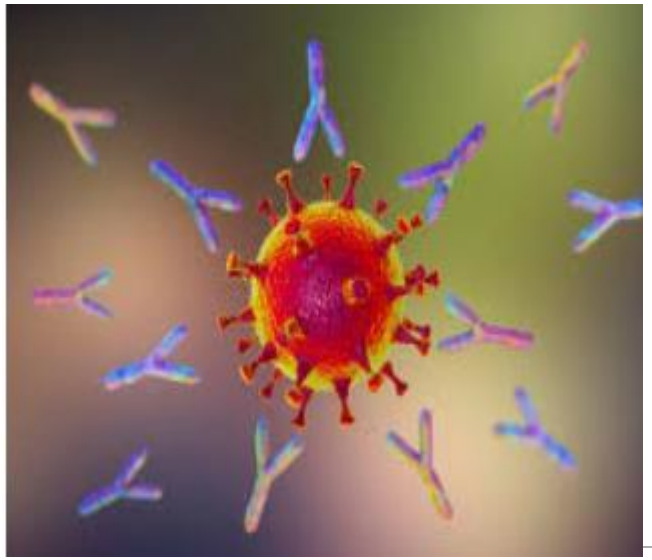
The History of Immunology





Role of the immune system

- Defense against microbes
- Defense against the growth of tumor cells
  - kills the growth of tumor cells
- Homeostasis
  - destruction of abnormal or dead cells (e.g. dead red or white blood cells, antigen-antibody complex)

Immune System

Organs, Cells, Molecules

Immune System: organs

- Tonsils and adenoids
- Thymus
- Lymph nodes
- Spleen
- Payer's patches
- Lymphatic vessels
- Bone marrow

Immune system: cells

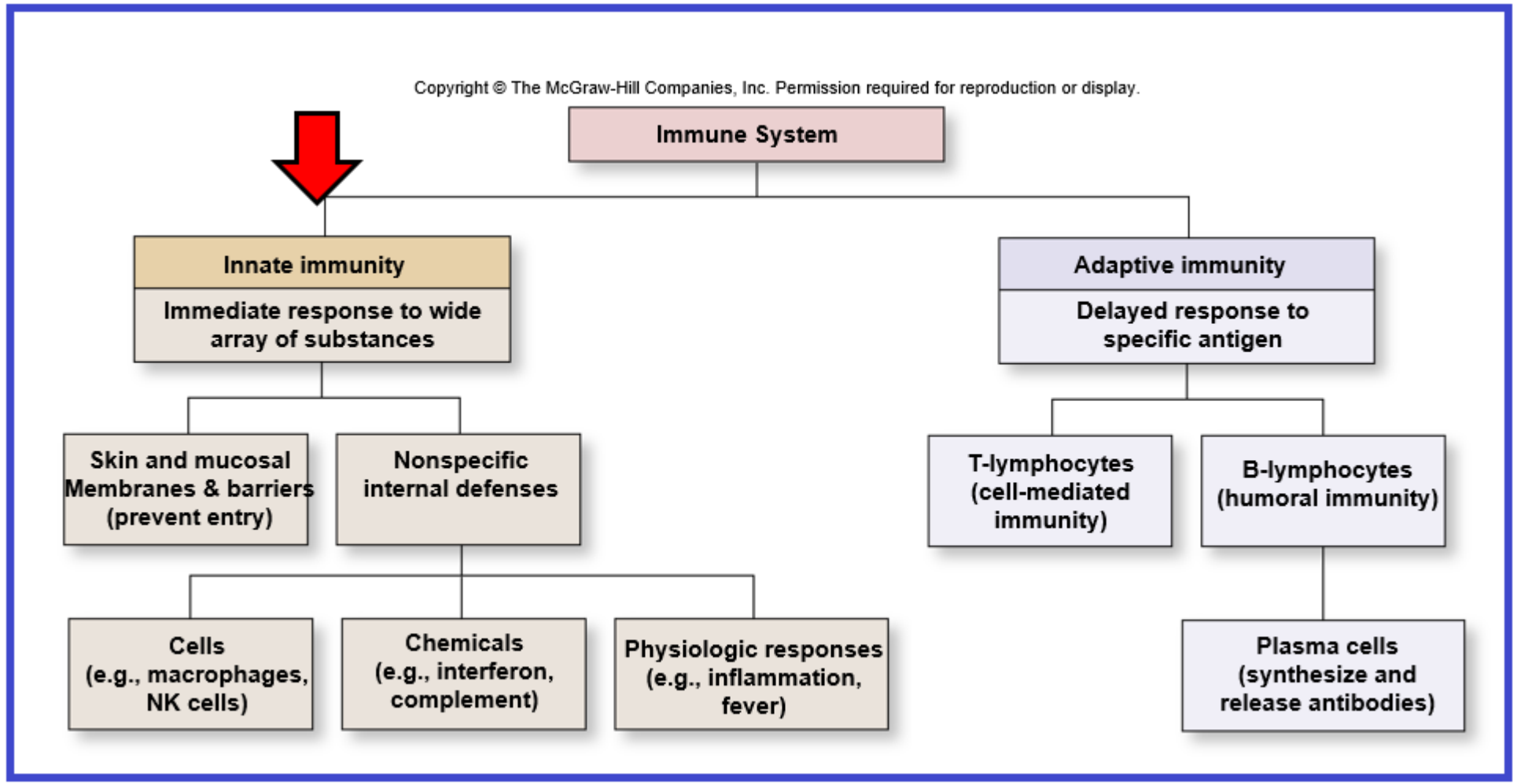
- Lymphocytes
  - T-lymphocytes
  - B-Lymphocytes, plasma cells
  - natural killer lymphocytes
- Monocytes, Macrophage
- Granulocytes
  - neutrophils
  - eosinophils
  - basophils

