

التي تترافق مع البروتينات لتشكل الجزيئات IgM. يحمي هذا التجمع السلاسل الثقيلة من التدراك داخل الخلوي ويسمح لأضداد IgM بالظهور على سطح الخلية.

تظهر أضداد IgD، على سطح الخلية البائية الناضجة وهي تلعب دور مستقبل للخلية قادر على تمييز المستضدات لتبدأ عملية تفعيل الخلايا البائية. عندما تتفعل الخلية البائية الناضجة تتمايز إلى خلية مفرزة للأضداد. تترافق هذه العملية أيضاً بتغيرات في نماذج الأضداد المنتجة، حيث يلاحظ تحول الضد الغشائي إلى ضد مفرز وحدث تغير في التعبير عن أنماط السلاسل الثقيلة للأضداد وهذه العملية تسمى heavy chain isotype switching.

IgG

يشكل حوالي 85% من الغلوبولينات المناعية عند البالغين، وزنه الجزيئي kDa 154 وهو عبارة عن سلسلتين خفيفتين وزن كل منها 22 دالتون وآخرين ثقيلتين وزن كل منها 55 دالتون. يمتلك هذا الغلوبولين المناعي العمر النصفي الأطول من بين أصناف الغلوبولينات المناعية الخمس (23 يوم) وهو يعبر المشيمة ويلعب الدور الرئيسي في الاستجابة المناعية. يظهر G IgG ألفة عالية أو سعة رابطة كبيرة للمستضد كما يثبت المتممة، يحث الجذب الكيميائي ويتصرف كطاهية تسهل عملية البلعمة.

سلسلة الغلوبولين المناعي Y_a هي عبارة عن سلسلة ثقيلة عديدة الببتيد مؤلف من 450 حمض أميني وزنها الجزيئي kDa 51 و هي تتكون من قطعة متبدلة واحدة VH و من منطقة متغيرة تقسم إلى ثلاثة قطع ترمز CH1, CH2, CH3. تتوضع المسافة الفاصلة بين القطعتين CH1, CH2. هناك أربع أنماط من IgG عند البشر تتوافق مع أربع نظائر للسلسلة Y_a ترمز $\text{a}1, \text{a}2, \text{a}3, \text{a}4$. تختلف أنماط IgG عن بعضها البعض في المسافات الفاصلة الموجودة فيها كما تختلف في عدد وموقع الروابط ثنائية الكبريت التي تربط السلاسل Y_a في جزيئه IgG. لا تتجاوز الاختلافات في تتالي الحموض الأمينية بين نظائر السلسلة Y_a 5% و ذلك حسراً في المسافة الفاصلة. توجد ثمالةات السلاسل في المنطقة الفاصلة وهي التي تمكن من تشكيل الروابط ثنائية الكبريت داخل السلسلة Y_a . يكون لدى كل من IgG1, IgG4, IgG3 رابطان ثنائياً الكبريت داخل السلسلة أما IgG2 فليه أربع روابط وهناك 11 رابط في IgG3. شطر الأنزيمات الحالة للبروتين مثل البابسين و البابفين جزيئ IgG في المسافة الفاصلة لتعطي

تعريف فرط التحسس

هو استجابة مناعية غير مناسبة أو مبالغ فيها تؤدي إلى تخريب النسج وليس إلى التمنيع. تم تقسيم تفاعلات فرط الحساسية في سنة 1963 من قبل كومبس وجيل Coombs and Gell إلى أربعة أنماط:

Type I Hypersensitivity or anaphylaxis

reaction

يتميز النمط الأول أو فرط التحسس العاجل بإنتاج أضداد الغلوبولين المناعي من النمط IgE عند التعرض للمستضدات الأجنبية المتواجدة عموماً في البيئة كحبات الطلع، و وبغ الحيوانات، وغبار السوس. وترتبط هذه الأضداد تحديداً بمستقبل عالي الألفة متوضع على سطح الخلايا البدنية والأسسات، والتي هي الخلايا البشرية الوحيدة الحاوية على الهيستامين.

سوف يؤدي التعرض اللاحق لنفس المستضد إلى تصالب الغلوبولين المناعي من النمط IgE معه، مسبباً إزالة التحبب وتحرر وسائل منتجة لتفاعلات الأرجية، إلى تحرر سريعالهستامين، وتحرر أكثر تدرجًا لوسائل أخرى كالليكوتريينات والسيتووكينات. تتضمن الحالات المرتبطة بفرط التحسس من النمط الأول: حمى الكأ hayfever، الربو asthma، والتهاب الجلد التأني، والثاق.

