

**علاقة جين الإنترفيرون كاما  
مع التهاب المفاصل الرثوي في النساء العراقيات**  
قتيبة عبدالواحد محمد ، انور عبد ناصر ضبعان  
كلية التربية / الجامعة العراقية

**مستخلص**

التهاب المفاصل الرثوي هو التهاب ناتج عن استجابة المناعة الذاتية، وترتفع مستويات الإنترفيرون-غاما في المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل. تهدف الدراسة إلى الكشف عن دور وجود تعدد أشكال جين الإنترفيرون كاما (IFN- $\gamma$ ) - 874 A/T لدى النساء العراقيات المصابات بالتهاب المفاصل الرثوي.

تضمنت الدراسة الحالية 60 عينة دم، 30 مريضة بالتهاب المفاصل الرثوي وتراوحت اعمارهن بين 18 - 65 سنة. و30 اصحاء (العينة القياسية) وتراوحت اعمارهن بين 20-64 سنة. جمعت عينات الدم للمرضى المصابين من دائرة صحة مدينة الطب / مستشفى بغداد التعليمي / استشارية الامراض المزمنة. تم الكشف عن التعدد الشكلي للنيوكليوتيدات في جين انترفيرون كاما IFN- $\gamma$ +874T/A في عينات المصابين والاصحاء بطريقة تقانة ARMS-PCR.

اظهرت النتائج الإحصائية توزيع تكراري للاليلين a و t لجين IFN- $\gamma$  A/T مع وجود اختلافات معنوية بين عينة المصابين وعينة الاصحاء كانت  $p = 0.0001$ . حيث سجل الاليل A في عينة المصابين نسبة 68.33% بينما سجل هذا الاليل في العينة الاصحاء نسبة 26.67%، وكما سجل الاليل T في عينة المصابين نسبة 31.67% بينما سجل في العينة الاصحاء نسبة 73.33%. التوزيع التكراري للنمط الوراثي AA ، TT ، AT ، سجلت النتائج فروقات احصائية بين عينة المصابين والعينة القياسية. حيث سجل النمط الوراثي AA في مجموعة المصابين نسبة 53.33% بينما سجل في العينة الغير قياسية نسبة 13.33%، ( $p \text{ value} = 0.002$ ). وايضاً، سجل النمط الوراثي TT في عينة المصابين نسبة 16.67% بينما سجل في العينة الغير قياسية بنسبة 60.00% ( $p \text{ value} = 0.001$ ). بينما لم يظهر النمط الوراثي AT اي اختلافات معنوية بين المجموعتين.

تستنتج هذه الدراسة ان النمط AA يرتبط مع خطر الإصابة بالتهاب المفاصل الرثوي لدى النساء العراقيات، وان النمط الوراثي TT ظهر كنمط وراثي وقائي من خطر الاصابة في النساء السليمات ومن الممكن ان يعتبر النمط الوراثي AA كمؤشر خطر للإصابة بنمط الوراثي TT كمؤشر وقائي من مرض التهاب المفاصل الرثوي لدى النساء العراقيات. كلمات مفتاحية: التهاب المفاصل الرثوي و جين انترفيرون كاما وتعدد الشكلي المظهري .

**Association Interferon-  $\gamma$  Gene  
Polymorphisms with Rheumatoid Arthritis in Iraqi Women**  
Qutaiba Abdul Wahed Muhammad and Anwar Abed Nasser Dhabaan  
Al-Iraqia University, College of Education

**Abstract:**

Rheumatoid arthritis is an inflammation resulting from an autoimmune response, and cytokine interferon-gamma levels increase in patients with rheumatoid arthritis. The study aims to reveal the role of the presence of polymorphisms of the interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) gene - 874 A/T in Iraqi women suffering from rheumatoid arthritis.

The study included 60 blood samples, including 30 samples from people with chronic high blood pressure (different races) whose ages ranged between 18 and 65 years, and twenty-five samples from healthy people (control group) and different races whose ages ranged from 20 to 64 years. A detected of interferon gamma gene polymorphism, (IFN- $\gamma$  +874T/A), in samples of infected and healthy individuals by using ARMS-PCR Technique.

