

بررسی همبستگی تعداد سلول‌های دندریک پلاسماسیتوئیدی با تعداد سلول‌های لمفوسیت CD4+ و CD8+ در خون مبتلایان به ویروس نقص ایمنی انسان

مصطفی حاجی ملاحسینی^{۱*}، علی اکبر پور فتح اله^۲، مهدی میرزایی^۳، مهین نیکوگفتار^۴، رضا مشکانی^۵

خلاصه

سابقه و هدف: سلول‌های دندریک پلاسماسیتوئیدی مسئول پاسخ اولیه دفاعی ضد ویروس‌ها می‌باشند. این سلول‌ها نقش مهمی در کنترل عفونت ویروس نقص ایمنی انسان دارند. در این تحقیق تعداد این سلول‌ها در خون مبتلایان به ویروس نقص ایمنی انسان بررسی شد و همبستگی آن با تعداد لمفوسیت‌های CD4+ و CD8+ مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به شکل توصیفی، روی نمونه خون ۵۳ بیمار مبتلا به ویروس نقص ایمنی انسان که به آزمایشگاه مرکزی سازمان انتقال خون تهران مراجعه کردند و ۳۰ نفر از افراد سالم به عنوان کنترل صورت پذیرفت. تفکیک سلول‌های دندریک پلاسماسیتوئیدی به روش فلوسایتومتری دو رنگی انجام گرفت. سپس، به تجزیه و تحلیل داده‌ها به منظور مقایسه میانگین و تعیین ضریب همبستگی پرداخته شد. برای مقایسه میانگین از آزمون ANOVA استفاده شده است و تعیین همبستگی‌ها با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون می‌باشد.

نتایج: کاهش پیشرونده تعداد سلول‌های دندریک پلاسماسیتوئیدی در مبتلایان به ویروس نقص ایمنی انسان به موازات کاهش تعداد لمفوسیت‌های CD4+ مشاهده گردید. همبستگی بین تعداد لمفوسیت‌های CD4+ و سلول‌های دندریک پلاسماسیتوئیدی دیده شد ($r=0/574$ ، $p<0/001$)، ولی بین تعداد لمفوسیت‌های CD8+ و سلول‌های دندریک پلاسماسیتوئیدی همبستگی مشاهده نگردید ($r=0/177$ ، $p=0/19$).

نتیجه‌گیری: وجود ارتباط بین تعداد لمفوسیت‌های CD4+ و سلول‌های دندریک پلاسماسیتوئیدی می‌تواند نشان دهنده رابطه بین هوموستاز (هم‌ایستایی) این دو دسته سلول CD4+ در مبتلایان به ویروس نقص ایمنی انسان باشد.

واژگان کلیدی: سلول‌های دندریک پلاسماسیتوئیدی، ویروس نقص ایمنی انسان، فلوسایتومتری

۱- استادیار گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استاد گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

۳- پزشک مرکز تحقیقات نانو تکنولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- کارشناس ارشد هماتولوژی مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون تهران

۵- استادیار گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسوول: مصطفی حاجی ملاحسینی

آدرس: گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

پست الکترونیک: hajimolahoseini@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۲ ۶۱۱ ۱۸۳۲

دورنویس: ۰۲۱ ۶۶۷ ۴۷۶۱۳

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۱۷

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۸/۲/۱۹

مقدمه

گیرنده کموکاینی آنها متفاوت از یکدیگر است و به محرک‌های کموتاکتیک پاسخ یکسان نمی‌دهند. در واقع این سلول‌ها هر یک نقش خاصی در تنظیم و القاء پاسخ ایمنی به عهده دارند [۱-۳]. از نظر مارکرهای سطحی، این دو دسته سلول تفاوت‌ها و شباهت‌هایی با هم دارند؛ از تفاوت در مارکرهای سطحی برای تفکیک و جداسازی این سلول‌ها از یکدیگر و سایر سلول‌های خونی به کمک روش‌های ایمونوفلورسسانس استفاده می‌گردد. سلول‌هایی که

ناکون دو زیر گروه از سلول‌های دندریک در خون تشخیص داده شده‌اند: سلول دندریک میلوئیدی و سلول دندریک پلاسماسیتوئیدی. دو دسته سلول دندریک تفاوت‌های بسیاری با هم دارند؛ از جمله اینکه به پاتوژن‌ها و سایتوکاین‌های مختلف و متفاوتی پاسخ می‌دهند و حتی در پاسخ به یک تحریک واحد، سایتوکاین‌های متفاوتی تولید می‌کنند. همچنین، الگوی

فلوسایتومتری دو رنگی تعداد این سلول‌ها در خون مبتلایان به ویروس نقص ایمنی انسان ارزیابی گردید و همبستگی شمارش این سلول‌ها با لمفوسیت‌های CD4+ و CD8+ بررسی شد.