يمكن أن يحدث الثاق نتيجة حقن أي بروتين في فرد لديه فرط تحسس عاجل تجاه ذلك البروتين. وبالتالي يحدث التأق عندما يتعرض مريض لديه فرط تحسس عاجل لمستأرج مناسب، بعض النظر عن الطريقة التي دخل فيها المستضد للدوران، كعضة النطة مثلاً، أو حقن البنسيلين، أو تناول المستأرجات كالفول السوداني وقديل البحر، أو عند اتباع معالجة نقص التحسس hyposensitivity وذلك بحقن المستأرجات allergens. يعتبر Pirquet أول من استخدم مصطلح المستأرج allergen ليشمل جميع المواد الأجنبية التي يمكن أن تسبب استجابة مناعية، أي تلك المواد التي تحدث فوق تحسس supersensitivity الكلمة التي استخدموها لتدل على الأرجية. وهكذا، أصبحت كلمة المستأرج تستخدم انتقائياً لتدل على البروتينات المحدثة لفوق تحسس، وبالتالي يعتبر المستأرج مستضد يسبب فرط تحسس عاجل.

تفاعلات النمط الثاني أو النمط السام للخلايا Type II Hypersensitivity or

Cytotoxic Type

أما في النمط الثاني فتتجه الأضداد مباشرةً وتتحدد مع المستضد المتواضع على سطح خلايا الفرد (الخلايا الهدف target cell)، أو مستضد أجنبي كالخلايا الدموية الحمراء المنقوله، ويمكن أن يؤدي هذا إلى تفاعلات سامة للخلايا بواسطة الخلايا القاتلة Killer cells، أو انحلال تتوسط فيه المتممة.

يحدث النمط الثاني أو تفاعلات الغذاء الأرجية المتوسطة بالأضداد عندما يتم إنتاج متساوٍ من أضداد الغلوبولين المناعي المنطيناً للأسيوين IgM، IgG ضد مستضادات سطحية متواضعة على سطح خلايا الجسم. يمكن أن تحدث هذه الأضداد تفاعلات سامة للخلايا، وذلك لإما بتفعيل المتممة C (كفر الدم الناتج عن تحلل الهيم المنبع للذات)، أو بتسهيل ارتباط الخلايا القاتلة الطبيعية (NK).

تفاعلات النمط الثالث أو المعقد المناعي Type III Hypersensitivity or Immune

Complex Reaction

في النمط الثالث تترسب المعقادات المناعية في الأنسجة، فتفعل المتممة وتجذب وسائل الالتهاب المناعية إلى موضع الترسب مسببة التهاب وأذى نسيجي موضعي.

في حين يحدث النمط الثالث أو مرض المعقد المناعي عندما تتشكل معقادات مناعية زائدة في الدوران والتي لا يمكن التخلص منها بواسطة البلاعم macrophage أو الخلايا الأخرى في الجهاز الشبكي البطاني rectiloendothelial system. يتطلب تشكيل هذه المعقادات كميات هامة من الأضداد antibodies والمستضادات antigens. (نحو 1 ميكروغرام لكل منها). يمكن أن ينبع التراكم الموضعي لهذه المعقادات المتممة complement، أو تفاعل موضعي متواسط للخلايا. تشمل الأمراض التقليدية والتي يعتقد أنها تتضمن المعقادات المناعية: الذائب الحمامي المجموعي (SLE) system lupus erythematosus، ومرض المصل serum sickness.

تفاعلات النمط الرابع أو فرط التحسس المتأخر Type IV Hypersensitivity or Delayed

Hypersensitivity

أخيراً النمط الرابع أو التفاعلات المتوسطة بالخلايا تحرر الخلايا التائية المتحسسة للمستضد الليمفوكينات بعد تماس ثانوي مع نفس المستضد، حيث تحض السيتوكينات التفاعلات الالتهابية وتفعل وتجذب البلاعم التي تحرر الوسائل الالتهابية.

أبسط الأمثلة حول الاستجابات غير المرغوبة المسببة بفعل الخلايا التائية هي التحسس التماسي (اللنيك أو السماق السام على سبيل المثال)، أو نبذ الطعم graft rejection. مع ذلك، تلعب أيضاً الخلايا التائية المتحسسية تحديداً دوراً في استجابات الجلد لفرط التحسس المزمن في كل من الجذام *tuberculosis*، وتشكل جزءاً هاماً من الاستجابة المفرطة للدوى الحموية كالحصبة *measles*.

تتميز الأنماط الثلاثة الأولى بأنها تفاعلات مناعية تتواصطها الأصداد بينما النمط الرابع هو استجابة مناعية تتواصطها الخلايا

تفاعلات فرط التحسس النمط 1

Type 1 hypersensitivity reactions

يطلق على هذا النمط عدة أسماء أهمها:

تفاعلات فرط التحسس العاجل أو الفوري *immediate hypersensitivity* لأنه يحدث خلال دقائق إلى ساعات من حدوث التماس مع المستضد المسبب.

