

جلد ۱۸

مجموعه سوالات

بر اساس هفتری ۲۰۲۲

پاتولوژی بالینه

با طبقه بندی موضوعی و پاسخ تشریحی
فصل های ۴۹، ۵۰، ۵۱، ۵۲

آزمون های ارتقاء و بوردر رشته پاتولوژی، علوم آزمایشگاهی
و رشته های گروه علوم پزشکی وزارت بهداشت

ترجمه و نگارش
دکتر مهسا ضیائی اردستانی
متخصص پاتولوژی

6		مقدمه
9	 Cytokines and adhesion molecules	فصل 49
74	 Human leukocyte antigen: MHC of humans	فصل 50
206	 MHC and disease	فصل 51
264	 Immunodeficiency disorders	فصل 52
346		فهرست منابع

به نام خدا

مقدمه

مجموعه پیش رو شامل سوالات مرتبط با رشته پاتولوژی، زیر شاخه پاتولوژی کلینیکال (Clinical pathology & laboratory medicine) می باشد که بر اساس کتاب Henry's Clinical diagnosis and management by laboratory methods (24th edition) مورد طبقه بندی موضوعی به شکل سطر به سطر قرار گرفته است. در نگارش این کتاب از آزمون های ارتقاء و ورود رشته پاتولوژی، دوره های تکمیلی علوم آزمایشگاهی و برخی آزمون های وزارت بهداشت استفاده شده است. همچنین، به جهت درک بهتر مطالب، از منابع و عکس های مختلف استفاده شده است که همگی با ذکر شماره در انتهای کتاب فهرست شده اند. امید است مجموعه حاضر مورد توجه دانش پژوهان قرار گیرد. بیان هر گونه نواقص احتمالی کتاب مزید امتنان خواهد بود.

دکتر مهسا ضیائی اردستانی، متخصص پاتولوژی
ziaeiardestani@gmail.com

در هر حرفه‌ای که هستید نه اجازه دهید که به بدبینی‌های بی‌حاصل آلوده شوید و نه بگذارید که بعضی لحظات تأسفبار که برای هر ملتی پیش می‌آید، شما را به یأس و ناامیدی بکشاند، در آرامش حاکم بر آزمایشگاه‌ها و کتابخانه‌هایتان زندگی کنید.

نخست از خود بپرسید: من برای خودآموزی و یادگیری چه کرده‌ام؟ سپس همچنان که پیشتر می‌روید بپرسید: من برای کشورم چه کرده‌ام؟ و این پرسش را آن قدر ادامه دهید تا به این احساس شادی‌بخش و هیجان‌انگیز برسید که شاید سهم کوچکی در پیشرفت اعتلای بشریت داشته‌اید.

اما هر پاداشی که زندگی به تلاش‌هایمان بدهد یا ندهد، هنگامی که به پایان تلاش‌هایمان نزدیک می‌شویم، هر یک از ما باید حق آن را داشته باشیم که با صدای بلند بگوییم: من هر چه در توان داشته‌ام، انجام داده‌ام.

لویی پاستور

Mediators of inflammation Cytokines and adhesion molecules

پاراکراین یا اندوکراین عمل کنند. اصطلاح سایتوکاین شامل موارد زیر است:

- ✓ lymphokines
- ✓ monokines
- ✓ interleukins
- ✓ colony-stimulating factors (CSFs)
- ✓ interferons (IFNs)
- ✓ tumor necrosis factor (TNF) family
- ✓ chemokine family
- ✓ adipokines (adipocytokines)

سایتوکاین‌ها توسط انواع مختلف سلول، عمدتاً توسط سلول‌های T کمکی و ماکروفاژها و همچنین توسط سایر سلول‌های ایمنی، سلول‌های اندوتلیال و اپیتلیال و انواع دیگر سلول تولید می‌شوند. ترشح و اتصال سایتوکاین‌ها به ریسپتورهای سطح یک سلول خاص مجموعه‌ای از برهم‌کنش‌ها و ارتباطات را بین سلول‌ها ایجاد می‌کند. سیگنال‌های سایتوکاین در سطح سلول نه تنها به شکل پیام‌های منفرد دریافت می‌شوند، بلکه به صورت ترکیبی از پیام‌های پیچیده با اثرات سینرژیک و آنتاگونیست نیز دریافت می‌شوند. سلول‌های هدف گیرنده‌های سایتوکاین سطحی را به صورت آنتن “antennae” نمایان می‌کنند. با استفاده از این گیرنده‌ها، سلول‌ها نمونه‌برداری می‌کنند، پردازش می‌کنند و به مجموعه‌ای از سایتوکاین‌های محلول یا متصل به

