Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.41; No.4; 2018

IgG4 characteristics and IgG4 related diseases

Roya Yousefi, Davar Amani*

Department of Medical Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

(Received: 2017/05/01 Accept: 2017/07/15)

Abstract

Background*: In the serum of healthy people, IgG4 has the lowest concentration among the different subclasses of IgG. Elevation of serum IgG4 in response to chronic antigenic stimulation and inflammation has been reported. Inflammation, histopathologic lesions, and systemic organ involvement have been reported in the IgG4-related disease (IgG4-RD). In this article, we review IgG4 unique features and its role in the immunopathogenesis of IgG4RD, a new class of human disease. In this article, we emphasize on the potential role of IgG4 for the treatment in tumor immunity.*

Materials and Methods: *We systematically searched the Pub Med, Google Scholar, Scopus and Science Direct databases with IgG4, IgG4 related disease and IgG4-RD keywords .Finally, Seventy-four English-language articles reporting IgG4 and IgG4 RD were included.*

Conclusion: *IgG4-RD is classified as rare diseases and to date, the exact prevalence of it has not been reported. In recent years the disease features have been described, but a long way is ahead of scientists to understand of IgG4RD mechanisms. The role of humoral (antibody) immune response against tumor antigens is the main interest of scientists. Histological studies in some tumors such as melanoma show the presence of anti-tumor antibodies within inflammatory tumor lesions. Unique biological property of IgG4, such as the ability to switch Fab arms, results in inhibition of immune complex formation and ineffective antibody dependent cell killing. IgG4 as blocking antibody has a protective role in allergy by inhibiting the release of mast cells granules. Also in malignant melanoma, IgG4 suppresses antitumor immune response via inhibition of IgG1 binding to tumor cells. These findings emphasize that new investigations are necessary for understanding the importance of IgG4 in health and diseases.*

Keywords: *IgG4, IgG4 related disease, IgG4-RD*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

**Corresponding author: Davar Amani*
Email: amanid@sbmu.ac.ir

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دوره ۴۱، شماره ۴، ۱۳۹۶، صفحات ۲۹۴ تا ۳۰۷

ویژگی ها IgG4 و بیماری های مرتبط باIgG4

رویا یوسفی، داور امانی *

گروه ایمونولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۰۲/۱۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۴/۲۴

چکیده:

سابقه و هدف: *در بین زیر کلاس های مختلف IgG در سرم انسان سالم ،IgG4 کمترین مقدار را دارد. افزایش سطح سرمی IgG4 در پاسخ به تحریکات آنتی ژنیک مزمن و التهاب گزارش شده است . بیماری های مرتبط با IgG4 موجب التهاب و ایجاد ضایعات پاتولوژیک بافتی شده و می تواند اندام های مختلفی را درگیر کند. هدف از نگارش این مقاله مروری ، بررسی ویژگی های منحصر به فرد IgG4 انسانی و آشنایی کلی با گروه جدیدی از بیماری های ایمونولوژیک یعنی IgG4-Related Diseases (IgG4-RD) است. در این مقاله بر پتانسیل درمانی IgG4 در ایمنی تومور تاکید خواهد شد.*

مواد و روش بررسی: *جهت نگارش این مقاله مروری ما با استفاده واژه گان کلیدی IgG4 ، بیماری های مرتبط با IgG4 و IgG4-RD به جستجو در پایگاه های اطلاعاتی Pub Med, Google Scholar, Scopus و Science Direct پرداختیم. در پایان ۷۴ مقاله انگلیسی زبان که در آنها واژگان کلیدی مورد نظر بکار رفته بود انتخاب شدند.*

