى المريض الذي يعاني من عوز G6PD، مما يؤدي إلى انحلال الدم وحتى الوفاة. لذلك، يجب على المرضى المعروفين أو المشتبه بإصابتهم بأي عوز في G6PD عدم تلقي أزرق الميثيلين. تشمل العلاجات البديلة لمرضى عوز G6PD الذين يعانون من فرط ميثيموغلبين الدم نقل كريات الدم الحمراء المكدسة أو توفير العلاج بالأكسجين عالي الضغط.

C. عوز G6PD والملاريا

تمّت ملاحظة ارتباط جغرافي وثيق بين معدل انتشار نقص G6PD ومناطق توطن الملاريا، على نحو يُشبه ما هو معروف جيداً بالنسبة للهيموغلوبين S، وذلك في العديد من الدراسات.

ونتيجة لذلك، فإن التشارك بين الحالتين (عوز G6PD وفقر الدم المنجلي) ليس بالأمر النادر، وكان من الطبيعي التساؤل عمّا إذا كان عوز G6PD يجعل فقر الدم المنجلي أكثر سوءاً. وبوجه عام، فإن التأثير طفيف.

عندما تُصاب كريات الدم الحمراء الناقصة لـ G6PD بطفيلي المُتَصَوِّرة المنجلية (Plasmodium falciparum)، تقوم البلاعم (Macrophages) بالتعرف عليها كمصابة أو شاذة في مراحل مبكرة، فَتقوم بإزالتها، ويبدو أن هذه الآلية توفر حماية منطقية للغاية.

أما الفكرة الأصلية القائلة بأن الحماية هي من نصيب الإناث الحاملات (المغايرات) للطفرات فقط، كما في حالات تعدد الأشكال المتوازن (Balanced polymorphisms) الكلاسيكية، فقد تم تأكيدها من خلال عدة دراسات حديثة.

وربما يكون عوز G6PD عامل حماية من الملاريا الدماغية فقط، وليس من الملاريا المصحوبة بفقر دم شديد، رغم أن هذه النتيجة قد تم الطعن فيها واعتبارها ربما ناتجة عن انحياز الاصطفاء (collider bias).

ومع ذلك، يبقى أمراً مخالفاً للبديهة أن يكون وجود جزء فقط من كريات الدم الحمراء الناقصة لـ G6PD (كما هو الحال لدى الإناث الحاملات للطفرات) أكثر وقاية من أن تكون كل الكريات ناقصة لـ G6PD (كما لدى الذكور ذوي الطفرة الوحيدة). وما زال الأمر بحاجة إلى تفسير ميكانيكي مقنع.

الانتخاب الدارويني ليس الرابط الوحيد بين الملاريا ونقص G6PD، إذ إن نقص G6PD قد تم اكتشافه في الأصل من خلال دراسة فقر الدم الانحلالي الحاد (AHA) الناتج عن التعرض لدواء البريماكين (Primaquine) (انظر الجدول 1)، وهو الدواء الوحيد – حتى وقت قريب – القادر على القضاء الفعّال على الأشكال الكامنة في الكبد (الهيبنومايت – Hypnozoites) لطفيلي Plasmodium vivax.

يتطلب هذا العلاج دورة علاجية لمدة 14 يوماً بجرعة 0.75 ملغ/كغ يومياً، وهذه الجرعة تؤدي بانتظام إلى انحلال الدم لدى الأشخاص المصابين بنقص G6PD، بما في ذلك غالبية الإناث الحاملات للطفرات (Heterozygous females).

في المقابل، يُوصى بجرعة أقل بكثير (0.25 ملغ/كغ لمرة واحدة فقط) لأجل القضاء على الأعراس (Gametocytes) بعد علاج نوبة من ملاريا المتصورة المنجلية (P. falciparum) بواسطة مشاركة علاجية تحتوي على الأرتيميسينين (Artemisinin)؛ وهذه الجرعة تُعد آمنة للأشخاص المصابين بنقص G6PD.

أما التافينوكوين (Tafenoquine)، وهو نظير للبريماكين (انظر الجدول 1)، فإنه يسبب أيضاً فقر الدم الانحلالي الحاد لدى المصابين بنقص G6PD.

ويُحتمل أن الضرر الذي يُصيب الطفيلي وكرية الدم الحمراء الناقصة لـ G6PD يسيران معاً جنباً إلى جنب، حيث إن كلاهما ينتج عن قدرة هذه المركبات من فئة 4–أمينوكينولين على توليد جذور الأوكسجين التفاعلية (ROS).

تُعد ميزة التافينوكوين هي أن عمره النصفي داخل الجسم أطول، مما يتيح إعطاء جرعة واحدة فقط لعلاج الحالة، لكن هذا يصبح خطيراً في حالة وجود عوز G6PD، لأن الدواء لا يمكن سحبه إذا ما ظهرت علامات أو أعراض فقر الدم الانحلالي الحاد.

وبناءً على ذلك، فقد تم ترخيص التافينوكوين مع تحذير صريح يُلزِم بإجراء اختبار للكشف عن نقص G6PD قبل إعطائه؛ وقد شكّل هذا الحافز الأقوى لتطوير اختبارات سريعة وبسيطة وموثوقة في نقاط الرعاية لتحديد نقص G6PD، بما في ذلك في الإناث الحاملات للطفرات.

X. التقييم

عند حديثي الولادة، يُقيّم اليرقان بفحص الجلد بحثاً عن أي مظهر أصفر في غرفة جيدة الإضاءة. تشمل الاستقصاءات الأكثر موضوعية الحصول على مستوى البيليروبين الكلي في المصل (TSB) أو البيليروبين عبر الجلد (TcB) لدى حديثي الولادة. يُمكن لتخطيط البيليروبين الخاص بساعة واحدة تصنيف المرضى حديثي الولادة الذين يعانون من مستويات بيليروبين مرتفعة حسب المخاطر للمساعدة في تحديد العلاج المناسب. على الرغم من توفر اختبارات فحص عوز إنزيم G6PD، إلا أنها لا تُجرى بشكل روتيني في الولايات المتحدة. ومع ذلك، ينبغي النظر في إجراء الفحص لدى حديثي الولادة الذين يعانون من يرقان شديد مقاوم للعلاج بالضوء أو الذين لديهم تاريخ عائلي أو عرق يوحي بنقص G6PD. تتضمن طريقة الفحص الأكثر شيوعًا اختبار البقعة الفلورية السريعة للكشف عن تكوين NADPH من NADP. يمكن أيضاً إجراء الفحص باستخدام التحليل الطيفي الكمي.

يبدأ تقييم المرضى كبار السن الذين يعانون من مضاعفات نقص إنزيم G6PD بمراجعة تاريخهم المرضي الكامل، بما في ذلك الأدوية الجديدة وفحص التاريخ العائلي لأعراض مشابهة. من المهم أيضاً تقييم احتمالية الإصابة بعدوى، لأن إجهاد العدوى قد يُحفز حدوث انحلال دم لدى مرضى نقص G6PD. تشمل الفحوصات المخبرية تعداد الدم الكامل، ومستويات البيليروبين، وتعداد الشبكيات، وإنزيمات ناقلة الأمين في المصل، ونازعة هيدروجين اللاكتات. قد تُظهر لطاخة الدم المحيطي علامات انحلال الدم، مثل الخلايا المجزأة وأجسام هاينز.