Cytokines

سایتوکاین‌ها فرایندهای بیولوژیک مختلفی به شرح زیر را تنظیم و هماهنگ می‌کنند:

- ✓ embryonic development
- ✓ nonspecific (innate) and specific (adaptive) immune responses
- ✓ inflammatory responses
- ✓ hematopoiesis
- ✓ cellular migration
- ✓ activation
- ✓ development and maturation
- ✓ bone remodeling
- ✓ regulation of metabolism
- ✓ disease pathogenesis
- ✓ aging

سایتوکاین‌ها در محدودهٔ پیکومولار تا فمتومولار عمل می‌کنند و دارای ویژگی‌های زیر هستند:

- Pleiotropic هستند: یک سایتوکاین می‌تواند انواع مختلفی از ویژگی بیولوژیک را از خود نشان دهد.
- Redundant: ممکن است چندین سایتوکاین مختلف همگی یک اثر واحد را از خود نشان دهند.

اثرات بروز کرده توسط سایتوکاین‌ها ممکن است حالت سینرژی یا آنتاگونیست داشته باشد. سایتوکاین‌ها توسط انواع مختلف سلولی آزاد می‌شوند و می‌توانند به یکی از شیوه‌های اتوکرین،

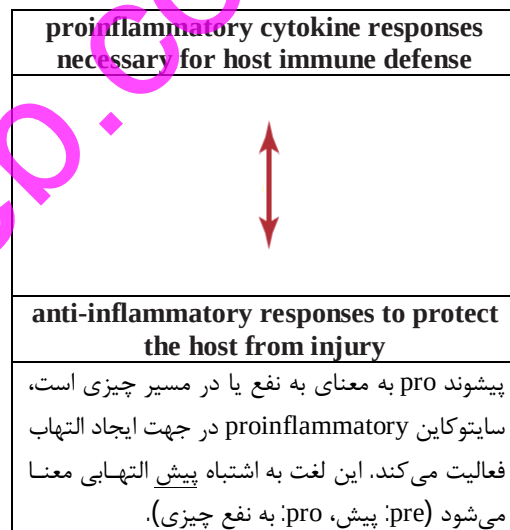
افزایش تعداد ائوزینوفیل‌ها در عفونت‌های انگلی به واسطه عملکرد کدام یک از سایتوکاین‌های زیر است؟
(دکتر 87)

- الف) IL-3
ب) IL-5
ج) IL-2
د) GM-CSF

پاسخ: ب

Cytokines in disease states

در شرایط هموستاتیک، پاسخ‌های سایتوکاین پیش‌التهابی لازم برای دفاع ایمنی میزبان با پاسخ‌های ضدالتهابی متعادل می‌شوند تا میزبان در برابر آسیب‌های ناشی از التهاب تنظیم‌نشده محافظت شود.



اختلال در سایتوکاین‌های IL-6/IL-12 نیز در ارتباط با بیماری‌های زیر گزارش شده است:

- ✓ IBD
- ✓ RA
- ✓ systemic lupus erythematosus (SLE)
- ✓ asthma
- ✓ Castleman disease

اختلال در پاسخ IFN با بیماری‌های زیر مرتبط است:

- ✓ SLE
- ✓ Sjögren syndrome
- ✓ systemic sclerosis
- ✓ myositis
- ✓ RA

IL-17A با بسیاری از بیماری‌های خودایمن مانند IBD، RA و مولتیپل اسکلروز و نیز با برخی سرطان‌ها در ارتباط است.

