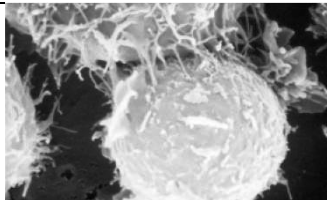


فصل چهاردهم

سایتوتوکسیسیته سلولی

- پاسخ‌های اجرایی
- خصوصیات عمومی سلول‌های T اجرایی
- سلول‌های T سایتوتوکسیک
- سلول‌های کشنده طبیعی
- سلول‌های NKT
- سایتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی
- تشخیص آزمایشگاهی سایتوتوکسیسیته



بازوهای هومورال و سلولی سیستم ایمنی، نقش‌های متفاوتی در دفاع میزبان برعهده دارند. عوامل اجرایی بازوی هومورال، آنتی‌بادی‌ها می‌باشند. حوزه اصلی محافظتی آنتی‌بادی‌ها در خارج از سلول قرار دارد. اگر قرار بود آنتی‌بادی‌ها تنها عوامل دفاع ایمنی باشند، پاتوژن‌ها از دست آنها فرار کرده و در محیط داخل سلول تکثیر می‌یافتند و می‌توانستند از سیستم ایمنی بگریزند. اما این اتفاق نمی‌افتد. زیرا نقش اصلی ایمنی سلولی، شناسایی و حذف سلول‌هایی است که پناهگاه پاتوژن‌های داخل سلولی هستند، ایمنی سلولی، همچنین سلول‌هایی مانند سلول‌های توموری که تحت تغییرات ژنتیکی قرار دارند را شناسایی و حذف می‌کنند.

دو نوع سلول اختصاصی و غیر اختصاصی در پاسخ ایمنی سلولی شرکت دارند. سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن شامل لنفوسیت‌های $CD8^+T_c$ (CTLها) و سلول‌های $CD4^+T_H$ ترشح کننده سایتوکاین که عامل ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH) هستند، می‌باشند. واکنش‌های DTH و نقش سلول‌های $CD4^+T$ در تنظیم آن در فصل ۱۵ بحث خواهد شد. سلول‌های غیر اختصاصی آنتی‌ژن شامل سلول‌های NK و برخی سلول‌های غیر لنفوئیدی مانند ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها می‌باشند. تحقیقات اخیر روی سلول‌هایی تمرکز یافته‌اند که قبلاً شناخته نشده بودند، سلول‌هایی که هم مشخصه سلول‌های T اختصاصی و هم سلول‌های NK غیر اختصاصی را دارند. این هیبریدها سلول‌های NKT نامیده شده‌اند. اگر چه تا شناخت NKT ها راه درازی در پیش است ولی آنها در هر دو ایمنی ضد تومور و ضد باکتری شرکت دارند.

فعال شدن اجزای ایمنی سایتوتوکسیک اختصاصی و غیر اختصاصی، وابسته به غلظت مؤثری از سایتوکاین‌های مختلف است. سلول‌های T، NK، دندریتیک و ماکروفاژها مهمترین

منابع تولید سایتوکاین‌هایی هستند که سایتوتوکسیستیه سلولی را حمایت و سازمان‌دهی می‌کنند.

فعال‌سازی سلول‌ها برای اعمال کشتار سلولی، نیازمند همکاری سلول‌های مختلف است و در آخر این که، اگر چه ایمنی هومورال و سلولی از برخی جنبه‌ها با یکدیگر تفاوت دارند ولی کاملاً مستقل از یکدیگر نیستند. سلول‌هایی مانند ماکروفاژها، NKها، نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها می‌توانند از آنتی‌بادی‌ها به عنوان پذیرنده برای تشخیص و کشتار سلول هدف استفاده کنند. همچنین پپتیدهای کموتاکتیک تولید شده ناشی از فعالیت کمپلمان در پاسخ به تشکیل مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی، می‌توانند در تجمع سلول‌های مورد نیاز برای پاسخ سلولی شرکت کنند. در فصل‌های پیشین، جنبه‌های مختلفی از پاسخ‌های اجرایی هومورال و سلولی توصیف شده‌اند. این فصل بر مکانیسم‌های اجرایی سایتوتوکسیک با واسطه سلول‌های Tc، NK، NKT، سایتوتوکسیستیه سلولی با واسطه آنتی‌بادی (ADCC) و آزمون‌های سایتوتوکسیستیه تأکید دارد.

- پاسخ‌های اجرایی

اهمیت بالینی ایمنی سلولی زمانی که نقصی در سیستم بوجود می‌آید، آشکار می‌گردد. کودکان مبتلا به سندرم دی‌جرج که فاقد سلول‌های T می‌باشند، معمولاً قادر به دفاع در برابر عفونت باکتری‌های خارج سلولی بوده، اما نمی‌توانند به طور مؤثر پاتوژن‌های داخل سلولی را حذف نمایند. فقدان عملکرد ایمنی سلولی منجر به عفونت رایج ویروسی، باکتری‌های داخلی سلولی و قارچ‌ها می‌شود. نقص ایمنی سلولی در این کودکان به حدی است که حتی ویروس‌های تخفیف حدت یافته موجود در واکسن‌ها که در افراد سالم رشد محدودی دارند، می‌توانند سبب ایجاد عفونت‌های تهدید کننده زندگی شوند.

پاسخ ایمنی سلولی براساس نوع جمعیت سلول‌های اجرایی به دو گروه اصلی تقسیم می‌شود. یک گروه از سلول‌های اجرایی فعالیت کشندگی دارند که فاگوسیت‌ها و سلول‌های تغییر یافته خودی را با افزایش واکنش‌های سایتوتوکسیک حذف می‌کنند. این سلول‌ها خود به دو گروه عمده تقسیم می‌شوند: یکی لنفوسیت‌های Tc ویژه آنتی‌ژن و دیگری سلول‌های NK و ماکروفاژها، گروه دوم زیر جمعیتی از سلول‌های $CD4^+T$ اجرایی هستند که واکنش‌های ازدیاد حساسیت تأخیری را میانجی‌گری می‌کنند.

- خصوصیات عمومی سلول‌های T اجرایی

سه نوع اصلی سلول‌های اجرایی (سلول‌های $CD4^+T_H1$ ، $CD4^+T_H2$ ، CTL) های $CD8^+$ (خصوصیاتی دارند که عامل تمایز آنها از سلول‌های T دست نخورده سایتوتوکسیک و کمک‌کننده می‌باشد (جدول ۱-۱۴) سلول‌های اجرایی، با نیازمندی‌های اندک برای فعال‌شدن، افزایش عرضه مولکول‌های چسبان سلولی و تولید مولکول‌های اجرایی محلول و غشایی مشخص می‌شوند.

TABLE 14-1 Comparison of naive and effector T cells		
Property	Naive T cells	Effector T cells
Costimulatory signal (CD28-B7 interaction)	Required for activation	Not required for activation
CD45 isoform	CD45RA	CD45RO
Cell adhesion molecules (CD2 and LFA-1)	Low	High
Trafficking patterns	HEVs* in secondary lymphoid tissue	Tertiary lymphoid tissues; inflammatory sites
*HEV = high-endothelial venules, sites in blood vessel used by lymphocytes for extravasation		

- نیازهای متفاوت سلول‌های T جهت فعال شدن

همان‌گونه که در فصل ۱۰ شرح داده شد، فعال شدن سلول‌های T دست نخورده و در نتیجه تکثیر و تمایز آنها به سلول‌های T اجرایی نیازمند یک پیام اولیه و یک پیام کمک تحریکی می‌باشد. برخلاف آن، سلول‌های اجرایی با تجربه برخورد با آنتی‌ژن و سلول‌های خاطره‌ای قادر به ایجاد پاسخ به پیام‌های رسیده از TCR در حضور مقادیر کم یا عدم حضور مولکول‌های کمک تحریکی می‌باشند. مکانیسم نیازهای متفاوت سلول‌های T دست نخورده و فعال شده تحت بررسی است، اما برخی از آنها شناخته شده‌اند. بسیاری از جمعیت‌های دست نخورده و اجرایی سلول‌های T، ایزوفرم‌هایی متفاوت از CD45 (CD45RO) CD45RA، را عرضه می‌کنند. هر دوی این مولکول‌های غشایی در انتقال پیام TCR بواسطه فسفریلاسیون زیر واحدهای تیروزینی پروتئین‌کنیازهای Lck و Fyn دخالت دارند و سبب فعال شدن این کنیازها و آغاز مراحل بعدی فعال‌سازی سلول‌های T می‌شوند (شکل‌های ۱۰-۱۰ و ۱۰-۱۱). سلول‌های اجرایی CD45RO را عرضه می‌کنند که همراهی آن با مجموعه TCR و کمک پذیرنده‌های CD4 یا CD8 بسیار بهتر از ایزوفرم CD45RA عرضه شده روی سلول‌های T دست نخورده است. سلول‌های T خاطره‌ای هر دو ایزوفرم را دارند ولی CD45RO غالب می‌باشد. در نتیجه، سلول‌های T اجرایی و خاطره‌ای به فعال سازی توسط TCR حساس‌ترند.

- مولکول‌های چسبان سلولی، واکنش‌های با واسطه TCR را تسهیل می‌کنند

CD2 و اینتگرین LFA-1، مولکول‌های چسبان سلولی عرضه شده روی سلول‌های T هستند که به ترتیب به LFA-3 و ICAM-1 سلول‌های هدف و APCها اتصال می‌یابند (شکل ۳-۹)، میزان CD2 و LFA-1 های سطح سلول‌های T اجرایی ۳ تا ۴ برابر بیش‌تر از سلول‌های T دست نخورده می‌باشد.

همان‌طور که در فصل ۹ نشان داده شد، واکنش اولیه میان سلول T اجرایی و APC یا سلول هدف واقعاً ضعیف است و به TCR امکان می‌دهد که غشا را برای حضور پپتیدهای عرضه شده توسط مولکول MHC خودی جستجو کند. اگر هیچ‌کدام از مجموعه‌های پپتید-MHC توسط سلول‌های T اجرایی شناخته نشوند، سلول اجرایی از سلول هدف یا APC جدا خواهد شد. با این حال، شناسایی مجموعه پپتید-MHC توسط TCR، پیام‌هایی را ایجاد می‌کند که موجب افزایش میل پیوندی LFA-1 برای ICAM‌های روی APC یا سلول هدف می‌شود و منجر به طولانی شدن واکنش این سلول‌ها می‌گردد.