XI. التشخيص التفريقي

قد تتشابه العديد من الحالات المرضية مع الفزيولوجيا المرضية لنقص إنزيم G6PD. لذلك، ينبغي أن تشمل التشاخيص التفريقية ما يلي:

- فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي
- اضطرابات اقتران البيليروبين (مثل متلازمة جيلبرت)
- انحلال الدم لدى حديثي الولادة
- كثرة الكريات الحمر الكروية الوراثية
- فقر الدم المنجلي

- الثلاسيميا

XII. التدخلات لمعالجة نقص إنزيم G6PD

A. مضادات الأكسدة

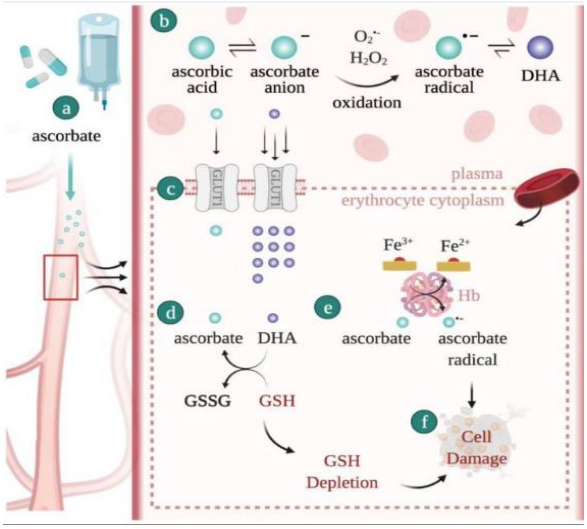
a) الأسكوربات Ascorbate

الأسكوربات، المعروف بشكل أكثر شيوعاً بفيتامين C، هو أحد مضادات الأكسدة القوية؛ ومع ذلك، فإنه يُظهر تأثيرات مؤكسدة (مؤيدة للأكسدة) في كريات الدم الحمراء البشرية داخل الجسم، وقد يؤدي تناول جرعات عالية من الأسكوربات (مثلاً، ≥ 6 ملغ/اليوم) إلى انحلال الدم الحاد (AHA) لدى الأفراد المصابين بعوز G6PD.

ورغم ذلك، فقد استُخدمت جرعات منخفضة من الأسكوربات لعلاج فرط ميثيوغلبين الدم لدى مرضى عوز G6PD؛ حيث أبلغت أربع دراسات حالة عن استخدام الأسكوربات لعلاج فرط ميثيوغلبين الدم الناتج عن دواء rasburicase أو محفزات أخرى لانحلال الدم. وفي جميع الحالات، نجح الأسكوربات في علاج الميتهيموغلوبينية.

ومع ذلك، تم استخدام نقل الدم كعلاج مرافق، مما يجعل من الصعب تقييم ملف الأمان والفعالية لجرعات الأسكوربات المنخفضة بشكل دقيق.

تم وصف آلية مقترحة لانحلال الدم الحاد (AHA) الناتج عن تناول جرعات عالية من فيتامين C (الأسكوربات) لدى المصابين بنقص G6PD (انظر الشكل 5).



الشكل 5: آلية محتملة لفقر الدم الانحلالي الحاد المستحث بواسطة الأسكوربات في عوز G6PD.

فعند التعرّض لمؤكسدات، يتأكسد الأسكوربات في البلازما إلى حمض ديهيدروأسكوربيك (DHA)، والذي يتم امتصاصه بسرعة بواسطة ناقل الغلوكوز 1 (GLUT1) في كريات الدم الحمراء.

وبعد دخوله إلى الخلية، يُعاد اختزال DHA إلى أسكوربات بواسطة الغلوتاثيون المختزل (GSH)، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات GSH داخل الخلية.

بالإضافة إلى ذلك، يشارك الأسكوربات في تفاعلات الأكسدة والاختزال الخاصة بالحديد؛ فعند تأكسد الحديد في الهيموغلوبين (Hb)، يمكن للأسكوربات التفاعل مع الحديد ثلاثي التكافؤ (Fe^{+3}) في الميتهيموغلوبين، مما يؤدي إلى أكسدة الأسكوربات إلى جذره الحر (الراديكالي) واختزال الميتهيموغلوبين ($MetHb\ Fe^{+3}$) إلى أوكسيهيموغلوبين ($OxyHb\ Fe^{+2}$). ونتيجة لذلك، يتم تثبيط فرط ميتهيموغلوبين الدم. ومع ذلك، فإن الجذور الفائقة التأكسج (hyperoxy radicals) الناتجة عن تفاعلات الحديد تبقى دون معادلة.

وبالتالي، فإن كلاً من عملية اختزال DHA وتوليد الجذور الفائقة التأكسج عبر تفاعلات الحديد تسهم في ظهور نمط انحلال دموي لدى المرضى المصابين عوز G6PD.

علاوةً على ذلك، فإن الأسكوربات وDHA وسكر الدم جميعها تدخل الخلية عبر GLUT1؛ ولذلك، قد يؤثر الأسكوربات على امتصاص الغلوكوز وعلى إعادة تدوير GSH التي تعتمد على مسار البنتوز فوسفات (PPP)، مما يزيد من حدة الحالة لدى مرضى نقص G6PD.

أسكوربيل 6–بالميتيت (A6P)، وهو نظير للأسكوربات على شكل إستر ذائب في الشحوم، يعمل كمضاد أكسدة في كريات الدم الحمراء في الدراسات المخبرية *in vitro* ، كما أنه يزيد من تركيز الأسكوربات في الأنسجة العصبية، مما يشير إلى أن A6P قادر على عبور الحاجز الدموي الدماغي.

وقد تمتلك أشكال الأسكوربات المحبّة للشحوم (القابلة للذوبان في الماء والشحوم معاً) الأخرى قيمة دوائية في علاج الاضطرابات العصبية التنكسية واضطرابات السمع المرتبطة بعوز G6PD، نظراً لقدرتها المحتملة على عبور الحواجز الحيوية المحكمة التنظيم.

ومع ذلك، لا يزال من غير الواضح ما إذا كانت هذه المركبات ستوفر فوائد تفوق مضادات الأكسدة الذائبة في الشحوم الأخرى مثل فيتامين E.

b) ألفا توكوفيرول α-Tocopherol

ألفا–توكوفيرول، أو فيتامين E، هو مضاد أكسدة ذوّاب في الشحوم يعمل على حماية غشاء الخلية من الإجهاد التأكسدي.

لدى مرضى عوز G6PD، أظهر ألفا–توكوفيرول تحسناً في المعايير الدموية؛ حيث زاد من عمر خلايا الدم الحمراء (من 23 إلى 25 يوماً)، ورفع مستويات الهيموغلوبين، وقلل من كثرة الخلايا الشبكية (reticulocytosis) لدى المرضى من الفئة الأولى والثانية، وهم أصحاب الحالات الأكثر شدة من النقص.

ومع ذلك، عندما تم تعريض كريات الدم الحمراء لهؤلاء المرضى *in vitro* لبيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2)، لم يُلاحظ أي تغير في درجة الانحلال الدموي، على الرغم من التحسن الظاهري في المعايير الدموية.

بالإضافة إلى ذلك، أبلغت ثلاث دراسات سريرية صغيرة أخرى أن ألفا–توكوفيرول لم يُحدث تحسناً في المؤشرات الدموية أو في نتائج المرضى السريرية. ورغم أن فعالية ألفا–توكوفيرول ما تزال غير محسومة ولم يُعاد تقييمها في دراسات لاحقة، إلا أنه يُعد أول علاج وقائي طويل الأمد جرى اختباره في حالات نقص G6PD. كما أن العلاج بألفا–توكوفيرول بدا آمناً ضمن الجرعات المحددة، مما يشير إلى أن انحلال الدم الحاد (AHA) ليس سمة شائعة لمضادات الأكسدة.

c) أستازانثين وبيتا كاروتينويد Astaxanthin and ß-Carotenoids

الأستازانثين، وهو صباغ كاروتينويدي ذوّاب في الشحوم، زاد من نشاط إنزيم G6PD الطبيعي (G6PD^WT) المنقى بطريقة تعتمد على الجرعة، حيث تم تحقيق أقصى تفعيل بنسبة 30% عند تركيز 0.64 مليمول من الأستازانثين، مما يشير إلى وجود آلية تأثير مباشرة.