التفاعل التأقي *anaphylaxis reaction*

التفاعلات الأرجعية *allergic reaction*

هي أكثر الأنواع الأربع شيوعاً وعند ذكر الحساسية فهي في الغالب للتعبير عن أحد مظاهر تفاعلات هذا النمط. تحدث هذه التفاعلات عند الأفراد الذين لديهم تحسس مسبق أو استعداد وراثي للمستضد المسبب والذي يعرف باسم المستأرج *allergen* (العامل المحسس) والذي يكون في الغالب مواد غير ضارة بالصحة مثل: الغبار المنزلي، غبار الطلع، الروائح العطرية المختلفة، بعض أنواع الأغذية كالسمك والبيض واللبن، بعض أنواع الأدوية كالبنسلين، المركبات البروتينية كالأمصال والهرمونات، سموم الحشرات، وحتى الحيوانات وخاصة الأليفة كالقطط والكلاب. يتم التعرض لهذه المواد المحسسة عبر الاستنشاق، الهضم، الحقن أو الحتكاك المباشر مع الجلد.

آلية حدوث التفاعل

يتم التفاعل على مراحلتين: التعرض للمستضد لأول مرة وإنتاج الأضداد والposure التالي لنفس المستضد وانفجار الخلايا البدنية.

عند التعرض لأول مرة لأي من المواد المحسسة فإن ذلك يؤدي إلى تنشيط الجهاز المناعي على إنتاج كمية كبيرة من الأضداد E_{IgA} حيث تقدم الخلايا التغصنية (dendritic cell) TH0 (خلايا $CD4$ غير متمايزة) المستضدات وترتبط بالخلايا التائية الساذجة TH0 (خلايا $CD4$ غير متمايزة) وبوجود $IL-4$ تحول الأخيرة إلى خلايا $CD4$ نوعية للمستضد TH2 . من جهة أخرى يرتبط المستضد على مستقبلاته النوعية الموجودة على سطح الخلايا البابائية $B\text{cell}$ وترتبط الأخيرة بالخلايا التائية المساعدة TH2 بواسطة الرباط $CD40$ الموجود على سطحها. يحرض ارتباط الخلايا TH2 بالخلايا البابائية على إنتاجها للمزيد من السيتوكينات $IL-4$ و $IL-13$ و $IL-13$ والتي بدورها تحرض الخلايا البابائية على التمايز إلى خلايا بلاسمية plasma cell قادرة على إنتاج كميات كبيرة من الأضداد E_{IgE} النوعية للمستضد. ترتبط أضداد E_{IgE} مع مستقبلاتها $FCR_E \square CD23$ الموجودة على سطح الخلايا البدنية $Mast\text{ cell}$ في الأنسجة أو الأنسات $Basophil$ في الدورة الدموية وفي هذه المرحلة لا تشاهد أي تغيرات شكلية في تركيب الخلايا البدنية المرتبطة بأضداد E_{IgE} .

عند التعرض التالي لنفس المستارج فإن كل جزيء منه يرتبط بجزئين من أضداد E_{IgE} وأمثيلين على سطح الخلية البدنية أو الأنسنة حيث يثير هذا الارتباط سلسلة من التفاعلات، تنتهي بزوال تحيّب $degranulation$ الخلايا وتحرير الوسائل الالتهابية بانتقال الحبيبات إلى سطح الخلية وتسرب الوسائل عبر السطح إلى خارجها وفي النهاية يحدث جذب للخلايا الحمضية $Eosinophils$ إلى منطقة التفاعل والتي تحرر المزيد من الوسائل الالتهابية.

* التهاب الأنف الأرجي **Allergic rhinitis**

تتحرر الوسائل الالتهابية في الجهاز التنفسي العلوي وتسبب عطاس وحكمة أنفية واحتقان وسيلان أنفي وحكمة وダメع عيني.

* الربو الأرجي **Allergic asthma**

تتحرر الوسائل الالتهابية في الجهاز التنفسي السفلي وتسبّب تقبّض القصبات الهوائية وزيادة إنتاج المخاط والتهاب الطرق الهوائية وقصر النفس مع أزيز.

* التأق **Anaphylaxis**

تحدث نتيجة دخول المستضد إلى المجرى الدموي مباشرةً أو من تحرر الوسائط الالتهابية في أكثر من جملة بنفس الوقت. حيث بالإضافة إلى مجل الأعراض السابقة يتأثر الجهاز الهضمي فيحدث اقياء واسهال ومغص معوي بالإضافة إلى توسيع الأوعية الدموية وزيادة النفوذية الوعائية والتي تسبب انخفاض شديد في الضغط الدموي (صدمة تأقية). التأق غالباً يسبب الوفاة بالصدمة التأقية أو بانفاس الحلق والاختناق

هذا النوع من تفاعلات فرط التحسس يمكن نقله من شخص متحسس إلى آخر سليم عن طريق التبرع بالدم الكامل لأن مثل هؤلاء الأفراد لديهم كميات مرتفعة من أضداد IgE وبالإضافة إلى أن النسبة TH1/TH2 تكون مرتفعة أيضاً.

