



پرديس بين الملل

گروه زیست شناسی (گرایش ژنتیک)

بررسی پلی مورفیسم ژن های ICOS و CTLA-4 در بیماران مبتلا به کولیت اولسرو

از :

طراوت ملائی کوهی

استاد راهنما :

دکتر زیور صالحی

استاد مشاور :

دکتر کیوان امینیان

مهر ۹۲

تقدیم به

پدر و مادرم

که از نگاهشان صلابت

از رفتارشان محبت

و از صبرشان ایستادگی را آموختم

باشکر از استاد عزیز و گران قدر،

مهربان و دلسوز، سرکار خانم

دکتر زینب پورصالحی

بررسی پلی مورفیسم ژن های ICOS و CTLA-4 در بیماران مبتلا به کولیت اولسرو

طراوت ملائی کوهی

کولیت اولسرو (UC) یک بیماری ایدیوپاتیک است که با التهاب مخاطی روده بزرگ شناخته می شود و پذیرفته شده ترین فرضیه برای ایجاد آن، پاسخ بیش از اندازه سلول های T به باکتری های همزیست روده ای در میزبان مستعد ژنتیکی می باشد. ICOS (inducible costimulator) و CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) از ژن های مسئول پاسخ ایمنی روی کروموزوم ۲ (2q33) هستند. ICOS یک تنظیم کننده مثبت سلول T است که تمایز سلول های T کمکی را تنظیم می نماید و CTLA-4 یک تنظیم کننده منفی است که عمل عمده آن جلوگیری از فعالیت و تکثیر سلول T است. در این مطالعه مورد-شاهدی ارتباط پلی مورفیسم های c.1624 C/T و IVS1+173 T/C ژن ICOS و -318 C/T ژن CTLA-4 با میزان خطر ابتلا به بیماری کولیت اولسرو بررسی گردید. به این منظور ۴۰ بیمار مبتلا به کولیت اولسرو و ۴۰ فرد سالم با یکدیگر مقایسه شدند. پس از استخراج DNA از نمونه های بیوپسی ژنوتیپ های ژن ICOS با روش های Allele-Specific PCR و PCR-RFLP و ژنوتیپ مورد نظر در ژن CTLA-4 با استفاده از روش AS-PCR شناسایی گردیدند. بر پایه نتایج بدست آمده و بررسی های آماری، هیچ تفاوت معنی داری در توزیع ژنوتیپی ICOS c.1624 C/T و -318 C/T CTLA-4 بدست نیامد ( $p=0.1712$  و  $p=0.1838$ ). اما فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم ICOS IVS1+173 T/C تفاوت معنی داری در دو گروه نشان داد ( $p=0.0005$ ). به گونه ای که ژنوتیپ T/T با میزان خطر بالاتری از UC در ارتباط بود ( $OR, 6.37; 95\% CI, 2.28-17.84, p=0.0004$ ). آنالیز آماری ترکیبی روی سه پلی مورفیسم ICOS c.1624 C/T، ICOS IVS1+173 T/C و CTLA-4 -318 C/T مشخص نمود که فراوانترین هاپلوتیپ، TC/TT/TC در افراد بیمار با فراوانی های ۶۲/۵٪ می باشد. لذا در این مطالعه، ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم ICOS IVS1+173 T/C با بیماری کولیت اولسرو در جمعیت مورد مطالعه وجود دارد. اما پلی مورفیسم های ICOS c.1624 C/T و CTLA-4 -318 T/C به عنوان فاکتور خطر برای این بیماری شمرده نمی شوند. گرچه جهت بررسی نقش پلی مورفیسم ژن های مرتبط با سیستم ایمنی در بیماری کولیت اولسرو نیاز به مطالعه گسترده تری می باشد.

کلید واژه : کولیت اولسرو، پلی مورفیسم ژنی، ICOS، CTLA-4

## فهرست مطالب

ز.....	چکیده فارسی .....
س.....	چکیده انگلیسی .....
۱.....	فصل اول : مقدمه.....
۲.....	۱-۱- تعریف.....
۳.....	۲-۱- آناتومی.....
۳.....	۳-۱- اپیدمیولوژی .....
۴.....	۴-۱- طبقه بندی بیماری .....
۶.....	۵-۱- نشانه های بالینی .....
۷.....	۶-۱- آسیب شناسی .....
۷.....	۱-۶-۱- کولیت اولیه .....
۸.....	۲-۶-۱- کولیت پیش رونده .....
۹.....	۳-۶-۱- کولیت پیش رفته .....
۹.....	۷-۱- سبب شناسی .....
۱۰.....	۱-۷-۱- عوامل محیطی .....
۱۰.....	۲-۷-۱- محرک های میکروبی همزیست .....
۱۱.....	۳-۷-۱- عوامل ژنتیکی .....