وقد أظهرت كاروتينويدات أخرى تأثيرات مضادة للأكسدة في كريات الدم الحمراء عند الأحياء *in vivo*، إلا أنها لم توفر حماية من استنفاد الغلوتاثيون المختزل (GSH).

d) حمض ألفا ليبويك α-Lipoic acid

تشير الدراسات السريرية إلى أن حمض ألفا–ليبويك (ALA) يُحسِّن القدرة الكلية المضادة للأكسدة (TAC) في كريات الدم الحمراء لدى الأفراد ذوي إنزيم G6PD الطبيعي (G6PD^WT) وأولئك الذين يعانون من نقص فيه.

ومع ذلك، فعلى الرغم من أن ALA يُحسِّن القدرة الكلية المضادة للأكسدة TAC في سياق الإجهاد التأكسدي الناتج عن التمارين الرياضية، إلا أنه لا يغيّر من استجابة كريات الدم الحمراء للإجهاد التأكسدي الحاد الناتج عن التمرين.

وبالاستناد إلى هذه النتائج، يمكن القول إن ALA يُحسِّن القدرة المضادة للأكسدة في الحالة القاعدية لدى كل من الأفراد السليمين ومرضى نقص G6PD؛ إلا أنه، مثل ألفا–توكوفيرول، قد لا يُحسِّن الاستجابة في مواجهة العوامل الضاغطة الحادة.

e) الدروس المستفادة من العلاجات بمضادات الأكسدة

حتى الآن، ركزت معظم العلاجات على مضادات الأكسدة؛ ومع ذلك، فإن هذه التدخلات إما تسببت في حدوث انحلال دم (كما في حالة الأسكوربات)، أو لم انحلال تحلل الدم الحاد (AHA) عند التعرّض لعامل ضاغط (كما في حالة ألفا–توكوفيرول وALA)، وذلك بالرغم من التحسّن في المؤشرات الدموية.

لا يزال من غير الواضح ما إذا كانت المؤشرات الدموية القاعدية تُترجم إلى نتائج سريرية ذات معنى فعلي.

وقد يكون من الأنسب استخدام "مؤشر بديل" (surrogate endpoint) لقياس فعالية العلاج؛ كأن يتم تصميم اختبار إجهاد مخبري *in vitro* بدقة باستخدام عينات دم مأخوذة من أشخاص قبل بدء العلاج وبعده.

ومع ذلك، فإن هذه الطريقة قد تواجه تحديات، نظراً لأن الأدوية التي تُسبب انحلال الدم الحاد AHA داخل الجسم الحي (in vivo) قد لا تُظهر التأثير نفسه في المختبر (in vitro).

ومع هذا، فإن استخدام المؤشرات البديلة قد يُساهم في تقليص مدة وتكلفة التجارب السريرية، وقد يكون أكثر دقة في تقييم فعالية الأدوية، بينما تُستخدم المؤشرات الدموية كمؤشرات ثانوية.

بالإضافة إلى ذلك، قد تُستخدم النماذج الحيوانية التي تحاكي نقص G6PD كنماذج ما قبل سريرية مناسبة لاختبار أمان وفعالية العلاجات الجديدة؛ مثل أسماك الزرد (zebrafish)، والفئران، والديدان الخيطية (*C. elegans*).

f) استقلاب الغلوتاثيون GSH ومكملات NAC

في حين أن إعادة تجديد الغلوتاثيون (GSH) المعتمد على NADPH تُعد إحدى الطرق لاستعادة مخزون GSH، إلا أن هناك مسارات استقلابية أخرى قادرة أيضاً على توليد الغلوتاثيون.

تشير الدراسات إلى أن كريات الدم الحمراء لدى مرضى نقص G6PD تختلف استقلابياً عن تلك السليمة. فعند خط الأساس، تُظهر هذه الخلايا مستويات مرتفعة من نواتج تحلل السكر (glycolysis) المرتبطة بإنتاج NADH وATP، مع زيادة صافية في مستويات الـ ATP.

ومع ذلك، عند تعريض كريات الدم الحمراء المصابة بالنقص إلى المؤكسد "دياميد" (diamide)، ينخفض مستوى GSH، ويتحول الاستقلاب في الخلية نحو تصنيع الغلوتاثيون. ونتيجة لذلك، ترتفع مستويات الغلوتامات وتزداد المستقلبات المرتبطة باستهلاك ATP، مما يحفز امتصاص الغلوكوز عبر ناقل GLUT1.

ومع ذلك، فإن هذا التحول الاستقلابي (metabolic reprogramming) في حالة نقص G6PD غير كافٍ لاستعادة مستويات GSH إلى ما يقارب المستويات الموجودة لدى الأفراد الطبيعيين (G6PD^WT).

تشير نمذجة استقلاب الغلوتاثيون (GSH) في كريات الدم الحمراء إلى أن زيادة بنسبة 50% في مستويات L–سيستئين (LC) في البلازما يمكن أن تحسّن مستويات GSH، خاصةً عندما تزداد معدلات أكسدة GSH بنسبة 20%.

ومع ذلك، قد يكون تحقيق هذه الزيادة في LC داخل الجسم (in vivo) أمراً صعباً، نظراً لأن الجرعات العالية من LC ضرورية لتعويض ضعف التوافر الحيوي، إلا أن هذه الجرعات تُقيّد بسبب السمية.

ولهذا الغرض، تم تطوير N–acetyl–cysteine (NAC) ، وهو طليعة دوائية (prodrug) لـ LC، لتحسين توافره الحيوي. ويمكن إعطاؤه عن طريق الفم بجرعات عالية مع آثار جانبية طفيفة نسبياً.

في البلازما، يخضع NAC لتفاعلات تبادل أكسدة–اختزال مع السيستين المؤكسد (L–cystine)، مما يؤدي إلى إنتاج LC بتركيز يسمح بالوصول إلى *أقصى معدل لتخليق GSH في كريات الدم الحمراء.

وقد ثبت أن LC/NAC يزيدان من معدل تصنيع GSH في كريات الدم الحمراء مخبرياً in vitro. ومع ذلك، وعلى الرغم من السمعة الطيبة لـ NAC كمضاد أكسدة علاجي، إلا أن هناك عدداً قليلاً فقط من الحالات المبلغ عنها لاستخدام NAC في علاج نقص G6PD.

مؤخراً، أبلغت دراسة حالة عن مريض مصاب بعوز G6PD أُصيب بعدوى كوفيد–19 وتلقى العلاج بالهيدروكسي كلوروكوين، مما أدى إلى حدوث انحلال دمٍ حاد (AHA). وقد تم علاج هذا المريض باستخدام *N–acetyl–cysteine (NAC)*، حيث ساهم NAC في تحسين المؤشرات الدموية وعلاج الانحلال الدموي في *ثلاث مناسبات مختلفة*.

في المرة الأولى، تلقى المريض 90 غراماً من NAC عن طريق الوريد (IV)، مما أدى إلى تحسن فوري في المؤشرات الدموية. وبعد أسبوع من إيقاف العلاج بـ NAC، بدأت المؤشرات الدموية في التدهور، فتلقى المريض 1.2 غرام من NAC يومياً عن طريق الوريد لمدة أسبوع، مما أدى مجدداً إلى تحسّن سريع في حالته. وعند إيقاف الجولة الثانية من العلاج، تدهورت المؤشرات الدموية مرة أخرى، ليُظهر NAC فعالية للمرة الثالثة في تحسين هذه المؤشرات. تشير هذه الحالة إلى أن NAC قد يكون علاجاً مفيداً لمرضى نقص G6PD في حالات الانحلال الدموي الحاد (AHA)، خاصة عند التعرّض لمحفزات مؤكسدة مثل بعض الأدوية أو العدوى.

