یک مدل حیوانی برای تحقیقات ایمونولوژیکی

دکتر عبدالوهاب فرزان
مؤسسه تحقیقاتی رازی

مقدمه

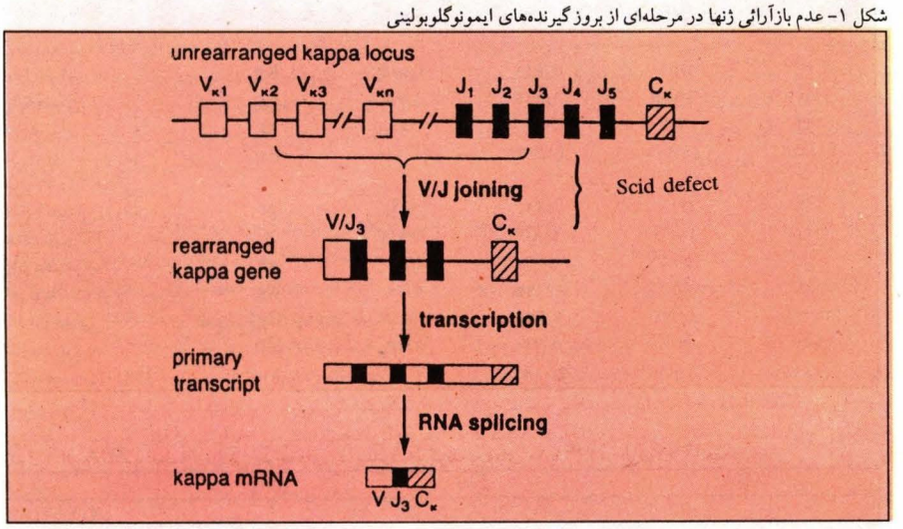
حیوانات آزمایشگاهی بطور مادرزادی یا اکتسابی دچار اختلالات ایمونولوژیکی متعدد می‌گردند. در این میان می‌توان به موشهای Scid, Xid, Beige, Nude اشاره کرد. در مقالهٔ ارائه شده بر جنبه‌های مختلف و ویژگی‌های موشهای Scid مروری خواهیم داشت. این اختلال برای اولین بار در سال ۱۹۸۳ یعنی مقارن با کشف ویروس AIDS گزارش شد (۵). موشهای C.B-17 که نشأت گرفته از موشهای نژاد Balb/c هستند توسط یک ژن مغلوب موتان یافته این عارضه را از والدین خود به ارث می‌برند. موتاسیون در ژن مورد نظر موجب اختلال در سیستم آنزیمی ریکامبیناز [1] می‌گردد. این سیستم آنزیمی در عمل بازآرایی مجدد ژنها نقش عمده‌ای بر عهده دارد. بطور طبیعی عمل بازآرایی مجدد ژنی در مورد لنفوسیت‌های T هنگام ظهور TCR [2] و مولکولهای CD4 [3] و CD8 [4] بر غشای سطحی آنها انجام می‌گیرد. همینطور در مورد لنفوسیت‌های B هنگام بروز گیرنده‌های ایمونوگلوبولینی بر غشای سطحی ژنها نیاز به دوباره آرایی قطعات ژنی می‌باشد (۲۳) از سوی دیگر در مواردیکه DNA در اثر اشعه دچار صدمه می‌شود، جهت ترمیم DNA صدمه دیده بازآرایی قطعات آن الزامی است (۱۰) اختلال در سیستم آنزیمی ریکامبیناز سبب می‌شود هیچکدام از موارد فوق انجام نپذیرد. بنابراین گیرنده‌های T Cell و B Cell بر غشای خارجی آنها پدیدار نمی‌شود (۲۳) در نتیجه روند تکامل و تمایز دودمان لنفوسیت‌های T و B با شکست مواجه می‌گردد (شکل ۱). لنفوسیت‌هایی که قادر نبوده‌اند این گیرنده‌ها را بیان کنند سرنوشتی به جز نابودی نخواهند داشت (۳۰) بدین لحاظ موشهای مبتلا از جهت ایمنی بواسطه سلولهای T و B کاملاً" ناتوان هستند (جدول ۱). همینطور بعلت عدم توانایی در ترمیم DNA صدمه دیده ناشی از اشعه یونیزه، نسبت به اشعه افزایش حساسیت نشان می‌دهند.

این حیوانات همچون انسانهای مبتلا به AIDS شدیداً" به عفونت‌های ناشی از اجرام فرصت طلب حساس هستند و تنها در شرایط SPF [5] و GF [6] قادر به ادامه زندگی هستند. *Pneumocystis carinii* از عمده‌ترین اجرام فرصت طلبی است که در بیماران AIDS و موشهای Scid موجب مرگ حتمی می‌شود (۱۶ و ۲۰). با انتقال مغز استخوان این موشها را ساختاری جدید بخشید، بطوریکه دارای فنوتیپی طبیعی بشوند در حالیکه ژن مغلوب را دارا می‌باشند و فرزندان آنها Scid خواهند بود (۳۰ و ۲۶). این حیوانات مدل با ارزشی جهت تحقیقات ایمونولوژیکی هستند، بطوریکه بسیاری از یافته‌های جدید علم ایمونولوژی با استفاده از همین مدل‌های حیوانی حاصل شده است.

