

پلی مورفیسم ژن پتیدیل آرژینین دایمیناز ۴ در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) مشهد

مریم دلفان بیرانوند^{۱*}، دکتر محمود محمودی^۲، دکتر مریم راستین^۳، دکتر علی شیخیان^۴

۱- مربی، کارشناس ارشد ایمنولوژی، گروه ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲- دانشیار، دکتر تخصصی ایمنولوژی، گروه ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استادیار، دکتر تخصصی ایمنولوژی، گروه ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- استادیار، دکتر تخصصی ایمنولوژی، گروه ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

تاریخ دریافت ۸۷/۲/۱۷، تاریخ پذیرش ۸۷/۱۲/۲۱

چکیده

مقدمه: افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید دارای اتوانتی بادی‌هایی بر علیه پپتیدهای سیترولین داری که توسط آنزیم‌های پپتیدیل آرژینین دایمیناز (رمز شده توسط آلل‌های مختلف ژن‌های پپتیدین آرژینین دایمیناز) تغییر ماهیت یافته‌اند، می‌باشند. محققین پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن‌های پپتیدیل آرژینین دایمیناز ۱، ۲، ۳ و ۴ را بررسی کردند و ارتباطی را میان بیماری آرتریت روماتوئید و آلل پپتیدیل آرژینین دایمیناز ۴ گزارش نمودند. هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین آلل‌های مختلف ژن پپتیدیل آرژینین دایمیناز ۴ و حساسیت ابتلا به آرتریت روماتوئید در نژاد خراسانی می‌باشد. **روش کار:** در این مطالعه مقطعی از نمونه خون ۵۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید (براساس معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا) مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) مشهد و ۵۰ فرد سالم که از نژاد خراسانی بودند، DNA ژنومی به روش غیر آنزیمی رسوب نمکی استخراج و با استفاده از تکنیک واکنش زنجیره پلی مرز- توالی پرایمرهای اختصاصی، تعیین ژنوتیپ گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های χ^2 و تست دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: ۵۸ درصد از بیماران دارای ژنوتیپ ۲، ۱ص ۳۸ درصد دارای ژنوتیپ ۴، ۱؛ ۲ درصد دارای ژنوتیپ ۱b، ۲ و ۲ درصد دارای ژنوتیپ ۴، ۲ می‌باشند. در حالی که در گروه کنترل ۷۲ درصد دارای ژنوتیپ ۱، ۲؛ ۲۲ درصد دارای ژنوتیپ ۴، ۱؛ ۶ درصد دارای ژنوتیپ ۱b، ۲ بودند. هیچ کدام ژنوتیپ ۴، ۲ را نداشتند.

نتیجه‌گیری: ارتباط آماری معنی‌داری میان وجود ژنوتایپ‌های مختلف پپتیدیل آرژینین دایمیناز ۴ و بیماری آرتریت روماتوئید در نژاد خراسانی وجود ندارد.

واژگان کلیدی: آرتریت روماتوئید، پلی مورفیسم، پپتیدیل آرژینین دایمیناز ۴

* نویسنده مسئول: لرستان، خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه ایمنولوژی

Email: Delfanmaryam@gmail.com

مقدمه

آرتریت روماتوئید شایع‌ترین بیماری التهابی مفصل در انسان می‌باشد که به طور متوسط یک درصد افراد را مبتلا می‌کند. علیرغم پیشرفت‌های علوم پزشکی هنوز علت واقعی این بیماری شناخته نشده است. گرچه اهمیت آرتریت روماتوئید به دلیل درگیری مزمن مفصل می‌باشد ولی علاوه بر مفاصل اکثر سیستم‌های بدن می‌توانند مبتلا گردند و به علاوه در تعداد قابل توجهی از مبتلایان تخریب مفصل ایجاد نموده که سبب محدودیت در انجام فعالیت‌های شخصی و شغلی در شخص مبتلا می‌گردد. این بیماری در زنان ۳-۲ برابر بیشتر از مردان مشاهده می‌شود، بنابراین زنان را بیشتر تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱).