The statistical results showed a frequency of a and t alleles of the IFN- $\gamma$  A/T gene, with significant differences between the patient sample and control sample, was  $p = 0.0001$ . The A allele recorded a rate of 68.33% in the patient sample, while this allele recorded a rate of 26.67% in the control sample, and the T allele recorded a rate of 31.67% in the patient sample, while was 73.33% in the control sample

The frequency distribution of the AA and TT genotypes of the IFN- $\gamma$  A/T gene showed significant differences between the patient sample and the control sample. The AA genotype was recorded at a rate of 53.33% in the patients, while was 13.33% in the control sample ( $p \text{ value} = 0.002$ ). The TT genotype was 16.67% rate in the patient sample, while was 60% in control sample ( $p \text{ value} = 0.001$ ), while the AT genotype did not show any significant differences between the patient sample and control.

This study concludes that the AA genotype is associated with Rheumatoid Arthritis risk in Iraqi women, while TT genotype appeared as a protective with Rheumatoid Arthritis risk of infection in healthy women.

**Keywords:** Interferon-  $\gamma$  Gene, Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis

## المقدمة

التهاب المفاصل الرثوي (RA) Rheumatoid arthritis هو أحد أمراض المناعة الذاتية التي تتميز بالتهاب التدريجي وبمساهمة الخلايا التائية والخلايا البائية والسيتوكينات المؤيدة للالتهابات (Choy, Rahimi-Khorashad et al., 2023 ; 2012). تلعب السيتوكينات دوراً في التسبب بمرض التهاب المفاصل الروماتويدي بما في ذلك نخر الورم-الفا (Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) (Gheita et al., 2015) والإنترلوكين Interleukin (IL-6) (Gaber ; et al., 2013). إضافة لذلك فإن تعدد الأشكال الجينية الخاصة بجين الانترفيرون كاما (IFN- $\gamma$ ) قد يسبب التهاب المفاصل الروماتويدي، بسبب ارتفاع مستويات الالتهاب الجهازية (Mah- (moud et al., 2016 ; Milman et al., 2010 .

يلعب السيتوكين انترفيرون كاما (IFN- $\gamma$ ) التي تنتجها خلايا التائية المساعدة الأولى (T-helper 1Th1) دوراً مهماً في التسبب بمرض التهاب المفاصل الرثوي. حيث تنشط خلايا Th1 على افراز حركيات أخرى في المصل مثل إنترلوكين-6 (Lee ; Xu et al., 2003 ; and Song, 2022 ; Cheng et al., 2024). كما يتمتع انترفيرون كاما بالقدرة على توجيه الاستجابة الالتهابية من خلال تنظيم مجموعة متنوعة من الوسطاء المؤيدين للالتهابات بما في ذلك TNF- $\alpha$  وIL-6. علاوة على ذلك، تشير البيانات إلى أن IFN- $\gamma$  قد يكون قادراً أيضاً على تعزيز نشاط عامل النسخ النووي المؤيد للالتهابات -pro-inflammatory nuclear transcription factor (NF- $\kappa$ B) بشكل مباشر في ظل ظروف معينة (Lee and Song, 2022). كما أشارت بعض الدراسات ان تعدد الأشكال المتكرر لجين IFN- $\gamma$  قد يؤثر في عملية النسخ لهذا الجين. بالإضافة إلى ذلك، فإن تكرار بعض

القواعد ضمن الجين قد يؤثر على نسخ الجين كما ان ارتبط انتقال الأدينين (A) إلى الثايمين (T) في الموضع +874 (rs2430561) يزيد تعبير انترفيرون كاما (Tsiavou et al., 2005) IFN- $\gamma$ . كما وأثبتت الدراسة أخرى وجود علاقة بين الانترلوكين كاما و التهاب المفاصل الرثوي (Bertollo et al 2024)، بينما فشلت دراسات أخرى في تأكيد وجود ارتباط بين التعدد الشكلي للجين والمرض (Constantin et al., 2001 ; Pokorny et al., 2001).

هدفت الدراسة الحالية الى الكشف عن تعدد الاشكال المظهرية لجين انترفيرون كاما -Interferon gamma (IFN- $\gamma$ )- 874 A/T في النساء العراقيات المصابات بالتهاب المفاصل الرثوي وإيجاد نسبة ارتباطها مع المرض.

