مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۵۷/هفته اول دی ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۶/۱۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۸/۲۷

بررسی فراوانی لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های B گذرای خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)

محمد علی حسن‌زاده[۱]، دکتر ناهید اسکندری[۲]، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی[۳]، دکتر رویا شرکت[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: نقص ایمنی متغیر شایع (CVID یا Common variable immunodeficiency) مجموعه‌ای ناهمگون از ناهنجاری‌های ایمونولوژیک است که با کاهش سطح سرمی آنتی‌بادی (Hypogammaglobulinemia) حداقل در دو ایزوتایپ ایمونوگلوبولینی، نارسایی در پاسخ آنتی‌بادی در برابر عفونت یا واکسن و در نتیجه افزایش ابتلا به عفونت‌ها همراه است. این بیماری، ناشی از ناتوانی سلول‌های B در تمایز و تکثیر پس از تحریک توسط آنتی‌ژن است. هدف این مطالعه، بررسی فراوانی لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های B گذرای خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع و افراد سالم بود.

روش‌ها: سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC یا Peripheral blood mononuclear cell) از خون هپارینه‌ی داوطلبین سالم و بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع با استفاده از فایکول جدا شدند. سپس، با روش فلوسایتومتری و با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد CD19، CD24 و CD38 مربوط به لنفوسیت‌های B و B گذرا مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج حاکی از تفاوت در نسبت سلول‌های B افراد سالم نسبت به افراد بیمار بود ($P < ۰/۰۰۱$)؛ اما نسبت سلول‌های B Transitional افراد سالم نسبت به افراد بیمار معنی‌دار نبود ($P = ۰/۲۶۷$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، علاوه بر بررسی سلول‌های B و B Transitional، جهت شناخت بیشتر جنبه‌های این بیماری، باید ژن‌های عامل بروز این بیماری را از لحاظ جهش ژنی بررسی کرد.

واژگان کلیدی: پلاسماسل، B-cell activating factor receptor (BAFF-R)، B Transitional، Peripheral blood mononuclear cell

ارجاع: علی حسن‌زاده محمد، اسکندری ناهید، گنجعلی خانی حاکمی مزدک، شرکت رویا. **بررسی فراوانی لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های B گذرای خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (CVID).** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۷): ۱۸۵۶-۱۸۵۱

مقدمه

نقص ایمنی متغیر شایع (CVID یا Common variable immunodeficiency)، شایع‌ترین نقص ایمنی اولیه بعد از کمبود انتخابی IgA است. CVID نشان دهنده‌ی یک گروه بزرگ ناهمگون از سندرم‌هایی است که با سطوح پایین سرمی IgG (Immunoglobulin G)، IgA (Immunoglobulin A) و یا IgM (Immunoglobulin M) مشخص می‌شوند. اختلال در پاسخ آنتی‌بادی در این بیماران، به هر دو آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی و پروتئینی است (۱).

هیپوگاماگلوبولینمی این بیماران، در نتیجه‌ی ناتوانی سلول‌های B در تکثیر و تمایز پس از تحریک آنتی‌ژنی است. در این بیماران، میزان پلاسماسل و سلول‌های B خاطره به دلیل نقص‌های ژنتیکی خاصی در گیرنده‌های کمک محرک کاهش می‌یابد. بر خلاف آگاماگلوبینمی وابسته به جنس که یک بیماری نقص سلول B می‌باشد، در بیماری CVID، اختلالات سیگنالینگ سلول‌های T و نقص در تولید سایتوکاین هم گزارش شده است و این می‌تواند، شیوع بالای بیماری‌های خود ایمنی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، مرکز تحقیقات ایمونولوژی سلولی و مولکولی و گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دانشیار، مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر ناهید اسکندری
Email: neskandari@med.mui.ac.ir

لنفوپرولیفراتیو، گرانولوماتوز و یا اختلالات نئوپلاستیک و اختلالات روده در بیماران CVID را توضیح دهد. به دلیل پایین بودن سطح آنتی‌بادی، بیشتر بیماران دچار عفونت‌های مکرر دستگاه تنفسی چون سینوزیت، برونشیت و پنومونی می‌شوند (۲).