بر اساس بسیاری از مطالعات اثبات شده است که وجود آلل‌های خاصی از ژن پپتیدیل آرژینین دایمیناز ۴ (Peptidyl Arginine Deiminase 4-PADI 4) می‌تواند باعث افزایش استعداد ابتلا به بیماری آرتریت روماتوئید شود به طوری که افزایش بیان ژن و یا پایدارتر شدن محصول آن آلل خاص سبب تولید آنزیم بیشتر و در نتیجه تولید بیشتر پروتئین‌های حلقوی سیترولین داری (Cyclic Cytrollinated Peptides- CCP) می‌شود که آنتی‌ژن‌های خوبی برای آنتی بادی‌هایی هستند که در واکنش‌های اتوایمون بیماری آرتریت روماتوئید تولید می‌شوند (۲-۴). با توجه به تفاوت در شیوع ژنوتیپ PADI4 در نژادهای مختلف، مطالعه حاضر به منظور بررسی ارتباط پلی مورفیسم PADI4 با استعداد ابتلا به آرتریت روماتوئید در جمعیت ایرانی انجام شده است.

روش کار

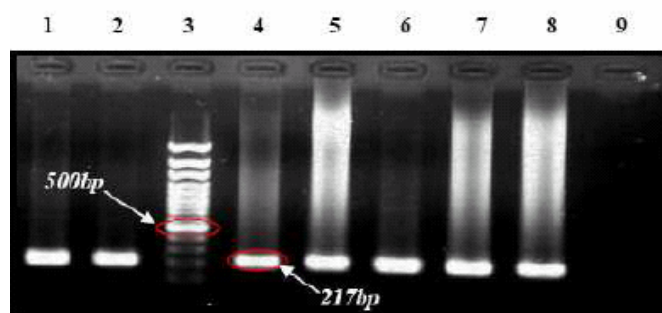
در این مطالعه مقطعی ۵۰ نمونه از بین بیماران مراجعه کننده به بخش روماتولوژی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد و ۵۰ فرد کنترل سالم با تست پروتئین C واکنشی C- Reactive protein-CRP منفی و گرفتن شرح حال به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. پس از کسب رضایت از آنها از هر کدام ۲ سی سی خون گرفته شد که در لوله های حاوی EDTA (Ethylene Diamine)

(Tetra Cetic Acid) در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگه داری شد. در این تحقیق استخراج DNA از خون تام، به روش غیر آنزیمی رسوب نمکی (Salting out) و با استفاده از کیت بیوژن انجام گردید (۵). در این روش از محلول‌های نمکی اشباع برای رسوب و دهیدراته کردن پروتئین‌ها و در نهایت پروتئین‌زدایی استفاده می‌شود که روشی ساده، سریع، کم خطر و ارزان می‌باشد. در این تحقیق از روش واکنش زنجیره پلیمریز - توالی پرایمرهای اختصاصی (Polymerase Chain Reaction- simple sequence specific primers- PCR-SPSS) برای بررسی آلل‌های PADI4 استفاده گردید. توالی نوکلئوتیدها در این پرایمرها جهت شناسایی جایگاه پلی مورفیسم، برای هر آلل به طور اختصاصی طراحی شده است و بنابراین تنها به آللی متصل می‌شوند که توالی آن در ناحیه دارای پلی مورفیسم، دقیقاً با توالی پرایمر مطابق باشد و به این ترتیب با استفاده از جفت پرایمرهای مختلف مختص هر آلل (جدول ۱) قادر به تفکیک آلل‌های مختلف و پلی مورفیسم ژن می‌باشیم. اتصال جفت پرایمر مورد استفاده در هر مرحله سبب تشکیل باند در الکتروفورز و در نتیجه به معنای مثبت بودن وجود آلل مربوطه در نمونه و بالعکس می‌باشد. در خصوص چگونگی تفکیک آللها با استفاده از پرایمرها دو نمونه از تصاویر الکتروفورز تعدادی از بیماران همراه با توضیحات کامل در تصاویر ۱ و ۲ آمده است. پس از اتمام واکنش PCR و به منظور مشاهده محصول PCR، مقداری از محصول PCR نمونه‌های مختلف در یک پلیت دارای ژل آگاروز ۱/۵ درصد، قرار گرفتند. سپس پلیت‌های حاوی ژل در داخل تانک الکتروفورز گذاشته شد و دستگاه به جریان الکتریسیته DC متصل گردید. وقتی رنگ حدود دو سوم طول ژل را مهاجرت کرد، جریان الکتریسیته قطع گردید و ژل به دست آمده در دستگاه ژل داکيومنتیشن (Gel Documentation) بررسی شد و در صورت خوب بودن باندها از ژل عکس گرفته می‌شد. سپس تعداد نمونه‌های مثبت و منفی برای همه نمونه‌ها شمارش گردید. یافته‌های

