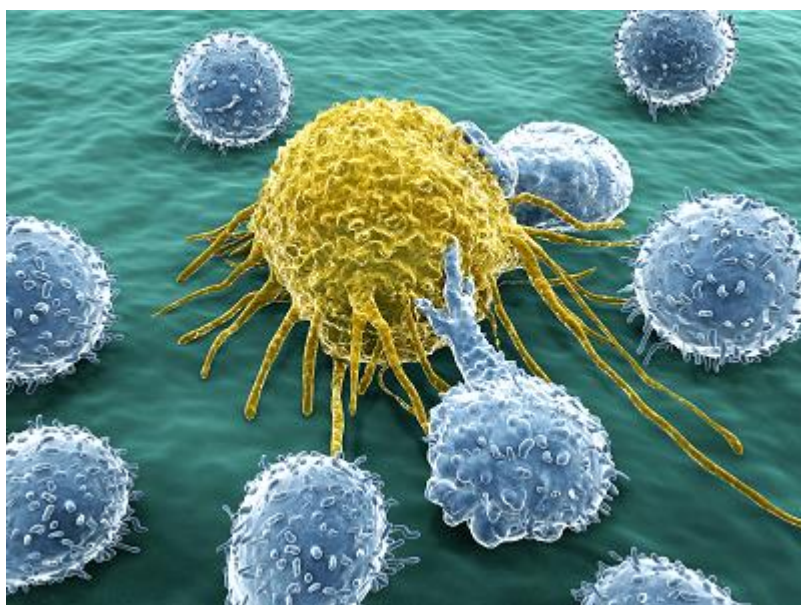




ایمنی شناس

نوار ۹۸ دندان پزشکی شیراز

مبحث :

HYPERSENSITIVITY

جلسه : ۱۴

استاد : عرفانی

تهیه کنندگان :

۱. زهرا زارع

۲. کیانا علامه

۳. عارفه نصیری

۴. پدرام پارسا

ازدیاد حساسیت (Hypersensitivity):

واکنش های پاتولوژیک که در بدن شکل می گیرد که پشت آن ها immune responses قرار گرفته باشد. در این بیماری ها که به دلیل وقوع واکنش های ازدیاد حساسیت در بدن شکل می گیرد، بیماری ازدیاد حساسیت می گوئیم.

واکنش های پاتولوژیک تحت تاثیر واکنش های ایمنی صورت می گیرند، و همه ی مکانیسم هایی که باعث تخریب بافتی در واکنش های ازدیاد حساسیت می شود مشابه همان هایی است که در واکنش های معمول ایمنی ضد عوامل بیگانه انجام می شود.

در واکنش های ازدیاد حساسیت immune response به خوبی کنترل نمی شود. محرک برای این واکنش ها به گونه ای است که امکان حذف از محیط وجود ندارد مثلاً self antigen است که همیشه در بدن وجود دارد یا commensal microbiota که در بدن ماندگار است با environmental antigens هستند که در گرده های گیاهی هستند که حذف آن ها دشوار است.

از طرف دیگر معمولاً پاسخ های ایمنی روی خودشان built-in positive feedback دارند، یعنی وقتی یک پاسخ ایمنی شکل می گیرد سلول هایی که به وجود می آیند سایتوکاین هایی ایجاد می کنند که روی سلول های قبلی اثر مثبت دارد و دوباره آن سلول های قبلی با reactivation باعث تقویت پاسخ شکل گرفته در سیستم ایمنی می شود.

بیماری های ازدیاد حساسیت، معمولاً بیماری های chronic و پیش رونده ای هستند.

دلایل بروز واکنش های ازدیاد حساسیت:

(۱) شکست tolerance و بروز بیماری خود ایمن که عمدتاً در سنین ۲۰-۴۰ سال بروز می کنند (بیشتر در خانم ها)

(۲) واکنش های ناخواسته، بیش از حد نیاز و غیر ضروری نسبت به عوامل بیگانه

Hypersensitivity زمانی رخ می دهد که واکنش ایمنی بیش از حد نیاز شکل بگیرد یا میکروب خیلی در مقابل واکنش های ایمنی مقاوم باشد. برای مثال: واکنش بدن انسان به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس که عامل سل است. این بیماری به علت این که پاتوژن مقاوم است، پاسخ شدید و مداوم ایجاد می کند که به دنبال التهاب شدید و تجمع سلول های ایمنی را دارد و در نهایت باعث ایجاد توده های سخت گرانول در بافت و ایجاد مشکل در عملکرد ریه می شود.

گاهی اوقات در یک پاسخ ایمنی میکروب داخل سلول ها نهفته می شود، در این حالت سیستم ایمنی سلول های آلوده به میکروب را میکشد و این واکنش طبیعی است. و در واقع اگر سلول سالم با واکنش های ناخواسته از بین برود می گوئیم واکنش Hypersensitivity است.