نتیجه‌گیری: *IgG4-RD جزء بیماری های نادر طبقه بندی می شود و تا به امروز میزان شیوع دقیق آن گزارش نشده است. در چند سال گذشته فرایندهای این بیماری ها توضیح داده شده اند ، اما تا شناخت کامل این بیماری ها راه طولانی پیش روی دانشمندان است. چندیست که نقش ایمنی هومورال (آنتی بادی ها) در پاسخ علیه آنتی ژن های توموری مورد توجه دانشمندان جهان قرار گرفته است . شواهد پاتولوژیکی که از نمونه های بافت برخی تومور ها همچون ملانوما به دست آمده ، نشان دهنده ی ضایعات التهابی همراه با حضور آنتی بادی های ضد تومور است. IgG4 با خواص بیولوژیکی منحصر به فرد خود، همچون توانایی تعویض بازو ها، باعث محدودیت در ایجاد کمپلکس ایمنی و عملکرد ناکارآمد در کشندگی به واسطه ی آنتی بادی(ADCC) می شود. IgG4 به عنوان یک آنتی بادی مسدود کننده (Blocking antibody) نقش محافظتی خود در آلرژی را با مهار رهایی گرانول مست سل ها ایفا می کند. همچنین این آنتی بادی در ملانوما بدخیم، نقش مخرب خود را با مهار پاسخ ایمنی ضد تومور (با جلوگیری از اتصال IgG1 به سلول های توموری) نشان می‌دهد این یافته ها اهمیت و ضرورت درک بیشتر عملکرد IgG4 را برای ما روشن می سازد.*

واژگان کلیدی: *IgG4 ، بیماری های مرتبط با IgG4، IgG4-RD*

* **نویسنده مسئول:** داور امانی
پست الکترونیک: *amanid@sbmu.ac.ir*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

Abbreviations:

Ig	Immunoglobulin
CDC	Complement Dependent Cytotoxicity
ADCP	Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity
CSR	Class Switch Recombination
Fab	Fragment Antigen Binding
Fc	Fragment Crystalizable
FcRn	neonatal Fc Receptor
FcγR	Fcγ Receptor
FAE	Fab-Arm Exchange
CH	Constant Domain
AIP	Autoimmune Pancreatitis
RI	IgG4-responder index
Treg	T- regulatory
AID	Activation-Induced Cytidine Deaminase
IL	Interleukin
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
IgG4-RD	IgG4- Related Disease

مقدمه:

آنتی بادی ها نقش اصلی را در پاسخ ایمنی هومورال برعهده دارند . این مولکول ها نقش مهمی در پاسخ ثانویه علیه عفونت ها و سموم دارند .آنتی بادی ها دارای کلاس های مختلفی هستند که در انسان ۵ کلاس اصلی از آنها وجود دارد، که از میان آنها IgG بیشترین مقدار را در سرم دارا است. ایمونوگلوبولین ها گلیکوپروتئین های هتروتترامری هستند که دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک دارند (۱). حدود ۷۵درصد از آنتی بادی های در گردش خون را IgG تشکیل می دهد. این ایمونوگلوبولین دارای ۴ زیر کلاس است که ترتیب نام گذاری آنها بر اساس فراوانی و زمان کشف آنها انجام شده است، IgG1 در حدود ۶۱درصد، IgG2 در حدود ۳۲درصد، IgG3 حدود ۴ درصد، و IgG4 حدود ۳ درصد از IgG سرم را تشکیل میدهند (شکل و جدول ۱) (۲). IgG4 به عنوان چهارمین زیر کلاس از خانواده ایمونوگلوبولین های G در سال ۱۹۶۰کشف گردید (۳). اگر چه انواع IgG بیش از ۹۰٪ شباهت توالی اسید آمینه دارند، اما هر زیر کلاس دارای مشخصات منحصر به فردی در اتصال به آنتی ژن، تشکیل کمپلکس ایمنی، فعال سازی کمپلمان، فعال سازی سلول های اجرایی، نیمه عمر و عبور از جفت دارند (۴).

در چند سال گذشته دسته ای از بیماری ها با عنوان بیماری های مرتبط با IgG4یا IgG4-Related Disease (IgG4-RD) معرفی شده اند(۵). اپیدمیولوژی واقعی این بیماری ها هنوز به طور کامل مشخص نیست. پیشرفت هایی در شناسایی فرایندهای ایمونولوژیکی این بیماری ها زمینه ساز شناخت بهتر پاتوفیزولوژی آن ها گردیده است، IgG4-RD، با التهاب غنی از آنتی بادی IgG4 در اطراف ارگان درگیر و ایجاد فیبروز بافتی شناخته می شوند، اما تا به امروز به درک درستی از این بیماری نرسیده ایم. با کسب آگاهی بیشتر از این بیماری در آینده می توان از آسیب های شدید اندام ها، فیبروز بافتی و حتی مرگ ناشی از آن جلوگیری کرد.