اکثر مکانیسم‌های ژنتیک که منجر به CVID می‌شوند تا به امروز ناشناخته مانده است. نقص در ژن‌های کد کننده‌ی کمک محرک القایی (ICOS یا Inducible T-cell costimulator)، فعال کننده‌ی غشایی و واکنش دهنده‌ی CAML (TACI)، CD19، پذیرنده‌ی عامل فعال کننده‌ی سلول B (B-cell activating factor receptor یا BAFFR)، CD81، CD20 و CD21 گزارش شده است (۳). بررسی و شناسایی این نقایص ژنی منجر به فرضیه‌ی جدیدی برای پاتوژنز CVID شده؛ با این حال، نقص ژنی حداکثر در ۱۰ درصد از بیماران شناسایی شده است. بنا بر این، نقص‌های ژنی فقط در موارد اندکی عامل ایجاد کننده‌ی CVID محسوب می‌شوند (۴).

پیشرفت و تکامل سلول‌های B بالغ، فرایندی پیچیده و هماهنگ با محصولات ژنی متفاوت است. ابرخانواده‌ی پذیرنده‌ی عامل نکروز دهنده‌ی تومور (Tumor necrosis factor receptor superfamily یا TNFRSF) نقش مهم و متنوعی در فعال شدن و آپوپتوز سلول‌های سیستم ایمنی دارند. مطالعات اخیر بر اهمیت BAFF (که BLyS، TALL-1، THANK و یا zTNF4 نیز نامیده می‌شود) تأکید کرده‌اند. BAFF به طور کلی توسط مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های T ترشح می‌شود. افزودن BAFF به محیط کشت سلول‌های B، باعث تغییر کلاس از سلول‌های ترشح کننده‌ی IgM به سلول‌های ترشح کننده‌ی IgG می‌شود (۵).

BAFF به سه گیرنده‌ی فعال کننده‌ی غشایی و واکنش دهنده‌ی CAML (TACI)، پذیرنده‌ی عامل فعال کننده‌ی سلول B (BAFF-R) و نیز آنتی‌ژن بلوغ سلول (BCMA) متصل می‌شود. گر چه هر سه گیرنده به BAFF متصل می‌شوند، گیرنده‌ی BAFF نقش مهم‌تری برای بقای سلول B بالغ دارد و تنها گیرنده‌ی شناخته شده‌ی BAFF می‌باشد که بر سطح اکثر سلول‌های B بالغ قابل ردیابی است (۵).

پذیرنده‌ی BAFF نقش بنیادی در تبدیل سلول‌های گذرای (Transitional) نوع ۱ به سلول‌های گذرای نوع ۲ دارد و در نتیجه، برای تولید سلول‌های B بالغ در طحال اهمیت زیادی دارد؛ به طوری که در موش‌های فاقد BAFF و BAFFR، فقدان کامل سلول‌های B فولیکولار و سلول‌های B ناحیه‌ی حاشیه‌ای و متوقف شدن بلوغ سلول B در مرحله‌ی گذرای نوع ۱ دیده می‌شود (۶). این سلول‌های گذرای B نابالغ در طی بلوغ خود نشانگرهای CD19، CD24 و CD38 را بروز می‌دهند. با توجه به مطالعاتی که نقص ژنی در این بیماران را نقص در ژن BAFFR گزارش کرده‌اند و به دلیل نقش این ژن در تکامل و بلوغ سلول‌های B، دیده شده است که سلول‌های B این افراد در طی تکامل خود در مرحله‌ی گذر باقی می‌مانند و این امر حاکی از نقش مهم ژن BAFFR در بلوغ سلول‌های B می‌باشد. هدف از این مطالعه، بررسی فراوانی زیر مجموعه‌ای از سلول‌های B (Transitonal B cells) در این بیماران جهت شناخت و درک بهتر این بیماری بود.

