



التغيرات الجزيئية لجين هرمون النمو Growth Hormone Gene ودراسة بعض المتغيرات الهرمونية للأفراد الذين يعانون من نقص هرمون النمو

تماضر عباس رافع* رشيد محمد رشيد** أحمد عبد الجبار سليمان* صفاء كامل الأمين**

*رئاسة جامعة الانبار

** جامعة الانبار - كلية العلوم

الخلاصة:

شملت الدراسة الحالية ١٥٠ فرد مصاب بنقص هرمون النمو من المراجعين لوحدة هرمون النمو في مستشفى الرمادي التعليمي للنسائية والاطفال في مدينة الرمادي، وتراوح أعمارهم بين ١ - ١٨ سنة، وقورنت العينات المدروسة مع ٥٠ عينة من أفراد طبيعيين كمجموعة سيطرة، تمت فحوص الوراثة الجزيئية بإستعمال تقنية تفاعل البلمرة المتسلسلة (PCR) للأفراد المصابين بنقص هرمون النمو وواقع بادئين أعدت خصيصاً لهذه الدراسة وأخذت الاسماء (GH4, GH3) وتبين حدوث الطفرات في ١٢ فرد (8%) GH3، أما البادئ GH4 فلم يُسجل أي طفرة، في حين لم تُظهر مجموعة السيطرة أي غياب للحزم، أظهرت نتائج الكشف عن تسلسلات القواعد النروجينية Sequencing بالمقارنة بالتتابعات القياسية بإستخدام برنامج Blast إن العينات قيد الاختبار تحوي على طفرات متنوعة قسم منها طفرات حذف Deletion Mutations والقسم الآخر طفرات إضافة Mutations Addition وظهرت كذلك وبكثرة طفرات استبدال Substitution Mutations بنوعيهما المكافئ Transition وغير المكافئ Transversion، تم قياس مستوى تراكيز الهرمونات Testosterone Hormone، Prolactin Hormone، Cortisol Hormone، وأظهرت الدراسة وجود اختلافات معنوية عالية في الاختبارات الهرمونية، كذلك ظهر انخفاض معنوي في معدل طول الافراد وارتفاع معنوي في معدل كتلة الجسم BMI تحت مستوى معنوية ($P \leq 0.05$).

معلومات البحث:

تاريخ التسليم: ٢٠١٣/٠٠/٠٠

تاريخ القبول: ٢٠١٤/٥/٦

تاريخ النشر: ٢٠٢٢ / /

DOI: 10.37652/juaps.2015.127620

الكلمات المفتاحية:

نقص هرمون النمو،

تفاعل البلمرة المتسلسل،

طفرات وراثية.

المقدمة

Hypopituitarism وهي حالة مرضية تنتج عن نقص أو عدم إنتاج قدر كافي لواحد أو أكثر من هرمونات الغدة النخامية Pituitary Gland و يكون ذلك نتيجة مرض بالغدة النخامية نفسها أو غدة ما تحت المهاد Hypothalamus وهي جزء من المخ يحتوي على هرمونات تتحكم بالغدة، وقد يكون النقص إجمالي (عدم إنتاج هرمون النمو) أو جزئي (يتم إنتاج بعض هرمون النمو، ولكن ليس بما يكفي لدعم النمو الطبيعي (٢) .

بدأ الاهتمام يتزايد بالدراسات على المستوى الوراثي الجزيئي لحالات نقص هرمون النمو، إذ أشارت دراسة تمت باستخدام تحليل تفاعل البلمرة التسلسلي (PCR) Polymerase Chain Reaction وتحليل التتابعات sequences لأربعة أجيال من عائلة مصابة بنقص

إن نقص هرمون النمو Growth hormone Deficiency هي حالة طبية مرضية تحدث بسبب مشاكل في إفرازات الغدة النخامية، إذ لا يفرز الجسم كمية كافية من هرمون النمو، أكثر الاسباب شيوعاً لنقص هرمون النمو هي الاورام النخامية، وأصل هذا المرض قد يكون فطرياً او مكتسباً، وبالنسبة للمكتسب فإن اسبابه (١٥% غير معلوم، ٥٠% اورام فوق نخامية، ٥% من الجروح الالتهابية (١). قد يحدث نقص هرمون النمو في ذاته أو بالاشتراك مع هرمونات أخرى وهذا ما يسمى قصور الغدة النخامية