B. توليد NADPH عبر المسارات التكميلية

يُعاد توليد NADPH في السيتوسول عبر ثلاثة مسارات استقلابية: يستخدم إنزيم G6PD سكر الدم لإنتاج NADPH عبر مسار البنتوز فوسفات (PPP)، في حين يستخدم كل من إنزيم malic 1 (ME1) وإنزيم إيزوسيترات ديهيدروجيناز 1 (IDH1) مركّبات وسيطة من دورة حمض الستريك (TCA). ويعتمد كل من ME1 و IDH1 على توازن الأكسدة والاختزال في المتقدرات وعلى نقل الركائز لاحقاً إلى السيتوسول.

تختلف مساهمة واستجابة كل من هذه المسارات في إنتاج NADPH باختلاف النسيج ونوع الخلية، بالإضافة إلى العوامل الوراثية والضغوط البيئية. فعلى سبيل المثال، تعتمد كريات الدم الحمراء والخلايا العصبية بشكل كبير على G6PD، في حين تعتمد الخلايا الشحمية وخلايا الكبد بدرجة أكبر على IDH1 و ME1. علاوة على ذلك، تعتمد الخلايا الشحمية بدرجة أكبر على G6PD في ظروف نقص الأوكسجين.

إن غياب المسارات التكميلية لإعادة تدوير NADPH يزيد من قابلية الخلية للتعرض للإجهاد التأكسدي.

في كريات الدم الحمراء، يؤدي غياب الميتوكوندريا إلى الحد من مساهمة إنزيمي IDH1 و ME1.

وعلى الرغم من أن كريات الدم الحمراء تفتقر إلى المتقدرات، إلا أنها لا تزال تُعبّر عن إنزيمات دورة حمض الستريك (TCA) وكذلك IDH1 و ME1، وهي قادرة على استقلاب المركّبات الوسيطة في دورة TCA لإنتاج NADPH.

وقد وُجد أن سوابق هذه المسارات التكميلية تتراكم في كريات الدم الحمراء المصابة بنقص G6PD، مما يشير إلى أن مسارات ME1 و IDH1 يتم تفعيلها بهدف الحفاظ على مستويات NADPH.

ومع ذلك، فإن هذا التفعيل غير كافٍ للتغلب على قابلية كريات الدم الحمراء العالية للتعرض للإجهاد التأكسدي في حالات نقص G6PD.

XIII. منشّطات جزيئية صغيرة لإنزيم نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فوسفات (G6PD)

تم مؤخراً تحديد المركب AG1، وهو منشّط جزيئي صغير يعمل عبر تعزيز تكتل (تجمّع) إنزيم نازعة هيدروجين الغلوكوز–6–فوسفات (G6PD) وتحويله إلى شكله الفعال. تشير التجارب الكيميائية الحيوية إلى أن تنشيط G6PD بواسطة المركب الأصلي (AG1) يتم بطريقة غير تساهمية، وأن هناك منطقة متماثلة تناظريًا من النمط C2 في وحدات G6PD الثنائية تُعد مهمة لفعالية ارتباط المركب. وبناءً على ذلك، فإن رابطة ثنائي الكبريتيد (disulfide) الموجودة في AG1 ليست ضرورية لتنشيط G6PD، وقد تم تحضير عدد من النظائر (analogs) من دون هذه المجموعة التفاعلية. تدعم دراستنا آلية عمل يُحتمل أن يعمل فيها AG1 كجسر لربط الثنائيات عند مواقع ارتباط إنزيم G6PD بجزيء نيكوتيناميد أدينين دينوكليوتيد فوسفات ($NADP^+$) البنيوية. إن الجزيئات الصغيرة التي تعزز تكتل G6PD تملك إمكانية أن تُشكّل علاجاً رائداً من نوعه لنقص G6PD. ويمكن تطبيق هذه الاستراتيجية العامة على أعواز إنزيمية أخرى، حيث يمكن للتحكم بعملية التكتل أن يعزز من النشاط أو الاستقرار الإنزيمي.

<u>الاقتران</u>: وُصِفَ صنفٌ جديد من المنشّطات الجزيئية الصغيرة لإنزيم نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فوسفات (G6PD). وتدعم الدراسات البنيوية آلية عمل ترتبط فيها هذه الجزيئات الصغيرة عبر الرابطات الثنائية لـ G6PD، مما يعزز التكتل نحو الشكل الإنزيمي الأكثر كفاءة تحفيزية.

تشكل التفاعلات بين البروتينات (PPIs) الأساس للشبكات الإشارية الواسعة الضرورية للوظائف الخلوية. ويُقدّر عدد التفاعلات في "التفاعُلات البروتينية" (interactome) بحوالي 650,000، وهي مجال واعد لتعديل مَسارَات نشوء الأمراض.

وبعيداً عن أحداث نقل الإشارة، تشمل "التفاعلات البروتينية" أيضاً التفاعلات البنيوية الرباعية بين البروتينات، والتي تنظّم استقرار الإنزيم ونشاطه ووظيفته. ومع ذلك، فإن استهداف هذه التفاعلات بين البروتينات بجزيئات صغيرة كان يُعدّ منذ زمن طويل مجالاً صعباً في اكتشاف الأدوية، ويقع إلى حدٍّ كبير خارج نطاق "الجينوم القابل للاستهداف دوائياً".

ومع ذلك، فقد أسفرت عدة طرق – مثل اكتشاف الأدوية القائم على شدف (fragment–based drug discovery – FBDD) والتصميم المنطقي للببتيدات – عن مركّبات واعدة قابلة للتطبيق السريري.

وقد ركزت معظم الجهود المبذولة في تعديل التفاعلات البروتينية على تثبيط هذه التفاعلات. ومع ذلك، فإن عدداً من المنتجات الطبيعية والروابط المصمّمة تستمد فائدتها العلاجية من تعزيز التفاعل بين بروتينين أو أكثر.

يُعد G6PD (إنزيم نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فوسفات) من الإنزيمات الاستقلابية القديمة ويوجد في حقيقيات النوى وبدائيات النوى، ويحفّز الخطوة الأولى من مسار فوسفات البنتوز (PPP).

تُعد نواتج هذا المسار ضرورية لتصنيع النيوكليوتيدات والأحماض الشحمية. كما أن الـ NADPH الناتج عن هذا المسار ضروري لإنتاج الغلوتاثيون المختزَل، وهو خط الدفاع الأساسي للخلية ضد الكواشف الكهربية (electrophiles) والعوامل المؤكسدة.

ورغم الدور الحيوي الذي يلعبه G6PD في الخلية، إلا أن نقص G6PD هو ثاني أكثر اعتلالات الإنزيمات البشرية شيوعاً؛ حيث تم تحديد أكثر من 160 طفرة استبدال نوكليوتيدية مفردة (SNP) تؤثر في النشاط الإنزيمي و/أو الاستقرار البنيوي للإنزيم لدى البشر.

تؤدي الطفرات من نوع "تبديل حمض أميني" (missense mutations) إلى أنماط ظاهرية سريرية متنوعة، وذلك بحسب طبيعة وموقع الطفرة. فعلى سبيل المثال، تُعد الطفرات التي تصيب الربط ثنائي الوحدات (homodimer interface) في G6PD شديدة الإمراضية، نظرا لأن الأشكال الوحيدة المستقرة والنشطة للإنزيم داخل الجسم الحي هي الأوليغومرات من النوع الثنائي أو الرباعي (homodimeric أو homotetrameric).