روش‌ها

از ۱۵ بیمار مبتلا به CVID (۱۰ مرد و ۵ زن و با میانگین سنی ۱۹/۱۳ سال) مراجعه کننده به بخش دی‌کلینیک بیمارستان الزهرای (س) اصفهان و ۱۵ فرد سالم (۱۵ مرد با میانگین سنی ۲۶ سال) نمونه‌ی خون محیطی تهیه شد. برای تمامی بیماران معیارهای انجمن نقص ایمنی اروپا (European Society for Immunodeficiencies یا ESID) جهت تشخیص CVID در نظر گرفته شد. معیارهای ورود و خروج افراد مورد مطالعه مطابق جدول ۱ بود.

در ابتدا، مقدار ۱۰ سی‌سی خون وریدی با سرنگ هپارینه شده از افراد گروه‌های مورد و شاهد گرفته شد و در حداقل زمان ممکن پس از نمونه‌گیری، برای جداسازی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC یا Peripheral blood mononuclear cell) مورد استفاده قرار گرفت.

جهت جداسازی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی، از روش جداسازی بر روی فایکول استفاده شد؛ بدین صورت که نمونه‌ی خون رقیق شده با PBS (Phosphate-buffered saline) به آرامی بر روی فایکول منتقل و به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۸۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد (ترمز سانتریفیوژ باید خاموش باشد). پس از اتمام سانتریفیوژ، لایه‌ی سلول‌های تک هسته‌ای که به صورت یک لایه‌ی سفید رنگ و نازک بین پلاسما و فایکول قرار داشت، به کمک پی‌پت پاستور استریل به طور کامل جمع‌آوری شد. سپس، PBMCها دو بار با محلول PBS شستشو شدند و در پایان ۱ میلی‌لیتر از PBS به ته‌نشین لوله اضافه شد و به صورت سوسپانسیون در آمد.

آن‌گاه، ۵ میکرولیتر از آنتی‌بادی‌های Anti-CD19-FITC (Exbio)، Anti-CD24-PE (Exbio) و Anti-CD38-PerCP (Exbio) به ۱۰۰ میکرولیتر سوسپانسیون سلولی اضافه گردید و نمونه‌ها به مدت ۲۰ دقیقه در محیط تاریک قرار داده شد. نمونه‌ها پس از انکوباسیون یک بار با بافر PBS شستشو داده شد و در پایان، تمام نمونه‌ها به وسیله‌ی دستگاه فلوسایتومتری (B&D) گروه ایمنی‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی آنالیز شدند. آنالیز آماری با استفاده از آزمون Mann-Whitney برای مقایسه‌ی گروه‌های شاهد و مورد انجام شد و $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

جدول ۱. معیارهای ورود و خروج افراد مورد مطالعه

	معیار ورود	معیار خروج
افراد بیمار	شروع نقص ایمنی بعد از ۴ سالگی کاهش محسوس در سطح IgG (Immunoglobulin G) (حداقل ۲ SD در زیر میانگین سن بیمار) و کاهش در حداقل یکی از رده‌های ایمونوگلوبولین IgM (Immunoglobulin M) و IgA (Immunoglobulin A) فقدان ایزوهماگلوتینین و یا پاسخ ضعیف به واکسن کنار گذاشتن افراد مبتلا به هایپوگاماگلوبولینمی	استفاده از هر گونه داروی سرکوب‌گر ایمنی و یا تزریق ایمونوگلوبولین به صورت وریدی (IV یا Intravenous) و یا SC (Subcutaneous)، ۳ تا ۴ هفته پیش از نمونه‌گیری و ابتلا به عفونت آشکار حداکثر تا ۳ هفته پیش از نمونه‌گیری
افراد سالم	عدم سابقه‌ی عفونت‌های تنفسی یا گوارشی مکرر و بیماری‌های نقص ایمنی	

