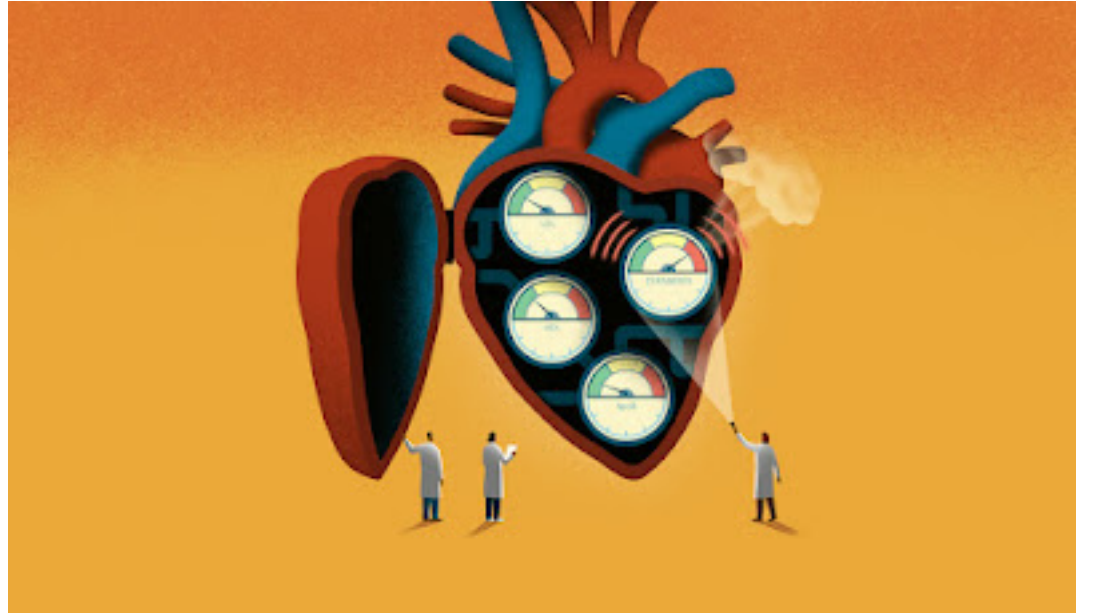


مباشرة من القلب - قد يكون السيراميد أفضل من الكوليسترول كمؤشر على احتمال الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية



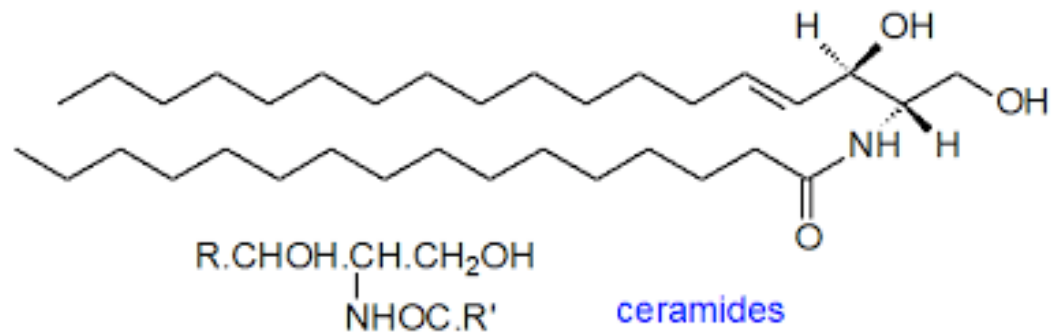
قد تكون الدهون المسماة بالسيراميد أفضل عامل تنبؤ بمشكلات القلب والأوعية الدموية من الكوليسترول. الأطباء وشركات الأدوية يشحذون جهودهم لتحقيق أقصى ما يمكنهم فعله لمعالجة هذه المشكلة

لدى ستيفاني بليندرمان، Blendermann Stephanie، (البالغة من العمر 65 عامًا)، سبب وجيه لكي تقلق بشأن

الإصابة بأمراض القلب. فقد توفيت ثلاث من شقيقاتها في الأربعينيات أو أوائل الخمسينيات من أعمارهن بسبب إصابتهن بنوبات قلبية، واحتاج والدها لعملية جراحية لتجاوز الشرايين المسدودة [أي إجراء عملية جراحية في القلب يتم فيها تجاوز واحد أو أكثر من انسدادات الشرايين التاجية عن طريق تحويل مسار الأوعية الدموية لاستعادة تدفق الدم الطبيعي للقلب]. كما عانت هي نفسها من اضطراب في المناعة الذاتية (1) وهو اضطراب يؤدي إلى التهاب مزمن ويزيد من احتمالات الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. تقول ستيفاني، صاحبة مكتب عقار في مدينة بريور ليك بولاية مينيسوتا، "لدي ملف طبي مثير للاهتمام".