Immune system: molecules

- Antibodies
- Complement
- Cytokines
- Interleukines
- Interferons

Two types of immunity

1. Innate (non-adaptive)
   - ▶ first line of immune response
   - ▶ relies on mechanisms that exist before infection
2. Acquired (adaptive)
   - ▶ Second line of response (if innate fails)
   - ▶ relies on mechanisms that adapt after infection
   - ▶ handled by T- and B- lymphocytes


Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.
Immune System
Innate immunity
Immediate response to wide array of substances
Adaptive immunity
Delayed response to specific antigen
Skin and mucosal Membranes & barriers (prevent entry)
Nonspecific internal defenses
T-lymphocytes (cell-mediated immunity)
B-lymphocytes (humoral immunity)
Cells (e.g., macrophages, NK cells)
Chemicals (e.g., interferon, complement)
Physiologic responses (e.g., inflammation, fever)
Plasma cells (synthesize and release antibodies)

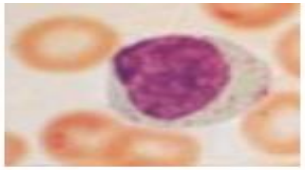
Innate - Nonspecific Defenses

1st line of defense

- *Physical barriers:* Skin and mucosal barriers - keep hazardous materials outside the body

2nd line of defense

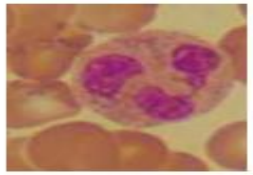
- *Phagocytes: neutrophils and macrophages: engulf pathogens and cell debris*
- *Immunological Surveillance: natural killer cells (NK cells) destroy abnormal cells.*
- *Interferons:* Chemical messengers that coordinate the defenses against viral infections. Antiviral proteins do not kill viruses but block replication in cell
- *Complement:* Complement action of antibodies to destroy pathogens
- *Inflammation:* Triggers a complex inflammatory response limiting the spread of infection
- *Fever:* A high body temperature which increases body metabolism, accelerates defenses and accelerates body defenses



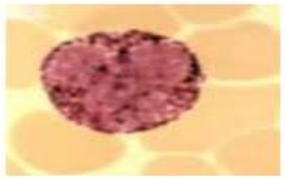
NK Cell



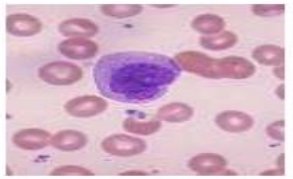
Eosinophils



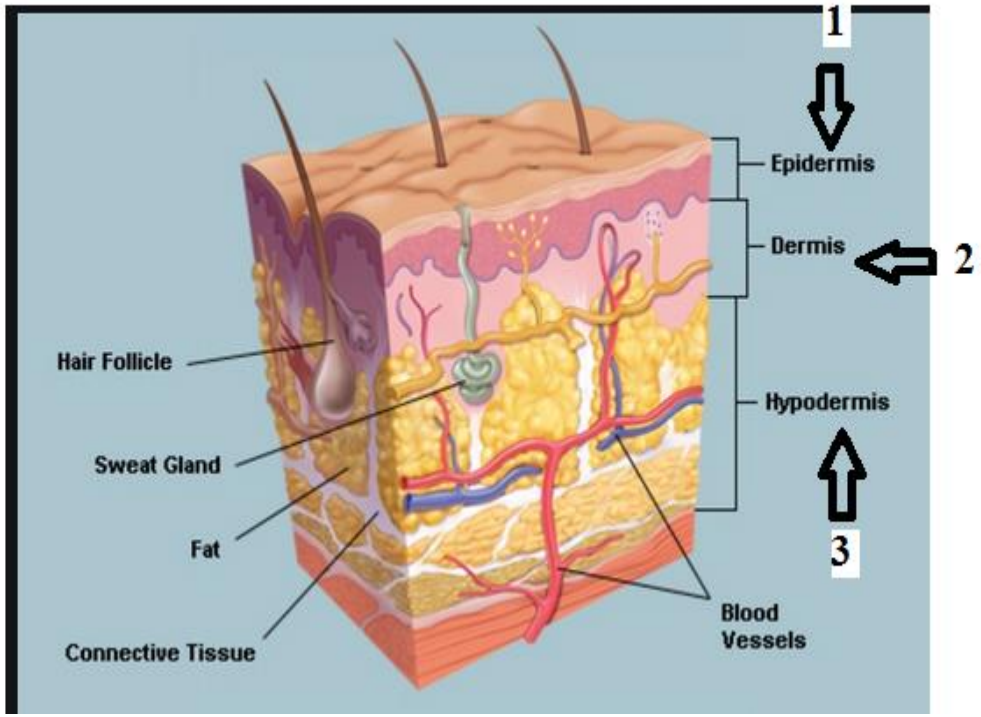
Neutrophil



Basophils & Mast cells



Monocyte Macrophage



Physical barriers

1- پوست
2- مخاط

ویژگی های پوست به عنوان سد دفاعی:

فلور طبیعی

pH 5.5

عدم رطوبت

لایه های اپیدرم و درم

پوست متشکل از سه لایه اصلی است (مساحت پوست ۲ متر مربع):

1. **اپیدرم** که شامل دو بخش سلول های کراتینوسیت (شاخی شکل) و چند لایه سلول اپی تلیال است.

