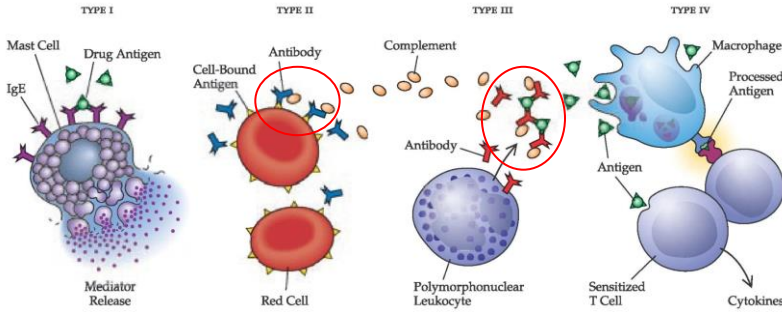


ازدیاد حساسیت‌ها Hypersensitivities

- واکنشها یا پاسخهای نامطلوب (نیاز به تحریک قبلی)

دسته‌بندی:

- ازدیاد حساسیت نوع یک یا فوری (با واسطه آنتی‌بادی-IgE)
- ازدیاد حساسیت نوع دو (با واسطه آنتی‌بادی)
- ازدیاد حساسیت نوع سه (با واسطه آنتی‌بادی-ایمیون کمپلکس)
- ازدیاد حساسیت نوع چهار یا تاخیری (با واسطه سلول)



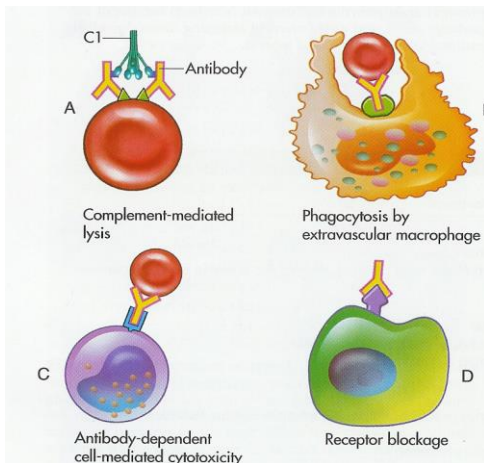
ازدیاد حساسیت نوع دو یا سایتوتوکسیک Type II-Antibody-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity

- ناشی از آنتی‌بادی‌هایی که با آنتی‌ژن‌های سطح سلول میزبان واکنش می‌کنند

IgG یا IgM

- تخریب سلول با فعال کردن کمپلمان
- سایتوتوکسیسیته وابسته به آنتی‌بادی

Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC)



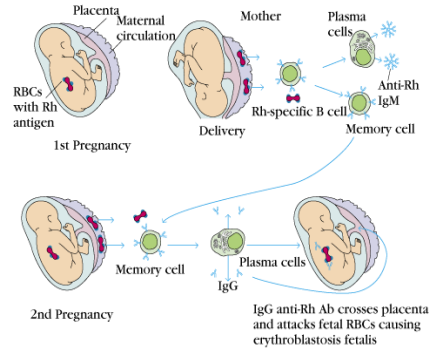
- فاگوسیتوز توسط ماکروفاژ
- اختلال در عملکرد سلول

Blood Group	Erythrocyte or Red Blood Cell Antigens	Illustration	Plasma Antibodies
AB	A and B		Neither anti-A nor anti-B antibodies
B	B		Anti-A
A	A		Anti-B
O	None		Anti-A and Anti-B

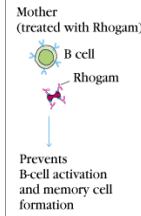
واکنشهای انتقال خون Transfusion reactions

- IgM با فعال کردن کمپلمان موجب تخریب سریع گلبولهای قرمز می شود
- IgG از قبل وجود ندارد و بعد از تولید نیز بیشتر بلع و فاگوسیتوز را فعال می کند

DEVELOPMENT OF ERYTHROBLASTOSIS FETALIS (WITHOUT RHOGAM)

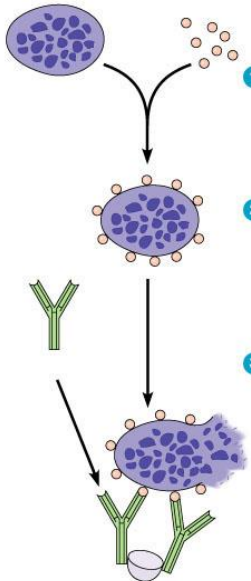


PREVENTION (WITH RHOGAM)

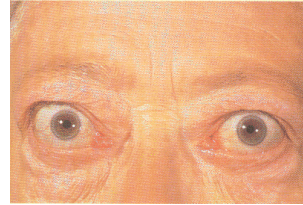
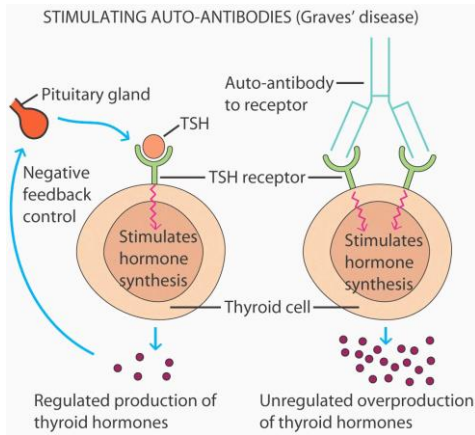