۳) reaction against environmental antigens: واکنش ایمنی ضد آنتی ژن هایی است که اصولاً برای بدن ما مضر نیستند مانند آلرژن ها، گرده های گیاهی... بنابراین واکنش های آلرژیک یک گروه از بیماری های ازدیاد حساسیت هستند. در بیماری آلرژیک آنتی بادی از نوع IgE تولید می شود و IgE آغازگر واکنش بعدی آلرژیک به گرده یا ماده ی غیر مضر است که بعداً ممکن است وارد بدن شود و گاهی دلیل آن آنتی بادی ها نیستند بلکه T cell reaction نسبت به ماده غیر مضر از دید ایمنی و میکروب شناسی است.

Hypersensitivity بر اساس effector mechanism reactions و immune response به ۴ گروه تقسیم می شود:

۱) Type i: این واکنش ها چون با سرعت زیاد بعد از ورود آنتی ژن اتفاق می افتد به آن ها Immediate hypersensitivity هم می گویند و immune mechanism هایی که در بروز واکنش های ازدیاد حساسیت فوری یا آلرژی دخالت دارند آنتی بادی از کلاس IgE است که توسط لنفوسیت B تولید می شود و همینطور T cell هایی که در تولید IgE دخالت دارند و IgE تولید شده در نهایت می تواند از قسمت دم به رسپتور در سطح mast cell ها، ائوزینوفیل ها و بازوفیل ها متصل شود و در برخورد بعدی با آنتی ژن mediator هایی که از این سلول ها تولید می شود باعث inflammation شدید و بروز علائم آلرژی می شود.

۲) Type ii: ازدیاد حساسیتی است که به واسطه ی آنتی بادی از کلاس IgG و IgM است. با چسبیدن IgM و IgG به آنتی ژن های سطح سلول میزبان یا extracellular matrix کمپلمان فعال می شود و inflammation شدید در آن ناحیه ممکن است اتفاق بیفتد. یا مثلاً وقتی IgG به آنتی ژن سطح سلول های ما می چسبد، آن سلول ها opsonized می شوند و سلول های بیگانه خوار می توانند سلول ها را از بین ببرند. چون نوتروفیل ها و ماکروفاژها برای IgG دارای FCγR هستند، می توانند به دم آنتی بادی ها وصل شوند و mediator هایی مانند اکسیژن و نیتروژن را تولید می کنند که این واسطه ها می توانند تخریب بافتی انجام دهند. گاهی IgG و IgM ضد آنتی ژن خاص سطح سلول ها هستند مثلاً ضد رسپتوری است که کار خاصی روی سلول می کند و بعد از چسبیدن به آن رسپتور باعث abnormality در عملکرد سلول می شود.

۳) Type iii: به واسطه ی آنتی بادی IgG و IgM شکل می گیرند که به آنتی ژن های محلول در خون وصل می شوند. این آنتی ژن ها ممکن است آنتی ژن ها خودی باشند یا بیگانه. Immune complex هایی که به این صورت شکل می گیرند ممکن است در شرایط زیر در رگ های خونی ما و در بافت های مختلف رسوب کنند و به دنبال آن کمپلمان فعال شود و التهاب شدید و آسیب بافتی به دنبال دارد.

در واقع Immune complex(IC) هایی که مقدار آنتی بادی-آنتی ژن در حالت equilibrium نیست، معمولاً سائزشان کوچک است زیرا آنتی بادی ها برای چسبیدن به تعداد زیاد آنتی ژن ها رقابت ایجاد می شود، بنابراین IC هایی که در فزونی آنتی ژن شکل می گیرند معمولاً سائزشان کوچک است. اگر IC ها سائزشان بزرگ باشد، سلول های سیستم ایمنی راحت تر به دم آنتی بادی ها می چسبند ولی IC های کوچک معمولاً در بدن سریع پخش می شوند.

IC هایی که در جریان خون در گردش هستند در جاهایی که فیلتریشن داریم مثل گلومرول کلیه، یا در مفاصل و یا در محل دو شاخه شدن عروق می توانند رسوب کنند.