IL-18 مرتبط با RA و بیماری کرون است.
IL-5 و IL-13 در آسم آلرژیک نقش دارند.
IL-7، IL-9 و سایر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در ایجاد بیماری‌های خودایمن نقش دارند، درحالی‌که به نظر می‌رسد سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 نقش محافظتی ضد این بیماری‌ها دارد.

بیماران مبتلا به عفونت‌های مزمن و/یا بیماری‌های خودایمنی در معرض افزایش خطر اوستئوپوروز همراه هستند، چون بیان RANKL (و در نتیجه، بازجذب استخوان، bone resorption) توسط سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، از جمله IL-1، IL-6، IL-11، IL-17، و TNF- α تنظیم می‌شود. حتی در بیماری‌های التهابی حاد مانند سپسیس، اختلال در تنظیم شبکه سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6، IL-8 و IL-10 وجود دارد.

هنگامی که سیستم به طور مداوم به چالش کشیده می‌شود، مانند عفونت‌های ویروسی و باکتریایی مداوم یا اختلالات ایمنی در بیماری‌های خودایمنی، یک پاسخ پیش‌التهابی مزمن رخ می‌دهد. به عنوان مثال: اختلال در تنظیم سیگنال‌دهی IL-1 با بیماری التهابی روده (IBD)، آرتریت روماتوئید (RA) و پسوریازیس در ارتباط است.

لکوسیت‌های از میان سلول‌های اندوتلیال نقش دارد؟ (دکتری تخصصی ایمنی شناسی پزشکی سال 99-00)

الف) VCAM-1
ج) CD31
پاسخ: ج

ب) ICAM-1
د) CD11

در پروسه التهابی میان کنش بین کدام یک از مولکول‌های زیر در مهاجرت مونوسیت‌ها به بافت‌ها نقش عمده دارد؟ (دکتری تخصصی آبان سال 87-88)

الف) LFA-1, ICAM-1
ب) VLA-4, VCAM-1
ج) L-selectin, E-selectin
د) L-selectin, P-selectin
پاسخ: ب

کدام یک از مولکول‌های زیر در عبور لنفوسیت‌ها از بین سلول‌های اندوتلیال (diapedesis) نقش دارد؟ (دکتری تخصصی ایمنی شناسی بالینی سال 90-91)

الف) فیبرونکتین
ج) CD31
پاسخ: ج

ب) CD44
د) SIP1

PECAM-1 در پروسه انتقال لکوسیت‌ها به محل آسیب و عفونت، واسطه موثر در کدام یک از مراحل زیر است؟ (بورد 1400)

الف) tethering

ب) rolling

ج) arrest of leukocyte rolling

د) leukocyte transmigration (diapedesis)

پاسخ: د، PECAM-1 همان CD31 است. شکل زیر از کتاب باتولوژی رابینز انتخاب شده است. platelet endothelial cell adhesion molecule

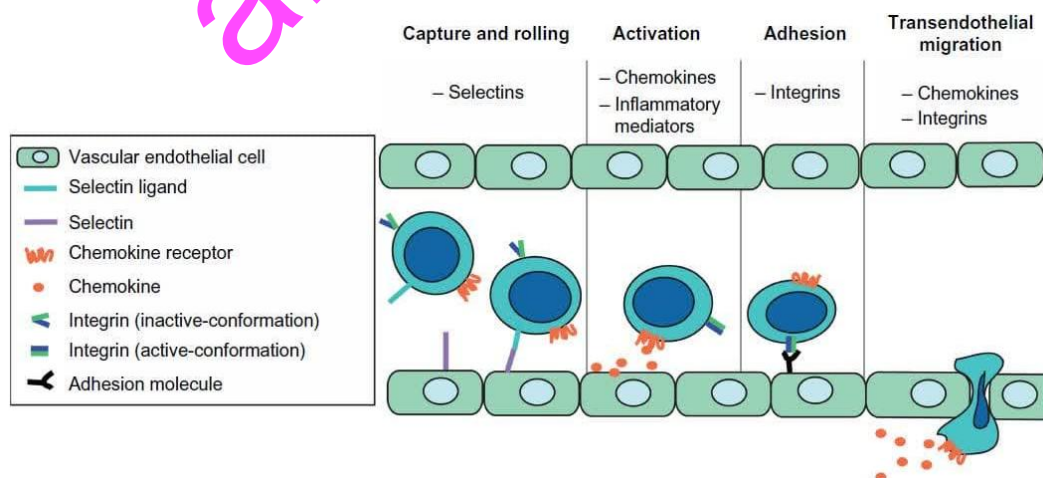
این‌تگرین اصلی برای Homing لنفوسیت‌های T, B در روده کدام است؟ (دکتری تخصصی ایمنی شناسی بالینی سال 92-93)