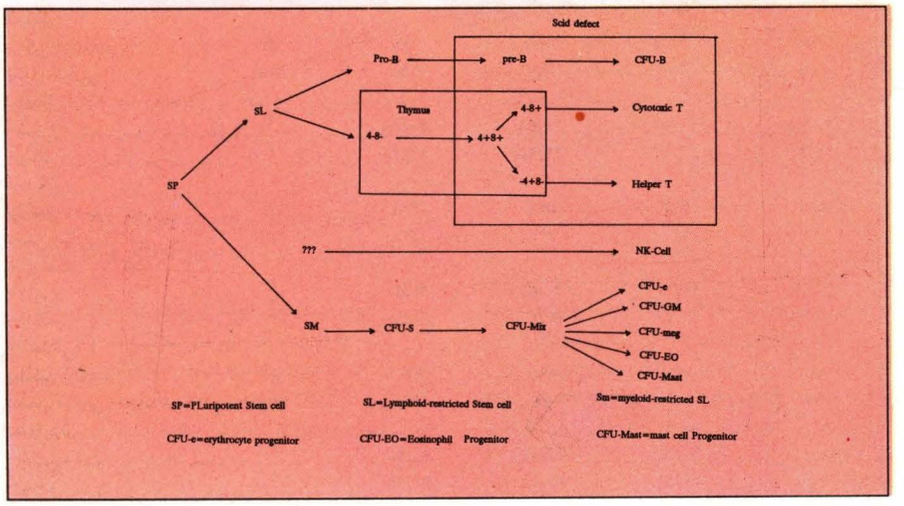
اثرات موتاسیون Scid در تمایز لنفوئیدی

موشهای Scid در آزمایشات خون محیطی به استثنای غیبت کامل لنفوسیت‌های B و T، در بقیه موارد شمارش سلولی کاملاً" طبیعی هستند. این موشها شدیداً" لکوپنیک هستند (۳۰). حیوانات مبتلا از نقطه نظر CFU-S [7] و CFU-GM [8] کاملاً" طبیعی بوده (جدول ۲) و در مورد دودمانهای اریتروئید و میلیوئید بظاهر طبیعی هستند (۲۹ و ۳۱). در دو روش کاملاً" متفاوت یکی در پاسخ به میتوژن Lps و دیگری شمارش CFU-B اثری از لنفوسیت‌های B در این موشهای مشاهده نمی‌شود. سلولهای Pre-B نیز در مغز استخوان آنها وجود ندارد. سلولهای Pro-B نیز رشته‌ای μ ایمونوگلوبولین را در سیتوپلاسم خود دارند ولی فاقد این رشته‌ها بر روی غشای سیتوپلاسمی می‌باشند (شکل ۲)(۵، ۲۳ و ۳۴). در مورد لنفوسیتهای T نیز مطالعات با روشهای گوناگون بیانگر فقدان آنها می‌باشد (جدول ۳). مغز استخوان و تیموس موشهای Scid دارای محیط و شرایط مناسب و کافی جهت تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها

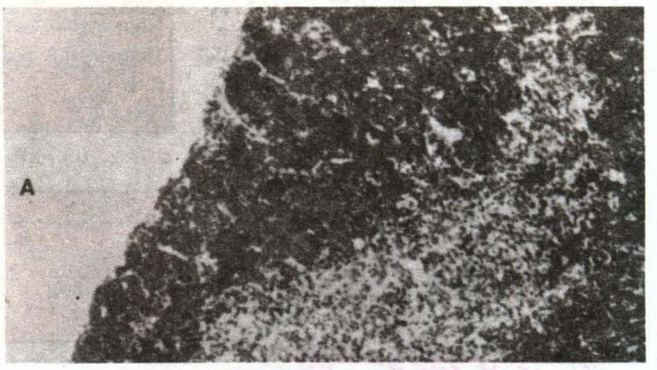
شکل ۱- عدم بازآرائی ژنها در مرحله‌ای از بروز گیرنده‌های ایمونوگلوبولینی



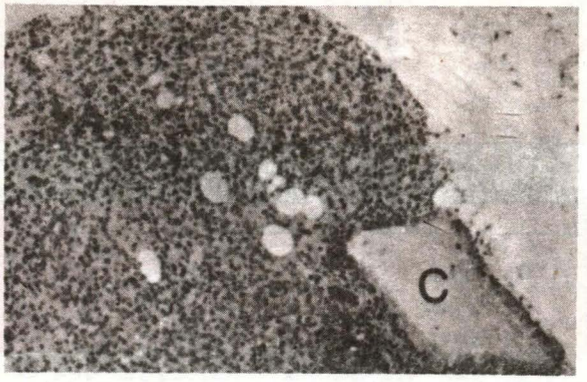
شکل ۲- تمایز سیستم هماتوپویتیک و جایگاه نقص موتاسیون Scid



شکل ۳A: thymus+/Scid کاملاً "طبیعی بنظر رسیده کورتکس تراکم‌طبیعی لنفوسیتی را داراست.



شکل ۳B: Scid thymus، کورتکس کاملاً" از لنفوسیت‌ها تهی بوده مدولا مانند +/Scid است.



می‌باشد (۱۸). و در واقع نقص Scid مربوط به خود سلولهای پیش‌ساز و منادی B و T است.