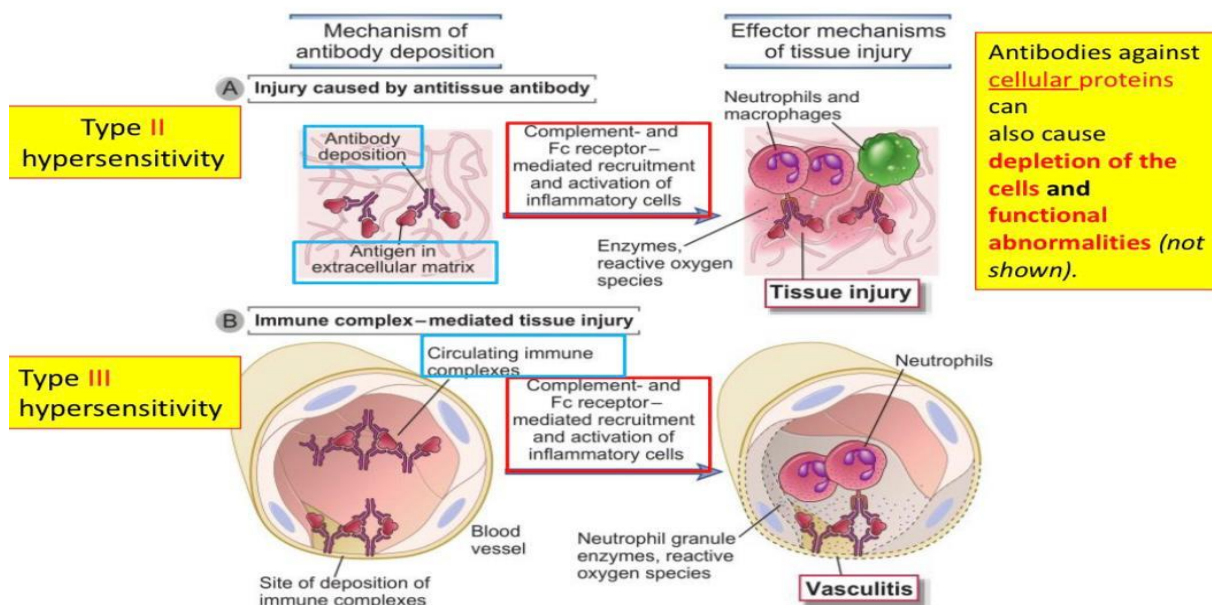
در جاهایی که immune complex می تواند رسوب کند (کلیه، مفاصل و محل دو شاخه شدن عروق)، دم آنتی بادی رها است و کمپلمان می تواند به آن متصل شود و inflammatory mediator ایجاد کند و سلول های سیستم ایمنی تلاش می کنند آن ها را بلع کنند که گاهی موفق می شوند و گاهی به دلیل این که بین سلول های اندوتلیال عروق قرار گرفته اند، موفق نمی شوند آن ها را بیرون بیاورند. بنابراین واسطه هایی روی آن ها ترشح می کنند که به این عمل frustrated phagocytosis گفته می شود. چون نمی توانند بیگانه خواری کنند و mediator های تولید می کنند که باعث تخریب گلومرول کلیه و تخریب مفاصل در بیماری آرتریت روماتوئید (RA) و ... می شوند و همینطور التهاب شدیدی که می دانید سایتوکاین proinflammatory تولید می شود که خیلی اوقات ممکن است به دلیل افزایش دمای بدن، اثرات فیزیولوژیکی و تاثیری که در انعقاد خون ایجاد می کند باعث arrest فرد شود، مشابه وضعیتی که در Covid-19 مشاهده می شود (فرد به دلیل التهاب شدید از بین می رود نه به خاطر ویروس)

مهم ترین ویژگی بیماری لوپوس تولید auto antibody علیه آنتی ژن های هسته ای (علیه DNA دو رشته ای، هستون ها، نوکلئوپروتئین ها) می باشد و وقتی این آنتی ژن های هسته ای در خون رها می شوند، آنتی بادی های ضدشان به آن ها می چسبند و IC ها شکل می گیرند و در بدن توزیع می شوند و ازدیاد حساسیت تایپ ۳ اتفاق می افتد.

در حالت طبیعی در بدن سلول هایی که از بین می روند و دچار آپوپتوز می شوند، یک سری سیگنال (eat me signal) بر روی سطح آن ها قرار می گیرد. سیگنالی که اعلام می کند سلول هایی که scavenger هستند بیایند و سلول آپوپتوز شده را ببلعند. سلولی که دچار آپوپتوز می شود از آن apoptotic body رها می شود یا تکه هایی از بدنش جدا می شود یا خودش را shrink می کند، یک سری مولکول از leaflet داخلی غشا به leaflet بیرونی غشا می آیند و این مولکول ها یا همان سیگنال های eat me باعث می شوند ماکروفاژها و scavenger ها این سلول ها را شناسایی و بلع کنند. بنابراین inflammation در بافت های طبیعی بدن، بی جهت اتفاق نمی افتد.