الف) L selectin
ج) CD34

ب) $\alpha 4\beta 7$

د) MAdCAM-1

پاسخ: ب، مهاجرت لکوسیت یا لنفوسیت به یک بافت homing نامیده می‌شود.



نقش ایفا می‌کند؟ (دکتر 95)

- الف (ب) HLA-G
 ج (د) HLA-E
 پاسخ: الف

مولکول HLA-G در کدام یک از فرایندهای زیر نقش اساسی دارد؟ (دورهٔ تکمیلی علوم آزمایشگاهی 1400)
 الف) با اتصال به سلول‌های تروفوبلاست موجب افزایش بیان آنتی‌ژن‌های جنینی می‌شود.
 ب) به عنوان لیگاند سلول‌های NK، در تحمل جنین در دوران بارداری نقش دارد.
 ج) با ارائهٔ ژن‌های خودی در فعال کردن سلول‌های T تنظیمی تأثیر دارد.
 د) مولکول موثر در شناسایی آنتی‌ژن‌های آلورژیک می‌باشد.

پاسخ: ب

کدام یک از انواع HLA می‌تواند در حاملگی نقش سرکوب‌کنندهٔ ایمنی داشته و باعث تحمل مادری-جنین (maternofetal) شود؟ (تبریز 95)

- الف (ب) HLA-F
 ج (د) HLA-D
 پاسخ: د

در رابطه با HLA-G عبارت صحیح کدام است؟ (شیراز 95)

الف) از لحاظ ساختمانی شباهت زیادی به HLA-DR دارد.
 ب) میزان سرمی بالای آن در بیماران دریافت‌کننده پیوند با افزایش شانس rejection همراه است.
 ج) بعنوان یک لیگاند برای NK-cell عمل می‌کند و باعث افزایش لیز سلولی می‌شود.
 د) به علت بیان شدن روی سیتوتروفوبلاست‌ها، نقش مهمی در materno-fetal tolerance دارد.
 پاسخ: د

همهٔ موارد زیر دربارهٔ مولکول‌های HLA-G صحیح می‌باشد، بجز: (دورهٔ تکمیلی علوم آزمایشگاهی 1403)
 الف) باعث محافظت جفت در برابر سلول‌های NK cell مادر می‌شود.

ب) قابلیت اتصال و عرضهٔ آنتی‌ژن به سلول‌های T را دارند.

ج) بیان ژن آنها به وسیلهٔ اینترفرون‌ها القا می‌شود.

د) رد پیوند در گیرنده‌های با سطح بالای HLA-G سرمی کمتر رخ می‌دهد.

پاسخ: ج، تنظیم بیان HLA-G نیز با ژن‌های کلاسیک کلاس I متفاوت است، زیرا این ژن حاوی هیچ interferon response signal نیست؛ بنابراین توسط اینترفرون القا نمی‌شود.

سلول‌های NK توسط کدام یک از مولکول‌های HLA موجود بر سطح سیتوتروفوبلاست مهار می‌شوند؟ (دکتر 91)

- الف (ب) HLA-D
 ج (د) HLA-B
 پاسخ: الف

اصلی‌ترین دلیل برای نقش حفاظتی مولکول HLA-G در بارداری چه می‌باشد؟ (دکتر 94)

الف) مهار فعالیت سیتوتولیتیک مادری علیه جنین

ب) فقدان آلوآنتی‌ژن‌سیسته

ج) اختصاصیت برای بافت‌های جنینی

د) پلی‌مورفیسم ویژه

پاسخ: الف، HLA-G به عنوان لیگاند برای حداقل سه رسپتور مهاری NK و سایر رسپتورهای سلولی، بافت جفت را از عمل سیتولیتیک سلول‌های NK حاضر در رحم مادر حفظ می‌کند.

