Archive of SID

پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال ۹، شماره ۴۱، صفحات۲۷۱ تا ۲۷۵، آذر و دی ۱۳۸۳

بررسی ارتباط جهش C77G در ژن کدکننده CD45 و بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون، طی سالهای ۸۳-۱۳۸۲

فاطمه سادات استقامت[۱]، دکتر بابک نوری نیر[۲]، دکتر محمد حسین صنعتی[۳]، دکتر آزیتا مکمت دوست[۴]، دکتر حمید محقق‌شلمانی[۴]، دکتر محمدرضا آگاه[۴]، دکتر محمدرضا زالی[۵]

خلاصه

سابقه و هدف: *هپاتیت اتوایمیون بیماری التهابی کبدی، با اتیولوژی ناشناخته می‌باشد. زمینه ژنتیکی به همراه عوامل محیطی و ویروسی از جمله عوامل مستعد کننده در ابتلای به این بیماری محسوب می‌شوند. گیرنده CD45 در سطح لنفوسیتهای T وجود دارد. جهش C77G در اگزون ٤ ژن کدکننده این پروتئین، می‌تواند موجب اختلال در ویرایش متناوب اگزون‌های این ژن شده که باعث بیان بیشتر نوع ایزوفرم سنگین وزن مولکولی و در نتیجه، اختلال در پاسخ‌های ایمنی و ابتلای افراد به بیماری‌های اتوایمیون گردد. در این مطالعه به بررسی فراوانی این جهش در بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون در ایران پرداخته شد.*

مواد و روش‌ها: *تحقیق به روش مورد ـ شاهدی بر روی ۲۱۰ نفر که شامل؛ ۷۰ نفر گروه مورد (٤۹ زن و ۲۱ مرد مبتلا به هپاتیت اتوایمیون) و ۱٤۰ نفر گروه شاهد(۸۹ زن و ۵۱ مرد) انجام شد. افراد گروه شاهد اولاً مبتلا به هپاتیت اتوایمیون نبوده، ثانیاً به لحاظ سن و جنس مشابه با بیماران هپاتیت اتوایمیون انتخاب گردیدند. میانگین سنی در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۱۳/٤±۳۵/٤ و ۱۱/۵±۳۵/۳ (± انحراف معیار) بود. شناسایی جهش C77G در دو گروه با روش PCR و هضم آنزیمی قطعات تکثیر شده با استفاده از آنزیم محدودالاثر MspI انجام گرفت. در خاتمه آنالیز و قضاوت آماری با SPSS v.11.5 صورت گرفت.*

یافته‌ها: *در هیچکدام از افراد گروه مورد جهش C77G وجود نداشت و در همگی ژنوتیپ نرمال C77C مشاهده گردید. در گروه شاهد تنها در یک نفر جهش C77G مشاهده شد (۰/۷٪ افراد) و ۱۳۹ نفر دیگر (۹۹/۳٪) دارای ژنوتیپ نرمال C77C بودند. به طور کلی فراوانی جهش C77G در جمعیت بیماران مورد مطالعه صفر درصد و در افراد گروه شاهد ۰/۳٦٪ بود.*

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: *به نظر می‌رسد بین جهش C77G، با هپاتیت اتوایمیون حداقل در جمعیت ایران، ارتباطی وجود ندارد وارتباط این جهش با بیماری هپاتیت اتوایمیون محدود به جمعیت آلمانی می‌شود. با توجه به شیوع هپاتیت اتوایمیون و اهمیت شناخت اتیولوژی آن، بررسی با تعداد افراد بیشتر در منطقه وسیعتری همراه با سایر عوامل مرتبط با بروز این بیماری ضروری به نظر می‌رسد.*

واژگان کلیدی: ***هپاتیت اتوایمیون، پروتئین تیروزین فسفاتاز CD45، جهش C77G***

مقدمه

هپاتیت اتوایمیون نوعی بیماری التهابی کبد با علت ناشناخته است که با افزایش آنتی‌بادی و ترانس آمینازهای سرم، به همراه هایپرگاماگلبولینمی مشخص می‌شود(۱) و دارای سه تیپ مختلف می‌باشد(۲،۳).

