

پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

سال ۹، شماره ۴۱، صفحات ۲۷۱ تا ۲۷۵، آذر و دی ۱۳۸۳

بررسی ارتباط جهش C77G در ژن کدکننده CD45 و بیماران مبتلا به

هیپاتیت اتوایمیون، طی سالهای ۸۳-۱۳۸۲

فاطمه سادات استقامت^۱، دکتر بابک نوری نیر^۲، دکتر محمد مسین صنعتی^۳، دکتر آریتا مکمت دوست^۴، دکتر حمید ممق شلمانی^۴، دکتر ممدرضا آگاه^۴،

دکتر ممدرضا زالی^۵

خلاصه

سابقه و هدف: هیپاتیت 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 ۴ 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 هیپاتیت اتوایمیون در ایران پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش مورد - شاهدی بر روی ۲۱۰ نفر که شامل؛ ۷۰ نفر گروه مورد (۴۹ زن و ۲۱ مرد مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون) و ۱۴۰ نفر گروه شاهد (۸۹ زن و ۵۱ مرد) انجام شد. افراد گروه شاهد اولاً مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون نبوده، ثانیاً به لحاظ سن و جنس مشابه با بیماران هیپاتیت اتوایمیون انتخاب گردیدند. میانگین سنی در گروه مورد و شاهد به ترتیب $35/4 \pm 13/4$ و $35/3 \pm 11/5$ (± انحراف معیار) بود. شناسایی جهش C77G در دو گروه با روش PCR و هضم آنزیمی قطعات تکثیر شده با استفاده از آنزیم محدودالثر 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 ۰/۳۶٪ بود.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: به نظر می‌رسد بین جهش C77G، با هیپاتیت اتوایمیون حداقل در جمعیت ایران، ارتباطی وجود ندارد و ارتباط این جهش با بیماری هیپاتیت اتوایمیون محدود به جمعیت آلمانی می‌شود. با توجه به شیوع هیپاتیت 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: هیپاتیت اتوایمیون، پروتئین تیروزین فسفاتاز CD45، جهش C77G

مقدمه

در هیپاتیت اتوایمیون مانند سایر بیماری‌های خود ایمنی، نقش بعضی عوامل ژنتیکی بسیار مؤثر بیان شده است (۷-۴).
ژن کدکننده گیرنده CD45 روی بازوی بلند کروموزوم ۱ قرار دارد و دارای ۳۵ اگزون است. گیرنده CD45 ایزوفرم‌های مختلف

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

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 دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردید (۱۵). به طور خلاصه در هر واکنش زنجیره ای پلیمرازی، یک واحد آنزیم پلیمراز (Taq DNA polymerase)، ۰/۲ میلی مولار دی نوکلئوتید تری فسفاتها، ۱/۵ میلی مولار کلرید منیزیم، ۱۰۰ نانوگرم از DNA ژنومیک استخراج شده و ۰/۵ پیکومولار پرایمرهای اختصاصی آگزون شماره ۴ استفاده گردید. واکنش زنجیره ای پلیمرازی شامل ۳۵ سیکل بود که هر سیکل شامل دناتوراسیون در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۶۰ ثانیه، دمای اتصال ۵۹ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ ثانیه و زمان امتداد یافتن رشته در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ ثانیه بود. در ابتدا و انتهای واکنش نیز دناتوراسیون ابتدایی و دمای امتداد انتهایی به ترتیب در درجه حرارت ۹۴ و ۷۲ درجه سانتی گراد 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'-GTTAACAACCTTTTGTGTGCC-3' و پرایمر معکوس با توالی 3'-ATTTATTTTGTCTTCTCCCA-5'.

پس از تکثیر قطعه DNA ۲۶۰ جفت بازی، ۱ میکرولیتر از محصول واکنش زنجیره ای پلیمرازی به وسیله ۱۰ واحد آنزیم اندونوکلازای محدودالایزر MspI در حجم ۲۰ میکرولیتر به مدت ۱۲-۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد تحت واکنش هضم آنزیمی قرار گرفتند. محصول DNA حاصل از هضم آنزیمی بر روی ژل پلی آکریل آمید ۱۰٪ برده شد و با روش نترات نقره رنگ آمیزی گردید. در فرد سالم (C77C) دو قطعه ۱۹۹ و ۶۱ جفت بازی شکسته می شد و در فرد هتروزیگوت (C77G) علاوه بر دو قطعه مذکور، قطعات ۱۱۵ و ۸۴ جفت بازی نیز مشاهده می گردد.