کم خونی های اتوایمیون

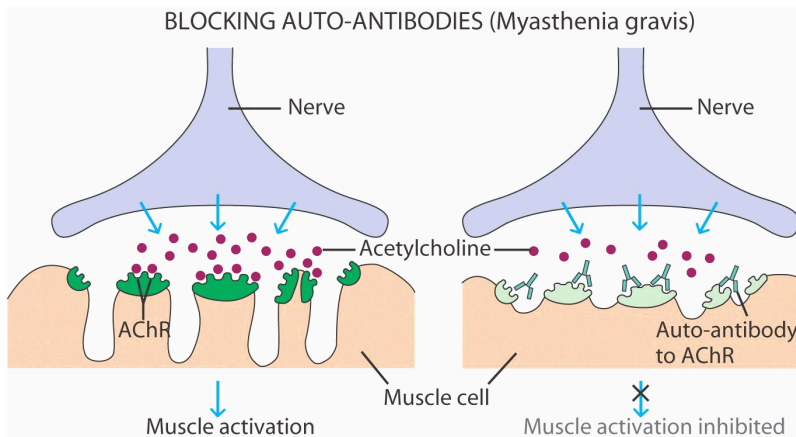
- (انمی پرنیشز یا کم خونی مهلک)
- - آنتی بادی بر علیه فاکتور داخلی مانع جذب B12
- کم خونی همولیتیک اتوایمیون
- - آنتی بادی بر علیه آنتی ژن های گلبول های قرمز (تست کومس)
- کم خونی همولیتیک ناشی از دارو
- - تغییر آنتی ژن های خودی در اثر اتصال به دارو
- داروهای خاصی ممکن است به صورت غیر اختصاصی به سطح گلبول های قرمز جذب شوند: پنی سیلین، استرپتومایسین
- بر علیه ساختارهای جدید آنتی بادی تولید می شود که موجب انهدام گلبول های قرمز و کم خونی میشود
- معمولا با حذف دارو مشکل از بین می رود



در بیماری گریوز Graves' آنتی‌بادی بر علیه TSH از عملکرد هورمون تقلید می‌کند

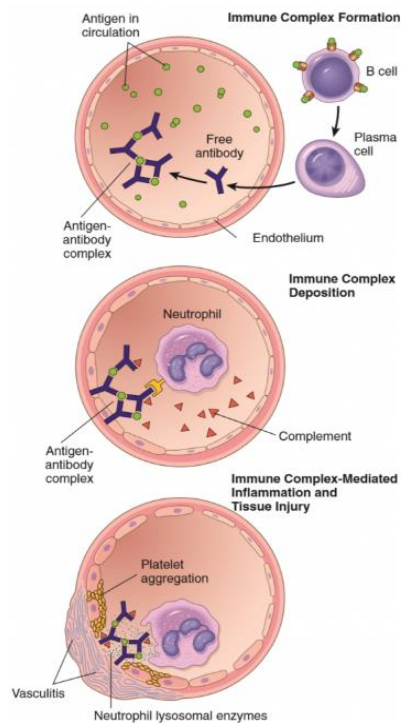
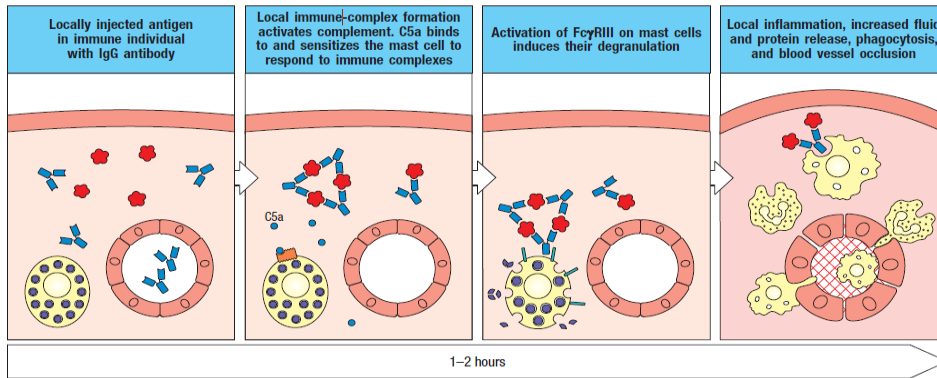


در میاستنیا گراویس اتوآنتی‌بادی بر علیه گیرنده استیل کولین موجب مهار فعالیت گیرنده می‌شود



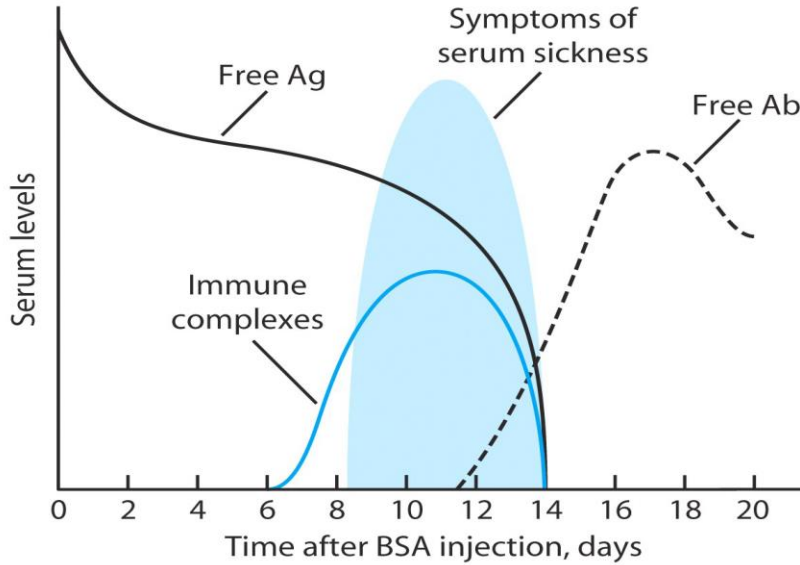
ازدیاد حساسیت نوع سه Immune-complex-mediated reactions