تیموسیت‌های موشهای مبتلا دارای فنوتیپ $Thy\text{-}1^+$ و $CD8^-$ $CD4^-$ هستند. این تیموسیت‌ها در دوران جنینی در موش سالم دارای فنوتیپ $CD8^-$ $CD4^-$ $CD3^+$ هستند. مطالعات با روشهای FCM[9]، FACS[10] و FCMA[11] نشان داده است که در موشهای Scid مولکول CD3 نیز بر غشای لنفوسیت‌های T پدیدار نمی‌شود. با توجه به اینکه مولکول CD3 توسط ژن گامای TCR بیان می‌گردد، می‌توان گفت بازآرایی ژنهای TCR مطلقاً" در موشهای مبتلا انجام نمی‌گیرد (۲۹ و ۳۱). با کمک روشهای فوق نشان داده شده است که ۸۰ تا ۹۰ درصد موشهای Scid یک روزه، هفت روزه و ۸۵ روزه دارای IL-2R بوده و ۱۰ درصد آنها دارای CD2 و تنها نسبت بسیار ناچیزی هر دو مولکول را در سطح غشای سیتوپلاسمی خود دارند (۳۲). جالب اینکه تیموسیت‌های $IL\text{-}2R^+$[12] که در محیط کشت حاوی IL-2 کشت داده می‌شوند بدون آنکه بر سطح آنها مولکولهای CD4 و CD8 پدیدار شود غلظت بالایی از H-Thymidine را در محیط کشت پدید می‌آورند. این بیانگر این نکتهٔ مهم است که تیموسیتهای $IL\text{-}2R^+$ در اثر تحریک IL-2 واکنش نشان می‌دهند ولی تمایز نمی‌یابند (۳۲). در مورد سلولهای B تا مرحله Pro-B یا زوتر از Pre-B تعداد سلولهای طبیعی است. همچنین تعداد لنفوسیت‌های T تا پدید آمدن لنفوسیت‌های $CD8^-$ $CD4^-$ طبیعی است ولی بعد از این تکامل و تمایز سلولهای هر دو گروه متوقف می‌شود (۲۹). احتمال آن می‌رود که غیبت گیرنده‌های فانکسیونل یعنی عدم اظهار TCR و گیرنده‌های ایمونوگلوبولینی بر روی غشای لنفوسیت‌های T و B منجر به مرگ سریع این سلولها در مغز استخوان و تیموس می‌گردد بدون آنکه اثری از تجمع غیر عادی سلولهای لنفوسیتی در بافت‌های خونساز محیطی وجود داشته باشد. متعاقب انکوباسیون سلولهای مغز استخوان موش‌های Scid در محیط کشت، تعداد وسیعی از سلولهای شبه لنفوئیدی ناقص پدید می‌آید. بنظر می‌رسد در محیط کشت مکانیسم‌های منهدم کننده لنفوسیت‌های B که بازآرایی ژن ایمونوگلوبولین را انجام نداده‌اند وجود ندارد و در نتیجه لنفوسیت‌های ناقص در محیط کشت تجمع می‌یابند (۲۹ و ۳۳). به لحاظ اینکه بازآرایی ژنهای TCR در سلولهای NK[13] انجام نمی‌گیرد لذا تعداد و فعالیت این گروه از لنفوسیت‌ها در موشهای Scid کاملاً" طبیعی است (۲۹ و ۳۶).

خصوصیات سرولوژیکی و هیستولوژیکی

تعداد لنفوسیت‌ها در این حیوانات بسیار کم و تعداد گرانولوسیتها نسبتاً" بالاست. هماتوکریت آنها طبیعی و بین ۴۰ تا ۵۰ درصد است. میزان ایمونوگلوبولین‌های سرم بطور کلی کمتر از ۰/۲μg/ml است (۵، ۲۳ و ۳۰) علاوه بر هیپوگاما گلوبینمی قادر به تولید آنتی‌بادی مشخص علیه آنتی‌ژنهای غیر وابسته به تیموس نیز نمی‌باشند. سلولهای طحال این موشها در واکنش به میتوژن Lps و سلولهای T در پاسخ به میتوژن ConA[14] تکثیر نمی‌یابند. از چهره بارز نقص در لنفوسیت‌های T در این حیوانات عدم دفع پیوندهای پوستی داخل گونه‌ای است. بر خلاف موش C.B-17 سالم که کلیهٔ پیوندهای پوستی از این نوع را در مدت کمتر از سه هفته دفع می‌کند، موش Scid C.B-17 نه تنها به چنین پیوندی جواب رد نمی‌دهد بلکه در ناحیه پیوندی موها نیز رشد می‌کنند (۵ و ۲۳). ارگانهای لنفوئیدی موشهای Scid وقتی درگیر عفونت، کم‌خونی یا نئوپلازی نباشند، تقریباً" $\frac{1}{1}$ اندازه طبیعی را دارا می‌باشند. تیموس فاقد کورتکس[15] بوده و دارای یک مدولای رشد نیافته و ابتدایی شامل فیبروبلاست‌ها، هیستوسیت‌ها، سلولهای اپی‌تلیال فراوان و تعداد نسبتاً" کمی لنفوسیت می‌باشد (شکل ۳، B و A). فولیکولهای طحال از سلولهای لنفاوی تخلیه شده‌اند. تهی بودن فولیکولهای مالپیگی[15] از چهرهای بارز طحال در این موشهاست. پولپ قرمز طبیعی است. در موارد عفونت، پیوژن طحال دو تا سه برابر اندازه طبیعی می‌شود و در واکنش به کم خونی‌ها نیز طحال بزرگ می‌گردد، یعنی اینکه موش Scid در تمایز میلیوئیدی دچار اشکال نمی‌باشد (شکل ۴، B و A). عقده‌های لنفاوی بسیار کوچک بوده و بصورت ساچمه‌ای در بافت‌های چربی فرورفته‌اند و تک و توک و پراکنده دارای لنفوسیت می‌باشند. مغز استخوان در موش Scid با موش سالم تفاوت آشکاری ندارد. در هر دو گرانولوسیت‌های بالغ، شبکه‌هایی از پیش سازان اریتروسیت‌ها بصورت نامنظم و پراکنده، وجود دارند. در هر دو توده‌های لنفوسیتی که در مغز استخوان انسان نیز وجود دارد مشاهده می‌گردد. پلاک‌های پایروسایر فولیکولهای لنفاوی منفرد در نواحی مختلف دستگاه گوارش و همینطور اجتماعات لنفوئیدی در ناحیهٔ زیر مخاط دستگاه تنفسی وجود ندارد (شکل ۵، B و A)(۵ و ۳۰). عدم اظهار گیرنده‌های ایمونوگلوبولینی و TCR در مرحله‌ای از تکامل و تمایز دودمان لنفوسیتی منجر به نابودی لنفوسیت‌های B و T شده و فقدان این لنفوسیت‌ها در بافت‌ها و اندامهای لنفوئیدی را سبب می‌شود. موشهای Scid شدیداً" مستعد ابتلا به تومورهای لنفاوی می‌باشند. این تومورها بیشتر از نوع $Thy\text{-}1^+$ بوده و شدیداً" تهاجمی و قابل انتقال هستند. همین امر باعث می‌شود حیوانات مبتلا حتی در شرایط SPF پس از چندین ماه تلف شوند.