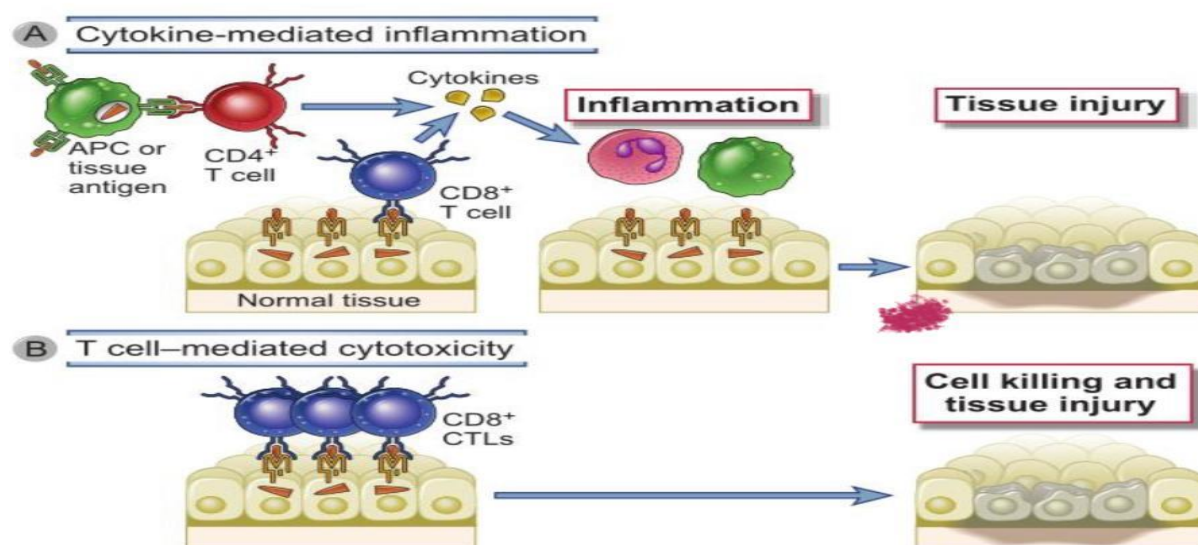
در بیماری لوپوس، حذف سلول هایی که به حالت طبیعی در بدن دچار مرگ می شوند، مشکل دارد. یعنی یا scavenger خوب عمل نمی کند یا دلایل ژنتیکی دیگری وجود دارد که سلول های آپوپتوز شده خودشان را با eat me signal خوب پرزنت نمی کنند و ... بنابراین این سلول ها با مکانیسم scavenger ها ممکن است حذف نشوند و خود به خود ممکن است تعدادی از این سلول ها Lyse شوند. Lyse شدن سلول یعنی آنتی ژن هایی که در هسته مخفی بودند و بدن نسبت بهشون ignorance یا tolerance داشته، مقدارشان زیاد شده و باعث تحریک سلول های سیستم ایمنی می شود و tolerance محیطی که نسبت به آن ها وجود داشت، می شکند و مقدار زیادی auto antibody علیه آن ها شکل می گیرد.

Types of antibody-mediated diseases



۴) Type iv: بر خلاف سه نوع قبل، به واسطه ی T cell ها است. ایمنی سلولار در آن نقش کلیدی دارد. ایمنی سلولار می تواند به واسطه سلول های T helper باشد (TH1 و TH17) که عمدتاً از طریق تولید سایتوکاین و فراخوانی تجمع سلول های سیستم ایمنی در محل التهاب و فعالیت بیش از حد ماکروفاژها در محل نقش ایفا می کنند. T helper ها در تولید آنتی بادی از T cell ها هم نقش دارند. از طرف دیگر واکنش های ازدیاد حساسیت تایپ ۴ می توانند به واسطه گروه دوم سلول های T هم ایجاد شوند. CD8+ (cytotoxic T cell)، اگر فعال شوند، می توانند ضد آنتی ژن ها به ویژه ضد آنتی ژن های خودی باشند و تخریب بافتی ایجاد کنند و در واقع CTLs اساس بیماری ازدیاد حساسیت تایپ ۴ است. با توجه به تصویر، (A) زمانی که سایتوکاین ها دخالت دارند، آنتی ژن به سلول های T helper عرضه می شود (سایتوکاین ها توسط T helper و اندکی توسط سلول های CD8+ تولید می شوند)، نوتروفیل ها و ماکروفاژها تجمع پیدا می کنند و آسیب بافتی ایجاد می شود. (B) سلول های CD8+ می توانند به طور مستقیم سلول های هدف خود را بکشند.

Mechanisms of T cell-mediated diseases



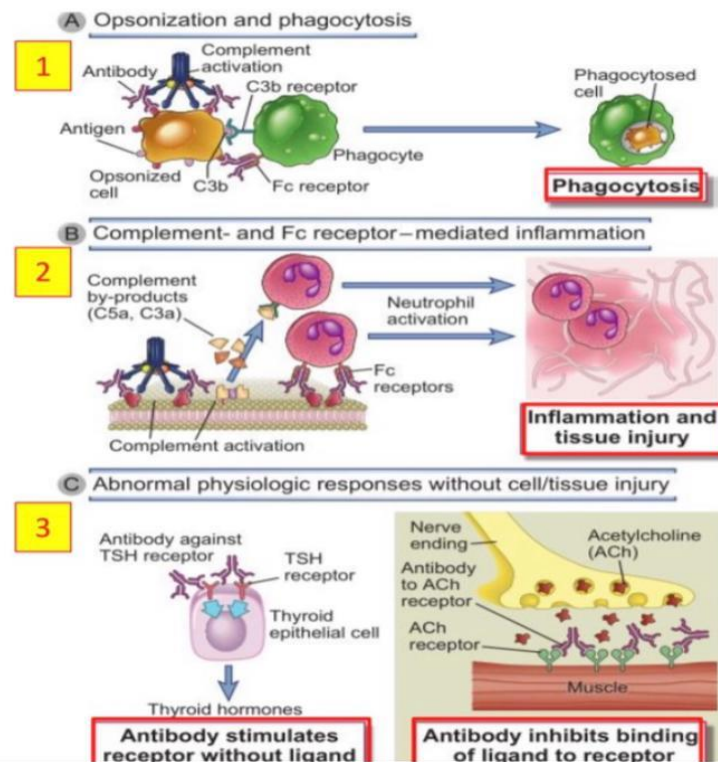
این نوع تقسیم بندی hypersensitivity برای افتراق pattern های مختلف آسیب بافتی در بیماری ازدیاد حساسیت مفید است اما در واقع بسیاری از بیماری ها پیچیده هستند و هر ۴ نوع واکنش ازدیاد حساسیت در آن نقش دارد. به همین علت عمده بیماری هایی که ناشی از واکنش های پاتولوژیک که از پاسخ های ایمنی است را تحت عنوان کلی immune mediated inflammatory disease می نامند.