- ۱۳..... ۴-۷-۱- بیماری های خود ایمنی
- ۱۴..... ۵-۷-۱- پاسخ سلول T
- ۱۷..... ۸-۱- ناحیه ژنومی 2q33
- ۱۸..... ۹-۱- ژن ICOS
- ۱۹..... ۱-۹-۱- پلی مورفیسم های ژن ICOS
- ۲۰..... ۱-۱-۹-۱- پلی مورفیسم c.1624 C/T (rs10932037)
- ۲۱..... ۲-۱-۹-۱- پلی مورفیسم IVS1+173 T/C (rs 10932029)
- ۲۲..... ۱۰-۱- ژن CTLA-4
- ۲۳..... ۱-۱۰-۱- پلی مورفیسم های ژن CTLA-4
- ۲۴..... ۱-۱-۱۰-۱- پلی مورفیسم -318 C/T (rs5742909)
- ۲۵..... ۱۱-۱- هدف از انجام پژوهش
- ۲۶..... فصل دوم : مواد و روش ها
- ۲۷..... ۱-۲- دستگاه ها و تجهیزات آزمایشگاهی
- ۲۸..... ۲-۲- مواد و لوازم مورد نیاز
- ۲۹..... ۳-۲- آماده سازی محلول ها و بافرها
- ۲۹..... ۱-۳-۲- بافر هضم
- ۲۹..... ۲-۳-۲- بافر TBE-10X

۲۹	.....TBE-1X بافر ۳-۳-۲
۲۹	..... نمونه گیری ۴-۲
۳۰	..... استخراج DNA ژنومی از بافت ۵-۲
۳۱	..... بررسی DNA استخراج شده ۶-۲
۳۱	..... الکتروفورز ژل آگارز ۱-۶-۲
۳۱	..... اسپکتروفتومتری ۲-۶-۲
۳۱	..... بررسی پلی مورفیسم c.1624 C/T ژن ICOS ۷-۲
۳۱	..... واکنش AS-PCR جهت تعیین ژنوتیپ ICOS c.1624 C/T ۱-۷-۲
۳۵	..... بررسی پلی مورفیسم IVS1+173 T/C ژن ICOS ۸-۲
۳۵	..... واکنش PCR برای تکثیر ژن ICOS ۱-۸-۲
۳۷	..... RFLP جهت تعیین ژنوتیپ ICOS IVS1+173 T/C ۲-۸-۲
۳۹	..... بررسی پلی مورفیسم CTLA-4 -318 C/T ژن ۹-۲
۳۹	..... واکنش AS-PCR جهت تعیین ژنوتیپ CTLA-4 -318 C/T ۱-۹-۲
۴۱	..... بررسی آماری ۱۰-۲
۴۲	..... فصل سوم : نتایج ۴۲
۴۳	..... ویژگی نمونه ها ۱-۳
۴۴	..... استخراج DNA ژنومی از بافت ۲-۳



۴۴	۳-۳- بررسی پلی مورفیسم c.1624 C/T ژن ICOS
۴۵	۳-۳-۱- بررسی آماری پلی مورفیسم ICOS c.1624 C/T
۴۷	۳-۳-۱-۱- بررسی ارتباط پلی مورفیسم c.1624 C/T با شدت بیماری کولیت اولسرو
۴۷	۳-۴- بررسی پلی مورفیسم IVS1+173 T/C ژن ICOS
۴۹	۳-۴-۱- بررسی آماری پلی مورفیسم ICOS IVS1+173 T/C
۵۰	۳-۴-۱-۱- بررسی ارتباط پلی مورفیسم IVS1+173 T/C با شدت بیماری کولیت اولسرو
۵۲	۳-۵- بررسی پلی مورفیسم CTLA-4-318 C/T ژن
۵۳	۳-۵-۱- بررسی آماری پلی مورفیسم CTLA-4-318 C/T
۵۴	۳-۵-۱-۱- بررسی ارتباط پلی مورفیسم CTLA-4-318 C/T با شدت بیماری کولیت اولسرو
۵۴	۳-۶- آنالیزهای آماری ترکیبی
۵۶	فصل چهارم : بحث
۵۷	۴-۱- بحث
۶۲	۴-۲- پیشنهادات
۶۳	فصل پنجم : منابع
۷۰	فصل ششم : پیوست