## طريقة العمل

تم جمع عينات الدم لهذه الدراسة من النساء المصابات بالتهاب المفاصل الرثوي والاعمار (-18 65 سنة) للفترة من 19 تشرين الأول 2023 إلى 30 من كانون الثاني من العام 2023 في مستشفى بغداد التعليمية استشارية المفاصل في بغداد. حيث جمعت 30 عينة دم من النساء الذين تم تشخيصهم مسبقاً بإصابتهم بمرض الالتهاب المفاصل الرثوي من قبل أطباء مختصين بأمراض المفاصل. كما وأخذ 30 عينة دم من اشخاص اصحاء كمجموعة سيطرة تم سحب 2 مل من الدم الوريدي لمجموعتي الدراسة وجمعت في أنابيب اختبار EDTA tubes .

استخلاص الحامض النووي منقوص الاوكسجين DNA لاستخلاص المادة الوراثية (DNA)، استخدم الكت gSTNCTM DNA المصنع بواسطة شركة American Geneaid Company. تم تعيين تركيز

ونقاوة الـ DNA بواسطة جهاز النانودروب بنسبة  
نقاوة تتراوح بين 1.5 - 1.8. وتم خزن المستخلص في  
درجة حرارة -20 سليزية لحين الاستخدام.  
عدة انزيم البلمرة المتسلسل PCR Premix  
استعملت عدة AccuPower PCR PreMix في  
تجارب تقانة الممانعة للتضاعف ARMS-PCR وبحسب  
النشرة المرفقة من قبل شركة BIONEER الكورية.  
البوادئ primers  
صنعت البوادئ في الشركة Alpha DNA الكندية  
وحسب الطلب.

البوادئ المستعملة في الكشف عن الجين الطافر 874  
IFN- T/A : استعملت ثلاثة من البوادئ الخاصة في  
الكشف عن الجين الطافر IFN / +74 وبحسب المصدر  
Nuclease-Free. أذيت جميع البوادئ باستعمال  
الماء الخالي من أنزيم النيوكليز (Elsaid et al., 2012)  
وبحسب النشرة المرفقة من قبل الشركة المصنعة، كما في  
التسلسلات النيكلوتيدية الآتية:

اسم البادئ

التسلسل النيوكليوتيدي البادئ - 3-5

الحجم الجزيئي للجين

ت	اسم البادئ	التسلسل النيوكليوتيدي البادئ - 3-5	الحجم الجزيئي للجين
1	Specific forword Allele A	5-TTCTTACAACACAAAATCAAATCA-3	(bp)262
2	Specific forword Allele T	5-TTCTTACAACACAAAATCAAATCT-3	
3	Antisense (reverse)	5- TCAACAAAGCTGATACTCCA-3	

استعملت في هذه الدراسة تقانة ((ARMS-PCR  
Amplification refractory mutation system  
للكشف عن الجين الطافر IFN- $\gamma$ +874. حضر الخليط  
الأساسي Master Mix للبوادئ المستعملة وكما مبين  
بالجدول التالي:

الكشف عن التغيرات لجين 874 IFN- T/A Amplifi-  
cation refractory mutation system (ARMS-PCR  
استعملت في هذه الدراسة تقانة الكشف عن الجين  
الطافر IFN 874+ وحضر الخليط PreMix للبوادئ  
المستعملة وبحسب المصدر شركة BIONEER الكورية  
مع بعض التحوير.

Component المركب	الحجم	التركيز
Go Taq® Green Master Mix (2X)	مايكرو لتر 12.5	1X
Primer البادئ*	مايكرو لتر لكل بادئ 2	مايكرو مولر 1.0
DNA template قالب الدنا	مايكرو لتر 2	نانو غرام 100
Nuclease-Free water ماء خالي من النيوكليز	مايكرو لتر 25 لغاية حجم	-

وضعت العينات في جهاز التدوير الحراري Thermocycler لغرض تضخيم الدنا وضبط برنامج الجهاز للحصول على ظروف التفاعل، كما في أدناه:

الوقت	درجة الحرارة والدورات	الخطوات
3 دقيقة	95 م°	Denature template مسخ القالب
15 ثانية	10 دورات	Initial denaturation المسخ الأولي
50 ثانية		Annealing الألتحام
40 ثانية		Extension الأستطالة
50 ثانية	20 دورة	Initial denaturation المسخ الأولي
50 ثانية		Annealing الألتحام
50 ثانية		Extension الأستطالة
7 دقائق	72 م°	Final Extension الأستطالة النهائية
حسب الرغبة	4 م°	المرحلة النهائية للحضن

tem والمزود بكامرا خاصة.