* Corresponding author at: Presidency of Anbar University
E-mail address: tamadirabbas@gmail.com

جدول (١) تسلسلات القواعد النروجينية للبادئات النوعية

اسم البادئ	تسلسل البادئ Sequencing	حجم الجين المتوقع bp	Mer	Annealin Tem.
GH 3	F:CCGTGAGTG GATGCCTTCTC R:CCTCCCCTTC AGGGTGTAGA	٤٠١	٢٠	58 °C
GH4	F:AGACCTGTA GTCAGAGCCCC F:GCAGCCCGT AGTCTTGAGT	583	٢٠	59 °C

أضيفت جميع مواد التفاعل المتكونة من (٢٠ µl لكل بادئ و 13 µl من الماء المقطر و 3µl DNA templet و 3µl الريمكس Premix ليصبح الحجم النهائي 25 µl) ورجت بواسطة الهزاز exspin لمدة ١ دقيقة، وبعد اتمام جميع الاضافات شغل جهاز PCR، وأدخلت العينات في جهاز المبلر الحراري لإجراء التفاعل وباستعمال البرنامج المناسب في التضاعف الذي تم تطبيقه وفق برنامج خاص لكل بادئ، وبعد انتهاء وقت التفاعل كشف عن ناتج تفاعل PCR بالترحيل الكهربائي على هلام الأكاروز بتركيز 2% . وبعد ظهور جينات هرمون النمو في تفاعلات البلمرة المتسلسل PCR وبالاحجام المتوقعة، تم إرسال العينات لغرض الكشف عن تسلسلات الاحماض النووية للجينات من قبل شركة ماكروجين الكورية Applied BiosystemMacrogen Company، وحُللت التسلسلات باستخدام برنامج Basic Local Alignment search Tool Program (BLAST) المتوفر في موقع (NCBI) National Center for Biotechnology Information على الموقع الالكتروني <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>

- الفحوصات الهرمونية Hormonal Analysis

سحب ٥ مل من الدم الوريدي لكل فرد مصاب بنقص هرمون النمو والبالغ عددهم (١٥٠) فرد، إضافةً الى (٥٠) فرد طبيعي، ثم وضع الدم في أنابيب اختبار نبيذة disposable tubes خالية من مادة مانع التخثر (EDTA) ثم فصل مصل الدم باستخدام جهاز الطرد المركزي Centrifuge وبسرعة (3000) دورة/دقيقة ولمدة (10) دقائق، وبعدها سُحب المصل Serum (الرائق) باستخدام الماصة الدقيقة

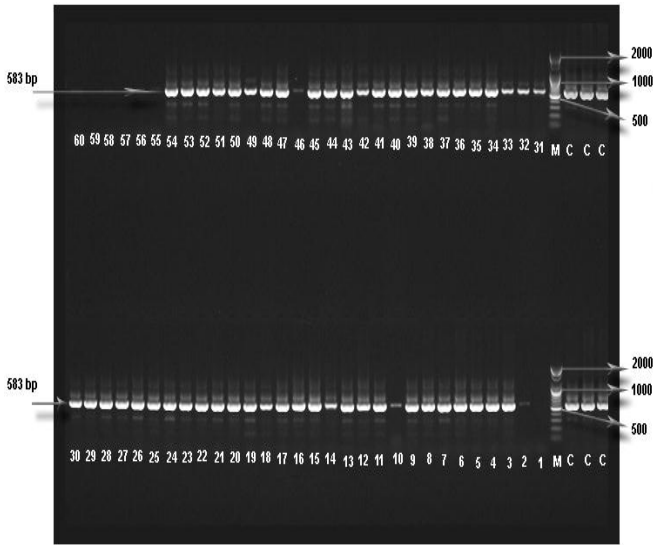
هرمون النمو، وُحددت طفرات من نوع missense mutation في جين GH في الافراد المتضررين، بالإضافة الى تغيرات في G-T و G-C في النيوكليوتيدة الاولى للاكسون الثالث وهذه الاليات المتعددة يمكن ان تغير التتابعات وبالتالي تسبب المرض وكذلك لوحظت طفرات من نوع splice site mutations و missense mutations وضرر mRNA وترتبط زيادة الطفرات بزيادة شدة المرض (٣).