مواد و روش‌ها

الف) افراد مورد مطالعه:

از ۵۳ بیمار مبتلا به ویروس نقص ایمنی انسان که عفونت آنها با روش الیزا و بلائینگ تایید شده بود و در مراحل مختلف بیماری قرار داشتند، در زمان مراجعه به سازمان انتقال خون تهران به صورت پی‌درپی خون‌گیری صورت گرفت و همچنین از ۳۰ فرد سالم که از نظر سن و جنس با بیماران سازگاری داشتند، به عنوان گروه کنترل خون‌گیری انجام شد.

ب) روش شمارش لمفوسیت‌های CD4+ و لمفوسیت‌های CD8+:
با روش فلوسایتومتری دو رنگی و با استفاده از منوکلونال آنتی بادی‌های Anti-CD3، Anti-CD4، و Anti-CD8 (DAKO- Anti-CD8 و Anti-CD4) (cytomation, Glostrup, Denmark) درصد لمفوسیت‌ها و همچنین درصد لمفوسیت‌های CD4+ و لمفوسیت‌های CD8+ در جمعیت لمفوسیتی تعیین گردید. با در اختیار داشتن نتیجه آزمایش CBC، تعداد مطلق لمفوسیت‌ها و زیر دسته‌های آن تعیین گردید.

ج) فلوسایتومتری سلول‌های دندریتیک پلاسماستوتیویدی:
با استفاده از روش فلوسایتومتری دورنگی و استفاده از Anti-CD4- PE و Anti (CD3, CD11c, CD14, CD20, CD16)-FITC (DAKO-cytomation, Glostrup, Denmark) سلول‌های PE-FITC+، به عنوان سلول‌های دندریتیک پلاسماستوتیویدی، بر اساس روش Soumelis و همکاران [۴] شناسایی شد:

برای هر نمونه یک لوله تست و یک لوله ایزوتیپ کنترل در نظر گرفته شده، به هر یک از آنها ۳۰۰ میکرولیتر خون کامل افزوده گشت. به لوله تست از هر یک از منوکلونال آنتی بادی‌های فوق ۱۰ میکرولیتر افزوده شده، برای هر لوله کنترل هم ۱۰ میکرولیتر از هر یک از کنترل‌های مربوطه در نظر گرفته شد. پس از مخلوط کردن، لوله‌ها به مدت ۲۰ دقیقه در دمای یخچال قرار داده شدند. سپس، با استفاده از دستگاه Q-prep مراحل لیز گلبول‌های قرمز تا فیکساسیون طی گشت. آنگاه لوله‌ها در ۳۰۰g به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ شدند و برای آنالیز به دستگاه فلوسایتومتری (Coulter Epics XI) داده شد، دستگاه برای همآوری سلولی (Event) معادل ۱۰۰/۰۰۰ (با توجه به اینکه معمولا سلول‌های دندریتیک با فرکانس پائین در خون حضور دارند، تا آنجا که امکان دارد باید دستگاه فلوسایتومتری برای همآوری سلولی بالا تنظیم گردد).