يُعد G6PD الإنزيم الوحيد المعروف الذي تطوّر ليحتوي على موقع ثانٍ لارتباط $NADP^+$ بالقرب من واجهة ربط الثنائيات؛ ويُعرف هذا الموقع الثاني باسم "الموقع البنيوي"، وهو ضروري للحفاظ على النشاط والاستقرار والحالة التكتلية للإنزيم.

كما أن الطفرات التي تُضعف ارتباط $NADP^+$ بهذا الموقع البنيوي تُفضي أيضا إلى أمراض مرتبطة بنقص هذا الإنزيم.

رغم شيوع نقص G6PD، والذي غالباً ما يؤدي إلى فقر دم انحلالي مزمن تتراوح شدّته بين الخفيف والحاد، إلا أنه لا توجد علاجات معتمدة لهذا الاضطراب حتى الآن.

في دراسات سابقة، وصفنا منشّطاً جزيئياً صغيراً (Alda-1) لإنزيم نازعة هيدروجين الألدهيد 2 (ALDH2)، والذي يُنشّط الطفرة النقطية الأكثر شيوعاً لدى البشر (ALDH2*2) من خلال تصحيح الخلل البنيوي في الإنزيم بشكل فعّال.

في دراسات سابقة، وصفنا منشّطاً جزيئياً صغيراً (Alda-1) لإنزيم نازعة هيدروجين الألدهيد 2 (ALDH2)، والذي يُنشّط الطفرة النقطية الأكثر شيوعاً لدى البشر (ALDH2*2) من خلال تصحيح الخلل البنيوي في الإنزيم بشكل فعّال.

يُعد تنشيط الإنزيمات، كما هو الحال في تثبيت التفاعلات بين البروتينات، توجّهاً دوائياً ناشئاً في مجال اكتشاف الأدوية، ويُعد اكتشاف آليات جديدة لتعزيز وظيفة الإنزيمات ذا أهمية سريرية كبيرة.

واستناداً إلى النجاح المحقق مع Alda-1، شرعنا في البحث عن جزيئات صغيرة تُعزّز نشاط الطفرات الممرِضة في إنزيم G6PD. وقد أُجري اختبار كيميائي حيوي باستخدام طفرة شائعة وممرضة تُعرف باسم G6PD Canton (R459L)، وهي متوطنة في جنوب شرق آسيا.

ومن خلال هذا الفحص، تم التعرّف على منشّط جزيئي صغير لعدة طفرات ممرضة من G6PD (AG1)، وكان من الضروري التوصل إلى فهم آلي مفصّل لكيفية عمل AG1 من أجل المضي قدما في تطبيقاته العلاجية المُحتملة.

أولاً، وجدنا أن النظائر المحضرة باستخدام الفارماكوفور (pharmacophore) للبنية التي وفّرها المورد (المركب 1) كانت غير نشطة. استنتجنا أن المركب الأصلي 1 يمكن أن يتأكسد إلى ثنائي الكبريتيد (disulfide) تحت الظروف المحيطة.

عند تصنيع وتنقية المركب الثنائي AG1 بشكل مستقل، أعاد تنشيط G6PD الذي لوحظ أصلاً في فحص الأداء العالي: حيث زادت نشاط الإنزيم بنسبة 20% في النوع البري و60% في طفرة كانتون. أشارت التجارب الكيميائية الحيوية إلى أن AG1 ينشط G6PD بطريقة غير تساهمية.

يكون G6PD نشطاً في الحالة الثنائية أو الرباعية وليس في الحالة الأحادية.

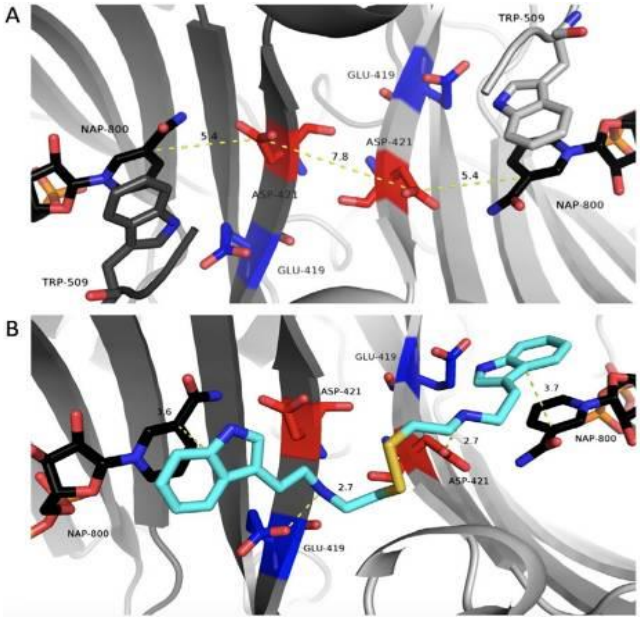
ونظراً لأن الرابط النشط هو مركب ثنائي (dimer) ويعزز التكتل بطريقة تعتمد على الجرعة، بدا من الممكن أن AG1 يعبر جزءاً من واجهة ربط الثنائي المتماثل تناظرياً من النوع C2، مثبتاً بشكل مباشر ثنائي وحدات G6PD.

أدى فحص المنطقتين المتماثلتين تماثل C2 على واجهة الثنائي إلى تحديد منطقة واحدة يمكنها استيعاب الفارماكوفور الخاص بـ AG1 (الشكل 6 A).

في بنية G6PD، يشكل حلقة البيريدينيوم (pyridinium) لجزيء NADP+ البنيوي تراكباً (π–stack) π مع التريبتوفان عند الموقع 509 (Trp509 أو W509)، ويقع هذا على بعد حوالي 5 أنغستروم من حمض الأسبارتيك عند الموقع 421 (Asp421 أو D421). يتكرر هذا الترتيب في الوحدة المونومرية الأخرى، حيث يفصل بين حمضي الأسبارتيك D421 مسافة 7 أنغستروم.

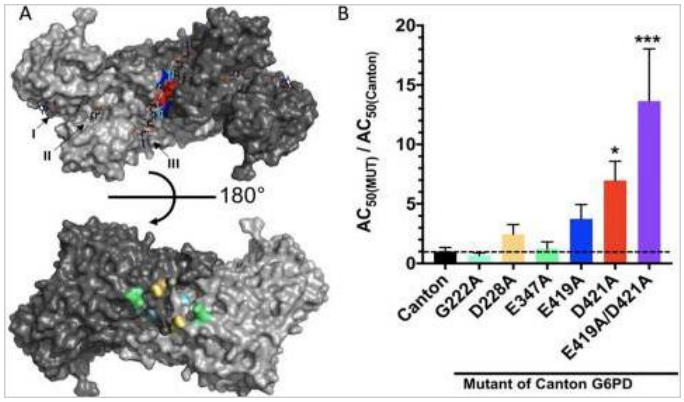
تم وضع مركب AG1 في هذا الموقع بعد إزالة بقايا الطرف C غير المنظمة في الإنزيم حتى موقع Trp509 (الشكل 1 B).

يكشف ربط المركب بين مواقع NADP+ البنيوية عن وضع غير متماثل (الشكل B 1)، حيث يضع الأمينين في AG1 بالقرب من حمضي الأسبارتيك Glu419 (E419) و Asp421 (D421). كما يتكوّن تراكب π جديد لحلقة الإندول في AG1 مع حلقة البيريدينيوم في NADP+ البنيوي.



الشكل 6: من المتوقع أن تتفاعل البقايا بشكل إيجابي مع الدواء الخاص بـ AGI

لتحديد ما إذا كان حمضا الأسبارتيك 421 (Asp421) والغلوتاميك 419 (Glu419) يشاركان في ارتباط AG1، بدأنا بتحليل الطفرات حول نقطتي التناظر C2 في إنزيم G6PD طفرة كانتون (الشكل 7).