ونظراً لقلة الدراسات عن حالة GHD في الاطفال الذين يعانون من قصر القامة ليس في العراق فقط ولكن على مستوى الدول المجاورة لذلك أُجريت هذه الدراسة من أجل تحديد الأسباب الوراثية الجزيئية لقصر القامة في الأفراد الذين يعانون من نقص هرمون النمو وذلك بإجراء فحوصات تقنية الـ PCR باستخدام بادئات متخصصة معدة لهذه الدراسة وتحديد نوع الطفرات الوراثية الدقيقة الحاصلة في جين هرمون النمو Growth hormone gene عن طريق قراءة تتابعات القواعد النروجينية Sequencing وباستخدام برامج خاصة ومعرفة تأثير النقص في هرمون النمو على الهرمونات الاخرى مثل البرولاكتين، التستوستيرون، الكورتيزول وتأثير النقص على القياسات الجسمية كالطول ومعدل كتلة الجسم BMI.

المواد وطرائق العمل

جمعت ١٥٠ عينة دم من الافراد المصابين بنقص هرمون النمو المراجعين لمستشفى الرمادي التعليمي للنسائية والاطفال وذلك بسحب ٢ مل من الدم الوريدي، إضافةً الى (٥٠) فرد من الاشخاص الاصحاء الذين استخدموا كعينة مقارنة، ثم وضع الدم في أنابيب (EDTA) الحاوية على مادة مانعة لتخثر الدم، ونُقل مباشرة الى مختبرات الجامعة ثم استخلص الحامض النووي من عينات المجموعتين وفقاً للطريقة المرفقة مع العدة التشخيصية لشركة Geneaid الكورية المنشأ، إستُخدمت الطريقة التي تدعى Single-Round PCR للكشف عن وجود الـ DNA باستخدام بوادئ متخصصة مصممة لهذا الغرض لتنتج حزمة بحجم معين، وقد صممت برايمرات خاصة لغرض الكشف عن الخلل الوراثي في جين هرمون النمو ومن ثم أُجريت طريقة العمل باستعمال PCR Micro tubes حجم 0.2 ml وبمحجم نهائي ٢٠ µl وحسب الجدول (١) .

شكل (١) الترحيل الكهربائي لنتائج تقنية PCR للبادئ GH3 على هلام الاكاروز بتركيز ٢% ولمدة ٢ ساعة، C: عينات السيطرة، M: الدليل الحجمي 100 bp، الارقام من ١-٦٠ العينات المرضية



شكل (٢) الترحيل الكهربائي لنتائج تقنية PCR للبادئ GH4 على هلام الاكاروز بتركيز ٢% ولمدة ٢ ساعة، C: عينات السيطرة، M: الدليل الحجمي 100 bp، الارقام من ١-60 العينات المرضية

إن تنوع وتعدد الحذوفات والتي بينها نتائج الدراسة الحالية باستخدام بادئات مخصصة للدراسة تُشير الى اختلاف الاسباب المؤدية الى نقص هرمون النمو إضافة الى ذلك فقد يعود أحد أسباب نقص هرمون النمو وقصر القامة الى حدوث عيب في مستقبلات هرمون النمو الموجودة على الخلايا فيكون مستوى افراز الجسم من الهرمون طبيعياً لكن المستقبل على الخلية لا يتعرف على الهرمون او قد يحدث النقص بسبب عدم الحساسية للهرمون فلا يستجيب المستقبل جيداً للهرمون ويحتاج لمستوى أعلى من الهرمون للعمل (4) في دراسة على مجموعة من الاطفال قصار القامة لم يتم تحديد أي طفرات في هرمون النمو عند هؤلاء الاطفال ويُعتقد بأن الخلل عند هؤلاء المرضى يكمن في المورثة المفرزة لهرمون النمو (GH-releasing hormone gene) أو في المورثة التي ترمز لمستقبله (GH-receptor gene) (5).