- ناشی از آنتی‌بادی‌هایی که با آنتی‌ژن‌های محلول واکنش می‌کنند (و تشکیل کمپلکس) IgG یا IgM
- کمپلکس در مناطق مختلف رسوب میکند (عروق، کلیه، مفاصل، پوست، ریه)
- فعال کردن کمپلمان و پاسخهای التهابی و تخریب بافت

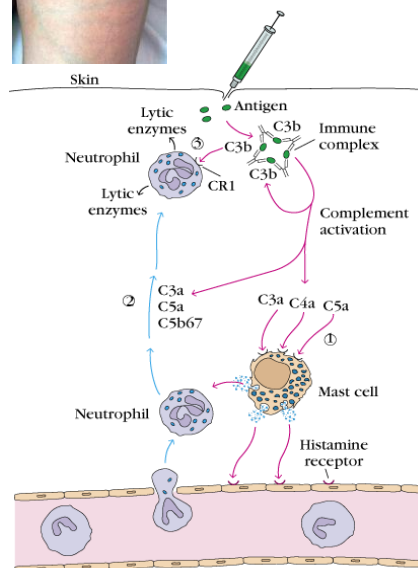


- کمپلکس‌ها معمولاً با فاگوسیتوز حذف می‌شوند (با کمک گلبول‌های قرمز)
- مقادیر زیاد منجر به آسیب بافتی می‌شود بسته به مقدار و انتشار
- فعال کردن کمپلمان و جلب نوتروفیل‌ها و آزادسازی محتویات
- بیماری سرم
- بیماری‌های عفونی مزمن
 - مننژیت
 - هپاتیت
 - مونونوکلئوز
- بیماری‌های اتوایمیون

بیماری سرم



فرم موضعی یا لوکالیزه Localized Type III Reactions



- تزریق آنتی ژن
 - ظرف ۴-۸ ساعت واکنش آرتوس
 - تخریب موضعی بافت و عروق ناشی از تجمع مایع (ادم) و گلبولهای قرمز (سرخ)
 - خفیف تا بسیار شدید و نکروز
- نیش حشره
 - واکنش نوع یک احتمال بیشتری دارد
 - ۴-۸ ساعت بعد واکنش آرتوس دیده می شود
 - بیماری ریه کشاورزان

لوپوس اریتماتوز سیستمیک

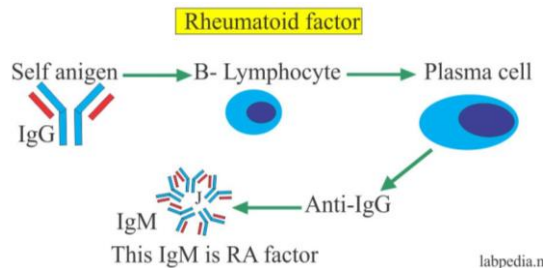
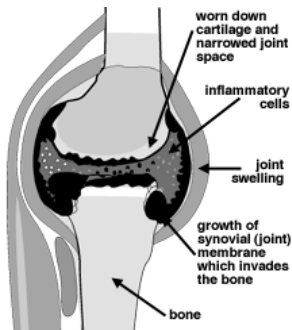
Systemic Lupus Erythematosus



- عمدتا در سنین ۲۰-۴۰ و نسبت در زنان بالاتر از مردان
- اتوآنتی بادی علیه انواع آنتی ژن ها مثل DNA، هیستون، RBC، پلاکت، لکوسیت و عوامل انعقادی
- رسوب کمپلکس های ایمنی حاوی آنتی ژن های هسته ای در دیواره عروق، کلیه ها و ازدیاد حساسیت نوع III
- آنتی بادی های ضد هسته ای در تشخیص مهم هستند



- **ارتريت روماتويد**
- در خانم ها در سنين ۴۰-۶۰
- التهاب مزمن مفاصل همراه با اختلالات هماتولوژیک، قلبی عروقی، تنفسی
- اکثرا دارای فاکتور روماتويد



انواع واکنش‌های ازدیاد حساسیت

نوع یک یا فوری (با واسطه آنتی‌بادی-IgE)	نوع دو (با واسطه آنتی‌بادی)	نوع سه (با واسطه ایمون کمپلکس)	نوع چهار یا تاخیری (واسطه سلول)
تخلیه گرانولهای ماست سل	کمپلمان و ADCC	رسوب و فعالیت نوتروفیل و کمپلمان	لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها
چند دقیقه	چند ساعت	چند ساعت	چند روز
<p>Type I Allergy and Atopy</p>	<p>Type II Antibody-mediated hypersensitivity</p>	<p>Type III</p>	<p>Type IV</p>

TABLE 16-6

Intracellular pathogens and contact antigens that induce delayed-type (type IV) hypersensitivity

Intracellular bacteria
Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium leprae
Listeria monocytogenes
Brucella abortus

Intracellular fungi
Pneumocystis carinii
Candida albicans
Histoplasma capsulatum
Cryptococcus neoformans

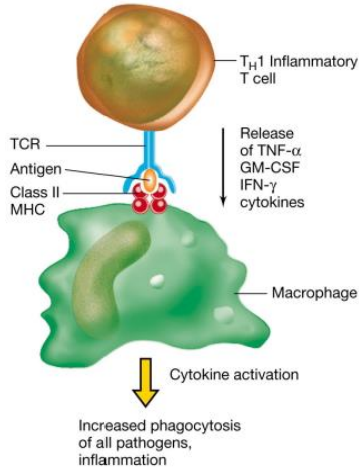
Intracellular parasites
Leishmania sp.