حاصل جهت تعیین ژنوتیپ با استفاده از نرم افزار SPSS تحت تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند و در تحلیل داده‌ها از آزمون‌های تست دقیق فیشر و χ^2 استفاده گردید. در همه آزمون‌ها سطح معنی‌داری ۰/۰۵ مدنظر بوده است.

جدول ۱. جدول پرایمرها: بر طبق جدول زیر در این مطالعه، ۴ جفت پرایمر با مشخصات زیر جهت تفکیک ۴ نوع آلل در نمونه‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفت. برخی از پرایمرها قادر به تفکیک دو نوع آلل از هم نبوده و بنابراین این از دو جفت پرایمر در دو مرحله استفاده شده است.

شماره جفت پرایمر	پرایمر مستقیم	پرایمر معکوس	طول پرایمر (جفت باز)	نوع آلل (های) تفکیک شده
۱	EX2FP	EX2RP-90T	217	2/4
۲	EX4FP	EX4RP-95C	200	2
۳	EX2FP-89A	EX2RP	211	1/1b
۴	EX4FP-104C	EX4RP-96T	177	1



شکل ۱. نمونه‌ای از طرح الکتروفورزی محصول واکنش زنجیره پلی واز نمونه‌های تعدادی از بیماران با استفاده از پرایمرهای 2RP-90T EX 2FP, EX جهت تفکیک نمونه‌های دارای آلل‌های ۲ و ۴ از سایر نمونه‌ها. جفت پرایمر مورد استفاده قادر است تمامی نمونه‌هایی را که حداقل یکی از آلل‌های ۲ یا ۴ را دارند از سایر نمونه‌ها تفکیک کند. تشکیل باند الکتروفورز در تصویر بیانگر مثبت بودن نمونه‌ها در وجود یکی از آلل‌های ۲ و ۴ یا هر دوی آنها می‌باشد. ردیف‌های ۱، ۲، ۴، ۵، ۶ و ۷ بیانگر نتیجه واکنش زنجیره پلی مرز بیماران، ردیف ۳ بیانگر استاندارد وزن مولکولی 100bp، ردیف ۸ بیانگر کنترل مثبت و ردیف ۹ بیانگر کنترل منفی است.



شکل ۲. نمونه‌ای از طرح الکتروفورزی محصول واکنش زنجیره پلی مرز همان بیماران در مرحله بعد با استفاده از پرایمرهای EX 4RP-95C جهت تفکیک نمونه‌های دارای آلل ۲ از نمونه‌های دارای آلل ۴. جفت پرایمر مورد استفاده در این مرحله قادر است نمونه‌های دارای آلل ۲ را از نمونه‌های دارای آلل ۴ تفکیک کند. تشکیل باند الکتروفورز در نمونه‌ها بیانگر این است که تمامی نمونه‌های فوق دارای آلل ۲ می‌باشند. ردیف‌های ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ بیانگر نتیجه واکنش زنجیره پلی مرز بیماران، ردیف ۲ بیانگر استاندارد وزن مولکولی 100 bp، ردیف ۱ بیانگر کنترل مثبت و ردیف ۹ بیانگر کنترل منفی است.

نتایج

تعداد و درصد آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها در دو گروه افراد بیمار و سالم در جدول‌های زیر آمده است (جدول ۲ و ۳).