در هپاتیت اتوایمیون مانند سایر بیماریهای خود ایمنی، نقش بعضی عوامل ژنتیکی بسیار مؤثر بیان شده است(۷-٤).

ژن کدکننده گیرنده CD45 روی بازوی بلند کروموزوم ۱ قرار دارد و دارای ۳۵ اگزون است. گیرنده CD45 ایزوفرم‌های مختلف

www.SID.ir

Archive of SID

(CD45RO,CD45RA) با وزن مولکولی ۲۲۰-۱۸۰ کیلو دالتون دارد که ناشی از ویرایش متفاوت اگزون‌های ٤، ٥ و٦ (به ترتیبAو Bو C) می‌باشد (۸). گیرنده CD45 در سطح تمام سلول‌های هسته‌دار خونی و پیش سازهای آنها (به غیر از اریتروسیت‌ها و پلاکت‌ها) یافت می‌شود. CD45 نوعی JAK فسفاتاز است که اثر منفی در فعال شدن گیرنده سیتوکین‌های مربوط به تمایز، تکثیر و پاسخ‌های ضدویروسی سلول‌های هماتوپویتیک دارد (۹) و همچنین تنظیم کننده مثبت یا منفی در خانواده Src کینازها می باشد (۱۰). ایزوفرم‌های مختلف CD45 در طول تکامل تیموسیت‌ها با فرآیندهای انتخابی بسیار دقیق تنظیم شده و به سطح لنفوسیت‌های T با عملکردهای متفاوت بیان می‌گردند(۱۱). ایزوفرم سنگین وزن در سطح T سل‌های ابتدایی بیان شده حال آنکه ابزوفرم سبک وزن در سطح T سل‌های حافظه‌ای دیده می‌شود (۱۲).

مطالعات اخیر ارتباط بین جهش C77G در اگزون ٤ و اختلال در تناوب اگزون‌های این ژن را تایید کرده است. این امر باعث اختلال در پاسخ‌های ایمنی و متعاقب آن موجب ابتلای افراد به بیماری‌های اتوایمیون می‌شود. این مطالعه با توجه به عدم شناسایی اتیولوژی بیماری هپاتیت اتوایمیون و بررسی آن در جمعیت ایرانی، به منظور تعیین ارتباط جهش C77G با این بیماری در مراجعین به درمانگاه گوارش بیمارستان طالقانی و دو مطب خصوصی شهر تهران در سال ۱۳۸۲ انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مورد شاهدی انجام گرفت. تحقیق بر روی ۲۱۰ نفرکه شامل۷۰ نفر از بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون و ۱٤۰ نفر گروه شاهد که به طور مستمر به درمانگاه گوارش بیمارستان طالقانی و دو مطب خصوصی شهر تهران مراجعه کرده بودند، انجام شد. تشخیص هپاتیت اتوایمیون بر اساس سیستم نمره گذاری تشخیصی بین المللی صورت پذیرفت(۱٤). گروه شاهد از افراد سالم بدون درگیری کبدی و دیگر بیماریهای خود ایمنی، انتخاب شدند و از نظر سن و جنس با گروه مورد مطابقت داشتند. گروه مورد فاقد هر بیماری اتوایمیون دیگری بودند.

در پی اخذ رضایت‌نامه از افراد دو گروه، ۱۰ سی‌سی خون وریدی (در وضعیت ناشتا) گرفته شد (در لوله حاوی EDTA)، و بافی‌کت (Buffy coat) آنها تا زمان استخراج در ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردید.

برای تعیین جهش C77G از روش PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragments Length Polymorphism) استفاده شد. DNA ژنومیک با روش هضم نمکی استخراج و تا زمان بررسی آزمایشگاهی در دمای۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردید(۱٥). به طور خلاصه در هر واکنش زنجیره ای پلیمرازی، یک واحد آنزیم پلیمراز(Taq DNA polymerase)، ۰/۲ میلی مولار دی نوکلئوتید تری فسفاتها، ۱/٥ میلی مولار کلرید منیزیم، ۱۰۰ نانوگرم از DNA ژنومیک استخراج شده و ۰/٥ پیکومولار پرایمرهای اختصاصی اگزون شماره ٤ استفاده گردید. واکنش زنجیره ای پلیمرازی شامل ۳٥ سیکل بود که هر سیکل شامل دناتوراسیون در دمای ۹٤ درجه سانتی‌گراد به مدت ٦۰ ثانیه، دمای اتصال ٥۹ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و زمان امتداد یافتن رشته در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه بود. در ابتدا و انتهای واکنش نیز دناتوراسیون ابتدایی و دمای امتداد انتهایی به ترتیب در درجه حرارت ۹٤ و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه انجام پذیرفت. توالی پرایمرهای اختصاصی که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند عبارت بودند از : پرایمر پیش برنده با توالی 5′ -ATTTATTTTGTCCTTCTCCCA -3′ و پرایمر معکوس با توالی 5′ - GTTAACAACTTTTGTGTGCC-3′ .