بیماری هایی که در ازدیاد حساسیت تایپ ۲ اتفاق می افتد:

(A) با توجه به تصویر صفحه بعد، ازدیاد حساسیت تایپ ۲ می باشد. آنتی بادی به آنتی ژن روی سطح سلول می چسبد، سپس سلول های فاگوسیت کننده می توانند دم آنتی ژن را شناسایی کنند و سلول را تخریب کنند. از طرف دیگر کمپلمان به آنتی بادی می چسبد، سپس mediator های رسوب دهنده مثل c3b رها می شوند. سلول های فاگوسیت کننده برای آن رسپتور دارند (c3b receptor). با واسطه c3b receptor و FC receptor این سلول می تواند توسط سلول های فاگوسیت کننده تخریب یا بلع شود یا mediator روی سطحش رها شود. (B) در این شکل آنتی بادی را می بینید که روی سطوح چسبیده است. اگر فرض کنیم این سطح extracellular matrix است، ازدیاد حساسیت تایپ ۲ است. اگر فرض کنیم این سطح دیواره عروق است، ازدیاد حساسیت تایپ ۳ است. وقتی آنتی بادی چسبید، کمپلمان فعال می شود. غیر از رسوب c3b، کمپلمان یک سری mediatorهای آزاد شونده یعنی c3a و c5a دارد که کار کموتاکسی را برای نوتروفیل انجام می دهد. نوتروفیل ها جمع می شوند و باعث tissue injury و inflammation می شوند.

(C) ازدیاد حساسیت تایپ ۲ اتفاق می افتد. شکل سمت چپ، سلول اپیتلیال تیروئید است، آنتی بادی ضد رسپتوری از سطح سلول است که این رسپتور در حالت فیزیولوژی یک کار نرمال برای سلول می کند. رسپتوری که آنتی بادی زیر آن ساخته شده است، TSH receptor است. TSH هورمونی است که از هیپوفیز تولید می شود و به TSH receptor سلول تیروئیدی می چسبد و وقتی توسط TSH تحریک شد، می تواند هورمون های تیروئیدی تولید کند. وقتی tolerance می شکند و آنتی بادی ضد TSH receptor تولید می شود، این آنتی بادی ها against receptor هستند یعنی مشابه لیگاند رسپتور عمل می کنند و به TSH می چسبند و نقش TSH را تقلید می کنند، یعنی به رسپتور متصل می شوند. سلول تیروئیدی شروع به تولید بیش از حد هورمون های تیروئیدی می کند و برخلاف حالت نرمال که این هورمون ها فیدبک منفی داشتند، هر چه هورمون های تیروئیدی تولید می شوند، این هورمون ها نمی توانند تولید آنتی بادی از B cell ها را کنترل کنند پس آنتی بادی مداوم تولید می شود و hyperthyroidism اتفاق می افتد. این بیماری graves است که آنتی بادی ضد TSH receptor، نقش TSH را تقلید می کند.

Effector mechanisms of antibody-mediated diseases



۲) در بیماری Myasthenia gravis (MG) فرد کم کم دچار ضعف عضلانی می شود. آنتی بادی ضد رسپتور سطحی سلول، ACH receptor است ولی برخلاف قبلی، آنتی بادی از نوع blocking است یعنی antagonist receptor است. به رسپتور می چسبد ولی نقش لیگاند را تقلید نمی کند، فقط رسپتور را بلاک می کند. ACH receptor در end plate عضله است و عصب روی سطح عضله است و استیل کولین در حالت معمول از انتهای عصب حرکتی ترشح می شود و به ACH receptor متصل می شود، در حالت فیزیولوژیک پیام حرکتی به عضله منتقل می شود و عضله منقبض می شود. (تصویر صفحه قبل، قسمت C)

۳) Autoimmune hemolytic anemia: آنتی ژن هدف، آنتی ژن سطح اریتروسیت هاست و آنتی بادی ضد آن تولید می شود. آنتی بادی به RBC ها می چسبد و RBC تخریب می شود.