یافته ها

این مطالعه بر روی ۲۱۰ نفر شامل، ۱۴۰ 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 (جدول ۱).

(CD45RO,CD45RA) با وزن مولکولی ۲۲۰-۱۸۰ کیلو دالتون دارد که ناشی از ویرایش متفاوت آگزون های ۴، ۵ و ۶ (به ترتیب A و B و C) می باشد (۸). گیرنده CD45 در سطح تمام سلول های هسته دار خونی و پیش سازهای آنها (به غیر از اریتروسیت ها و پلاکت ها) یافت می شود. CD45 نوعی JAK فسفاتاز است که اثر منفی در فعال شدن گیرنده سیتوکین های مربوط به تمایز، تکثیر و پاسخ های ضدویروسی سلول های هماتوپوئیتیک دارد (۹) و همچنین تنظیم کننده مثبت یا منفی در خانواده Src کینازها می باشد (۱۰). ایزوفرم های مختلف CD45 در طول تکامل تیموسیت ها با فرآیندهای انتخابی بسیار دقیق تنظیم شده و به سطح لنفوسیت های T با عملکردهای متفاوت بیان می گردند (۱۱). ایزوفرم سنگین وزن در سطح T سل های ابتدایی بیان شده حال آنکه ایزوفرم سبک وزن در سطح T سل های حافظه ای دیده می شود (۱۲). مطالعات اخیر ارتباط بین جهش C77G در آگزون ۴ و اختلال در تناوب آگزون های این ژن را تایید کرده است. این امر باعث اختلال در پاسخ های ایمنی و متعاقب آن موجب ابتلای افراد به بیماری های اتوایمیون می شود. 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 روش ها

این مطالعه به روش مورد شاهدهی انجام گرفت. تحقیق بر روی ۲۱۰ نفر که شامل ۷۰ نفر از بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون و ۱۴۰ 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 (۱۴). گروه شاهد از افراد سالم بدون درگیری کبدی و دیگر بیماری های 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 رضایت نامه از افراد دو گروه، ۱۰ سی سی خون وریدی (در وضعیت ناشتا) گرفته شد (در لوله حاوی EDTA)، و بافی کت (Buffy coat) آنها تا زمان استخراج در ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردید.

با توجه به نتایج به دست آمده در این پژوهش فراوانی این جهش در گروه شاهد ۰/۳۶٪ و در گروه مورد صفر درصد می باشد. آماره دقیق فیشر نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نمی باشد. نتایج مطالعات انجام شده بر روی فراوانی آلل C77G در جمعیت های مختلف در جدول شماره ۲ آمده است.

جدول ۲- فراوانی جهش C77G در جمعیت های مختلف جهان

جمعیت	تعداد افراد مورد مطالعه	C77G	فرکانس آللی
پامیری	۷۵	۱۰	۶/۷
ارکنی	۷۲	۵	۳/۵
سوئد	۱۰۱۴	۳۰	۲/۸
تاتار	۶۵	۳	۲/۳
ایتالیا	۳۰۴	۷	۲/۳
تاشکند	۷۴	۳	۲
انگلیس	۲۱۰	۴	۱/۱
آلمان	۱۴۰	۳	۰/۶۸
ایران	۱۷۵	۱	۰/۳۶
اوگاندا	۱۸۱	۳	۰
ژاپن	۴۸	۰	۰
کره	۲۰۹	۰	۰

بحث

این مطالعه نشان داد که ارتباط معنی داری 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 (۱۶). به نظرمی رسد، 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 می باشد. فراوانی ال G در کدون ۱۷۷ اگزون ۴ ژن کد کننده CD45 در جمعیت آفریقایی صفر درصد (۲۱)، در جمعیت اروپایی ۱/۲٪ و در جمعیت آسیایی ساکن در کوه های پامیر ۶۷٪ گزارش شده است (۱۶)، در مطالعه حاضر فراوانی آللی ۰/۳۶٪ است که حد واسط جمعیت آفریقایی و جمعیت اروپایی