الشكل 7: تشير طفرة البقايا التي من المتوقع أن تتفاعل بشكل إيجابي مع الفارماكوفور الخاص بـ AG1 حول كل من واجهتي ثنائيات C2 المتماثلة إلى أن المنطقة بين NADP+ البنيوي مهمة لربط الربيطة

أولاً، تم طفر بقايا يمكنها أن تكمل الرابط في الموقع التناظري C2 البعيد عن NADP+ البنيوي، وذلك لاستخدامها كعينة ضابطة (الشكل 7 A، الأسفل). حيث تم استبدال حمضين أنيونيين، هما Asp228 و Glu347، بالألانين (Ala، A). بالإضافة إلى ذلك، تم طفر جيب هيدروفوبي بالقرب من Gly222 (G222) إلى ألانين لسد هذه المساحة، إذ قد تستوعب حلقة إندول. وعندما تم إرساء AG1 في هذه المنطقة من الإنزيم، لم تكن أي من الوضعيات الناتجة ملائمة مقارنةً بالوضعية التي تم إرساؤها بالقرب من مواقع NADP+ البنيوية.

في الموقع المتوقع بين NADP+ البنيوي (الشكل 7 A، الأعلى)، تم طفر الأحماض الأنيونية Asp421 (بالأحمر)، وGlu419 (بالأزرق)، وكذلك الطفرة المزدوجة (باللون البنفسجي) إلى ألانين.

لتقييم تأثير الطفرات، تم تعيير تركيز AC50 (التركيز عند نصف التنشيط الأقصى) لـ AG1 في الإنزيم المطفر إلى AC50 في إنزيم كانتون غير المطفر (الشكل 7 B)؛ وتشير القيم الأكبر من 1 إلى أن الطفرة المعنية قلّلت من تنشيط AG1.

أظهرت تحليلات هذه الطفرات أن أياً من التغيرات البنيوية لم تؤثر ضمن الخطأ التجريبي على فعالية الرابط في الموقع البعيد عن NADP+ البنيوي. على العكس، تسببت الطفرات في واجهة الثنائي بين NADP+ البنيوي، حيث يُتوقع ارتباط AG1، في اضطراب ملحوظ في AC50 (D421A وE419A/D421A). بالإضافة إلى إنتاج الطفرات التي توقّعنا أن تؤثر سلباً على وظيفة AG1، توقّعنا أن إحدى الطفرات قد تعزز تنشيط وربما ارتباط AG1.

في البنية البلورية لـ G6PD كانتون، يشكل Trp509 تراكب π مع NADP+ البنيوي (الشكل 6 A). أظهرت دراسات سابقة أن وجود NADP+ البنيوي ضروري للحفاظ على نشاط واستقرار الإنزيم. لذا، افترضنا أن إزالة Trp509 واستبداله بالألانين قد يضعف وظيفة G6PD، لكن من المتوقع أن يكون لـ AG1 تأثير تعويضي أكبر في هذه الطفرة.

أيضاً، لأن هذا التريبتوفان يبدو أنه ينافس AG1 على الارتباط بموقع NADP+ البنيوي، توقعنا أن طفرة Trp509 لن تؤثر سلباً على AC50، وربما تخفضه. الفعل التنشيطي للرابط، الذي بلغ الحد الأقصى للنشاط (Amax) فيه 1.2 ضعف في G6PD النوع البري وكان AC50 = 4.2 ميكرومول، أدى إلى تنشيط إنزيم الطفرة Trp509Ala بمقدار 1.7 ضعف مع AC50 = 0.8 ميكرومول (انظر الشكل S2 في المعلومات الداعمة).

بالنظر إلى هذه النتائج، استنتجنا أن ثنائي الكبريتيد غير مطلوب للتنشيط ويمكن استبداله بروابط غير تفاعلية.

كانت الطريقة المفضلة لتصنيع هذه النظائر هي عبر تصنيع الأمين وفقا لطريقة فوكوياما (Fukuyama amine synthesis)، والتي كانت متفوقة في جميع الحالات المدروسة مقارنة بالطريقة الأولية لتكوين الأميد والاختزال.

وكما كان متوقعاً من تحليل واجهة الثنائي والفارماكوفور، فإن الروابط الأقصر — نظائر 6 (رابطة بأربعة كربونات) و7 (رابطة بخمسة كربونات) — لم تكن فعالة كمنشطات، بل على العكس، مثّلت مثبطات لوظيفة الإنزيم.

يبقى تعديل التفاعلات بين البروتينات (PPIs) مجالاً واعداً في اكتشاف الأدوية، لكنه ما يزال تحدياً صعباً. وعلاوةً على ذلك، فإن الرابطات القادرة على تثبيت هذه التفاعلات أقل شيوعاً.

كما ذُكر، تم تحديد العديد من طفرات G6PD المرضية لدى البشر، ويعزز AG1 تنشيط عدة طفرات ممرضة. تسلط دراستنا الحالية الضوء على آلية عمل هذا المنشط المتعدد الأنماط الجينية لـ G6PD.

تم اكتشاف هذه الفئة الجديدة من الجزيئات في الأصل بسبب التعرّف الصحيح على النوع الفعّال (AG1، 2) في عينات المركب الثيولي الأولي 1. تدعم التحليلات الطفرية والتجارب الكيميائية الحيوية آلية عمل مفادها أن AG1 يعزز تكتل G6PD من خلال ربط جزيئي NADP+ البنيويين اثنين. إنّ الجهود جارية لتحسين هذه المنشطات وتقييم إمكاناتها العلاجية كعلاج فريد من نوعه لنقص G6PD.

وبالنظر إلى الوجود الواسع لتنظيم التفاعلات البروتينية في الإشارات الخلوية وكذلك نشاط واستقرار الإنزيمات، نتوقع أن يصبح تثبيت هذه التفاعلات بواسطة جزيئات صغيرة ذا قيمة متزايدة في اكتشاف الأدوية.

XIV. الأسبرين لدى المرضى الذين يعانون من نقص إنزيم G6PD

تُعرف عدة أدوية بأنها تسبب انحلال دم خطير إلى شديد لدى الأفراد المصابين بنقص G6PD. بينما تُصنّف أدوية أخرى، مثل الأسبرين، على أنها عوامل مؤكسدة محتملة.

لدى المرضى المصابين بالأمراض القلبية الوعائية (CVD)، يُعتبر الأسبرين بجرعة منخفضة حجر الأساس في العلاج نظراً لتأثيره المضاد لتكدس الصفيحات الدموية. إنّ إعطاء الأسبرين بجرعة منخفضة للأفراد الذين يعانون من الأمراض القلبية الوعائية CVD بالتزامن مع نقص G6PD يُشكل تحدياً سريرياً كبيراً. ولا تُقدّم الإرشادات الحالية توصيات محددة بهذا الشأن، كما أن الأدلة المتوفرة في الأدبيات العلمية لا تزال محدودة.

نُشرت أول دراسة بحثت في استخدام الأسبرين لدى مرضى الأمراض القلبية الوعائية ونقص إنزيم G6PD قبل أكثر من 30 عاماً. في هذه الدراسة، شملت 44 مريضاً مصاباً باعتلال عضلة القلب الإقفاري، وعولجوا بالأسبرين بجرعة 250 ملغ يومياً، ولم تظهر على أيٍّ منهم علامات انحلال الدم، مع بقاء مستويات الهيموغلوبين، وعدد الشبكيات، والبيليروبين ضمن المعدلات الطبيعية بعد 3 أشهر من العلاج. اقتصرت الأبحاث اللاحقة بشكل كبير على تقارير الحالات وسلاسلها حتى عام 2020، عندما أجريت دراسة بارزة في شمال سردينيا – وهي منطقة ذات أعلى معدل انتشار لنقص إنزيم G6PD في البحر الأبيض المتوسط – شملت 625 مريضاً متتالياً مصاباً بالمتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) يخضعون لتدخل تاجي عن طريق الجلد (PCI). تم علاج جميع المرضى بجرعة منخفضة من الأسبرين (100 ملغ / يوم) وفقاً لتوصيات الإرشادات وتم قياس نشاط G6PD.