۴) autoimmune thrombocytopenic purpura: آنتی ژن هدف، آنتی ژن های سطحی پلاکت ها) پروتئین های غشای پلاکت) هستند. بنابراین پلاکت ها تخریب می شوند، مشکلات پلاکتی و خونریزی دیده می شود.

۵) pemphigus vulgaris: نوعی بیماری پوستی است که پروتئین هایی که مسئول junction بین سلول های اپیدرمال هستند مورد حمله قرار می گیرند. تاول های پوستی و inflammation اتفاق می افتد.

۶) **vasculitis caused by ANCA**: آنتی بادی ضد پروتئین های موجود در گرانول های داخل نوتروفیل ها ایجاد می شود و باعث دگرانولیتة شدن نوتروفیل ها و التهاب شدید می شوند.

۷) **Good pasture's syndrome**: پروتئین های basement membrane در گلومرول کلیه و ریه مورد هدف آنتی بادی ها قرار می گیرد، کمپلمان فعال می شود، التهاب و آسیب کلیه (nephritis) و خونریزی در ریه (lung hemorrhage) ایجاد می شود.

۸) **acute rheumatic fever**: آنتی بادی ضد آنتی ژن غشا استرپتوکوک تولید می شود ولی این آنتی بادی cross-reaction با آنتی ژن قلبی می دهد پس یک شکست tolerance است. باعث التهاب شدید عضله قلب می شود و چون ممکن است این آنتی بادی در جاهای دیگر هم حضور داشته باشد باعث التهاب مفاصل هم می شود.

۹) **insulin-resistant diabetes**: آنتی بادی ضد رسپتور انسولین ایجاد می شود و مانع اتصال انسولین به گیرنده می شود که باعث دیابت می شود.

۱۰) **pernicious anemia**: آنتی بادی ضد intrinsic factor در دستگاه گوارش تولید می شود. فاکتوری است که در gastric parietal cells وجود دارند. آنتی بادی که به این فاکتور متصل می شود مانع از جذب ویتامین B12 می شود. B12 برای ساخت سلول های خونی مورد نیاز است به همین دلیل بیمار نمی تواند به اندازه کافی RBC بسازد و دچار کم خونی می شود.

بیماری هایی که در ازدیاد حساسیت تایپ ۳ اتفاق می افتد:

۱) بارزترین بیماری لوپوس است.

systemic lupus erythematous: آنتی بادی ضد DNA، ضد نوکلئوپروتئین ها تولید می شود و immune complex در جریان خون به حرکت در می آید و در کلیه، مفاصل و عروق مختلف رسوب می کند و یک بیماری سیستمیک شدید التهابی را ایجاد می کند.

۲) **polyarteritis nodosa**: آنتی بادی ضد آنتی ژن های سطحی ویروس هپاتیت B هستند که باعث vasculitis می شود. آنتی ژنی که مورد هدف قرار گرفته، آنتی ژن میکروبی است.

۳) **post-streptococcal glomerulonephritis**: آنتی بادی ضد آنتی ژن های استرپتوکوک هستند. Immune complex ها در بدن گردش می کنند و نهایتاً در کلیه رسوب می کنند و باعث nephritis می شود.

۴) serum sickness: اسم قدیمی برای بیماری هایی است که سرم حیوانات را به انسان می زدند. برای مثال توکسین باکتری ها را به اسب می دادند و آنتی بادی اسبی ایجاد می شد و آنتی بادی را به بدن بیمار می زدند که ممکن بود آلوده شوند، این کار می توانست کمک کند که بیماری بهتر شود ولی برعکس، بدن قسمت FC آنتی بادی اسبی را به عنوان عامل بیگانه می شناخت و بلافاصله علیه آن آنتی بادی تولید می شد. IC ها به شدت در بدن پخش می شدند و التهاب شدید سیستمیک اتفاق می افتد. به این دلیل که بیماری های حاصل انتقال سرم یا همان آنتی بادی از موجودات دیگر به انسان بود، به آن ها بیماری سرم می گفتند. امروزه با استفاده از مهندسی ژنتیک که آنتی بادی های مونوکلونال تولید می کنند و به بیماران می دهند، بیماری های سرم کمتر اتفاق می افتد اما بعضی موارد که آنتی بادی منبع انسانی کامل ندارد (کایمریک) ممکن است serum sickness اتفاق بیفتد.

بیماری هایی که در ازدیاد حساسیت تایپ ۴ اتفاق می افتد:

با توجه به آنتی ژن هدف، ممکن است بیماری auto-immune باشد، که در جدول زیر مشاهده می کنید.