Intracellular viruses
 Herpes simplex virus
 Variola (smallpox)
 Measles virus

Contact antigens
 Picrylchloride
 Hair dyes
 Nickel salts
 Poison ivy
 Poison oak

DTH - delayed type hypersensitivity

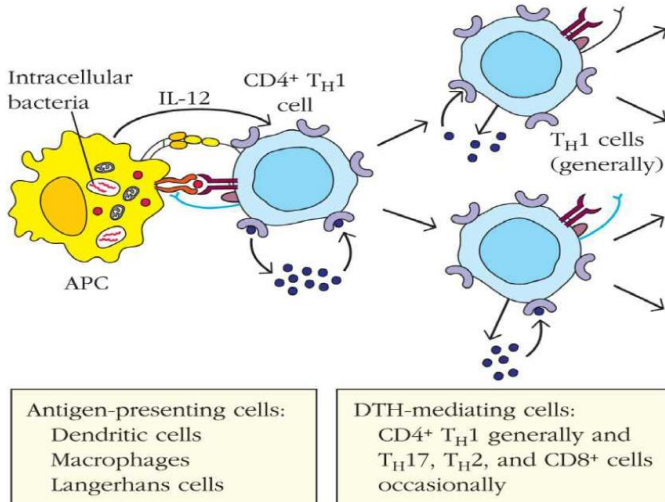
ازدیاد حساسیت نوع چهار (سلولی یا تاخیری)



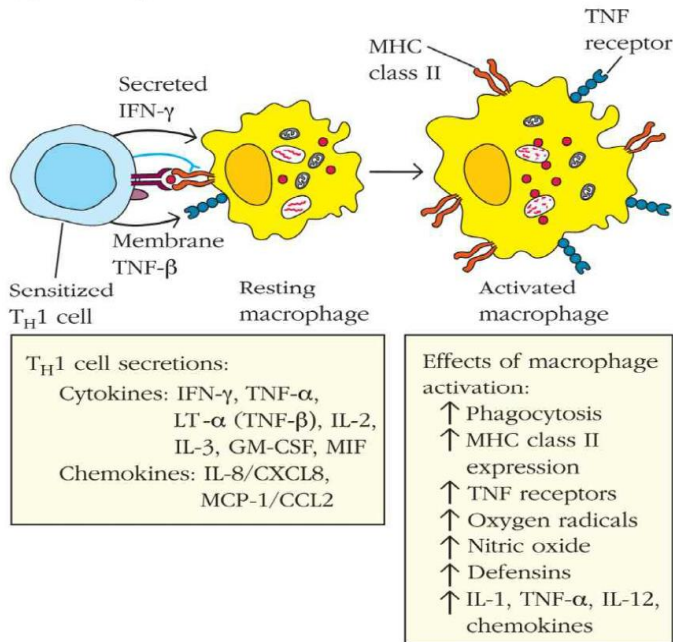
- پراهمیت در پاسخ به بیماریهای عفونی (باکتری‌ها و انگل‌های داخل سلولی)
- به کندی روی می‌دهد (۲۴-۴۸ ساعت)
- فعال شدن سلول‌های T و آزاد کردن سایتوکاین و فعال کردن ماکروفاژها
- - فاکتور کموتاکتیک ماکروفاژ (MCF)
- - فاکتور مهاری ماکروفاژ (MIF)
- - فاکتور فعال کننده ماکروفاژ - IFN-γ
- عمدتاً توسط T_{DTH} Th1
- Tc
- Th17

- مرحله حساس شدن: ۱-۲ هفته بعد از تماس اولیه با آنتی ژن
- عرضه همراه MHC II توسط ماکروفاژها و سلولهای دندریتیک
- فعال شدن سلولهای T_{DTH} Th1