پس از تکثیر قطعه DNA ۲٦۰ جفت بازی، ۱ میکرولیتر از محصول واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی به وسیله ۱۰ واحد آنزیم اندونوکلئازی محدودالاثر MspI در حجم ۲۰ میکرولیتر به مدت۱۲-۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد تحت واکنش هضم آنزیمی قرارگرفتند. محصول DNA حاصل از هضم آنزیمی بر روی ژل پلی آکریل آمید ۱۰٪ برده شد و با روش نیترات نقره رنگ آمیزی گردید. در فرد سالم (C77C) دو قطعه ۱۹۹و ٦۱ جفت بازی شکسته می‌شد و در فرد هتروزیگوت (C77G) علاوه بر دو قطعه مذکور، قطعات ۱۱٥ و ۸٤ جفت بازی نیز مشاهده می‌گردد.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۲۱۰ نفر شامل، ۱٤۰ نفر گروه شاهد و ۷۰ نفر گروه مورد انجام گرفت. خصوصیات سن و جنس گروه مورد و شاهد مشابه بوده و اختلاف معنی داری بین این دو گروه وجود نداشت(جدول۱).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول۱- خصوصیات سنی و جنسی در گروه مورد و شاهد

گروه‌ها	مورد	شاهد
خصوصیات		
سن	۳۵/٤±۱۳/٤	۳۵/۳±۱۱/۵
جنس		
زن	٤۹ (٪۷۰)	۸۹ (٪۶۳/۶)
مرد	۲۱ (٪۳۰)	۵۱ (٪۳۶/٤)

جدول ۲- وضعیت جهش C77G در دو گروه مورد و شاهد

گروه‌ها	شاهد n=۱٤۰	بیمار n=۷۰
وضعیت جهش‌ها		
نرمال **C77C**	۱۳۹ (٪۹۹/۳)	۷۰ (٪۱۰۰)
هتروزیگوت **C77G**	۱ (٪/۷)	۰ (٪۰)
هموزیگوت **G77G**	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)

تصویر ۱- تشخیص جهش C77G اگزون شماره ٤ ژن کد کننده CD45 با استفاده از روش PCR-RFLP

الف: (۱) محصول واکنش زنجیره ای پلیمرازی فرد نرمال (C77C). (۲) محصول هضم آنزیمی به وسیله آنزیم Msp I در فرد نرمال که موجب ایجاد باندهای ۱۹۹ و ٦۱ جفت بازی می شود. ب : (۳) محصول واکنش زنجیره ای پلیمرازی فرد داری جهش C77G. (٤) محصول هضم آنزیمی به وسیله آنزیم Msp I در فرد داری جهش C77G که علاوه بر باندهای ۱۹۹ و ٦۱ جفت بازی، باند های ۱۱۵ و ۸٤ جفت بازی نیز مشاهده می‌شوند.

میانگین AST (Aspartate aminotransferase) و ALT (Alanine aminotransferase) بر حسب واحد بین المللی در لیتر در گروه شاهد و مورد به ترتیب عبارتند از: ۱۰±۲۲/۸۵، ۲۱۹±۳٦۰، ۱٦±۲۹/۵۳ و ۲۳۵±٤۸٦.

با توجه به نتایج به دست آمده در این پژوهش فراوانی این جهش درگروه شاهد ۰/۳٦٪ و در گروه مورد صفر درصد می باشد. آماره دقیق فیشر نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد.
نتایج مطالعات انجام شده بر روی فراوانی آلل C77G در جمعیت‌های مختلف در جدول شماره ۲ آمده است.

