

بسمه تعالی



وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی  
معاونت آموزشی

دانشگاه علوم پزشکی .....

اردیبهشت ۱۳۹۸

حیطه تفکر علمی در علوم پایه

تعداد سوالات: ۸۸ سوال

زمان آزمون: ۲۴۰ دقیقه

مشخصات داوطلب

لطفاً در این قسمت چیزی ننویسید



نام و نام خانوادگی:

شماره داوطلب:

رشته تحصیلی:

دانشگاه محل تحصیل:

بسمه تعالی



وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی  
معاونت آموزشی

دانشگاه علوم پزشکی .....

اردیبهشت ۱۳۹۸

حیطه تفکر علمی در علوم پایه

--

👉 داوطلب گرامی توجه فرمایید:

از گذاشتن هرگونه علامت و یا مخدوش نمودن بارکد فوق جدا خودداری فرمایید.  
بدیهی است در صورت درج هرگونه خدشه و خط خوردگی در این برگه که منجر  
به ایجاد اختلال در روند تصحیح پاسخنامه گردد، مسئولیت آن به عهده داوطلب  
خواهد بود.

محل درج نمره:

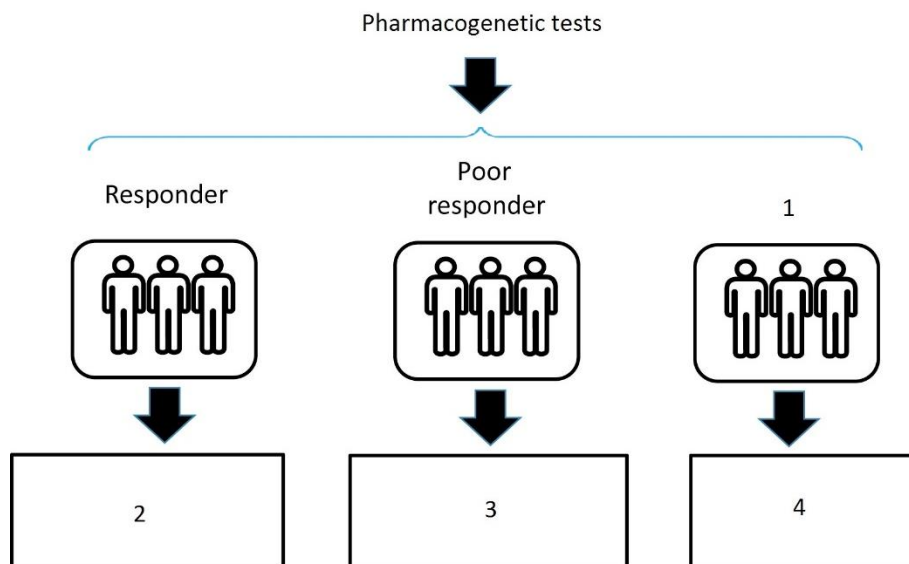
--	--	--	--	--	--

#### سؤالات ۱ تا ۴.

مطالعات فارماکوژنتیک/فارماکوژنومیک نقش مهمی در فراهم آوردن محتوای علمی مورد نیاز پزشکی مبتنی بر فرد ایفا می‌کند. نتایج مطالعات متعدد نشان می‌دهد که با برخی ارزیابی‌های ژنتیکی می‌توان پاسخ‌گویی یا عدم پاسخ به درمان و همچنین بروز عوارض جانبی در فرد را پیش‌بینی نمود. بر این اساس، نقشه مفهومی زیر (سؤالات ۱ تا ۴) را با انتخاب مناسب از گزینه‌های A تا F تکمیل کنید.

برای پاسخ به هر سؤال دو گزینه انتخاب شود.

- A. Dose adjustment is required
- B. Susceptible to adverse drug reactions
- C. Treatment with recommended drug
- D. High-responder
- E. Use of alternative drug
- F. Treatment with recommended dose



## سؤالات ۵ تا ۱۷.

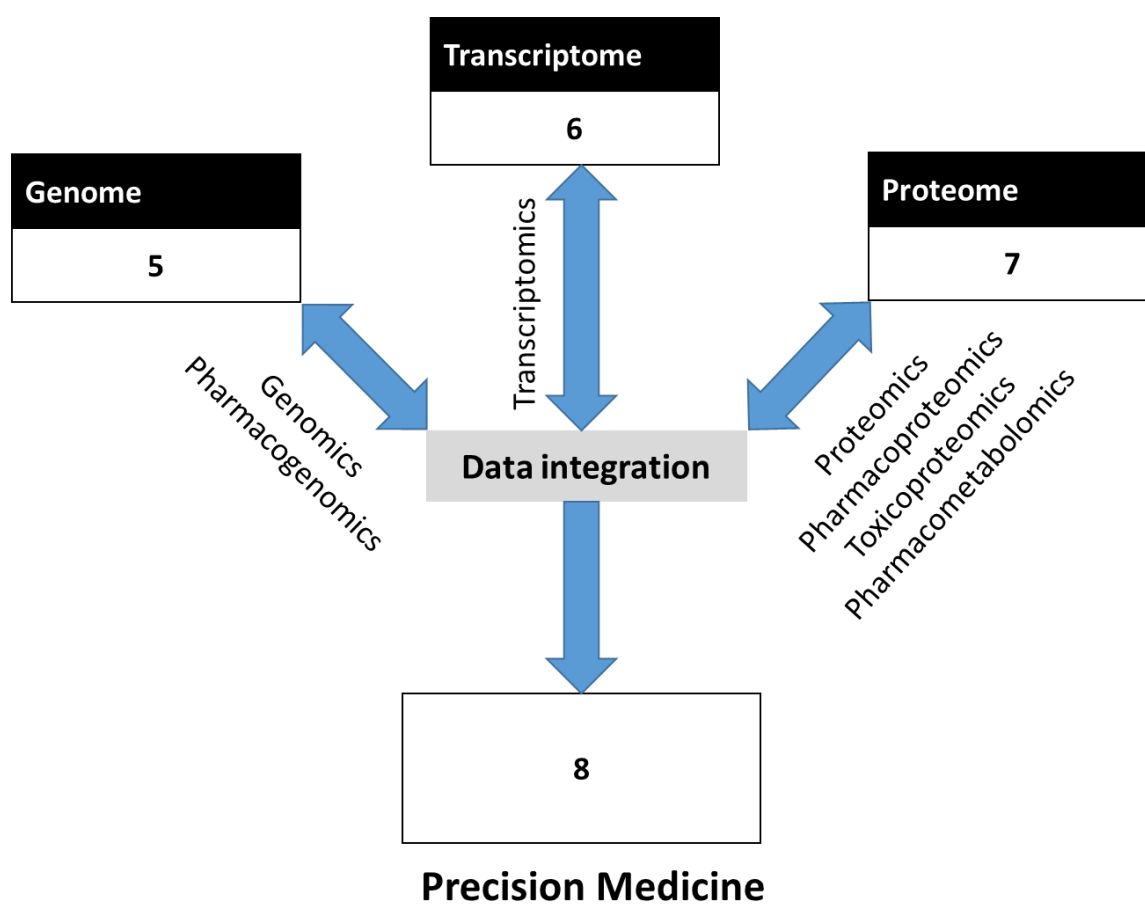
پزشکی مبتنی بر فرد نیاز روزافزونی به همسویی داده های حاصل از فن آوری های اُمیکس (OMICS) دارد. اُمیکس ها به جای تجزیه و تحلیل منفرد مولکول های زیستی (ژن، رونوشت و پروتئین)، به بررسی همه مولکول های یک سطح زیستی می پردازند و قابلیت آنالیز اثرات متقابل آن ها روی یکدیگر را نیز فراهم می آورند. با استفاده از توضیحات تکمیلی ارائه شده به زبان انگلیسی، نقشه های مفهومی زیر را با استفاده از گزینه های ارائه شده برای هر شکل تکمیل کنید.

Disease progression and drug response may vary significantly from patient to patient (heterogeneity of disease and heterogeneity in drug response). The personalized medicine aims to better target intervention to the individual while maximizing benefit and minimizing harm. It has significant potential advantages.

Fortunately, the rapid development of high-throughput 'omics' technologies has allowed for the identification of potential biomarkers that may aid in the understanding of the heterogeneities in disease development and treatment outcomes. However, mechanistic gaps remain when the genome or the proteome are investigated independently in response to drug treatment. Therefore, in parallel to pharmacogenomics, concordant analysis at the proteome and metabolome levels via the more recently-evolved fields of pharmacoproteomics, toxicoproteomics, and pharmacometabolomics play a key role in precision medicine.

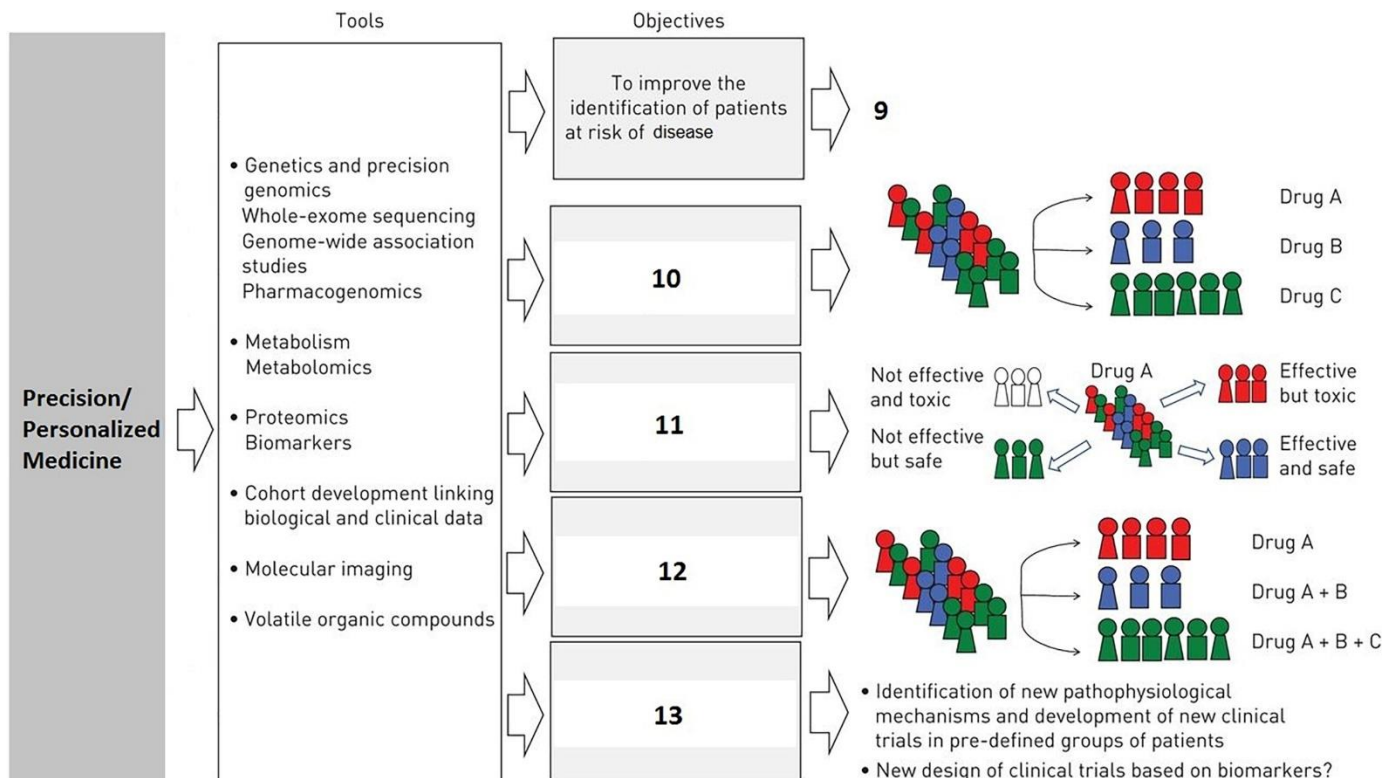
برای سؤالات ۵، ۶ و ۷ دو گزینه و برای سوال ۸، چهار گزینه از گزینه های A تا J بعنوان پاسخ انتخاب شود.