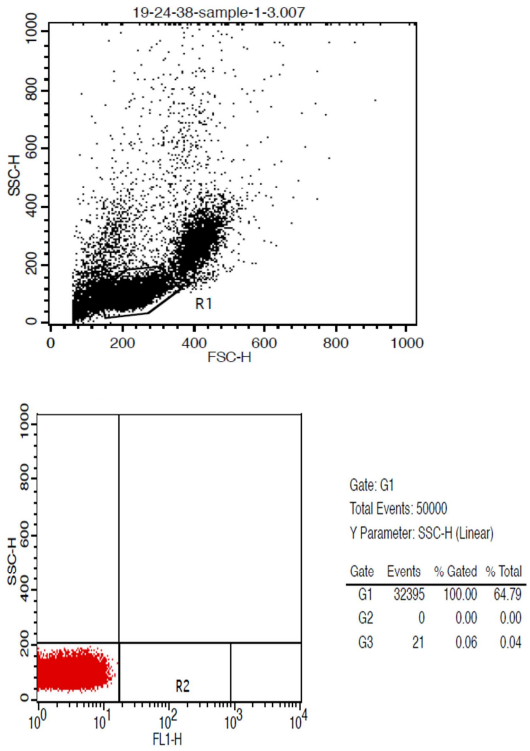
یافته‌ها

تشخیص بیشتر انواع شایع بیماری‌های نقص ایمنی مانند IgAD (Immunoglobulin A deficiency)، CVID و Bruton بر اساس معیارهای بالینی می‌باشد. در صورتی که امروزه بررسی زیر گروه‌های سلول B نیز در تشخیص بهتر این بیماری‌ها از جمله CVID حایز اهمیت می‌باشد. از جمله‌ی این زیر گروه‌ها، سلول‌های B Transitional (گذرا) می‌باشند که با فنوتیپ سلولی $CD24^{high}$ $CD38^{high}$ مشخص می‌شوند. بدین منظور، در این مطالعه فراوانی این سلول‌ها با استفاده از روش فلوسایتومتری مورد بررسی قرار گرفت. به این ترتیب که ابتدا از هر داده یک نمودار نقطه‌ای (Dot plot) بر اساس نور پراکنده به جلو (FSC یا Forward scatter) و نور پراکنده به جانب (SSC یا Side scatter) گرفته شد و سپس جمعیت لنفوسیتی Gate گردید (R۱) و نمودار نقطه‌ای دیگری بر اساس FSC و FITC (FL۱) با این Gate گرفته شد (شکل ۱).