جدول ۲. توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه بر حسب آلل‌های ۱، ۲، ۴ و ۱b در دو گروه افراد بیمار و سالم

گروه آلل	افراد بیمار		افراد سالم	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۱	۴۸	٪۴۸	۴۷	٪۴۷
۲	۳۱	٪۳۱	۳۹	٪۳۹
۴	۲۰	٪۲۰	۱۱	٪۱۱
۱b	۱	٪۱	۳	٪۳

جدول ۳. توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه بر حسب ژنوتیپ در دو گروه افراد بیمار و سالم

گروه ژنوتیپ	افراد بیمار		افراد سالم		جمع کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۱، ۲	۲۹	٪۵۸	۳۶	٪۷۲	۶۵
۱، ۴	۱۹	٪۳۸	۱۱	٪۲۲	۳۰
۱b، ۲	۱	٪۲	۳	٪۶	۴
۲، ۴	۱	٪۲	۰	٪۰	۱
مجموع	۵۰	٪۱۰۰	۵۰	٪۱۰۰	۱۰۰

بحث

آرتريت روماتويد يکي از شايع‌ترين بيماري‌هاي اتوآيمنيون سيستمیک انساني است که در حدود ۱ درصد افراد را در سراسر دنيا مبتلا مي‌کند (۱).

پروتئين‌هاي سيترولين‌داري که توسط دآمينه شدن آنزيماتیک ريشه‌هاي آرژينين در پروتئين‌ها توسط پيتيدیل آرژينين دایمینازها (PADI) توليد مي‌شوند در پاتوژنز آرتريت روماتويد مورد توجه ویژه ای هستند (۶).

پروتئين‌هاي سيترولين‌دار توسط آنتي بادي‌هاي ضد پيتيدهاي سيترولين‌دار (Anti-CCP) که اتوآنتي بادي‌هاي با بيشترين اختصاصيت در آرتريت روماتويد هستند شناسايي مي‌شوند سرانجام بيان آنزيم PADI، سيترولينه شدن پروتئين و توليد آنتي بادي‌هاي ضد پروتئين‌هاي سيترولينه در مفصل اتفاق مي‌افتد. اين مطالب بيانگر ارتباط بسيار نزديک سيترولينه شدن پروتئين‌ها با تغيير

آنتي ژنيسسته پيتيدها و پاتوژنيسسته خود ايمني در آرتريت روماتويد مي‌باشد (۷).

سوزوکی و همکاران در سال ۲۰۰۳ در مطالعه‌اي نشان دادند که ژن PADI4 در بافت‌هاي مفصلي آرتريت روماتويد و بافت‌هاي خوني بيان مي‌شود و به عنوان يک لوکوس حساس در آرتريت روماتويد مطرح مي‌باشد.

گزارش نهايي اين مطالعه بيانگر ارتباط قدرتمند پلی مورفیسم ژن PADI4 در رابطه با بيماري آرتريت روماتويد در نژاد ژاپني مي‌باشد (۴). در مطالعه بارتون و همکاران در سال ۲۰۰۴ ارتباطی میان پلی مورفیسم ژن PADI4 و بيماري آرتريت روماتويد در جمعيت انگلستان به دست نيامد (۸). در مطالعه هارني و همکاران در سال ۲۰۰۵ ارتباطی بين پلی مورفیسم ژن PADI4 و بروز بيماري در اين جمعيت مشاهده نشد (۹). کانگ و همکاران در سال ۲۰۰۴ مطالعه‌اي تحت عنوان بررسی آلل‌هاي ژن PADI4