- A. Single nucleotide polymorphism (SNP) arrays
- B. Protein array
- C. Biomarker discovery
- D. Disease detection
- E. RNA sequencing
- F. Next generation DNA sequencing
- G. mRNA microarray
- H. Drug response
- I. Mass spectrometry
- J. Therapy targets



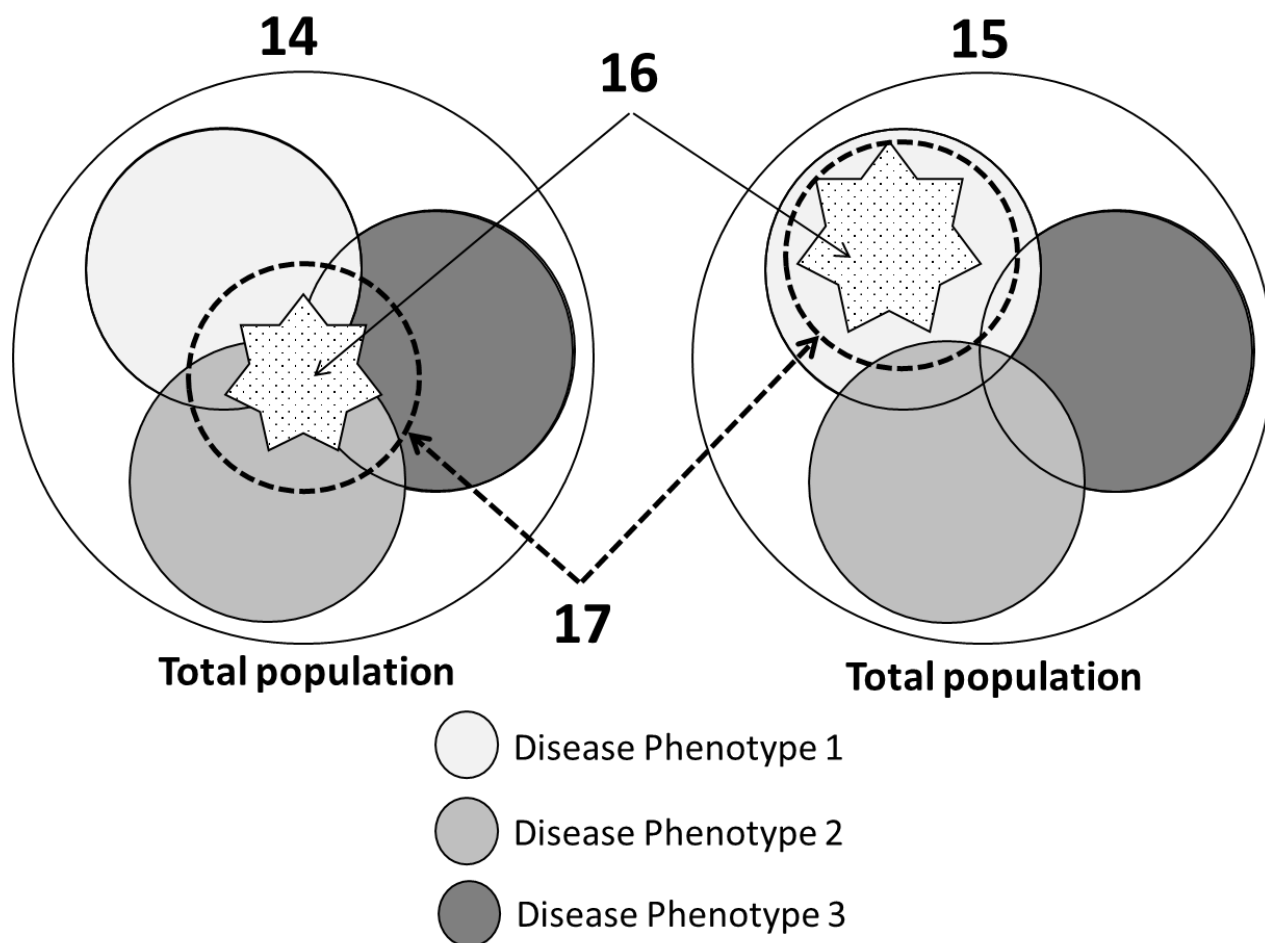
سؤالات ۹ تا ۱۳. با استفاده از گزینه های A تا E بخش های خالی دیاگرام زیر را پر کنید.

- A. To introduce an alternative targeted therapy
- B. Presymptomatic screening
- C. To anticipate efficacy of a specific drug for each patient
- D. To benefit the synergistic effects of drugs
- E. To determine the risk/benefit of a specific drug for each patient



سؤالات ۱۴ تا ۱۷. با استفاده از گزینه های A تا D بخش های خالی دیاگرام زیر را پر کنید.

- A. Treated patients
- B. Responders
- C. Random patient selection
- D. Targeted patient selection



#### سؤالات ۱۸ تا ۲۰.

استفاده از ضدانعقادهای خوراکی به منظور درمان و پیشگیری انواع مختلفی از بیماری ها در نظر گرفته شده است. به این منظور آنتاگونیست های ویتامین K نظیر وارفارین و سایر ضدانعقادهای خوراکی مستقیم (Direct oral anticoagulants) مانند Edoxaban، Dabigatran، Apixaban و Rivaroxaban کاربرد وسیعی دارند. گرچه مطالعات اخیر حاکی از مزیت استفاده از ضد انعقادهای خوراکی مستقیم می باشد، اما وارفارین همچنان در نسخ بسیاری تجویز می شود.

وارفارین از طریق مهار آنزیم I vitamin K epoxide reductase complex (VKORC1) مانع از تشکیل فاکتورهای انعقادی II، VII، IX و X می شود. ژن کد کننده آنزیم VKORC1 پلی مورفیک است و واریانت rs9923231 (-1639G>A) از ژن کد کننده آن منجر به کاهش سطح بیان آنزیم می شود.

از طرفی وارفارین توسط ایزوفرمت CYP2C9 آنزیم سیتوکروم P450 متابولیزه می شود. بر اساس مطالعات، واریانت CYP2C9\*1 فعالیت طبیعی آنزیم را داشته و واریانت CYP2C9\*3 همراه با کاهش سطح فعالیت این آنزیم می باشد.

بر این اساس مشخص کنید هریک از اقدامات زیر (سؤالات ۱۸ تا ۲۰)، توصیه می شود یا نمی شود.

سؤال	اقدامات	A توصیه میشود	B توصیه نمیشود	C تفاوتی ندارد
۱۸	تجویز دوزی بالاتر از دوز استاندارد وارفارین به بیمار دارای واریانت CYP2C9*3	A	B	C
۱۹	تجویز دوزی پایین تر از دوز استاندارد وارفارین به بیمار دارای واریانت 1639A-	A	B	C
۲۰	تجویز دوزی بالاتر از دوز استاندارد وارفارین به بیمار دارای واریانت 1639G-	A	B	C

#### سؤالات ۲۱ تا ۲۴.

ناکارآمدی رویکردهای افزایشدهنده سطح HDL در کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی عروقی سبب شده که تحقیقات گسترده ای در زمینه افزایش عملکرد HDL انجام شود. آپولیپوپروتئین A1 (ApoA1) از اجزای مهم و کلیدی در ساختار HDL است که از طریق برهم کنش با ABCA1 (ATP binding cassette subfamily A member 1) و ATP binding cassette subfamily G member 1 (ABCG1) سبب افزایش برداشت کلسترول از ماکروفاژها می شود. یکی دیگر از آپولیپوپروتئین های مهم، ApoE است که عمدتاً از طریق کبد و به میزان کمتر توسط ماکروفاژها بیان می شود. ApoE سبب پاکسازی کبدی باقیمانده های ذرات شیلومیکرون از طریق اتصال به LRP (Low density lipoprotein receptor-related protein) می شود.

بر این اساس دستکاری های این دو آپولیپوپروتئین در طراحی داروهای کاهش دهنده ریسک ابتلا به بیماری های قلبی عروقی مورد توجه قرار گرفته است. بدین منظور، محققان به سنتز شکلی نو ترکیب از ذرات HDL حاوی فسفولیپید و ApoA1 به نام rHDL-apoA-I پرداخت و پس از تأیید کارایی آن به وسیله ارزیابی شاخص گرفتگی عروق کرونر قلب در مدل های حیوانی، آن را وارد کارآزمایی بالینی نمود. بر خلاف مطالعات پیش بالینی، نتایج مطالعه بالینی اثربخشی معنی داری را نشان نداد. لذا محقق تصمیم گرفت که تغییراتی در مداخله درمانی خود انجام دهد. با توجه به آنچه بیان شد، مشخص کنید هر یک از اقدامات زیر (سؤالات ۲۱ تا ۲۴) چه تأثیری بر کارایی داروی طراحی شده خواهند داشت؟

سؤال	اقدامات	A بهبود کارایی	B کاهش کارایی	C بدون تأثیر
۲۱	افزودن ApoE نو ترکیب به داروی طراحی شده	A	B	C
۲۲	تجویز همزمان داروی دیگری که سبب افزایش تجزیه LRP می شود	A	B	C
۲۳	تجویز همزمان داروی دیگری که سبب افزایش بیان ABCA1 می شود	A	B	C
۲۴	تجویز همزمان دارویی که سبب کاهش بیان ABCG1 می شود	A	B	C



## سؤال ۲۵.

دو بیمار مبتلا به سرطان پستان که هر دو از نظر گیرنده استروژن مثبت (ER+) می باشند، تحت درمان هورمونی بر علیه گیرنده های استروژن قرار می گیرند. درمان در هر دو بیمار طبق پروتکل مشابهی انجام می شود. نتایج بررسی هر دو بیمار پس از یک سال، حاکی از عود بیماری و نشانه هایی از متاستاز در بیمار اول است در حالیکه متاستاز و عود در بیمار دوم مشاهده نمی شود. با علم به اینکه سلول های سرطانی جهت متاستاز می بایست از تومور اولیه جدا شده و وارد گردش خون شوند تا بتوانند خود را به بافت های مستعد و پذیرنده برسانند، در توجیه این مطلب که چرا متاستاز تنها در یکی از بیماران تحت درمان گزارش شده است، صحیح ترین گزینه را از میان گزینه های A تا F انتخاب کنید.

- A. احتمال می رود پس از درمان، تعداد سلول های توموری زنده در حال گردش در خون بیمار دوم از بیمار اول بیشتر باشد.
- B. احتمال می رود تمامی سلول های سرطانی تومور اولیه در بیمار اول از نظر گیرنده استروژن مثبت باشند.
- C. احتمال می رود پس از درمان، تمامی سلول های توموری در حال گردش در خون بیمار اول دچار آپوپتوز (مرگ سلولی) شده باشند.
- D. احتمال می رود در میان سلول های توموری در حال گردش در خون بیمار دوم، سلول هایی که از نظر گیرنده استروژن منفی (ER-) باشند وجود داشته باشد.
- E. احتمال می رود تمامی سلول های سرطانی تومور اولیه در بیمار دوم، از نظر گیرنده های استروژن مثبت نباشند.
- F. احتمال می رود در میان سلول های توموری در حال گردش در خون بیمار اول، سلول هایی که از نظر گیرنده استروژن منفی (ER-) باشند وجود داشته باشد.

## سؤالات ۲۶ تا ۳۲.

بررسی ها نشان می دهد میزان بهبودی با داروهای ضد افسردگی رضایت بخش نیست. تفاوت در کارایی دارو بین افراد مختلف و همچنین بروز عوارض جانبی از عمده دلایلی است که منجر به قطع مصرف و یا عدم پذیرش دارو می شود. به نظر می رسد تفاوت های ژنتیکی، یکی از عوامل اصلی تفاوت در کارایی دارو و نیز بروز عوارض جانبی بین افراد مختلف باشد. بنابراین بررسی پلی مورفیسم ژنتیکی می تواند زمینه پزشکی مبتنی بر فرد را فراهم نماید. مطالعات فارماکوژنتیک بر روی ژن های درگیر در مکانیسم عمل (فارماکودینامیک) و یا بر روی ژن های درگیر در انتقال و متابولیسم (فارماکوکینتیک) داروها متمرکز شده است. از جمله این ژن ها، سیتوکروم P450 (CYP450) می باشد که مسئول متابولیسم داروهای ضد افسردگی است. ارتباط دقیقی بین فنوتایپ متابولیک CYP450 و سطح پلاسمایی متابولیت های داروهای ضد افسردگی وجود دارد.

CYP2C19 یکی از ایزوفرم های اصلی CYP450 است که مسئول متابولیسم داروی سیتالوپرام (مهار کننده برداشت سروتونین) می باشد. در افراد CYP2C19 poor metabolizer (PMs) غلظت پلاسمایی بالایی از دارو گزارش شده است که خود می تواند همراه با افزایش احتمال بروز عوارض جانبی باشد؛ درحالیکه در افراد CYP2C19 ultrarapid metabolizer (UMs)

سطح پلاسمایی پایین‌تری گزارش شده و انتظار می‌رود این امر سبب عدم کارایی درمان شود. با این وجود ارتباط قابل پیش‌بینی بین فنوتایپ متابولیک CYP2C19 و نتایج درمان با سیتالوپرام مشاهده نشده است. با توجه به این شرح‌نامه و مشاهده یاد شده، مشخص کنید کدامیک از موارد زیر (سؤالات ۲۶ تا ۳۲) می‌تواند این عدم همخوانی را توجیه نماید.

سؤال	احتمالات	A توجیه کننده	B غیر مرتبط
۲۶	ارتباط ضعیفی بین دوز تجویزی دارو و کارایی آن وجود دارد.	A	B
۲۷	احتمالاً سایر ایزوفرم‌های CYP450 در متابولیسم سیتالوپرام نقش دارند.	A	B
۲۸	احتمالاً غلظت پلاسمایی با کارایی و عوارض ارتباط خطی ندارد.	A	B
۲۹	احتمالاً غلظت پلاسمایی با غلظت مغزی ارتباط خطی ندارد.	A	B
۳۰	مکانیسم‌های فارماکودینامیک می‌تواند رابطه بین فنوتایپ متابولیک CYP2C19 و کارایی و عوارض جانبی را تعدیل نماید (عوامل ایجاد کننده اختلال در ارتباط بین فارماکوکینتیک و نتایج درمانی).	A	B
۳۱	CYP2C19 PMs نادر می‌باشد و ممکن است مطالعات توان یافتن ارتباط فارماکوکینتیک با این فنوتایپ متابولیک را نداشته باشد.	A	B
۳۲	فنوتایپ متابولیک CYP2C19 با در معرض قرار گیری دارو تغییر کرده است.	A	B

#### سؤالات ۳۳ تا ۴۴.

متفورمین یک داروی خوراکی پایین آورنده قند خون است که استفاده از آن در خط اول درمان دیابت نوع ۲ قدمت زیادی دارد. یکی از مکانیسم‌های محتمل در بروز اثرات درمانی این دارو فعال شدن مسیر AMP-activated protein kinase (AMPK) و افزایش حساسیت به انسولین در بافت‌های هدف از جمله کبد می‌باشد. این دارو سبب بروز عوارض گوارشی (در ۲۰-۳۰ درصد بیماران) و تغییر میکروبیوم روده می‌شود و گزارش شده است که حدود ۵ درصد بیماران قادر به تحمل این عوارض نیستند و همین امر سبب قطع مصرف دارو می‌شود. از طرفی در حدود ۳۰ درصد بیماران، کنترل قند خون با این دارو محقق نشده و باید از سایر داروهای کاهش دهنده قند خون استفاده شود. در راستای بررسی مکانیسم تفاوت‌های بین فردی در پاسخ به اثر درمانی این دارو و بروز عوارض گوارشی، نتایج دو مطالعه که به بررسی اثر متفورمین بر میکروبیوم روده و همچنین بررسی پلی مورفیسم ژن Organic cation transporter 1 (OCT1) پرداخته‌اند، به طور خلاصه در زیر ارائه شده است.