حللت البيانات باستعمال البرنامج الاحصائي (SPSS)، وقورنت الفروق المعنوية بين المتوسطات باستعمال اختبارات One-Sample Test وفشر Fish-er's تحت مستوى احتمالية 0.05، حللت تكرارات الأنماط الوراثية واليالاتها والنسبة الحرجة 2 Compare Confidence Intervals (CI) ومدة الثقة Odds ratio (OR) 3.04.Ver والمصنع من قبل J. H. Abramson عام 2013-2003، كما حللت النتائج باستعمال قانون التوازن هاردي واينبرك Hardy-Wein-berg equilibrium وبحسب البرنامج الموجود في الموقع [www.had2know.com/academics.html](http://www.had2know.com/academics.html).

### النتائج والمناقشة

شملت الدراسة 60 عينة دم، كان منها 30 عينة لنساء عراقيات مصابات بالتهاب المفاصل الرثوي وكانت أعمارهن تتراوح بين (18 الى 65) سنة، و30 عينة لأشخاص اصحاء ظاهرياً والتي عُدت كعينة

وضبط برنامج الجهاز للحصول على ظروف التفاعل، حملت نتائج تضخيم الدنا الناتج من استعمال البوادئ أعلاه لعينات الدنا المصابين والأصحاء (العينة IFN- T/A 874+ 2% القياسية في المكان المخصص لها في هلام الأكاروز بتركيز 21.5، كما حمل الواسم الجزيئي الوراثي بحسب النشرة المرفقة معه الذي كان بحجم 2000 زوج قاعدة. صبغة تحميل البروموفينول الأزرق للترحيل الكهربائي Bromophenol blue في كل عينة بحجم 3 مايكرو لترات ورحلت العينات كهربائياً من القطب الأسود السالب باتجاه القطب الأحمر الموجب تحت جهد كهربائي 75 فولت ولمدة من 3-4 ساعات بتركيز حضر من الدارئ الخزين Tris-Borate-EDTA buffer (TBE) وباستعمال محلول دارئ الذي كان بتركيز 100 والمجهز من قبل شركة Promega الأمريكية. صبغ هلام الأكاروز بصبغة الأثيديوم برومايد Ethidium bromide (EtBr) لمدة 50 دقيقة، وشوهدت وصورت قطع الدنا المتضخمة بواسطة جهاز توثيق الهلام Gel documentation sys-

جميع الأشكال لعينة المصابين والعينة القياسية لكثرتها وتشابهها ونكتفي بوضع شكل واحد لكل من عينة المصابين والعينة القياسية لغرض توضيح كيفية تعيين اللأليلات والانماط الوراثية في العينات المدروسة.

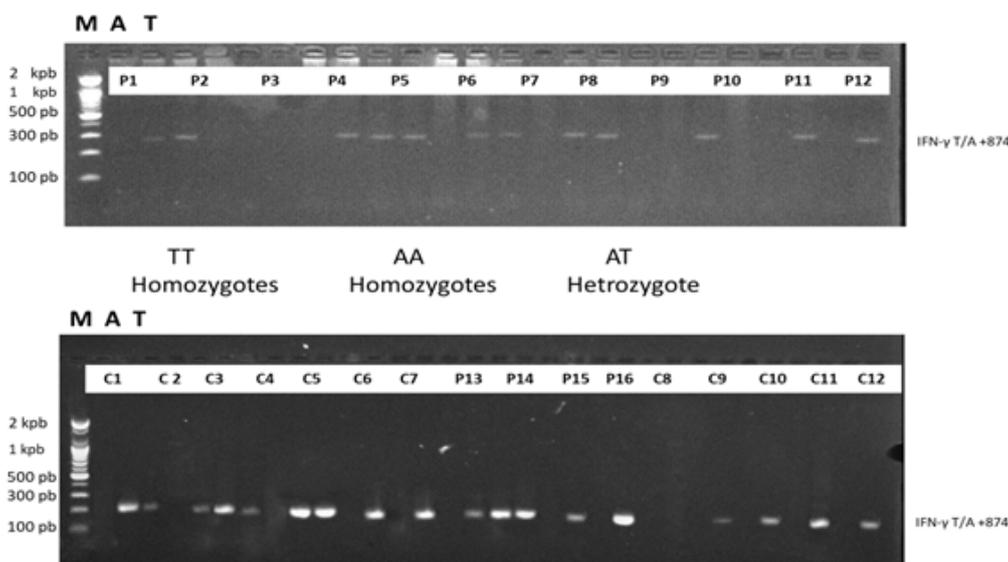
أظهرت النتائج الإحصائية للدراسة والموضحة في الشكل 2 والجدول 1 التوزيع التكراري للأليلين (a و t لجين IFN- $\gamma$  A/T) وبأستخدام قانون هاردي-واينبرك (Hardy-Weinberg equilibrium) ظهرت اختلافات معنوية بين عينة المصابين وعينة الاصحاء. حيث سجل الأليل A في عينة المصابين نسبة 68.33% بينما سجل هذا الأليل في عينة الاصحاء نسبة 26.67%، وكانت الفروقات معنوية احصائيا حيث ان  $p$  value = 5.93; 95%CI = 2.71-12.98 ( $\alpha=0.0001$ ). وكما سجل الأليل T في عينة المصابين نسبة 31.67% بينما سجل في العينة الاصحاء نسبة 73.33%، ونلاحظ انه توجد فروقات معنوية حيث ان  $p$  value = 0.0001، وكانت ال  $odds\ ratio = 0.17$  و 95% CI كانت تساوي (0.08-0.37).