أظهرت نتائج الكشف عن تسلسلات القواعد النروجينية لعينات مختارة اعتماداً على حدوث خلل واضح في عملية التضاعف، وبعد المقارنة مع تسلسل المصدر باستخدام برنامج Blast، أتضح ان العينات قيد الاختبار تحوي على طفرات متنوعة قسم منها طفرات حذف

micropipette، ووضع في انابيب بيضاء جديدة، حُفظت عينات المصل بعد تعليمها في درجة حرارة (-٢٠م)، تم قياس تراكيز الهرمونات باتباع الخطوات المرفقة مع عدة الفحص (Kits) الخاصة بكل هرمون والمنتجة من قبل شركة Monobind Inc. الأمريكية وبالاعتماد على التقنية المناعية المعروفة (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ELISA باستخدام جهاز Reader الامريكي المنشأ.

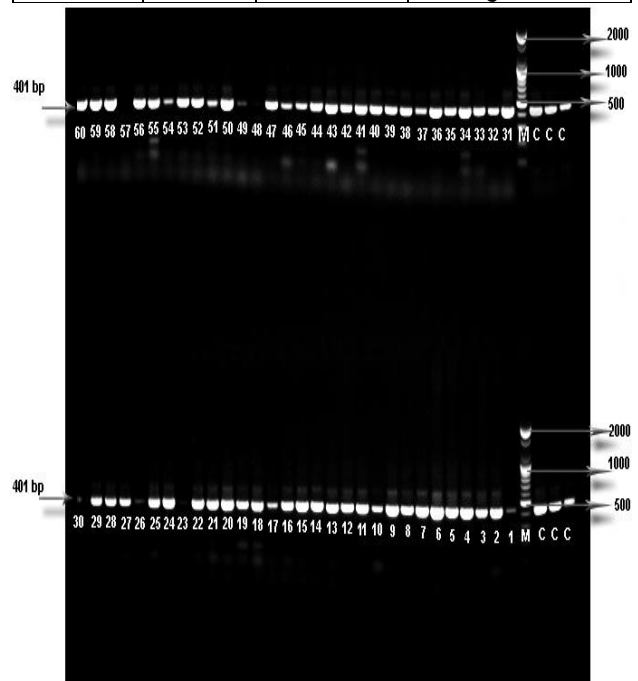
النتائج والمناقشة

تقنية PCR :-

أظهرت نتائج الدراسة جدول(٢) باستعمال البادئات بصورة منفردة لـ (١٥٠) مريض مصاب بنقص هرمون النمو GHD، إن ١٢ فرداً (٨%) من أفراد عينة البحث يعانون من اضطرابات جينية مختلفة تمثلت بغياب الحزم المتوقع ظهورها في البادئ GH3، وبنسبة ١٢ (٨%) باستعمال البادئ GH3، أما البادئ GH4 فلم يُظهر أي حالة غياب للحزم، وكذلك الحال بالنسبة لمجموعة السيطرة فلم يلاحظ فيها أي حالة غياب للحزم .

جدول (٢) البادئات المنفردة، حجومها المتوقعة، عدد مرات غيابها لعينتي الدراسة والسيطرة

اسم البادئ	حجم الحزمة المتوقع bp	عدد الطفرات في عينة المرضى (١٥٠)	النسبة المئوية %	عدد الطفرات ونسبتها في مجموعة السيطرة ٥٠
GH3	401	12	8%	٠
GH 4	583	0	0%	٠
المجموع		12	8%	0



c.63895985			Substitution (Transition)	العينة الثانية
c.63895729-c.63895820- c.63895869-c.63895876	4	C>A		
c.63895719-c.63895731- c.63895739-c.63895742- c.63895785-c.6389582- c.63895885-c.63895926- c.63895934-c.63895965- c.6389683-c.63895993	12	C>G		
c.63880865-c.63880876- c.63881013-c.63881072- c.63881078-c.63881080- 63881086-c.638811090- c.63881101-c.63881134- c.63881173-63881190	12	A > G		
c.63880482-c.63881004- c.63881132-c.6388196- c.63881257	5	G>A		
c.63880753-c.63880895- c.63881094-c.63881120- c.63881123-c.63881178- c.63881181-c.63881207- c.63881229-	9	C>T		
c.63880605-c.63880739-c. 63880808-c.63880815- c.6388131-c.63881187- c.63881220-c.63881251- c.63881261	9	T>C		
c.63880812-c.63881032- c.63881136-c.63881138- c.63881174-c.63881198- c.63881200-c.63881237- c.63880655	8	A> T		
c.63880450-c.63880610- c.63881054-c.63881176- c.63881197-c.63881227	1	A> C		
c.63880450-c.63880610- c.63881054-c.63881176- c.63881197-c.63881227	6	G>T		
c.638810038-c.63881041- c.63881125-c.63881175- c.63881225-c.63881239- c.63881243	7	G>C		
c.63880473-c.63881048- c.63881118-c.63881214- c.63881255	5	T>A		
c.63881056-c.63881106- c.63880477-c.63880774- c.63880993-c.63881019- c.63881027-c.63881029- c.6388167-c.63881219- c.63881250	2	T>G		
c.63880477-c.63880774- c.63880993-c.63881019- c.63881027-c.63881029- c.6388167-c.63881219- c.63881250	9	C>A		
c.63880724-c.63881016- c.63881066-c.63881083- c.63881163-c.63881179- c.63881230	7	C>G		
			Substitution Transversion	