### Metformin action through the microbiome and bile acids

Metformin was derived from galegine, an herbal extract from *Galega officinalis*, and was first introduced to humans in 1957 to treat diabetes by a French physician, Dr. Jean Sterne. Though metformin has been used in the clinic to improve insulin sensitivity for decades, the exact mechanism or mechanisms of action have been elusive, and explanations keep on expanding. Nonetheless, the American College of Physicians recommend metformin as the first-line treatment for type 2 diabetes to improve insulin sensitivity, and metformin is believed to have become the world's most widely prescribed antidiabetic medication acting through AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent mechanisms in liver and other target tissues. Metformin is known to cause adverse gastrointestinal events and to alter gut microbiota composition in humans, but the exact bacterial species and microbial metabolites that are affected and whether these microbiome changes are responsible for the antihyperglycemia action of metformin remain undefined.

In this issue, Sun et al. report that metformin specifically reduced the abundance of *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) in the gut, which led to an increase in antagonists of farnesoid X receptor (FXR) and resulted in improved insulin sensitivity.

Bile acids are known to be endogenous modulators of FXR and are synthesized from cholesterol in the liver. They have an essential role in facilitating intestinal absorption of lipids and lipid-soluble vitamins, activating the nuclear receptor FXR and the membrane-bound G-protein coupled bile acid receptor 1 (also called TGR5). FXR activation is essential in maintaining bile acid homeostasis and is important in regulating the metabolism of lipids and glucose, as well as inflammation. Sun et al. find that Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes treated with metformin for 3 days presented with a reduced abundance of *B. fragilis* in their guts compared with untreated individuals. *B. fragilis* is a microbiota species that is able to convert primary bile acids into secondary bile acids through its bile salt hydrolase (BSH) activity. They find that as a result of the reduced BSH activity, the bile acid glycine-ursodeoxycholic acid (GUDCA), which is known to be associated with reduced levels of *B. fragilis* and is not commonly present in humans, was markedly increased in the stool and serum of these individuals. To provide compelling evidence that metformin increases GUDCA in the gut and that GUDCA is a human FXR antagonist, Sun et al. carried out experiments *in vitro* and *in vivo* using mice. They found that reduced GUDCA correlated with a decreased level of fibroblast growth factor 19 (FGF19) in humans and FGF15 in mouse gut and with increased activity of CYP7A1 in humans and expression of *Cyp7a1* in mouse liver.

Increased FGF19 and FGF15 and reduced CYP7A1 are markers of FXR activation in the gut and liver, respectively. The authors next showed that in diabetic mice, fecal transplantation of samples from patients who had been treated with metformin improved insulin sensitivity, whereas transplanting samples from patients who had not received metformin treatment

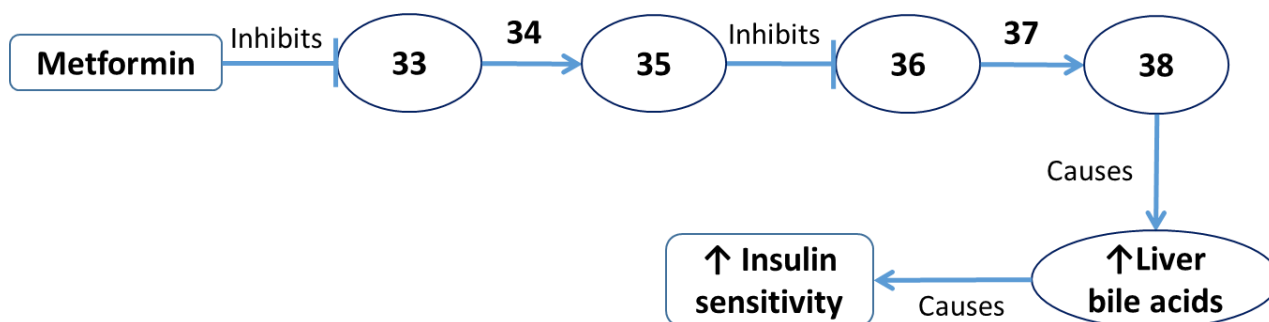
worsened it. Furthermore, increased colonization of the guts of diabetic mice with *B. fragilis* abrogated the improvement of glucose metabolism by metformin.

However, oral administration of GUDCA to these mice was sufficient to relieve glucose intolerance and insulin resistance. Moreover, the metabolic improvement induced by metformin and the therapeutic benefit of GUDCA were abolished in mice lacking intestinal FXR.

Surprisingly, this study reports that metformin inhibits intestinal FXR signaling via gut microbiota in an AMPK independent manner. The authors found that the effects of metformin in inhibiting intestinal FXR and improving overall metabolic function remained intact in mice in which AMPK- $\alpha$ 1, the primary isoform of AMPK in the gut, was deficient specifically in the intestine.

Consistent with this, a previous report confirms the activity of metformin in mice lacking AMPK in the liver, indicating that the idea that AMPK is the therapeutic target of metformin is not without controversies. Providing evidence for a related role for bile acids, recent studies have also shown that high doses of the bile acid UDCA may improve insulin sensitivity in patients with nonalcoholic steatohepatitis, a more severe form of fatty liver disease that is commonly linked to metabolic syndrome. The mechanisms of these beneficial actions of UDCA have been unclear and seem multifactorial. As conjugated UDCA has been identified as an antagonist of human FXR, the metabolic benefit of UDCA could be accounted for by its conjugation derivatives.

بر اساس نتایج این مطالعه، نقشه مفهومی زیر (سؤالات ۳۳ تا ۳۸) را با استفاده از گزینه های A تا J تکمیل کنید.  
برای هر سؤال تنها یک گزینه انتخاب شود.



- |  |   |
|--|---|
| A. Intestinal Farnesoid X receptor (FXR) | F. Decrease                             |
| B. Liver Farnesoid X receptor (FXR)      | G. Microbiota                           |
| C. CYP7A1                                | H. Glycine-ursodeoxycholic acid (GUDCA) |
| D. Bile salt hydrolase (BSH)             | I. Fibroblastt growth factor 19 (FGF19) |
| E. Increase                              | J. AMPK- $\alpha$ 1                     |

### **Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes.**

Organic cation transporter 1 (Oct1) belongs to the Solute Carrier family (SLC22A) and is localized in the sinusoidal membrane of hepatocytes. The preferential action of metformin in hepatocytes is due to the predominant expression of Oct1 that are responsible of hepatic uptake of metformin. Oct1 as well as being responsible for the hepatic uptake of metformin, plays a role in the intestinal uptake of metformin.

In the current study, ninety-two patients with a Type 2 diabetes diagnosis after the age of 35 years were included in the study. Patients with chronic gastrointestinal diseases, including chronic liver disease, cholelithiasis, chronic pancreatitis, inflammatory bowel disease and gastroduodenal ulcer, chronic kidney disease, endocrine disorders, infection and hormonal therapy were excluded. Patients were monitored during the first 6 months of metformin treatment. The gastrointestinal side effects of metformin were defined as the presence of any of the following symptoms during metformin therapy: bloating, abdominal pain, nausea, diarrhea, vomiting, and anorexia, in the absence of any acute gastrointestinal disease.

Patients were genotyped afterwards for two common loss of-function variants in the OCT1 gene (SLC22A1): R61C (C>T; rs12208357, located in Exon 1) and M420del (rs72552763), using TaqMan genotyping assays. Both variants were in line with the Hardy–Weinberg equilibrium ( $P > 0.05$ ).

Differences in the categorical variables were tested using the  $\chi^2$ -test, and differences in continuous variables using the t-test (variables with normal distribution) or Mann–Whitney U-test (variables with non-normal distribution). R61C and M420del variants were analyzed together, according to the number of haplotypes carrying reduced-function alleles: 0, 1 or 2 (OCT1 combined genotype). Haplotype analysis was performed using PLINK software. The OCT1 combined genotype frequencies between the two groups were compared using the exact Cochran–Armitage trend test (additive model). The association of OCT1 diplotypes with gastrointestinal side effects was analyzed using logistic regression, with age, sex, weight and concomitant use of OCT1-inhibiting medications as covariates. Statistical analyses were performed with SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results are summarized in table 1 and 2.

Table 1. Baseline characteristics of patients with and without gastrointestinal side effects

	Group without gastrointestinal side effects (n = 49)	Group with gastrointestinal side effects (n = 43)	P value
Age (years)	58.8 ± 8.4	57.1 ± 9.5	0.365
Women/men (% women)	22/27 (44.9)	32/11 (74.4)	0.004
Weight (kg)	93.7 ± 15.8	85.2 ± 13.8	0.007
Fasting plasma glucose (mmol/l)	8.0 (7.5–9.2)	8.2 (7.5–9.2)	0.573
HbA <sub>1c</sub> (mmol/l)	56 (51–63)	58 (53–66)	0.376
Metformin daily dose (mg)	1000 (821–1500)	1000 (960–1700)	0.492
Number of OCT1 reduced-function alleles (0/1/2) <sup>a</sup>	30/17/2 (61.2%/34.7%/4.1%)	18/20/5 (41.9%/46.5%/11.6%)	0.048 <sup>b</sup>

Data are presented as means ± SD, medians (interquartile range) or numbers (percentages).

<sup>a</sup> Data are presented as numbers of individuals (percentages).

<sup>b</sup> Significance of test for comparison of combined genotype frequencies between the two groups under the additive model.

Table 2. Association of OCT1 combined genotype with metformin gastrointestinal side effects – logistic regression model

	Odds ratio (95% CI)	P value
Age	0.96 (0.91–1.01)	0.121
Sex (Women vs Men)	2.49 (0.91–6.82)	0.076
Weight	0.97 (0.94–1.00)	0.074
Number of OCT1 reduced-function alleles	2.31 (1.07–5.01)	0.034

با استفاده از نتایج دو مطالعه فوق، مشخص کنید هریک از فرضیات زیر (سؤالات ۳۹ تا ۴۴) تأیید یا رد شده و یا اینکه اطلاعات موجود فرضیه را نه رد و نه تأیید می کند.

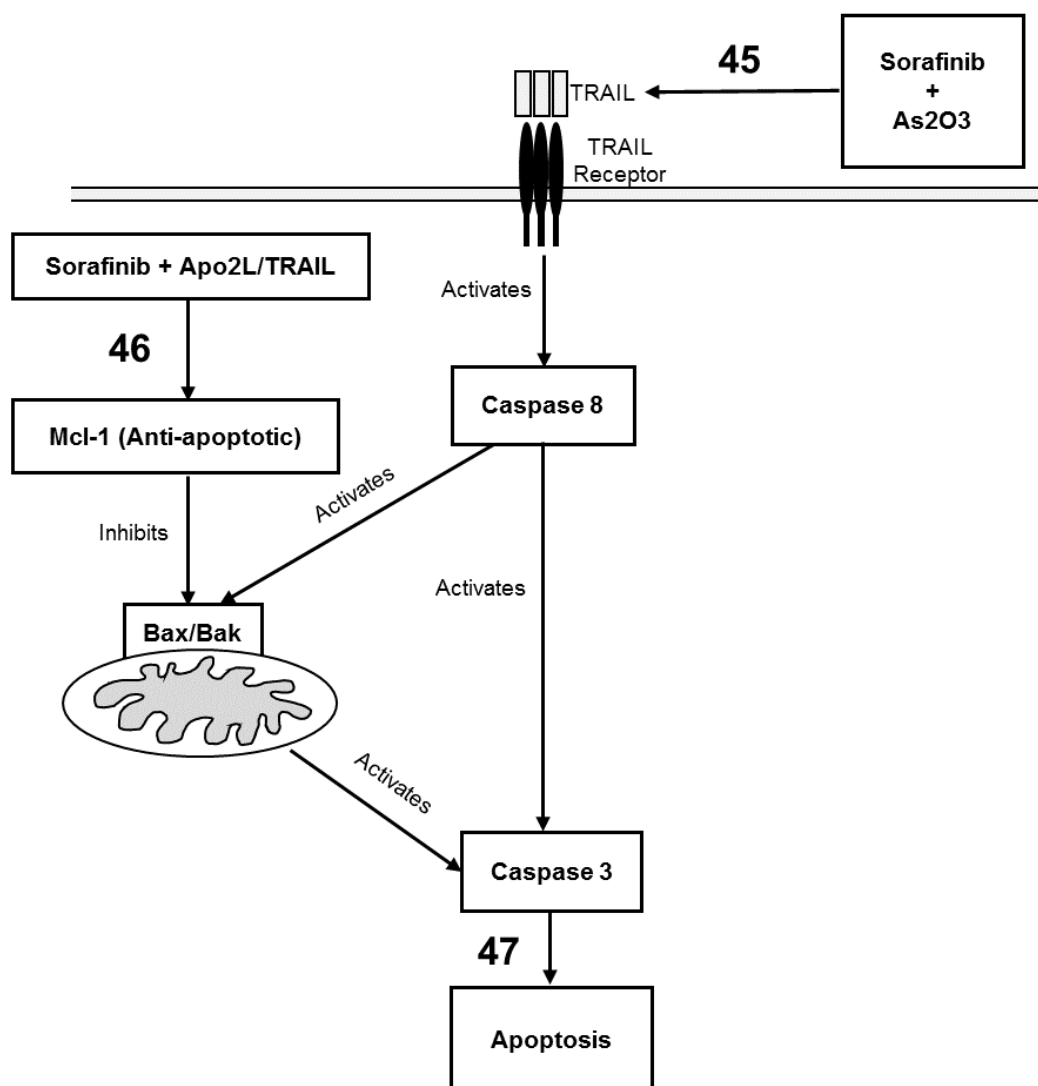
سؤال	فرضیه	تأیید A	رد B	نه رد و نه تأیید C
۳۹	واریانت 181 C>T ژن OCT1 سبب افزایش عوارض گوارشی متفورمین می شود.	A	B	C
۴۰	واریانت 181 C>T ژن OCT1 سبب کاهش پاسخ درمانی به متفورمین می شود.	A	B	C
۴۱	واریانت R61C پروتئین OCT1 سبب کاهش عوارض گوارشی متفورمین می شود.	A	B	C
۴۲	واریانت R61C پروتئین OCT1 سبب افزایش پاسخ درمانی به متفورمین می شود.	A	B	C
۴۳	واریانت M420del ژن OCT1 سبب افزایش عوارض گوارشی متفورمین می شود.	A	B	C
۴۴	واریانت M420del ژن OCT1 سبب افزایش پاسخ درمانی به متفورمین می شود.	A	B	C

