

PERANAN PROTEKTIF DAN NON-PROTECTIF *NITRIC OXIDEs (NOs)* PADA RESPON IMUN

Basuki Budiman

Pusat Penelitian dan Pengembangan Gizi dan Makanan, Depkes RI

ABSTRACT

THE ROLE OF PROTECTIVE AND NON-PROTECTIVE NITRIC OXIDES (NO_s) IN IMMUNE RESPONs

Nitric oxides (NO), included in this term are radical $NO\cdot$, (ionic) NO^- , NO , NO_2 , NO_2^- , NO_3^- , N_2O_3 , N_2O_4 , S-nitrosothiols, peroxynitrite ($ONOO^-$), and nitryl-metal complex. NOs are radical substances which have characteristic both protective and non-protective immunity due to unable to distinguish pathogen DNA or host DNA. NO is by-product of arginine metabolism. NO plays roles in muscle relaxation to prevent platelets aggregation, as intra cell neurotransmitter, mediated macrophage of tumor cell and bacteria. The activity is under controlled by NO-synthetase (NOS) which has three isomers, namely NOS1 or neural NOS (nNOS), NOS2 or inducible NOS (iNOS) and NOS3 or endothelial NOS (eNOS). The role of iNOS/NO in immune system could be as a protective and non-protective which work simultaneously and depend on the immune system equilibrium. The function of iNOS/NO is as regulator and effector. As regulator the function includes change of lymphocyte from proliferation and modulated cytokine response. As effector the function includes necrosis and immunoprotective activities. The main target of NO_2 toxicity is lungs but depends on the concentration of toxicity and duration of exposure to the target

Keywords: arginine, immunology, NOS, nitric oxide, protective

PENDAHULUAN

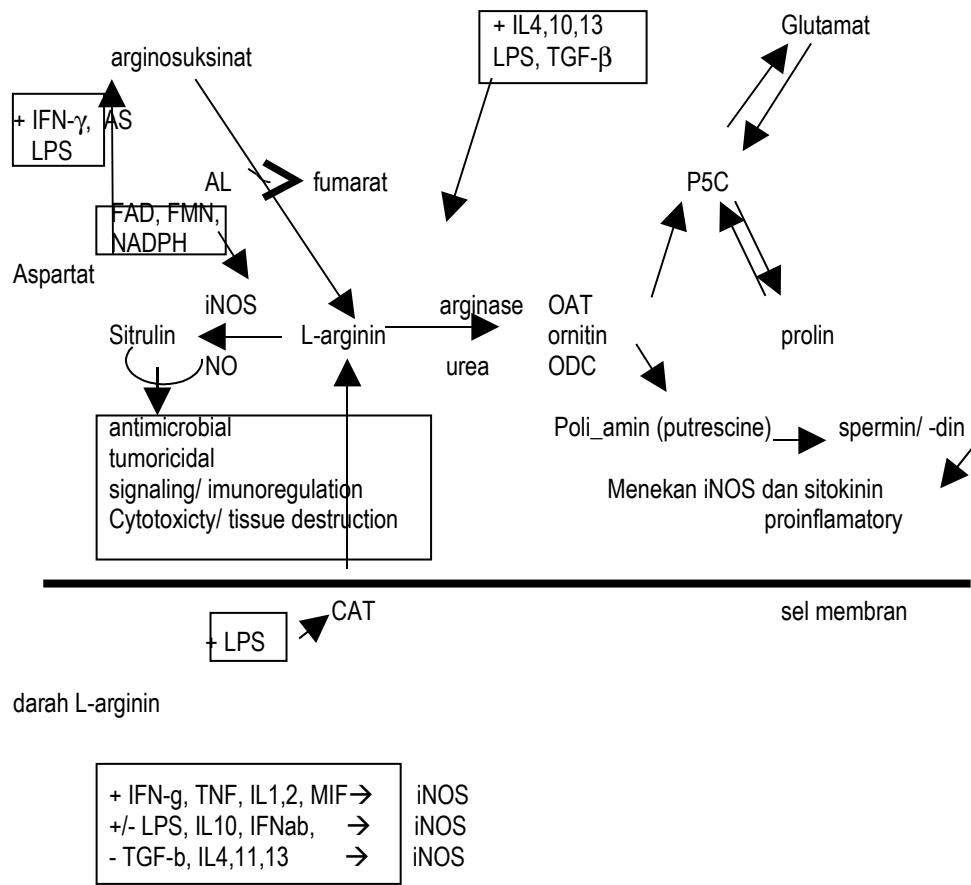
Nitrogen Oksida merupakan istilah yang digunakan untuk kelompok ikatan kimia unsur N dan O, termasuk dalam kelompok ini, radikal $NO\cdot$, NO^- , NO , NO_2 , NO_2^- , NO^3- , N_2O_3 , N_2O_4 , S-nitrosothiols, peroxynitrite ($ONOO^-$), kompleks nitryl-metal. Di alam bebas NO dioksidasi menjadi NO_2 yang merupakan prekursor ozone (O_3). Keberadaan NO, NO_2 dan N_2O_3 terjadi hampir berbarengan. Oleh karena itu, istilah oksida-oksida nitrogen dan NO yang digunakan dalam pustaka, menunjuk pada molekul-molekul tersebut. NOX adalah istilah yang digunakan terutama dalam polusi udara^{1,2}.