- مولکول‌های اجرایی متنوعی توسط سلول‌های T اجرایی عرضه می‌شوند

سلول‌های T اجرایی مولکول‌های اجرایی محلول و غشایی مشخصی را عرضه می‌کنند که توسط سلول‌های T دست نخورده بیان نمی‌گردند (جدول ۲-۱۴). این مولکول‌ها شامل پروتئین‌های غشایی متعلق به خانواده TNF مثل لیگاند Fas (FasL) روی سلول‌های $CD8^+Tc$ و $TNF-\beta$ روی سلول‌های T_H1 و $CD40L$ (CD154) روی سلول‌های T_H2 می‌باشند.

TABLE 14-2 Effector molecules produced by effector T cells		
Cell type	Soluble effectors	Membrane-bound effectors
CTL	Cytotoxins (perforins and granzymes), IFN- γ , TNF- β	Fas ligand (FASL)
T_H1	IL-2, IL-3, TNF- β , IFN- γ , GM-CSF (high)	Tumor necrosis factor β (TNF- β)
T_H2	IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF (low)	CD40 ligand

هر کدام از جمعیت‌های سلول T اجرایی مجموعه متفاوتی از مولکول‌های اجرایی محلول را نیز ترشح می‌کنند. CTLها سایتوتوکسین‌های پرفورین^۱ و

1- perforin

گرآنزیم^۱ و دو سایتوکاین $TNF-\beta$ و $IFN-\gamma$ را ترشح می‌کنند. همان طور که در فصل ۱۲ بیان شد، مجموعه‌های T_H1 و T_H2 دسته‌ای از سایتوکاین‌های غیر همپوشان را ترشح می‌کنند.

هر کدام از این مولکول‌های اجرایی، نقش مهمی در عملکردهای سلولی برعهده دارند. برای مثال، FasL، پرفورین و گرآنزیم‌ها در تخریب سلول‌های هدف توسط CTL‌ها نقش دارند. $TNF-\beta$ غشایی و GM-CSF و $IFN-\gamma$ محلول، فعال‌سازی ماکروفاژها را افزایش می‌دهند و CD40L غشایی و IL-4، 5 و 6 محلول نقش مهمی در فعال‌سازی سلول B دارند.

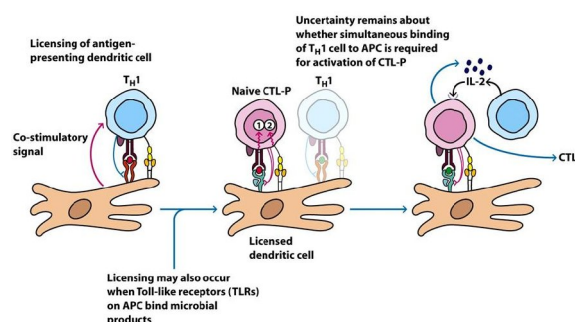
– سلول‌های T سایتوتوکسیک

CTL‌ها در نتیجه فعال‌سازی سلول‌های Tc به وجود می‌آیند. این سلول‌های اجرایی قدرت لیتیک داشته و در شناسایی و حذف سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های توموری و سلول‌های با منشأ ژنتیکی متفاوت (واکنش رد پیوند) حیاتی می‌باشند. معمولاً CTL‌ها، $CD8^+$ هستند، بنابراین محدود به MHC-I می‌باشند و تقریباً هر سلولی در بدن که آنتی‌ژن‌های اختصاصی را در مجاورت MHC-I عرضه کند، توسط آنها شناسایی و حذف می‌گردد. پاسخ ایمنی با واسطه CTL‌ها به دو مرحله تقسیم می‌شود. مرحله اول شامل تمایز سلول‌های Tc دست نخورده به CTL‌های اجرایی بوده و در مرحله دوم، CTL‌های اجرایی مجموعه پپتید – MHC-I را روی سلول‌های هدف اختصاصی شناسایی کرده و آنها را تخریب می‌کنند.

1- granzyme

CTL - اجرای از سلول‌های پیش ساز تولید می‌شوند

سلول‌های Tc دست نخورده قادر به کشتن سلول‌های هدف نمی‌باشند و بنابراین به آنها پیش‌ساز CTL (CTL-Ps) اطلاق می‌شود. آستانه تشکیل CTL‌های فعال از CTL-P ها، نیازمند حضور حداقل سه پیام متوالی می‌باشد. (شکل ۱-۱۴):



شکل ۱-۱۴: تولید سلول‌های CTL اجرایی.

۱. پیام‌رسانی ویژه آنتی‌ژن، توسط مجموعه TCR شناسایی کننده پپتید-MHC روی APC‌های مجاز.

۲. پیام‌رسانی کمک تحریکی، توسط واکنش CD28-B7 بین CTL-P ها و APC های مجاز

۳. پیام القا شده توسط واکنش IL-2 با پذیرنده با میل پیوندی بالا

بدیهی است که فعال شدن CTL-P ها، نتیجه شناسایی آنتی‌ژن همراه مولکول MHC-I روی APC ها می‌باشد. اما علاوه بر آن، APC ها بایستی ابتدا توانایی فعال‌سازی CTL-P ها را طی روندی به نام صدور مجوز^۱ کسب کنند (شکل ۱-۱۴). صدور مجوز در طی واکنش میان APC و یک سلول T_H1 از طریق عرضه آنتی‌ژن همراه مجموعه MHC-II اتفاق

1- licensing

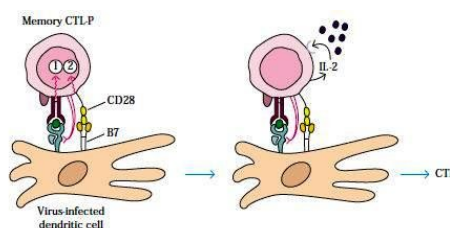
می‌افتد. صدور مجوز همچنین نیازمند واکنش کمک تحریکی بین CD40 و CD40L سلول T_H1 است.

صدور مجوز همچنین در برخی مواقع مثلاً در طی واکنش میان پذیرنده شبه Toll روی APCها با محصولات میکربی روی می‌دهد. نقش دقیق سلول‌های T_H1 در تولید CTLها از CTL-P های دست نخورده کاملاً شناخته شده نمی‌باشد و واکنش مستقیم T_H1 و CTL-P بعید می‌باشد. با این حال، IL-2 در تبدیل CTL-P های دست نخورده به سلول‌های اجرایی مهم می‌باشد.

چنین نیاز سخت‌گیرانه‌ای که هر دو سلول T_H1 و Tc باید آنتی‌ژن را بشناسند تا Tc بتواند به CTL تبدیل شود، بدن را از ایجاد واکنش علیه خود سلول‌های سیتوتوکسیک محافظت می‌کند. پدیده عرضه متقاطع (فصل ۸) به احتمال زیاد تنها منحصر به سلول‌های دندریتیک است و امکان عرضه آنتی‌ژن‌های با منشأ خارجی را توسط هر دو MHC کلاس I و II می‌دهد. این پدیده امکان شناسایی همزمان مولکول‌های MHC کلاس I و II روی یک سلول دندریتیک توسط سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ را می‌دهد. تفاوت‌های قابل تشخیصی در سلول‌های $CD8^+$ قبل و پس از تغییر از CTL-P به CTLها وجود دارد. CTL-Pهای فعال نشده که IL-2 یا پذیرنده آن را عرضه نمی‌کنند، تکثیر نمی‌شوند و فعالیت سیتوتوکسیک از خود نشان نمی‌دهند. فعال‌سازی سبب القای شروع تولید پذیرنده IL-2 و مقادیر بسیار اندک IL-2 توسط CTL-Pها می‌شود؛ IL-2 سایتوکاین اساسی مورد نیاز برای تکثیر و تمایز CTL-Pها می‌باشد. CTL-Pهای خاطره‌ای، که نیازمندی‌های فعال‌سازی کمتری نسبت به سلول‌های دست نخورده دارند (شکل ۲-۱۴) نیاز کمتری نیز به IL-2 برای فعال شدن نسبت به CTL-Pهای دست نخورده دارند.

معمولاً اغلب CTL-Pهای فعال شده به IL-2های اضافی تولید شده توسط T_H1 ، برای تکثیر و تمایز به CTLهای اجرایی احتیاج دارند. در موش‌های با ژن تخریب شده IL-2، سیتوتوکسیسیته با واسطه CTLها از بین می‌رود. این حقیقت که پذیرنده IL-2 تنها پس از

فعال شدن CTL-P ها از طریق شناسایی آنتی ژن در کنار مولکول های MHC-I انجام می گیرد، گسترش کلونی و کسب خاصیت سیتوتوکسیسیته را محدود به CTL-P های می کند که آنتی ژن را به طور اختصاصی شناسایی می کنند.

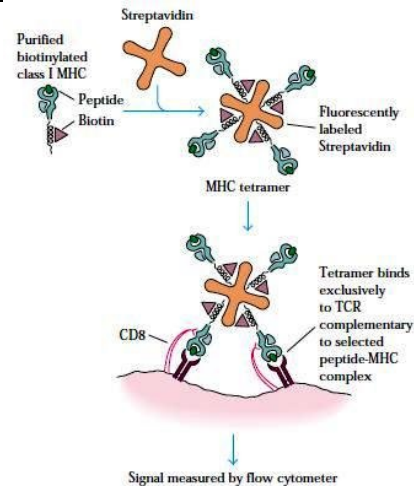


شکل ۲-۱۴: تکثیر سلول های CTL-P خاطره ای مستقل از سلول های T_H می باشد. به نظر می رسد که CTL-P های خاطره ای فعال شده با آنتی ژن، IL-2 ترشح کرده و موجب تکثیر و تمایز آنها به CTL های اجرایی می شود.

پس از پاکسازی آنتی ژن، سطح IL-2 کاهش می یابد، که مرگ برنامه ریزی شده سلول های T_H1 و CTL را القا می کند. بدین گونه، پاسخ ایمنی به سرعت خاتمه یافته و احتمال صدمه غیراختصاصی بافتی در نتیجه پاسخ های التهابی را کاهش می دهد.

CTL های $CD8^+$ توسط تکنولوژی MHC تترامر شناسایی می شوند

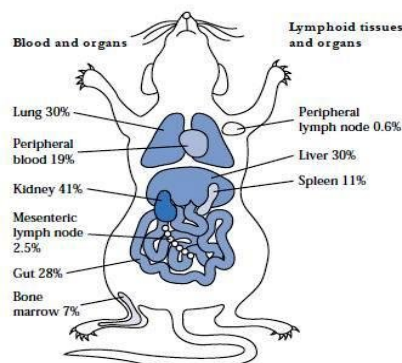
MHC تترامر، یک مجموعه تولید شده در آزمایشگاه است که از چهار مولکول MHC کلاس I متصل به پپتید که با ماده فلوئورسنت نشاندار شده اند، تشکیل شده است (شکل ۳-۱۴). یک مجموعه پپتید -MHC تترامر، تنها به سلول های $CD8^+T$ که TCR اختصاصی برای مجموعه پپتید -MHC دارند، اتصال می یابد.