## سؤالات ۴۵ تا ۴۸.

داروی Sorafinib که یک مهار کننده چندگانه آنزیم های کیناز است برای درمان سرطان کبد از نوع Hepatocellular Carcinoma و نیز سرطان کلیه از نوع Renal Cell Carcinoma تجویز می شود. مکانیسم عمل آن مهار مسیرهای پیام رسانی داخل سیتوپلاسمی و در نهایت توقف رشد و یا افزایش آپوپتوز سلول های سرطانی است. در حدود پنجاه درصد بیماران نسبت به این دارو مقاومت نشان می دهند. مطالعات نشان داده اند که ترکیب کردن این دارو با داروهای تقویت کننده سایتوکاین TRAIL مانند Apo2/TRAIL و یا ترکیبی از آرسنیک (As2O3) می تواند باعث کاهش مقاومت به دارو و افزایش آپوپتوز در سلول های سرطانی شود.

با توجه به توضیح فوق، نقشه مفهومی زیر (سؤالات ۴۵ تا ۴۷) را با استفاده از گزینه های A تا E تکمیل کنید.

- A. Secret
- B. Down-regulate
- C. Degrade
- D. Up-regulate
- E. Cause



سؤال ۴۸. با توجه به عوارض جانبی داروی Sorafinib و با فرض کارایی یکسان رژیم های ترکیبی Sorafinib با داروهای تقویت کننده سایتوکاین TRAIL (داروهای A, B, C و D) در القاء مرگ سلولی در انواع مقاوم سلول های سرطانی کبد و کلیه، مشخص کنید کدام رژیم درمانی به ترتیب از چپ به راست برای درمان سرطان کبد و کلیه ارجح است؟ مقادیر EC50 داروی Sorafinib و داروهای A, B, C و D و همچنین EC50 داروی Sorafinib در رژیم های ترکیبی در جدول زیر نشان داده شده است. (EC50 عبارت است از غلظتی از دارو برای بروز ۵۰٪ از بیشینه اثر آن)

- A. Sorafinib with B, Sorafinib with A
- B. Sorafinib with C, Sorafinib with A
- C. Sorafinib with D, Sorafinib with A
- D. Sorafinib with D, Sorafinib with C

مقادیر مربوط به EC50 (nM) داروی Sorafinib و/یا داروهای تقویت کننده سایتوکاین TRAIL (داروهای A, B, C و D) در سلول های سرطانی کبد و کلیه		
Drug	Hepatocellular carcinoma	Renal cell carcinoma
Sorafinib alone	205.5+4.62	230.2+8.9
A alone	159.65+4.21	100.1+2.21
B alone	130.2+3.41	160.1+1.23
C alone	145.1+2.23	120.3+2.1
D alone	120.2+1.23	140.5+1.3
Sorafinib with A	55.2+3.2	15.4+1.8
Sorafinib with B	35.4+2.4	58.4+2.2
Sorafinib with C	45.2+2.1	28.2+1.4
Sorafinib with D	22.5+1.5	20.1+1.7

#### سؤال ۴۹.

در برخی سرطان ها ریزمحیط تومور منجر به ناکارآمدی (Exhaustion) لنفوسیت های T-CD8+ ضد توموری و در نتیجه پیشرفت تومور می شود. مطالعات پیشین نشان داده است که افزایش بیان گیرنده های مهارتی مانند PD-1، Tim-3، LAG-3، TIGIT و سایر گیرنده ها در سطح سلول های T و اتصال آن ها به لیگاند مربوطه روی سلول توموری در ایجاد ناکارآمدی سلول T نقش مهمی دارد. برای کاهش اثر این گیرنده های مهارتی امروزه داروهایی در قالب آنتی بادی های مونوکلونال علیه این گیرنده های مهارتی طراحی شده اند تا با اتصال به این گیرنده ها از اتصال آن ها به لیگاند مربوطه جلوگیری و در نهایت ناکارآمدی سلول T را کاهش دهند.

در یک پژوهش بر روی مدل موشی، یک آنتی بادی مونوکلونال علیه PD-1 (Anti-PD-1) به موش مبتلا به سرطان کولورکتال تزریق شد (گروه تیمار). بعد از دو هفته انفیلتراسیون لکوسیتی اطراف تومور برداشته شد و در محیط آزمایشگاه به



مدت ۳ روز کشت داده شد. بر خلاف انتظار مشاهده شد که میزان بقا و عملکرد سلول  $T-CD8+$  در موش گروه تیمار نسبت به گروه شاهد به طور معنی داری کاهش یافت. برای یافتن دلیل این تناقض چه رویکردهایی پیشنهاد می شود؟  
دو گزینه را به عنوان پاسخ انتخاب کنید.

- A. افزایش دوز Anti-PD-1 تزریقی به موش های مبتلا به تومور
- B. بررسی میزان بیان فاکتورهای مسیر پیام رسانی پایین دست گیرنده PD-1 در سیتوپلاسم سلول های  $T-CD8+$
- C. افزایش فاصله زمانی بین تزریق دارو و گرفتن سلول از موش به ۴ هفته
- D. بررسی میزان بیان سایر گیرنده های مهاری مانند Tim-3، AG-3 و TIGIT در سطح سلول های  $T-CD8+$
- E. کاهش مدت کشت سلول ها در آزمایشگاه به یک روز

## سؤالات ۵۰ تا ۵۲.

درمان با داروی Pembrolizumab که یک آنتی بادی مونوکلونال علیه مولکول PD-1 است، برای بیماران مبتلا به ملانومای پیشرفته استفاده می شود. در مورد دلیل مقاومت به این دارو، جهش های ژنتیکی در بافت توموری در ۳ بیمار که عود تومور داشته اند بررسی شده است.  
نتایج این مطالعه در زیر آورده شده است.

### Results

We found strong evidence that the relapsed tumors were closely genetically related to their baseline counterparts, despite up to 2 years between biopsies. In the case of Patients 1 and 2, of 1173 and 240 nonsynonymous mutations, respectively, originally identified in the baseline sample, 92.5% and 95.8% were also seen in the resistant tumor. The relapsing tumors also contained the same chromosomal loss-of-heterozygosity events as the baseline tumors, and all differences were due to further loss in the relapse samples. In the relapse biopsy samples from both patients, we identified new homozygous loss-of-function mutations in the kinases associated with the interferon-receptor pathway, with a Q503\* nonsense mutation in the gene encoding Janus kinase 1 (JAK1) in Patient 1 and a F547 splice-site mutation in the gene encoding Janus kinase 2 (JAK2) in Patient 2. RNA sequencing showed that the JAK2 splice-site mutation caused intron inclusion, producing an in-frame stop codon 10 bp after exon 12. Therefore, both mutations were upstream of the kinase domains and probably truncated the protein or caused nonsense-mediated decay. Neither mutation was seen at baseline in the exome sequencing reads, by Sanger sequencing, or by targeted amplicon resequencing.

To assess the functional consequences of the observed JAK mutations, we focused on the JAK2 mutation from Patient 2 using two cell lines established at baseline (M420, wild-type JAK2) and at the time of relapse (M464, JAK2 F547 splice-site mutation). Whole-exome sequencing confirmed that the original bulk tumor was well represented by M464. Western blot analysis showed that the baseline cell line responded to interferon alfa, beta, and gamma with the expected signal transduction, including an increase in signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) and interferon regulatory factor (IRF) expression, STAT1 phosphorylation (pSTAT1), and the production of downstream interferon targets such as PD-L1, transporter associated with antigen processing 1

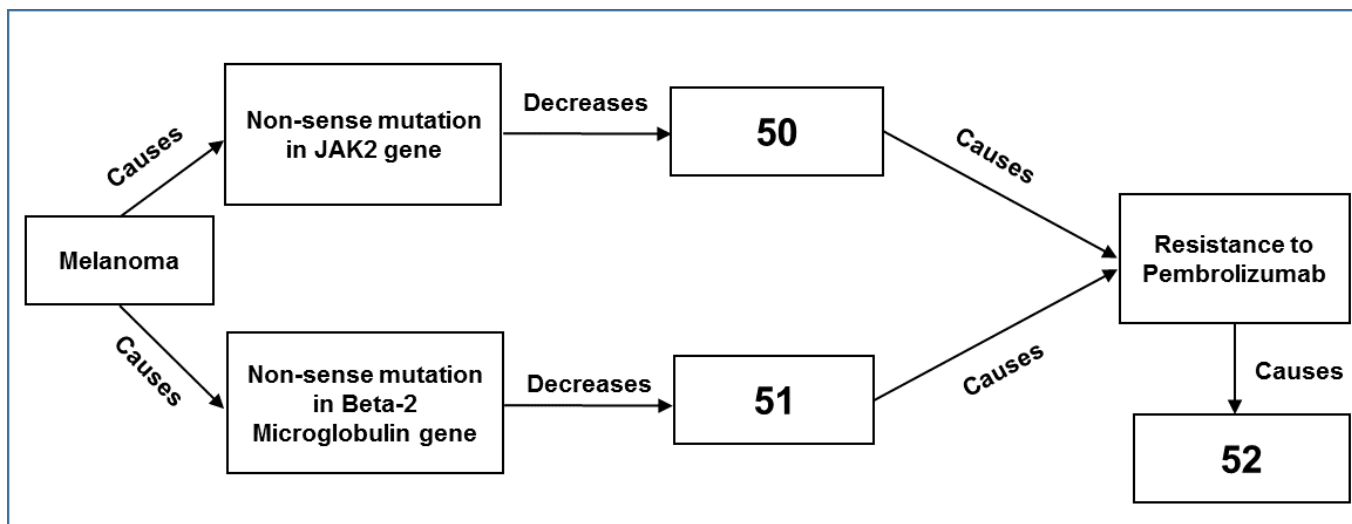
(TAP1), and major histocompatibility complex (MHC) class I. However, the cell line from the progressing lesion showed a total loss of JAK2 protein, resulting in a lack of response to interferon gamma, without change in sensitivity to interferon alfa or beta. This was true of the pSTAT1 response and the expression of PD-L1 and MHC class I molecules.

When cultured in recombinant interferon alfa, beta, or gamma, the M420 and M407 parental cell lines showed interferon-induced growth inhibition in a dose-dependent manner. However, both the JAK2-deficient M464 cell line (from Patient 2 at relapse) and the M407 JAK2-knockout subline were insensitive specifically to interferon gamma-induced growth arrest, yet remained sensitive to type I interferons alfa and beta; in contrast, the M407 JAK1-mutated subline was resistant to all three interferons. This is again consistent with the specific association of JAK2 with the interferon- $\gamma$  receptor and the common use of JAK1 by all three interferon receptors.

In Patient 3, whole-exome sequencing of the baseline and progressive lesions showed a 4-bp S14 frame-shift deletion in exon 1 of the beta-2-microglobulin component of MHC class I as 1 of only 24 new relapse-specific mutations and the only such mutation that was homozygous. Immunohistochemical analysis for MHC class I heavy chains revealed loss of outer-membrane localization as compared with adjacent stroma or the baseline tumor, even though diffuse intracellular staining indicated continued production of MHC class I molecules. This finding is in line with the role of beta-2-microglobulin in proper MHC class I folding and transport to the cell surface, and its deficiency has long been recognized as a genetic mechanism of acquired resistance to immunotherapy. Both the baseline and relapse biopsy samples were negative for MHC class II expression, which suggests a lack of compensatory MHC upregulation.

با توجه به نتایج مقاله، نقشه مفهومی زیر را (سؤالات ۵۰ تا ۵۲) با استفاده از گزینه های A تا G تکمیل کنید.

- A. PD-1 expression
- B. MHC I expression
- C. Tumor progression
- D. Tumor suppression
- E. Response to IFN- $\gamma$
- F. PD-L1
- G. Response to IFN- $\beta$



### سؤالات ۵۳ تا ۵۸.

داروی R3810 یک آنتی بادی مونوکلونال علیه گیرنده HER2 بر روی سلول های سرطان سینه (Breast cancer) است. گیرنده HER2 در صورت تشکیل دایمر دارای عملکرد پیام رسانی بوده و در تکثیر سلول های سرطانی نقش دارد. مکانیسم اثر داروی R3810 جلوگیری از تشکیل هومودایمر HER2 در سطح سلول های سرطانی است که موجب تضعیف مسیرهای پیام رسانی داخل سلولی و در نهایت کاهش تکثیر سلول های سرطانی می شود. این دارو برای درمان بیماران مبتلا به سرطان سینه که دارای گیرنده HER2 باشند (HER2+) طراحی شد و آثار درمانی خوبی نشان داد. اما در بعضی بیماران با وجودی که HER2+ هستند مقاومت دارویی مشاهده شده است.