(a) Sensitization phase



(b) Effector phase



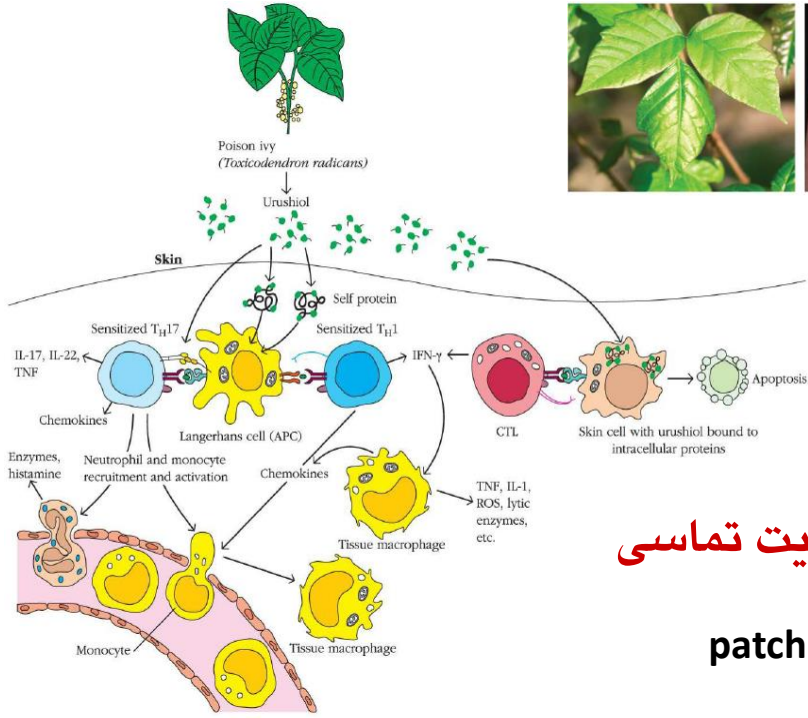
- مرحله اجرائی:
آزاد کردن
سایتوکاین و
فعال کردن
ماکروفاژها
- فعال کردن Tc و
پاسخ التهابی
- واکنش TB، واکنش
به فلزات، رد پیوند،

نوع	زمان	بالینی	آنتی ژن و محل
تماسی	۴۸-۷۲ ساعت	اکزما	اپیدرمال (ترکیبات آلی، فلزات، سم گیاهان)،
توبرکولین	۴۸-۷۲ ساعت	سفتی	اینترادرمال (توبرکولین)
گرانولوما	۲۱-۲۸ روز	سختی	آنتی ژن پایدار یا جسم خارجی (توبرکولوزیس، جذام)



Figure 7-7 Contact dermatitis. Contact dermatitis caused by a hypersensitivity reaction leading to vesicles and scaling at sites of contact. (From Damjanov I, Linder J: *Anderson's pathology*, St Louis, 1996, Mosby.)





درماتیت تماسی

• تست patch

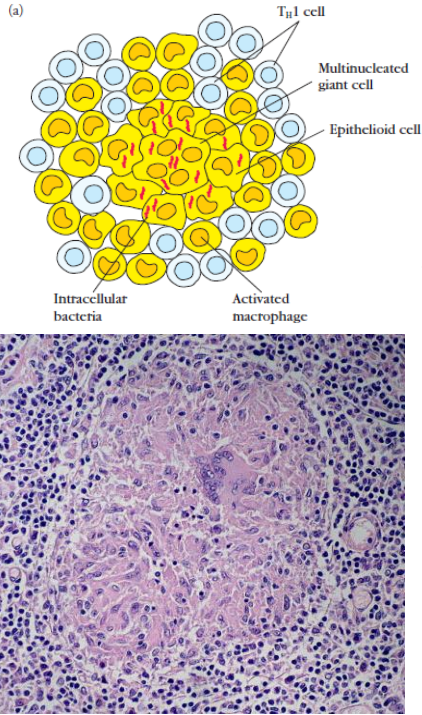
نوع	زمان	بالینی	آنتی ژن و محل
تماسی	۴۸-۷۲ ساعت	اکزما	اپیدرمال (ترکیبات آلی، فلزات، سم گیاهان).
توبرکولین	۴۸-۷۲ ساعت	سفتی	اینترادرمال (توبرکولین)
گرانولوما	۲۱-۲۸ روز	سختی	آنتی ژن پایدار یا جسم خارجی (توبرکولوزیس، جذام)