کدام مولکول زیر در پیشگیری از رد بافت جنینی

MHC and disease

MHC واقع در بازوی کوتاه کروموزوم 6 تقریباً 4 مگاباز (Mb) طول دارد و شامل بیش از 250 جایگاه ژنی شناخته شده است، ناحیه‌ای که تاکنون متراکم‌ترین ناحیه ژنوم انسان از نظر ژن بوده است. این ناحیه، پلی‌مورف‌ترین پروتئین‌های انسانی - مولکول‌های HLA کلاس I و II - را کدگذاری می‌کند که تاکنون بیش از 24,000 نوع آلل از آنها شناسایی شده است، بیش از 40% از کل جایگاه‌های بیان شده در MHC با عملکردهای مرتبط با سیستم ایمنی مرتبط هستند. این تجمع ژن‌های مرتبط با سیستم ایمنی در ناحیه MHC ممکن است تصادفی نباشد و نتیجه نیروهای تکاملی باشد که ژن‌هایی با عملکردهای مشابه را در کنار هم قرار می‌دهد. ناحیه MHC از تلومر تا سانترومر به سه ناحیه طبقه‌بندی شده است:

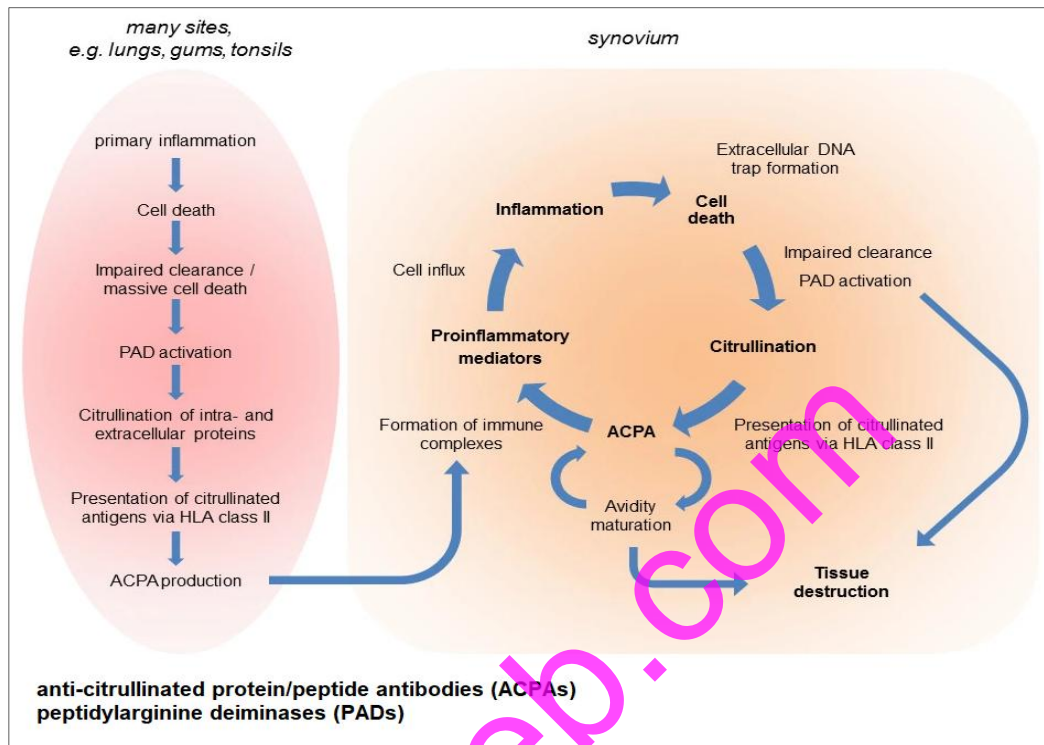
- ✓ HLA class I
- ✓ non-HLA class (MHC class III)
- ✓ HLA class II

عملکرد ژن‌های HLA کلاس I و II به طور مفصل در فصل 50 بررسی شده است، در این فصل ابتدا ناحیه MHC کلاس III توضیح داده می‌شود و سپس در ادامه، ارتباط ژن‌های HLA کلاس I و II با بیماری‌ها بحث می‌شود.