پژوهشگران با بررسی نمونه های بافت سرطانی در افراد مقاوم به دارو و مقایسه نتایج با افراد حساس به دارو توانستند یک سری شاخص های احتمالی برای مقاومت به این دارو را پیشنهاد کنند.

با توجه به توضیحات بالا، در جدول زیر (سؤالات ۵۳ تا ۵۸) مشخص کنید که هر یک از موارد در راستای مقاومت به دارو، حساسیت به دارو یا بدون تأثیر هستند.

سؤال	شاخص	A به نفع مقاومت به دارو	B به نفع حساسیت به دارو	C بدون تأثیر
۵۳	میزان بالای هتروداایمر HER1/HER2 در سطح سلول های سرطانی	A	B	C
۵۴	میزان بالای بیان HER2 در سطح سلول های سرطانی	A	B	C
۵۵	میزان بالای هتروداایمر HER2/MET در سطح سلول های سرطانی	A	B	C
۵۶	میزان بالای هتروداایمر HER2/MET در سطح لنفوسیت های B در گره های لنفی زیر بغل (Axillary)	A	B	C

۵۷	میزان بالای بیان Cyclin E در سیتوپلاسم سلول های سرطانی (ترکیب Cyclin E/CDK2 یکی از فاکتورهای پیش برنده مسیر تکثیر سلول است)	A	B	C
۵۸	میزان بالای بیان HER2 در سطح لنفوسیت های T-CD4+ طحالی	A	B	C

#### سؤالات ۵۹ تا ۶۵.

لوسمی لنفوسیتی مزمن (chronic lymphocytic leukemia; CLL) ناشی از تکثیر لنفوسیت های B با فنوتایپ بالغ است. بیماران مبتلا دو دسته هستند: در گروه اول، ایمونوگلوبولین های سطحی لنفوسیت های B سرطانی شده توالی نوکلئوتیدی شبیه به ایمونوگلوبولین های طبیعی انسانی دارند که به این موارد Unmutated IGHV (U-IGHV) می گویند. اما در گروه دوم، توالی نوکلئوتیدی این ایمونوگلوبولین های سطحی در مقایسه با ایمونوگلوبولین های طبیعی انسان دارای جهش هستند که به این گروه Mutated IGHV (M-IGHV) می گویند.

مشاهده شده است که پیش آگهی بیماران در گروه بدون جهش (U-IGHV) معمولاً بدتر از گروه دارای جهش (M-IGHV) است. از طرف دیگر مطالعات پیشنهاد کرده اند که ناهنجاری پیچیده کاریوتایپ (Complex Karyotype) که شامل حداقل ۳ ناهنجاری کروموزومی است، در بیماران با وضعیت U-IGHV بیشتر مشاهده شده است.

برای تعیین ارتباط وضعیت U-IGHV با Complex Karyotype، انواع جهش ها در ژن های مختلف مرتبط با رشد و تکثیر و بقای سلول های B و نیز وضعیت Complex Karyotype در بیماران مبتلا به CLL از هر دو گروه U-IGHV و M-IGHV بررسی و با یکدیگر مقایسه شده است.

نتایج چند مطالعه در زیر به صورت خلاصه بیان شده است.

#### Genetic background favouring the development of complex karyotype in CLL

The precise mechanisms underlying the development of Complex Karyotype (CK) in CLL have not been elucidated, however using Next-Generation Sequencing (NGS), evidence was provided on a panel of CLL driver genes that the CK may be associated with a distinct pattern of genetic lesions.

Considering that up to 90% of CLL with CK show a *U-IGHV* mutational status a relationship may exist between the *IGHV* gene configuration and the development of CK. Indeed, a large body of evidence showed that the lymphocytes with *U-IGHV*

- 1) respond to antigen stimulation by activating intracellular signaling,
- 2) undergo cell divisions *in vivo* as shown by incorporation of deuterated water,
- 3) carry relatively shorter telomeres and,
- 4) tend accumulate genomic defects.

One study used a whole exome sequencing (WES) approach to study gene mutations in correlation with the *IGHV* gene configuration and found that exonic CLL driver gene lesions were more common in *U-IGHV* CLL than in CLL with mutated *IGHV* gene. Coding mutations involved *NOTCH1*, *SF3B1*, *TP53*, *KLHL6* and, less frequently, *IKZF3*, *SAMHD1* and *BIRC3*. These gene mutations may directly increase genome instability reducing the ability of the cells to respond to

DNA damage and may also act in an indirect manner, affecting pathways linked to cell proliferation or serving as an important bridge with the microenvironment, which is of particular importance in CLL.

Another study reported that loss or mutation of *TP53* was associated with an increased number of break events, with frequent involvement of (near-) heterochromatic regions adjacent to the centromeres, generating dicentric chromosomes and whole-arm translocations. In analysis on relapsed/refractory (R/R) CLL, *TP53* mutations preceded clonal evolution leading to the emergence of clones with CK. Furthermore, patients with *TP53* mutations showed significantly shorter telomeres a condition causing chromosomal instability. Though few data are available on the association between CK and telomere length, it is worth noting that two studies showed that patients with CK had shorter median telomere length. In patients with 11q-/ATM deletions and a CK, the frequency of *TP53* mutations was significantly lower than in patients with CK without del (11q), suggesting that the disruption of the DNA damage control pathway through ATM or *TP53* lesions may favour the development of multiple chromosomal rearrangements.

Other mutations occurring at a higher incidence in patients with CK involved *FBXW7* (16.7%) in a study and *MYD88* (14.3%) in another study. These genes have been linked to the *NOTCH1/WNT* pathways and to the inflammatory pathway, respectively. *FBXW7* encodes for a tumour suppressive protein, which regulates ubiquitin-mediated degradation of various oncoproteins (cyclin E, c-MYC, NOTCH). The abnormal binding of cyclin E to *FBXW7* has been related to chromosomal instability in hematopoietic cells providing a possible functional link to the development of CK. *MYD88* mutation may have a role in generating genome instability through the activation of the RAS/ERK pathway leading to inflammatory pathways.

Moreover, a recent study pointed out a possible role of the histone methyltransferases SET and MYND domain containing 2 (*SMYD2*) and SET and MYND domain containing 3 (*SMYD3*), members of the SMYD family of methyltransferases, in the development of CK. In this study, *SMYD2* and *SMYD3* were found to be overexpressed in CLL patients. Interestingly, lower expression of *SMYD2* and *SMYD3* was significantly associated with a CK. Although the mechanism linking these methyltransferases and CK is unknown, it noteworthy that *SMYD2* may act as an oncogene by promoting the methylation of *TP53* and of the retinoblastoma tumor suppressor protein (RB), and that *SMYD3* promotes MAP3K2 methylation, inducing genomic instability by activation of Ras/Aurora kinase A-driven mechanisms.

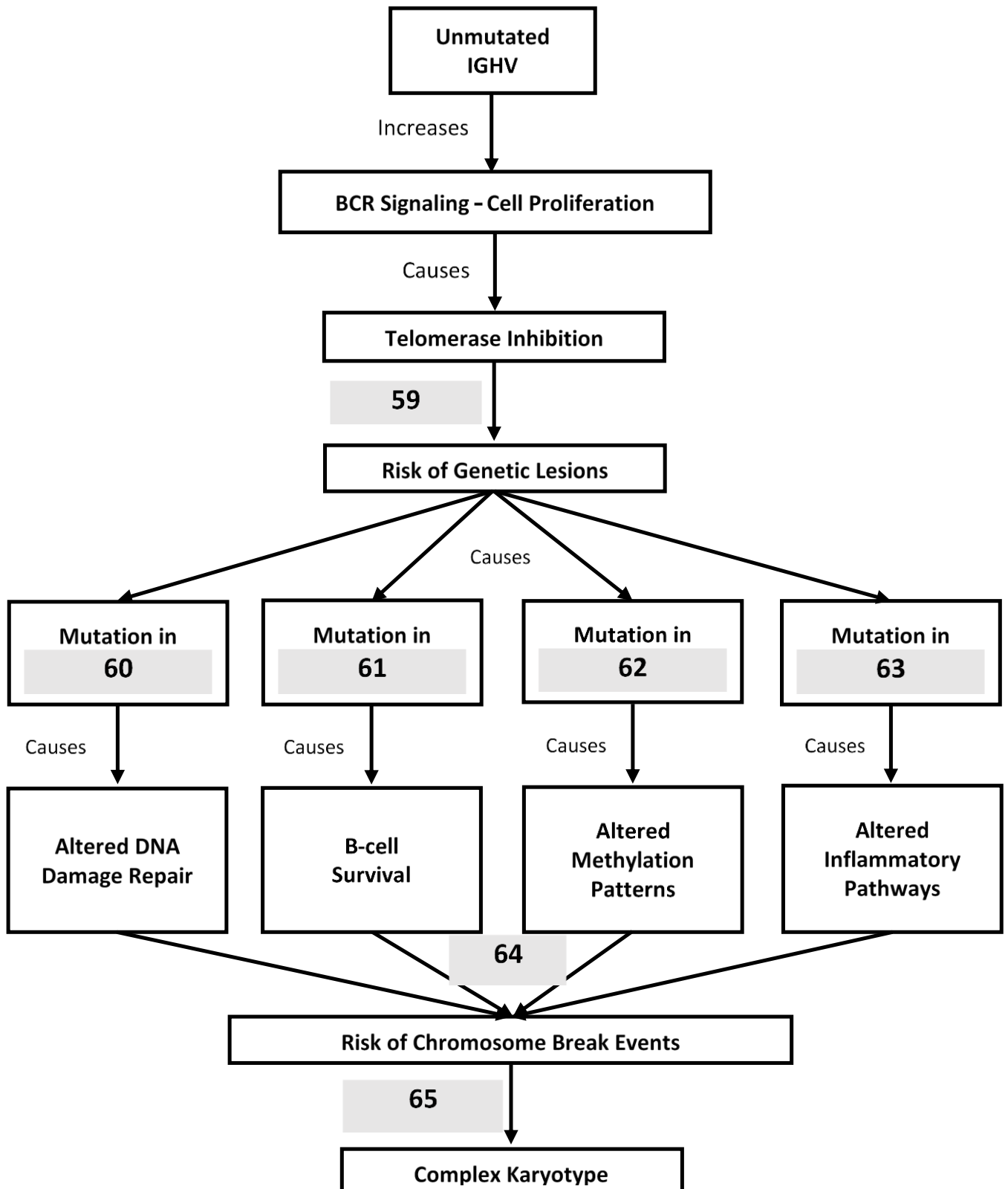
Diagnostic platforms using whole genome sequencing to detect single nucleotide variants and insertion/deletions are being developed and validated for potential usage in clinical practice. Although these methods will likely provide comprehensive genomic characterisation of CLL and will represent alternative method to recognize the prognostic or predictive role genetic lesions in trials, they still require standardization and a univocal definition of “genome complexity”.

با توجه به مطالب فوق، نقشه مفهومی زیر (سؤالات ۵۹ تا ۶۵) را با استفاده گزینه های A تا J انتخاب کنید.  
می توانید از یک گزینه بیش از یک بار استفاده کنید.

A. TP53  
B. FBXW7  
C. Causes  
D. MYD88

E. TP53 or ATM  
F. ATM or SMYD  
G. Increases  
H. SMYD

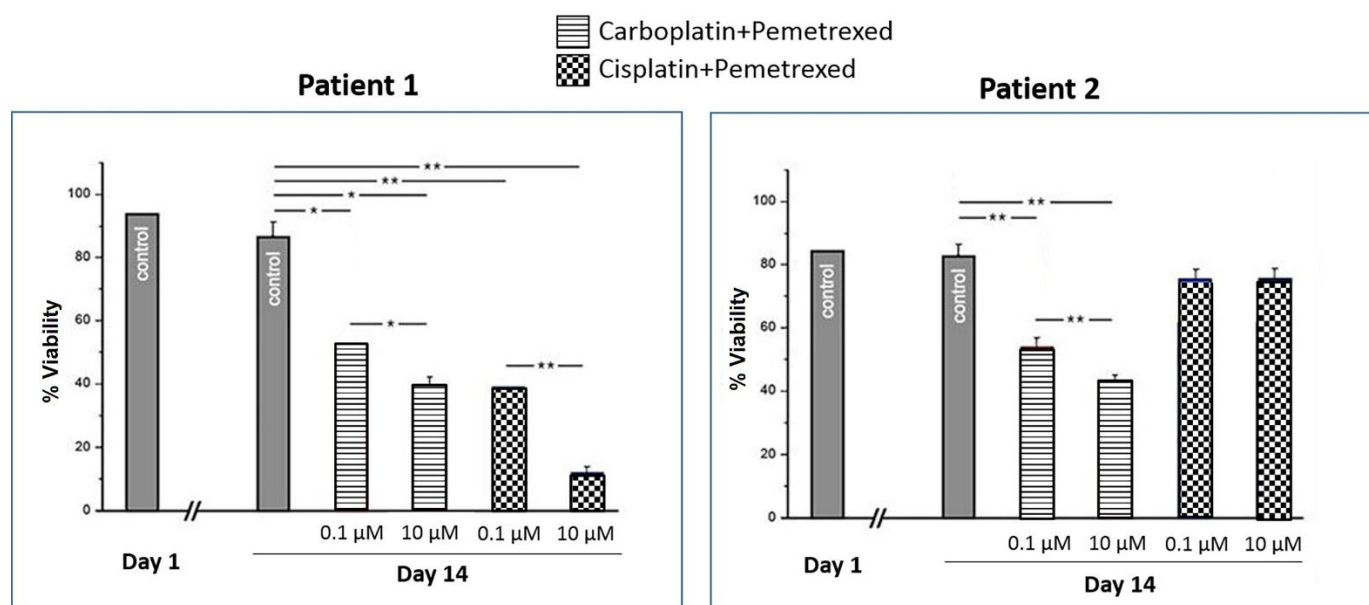
I. Decreases  
J. RAS or ERK



## سؤالات ۶۶ تا ۷۴.

یکی از چالش‌های درمان انواع بدخیمی‌ها، متفاوت بودن پاسخ بیماران به داروهای ضد سرطان است که معمولاً به جهش‌های ژنتیکی نسبت داده می‌شود. حتی پس از شناسایی جهش‌ها، اونکولوژیست‌ها اغلب با چندین گزینه دارویی روبرو هستند و نمی‌توانند موثرترین دارو را برای یک بیمار انتخاب کنند. برای برخی از بیماران هیچ راه حل درمان قطعی وجود ندارد؛ بنابراین استفاده عملی از استراتژی پزشکی مبتنی بر فرد می‌تواند در طراحی درمان اختصاصی در این بیماران سودمند باشد. بدین منظور، محقق یک سیستم مدل سازی کشت سه بعدی (3D) اورگانوئیدی از سلولهای توموری طراحی کرده است که در آن پس از تهیه بیوپسی‌های تازه توموری از دو بیمار مبتلا به سرطان مزوتلیومی صفاقی (بیمار اول: آقای ۵۰ ساله و بیمار دوم: خانم ۳۸ ساله)، سلولهای توموری آنها را جدا کرده و به همراه هیدروژلهای حاوی عناصر ماتریکس خارج سلولی و اتصالات بین سلولی، در محیط اورگانوئیدی *in vitro* کشت داد تا با استفاده از این مدل سازی خاص (تومور در داخل یک پلیت آزمایشگاهی)، پاسخ‌های شخصی بیماران به شیمی درمانی را تخمین زده و رژیم درمانی آنها را قبل از شروع درمان بهینه سازی کند.