Addition Deletion Mutations والقسم الاخر طفرات إضافة Mutations، وظهت كذلك وبكثرة طفرات استبدال Substitution Mutations بنوعها المكافئ Transition وغير المكافئ Transversion، إذ بلغ مجموعها ١٨٣ طفرة استبدال (٨٤ Transition و ٩٩ Transversion) إذ أثرت هذه الطفرات على تركيب الجين المسؤول عن انتاج هرمون النمو وبالتالي قد تكون منعت تكوين الهرمون او انتجت هرمون غير وظيفي لا يؤدي دوره بشكل صحيح.

جدول (٣) عدد وأنواع طفرات الاستبدال

رقم العينة	نوع الطفرة	نوع التغير	تكرار الطفرة	الموقع		
العينة الاولى	Substitution (Transition)	A > G	18	c.63895483-c.63895634- c.63895705-c.63895713- c.63895715-c.63895759- c.63895763-c.63895774- c.63895776-c.63895780- c.63895782-c.63895788- c.63895792-c.63895836- c.63895885-c.63895897- c.63895917-c.63895957		
		G>A	6	c.63895185-c.63895389- c.63895406-c.63895635- c.63895676-c.63895709		
		C>T	12	c.63895284-c.63895440- c.63895740-c.63895832- c.63895844-c.63895846- c.63895881-c.63895888- c.63895896-c.63895912- c.63895916-c.63895920		
		T>C	١٣	c.63895200-c.63895299- c.63895461-c.63895526- c.63895559-c.63895579- c.63785596-c.63895621- c.63895729-c.63895797- c.63895908-c.63895946- c.63895980		
		A> T	8	c.63895174-c.63895522- c.63895838-c.63895887- c.63895915-c.63895960- c.63895963-c.63896008		
		A> C	5	c.63895178-c.63895694- c.63895890-c.63895958- c.63896007		
		G>T	3	c.63895382-c.63895451- c.63895764		
		G>C	6	c.63895338-c.63896342- c.63895563-c.63895601- c.63895678-c.63895825		
		T>A	5	c.63895753-c.63895814- c.638958018-c.63895973- c.63895977		
		T>G	11	c.63895311-c.63895420- c.63895744-c.63895803- c.63895827-c.63895877- c.63895882-c.63895898- c.63895905-c.63895953-		
		العينة الثانية	Substitution Transversion			

في طفرات الازاحة يحدث اضافة او حذف لقاعده نروجينية واحدة واكثر، وبما ان شريط الدنا المشفر للبروتين يتألف من الشفرات الوراثية المؤلفة من ثلاث نيوكليوتيدات، مما يؤدي الى تغير في تسلسل القواعد النروجينية الواقعة بين شفرة البدء وشفرة الانتهاء وبذلك يحدث تغير في ناتج التعبير الجيني، وتحدث الاضافة اما بسبب العناصر الطافرة: transposable elements او خطأ اثناء عملية التضاعف