كان معدل انتشار نقص G6PD 9٪ (56 مريضاً)، مع اكتشاف نقص G6PD الشديد في 7٪ (العدد = 32) من الذكور و 0.6٪ (العدد = 1) من الإناث على مدار فترة متابعة استمرت 18 ± 9 أشهر، كانت نسبة الالتزام بالأسبرين 100٪ ولم تكن مرتبطة بانحلال الدم السريري ذي الصلة الناجم عن الأسبرين. توفي مريض واحد بسبب الإنتان وفشل الأعضاء المتعددة مع احتمال حدوث انحلال الدم المرتبط بالدواء غير المرتبط بالأسبرين.

على الرغم من أن الأدلة المتاحة لا تزال محدودة، فإن الدراسات التي أجريت على المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلة القلب الإقفاري تشير مجتمعة إلى أن الأسبرين بجرعات منخفضة يتم تحمله بشكل جيد وآمن بشكل عام.

ومع ذلك، أثارت مجموعة من الباحثين من الصين مخاوف مؤخراً بشأن استخدام الأسبرين بجرعات منخفضة عند المرضى الذين يعانون من عوز G6PD والذين يعانون من الأمراض القلبية الوعائية، وخاصة في سياق المرضى الذين لديهم تاريخ من السكتة الدماغية الإقفارية. وعلى وجه الخصوص، تم الإبلاغ عن حالة انحلال دم حاد عند أحد المرضى البالغ عددهم 81 مريضاً يعانون من عوز G6PD (1.2٪) والذين أصيبوا مؤخراً بسكتة دماغية إقفارية وعولجوا بجرعة منخفضة من الأسبرين (100 مغ/ يوم) لمدة 3 أشهر. وبالمثل، أبلغ المؤلفون عن حالة انحلال دم متأخر ونزيف تحت الجافية قاتل لاحق عند فردٍ يعاني من عوز G6PD ويتلقى جرعة منخفضة من الأسبرين. وأفادت نفس المجموعة من الباحثين أنه من بين 279 مريضاً يعانون من السكتة الدماغية الإقفارية الحادة (40 يعانون من نقص G6PD و239 من G6PD طبيعي) عولجوا بالأسبرين بجرعة 100 مغ/ يوم، أظهرت المجموعة التي تعاني من عوز G6PD معدلات أعلى بكثير من انخفاض الهيموغلوبين ≤ 25 غ/ لتر أو 25٪ من خط الأساس وفقر الدم، إلى جانب زيادة أكثر وضوحاً في مستويات البيليروبين، مما يدل على انحلال الدم.

على الرغم من أن هذه الدراسات صادرة عن مجموعة بحثية واحدة وتركز حصرياً على المرضى الصينيين، إلا أنها تُؤكد على أهمية توخي الحذر عند وصف جرعات منخفضة من الأسبرين للمرضى الذين أصيبوا بسكتة دماغية مؤخراً. إن الأدلة المحدودة وغير القاطعة على سلامة وفعالية الأسبرين بجرعات منخفضة لدى الأفراد المصابين بنقص إنزيم غلوكوز–6–فوسفات وأمراض القلب والأوعية الدموية تُؤكد الحاجة إلى تجارب عشوائية مُحكمة مُخصصة.

في غضون ذلك، تشمل استراتيجيات تجنب استخدام الأسبرين لدى مرضى الأمراض القلبية الوعائية استخدام مضادات صفيحات بديلة، مثل الكلوبيدوغريل clopidogrel ، وخاصةً للمرضى الذين يحتاجون إلى علاج مضاد صفيحات واحد. أما بالنسبة للمرضى الذين يحتاجون إلى علاج مزدوج مضاد للصفيحات، مثل المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) أو الخاضعين لتدخل قسطرة عن طريق الجلد (PCI)، فإن استراتيجيات مضادات الصفيحات الخالية من الأسبرين، بما في ذلك استخدام مثبطات P2Y12 كعلاج وحيد بعد دورة قصيرة (أي من شهر إلى ثلاثة أشهر) من العلاج الدوائي الموضعي (DAPT)، تحظى بدعم متزايد من الأدلة، وقد تكون مفيدة بشكل خاص في هذه الحالة، مع قصر استخدام الأسبرين على المرحلة المحيطة بالإجراء. في هذا السياق، أظهر البراسوغريل prasugrel والتيكاغريلور ticagrelor نتائج أفضل مقارنةً بـ clopidogrel لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة. يجب إجراء مراقبة سريرية ومخبرية دقيقة للمرضى المصابين بنقص إنزيم G6PD الذين يتلقون جرعات منخفضة من الأسبرين.

المراجع:

[1] Luzzatto L et al. (2020) Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Blood 136, 1225–1240 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[2] Jamerson BD et al. (2020) Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: An Actionable Risk Factor for Patients with COVID-19? Arch. Med. Res 51, 743–744 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[3] .Gómez-Manzo S et al. (2016) Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Update and Analysis of New Mutations around the World. Int. J. Mol. Sci 17, 2069. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[4] Bancone G and Chu CS (2021) G6PD Variants and Haemolytic Sensitivity to Primaquine and Other Drugs. Front. Pharmacol 12, 638885. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[5] .Yang H-C et al. (2019) The Redox Role of G6PD in Cell Growth, Cell Death, and Cancer. Cells 8, 1055. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[6] .Mbanefo EC et al. (2017) Association of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria: a systematic review and meta-analysis. Sci. Rep 7, 45963. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[7] Baird JK (2019) 8-Aminoquinoline Therapy for Latent Malaria. Clin. Microbiol. Rev 32, e00011–19 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[8] .Baird JK (2015) Point-of-care G6PD diagnostics for Plasmodium vivax malaria is a clinical and public health urgency. BMC Med. 13, 296. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[9] .Avalos S et al. (2018) G6PD deficiency, primaquine treatment, and risk of haemolysis in malaria-infected patients. Malar. J 17, 415. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[10] .Ryan K and Tekwani BL (2021) Current investigations on clinical pharmacology and therapeutics of Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Pharmacol. Ther 222, 107788. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[11] .Yang H-C et al. (2021) G6PD deficiency, redox homeostasis, and viral infections: implications for SARS-CoV-2 (COVID-19). Free Radic. Res DOI: 10.1080/10715762.2020.1866757 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[12] Cunningham AD et al. (2016) Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and the Need for a Novel Treatment to Prevent Kernicterus. Clin. Perinatol 43, 341–354 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[13] .Ge T et al. (2020) The Role of the Pentose Phosphate Pathway in Diabetes and Cancer. Front. Endocrinol 11, 365. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[14] .Dore MP et al. (2021) The Controversial Role of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency on Cardiovascular Disease: A Narrative Review. Oxid. Med. Cell. Longev 2021, 5529256. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[15] .Tang BL (2019) Neuroprotection by glucose-6-phosphate dehydrogenase and the pentose phosphate pathway. J. Cell. Biochem 120, 14285–14295 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[16] .Zhao J et al. (2019) The association between low glucose-6-phosphate dehydrogenase activity level and hepatitis B virus infection among pre-pregnant reproductive-age Chinese females. Sci. Rep 9, 3865. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[17] .Sharma D et al. (2018) Hepatitis A Virus-induced Severe Hemolysis Complicated by Severe Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Indian J. Crit. Care Med. Peer-Rev. Off. Publ. Indian Soc. Crit. Care Med 22, 670–673 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[18] .Ahmad BS et al. (2018) Severe haemolysis and renal failure precipitated by hepatitis E virus in G6PD Deficient patient: A case report. J Pak Med Assoc 68, 1397–1399 [PubMed] [Google Scholar]