تهیه بیوپسی از بیماران در جریان درمان استانداردشان (دریافت شیمی درمانی نئوادجوانت و جراحی) انجام گرفت و نمونه‌ها جهت شروع آزمایش‌ها بلافاصله به آزمایشگاه انتقال یافت. محقق پس از تهیه اورگانوئیدهای توموری، اثر تجویز دو رژیم دارویی Cisplatin+Pemetrexed و Carboplatin+Pemetrexed را (۱۴ روز با غلظت‌های مشخص) بر روی زنده مانده سلولهای اورگانوئیدها بررسی کرد. نتایج در شکل زیر گزارش شده است. غلظت‌های نوشته شده در زیر هر ستون نشانگر غلظت هر کدام از دارو‌ها در رژیم درمانی مربوطه است.



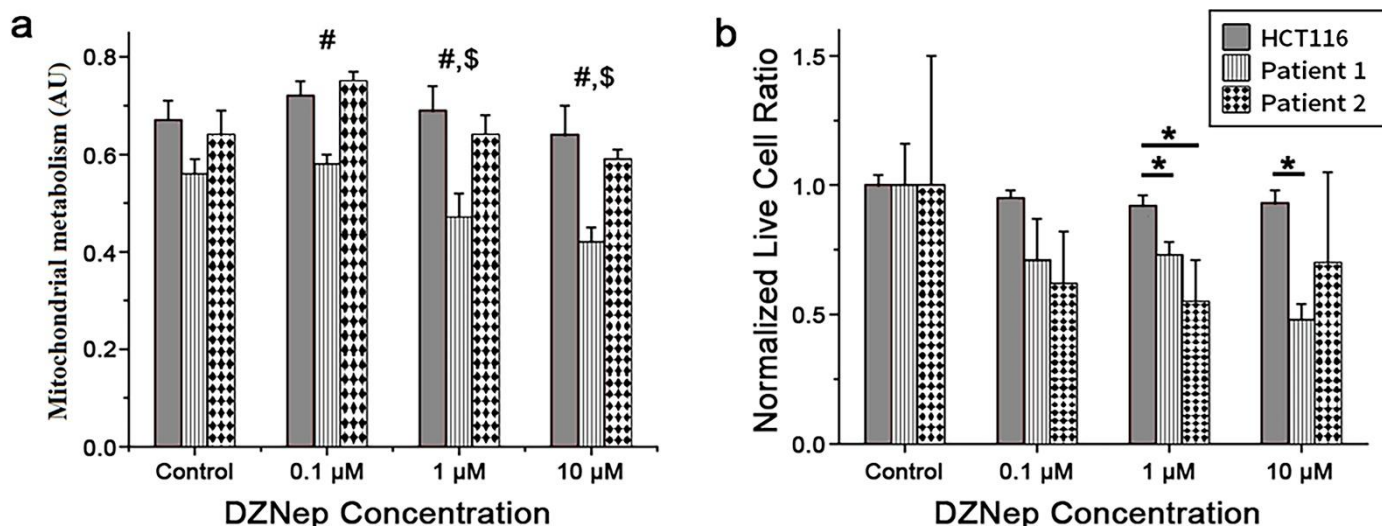
\*\* =  $P < 0.01$  و \* =  $P < 0.05$

بر اساس نتایج مطالعه فوق، برای هر یک از استنباط های زیر (سؤالات ۶۶ تا ۷۳) گزینه صحیح (درست - نادرست) را انتخاب کنید.

سؤال	استنباط	A درست	B نادرست
۶۶	تعداد زیاد سلول های زنده در اورگانوئیدهای هر دو بیمار در روز اول گواه کارآمدی سیستم مدل سازی کشت 3D توموری است.	A	B
۶۷	برابر بودن تعداد سلول های زنده در روز ۱۴ و روز اول در اورگانوئیدهای هر دو بیمار گواه کارآمدی سیستم مدل سازی کشت 3D توموری است.	A	B
۶۸	در اورگانوئیدهای بیمار دوم هر دو رژیم درمانی به روش وابسته به غلظت عمل کرده است.	A	B
۶۹	حساسیت اورگانوئیدهای توموری هر دو بیمار به Carboplatin+Pemetrexed تقریباً یکسان است.	A	B
۷۰	داروی Pemetrexed در اورگانوئیدهای بیمار دوم اثر نداشته است.	A	B
۷۱	مسیرهای پیام رسانی عملکردی سلول های تومور در هر دو بیمار یکسان بوده است.	A	B
۷۲	خطای سیستم مدل سازی کشت 3D در ایجاد پاسخ های متفاوت دارویی در اورگانوئیدهای دو بیمار دخیل بوده است.	A	B
۷۳	در بیمار اول، رژیم دارویی Cisplatin+Pemetrexed می تواند گزینه انتخابی برای شروع درمان باشد؛ درحالیکه در بیمار دوم هر دو رژیم دارویی قابلیت انتخاب یکسانی دارند.	A	B

در ادامه مطالعه فوق، هر دو بیمار برای تعیین موتاسیون های احتمالی در ژن های عملکردی، ارزیابی ژنتیکی می شوند. نتایج نشانگر وجود دو جهش BAP1-1729+1G>A و PBRM1-N258fs\*6 در بیمار اول بود، درحالیکه هیچ جهشی در بیمار دوم یافت نشد. BAP1 یک آنزیم دیوبی کوئیتینه کننده برای هیستون H2A بوده و PBRM1 یک ژن سرکوبگر توموری است. در مطالعات حیوانی گزارش شده است که با مهار هیستون متیل ترانسفراز به نام EZH2 توسط داروی DZNep می توان نقص ژنی BAP1 را کنترل کرد. لذا محقق، اورگانوئیدهای توموری هر دو بیمار را در سه گروه با غلظت های ۰/۱، ۱ و ۱۰ میکرومولار DZNep به مدت ۹۶ ساعت تیمار کرد و اثر دارو را بر عملکرد سلول و زنده مانی این اورگانوئیدها بررسی نمود. همچنین از اورگانوئیدهای رده سلول های سرطان کولون HCT116 بعنوان کنترل استفاده کرد. نتایج زیر بدست آمد.





در شکل a، # نشانگر تغییر معنی دار پاسخ اورگانوئیدهای بیمار ۱ در مقایسه با بیمار ۲ یا سلول‌های HCT116 در همان غلظت دارو بوده و \$ نشانگر تغییر معنی دار پاسخ اورگانوئیدهای بیمار ۱ در مقایسه با شرایط کنترل یا غلظت 0.1 μM دارو است. \*, #, \$=P<0.05.

سؤال ۷۴. از بین گزینه‌های زیر (A تا J)، ۳ نتیجه‌گیری صحیح از یافته‌های فوق را انتخاب کنید.

- داروی DZNep بر میزان تکثیر سلولهای توموری حاصل از هر دو بیمار موثر است.
- الگوی کاهش متابولیسم میتوکندری در اورگانوئیدهای HCT116 و بیمار اول بدنال تجویز داروی DZNep یکسان است.
- متیلاسیون در هیستون ژن‌های سرکوبگر توموری در بیمار اول باعث ایجاد سرطان شده است.
- اورگانوئیدهای توموری بیمار دوم دچار مقاومت دارویی شده است.
- با افزایش غلظت DZNep می‌توان بر مقاومت دارویی در اورگانوئیدهای توموری بیمار دوم غلبه کرد.
- آنزیم EZH2 در بیمار دوم بیان نمی‌شود.
- در بیمار اول، قدرت بیماریزایی جهش در ژن PBRM1 بیشتر از BAP1 بوده است.
- در بیمار اول، قدرت بیماریزایی جهش در ژن BAP1 بیشتر از PBRM1 بوده است.
- جهش BAP1-1729+1G>A در بیمار اول با افزایش فعالیت آنزیم EZH2 مرتبط است.
- اثر بخشی DZNep بر متابولیسم میتوکندری وابسته به وجود یک جهش خاص بوده است.

## سؤالات ۷۵ و ۷۶.

بیماری پارکینسون دومین بیماری شایع نورودژنراتیو پس از بیماری آلزایمر است که طبق آمار حدود ۴ درصد جمعیت سالمند بالای ۸۰ سال به آن مبتلا می‌شوند. تجمع پروتئین آلفا سینوکلئین در سلول‌های دوپامینرژیک ناحیه جسم سیاه مغز از مشخصه‌های پاتولوژیک این بیماری بوده و در اختلال سیناپسی، اختلال عملکرد و مرگ نورون‌ها نقش دارد. جهش در ژن‌های متعددی بعنوان ریسک فاکتور در این بیماری مطرح شده است. بعنوان مثال در ۱۰ الی ۲۵ درصد مبتلایان به این

بیماری، جهش L444P (rs421016) در ژن *GBA1* گزارش شده است. این ژن کد کننده آنزیم لیزوزمی گلوکوسربروزیداز (GCase) می باشد. با این وجود، نقش این جهش در اتیولوژی بیماری بررسی و مشخص نشده است.

سؤال ۷۵. برای بررسی این فرضیه که جهش L444P ژن *GBA1* در بروز بیماری پارکینسون دخالت دارد، ۳ گزینه مناسب برای استفاده در یک مطالعه حیوانی از گزینه های A تا J انتخاب کنید.

- A. موش های پارکینسونی مدل 6-OHDA پیر و جوان
- B. موش های پارکینسونی مدل MPTP پیر و جوان
- C. استفاده از موش های BALB/c با سیستم ایمنی سرکوب شده
- D. موش های ترانسژنیک فاقد ژن *GBA1* (*GBA1* knockout mice)
- E. موش های ترانسژنیک داری جهش L444P در ژن *GBA1* (*GBA1* L444P knock-in mouse)
- F. موش های ترانسژنیک با افزایش بیان ژن طبیعی گلوکوسربروزیداز (*GBA1* overexpressing mice)
- G. موش های ترانسژنیک فاقد ژن آلفا-سینوکلئین ( $\alpha$ -Synuclein knockout mice)
- H. موش های ترانسژنیک با افزایش بیان ژن آلفا-سینوکلئین ( $\alpha$ -Synuclein overexpressing mice)
- I. وکتور ویروسی حاوی ژن غیرموتانت *GBA1* و تزریق آن بصورت داخل بطنی به مغز موش
- J. وکتور ویروسی حاوی ژن جهش یافته *L444P Gba1* و تزریق آن بصورت داخل بطنی به مغز موش

سؤال ۷۶. پس از طراحی مطالعه فوق، اندازه گیری کدام یک از متغیرهای زیر در گروه های مورد آزمایش برای اثبات یا رد دخالت جهش L444P ژن *GBA1* در بروز بیماری پارکینسون لازم است؟  
در پاسخ به این سؤال فقط ۴ گزینه ارجح از گزینه های A تا J انتخاب شود.