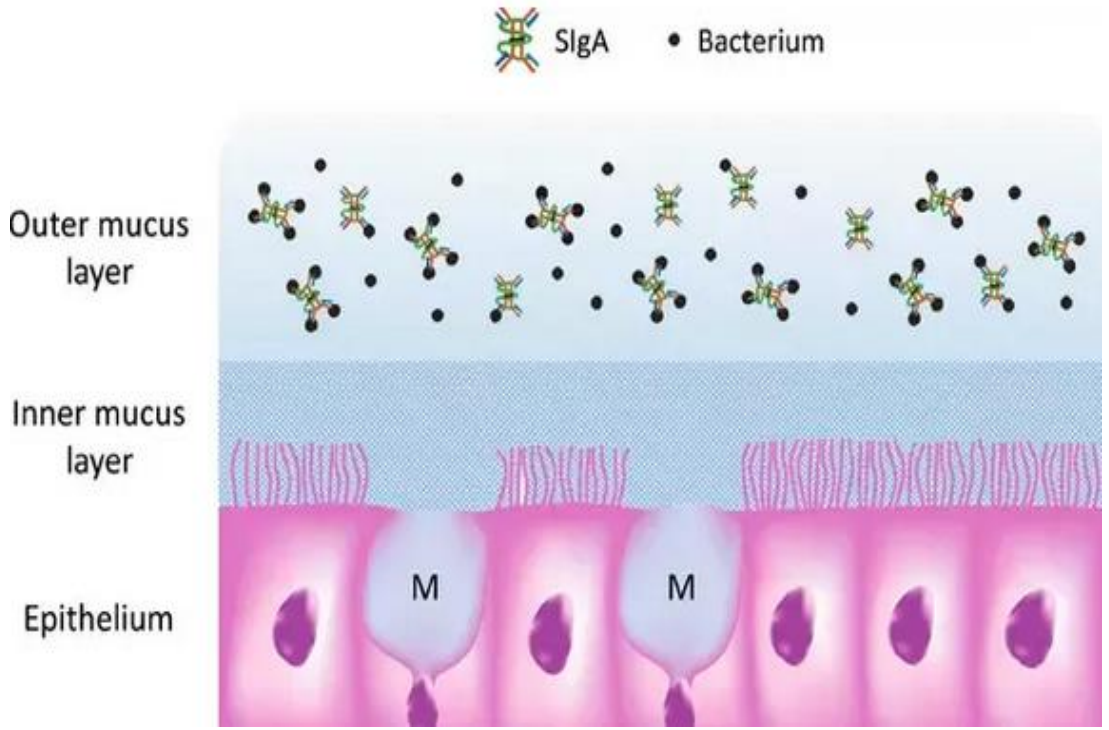
نقش کراتینوسیت: خاصیت waterproof به پوست می دهد.

نقش سلول های اپی تلیال: ترشح مواد ضد میکروبی تحت نام Defensins

در ضمن در بین سلول های اپی تلیال پوست یکسری سلول تحت نام " Intraepithelial lymphocyte" وجود دارند که مشابه لنفوسیت های T قادر به ترشح سایتوکین هستند و با توجه به داشتن رسپتور میکروارگانیسم ها را شناسایی می کنند.

2. **قسمت درم**: این ناحیه شامل sebum cells بوده که با ترشح اسیدهای چرب، پوست را چرب نگه داشته و در برابر پاتوژن ها محافظت می کنند. همچنین این ناحیه از پوست دارای غدد عرقی است (لیزوزیم و پراکسیداز)
3. **هیپودرم**: اتصال پوست به بافت های عضلانی

مخاط حدود ۴۰۰ متر مربع از بدن را پوشانده است. مژه ها سطح سلول مخاطی (سلول اپی تلیال) + ترشحات مخاطی (موسین ترشح شده) دور باکتری را گرفته و مانع اتصال می شود. از طرفی مخاط هم فلور نرمال دارد و هم بر سطح آن IgA وجود دارد.



Chemical barriers (سدهای شیمیایی)

1- pH های اسیدی (معده، پوست و مجاری ادراری)