Disease	Specificity of Pathogenic T Cells	Principal Mechanisms of Tissue Injury
Rheumatoid arthritis	Collagen? Citruinated self proteins?	Inflammation mediated by T_H1 and T_H17 cytokines Role of antibodies and immune complexes?
Multiple sclerosis	Protein antigens in myelin (e.g., myelin basic protein)	Inflammation mediated by T_H1 and T_H17 cytokines Myelin destruction by activated macrophages
Type 1 diabetes mellitus	Antigens of pancreatic islet β cells (insulin, glutamic acid decarboxylase, others)	T cell-mediated inflammation Destruction of islet cells by CTLs
Inflammatory bowel disease	Enteric bacteria Self antigens?	Inflammation mediated by T_H1 and T_H17 cytokines
Psoriasis	Unknown skin antigens	Inflammation mediated by T cell-derived cytokines

Examples of human T cell-mediated diseases are listed. In many cases, the specificity of the T cells and the mechanisms of tissue injury are inferred on the basis of the similarity with experimental animal models of the diseases. The roles of T_H1 and T_H17 cells have been inferred from experimental models and the presence of subset-specific cytokines in human lesions. The cytokines may be produced by cells other than $CD4^+$ T lymphocytes. Ongoing clinical trials targeting these cytokines may provide new information about the contributions of the cytokines in different diseases.

۱) Rheumatoid arthritis: آنتی ژن هایی که مورد هدف قرار می گیرند، کلاژن و پروتئین های خودی citrulline است که مشخص نیست به چه علت tolerance علیه آن می شکنند. در نهایت سلول های $TH1$ و $TH17$ در ناحیه مفصلی تجمع پیدا می کنند و التهاب شدید ایجاد می کنند و باعث آسیب مفصلی می شوند. در این بیماری آنتی بادی Rheumatoid factor به دنبال واکنش اتفاق می افتد و باعث التهاب بیشتر می شود اما نقش اصلی با T helper است.

۲) Multiple sclerosis: myelin basic protein در غلاف میلین مورد هدف قرار می گیرد. Tolerance که بشکند، $TH1$ و $TH17$ اختصاصی میلین ایجاد می شوند و سایتوکاین تولید می کنند و ماکروفاژ ها را فرا می خوانند.

(۳) Type 1 diabetes mellitus یا IDDM: آنتی ژن موجود در سلول های B جزایر لانگرهانس مورد هدف است. تخریب مستقیم سلول های B پانکراس توسط CTL اتفاق می افتد پس در دیابت نوع یک، cytotoxic T cells که به صورت مستقیم سلول های تولید کننده انسولین را تخریب می کنند، بسیار نقش کلیدی دارند.

(۴) inflammatory bowel disease: شروع واکنش به واسطه پاسخ ایمنی ضد یک باکتری commensal است ولی احتمالاً با آنتی ژن های خودی cross-reaction دارد یا به هر طریقی واکنش به سراغ آنتی ژن های خودی می رود. در این بیماری بیشتر سلول های TH1 و TH17 در افزایش التهاب نقش دارند. مهم ترین دلیل برای این بیماری، molecular mimicry است یعنی احتمالاً بدن علیه یک باکتری commensal که در دستگاه گوارش وجود دارد، واکنش نشان می دهد. به دلیل التهاب شدیدی که اتفاق می افتد به واسطه bystander effect که پاسخ ایمنی می تواند داشته باشد، باعث آسیب بافتی می شوند به این مفهوم که سیستم ایمنی وقتی بیش از حد فعال شود، سایتوکاین های proinflammatory که در آن ناحیه تولید می شود ممکن است ناخواسته ماکروفاژهایی که تولید شدند و نیتریک اکساید تولید کردند به سلول های اطراف خودش هم آسیب بزنند که این بخشی از پاتورنز بیماری IBD است.

(۵) Psoriasis: مشخص نیست کدام آنتی ژن پوستی مورد هدف است ولی سایتوکاین های مرتبط به سلول های T (T helper , cytotoxic T cells) در بروز بیماری نقش دارند.

بیماری های تایپ ۴ ممکن است علیه عوامل میکروبی هم ایجاد شوند. (بدن بیش از حد علیه عوامل میکروبی پاسخ دهد)

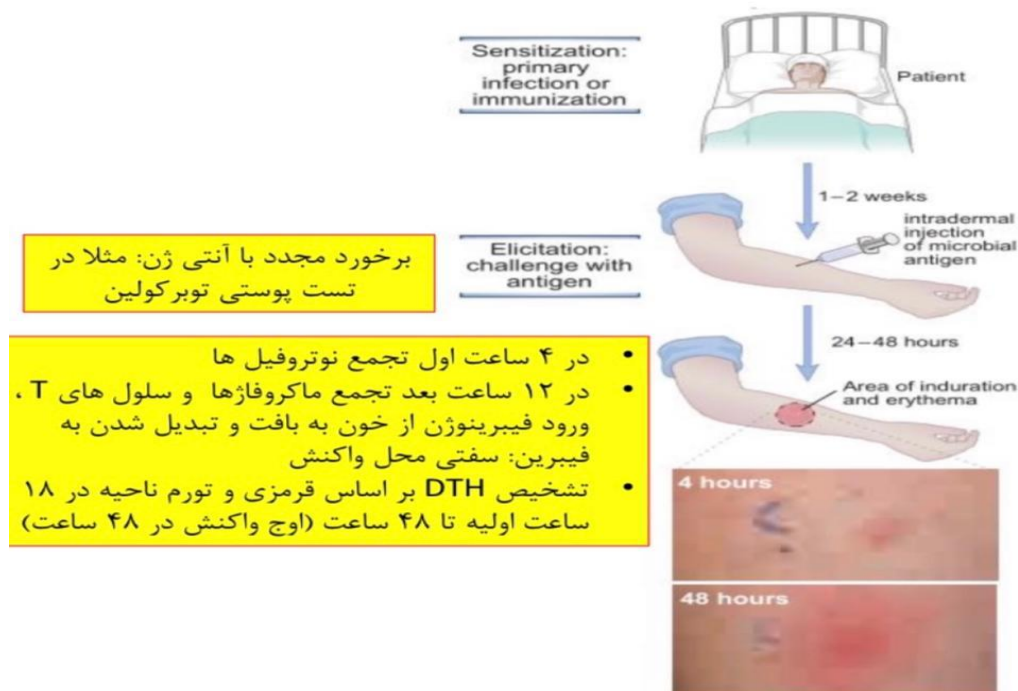
برای مثال:

(۱) Mycobacterium tuberculosis: ماکروفاژهای زیادی فعال می شوند که در نهایت باعث granulomatous و فیبروز ریه می شود.

(۲) contact sensitivity: در اثر اتصال chemical به پروتئین های carrier پوست، neo antigen ایجاد می شود که T cell ها به مقاومت در برابر آن ها می پردازند.

(۳) CD4+TCL :DTH(delayed-type hypersensitivity): بیشترین نقش را دارد. علائم واکنش ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد ممکن است بروز کند. (برخلاف ازدیاد حساسیت تایپ یک)

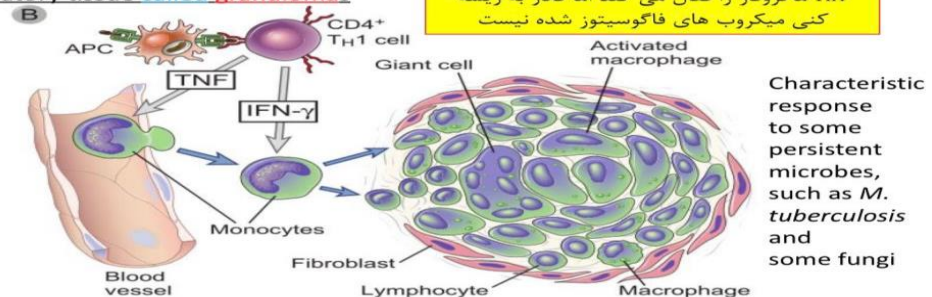
Delayed-type hypersensitivity (DTH)



مکانیسم گرانولوما: T helper (CD4+CTL) که باعث فعال شدن ماکروفاژها می شود بیش از حد فعال می شود و باعث گرانولوما می شود. در اثر ادغام غشای ماکروفاژها giant cell ایجاد می شود. در مرحله بعد لنفوسیت ها و فیبروبلاست اطراف giant cell را احاطه کرده و فیبرین ایجاد می شود که به آن گرانولوما گویند. گرانولوما میکروب را از بین نمیبرد ولی آن را محدود می کند و به دلیل خاصیت کشسان ریه باعث سل می شود.

Mechanisms of granuloma formation

- Chronic DTH reactions can develop if a Th1 response to an infection activates macrophages but fails to eliminate phagocytosed microbes. (prolonged cytokine signals)
- If the microbes are localized in a small area, the reaction produces nodules of inflammatory tissue called granulomas



هدف از التهاب گرانولوماتوز، محدود کردن عفونت است. این واکنش که با فیبروز بافتی گسترده همراه است موجب آسیب شدید به بافت می شود. مانند گرانولوماتوز در ریه در عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (عامل آسیب: فیبروز در بافت)

روش های درمانی ازدیاد حساسیت:

(۱) anti-inflammatory: هر ماده ای که به صورت گسترده باعث کاهش التهاب شود که مهم ترین آن ها corticosteroids هستند.

(۲) anti cytokine drugs

(۳) depletion of cell and antibody: خالی کردن سلول های ایمنی و آنتی بادی ها از خون مانند plasmapheresis که باعث تخلیه آنتی بادی ها می شود یا rituximab که باعث تخریب و در نتیجه خالی کردن B cell ها می شود. (کاهش علائم بیماری وابسته به B cell، علائم بیماری وابسته به T cell هم کاهش می یابد.)

(۴) biologic agent : برای مثال CTLA4-Ig دم ایمنوگلوبین باعث افزایش نیمه عمر مولکول می شود و CTLA4 هم طی فرایندی مانع فعال شدن T cell می شود.

(۵) IVIG: تزریق ایمنوگلوبولین فردی به فرد دیگر

(۶) Tolerance-Inducing therapies: با استفاده از آنتی ژن باعث ایجاد tolerance می شود که آنتی ژن به صورت خوراکی شانس بیشتری نسبت به زیرپوستی برای ایجاد tolerance دارد. به طور کلی هر روشی که باعث القای tolerance علیه آنتی ژن یک بیماری می شود.