Membahas NO tidak dapat dilepaskan dari pembahasan NOS (Nitric Oxide synthase). Ada tiga isoform NOS yaitu NOS1 atau nNOS, NOS2 atau iNOS dan NOS3

atau eNOS^{1,3}. nNOS adalah tipe neural untuk NOS yang diekspresikan pada sel syaraf, iNOS untuk NOS yang diaktifkan (*inducible*) oleh sitokin, dan eNOS untuk NOS yang ditemui pada lapisan endotelial pembuluh darah. Istilah cNOS digunakan untuk nNOS dan eNOS secara bersama-sama. Di antara ketiga NOS itu, iNOS hanya diekspresikan pada keadaan tertentu sebagaimana pengaturan sistem imun oleh sitokin atau induksi patologik karena adanya endotoksin dan sitokin^{1,3}.

Produksi NO

Secara fisik NO_2 adalah gas yang berwarna kecoklatan hasil ikutan utama dari pembakaran pada temperatur tinggi. NO di alam bebas merupakan hasil ikutan fermentasi an-aerobik tanaman pangan (*crops*). Di dalam tubuh, NO merupakan hasil lain reaksi koversi L-arginin menjadi sitrulin dalam sel.



darah L-arginin

+ IFN- γ , TNF, IL1,2, MIF →	iNOS
+/- LPS, IL10, IFNab, →	iNOS
- TGF- β , IL4,11,13 →	iNOS

diadaptasi dari MORI⁴, 2004 dan Bogdan¹ 2001

Arginin merupakan bahan dasar proses sintesa urea, poli_amin (putresin), kreatinin fosfat dan NO. Arginin diangkut dari darah ke sel oleh isoform CAT (cationic amino acid transporter). Kemudian terjadi siklus arginin, sitrulin, arginosuksinat, arginin. NO dihasilkan dari konversi arginin yang diperantara oleh iNOS. Sintesa arginosuksinat berasal dari sitrulin dan aspartat dengan diperantara arginosuksinat-sintetase (AS), kemudian menjadi arginin dengan membentuk fumarat diperantara arginosuksinat lyase (AL). Urea terbentuk dari sintesa ornitin dengan hadirnya enzim arginase, yang selanjutnya membentuk glutamat dan prolin melalui pirolin-5-karbosilat dengan perantara ornitin

aminotransferase (OAT). Sintesa poli_amin dari ornitin diperantara oleh ornitin dekarboksilase. Proses ini dapat disimak pada bagan 1.

AS dan AL diekspresikan terutama di ginjal dan hati. AS dan AL terinduksi pada saat iNOS diinduksi oleh sel-sel yang terinfeksi oleh bakteri lipo-polisakarida (LPS) dan sitokin (IFN γ , interferon gamma). Ko-induksi iNOS dan AS secara *in vivo* ditemui di paru-paru, jantung, hati, empedu, otot, testis tikus setelah diberi LPS. Hal ini cukup menjadi bukti bahwa iNOS bekerja secara *in vivo* di sel manapun.