تفاعلات النمط الثاني السام للخلايا

Type II Hypersensitivity

هي استجابة مناعية يتوسطها تفاعل ضد نوعي مع مستضد خلوي أو نسيجي وتنتهي هذه الاستجابة بتدمر الخلايا الهدف والنسج المحيطة به. المستضادات هي إما خلايا أو نسج غريبة، تعمل بروتينات أغشيتها كمستضادات أو جزيئات غريبة كالمستقبلات الدوائية المدمصة على سطح خلايا أو نسج طبيعية.

ارتباط الأضداد مع مستضادات على سطح الخلية الهدف

ترتبط الأضداد من نوع IgG أو (IgM) أو (IgE) مع مستضادات على سطح الخلية الهدف ويؤدي هذا الارتباط إلى تغيرات تصاوغية conformational changes في المنطقة Fc من الضد. أما أن تميز المستقبلات FcRs للخلايا المناعية التغيرات التصاوغية في المنطقة Fc ويتم القضاء على المعقد السابق بآلية تسمى السمية الخلوية المتوسطة بالأضداد أو أن تميزها عناصر المتممة ويتم القضاء على المعقد بآلية السمية الخلوية المتوسطة بعناصر المتممة CDC.

عندما يميز معقد الضد-المستضد من قبل المستقبلات FcRs للخلايا المناعية مثل الوحيدات، العدلات، الحمضيات والقاتلات الطبيعية فالتفاعل يسمى السمية الخلوية المتوسطة بالأضداد antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity- ADCC

تحرر الفاولات الطبيعية NK بعد ارتباطها بالمعقد ضد-مستضد بروتينات مشكلة للمسام على سطح الخلية الهدف (البورفورين) و، أنزيمات حالة لبروتين (proteolytic granzyme).

تشكل البورفورينات مسام غشائية على الخلية الهدف ثم تعبّرها أنزيمات الغرانزيم التي تحطم بروتينات الخلية البنوية وتحولها إلى شفاف يتم إزالتها فيما بعد بواسطة البالعات. كذلك تحرر البالعات الكبيرة بارتباطها السيتوكينات وأنزيمات حالة أما الحامضات فتحرر البورفورينات وأنزيمات حالة وفي كلا الحالتين تتحطم بروتينات الخلية البنوية وتحول إلى شفاف يتم إزالتها فيما بعد بواسطة البالعات.

أهم الأمثلة على السمية الخلوية المتوسطة بالأضداد ADCC: رفض الطعوم والتفاعلات المناعية ضد الخلايا الورمية والتفاعلات المناعية ضد الطفيليات.

في السمية الخلوية المتوسطة بعناصر المتممة (Complement dependent) : cytotoxicity (CDC)

ترسب عناصر C3b على المنطقة Fc للأضداد وبعملية الطهي opsonization تجذب البالعات وترتبط بمستقبلات C3b على سطحها والبالعات تقضي على الخلية الهدف. C5-9 والتي ترتبط إلى غشاء الخلية وتشكل ما يعرف بمعقد مهاجمة الغشاء membrane attack complex حيث تشكل مسام عبره تسبب ضياع التوازن الشاردي للخلية الهدف وبالتالي انحلالها.

أهم الأمثلة على تفاعلات النمط 2 التي تتواسطها عناصر المتممة:

❖ نقل الدم : نقل الكريات الغير متواافق مع الآخذ

❖ فقر الدم الانحلالي : أضداد موجهة ضد الكريات الحمراء

❖ كثرة أرومات الحمر الجينية Erythroblastosisfetalis: تعبّر أضداد IgG من الأم عبر

المشيخة وتهاجم الكريات الحمر للجنين

ينتج فقر الدم الانحلالي من ارتباط أضداد IgM إلى مستضادات سكرية على سطح الكريات

الحمراء (بصورة أساسية أضداد antiA و antiB) . بوجود المتممة يتشكل معقد مهاجمة

الغشاء MAC الذي يشكل مسام عبر غشاء الكريات تسبّب ضياع التوازن الشاردي لها وبالتالي

انحلالها. قد ترتبط أضداد IgG إلى مستضدات بروتئينية على سطح الكريمة الحمراء مثل عامل Rh ولكن هذا الارتباط لا يفعل عناصر المتممة وإنما يفعل التخرب بواسطة البالعات.