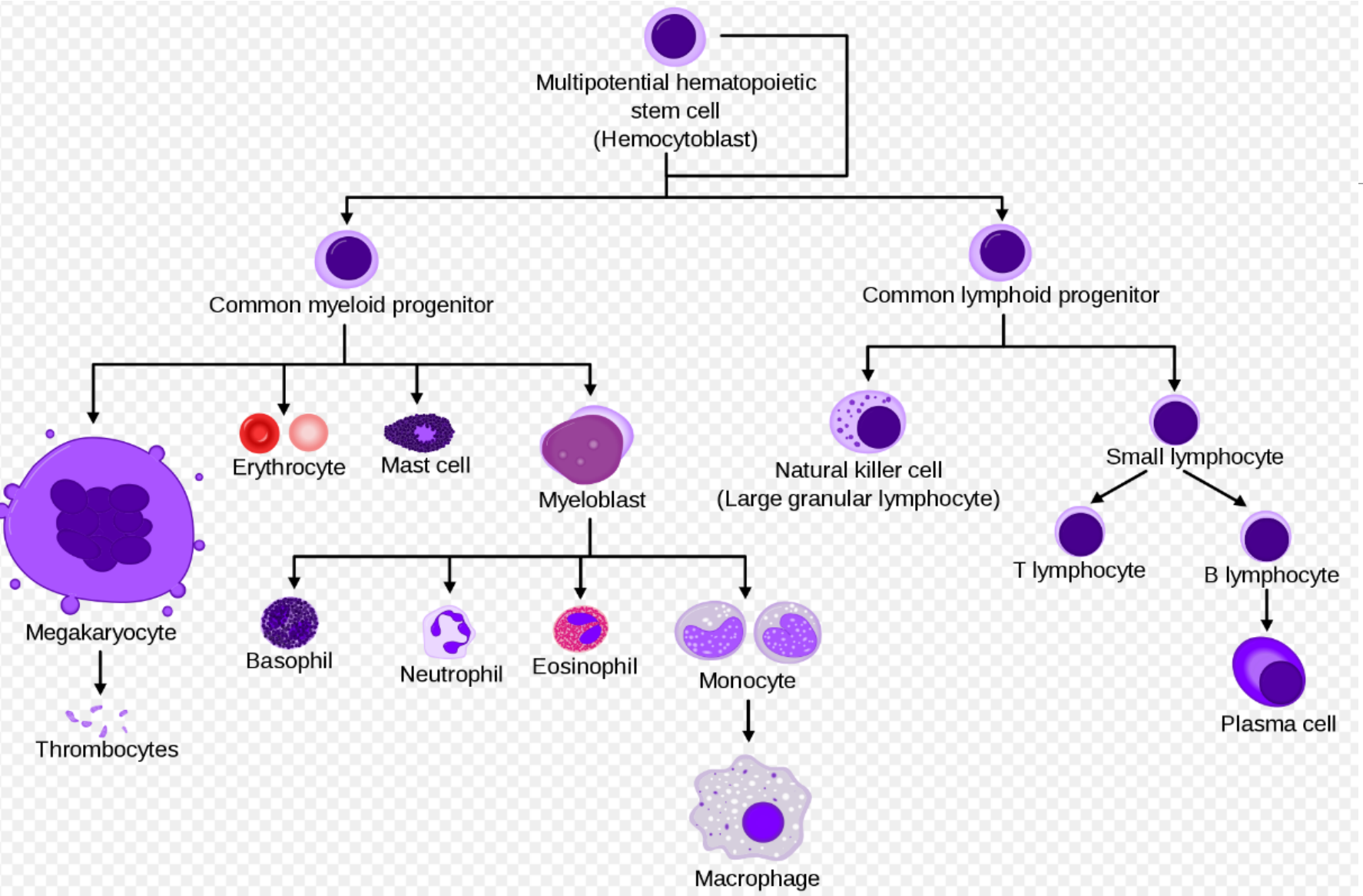
2- آنزیم های موجود در ترشحات بدن (بزاق و اشک: لیزوزیم، پراکسیداز و فسفولیپاز)، شیر (لاکتوفرین و IgA)

3- اسپرمین موجود در مایع منی

4- Surfactin در ریه ها که خاصیت اپسونیزاسیون دارد (تشدید عمل بیگانه خواری ماکروفاژهای موجود در ریه)

5- ترکیبات شیمیایی ضد میکروبی- پپتیدهای کاتیونی غنی از سیستئین موجود در اپی تلیوم و نوتروفیل ها (Defensins و Cathelicidin)

سد دوم دفاعی بدن (سلول ها و ماکروملکول های درگیر در ایمنی ذاتی)



سلول های بیگانه خوار (MQ و PMN)

سلول های کشنده طبیعی (NK cell)

سلول های دندرتیک (DC)

سایتوکین

کمپلمان

۱) نقش‌های کلی سیستم ایمنی بدن

۱- حفاظت = پاک‌سازی = protection = clean up ← دفاع در برابر انواع پاتوژن‌ها داخل سلول (ویروس‌ها، باکتری‌های داخل‌سلولی) و خارج‌سلولی و پاک‌سازی آن‌ها

۲- پدیده‌ی مراقبت (surveillance): مراقبت از سلول‌های خودی بدن جلوگیری از ایجاد متاستاز (در اکثر موارد) که در نتیجه میتوز سلول‌های altered self = modified self خود سلول خودی تغییر یافته (مثل سرطانی) بوجود آید (که در نتیجه میتوز سلول‌های altered self خود سلول خودی تغییر یافته (مثل سرطانی) بوجود آید)

۳- پدیده‌ی Homeostasis (حفظ تعادل دینامیک بدن): در این ژن‌ها: در سلول‌های سلول‌های پیر و از کار افتاده و مثل خلیه‌های آسیب‌دیده توسط نوتروفیل‌ها توسط نوتروفیل‌ها توسط ماکروفاژها از بین برده می‌شوند. کاری در این از بین رفتن سلول‌ها این است که مانع می‌شود به بروز بیماری‌های اتوایمن

در این ژن‌ها: حمایت بافت‌ها فاقد لنفوسیت‌ها لنفوسیت‌ها (تعداد و نوع) علی‌رغم اینکه آنتی‌ژن در تعداد کمی در بافت به آنتی‌ژن‌ها عرضه می‌شود.

اثرات سیستم ایمنی ← مزایا: از بین بردن عوامل خارج سلولی خودی یا غیر خودی
معایب: ایجاد بیماری‌های اتوایمن / ایجاد حساسیت

التهاب: یک واکنش + اتفاقی که منجر از آسیب عفونتی (هر دو) خارجی نمی‌شود / recruitment لنفوسیت نوتروفیل (کشنده‌ی سلول‌های آلوده (MΦ / نوتروفیل و DNK) هم نمی‌شود و میکروب از بین نمی‌رود. بافت‌های هم از قبیل تب، درد، قرمزی و ناراحتی هم وجود دارد.