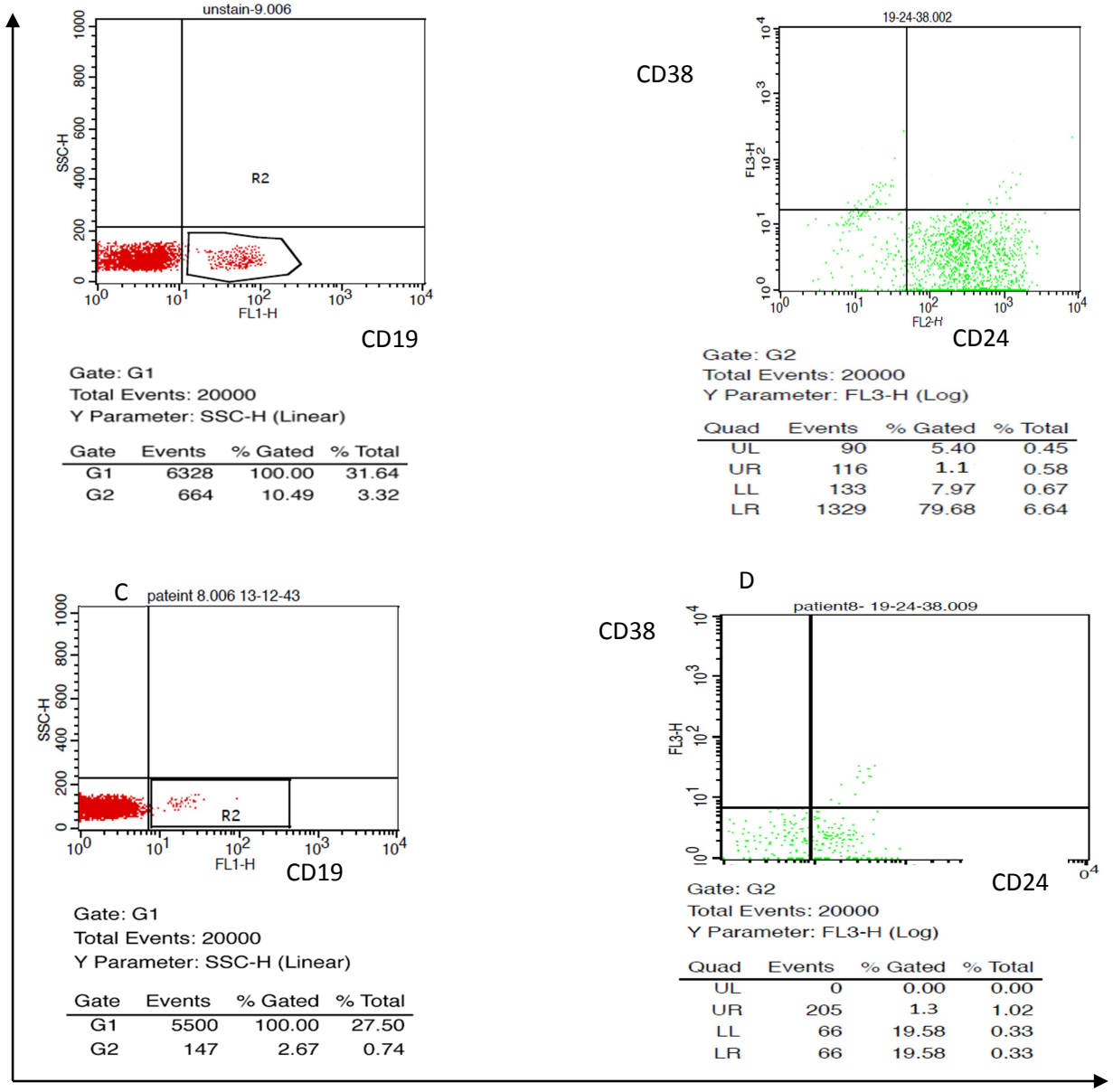
میانگین درصد سلول‌های B و B Transitional در خون محیطی گروه‌های شاهد و مورد محاسبه شد. درصد متوسط سلول‌های B خون محیطی در گروه شاهد (۳/۳۶ ± ۱۰/۴۳) نسبت به گروه مورد (۱/۵۰ ± ۲/۸۵) تفاوت معنی‌داری داشت ($P < ۰/۰۰۱$). در صورتی که درصد متوسط سلول‌های B Transitional در گروه شاهد (۰/۳۸ ± ۱/۰۰) نسبت به گروه مورد (۰/۴۵ ± ۱/۱۳) تفاوت معنی‌داری نداشت ($P < ۰/۲۶۰$) (شکل ۲).

بحث

هدف این مطالعه بررسی فراوانی لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های B گذرای خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر رایج و افراد سالم بود. نارسایی ایمنی متغیر شایع، مجموعه‌ای ناهمگون از ناهنجاری‌ها است که با کاهش سطح سرمی آنتی‌بادی‌ها، نارسایی در پاسخ آنتی‌بادی به عفونت‌ها یا واکسن‌ها و افزایش بروز عفونت‌ها شناخته می‌شود. مشکل این بیماران، در ناتوانی سلول‌های B در تمایز و تکثیر آن‌ها پس از تحریک آنتی‌ژنی می‌باشد. در این بیماران، میزان پلاسماسل و سلول‌های خاطره‌ای B به دلیل نقص‌های ژنتیکی خاصی در گیرنده‌های کمک محرک آن‌ها، کاهش می‌یابد (۷).



