

## نقش آنتی بادی Anti-cyclic Citrullinated Peptide از مفصل تا مغز

دکتر رخساره معمار<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا مراشی<sup>۲</sup>، دکتر مجید قاسمی<sup>۳</sup>، دکتر منصور ثالثی<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** آنتی بادی‌های Anti-CCP (Anti-cyclic citrullinated peptide) یکی از شاخص‌ترین و پیش‌بینی کننده‌ترین آزمایش‌های تشخیصی در بیماری آرتریت روماتوئید (RA یا Rheumatoid arthritis) می‌باشد که وجود آن در بیماری‌های مختلفی مانند آرتریت پسونریزیس تا بیماری‌های نورودژنراتیو همچون آلزایمر گزارش شده است. هدف مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی بررسی میزان آنتی بادی Anti-CCP در دو گروه بیماران مبتلا به اختلال حافظه‌ی خفیف و پیشرفته به شکل آلزایمر و همچنین مقایسه‌ی میزان آنتی بادی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (با درجه‌ی خفیف و متوسط) و بیماران مبتلا به آلزایمر بود.

**روش‌ها:** ۲۹ بیمار مبتلا به آلزایمر، ۳۰ مورد بیماران با تشخیص اختلال حافظه‌ی خفیف (MCI یا Mild cognitive impairment)، ۴۴ بیمار با تشخیص آرتریت روماتوئید و ۳۰ نفر از افراد سالم به عنوان گروه شاهد (بعد از تطابق جنس و سن) مورد مطالعه قرار گرفتند. آنتی بادی‌های Anti-CCP به طور کمی به وسیله‌ی یک Solid phase enzyme immunoassay kit اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** میزان Anti-CCP (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) به طور قابل ملاحظه‌ای در بین بیماران مبتلا به آلزایمر ( $1/6 \pm 13/6$ ) بالاتر از موارد سالم ( $1/1 \pm 4/2$ ) و بیماران مبتلا به MCI ( $1/3 \pm 4/8$ ) بود ( $P = 0/0100$ ). در بیماران مبتلا به آلزایمر، سطح سرمی Anti-CCP در ۳۲/۱ درصد موارد غیر طبیعی بود. در مقایسه با آن، سطح سرمی Anti-CCP در موارد خفیف و متوسط آرتریت روماتوئید در ۹۵/۵ درصد موارد غیر طبیعی بود. میزان تیتر آنتی بادی به شکل معنی‌داری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ( $4/8 \pm 54/7$ ) بالاتر از بیماران مبتلا به آلزایمر ( $1/6 \pm 13/6$ ) بود ( $P = 0/0001$ ).

**نتیجه‌گیری:** به طور مشخص تیتر Anti-CCP در بیماران مبتلا به آلزایمر کمتر از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید خفیف می‌باشد و این امر، به طور کامل با توجه به حساسیت و اختصاصیت زیاد این آنزیم در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید قابل پیش‌بینی است و این نشان می‌دهد که حتی در موارد خفیف تا متوسط در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، تیتر این آنتی بادی به عنوان نشانگر تشخیصی، قابلیت کاربرد دارد؛ اما در موارد خفیف اختلال حافظه، میزان تیتر این آنتی بادی تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد ندارد. به هر حال، با پیشرفت روند بیماری به شکل آلزایمر، این آنتی بادی به شکل معنی‌داری افزایش یافت.

**واژگان کلیدی:** Anti-cyclic citrullinated peptide، آرتریت روماتوئید، اختلال حافظه

**ارجاع:** معمار رخساره، مراشی محمدرضا، قاسمی مجید، ثالثی منصور. نقش آنتی بادی Anti-cyclic Citrullinated Peptide از مفصل تا مغز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۶۵): ۲۰۹۶-۲۰۸۹

از مفصل تا مغز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۶۵): ۲۰۹۶-۲۰۸۹

۱- استادیار. گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد، اصفهان، ایران

۲- دانشیار. گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه داخلی مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار. گروه روماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

## مقدمه

آزمایش‌های سرولوژیکی به تشخیص سریع و به موقع بسیاری از بیماری‌های کلینیکی کمک می‌کند. در سال‌های اخیر، مطالعات زیادی بر روی آنتی بادی Anti-CCP (Anti-cyclic citrullinated peptide) انجام شده است. در طی پدیده‌ی التهاب، بقایای آرژنین در پروتئین‌ها به شکل آنزیماتیک تبدیل به سیترولین می‌شود که این تغییر شکل به صورت آنتی ژن در سیستم ایمنی فرد مشاهده می‌گردد (۱).