درک نقش MHC در پاسخ‌های ایمنی و در پاتوژن بیماری، نیازمند تعریف پلی‌مورفیسم‌ها در نواحی کلاس I و کلاس II و همچنین ژن‌های ناحیه مرکزی MHC کلاس III است. علاقه شدید به توالی ژنومی MHC از نقش آن در تنظیم التهاب و پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی ناشی می‌شود. چندین ژن در MHC نقش مهمی در تمایز بین سلول‌های خودی از غیرخودی دارند، واریانت‌های ژن‌های کلاس I و کلاس II به تفصیل در فصل 50 شرح داده شده‌اند. در این فصل، در مورد non-HLA region genes، ارتباط با بیماری‌ها و روش‌های تشخیص این ارتباط با مارکرهای ژنتیکی بحث می‌شود.

Overview of the human major histocompatibility complex dna sequence

تکمیل توالی DNA مربوط به MHC تقریباً 4 سال قبل از تکمیل توالی کل ژنوم انسان انجام شد. عجله برای تکمیل کل توالی MHC به دنبال نیاز به درک بیولوژی و ژنتیک (H-2) MHC و HLA regions در موش بود که در ابتدا توسط آزمایش‌های همخوانی موش و تایپینگ سرولوژیک فراهم شده بود. اگرچه MHC بیش از 50 سال پیش کشف شد، اما ماهیت آن تنها در دو دهه اخیر، با ظهور کلونینگ DNA و کشف ساختار مولکول‌های کلاس I و II مشخص شده است.



1. A 'Simple' Example

Consider a three-generation family in which several members have an AD disorder (Figure 7.6). A and B are alleles at a locus that is being tested for linkage to the disease locus.

To establish whether it is likely that these two loci are linked, the LOD score is calculated for various values of θ . The value of θ that gives the highest LOD score is taken as the best estimate of the recombination fraction. This is known as a **maximum likelihood method**.

To demonstrate the underlying principle, the LOD score is calculated for a value of θ equal to 0.05. If θ equals 0.05 then the loci are linked, in which case the disease gene and the B marker must be on the same chromosome in II2, as both of these characteristics have been inherited from the mother. Thus in II2 the linkage phase is known: the disease allele and the B allele are linked. Therefore the probability that III1 will be affected and will also inherit the B marker equals 0.95 (i.e., $1 - \theta$). A similar result is obtained for the remaining three members of the sibship in generation III, giving a value for the numerator of $(0.95)^4$. If the loci are not linked, the likelihood of observing both the disease and marker B in III1 equals 0.5. A similar result is obtained for his three siblings, giving a value for the denominator of $(0.5)^4$.

Therefore the LOD score for this family, given a value of $\theta = 0.05$, equals $\log_{10} 0.954/0.54 = \log_{10} 13.032 = 1.12$. For a value of $\theta = 0$, the LOD score equals $\log_{10} 14/0.54$

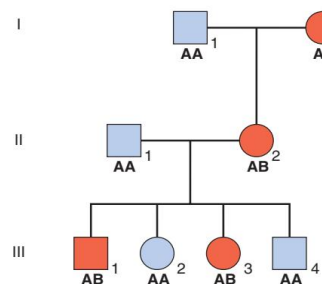


FIGURE 7.6 Three-generation pedigree showing segregation of an autosomal dominant disorder and alleles (A and B) at a locus that may or may not be linked to the disease locus.

$= \log_{10} 16 = 1.20$. For a value of $\theta = 0.1$, the LOD score equals $\log_{10} 0.94/0.54 = \log_{10} 10.498 = 1.02$. The highest LOD score is obtained for a value of θ equals 0, consistent with close linkage of the disease and marker loci, such that no recombination has occurred between the two loci in members of generation III.

To confirm linkage other families would have to be studied by pooling all the results until a LOD score of +3 or greater was obtained. A LOD score of -2 or less is taken as proof that the loci are not linked. This less stringent requirement for proof of non-linkage (i.e., a LOD score of -2 compared with +3 for proof of linkage) is due to the high prior probability of that any two loci are not linked.