Positive tuberculin test

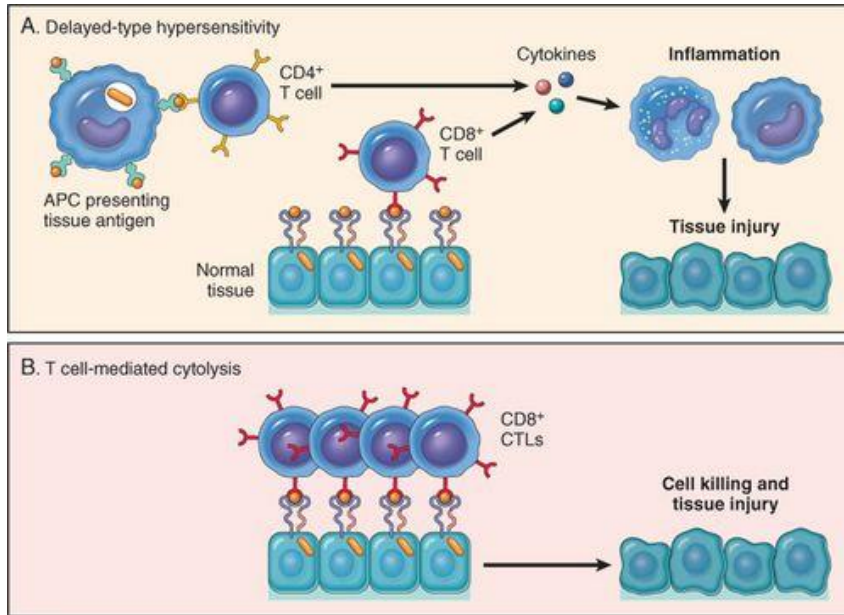
48-72 hours





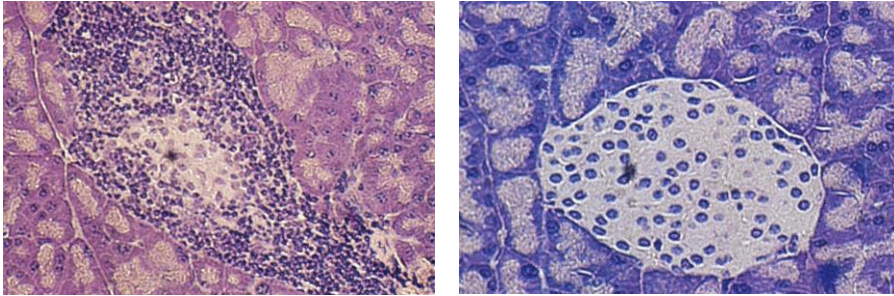
اگر پاسخ DTH طولانی شود؟

- گرانولوما تشکیل می شود
- فعال شدن ماکروفاژها آنها را به فرم اپی تلیوئید و غول پیکر (چند هسته ای) درمی آورد
- پاسخ ممکن است غیر اختصاصی عمل کرده و سایر بافتها را از بین ببرد (ریه در سل)
- تخم انگل، باکتری داخل سلولی مقاوم

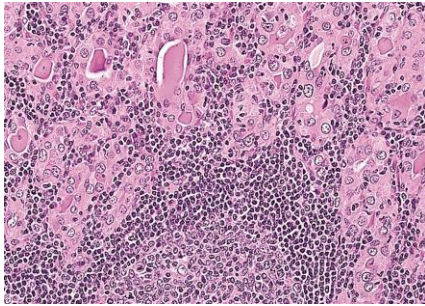


دیابت ملیتوس وابسته به انسولین IDDM

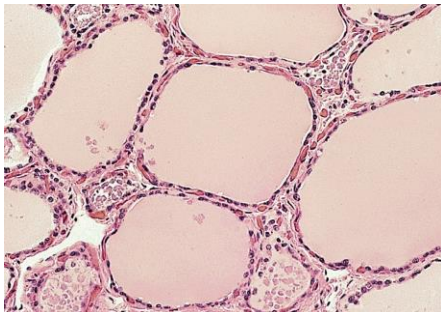
- پاسخ اتوایمیون بر علیه سلول‌های تولیدکننده انسولین (بتا)
- تخریب سلولی و کاهش تولید انسولین
- حضور تعداد زیادی سلول‌های T_{DTH} و ایجاد پاسخ



IDDM جزایر لانگرهانس در پانکراس طبیعی و مبتلا به

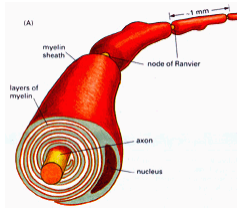


فولیکول‌های غده تیروئید در
تیروئیدیت هاشیموتو



تیروئیدیت هاشیموتو

- عمدتاً در سنین میانسالی (نسبت زنان به مردان 10:1)
- وجود سلول‌های T_{DTH} بر علیه آنتی‌ژن‌های تیروئید
- ارتشاح لنفوسیت، ماکروفاژ و پلاسماسل و تورم غده تیروئید (فولیکول‌های لنفاوی و ژرمینال سنتر)
- اتو آنتی‌بادی بر علیه تیروگلوبولین و...
- تداخل در دریافت ید و کاهش تولید هورمون‌های تیروئیدی (هیپوتیروئیدسم).



مالتیپل اسکلروز MS
 سلول‌های T واکنشگر با خود موجب آسیب‌های
 التهابی در لایه میلین رشته‌های عصبی می‌شوند

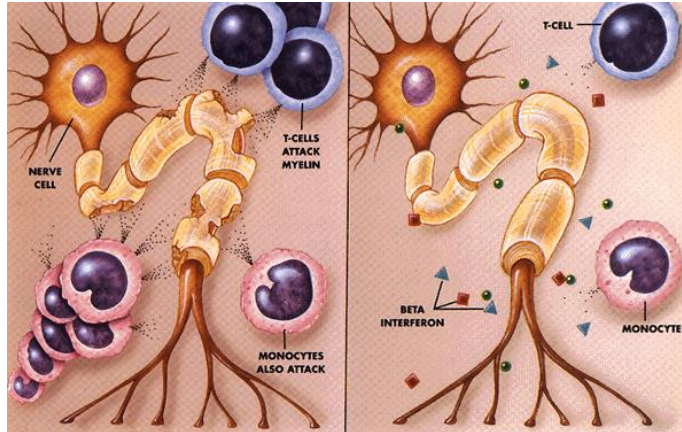


TABLE 16-5

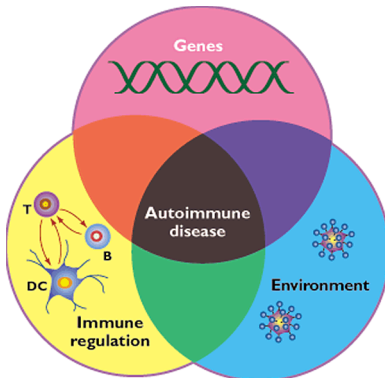
Penicillin-induced hypersensitive reactions

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 _{DTH} cells	Contact dermatitis

اتوایمیونیتی و بیماری‌های اتوایمیون

- شکست مکانیسم‌های حفاظتی و ایجاد شرایط پاتولوژیک
- آیا پدیده اتوایمیونیتی و بیماری اتوایمیون یکسان هستند؟
- چند نکته در مورد بیماری‌های اتوایمیون
- دخالت عوامل متعدد (ژنتیکی، اختلالات ایمنولوژیک...).
- مکانیسم‌های ایمنولوژیک متفاوت (اتوانتی بادی، کمپلکس‌های ایمنی، لنفوسیت‌های T و..)
- طیف بیماری‌های اتوایمیون از مختص به عضو تا سیستمیک