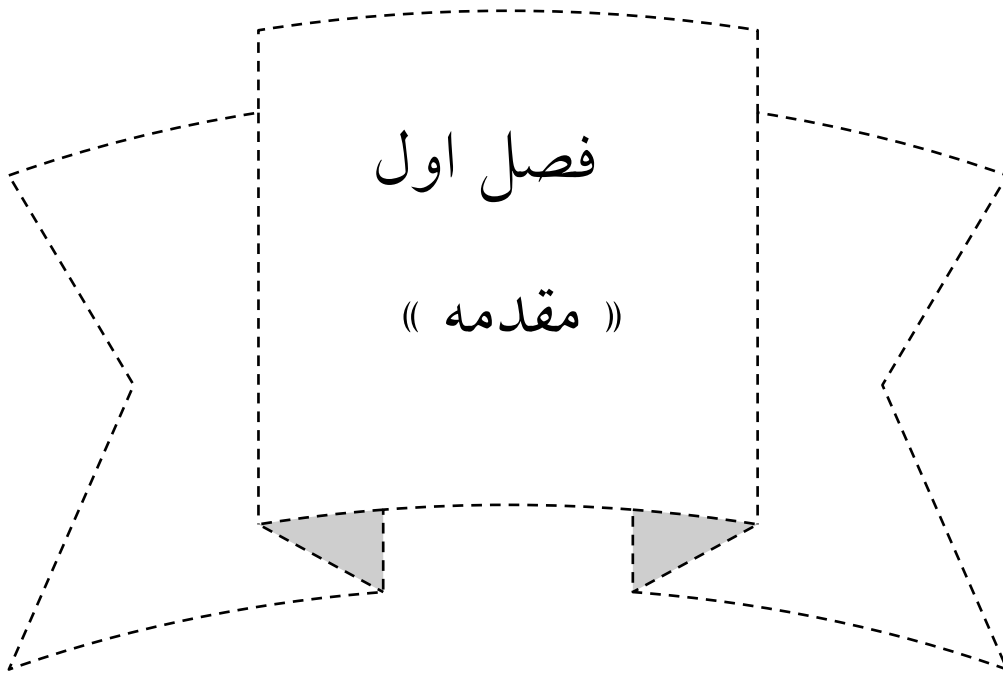
## فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱: روده مبتلا به کولیت اولسرو..... ۲
- شکل ۲-۱: آناتومی روده بزرگ شکل ۲-۱: آناتومی روده بزرگ..... ۳
- شکل ۳-۱: الگوهای رایج وسعت بیماری در کولیت اولسرو..... ۷
- شکل ۴-۱: بافت شناسی کولیت اولسرو..... ۸
- شکل ۵-۱: آسیب شناسی بیماری های خودایمنی..... ۱۳
- شکل ۶-۱: آسیب شناسی بیماری کولیت اولسرو و کرون..... ۱۵
- شکل ۷-۱: اثر متقابل سلول های T و سلول های دندریتی..... ۱۶
- شکل ۸-۱: ناحیه 2q33 و ژن های آن. شکل ۸-۱: ناحیه 2q33 و ژن های آن..... ۱۷
- شکل ۹-۱: ژن ICOS. شکل ۹-۱: ژن ICOS..... ۱۸
- شکل ۱۰-۱: ایزوفرم های ژن ICOS..... ۱۸
- شکل ۱۱-۱: پلی مورفیسم های ژن ICOS..... ۱۹
- شکل ۱۲-۱: پلی مورفیسم ICOS c.1624 C/T..... ۲۰
- شکل ۱۳-۱: پلی مورفیسم ICOS 1VS1+173 T/C..... ۲۱
- شکل ۱۴-۱: ژن CTLA-4..... ۲۲
- شکل ۱۵-۱: ایزوفرم های ژن CTLA-4..... ۲۲
- شکل ۱۶-۱: پلی مورفیسم های ژن CTLA-4..... ۲۳