جدول۲- فراوانی جهش C77G در جمعیتهای مختلف جهان

جمعیت	تعداد افراد مورد مطالعه	C77G	فرکانس آللی
پامیری	۷۵	۱۰	٦/۷
ارکنی	۷۲	۵	۳/۵
سوئد	۱۰۱٤	۳۰	۲/۸
تاتار	٦۵	۳	۲/۳
ایتالیا	۳۰٤	۷	۲/۳
تاشکند	۷٤	۳	۲
انگلیس	۲۱۰	٤	۱/۱
آلمان	۱٤۰	۳	۰/٦۸
ایران	۱۷۵	۱	۰/۳٦
اوگاندا	۱۸۱	۳	۰
ژاپن	٤۸	۰	۰
کره	۲۰۹	۰	۰

بحث

این مطالعه نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین وجود جهش C77G و ابتلا به هپاتیت اتوایمیون وجود ندارد و این جهش تنها در گروه شاهد وجود داشت، ولی Vogel و همکاران با توجه به مطالعه ای که در جمعیت آلمانی انجام دادند، رابطه معنی داری را در جهش C77G در ژن کد کننده CD45 در گروه شاهد و مورد به دست آوردند،که در نهایت آن را به عنوان یک عامل خطرزا در ابتلا به بیماری هپاتیت اتوایمیون معرفی کرده اند(۱٦). به نظرمی‌رسد، علت اختلاف به دست آمده بین مطالعه حاضر و مطالعه vogel به دلیل حجم نمونه کم بوده و یا اینکه واقعاً این جهش در جمعیت ایران نادر می‌باشد. فراوانی الل G در کدون ۷۷ اگزون ٤ ژن کد کننده CD45 در جمعیت آفریقایی صفر درصد (۲۱)، در جمعیت اروپائی ۱/۲٪ و در جمعیت آسیایی ساکن در کوه‌های پامیر ٦/۷٪ گزارش شده است(۱٦)، در مطالعه حاضر فراوانی آللی ۰/۳٦٪ است که حد واسط جمعیت آفریقایی و جمعیت اروپایی

www.SID.ir

Archive of SID

مـی‌باشـد. ایـن تفـاوت فراوانی آللی می‌تواند مربوط به تفاوت در زمینه ژنتیکی نژادهای مختلف باشد(جدول شماره ۲).

عـلاوه بر نقش بعضی ویروس‌ها، نقش برخی پلی مورفیسم‌ها، جهش‌ها و همچنیـن برخـی آلـل‌هـا در ابـتلا بـه هپاتیت اتوایمیون گزارش شده اسـت(۷-۵). این عوامل به عنوان فاکتورهای خطر زای ضعیف، متوسط و قوی در ابتلا به این بیماری طبقه بندی می‌شوند.

نتیجه به دست آمده از مطالعات Vogel و همکاران نشان می‌دهد، که جهش C77G در اگزون ٤ ژن کد کننده پروتئین تیروزین فسفاتاز CD45 با ایجاد اختلال در ویرایش ایزوفرم‌های این پروتئین، می‌تواند به عنوان یک عامل خطرزای متوسط در ابتلا به بیماری هپاتیت اتوایمیون در جمعیت آلمانی محسوب گردد(١٦). که با توجه به نتایج مطالعه حاضر، این جهش نمی‌تواند همانند آنچه در جمعیت آلمانی بیان گردیده است به عنوان یک عامل خطرزای متوسط در جمعیت ایرانی مطرح شود؛ البته یافت نشدن این جهش در جمعیت ایرانی مورد مطالعه حاضر و در نتیجه عدم بررسی‌های بیشتر راجع به نقش جهش C77G در بیماریزایی و پاتوژنز هپاتیت اتوایمیون، نمی‌تواند قاطعانه نقش این جهش در ابتلا به بیماری هپاتیت اتوایمیون در جمعیت ایرانی را رد کرد. مطالعه در مورد تنها فرد هتروزیگوت در این مطالعه و بررسی خانواده او در مورد ابتلا به بیماریهای اتوایمیون می تواند تا حدودی نقش این جهش را در ابتلا به بیماریهای اتوایمیون در جمعیت ایرانی نیز نشان دهد.