شکل ۱. A) لنفوسیت‌ها در نور پراکنده به جلو (FSC یا Forward scatter) و نور پراکنده به جانب (SSC یا Side scatter) به صورت Gate شده. B) جمعیت سلولی ایزوتیپ شاهد بر اساس R۱ Gate.



شکل ۲. تجزیه و تحلیل فلوسیتومتری سلول B و B Transitional در گروه‌های شاهد و مورد

A) درصد متوسط سلول‌های B در گروه شاهد، B) درصد متوسط سلول‌های B Transitional در گروه شاهد، C) درصد متوسط سلول‌های B در گروه مورد، D) درصد متوسط سلول‌های B Transitional در گروه مورد

نقص اصلی بیماری CVID، شکست در بلوغ و تمایز سلول‌های B به سلول‌های تولید کننده‌ی آنتی‌بادی می‌باشد. برای این بیماری از لحاظ ژنتیک چندین نقص ژنی از قبیل TACI، ICOS، CD19، CD81 و BAFFR گزارش شده است. تکامل سلول‌های B بالغ، یک فرایند پیچیده‌ی هماهنگ شده با محصولات ژنی متفاوت است. از میان این ژن‌ها، ژن BAFFR نقش مهمی در فرایند بلوغ و تمایز سلول‌های B بازی می‌کند.

تعداد کل سلول‌های B در بیشتر بیماران CVID، در محدوده‌ی پایین‌تری از سطح طبیعی قرار دارد. در ۱۰ درصد از بیماران CVID، تعداد سلول‌های B کم و یا حتی صفر است (۸). در توافق نسبی با این داده‌ها، نتایج حاصل از فلوسیتومتری در مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد که در بیماران CVID در مقایسه با گروه شاهد، درصد لنفوسیت‌های B به طور معنی‌داری در سطح پایین‌تری قرار دارند. از طرفی، برخی از بیماران CVID افزایش درصد سلول‌های B را نشان می‌دهند، که این با نفوذ لنفوسیت های پلی‌کلونال و خود ایمنی همراه است (۹).

همچنین، بر اساس مطالعات انجام شده، تعداد مطلق از همه‌ی زیر مجموعه‌های سلول B در افراد CVID کاهش نشان می‌دهند. مطالعه‌ی زیرجمعیت‌های لنفوسیتی (Subpopulations) یک ابزار مهم در تشخیص بیماری های ایمنی و خون است. هنگامی که تعداد مطلق زیرجمعیت‌های لنفوسیتی خارج از محدوده‌ی مرجع از پیش تعیین شده قرار می‌گیرد، ممکن است نشان دهنده‌ی بیماری باشد. زیرجمعیت‌های لنفوسیتی نیز به طور فزاینده‌ای برای طبقه‌بندی بیماران مبتلا به CVID به زیرگروه‌های با پیش‌آگهی بالینی مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد.