- شکل ۱-۱۷: پلی مورفیسم CTLA-4 -318 C/T..... ۲۴
- شکل ۲-۱: توالی حاصل از تکثیر ژن ICOS و جایگاه پلی مورفیسم c.1624 C/T..... ۳۲
- شکل ۲-۲: توالی حاصل از تکثیر ژن ICOS و جایگاه پلی مورفیسم IVS1+173 T/C..... ۳۶
- شکل ۲-۳: توالی قطعه حاوی پلی مورفیسم rs10932029..... ۳۷
- شکل ۲-۴: جایگاه برش آنزیم *DdeI* و حضور آن در قطعه حاوی پلی مورفیسم IVS1+173 T/C..... ۳۸
- شکل ۲-۵: توالی حاصل از تکثیر ژن CTLA-4 و جایگاه پلی مورفیسم -318 C/T..... ۴۰
- شکل ۲-۶: پروفایل حرارتی واکنش PCR جهت CTLA-4 -318 C/T..... ۴۱
- شکل ۳-۱: DNA ژنومی استخراج شده از بیوپسی کولون بر روی ژل آگارز ۰/۸٪..... ۴۴
- شکل ۳-۲: محصولات AS-PCR پلی مورفیسم ICOS c.1624 C/T بر روی ژل آگارز ۰/۲٪..... ۴۵
- شکل ۳-۳: محصولات PCR پلی مورفیسم ICOS IVS1+173 T/C بر روی ژل آگارز ۰/۲٪..... ۴۸
- شکل ۳-۴: محصولات RFLP پلی مورفیسم ICOS IVS1+173 T/C بر روی ژل آگارز ۰/۳٪..... ۴۹
- شکل ۳-۵: محصولات AS-PCR پلی مورفیسم CTLA-4 -318 T/C بر روی ژل آگارز ۰/۲٪..... ۵۳

## فهرست جدول ها

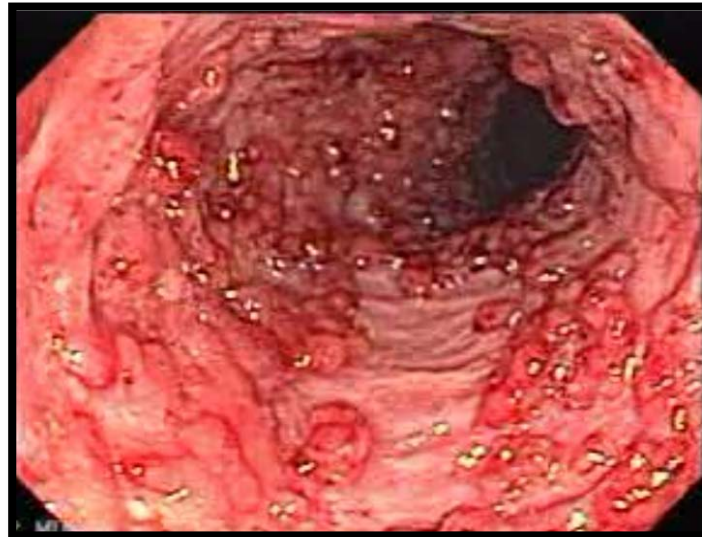
- جدول ۱-۱: وسعت و وضعیت بیماری کولیت اولسرو و ..... ۵
- جدول ۱-۲: شدت بیماری کولیت اولسرو بر پایه طبقه بندی Montreal ..... ۵
- جدول ۳-۱: نشانه های خارج از روده ای در بیماران کولیت اولسرو..... ۶
- جدول ۴-۱: لوکوس های ژنتیکی مرتبط با کولیت اولسرو..... ۱۲
- جدول ۱-۲: پرایمرهای به کار رفته جهت AS-PCR در ICOS c.1624 C/T ..... ۳۲
- جدول ۲-۲: مواد به کار رفته برای واکنش PCR ..... ۳۳
- جدول ۳-۲: برنامه زمانی و حرارتی واکنش PCR برای ICOS c.1624 C/T ..... ۳۴
- جدول ۴-۲: پرایمرهای به کار رفته جهت تکثیر ژن ICOS ..... ۳۵
- جدول ۵-۲: برنامه زمانی و حرارتی واکنش PCR برای ژن ICOS ..... ۳۷
- جدول ۶-۲: مواد مورد استفاده جهت واکنش RFLP در ژن ICOS ..... ۳۹
- جدول ۷-۲: پرایمرهای به کار رفته جهت AS-PCR در CTLA-4 -318 C/T ..... ۴۰
- جدول ۱-۳: ویژگی های بالینی بیماران مبتلا به کولیت اولسرو..... ۴۳
- جدول ۲-۳: فراوانی های ژنوتیپی و آلی در ICOS c.1624 C/T و میزان اثر آن ها بر بیماری کولیت اولسرو متوسط... ۴۷
- جدول ۳-۳: فراوانی های ژنوتیپی و آلی در ICOS IVS1+173 T/C ..... ۵۰
- جدول ۴-۳: فراوانی های ژنوتیپی و آلی در ICOS IVS1+173 T/C و میزان اثر آن ها بر بیماری کولیت اولسرو متوسط..... ۵۲
- جدول ۵-۳: آنالیز هاپلوتیپ های مختلف مورد بررسی در این مطالعه..... ۵۵