بيد أن نتائج الفحوصات الروتينية لـ ستيفاني لم تكن مثيرة للقلق. نتائج الفحوصات التي أجريت لها، كان البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL)، أو الكوليسترول "السيء" يتراوح حول 100 ملليغرام لكل ديسيلتر [الحد الطبيعي للرجل والمرأة يجب أن يكون أقل من 100 ملليغرام لكل ديسيلتر، والكوليسترول الكلي - مجموع الكوليسترول الجيد والسيئ - ظل ضمن الحدود الموصى بها. "اعتقدت أن صحتي كانت على ما يرام"، قالت ستيفاني.

ولكن نظرًا لعدم وضوح خطر الحالة التي تعاني منها ستيفاني، قرر طبيبها في أواخر عام 2021 إحالتها إلى طبيب القلب فلاد فاسيل Vasile Vlad في مايو كلينك Clinic Mayo. لتحديد مدى قابليتها للإصابة بتصلب الشرايين، طلب فاسيل فحصًا لمادة لم تسمع بها ستيفاني من قبل وهي دهون تسمى سيراميد (2) ceramides هذه المادة التي أُغفلت ولم تعط اعتبارًا لفترة طويلة، برزت الآن كمؤشر حيوي قوي بديل للعلامات الحيوية المعمول بها لتحديد مدى احتمال الإصابة بأمراض القلب، مثل كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (الكوليسترول السيئ).



مركب السيراميد

كان تركيز هذه المادة عند ستيفاني عاليًا نسبيًا، مما يشير إلى أنه مقارنة بشخص لديه تركيز منخفض من هذه المادة، كانت ستيفاني أكثر احتمالًا للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، مثل النوبة القلبية، بأكثر من الضعف. تقول: "لقد أيقظتنا نتائج هذا الفحص كثيرًا". "مادة السيراميد هذه نبهتني إلى مشكلة أكبر". بدأت ستيفاني في تناول أدوية خفض الكوليسترول وحسنت من نظامها الغذائي ومارست التمارين الرياضية.

أصبح الأطباء وشركات الأدوية مهتمين أيضًا بالإمكانيات الطبية للسيراميد. ستيفاني هي واحدة من بضعة آلاف من الناس في الولايات المتحدة خضعوا لفحص السيراميد في الدم ، والذي يُفحص فقط في مايو كلينك . ولكن في وقت لاحق من هذا العام 2023 ، ستبدأ شركة Diagnostics Quest العملاقة للفحوصات المخبرية في عمل هذا التحليل ، مما قد يجعله متاحًا للعديد من المرضى.

الأدوية الأولى المصممة خصيصًا لخفض مستويات مادة السيراميد على وشك الظهور أيضًا ، حيث تأمل شركتان على الأقل في بدء التجارب السريرية في غضون العام المقبل (2024) أو نحو ذلك. ويعمل الباحثون على تحسين صورة مدى ما لـ جزيئات مادة السيراميد هذه ، والتي فقط تمثل أقل من 1% من الدهون في الجسم ، من تأثير قوي في فسيولوجيتنا. مادة السيراميد ضرورية لمجموعة متنوعة من الوظائف الخلوية. لكن مجموعة من الدراسات تشير أيضًا إلى أن المستويات العالية من جزيئات السيراميد تسبب أمراض القلب وأمراض مثل السكري وأمراض الكبد الدهنية، مما يوحي أنها قد تعيثُ فسادًا في الجسم أيضًا.

يقول الباحث في الفسيولوجيا فليب شيرر Scherer Philipp من مركز ساوث وسترن Southwestern الطبي بجامعة تكساس: "هناك أدلة دامغة على أن الـ [سيراميد] يعتبر القوة الدافعة الرئيسة للاضطرابات الأيضية". وهذا ما يجعله مؤشرًا قيمًا لتقييم احتمالات إصابة المرضى ببعض الأمراض المزمنة - و"مؤشرًا ممتازًا على احتمال الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية" ، كما يقول جيف ميوسين Meeusen Jeff ، المدير المساعد لطب مختبرات القلب والأوعية الدموية في مايو كلينك Mayo Clinic.