Neural dan epitel NOS (cNOS) secara bersama diekspresikan dan diatur oleh konsentrasi kalsium melalui interaksi dengan

kalmodulin. Kompleks kalsium-kalmodulin (Ca/CaM) menstabilkan homodimer yang setiap monomer-nya mengandung enzim reduktase dan oksigenase. Dalam enzim-enzim ini terdapat kofaktor Flavin Adenin Dinukleotida (FAD), Nikotinamid Adenin Dinukleotida Phosphat-Hidrogen (NADPH), Flavin Mono Nukleotida (FMN) atau heme dan tetra-hidro-biopterin (B4H). B4H penting bagi formasi NOS dimer yang merupakan bentuk sintetase aktif. Ketergantungan kepada kalmodulin ini menjadi model untuk menjelaskan peranan glutamat dalam neurotoxicity dalam CNS. Neurotoxicity adalah mekanisme glutamat yang menginduksi kematian sel syaraf. Glutamat dalam sel syaraf mengaktifkan reseptornya yaitu NMDA (derivatif aspartat yang dimetilasi). Reseptor ini selektif terhadap ion kalsium, sehingga menstimuli pengikatan eNOS pada sintetase melalui komplek Ca/CaM. Terbentuknya NO mengakibatkan kematian sel dengan cara perusakan sel, menekan respirasi mitokondria yang akhirnya menguras energi dalam sel. Sel syaraf (neuron) sangat sensitif terhadap kerusakan kapasitas mitokondria dalam mensintesa adenosin triphosphat (ATP), karena neuron sangat tergantung pada degradasi oksidatif glukosa dan keton bodies. ATP digunakan untuk mekanisme neuro-transmitter^{5,6}.

Oleh karena itu NO hanya dapat diproduksi jika tersedia arginin. Uptake arginin dapat dihambat oleh L-lysin yang mekanisme kerjanya berlawanan dengan reseptor glutamat, NMDA. Produksi NO dalam sel neuron dan endotelial oleh cNOS hanya sedikit, dan untuk jangka waktu yang pendek. Gen NOS makrofag lebih pendek daripada gen NOS neural, namun menyumbang 50 persen identitas dalam sekuen asam amino⁶.

Metabolisme

NO dapat merusak jaringan karena sifat radikalnya dan dapat pula sebagai sitoprotektif yang melindungi kehidupan sel dengan cara membunuh mikroorganisme patogen. Misalnya, peroksinitrit merusak DNA bakteri *Helicobacter pylori* yang

menyebabkan tukak dan kanker lambung. Namun demikian produksi peroksinitrit yang berlebihan dapat menyebabkan *septic shock* karena sifat radikal NO yang tidak dapat membedakan DNA patogen dengan DNA host^{1,3,4}.

Inducible NOS (iNOS) yang diekspresikan sebagai mekanisme darurat untuk menekan pertumbuhan tumor dalam epitel gaster, jaringan payudara dan otak. Endotoxin bakteri merangsang gene iNOS yang pada gillirannya akan memproduksi NO pada kadar yang tinggi untuk merusak DNA patogen dan menghambat metabolisme produksi energi yang dibutuhkan patogen untuk melakukan pembelahan sel. Namun demikian, produksi yang berlebih ternyata dapat merugikan host karena radikal bebas NO juga merusak sel dan jaringan host. Di samping *septic shock*, penyakit lain yang dikaitkan dengan overproduksi NO adalah cerebral infarction, diabetes mellitus dan gangguan neurodegeneratif. Keberadaan L-Arginin merupakan limiting faktor dalam produksi NO⁴.