در مقالات مختلف به طور مکرر پیشنهاد شده است که افزایش تولید IgG4 در IgG4-RD بیش از آن که یک عامل پدیده آورنده بیماری باشد، یک مشخصه از این بیماری ها است (۴). با این حال، آنتی بادی های IgG4 در برخی از واسکولیت ها و ترومبوتیک ترومبوسیتوپنی پورپورا نقش دارند (۶). بنابراین هنوز نمی توان نقش آفرینی آنتی بادی های IgG4 در بیماری زایی IgG4-RDرا کاملا بی اثر دانست.

مواد و روشها:

جهت نگارش این مقاله مروری ما با استفاده از واژه گان کلیدی IgG4، بیماری های مرتبط با IgG4 و IgG4-RD به جستجو در پایگاه های اطلاعاتی Pub Med ، Google Scholar، Scopus و Science Direct پرداختیم. از میان مقالات بسیار به دست آمده با توجه به محتوی، کیفیت، نویسنده و اعتبار مجله، در پایان ۷۴ مقاله انگلیسی زبان که در آنها واژگان کلیدی مورد نظر بکار رفته بود انتخاب شدند. مقالات انتخاب شده در سه گروه تقسیم بندی شدند. گروه اول مقالاتی که به ساختار و ویژگی های IgG4 پرداخته بودند.گروه دوم مقالاتی که ویژگی ها و پاتوژنز بیماری های مرتبط با IgG4 را مورد بحث قرار داده بودند و گروه سوم مقالاتی که نقش و کاربردهای درمانی IgG4 را در تومور هدف بررسی آنها بود.

ویژگی هایی IgG4

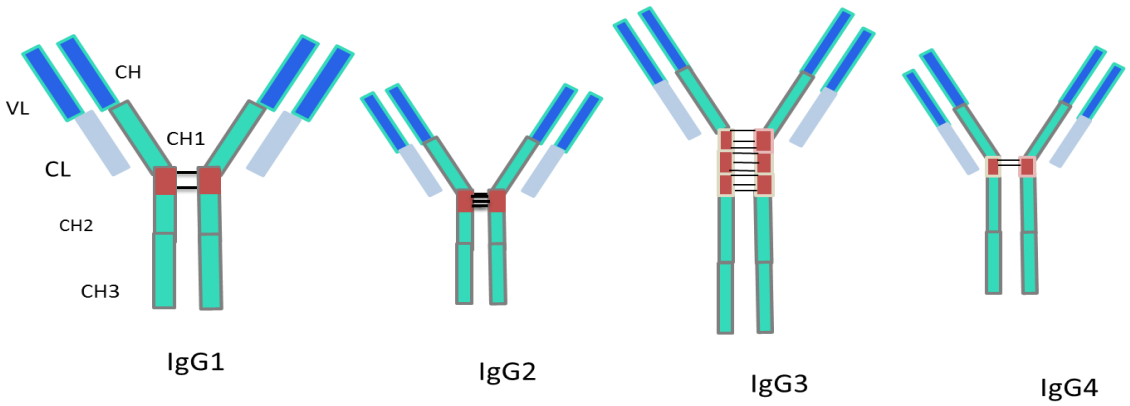
ساختار

اگر چه نواحی ثابت زنجیره سنگین زیر کلاس های مختلف IgG بیش از ۹۵ درصد تشابه توالی دارند، اما ساختار و عملکرد آنها با هم متفاوتند. IgG4 ساختار منحصر به فردی در ناحیه لولا و دامین های CH3 و CH2 دارد (۷) .

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۱. مقایسه چند ویژگی کلی زیر کلاس های مختلف خانوادهIgG.