شکل ۳-۱۴: تترامرهای MHC. یک جمعیت همگن از مولکول های MHC-I متصل به پپتید که با بیوتین کونژوگه شده و با استرپتاویدین نشاندار شده با فلورسنت مخلوط شده است.

بنابراین، وقتی که یک تترامر ویژه به جمعیت سلولی حاوی سلول‌های T اضافه شود، سلول‌هایی که TCR اختصاصی برای تترامر دارند، بوسیله فلئورسانس نشاندار می‌شوند. با استفاده از فلوسایتمتری، می‌توان نسبت سلول‌هایی که TCR اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های ویژه را دارند، تعیین نمود. این روش بسیار حساسی است که می‌تواند سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن را حتی اگر مقدار آنها ۰/۱ درصد کل جمعیت $CD8^+$ باشد را شناسایی کند.

به علاوه افزایش سلول‌های $CD8^+T$ در پاسخ به ویروس‌ها و آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور را نیز می‌توان مستقیماً سنجید. در روش مشابهی، محققان موش‌هایی را با ویروس استئوماتیت وزیکولار (VSV) آلوده کردند و توزیع سلول‌های $CD8^+$ اختصاصی برای MHC-VSV را در سرتاسر بدن بررسی کردند. این بررسی نشان داد که در طول عفونت حاد با VSV، توزیع سلول‌های $CD8^+$ ویژه VSV یک شکل نمی‌باشد (شکل ۴-۱۴).

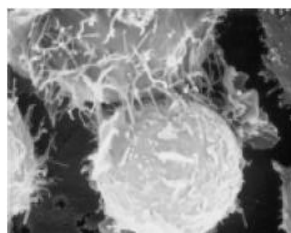


شکل ۴-۱۴: استقرار جمعیت های سلول $CD8^+ T$ ویژه آنتی ژن در بدن موش هایی که با ویروس وزیکولار استوماتیت آلوده می شوند.

اکثر جمعیت سلول های اختصاصی آنتی ژن، محدود به سیستم لنفاوی نبوده و ممکن است در کلیه و کبد نیز یافت شوند.

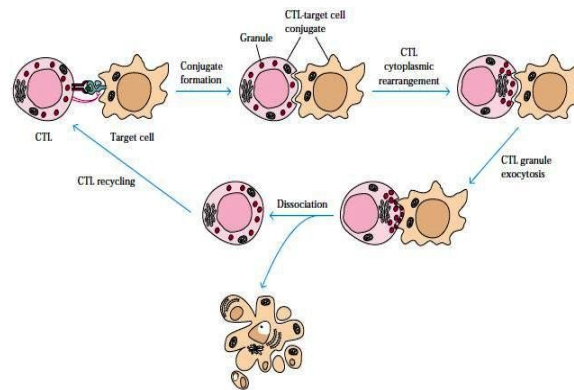
CTL ها از دو طریق سلول ها را می کشند

مرحله اجرایی پاسخ با واسطه CTL، شامل ترتیبی از وقایع به دقت تنظیم شده می باشد که با اتصال سلول حمله کننده به سلول هدف آغاز می شود (شکل ۵-۱۴).



شکل ۵-۱۴: میکروگراف الکترونی از حمله CTL به سلول توموری.

وقایع ابتدایی در مرگ با واسطه CTL، شامل اتصال، حمله به غشا، جدایی CTL و تخریب سلول هدف می باشند. (شکل ۶-۱۴).

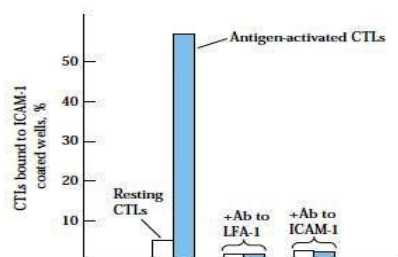


شکل ۶-۱۴: مراحل کشتار سلول های هدف با واسطه CTL.

وقتی CTL های ویژه آنتی ژن با سلول های هدف مناسب مجاور می شوند، دو سلول با یکدیگر میانکنش داده و کونژوگه تشکیل می شود. بدنبال تشکیل کونژوگه CTL- سلول هدف (پس از چند دقیقه با واسطه فرآیند وابسته به Ca^{2+} و آنرژی) CTL دستور مرگ سلول هدف را صادر می کند. سپس CTL از سلول هدف جدا شده و به سلول هدف دیگری متصل می شود. در طی مدتی (بیش از چند ساعت) پس از جدایی CTL، سلول هدف در اثر آپوپتوز می میرد.

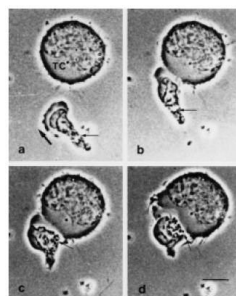
شروع این روند با شناسایی آنتی ژن همراه MHC-I روی سلول هدف توسط مجموعه غشایی TCR-CD3 سلول CTL همراه است. پس از این شناسایی، پذیرنده های اینتگرینی LFA-1 روی CTL به ICAM های سلول هدف اتصال یافته و شکل کونژوگه ایجاد می شود. فعال سازی CTL با واسطه آنتی ژن موجب تغییر میل پیوندی LFA-1 از حالت میل پیوندی پایین به حالت با میل پیوندی بالا می شود (شکل ۷-۱۴).

LFA-1 پس از فعال سازی با واسطه آنتی ژن، تنها ۵ تا ۱۰ دقیقه در حالت با میل پیوندی بالا باقی مانده و پس از آن دوباره به حالت میل پیوندی پایین باز می گردد. این حالت جدایی CTL از سلول هدف را تسهیل می کند.



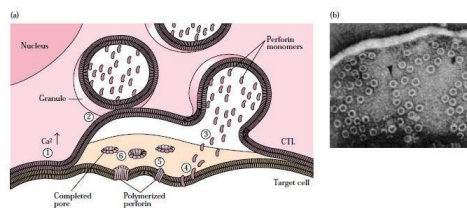
شکل ۷-۱۴: اثر فعال سازی آنتی ژن بر روی توانایی CTL در اتصال به مولکول چسبان داخل سلولی ICAM-1.

مشاهده CTLها با میکروسکوپ الکترونی، وجود گرانولهای ذخیره‌ای متراکم داخل سلولی را در آنها آشکار ساخته است. این گرانولها جداسازی شده و مشخص گردیده که به تنهایی عامل تخریب سلول هدف می‌باشند. بررسی محتوای گرانول نشان داد که منومری‌های ۵۶ KDa از پروتئین‌های ایجاد کننده منفذ که پرفورین خوانده می‌شوند و چندین سرین پروتئاز که گرانول‌های نامیده می‌شوند در این گرانولها حضور دارند. CTL-Pها فاقد گرانولهای سیتوپلاسمی و پرفورین می‌باشند و طی فعال شدن، گرانولهای سیتوپلاسمی حاوی منومرهای پرفورین تازه سنتز شده در آنها بروز می‌یابند.



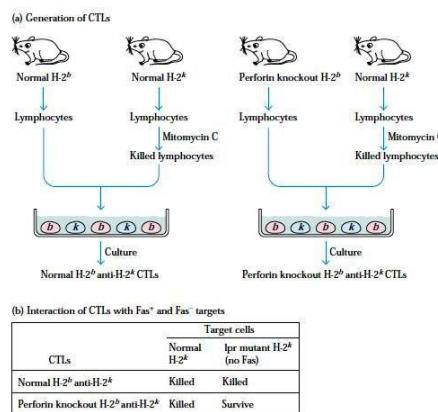
شکل ۸-۱۴: تشکیل کونژوگه بین یک CTL و یک سلول هدف و جهت یابی گرانولهای سیتوپلاسمی CTL. (a) یک CTL موش که به یک سلول هدف مناسب می‌رسد. (b) تماس اولیه CTL و سلول هدف. (c) گسترش تماس اولیه و بازآرایی گرانولهای سیتوپلاسمی در CTL در مدت ۲ دقیقه. (d) حرکت گرانول بعد از ۱۰ دقیقه از تماس اولیه.

تشکیل منفذ در غشای سلول هدف یکی از راه‌های ورود گرانول‌های پر فورین است و راه دیگر با همکاری پر فورین انجام می‌گیرد. بدین طریق که بسیاری از سلول‌های هدف، مولکولی تحت عنوان پذیرنده مانوز ۶ فسفات روی سطح خود دارند که می‌تواند به گرانول‌های B نیز اتصال یابد. مجموعه گرانول‌های B / پذیرنده مانوز ۶ فسفات به داخل سلول کشیده شده و به شکل وزیکولی در سلول در می‌آید. پر فورین نیز در همان زمان و همراه با آن به داخل کشیده شده و تشکیل منافذی را می‌دهد که سبب رها شدن گرانول‌های B از وزیکول به داخل سیتوپلاسم سلول هدف می‌شود. به محض ورود گرانول‌های B به داخل سیتوپلاسم، آبهاری از واکنش‌ها به راه می‌افتد که منجر به قطعه قطعه شدن DNA سلول هدف به الیگومرهای ۲۰۰ جفت بازی می‌شود. گرانول‌ها مستقیماً سبب قطعه قطعه شدن DNA نمی‌شوند، بلکه آنها مسیرهای آپوپتوز را در سلول هدف فعال می‌کنند.



شکل ۹-۱۴: تشکیل منفذ در غشای سلول هدف توسط CTL.

به طور شگفت‌انگیزی، DNA ویروسی که سلول‌های هدف را آلوده کرده است نیز طی این روند، قطعه قطعه می‌گردد. این مشاهدات نشان دادند که کشتار با واسطه CTL، نه تنها سلول‌های آلوده به ویروس را از بین می‌برد، بلکه می‌تواند DNA ویروس داخل این سلول‌ها را نیز تخریب کند. پیشنهاد شده است که شروع سریع تکه تکه شدن DNA پس از تماس CTL، مانع از ادامه همانند سازی و تجمع ویروس قبل از تخریب کامل سلول هدف می‌گردد.