Fungsi-fungsi NO

Fungsi NO antara lain dalam relaksasi otot polos, mencegah agregasi platelet, neurotransmitter dalam sel syaraf, mediasi makrofag dalam menghancurkan sel tumor dan bakteri^{1,4}. NO merupakan respon stres yang dapat melindungi jaringan inang (host) dari mikroba patogen dengan cara merusak DNA /membunuh mikroba patogen tersebut atau NO dapat juga menyebabkan kerusakan (*injury*) karena sifat kimia radikalnya. NO bersama-sama TNF α bersifat pro-inflamatory dan potensial menjadi mediator kerusakan jaringan. Hal ini telah dibuktikan oleh Jabs, dkk (2004)⁷ pada tikus MRL/ MpJ.

Fungsi Protektif

NO sebagai protektor

iNOS/NO dalam sistem imun berfungsi sebagai regulator dan efektor. Sebagai regulator termasuk efek imunosupresif, misalnya menghalangi proliferasi limfosit dan modulasi respon sitokin. Sebagai efektor termasuk efek imunopatologi (misalnya

penghancuran jaringan) dan aktifitas imunoprotektif (misalnya, membunuh mikroba patogen atau apoptosis T sel autoreaktif). Namun perlu dicatat bahwa iNOS/NO dalam sel, kedua fungsi bekerja secara simultan, keduanya tidak dapat dipisahkan secara *mutually exclusive*. Oleh karena itu, pemisahan sebagai protektif dan non protektif kurang tepat karena sangat tergantung pada keadaan dan keseimbangan sistem imun.

NO dan Cacing

Partisipasi NO dalam pertahanan tubuh melawan mikroba, telah banyak diuraikan dalam jurnal laporan penelitian, termasuk di antaranya dengan cacing. Misalnya *Schistosoma mansoni* dapat dibunuh oleh makrofag dengan melibatkan NO. Pada percobaan dengan tikus yang terkena infestasi *S. Mansoni*, NO membatasi terjadinya kerusakan hati, yang tampak dari terbentuknya granuloma yang membungkus telur cacing⁸.

Studi Long, dkk⁸ pada siput yang diinfeksi *S. japonicum* dan dibandingkan dengan *S. mansoni* memberikan hasil yang agak berlawanan. Ternyata cacing ini memberikan perlindungan dengan cara mengekspresikan iNOS-nya baik sel cacing dewasa, pada larva bahkan pada telornya. Pengaruh NO atau iNOS pada kerusakan hati tikus ternyata tergantung pula dengan inhibitor iNOS yang digunakan. Tikus yang diberi inhibitor iNOS (amino guanidin) memperlambatkan liver patologi memburuk. Di lain pihak pemberian dengan L-NAME menyebabkan berkurangnya kerusakan hati secara nyata.

Aktivasi inflammatory peritoneal macrophag oleh IFN-γ dan kofaktor sitokin lainnya atau LPS merangsang (induce) NO sebagai molekul efektor membasmikan cacing. Pembasmi larva, secara *in vitro*, dihambat dengan analog arginin, NMMA atau dengan banyak Fe ke dalam media kultur^{8,12}.

NO dan mikroba/virus

Sebagai anti mikroba iNOS/NO tidak bersifat universal. Beberapa bakteri *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium*

tuberculosis, *Salmonella* tahan terhadap NO. NO juga berperan melawan virus seperti *Vaccinia*, *Sivian virus 40* (SV40), *Herpes simplex virus-1* (HSV-1), *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), *Lymphocyte chorio meningitis virus* (LCMV), *Lactate Dehydrogenase elevating Virus* (LDV), *Borne Disease Virus* (BDV). Aktivitas NO melawan virus terjadi pada tahap replikasi virus. Dengan demikian penyebaran virus dihambat⁹. Menurut Nikfarjam, dkk¹⁰ (1999) yang melakukan penelitian produksi NO dengan rubella, mengungkapkan bahwa NO diproduksi banyak ketika *cell mediated immunity* (CMI) belum aktif. NO terutama derivatif oksigennya, peroksinitrit, merusak DNA mikroba/virus dengan modifikasi kimia sehingga terjadi mutasi atau NO menghalangi kerja enzim ribonuklotida reduktase. Kerusakan DNA dan hambatan kerja enzim menyebabkan sel mikroba (virus) terkuras energinya untuk sintesa nukleotida dan perbaikan sel.^{9,10}

Namun tidak semua virus dapat dihancurkan oleh NO. Beberapa virus yang tahan terhadap NO seperti virus influenza, sinbis dan encephalitis kecuali golongan Flaviviridae seperti Japan Encephalitis Virus⁹.