فاندر مارکرهای دودمانی CD3، CD14، CD16 و CD20 به انضمام مارکر اختصاصی سلول‌های دندریتیک میلوئیدی (CD11c) باشند، اما مارکر CD4 را داشته باشند، سلول‌های دندریتیک پلاسماستوتیویدی هستند. لذا، با روش فلوسایتومتری دو رنگی می‌توان سلول‌های (CD11c&Linage) CD4+ را به عنوان سلول‌های دندریتیک پلاسماستوتیویدی جدا نمود [۴]. سلول دندریتیک پلاسماستوتیوید نابالغ، ۱۰۰۰ بار بیش از دیگر سلول‌های خونی توانایی تولید اینترفرون دارد. این سلول انواع مختلف اینترفرون‌های نوع یک را تولید می‌کند. در طی ۲۴ ساعت اول پس از تحریک، مقادیر زیادی اینترفرون آلفا می‌سازد و پس از آن مقدار تولید اینترفرون کاهش می‌یابد و سلول تحریک شده به تحریک ثانویه توسط ویروس‌ها مقاوم می‌گردد. این سلول‌های خونی در پاسخ به تحریک بسیاری از ویروس‌های پوشش دار، اینترفرون آلفا که خاصیت همیار دارد، تولید می‌کنند و بدین وسیله در بسیاری از مراحل پاسخ دفاعی ذاتی و اکتسابی ایفای نقش می‌کنند، از جمله: مهار نسخه‌برداری ویروس‌ها، بلوغ سلول‌های دندریتیک، افزایش فعالیت سیتوتوکسیسته ماکروفاژ و سلول‌های کشنده طبیعی، تسهیل پرولیفراسیون لمفوسیت خاخره‌ای، افزایش بقا لمفوسیت‌های T و کمک به تولید آنتی‌بادی‌ها [۵]. اگرچه لمفوسیت‌های CD4+ سلول‌های هدف اصلی برای ویروس نقص ایمنی انسان هستند و به صورت رایج شمارش این سلول‌ها برای ارزیابی وضعیت سامانه ایمنی مبتلایان به کار می‌رود، اما سلول‌های دندریتیک پلاسماستوتیویدی هم میزان بالای CD4+ را بروز می‌دهند و در خون، تیموس و ارگان‌های لمفاوی ثانویه که ویروس نقص ایمنی انسان فعالانه قدرت تکثیر دارد، حضور دارند و هدف این ویروس قرار می‌گیرند. مطالعات نشان داده است که تعداد این سلول‌ها با شدت عفونت ویروس نقص ایمنی انسان رابطه دارد [۱۰-۶]. مواردی از بیماران با شمارش لمفوسیت CD4+ کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر ولی شمارش نرمال سلول‌های دندریتیک پلاسماستوتیویدی، با شرایط کلینیکی طبیعی دیده شده است و برعکس، افرادی با علائم کاپوسی سارکوما با شمارش نرمال لمفوسیت‌های CD4+ اما شمارش سلول‌های دندریتیک پلاسماستوتیویدی کمتر از حد طبیعی دیده شده‌اند. همچنین، تعداد بالای سلول‌های دندریتیک پلاسماستوتیویدی، در ارتباط با حالت‌های غیر پیشرونده ویروس نقص ایمنی گزارش شده است [۴، ۸]. لذا، شمارش این سلول‌ها به عنوان یک پارامتر جدید برای ارزیابی وضعیت سیستم ایمنی مبتلایان به ویروس نقص ایمنی انسان پیشنهاد گردیده است [۴]. در این تحقیق با استفاده از روش

CD4+ با میانگین سنی $40/69 \pm 9/7$ سال و نسبت مرد به زن $8/5$ (مجموعاً ۱۳ نفر که $61/5$ درصد مرد و $38/4$ در صد زن بودند). این بیماران با ۳۰ نفر از افراد سالم با میانگین سنی $34/5 \pm 7/8$ سال و نسبت مرد به زن $19/11$ ($63/3$ درصد مرد و $36/6$ در صد زن)، به عنوان گروه کنترل مقایسه شدند. مقایسه میانگین تعداد سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی افراد سالم با بیمارانی که تعداد لمفوسیت CD4+ بیش از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر داشتند، تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($p > 0/05$)، اما دامنه تغییرات شمارش این سلول‌ها در بیماران بیشتر بود (۲۴-۲ در مقابل $105/4-2/3$). تعداد سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی در بیماران با $CD4+ \leq 200$ به شکل معنی‌داری کمتر از افراد سالم بود ($p < 0/0001$) (جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۱). بیمارانی که تعداد لمفوسیت CD4+ بیشتر یا مساوی ۴۰۰ سلول در میکرولیتر داشتند، به شکل معنی‌داری تعداد سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی بیشتری نسبت به دو گروه دیگر از بیماران داشتند؛ نسبت به گروه $CD4+ < 400$ ($p < 0/041$) و نسبت به گروه $CD4+ \leq 200$ ($p < 0/0001$). بین تعداد لمفوسیت‌های CD4+ و سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی همبستگی مشاهده شد ($r = 0/574$) و دندریک پلاسماستوئیدی همبستگی مشاهده شد ($r = 0/574$) و ($p < 0/001$) (نمودار شماره ۲)، ولی بین تعداد لمفوسیت‌های CD4+ و سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی همبستگی وجود نداشت ($r = 0/0174$ و $P = 0/19$) (نمودار شماره ۳). همچنین رابطه مستقیم بین سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی با نسبت CD4+/CD8+ دیده شد ($r = 0/495$ و $P < 0/001$) (نمودار شماره ۴).