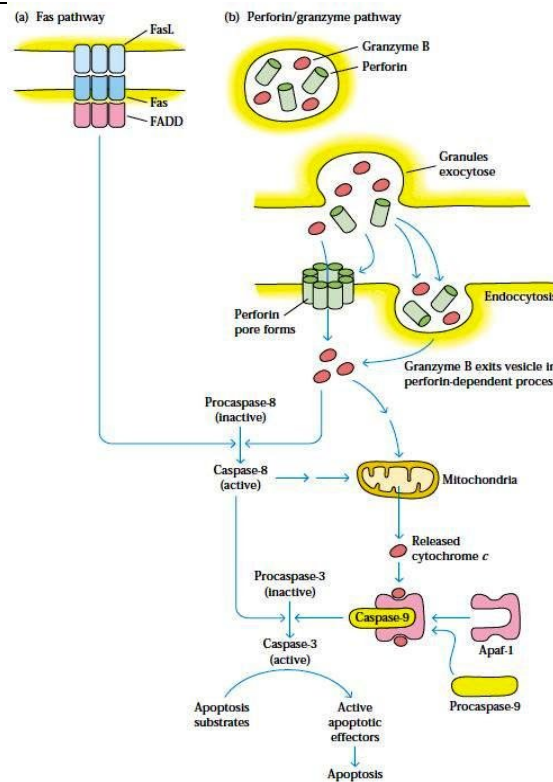
شکل ۱۰-۱۴: اثبات آزمایشگاهی از این که CTLها از مسیر پرفورین و Fas استفاده می کنند. (a) تولید CTLها. (b) برهمکنش CTLها با سلولهای Fas⁺ و Fas⁻.

برخی دودمانهای CTL، فاقد پرفورین و گرانزیم بوده و در آنها، سایتوتوکسیسیته، با واسطه Fas انجام می شود. این پروتئین غشایی که عضوی از خانواده پذیرنده TNF می باشد. با اتصال به لیگاند خود پیامهای مرگ را مخابره می کند. لیگاند Fas عضوی از خانواده TNF بوده (شکل ۱۹-۱۰) و روی غشای CTL وجود دارد. اتصال FasL به Fas سلولهای هدف، منجر به آپوپتوز آنها می شود. محققان دریافته اند که روند کشتار تمام CTLها با واسطه پرفورین یا Fas یا تلفیقی از این دو صورت می گیرد و هیچ مکانیسم دیگری شناخته نشده است. برای آغاز مرگهای آپوپتوزی سلولهای هدف به واسطه CTLها، تنها دو مکانیسم وجود دارد:

- انتقال جهت دار پروتئینهای سایتوتوکسیک (پرفورین و گرانزیم) که از CTLها رها شده و وارد سلول هدف می شوند.
 - واکنش لیگاند Fas غشای CTLها به پذیرنده Fas روی سطح سلولهای هدف.
- هر کدام از این وقایع اساسی، منجر به فعال شدن مسیرهای انتقال پیامی می شود که در نهایت موجب مرگ سلولهای هدف از طریق آپوپتوز می شوند (شکل ۱۱-۱۴).

یک مشخصه مرگ سلولی با واسطه آپوپتوز، دخالت خانواده‌ای از پروتئازهای سیستئینی به نام کاسپازها^۱ بوده که برش خود را بعد از یک واحد اسید آسپارتیک انجام می‌دهند. نام کاسپاز ترکیبی از تمام این عناصر (سیستئین، آسپارات و پروتئاز) می‌باشد. در حالت طبیعی، کاسپازها به صورت پروآنزیم‌های غیر فعال (پروکاسپاز) وجود دارند، که برای تبدیل شدن به فرم فعال، نیازمند هضم پروتئولیتیک می‌باشند. بیش از ۱۲ نوع کاسپاز متفاوت شناسایی شده که هر کدام ویژگی منحصر به فردی دارند.

CTLها از گرآنزیم‌ها و لیگاندهای Fas جهت آغاز آبخار کاسپازی در سلول‌های هدف خود استفاده می‌کنند. گرآنزیم‌های CTL با ورود به سلول هدف، حوادث پروتئولیتیک که منجر به فعال‌سازی یک کاسپاز ابتدایی می‌شود را میانجی‌گری می‌کنند. به همین شکل، واکنش Fas سلول هدف با FasL روی CTL، سبب فعال شدن یک کاسپاز ابتدایی در سلول هدف می‌گردد. Fas با پروتئینی به نام FADD (پروتئین حاوی دومن مرگ همراه Fas که در همراهی با پروکاسپاز ۸ می‌باشد) همراه است. با اتصال متقاطع Fas، پروکاسپاز ۸ به کاسپاز ۸ تبدیل شده و آبخاری از کاسپازهای آپوپتوزی را به راه می‌اندازد. پیامد هر دو مسیر گرآنزیم/پرفورین و FasL/Fas فعال سازی مسیرهای مرگ خاموش در سلول هدف می‌باشد. همان‌طور که یکی از ایمونولوژیست‌ها جمله شایسته‌ای در این مورد گفته، CTLها سلول‌های هدف را نمی‌کشند، بلکه آنها را متقاعد می‌کنند تا خودکشی نمایند.



شکل ۱۱-۱۴: دو مسیر آپتوز سلول هدف با واسطه CTL ها.

– سلول‌های NK

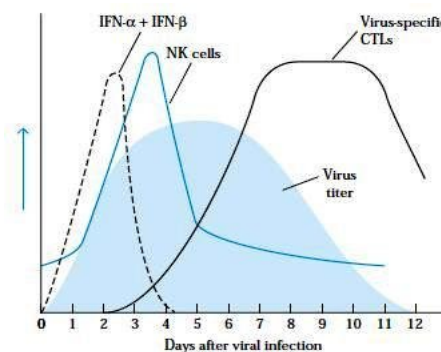
کشف سلول‌های NK کاملاً اتفاقی بود و زمانی که ایمونولوژیست‌ها در حال سنجش فعالیت سلول‌های اختصاصی تومور به دست آمده از موش‌های توموری در محیط آزمایشگاه بودند، به آنها برخوردند. موش‌های غیر ایمن طبیعی و موش‌هایی با تومورهای غیر مرتبط به عنوان کنترل منفی استفاده شدند. زمانی که گروه‌های کنترل سلول‌های توموری را لیز نمودند تعجب محققان بیشتر شد.

شناخت این کشتار غیر اختصاصی سلول توموری آشکار نمود که جمعیتی از لنفوسیت‌های گرانول‌دار بزرگ مسئول این امر می‌باشند. این سلول‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)

نامیده شده و ۵-۱۰٪ جمعیت لنفوسیت‌های در گردش را تشکیل می‌دهند. این سلول‌ها در دفاع ایمنی بر علیه ویروس‌ها، سایر پاتوژن‌های داخل سلولی و تومورها دخیلند. به دلیل این که سلول‌های NK برخی از سایتوکاین‌های مهم ایمنی را تولید می‌کنند، آنها در تنظیم ایمنی مشارکت داشته و روی ایمنی ذاتی و اکتسابی تأثیر می‌گذارند. به خصوص تولید $\text{IFN-}\gamma$ مشتق شده از سلول‌های NK می‌تواند سبب متعهد شدن جمعیت سلول‌های T_H به سمت T_H1 شود.

سلول‌های NK در پاسخ‌های ابتدایی علیه برخی عفونت‌های ویروسی و باکتری‌های داخل سلولی دخیل می‌باشند.

فعالیت NK بوسیله $\text{IFN-}\beta$, $\text{IFN-}\alpha$, IL-12 تحریک می‌شود. در طی عفونت‌های ویروسی، میزان این سایتوکاین‌ها سریعاً افزایش می‌یابد و بلافاصله پس از آن، منحنی افزایش NK در روز سوم به حداکثر خود می‌رسد (شکل ۱۲-۱۴).



شکل ۱۲-۱۴: محدوده زمانی یک عفونت ویروسی.

سلول‌های NK اولین خط دفاعی در برابر ویروس‌ها بوده و تکثیر ویروسی را طی زمان مورد نیاز برای فعال‌شدن، تکثیر و تمایز CTL-P (حدود ۷ روز) کنترل می‌کنند.

- برخی جنبه‌های مشترک سلول‌های T و سلول‌های NK

سلول‌های NK، سلول‌های لنفوئیدی مشتق از مغز استخوان هستند که در پیش‌سازهای خود با رده سلول‌های T مشترک می‌باشند. آنها برخی از شاخص‌های غشایی منوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها و برخی شاخص‌های مختص سلول‌های T را عرضه می‌کنند. مولکول‌های غشایی عرضه شده توسط سلول‌های NK شامل CD122 (زیر واحد β ۷۵ کیلودالتونی پذیرنده IL-2) و CD16 (Fc γ RIII) می‌باشند. با استفاده از آنتی‌بادی منوکلونال ضد CD16 می‌توان تقریباً تمام سلول‌هایی که فعالیت NK دارند را از خون محیطی جدا نمود. علیرغم برخی شباهت‌های بین سلول‌های T و NK، تکوین سلول‌های NK منحصر به تمیوس نمی‌باشد. برخلاف سلول‌های B و T، NK‌ها تحت بازآرایی ژنی پذیرنده قرار نمی‌گیرند؛ تکوین NK‌ها در موش‌هایی که حتی ژن RAG-1 و RAG-2 تخریب شده دارند نیز انجام می‌شود. قدرت NK‌ها و سایر مکانیسم‌های محافظتی ایمنی ذاتی، در جانوران فاقد ایمنی اکتسابی، به خوبی بوسیله خانواده‌ای از موش‌های با ژن تخریب شده RAG-1 نشان داده شده است (شکل ۱۳-۱۴).



شکل ۱۳-۱۴: خانواده موش‌های ژن تخریب شده RAG-1. این موش‌ها به علت فقدان سلول‌های B و T فاقد ایمنی اکتسابی می‌باشند، اما دارای سلول‌های NK و مکانیسم‌های ایمنی ذاتی هستند.

- کشتار سلول‌های NK مشابه با کشتار CTL ها می‌باشد

کشتار سلول‌های توموری و آلوده به ویروس توسط NK‌ها، مشابه CTL‌ها می‌باشد. FasL روی سلول‌های NK موجب القای مرگ سلول‌های هدف عرضه کننده Fas می‌شود.

سیتوپلاسم سلول‌های NK دارای گرانول‌های بی‌شماری حاوی پرفورین و گرآنزیم می‌باشد. برخلاف CTL‌ها که قبل از ظهور گرانول‌ها باید فعال شوند، سلول‌های NK همیشه سیتوتوکسیک بوده و مقادیر بالای گرانول دارند. پس از اتصال یک سلول NK به سلول هدف، دگرانولاسیون اتفاق افتاده و موجب رها سازی پرفورین و گرآنزیم‌ها در محل اتصال دو سلول می‌شود.

علیرغم این شباهت‌ها، سلول‌های NK تفاوت‌هایی نیز با CTL دارند، اولاً، NK‌ها پذیرنده‌های ویژه آنتی‌ژن سلول T و CD3 را عرضه نمی‌کنند. شناسایی سلول هدف توسط NK‌ها محدود به MHC نمی‌باشد. برخلاف CTL که آماده‌سازی اولیه، فعالیت آن را افزایش می‌دهد، فعالیت NK در برخورد دوباره با همان سلول توموری افزایش نمی‌یابد. به عبارت دیگر، در تولید پاسخ NK، خاطره ایمنی نداریم.