Gomez-Lira و همکاران با مطالعه‌ای که در جمعیت ایتالیایی انجام دادند جهش‌های دیگری را در اگزون ٤،٥،٦ گزارش کردند، که اگرچه اهمیت جهش‌های مذکور در مقایسه با جهش C77G پائین‌تر می‌باشد (۱۸)، ولی Stanton و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی جمعیت ژاپن انجام دادند ارتباط جهش A138G در اگزون شماره ٦ را با ویرایش غیر نرمال ایزوفرم‌های CD45 نشان دادند(۲۲). شاید با بررسی جهش مذکور و همچنین از طریق اسکن کردن ژنها (Gene scanning) در اگزونهای ٤،٥،٦ جهش‌های بالقوه دیگری را بتوان پیدا نمود که محتمل است با بیماری‌های اتو ایمیون در جمعیت ایرانی ارتباط داشته باشند. در مطالعه Mc Cromick و همکاران ارتباط بین جهش Thr435Met در ژن کدکننده پرفورین و ویرایش غیر نرمال CD45 بدست آمده است. پس نتیجه می‌گیریم که علاوه بر جهش‌هایی که در ژن کدکننده CD45 وجود داشته و باعث ایجاد ویرایش غیر نرمال ایزوفرم‌های متفاوت CD45 می‌شود، ژن‌های جهش یافته دیگری نیز ممکن است در این امر دخیل باشند.

نتایج این مطالعه، ارتباط بین جهش C77G در ژن کدکننده CD45 با بیماری هپاتیت اتوایمیون را تائید نکرد، اما باید توجه داشت که یافتن ارتباط بین جهش‌های دارای فراوانی اللی کم یا بسیار کم با بیماری‌ها، همچنین با توجه به فراوانی اللی به دست آمده در این مطالعه جهت بررسی دقیق‌تر ارتباط الل C77G و بیماری هپاتیت اتوایمیون و محدود کردن اثر خطای تیپ ۲، لازم است مطالعه فوق در حجم نمونه بیشتری صورت پذیرد. در ضمن بررسی توالی اگزون‌های ٤، ٥ و ٦و شاید سایر اگزونها، که نقش آنها در ویرایش غیر طبیعی ملکولیCD45 بیان شده است در ویرایش غیر طبیعی ملکول CD45 نقش دارند(۲۳)، جهت یافتن جهش‌های شایع در جمعیت ایرانی لازم می‌باشد.

REFERENCES

1. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. ***Gastroenterology*** 2001; 120(6): 1502-17.

2. Ravel G, Christ M, Horand F, et al. Autoimmunity, environmental exposure and vaccination: is there a link? ***Toxicology*** 2004 ; 196 (3): 211-6.

3. Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? ***Autoimmun Rev*** 2004 ; 3(1): 61-9.

4. Czaja AJ, Cookson S, Constantini PK, et al. Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type1 autoimmune hepatitis. ***Gastroenterology*** 1999; 117(3): 645-52.

5. Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. ***Hepatology*** 2000; 31(1):49-53.

6. Vogel A, Strassburg CP, Manns MP. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. ***Hepatology*** 2002; 35(1): 126-31.

7. Vogel A, Liermann H, Harms A, Strassburg CP, et al. Autoimmune regulator AIRE: evidence for genetic differences between autoimmune hepatitis and hepatitis as part of the autoimmune polyglandular syndrome type 1. ***Hepatology*** 2001;33(5):1047-52.

www.SID.ir

Archive of SID

8. Sasaki T, Sasaki-Irie J, Penninger JM. New insights into the transmembrane protein tyrosine phosphatase CD45. ***Int J Biochem Cell Bio*** 2001; 33(11): 1041-6.

9. Irie-Sasaki J, Sasaki T, Matsumoto W, et sl. CD45 is a JAK phosphatase and negatively regulates cytokine receptor signalling. ***Nature*** 2001; 409(6818): 349-54.

10.Thomas ML, Brown EJ. Positive and negative regulation of Src-family membrane kinases by CD45. ***Immunol Today*** 1999; 20(9): 406-11.