۲) تفاوت بین پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اختصاصی

۱- تشخیص خودی از غیر خودی = self-nonself discrimination

علم پاسخ: self from non self = self-nonself discrimination

علم ایمنی = علم واکنش بدن به سلول‌های خودی = پاسخ به Ag های خودی = عدم پاسخ = Tolerance

اهمیت: دفع پیوند

منشا عدم تحمل ایمنی از بین رفتن تحمل به سلول‌های خودی

در هر دو پاسخ ذاتی و اختصاصی وجود دارد اما در ذاتی چیزی وجود دارد که باعث می‌شود که سلول‌های مختلف مرتبط با آنتی‌ژن بیگانه پاسخ دهند.

(۱)

۲- تنوع (Diversity): پاسخ دهی به انواع متفاوتی از آنتی‌ژن‌ها = توانایی در شناسایی انواع آنتی‌ژن‌ها به طور اختصاصی

در پستانداران ۱۰^۷ - ۱۰^۱۱ لنفوسیت وجود دارد که در این قسمت تنوع بسیار بالا است. در این قسمت تنوع بسیار بالا است. هر لنفوسیت یک گیرنده‌ی آنتی‌ژنی دارد که توانایی تشخیص و اتصال به آن واکنش اختصاصی را شروع می‌کند. این گیرنده‌ها البته که در این ژن‌ها محدود بوده و حدود ۱۰^۳ - ۱۰^۴ ساختار پپتیدی را می‌توانند (تنوع متوسط) تشخیص دهند. حداقل ۱۰^۷ تا ۱۰^۹ اپی‌توپ آنتی‌ژنی (Antigenic determinant) را می‌توانند تشخیص دهند.

دلایل تنوع ← جهش و نوترکیبی

۳- اختصاصیت (specificity): گیرنده‌های این ژن‌ها اختصاصیت ندارند (یعنی که در این قسمت اختصاصی از اختصاصیت وجود دارد. یعنی TCR ها (یا BCR ها) به اپی‌توپ‌های خاصی (یعنی خاص Ag) واکنش می‌دهند. دلیل اختصاصیت: وجود گیرنده‌های اختصاصی لنفوسیت‌های B و T که می‌توانند آنتی‌ژن‌های مختلف را به خوبی از یکدیگر تشخیص دهند.

۴- خاطره/حافظه ایمنی (Memory): در این ژن‌ها وجود ندارد و در اختصاصی وجود دارد. منظور از حافظه یا خاطره: پاسخ ایمنی سریع‌تر در برخورد مجدد با آن Ag = پاسخ ثانویه سریع‌تر هم از نظر کمی و هم از نظر کیفی

لنفوسیت B خاطره دارای تمایز به لنفوسیت B (naive) که با برخورد اولیه Ag برخورد (قبلی نداشته‌اند) آنتی‌بادی با میل ترکیبی بالا (Affinity) تولید می‌کند و سلول‌های T خاطره در مقایسه با سلول‌های T عفونت در مقایسه با سلول‌های T مقدار مشتق. این در حالی است که در پاسخ این ژن‌ها تفاوتی نیز در پاسخ ثانویه وجود ندارد.

۳) تفاوت‌های بین پاسخ‌های اولیه (۱°R) و ثانویه (۲°R) در این اختصاصی

۱- تاخیر (lag) - تاخیر (۱°R) - تاخیر اکتیواسیون (۲°R) یعنی لنفوسیت‌های خاطره.

۲- نوع آنتی‌بادی (در پاسخ اولیه IgM و بعد switch می‌کند به IgG و در ثانویه IgG و IgM و IgM و IgG موثر هستند)

۳- Affinity (میل ترکیبی آنتی‌بادی با آنتی‌ژن)
Avidity (میل پیوند = واکنش با ساختار Ab)

* هر مولکول آنتی‌بادی متشکل از دو قسمت است به نام Fab = Fragment antigen binding

(۲)

* اصطلاحات در ایمونولوژی *

۱- آنتی ژن : به هر ماده‌ای (پروتئید / پلی ساکارید / نوکلئیک) که بطور اختصاصی به مولکول Ab و یا به گیرنده سلول T متصل شود آنتی ژن گفته می‌شود به بیان دیگر به هر ماده‌ای که توانایی واکنش دادن با محصولات نهایی این هومورال و سلولی را دارد آنتی ژن گفته می‌شود.

تفاوت Ab با TCR ها در شناخت آنتی ژن ها: آنتی ژن ها دارای تعدد هر مولکول بیولوژیک از قبیل مولکول های هموارلی سلولی، قندها، لیپیدها، هورمون‌ها و مولکول‌ها درست تشخیص می‌دهد (اما فقط پپتیدها / GP ها و لیپیدها / GP ها را توسط TCR ها ارائه می‌شوند) و TCR ها فقط پپتیدها را شناخته و کشف می‌کنند اما این مطلب برای زنده ها صادق است و در مرده ها صادق نیست.

پپتیدها نمی‌توانند بدون سازگاری مناسب کشده (APC) ارائه شده، شناخته شوند

بنابراین لنفوسیت B هم به آنتی ژن‌ها Ag و غیر Ag و هم آنتی ژن‌های محلول (در مایعات بدن) و هم آنتی ژن‌های چسبیده به سطح سلول‌ها واکنش می‌دهد و TCR فقط به آنتی ژن‌های چسبیده به سطح سلول‌ها واکنش می‌دهد.