- سلول‌های NK هر دو گیرنده فعال‌سازی و مهارتی را دارا می‌باشند

بدلیل این که سلول‌های NK پذیرنده‌های ویژه آنتی‌ژن را بیان نمی‌کنند، مکانیسم‌هایی که بوسیله آنها، این سلول‌ها، سلول‌های خودی تغییر شکل یافته را شناسایی کرده و آنها را از سلول‌های طبیعی متمایز می‌کنند، سال‌های متمادی ایمونولوژیست‌ها را متحیر کرده بود. NK‌ها دو گروه از پذیرنده‌های فعال‌کننده و مهارکننده را به کار می‌گیرند. NK از طریق تعادل میان پیام‌های فعال‌سازی و پیام‌های مهارتی، سلول‌های سالم را از سلول‌های آلوده یا سرطانی تشخیص می‌دهند. پیام‌های اضافی برای فعال‌سازی NK‌ها می‌تواند از عوامل محلولی شامل سایتوکاین‌هایی مثل IL-12، IL-15، TNF- α ، INF- γ باشد.

پذیرنده‌های NK براساس خصوصیات ساختمانی، در دو گروه عمده طبقه‌بندی می‌شوند: پذیرنده‌های شبه لکتین و شبه ایمونوگلوبولین. پذیرنده‌های شبه لکتین NK‌ها بدلیل شباهت ساختاری با پروتئین‌های لکتین به این نام خوانده می‌شوند. علیرغم این شباهت ساختاری، اغلب پذیرنده‌های شبه لکتین NK‌ها بیشتر به پروتئین‌ها متصل می‌شوند. گروه دوم

پذیرنده‌ها، اعضای خانواده بزرگ Igها می‌باشند (پذیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولین کشتار سلول یا KIR) که به مولکول‌های HLA-C یا HLA-B متصل می‌شوند. پذیرنده‌های شبه Ig مهایری مانند ILT/LIR نیز وجود دارند که به اکثر مولکول‌های MHC-I متصل می‌شوند. هر دو گروه پذیرنده‌های KIR و شبه لکتین حاوی دومن‌های فعال‌سازی ومهایری هستند. از روی ساختار خارج سلولی پذیرنده‌های NK نمی‌توان به سرعت، نقش فعال‌سازی یا مهایری آنها را پیش‌بینی کرد.

این موضوع که برخی پذیرنده‌ها ممکن است هم فعال کننده و هم مهارکننده باشند، قضیه را پیچیده‌تر می‌سازد. نواحی سیتوپلاسمی برخی پذیرنده‌های NK با ساختارهای خارج سلولی مشابه، حاوی دومن‌های داخل سلولی متفاوتی بوده و در نتیجه، پیام‌های متفاوتی را مخابره می‌کنند. برای مثال؛ پذیرنده شبه لکتین CD94:NKG2 دو فرم دارد، CD94:NKG2A و CD94:NKG-2C که هر دو به لیگاندهای مشابهی اتصال یافته ولی فرم A با فراخوانی فسفاتازها موجب مخابره پیام‌های مهایری و فرم C همراه با یک ملکول تطبیق‌گر، سبب مخابره پیام‌های فعال کننده می‌شود. توالی داخل سلولی پذیرنده‌های NK که موجب فعال‌سازی می‌شود حاوی ITAM بوده و توالی‌های داخل سلولی پذیرنده‌های مهایری دارای ITIM هستند.

ماهیت دقیق پذیرنده‌های غشایی NK که موجب فعال‌سازی آن می‌شود، کاملاً شناخته شده نیست. اتصال متقاطع بسیاری از مولکول‌های سطح سلول‌های NK توسط آنتی‌بادی می‌تواند به طور مصنوعی این سلول‌ها را فعال سازد، اما لیگاندهای طبیعی برای برخی از این پذیرنده‌های فعال کننده^۱ (ARs) شناخته نشده‌اند. برخی از ARها، عضوی از پروتئین‌های متصل شونده به کربوهیدرات به نام لکتین نوع C^۲ می‌باشند که به دلیل دومن‌های شناسایی کننده کربوهیدرات وابسته به کلسیم (خصوصاً NKG2D که یکی از پذیرنده‌های مهم

1- activating receptors (ARs)

2- C-type lectin

فعال‌سازی NKها ست) به این نام خوانده می‌شوند. فعالیت NKG2D، مشابه آبشارهای انتقال پیامی است که توسط CD28 در سلول‌های T به راه می‌افتد. لیگاندهای NKG2D شامل MIC-A، MIC-B و پروتئین‌های خانواده ULPB در انسان، H60، Mult1 و پروتئین‌های خانواده Rae-1 در موش هستند. لیگاندهای NKG2D اغلب در اثر استرس‌هایی همچون تخریب DNA یا عفونت‌ها روی سلول‌ها بیان می‌شوند.

علاوه بر لکتین‌ها، مولکول‌های دیگری مانند CD2 (پذیرنده مولکول چسبان LFA-3)، CD244 (نام دیگر آن 2B4 یا پذیرنده CD48 می‌باشد) و CD16 (FCγRIII) نیز روی سلول‌های NK در فعال‌سازی دخیلند. اگر چه CD16 با واسطه شناسایی آنتی‌بادی، مسئول مرگ سلول‌های هدف توسط NKها می‌باشد، احتمالاً در کشتار غیر وابسته به آنتی‌بادی دخالت ندارند. علاوه بر مولکول‌های اشاره شده، سه پروتئین NKp30، NKp44، NKp46 نیز نقش مهمی در فعال‌سازی NKهای انسانی برعهده دارند.

لیگاندهای سلول‌های هدف که بوسیله بیشتر پذیرنده‌های NK شناسایی می‌شوند هنوز ناشناخته‌اند و حتی برخی که شناخته شده‌اند عملکردهای مبهمی از هر دو فعالیت‌مهارى و فعال‌سازی را نشان می‌دهند. برای مثال، پذیرنده‌های NKG2:CD94 نوع A و C با وجودی که به یک لیگاند متصل می‌شوند، می‌توانند پیام‌های مهارى یا فعال‌سازی را انتقال دهند. شناخته‌شده‌ترین لیگاندهای فعال‌سازی مولکول‌های MIC-A و MIC-B کد شده توسط HLA هستند. این مولکول‌ها، غیر پلی‌مورفیک و شبه MHC-I هستند که توسط NKG2D شناسایی می‌شوند. القا و عرضه پروتئین‌های MIC-B و MIC-A روی سلول‌های تحت استرس عفونت، گرما یا تروما صورت می‌گیرد. با اتصال NKG2D به این لیگاندها، پاسخی شامل فراخوانی گرانول‌های سیتوتوکسیک و رهایی سایتوکاین‌ها منجر به مرگ سلول هدف می‌شود.

لیگاندهای مهارى سلول‌های NK از لیگاندهای فعال‌سازی، پیچیده‌تر می‌باشند. اساس شناسایی پیام‌های مهارى از بررسی کشتار سلول‌های توموری و آلوده به ویروس توسط

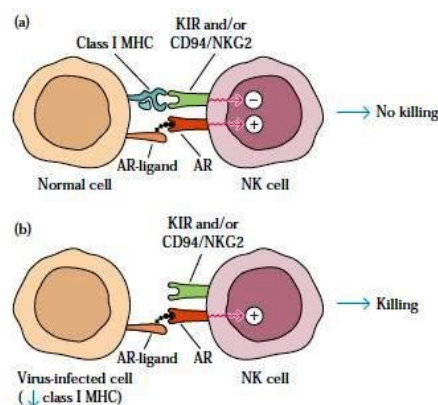
NKها به دست آمده است. آزمایش بر روی سلول‌های انسانی نشان داده که سلول‌های NK، سلول‌های B را که در اثر آلودگی با EBV نقص MHC داشتند، لیز می‌کنند. از آنجایی که بسیاری از آلودگی‌های ویروسی و سلول‌های توموری موجب کاهش عرضه MHC می‌شوند. سلول‌های NK این کاهش MHC خودی را شناسایی کرده و به آن پاسخ می‌دهند. اکثر پذیرنده‌های مهار، مولکول‌های شبه Ig می‌باشند. یک مورد استثنا، پذیرنده مهار، شبه لکتین CD94/NKG2A می‌باشد که HLA-E روی سلول‌های هدف را شناسایی می‌کند. بدلیل این که HLA-E تنها در صورت اتصال به پپتیدهای مشتق شده از HLA-A، B یا C به سطح سلول منتقل می‌شود، مقدار HLA-E سطح سلول به عنوان شاخص برای میزان کل بیوسنتز مولکول‌های MHC-I در سلول در نظر گرفته می‌شود. شناسایی HLA-E توسط پذیرنده CD94/NKG2A مهار، موجب ارسال پیام‌های مهار به سلول NK می‌گردد، بنابراین عرضه مقادیر کافی MHC-I، مانع از کشتار سلول‌های هدف می‌شود.

پذیرنده‌های مهار KIR معمولاً برای یک محصول پلی مورف از جایگاه‌های HLA خاص یا برای شمار محدودی مولکول‌های وابسته به HLA، اختصاصی می‌باشند. برخلاف آنتی‌بادی‌ها در سلول‌های B و TCR در سلول‌های T، سلول‌های NK محدود به عرضه تنها یک KIR مهار نیستند و چندین KIR که هر کدام برای مولکول‌های MHC متفاوتی اختصاصی هستند یا برای یک سری از مولکول‌های وابسته به MHC اختصاصی هستند را ممکن است عرضه کنند.

از آنجایی که پیام‌های ناشی از پذیرنده‌های مهار می‌توانند، پیام‌های ناشی از فعال‌سازی را خنثی کنند، یک پیام منفی از هر کدام از پذیرنده‌های مهار می‌تواند مانع لیز سلول هدف توسط سلول‌های NK شود. بنابراین، سلول‌هایی که میزان طبیعی از مولکول‌های MHC-I را دارند، از کشته شدن با واسطه سلول‌های NK فرار می‌کنند. به طور شگفت‌انگیزی، پذیرنده‌های خانواده KIR بسیار سریع تکامل یافته‌اند، به طوری که تنها در پرمات‌ها یافت شده و در جوندگان دیده نمی‌شوند. موش‌ها از خانواده دیگری از پذیرنده‌ها

(خانواده شبه لکتینی Ly49) استفاده می کنند. پذیرنده های Ly49 کارآمد در انسان موجود نمی باشند.

در مدل های پیام مخالف^۱ در تنظیم فعالیت NK که در نتیجه بررسی روی سلول های NK حاصل شده است (شکل ۱۴-۱۴).