تنظیم گردیده، ابتدا کنترل منفی و سپس تست، آنالیز گشت. در یک هیستوگرام دو پارامتری به وسیله نشانگر اندازه سلول در مقابل نشانگر گرانولیتی سلول، سه جمعیت اصلی لوکوسیتی (لمفوسیت، منوسیت و گرانولوسیت) تشخیص داده شده، سپس با ترسیم ناحیه R1 پلاکت‌ها، دبری‌ها (Debris) را حذف کرده، آنگاه به کمک نرم افزار Expo, Backman Coulter درصد سلول‌هایی که در ربع سمت چپ بالادست، چهاربری (quadrant-stat) قرار داشتند، یعنی همان سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی، از لیست گیت مربوطه خوانده شد و شمارش مطلق آنها با توجه به نتایج حاصل از آزمایش CBC محاسبه گردید.

ه) تجزیه و تحلیل آماری:

نتایج با نرم افزار SPSS مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه میانگین پس از آنکه تمام پیش فرض های آنالیز ANOVA بررسی گردید، از این آزمون استفاده شد و زمانی که اختلاف میانگین در زیر گروه‌ها دیده شد، برای اینکه تعیین شود کدام گروه با بقیه گروه‌ها اختلاف معنی‌دار دارد از آزمون تعقیبی بن فرونی استفاده گردید. تعیین همبستگی‌ها نیز با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون می‌باشد.

نتایج

۵۳ بیمار بر مبنای تعداد لمفوسیت‌های CD4+ در سه گروه قرار گرفتند. گروه $CD4+ \geq 400$ با میانگین سنی $36/9 \pm 9/7$ سال و نسبت مرد به زن $22/8$ (مجموعاً ۳۰ نفر که $73/3$ درصد مرد و $26/6$ درصد زن بودند)، گروه $CD4+ < 400$ با میانگین سنی $34/7 \pm 8/9$ سال و نسبت مرد به زن $9/1$ (مجموعاً ۱۰ نفر که ۹۰ درصد مرد و ۱۰ درصد زن بودند) و گروه $CD4+ \leq 200$

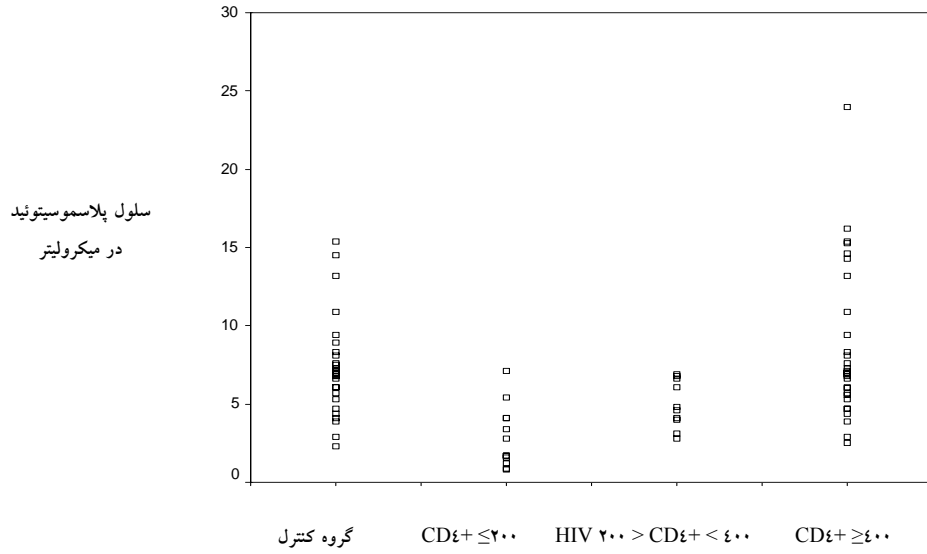
جدول شماره ۱- مشخصات افراد سالم و بیمار پس از تقسیم بندی افراد بر مبنای تعداد لمفوسیت‌های CD4+