چه عواملی باعث القاء بیماری‌های اتوایمیون می‌شوند؟



- اختلال در تولرانس
- عرضه آنتی‌ژن‌های خودی به شکل ایمونوژن
- زمینه‌ساز و مستعد کننده

چه عواملی باعث می‌شوند تولرانس ایجاد شده در بدن مختل شود؟

فعال شدن پلی‌کلونال

• تقلید ملکولی

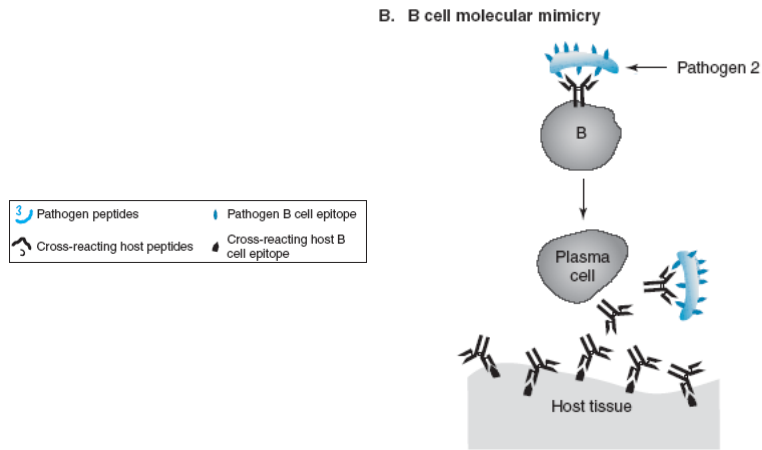


TABLE 20-3 Molecular mimicry between proteins of infectious organisms and human host proteins

Protein*	Residue [†]	Sequence [‡]
Human cytomegalovirus IE2	79	P D P L G R P D E D
HLA-DR molecule	60	V T E L G R P D A E
Poliovirus VP2	70	S T T K E S R G T T
Acetylcholine receptor	176	T V I K E S R G T K
Papilloma virus E2	76	S L H L E S L K D S
Insulin receptor	66	V Y G L E S L K D L
Rabies virus glycoprotein	147	T K E S L V I I S
Insulin receptor	764	N K E S L V I S E
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase	186	S R Q T D R E D E
HLA-B27 molecule	70	K A Q T D R E D L
Adenovirus 12 E1B	384	L R R G M F R P S Q C N
α -Gliadin	206	L G Q G S F R P S Q Q N
Human immunodeficiency virus p24	160	G V E T T T P S
Human IgC constant region	466	G V E T T T P S
Measles virus P3	13	L E C I R A L K
Corticotropin	18	L E C I R A C K
Measles virus P3	31	E I S D N L G Q E
Myelin basic protein	61	E I S F K L G Q E

*In each pair, the human protein is listed second. The proteins in each pair have been shown to exhibit immunologic cross-reactivity.

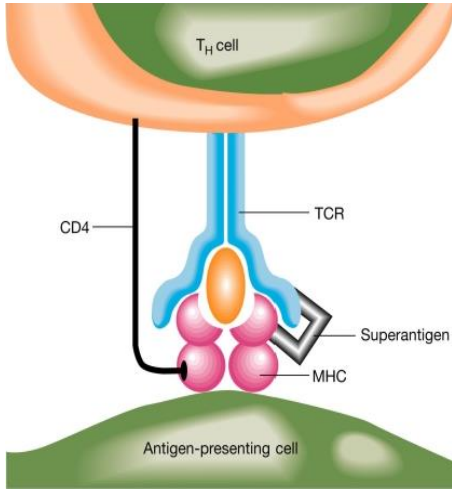
[†]Each number indicates the position on the intact protein of the amino-terminal amino acid in the listed sequence.

[‡]Amino acid residues are indicated by single-letter code. Identical residues are shown in blue.

SOURCE: Adapted from M. B. A. Oldstone, 1987, *Cell* 50:819.

چه عواملی باعث می‌شوند تولرانس ایجاد شده در بدن مختل شود؟

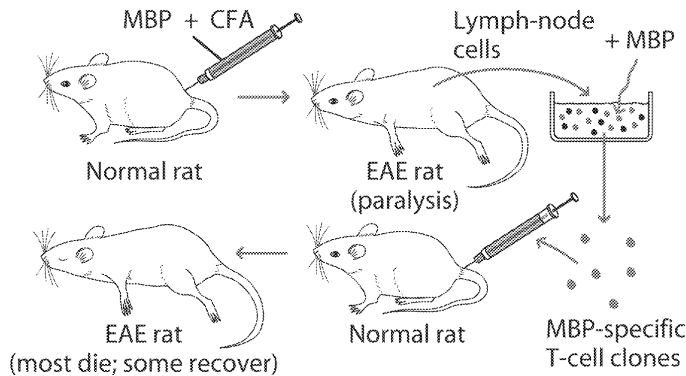
فعال شدن پلی‌کلونال (سوپر آنتی ژن)