قياسية (20 إلى 60) سنة. درس التعدد الشكلي الوراثي Genetic polymorphism لجين الانترفرون كما في النساء المصابين بالتهاب المفاصل الرثوي ومقارنتها بعينة الاصحاء (العينة القياسية) باستعمال تقنيتي ARMS-PCR. عين التعدد الشكلي لجينات الحركيات الخلوية لجين IFN-Y لموقع الطفرة +874 T/A.

### نتائج الكشف الجيني للانترفرون- كما

(IFN-Y) Interferon-gamma

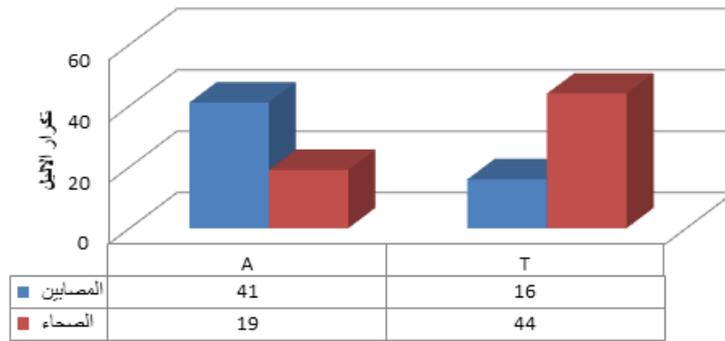
أظهرت نتائج الترحيل الكهربائي للجين الطافر IFN- $\gamma$  T/A +874 المتضخم بطريقة ARMS-PCR إلى وجود أليلين هما t و a ومن خلالهما تم تحديد ثلاثة انماط وراثية هي AA، TA، TT في عينة المصابين بالتهاب المفاصل الرثوي والعينة القياسية، وعند ظهور حزمة واحدة في المجال t وعدم وجودها في المجال a فيكون النمط الوراثي هو TT وفي حالة ظهور حزمة في المجال a وعدم ظهورها في المجال t فيكون النمط الوراثي AA وعند ظهور حزمتين في كلا المجالين t و a فيكون النمط الوراثي TA، وكما موضح في الشكل 1، ولم نضع



الشكل 1: الترحيل الكهربائي لجين انترفرون كما لموقع الطفرة +874 A/T مبين فيه الأليلين a و t في العينة المدروسة. وتم الترحيل باستخدام هلام الاكار بنسبة 1.5%. pb= pair base, c: control group, p: patient.