NO dan kanker

iNOS yang diekspresikan sebagai mekanisme darurat untuk menekan pertumbuhan tumor di epitel gaster, jaringan payudara, dan otak berkaitan dengan septic shock. NO merusak DNA patogen dan menghambat produksi energi metabolismik yang dibutuhkan untuk pembelahan sel. Bakteri endotoksin menginduksi gen iNOS untuk memproduksi NO dalam jumlah banyak. Namun radikal bebas tidak dapat membedakan DNA patogen dan DNA inang (host). Overproduksi NO dapat menyebabkan septic shock¹¹.

Fungi non-protektif

NO dan polusi

Polusi udara dari NO₂ adalah hasil dari emisi kendaraan yang bersifat racun dan dapat berakibat kematian jika dihirup dalam konsentrasi tinggi. Toksisitas NO₂

tergantung dari konsentrasi dan lama terpapar. Pada konsentrasi 50 ppm dapat menyebabkan batuk, hemoptysis, dyspnea, nyeri dada. Paparan lebih dari 100 ppm dapat menyebabkan edema pada paru-paru yang bisa menjadi kematian atau paling tidak sakit paru-paru kronis².

Lokus utama toksitas NO₂ adalah paru-paru. NO₂ yang masuk ke dalam paru-paru dapat dikonversikan menjadi NO, HNO₃, dan HNO₂ pada saluran distal yang secara langsung menimbulkan pneumositis tipe I dan *ciliated airways cell*. NO₂ memunculkan generasi radikal bebas pada terminal bronchiole, yang pada gilirannya akan menyebabkan oksidasi protein, pembentukan lipid peroxidasi dan selanjutnya merusak sel membran. NO₂ juga merusak fungsi imun dan kerja makrofag yang akhirnya meruntuhkan pertahanan tubuh terhadap infeksi^{1,2,3}.

Nitrogen monooksida (NO) yang diserap melalui paru-paru masuk ke dalam aliran darah terikat hemoglobin (Hb) berbentuk nitrosil hemoglobin. Dalam kadar yang tinggi menyebabkan methemoglobinemia. Keadaan ini pada gilirannya akan menyebabkan kerusakan proses oxygenasi pada jaringan. Afinitas NO dengan Hb sangat tinggi, ribuan kali lebih besar daripada afinitas CO₂. Sebagai transmpter kimiawi, NO berumur pendek yang dengan mudah menembus membran karena NO mempunyai semacam dua kutub elektronegatif yang berada di unsur oksigen dan nitrogen. Sifat elektronegatif ini membuat NO menjadi hidrofobik. Walaupun tergolong radikal bebas, namun NO tidak seradikal kelompok radikal bebas oksigen. NO sangat labil dan dengan mudah bereaksi dengan oksigen lain membentuk N₂O₃ atau dengan superoksida (O₂[·]) membentuk peroxynitrit (ONOO⁻).

Pembentukan peroxynitrit ini juga terjadi dalam sel. Kerugian karena NO telah banyak disinggung dalam paragraf-paragraf sebelumnya. Kerugian terutama karena over produksi NO, yang menyebabkan terkurasnya energi dalam sel yang akhirnya menyebabkan kematian sel⁴.

Sagoo¹¹ (2004) mengungkapkan hasil penelitiannya bahwa induksi apoptosis terjadi karena sinergi kerja sitokin IL1, IFN-γ dan TNF. Cytokine mediated cytotoxicity berkorelasi erat dengan aktivasi (oleh NF-κB, p38, dan STAT-1) sel endotel, upregulated iNOS dan peningkatan produksi NO. Namun dengan pemberian perlakuan secara farmakologi, efek iNOS sebagai proinflamatori dapat dihalangi.

KESIMPULAN

1. Nitric Oxide merupakan hasil lain dari siklus konversi L-arginin menjadi L-sitrulin dengan mediasi NOS dan banyak kofaktor.
2. Nitric Oxide berfungsi sebagai protektif sekaligus non-protektif. Kedua fungsi ini tidak dapat dipisahkan secara eksklusif.

RUJUKAN

1. Bogdan, Christian. Nitric oxide and the immune response. Review. Nature immunology. 2001. 2(10) <http://immunol.nature.com>
2. Peterson, JS., Suzanne M Miller and B Cairns. Nitrous Dioxide. eMedicine-Toxicity, 2005. <http://www.emedicine.com/>
3. Bogdan, Christian The Multiplex Function of Nitric Oxide in (Auto)immunity. J. Exp. Med. 1998. 187(9):1361-65. <http://www.jem.org>
4. Mori, Masataka and Tomomi Gotoh. Arginine Metabolic Enzyme, Nitric Oxide and Infection. J. Nutr. 2004. 134:2820S-25S. <http://www.nutrition.org>
5. Anonimus, What is Life., Nitric Oxide. Overview. Cited on May 2006. <http://www.whatislife.com/reader2/Metabolism/>
6. James SL. Role of nitric oxide in parasitic infections. Microbiol. Rev. 1995;59(4):533-547 [PubMed]

7. Jabs DA, HC Gerard, Y Wei, AL Campbell, AP Hudson, EK Akpek, et al. Inflammatory Mediators in Autoimmune Lacrimal Gland Disease in MRL/Mpj Mice. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2004;45:2293-8.
8. Long, XC-, M Bahgat, K Chlchlia, A Ruppel and Y-L Li. Detection of inducible nitric oxide synthase in *Scistosoma japonicum* and *S mansoni*. *J Helminth.* 2004;78:47-50
9. Reiss CS and T Komatsu. Does Nitric oxide play a critical role in viral infections? Minireview. *J Virol.* 1998;72(6):4547-51
10. Nikfarjam, L., AZ Hosseini and A Pourfathollah. Nitric Oxide Production and Cell Mediated Immunity Evaluation Following BALB/c Mice Vaccination with Rubella Vaccine. *Irn J Med Sci* 1999;24 (3&4):135-7
11. Sagoo, P., G Chan, DFP Larkin and AJT George. Inflammatory Cytokines Induce Apoptosis Corneal Endothelium through Nitric Oxide. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2004;45:3964-73
12. Terraso, D. E. Coli's defense mechanism uncovered-Iron key to nitric oxide reduction. (*Comment*). *Medical News Today.* 2005. <http://www.medicalnewstoday.com/>. Cited on May 2006.
13. NN. 1999. A Compilation of Vital Research Updates on Human Nutrition. Albion Research Notes. Vol.8 No. 1.
14. Abbas, AK dan AH Lichtman. Cellular and Molecular Immunology. Saunders, Vth Edition. 2003
15. Yee, LJ., S Knapp, D Burgner, BJW Hennig, AJ Frodsam, M Wright, et al. Inducible nitric oxide synthase gene (NOS2A) haplotypes and the outcome of hepatitis C virus infection. *Genes and Immunity.* 2004:1-5. www.nature.com/gene. Cited on May 2006.

Tabel Lampiran 1
Ikhtisar Fungsi NO dalam sistem imun

Kategori	Poduser NO	Efek fenotip NO	Contoh mekanisme molekuler
----------	------------	-----------------	----------------------------

	Anti mikroba	Makofag, mikroglia, neutrofil, eosin, fibrob endotel/ epitel sel, astroglia	Fungsi efektor Membunuh/ mengurangi replikasi agen infeksi	Efek langsung NO pd patogen Efek tak langsung jalur NOS (mis. Reaksi NO dg mol. Efektor, depleksi arginin)
	Anti tumor	Makrofag, eosin	Membunuh/ menghambat tumbuh sel tumor	-menghambat kerja enzim pertumbuhan tumor, -menghambat pertumbuhan via iNOS-dependent depletion of Arginin -cell-cycle arrest -induksi apoptosis (dg aktifasi caspase dan akumulasi p53) -Sensitisasi sel tumor untuk TNF-induced cytotoxicity
	Imunopatologi	Makrofag, mikriglia, astroglia, keratinosit, mesanglia	Nekrosis/ fibrosis parenkhim	-Apoptosis sel parenkhim -degradasi matriks ekstrasel -deposisi matriks, proliferasi sel mesenkhim -influk sel-radang via regulasi kemokin
	anti-inflamantori Imunosupresif	Makrofag (fenotip supressor)	Fungsi imunoregulator Menghambat: -proliferasi sel T, sel B -produksi antibodi CD5+ sel B -Autoreaktif diversifikasi sel B dan T -rekruitmen leukosit (adesi, ektravasasi, kemotaksis)	-Apoptosis sel T /APC -Downregulasi MHC klas II, mol. Costimulatory/sitokin -disrupsi signaling cascade dan faktor transkripsi -menghambat sintesa DNA -downregulasi adesi molekul/ kemokin
	Modulasi produksi, fungsi sitokin, kemokin, faktor tumbuh (efek pro/anti inflamantori)	Makrofag, sel T, endotel, fibroblas	regulasi (up/down) -IL1,8,10,12,18, IFN γ , TNF, TGF β , G-CSF, M-CSF, VEGF, MIP-1 α , MIP-2, MCP-1	Modulasi: Signaling cascade -Regulasi stabilitas dan translasi mRNA -Faktor transkripsi -Latent cytokine precursor complexes -enzim-enzim yang memproses prekursor sitokin

Disadur dari: Bogdan, 2001

Tabel Lampiran 2
Ekspresi dan fungsi NOS dalam fagosit, sel dendrit, NK, T dan B

Tipe sel	Stimulus	NOS isofom	Kemungkinan fungsi NO

Tikus/ manusia	IFNg+LPS; IFN α/β IL4 plus anti-CD23	Makrofag iNOS (R,P,A)	Anti mikroba Supresi sel T Anti radang?
Alveolar marmut/rat	None or lung surfactan	eNOS (R,P,A)	Belum diketahui
Sel pro_monosit man (U937)	sCD23 atau anti-CD11b/c	eNOS (R,P,A)	Not applied
LC primer tikus	I FN γ + LPS; IFN γ + L major LPS; IFN γ +LPS	sel Dendrit no iNOS mRNA detectable iNOS (R,P,A)	pro-radang menekan pertumbuhan mikroba
BM-DC tikus (imatur)	IFN γ + LPS;	iNOS (A)	Belum diketahui
Skin DC janin tikus	LPS;TNF/ GM-SGF	iNOS (P,A)	Apoptosis double positive timosit?
DC timus marmut/rat	None; self antigen; allo antigen	iNOS (P,A) sel NK iNOS (R,P,A)	Peningkatan : tyk2, penglepasan IFN γ , sitotoksitas.
Sel NK empedu tikus	IL2 /+IL12; IFN α/β	iNOS (R,P)	Ekspresi perforin
NK cell line	Gestation	iNOS (R,P,A)	Peningkatan : sitotoksitas, penglepasan IFN γ .
Sel NK uteri tikus	IL2	iNOS (R,P,A)	Menekan : sitotoksitas, ekspresi granzym B
Sel NK (darah, empedu) rat	IL12 /+TNF	eNOS (R,P,A); no iNOS	Anti apoptetik
Sel NK (darah mnsia)	IL2 +anti CD16 / target sel kontak	nNOS (P,A) sel T	Pro-apoptetik
Sel/line NK (darah mnsia)	Anti CD3	iNOS (R)	Replikasi virus
Hibridoma sel T Tikus	Infeksi HIV1	iNOS (P); no iNOS (R)	Anti-apoptetik
Sel T leukemik		iNOS (R,P,A)	

Disadur dari Bogdan, 2001

ATL; adult T cell Leukemia, BM: Bone Marrow, CLL: cronic lymphocytic leukemia, DC: Dendric cell, LC: Langerhans cell, PHA: phytohemaglutinin, SDF stroma cell derive factor, R:mRNA, P: Protein, A: Enzym Activity

Walaupun iNOS tidak ada, jika IL18 ada maka produksi IFN- γ oleh sel NK tidak terganggu