1.36622	5.11194	19.6193	السيطرة
---------	---------	---------	---------

أشار (7) الى انخفاض مستوى هرمون البرولاكتين لدى ٧٠ فرد من المرضى بنقص هرمون النمو وأرجع السبب في حدوث الانخفاض الى اضطرابات في الغدة النخامية pituitary disturbance، كما لاحظ (8) إلى ان المستوى المنخفض من برولاكتين المصل احد أسباب الإصابة بالاضطراب الجنسي، نقص البرولاكتين قد يعكس ببساطة شدة الإصابة GHD، مما يعني انه يمكن اعتباره أحد الاختبارات المهمة لاكتشاف GHD عند اجراء اختبارات تحفيز GH التقليدية. وفي دراسة جزئية وهرمونية (9) على مجموعة من مرضى قصر القامة مؤلفة من ٧٦ مريض لوحظ انخفاض واضح في تركيز هرمون البرولاكتين للمرضى وقد أرجع السبب في ذلك الى حدوث طفرات في الجين المسؤول عن انتاج هرمون البرولاكتين بعد التستوستيرون (T) من الهرمونات متعددة الوظائف التي تتعلق بالفعالية الايضية والفعالية المحفزة للنمو، ويتم تنظيمه من خلال نظام هرموني يقوده المخ إذ تقوم منطقة تحت سرير المخ (hypothalamus) والغدة النخامية بتنشيط إفراز الهرمون عن طريق نبضات عصبية، فترسل الهيبوثلامس إشارتها عن طريق هرمون GRH إلى الغدة النخامية التي تفرز هرمون LH وFSH والذي يحفز أعضاء التناسل على إفراز التستوستيرون، قد يكون السبب في انخفاض تركيز هرمون التستوستيرون الى نظام الإشارة الذي يحفز أعضاء التناسل من الهيبوثلامس والغدة النخامية، أو الأعضاء المصنعة للهرمون نفسها، أو حتى البروتين الحامل للهرمون، إلى جانب أنه يجب ملاحظة أنه في حالات السمنة فإن نسبة التستوستيرون تقل نتيجة تحول معظم نسبته الى أستروجين وتتم هذه العملية بشكل طبيعي أصلاً في الجسم في الخلايا الدهنية وإن زيادة عدد الخلايا الدهنية يؤدي لزيادة عمليات التحويل وبالتالي نقص نسبة التستوستيرون (10). يرتفع مستوى هرمون Cortisol الدم مع انخفاض مستوى هرمون النمو لدى المرضى الذين يعانون من نقص هرمون النمو ويرتبط الكورتيزول في الدم مع بروتين الغلوبولين، ويلعب دوراً مهماً في مقاومة الانفعالات Stress، وزيادته تعيق تطور الغضاريف ونموها، ويؤدي الى التحام نهايات العظام فيعيق نمو الاطفال طويلاً (11).

يُفرز هرمون النمو Growth Hormone من الغدة النخامية نتيجة بعض المستحاثات الطبيعية مثل (الرياضة و النوم العميق) وهو لا يعمل بشكل مباشر لكنه يشجع الكبد على إفراز عوامل نمو تشبه الأنسولين تسمى السوماتوميدينز (IGF-1 ، IGFBP3) وتقوم عوامل

والاضافة في منطقة التشفير لذلك الجين يؤدي الى تغير في عملية تنضج mRNA اذ تدعى بال splice site mutation، ومن الممكن ان تكون عملية الاضافة انعكاسية بازالة العناصر الفائزة اما عملية الحذف فتكون غير انعكاسية، تشتمل الطفرات في النمط الثاني من عوز هرمون النمو على جزيئات m-RNA تحتوي على الانترون رقم ٣ مؤدياً ذلك إلى تجاوز الإكسون رقم ٣ وفقدان ٤٠ حمض أميني من بروتين هرمون النمو لذا يعتقد العلماء بأن بروتين هرمون النمو القصير يثبط بروتين هرمون النمو الطبيعي عبر عرقلة عملية نقل البروتين الداخلة خلية طبيعية أو عبر تشكيل دايمرات متخالفة شاذة Abnormal heterodimers، وقد ارجع (6) السبب الرئيسي لنقص هرمون النمو يعود الى طفرات الاستبدال في اكسون ٣، فالاكسونات والانترونات في الجين تُشفّر لجين هرمون النمو، وأشار الى وجود الطفرات في ١٠٣ حالات متفرقة مصابة بنقص هرمون النمو وتم تحديد أربعة أشكال مختلفة من الطفرات داخل اكسون ٣ تمثلت ب :

c.261C>T (p.Pro87Pro) و c.272A>T (p.Glu91Val) في العينة الاولى أما العينة الثانية حدثت الطفرة في c.255G>A (p.Pro85Pro) and c.261 C>T (p.Pro85Pro) والعينة الثالثة سُجلت الطفرة في الموقع c.246G>C (p.Glu82Asp)

بينت النتائج التي تم الحصول عليها من خلال الفحوص التي أُجريت على عينات دم المرضى بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وتحت مستوى معنوية ($p < 0.005$) وجود انخفاض في تركيز هرمونات البرولاكتين والتستوستيرون ومستوى الطول للمرضى مقارنة بمجموعة السيطرة وارتفاع في تركيز هرمون الكورتيزول ومعدل كتلة الجسم BMI وكما مبين في الجدول (٤).