ومع ذلك، لم يقبل المجتمع الطبي بالسيراميد. وقبل أن يحصل قبول المجتمع الطبي بالسيراميد ، سيتعين على أطباء القلب قبول الفحص غير المألوف للسيراميد ويعرفون كيف يفسرون النتائج جيدًا إلى جنب مع معرفتهم بعوامل تأثير السيراميد المألوفة. وقبل أن يبدأ المرضى في تناول الأدوية الخافضة للسيراميد ، سيتعين على الشركات المطورة للدواء إثبات أن المساس بمركبات السيراميد الضرورية للجسم مفيد أكثر من أن يكون ضارًا.

حتى قبل ما يزيد قليلاً عن 30 عامًا ، لم يكن أحد يفكر في السيراميد أو يأخذه بعين الاعتبار كمسبب محتمل لأمراض القلب والأوعية الدموية، كما يقول يوسف حنون Hannun Yusuf ، اختصاصي الدهون في جامعة ستوني بروك Stony Brook. أنها ، الجسم أنحاء جميع في المنتشرة ، السيراميد جزيئات في يعتقدون الذين الباحثين من قلة Brook. حاملة من الناحية الأيضية. في عام 1993 ، أجرى حنون وزملاؤه إحدى الدراسات الأولى التي ساعدت في تغيير هذا التصور.

أراد الباحثون معرفة كيف يستحث جزيء معين في الجهاز المناعي الخلايا الخبيثة على التدمير الذاتي، وهذا من

شأنه أن يحمي الجسم من الإصابة بالسرطان. اكتشفوا أن هذا الجزيء يعمل من خلال الـ سيراميد، مما يشير إلى أن السيراميد مهم كناقل رسائل كيميائية داخل الخلايا. وبعد فترة وجيزة من هذا الاكتشاف، تقنية جديدة تسمى كروماتوغرافيا السوائل المتصلة بمطياف الكتلة أحدثت ثورة في دراسة الدهون. هذه التقنية، التي تمكن من فرز المخاليط المركبة من جزيئات مختلفة، كشفت أن الخلايا تحمل العديد من أنواع السيراميد - فالتدييات تتميز أنها تحوي على أكثر من 200 نوع من السيراميد - ويحاول الباحثون منذ ذلك الحين استنتاج وظائف أنواع هذه الجزيئات.

تقول نيهـا باجيديباتي Pagidipati Neha، أخصائية أمراض القلب الوقائية في ديوك هيلث(3)، إنها منفتحة على الفكرة. " هناك امكانية لاستيعاب عمل قياسات إضافية لمعرفة من هم المعرضين لاحتمال الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية." ومع ذلك، تقول على الرغم من طلب أحد مرضاها اجراء فحص السيراميد له، إلا أنها لم توافق قط ولا تزال غير واثقة من قيمة هذا الفحص من الناحية السريرية.

لاحظ الباحثون أن مستويات السيراميد في الدم تنخفض بعد تحسين المرضى لنظامهم الغذائي، أو ممارستهم للتمارين الرياضية بشكل أكثر، أو تناولهم لأدوية مخفضة للكوليسترول مثل الـ ستاتين statins. التوصية بالتمارين الرياضية ربما تكون آمنة، لكن الأدوية المخفضة للكوليسترول "قد تترك [بعض الـ سيراميد] في الكبد، حيث يسبب الكثير من الأضرار." ما ينقصنا هو معطيات من التجارب السريرية التي يفحص فيها الباحثون ما إذا كانت التدخلات العلاجية كتحسين النظام الغذائي وتناول العلاجات الخافضة للدهون لا تقلل من مستويات السيراميد فحسب، بل يمكن أن تُترجم أيضًا إلى مستوى صحة أفضل.