به همین منظور، در این مطالعه زیرمجموعه‌ای از سلول‌های B به نام سلول‌های B گذرا مورد بررسی قرار گرفتند. درصد سلول‌های B گذرا در افراد مورد نسبت به افراد شاهد کاهش داشت، اما این تفاوت معنی‌دار نبود. از طرفی، همان‌طور که گفته شد، از لحاظ ژنتیک، یکی از ژن‌های دخیل در بروز این بیماری، ژن BAFFR است که با جهش در این ژن، بلوغ سلول‌های B در مرحله‌ی گذرا (Transitional) باقی می‌ماند و سلول B بالغ تولید نمی‌شود. بنا بر این، پیشنهاد می‌شود جهت شناخت بهتر این بیماری جهش ژن BAFFR نیز بررسی شود. شناسایی روابط متقابل بین نقص ژنتیکی، اختلالات ایمونولوژیک و فنوتیپ بالینی، درک ما را از پاتوژنز این بیماری بهبود می‌بخشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد محمدعلی حسن‌زاده به شماره‌ی طرح پژوهشی ۳۹۲۲۴۸۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. از تمامی افرادی که در اجرای این تحقیق یاری نمودند، سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? Adv Immunol 2011; 111: 47-107.
2. Mouillot G, Carmagnat M, Gerard L, Garnier JL, Fieschi C, Vince N, et al. B-cell and T-cell phenotypes in CVID patients correlate with the clinical phenotype of the disease. J Clin Immunol 2010; 30(5): 746-55.
3. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. Lancet 2008; 372(9637): 489-502.
4. Bacchelli C, Buckridge S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Translational mini-review series on immunodeficiency: molecular defects in common variable immunodeficiency. Clin Exp Immunol 2007; 149(3): 401-9.
5. Losi CG, Silini A, Fiorini C, Soresina A, Meini A, Ferrari S, et al. Mutational analysis of human BAFF receptor TNFRSF13C (BAFF-R) in patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 2005; 25(5): 496-502.
6. Sims GP, Ettinger R, Shirota Y, Yarboro CH, Illei GG, Lipsky PE. Identification and characterization of circulating human transitional B cells. Blood 2005; 105(11): 4390-8.
7. Kopecky O, Lukesova S. Genetic defects in common variable immunodeficiency. Int J Immunogenet 2007; 34(4): 225-9.
8. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. J Clin Immunol 2003; 23(5): 385-400.
9. Schatorje EJ, Gemen EF, Driessen GJ, Leuvenink J, van Hout RW, van der Burg M, et al. Age-matched reference values for B-lymphocyte subpopulations and CVID classifications in children. Scand J Immunol 2011; 74(5): 502-10.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 33, No. 357, 1st Week, January 2016

Received: 10.09.2015

Accepted: 18.11.2015

Investigating the Frequency of the Peripheral Blood B and Transitional B Cells in the Patients with Common Variable Immunodeficiency

Mohammad Alihassanzadeh[1], Nahid Eskandari PhD[2], Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD[3], Roya Sherkat MD[4]

Original Article

Abstract

Background: Common variable immunodeficiency (CVID) is a heterogeneous set of immunological abnormalities including decreased serum levels of antibodies (hypogammaglobolinemia), at least for two isotopes of immunoglobulin, and impaired antibody response to infection or vaccination. Thus, it is associated with increased susceptibility to infections. This study aimed to investigate the frequency of B cells in the patients with CVID in Isfahan city, Iran.

Methods: Blood samples were collected from the patients with substitutive immunoglobulin (Ig) therapy before immunoglobulin infusion. Then, peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated via Ficoll-Hypaque density centrifugation. Flow cytometry method was employed to determine the frequency and phenotype of the B and transitional B cells using the antibodies of CD19-FITC (Exebio), CD24-PE (Exebio), and CD38 PE (BD Exebio).

Findings: There was significant difference in the proportion of the peripheral blood B cells in the patients with CVID, compared to the healthy subjects ($P < 0.001$). But, there was insignificant difference in the proportion of the transitional B cells in the patients, compared to the healthy subjects ($P = 0.267$).

Conclusion: The results show that there is insignificant difference in the proportion of the transitional B cells in the patients with CVID, compared to control group. However, more studies should be carried out concerning mutation in the involved genes to understand more aspects of this disease.

Keywords: Plasma cell, BAFF-R, B Transitional, Peripheral blood mononuclear cells (PBMC)

Citation: Alihassanzadeh M, Eskandari N, Ganjalikhani-Hakemi M, Sherkat R. **Investigating the Frequency of the Peripheral Blood B and Transitional B Cells in the Patients with Common Variable Immunodeficiency.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(357): 1851-6

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Cellular and Molecular Immunology Research Center AND Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Associate Professor, Acquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Nahid Eskandari PhD, Email: neskandari@med.mui.ac.ir