شکل ۱۴-۱۴: مدل پیام های مخالف. یک پذیرنده سطح سلول های NK با لیگاند خود بر روی سلول های خودی تغییر یافته یا طبیعی واکنش داده و موجب فعال شدن و پیام کشتار می شود.

پذیرنده های فعال کننده به لیگاندهای خود روی سطح اهداف توموری، آلوده به ویروس یا سلول های تحت استرس اتصال می یابند. شناسایی این لیگاندها بوسیله پذیرنده های فعال کننده، پیام هایی را به NK مخابره می کنند که موجب کشتار سلول هدف می شوند. پیام های کشتاری می توانند به وسیله پیام های ناشی از پذیرنده های مهاری متوقف شوند. این روند مانع از مرگ سلول هدف و همچنین تکثیر و القای ترشح سایتوکاین هایی مثل $\text{INF-}\gamma$ و $\text{TNF-}\alpha$ می شود. در مجموع، نتایج حاصل از مدل پیام مخالف، منجر به بقای سلول هایی می شود که شاخص های خودی و طبیعی (مولکول های MHC-I) را عرضه می کنند و موجب کشتار سلول هایی می شود که فاقد این شاخص های خودی هستند.

- سلول‌های NKT

مبحث گذشته در مورد CTL و سلول‌های NK بود. اخیراً نوع سومی از سلول‌ها شناسایی شده‌اند که خصوصیات مشابهی با هر دو سلول CTL و NK دارند. این سلول‌ها به دلیل ماهیت دوگانه با NKT مشخص شده که دارای مجموعه TCR روی سطح خود بوده، اما در سایر موارد با سلول‌های T اشتراک کمی دارند. سلول NKT به دلیل داشتن خصوصیات مشترک با پاسخ‌های ذاتی، به عنوان جزئی از سیستم ایمنی ذاتی مطرح می‌شود:

- پذیرنده سلول T موجود روی سلول NKT انسانی با زنجیره‌های $TCR\alpha$ و $TCR\beta$ ثابت و نامتغیر مشخص می‌شود که به ترتیب توسط قطعات $V\alpha 24-J\alpha 18$ و $V\beta 11$ کد می‌شود. به چنین سلول‌هایی گاهی اوقات iNKT یا NKT نا متغیر اطلاق می‌شود.

- TCR روی سلول‌های NKT، MHC متصل به پپتید را شناسایی نمی‌کند، بلکه گلیکولیپید عرضه شده توسط مولکول غیر پلی مورف CD1d را شناسایی می‌کند.
- سلول‌های NKT، سلول‌های خاطره‌ای را به وجود نمی‌آورند.
- سلول‌های NKT برخی از شاخص‌های ویژه لنفوسیت‌های T را عرضه نمی‌کنند، اما آنهایی که مربوط به سلول‌های NK هستند را عرضه می‌کنند.

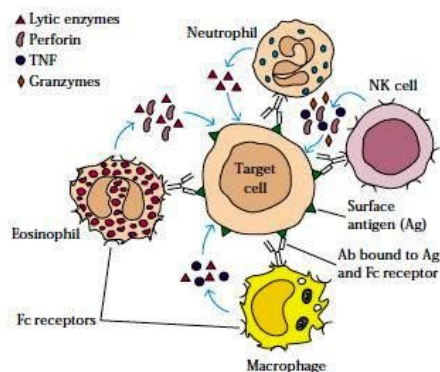
نقش دقیق سلول‌های NKT هنوز شناخته نشده است. یکی از سرنخ‌ها این است که تکامل سلول‌های NKT در تیموس نیازمند یک گلیکواسفنگولیپید لیزوزومی به نام ایزوگلوبوتری هگزوزیل سرامید (iGb3) است: گلیکوزیل سرامیدهای مشابهی در گونه‌های بسیاری از باکتری‌ها حضور دارند و از آنجایی که این مولکول‌ها پاسخ سلول NKT را فعال می‌کنند، ممکن است این سلول‌ها در ایمنی ضد باکتریایی نقش داشته باشند. سایر اطلاعات در مورد نقش سلول NKT در ایمنی علیه تومور حاکی از آن است که سلول‌های NKT، آنتی‌ژن‌های لیپیدی ویژه سلول‌های توموری را شناسایی می‌کنند.

– سایتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی

شماری از سلول‌هایی که قدرت سلول‌کشی دارند، پذیرنده‌های ناحیه Fc مولکول آنتی‌بادی را در غشای خود بارز می‌کنند. وقتی آنتی‌بادی به صورت اختصاصی به سلول هدف اتصال می‌یابد، سلول‌های دارای پذیرنده Fc به ناحیه Fc آنتی‌بادی و در نتیجه سلول هدف اتصال یافته و در نهایت موجب لیز آن می‌گردند. این نوع از سایتوتوکسیسیته به **سایتوتوکسیسیته سلول وابسته به آنتی‌بادی^۱** (ADCC) اشاره دارد. سلول‌هایی که در ADCC شرکت دارند شامل سلول‌های NK، ماکروفاژها، منوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها هستند. کشتار سلول‌های هدف با واسطه ADCC از طریق مکانیسم‌های مختلف سلول‌کشی انجام می‌گیرد، اما لیز با واسطه کمپلمان شامل آن نمی‌شود (شکل ۱۵-۱۴).

زمانی که ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها یا ائوزینوفیل‌ها با واسطه پذیرنده Fc به سلول‌های هدف اتصال می‌یابند، این سلول‌ها از نظر متابولیکی فعال‌تر می‌شوند. در نتیجه میزان آنزیم‌های لیتیک در لیزوزوم‌های سیتوپلاسمی یا گرانول‌هایشان افزایش می‌یابد. رها شدن این آنزیم‌های لیتیک در محل اتصال با واسطه پذیرنده Fc منجر به تخریب سلول هدف می‌شود.

1- antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)



شکل ۱۵-۱۴: سیتوتوکسیسیته سلولی با واسطه آنتی بادی (ADCC)

علاون بر آن، منوسیت‌ها و ماکروفاژهای فعال شده و سلول‌های NK، TNF را ترشح می‌کنند که ممکن است روی سلول هدف اثر سیتوتوکسیک داشته باشد. از آنجایی که سلول‌های NK و ائوزینوفیل‌ها هر دو در گرانول‌های سیتوپلاسمی خود دارای پرفورین می‌باشند، کشتار سلول‌های هدف می‌تواند با تخریب غشا با واسطه پرفورین انجام پذیرد.

- تشخیص آزمایشگاهی سیتوتوکسیسیته سلولی

سه سیستم آزمایشگاهی برای سنجش مراحل اجرایی و میزان فعالیت پاسخ سیتوتوکسیسیته سلولی کاملاً مفید بوده‌اند:

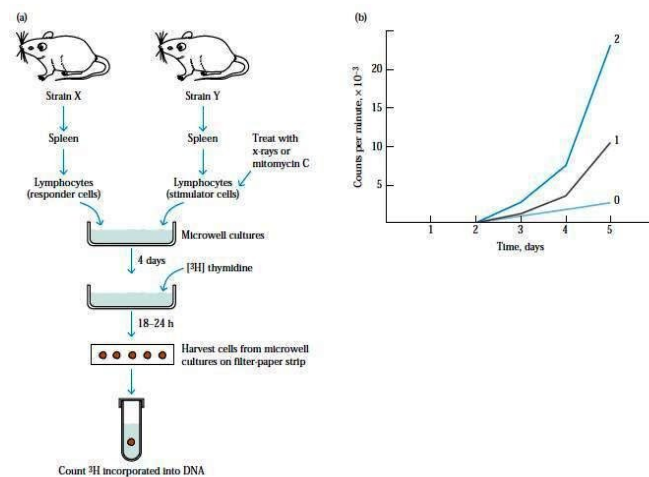
- واکنش مختلط لنفوسیتی^۱ (MLR) جهت سنجش تکثیر سلول T_H
- لنفولیز سلولی (CML) یک سنجش آزمایشگاهی برای فعالیت اجرایی سیتوتوکسیک می‌باشد.
- واکنش پیوند علیه میزبان (GVHD) در مدل‌های حیوانی یک سیستم آزمایشگاهی برای بررسی سیتوتوکسیسیته سلولی می‌باشد.

1-mixed lymphocyte reaction

• کشت همزمان سلول‌های T با سلول‌های بیگانه، MLR را تحریک می‌کند.

در سال ۱۹۶۰، در اوایل شکل‌گیری تاریخچه ایمنی سلولی مدرن، ایمونولوژیست‌ها مشاهده کردند که وقتی لنفوسیت‌های رت روی لایه تک سلولی از فیبروبلاست‌های موش کشت داده شوند، لنفوسیت‌های رت تکثیر یافته و فیبروبلاست‌ها را تخریب می‌کنند. در سال ۱۹۷۰ چندین گروه مشاهده نمودند که CTL‌های عملکردی می‌توانند بوسیله کشت همزمان با سلول‌های طحال آلورژنیک در سیستمی تحت عنوان MLR تولید شوند. در MLR، لنفوسیت‌های T به بلاست‌های بزرگ تغییر شکل یافته و تکثیر می‌یابند. میزان تکثیر با افزودن تیمیدین $[^3\text{H}]$ به محیط کشت و پایش برداشت ماده نشاندار توسط DNA در تقسیمات مکرر سلولی قابل ارزیابی می‌باشد.

هر دو جمعیت لنفوسیت‌های T آلورژنیک در MLR تکثیر می‌یابند، مگر این که یکی از جمعیت‌ها در اثر تیمار با میتومايسين C یا دوزهای کشنده پرتو X غیر فعال شده باشد (شکل ۱۶-۱۴).

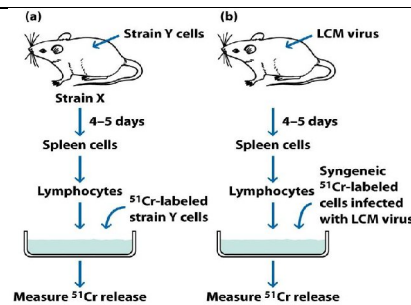


شکل ۱۶-۱۴: یک واکنش مختلط لنفوسیتی (MLR) یک طرفه. (a) این آزمون، تکثیر لنفوسیت‌های یک سویه را در پاسخ به سلول‌های آلورژن می‌سنجد. (b) میزان جذب تیمیدین $[^3\text{H}]$ در یک MLR یک طرفه به میزان اختلاف مولکول‌های MHC-II سلول‌های پاسخ دهنده و محرک بستگی دارد.