مقدار P	HIV CD4+ ≤ 200	200 > HIV CD4+ < 400	HIV CD4+ ≥ 400	گروه کنترل	تعداد
	n=13	n=10	n=30	n=30	تعداد
0/0001	99 ± 43	321 ± 64	662 ± 264	-	تعداد لمفوسیت CD4+ در میکرولیتر
0/004	656 ± 422	896 ± 456	1272 ± 627	-	تعداد لمفوسیت CD8+ در میکرولیتر
0/0001	2/8 ± 1/9 \$*	4/9 ± 1/5*	8/6 ± 4/8	7/3 ± 3	تعداد سلول پلاسماستوئیدی در میکرولیتر

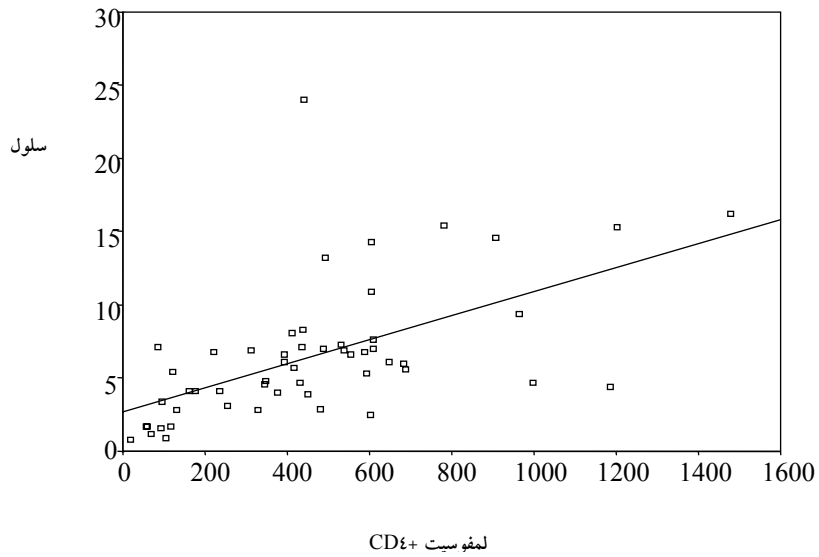
* تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه HIV CD4+ ≥ 400 پس از اینکه آزمون تعقیبی بن فرونی انجام شد. نسبت به گروه $CD4+ < 400$ ($p < 0/0001$).

($p < 0/041$)، نسبت به گروه $CD4+ \leq 200$ ($p < 0/0001$).

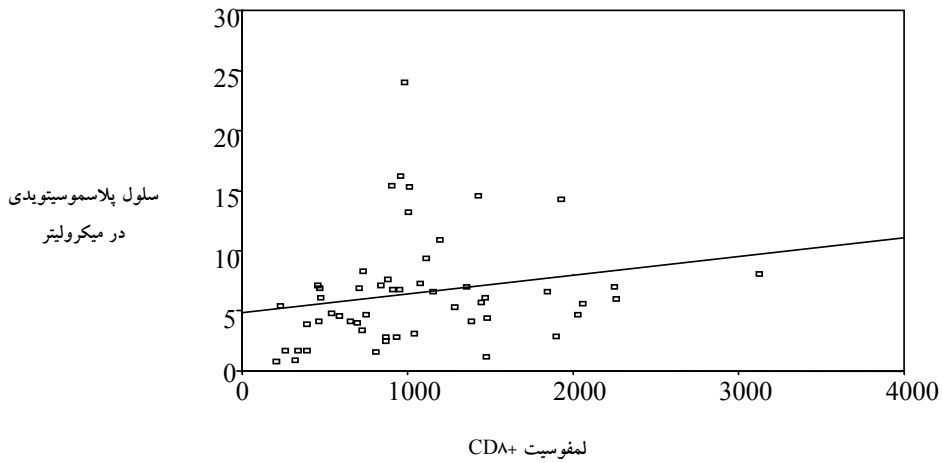
\$ تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل پس از اینکه آزمون تعقیبی بن فرونی انجام شد ($p < 0/002$).