- A. میزان وکتور آدنوویروسی وارد شده به جسم سیاه مغز
- B. میزان فعالیت آنزیم GCase در نمونه های مغزی
- C. میزان بیان پروتئین GCase در پلاسما
- D. میزان تجمع آلفا-سینوکلئین در مغز
- E. میزان بیان microRNA های مرتبط با آلفا-سینوکلئین
- F. میزان تراکم نورونی جسم سیاه مغز
- G. سطح شاخص پیری  $\beta$ -گالاکتوزیداز در نورون های دوپامینرژیک جسم سیاه مغز
- H. میزان سایتوکاین های التهابی در جسم سیاه مغز
- I. میزان پروتئین آلفا-سینوکلئین در مایع مغزی نخاعی
- J. فعالیت حرکتی موش ها

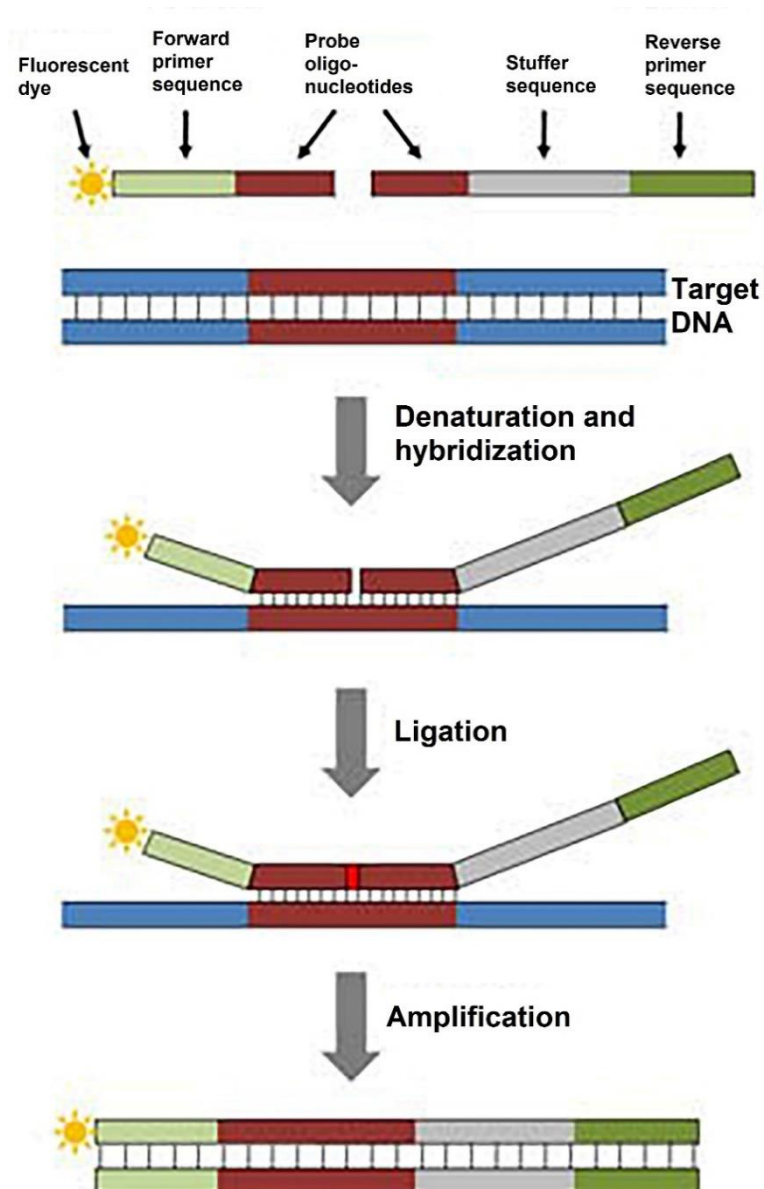
### سؤال ۷۷.

مطالعات نشان می دهند که هیپرمتیلاسیون DNA ژن سرکوبگر توموری *CDKN2A* با بروز بیماری لنفوم همراهی دارد. محققى در فاز پیش-بالینی، از داروی RG-108 بعنوان مهارگر آنزیم DNA-متیل ترانسفراز (DNMT) به صورت تزریق داخل وریدی برای درمان بیماری لنفوم در مدل حیوانی استفاده نمود. پس از اتمام دوره درمان، بهبودی حاصل نشد. برای توجیه این تناقض، بهترین گزینه را از بین گزینه های A تا E انتخاب کنید؟

- A. سرکوب شدن بیان ژن *CDKN2A* در عدم پاسخ به درمان دخالت ندارد.
- B. هیپرمتیلاسیون DNA ژن *CDKN2A* دارای اثرات دیگری نیز بوده است که دارو نتوانسته است بر آنها تأثیر بگذارد.
- C. داروی مهارگر، غیراختصاصی بوده و انکوژن ها را تحریک کرده است.
- D. دارو توسط آنزیم های کبدی سریعاً متابولیزه شده است.
- E. رژیم تجویز دارو مناسب نبوده است.

### سؤال ۷۸.

تکنیک MLPA (Multiplex ligation dependent probe amplification) روشی برای شناسایی حذف ژنی برای تشخیص در بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن است. این تکنیک بر مبنای اتصال دو half probe هیبرید شونده با ناحیه ژنی مدنظر، اتصال دو half probe در فرد فاقد حذف ژنی و ایجاد یک پروب کامل، جداسازی پروب از DNA و تکثیر پروب کامل بواسطه PCR است (به طور شماتیک در شکل زیر نشان داده شده است).



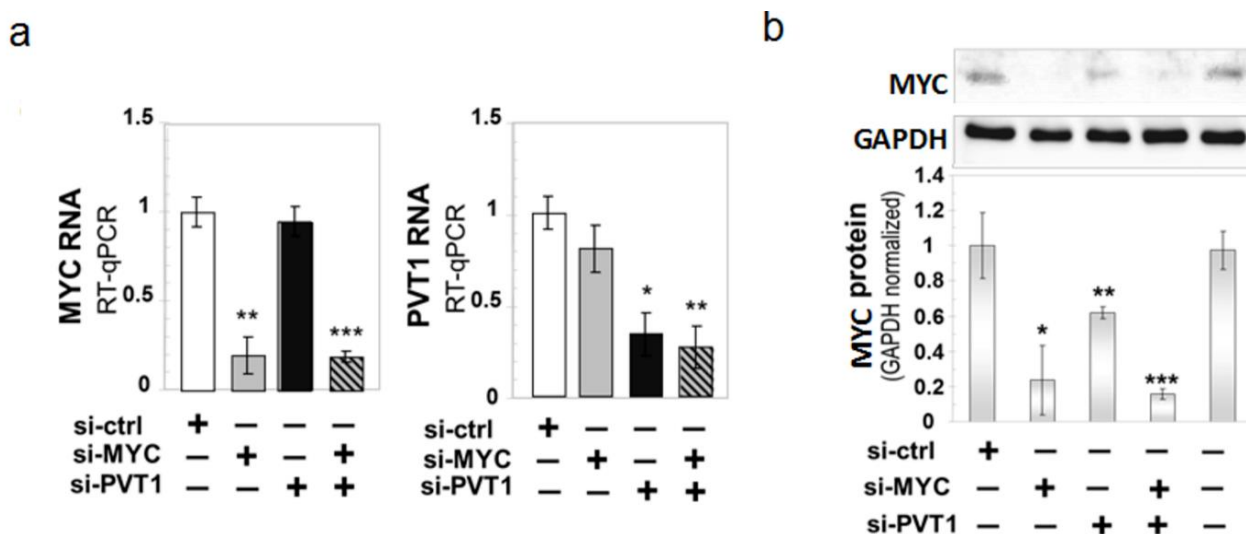
بر این اساس، دو گزینه از گزینه های (A تا F) که می تواند عامل ایجاد نتایج False positive (یعنی عدم اتصال دو half probe به توالی مربوطه علی رغم عدم وقوع حذف) باشد را مشخص کنید.

- A. عدم امکان تمایز بین پروب های تکثیر یافته معطوف به مناطق مختلف ژنومی
- B. عدم تکثیر توالی هدف با وجود عدم حذف
- C. وجود پلی مرفیسم در محل اتصال دو half probe
- D. عدم تکثیر پروب در PCR
- E. حذف هر دو آلل این ژن در نمونه ارزیابی شده
- F. اتصال غیراختصاصی پروب به ناحیه ی دیگر ژنوم

## سؤال ۷۹.

انکوژن MYC یک انکوژن شناخته شده است که در بسیاری از سرطان ها افزایش یافته و سبب رشد تومور می شود. در اکثر موارد دیده شده که انکوژن MYC همراه با همسایه ی پایین دست خود یعنی ژن pvt1 دچار copy number alteration می شوند. همچنین لازم به ذکر است که پروتئین MYC به عنوان فاکتور رونویسی برای این ژن عمل می کند. طی مطالعه‌ای ارتباط بین بیان ژن pvt1 و پروتئین MYC در سلول های سرطانی با استفاده از siRNA برای هر یک از ژن های مورد نظر مورد مطالعه قرار گرفت. نمودارهای زیر نتایج حاصل از این پژوهش را نشان می دهند.

(siRNA یا Small interfering RNA به RNA با توالی کوتاه اطلاق می شود که از طریق برهمکنش با mRNA مانع از تبدیل آن به پروتئین می شود).



\*\*\* =  $P < 0.001$  و \*\* =  $P < 0.01$  ، \* =  $P < 0.05$

با توجه به این نتایج، بهترین روش را برای مهار سلول های سرطانی که افزایش بیان این دو ژن را نشان می دهند، از میان گزینه های A تا D انتخاب کنید.

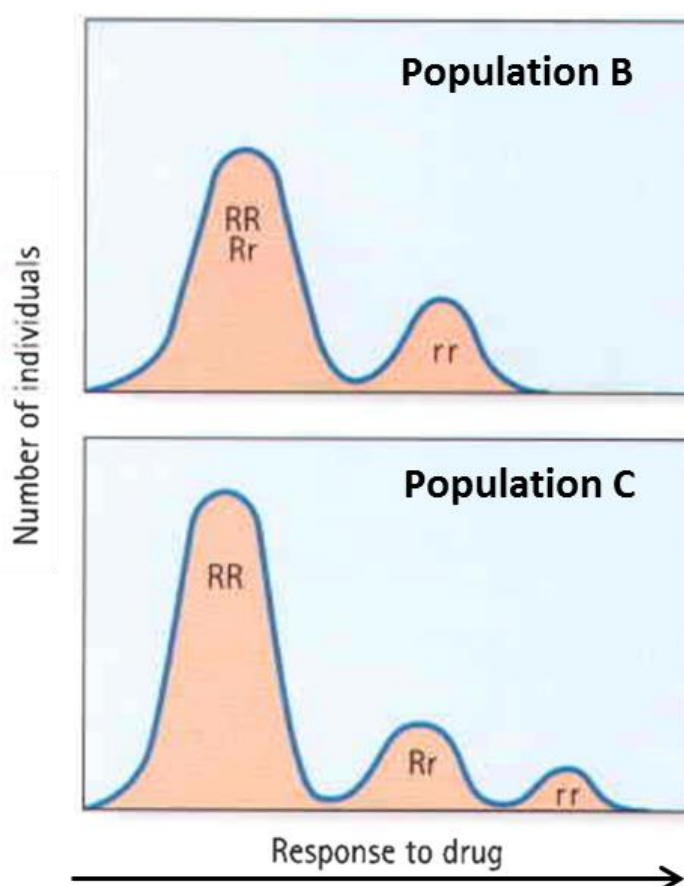
- از آنجایی که pvt1 و انکوژن MYC احتمالاً ارتباطی با هم ندارند باید علیه هر کدام از آن ها دارویی طراحی کرد.
- مهار بیان pvt1 در این نوع سلول های سرطانی می تواند در مهار تکثیر آن ها نقش داشته باشد.
- از آنجایی که سطوح بالای mRNA و متعاقباً پروتئین MYC به سطوح بالای pvt1 وابسته است، مهار بیان pvt1 می تواند سلول های سرطانی را مهار کند.
- با توجه به نتایج خاموش سازی همزمان ژن MYC و pvt1 در کاهش سطح MYC نسبت به استفاده از si-MYC به تنهایی، خاموش سازی همزمان این دو ژن توصیه می شود.

## سؤال ۸۰.

محققین با بررسی تومورهای روده بزرگ که منشأ اپی تلیال داشتند، موفق به کشف دارویی شیمیایی به نام C2C شدند که می توانست وارد سلول ها شده و با اثر بر سیکل سلولی منجر به آپوپتوز آن ها شود. این دارو پس از طی کردن فازهای پیش-بالینی، وارد فازهای کارآزمایی بالینی شد. نتایج نشان داد که پاسخ بیماران به دارو تا حد زیادی با هم متفاوت است.

بررسی های آزمایشگاهی بعدی نشان داد که در غشای پلاسمایی سلول های اپی تلیال روده بزرگ کانالی پروتئینی وجود دارد که مسئول نقل و انتقال یک سری از مواد است و می تواند داروی مورد نظر را به خارج از سلول پمپ کند. این کانال از ۲ زیرواحد پلی پپتیدی یکسان تشکیل شده که برای ژن کدکننده آن دو آلل R و r شناخته شده است. بررسی مجدد بالینی نشان داد که میزان پاسخ بیماران به دارو بر حسب اینکه چه ترکیب آلی از این پروتئین را دارا هستند، متفاوت است. جامعه مورد مطالعه از دو قومیت B و C تشکیل شده بود که پاسخ متفاوتی به دارو نشان دادند. در نتیجه از هر کدام از قومیت های B و C تعدادی بیمار را به صورت تصادفی مشخص و بر حسب ژنوتیپ آن ها برای کانال پروتئینی مذکور، میزان پاسخ به دارو بررسی شد.

نتایج مربوط به هر قومیت در نمودارهای زیر نشان داده شده است. محور افقی پاسخ به دارو و محور عمودی تعداد افراد را نشان می دهد.