نوساختاری موشهای Scid

از تزریق سلولهای مغز استخوان یا کبد جنینی موشهای سالم به موشهای Scid نتایج جالبی بدست آمده است. موشهای Scid دریافت کننده سلولهای مغز استخوان در مدتی کمتر از ۵-۸ ماه بعد از تزریق دارای اندام‌ها و بافتهای لنفاوی طبیعی خواهند شد (۶، ۲۶ و ۳۰). دیسپلازی تیموس نشانهٔ بارز پاتولوژیکی Scid است. در موشهای بازسازی شده تیموس شکل طبیعی خودش را باز می‌یابد. در ناحیهٔ کورتکس لنفوسیت‌های بالغ بطور منظم بطرف مدولا قرار دارند و میتوز به حد فراوان دیده می‌شود، طرح کورتکس مدولا کاملاً" پیوستگی طبیعی را نشان می‌دهد. این طرح از روند طبیعی در بلوغ و تمایز سلولهای T تیموس حکایت می‌کند (شکل ۶). در مورد عقده‌های لنفاوی کورتکس و

جدول ۱- تعداد لکوسیتهای خون محیطی و شمارش تفریقی در موشهای Scid و کنترل (۳۰).

Mouse	Total leukocytes (Cells/Cu mm)	Neutrophils (%)	Eosinophil (%)	Lymphocytes (%)	Monocytes (%)
Homozygote Scid	۱۵۰۰-۴۵۰۰	۶۶-۸۱	۰	۱۴-۳۱	۲-۴
Heterozygote Scid	۴۵۰۰-۹۷۰۰	۳-۲۱	۰-۱	۷۸-۹۶	۱-۷
C. B-۱۷	۴۳۰۰-۱۰۹۰۰	۲-۱۸	۰	۷۸-۹۰	۱-۴
BALB/C	۹۴۰۰-۱۲۰۰۰	۶-۲۲	۰-۲	۷۸-۹۳	۰-۱

جدول ۲- شمارش دCFU و CFU-GM ر طحال و مغز استخوان موشهای Scid و موشهای سالم (۲۹)

Activity	Mouse	
	C. B-17	Scid
CFU-S	۲۸۶۰/Femur	۳۱۰۰/Femur
CFU-GM	۱۶۷۰۰/Femur	۱۴۰۰۰/Femur
	۲۹۷۰/Spleen	۳۹۰۰/Spleen

جدول ۳- خلاصه فعالیت‌های لنفوئیدی در موشهای Scid و موشهای سالم (۳۱)

Activity	Mouse	
Spleen Size(1×10^8)	(1×10^8)cells	2×10^7cells
conA(Spleen)	۷۸۰۰۰cpm	۸۷۰cpm
one way MLR*	۲۱۰۰۰cpm	۶۱۰cpm
LPS(Spleen)	۷۳۰۰۰cpm	۵۶۰cpm
CFU-B	۱۹۰۰۰۰/spleen	۰/spleen
	۵۶۰۰/femur	۰/femur
A-Mulu	۱۱۰۰/femur	۷۹۰/femur

*(MLR=Miued lymphocyte reaction)

پارا کورتکس عقده‌ها کاملاً بحالت طبیعی باز می‌گردد و مرکز زاینده در کورتکس پدیدار می‌شود. در طحال فولیکولها دارای جمعیت نرمال لنفوستی شده‌اند. فولیکولهای جدید در اندازه متفاوتند و گاهی مرکز زاینده غیر قابل تشخیص می‌گردد (شکل ۷). پلاکهای پایر و فولیکولهای لنفاوی منفرد روده‌ها و اجتماعات لنفاوی زیر مخاط دستگاه تنفسی نیز کم و بیش بحالت طبیعی خود باز می‌گردند (شکل ۸). حتی B-T-B[17] در حیوانات نوساختار بوجود می‌آید. B-T-B شامل یک سیستم ماکروفاژی چسبیده به آندوتلیال شبکه مویرگی است که توسط دو دانشمند بنامهای Karnovsky و Raviola در Rat بوسیلهٔ میکروسکوپ الکترونی نشان داده شده است. بازگشت این سیستم با تزریق ذرات کربن و مشاهده آنها در ماکروفاژهای مدولا و عدم مشاهده در کورتکس که جدیداً شکل گرفته است باثبات می‌رسد (۳۰). از این مشاهدات می‌توان نتیجه گرفت که تیموس موشهای Scid دارای محیط و شرایط طبیعی جهت تکثیر و تمایز سلولهای لنفاوی می‌باشد از نظر صلاحیت‌دار کردن این لنفوسیت‌ها کمبودی ندارد، ولی فاقد پیش سازان سالم است.

لنفوسیت‌های B و T بطوریکه لنفوسیت‌های حیوانات مبتلا قادر نیستند حتی در حضور لنفوسیت‌های نرمال و مشتقات آنها به لنفوسیتهای تمایز یافته مبدل گردند. با توجه به تجربیات بدست آمده در مورد موشهای نو ساختار می‌توان با انتقال مغز استخوان موشهای Scid جدید را در شرایط متعارف نگهداری و پرورش داد. این موشهای Scid که دارای فنوتیپی نرمال هستند فرزندان Scid تولید خواهند کرد (۴ و ۶ و ۱۹ و ۲۶).