جدول 1: تكرار الاليلين A و T لجين (IFN- $\gamma$  A/T) في عينة المصابين و الأصحاء

الجين	الأليل	عينة المصابين العدد (%) 30	العينة القياسية العدد (%) 30	(OR) 95%CI	P value
IFN- $\gamma$ A/T	A	41 (68.33%)	16 (26.67%)	2.71-12.98 (5.93)	**0.000
	E.F	%56.8			
	T	19 (31.67%)	44 (73.33%)	0.17 (0.08-0.37)	0.000**
	P.F	%61.0			



شكل 2: تكرار الاليلين لجين انترفيرون كاما في عينة المصابات والعينة القياسية

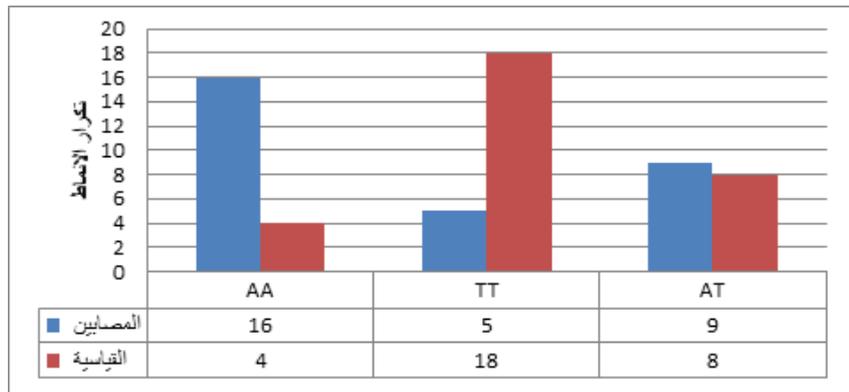
اظهرت الدراسة الحالية ان نسبة الأليل A كان أعلى لدى المرضى عند مقارنته مع العينة القياسية، بينما أظهر الأليل T نسبة اعلى لدى العينة القياسية من المصابين، اظهرت النتائج من الدراسات السابقة التي اجريت على عينه من المرضى في البرازيل (ذكور واناث) ان نسبة الاليل A اعلى لدى المرضى من الاصحاء بينما الاليل T نسبته اقل لدى المرضى مقارنتا بالاصحاء وهذه الفروقات لم تصل الى المعنوية احصائيا (Angelo *et al.*, 2015). يبين التكرار العالي للأليل A وبصورة معنوية لدى المصابين الدور الكبير الذي يلعبه هذا الأليل في هذا المرض، وهذه النتيجة جاءت متوافقة مع الدراسات السابقة (Mahmoud ; García-Bermúdez *et al.*, 2012) (et al., 2016) بينما يبين انخفاض تكرار الأليل T لدى المصابين وارتفاعه لدى العينة القياسية أهمية هذا الأليل كعامل وقائي من خطر الإصابة بهذا المرض. توضح النتائج الإحصائية المبينة في الشكل 3 والجدول 2 التوزيع التكراري للنمط الوراثي AT ، TT ، AA لجين

Har-) وبأستخدام قانون هاردي-واينبرك (dy-Weinberg equilibrium). نلاحظ نتائج متغايرة بين عينة المصابين والعينة القياسية. حيث سجل النمط الوراثي AA في عينة المصابين نسبة (16) 53.33% ونسبة 13.33 (4) في العينة الغير قياسية. ونلاحظ يوجد إخلاف معنوي حيث ان  $p\ value = 0.002$  ، وكانت ال odd ratio = 7.43 و CI 95% كانت تساوي (-25.99 2.12). كما وسجل النمط الوراثي TT في عينة المصابين نسبة 16.67 (5) بينما سجل في العينة الغير قياسية بنسبة 60.00 (18) ، ويلاحظ وجود إخلاف معنوي ملحوظ حيث كانت  $p\ value = 0.001$  ، وال odd ratio = 0.13 و CI 95% كانت تساوي (-0.44 0.04). وأخيرا، سجل النمط الوراثي AT في عينة المصابين نسبة 30 (9) بينما سجل في العينة الغير قياسية نسبة 26.67 (8) . ولا يوجد اي إخلاف معنوي حيث ان  $p\ value = 1.000 > 0.05$  ، وكانت ال odd ratio = 1.18 و CI 95% كانت تساوي (-3.56 0.39).