۲- ایمونوژن : به مولکول‌هایی که باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی می‌شود ایمونوژن گفته می‌شود. برای مثال مولکول‌های پروتئینی نظیر تقریباً تمام آنتی ژن‌های پروتئینی که می‌توانند سلول‌ها را به تنهایی فعال کنند. به بیان دیگر ایمونوژن نیستند.

ایمونوژنیسیته به معنای ایجاد (آنتی ژن‌ها) اختصاصی علیه این نوع مولکول‌های کوچک / آنتی ژن‌ها قبل از این که به مولکول‌های بزرگ متصل شوند.

(نکته: تمام مولکول‌های ایمونوژن دارای خاصیت آنتی ژنیسیته هستند و بالعکس امکان ندارد)

۳- هاپتین : ماده‌ای که به تنهایی قادر به تحریک پاسخ‌های ایمنی نیست و همراه با Carrier به کار گرفته می‌شود. یعنی ایمونوژنیسیته و آنتی ژنیسیته خود را با واکنش‌های اختصاصی خود نشان می‌دهد.

۴- اپی توپ (Antigenic determinant = Epitop) = نواحی تعیین کننده در ساختار مولکول‌های آنتی ژنی مثل pro = بخش‌هایی از pro که توسط آنتی بادی شناخته می‌شود و با آن وصل می‌شود.

۵- پارا توپ : بخشی از یک Ab که اپی توپ را تشخیص داده و با آن وصل می‌شود = Fab

«وظایف سلول‌های ایمنی» یا «سلول‌های اعضای خانواده یک AB»

۱- آنتی ژن (توانایی واکنش اختصاصی با Ab و TCR)

۲- ایمونوژنیته (آنتی ژن‌هایی که توانایی تحریک پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال را دارند).

۳- آلرژن‌ها (به توانایی ایجاد انواع پاسخ‌های آلرژیک گفته می‌شود = آلرژن‌ها

۴- تالرژنیته (تحمل ایمنی : ظرفیت ایجاد یک حالت عدم پاسخ ایمنی هومورال و سلولی - تالرژنیته در واکنش‌های ایمنی اهمیت دارد. Ag‌ها / دوز بالا و پایین تالرژن‌هستند که مغز بهتر توانایی ایجاد پاسخ‌های ایمنی و شود و به ازای دوز متوسط آنتی ژن‌ها را دارا نیستند.

سلول‌های بیگانه خوار (نوتروفیل و ماکروفاژ)

نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها سلول‌هایی هستند که عملکرد بیگانه خواری (فاگوسیتوز: بعضی سلول‌ها با پدیده مهاجرت، ابلاغ و تخریب میکروب)

نوتروفیل‌ها = PMN = Polymorpho nuclear = نوتروفیل‌ها پلی مورفونوکلئر

مشخصه اصلی سلول‌ها وجود یک هسته ضد لوبه و تعداد کم گرانول دارا است. مارکر تشخیصی در فلوسایتومتری $CD66^+$

(فلوسایتومتری: متخصص سلول‌ها = شمارش تعداد آن‌ها و ۱۰۰۰ تا از یک قطره از یک سوسپانسیون)

نوتروفیل‌ها ترکیب منحصر به فرد آن‌ها مشترک با ماکروفاژها (فاگوسیتوز کننده‌ها تا اهمیت = هفته اول) متشکل بالغ روزانه صدها میلیون نوتروفیل تولید می‌کند که هر کدام نیمه عمری کمتر از ۱۰ ساعت دارند. نوتروفیل‌ها در جای آسیب دیده عفونت مهاجرت می‌کنند (نخستین سلول‌هایی که به محل عفونت می‌رسند) و به محل عفونت به دنبال ایجاد می‌کنند که به محل عفونت بروند پیدا می‌کنند).

آنزیم‌های نوتروفیل در دشمن خود به محل عفونت در این دوره خالی شده (تخریب آکسیژن ایجاد شده و معمولاً توسط ماکروفاژهای مستقر در بافت‌ها تمیز می‌شوند. یکی از وظایف نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها حداقل دارای دو دسته گرانول درشت هستند که شامل:

1. primary granules = Azouraphilic granules

در نوتروفیل ماکروفاژ دیده می‌شوند و حاوی لیزوزیم، الاستاز، میلوپراکسیداز و مولکول‌های متعددی شامل defensins (پپتیدهای کاتیونی که خاصیت باکتریوسیدی دارند و لیپید A موجود در غشای باکتری‌های گرم منفی را هدف قرار می‌دهند) و cathelicidins (ضد باکتری و ...) عمل کرده و در ریبوزوم‌ها و رودوپلاسم‌ها عقبدار زیادی ترشح می‌شوند. دارای pH داخل لیزوزوم رودوپلاسم‌ها و cryptidin وجود دارد که جزء cathelicidin بوده و خاصیت میکروب‌کشی قوی دارد.

2. secondary granules = specific granules

این گرانول‌ها خاصی نوتروفیل‌ها بالغ بوده و دارای الکترون‌زی، کلاژناز، پروتئین‌ها متصل‌شونده به B12، لیزوزیم و NADPH اکسیداز است.