انتقال سیستم ایمنی انسان به موشهای Scid

تزریق خون محیطی انسان به موشهای Scid باعث پدیدار شدن ایمنی در این موشها می‌گردد. لکوسیت‌های منتقل شده حداقل بمدت شش ماه دوام آورده و تعداد آنها افزایش می‌یابد. موشهای Scid گیرنده لکوسیت‌های انسانی، ترشح ایمونوگلوبولین‌های انسانی را ادامه داده و متعاقب تزریق توکسوئید کزاز آنتی‌بادی ویژه انسانی را تولید می‌کنند (۴ و ۱۵ و ۱۸). تمام سلولهای خون محیطی Scid انسان در بافت‌های لنفوئیدی و خون حیوانات گیرنده یافت می‌شود. از این جهت موشهای جهت رشد و تکثیر لاینهای سلولی که به آنها انتقال داده می‌شود بسیار نامناسب بوده و در تحقیقات متعددی توانائی آنها جهت بقای سلولهای بالغ و طبیعی سیستم ایمنی مورد مطالعه قرار گرفته است. سه هفته پس از انتقال لکوسیتهای انسانی به، موشهای Scid، به آنها توکسوئید کزاز[18] تجویز می‌گردد و این در حالی است که موشهای دهنده قبلاً با توکسوئید مذکور ایمن شده‌اند. تا بیست هفته پس از دریافت لکوسیت‌ها، موشهای گیرنده به تولید ایمونوگلوبولین به میزان ده درصد طبیعی آن ادامه با می‌دهند (۴). اندازه گیری لنفوسیت‌های B و T با روش FCM بقای این لنفوسیت‌ها را در موشهای Scid تا مدت ۲۰ هفته مورد تأکید قرار می‌دهد. دو تا سه هفته پس از انتقال سلول به موشهای Scid لنفوسیت‌های انسانی با نسبتی طبیعی از انواع مختلف در طحال، عقده‌های لنفاوی و خون محیطی وجود خواهند داشت. بیشتر احتمال از می‌رود که لنفوسیت‌های B و T در موشهای Scid از سلولهای بالغ طویل‌العمر که دوباره به گردش در آمده‌اند نشأت گرفته باشند ولی نمی‌توان نقش سلولهای منادی و پیش ساز کمیابی را که باعث پدید آمدن موشهایی با ساختاری نوین می‌گردند نادیده انگاشت. موفقیت آمیز بودن پیوندهای خارج گونه‌ای در این مطالعات بارز و قابل توجه است. موشهایی که لنفوستهای انسانی را دریافت داشته‌اند مقلدین سیستم ایمنی انسانی هستند، این می‌توانند در مورد پاسخ‌های ایمنی به واکسن‌ها، جهت تست‌هایی ایمنی و برای کشف مکانیسم و بیماریزایی HIV و نئوپلازی‌ها مورد استفاده قرار بگیرد.

نتایج حاصل از بررسی اثرات اشعه در موشهای Scid

موشهای Scid در مورد سلولهای میلیوئیدی و همچنین فیبروبلاست‌ها دچار افزایش حساسیت چشمگیری نسبت به اشعه یونیزه می‌گردند، زیرا موتاسیون Scid باعث ناتوانی موشهای مبتلا در ترمیم DNA صدمه دیده در اثر اشعه می‌گردد (۵ و ۱۰ و ۲۹). در واقع اشعه به DNA صدمه می‌زند. در شرایط سلامت و در مورد اشعه با دوز تحت کشنده بدن قادر است با کمک سیستم آنزیمی ریکامبیناز، DNA صدمه دیده را ترمیم کند. اما موشهای Scid بعلت نقص در این سیستم آنزیمی قادر به ترمیم DNA نیستند. بنابراین می‌توان گفت موتاسیون Scidها تمام سلولهای موش را در بر می‌گیرد. در سیستم لنفوئیدی، عدم توانائی در ترمیم DNA به معنای عدم توانایی در اتصال مجدد قطعات ژنی V^{19} ، J^{20} و C^{21} مرحلهٔ بازآرایی ژنها می‌باشد که نتیجه آن عدم اظهار TCR و گیرنده‌های ایمونوگلوبولینی خواهد بود. در مورد سایر سلولها ناتوانی در ترمیم DNA موجب افزایش حساسیت نسبت به اشعه یونیزه می‌گردد. تأکید این مطلب جایز است که موشهای نوساختار که سلولهای مغز استخوان سالم دریافت می‌دارند، در مقابل اشعه واکنشی مشابه موشهای نرمال دارند. این می‌رساند که موشهای جدید دارای لنفوسیت‌ها و سلولهای میلیوئیدی خواهند شد که قادر به ترمیم DNA صدمه دیده در اثر اشعه از یکسو و اتصال قطعات ژنی از سوی دیگر خواهند بود.

مقاومت موشهای Scid در مقابل عفونت با *Cryptosporidium parvum*

Cryptosporidium parvum در موشهای Scid همچون بیماران مبتلا به که AIDS و سایر موجوداتی دچار نقص سیستم ایمنی می‌باشند بیماری مزمن شدیدی را سبب می‌گردد. مطالعه نشان داده که موشهای Scid واجد فلور میکروبی، مقاومت بیشتری در مقابل این انگل، نسبت به موشهای فاقد فلورمیکروبی، از خود نشان می‌دهند (۱۳). حساسیت شدید موشهای Scid عاری از میکروب به این انگل و مقاومت موش نرمالی که فلور میکروبی آن توسط