در سیستم اخیر که MLR یک طرفه نامیده می‌شود. جمعیت غیر پاسخ‌دهنده، سلول‌های تحریک کننده می‌باشند که آلوآنتی‌ژن‌های بیگانه را به سلول‌های T پاسخ دهنده عرضه می‌کنند. در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت، سلول‌های T پاسخ دهنده، شروع به تقسیم می‌کنند و حدود ۷۲ تا ۹۶ ساعت بعد، جمعیت گسترده‌ای از CTL‌های کارآمد تولید می‌شوند. نقش مهم سلول‌های T_H در MLR یک طرفه را می‌توان با استفاده از آنتی‌بادی ضد CD4 نشان داد. در MLR یک طرفه، سلول‌های T_H پاسخ دهنده، مولکول‌های MHC-II را شناسایی کرده و در پاسخ به آنها تکثیر می‌یابند. برداشت سلول‌های T_H از جمعیت پاسخ دهند، MLR را از بین برده و مانع از تولید CTL‌ها می‌شود. علاوه بر سلول‌های T_H ، سلول‌های همراهی مثل سلول‌های دندریتیک نیز برای انجام فرآیند MLR ضروری هستند. وقتی این سلول‌های همراه از جمعیت تحریک کننده حذف می‌شوند، پاسخ تکثیری در MLR از بین رفته و تولید CTL‌های عملکردی ادامه نخواهد یافت.

– فعالیت CTL را می‌توان توسط CML نشان داد

پیدایش آزمون لنفولیز سلولی (CML) یکی از مهمترین پیشرفت‌های تجربی در درک مکانیسم کشتار سلول‌های هدف توسط CTL‌ها بود. در این آزمون سلول‌های هدف مناسب توسط کروم ۵۱ (^{51}Cr) به طور داخل سلولی نشاندار می‌شوند. وقتی CTL‌های اختصاصی فعال شده به مدت ۱ تا ۴ ساعت با این سلول‌های نشاندار مجاور می‌شوند، سلول‌ها لیز شده و ^{51}Cr رها می‌شود. میزان ^{51}Cr رها شده، با تعداد سلول‌های هدف لیز شده ارتباط مستقیم دارد. با استفاده از این آزمون حضور CTL‌های ویژه سلول‌های آلوژنیک، سلول‌های توموری، سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های تغییر شکل یافته به طور شیمیایی نشان داده می‌شود (شکل ۱۷-۱۴).



شکل ۱۷-۱۴: آزمون لنفولیز سلولی (CML) در *in vitro*

سلول‌های T مسئول CML بوسیله حذف انتخابی زیر جمعیت‌های مختلف سلول‌شناسایی شده‌اند. به طور معمول، CTL‌ها فعالیت محدود به MHC-I را از خود نشان می‌دهند، بدین معنی که آنها تنها قادر به کشتن سلول‌های هدفی هستند که آنتی‌ژن را همراه MHC-I عرضه می‌کنند. با این حال گاهی سلول‌های $CD4^+T$ محدود به MHC-II نیز فعالیت مشابه با CTL را از خود نشان می‌دهند.

- واکنش GVHD شاخص برای سیتوتوکسیسیته سلولی می‌باشد

وقتی لنفوسیت‌های صلاحیت دارا ایمنی به یک گیرنده آلورژنیک که سیستم ایمنی مهار شده دارد، تزریق می‌شوند GVHD ایجاد می‌شود. از آنجایی که دهنده و گیرنده از نظر ژنتیکی همسان نیستند، لنفوسیت‌های پیوند شروع به حمله به میزبان می‌کنند. در انسان، GVHD معمولاً پس از پیوند مغز استخوان دیده می‌شود. تظاهرات بالینی GVHD شامل اسهال، جراحات پوستی، زردی، بزرگی طحال و مرگ می‌باشد.

به طور تجربی واکنش‌های GVHD زمانی ایجاد می‌گردند که لنفوسیت‌های صلاحیت دارا ایمنی به نوزاد حیوان یا حیوانات آلورژنیک که تحت پرتو x قرار گرفته‌اند، انتقال داده شوند. گیرنده‌ها اغلب کاهش وزن پیدا می‌کنند. لنفوسیت‌های پیوندی معمولاً به شماری از اعضا مانند طحال منتقل می‌شوند و تکثیر آنها موجب حمله به سلول‌های میزبان گردیده و طحال

به طور قابل توجهی بزرگ می‌شود. شدت واکنش GVHD را بوسیله محاسبه اندیکس طحال می‌توان ارزیابی کرد.

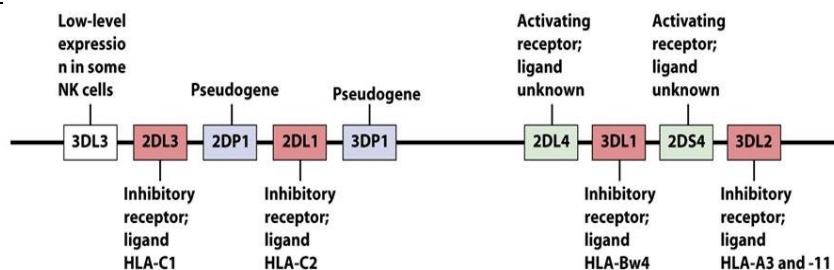
$$\text{اندیکس طحال} = \frac{\text{وزن کل بدن به وزن طحال مورد آزمایش}}{\text{وزن کل بدن به وزن طحال کنترل}}$$

اندیکس طحال ۱/۳ و بالاتر، نشانه مثبت بودن GVHD است. بزرگی طحال در نتیجه تکثیر هر دو نوع جمعیت سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ است و این سلول‌ها ممکن است در برخی جراحات پوستی در تخریب دیواره روده دخیل باشند.

- تمرکز بالینی

- ترکیبات ژنی KIR – MHC و تأثیر آن روی سلامت

سلول‌های NK یکی از مهم‌ترین اجزای ایمنی ذاتی می‌باشند: این سلول‌ها، سلول‌های توموری، آلوده به ویروس و تغییر شکل یافته را از بین می‌برند. به علاوه، NK‌های فعال شده سایتوکاین‌هایی را تولید می‌کنند که در تقویت پاسخ ایمنی اکتسابی مؤثر می‌باشند. سلول NK از طریق دو نوع پذیرنده، اعمال خود را انجام می‌دهند: پذیرنده‌های فعال‌ساز که در صورت شناخت سلول‌های ناهنجار، فرآیند کشتار را آغاز می‌کنند و پذیرنده‌های مهاري که با شناخت MHC-I خودی، فرآیند کشتار را مهار می‌کنند. نقص در فرآیند مهاري NK می‌تواند منجر به کشتار سلول‌های طبیعی میزبان گردد. پذیرنده‌های NK از لحاظ ساختاری در دو گروه جای می‌گیرند: پذیرنده‌های شبه لکتین و پذیرنده‌های کشندگی شبه ایمونوگلوبولین (KIR) که هر دو گروه دارای پذیرنده‌های مهاري و فعال‌ساز هستند.



هرچند که پذیرنده‌های شبه لکتین بسیار حفاظت شده هستند، ولی پذیرنده‌های خانواده KIR گروه متنوعی از پروتئین‌ها را تشکیل می‌دهند. KIRها توسط ناحیه‌ای از کروموزوم ۱۹ انسانی کد می‌شوند. برخی از ژن‌های KIR در یک هاپلوتایپ، ۹ تا ۱۴ عضو دارند و خود ژن‌های KIR نیز پلی مورفیک می‌باشند. هاپلوتایپ KIR A شایع‌ترین هاپلوتایپ نژاد سفید بوده و ۹ پروتئین را کد می‌کند و در این هاپلوتایپ ۲ پذیرنده فعال‌ساز و ۴ پذیرنده مهاري وجود دارد (شکل).

اگر چه لیگاندهای اکثر پذیرنده‌های فعال‌ساز هنوز کشف نشده‌اند، ولی اکثر لیگاندهای پذیرنده‌های مهاري را مولکول‌های MHC-I تشکیل می‌دهند. از آنجایی که ژن‌های KIR و ژن‌های MHC مستقل از هم می‌باشند، آیا برخی از ترکیبات ژن‌های KIR و MHC می‌توانند منجر به فقدان لیگاندهای مهاري کد شده توسط MHC در میزبان شوند و از آن طریق منجر به نقص در مهار فعال‌کنندگی شوند؟ این احتمال در مطالعاتی بررسی گردید که ترکیبات خاصی از KIR-MHC روی ایجاد برخی بیماری‌ها تأثیر گذاشته و همچنین با برخی اختلالات تولید مثلی مثل سقط‌های مکرر خودبخودی و تشنج‌حاملگی همراه است. جدول زیر فهرستی از شایع‌ترین شرایط مربوط به ترکیبات مختلف ژنتیکی را نشان می‌دهد. توجه کنید که برخی از ترکیبات KIR-MHC موجب کاهش برخی عفونت‌ها می‌شوند.

مکانیسم‌های مرتبط با ترکیبات مختلف KIR-MHC و بیماری‌ها و مشکلات باروری، موضوعات در حال بررسی می‌باشند. برای مثال، در تحقیقات اخیر احتمال تأثیر حالات

خاص KIR-MHC را بر روی مهار سلول‌های NK بررسی می‌کنند. ما با پی‌بردن بیشتر به مکانیسم‌های اختصاصی که توسط آنها، این خانواده ژنی بر روی سلامت انسان تأثیر می‌گذارند، می‌توانیم انتظار داشته باشیم که دلیل انتخاب طبیعی ترکیبات خاص KIR-MHC را در یابیم.

Disease associations with combinations of KIR and HLA genes

Disease	KIR	HLA	Disease progression	Proposed contribution by KIRs
AIDS	3DS1 3DS1 homozygous	HLA-Bw4 ^{lle80} No HLA-Bw4 ^{lle80}	Decreased Increased	Less inhibition More inhibition
HCV infection	2DL3 homozygous	HLA-C1 homozygous	Decreased	Less inhibition
Cervical neoplasia (HPV induced)	3DS1 No 3DS1	HLA-C1 homozygous and no HLA-Bw4 HLA-C2 and/or HLA-Bw4	Increased Decreased	Less inhibition More inhibition
Malignant melanoma	2DL2 and/or 2DL3	HLA-C1	Increased	More inhibition
Psoriatic arthritis	2DS1 and/or 2DS2	HLA-C1 homozygous or HLA-C2 homozygous	Increased	Less inhibition
Type 1 diabetes	2DS2	HLA-C1 and no HLA-C2, no HLA-Bw4	Increased	Less inhibition
Preeclampsia	2DL1 with fewer 2DS (mother)	HLA-C2 (fetus)	Increased	More inhibition

SOURCE: S. Rajagopalan and E. Long, 2005, Understanding how combinations of HLA and KIR genes influence disease. *Journal of Experimental Medicine* 201:1025.