آنتی بادی / ویژگی	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
وزن مولکولی (KDa)	۱۴۶	۱۴۶	۱۷۰	۱۴۶
تعداد اسید آمینه در ناحیه لولا	۱۵	۱۲	۶۲	۱۲
پیوندهای دی سولفید بین زنجیره ای	۲	۴	۱۱	۲
میزان سرمی در فرد بزرگسال (g/L)	۶/۹۸	۳/۸	۰/۵۱	۰/۵۶
نیمه عمر (روز)	۲۱	۲۱	۷~۲۱	۲۱
عبور از جفت	++++	++	++++~++	+++
فعال سازی کمپلمان با اتصال به C1q	++	+	+++	_



شکل ۱. زیر کلاس های ایمونوگلوبولین G. به طور کلی چهار زیر کلاس IgG در ساختار شباهت دارند و دارای دو Fab و یک Fc اند. FC بخش عملکردی آنتی بادی و Fab ، از طریق ناحیه متغیر به آنتی ژن متصل می شود . ناحیه ثابت زیر کلاس ها دارای بیش از ۹۵ درصد شباهت در توالی اسید آمینه ای است. تفاوت این چهار زیر کلاس در طول آنها و توالی ناحیه لولا می باشد که عملکرد و کارایی آنها را متمایز می نماید.

توالی اسید آمینه ناحیه لولا IgG1 در موقعیت ۲۲۶-۲۲۹ به صورت CPPC (سیستئین –پرولین–پرولین–سیستئین) است و پیوند دی سولفید بین Cys226 و Cys229 برقرار می شود، اما توالی اسید آمینه IgG4 در موقعیت ۲۲۶ -۲۲۹ به صورت CPSC (سیستئین–پرولین–سیترولین–سیستئین) است (۸). IgG4 علاوه بر یک پیوند دی سولفید بین زنجیره ای، پیوند دی سولفید داخل زنجیره ای هم دارد (اشکال ۲و۳) (۹).

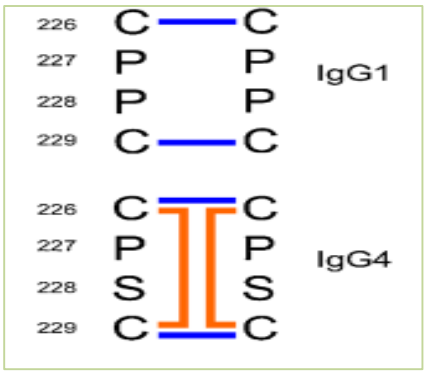
از آنجاکه لولا در IgG4 کوتاه تر از سایر زیر کلاس های IgG است در نتیجه IgG4 دارای انعطاف پذیری کمتری بوده (۱۰) و توانایی کمتری در تولید کمپلکس ایمنی دارد، لذا این ملکول قادر به اتصال به جزء C1q و فعال کردن کمپلمان از مسیر کلاسیک نیست (۱۱). دامین Cγ2 در IgG4 ساختارمحافظت شده دارد و در موقعیت ۳۲۹ دارای یک پرولین می باشد که در بین سایر زیر کلاس ها منحصر به فرد است (۲). IgG4 میل اتصالی ضعیفی به گیرنده های FC (FcγR) به جز FcγRI (CD64) دارد و در نتیجه در فعال کردن سلول های ایمنی و ایجاد پاسخ موثر ضعیف تر ازIgG1 عمل می کند (۱۲).

به طور کلی از IgG4 به عنوان یک آنتی بادی ضد التهاب یاد می شود و این ویژگی به دلیل تک ظرفیتی بودن (۱۳)، توانایی کم آن در اتصال به C1q (۱۴) و عدم فعال سازی گیرنده های FcγR با میل اتصالی پایین (نظیر CD16 و CD32) است (۱۵).