[19] .Araujo T et al. (2018) Acute Retroviral Syndrome Presenting with Hemolytic Anemia Induced by G6PD Deficiency. Trop. Med. Infect. Dis 4, 6. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[20] .Palmer K et al. (2020) Methemoglobinemia in Patient with G6PD Deficiency and SARS-CoV-2 Infection. Emerg. Infect. Dis 26, 2279–2281 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[21] .Lopes DV et al. (2020) Methemoglobinemia and hemolytic anemia after COVID-19 infection without identifiable eliciting drug: A case-report. IDCases 23, e01013. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[22] .Naymagon L et al. (2020) The emergence of methemoglobinemia amidst the COVID- 19 pandemic. Am. J. Hematol 95, E196–E197 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[23] .Kuipers MT et al. (2020) G6PD deficiency-associated hemolysis and methemoglobinemia in a COVID-19 patient treated with chloroquine. Am. J. Hematol 95, E194–E196 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[24] .Mastroianni F et al. (2020) Hydroxychloroquine in a G6PD-Deficient Patient with COVID-19 Complicated by Haemolytic Anaemia: Culprit or Innocent Bystander? Intern. Med 7, DOI: 10.12890/2020_001875 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[25] .Ibrahim H et al. (2020) Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. Clin. Immunol 219, 108544. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[26] .Chaney S et al. (2020) COVID-19 & Hydroxychloroquine side-effects: Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD) and acute haemolytic anaemia. QJM Int. J. Med 113, 890–891 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[27] .Aguilar J and Averbukh Y (2020) Hemolytic Anemia in a Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Patient Receiving Hydroxychloroquine for COVID-19: A Case Report. Perm. J 24, 20.158. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[28] .Al-Omran A et al. (2017) Readmission for neonatal hyperbilirubinemia in an area with a high prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A hospital-based retrospective study. J. Neonatal-Perinat. Med 10, 181–189 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[29] .Amini N et al. (2017) A new rat model of neonatal bilirubin encephalopathy (kernicterus). J. Pharmacol. Toxicol. Methods 84, 44–50 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[30] .Boskabadi H et al. (2018) Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss in Neonatal Hyperbilirubinemia. Iran J Otorhinolaryngol 30, 195–202 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[31] .Bermúdez- Muñoz JM et al. (2020) G6PD overexpression protects from oxidative stress and age-related hearing loss. Aging Cell 00, e13275. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[32] .White K et al. (2017) G6PD Deficiency Does Not Affect the Cytosolic Glutathione or Thioredoxin Antioxidant Defense in Mouse Cochlea. J. Neurosci 37, 5770–5781 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[33] .Wang M et al. (2019) High glucose-induced ubiquitination of G6PD leads to the injury of podocytes. FASEB J. 33, 6296–6310 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[34] .Ježek P et al. (2021) The Pancreatic β-Cell: The Perfect Redox System. Antioxidants 10, 197. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[35] .Lin JS and Susztak K (2016) Podocytes: The Weakest Link in Diabetic Kidney Disease? Curr. Diab. Rep 16, 45. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[36] .Dhagia V et al. (2021) G6PD activity contributes to the regulation of histone acetylation and gene expression in smooth muscle cells and to the pathogenesis of vascular diseases. Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol 320, H999–H1016 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[37] .Valuparampil Varghese M et al. (2021) Glucose-6 Phosphate dehydrogenase deficiency contributes to metabolic abnormality and pulmonary hypertension. Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol 320, L508–L521 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[38] Kitagawa A et al. (2021) Inhibition of G6PD activity attenuates right ventricle pressure and hypertrophy elicited by VEGFR inhibitor + hypoxia. J. Pharmacol. Exp. Ther 377, 284–292 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[39] .Jeng W et al. (2013) Brain Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Protects against Endogenous Oxidative DNA Damage and Neurodegeneration in Aged Mice. ACS Chem. Neurosci 4, 1123–1132 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[40] Besson MT et al. (2015) Enhanced Neuronal Glucose Transporter Expression Reveals Metabolic Choice in a HD Drosophila Model. PLoS ONE 10, e0118765. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[41] Loniewska MM et al. (2019) DNA damage and synaptic and behavioural disorders in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient mice. Redox Biol. 28, 101332. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[42] .To T-L et al. (2019) A Compendium of Genetic Modifiers of Mitochondrial Dysfunction Reveals Intra-organelle Buffering. Cell 179, 1222–1238 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[43] Tobore TO (2019) On the central role of mitochondria dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease. Neurol. Sci 40, 1527–1540 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[44] .Pearson AG et al. (2021) Peroxiredoxin 2 oxidation reveals hydrogen peroxide generation within erythrocytes during high-dose vitamin C administration. Redox Biol. 43, 101980. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[45] Fujii T et al. (2019) Vitamin C therapy for patients with sepsis or septic shock: a protocol for a systematic review and a network meta-analysis. BMJ Open 9, e033458. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[46] Reeves DJ et al. (2016) I.V. ascorbic acid for treatment of apparent rasburicase-induced methemoglobinemia in a patient with acute kidney injury and assumed glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Am. J. Health. Syst. Pharm 73, e238–e242 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[47] .Sonbol MB et al. (2013) Methemoglobinemia and hemolysis in a patient with G6PD deficiency treated with rasburicase. Am. J. Hematol 88, 152–154 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[48] Rehman A et al. (2018) Severe acute haemolytic anaemia associated with severe methaemoglobinaemia in a G6PD-deficient man. BMJ Case Rep. 2018, DOI: 10.1136/bcr-2017-223369 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[49] .Padayatty SJ and Levine M (2016) Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. Oral Dis. 22, 463–493 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[50] .May JM et al. (1996) Accessibility and reactivity of ascorbate 6-palmitate bound to erythrocyte membranes. Free Radic. Biol. Med 21, 471–480 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[51] .Ross D et al. (1999) Ascorbate 6-palmitate protects human erythrocytes from oxidative damage. Free Radic. Biol. Med 26, 81–89 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[52] Veurink G et al. (2020) Role of antioxidants and a nutrient rich diet in Alzheimer's disease. Open Biol. 10, DOI: 10.1098/rsob.200084 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[53] Rybak LP et al. (2019) Local Drug Delivery for Prevention of Hearing Loss. Front. Cell. Neurosci 13, 300. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[54] .Spielberg SP (1979) Improved Erythrocyte Survival with High-Dose Vitamin E in Chronic Hemolyzing G6PD and Glutathione Synthetase Deficiencies. Ann. Intern. Med 90, 53. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[55] .Corash L et al. (1980) Reduced chronic hemolysis during high-dose vitamin E administration in Mediterranean-type glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. N. Engl. J. Med 303, 416–420 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[56] .Hafez M et al. (1986) Improved erythrocyte survival with combined vitamin E and selenium therapy in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and mild chronic hemolysis. J. Pediatr 108, 558–561 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[57] Johnson GJ et al. (1983) High-Dose Vitamin E does not decrease the rate of chronic hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. N. Engl. J. Med 308, 1014–1017 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[58] Newman JG et al. (1979) An examination of the role of vitamin E in glucose-6-phosphate dehydrogenase. Clin. Biochem 12, 149–151 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[59] .Temel Y et al. (2017) Effect of astaxanthin and aluminum chloride on erythrocyte G6PD and 6PGD enzyme activities *in vivo* and on erythrocyte G6PD *in vitro* in rats. J. Biochem. Mol. Toxicol 31, e21954. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[60] Chisté RC et al. (2014) Carotenoids inhibit lipid peroxidation and hemoglobin oxidation, but not the depletion of glutathione induced by ROS in human erythrocytes. Life Sci. 99, 52–60 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]