پیتیدیل آرژنین دامیناز (PAD یا Peptidyl arginine deiminase)، دایمینه شدن آرژنین را به سیترولین کاتالیز می‌کند که منجر به تولید Anti-CCP در مرحله‌ی بعدی ترجمه می‌شود (۲). آنتی بادی Anti-CCP می‌تواند همچنین در بیماری‌های مختلف به خصوص در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA یا Rheumatoid arthritis) زودرس آشکار شود و یکی از شاخص‌ترین و پیش‌بینی کننده‌ترین آزمایش‌های تشخیصی در بیماری RA می‌باشد (۳-۴).

این مارکر در سال‌های زودتر قبل از تشخیص بیماری قابل ردیابی در سرم بیماران است (۵) و تیتراژ آن رابطه‌ی مستقیمی با تخریب مفصل دارد (۶). علاوه بر این، وجود این آنتی بادی در سایر بیماری‌ها مانند آرتریت پسوریازیس (۷)، آرتریت لوپوس (۸)، هپاتیت C (۹)، بیماری‌های ریوی (۱۰) و در بیماری‌های نورودژنراتیو همچون آلزایمر گزارش شده است (۱۱).

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مارکرهای آزمایشگاهی ایمنولوژی و متابولیکی، پروتئین‌های CRP (C-reactive protein) و عوامل نکروز توموری

آلفا و پیتید آنتی سیکلیک سیترولینیتد Anti-CCP ممکن است همگی در توسعه‌ی بیماری عروقی مانند بیماران مبتلا به آلزایمر دخالت داشته باشد (۱۱).

Satoh و همکاران گزارش کردند که به نظر می‌رسد آنتی بادی Anti-CCP یک بیومارکر سرولوژی زودرس در بیماران مبتلا به آلزایمر در میان بیماران دمانسی باشد. در این مطالعه ظاهر شدن آنتی بادی Anti-CCP در ۸ تا ۴۲ بیمار مبتلا به آلزایمر در بیماران آسیایی تأیید شد (۱۲). در مطالعه‌ای در زمینه‌ی آلزایمر نشان داده شد که به شکل معنی‌داری Anti-CCP در ۲۹ بیمار مبتلا به آلزایمر بالاتر از گروه شاهد بود؛ اما چنین اختلاف معنی‌داری در مورد میزان هموسیستئین مشاهده نگردید (۱۳).

میزان حضور پروتئین‌های سیترولین شده و نیز PAD<sub>6</sub> (Peptidyl arginine deiminase<sub>6</sub>) در پروتئین‌های آستروسیت بیماران آلزایمری هیپوکامپی نشان داده شده است (۲). با در نظر گرفتن فرضیه‌های قابل قبول که یک تجمعی از پروتئین‌های سیترولینیتد شده منجر به حضور سرم آنتی بادی در Anti-CCP می‌شود، یک رابطه‌ی معکوس بین بیماری آلزایمر و RA گزارش گردید (۱۴)؛ به طوری که شیوع آلزایمر در بیماران مبتلا به RA تحت درمان با داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی کاهش نشان داده است (۱۵). با این وجود، اطلاعات متناقضی در مورد ارتباط این دو بیماری در طول زمان گزارش گردید. در واقع، احتمال خطر کاهش یافته‌ی آلزایمر در بیماران مبتلا به RA در مقایسه با گروه شاهد با افزایش احتمال خطر بروز اختلالات شناختی در اواسط زندگی بیماران مبتلا به RA همراه بود (۱۶).

برای مشخص شدن این حقایق جالب، مطالعات

معیارهای American College of Rheumatology (ACR) صورت گرفت. بیماران مبتلا به RA با نمره‌ی فعالیت بیماری (Disease activity score-28) یا DAS-28) پایین تا متوسط وارد طرح شدند. نمونه‌های خونی بعد از ناشتا بودن بیشتر از ۱۲ ساعت با روش‌های استاندارد گرفته شد. سرم با روش سانتریفیوژ به سرعت جدا شد و در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت کمتر از ۱۰ روز ذخیره شد. آنتی بادی‌های Anti-CCP به طور کمی به وسیله‌ی یک کیت Solid phase enzyme immunoassay kit (Wendelsheim, Germany) اندازه‌گیری شد.