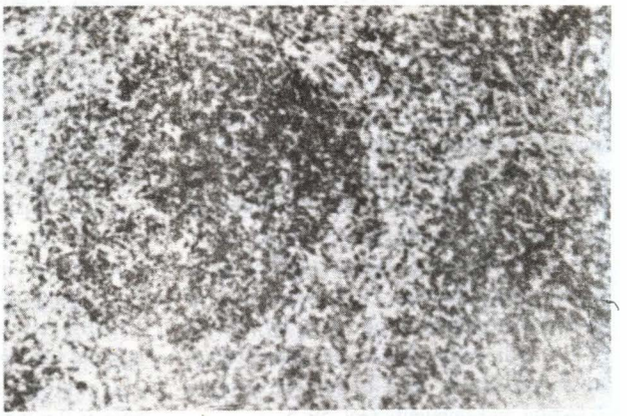
آنتی‌بیوتیک‌ها از بین رفته است چنین متصور می‌نماید که فلور میکروبی بطور غیر مستقیم از طریق فعال نمودن برخی از اجزای سیستم ایمنی باعث مقاومت در مقابل این پروتوزوآ می‌گردد. از سوی دیگر موشهای سالمی که برای اولین بار در مقابل این انگل قرار می‌گیرند مقاومت شدیدی از خود نشان می‌دهند که دخالت سلولهای T نمی‌تواند به تنهایی توجیهی برای آن مقاومت بالا باشد. بنظر می‌رسد فاکتورهای دیگری در مقاومت نسبت به شروع عفونت دخالت داشته باشند. با توجه به عدم حضور لنفوسیت‌های T واجد CD4 و CD8 در موشهای Scid می‌توان گفت اینترفرون گاما در این موشها مسئول دفاع در مقابل انگل‌های داخل سلولی است (۱۳ و ۳۵). همچنین ثابت شده است که تولید اینترفرون گاما در موشهای Scid هم به TNF و هم به یک محلول ناشی از باکتریها نیازمند است (۱۴). بنابراین فقدان مقاومت در موشهای Scid عاری از جرم نسبت به عفونت‌های ناشی از *C. parvum* و انگل‌های مشابه بعلت فقدان محلول حاصله از باکتریهاست. قبلاً نشان داده شده بود که کشت توأم سلولهای طحال موش Scid که واجد سلولهای NK می‌باشد با ماکروفاژها تولید اینترفرون می‌نماید. اخیراً کشت توأم سلولهای طحال موش Scid و ماکروفاژها در کنار میکروارگانیسم‌هایی چون *L. monocytogenes* و *S. typhimurium* انجام گردید و مشاهده شد تولید اینترفرون به میزان بسیار بالایی افزایش خواهد یافت (۱۴). استفاده از Anti-TNF-α در محیط کشت مذکور تولید اینترفرون را تا ۸۰ درصد کاهش می‌دهد و اضافه کردن TNF-α خالص به محیط کشت ترشح اینترفرون توسط سلولهای NK را به سطح اولیه باز میگرداند (۱۴ و ۲۱). مطالعات متعددی که با موشهای Scid انجام گرفته به خوبی نمایان می‌سازد که TNF ترشح شده توسط ماکروفاژها و یک محلول تولیدی توسط *L. monocytogenes* یا *S. typhimurium* در تحریک عمده جهت ترشح اینترفرون توسط سلولها NK می‌باشد. لذا عقیده بر این است که این اینترفرون تولید شده غیر وابسته به لنفوسیتهای T در موشهای Scid نقش فیزیولوژیک عمده‌ای در شروع پاسخ ایمنی نسبت به عوامل عفونی ایفا می‌نماید (۱۳، ۱۹، ۲۷ و ۳۵). در مورد عفونت موشهای Scid با *Toxoplasma gondii* در صورتیکه شش ساعت قبل از آغاز عفونت، آنتی‌بادی ضد اینترفرون گاما به آنها خورانده شود کمتر از موشهای Scid که این آنتی‌بادی را دریافت نداشته‌اند عمر خواهند کرد(۱۹).

نتیجه گیری

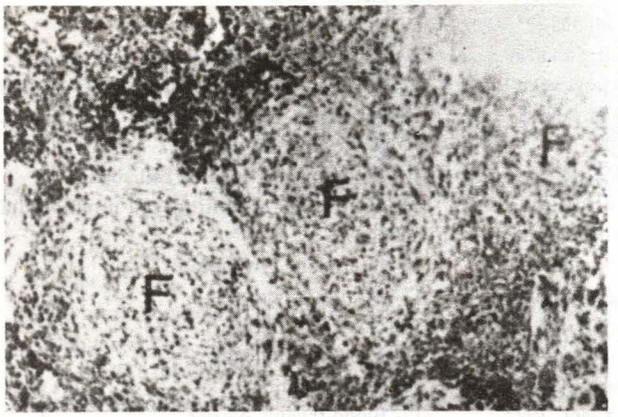
با توجه به اهمیت و خطراتی که AIDS برای جامعه بشری فراهم کرده است و مرگ و میر ناشی از عفونت افراد مبتلا به پاتوژنهای فرصت طلب، موشهای Scid می‌تواند مدل با ارزشی جهت تحقیق و تفحص در این زمینه باشد.

Pneumocystis carinii که در مبتلایان به AIDS یکی از علل اصلی مرگ است در موشهای Scid نیز به نحو کاملاً مشابهی باعث مرگ و میر می‌شود (۱۶ و ۲۰) از سوی دیگر انتقال لکوسیت‌های انسانی به موشهای Scid و انتقال سلولهای مغز استخوان به آنها و نتایج حاصله دانشمندان را امیدوار به یافتن راههایی برای مقابله باAIDS نموده است. در ۱۹۶۶ موش NUDEبعنوان یک‌موتاسیون نادر گزارش شد.

این موش که فاقد تیموس تکامل یافته می‌باشد از آن به بعد در تحقیقات متعددی از جمله تهیه آنتی‌بادی مونوکلنال کاربرد داشته است. اکنون بعد از گزارش موش Scid در سال ۱۹۸۳ مدلی بسیار مناسب و با ارزش جهت تحقیقات مختلف علمی بویژه تحقیقات ایمونولوژیکی در دسترس دانشمندان قرار گرفته است.



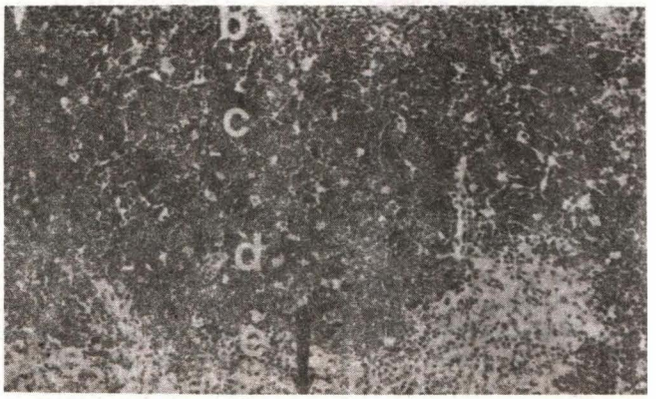
شکل ۴A- Scid/+ Spleen: فولیکولهای لنفاوی پر از لنفوسیت‌های کوچک است.



شکل ۴B- Scid/Spleen: فولیکولهاتهی به نظر میرسد. پولپ با اریتروئیدها، مگاکاریوسیت‌ها وگرانوسیت‌ها پر شده است.