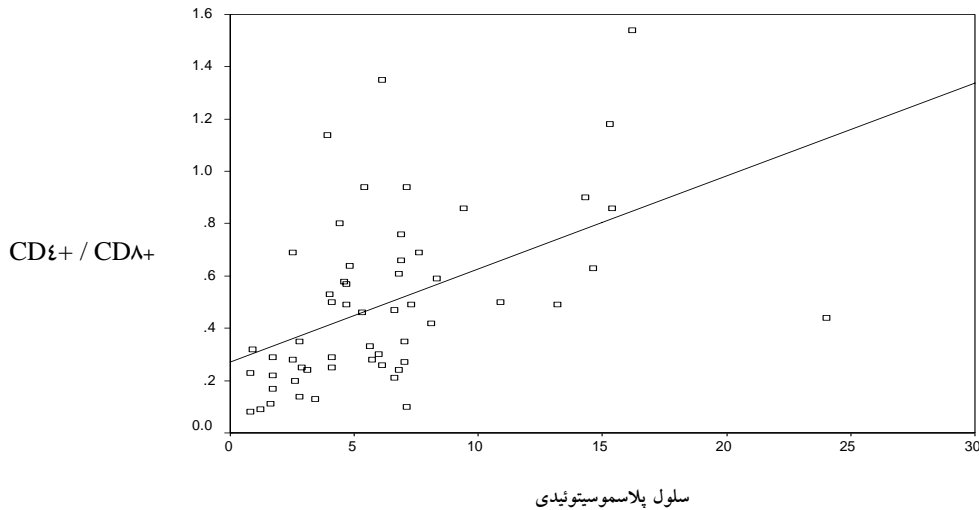
نمودار شماره ۱- تعداد سلول‌های دندریتیک پلاسماستیوئیدی در افراد سالم و بیماران



نمودار شماره ۲- پراکنش تعداد سلول‌های دندریتیک پلاسماستیوئیدی با لمفوسیت‌های CD4+ ($p < 0.001$, $r = 0.0574$)



نمودار شماره ۳- پراکنش سلول‌های تولید کننده اینترفرون با لمفوسیت‌های CD4+ ($p = 0.19$, $r = 0.177$)



نمودار شماره ۴- پراکنش نسبت $CD4+ / CD8+$ و تعداد سلول‌های تولید کننده اینترفرون ($r=0/495$, $p<0/0001$)

بحث

اهمیت سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی در پاسخ-های ایمنی در مطالعات متعددی بررسی شده است. در تحقیق Soumelis و همکاران [۴] این سلول‌ها به عنوان سلول‌های نشان دهنده وضعیت ایمنی مبتلایان به ویروس نقص ایمنی انسان معرفی گردیده‌اند. اگرچه مارکرهای جدید و استفاده از روش فلوسایتومتری چهار رنگی امکان بررسی و شناسایی دقیق و با صحت بالای سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی را فراهم کرده‌اند [۱۱،۱۰]، اما در تحقیق ما از روش فلوسایتومتری دو رنگی معرفی شده توسط محققین فوق استفاده شد تا حتی الامکان اختلاف در روش کار کاهش یابد. نتایج مطالعه ما حکایت از کاهش پیشرونده تعداد سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی در مبتلایان به HIV به موازات کاهش تعداد لمفوسیت‌های $CD4+$ دارد. این نتایج نشان می‌دهد که احتمالاً بین هم‌ایستایی سلول‌های $CD4+$ دندریک پلاسماستوئیدی و لمفوسیت‌های $CD4+$ در مبتلایان به HIV ارتباط وجود دارد. اما چنین رابطه‌ای احتمالاً بین هم‌ایستایی این سلول‌ها و لمفوسیت‌های $CD4+$ وجود ندارد. عدم ارتباط بین کاهش این سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی و کاهش لمفوسیت‌های $CD4+$ می‌تواند بیان‌گر این موضوع نیز باشد که کاهش سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی ناشی از اختلال عمومی در خون‌سازی و کاهش کلی تعداد گلبول‌های سفید نیست. در تحقیق Soumelis و همکاران [۴] بیان شده است: گروهی از مبتلایان به HIV که به مدت طولانی عفونت غیر پیشرونده داشتند، تعداد سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی بالاتر از نرمال دارا بودند. آنها همچنین مشاهده نموده‌اند که