جدول ۱- خصوصیات سنی و جنسی در گروه مورد و شاهد

گروه ها	مورد	شاهد
خصوصیات		
سن	۳۵/۴±۱۳/۴	۳۵/۳±۱۱/۵
جنس		
زن	۴۹ (۷۰٪)	۸۹ (۶۳/۶٪)
مرد	۲۱ (۳۰٪)	۵۱ (۳۶/۴٪)

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

گروه ها	شاهد n=۱۴۰	بیمار n=۷۰
وضعیت جهش ها		
نرمال C77C	۱۳۹ (۹۹/۳٪)	۷۰ (۱۰۰٪)
هتروزیگوت C77G	۱ (۰/۷٪)	۰ (۰٪)
هموزیگوت G77G	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)

تصویر ۱- تشخیص جهش C77G اگزون شماره ۴ 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 ۶۱ جفت بازی می شود. ب: (۳) محصول واکنش زنجیره ای پلیمرازی فرد داری جهش C77G، (۴) محصول هضم آنزیمی به وسیله آنزیم Msp I در فرد داری جهش C77G که علاوه بر باندهای ۱۹۹ و ۶۱ جفت بازی، باند های ۱۱۵ و ۸۴ جفت بازی نیز مشاهده می شوند.

میانگین AST (Aspartate aminotransferase) و ALT (Alanine aminotransferase) بر حسب واحد بین المللی در لیتر در گروه شاهد و مورد به ترتیب عبارتند از: ۲۹/۵۳±۱۶ و ۲۳/۵±۸۶.

می‌باشد. این تفاوت فراوانی آلی می‌تواند مربوط به تفاوت در زمینه ژنتیکی نژادهای مختلف باشد (جدول شماره ۲).

علاوه بر نقش بعضی ویروس‌ها، نقش برخی پلی مورفیسم‌ها، جهش‌ها و همچنین برخی آلل‌ها در ابتلا به هپاتیت اتوایمیون گزارش شده است (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 آگرون ۴ ژن کد کننده پروتئین تیروزین فسفاتاز CD45 با ایجاد اختلال در ویرایش ایزوفرم‌های این پروتئین، می‌تواند به عنوان یک عامل خطر زای متوسط در ابتلا به بیماری هپاتیت اتوایمیون در جمعیت آلمانی محسوب گردد (۱۶). که با توجه به نتایج مطالعه حاضر، این جهش نمی‌تواند همانند آنچه در جمعیت آلمانی بیان گردیده است به عنوان یک عامل خطر زای 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 می‌تواند 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 آگرون ۴، ۵، ۶، ۷ 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 آگرون شماره ۶ 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 آگرونهای ۴، ۵، ۶، ۷ جهش‌های بالقوه دیگری را بتوان پیدا نمود که محتمل است با بیماری‌های اتوایمیون 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 تأیید نکرد، اما باید توجه داشت که یافتن ارتباط بین جهش‌های دارای فراوانی آلی کم یا بسیار کم با بیماری‌ها، همچنین با توجه به فراوانی آلی به دست آمده در این مطالعه جهت بررسی دقیق‌تر ارتباط ال 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 آگرون‌های ۴، ۵ و ۶ و شاید سایر آگرون‌ها، که نقش آنها در ویرایش غیر طبیعی ملکولی CD45 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 type 1 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.

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 al. 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* 4nd 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.

- ^۱ کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و ملکولی دانشگاه خاتم، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و پیوند کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ^۲ استادیار پژوهشی، فوق تخصص گوارش، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و پیوند کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ^۳ استاد ژنتیک ملکولی، مرکز ملی تحقیقات مهندسی ژنتیک و تکنولوژی زیستی
- ^۴ پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و پیوند کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ^۵ استاد، فوق تخصص گوارش، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و پیوند کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سرصفحه‌ها:

ارتباط جهش C77G هیپاتیت با اتوایمیون

دوماهنامه پژوهنده

فاطمه سادات استقامت و همکاران / ۲۷۳

شماره ۴۱، آذر و دی ۱۳۸۳

ارتباط جهش C77G هیپاتیت با اتوایمیون

دوماهنامه پژوهنده

فاطمه سادات استقامت و همکاران / ۲۷۵

شماره ۴۱، آذر و دی ۱۳۸۳