نقش نوتروفیل‌ها ← ① ایجاد التهاب = آزادسازی (پخش) درد و قرمزی در محل عفونت
باعث recruitment (بسیج نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها از مغز استخوان به محل عفونت)
② فاگوسیتوز (پتیوفاگوسیتوز) (پتیوفاگوسیتوز)
③ پتیوسیتوز (پتیوفاگوسیتوز)

ماکروفاژ = Macrophage ✓

ماکروفاژ: مونوسیت‌ها که از مونوسیت‌ها منشا گرفته‌اند و در بافت‌ها در محل آن‌ها تمایز یافته‌اند. طول عمر بالاتری نسبت به نوتروفیل‌ها دارند و می‌توانند در محل عفونت تکثیر یابند و همچنین قادر به فعالیت در PH پایین هستند. ریبوزوم‌ها کف آکنده از هسته‌های متعدد و مارکر تشخیصی CD14+.

نقش ماکروفاژ ① فاگوسیتوز ② APC ③ تخریب بافت ④ پاک‌زدن میکروب‌ها (در سلول‌های سرطانی) ⑤ ازبین‌بردن سلول‌های تخریب‌یافته (تومورها) و آلوده به ویروس‌ها

(۵)

تخریب بافت توسط ماکروفاژها ← ① آنزیم‌های پروتئاز
② سیتوکین‌ها = ترکیب تولیدشده توسط ماکروفاژ که این عمل باکتری‌ها را تحریک می‌کند و تولید آن‌ها توسط ماکروفاژها میانجی‌گری می‌شود.

فعال‌شدن ماکروفاژ

ماکروفاژها برای انجام اعمال آدابخواهی باید فعال شوند که با:

① در اثر اتصال مولکول‌های میکروبی به گیرنده‌های خاص در سطح یا داخل آن‌ها وجود دارند مثل TLR‌ها فعال می‌شوند
مسیر کلاسیک = اجزایی که بر اثر از بین‌رفتن کمپلکس‌های ایمنی آن‌ها

② در اثر اتصال گیرنده‌ها به Ab یا opsonin توسط ماکروفاژها
مواد که ذرات را برای فاگوسیتوز آماده می‌کنند
پذیرنده‌های کمپلمان
پذیرنده‌های Ab Fc

③ فعال‌شدن در اثر سایتوکین‌های ساخته‌شده توسط سلول‌های NK و سلول‌های T فعال‌شده.

✓ (اضافه‌کنید در مورد ماکروفاژ)

ماکروفاژها در بافت‌های مختلف بر مبنای مکان‌های اختصاصی تعیین‌شده اسامی متفاوتی گرفته‌اند:

ماکروفاژها متعددند سیستم عضو مرکزی ← سلول‌های میکروگلیال
" " " عروق کبدی ← سلول‌های کوپفر
" " " راه‌های هوایی ← آلوئولی
" " " استخوان ← استئوکلاست

سلول‌های ماکروفاژی از سلول‌های تمایزیافته‌ی مونوسیت‌ها ایجاد شده‌اند. مثل اینکه در بیماری عفونت اگر توسط ماکروفاژها تخریب کنند. میکروب‌ها با هموسیت‌ها (Hemocytes) که شبیه به ماکروفاژها هستند میکروب‌ها را فاگوسیتوز کنند. سلول‌هایشان به ماکروفاژهای همچنین در رگ‌ها متصل شده‌اند.

* اعمال آبی NK cell

NK سلول‌های لنفوسیت‌ها در اینجا آنتی‌بادی‌ها را شناسایی می‌کنند. CD 16 گیرنده‌ی لنفوسیت‌های B (۱۰٪) و بقیه در غدد لنفاوی از T cell هستند (۹۰٪) و بیشتر در

NK cell = NNN cell ← سلول‌های ایمنی ذاتی

تغییر بیشتر دارند.

گیرنده‌های NK سلول تشخیص داده شده در لنفوسیتوتوکسیک به آنتی‌بادی متوکلونال اختصاصی که در تشخیص انواع لوکمی‌ها نقش دارند.

$CD16^+$ و $CD56^+$ و FC γRIII

(مارکرهای اختصاصی برای تشخیص در فلوسیتومتری)

لنفوسیت CD_3^+ گرانولوسیت $CD66^+$ (PMN)

مونوسیت $CD14^+$ سلول B CD_{19}^+

سلول NK $CD56^+$ $CD16^+$

از نظر تعداد: گرانولوسیت > مونوسیت > لنفوسیت

۷۰٪

* نقش‌های اعمال سلول NK

۱) از بین بردن باکتری‌ها داخل سلولی (سلول‌های آلوده به ویروس، میکروب‌های روی سلول‌های تومورال یا میکروب‌های داخل سلولی)

۲) از بین بردن سلول‌های تومورال

مکانیسم کشتن سلول توسط NK cell

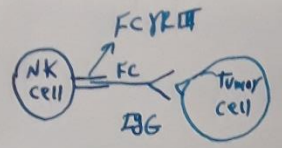
Cytolytic mediator killer lymphocyte

۱- این سلول عفونی شده یا تومورال توسط واکنش سلول‌کشی وابسته به Ab

ADCC = Antibody dependent cell mediate cytotoxicity

۲- فعال شدن ماکروفاژ به منظور از بین بردن میکروب فاگوسیت شده با ترشح IFNγ

ADCC .۱



Ts TA = Tumor specific Transplantation Ag

(فقط)

گیرنده NK cell FcγRIII به آنتی‌بادی متصل به آنتی‌ژن توموری متصل و رها شده به تماس (perforin)

ایجاد منافذ در سلول توموری) و Granzyme (سرنیزه‌ای که آنزیم‌های آپوپتوزی را وارد می‌کند) ترشح می‌شود.