از نظر وجود آلل‌های حساس باعث ایجاد بیماری شوند و شاید این مساله توجه‌کننده تفاوتها در دو جنس مذکر و مونث در این مطالعه باشد. به طوری که آلل حساس با اثر عوامل محیطی رونوشت پایدارتر و محصول آنزیمی فعال‌تر و پپتیدهای سیتروکلین‌دار بیشتری به عنوان محصول اتوآنتی ژن تولید می‌کند که منجر به خطر افزایش یافته توسعه بیماری می‌شود. وجود زمینه‌های ژنتیکی متفاوت در جمعیت‌های مختلف می‌تواند یکی از دلایل تنوع ژنتیکی در ارتباط با آرتریت روماتوئید باشد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه ارتباط معنی داری بین ژنوتایپ‌های مختلف پپتیدین آرژینین دایمیناز ۴ و بیماری آرتریت روماتوئید در نژاد خراسانی دیده نشد. نیاز به مطالعات بیشتر بر روی آلل‌های PADI4 و بیماری آرتریت روماتوئید در آینده ضروری به نظر می‌رسد. همچنین پیشنهاد می‌گردد در پژوهش‌های آینده همزمان با بررسی آلل‌های این ژن، اثر چند ژن به خصوص ژن‌های HLA-DRB1 و نیز سایتوکاين‌ها به صورت ترکیب در ارتباط با بیماری آرتریت روماتوئید مورد بررسی قرار گیرد.

منابع

1. Vonkosskull S, Horman A, Holle R. Assessment of prevalence rate of juvenile arthritis in the south of Germany. Proceeding of the 22nd Annual Rheum Dis Congress. Japan-Tokyo 2001; 60 (22): 1961-1972.
2. Hill j, Wehrhi B, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. The joy of Citrulline: new insight into the diagnosis, pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. J Immunol 2003; 171: 538-41.
3. Chavanas S, Mechin MC, Takahara H, Kawada A, Nachat R, Serre G, et al. Comparative analysis of the mouse and human peptidylarginine deiminase gene clusters reveals highly conserved non coding segments and a

و ارتباط آن با افزایش حساسیت به بیماری آرتریت روماتوئید در کره انجام دادند. در این مطالعه مشخص شد که برخی آلل‌های PADI4 با حساسیت نسبت به آرتریت روماتوئید در جمعیت کره‌ای‌ها ارتباط دارد بنابراین ارتباط PADI4 با بیماری ممکن است به هتروژنیسیته ژنتیکی میان آسیایی‌ها و اروپایی‌ها بستگی داشته باشد (۱۰).

مطالعه‌ای توسط مارتینز و همکاران در اسپانیا در سال ۲۰۰۵ انجام شد. طبق این مطالعه پلی مورفیسم ژن PADI4 در حساسیت نسبت به ابتلا به بیماری آرتریت روماتوئید در نژاد اروپایی نقشی ندارد و این نتیجه مورد اطمینانی است که طی مطالعات مختلفی که در اروپا انجام شده، تایید شده است (۱۱). مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۵ توسط ایکاری و همکاران مجدداً در ژاپن انجام شد که نتیجه آن تایید و تکرار مشاهدات مطالعه اولیه بود و این به معنای ارتباط قدرتمند PADI4 به عنوان یک ژن واقعی حساسیت برای ابتلا به آرتریت روماتوئید در نژاد ژاپنی می‌باشد (۱۲).

در این مطالعه به بررسی ارتباط میان پلی مورفیسم ژن PADI4 با افزایش استعداد ابتلا به بیماری در جمعیت ایرانی پرداختیم. براساس نتایج به دست آمده اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه افراد سالم و بیمار از لحاظ وقوع آلل‌های مختلف ژن PADI4 وجود ندارد و بدین ترتیب بین پلی مورفیسم ژن PADI4 و ابتلا به بیماری آرتریت روماتوئید در نژاد خراسانی ارتباطی وجود ندارد.

فراوانی آلل‌های ژنتیکی در نژادهای مختلف متفاوت است. این تفاوت باعث می‌شود که ژن‌هایی که به عنوان نشانگر استعداد ابتلا به برخی از بیماری‌های التهابی پیشنهاد شده‌اند در جمعیت‌های مختلف به یک میزان قابل استفاده نباشند.