فصل اول

« مقدمه »

کولیت اولسرو (UC)<sup>۱</sup> یک بیماری التهابی روده (IBD)<sup>۲</sup> با منشاء نامشخص است. در این بیماری مخاط کولون و رکتوم<sup>۳</sup> ملتهب و دچار زخم می شود (Fundukian and Gale Group., 2011). کولیت اولسرو یک بیماری منتشر است که معمولاً از دورترین بخش رکتوم تا فواصل پروکسیمال متغیری امتداد می یابد (شکل ۱-۱).



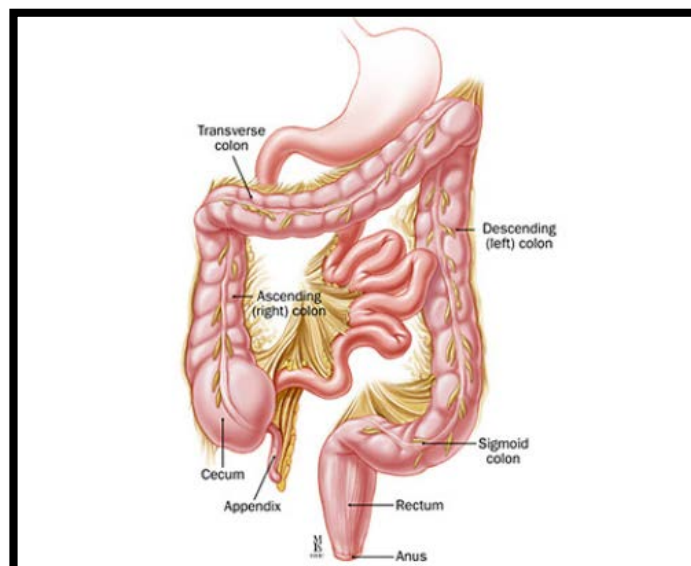
شکل ۱-۱: روده مبتلا به کولیت اولسرو. پرخونی<sup>۴</sup> و زخم های متعدد در مخاط روده بزرگ مشهود می باشد (برگرفته از <http://drugster.info>).

التهاب در این بیماری عموماً به ناحیه کولون و رکتوم محدود است و به ندرت روده کوچک، شکم یا مری را درگیر می نماید. کولیت اولسرو اساساً یک بیماری مخاطی است اما گاهی لایه های پایتتر را عمدتاً در موارد برق آسا<sup>۵</sup> و معمولاً در ارتباط با مگا کولون سمی<sup>۶</sup> در بر می گیرد (Rubin and Reisner, 2009). با توجه به اینکه بیماری کولیت اولسرو عمدتاً ناحیه کولون را درگیر می نماید، نیاز است تا پیش از پرداختن به بیماری، نخست آناتومی روده بزرگ به اختصار توضیح داده شود.

- 
1. Ulcerative colitis
  2. Inflammatory bowel disease
  3. Rectum
  4. Erythema
  5. Fulminant
  6. Toxic megacolon

## ۲-۱- آناتومی

روده بزرگ (کولون) شامل روده کور<sup>۱</sup>، کولون بالارونده، کولون افقی<sup>۲</sup>، کولون پائین رونده<sup>۳</sup>، کولون سیگموئید<sup>۴</sup>، رکتوم و مقعد می باشد. در شکل ۲-۱ بخش های مختلف روده بزرگ مشخص شده است. کولون بالا رونده در سمت راست شکم قرار دارد و از روده کور تا کبد کشیده می شود. کولون افقی بزرگترین بخش کولون است که از خم کبدی<sup>۵</sup> در سمت راست تا خم طحالی<sup>۶</sup> در سمت چپ امتداد دارد. کولون پائین رونده در سمت چپ شکم واقع است و از خم طحالی تا کولون سیگموئید کشیده می شود. کولون سیگموئید، کولون پائین رونده را به رکتوم متصل می نماید. رکتوم نزدیک به ۱۵ سانتی متر طول داشته و کولون سیگموئید را به کانال مقعد مرتبط می سازد.