فرایند تعویض بازوهای Fab

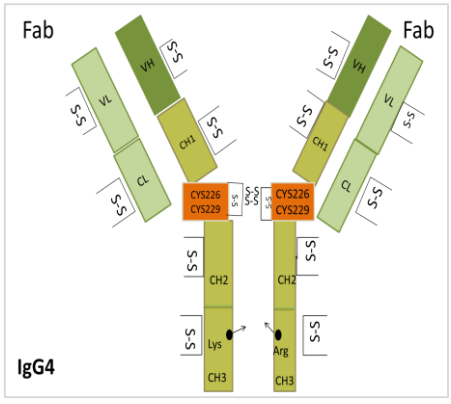
ویژگی منحصر به فرد و جالب توجه ای در IgG4 وجود دارد که به آن Fab-Arm Exchange یا (FAE) می گویند، طی این فرایند که در بدن موجود

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]



شکل ۲. مقایسه توالی اسید آمینه در ناحیه لولا ی IgG1 و IgG4. توالی اسید آمینه ناحیه لولا موقعیت ۲۲۶-۲۲۹ زیر کلاس های IgG1 و IgG4 به ترتیب عبارتند از CPPC وتوالی CPSC. درIgG4 پیوند دی سولفید ما بین اسید آمینه Cys226 و Cys229 برقرار می شود.

زنده (*in vivo*) رخ می دهد نیمی از IgG4 انسانی با نیمی از IgG4 دیگر یک بازوی خود را تعویض می کنند و در نهایت یک آنتی بادی با دو جایگاه اتصال متفاوت به وجود می آید که به آن آنتی بادی نامتقارن گفته می شود (شکل ۴). ملکول IgG4 انسان دارای دو ویژگی است که موجب ایجاد FAE در آن می شود که عبارتند از: ۱) توالی اسید آمینه ناحیه لولا که دارای سیستئین_پرولین_سرین_سیستئین (CPSC) است و ۲) تقابل اسید آمینه های لیزین و آرژنین در موقعیت ۴۰۹ در دامین‌های CH3-CH3 که موجب تضعیف اتصال آنها (Cγ3-Cγ3) می شود (۱۶). FAE موجب می شود تا IgG4 به یک مولکول دینامیک تبدیل شود و دو ظرفیتی بودن آن باعث می شود که عملکرد موثر آن در پاسخ ایمنی و فعال کردن کمپلمان کمتر از سایر آنتی بادی ها باشد.



شکل ۳ ساختار IgG4 در ناحیه لولا با سایر زیر کلاس های IgG متفاوت است. علاوه بر دو پیوند دی سولفید بین زنجیره ای، دو پیوند دی سولفید داخل زنجیره ای هم وجود دارد. تقابل لیزین و آرژنین در موقعیت ۴۰۹ دومین CH3-CH3، یکی از علل به وجود آمدن ویژگی FAE در IgG4 می باشد.

اتصال IgG4 به سایر IgG ها

مولکول IgG4 به واسطه ی ناحیه FC خود به FC سایر IgG ها به خصوص IgG1 متصل می شود (۱۷). ساختار کریستالی Fc-IgG4 نشان می دهد که این مولکول از ناحیه FC (دامین های CH2 و CH3) خود برای ارتباط FC -FC استفاده می کند (شکل ۵). توالی اسید آمینه ای دخیل در این ارتباط مولکولی، همان توالی هایی است که برای اتصال FC به neonatal Fcreceptor (FcRn)، فاکتور روماتوئید، پروتئین A استافیلوکوک، پروتئین استرپتوکوکی G و ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱(HSV-1) استفاده می شوند (۱۸).

ساختار کریستالی IgG4-FC نشان می دهد که تجمع IgG4 به وسیله اتصالات FC-FC رخ می دهد (۱۹). پژوهشگرانی که از آنتی بادی های مونوکلونال برای اهداف درمانی استفاده می کردند، نشان دادند که IgG4 نسبت به IgG1 تمایل بیشتری به تجمع (Aggregation) دارد (۲۰).