بیمارانی با تعداد لمفوسیت $CD4+$ طبیعی اما دچار کاپوسی سارکوما وجود دارند که البته در این افراد تعداد سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی کمتر از حد طبیعی است و برعکس افرادی هم هستند که بر مبنای افت قابل توجه تعداد لمفوسیت $CD4+$ در زمره مبتلایان به ایدز قرار می‌گیرند، اما به خاطر برخورداری از تعداد کافی سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی وضعیت کلینیکی مناسبی دارند. به عبارت دیگر، مشکلات بیماران زمانی شدت می‌یابد که هر دو بازوی ایمنی اکتسابی (لمفوسیت-های $CD4+$) و ایمنی ذاتی (سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی) کارایی خود را از دست دهند [۴]. نتایج ما نشان می‌دهد که به موازات کاهش لمفوسیت‌های $CD4+$ و یا به عبارت دیگر پیشرفت عفونت ویروس نقص ایمنی انسان، تعداد سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی کاهش می‌یابد. کاهش این سلول‌ها به موازات پیشرفت عفونت، ممکن است منجر به کاهش تولید اینترفرون و افزایش بار ویرمی ویروس نقص ایمنی انسان گردد [۱۲]. اما بین بیماران ما ۸ نفر از بیمارانی که تعداد لمفوسیت $CD4+$ بیش از ۴۰۰ سلول در میکرولیتر داشتند، دارای شمارش سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی بیش از ۱۰ سلول در میکرولیتر بودند (نمودار شماره ۱). دامنه تغییرات تعداد سلول‌های دندریک این افراد ۱۰ الی ۲۴ سلول در میکرولیتر بود. این بدان معنی است که علی‌رغم عفونت HIV، برخی بیماران از شمارش بالای سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی برخوردارند که از این نظر نتایج ما با مطالعه Soumelis و همکاران مطابق است [۴]. اما، اینکه بالا بودن شمارش سلول‌های دندریک پلاسماستوئیدی منجر به بهبود وضعیت ایمنی مبتلایان به HIV و کاهش روند

[۱۸]. لذا، تا زمانی که نقش سلول‌های دندریتیک پلاسماستوئیدی در بیماری‌زایی عفونت HIV به درستی روشن نشده است، نمی‌توان از فراهم آوردن شرایط استقرار مجدد این سلول‌ها به عنوان یک روش درمانی استفاده نمود. در نتیجه علی‌رغم وجود یافته‌هایی که حکایت از رابطه بین هم‌ایستایی سلول‌های دندریتیک پلاسماستوئیدی و لمفوسیت‌های CD۴+ دارد، به واسطه پیچیدگی نقش این سلول‌ها در کنترل پاسخ‌های ایمنی، باید مطالعات بیشتری صورت پذیرد تا نقش این سلول‌ها در ایمنوپاتولوژی عفونت ویروس نقص ایمنی انسان روشن شود.

نتیجه‌گیری

وجود ارتباط بین تعداد لمفوسیت‌های CD۴+ و سلول‌های دندریتیک پلاسماستوئیدی می‌تواند نشان دهنده رابطه بین هم‌استاز (هم‌ایستایی) این دو دسته سلول CD۴+ در مبتلایان به ویروس نقص ایمنی انسان باشد.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی سازمان انتقال خون ایران برای حمایت مالی و نیز از خانم دکتر مهناز آقایی پور و خانم دکتر صدیقه امینی و خانم شاه حسینی به خاطر کمک‌های تکنیکی و نظری که در این تحقیق داشتند، قدردانی و تشکر می‌شود.

پیشرفت عفونت HIV می‌گردد، می‌بایست در مطالعات طولانی مدت و در طول زمان بررسی گردد. با استناد به مطالعاتی که تاکنون صورت گرفته نمی‌توان بر نقش مثبت سلول‌های دندریتیک پلاسماستوئیدی تاکید داشت، زیرا گروهی از محققین معتقدند که اینترفرون علاوه بر خاصیت ضد ویروسی قادر به القاء آپوپتوزیس در لمفوسیت‌ها نیز می‌باشد [۱۳]. در عین حال، مطالعات مختلفی که به بررسی سلول‌های دندریتیک پلاسماستوئیدی در مبتلایان به HIV پرداخته‌اند نیز نتایج متناقضی را در برداشته‌اند؛ مثلاً، در مورد وجود همبستگی بین تعداد سلول‌های دندریتیک پلاسماستوئیدی و لمفوسیت‌های CD۴+ نتایج ما با یافته‌های Donaghy و همکاران [۱۴] و Anthony و همکاران [۱۵] مطابقت دارد، اما برخلاف یافته‌های Chemini و همکارانش [۱۶] و Feldman و همکاران [۱۷] می‌باشد. اگرچه که تفاوت نتایج تحقیقات مختلف ممکن است به واسطه اختلاف در روش کار و یا تفاوت‌های موجود بین بیماران مختلف باشد، اما باید توجه داشت که اینترفرون با وجود اثرات ضد ویروسی شناخته شده‌ای که دارد، در آسیب‌زایی HIV از طریق القاء آپوپتوزیس در لمفوسیت‌های CD۴+ آلوده و غیر آلوده با HIV نقش دارد. به ویژه اینکه اخیراً از امکان مهاجرت سلول‌های پلاسماستوئیدی به بافت‌های لنفاوی به عنوان مکانیسمی جهت کاهش تعداد لمفوسیت‌های CD۴+ غیر آلوده به HIV از طریق آپوپتوزیس القاء شده توسط سلول‌های دندریتیک پلاسماستوئیدی، نام برده می‌شود.