نکته: وقتی سلول آلوده می‌شود یا تحت استرس واقع می‌گردد (حرارت و رادیو اکتیو) تغییراتی در آن ایجاد می‌شود مثل انداخته شدن HSPها و MHC like pro ها در سطح آن که گیرنده NK به راحتی متوجه می‌شود و به سایتوکین‌ها جذب می‌شود در سطح آن که همین امر به کشتن آن کمک می‌کند.

۲. فعال کردن ماکروفاژها

تولید شده ← فاگوسیتوز باقیمانده

MCΦ → IL12 → NK cell → T cell

فعال کردن ← IFNγ

NK cell اعمال آبی ✓

1. Killing of injured cell / infected cell by Ab

2. Killing of phagocytosed mitrabes by Activated MCΦ

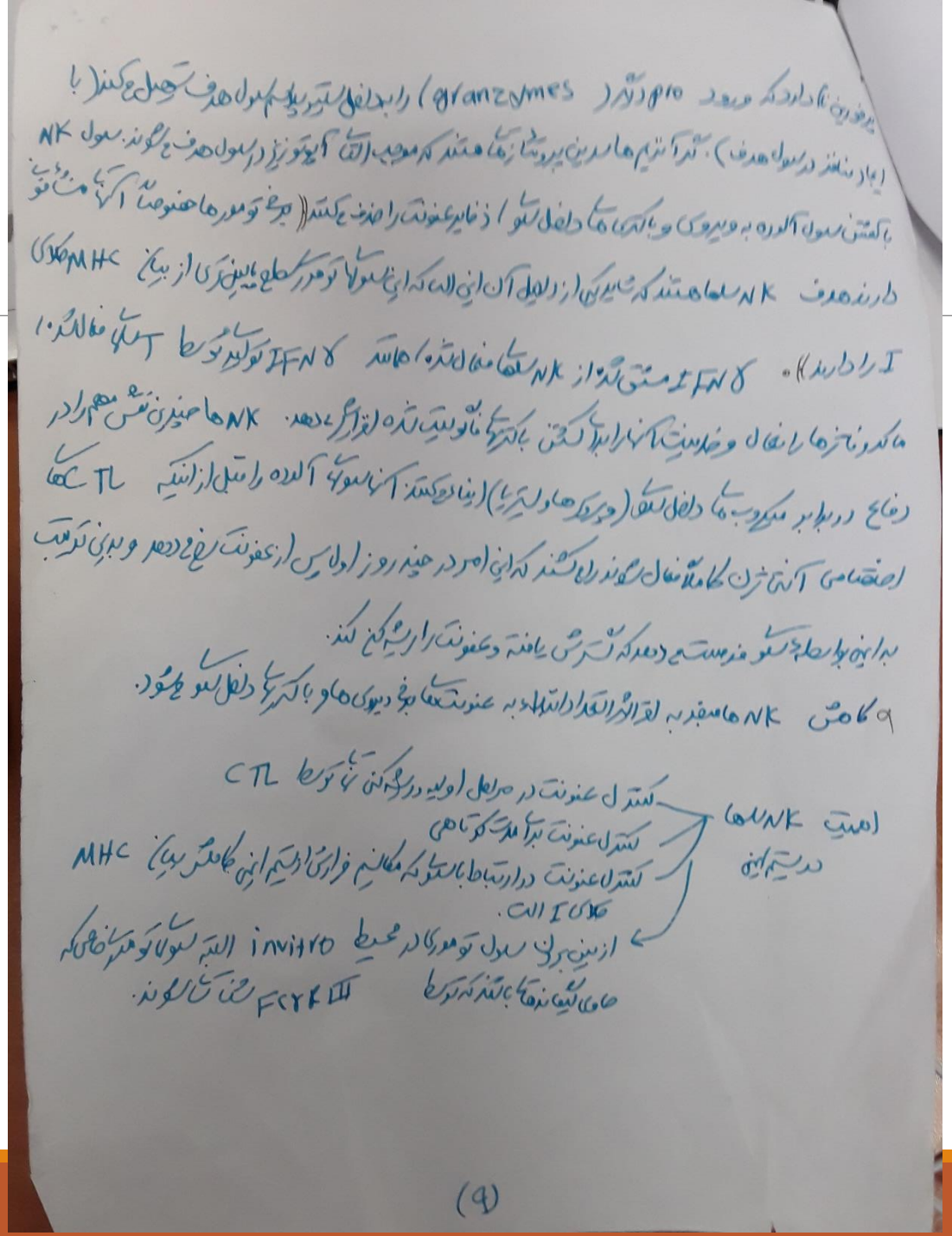
سلول NK گیرنده‌ها روی سلول‌های عفونی یا سطح تحت استرس را با گیرنده‌های سطح سلول و سلول میزبان را شناسایی و تشخیص داده و سلول عفونی یا تحت استرس (altered cell) را از بین می‌برند.

اعمال آبی NK کشتن سلول عفونی و فعال کردن ماکروفاژ به منظور از بین بردن فاگوسیت شده‌ها

سلول NK شبیه CTL دارای گرانول‌های CTL سلول NK است (CD8+) CTL

مکانیسم سیتوتوکسیتی

جذب سایتوکین‌ها ← خود هشدار که موجب کشتن سلول صدمه دیده و وقتی سلول NK فعال می‌شود آنزیم‌هایی از گرانول‌ها موجب تخریب سلول صدمه دیده یا از این pro ها در مجاور سلول صدمه دیده یا از این pro ها در گرانول‌ها



(9)