شکل ۵A- Scid/+intestine، فولیکول لنفاوی تکامل یافته زیر مخاط

شکل ۵B- Scid intestine نواحی فولیکولی تهی از لنفوسیت‌هاست.



شکل ۶- بازسازی موش Scid بوسیلهٔ تزریق داخل وریدی ۳×۱۰^{۶} سلول مغز استخوان موش C. B-17 به مدت ۴۲ هفته پس از انجام graft. تیموس کاملا شکل طبیعی را باز یافته است.

Mycobacterium paratuberculosis of Bovine origin. Infection and Immunity Vol. 60 No. 10; 4074-4079

8- G. J. Bancroft, R. D. Schreiber, and E. R. Unanue 1989. T cell- independent macrophage activation in Scid mice. European Molecular Biology Organization (EMBO) Workshop held at the Basel Institute for Immunology on February 20-22

9- G. Lee. K. Medina, and P. W. Kinkadae 1989. Growth requirements of B lineage lymphocytes from Scid and normal mice. EMBO Workshop held at the Basel Institute for Immunology on February 20 22

10- G. M. Fulop and R. A. Phillips, 1990, The Scid mutation in mice causes a general defect in DNA repair. Nature Vol. 347; 479-482

11- Harald Von Boehmer. Horst Bluthmann, Hung Sia Teh, and Bernadette scott, 1989, The utilization of the Scid mutation in the study of T cell development.
EMBO Workshop held at the Basel Institute for Immunology on February 20-22

12- Ivan Roitt, 1991, Essential immunology ,7th Edtion

13- James A. Harp, Wangxue Chen, and Allen G. Harmsen, 1992. Resistance of severe combined immuno deficiency mice to infection with *Cryptosporidium parvum*; the importance of intestinal microflora infection and immunity Vol. 90 No. 9

14- Janice C. wherry, Robbert D. Schreiber and Emil R. Unanue, 1991, Regulation of gamma interferon production by natural killer cells in Scid mice: Roles of tumor necrosis factor and bacterial stimuli. Infection and Immunity Gol. 59. 5

15- J. M. Mccune, H. Kaneshima, M. Liebermann, I. L. Weismann, and R.

immunodeficiency. European Molecular Biology organization (EMBO) workshop held at the Basel Institute for immunology on February 20-22

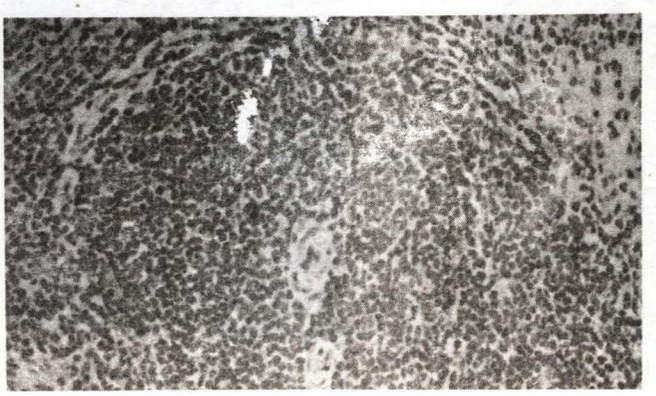
4- Donald E. Mosier, Richard J. Gulizia, Stephen M. Baird and Darcy B. wilson, 1988, Transfer of a functional human immune system to mice with severe combined immunodeficiency. Nature Vol. 335; 256-259.

5- Gayle C. Bosma, R. Philip custer and Melvin J. Bosma 1983. A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse. Nature Vol. 301; 27-530

6- G. C. Bosma, D. M. Gibson, R. P. Guster and M. J. Bosma, 1989. Reconstitution Scid mice by injection of varying numbers of Normal fetal liver cells in to scid neonates. European Molecular Biology Organization (EMBO) Workshop held at the Basel institute for Immunology on February 20-22

7- George K. Mutwiri, Daniel G. Butter, Soreen Rosendul, and Julie Yager, 1992. Experimental infection of severe combined immunodeficient Beige mice with

شکل ۷- طحال موش Scid بازسازی شده یک فولیکول لنفاوی که کاملا شکل طبیعی بازیافته است نشان داده شده است.



پاورقی

1- Recombniase system
2- T cell receptor
3- CD4: An antigenic marker of helper/inducer T cells
4- CD8: An antigenic marker of suppressor/cytotoxic T cells
5- Specific pathogen free
6- Germ free
7- Colony forming unit B- cell
8- Colony forming unit granulocytes and macrophages
9- Flow cytometry
10- Fluoresceint activated cell sorter
11- Fluoresceint conjugated monoclonal antibody
12- Interlukin- 2 receptor
13- Natural killer cells
14- Concanavaline A
15- Malpigian folicules
16- Reconstitution
17- Blood-thymus barrier
18- Trinitro phenyl (TNP) conjugated tetanus toxoid
19- Variable
20- Joining
21- Constant

منبع مورد استفاده

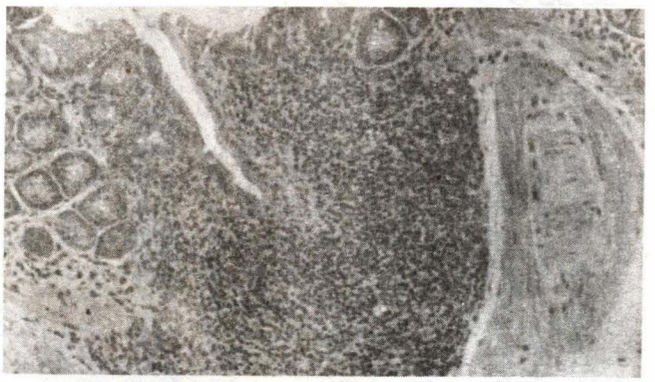
1- Danniel P. sites, Abba I, Terr, 1991, Basic and clinical Immunology, 7th Edition.

2- D. C. Blood and Radostits. O. M. 1989. Veterinary Medicine, 7th. ed. Baillier tindall.