References:

- [1] Fitzgerald-Bocarsly P. Human natural interferon-alpha producing cells. *Pharmacol Ther* 1993;60(1):39-62.
- [2] Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, Fitzgerald-Bocarsly pA, Shah K, Ho S, et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science* 1999;284(5421):1835-7.
- [3] Ito T, Amakawa R, Inaba M, Ikehara S, Inaba K, Fukuhara S. Differential regulation of human blood dendritic cell subsets by infections. *J Immunol* 2001;166:2961-9.
- [4] Soumelis V, Scott I, Gheyas F, Bouhour D, Cozon G, Cotte L, et al. Depletion of circulating natural type 1 interferon-producing cells in HIV-infected AIDS patients. *Blood* 2001;98(4):906-12.
- [5] Liu YJ. IPC: Professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol* 2005;23:275-306.
- [6] Fitzgerald-Bocarsly P. Natural Interferon-alpha producing cells: The plasmacytoid dendritic cells. *Biotechniques* 2002;suppl:16-20.
- [7] Le Bon A, Tough DF. Link between innate and adaptive immunity via type 1 interferon. *Curr Opin Immunol* 2002;14(4):432-6.
- [8] Siegal FP, Spear GT. Innate immunity and HIV. *AIDS* 2001;15:127-37.
- [9] Pacanowski J, Kahi S, Baillet M, Lebon P, Deveau C, Goujard C, et al. Reduced blood CD123+(lymphoid) and CD11+(myeloid) dendritic cell numbers in primary HIV-1 infection. *Blood* 2001;98(10):3016-21.
- [10] Arpinati M, Chirumbolo G, Urbini B, Maretelli V, Stanzani M, Falcioni S. Use of anti-BCDA-2 antibody for detection of dendritic cell type-2 (DC-2) in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2002;29:887-91.
- [11] Barchet W, Cella M, Colonna M. Plasmacytoid dendritic cells-virus experts of innate immunity. *Semin Immunol* 2005;17(4):253-61.

- [12] Siegal FP, Fitzgerald-Bocarsly P, Holland B, Shodell M. Interferon-alpha generation and immune reconstitution during antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. *AIDS* 2001;15(13):1603-12.
- [13] Herbeval JP, Hardy AW, Boasso A, Anderson SA, Dolan MJ, DY M, et al. Regulation of TNF-related apoptosis-inducing ligand on primary CD4+ T cells by HIV-1: role of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(39):13974-9.
- [14] Donaghy H, Pozniak A, Gazzard B, Qazi N, Gilmour J, Gotch F, et al. Loss of blood CD11c(+) myeloid and CD11c(-) plasmacytoid dendritic cells in patients with HIV-1 infection correlates with HIV-1 RNA virus load. *Blood* 2001;98(8):2574-6.
- [15] Anthony DD, Yonkers NL, Post AB, Asaad R, Heinzl FP, Lederman MM, et al. Selective impairments in dendritic cell associated function distinguish hepatitis C virus and HIV infection. *J Immunol* 2004;172(8):4907-16.
- [16] Chehimi J, Campbell DE, Azzoni L, Bacheller D, Pappasavvas E, Jerandi G, et al. Persistent decreases in blood plasmacytoid dendritic cell number and function despite effective highly active antiretroviral therapy and increased blood myeloid dendritic cells in HIV-infected individuals. *J Immunol* 2002;168(9):4796-801.
- [17] Feldman S, Stein D, Amrute S, Denny T, Garcia Z, Kloser P, et al. Decreased interferon-alpha production in HIV-infected patients correlates with numerical and functional deficiencies in circulating type 2 dendritic cell precursors. *Clin Immunol* 2001;101(2):201-10.
- [18] Herbeval JP, Shearer GM. HIV-1 Immunopathogenesis: How Good Interferon Turns Bad. *Clin Immunol* 2007;123(2):121-8.