- خلاصه

- بازوی سیستم ایمنی سلولی شامل دو نوع سلول اجرایی ویژه آنتی‌ژن می‌باشد: CTLها و سلول‌های T_H. در مقایسه با سلول‌های T_H و Tc دست نخورده، سلول‌های اجرایی راحت‌تر فعال شده، میزان عرضه مولکول‌های چسبان آنها بالاتر است، الگوی عبور و مرور آنها متفاوت بوده و هر دو نوع مولکول‌های اجرایی غشایی و محلول را تولید می‌کنند.
- مرحله اول پاسخ CTL، شامل فعال سازی و تمایز سلول‌های Tc می‌باشد که CTL-P نامیده می‌شوند. جزئیات فرآیند فعال‌سازی مثل دخالت سلول‌های T_H1 هنوز شناخته شده نمی‌باشند.

- جمعیت $CD8^+$ های اختصاصی آنتی ژن می توانند با MHC اترامر نشاندار، شناسایی و ردیابی شوند.
- مرحله دوم پاسخ CTL شامل چندین بخش می باشد. شناسایی سلول هدف با واسطه TCR-MHC، جابجایی گرانول های سیتوپلاسمی CTL به سمت سلول های هدف، آزاد سازی گرانول ها، ایجاد منفذ در غشای سلول هدف جدایی CTL از سلول هدف و در نهایت مرگ سلول هدف.
- CTL ها از طریق دو مکانیسم سبب القای مرگ در سلول هدف می شوند: مسیر پرفورین/گرانزیم و مسیر FasL/Fas.
- سلول های غیر اختصاصی متنوعی مانند سلول های NK، نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها و ماکروفاژها می توانند سلول های هدف را بکشند. بسیاری از این سلول ها به ناحیه Fc روی سلول هدف اتصال یافته و با رهاسازی آنزیم های لیتیک، پرفورین و TNF طی روندی به نام ADCC سبب از بین رفتن سلول هدف می شوند.
- سلول های NK لیز سلول های توموری و آلوده به ویروس را با واسطه تشکیل منافذ القا شده توسط پرفورین و مکانیسم های مشابه CTL ها، میانجی گری می کنند.
- پذیرنده های سلول NK در دو گروه ساختاری شبه لکتین و شبه ایمونوگلوبولین جای می گیرند. پذیرنده های مهاری و فعال ساز در هر دو گروه وجود داشته که پیام خود را از طریق ITAM (فعال ساز) و ITIM (مهاری) مخابره می کنند.
- بیان مقادیر بالایی از مولکول های وابسته به MHC-I روی سلول های طبیعی، آنها را از کشتار با واسطه سلول NK محافظت می کند. کشتار سلول NK بوسیله تعادل میان پیام های مثبت و منفی تنظیم می شود.
- سلول های NKT خصوصیات مشترکی با هر دو لنفوسیت های T و سلول های NK دارند. NKT ها اکثراً یک TCR نامتغیر را عرضه می کنند و شاخص های مشترک با سلول های NK دارند.

- سئوالات درسی

- ۱- نشان دهید کدام یک از جملات زیر درست و کدام یک نادرست می‌باشند
 - الف) سایتوکاین‌ها می‌توانند بازویی از سیستم ایمنی که در اثر فعالیت آن بوجود آمده‌اند را تنظیم کنند.
 - ب) سلول‌های NK و CTL می‌توانند پس از واکنش با سلول‌های هدف، پرفورین ترشح کنند.
 - پ) فعال‌سازی CTL-P ها با واسطه آنتی‌ژن نیازمند پیام کمک تحریکی ناشی از CD28 و B7 است.
 - ت) CTL ها تنها از یک مکانیسم برای کشتار سلول هدف استفاده می‌کنند.
 - ث) اساس ایفای نقش سلول‌های T در واکنش‌های DTH ترشح سایتوکاین‌های خاص می‌باشد.
- ۲- شما یک آنتی‌بادی منوکلونال ویژه برای LFA-1 دارید و آزمون‌های CML از یک کلون CTL را برای تعیین حضور یا عدم حضور این آنتی‌بادی انجام می‌دهید. ارتباط مقادیر ^{51}Cr ترشح شده در این دو آزمون را پیش بینی کنید. پاسخ خود را توضیح دهید.
- ۳- شما تصمیم به کشت لنفوسیت‌ها از سویه‌های نام برده شده در جدول زیر برای مشاهده واکنش MLR می‌گیرید. در هر مورد نشان دهید که انتظار دارید کدام جمعیت لنفوسیتی تکثیر یابد.

Population 1	Population 2	Proliferation
C57BL/6 (H-2 ^b)	CBA (H-2 ^k)	
C57BL/6 (H-2 ^b)	CBA (H-2 ^k) mitomycin C-treated	
C57BL/6 (H-2 ^b)	(CBA × C57BL/6) F ₁ (H-2 ^{k/b})	
C57BL/6 (H-2 ^b)	C57L (H-2 ^b)	

■ در واکنش مختلط لنفوسیتی (MLR) میزان برداشت [^3H] اغلب برای ارزیابی تکثیر سلولی استفاده می‌شود.

الف) چه نوع سلولی در MLR تکثیر می‌یابد؟

ب) شما چگونه همسانی سلول‌های تکثیر یافته را می‌توانید اثبات کنید؟

پ) توضیح دهید که چگونه تولید IL-2 نیز می‌تواند برای ارزیابی تکثیر سلولی در MLR استفاده شود.

■ کدامیک از خصوصیات زیر مربوط به سلول‌های T_H ، CTLها، هر دو یا هیچ‌کدام می‌باشد.

الف) ----- توانایی تولید IL-2

ب) ----- توانایی تولید IFN- γ

پ) ----- محدود به MHC-I

ت) ----- عرضه کننده CD8

ث) ----- برای فعال‌سازی سلول B لازم است.

ج) ----- برای سلول‌های هدف، سیتوتوکسیک می‌باشد.

چ) ----- سلول اصلی تکثیر شونده در MLR

ح) ----- سلول اجرایی در CML

خ) ----- محدود به MHC-II

د) ----- عرضه کننده CD4

ذ) ----- عرضه کننده CD3

ر) ----- توسط LFA-1 به سلول هدف اتصال می‌یابد.

ز) ----- توانایی عرضه پذیرنده IL-2 را داراست.

ژ) ----- عرضه کننده $\text{TCR}\alpha\beta$

س) ----- هدف اصلی HIV

ش) ----- به تنهایی توانایی پاسخ به آنتی‌ژن‌های محلول را دارد.

ص) ----- تولید کننده پرفورین

ض) ----- CD40L را بر سطح خود عرضه می‌کند.

۴- موش‌های چندین سویه از دو نژاد مختلف با ویروس LCM آلوده شده و چندین روز بعد، سلول‌های طحال آنها جدا شدند. توانایی سلول‌های طحال آماده سازی شده برای لیز LCM آلوده، توسط سلول‌های هدف نشاندار شده با ^{51}Cr از سویه‌های مختلف تعیین شدند. در جدول زیر با + و - نشان دهید که آیا سلول‌های طحال سمت چپ جدول می‌توانند سبب رها شدن ^{51}Cr از سلول‌های نامبرده شده در بالای جدول شوند.

۵- توضیح دهید که چرا سلول‌های NK از یک میزبان می‌توانند انواع سلول‌های آلوده

به ویروس را بکشند ولی قادر به کشتن سلول‌های طبیعی میزبان نمی‌باشند.

۶- یک موش با ویروس آنفولانزا آلوده شده است. چطور ارزیابی می‌کنید که آیا این

موش سلول‌های T_H و T_c اختصاصی برای آنفولانزا دارد یا خیر؟

Source of primed spleen cells	^{51}Cr release from LCM-infected target cells			
	B10.D2 (H-2 ^d)	B10 (H-2 ^b)	B10.BR (H-2 ^b)	(BALB/c × B10) F1 (H-2 ^{b/d})
B10.D2 (H-2 ^d)				
B10 (H-2 ^b)				
BALB/c (H-2 ^a)				
BALB/c × B10 (H-2 ^{b/d})				

۷- به موش تغییر یافته ژنتیکی زیر توجه کنید و نتایج حاصل از مراحل نشان داده شده

را پیش‌بینی نمایید. موش‌های $H-2^d$ که ژن‌های پرفورین و FasL آنها تخریب شده

است با ویروس LCM ایمن شده‌اند. یک هفته پس از ایمونیزاسیون، سلول‌های T این

موش‌ها جدا شده و جهت بررسی توانایی سایتوکسیسیته، روی سلول‌های زیر آزمون شده‌اند.

الف) سلول‌های هدف موش‌های H-2b طبیعی آلوده به LCMV

ب) سلول‌های هدف موش‌های H-2b طبیعی

پ) سلول‌های هدف موش‌های H2b که ژن‌های پرفورین و Fas آنها تخریب شده است.

ت) سلول‌های هدف موش‌های H-2b طبیعی آلوده به LCMV

ث) سلول‌های هدف موش‌های H-2d که ژن‌های پرفورین و Fas آنها تخریب شده‌است.

۸- فرض کنید می‌خواهید میزان سلول‌های T محدود به MHC-I اختصاصی یک پپتید مشتق از gp-120 شخص آلوده به HIV را تعیین کنید. با فرض این که شما نوع HLA فرد را می‌دانید چه روشی را استفاده می‌کنید؟ و چگونه این تحلیل را انجام خواهید داد؟

۹- نشان دهید که هر کدام از جملات زیر با توجه به مرگ برنامه‌ریزی شده سلول با واسطه Fas درست یا نادرست است.

الف) در نهایت منجر به مرگ سلول می‌شود.

ب) واکنش FasL و پذیرنده‌اش منجر به فراخوانی پروتئین‌های تطابقی در سلول هدف می‌شود.

پ) آبشار کاسپازی منجر به شکست پروتئین‌های سلول هدف می‌شود.

ت) اتصال FasL با پذیرنده، باعث تحریک برخی پروتئین‌های G می‌شود.

ث) کاسپاز ۸ می‌تواند توسط FADD یا گرانزیم‌ها فعال شود.

ج) FasL روی سلول هدف عرضه می‌شود.

۱۰- سلول‌های NK مولکول‌های TCR را عرضه نمی‌کنند اما به MHC-I روی سلول هدف متصل می‌شوند.

الف) توضیح دهید که چگونه سلول‌های NK فاقد TCR، سلول‌های آلوده را شناسایی می‌کنند.

ب) چه مکانیسم‌هایی توسط NK برای کشتار سلول‌های هدف مورد استفاده قرار می‌گیرد.

پ) سلول‌های NK از چه سلول‌های پیش‌سازی منشاء می‌گیرند.

۱۱-ADCC، برای شناخت سلول هدف به آنتی‌بادی وابسته می‌باشد. در صورتی که علیه آنتی‌ژن‌های سلول طبیعی، آنتی‌بادی تولید شود، چه اتفاقی می‌افتد.