في عام 2020، أطلق لاكسونن Laaksonen وزملاؤه أول تجربة حاولت التخلص من الـ سيراميد. حدد الباحثون 2000 من المرضى ممن يعانون من أمراض القلب ولديهم مستويات عالية من السيراميد وثلاثة مؤشرات حيوية أخرى مستخدمة لمعرفة احتمالات الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. نصف المرضى أدخلوا في برنامج مكثف، حيث حضروا جلستي تدريب في السنة الواحدة تتعلق بتحسين نظامهم الغذائي وممارسة التمارين الرياضية ونصائح تصلهم من وقت وآخر عبر تطبيق هاتف ذكي. كما سيحصلون أيضًا على توصيات مصممة خصيصًا لسكر الدم والأدوية الخافضة للدهون. النصف الآخر من المجموعة تلقوا رعاية اعتيادية من أطبائهم. يخطط الباحثون لمتابعة المشاركين لمدة 3 سنوات، وقياس معدلات احتمال الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، لتحديد ما إذا كان بإمكان مقارنة مُحكّمة أن توفر وقاية من الأمراض بالإضافة إلى خفض مستويات السيراميد.

على الرغم من أن النظام الغذائي وممارسة التمارين الرياضية قد يقللان من مستويات السيراميد، فقد سعى بعض الباحثين إلى مقارنة أكثر مباشرة: انتاج أدوية تعطل عملية تخليق السيراميد أو تكسر جزيئات السيرميد. حتى

الآن، تعثرت جهود شركات الأدوية الكبرى لتطوير مثل هذه الأدوية لأسباب مختلفة. في أوائل عام 2010 ، على سبيل المثال ، توصل الباحثون في شركة إيلي ليلي Company and Lilly Eli إلى مركبين يحجبان الإنزيم SPT ، والذي يحفز الخطوة الأولى من عملية تخليق السيراميد. قللت هذه الجزيئات مستويات السيراميد في القوارض بنسبة 60% إلى 80%. لكنها تسببت أيضًا في نزع بطانة أمعاء هذه القوارض ، مما أدى إلى وقف الشركة محاولة عملها على تطوير هذه الأدوية.

يقول شيرير إن شركات التكنولوجيا الحيوية بدأت في تطوير هذه الأدوية الآن من حيث توقفت شركات الأدوية الكبرى. قامت الشركة التي شارك سكوت سومرز Summers Scott في تأسيسها في عام 2016 ، سينتاورس ثيرابتوك Centaurus Therapeutics ، السيراميد لتخليق الأخيرة الخطوة يحفز الذي الإنزيم وهو ، DES1، إنزيم يثبط جزيء بتصميم ، Somers إن حجب هذا الإنزيم من المرجح أن يكون أكثر أمانًا من استهداف إنزيم SPT ، مشيرًا إلى أن فريقه نزع جين لـ DES1 في القوارض دون أن يحدث آثارًا جانبية خطيرة. تقوم شركة Centaurus الآن بتجميع المعطيات الدالة على سلامة الحيوانات من استخدام هذا الدواء التي تطلبها إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لإعطائها الضوء الأخضر لبدء التجربة السريرية، كما يقول جيريمي بليتز Blitzer Jeremy، كبير المسؤولين العلميين في الشركة. لم يستطع أن يتكهن بتاريخ البدء في استخدام العلاج ، لكنه يقول ، "نحن على مسافة قصيرة من تجربة الجرعة الأولى على البشر."

يبقى أن نرى ما إذا كانت هذه الجهود ستمكن من توفير عقاقير عملية مضادة للسيراميد. لكن المرضى مثل ستيفاني يستفيدون بالفعل من قوة السيراميد كعلامات احتمال بالاصابة. بعد حصولها على نتيجة الفحص ، بدأت في ممارسة التمارين الرياضية بشكل أكثر وفي تناول المزيد من الخضار الخضراء واللحوم قليلة الدسم، مثل الأسماك والدجاج. "كان ذلك بمثابة عقبة كأداء بالنسبة لي. لقد نشأت في عائلة تأكل اللحوم والبطاطس". بعد عام واحد، انخفضت درجة السيراميد عندي من ثمانية إلى واحد ، وهذا يعتبر انخفاضًا من الدرجة الأولى الى الدرجة الثانية في مستوى احتمال الإصابة . كما تحسنت أيضًا نسبة الدهون الأخرى لديها، بما فيها الكوليسترول السيئ والكوليسترول الكلي [مجموع نوعي الكليسترول الجيد والكليسترول السيئ] . ستيفاني تنسب الفضل في ذلك الانخفاض إلى فحص السيراميد التي جعلها تدرك "أن عليها أن تعتني بنفسها بشكل صحيح."