11. Fukuhara K, Okumura M, Shiono H, et al. A study on CD45 isoform expression during T-cell development and selection events in the human thymus. ***Hum Immunol*** 2002; 63(5): 394-404.

12. Schwinzer R, Wonigeit K. Genetically determined lack of CD45R- T cells in healthy individuals. Evidence for a regulatory polymorphism of CD45R antigen expression. ***J Exp Med*** 1990; 171(5): 1803-8.

13- Zilch CF, Walker AM, Timon M, et al. A point mutation within CD45 exon A is the cause of variant CD45RA splicing in humans. ***Eur J Immunol*** 1998; 28(1): 22-9.

14.Zakim D, Boyer T. ***Hepatology a text book of liver disease*** 4 nd ed. Philadelphia; saunders, 2003. vol II. P:1164.

15. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. ***Nucleic acids Res*** 1988;16:1215-18.

16. Vogel A, Strassburg CP, Manns MP. 77 C/G mutation in the tyrosine phosphatase CD45 gene and autoimmune hepatitis: evidence for a genetic link. ***Genes Immun*** 2003;4(1):79-81.

17. Jacobsen M, Schweer D, Ziegler A, et al. A point mutation in PTPRC is associated with the development of multiple sclerosis. ***Nat Genet*** 2000; 26(4): 495-9.

18. Gomez-Lira M, Liguori M, Magnani C, et al. CD45 and multiple sclerosis: the exon 4 C77G polymorphism (additional studies and meta-analysis) and new markers***. J Neuroimmunol*** 2003; 140(1-2): 216-21.

19. Vorechovsky I, Kralovicova J, Tchilian E, et al. Does C77G in PTPRC modify autoimmune disorders linked to the major histocompatibility locus? ***Nat Genet*** 2001; 29(1): 22-3.

20. Barcellos LF, Caillier S, Dragone L, Elder M, et al. PTPRC (CD45) is not associated with the development of multiple sclerosis in U.S. patients. ***Nat Genet***. 2001 Sep; 29 (1): 23-4.

21-Tchilian EZ, Dawes R, Ramaley PA, et al. A CD45 polymorphism associated with abnormal splicing is absent in African populations. ***Immunogenetics*** 2002;53(10-11):980-3.

22. Stanton T, Boxall S, Hirai K, et al. A high-frequency polymorphism in exon 6 of the CD45 tyrosine phosphatase gene (PTPRC) resulting in altered isoform expression. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2003;100(10):5997-6002.

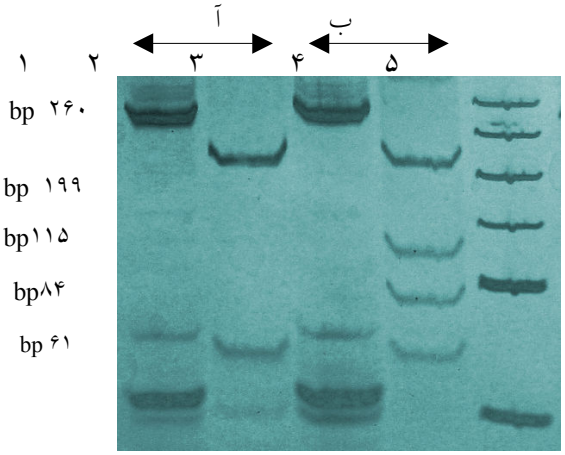
23. McCormick J, Flower DR, Strobel S, et al. Novel perforin mutation in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis and CD45 abnormal splicing. ***Am J Med Genet*** 2003; 117A(3): 255-60.

www.SID.ir

Archive of SID

[1] کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و ملکولی دانشگاه خاتم، مرکزتحقیقات بیماریهای گوارش و پیوند کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[2] استادیار پژوهشی، فوق تخصص گوارش، مرکزتحقیقات بیماریهای گوارش و پیوند کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[3] استاد ژنتیک ملکولی، مرکز ملی تحقیقات مهندسی ژنتیک و تکنولوژی زیستی
[4] پزشک عمومی، مرکزتحقیقات بیماریهای گوارش و پیوند کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[5] استاد، فوق تخصص گوارش، مرکزتحقیقات بیماریهای گوارش و پیوند کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سرصفحه‌ها:



www.SID.ir