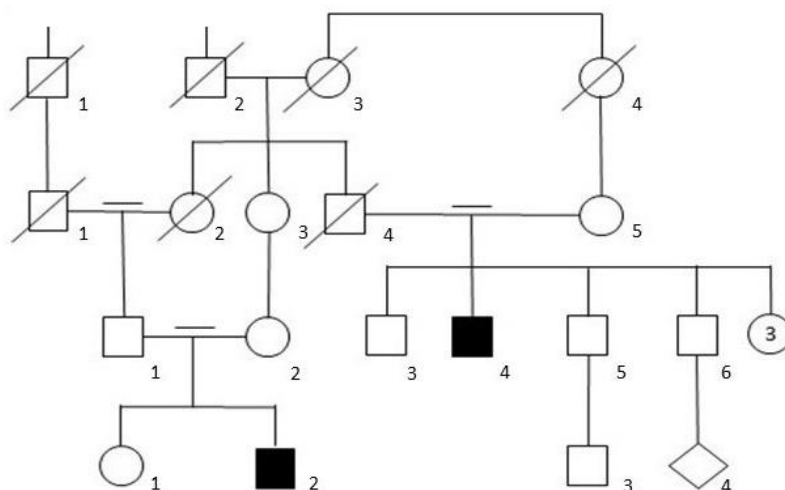


با توجه به توضیحات ارائه شده و نمودار فوق، مشخص کنید کدام گزینه (از گزینه های A تا F) تحلیل نادرستی از نتایج است؟

- A. احتمالاً آلل r باعث می شود کانفورماسیون کانال پروتئینی به گونه ای تغییر کند که به اندازه ی قبل فعال نباشد.
- B. آلل r می تواند دارای پلی مورفیسم هایی در نواحی تنظیمی خود باشد که بیان ژن را تا حد زیادی کاهش می دهد.
- C. آلل r در قومیت C نسبت به قومیت B می تواند پلی مورفیسم هایی داشته باشد که میزان بیان ژن را به نسبت بیشتری کاهش می دهد.
- D. آلل R در قومیت B نسبت به قومیت C می تواند از لحاظ رونویسی فعال تر باشد.
- E. در قومیت B فاکتور های محیطی بیشتر از فاکتور های ژنتیکی در پاسخ به دارو نقش دارد.
- F. احتمالاً افراد با ژنوتیپ rr به دلیل نقص در کانال پروتئینی، فنوتیپ دیگری را هرچند به صورت خفیف نشان دهند.

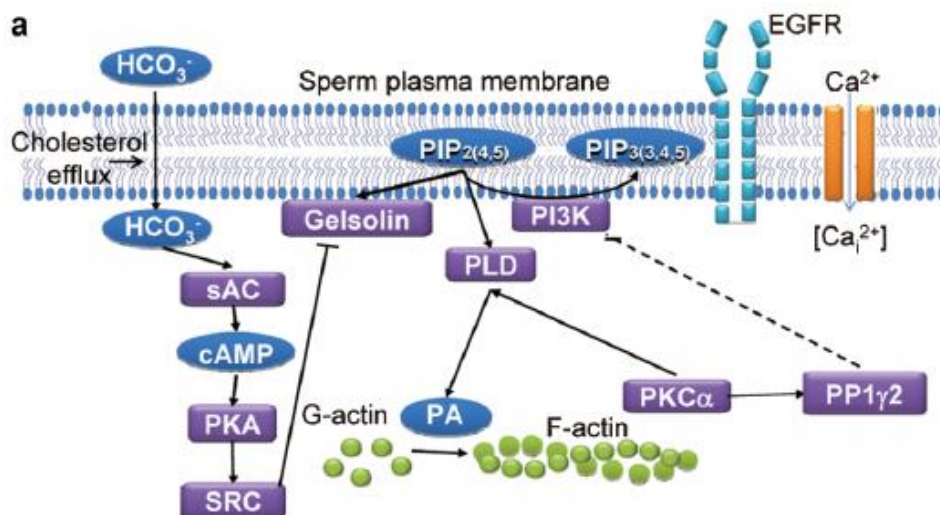
### سؤال ۸۱.

مشاور ژنتیک مرکز درمان نازایی و ناباروی، خانواده ای را با نقص Asthenozoospermia (بر اساس آزمایش اسپرموگرام) در دو مرد از این شجره برای پیدا کردن نقص ژنتیکی به آزمایشگاه مرکز تحقیقات ژنتیک معرفی کرده است (شکل ۱ در ادامه سؤال). در تست های کاریوتیپ و حذف های روی کروموزوم Y، نقص ژنتیکی مشاهده نشده است. بنابراین در مرکز تحقیقات ژنتیک تصمیم به توالی یابی نواحی اگزونی (Whole Exome Sequencing) دو بیمار و دو فرد سالم در این خانواده می شود. پس از تحلیل داده های ژنومیکی و بیوانفورماتیکی در این مطالعه، حذف هموزیگوت GT در ژن *ADCY10* کاندید می شود که به نظر می رسد عملکرد پروتئینی را مختل می کند. ژن *ADCY10* در تولید cAMP نقش داشته که در ادامه باعث راه اندازی مسیر PKA می شود (شکل ۲ در ادامه سؤال). مطالعات گذشته نشان داده است که ژن *ADCY10* بیان اختصاصی در بافت بیضه دارد و بنابراین محقق تصمیم به بررسی فرضیه خود دارد.



شکل ۱. شجره نامه خانواده مورد بررسی





شکل ۲. مسیر نشانه پردازی PKA

برای اثبات نقش جهش حذف GT ژن ADCY10 در Asthenozoospermia، ۳ آزمایش از گزینه های A تا I که انجام آنها در اولویت است را انتخاب کنید.

- A. بررسی ارتباط ژنوتیپ و فنوتیپ و تأیید الگوی اتوزمال غالب در شجره
- B. بررسی ارتباط ژنوتیپ و فنوتیپ و تأیید الگوی اتوزمال مغلوب در شجره
- C. استخراج پروتئین ADCY10 از اسپرم و تأیید جهش ایجاد شده با استفاده از وسترن بلات
- D. استخراج پروتئین ADCY10 از خون و تأیید جهش ایجاد شده با استفاده از وسترن بلات
- E. استخراج RNA از اسپرم و تأیید جهش ایجاد شده با استفاده از Real-time PCR
- F. بررسی اثر آنالوگ cAMP بر روی اسپرم های افراد بیمار شجره و مقایسه با افراد normozoospermia همان شجره
- G. بررسی اثر آنالوگ cAMP بر اسپرم افراد بیماران شجره و مقایسه آن با بیماران Asthenozoospermia مستقل از شجره که جهش ADCY10 را ندارند.
- H. تهیه موش مدل ترانس ژن دارای حذف هموزیگوت GT در ADCY10 و ارزیابی باروری موش
- I. تهیه سلول های بنیادی القایی (iPSC) از فیبروبلاست بیماران این شجره و تمایز آن به سلول های اسپرم و ارزیابی آن



## سؤالات ۸۲ تا ۸۶.

تشخیص زودهنگام بیماری از چالش های جدی در طیف وسیعی از بیماری ها از جمله بدخیمی هاست که جایگاه قابل توجهی در رویکرد پزشکی مبتنی بر فرد دارد. در این زمینه، استفاده از نمونه مایعات بدن برای ردیابی انواع بیومارکرها با به کارگیری انواع تکنیک ها مورد مطالعه و ارزیابی قرار گرفته است. پس از مطالعه توضیح تکمیلی ارائه شده به زبان انگلیسی، جدول زیر را با استفاده از گزینه های موجود برای هر سؤال تکمیل کنید.

### **Comparison of the analytes found in solid and liquid biopsy samples**

Early detection refers to measures that can be taken to diagnose cancer as early as possible, when the disease is easiest to treat. The term liquid biopsy was first used to describe methods that can derive the same diagnostic information from a blood sample that is typically derived from a tissue biopsy sample. In oncology, the term is used in a broad sense to refer to the sampling and analysis of analytes from various biological fluids, mostly blood but also other fairly easily accessible fluids such as urine, ascites or pleural effusions. Analytes in the peripheral blood include circulating tumor cells; circulating cell- free DNA, which in patients with cancer contains: circulating tumor DNA; circulating cell- free RNA, which contains predominantly small RNAs but also mRNAs; circulating extracellular vesicles, such as exosomes; tumor- educated platelets; proteins; and metabolites. Together, these analytes have the potential to provide information about features of primary tumors or metastases that are usually obtained by pathologists.

cfRNA: circulating cell- free RNA

CTC: circulating tumor cell

ctDNA: circulating tumor DNA

EVs: extracellular vesicles

miRNA: microRNA

بخش های مشخص شده با علامت سؤال (؟) در جدول زیر را با استفاده از گزینه های A تا F یا A تا H برای هر سؤال تکمیل کنید.

Analyte	solid biopsy		Liquid biopsy			
	Tissue	CTCs	ctDNA	EVs	cfRNA	miRNA
<b>Origin</b>						
Viable cells	Yes	Yes	No	Yes	Unknown	Unknown
Apoptotic cells	Yes	Yes	Yes	Unknown	Unknown	Unknown
<b>Components</b>						
DNA	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
RNA	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Proteins	Yes	Yes	No	Yes	No	No
Metabolites	Yes	Yes	No	Unknown	No	No
<b>Extractable information</b>						
Mutations	Yes	Yes	Yes	Yes	Possibly	No
Copy number alterations	Yes	?	?	?	?	No
Epigenetic alterations	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Fusion genes	Yes	Yes	Yes	Yes	Possibly	No
Splice variants	Yes	?	?	?	Possibly	No
Information at single-cell level	Yes	Yes	?	?	?	?
Functional assays	Yes	Yes	No	No	No	No
<b>Applications in precision oncology</b>						
Prognostication	Yes	Yes	Yes	Yes	Unknown	Possibly
Identification of predictive marker	Yes	Yes	Yes	Possibly	Unknown	No
Classification of molecular subtypes	Yes	Possibly	Possibly	Unknown	Unknown	No
Tracking of clonal evolution over time	?	?	?	Unknown	No	No
Early identification of resistance mechanisms	?	?	?	Possibly	Unknown	No
Monitoring treatment Response	No	Possibly	Yes	Possibly	Unknown	Unknown
Early detection of recurrence and MRD	No	Possibly	Yes	Possibly	Possibly	No
Early detection of cancer	No	Unknown	Possibly	Possibly	Unknown	Unknown

82

83

84

85

86

82. Copy number alterations

- A. YES, YES, YES, YES
- B. YES, YES, YES, NO
- C. YES, YES, NO, NO
- D. YES, NO, NO, NO
- E. YES, NO, YES, NO
- F. NO, YES, NO, YES
- G. NO, NO, YES, YES
- H. NO, YES, YES, YES

83. Splice variants

- A. YES, YES, YES
- B. YES, YES, NO
- C. YES, NO, NO
- D. NO, YES, NO
- E. YES, NO, YES
- F. NO, YES, YES

84. Information at single-cell level

- A. YES, YES, YES, YES
- B. YES, YES, YES, NO
- C. YES, YES, NO, NO
- D. YES, NO, NO, NO
- E. NO, NO, NO, NO
- F. NO, NO, NO, YES
- G. NO, NO, YES, YES
- H. NO, YES, YES, YES

85. Tracking of clonal evolution over time

- A. YES, YES, YES
- B. YES, YES, NO
- C. YES, NO, YES
- D. NO, YES, NO
- E. NO, NO, YES
- F. NO, YES, YES

86. Early identification of resistance mechanisms

- A. YES, YES, YES
- B. YES, YES, NO
- C. YES, NO, YES
- D. NO, YES, NO
- E. NO, NO, YES
- F. NO, YES, YES

## سؤالات ۸۷ و ۸۸.

توالی یابی نسل جدید (Next-generation sequencing; NGS) روشی است که در آن DNA یا RNA استخراج شده از سلول قطعه قطعه می شود و به هر کدام از قطعات، خوانش (Read) گفته می شود. پس از توالی یابی، هر کدام از خوانش ها طی فرآیند تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی با ژنوم مرجع انسانی همتراز/وصل (Alignment) می شوند. با توجه به این توضیحات، به سؤالات ۸۷ و ۸۸ پاسخ دهید.

سؤال ۸۷. یکی از روش های بررسی کمی بیان ژن، توالی یابی رونوشت ها با استفاده از تکنولوژی NGS است که به آن RNA-sequencing گویند. در این روش رونوشت های بیان شده در هر سلول یا بافت به توالی های ۱۰۰ بازی خُرد شده و سپس توسط دستگاه NGS توالی یابی می شوند. خوانش ها به رونوشت هر ژن همتراز/وصل و سپس شمارش می شوند. با توجه به اینکه طول رونوشت ژن ها متفاوت است، اگر از رونوشت های ژن A تعداد ۳۰ خوانش و از ژن B تعداد ۶۰ خوانش انجام شده باشد، کدام یک از گزینه های زیر صحیح تر است؟

- A. میزان بیان ژن A بیشتر از ژن B است.
- B. میزان بیان ژن B دو برابر ژن A است.
- C. میزان بیان ژن B بیشتر از ژن A است.
- D. میزان بیان ژن A دو برابر ژن B است.
- E. میزان بیان ژن A و B برابر است.
- F. اطلاعات کافی نیست.

سؤال ۸۸. یکی از روش های شناسایی ژنوتیپ یک فرد (هموزیگوت یا هتروزیگوت بودن)، توالی یابی نسل جدید (NGS) است که در آن از خوانش (Read) قطعات کوتاه DNA استفاده می شود. بررسی ها نشان داده است که تبدیل نوکلئوتید A در ناحیه ۵۴۸ از ژن Gal4 (اگزون شماره ۲) به C، منجر به بروز یک بیماری با الگوی اتوزومال غالب می شود. با توجه به اینکه جهش به ارث رسیده از والدین در تمامی سلول های فرزند یکسان است، کدامیک از موارد زیر صحیح است؟

- A. فرد مورد مطالعه بیمار است اگر در ۴۰ درصد خوانش ها C دیده شود.
- B. فرد مورد مطالعه بیمار است اگر در نصف خوانش ها A و در نصف دیگر C باشد.
- C. فرد مورد مطالعه بیمار است اگر در ۴۰ درصد از خوانش ها A دیده شود.
- D. فرد مورد مطالعه بیمار است اگر در تمام خوانش ها A دیده شود.
- E. موارد A و B و C صحیح می باشند.