شکل ۲-۱: آناتومی روده بزرگ. روده بزرگ از سکوم آغاز و به مقعد ختم می شود (بر گرفته از [www.hopkinsmedicine.org](http://www.hopkinsmedicine.org)).

## ۳-۱- اپیدمیولوژی

از نظر جغرافیایی، وقوع بیماری دارای شیب شمال به جنوب و نیز غرب به شرق است. تفاوت بین کشورهای غربی و شرقی می تواند به دلیل تنوع در شیوه زندگی غربی باشد (Karlinger et al., 2000).

1. Cecum
2. Transverse colon
3. Descending colon
4. Sigmoid colon
5. Hepatic flexure
6. Splenic flexure

به طور کلی بیشترین میزان وقوع بیماری در شمال اروپا و آمریکا گزارش شده است (Bernstein *et al.*, 1999; Shivananda *et al.*, 1996) UC در همه سنین رخ می دهد اما بیشترین وقوع آن در گروه سنی ۱۵-۲۵ سال دیده می شود و بررسی ها نشان می دهند که افزایش دیگری نیز در دهه هفتم زندگی رخ می دهد (Calkins and Mendeloff, 1986). نسبت بیماری در هر دو جنس تقریباً برابر است اما مردان اندکی بیشتر به آن دچار می گردند (Russel and Stockbrugger, 1996).

#### ۱-۴- طبقه بندی بیماری

از نظر بالینی، طبقه بندی درست بیماری در ارتباط با مشاوره بیماران، پیش بینی بیماری و به ویژه گزینش درمان مناسب سودمند می باشد. UC با بیماری کرون<sup>۱</sup> (شکل دیگری از IBD) تفاوت هایی از لحاظ وسعت و وضعیت دارد که به برخی از آن ها در جدول ۱-۱ اشاره شده است. بر پایه طبقه بندی Montreal، شدت بیماری کولیت اولسرو در چهار گروه (جدول ۱-۲) تعریف می شود.

---

1. Crohn's disease



جدول ۱-۱: وسعت و وضعیت در بیماری کولیت اولسرو و کرون (Shokrani, 2012)

کرون	کولیت اولسرو	وسعت
رایج	به ندرت	ایلئوم انتهایی
معمولا	همیشه	روده بزرگ
به ندرت	معمولا	رکتوم
کرون	کولیت اولسرو	وضعیت
رایج	به ندرت	تنگی مجرا
غیر ممتد، عمیق	ممتد، سطحی	التهاب
زیاد	کم	کم خونی

جدول ۱-۲: شدت بیماری کولیت اولسرو بر پایه طبقه بندی Montreal (Satsangi et al., 2006).

تعریف	شدت
بی نشانه	S0 بهبودی بالینی <sup>۱</sup>
دفع چهار یا تعداد کمتری مدفوع در روز (همراه با خون یا بدون خون)، عدم حضور بیماری سیستمیک، مارکرهای التهابی طبیعی (ESR) <sup>۳</sup>	S1UC خفیف <sup>۲</sup>
دفع بیش از چهار بار مدفوع در روز اما با نشانه های سیستمیک اندک	S2UC متوسط <sup>۴</sup>
دفع دست کم شش مدفوع خونی در روز، بیش از ۹۰ ضربان نبض در دقیقه، دمای بالای ۳۷/۵°C، هموگلوبین کمتر از ۱۰/۵ g در ۱۰۰ ml، ESR بالای ۳۰ mm/h	S4UC شدید <sup>۵</sup>

1. Clinical remission
2. Mild
3. Erythrocyte Sedimentation Rate
4. Moderate
5. Severe

## ۱-۵- نشانه های بالینی

نشانه های اصلی کولیت اولسرو شامل اسهال ناگهانی، وجود خون در مدفوع و درد شکم می باشد. در افراد با UC دیستال، نشانه های تحریک رکتوم شامل درد شکم، احساس دفع سریع، اسهال با حجم کم و خونریزی بیشتر دیده می شود. در مقابل، بیماران مبتلا به کولیت گسترده می توان به علائمی چون اسهال خونی فراوان، پیچش شکم و در موارد شدید نشانه های سیستمیک مانند کاهش وزن، تب و افزایش ضربان قلب<sup>۱</sup> اشاره کرد. علائم بیماری معمولاً به آرامی پدیدار می شود اما ممکن است با شدت نیز بروز یابند (Ho et al., 2011). برخی از نشانه های خارج روده ای در جدول ۱-۳ ذکر شده است. شایعترین نشانه خارج روده ای در UC به التهاب مفصل (آرتريت<sup>۲</sup>) می باشد.