اظهرت الدراسة الحالية ان نسبة الأليل A كان أعلى لدى المرضى عند مقارنته مع العينة القياسية، بينما أظهر الأليل T نسبة اعلى لدى العينة القياسية من المصابين، اظهرت النتائج من الدراسات السابقة التي اجريت على عينه من المرضى في البرازيل (ذكور واناث) ان نسبة الاليل A اعلى لدى المرضى من الاصحاء بينما الاليل T نسبته اقل لدى المرضى مقارنتا بالاصحاء وهذه الفروقات لم تصل الى المعنوية احصائيا (Angelo *et al.*, 2015). يبين التكرار العالي للأليل A وبصورة معنوية لدى المصابين الدور الكبير الذي يلعبه هذا الأليل في هذا المرض، وهذه النتيجة جاءت متوافقة مع الدراسات السابقة (Mahmoud ; García-Bermúdez *et al.*, 2012) (et al., 2016) بينما يبين انخفاض تكرار الأليل T لدى المصابين وارتفاعه لدى العينة القياسية أهمية هذا الأليل كعامل وقائي من خطر الإصابة بهذا المرض. توضح النتائج الإحصائية المبينة في الشكل 3 والجدول 2 التوزيع التكراري للنمط الوراثي AT ، TT ، AA لجين

جدول 2: تكرار الأنماط الوراثية لجين (IFN- $\gamma$  A/T) في عينة المصابين و الأصحاء

P value	(95%CI) OR	العينة القياسية العدد30 (%)	عينة المصابين العدد30 (%)	النمط	الجين
**0.002	(2.12-25.99)7.43	(%13.33)4	(%53.33)16	AA	IFN- $\gamma$ A/T
		%46.2		E.F	
**0.001	(0.04-0.44)0.13	(%60.00)18	(%16.67)5	TT	
		%52.0		P.F	
1.000	(0.39_3.56)1.18	(26.67)8	(30.00)9	AT	
		4.5%		E.F	



شكل 3: تكرار الانماط الوراثية لاليلين في جين انترفيرون كما

من النتائج أعلاه تبين ان النمط AA يرتبط مع خطر حصول المرض لدى النساء العراقيات في الدراسة بنسبة ارتباط عالية و معنوية احصائيا. وان النمط الوراثي TT ظهر كنمط وراثي سائد في النساء السليمات ومن الممكن ان يعتبر كمؤشر وقائي من مرض التهاب المفاصل الرثوي. بينما لم يكن للنمط الهجين AT أي ارتباط معنوي بين النساء المصابات والسليمات في هذه الدراسة. وقد اكدت الدراسات ان لطفرة T/A 874 (IFNG (rs2430561 لها دور في زيادة حدة مرض التهاب المفاصل الرثوي (Gomes et al., 2020).

من النتائج أعلاه تبين ان النمط AA يرتبط مع خطر حصول المرض لدى النساء العراقيات في الدراسة بنسبة ارتباط عالية و معنوية احصائيا. وان النمط الوراثي TT ظهر كنمط وراثي سائد في النساء السليمات ومن الممكن ان يعتبر كمؤشر وقائي من مرض التهاب المفاصل الرثوي. بينما لم يكن للنمط الهجين AT أي ارتباط معنوي بين النساء المصابات والسليمات في هذه الدراسة. وقد اكدت الدراسات ان لطفرة T/A 874 (IFNG (rs2430561 لها دور في زيادة حدة مرض التهاب المفاصل الرثوي (Gomes et al., 2020).

اكدت دراسة التحليل الاحصائي (meta-analysis) على ان هناك علاقة بين ظهور امراض المناعة الذاتية و التعدد الشكلي لجين انترفيرون كما (IFN- $\gamma$  +874

### المصادر

- Alpizar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1254-1263. doi: 10.1093/rheumatology/kew318. PMID: 27686101.
- Angelo, H.D., Gomes Silva, I.I.F., Oliveira, R.D.R., Louzada-Júnior, P., Donadi, E.A., Crovella, S., Maia, M.M.D., de Souza, P.R.E. and Sandrin-Garcia, P., 2015. Interleukin-18, interleukin-12B and interferon- $\gamma$  gene