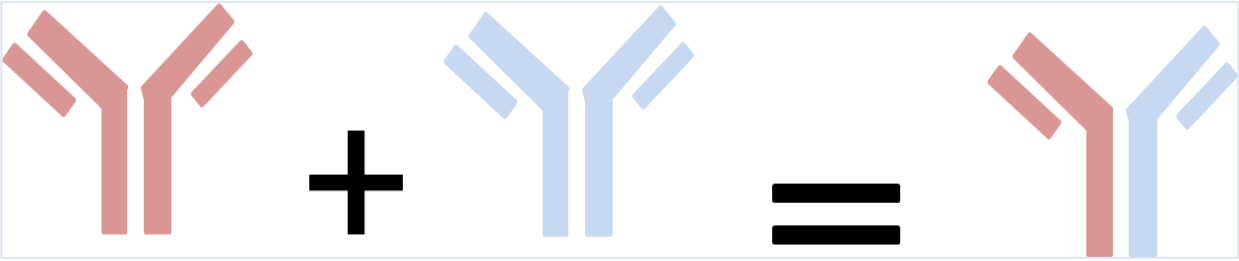
مشاهده گردیده است که بخش FC ملکول IgG4 علاوه بر تمایل به اتصال به سایر IgG4، قادر به اتصال به زنجیره سنگین IgG1 (از طریق FC و نه Fab) است (۲۱). محققین دیگر، تعامل FC-FC بین IgG4 و یک IgG4 تغییر شکل فضایی یافته و همچنین با یک IgG1 بی حرکت شده در فاز جامد را گزارش کرده اند (۱۷). این پژوهشگران این فرضیه را مطرح کردند که ممکن است IgG4 به عنوان یک روبنده (scavenger) عمل کند و با اتصال به قطعات IgG از تا خوردگی (folding) اشتباه و یا تجمع آنها جلوگیری کند (۲۱).

IgG4 به عنوان عامل ضد آلرژی

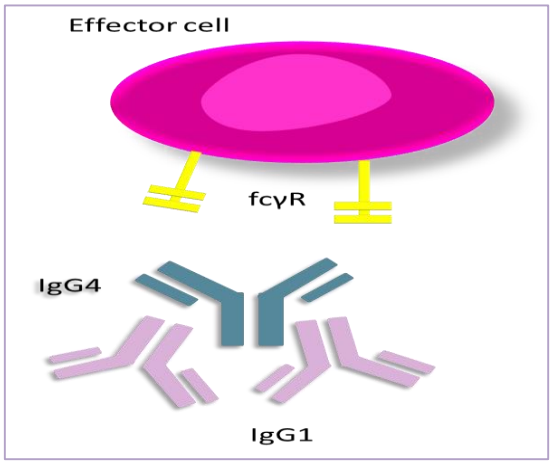
IgG4 به عنوان یک آنتی بادی ضد التهابی است که توانایی محدودی در ایجاد پاسخ ایمنی موثر دارد، علاوه بر این IgG4 موجب تضعیف پاسخ آلرژیک می شود. دو مکانیسم اصلی که این آنتی بادی موجب مهار ازدیاد حساسیت با واسطه IgE می شود، شامل ۱) تولید IgG4 اختصاصی علیه آلرژن که به عنوان یک آنتی بادی بلوکه کننده، مانع اتصال IgE به آلژن می شود. در مقایسه با IgE، ملکول IgG4 میل اتصالی و اختصاصیت بیشتری برای آلرژن دارد (۲۲). سلول Treg تولید IgG4 بلوکه کننده (blocking-type IgG4) را به طور مستقیم القا می کند (۲۳). ۲) IgG4 می تواند سیگنالینگ FcεRI را تنظیم و فعال شدن سلول های اجرایی را مهار می کند که این کار را با دو مکانیزم احتمالی انجام می دهد a) با اتصال به رسپتور FcγRIIb که یک رسپتور مهاری بوده و بر سیگنالینگ FcεRI عملکرد مهاری دارد، b) ویا با اتصال به خود IgE (۲۴)(شکل ۶).