از روش‌های آماری استاندارد برای مختصر کردن مقادیر به دست آمده، استفاده شد و به علت این که یافته‌ها از توزیع طبیعی تبعیت نمی‌کرد، لگاریتم گرفته شد؛ سپس آزمون One-way analyses of variance (One-way ANOVA) به همراه آزمون تعقیبی Tukey برای مقایسه‌ی گروه‌ها به کار گرفته شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) تحلیل شد.  $P \leq 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۲۹ بیمار مبتلا به آلزایمر و ۳۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد انجام شد. میانگین  $\pm$  انحراف معیار Anti-CCP به طور قابل ملاحظه‌ای در بین بیماران مبتلا به آلزایمر ( $1/6 \pm 13/6$ ) بالاتر از گروه شاهد ( $1/1 \pm 4/2$ )،  $0/01-0/02$  (CI) و بیماران MCI ( $1/3 \pm 4/8$ )،  $0/14-1/32$  (CI) بود ( $P = 0/0100$  برای هر دو مورد).

زیادی شکل گرفت و مشخص شد که مدیاتورهای التهابی زیادی مثل اینترلوکین‌ها در پیشرفت این دو بیماری نقش دارند. به نظر می‌رسد که ارتباط آل T پلی مورفیسم  $6953/C$  در ژن اینترلوکین ۱، مسیر مشترک بیماری AD (Alzheimer's disease) و RA باشد (۱۷).

هدف مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی بررسی میزان آنتی بادی Anti-CCP در دو گروه بیماران مبتلا به اختلال حافظه‌ی خفیف و پیشرفته به شکل آلزایمر و همچنین مقایسه‌ی آنتی بادی در بیماران مبتلا به RA (با درجه‌ی خفیف و متوسط) و بیماران مبتلا به آلزایمر بود.

### روش‌ها

در این مطالعه، ۲۹ بیمار مبتلا به آلزایمر، ۳۰ بیمار با تشخیص اختلال حافظه‌ی خفیف (MCI یا Mild cognitive impairment)، ۴۴ بیمار با تشخیص RA و ۳۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد (بعد از تطابق برای جنس و سن) مورد مطالعه قرار گرفتند. تشخیص آلزایمر بر اساس National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, and Alzheimer Disease and Related Disorders Association انجام گرفت (۱۸). بیماران با سابقه‌ی اعتیاد دارو، مسمومیت دارویی، ناهنجاری‌های ناشی از آسیب‌های وارده به سر، ناهنجاری‌های تشنجی، بیماران درمان شده با شوک الکتریکی، بیماران مبتلا به افسردگی شدید و بیماران مغزی عروقی و دمانسی که به وسیله‌ی سایر بیماری‌ها ایجاد شده بود، شامل این مطالعه نبودند. تشخیص MCI و آلزایمر هر تحت نظر متخصص مغز و اعصاب صورت گرفت.

تشخیص RA بر اساس داشتن ۴ مورد یا بیشتر از

بیمار مبتلا به آلزایمر (۱۹/۱ درصد) در ژاپن دیده شد؛ اما در هیچ یک از ۳۰ بیمار مبتلا به ناهنجاری‌های عصبی دیگر، این آنتی بادی مشاهده نشد (۱۲).

از طرف دیگر Bodil و همکاران اعلام نمودند که ۲-۳ درصد بیماران مبتلا به آلزایمر یا بیماران مولتیپل اسکلروز سطح بالایی از آنتی بادی Anti-CCP دارند (۱۹). در یک مطالعه‌ی اخیر، CE (Citrullination enolase) در مغز موش‌های مبتلا به آلزایمر دیده شد که این واکنش توسط PAD تنظیم می‌گردد و بدین وسیله می‌توان از CE به عنوان آزمایش تشخیصی در بیماران نروژنراتیو کمک گرفت (۲۰).

آنتی بادی‌های Anti-CCP در بیماران با بیماری‌های اتوایمون مشخص شده است (۲۱-۲۲). پژوهش‌های اخیر نشان داده است که نقش PAD<sub>4</sub> (Peptidyl arginine deiminase) در مغز بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS) یا Multiple sclerosis) منجر به بی‌ثباتی پروتئین میلین می‌شود. با این وجود در بعضی از مطالعات، Anti-CCP در سرم‌های بیماران مبتلا به MS دیده نشده است (۲۳-۲۴).