عوامل ژنتیک و عوامل خطر ساز محیطی به عنوان دو عامل ایجاد کننده حساسیت و همچنین شدت بیماری به هم گره زده می‌شوند. مثلاً یک عامل خطر ساز محیطی نظیر عامل هورمونی می‌تواند در یک زمینه مساعد

- new human gene PADI6. *Gene* 2004; 330: 19-27.
4. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Shinya T, Sawada T, Cornelis, et al. Functional haplotypes of PADI-4, encoding citrullinating enzyme peptidyl arginine deiminase 4 are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003; 34(2):395-402.
5. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Research* 1988; 16 (3): 1215.
6. Inloch A, Lundberg K. Pathogenic role of antibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Clin Imm* 2006; 23(3): 365-375.
7. Takizawa Y, Sawada T, Suzuki A, Yamada R, Inoue T, Yamamoto K. Peptidyl arginine deiminase 4 (PADI-4) identified as a conformation -dependent auto antigen in rheumatoid arthritis. *Scan J Rheum* 2005; 34(3):212-5.
8. Barton A, Bowes J, Eyre S, Spreckley K, Hinks A, John S, et al. A functional haplotype of the PADI-4 gene associated with rheumatoid arthritis in a Japanies population is not associated in a United Kingdom Population. *Arthritis Rheum* 2004; 50(1): 1117-21.
9. Harney SM, Meisel C, Sims AM, Woon PY, Wordsworth BP, Brown MA, et al. Genetic and genomic studies of PADI-4 in rheumatoid arthritis. *Rheum* 2005; 44(7): 869-72.
10. Kang CP, Lee HS, Ju H, Cho H, Kang C, Bae SC. A functional haplotypes of PADI-4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Korean. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 90-6.
11. Martinez A, Valdivia A, Pascual-Salcedo D, Lamas JR, Fernández-Arquero M, Balsa A, et al. PADI-4 Polymorphisms are not associated with rheumatoid arthritis in the Spanish Population. *Rheum* 2005; 44(10):1263-60.
12. Ikari K, Kuwahara A, Nakamura T, Momohara S, Hara M, Yamanaka H, et al. Association between PADI-4 and rheumatoid arthritis: a replication study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(10): 3054-7.

PADI-4 Gene polymorphism in patient with Rheumatoid Arthritis referring to Imam Reza Hospital in Mashhad

Delfan Biranvand M^{1*}, Mahmudi M², Rastin M³, Sheykhan A⁴

1- Instructor, MSc in Immunology, Immunology Department, Lorestan University of Medical Science, Khoram Abad, Iran.

2- Associate professor, PhD in Immunology Immunology, Department, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran.

3- Assistant professor, PhD in Immunology Immunology, Immunology Department, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran.

4- Assistant professor, PhD in Immunology Immunology, Immunology Department, Lorestan University of Medical Science, Khoram Abad, Iran.

Received 6 May, 2008

Accepted 11 Mar, 2009

Abstract

Background: There are citrullin peptides in Rheumatoid Arthritis (RA) patients that are changed by Peptidyl Arginine Deiminase enzymes (encoded by PADI genes). An association between RA and PADI-4 haplotypes has been reported by researchers. The aim of this study is evaluation of PADI-4 Gene polymorphism in patient with Rheumatoid Arthritis referring.

Methods and Materials: In this cross-sectional study we extracted the genomic DNAs from the whole blood samples of 50 patients with RA (on the basis of ACR criteria) referring to Imam Reza hospital in Mashhad and a control group involving 50 healthy khorrasanian participants. DNA genom was extracted with nonenzymatic salting out method. Genotypes were determined by PCR simple sequence specific primers (PCR-SSP). Data were analyzed with Chi-Square and Fisherexact Test.

Results: 58% of the patients had genotypes of 1 and 2; 38%: 1,4, 2%: 1b,2 ,and 2%: 2,4. In the control group, 72% had genotype 1,2; 22%: 1 and 4, 6%: 1b,2 while none of them had genotype 2,4.

Conclusion: There was not any significant relationship between the presence of different PADI-4 genotypes and RA in Khorrasanian population.

Key words: Rheumatoid Arthritis, Polymorphism, Peptidylarginine Deiminase 4

*Corresponding author;

Email: Delfan.m@lums.ac.ir

Address: Department of Immunology, Faculty of Medical Sciences, Lorestan University of Medical Sciences, Khoram Abad, Iran.