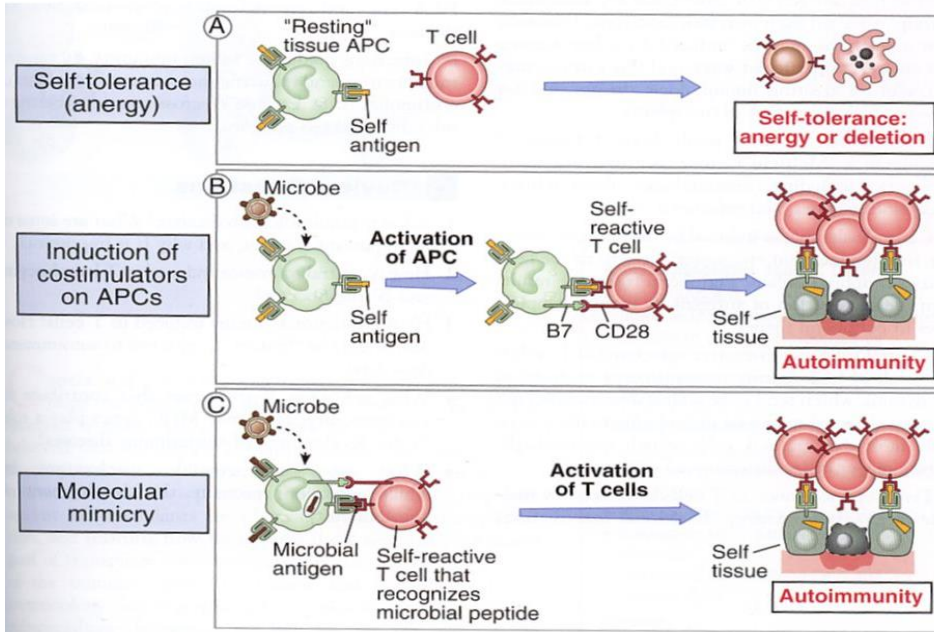


- برخی باکتریها (استرپتوکوکها و استافیلوکوکها) سوپر آنتی ژن دارند
- مثال: مسمومیت غذایی ناشی از انتروتوکسین استافیلوکوکی موجب التهاب و از دست رفتن وسیع مایعات در دستگاه گوارش می‌شود
- این سوپر آنتی ژنها خارج از جایگاه اتصال آنتی ژن به TCR و MHC متصل می‌شوند
- نتیجه فعال شدن غیراختصاصی لنفوسیت‌های T (تا ۱۰٪) در یک زمان است که منجر به آزاد شدن سایتوکاین و به دنبال آن التهاب گسترده می‌شود

چه عواملی باعث می‌شوند آنتی ژن‌های خودی به شکل ایمونوژن عرضه شوند؟

- تغییرات آناتومیکی در بافت‌ها (آسیب، تروما...)
- التهاب به دلایل مختلف (عفونت..)



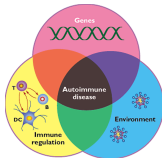


چه عواملی زمینه‌ساز و مستعد کننده هستند؟

- زمینه خانوادگی در بیماری‌های اتوایمیون (چند ژنی)
- **عوامل ژنتیکی**
- ژن‌های MHC مهم‌ترین ژن‌ها
- نقش ژن‌های غیر MHC
 - نقص در اجزاء کمپلمان
 - نقص در ژن‌های مربوط به آپتوز
 -

Gene(s)	Disease association	Mechanism
Complement proteins (C2, C4)	Lupus-like disease	Defective clearance of immune complexes? Defects in B cell tolerance?
Fas, FasL	Lpr, gld mouse strains; human ALPS	Defective elimination of self-reactive T and B lymphocytes by AICD
AIRE	Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dysplasia	Defective elimination of self-reactive T cells in the thymus

- **عوامل هورمونی**
- **سایر عوامل محیطی**



چه عواملی باعث القاء بیماری‌های اتوایمیون می‌شوند؟

- عواملی که باعث می‌شوند تولرانس ایجاد شده در بدن مختل شود.
 - **تقلید ملکولی** واکنش متقاطع آنتی‌ژن‌ها (مثال: روماتیسم قلبی بعد از عفونت استرپتوکوکی گلو)
 - **فعال شدن پلی‌کلونال**
- عواملی که باعث می‌شوند آنتی‌ژن‌های خودی به شکل ایمونوژن عرضه شوند.
 - **تغییرات آناتومیکی در بافت‌ها (آسیب، تروما)...**
 - **التهاب به دلایل مختلف (عفونت) ..** ایمنی ذاتی مجوز برای ایمنی اختصاصی، سایتوکاین‌های التهابی، ورود سلول‌ها به بافت
 - **عواملی که زمینه‌ساز و مستعد کننده هستند.**
 - **عوامل ژنتیکی**
 - **عوامل هورمونی**
 - **عوامل محیطی (آلاینده‌ها ...)**

برخی عوامل موثر در بیماری‌های اتوایمیون

Group	Examples	Disease association examples
Infection	Viral	Type 1 diabetes
	Bacterial	Reiter's syndrome
	Fungal	Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1)
Toxins	Smoking	Rheumatoid arthritis
	Fabric dyes	Scleroderma
	Iodine	Thyroiditis
Stress	Psychological	Multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE)
	Oxidative, metabolic	Rheumatoid arthritis
	Ultraviolet light	SLE
	Endoplasmic reticulum (ER) stress	Ulcerative colitis
Food	Gluten	Celiac disease
	Breastfeeding cessation	Type 1 diabetes
	Gastric bypass	Spondyloarthropathy