جدول ۱-۳: نشانه های خارج از روده ای در بیماران کولیت اولسرو (Rubin and Reisner, 2009).

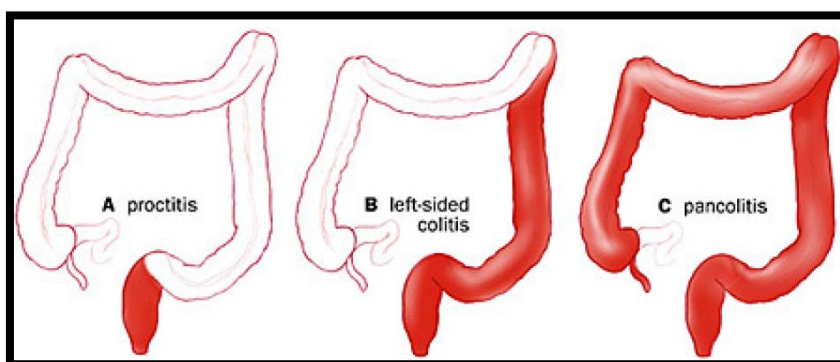
۲۵٪	التهاب مفصل (آرتريت)
۱۰٪	التهاب چشم (اغلب یووئیت <sup>۳</sup> )
۱۰٪	آسیب پوست (رایج ترین آنها اریتمانودوزوم <sup>۴</sup> و پیودرما گانگرنوزوم <sup>۵</sup> )
۴٪	بیماری کبد (رایج ترین آنها اسکلووزینگ کلانژیت اولیه <sup>۶</sup> )
۶٪	پدیده های ترومبوآمبولیک <sup>۷</sup>

تحقیقات نشان می دهند که بیماران مبتلا به کولیت اولسرو، ۲/۴ برابر خطر بیشتری برای سرطان کولورکتال نسبت به جمعیت عمومی دارند. همچنین وسعت و مدت زمان بیماری بر میزان این خطر می افزاید (Jess et al., 2012). پیشنهاد می شود کسانی که بیش از ۸ سال دچار کولیت گسترده هستند یا بیش از ۱۵ سال مبتلا به کولیت سمت چپ می باشند باید تحت نظر پزشک قرار بگیرند.

1. Tachycardia
2. Arthritis
3. Uveitis
4. Erythema nodosum
5. Pyodermagangrenosum
6. Primary sclerosing cholangitis
7. Thromboembolic phenomena

## ۶-۱-آسیب شناسی

حدود ۴۰-۵۰٪ از بیماران دارای بیماری محدود به رکتوم و رکتوسیگموئید هستند. در ۴۰-۳۰٪ از بیماران، التهاب به سایر بخش های روده بزرگ گسترش می یابد. اما همه کولون را در بر نمی گیرد. ۲۰٪ از بیماران دچار کولیت کامل هستند (شکل ۳-۱). در ۲۰-۱۰٪ از موارد پانکولیت، التهاب ۲-۳ سانتی متر به درون بخش انتهایی روده باریک کشیده می شود که به آن ایلیت پسورد<sup>۱</sup> می گویند. نمای میکروسکوپی کولون و ظاهر مخاط بسته به وسعت بیماری و نیز میزان فعالیت آن تغییر می کند (شکل ۳-۱)(Longo, 2012).