- Gheita, T.A., Azkalany, G.S., Gaber, W. and Mohey, A., 2015. Clinical significance of serum TNF $\alpha$  and-308 G/A promoter polymorphism in rheumatoid arthritis. *The Egyptian Rheumatologist*, 37(2), pp.49-54.
- Mahmoud, A.A., Sheneef, A., Goda, A.M., Ismail, M.A. and Abualfadi, E.M., 2016. Association of interferon- $\gamma$  and its (+ 874 T/A) gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus in rheumatoid arthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist*, 38(4), pp.277-282.
- Milman, N., Karsh, J. and Booth, R.A., 2010. Correlation of a multi-cytokine panel with clinical disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical biochemistry*, 43(16-17), pp.1309-1314.
- Pokorny, V., McLean, L., McQueen, F., Abu-Maree, M. and Yeoman, S., 2001. Interferon-gamma microsatellite and rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 358(9276), pp.122-123.
- Lee, Y.H. and Bae, S.C., 2016. Association between interferon- $\gamma$ + 874 T/A polymorphism and susceptibility to autoimmune diseases: a meta-analysis. *Lupus*, 25(7), pp.710-718.
- Lee YH, Song GG. Association between the interferon- $\gamma$  +874 T/A polymorphism and susceptibility to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Immunogenet*. 2022 Dec;49(6):365-371. doi: 10.1111/iji.12599. Epub 2022 Aug 28. PMID: 36031708.
- Rahimi-Khorashad, M., Ghoryani, M., Shabgah, A.G., Shariati-Sarabi, Z., Tavakkol-Afshari, J. and Mohammadi, M., 2023. The Effects of Mesenchymal Stem Cells on the Gene Expression of TGF-beta and IFN-gamma in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*.
- Tsiavou, A., Hatziagelaki, E., Chaidaroglou, A., Koniaritov, K., Degiannis, D. and Raptis, S.A., 2005. Correlation between intracellular interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) production by CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> lymphocytes and IFN- $\gamma$  gene polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Cytokine*, 31(2), pp.135-141.
- Xu, H., Barnes, G.T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C.J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J.S., Tartaglia, L.A. and Chen, H., 2003. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 112(12), pp.1821-1830.
- polymorphisms in Brazilian patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Tissue antigens*, 86(4), pp.276-278.
- Bertollo, A.G., Galvan, A.C.L., Dallagnol, C., Cortez, A.D. and Ignácio, Z.M., 2024. Early Life Stress and Major Depressive Disorder—An Update on Molecular Mechanisms and Synaptic Impairments. *Molecular Neurobiology*, pp.1-15.
- Chakraborty, S., Gupta, R., Kubatzky, K.F., Kar, S., Kraus, F.V., Souto-Carneiro, M.M., Lorenz, H.M., Kumar, P., Kumar, V. and Mitra, D.K., 2023. Negative impact of Interleukin-9 on synovial regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology*, 257, p.109814.
- Cheng, Q., Chen, M., Liu, M., Wang, F., Chen, X., Sun, W., Du, Y. and Wu, H., 2024. Age-related genes USP2 and ARG2 are involved in the reduction of immune cell infiltration in elderly patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Gene Medicine*, 26(1), p.e3582.
- Choy, E., 2012. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 51(suppl\_5), pp.v3-v11.
- Constantin, A., Navaux, F., Lauwers-Cances, V., Abbal, M., van Meerwijk, J.P.M., Mazieres, B., Cambon-Thomson, A. and Cantagrel, A., 2001. Interferon gamma gene polymorphism and susceptibility to, and severity of, rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 358(9298), pp.2051-2052.
- Gaber, W., Azkalany, G.S., Gheita, T.A., Mohey, A. and Sabry, R., 2013. Clinical significance of serum interleukin-6 and- 174 G/C promoter polymorphism in Rheumatoid arthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist*, 35(2), pp.107-113.
- Gomes da Silva, I.I.F., Lima, C.A.D., Monteiro, M.L.A., Barboza, D.A.S.P., Rushansky, E., Mariano, M.H.Q.D.A., Sandrin-Garcia, P., de Souza, P.R.E. and Maia, M.D.M.D., 2020. IL1 $\beta$ , IL18, NFKB1 and IFNG gene interactions are associated with severity of rheumatoid arthritis: a pilot study. *Autoimmunity*, 53(2), pp.95-101.
- García-Bermúdez, M., López-Mejías, R., Gonzalez-Juanatey, C., Corrales, A., Robledo, G., Cañaneda, S., Miranda-Fillooy, J.A., Blanco, R., Fernández-Gutiérrez, B., Balsa, A. and González-Alvaro, I., 2012. Analysis of the interferon gamma (rs2430561,+ 874T/A) functional gene variant in relation to the presence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis.