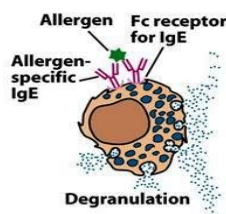


فصل پانزدهم

واکنش‌های ازدیاد حساسیت

- طبقه‌بندی کومبس و ژل
- ازدیاد حساسیت با واسطه IgE (نوع I)
- ازدیاد حساسیت سایتوتوکسیک با واسطه آنتی‌بادی (نوع II)
- ازدیاد حساسیت با واسطه مجموعه ایمنی (نوع III)
- ازدیاد حساسیت تأخیری یا DTH (نوع IV)



پاسخ ایمنی با بسیج مولکول‌های اجرایی توانمند، سبب حذف آنتی‌ژن‌ها می‌شود. معمولاً، این مولکول‌های اجرایی پاسخ التهابی موضعی را القا می‌کنند که آنتی‌ژن را بدون تخریب وسیع بافت‌های میزبان، حذف می‌کنند. با این حال، تحت شرایط خاص، پاسخ التهابی می‌تواند آثار مخربی داشته باشد. چنین پاسخ‌های نامناسب و تخریب‌کننده‌ای تحت عنوان **ازدیاد حساسیت^۱** خوانده می‌شوند. اگر چه واژه ازدیاد حساسیت، دلالت بر افزایش پاسخ دارد ولی پاسخ ایمنی همیشه افزایش نمی‌یابد و در عوض ممکن است پاسخ نامناسب به یک آنتی‌ژن ایجاد شود.

واکنش‌های ازدیاد حساسیت ممکن است در طول پاسخ ایمنی سلولی و هومورال تولید شوند. واکنش‌های آنافیلاکسی ایجاد شده بوسیله آنتی‌بادی یا مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی، اشاره به **ازدیاد حساسیت فوری^۲** دارد، زیرا علائم آن طی چند دقیقه یا چند ساعت پس از برخورد پذیرنده حساس شده با آنتی‌ژن، ظاهر می‌کند. **ازدیاد حساسیت تأخیری^۳ (DTH)** به دلیل این که تظاهرات علائم آن چند روز پس از شناسایی آنتی‌ژن ایجاد می‌شود به این نام خوانده می‌شود. این فصل مکانیسم‌ها و نتایج حاصل از چهار نوع اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت را بررسی می‌کند.

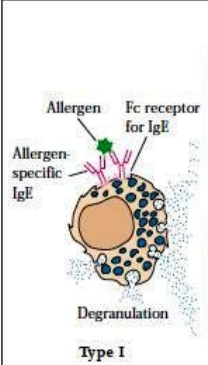
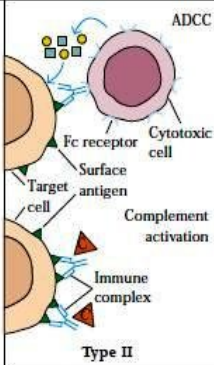
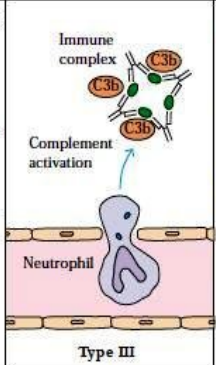
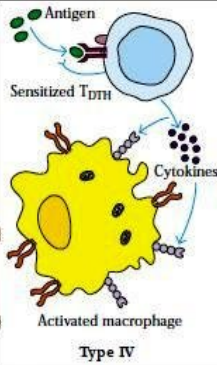
1- hypersensitivity

2- immediate hypersensitivity

3- delayed-type hypersensitivity (DTH)

– طبقه‌بندی کومبس و ژل

واکنش‌های ازدیاد حساسیت را می‌توان براساس نوع پاسخ ایمنی و تفاوت میان مولکول‌های اجرایی تولید شده در خلال واکنش، از یکدیگر متمایز کرد. در واکنش‌های ازدیاد حساسیت فوری، ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی باعث ایجاد مولکول‌های اجرایی خاصی می‌شوند. برای مثال، IgE سبب دگرانولاسیون ماست سل‌ها و رهاسازی هیستامین می‌گردد. برعکس، IgG، IgM با فعال‌سازی کمپلمان موجب واکنش‌های ازدیاد حساسیت می‌شوند. مولکول‌های اجرایی واکنش‌های کمپلمان، MAC و آنافیلاتوکسین‌ها می‌باشند. در واکنش‌های ازدیاد حساسیت تأخیری، مولکول‌های اجرایی، سایتوکاین‌های مختلف می‌باشند. همان‌گونه که گفته شد، مکانیسم‌ها گوناگونی در واکنش‌های ازدیاد حساسیت دخالت دارند. کومبس و ژل، طرحی را پیشنهاد کردند که واکنش‌های ازدیاد حساسیت را به ۴ نوع تقسیم می‌کند. سه نوع از این ازدیاد حساسیت‌ها در بازوی هومورال قرار می‌گیرند: ازدیاد حساسیت با واسطه IgE (نوع I)، با واسطه آنتی‌بادی (نوع II) و با واسطه مجموعه ایمنی (نوع III). نوع چهارم ازدیاد حساسیت، وابسته به فعال شدن سلول‌های T بوده و در بازوی ایمنی سلولی قرار می‌گیرد که به آن ازدیاد حساسیت تأخیری یا DTH (نوع IV) می‌گویند (شکل ۱-۱۵).

 Type I	 Type II	 Type III	 Type IV
IgE-Mediated Hypersensitivity	IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity	Immune Complex-Mediated Hypersensitivity	Cell-Mediated Hypersensitivity
Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators	Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC	Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils	Sensitized T _H 1 cells release cytokines that activate macrophages or T _C cells which mediate direct cellular damage
Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema	Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia	Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus	Typical manifestations include contact dermatitis, tubercular lesions and graft rejection

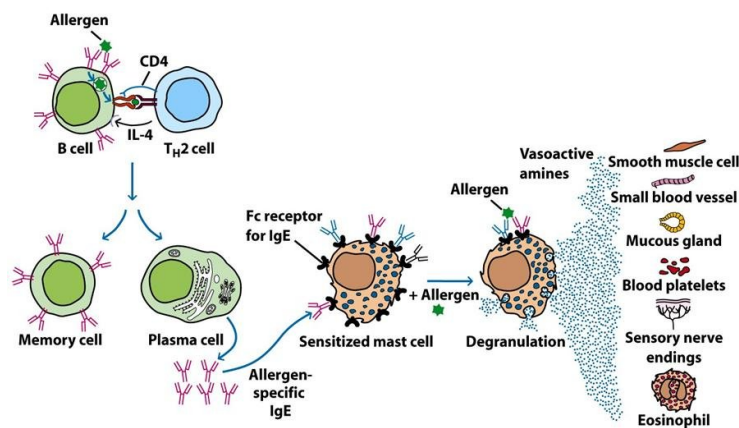
شکل مروری ۱-۱۵: چهار نوع پاسخ ازدیاد حساسیت

– ازدیاد حساسیت با واسطه IgE (نوع I)

واکنش ازدیاد حساسیت نوع I بوسیله نوع خاصی از آنتی‌ژن‌ها به نام آلرژن‌ها^۱، تحریک می‌شود که تمام خصوصیات یک پاسخ طبیعی هومورال را دارا می‌باشد. وضعیتی که باعث تمایز پاسخ ازدیاد حساسیت نوع I و پاسخ هومورال طبیعی می‌شود. ترشح IgE توسط پلاسماسل‌های ویژه آلرژن در ازدیاد حساسیت نوع I می‌باشد. این کلاس از آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد به پذیرنده Fc روی ماست‌سل‌های بافتی و بازوفیل‌های خونی اتصال می‌یابند که به این سلول‌ها حساس شده اتلاق می‌شود. مواجهه مجدد با همان آلرژن، موجب

1- allergens

اتصال متقاطع IgE‌های اتصال یافته روی ماست سل‌ها و بازوفیل‌های حساس شده گردیده و باعث دگرانولاسیون^۱ آنها می‌گردد (شکل ۲-۱۵). امروزه واژه آلرژی^۲ به طور شایع به جای ازدیاد حساسیت نوع I به کار می‌رود.



شکل ۲-۱۵: اساس ساز و کار عمومی یک واکنش ازدیاد حساسیت نوع یک

- اجزای مشترک در واکنش‌های نوع I

شکل ۲-۱۵ اجزای مشترک ضروری برای تشکیل واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع I را به تصویر کشیده است. در این بخش ابتدا این اجزا را توضیح می‌دهیم و در ادامه، مکانیسم‌های دگرانولاسیون، واسطه‌های فعال‌زیستی، تظاهرات بالینی و روش‌های درمان واکنش‌های نوع I را بیان خواهیم کرد.

- آلرژن‌ها

اکثر انسان‌ها، پاسخ IgE بالا را تنها در دفاع علیه عفونت‌های انگلی ایجاد می‌کنند. زمانی که یک فرد در معرض یک انگل قرار می‌گیرد، سطح IgE سرمی او افزایش می‌یابد. با این

1- degranulation

2- allergy

حال، ممکن است برخی افراد دچار آتوپی^۱ (استعداد مادرزادی جهت تولید واکنش‌های ازدیاد حساسیت فوری در برابر آنتی‌ژن‌های محیطی) باشند که منجر به تولید نامناسب IgE در برخورد آنتی‌ژن‌های غیر انگلی و در نتیجه تخریب بافتی ناشی از ازدیاد حساسیت نوع I می‌گردد.

پاسخ غیر معمول IgE در افراد آتوپیک شدید و ژنتیکی بوده و در اغلب موارد، گسترش فAMILIARY دارد. این افراد علاوه بر IgE و ائوزینوفیل بالا، استعداد زیادی به آلرژی‌هایی مثل تب یونجه، اگزما و آسم دارند. استعداد ژنتیکی به پاسخ‌های آتوپیک، با آنالیز ارتباط ژنتیکی در چندین جایگاه، مشخص شده است. یک جایگاه، روی کروموزوم ۵ و در ارتباط با ناحیه‌ای که سایتوکاین‌های IL-3، IL-4، IL-5، IL-9، IL-13 و GM-CSF را کد می‌کند، قرار دارد. جایگاه دیگر، روی کروموزوم ۱۱ و در ارتباط با ناحیه‌ای است که زنجیره β پذیرنده با میل پیوند بالای IgE را کد می‌کند. پاسخ IgE روی کروموزوم ۶ نیز ارتباط دارد. اغلب پاسخ‌های آلرژیک، در پاسخ به آلرژن‌های استنشاقی یا خوراکی و در سطوح مخاطی رخ می‌دهند.

TABLE 15-1 Common allergens associated with type I hypersensitivity	
Proteins	Foods
Foreign serum	Nuts
Vaccines	Seafood
	Eggs
Plant pollens	Peas, beans
Rye grass	Milk
Ragweed	
Timothy grass	Insect products
Birch trees	Bee venom
	Wasp venom
Drugs	Ant venom
Penicillin	Cockroach calyx
Sulfonamides	Dust mites
Local anesthetics	
Salicylates	Mold spores
	Animal hair and dander
	Latex

1- atopy

در جدول ۱-۱۵، فهرستی از آلرژن‌های شایع آورده شده است. شمار اندکی از آنها خالص می‌باشند که شامل گرده علف Rye و گرده راگوید، گرده علف codfish, timothy و لاتکس می‌باشند. هر کدام از این آلرژن‌ها می‌توانند یک سیستم چند آنتی‌ژنی حاوی تعدادی اجزای آلرژنی باشند. گرده راگوید (آلرژن اصلی در آمریکا) نمونه‌ای از این موارد است. گزارش شده که در هر فصل، یک مایل مربع از راگوید، ۱۶ تن گرده می‌دهد. گرده به تمام مناطق آمریکا سرایت می‌کند، ذرات گرده استنشاق می‌شوند و آنزیم‌های مخاطی، دیواره خارجی به یک فرد غیر آلرژیک تزریق کردند. تزریقات بعدی آلرژمی در همان محل، سبب ایجاد تورم و سرخی می‌شود. این واکنش (واکنش P-K) در مورد یک آلرژن، منجر به فرضیه‌ای شد که آنتی‌بادی‌ها -آزمینی مسئول آن می‌باشند. آزمایشات ایثیسی‌زاکا در ۱۹۶۰ اثبات نمود که فعالیت زیستی آنتی‌بادی -آزمینی در آزمون P-K می‌تواند با آنتی‌سرم خرگوشی (علیه آنتی‌بادی‌های انسانی) خنثی شود، در صورتی که آنتی‌سرم اختصاصی ضد ۴ رده Ig انسانی که تا آن زمان شناخته شده بودند (IgM, IgD, IgG, IgA) فاقد این عملکرد بودند (جدول ۲-۱۵). ایشی‌زاکا این آنتی‌بادی جدید را بر مبنای آنتی‌ژن E را گوید که برای تشخیص آن به کار برده بود، IgE نامید.

TABLE 15-2 Identification of IgE based on reactivity of atopic serum in P-K test			
Serum	Treatment	Allergen added	P-K reaction at skin site
Atopic	None	-	-
Atopic	None	+	+
Nonatopic	None	+	-
Atopic	Rabbit antiserum to human atopic serum*	+	-
Atopic	Rabbit antiserum to human IgM, IgG, IgA, and IgD†	+	+

*Serum from an atopic individual was injected into rabbits to produce antiserum against human atopic serum. When this antiserum was reacted with human atopic serum, it neutralized the P-K reaction.

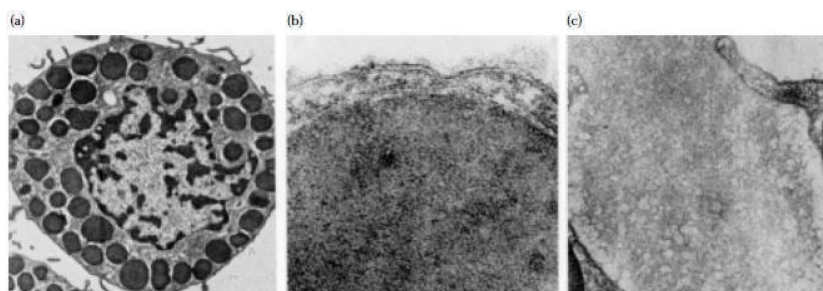
†Serum from an atopic individual was reacted with rabbit antiserum to the known classes of human antibody (IgM, IgA, IgG, and IgD) to remove these isotypes from the atopic serum. The treated atopic serum continued to give a positive P-K reaction, indicating that a new immunoglobulin isotype was responsible for this reactivity.

SOURCE: Based on K. Ishizaka and T. Ishizaka, 1967, *Journal of Immunology* 99:1187.

سطح سرمی IgE در افراد طبیعی کمتر از تمامی ایزوتایپ‌های دیگر و حدود $\mu\text{g/ml}$ ۰/۱-۰/۴ بوده و در افراد آتوپیک ۱۰ برابر این مقدار می‌باشد. IgE از دو زنجیره سنگین E و دو زنجیره سبک تشکیل شده و وزن مولکولی آن ۱۹۰۰۰۰ دالتون می‌باشد (شکل ۱۳-۴). با وجودی که نیمه عمر IgE در سرم تنها ۲ تا ۳ روز می‌باشد ولی IgE متصل به پذیرنده خود بر روی بازوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها قادر است تا چندین هفته پایدار بماند. حضور IgE بر روی سطح ماست‌سل‌ها می‌تواند در تولید IgE در بیماری‌های آلرژیک و اتصال قوی IgE با پذیرنده خود شرکت داشته باشد.

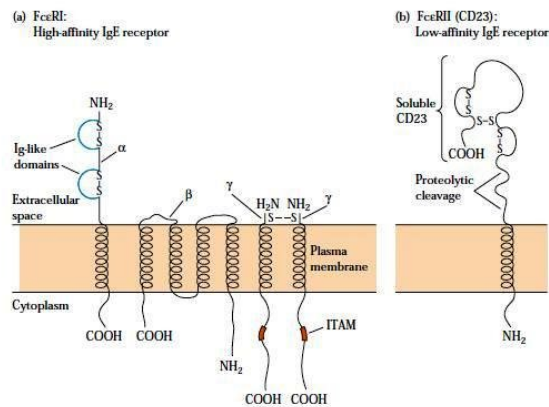
- ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها

بازوفیل‌ها، گرانولوسیت‌های گردش خون بسیاری از مهره‌داران می‌باشند و در انسان ۰/۵ تا ۱ درصد کل گلبول‌های سفید در گردش را تشکیل می‌دهند. برخلاف ماست‌سل‌های بافتی، بازوفیل‌های در گردش بایستی Fc ϵ RI روی بازوفیل‌های انسانی بین ۴۰ تا ۹۰ هزار و بسیار بالاست. اتوزینوفیل‌ها، سلول‌های لانگرهانس، منوسیت‌ها و پلاکت‌ها نیز Fc ϵ RI را به میزان اندکی عرضه می‌کنند. Fc ϵ RI حاوی چهار زنجیره پلی‌پپتیدی می‌باشد؛ دو زنجیره α و β و دو زنجیره مشابه γ که با پیوند دی‌سولفید به یکدیگر متصل می‌باشند (شکل ۴-۱۵).



شکل ۳-۱۵: ماست سل‌ها (a) میکروگراف الکترونی از یک ماست سل پیش از دگرانولاسیون. (b) تماس گرانول در مجاورت غشای پلاسمایی ماست سل. (c) مرحله دگرانولاسیون.

یک شکل دیگر از پذیرنده که فاقد زنجیره β می‌باشد نیز در منوسیت‌ها و پلاکت‌ها حضور دارند. ناحیه خارجی زنجیره α حاوی دومن‌هایی با ۹۰ اسید آمینه می‌باشد که با ساختار Ig همسانی دارد (شکل ۲۳-۴). زنجیره‌های γ به میزان قابل توجهی در سیتوپلاسم گسترش یافته‌اند و مسئول اصلی انتقال پیام‌های داخلی سلول می‌باشند. زنجیره‌های β و γ حاوی توالی‌های حفاظت شده در دومن‌های سیتوپلاسمی خود هستند که تحت عنوان ITAM شناخته می‌شوند. زنجیره β در تشکیل مجموعه انتقال پیام شرکت می‌کند. زنجیره γ همولوگ زنجیره‌های β مجموعه TCR (شکل ۱۱-۱۰) و زنجیره‌های α ، β ، Ig همراه BCR می‌باشد (شکل ۷-۱۱). موتیف‌های ITAM روی این پذیرنده‌ها با پروتئین کیناز جهت انتقال پیام واکنش می‌دهند. اتصال متقاطع IgE ها سبب تجمع FcεRI و فسفریلاسیون سریع تیروزین‌ها می‌شود که فرآیند دگرانولاسیون ماست سل‌ها را به راه می‌اندازد. نقش FcεRIα در آنافیلاکسی، با بررسی انجام شده روی موش‌های فاقد این زنجیره تایید شده است. این موش‌ها دارای میزان طبیعی ماست سل بوده ولی نسبت به آنافیلاکسی‌های موضعی و سیستمیک، مقاوم می‌باشند.



شکل ۴-۱۵: دیاگرام شماتیکی از FcεRI با میل پیوندی بالا و FcεRII با میل پیوندی پایین که به ناحیه FC مولکول IgE متصل می‌شوند.

- پذیرنده با میل پیوندی پایین (FcεRII)

پذیرنده دیگر IgE با FcεRII یا CD23 مشخص می‌شود (شکل ۴-۱۵). CD23 حاوی یک ناحیه غشاگذر و یک دومن لکتین نوع C در سطح خارجی سلولی می‌باشد. دو ایزوفرم CD23 شناسایی شده‌اند که تنها تفاوت‌های ناچیزی در دومن‌های سیتوپلاسمی انتهای آمینی خود دارند.

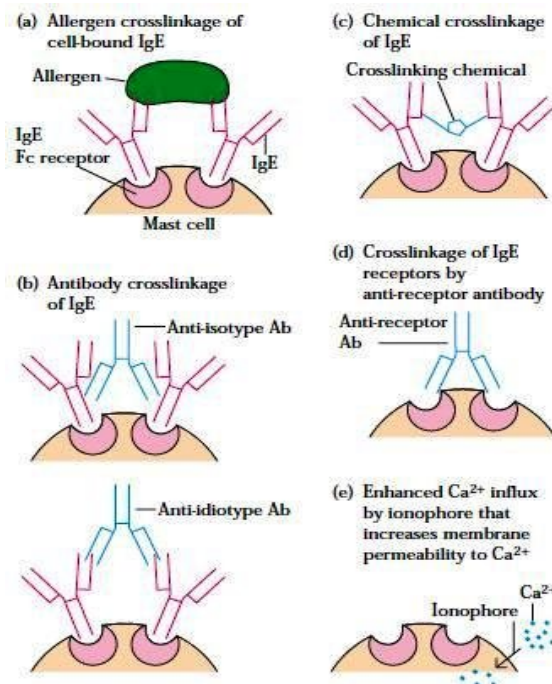
CD23a روی سلول‌های B فعال شده و CD23b توسط IL-4 روی انواع سلول‌ها القا می‌گردد. اتصال متقاطع IgE‌های متصل به CD23 موجب فعال شدن سلول‌های B، ماکروفاژهای آلوئولار و ائوزینوفیل‌ها می‌شود. هنگامی که این پذیرنده توسط آنتی‌بادی‌های منوکلونال مهار شود، ترشح IgE از سلول‌های B کاهش می‌یابد. شکل محلول FcεRII یا SCD23 که در نتیجه هضم خودبخودی پذیرنده غشایی ایجاد می‌شود، سبب افزایش تولید IgE توسط سلول‌های B می‌گردد. افراد آتوپیک مقادیر بالایی از CD23 روی لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها و همچنین مقادیر بالایی از SCD23 دارند.

- اتصال متقاطع IgE و شروع دگرانولاسیون

وقایع بیوشیمیایی دخیل در دگرانولاسیون ماست سل‌ها و بازوفیل‌های خونی از بسیاری جهات مشابه می‌باشند. هر چند که عموماً دگرانولاسیون ماست سل‌ها بوسیله اتصال متقاطع IgE‌های غشایی با واسطه آلرژن آغاز می‌گردد، اما شماری از محرک‌های غیر وابسته به IgE مثل آنافیلاتوکسین‌ها، داروهای مختلف و حستی سایر پذیرنده‌های ماست سل نیز می‌توانند چنین فرآیندی را آغاز کنند.

دگرانولاسیون با واسطه IgE زمانی آغاز می‌شود که یک الرژن سبب اتصال متقاطع IgE‌های غشایی ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها شود. اتصال IgE به FcεRI به تنهایی هیچ تأثیری روی سلول هدف ندارد و تنها، اتصال متقاطع می‌تواند منجر به شروع دگرانولاسیون گردد.

آزمایشات نشان داده‌اند که مرحله اساسی در دگرانولاسیون، اتصال متقاطع بیش از دو مولکول $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ می‌باشد (شکل ۵-۱۵).

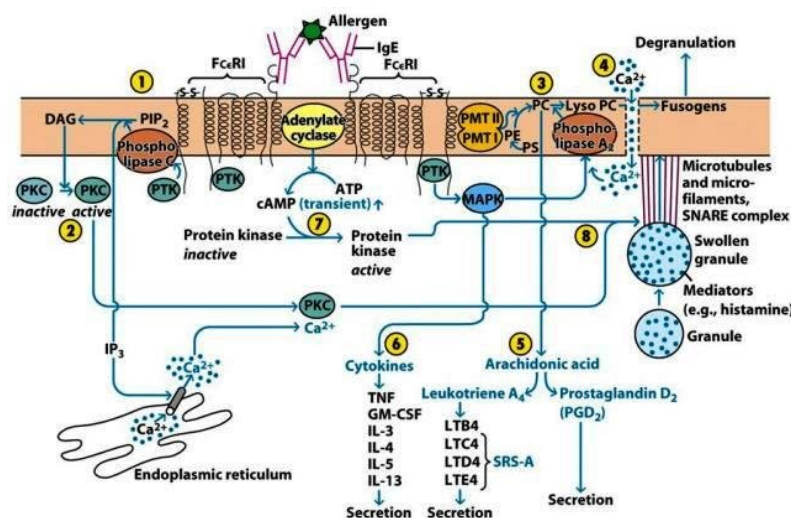


شکل ۵-۱۵: دیاگرام شماتیکی از مکانیسم‌هایی که موجب دگرانولاسیون ماست سل‌ها می‌شوند. دقت کنید که مکانیسم‌های b و c به آلرژن نیاز نداشته و مکانیسم‌های d و e نه به آلرژن و نه به IgE نیاز ندارند. مکانیسم e حتی به اتصال متقاطع پذیرنده هم نیاز ندارد.

- شروع وقایع داخلی سلول و دگرانولاسیون ماست سل‌ها

پیام‌های داخل سلولی که در نهایت منجر به دگرانولاسیون ماست سل‌ها می‌شوند، چند جنبه داشته و شامل همکاری میان پروتئین‌کنیازهای گوناگون و آرایش مجدد اسکلت سلولی می‌باشد. Lyn پروتئین تیروزین‌کنیازی از خانواده Src می‌باشد که اتصال متقاطع پذیرنده‌های $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ سبب فعال شدن آن و فسفریلاسیون تیروزین‌های ITAM در زنجیره‌های β و γ و فسفریلیاز C می‌شود. این وقایع موجب تولید پیامبرهای ثانویه مثل IP_3

۱۵ ثانیه پس از اتصال متقاطع FcεRI، میتلاسیون فسفولیپیدهای غشایی سبب افزایش سیالیت غشا و تشکیل کانال‌های Ca^{2+} از ذخیره داخل سلولی (شکل ۷-۱۵). افزایش Ca^{2+} سبب تجمع میکروتوبول‌ها و انقباض میکروفیلان‌ها می‌شود که هر دو برای حرکت گرانول‌ها به غشاء آگروسیتوز واسطه‌های ماست سل نقش دارند. به علاوه، افزایش Ca^{2+} با الفای MARK منجر به تولید سایتوکاین و فعال شدن فسفولیپاز A2 (PLA2) می‌شود. PLA2 فسفولیپیدهای غشا را هیدرولیز کرده و منجر به تشکیل اسیدآراشیدونیک می‌شود (شکل ۶-۱۵).



شکل ۶-۱۵: مرور دیاگرام هایی از وقایع بیوشیمیایی در فعال شدن و دگرانولاسیون ماست سل.

اهمیت افزایش Ca^{2+} در دگرانولاسیون ماست سل‌ها با استفاده از داروهایی مثل کرومولین سدیم که مانع از ورود Ca^{2+} می‌شوند، مشخص شده است.

- چندین عامل فارماکولوژیک واسطه واکنش نوع I می‌باشند

تظاهرات بالینی واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع I در ارتباط با آثار زیستی واسطه‌های رها شده از بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها می‌باشد. این واسطه‌ها عوامل فعال فارماکولوژیک می‌باشند که بر روی بافت‌های موضعی و سلول‌های اجرایی اثر می‌کنند. هنگام پاسخ به عفونت‌های انگلی، این واسطه‌ها فرآیندی دفاعی مناسبی را آغاز می‌کنند که منجر به ورود پلازما و سلول‌های التهابی جهت حمله به پاتوژن می‌باشند. به عبارت دیگر، رهاسازی واسطه‌ها توسط آلرژن‌ها منجر به افزایش غیر ضروری نفوذپذیری عروق و التهاب می‌شود که آثار مخربی دارد.

واسطه‌ها را می‌توان به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم کرد (جدول ۳-۱۵).

TABLE 15-3 Principal mediators involved in type I hypersensitivity	
Mediator	Effects
PRIMARY	
Histamine, heparin	Increased vascular permeability; smooth muscle contraction
Serotonin (rodents)	Increased vascular permeability; smooth muscle contraction
Eosinophil chemotactic factor (ECF-A)	Eosinophil chemotaxis
Neutrophil chemotactic factor (NCF-A)	Neutrophil chemotaxis
Proteases (tryptase, chymase)	Bronchial mucus secretion; degradation of blood vessel basement membrane; generation of complement split products
SECONDARY	
Platelet-activating factor	Platelet aggregation and degranulation; contraction of pulmonary smooth muscles
Leukotrienes (slow reactive substance of anaphylaxis, SRS-A)	Increased vascular permeability; contraction of pulmonary smooth muscles
Prostaglandins	Vasodilation; contraction of pulmonary smooth muscles; platelet aggregation
Bradykinin	Increased vascular permeability; smooth muscle contraction
Cytokines	
IL-1 and TNF- α	Systemic anaphylaxis; increased expression of CAMs on venular endothelial cells
IL-4 and IL-13	Increased IgE production
IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, TGF- β , and GM-CSF	Various effects (see Table 12-1)

واسطه‌های اولیه قبل از دگرانولاسیون تولید می‌شود که مهمترین آنها، هیستامین، پروتئازها، فاکتور کموتاکتیک اتوزینوفیل، فاکتور کموتاکتیک نوتروفیل و هپارین می‌باشند.

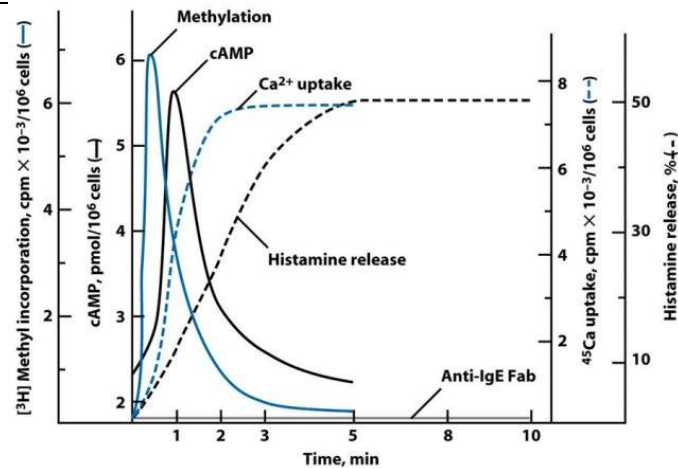
واسطه‌های ثانویه پس از فعال‌شدن سلول هدف تولید می‌شوند و شامل PAF، لکوترین‌ها، پروستاگلاندین‌ها برادی کینین و انواع سایتوکاین‌ها و کموکایت‌ها می‌باشند.

- هیستامین

هیستامین که از دکربوکسیلاسیون اسید آمینه هیسترتین تولید می‌شود و ۱۰٪ وزن گرانول‌ها را تشکیل می‌دهد. آثار زیستی آن در طی چند دقیقه پس از فعال‌شدن ماست‌سل‌ها قابل مشاهده است. تاکنون چهار نوع از پذیرنده‌های هیستامین (H4, H3, H2, H1) شناسایی شده‌اند که توزیع بافتی متفاوت و در صورت اتصال آثار متفاوتی را موجب می‌شوند. در ماست‌سل‌های جوندگان، سرتونین آثار مشابهی با هیستامین دارد. اغلب آثار زیستی هیستامین در واکنش‌های آلرژیک، در نتیجه اتصال هیستامین به پذیرنده‌های H1 می‌باشد که موجب انقباض عضلات صاف برونش و روده، افزایش نفوذپذیری عروق و افزایش ترشح موکوس توسط سلول‌های گابلت می‌شود. واکنش هیستامین با پذیرنده‌های H2 موجب افزایش نفوذپذیری و وازودیلاتاسیون، تحریک ترشح غدد و افزایش ترشح اسید معده می‌شود. اتصال هیستامین به پذیرنده‌های H2 روی ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها، دگرانولاسیون را مهار می‌کند، بنابراین هیستامین اثر فیدبک منفی روی رهاسازی واسطه‌ها دارد.

- لکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها

واسطه‌های ثانویه تا زمانی که ماست‌سل‌ها تحت دگرانولاسیون و شکست آنزیمی فسفولیپیدهای غشا قرار نگرفته‌اند، تولید نمی‌شوند (شکل ۷-۱۵).



شکل ۷-۱۵: کینتیک وقایع بیوشیمیایی که به دنبال اتصال متقاطع IgE سطح بازوفیل‌های کشت داده شده انسانی با قطعات $F(ab')_2$ آنتی بادی ضد IgE رخ می‌دهند.

بنابراین، آثار زیستی این واسطه‌ها مدتی طول می‌کشد تا بروز نماید. این آثار شدیدتر از آثار هیستامین می‌باشند. لکوترین‌ها سبب انقباض برونش، افزایش نفوذپذیری عروق و افزایش تولید موکوس می‌شوند. پروستاگلاندین D_2 سبب انقباض برونش می‌شود. انقباض برونش‌ها و عضلات صاف نای در ابتدا توسط هیستامین انجام می‌گیرد. اما پس از ۳۰ تا ۶۰ ثانیه، انقباض بیشتر توسط لکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها انجام می‌شود. لکوترین‌ها در غلظت‌های نانومولار فعال بوده و تحریک کننده‌های قوی‌تری جهت افزایش نفوذپذیری عروق و ترشح موکوس می‌باشند.

- سایتوکاین‌ها

ترشح انواع سایتوکاین‌ها توسط ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها به شدت واکنش‌های نوع I می‌افزاید. ماست سل‌های انسان، $IL-3$ ، $IL-4$ ، $IL-5$ ، $IL-6$ ، $IL-10$ ، $IL-13$ ، GM-CSF و TNF- α را ترشح می‌کنند. این سایتوکاین‌ها منجر به فراخوانی سلول‌های التهابی مثل نوتروفیل‌ها و

اوتوزیتوفیل‌ها می‌شوند. IL-4 و IL-13 پاسخ TH2 را تحریک کرده و سبب افزایش تولید IgE، توسط سلول‌های B می‌شوند. IL-5 در فراخوانی و فعال‌سازی اوتوزینوفیل‌ها اهمیت دارد. مقادیر بالای $\text{INF-}\alpha$ در شوک ناشی از آنافیلاکسی عمومی دخالت دارد.

- واکنش‌های نوع I، موضعی یا سیستمیک می‌باشند

تظاهرات بالینی واکنش‌های نوع I از محدوده با شرایط تهدید کننده حیات مثل آنافیلاکسی و آسم شدید تا واکنش‌های موضعی مثل تب یونجه و اگزما که تنها، آزاردهنده می‌باشند می‌تواند وجود داشته باشد.

- آنافیلاکسی سیستمیک

یک حالت شبه شوک و اغلب کشنده بوده که طی چند دقیقه و در خلال واکنش ازدیاد حساسیت نوع I رخ می‌دهد و معمولاً زمانی آغاز می‌شود که یک آلرژن، مستقیماً وارد جریان خون شده یا از روده یا پوست جذب شده باشد. آنافیلاکسی سیستمیک می‌تواند در انواع مختلف حیوانات آزمایشگاهی القا شود. هر گونه جانوری علائم به خصوص را نشان می‌دهند که به تفاوت توزیع ماست سل‌ها و محتوای گرانولی آنها مربوط می‌شود. یکی از مدل‌های حیوانی جهت بررسی آنافیلاکسی سیستمیک، خوکچه هندی می‌باشد.

حساس‌سازی فعال خوکچه هندی بوسیله تزریق یک پروتئین بیگانه مثل آلبومین تخم مرغ صورت می‌گیرد. پس از یک دوره انکوباسیون دوهفته‌ای، معمولاً حیوان در اثر تزریق داخل وریدی همان پروتئین، با آنتی‌ژن مواجه می‌شود. پس از یک دقیقه حیوان بی‌قرار می‌گردد، تنفس او دشوار شده و فشار خون کاهش می‌یابد. از آنجایی که عضلات صاف لوله گوارشی و مثانه منقبض می‌شوند. کنترل ادرار و مدفوع حیوان از دست می‌رود و در نهایت، انقباض برونش طی ۲ تا ۴ دقیقه پس از تزریق، منجر به مرگ در اثر خفگی می‌گردد.

آنا فیلاکسی سیستمیک در انسان، با وقایع مشابهی مشخص می‌شود. طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها که سبب به راه‌افتادن این واکنش‌ها در فرد مستعد می‌گردند، وجود دارد. این آنتی‌ژن‌ها شامل زهر زنبور سرخ، wasp و نیش مورچه‌ها داروهایی مثل پنی‌سیلین، انسولین، آنتی‌توکسین‌ها و غذاهای دریایی و آجیل می‌باشند. در صورت عدم درمان سریع، این واکنش‌ها می‌توانند کشنده باشند. اپی‌نفرین داروی انتخابی جهت درمان واکنش‌های آنافیلاکسی می‌باشد. این دارو آثار واسطه‌هایی مانند هیستامین و کلوترین را با شل کردن عضلات صاف و کاهش نفوذپذیری عروق خنثی می‌کند. اپی‌نفرین، همچنین برون‌ده قلب را افزایش می‌دهد تا مانع از انسداد عروقی طی واکنش‌های آنافیلاکتیک شود. اپی‌نفرین با افزایش cAMP نیز از دگرانولاسیون بیشتر ماست‌سل‌ها جلوگیری می‌کند.

- واکنش‌های ازدیاد حساسیت موضعی (آتوپی)

در واکنش‌های ازدیاد حساسیت موضعی، اغلب اپی‌تلیال سطحی در محل ورود آلرژن درگیر می‌باشد. تمایل به ظهور واکنش‌های ازدیاد حساسیت موضعی، ارثی و آتوپی خوانده می‌شود. آلرژی‌های آتوپیک که حداقل ۲۰٪ جمعیت کشورهای توسعه‌یافته به آن مبتلا می‌باشند. طیف وسیعی از اختلالات با واسطه IgE مثل رینیت آلرژیک (تب یونجه)، آسم، درماتیت آتوپیک (اگزما) و آلرژی‌های غذایی را شامل می‌شود.

- رینیت آلرژیک

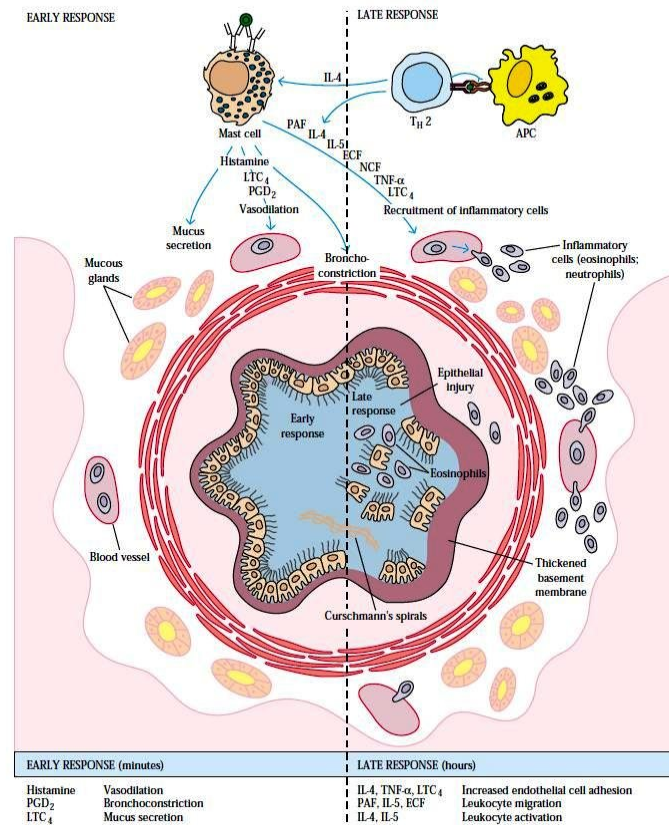
شایع‌ترین اختلال آتوپیک، رینیت آلرژیک می‌باشد که در نتیجه استنشاق آلرژن‌های شایع هوایی و در واکنش با ماست‌سل‌های حساس شده بافت ملتحمه و مخاط بینی رخ می‌دهد. این امر سبب رهایی واسطه‌های فعال از ماست‌سل‌ها می‌شود. سپس این واسطه‌ها موجب وازودیلاتاسیون و افزایش نفوذپذیری عروق ناحیه‌ای می‌گردند. علائم، شامل خروج

ترشحات آبکی از ملتحمه، مخاط بینی و مجاری تنفسی فوقانی همچنین عطسه و سرفه می‌باشند.

- آسم

- در برخی موارد، آلرژن‌های هوایی یا خونی مانند گرده‌ها، غبار، دود، زهر حشرات یا آنتی‌ژن‌های ویروسی موجب بروز حملات آسم می‌شوند. در سایر موارد، حملات آسم می‌تواند بوسیله سرما القا شود که غیر وابسته به آلرژن بوده و آسم ذاتی نامیده می‌شود. مشابه تب‌یونجه، آسم نیز با واسطه دگرانولاسیون ماست سل‌ها و رهایی واسطه‌ها شروع می‌شود اما به جای مخاط بینی یا در مجاری هوایی تحتانی ایجاد می‌گردد. انقباض عضلات صاف برونش‌ها، برونکواسپاسم را ایجاد می‌کند. ادم مجاری هوای، ترشح موکوس و التهاب در انقباض برونش و انسداد مجاری هوایی دخیل می‌باشند. اغلب متخصصین، آسم را به عنوان یک بیماری التهابی در نظر می‌گیرند. پاسخ آسم را می‌توان به دو پاسخ زودرس و دیررس تقسیم نمود (شکل ۸-۱۵).

پاسخ زودرس، طی چند دقیقه پس از برخورد با آلرژن رخ می‌دهد و عمدتاً هیستامین، لکوترین C4 و پروستاگلاندین D2 در آن دخیلند. تأثیر این واسطه‌ها منجر به برونکواسپاسم، وازودیلاتاسیون و تولید مقادیر اندکی موکوس می‌شود. پاسخ دیررسی، چند ساعت بعد رخ داده و واسطه‌های بیشتری مانند IL-4, IL-5, IL-6, TNG- α , ECF و PAF در آن دخیل می‌باشند. اثر کلی این واسطه‌ها، تحریک عرضه مولکول‌های چسبان توسط سلول‌های اندوتلیال و فراخوانی سلول‌های التهابی مانند نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها به بافت برونش است. نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها قادرند با رهاسازی آنزیم‌های توکسیک، رادیکال‌های فعال اکسیژن و سایتوکاین‌ها سبب صدمات بافتی وسیعی شوند.



شکل ۸-۱۵: پاسخ‌های التهابی اولیه و تأخیری در آسم.

- آلرژی‌های غذایی

انواع غذاها در افراد آلرژیک، واکنش‌های ازدیاد حساسیت موضعی را تحریک می‌کنند. اتصال متقاطع IgE سطح ماست‌سل‌ها در طول لوله گوارش فوقانی و تحتانی می‌تواند انقباض عضلات صاف و وازودیلاتوسیون منطقه‌ای را تحریک کرده و سبب بروز علائمی مانند اسهال یا استفراغ گردد. دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها در طول لوله گوارش می‌تواند نفوذپذیری غشای مخاطی را افزایش داده و از این طریق سبب ورود آلرژن‌ها به جریان خون شود.

بسته به این که آلرژن‌ها در کجا اثر کنند، علائم مختلفی می‌تواند بروز نماید. برای مثال، برخی افراد پس از خوردن بعضی غذاها دچار حملات آسم و برخی دچار کهیر می‌شوند. هنگامی که آلرژن غذایی با ماست‌سل‌های حساس در پوست مواجه شود، سبب ایجاد دانه‌های متورم (ادم) و قرمزی (اریتم) می‌شود که پاسخ ویل - فلیر نام دارد.

- درماتیت آتوپیک

درماتیت آتوپیک یا اگزمای آلرژیک یک بیماری التهابی پوستی است که به طور شایع با تاریخچه فامیلی آتوپی است. این بیماری به طور شایع در بچه‌های کوچک مشاهده می‌شود. مقادیر سرمی IgE، اغلب افزایش یافته و افراد آلرژیک دانه‌های پوستی قرمز رنگ داشته و اگر همراه با عفونت باکتریایی باشد، دانه پراز چرک می‌شوند. برخلاف واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری، که سلول‌های T_H1 در آن دخیلند، جراحات پوستی درماتیت آتوپیک حاوی سلول‌های T_H2 است و با افزایش ائوزینوفیل‌ها همراه است.

- واکنش‌های ویروسی و تحریک واکنش‌های التهابی موضعی

زمانی که واکنش ازدیاد حساسیت نوع I فروکش می‌کند، واسطه‌ها رها شده در طول واکنش، اغلب باعث تحریک التهاب موضعی تحت عنوان واکنش فاز دیررس ۴ تا ۶ ساعت پس از شروع واکنش نوع I به وجود آمده و به مدت ۱ تا ۲ روز باقی می‌ماند. نفوذ نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های T_H2 و بازوفیل‌ها از مشخصات این واکنش است. پاسخ فاز دیررس ناحیه‌ای تا حدودی با واسطه‌های سایتوکاین‌ها از ماست‌سل‌ها نیز می‌باشد.

TNF- α و IL-1 عرضه مولکول‌های چسبان سلول‌های اندوتلیال عروقی را افزایش داده و سبب تسهیل تجمع نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های T_H2 می‌شود که از مشخصه‌های پاسخ فاز دیررس است.

اُتوزینوفیل‌ها در واکنش‌های فاز دیررس نقش اساسی برعهده دارند. ECF که توسط ماست‌سل‌ها و در طول مراحل اولیه واکنش رها می‌شود، شمار بسیاری از اُتوزینوفیل‌ها را به محل جذب می‌کند. سایتوکاین‌های مختلف رها شده در این محل، شامل IL-3، IL-5 و GM-CSF مسئول رشد و تمایز اُتوزینوفیل‌ها می‌باشند. اُتوزینوفیل‌ها پذیرنده‌های IgE و IgG را عرضه می‌کنند که مستقیماً به آنتی‌بادی‌های پوشاننده آلرژن متصل می‌شوند و منجر به دگرانولاسیون آنها و رهایی واسطه‌های التهابی مثل لکوترین‌ها PAF، MBP، ECP و نوروتوکسین مشتق از اُتوزینوفیل می‌شود. رهایی این واسطه‌ها نقش حفاظتی مهمی در عفونت‌های انگلی دارد. نشان داده شده است که نفوذ اُتوزینوفیل‌ها در پاسخ فاز دیررس، مسئول التهاب مزمن مخاط برونش (شاخص آسم پایدار) است.

نوتروفیل‌ها نیز از عناصر اصلی دخیل در پاسخ‌های فاز دیررس می‌باشند. نوتروفیل‌ها توسط فاکتور کموتاکتیک نوتروفیل، به محل جذب می‌شوند. به علاوه، شماری از سایتوکاین‌های رها شده در محل مانند IL-8 موجب فعال‌شدن نوتروفیل‌ها و رهایی محتوای گرانول‌های آنها می‌شوند.

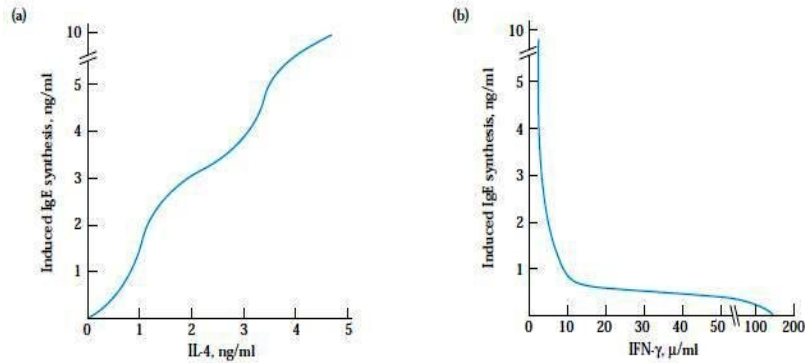
- تنظیم پاسخ‌های نوع I

تأثیر دوز آنتی‌ژن در پاسخ IgE با ایمونیزاسیون موش‌های BDF1 نشان داده شده است. دوزهای اندک و تکراری یک آنتی‌ژن مناسب، سبب تحریک پاسخ پایداری IgE در این موش‌ها می‌شود، اما دوزهای بالای آنتی‌ژن منجر به تولید موقتی IgE و تغییر به سمت IgG می‌شود. همچنین روش عرضه آنتی‌ژن نیز روی پاسخ IgE تأثیر دارد. برای مثال، ایمونیزاسیون رت‌های گونه لوپس با هموسیائین صدف کوهی (KLH) همراه با ژل هیدروکسید آلومینیوم یا بورد تلاپرتوسیس به عنوان ادجوانت، سبب تحریک پاسخ IgE قوی می‌شود؛ در صورتی که تزریق KLH با ادجوانت کامل فروند سبب پاسخ IgG می‌شود. نسبت زیر مجموعه‌های T_H1 و T_H2 نیز نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های ازدیاد حساسیت

نوع I برعهده دارند. سلول‌های T_H1 پاسخ را کاهش و سلول‌های T_H2 افزایش می‌دهند. مهمترین سایتوکاین‌های ترشح شده توسط سلول‌های T_H2 شامل IL-4، IL-5، IL-9 و IL-13 می‌باشند. IL-4 و IL-3 تعویض رده به IgE را افزایش داده و گسترش کلونی سلول‌های B متعهد به تولید IgE را تنظیم می‌کنند. IL-4 و IL-9 تولید ماست سل‌ها را افزایش می‌دهند و IL-5 و IL-9 بلوغ، فعال شدن و تجمع ائوزینوفیل‌ها را سرعت می‌بخشند. در مقابل، سلول‌های T_H1 ، IFN- γ را تولید کرده که پاسخ نوع I را مهار می‌کند. پیشنهاد می‌شود که تعادل IFN- γ و IL-4 ممکن است در مقدار تولید T_H2 ترشح می‌شوند، نسبت فعالیت این زیرمجموعه‌ها ممکن است روی میزان پاسخ‌دهی افراد مختلف به آلرژن‌ها تأثیر بگذارد. طبق این نظر، افراد آتوپیک و غیر آتوپیک، کیفیت‌های متفاوتی از پاسخ‌های نوع I به یک آنتی‌ژن را نشان می‌دهند. پاسخ در افراد آتوپیک با واسطه زیر گروه $TH2$ و منجر به تولید IgE و پاسخ در افراد غیر آتوپیک با واسطه زیر گروه T_H1 و منجر به تولید IgG یا IgM خواهد شد. برای آزمون این فرضیه، سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن افراد آتوپیک و غیر آتوپیک کلون شدند. سلول‌های T افراد آتوپیک غالباً از فنوتیپ T_H2 بودند در حالی که سلول‌های T کلون شده از افراد غیر آتوپیک غالباً فنوتیپ T_H1 بودند.

- روش‌های بالینی استفاده شده برای تشخیص واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع I

ازدیاد حساسیت نوع I عموماً توسط تست‌های پوستی ارزیابی می‌شود. مقادیر اندکی از آلرژن‌های بالقوه به صورت داخل جلدی یا خراش سطحی در محل‌های خاص از پوست تزریق می‌شوند. اگر یک شخص به یک آلرژن واکنش دهد، ماست سل‌های موضعی دگرانوله شده و هیستامین و سایر واسطه‌ها را رها می‌کنند که باعث تورم و قرمزی در طی ۳۰ دقیقه می‌شود (شکل ۱۰-۱۵).



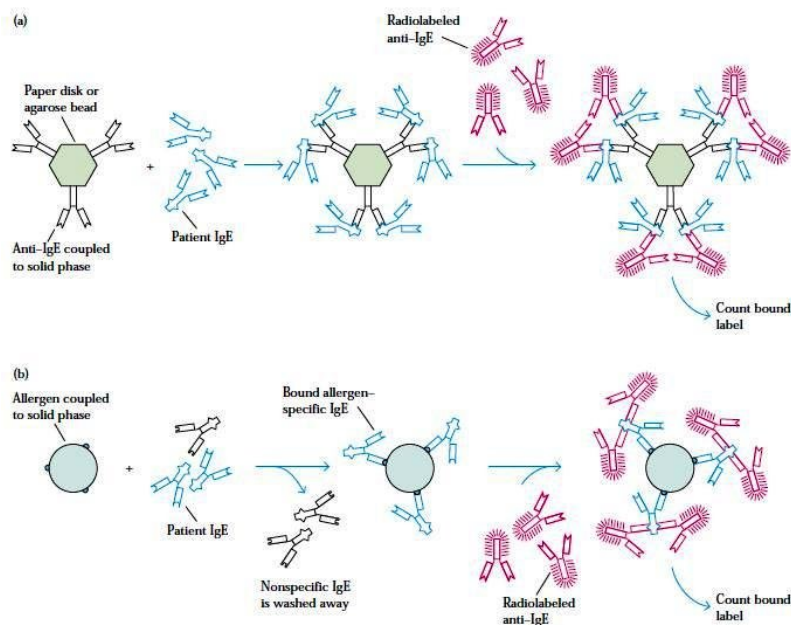
شکل ۹-۱۵: اثر IL-4 و IFN- γ بر روی تولید IgE در *in vitro*



شکل ۱۰-۱۵: آزمون پوستی با تزریق داخل جلدی آلرژن‌ها به ساعد دست صورت می‌گیرد.

از مزایای تست پوستی، ارزان بودن و امکان ارزیابی چند آلرژن به صورت همزمان می‌باشد. از معایب تست‌های پوستی این است که در موارد نادری موجب حساس شدن افراد آلرژیک به آلرژن‌های جدید شده و در موارد بسیار نادری ممکن است سبب بروز شوک آنافیلاکسی گردد. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، آئوزینوفیل‌ها در طی واکنش فازدیررس تجمع یافته و به رهایی محتوای گرانولی خود در تخریب بافت ناشی از واکنش فاز دیررس شرکت می‌کنند.

روش دیگر ارزیابی ازدیاد حساسیت نوع I، تعیین میزان تام سرمی IgE توسط آزمون RIST می‌باشد. اساس این روش بسیار حساس، سنجش ایمنی با مواد رادیواکتیو بوده که قادر به تشخیص IgE در حد نانوگرم می‌باشد. در این روش، سرم بیماران با دانه‌های آگارز یا صفحات کاغذی پوشیده شده با آنتی‌بادی خرگوش ضد IgE مجاور شده و سپس از شستشو، آنتی‌بادی خرگوش ضد IgE مجاور شده و پس از شستشو، آنتی‌بادی خرگوش ضد IgE نشاندار شده با ^{125}I اضافه می‌شود. میزان رادیواکتیو دانه‌ها یا صفحات با میزان IgE سرم بیماران متناسب خواهد بود (شکل ۱۱-۱۵).



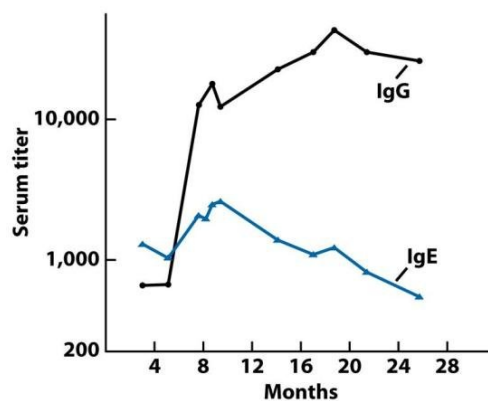
شکل ۱۱-۱۵: روش‌های ارزیابی ازدیاد حساسیت نوع یک. (a) آزمون RIST (b) آزمون RAST

آزمون مشابهی با نام RAST جهت تعیین میزان IgE ویژه آلرژن در سرم استفاده می‌شود. آلرژن به صفحات یا دانه‌ها متصل شده است. سرم بیمار اضافه شده و

آنتی‌بادی‌های متصل نشده بوسیله شستشو خارج می‌شوند. میزان IgE اختصاصی متصل شده مشابه روش RIST سنجش می‌گردد (شکل ۱۱-۱۵).

- کنترل بالینی ازدیاد حساسیت نوع I

اولین اقدام در کنترل ازدیاد حساسیت نوع I، اجتناب از برخورد با آلرژن‌های شناخته شده می‌باشد. ایمونوتراپی با تزریقات مکرر و افزایش از نظر دوز آنتی‌ژن (حساسیت زدایی) برخی اوقات برای کاهش شدت واکنش‌ها یا حتی حذف کامل آنها در برخی بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک به کار می‌رود. چنین تزریقات مکرر آلرژن موجب تغییر کلاس آنتی‌بادی به سمت IgG یا مهار سلول‌های T_H2 گردیده و در نتیجه، پاسخ IgE متوقف می‌گردد (شکل ۱۲-۵).



شکل ۱۲-۵: درمان کاستن حساسیت در آلرژی نوع یک.

در این حالت، IgG به عنوان آنتی‌بادی سرکوبگر عمل می‌کند که با IgE برای اتصال به آلرژن رقابت کرده و مجموعه‌هایی را تشکیل می‌دهد که توسط بیگانه‌خوارها برداشته می‌شوند.

نقش سلول‌های Treg در حساسیت زدایی مشخص شده است به گونه‌ای که این سلول‌ها در ممانعت از پاسخ‌های التهابی نقش بازی می‌کنند. روش‌های حساسیت‌زدایی جدید که شامل تزریق پپتیدهای مشتق از آلرژن، واکسن‌های DNA و ادجوانت می‌باشند نیز شناخته شده‌اند.

شکل دیگری از ایمونوتراپی استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد IgE می‌باشد که قادرند تنها به شکل متصل نشده به پذیرنده IgE اتصال یابند. با تزریق این آنتی‌بادی به افراد مبتلا به آلرژی، آنها به IgE آزاد اتصال یافته و موجب کاهش تنظیمی تولید IgE توسط سلول‌های B و کاهش بیان FcεRI توسط ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها می‌شوند. اومازیلوماب، اولین آنتی‌بادی ضد IgE بود که در سال ۲۰۰۳ در آمریکا جهت درمان آسم آلرژیک مورد تأیید قرار گرفت.

روش دیگر درمان آلرژی‌ها بر این حقیقت استوار است که آنتی‌ژن‌های محلول در غیاب مولکول‌های کمک تحریکی تمایل به القای آنرژی در سلول‌های T دارند (شکل ۱۵-۱۰). سایر روش‌های کارآمد در مهار عملکرد سایتوکاین‌ها و پذیرنده‌های آنها و همچنین استفاده از اولیگونوکلوئوتیدهای آنتی‌سنس نیز در حال تحقیق و بررسی می‌باشند.

شناخت مکانیسم‌های دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها و واسطه‌های دخیل در واکنش‌های نوع I راهگشایی جهت درمان دارویی آلرژی‌ها خواهد بود. آنتی‌هیستامین‌ها یکی از مهمترین داروها برای کاهش علائم رینیت آلرژیک می‌باشند که با اتصال به پذیرنده‌های هیستامین روی سلول‌های هدف مانع از اتصال هیستامین می‌شوند.

چندین نوع دارو، رهایی واسطه‌های آلرژیک را مهار می‌کنند (جدول ۴-۱۵).

TABLE 15-4 Mechanism of action of some drugs used to treat type I hypersensitivity	
Drug	Action
Antihistamines	Block H_1 and H_2 receptors on target cells
Cromolyn sodium	Blocks Ca^{2+} influx into mast cells
Theophylline	Prolongs high cAMP levels in mast cells by inhibiting phosphodiesterase, which cleaves cAMP to 5'-AMP*
Epinephrine (adrenaline)	Stimulates cAMP production by binding to β -adrenergic receptors on mast cells*
Cortisone	Reduces histamine levels by blocking conversion of histidine to histamine and stimulates mast-cell production of cAMP*
*Although cAMP rises transiently during mast-cell activation, degranulation is prevented if cAMP levels remain high.	

کرومogliکات دی‌سدیم (کرومولین سدیم) مانع از ورود Ca^{2+} به ماست سل‌ها می‌گردد. تتوفیلین سبب مهار فسفودی استراز شده و در نتیجه، افزایش پایداری سطح cAMP موجب مهار دگرانولاسیون می‌شود. شماری از داروها با تحریک پذیرنده‌های β -آدرنرژیک سبب تحریک این سیستم می‌شوند.

- تمرکز بالینی

- ژنتیک آسم

تقریباً ۱۰٪ جمعیت ایالات متحده به آسم مبتلا می‌باشند. افزایش مرگ در اثر آسم، در بچه‌ها شیوع بیشتری داشته و در آمریکا، مرگ‌ومیر کودکان آفریقایی - آمریکایی در اثر آسم در مراکز شهری بیشتر می‌باشد. در طی سال ۲۰۰۴ هزینه‌های درمانی آسم ایالات متحده بیش از ۱۶ میلیون دلار بوده است. آسم بیش‌تر به عنوان یک بیماری التهابی مجاری هوایی شناخته می‌شود. افراد آتوپیک استعداد بیشتری برای ظهور تحریک‌پذیری برونش و آسم دارند، اما تنها ۱۰ تا ۳۰ درصد افراد آتوپیک به آسم مبتلا می‌شوند. تخمین زده می‌شود که توزیع فامیلی فاکتور ژنتیکی آتوبی و آسم ۴۰ تا ۶۰ درصد می‌باشد هر چند که

عوامل محیطی نیز نقش به سزایی در آسم دارند. آسم یک بیماری ژنتیکی پیچیده است که توسط چندین ژن کنترل می‌شود.

یکی از روش‌های شناسایی ژن‌های دخیل در یک بیماری روش ژن کاندید می‌باشد. در این روش پیشنهاد می‌شود که یک ژن یا خانواده‌ای از ژن‌ها در یک بیماری دخیل می‌باشند. پس از شناسایی چنین ژن‌هایی، خانواده‌های مستعد به بیماری را جهت پلی‌مورفیسم ژن مورد نظر، بررسی می‌کنند. مقایسه اعضای خانواده‌های مبتلا و غیر مبتلا، ارتباط میان برخی آلل‌ها و بیماری را مشخص می‌کند. یکی از مثال‌های جالب درمورد استفاده از روش ژن کاندید، شناسایی ناحیه‌ای از کروموزوم ۵ است که با آسم ارتباط دارد. این ناحیه به دلیل این که شامل مجموعه‌ای از ژن‌های سایتوکاین‌ها می‌باشد، مورد مطالعه قرار گرفت. این سایتوکاین‌ها شامل IL-3، IL-4، IL-5، IL-9، IL-13 و ژن GM-CSF می‌باشند. تصور می‌شود که IL-4 یکی از ژن‌های کاندید مناسب باشد به دلیل این که سبب تعویض رده IgE می‌شود. دو آلل از IL-9 در ارتباط با آتوپی شناسایی شده‌اند. اخیراً آزمایش‌های کلون‌سازی موقعیتی، سه ژن مرتبط با آسم را شناسایی کرده‌اند. DADM33 کد کننده آنزیمی در عضلات صاف برونش و PHF11 و DPP10 که هر دو در تحریک T_H1 و التهاب ناشی از IgE دخیل می‌باشند.

روش دیگر برای شناسایی ژن‌های درگیر با بیماری‌های خاص، جستجوی تصادفی ژنومیک است. در این روش، کل ژنوم برای پلی‌مورفیسم مرتبط با بیماری جستجو می‌شود. لیمپانی و همکارانش با استفاده از این روش، ارتباطی را بین آتوپی‌های خانواده‌های انگلیسی و یک پلی‌مورفیسم روی کروموزوم ۱۱ شناسایی کردند. این ناحیه در مجاورت ژن زیر واحد β از Fc ϵ RI می‌باشد. این ارتباط از آنجایی چشمگیر است که IgE در واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع I دخالت دارد. مطالعات وسیع ژنوم و ژن‌های کاندید ارتباط پلی‌مورفیسم ژن زیر واحد β از Fc ϵ RI را با آتوپی و ایجاد آسم تأیید کرده‌اند.

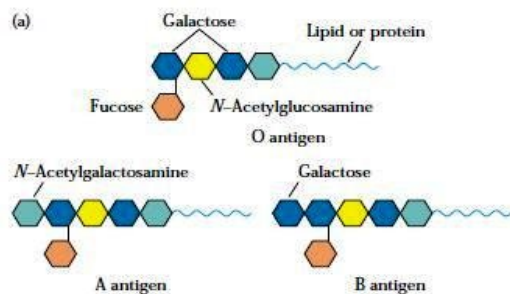
- ازدیاد حساسیت سیتوتوکسیک با واسطه آنتی‌بادی (نوع II)

واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع II شامل تخریب سلولی با واسطه آنتی‌بادی می‌باشد. آنتی‌بادی متصل به آنتی‌ژن سطح سلول، می‌تواند سیستم کمپلمان را فعال کرده و منافذی را در غشای سلول بیگانه ایجاد نماید (شکل ۸-۷)، یا بواسطه ADCC منجر به تخریب سلول شود. در این فرآیند، سلول‌های سیتوتوکسیک با گیرنده‌های Fc خود به ناحیه Fc آنتی‌بادی‌های سطح سلول‌های هدف متصل شده و کشتار سلولی افزایش می‌یابد (شکل ۱۲-۱۴).

آنتی‌بادی متصل به سلول بیگانه همچنین می‌تواند به عنوان یک اپسونین عمل کرده و سلول‌های بیگانه‌خوار را قادر می‌سازد تا با واسطه پذیرنده‌های C3b یا Fc به سلول هدف متصل شده و آن را فاگوسیتوز کند (شکل ۱۳-۷).

- واکنش‌های انتقال خون نوعی از واکنش‌های نوع II می‌باشند

شمار بسیاری از پروتئین‌های سطح سلول‌های قرمز خونی بوسیله ژن‌های مختلف کد می‌شوند و هر کدام، آلل‌های مختلفی دارند. یکی از این موارد، آنتی‌ژن‌های ABO گروه خونی می‌باشد (شکل ۱۳-۱۵).



(b)

Genotype	Blood-group phenotype	Antigens on erythrocytes (agglutinins)	Serum antibodies (isohemagglutinins)
AA or AO	A	A	Anti-B
BB or BO	B	B	Anti-A
AB	AB	A and B	None
OO	O	None	Anti-A and anti-B

شکل ۱۳-۱۵: گروه های خونی ABO. (a) ساختار قند های انتهایی که اپی توپ های مختلفی را در آنتی ژن های خونی A، B و O تشکیل می دهند. (b) ژنوتایپ ها و فنوتایپ های ABO.

آنتی بادی های ضد آنتی ژن های A، B و O ایزوهماگلوپتینین نامیده می شوند، معمولاً از کلاس IgM می باشند. برای مثال، یک فرد با گروه خونی A، اپی توپ های شبه گروه B را روی میکروارگانیزم های گوارشی شناسایی کرده و ایزوهماگلوپتینین های ضد B را تولید می کند (شکل ۱۳-۱۵). اگر به فردی با گروه خونی A، سلول های فردی با گروه خونی B تزریق شود، اتصال ایزوهماگلوپتینین های ضد B و سلول های B موجب لیز آنها بواسطه کمپلمان و واکنش انتقال خون می گردد. آنتی بادی های ضد سایر آنتی ژن های گروه خونی نیز در اثر انتقال خون مکرر، ایجاد می شوند؛ این آنتی بادی ها معمولاً از کلاس IgG می باشند.

تظاهرات بالینی واکنش های انتقال خون، نتیجه همولیز داخل عروقی وسیع گلبول های قرمز تزریق شده می باشد. این تظاهرات ممکن است زودرس یا دیررس می باشند. واکنش های زودرس، اغلب با ناسازگاری گروه های خونی ABO همراه می باشند. طی چند ساعت، هموگلوبین آزاد را می توان در پلاسما شناسایی کرد. هموگلوبین، توسط کلیه ها گرفته شده و

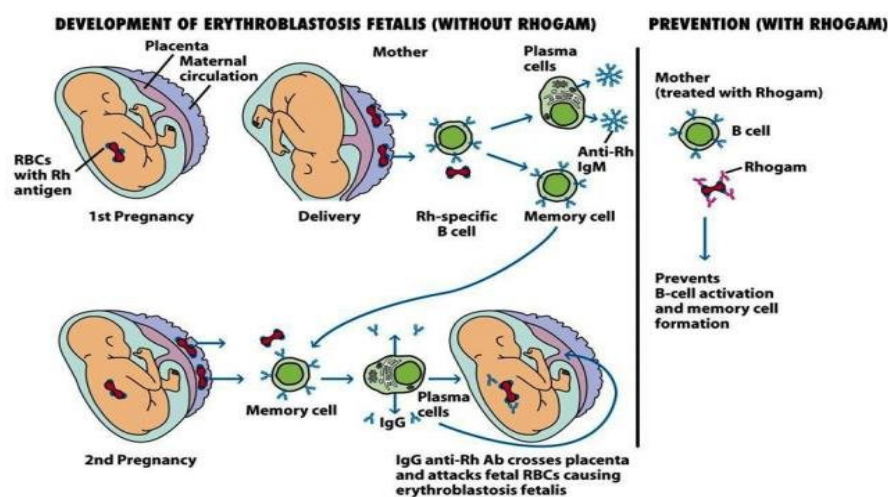
دفع می‌گردد (هموگلوبینوری). علائم این واکنش‌ها معمولاً شامل تب و لرز، حالت تهوع، انعقاد داخل عروقی، درد ناحیه تحتانی کمر و هموگلوبینوری می‌باشد. درمان شامل قطع انتقال خون می‌باشد.

واکنش‌های همولیتیک دیررس در انتقال خون معمولاً در اشخاصی که تزریقات مکرر خون را دریافت کرده‌اند صورت می‌گیرد. واکنش‌های طی ۲ تا ۶ روز پس از انتقال خون ایجاد می‌شوند. خون انتقال یافته، تولید IgG ضد آنتی‌ژن‌های مختلف گروه خونی را تحریک می‌کند. شایع‌ترین این آنتی‌ژن‌ها، Kell, Kidd, Rh و Duffy می‌باشند. ایزوتایپ غالب در این واکنش‌ها IgG بوده که تأثیر کمتری در فعال‌سازی کمپلمان نسبت به IgM دارد. به همین دلیل، لیز با واسطه کمپلمان سلول‌های قرمز، ناقص بوده و سلول‌ها در مکان‌های خارج عروقی توسط ماکروفاژها تخریب می‌شوند. علائم آن شامل تب، هموگلوبین پایین، افزایش بیلی‌روبین، یرقان خفیف و کم خونی است. در این واکنش معمولاً هموگلوبین آزاد در پلاسما یا ادرار قابل تشخیص نمی‌باشد.

- بیماری همولیتیک نوزادان

بیماری همولیتیک نوزادان (HDN) معمولاً زمانی ایجاد می‌شود که IgG‌های مادری ضد گروه خونی جنین، از جفت عبور کرده و گلبول‌های قرمز جنین را تخریب کنند. نتیجه چنین انتقالی می‌تواند، خفیف، شدید یا حتی کشنده باشد. HDN (اریتروبلاستوز جنینی) به طور شایع زمانی ایجاد می‌شود که جنین، Rh^+ و مادر Rh^- باشد. در طول اولین حاملگی با یک جنین Rh^+ ، معمولاً مادر Rh^- در معرض گلبول‌های قرمز کافی برای فعال‌سازی سلول‌های ویژه Rh قرار نمی‌گیرد. در هنگام زایمان، جدا شدن جفت از دیواره رحم این امکان را فراهم می‌کند تا مقادیر زیادی خون بندناف جنینی، وارد گردش خون مادر شود. این سلول‌ها، سلول‌های B ویژه Rh را فعال کرده و سبب تولید پلاسماسل‌ها و سلول‌های B خاطره‌ای ویژه Rh در مادر می‌شوند. ترشح آنتی‌بادی‌های IgM، سلول‌های Rh^+ جنینی را از گردش خون

مادر پاک می‌کند ولی سلول‌های خاطره‌ای باقی می‌مانند. فعال شدن این سلول‌های خاطره‌ای در حاملگی‌های بعدی، منجر به تشکیل آنتی‌بادی IgG علیه Rh می‌شود که با عبور از جفت سبب تخریب سلول‌های جنینی می‌شوند (شکل ۱۴-۱۵).



شکل ۱۳-۱۵: گروه‌های خونی ABO. (a) ساختار قند‌های انتهایی که اپی‌توپ‌های مختلفی را در آنتی‌ژن‌های خونی A، B و O تشکیل می‌دهند. (b) ژنوتایپ‌ها و فنوتایپ‌های ABO.

HDN با واسطه ناسازگاری Rh را می‌توان بصورت کامل در حاملگی‌های بعدی، بوسیله تزریق آنتی‌بادی ضد Rh به مادر سرکوب نمود. این آنتی‌بادی‌ها (نام تجاری آنها روگام می‌باشد) به هر گلبول قرمز جنینی که ممکن است به گردش خون مادر وارد شده باشند، اتصال یافته و قبل از فعال شدن سلول B، آنها را پاکسازی می‌کنند.

پیشرفت HDN را می‌توان بوسیله آزمایش سرم مادر در فواصل زمانی مختلف در طول حاملگی جهت حضور آنتی‌بادی ضد Rh تعیین کرد. افزایش تیتراژ آنتی‌بادی‌ها با پیشرفت حاملگی، نشان می‌دهند که مادر در معرض آنتی‌ژن‌های Rh قرار گرفته و تولید آنتی‌بادی در حال افزایش می‌باشد.

اگر بیماری همولیتیک ایجاد شده ناسازگاری Rh، در طول حاملگی شناسایی شود، نوع درمان وابسته به شدت واکنش می باشد. برای یک واکنش شدید، جنین، تحت تعویض خون داخل رحمی قرار گرفته و گلبول‌های Rh^+ با سلول‌های Rh^- جایگزین می‌شوند. این انتقال خون، هر ۱۰ تا ۲۱ روز تا قبل از زایمان انجام می‌شود. در موارد با شدت کمتر، تعویض خون تا بعد از تولد انجام نمی‌گیرد؛ ابتدا جهت پاکسازی بیلی‌روبین، نوزاد را در معرض مقادیر اندک پرتو UV قرار می‌دهند. مادر نیز در طول حاملگی می‌تواند با پلاسمافرزیس، تحت درمان قرار گیرد.

در اکثر موارد (۶۵٪)، HDN پیامدهای خفیفی داشته و دلیل آن ناسازگاری ABO مادر و جنین می‌باشد. معمول‌ترین واکنش، بین مادر با گروه O و جنین با گروه A یا B می‌باشد. مادر با گروه O، آنتی‌بادی IgG ضد آنتی‌ژن‌های گروه A یا B را به طور طبیعی یا در خلال برخورد با این آنتی‌ژن‌ها در طی حاملگی‌های پیشین تولید می‌کند. معمولاً آنمی جنین در نتیجه این ناسازگاری خفیف می‌باشد. تظاهر بالینی اصلی شامل افزایش خفیف بیلی‌روبین می‌باشد و بسته به شدت آنمی و زردی، تعویض خون در این نوزادان ضروری است. به طور معمول واکنش، خفیف بوده و یک پرتو UV با میزان اندک، برای شکست بیلی‌روبین و ممانعت از آسیب مغزی، کافی می‌باشد.

- آنمی همولیتیک دارویی در اثر پاسخ نوع II

برخی آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند پنی‌سیلین، سفالوسپورین و استرپتومایسین) می‌توانند به صورت غیر اختصاصی به پروتئین‌های غشای گلبول‌های قرمز متصل شده و مجموعه‌هایی شبیه هاپتن - حامل ایجاد کنند. در برخی بیماری‌ها، این مجموعه‌ها، تولید آنتی‌بادی را تحریک کرده، آنتی‌بادی به داروی سطح گلبول قرمز متصل شده و سبب لیز با واسطه کمپلمان و آنمی وسیع می‌شود. با قطع دارو، آنمی همولیتیک، فروکش می‌کند. پنی‌سیلین می‌تواند هر چهار نوع ازدیاد حساسیت را تحریک نماید (جدول ۵-۱۵).

TABLE 15-5 Penicillin-induced hypersensitive reactions

Type of reaction	Antibody or lymphocytes induced	Clinical manifestations
I	IgE	Urticaria, systemic anaphylaxis
II	IgM, IgG	Hemolytic anemia
III	IgG	Serum sickness, glomerulonephritis
IV	T _{H1} cells	Contact dermatitis

– ازدیاد حساسیت با واسطه مجموعه ایمنی (نوع III)

واکنش آنتی ژن با آنتی بادی، مجموعه های ایمنی را به وجود می آورند. معمولاً این مجموعه های آنتی ژن- آنتی بادی توسط سلول های بیگانه خوار و سلول های قرمز، پاکسازی می شوند (شکل ۱۵-۷). با این حال، در برخی موارد مقادیر بالای مجموعه های ایمنی می توانند منجر به تخریب بافت ناشی از واکنش های ازدیاد حساسیت نوع III شوند. زمانی که مجموعه، در خون تشکیل می شود، واکنش ها می توانند در هر منطقه ای که مجموعه رسوب کند، ایجاد شوند. به طور شایع، مجموعه ها در دیواره عروق خونی، غشای سینوویال غضروف ها، روی غشای پایه گلومرول ها و شبکه کروییدی مغز رسوب می کنند.

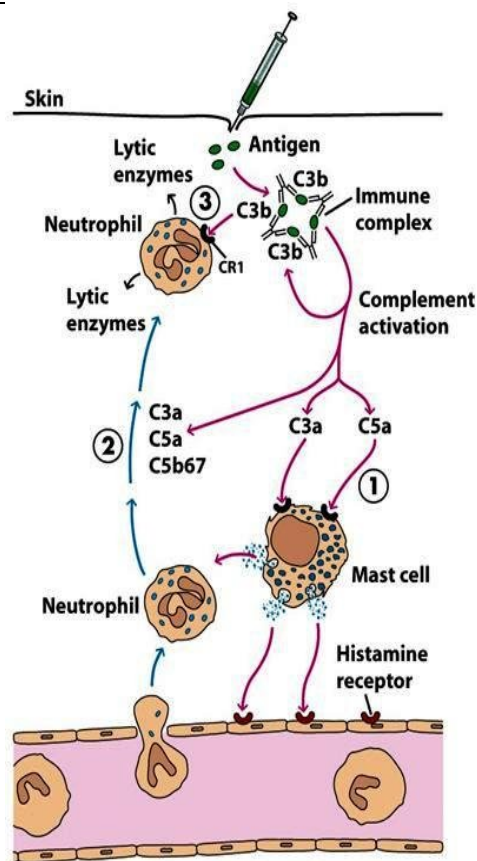
زمانی که مجموعه ایمنی سبب فعال شدن مولکول های اجرایی سیستم کمپلمان می شود، واکنش های ازدیاد حساسیت نوع III ایجاد می شوند (شکل ۲-۷). آنافیلاتوکسین ها سبب دگرانولاسیون ماست سل های موضعی و افزایش نفوذپذیری عروق می گردند. C3a، C5a و C5b67 برای نوتروفیل ها کموتاکتیک بوده و موجب تجمع مقادیر بالای این سلول ها در جایگاه رسوب مجموعه ایمنی می شوند. مجموعه های ایمنی بزرگ تر بر روی غشای پایه عروق خونی یا گلومرول های کلیه رسوب می کنند، در صورتی که مجموعه های کوچک تر قادرند از میان غشای پایه بگذرند و در اپی تلیال زیرین رسوب نمایند.

اتصال مجموعه‌های ایمنی به پذیرنده‌های FC و کمپلمان سطح لکوسیت‌ها، منجر به فعال شدن پاسخ‌های التهابی می‌گردد. علت بیشتر تخریب‌های بافتی، رهایی آنزیم‌های لیتیک از نوتروفیل‌هایی است که قصد پیگانه‌خواری مجموعه‌های ایمنی را دارند.

تزریق آنتی‌ژن به صورت داخل جلدی یا زیر جلدی به حیوانی که سطوح بالای از آنتی‌بادی ویژه آنتی‌ژن را دارد. منجر به تشکیل مجموعه‌های ایمنی موضعی می‌شود که در طی ۴ تا ۸ ساعت، واکنش حاد آرتوس را به وجود می‌آورند (شکل ۱۵-۱۵).

بررسی میکروسکوپی بافت نشان می‌دهد که نوتروفیل‌ها به اندوتلیوم عروقی چسبیده و به سمت رسوب مجموعه‌های ایمنی مهاجرت می‌کنند. زمانی که واکنش ایجاد می‌شود، تخریب عروق و بافت ناحیه‌ای به واسطه تجمع مایع (ادم) و گلبول‌های قرمز (اریتم) ایجاد می‌گردد. شدت واکنش می‌تواند از تورم و سرخی تا نکروز بافت، متغیر باشد.

پس از نیش حشرات، فرد حساس قادر به ایجاد واکنش نوع I موضعی و سریع می‌باشد؛ اغلب ۴ تا ۸ ساعت بعد، یک واکنش آرتوس با اریتم و ادم شدید نیز در محل ایجاد می‌شود. واکنش آرتوس داخل ریوی که توسط اسپر باکتری‌ها، قارچ‌ها یا پروتئین‌های خشک شده مدفوع ایجاد می‌گردد، می‌تواند منجر به پنومونی یا التهاب آلرژیک شود. این واکنش‌ها براساس منبع آنتی‌ژنی، نامهای مختلفی دارند. برای مثال، بیماری ریه کشاورزان پس از استنشاق اکتینومایسس تروموفیل موجود در یونجه کپک‌زده و بیماری کبوتربازان به علت استنشاق پروتئین مشتق از مدفوع خشک شده کبوتران ایجاد می‌شوند.

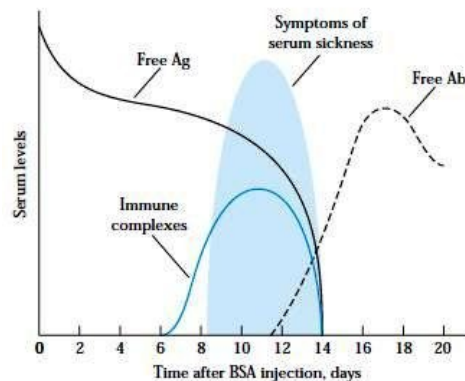


شکل ۱۵-۱۵: یک واکنش موضعی آرتوس. فعال سازی کمپلمان در نتیجه مجموعه های ایمنی موجب تشکیل واسطه های کمپلمان می شود که (۱) موجب دگرانولاسیون ماست سل، (۲) جذب کموتاکتیک نوتروفیل ها، (۳) تحریک آزاد شدن آنزیم های لایتیک از نوتروفیل ها جهت بیگانه خواری مجموعه های ایمنی پوشیده با C3b می شود.

- واکنش های نوع III سیستمیک

زمانی که مقادیر فراوانی آنتی ژن وارد گردش خون شده و به آنتی بادی متصل می شوند، مجموعه های ایمنی در گردش تولید می شوند. اگر آنتی ژن نسبت به آنتی بادی بیشتر باشد،

مجموعه‌های ایمنی کوچک‌تر بوده و بدلیل این که به آسانی پاکسازی نمی‌شوند، می‌توانند موجب تخریب بافت ناشی از واکنش‌های نوع III در محل‌های مختلف شوند. در برخی موارد، گیرندگان آنتی‌سرم بیگانه، آنتی‌بادی اختصاصی علیه پروتئین‌های سرم بیگانه تولید می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها، بعدها با آنتی‌ژن‌های سرم بیگانه تشکیل مجموعه‌های ایمنی در گردش را می‌دهند. عموماً طی چند روز یا چند هفته پس از برخورد با آنتی‌ژن‌های سرم بیگانه، شخص شروع به تظاهر ترکیبی از علایم با نام بیماری سرم می‌کند (شکل ۱۶-۱۵).



شکل ۱۶-۱۵: ارتباط بین تشکیل مجموعه‌های ایمنی و پیشرفت علائم بیماری سرم

این علائم شامل تب، ضعف، واسکولیت منتشر همراه با ادم و اریتم، لنفادنوپاتی، آرتریت و برخی اوقات گلودورلوفریت می‌باشند.

طی سال‌های ۱۹۸۰، امکان استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال به عنوان گلوبوم‌های جادویی برای درمان سرطان و انواع بیماری‌های دیگر، شور و هیجان زیادی را به وجود آورد. با این حال، بیمارانی که آنتی‌بادی‌های منوکلونال موشی را دریافت کرده بودند، خودشان علیه آنتی‌بادی‌های بیگانه، آنتی‌بادی تولید کرده بودند و واکنشی با نام پاسخ آنتی‌بادی انسانی ضد موشی (HAMA) و علائمی شبیه بیماری سرم را نشان می‌دادند. برای اجتناب از پاسخ

HAMA. در حال حاضر آنتی‌بادی‌های درمانی، انسانی شده‌اند. مجموعه‌های ایمنی در پاتوژن‌های بیماری‌های دیگری غیر از بیماری سرم نیز شرکت دارند که شامل موارد زیر می‌باشند:

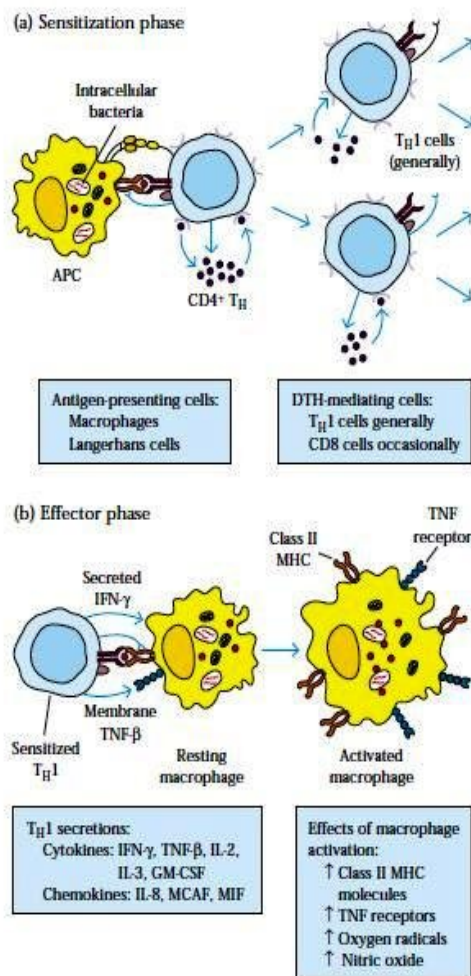
- بیماری‌های خود ایمن: لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت روماتوئید و سندرم گودپاسچر
- واکنش‌های دارویی: آلرژی به پنی‌سیلین و سولفونامیدها
- بیماری‌های عفونی: گلو‌مرولونفریت متعاقب عفونت استرپتوکوکی، منژیت، هپاتیت، منونوکلئوز، مالاریا و تریپانوزومیازیس

– ازدیاد حساسیت تأخیری یا DTH (نوع IV)

وقتی برخی زیر جمعیت‌های سلولی T_H فعال با نوع خاصی از آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند، سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که سبب یک واکنش التهابی موضعی به نام DTH می‌شوند. از مشخصه‌های این واکنش، نفوذ فراوان سلول‌های التهابی غیر اختصاصی به خصوص ماکروفاژها می‌باشد. این واکنش، اولین بار در سال ۱۸۹۰ توسط رابرت کخ توصیف شد. او مشاهده کرد که افراد آلوده به مایکوباکتریوم توبرکولوزیس زمانی که در معرض تزریق داخل جلدی محلول تصفیه شده کشت مایکوباکتریوم قرار می‌گیرند، یک واکنش التهابی موضعی ایجاد می‌کنند. او این واکنش را واکنش توبرکولین نامید. بعدها مشخص شد که انواع مختلفی از آنتی‌ژن‌ها توانایی القای این پاسخ را دارند (جدول ۶-۱۵) و نام آن به ازدیاد حساسیت تأخیری یا نوع IV تغییر یافت.

- مراحل مختلف پاسخ DTH

ایجاد پاسخ DTH با یک فاز ابتدایی حساس شدن در ۱ تا ۲ هفته پس از مواجهه اولیه با آنتی‌ژن شروع می‌شود. در طول این مدت، سلول‌های T_H با عرضه آنتی‌ژن توسط MHC-II روی APC‌های مناسب، فعال شده و گسترش کلونی پیدا می‌کند (شکل ۱۷-۱۵).



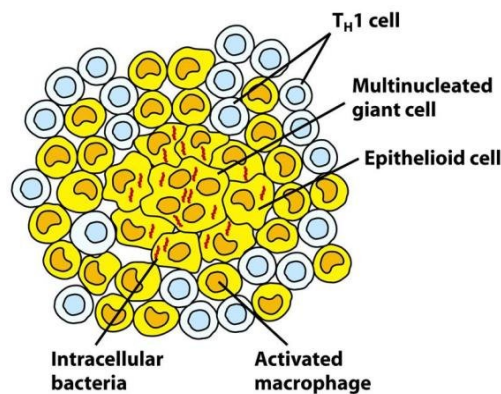
شکل مروری ۱۷-۱۵: پاسخ DTH.

APCهای مختلفی مانند سلولهای لانگرهانس و ماکروفاژها در فعالسازی پاسخ DTH شرکت دارند. سلولهای لانگرهانس، آنتیژنهای وارد شده از طریق پوست را برداشته و به گرههای لنفاوی موضعی حمل می کنند و در آنجا منجر به فعال شدن سلولهای T می گردند. معمولاً سلولهای T فعال شده، $CD4^+$ و زیر گروه T_H1 می باشند اما در موارد اندکی نیز نقش سلولهای $CD8^+$ در القای پاسخ DTH نشان داده شده است.

مواجهه بعدی با آنتیژن، سبب تحریک فاز اجرایی پاسخ DTH می شود (شکل ۱۷-۱۵). در فاز اجرایی، سلولهای T_H1 انواع مختلفی از سایتوکاینها را ترشح می کنند که سبب فراخوانی و فعال شدن ماکروفاژها و سایر سلولهای التهابی می شوند. پاسخ DTH معمولاً ۲۴ ساعت پس از مواجهه مجدد با آنتیژن می باشد. تأخیر در شروع این پاسخ به دلیل زمان مورد نیاز برای القای نفوذ ماکروفاژها و فعال شدن آنها توسط سایتوکاینها می باشد. ماکروفاژها، سلولهای اجرایی اصلی در پاسخ DTH هستند. سایتوکاینهای تولید شده توسط سلولهای T_H1 ، چسبندگی منوسیتهای خونی به سلولهای اندرتلیال عروقی و مهاجرت آنها از خون به بافتهای اطراف را تحریک می کنند. در طول این مراحل، منوسیتها به ماکروفاژهای فعال تمایز می یابند.

نفوذ و فعال شدن ماکروفاژها در پاسخ DTH در دفاع میزبان علیه انگلها و باکتریهای داخل سلولی بسیار با اهمیت است زیرا این عوامل بدین طریق از دسترس آنتیبادیهای در گردش دور می مانند. فعالیت بیگانه خواری شدید و تولید آنزیمهای لیتیک ماکروفاژها در ناحیه عفونت منجر به تخریب غیر اختصاصی سلولها و در نتیجه، پاتوژنهای داخل سلولی آنها می شود. معمولاً پاتوژنها به سرعت و با کمترین تخریب بافتی پاکسازی می شوند. با این حال، در برخی موارد در صورتی که آنتیژن به آسانی پاکسازی نشود، پاسخ پایدار DTH می تواند برای میزبان، مخرب باشد.

همانند پاسخ التهابی شدیدی که در واکنش گرانولوماتوز ایجاد می‌شود، در معرض PTH نیز فعال‌سازی پیوسته ماکروفاژ، سبب ایجاد اشکال اپی‌تلوئید و برخی اوقات الحاق ماکروفاژها و تشکیل سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای می‌گردد (شکل ۱۸-۱۵).



شکل ۱۸-۱۵: پاسخ طولانی مدت DTH ممکن است منجر به تشکیل گرانولوما شود. آنزیم‌های لیتیک ترشح شده از ماکروفاژهای فعال در یک گرانولوما منجر به آسیب گسترده بافت می‌شوند.

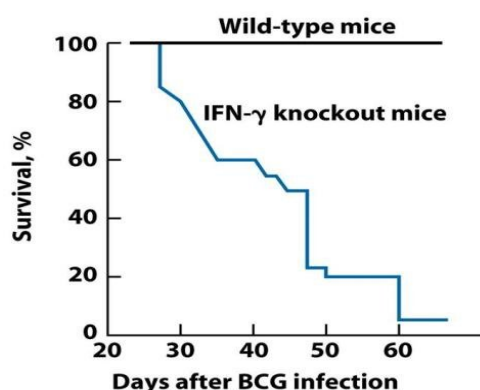
سلول‌های غول‌آسا، جانشین سلول‌های طبیعی بافت شده و سبب تشکیل ندول‌های قابل لمس و ترشح غلظت‌های بالای آنزیم‌های لیتیک می‌گردند که به بافت‌های اطراف صدمه می‌زنند. در این موارد، پاسخ می‌تواند عروق خونی را تخریب کرده و منجر به نکروز شدید بافت شود.

- سایتوکاین‌های دخیل در واکنش DTH

از بین سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌ها T_H1 ، شماری موجب جذب و فعال‌شدن ماکروفاژها می‌شوند. $IL-3$ و $GM-CSF$ سبب تحریک خونسازی رده گرانولوسیت - مونوسیت می‌شوند. $IFN-\gamma$ و $TNF-\beta$ در مجاورت سلول‌های اندوتلیال اثر کرده و تغییراتی را القا می‌کنند که خروج منوسیت‌ها و سلول‌های التهابی را از رگ تسهیل می‌کنند.

در زمانی که منوسیت‌ها وارد بافت‌ها شده و به ماکروفاژها می‌شوند، به طور شیمیایی توسط کموکاین‌هایی مثل MCP-1 به سمت جایگاه پاسخ DTH کشیده می‌شوند. یک سایتوکاین با نام فاکتور ممانعت از مهاجرت (MIF)، از مهاجرت بیشتر ماکروفاژها به جایگاه واکنش DTH جلوگیری می‌کند. همان‌طور که ماکروفاژها در جایگاه تجمع می‌یابند، بوسیله سایتوکاین‌ها فعال می‌شوند (به خصوص $\text{TNF-}\beta$ غشایی و $\text{IFN-}\gamma$ که توسط سلول‌های $\text{T}_\text{H}1$ ساخته می‌شوند).

یک گزارش از آزمایش روی موش‌های با ژن تخریب شده $\text{IFN-}\gamma$ ، اهمیت این سایتوکاین را در پاسخ DTH اثبات نمود. آلودگی این موش‌ها با BCG، موجب مرگ تمامی آنها طی ۶۰ روز شد، در حالی‌که، موش‌های نوع وحشی زنده ماندند (شکل ۱۹-۱۵).



شکل ۱۹-۱۵: اثبات آزمایشگاهی نقش $\text{IFN-}\gamma$ در دفاع میزبان علیه پاتوژن‌های داخل سلولی. موش‌های ژن تخریب شده با ایجاد یک جهش در ژن کد کننده $\text{IFN-}\gamma$ تولید می‌شوند. سپس این موش‌ها با 10^6 واحد تشکیل دهنده کلونی BCG آلوده شدند و بقای آنها مورد بررسی قرار گرفت.

IL-17 سایتوکاین دیگری است که به عنوان یک واسطه قوی در واکنش‌های تأخیری عمل می‌کند IL17 توسط سلول‌های T_H تولید می‌شود و همانند $\text{IFN-}\gamma$ سبب فراخوانی نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها به جایگاه التهاب می‌گردد.

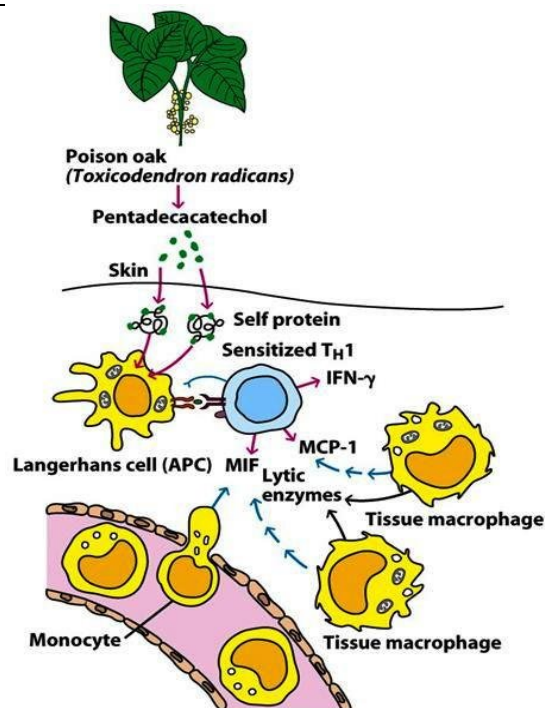
- شناسایی واکنش DTH توسط آزمون پوستی

حضور واکنش DTH را می‌توان با تزریق داخل جلدی آنتی‌ژن به حیوان و مشاهده این که آیا در محل تزریق، آسیب‌پوستی ایجاد می‌شود یا خیر و به صورت تجربی مشاهده کرد. واکنش مثبت آزمون پوستی نشان دهنده وجود جمعیت حساسی از سلول‌های T_H1 می‌باشد. مثلاً برای تشخیص مواجهه شخص با مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، پروتئین بدست آمده از دیواره سلولی باکتری (PPD) به صورت داخل جلدی تزریق می‌شود. ایجاد سرخی، تورم خفیف و سفتی در طی ۴۸ تا ۷۲ ساعت در محل تزریق، نشان دهنده مواجهه قبلی می‌باشد. آسیب پوستی به دلیل نفوذ شدید سلول‌ها به محل تزریق می‌باشد که ۸۰ تا ۹۰٪ این سلول‌ها ماکروفاژ می‌باشد. با این حال، از روی تست مثبت نمی‌توان نتیجه گرفت که شخص با مایکوباکتریوم توبرکولوزیس یا واکسن برخورد داشته است.

- درماتیت تماسی نوعی از پاسخ DTH می‌باشد

بسیاری از واکنش‌های درماتیت تماسی، شامل پاسخ به فرمالدئید، تری‌نیتروفل، نیکل، تورپنتین و عوامل فعال در مواد آرایشی، رنگ و مو و سم‌پیچیک بوده و توسط سلول‌های T_H1 میانجی‌گری می‌شوند. بیشتر این مواد مولکول‌های کوچکی می‌باشند که می‌توانند با پروتئین‌های پوست، کمپلکس تشکیل دهند.

این مجموعه‌ها توسط سلول‌های لانگرهانس، بلعیده شده و همراه با MHC-II موجب فعال‌شدن سلول‌های T_H1 حساس می‌گردند. برای مثال در واکنش سم پیچک، ترکیبی به نام پنتاداکاتکول در برگ گیاه با پروتئین‌های پوست واکنش می‌دهد. برخورد سلول‌های T_H با APC عرضه کننده این مجموعه موجب حساس شدن آنها گردیده و مواجهه بعدی با پنتاداکاتکول سبب برانگیختن فعالیت سلول‌های T_H1 و القای تولید سایتوکاین می‌گردد (شکل ۲۰-۱۵).



شکل ۲۰-۱۵: ایجاد واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری پس از مواجهه ثانویه با پیچک سمی. سایتوکاین‌هایی نظیر IFN- γ ، MCP-1 و MIF ترشح شده از سلول‌های T_H1 موجب این واکنش می‌شوند.

تقریباً ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از برخورد ثانویه، ترشح سایتوکاین‌ها باعث تجمع ماکروفاژها در محل می‌شود. فعال‌شدن این ماکروفاژها و رهایی آنزیم‌های لیتیک، منجر به سرخی و تورم می‌گردد.

- خلاصه

- واکنش‌های ازدیاد حساسیت، واکنش‌های التهابی هستند که در بازوی سیستم ایمنی سلولی و هومورال قرار گرفته و سبب آسیب وسیع بافتی یا حتی مرگ میشوند. چهار

نوع از واکنش‌های ازدیاد حساسیت وجود داشته که هر کدام مولکول‌های اجرایی و تظاهرات بالینی مشخص دارند.

- واکنش‌ازدیاد حساسیت نوع I که ایمونوگلوبولین از ناحیه Fc به پذیرنده‌های سطحی بازوفیل‌ها یا ماست‌سل‌ها متصل می‌گردد، با واسطه IgE ایجاد می‌شود. اتصال متقاطع IgE ها منجر به دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها یا بازوفیل‌ها و رهایی واسطه‌های فعال فارماکولوژیک می‌گردد. آثار اصلی این واسطه‌ها انقباض عضلات صاف و وازودیلاتاسیون می‌باشد. تظاهرات بالینی واکنش‌های نوع I شامل آنافیلاکسی سیستمیک تهدیدکننده حیات و پاسخ‌های موضعی مانند تب یونجه و آسم می‌باشند.
- واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع II زمانی رخ می‌دهند که آنتی‌بادی با آنتی‌ژن‌های سطحی سلول واکنش دهد و منجر به تخریب یا مرگ سلولی به واسطه لیز با واسطه کمپلمان یا ADCC می‌شود. واکنش‌های انتقال خون و بیماری همولیتیک نوزادان از واکنش‌های نوع II می‌باشند.
- واکنش ازدیاد حساسیت نوع III با تشکیل مجموعه‌های ایمنی و در پی آن، فعال شدن کمپلمان ایجاد می‌شود و محصولات شکست کمپلمان به عنوان مولکول‌های اجرایی بوده که موجب وازودیلاتاسیون موضعی و جذب شیمیایی نوتروفیل‌ها می‌گردند. رسوب مجموعه‌های ایمنی در مجاورت جایگاه ورود آنتی‌ژن می‌تواند موجب واکنش آرتوس شود، واکنشی که در آن، رهایی آنزیم‌های لیتیک توسط تجمع از نوتروفیل‌ها و مجموعه حمله به غشای کمپلمان، سبب آسیب‌بافتی موضعی می‌شود.
- واکنش ازدیاد حساسیت نوع IV با واسطه بازوی سلولی سیستم ایمنی انجام می‌گیرد. آنتی‌ژن سبب فعال‌شدن سلول‌های T_H1 حساس شده می‌گردد و رهایی سیتوکاین‌های مختلفی را تحریک می‌کند که موجب تجمع و فعال شدن ماکروفاژها می‌شوند. اثر مستقیم فعال شدن ماکروفاژها، ترشح آنزیم‌های لیتیکی است که موجب آسیب‌بافتی موضعی می‌شوند.

- سئوالات درسی

- سؤال تمرکز بالینی: بحث کنید که چرا IL-4 و $\text{Fc}\epsilon\text{RI}\beta$ ژن‌های کاندید خوبی برای استعداد ژنتیکی به آسم در نظر گرفته می‌شوند.

۱- کدام یک از جملات زیر درست و کدام یک نادرست می‌باشد. در صورتی که فکر می‌کنید جمله‌ای نادرست است، دلیل خود را بیان کنید.

الف) IL-4 تولید IgE توسط سلول‌های B را کاهش می‌دهد

ب) مرحله ابتدایی در فرآیند دگرانولاسیون ماست سل‌ها، اتصال متقاطع پذیرنده‌های Fc می‌باشد.

پ) آنتی‌هیستامین‌ها برای درمان ازدیاد حساسیت نوع III مؤثرند.

ت) بیشتر آلرژن‌های گروه، حاوی تنها یک ترکیب آنتی‌ژنی می‌باشند.

ث) کودکان از طریق انتقال غیر فعال آنتی‌بادی مادری می‌توانند آلرژی با واسطه IgE را کسب کنند.

ج) واکنش‌های انتقال خون، تظاهرات ازدیاد حساست نوع II می‌باشند.

چ) IgE حتی در غیاب آنتی‌ژن نیز می‌تواند به ماست سل اتصال یابد.

ح) اتوزینوفیل‌ها و ماست سل‌ها هر دو در پاسخ‌های آلرژیک اهمیت دارند.

خ) پاسخ ویل - فلیر، پاسخ معمول فاز زودرس در ازدیاد حساسیت نوع I می‌باشد.

د) سیگار سبب التهاب بافت ریه می‌گردد.

ذ) جهت درمان آلرژی، بایستی پاسخ TH_2 را در افراد آلرژیک افزایش داد.

۲- شما در آزمایشگاه ایمونولوژی، در حال بررسی پاسخ موش‌ها به تزریق داخل جلدی

آنتی‌بادی کامل یا با قطعه Fab ضد $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ می‌باشید.

الف) پاسخ مورد انتظار برای هر نوع آنتی‌بادی را پیش‌بینی کنید.

ب) آیا پاسخ مشاهده شده به آلرژیک بودن موش‌ها بستگی خواهد داشت؟ توضیح

دهید.

- ۳- بیماری سرم زمانی اتفاق می‌افتد که یک فرد، دوز بالایی از آنتی‌سرم‌هایی مانند آنتی‌توکسین موشی ضد سم مار را دریافت کرده باشد. شما با استفاده از فناوری‌های پیشرفته امروزی چگونه ضد سمی خواهید ساخت که در فرد گیرنده بیماری سرم ایجاد نکند؟
- ۴- چه سازو کار ایمنولوژیکی مسئول ایجاد هر کدام از واکنش‌های زیر پس از زنبور گزیدگی می‌باشد؟
- الف) پس از ۱ تا ۲ دقیقه، تورم و سرخی در محل گزش ایجاد شده و پس از یک ساعت از بین می‌رود.
- ب) طی ۶ تا ۸ ساعت، تورم و سرخی دوباره ظاهر شده و به مدت ۲۴ ساعت باقی می‌ماند.
- پ) ۷۲ ساعت بعد، بافت ملتهب شده و بدنبال آن نکروزه می‌شود.
- ۵- کدام یک از واکنش‌های ازدیاد حساسیت برای هر کدام از توصیف‌های زیر به کار می‌رود.
- الف) یک دفاع مهم علیه پاتوژن‌های داخل سلولی است.
- ب) می‌تواند بوسیله پنی‌سیلین ایجاد شود.
- پ) هیستامین یکی از واسطه‌های مهم آن می‌باشد.
- ت) می‌تواند به واسطه سم پیچک در افراد حساس ایجاد شود.
- ث) می‌تواند منجر به علائم آسم شود.
- ج) در نتیجه انتقال خون ناسازگار ایجاد می‌شود.
- چ) فرم سیستمیک واکنش می‌تواند با اپی‌نفرین درمان شود.
- ح) می‌تواند بوسیله گرده‌ها یا غذاهای خاص در افراد حساس ایجاد شود.
- خ) بوسیله ADCC موجب تخریب سلول می‌گردد.
- د) تظاهرات بالینی که روگام مانع آن می‌شود.

ذ) شکل موضعی آن با وکنش ویل- فلیر مشخص می‌گردد.

۶- در جدول زیر، نشان دهید که آیا حوادث ایمونولوژیک در هر نوع پاسخ ازدیاد حساسیت اتفاق می‌افتد (+) یا نمی‌افتد (-).

Immunologic event	Hypersensitivity			
	Type I	Type II	Type III	Type IV
IgE-mediated degranulation of mast cells				
Lysis of antibody-coated blood cells by complement				
Tissue destruction in response to poison oak				
C3a- and C5a-mediated mast-cell degranulation				
Chemotaxis of neutrophils				
Chemotaxis of eosinophils				
Activation of macrophages by IFN- γ				
Deposition of antigen-antibody complexes on basement membranes of capillaries				
Sudden death due to vascular collapse (shock) shortly after injection or ingestion of antigen				

۷- واکنش ازدیاد حساسیت نوع II ایجاد شده در جنین Rh^+ و مادر Rh^- را توضیح دهید.

۸- ازدیاد حساسیت نوع III با رسوب مجموعه ایمنی مشخص می‌گردد. نتایج حاصل از رسوب مجموعه ایمنی را شرح دهید.

۹- اتصال آلرژن به IgE‌های متصل به سطح ماست سل‌ها، منجر به اتصال متقاطع پذیرنده‌ها و به راه‌افتادن آبشار انتقال پیام و در نتیجه دگرانولاسیون می‌شود. برای هر

کدام از اجزای آبشار انتقال پیام (الف تا چ) وقایع سلولی ایجاد شده (۱ تا ۷) را مشخص کنید.

الف) افزایش کلسیم داخل سلولی ۱- تورم گرانول‌ها و الحاق به غشای

پلاسمایی

ب) آدنیلات سیکلاز ۲- تشکیل فسفاتیدیل کولین

پ) آنزیم فسفولیپیدمیتل ترانسفر از I و ۳- تولید DAG و IP3

II

ت) فسفولیپاز C ۴- فعال شدن پروتئین کنیاز C

ث) پروتئین تیروزین کنیاز ۵- تشکیل cAMP

ج) فسفاتیدیل کولین ۶- افزایش سیالیت غشا

چ) دی‌آسیل گلیسرول ۷- فعال شدن فسفولیپاز C

۱۰- تفاوت میان فاز زودرس و دیررس آسم را شرح دهید.