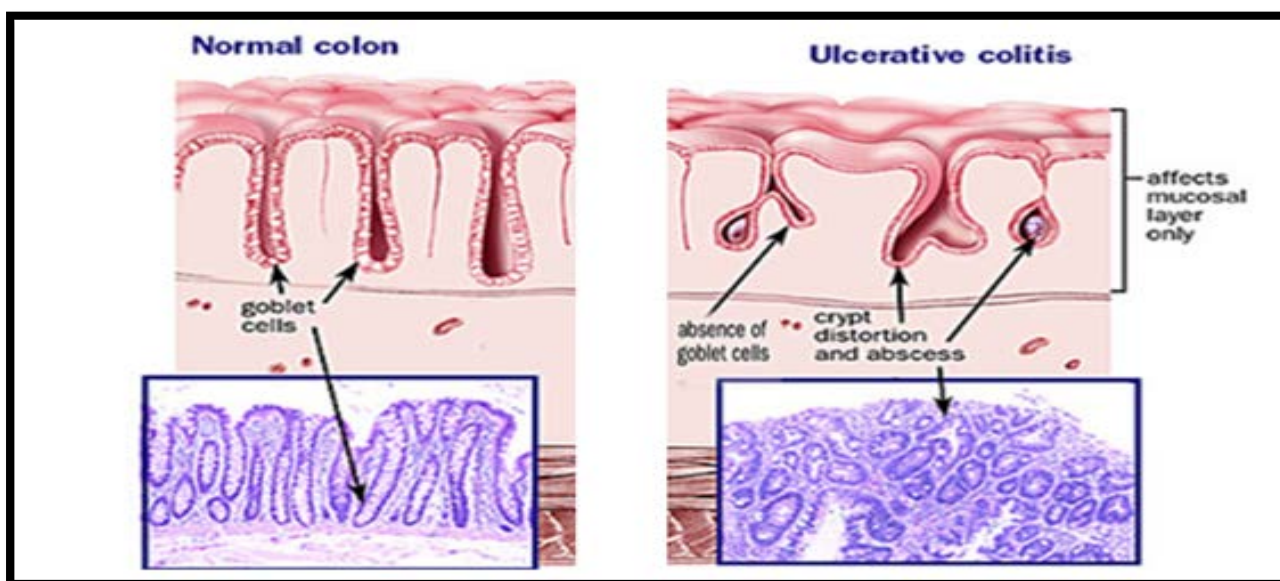
شکل ۳-۱: الگوهای رایج وسعت بیماری در کولیت اولسرو. وسعت بیماری UC بستگی بهمحدوده درگیری کولون از پروکتیک تا پانکولیت متفاوت است (www.hopkinsmedicine.org).

## ۶-۱-۱-کولیت اولیه

در نمونه های برش خورده سطح سرروز معمولاً طبیعی است چون بیماری عمدتاً مخاط را درگیر می کند. در مراحل نخست بیماری، سطح مخاط قرمز، شکننده و دانه ای شکل است که معمولاً با اگزودای<sup>۲</sup> زرد رنگی پوشیده شده و به سادگی خونریزی می نماید.

1. Backwash ileitis
2. Exudate

با پیشرفت بیماری، ممکن است زخم های سطحی کوچک پدیدار شوند. از ویژگی های میکروسکوپی کولیت اولیه می توان به تراکم مخاطی، خیز<sup>۱</sup> و خونریزی میکروسکوپی، التهاب مزمن و منتشر در آستر مخاط<sup>۲</sup> و نیز آسیب و به هم ریختگی کریپت<sup>۳</sup> های کولورکتال اشاره نمود. نوتروفیل ها معمولاً در کریپ ها به اپیتلیوم حمله می کنند که منجر به التهاب کریپت و سرانجام آبه کریپت<sup>۴</sup> می شود. نفوذ نوتروفیل ها به درون اپیتلیوم کریپت بیانگر میزان فعالیت بیماری است (شکل ۱-۴) (Glickman, 2005; Gramlich and Petras, 2007).



شکل ۱-۴: بافت شناسی کولیت اولسرو. شکل سمت چپ، برش کولون در کولیت اولسرو التهاب مخاط را نشان می دهد اما زیر مخاط آسیب ندیده است. شکل سمت راست، برش بیوپسی مخاطی در کولیت اولسروی فعال، گسترش آستر مخاط و آبه های کریپت بسیاری را نشان می دهد (پیکان ها) ([www.hopkinsmedicine.org](http://www.hopkinsmedicine.org)).

#### ۱-۶-۲- کولیت پیش رونده

با پیشرفت بیماری، چین های مخاطی از میان می روند گسترش عرضی و بهم ریختگی آبه های کریپت سبب تحلیل مخاط و پدید آمدن برآمدگی های مخاطی به نام پولیپ های التهابی<sup>۵</sup> می شود.

1. Edema
2. Lamina propria
3. Crypt
4. Absces
5. Inflammatory polyps