3- D. E. Mosier, R. J. Gulizia, S. M. Baird, S. Spector, D. Spector, T. J. Kipps. R. I. Fox D. A. Garson, N. Cooper, D. D. Richman, and D. B. Wilson, 1989. Studies of HIV infection and the development of EBV- Related B cell lymphomas following transfer of human lymphocytes to mice with severe combined

Basel Institute for Immunology on February 20-22
33- S. I. Nishikawa, S. I. Hayashi. S. Nishikawa, M. Ogawa, T. Kunisada, T. Sodo. H. Kodama and T. Suda, 1989, Defect of Scid mouse revealed in invitro culture systems. EMBO Workshop held at the Basel Institute for Immunology on February 20-22
34- T. K. Black well, R. Ferrier, B. A. Malyhnn, R. R. Pollack, L. R. Covery, H. Suh, L. B. Heinke, G. M. Fulop, R. A. Phillips, G. D. Yancopoulos and F. W. Alt, 1989, The effect of the Scid mutation on mechanism and control of immunoglobulin heavy and light chain gene rearrangement.

شکل ۸- سکوم در مریش Scid بازسازی شده فولیکول لنفاوی منفرد و بزرگ همراه با پلاکهای پایر در دوازدهه مشاهده می‌گردد.



EMBO workshop held at the Basel Institute for Immunology on February 2022
35- Vincent Mc Donald, Ruth Deer, Shigehiko Uni, Motohero iseki And Gregory J. Bancroft, 1992, Immune responses to *Cryptosporidium muris* and *Cryptosporidium parvum* in adult immunoconpetent or immunocompromised (Nude and Scid) mice. Infection and Immunity Vol. 60. N0.10; 4335-4342
36- V. Kumura, J. Hackett, J. R. M. M. Tutt, B. A. Garmi- Wagner, W. A. Kuziel, P. W. Tucker, and M. Bennett, 1989, Natural killer cells and their precursors in mice with severe combined immunodeficiency, EMBO Workshop held at the Basel Institute for Immunology on February 20-22.
37- W. Shuler and M. J. Bosma, 1989, Nature of the Scid defect: A defective VDJ recombinase system. EMBO Workshop held at the Basel Institute for Immunology on February 20-22.
26- N. W. Solvason, J. F. Kearney, 1989. Reconstitution of lymphocyte subsets in Scid mice by transplantation of fetal primordia. EMBO workshop held at hte Basel Institute for Immunology on february 20-22
27- Paul M. Kaye and Gregory J. Bancroft, 1992. *Leishmania donovani* infection in Scid mice, Infection and Immunity, Vol. 60 No. 10 4335-4342
28- Peter Mombaerts, Alan R. Clarke, Michael A. Rudnicki, John Lacomini, Shigeyoshi Itohara, Juan J. Lataille. Lili Wang, Yoshiaki Ichikawa, Rudolf Jaenisch, Martin LK. Hooper and Susuma Tonegawa, 1992, Mutations in T- Cell antigen receptor genes and block thymocyte development at different Stages. Nature Vol. 360; 225-231
29- R. A. Phillips and G. M. Fulop, 1989, Pleiotropic effects of the Scid mutation: effects on lymphoid differentiation and on repair of radiation damage. EMBO Workshop held at the Basel Institute for Immunology on February 20-22
30- R. Philip Custer, Gayle C. Bosma and Melvin J. Bosma, 1985, Severe combined immunodeficiency (Scid) in the mouse: Pathology, Reconstitution, Neoplasia Am. J. path. 120: 464-477
31- R. R. Hardy, J. D. Kemp. and K. Haycawa, 1989, Analysis of lymphoid population in Scid mice EMBO Workshop Held at the Basel Institute for Immunology on February 20-22
32- S. Habu. Y. Norihisa, T. Sato, H. Yagita and K. Oku mara, 1989, Phenotype and differentiation stage of Scid mouse thymocytes EMBO Workshop held at the Namikawa, 1988. The scid - hu mouse: murine model for the analysis of human hematolymphoid differentiation and function. Science 241:1632-39
16- John. B. Roths, Jan D. Marshal, Ruth D. Allen. George A. Carlson, and charles L Sidman, 1990. Spontaneous *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunodeficient mutant Scid mice. American Journal of Pathology Vol. 136 No.5
17- K. Dorshkind 1989. Use of the Scid mouse transplantation system in studies of lymphocyte differentiation. EMBO Workshop held at the Basel Institute for Immunology on February 20-22
18- K. Pfeffer. K. Heeg, R. Bubeck, P. Conradt, and H. Wagner, 1989. Adoptive transfer of human peripheral blood lymphocytes (PBL) in Scid mice, EMBO Workshop held at the Basel Institute for Immunology on February 20-22
19- Lawrencel. Johnson, 1992. Scid mouse models of acute and relapsing chronic *Toxoplasma gondii* infections. Infection and immunity Vol. 60 No. 9
20- L. D. Shultz, P. A. Schweitzer, E. J. Hall, J. P. Sundberg, S. Taylor, and P. D. Walzer, 1989. *Pneumocystis carinii* pneumonia in Scid/Scid mice. EMBO work shop held at the Basel Institute for Immunology on February 20-22
21- Magnus Gidlund, Anders orn. Hans wigzell, Anna senil and Ion Gresser, 1978, Enhanced Nk cell activity in mice injected with interferon and interferon inducers. Nature Vol. 273: 759-761
22- M. Garoll and M. J. Bosma, 1989. Rearrangement of T cell receptor delta genes in thymus on Scid mice. EMBO Workshop held at the Basel Institute for Immunology on February20-22
23- Melvin J. Bosma, 1989. The Scid mutation: Occurrence and effect. EMBO workshop held at the Basel Institute for Immunolgy on february 20-22
24- M. Fried, R. R. Harday, and M. J. Bosma, 1989, Transgenic Scid mice with a functionally rearranged immunoglobulin heavy chain gene. EMbO workshop held at the Basel Institute for Immunology on February 20-22
25- Namicawa R. Kaneshinma H. Liebermann M, Weismann Il. Mccune JM 1988. Infection of Scid /hu mouse by Hiv-1 Science 242: 1684-1686