جدول (4) متوسط قيم الهرمونات لمجموعة المرضى ومجموعة السيطرة

Std. Error	Std. Deviation	Mean	Treat	Variables
0.7144	3.913	8.333	المرضى	Prol.
0.6555	2.4528	11.629	السيطرة	
11.01244	60.31762	31.7767	المرضى	Testoste.
24.17463	90.45316	54.2571	السيطرة	
0.98019	5.36873	14.972	المرضى	Cortisol
1.68154	6.29174	12.9143	السيطرة	
2.3911	13.0967	118.833	المرضى	الطول
5.0915	19.0505	143	السيطرة	
1.3263	7.26447	22.485	المرضى	BMI

- 3-Shariat, N. Holladay, C. D. Cleary, R. K. Phillips, J. A. Patton, J. G.(2008). Isolated growth hormone deficiency type II caused by a point mutation that alters both splice site strength and splicing enhancer function. Clin. Genet. 74: 539-545.
- 4-Brooks, A.J., Wooh, J.W., Tunny, K.A. and Waters, M.J. (2008). Growth hormone receptor; mechanism of action. Int J Biochem Cell Biol 40: 1984-1989.
- 5-Storr. H., Chan, L., Grossman, A. and Savage, M. (2015). Paediatric Cushing's syndrome; epidemiology, investigation an therapeutic advances. Trends EndocrinolMetab; 18: 167.
- 6-Babu, D., Mellone, S., Fusco, I., Petri, A., Walker, G.E., Bellone, S., Prodam, F., Momigliano-Richiardi, P., Bona, G. and Giordano, M.(2014).Novel mutations in the GH gene (GH1) uncover putative splicing regulatory elements. Endocrinology. 155: 1786-92.
- 7Abraham, R., Sara, A., Athalia, P., Zvi, Z., Zvi, L.(1980).Prolactin secretion in 70 patients with growth hormone deficiency.European Journal of Pediatrics. 3: 251-258
- 8-Galdiero, M., Pivonello, R., Grasso, L.F. and Colao, A. (2012).Growth hormone, prolactin, and sexuality.J Endocrinol Invest. 35: 782-94.
- 9-Maria, G. F., Osorio, S., Aleander, A. L., Jorge, A. C. and Latronco, A. (2002). Pituitary Magnetic Resonance Imaging and Function in Patients with Growth Hormone Deficiency with and without Mutations inGHRH-R, GH-1,orPROP-1Genes . The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87: 5076 –5084.
- 10-Hess, O., Khayat, M., Hwa, V., Heath, K.E, Teitler, A. and Hritan, Y. (2013). A novel mutation in IGFALS, c.380T>C (p.L127P), associated with short stature, delayed puberty, osteopenia and hyperinsulinaemia in two siblings; insights into the roles of insulin growth factor-1 (IGF1).ClinEndocrinol (Oxf). 79: 838-844.
- 11-Misra, M., Bredella, M.A., Tsai, P., Mendes, N. and Miller, K.K . (2008). Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. Am J PhysiolEndocrinolMetab 295: E385–E392.
- 12-Isaksson, O.G, Jansson, J.O. and Gause, I.A. (2002). Growth hormone stimulates longitudinal growth directlyScience. 216:1237-1239.