مهم‌ترین نشانه‌ی پاتولوژیکی در آلزایمر، تجمع دو پروتئین توده‌ای غیر طبیعی اصلی، پلاک‌های پیری و نوروفیبریل‌های در هم پیچیده در هیپوکامپ و کورتکس مغز است (۲۵). از طرف دیگر، سطوح PAD<sub>4</sub> بیشتر از ۳ برابر در هیپوکامپ نسبت به کورتکس مغز در موش می‌باشد (۲۶). در شرایط هیپوکسی، PAD<sub>4</sub> فعال می‌شود و پروتئین‌های مختلف مغزی را سیترولینه می‌کند (۲۷).

علاوه بر این، بیان غیر طبیعی پروتئین‌های

در بیماران مبتلا به آلزایمر، سطح سرمی Anti-CCP در ۳۲/۱ درصد موارد، غیر طبیعی بود. در مقایسه با آن، سطح سرمی Anti-CCP در موارد خفیف و متوسط RA در ۹۵/۵ درصد موارد غیر طبیعی بود.

میزان تیتراژ آنتی بادی به شکل معنی‌داری در بیماران مبتلا به RA ( $4/8 \pm 54/7$ )، بالاتر از بیماران مبتلا به آلزایمر ( $1/6 - 0/59$ ) (CI) بود ( $P = 0/0001$ ).

### بحث

در این مطالعه، تفاوت قابل ملاحظه‌ای در تعیین Anti-CCP بین بیماران مبتلا به آلزایمر و گروه شاهد ملاحظه گردید. آنتی بادی Anti-CCP در بین ۹ نفر از ۲۸ نفر پیش‌گفته (۳۲/۱ درصد) یافت شد؛ اما در هیچ یک از افراد گروه شاهد دیده نشد.

در بررسی مقایسه‌ای مشاهده شد که به طور مشخص، تیتراژ Anti-CCP در بیماران مبتلا به آلزایمر، کمتر از بیماران مبتلا به RA خفیف می‌باشد و این موضوع به طور کامل با توجه به حساسیت و اختصاصیت زیاد این آنزیم در بیماران مبتلا به RA قابل پیش‌بینی و بیانگر آن است که حتی در موارد خفیف تا متوسط در بیماران مبتلا به RA، تیتراژ آنتی بادی به عنوان مارکر تشخیصی قابلیت کاربرد دارد. در موارد خفیف اختلال حافظه در بیماری آلزایمر، میزان تیتراژ آنتی بادی تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نشان نداد؛ اما با پیشرفت روند بیماری به شکل پیشرفت آلزایمر، این آنتی بادی به شکل معنی‌داری افزایش یافت.

وجود آنتی بادی Anti-CCP در ۸ نفر از ۴۲ نفر

پیش‌بینی کنندگی بالایی در این بیماری دارد (۳۳). در مطالعه‌ی Glasnovic و همکاران بر روی ۲۱۱ بیمار مبتلا به RA، میزان تیتراژ آنتی بادی یک عامل پیش‌گویی کننده برای تغییرات آروزیو و میزان فعالیت بیماری بود؛ به طوری که با افزایش تیتراژ آنتی بادی میزان تندرست و تورم در مفاصل افزایش می‌یابد (۳۴). بررسی‌های آزمایشگاهی بیشتر با تعداد زیادی از بیماران مبتلا به آرایمر لازم است تا نقش تولید آنتی بادی Anti-CCP در بیماران ثابت شود. همچنین برای بررسی نقش این مارکر به عنوان عامل پیش‌بینی کننده در بیماران مبتلا به آرایمر مطالعات بیشتری لازم می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از پژوهشی با مجوز شماره‌ی ۲۹۰۱۲۰ از مدیریت تحقیق علوم پزشکی دانشگاه اصفهان انجام گردید.

سیترولینه شده و PAD<sub>۲</sub> به خصوص در هیپوکامپ بیماران مبتلا به آرایمر مشاهده شده است (۱۲). تمامی این اطلاعات جمع‌آوری شده از درگیری پروتئین سیترولینه شده در ناهنجاری عصبی انسان خبر می‌دهد (۲). پنج نوع مختلف PAD در پستانداران تشخیص داده شده است (۲۸).