النمو إلى جانب هرمون النمو بالعمل بشكل خاص على جزء من العظام تسمى صفائح النمو growth plate حيث تتم عملية نمو العظام إذ يقوم كل من هرمون النمو وعوامل النمو بحثّ خلايا صفائح النمو على التكاثر الأمر الذي يؤدي إلى إطالة العظام(12). أشار (13) إلى أنه مع بداية البلوغ وإلى نهايته فإن نمو الجسم يكون تحت تأثير هرمون النمو وعوامل النمو شبيهة الانسولين بالإضافة إلى هرمونات البلوغ وفي حالة انخفاض إفراز هذه الهرمونات لسبب أو لآخر فإن ذلك يؤدي إلى تأخر البلوغ وعدم حدوث النمو السريع المرافق للبلوغ ولذلك يبقى الطفل قصيراً بالمقارنة بمن هم في سنه، كذلك يُعد قصور الغدة الدرقية وزيادة القشرانيات السكرية (زيادة الكورتيزول) من أهم أسباب الاصابة بقصر القامة لدى الاطفال والبالغين. إضافةً الى الاضطراب الهرموني تلعب الاسباب الوراثية دور كبير جداً في حدوث قصر القامة، إذ يُعتقد أن تأخر النمو البنيوي ينتج وراثياً من جينات متعددة لدى كلٍ من الأبوين وينعكس الدور القوي الذي تلعبه الوراثة في احتمالية إصابة أحد أفراد العائلة من نفس الجنس أو الجنس الآخر بنمط النمو هذا بنسبة 60-90% من افراد العائلة (14). السمنة عند الأطفال تعد مؤشراً على إصابتهم مستقبلاً بداء السكري من الفئة الثانية أي السكر الغير معتمد على الإنسولين، وكذلك ارتفاع ضغط الدم وارتفاع نسبة الدهون في الدم وأمراض الكلى واختلال الوظائف الجنسية واضطرابات نمو العظام وهشاشتها كما أن الاستمرار بدون علاج وسيطرة على الحالة سيؤدي إلى استمرار زيادة الوزن بعد البلوغ والتعرض لأمراض القلب اذبيبت دراسة سابقة وجود علاقة سلبية بين تركيز هرمون النمو GH في مصل الدم ومعدل كتلة الجسم BMI، ولا تُعرف على وجه الدقة التغيرات الايضية المرتبة بالسمنة والتي تؤدي الى انخفاض انتاج GH(15)

المصادر

- 1-Danna, K. and Jacob, P. (2012). Human growth hormone a life-changer for growth deficient children. Northwestern University. Retrieved .
- 2-Cohen, P., Germak, J., Rogol, A.D., Weng, W., Kappelgaard, A.M. and Rosenfeld, R.G. (2010).Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF)(sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficientpatients; evidence from an IGF-based dosing study of short children. J ClinEndocrinolMetab. 95: 2089-2098.

15-Mukherjee, A., Ryder, W.D, Jöstel, A. and Shalet, S.M. (2006).Prolactin deficiency is independently associated with reduced insulin-like growth factor I status in severely growth hormone-deficient adults.J ClinEndocrinolMetab. 91: 2520-2525.

13-Leung, K.C., Johannsson, G., Leong, G.M. and Ho, K.K. (2004). Estrogen regulation of growthhormone action. Endocr Rev 25: `1693-721
14-Lifshits, F. and Moses, N. (1988). Nutritional dwarfing;Growth, dieting and fear of obesity. J Am collNutr 7: 367.

Molecular Heterogeneity of the Growth Hormone Gene and the Study of some Hormonal Changes for Individuals with Growth Hormone Deficiency

Tamadir A. Rafee Rasheed M. Rasheed Ahmed A. Sulaiman Safaa K. Al-Ameen

Email: tamadirabbas@gmail.com

Abstract

This study was conducted to measure a group of hormones related with infected individuals with the shortage of the growth hormone by studying 150 patients in comparison with 50 samples taken from normal individuals as a control group. The study included investigation GH gene via polymerase chain reaction technology (PCR) by two primers designed specifically for this study (GH3, GH4). The results showed that mutations occurred in 12 individuals from the samples, 8% for GH3 , whereas the GH4 showed no absence or disorder in the sequence of bases. The results of Sequencing using the Blast program showed appearance of many mutations of deletion mutations and insertion mutations , and substitution mutations of two types of transition and transversion. The concentration of hormones has been measured were human Testosterone hormone , Prolactin hormone ,Cortisol hormone ,The results showed a highly significant differences in the levels of the averages of hormonal analysis , as well as a significant decrease in the average length of individuals and high moral appeared in body mass index(BMI) under the moral under the moral level of $P \leq 0.05$.