اهمیت PAD<sub>۲</sub> در آرایمر (۱۲) و PAD<sub>۴</sub> در آرتریت روماتوئید (۲۹) برای تولید Anti-CCP مطرح شده است. در یک متآنالیز، بین PAD<sub>۴</sub> و RA نه فقط در ژاپنی‌ها بلکه در جوامع اروپایی نیز یک همخوانی مثبت قوی ملاحظه شده است (۳۰). سروپوزیتیویته Anti-CCP نشان دهنده‌ی صدمه شدیدتر نسبت به سرونکاتیویته Anti-CCP می‌باشد (۳۱). آنتی بادی Anti-CCP از کلاس آنتی بادی IgG (Immunoglobulin G) است و اختصاصیت آن در بیماری RA ۹۷ درصد می‌باشد (۳۲). این آنتی بادی، در مراحل اولیه‌ی بیماری آشکار می‌شود و قدرت

### References

1. Raptopoulou A, Sidiropoulos P, Katsouraki M, Boumpas DT. Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44(4): 339-63.
2. Ishigami A, Ohsawa T, Hiratsuka M, Taguchi H, Kobayashi S, Saito Y, et al. Abnormal accumulation of citrullinated proteins catalyzed by peptidylarginine deiminase in hippocampal extracts from patients with Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2005; 80(1): 120-8.
3. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(3): 709-15.
4. Tian L, Wang W, Hou W, Tian J, Zhong N, Sun J, et al. Autoimmune and inflammatory responses in Kashin-Beck disease compared with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Hum Immunol* 2011; 72(10): 812-6.
5. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(10): 2741-9.
6. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(2): 120-6.
7. Alenius GM, Berglin E, Rantapaa DS. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(3): 398-400.
8. Mediwake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated

- peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(1): 67-8.
9. Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G, Iannuccelli C, Carlucci F, Riccieri V, et al. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther* 2004; 6(2): R137-R141.
  10. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, Deane KD, Olson AL, Fernandez-Perez ER, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med* 2012; 106(7): 1040-7.
  11. Hall JR, Wiechmann AR, Johnson LA, Edwards M, Barber RC, Winter AS, et al. Biomarkers of vascular risk, systemic inflammation, and microvascular pathology and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013; 35(2): 363-71.
  12. Satoh K, Kawakami A, Shirabe S, Tamai M, Sato A, Tsujihata M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) is present in the sera of patients with dementia of Alzheimer's type in Asian. *Acta Neurol Scand* 2010; 121(5): 338-41.
  13. Meamar R, Askari G, Ghasemi M, Ghazvini MR, Vesal S, Sharifkhah M, et al. Is anti-cyclic citrullinated Peptide antibody a good value biomarker for Alzheimer disease? *Int J Prev Med* 2013; 4(Suppl 2): S201-S204.
  14. McGeer PL, McGeer E, Rogers J, Sibley J. Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. *Lancet* 1990; 335(8696): 1037.
  15. Jenkinson ML, Bliss MR, Brain AT, Scott DL. Rheumatoid arthritis and senile dementia of the Alzheimer's type. *Br J Rheumatol* 1989; 28(1): 86-8.
  16. Wallin K, Solomon A, Kareholt I, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: a population-based study. *J Alzheimers Dis* 2012; 31(3): 669-76.
  17. Ferraccioli G, Carbonella A, Gremese E, Alivernini S. Rheumatoid arthritis and Alzheimer's disease: genetic and epigenetic links in inflammatory regulation. *Discov Med* 2012; 14(79): 379-88.
  18. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-44.
  19. Bodil RE, Theander E, Londos E, Sandberg-Wollheim M, Larsson A, Sjoberg K, et al. Pathogenesis of autoimmune diseases: antibodies against transglutaminase, peptidylarginine deiminase and protein-bound citrulline in primary Sjogren's syndrome, multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *Scand J Immunol* 2008; 67(6): 626-31.
  20. Jang B, Jeon YC, Choi JK, Park M, Kim JI, Ishigami A, et al. Peptidylarginine deiminase modulates the physiological roles of enolase via citrullination: links between altered multifunction of enolase and neurodegenerative diseases. *Biochem J* 2012; 445(2): 183-92.
  21. Sauerland U, Becker H, Seidel M, Schotte H, Willeke P, Schorat A, et al. Clinical utility of the anti-CCP assay: experiences with 700 patients. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050: 314-8.
  22. Hoffman IE, Peene I, Cebeacauer L, Isenberg D, Huizinga TW, Union A, et al. Presence of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 330-2.
  23. Mastronardi FG, Wood DD, Mei J, Rajmakers R, Tseveleki V, Dosch HM, et al. Increased citrullination of histone H3 in multiple sclerosis brain and animal models of demyelination: a role for tumor necrosis factor-induced peptidylarginine deiminase 4 translocation. *J Neurosci* 2006; 26(44): 11387-96.
  24. Zainal I, ALGebori A. Estimation of serum anticyclic citrullinated peptide, glutathione, copper and zinc in patients with multiple sclerosis. *Eng Tech J* 2012; 30(14): 2461-6.
  25. Maccioni RB, Munoz JP, Barbeito L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch Med Res* 2001; 32(5): 367-81.
  26. Asaga H, Ishigami A. Protein deimination in the rat brain: generation of citrulline-containing proteins in cerebrum perfused with oxygendeprived media. *Biomed Res* 2000; 21(4): 197-205.
  27. Asaga H, Ishigami A. Protein deimination in the rat brain after kainate administration: citrulline-containing proteins as a novel marker of neurodegeneration. *Neurosci Lett* 2001; 299(1-2): 5-8.
  28. Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *Bioessays* 2003; 25(11): 1106-18.
  29. Chang X, Yamada R, Suzuki A, Sawada T, Yoshino S, Tokuhira S, et al. Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of

- rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(1): 40-50.
30. Iwamoto T, Ikari K, Nakamura T, Kuwahara M, Toyama Y, Tomatsu T, et al. Association between PADI4 and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(7): 804-7.
31. Freely associating. *Nat Genet* 1999; 22(1): 1-2.
32. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 196-201.
33. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le HC, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44(11): 2485-91.
34. Glasnovic M, Bosnjak I, Vcev A, Soldo I, Glasnovic-Horvatic E, Soldo-Butkovic S, et al. Anti-citrullinated antibodies, radiological joint damages and their correlations with disease activity score (DAS28). *Coll Antropol* 2007; 31(1): 345-8.

Archive of SID

## The Role of Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody from Joint to Brain

Rokhsareh Meamar MD, PhD<sup>1</sup>, Mohammadreza Maracy PhD<sup>2</sup>,  
Majid Ghasemi MD<sup>3</sup>, Mansour Salesi MD<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies are highly specific and predictive for rheumatoid arthritis (RA). Recently, existence of anti-CCP in several other inflammatory conditions from psoriatic arthritis to neurodegenerative disorder like Alzheimer's disease (AD) has been reported. We compared the level of anti-CCP titer between the patients with mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease; then, we compared it between the patients with mild rheumatoid arthritis and Alzheimer's disease.

**Methods:** In this cross-sectional study, 40 patients with rheumatoid arthritis, 29 patients with Alzheimer's disease, 30 patients with mild cognitive impairment and 30 healthy controls were enrolled. Anti-CCP titer was measured by solid phase enzyme immunoassay kit. Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance and post-hoc Tukey tests.

**Findings:** Level of anti-CCP titer (mean  $\pm$  SD) was higher significantly in patients with Alzheimer's disease ( $13.6 \pm 1.6$ ) was higher than healthy subjects ( $4.2 \pm 1.1$ ) and patients with mild cognitive impairment ( $4.8 \pm 1.3$ ) ( $P = 0.0100$  for both). Anti-CCP serum level in 32.1% of patients with Alzheimer's disease and 95.5% of patients with mild rheumatoid arthritis was higher than normal range. In addition, the antibody level was significantly higher in patients with rheumatoid arthritis ( $54.7 \pm 4.8$ ) compared to patients with Alzheimer's disease ( $P = 0.0001$ ).

**Conclusion:** We obviously observed differences in Anti-CCP titer between patients with Alzheimer's disease and those with mild rheumatoid arthritis. It was expected since anti-CCP has a high specificity for rheumatoid arthritis and become positive in early stages of disease with a high predictive value. However, we found that in early stages of cognitive impairment, we could not use this biomarker as a diagnostic test but during disease progression, a significant difference was observed between patients with mild cognitive impairment and those with Alzheimer's disease. It needs more studies to confirm the role of anti-CCP antibody production in patients with Alzheimer's disease.

**Keywords:** Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP), Arthritis rheumatoid, Memory impairment

**Citation:** Meamar R, Maracy M, Ghasemi M, Salesi M. **The Role of Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody from Joint to Brain.** J Isfahan Med Sch 2014; 31(265): 2089-96

1- Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Medical Sciences, Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Isfahan Neurosciences Research Center AND Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor, Department of Rheumatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Rokhsareh Meamar MD, PhD, Email: meamar@pharm.mui.ac.ir