همچنین در in-vitro ایمونوگلوبولین G4 با میل ترکیبی بالا علیه آلرژن گرده علف (Phlp-7) توانسته دگرانولیشن بازوفیل ها ی فعال شده را مهار کند، از طرف دیگر در گردش خون بیماران آتوپیک که با آلرژن ایمونوتراپی شده اند، فقط گروه اندکی از IgG4ها، می توانند به صورت اختصاصی آلرژن را شناسایی کنند (۲۵). در مطالعه ای دیگر که بر روی آلرژی بادام زمینی انجام شد، نشان دادند در بیمارانی که با ایمونوتراپی خوراکی در آنها تحمل ایجاد شده، IgG4 اختصاصی بادام زمینی موجود در سرم، فعال شدن بازوفیل و مست سل را از طریق انسداد FCεR و IgE مهار می کند (۲۶).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]



شکل ۴. پدیده تعویض بازوهای Fab (FAE) . در بین زیر کلاس های IgG فقط IgG4 این توانایی دارد که، یکی از بازوهای خود را با یک IgG4 دیگر تعویض کند. مکانیسم انجام آن شامل جداشدن دو زنجیره ی سنگین IgG4 است به نحوی که نصف مولکول IgG4 که شامل فقط یک زنجیره ی سنگین و یک زنجیر ه ی سبک است به نیمی از یک IgG4 دیگر متصل شده و یک آنتی بادی با دو اختصاصیت متفاوت ایجاد می کند.



شکل ۵. ارتباط FC-FC . مولکول IgG4 به واسطه ی ناحیه FC خود به FC دیگر IgG ها به خصوص IgG1 متصل می شود. ساختار کریستالی FC-IgG4 نشان می دهد که این مولکول از ناحیه FC (با دامین های CH2 و CH3) خود برای ارتباط FC-FC استفاده می کند.

همچنین غلظت بالای IgG4 در سرم می تواند در مقابل آنتی ژن خاصی که به صورت مزمن سیستم ایمنی با آن مواجه است ایجاد تحمل کند. برای مثال در زنبوردارانی که به طور پیوسته با نیش زنبور آزرده می شوند، افزایش سطح سرمی IgG4 ضد زهر زنبور، با کاهش علائم آلرژی همراه است (۲۷).

بیماری های مرتبط با IgG4 (IgG4-Related Disease)

IgG4-RD بیماری ایجاده شده توسط سیستم ایمنی است که طی آن ارگان های درگیر توسط سیستم ایمنی دچار التهاب شدید و در نهایت فیبروز می گردند و تظاهرات هیستوپاتولوژیک و بدخیم از خود نشان می دهند (۲۸). فرم کلاسیک بیماری "تحت حاد" و با ضایعات التهابی آماس دار و تومور مانند (pseudotumor) همراه می باشد که همچنین پیش رونده و راجعه است (۲۹). در سال ۲۰۰۱ هامانو وهمکارانش افزایش مقدار فراوانی پلاسماسل $IgG4^+$ را در نمونه ی بافتی ارگان های درگیر این بیماری گزارش دادند، در بسیاری از بیماران IgG4 سرم نیز افزایش پیدا می کند.

میزان فیبروز، از معیارهای مهم پاسخ به درمان با داروهای سرکوب گر سیستم ایمنی مثل گلوکوکورتیکواستروئید ها است. بیماری های مرتبط با IgG4 به طور کلی در مرحله التهابی (مراحل اول بیماری) به کورتیکواستروئید ها به خوبی پاسخ می دهند، اما موارد عود یا مقاوم به درمان نیز گزارش شده است (۳۰).

علت بیماری

تا کنون علت دقیق بیماری ناشناخته مانده است، یک تئوری به صورت کلی شکل گیری بیماری را این گونه توصیف می کند که احتمالا یک آنتی ژن در سطح ارگان درگیر موجب تحریک سلول B به تولید IgG4 و فعال کردن سلول T می شود. تمایز این سلول T به سلول اجرایی موجب تولید یک سری سایتوکاین های پروفیبروتیک همچون TGF-β می گردد که در نهایت منجر به ایجاد فیبروز بافتی به شکل چرخ ارابه ای (Storiform) می شود، این شکل از فیبروز در IgG4-RD ها به وفور دیده می شود. پاسخ درمانی سریع بیماران به داروی "Rituximab" که یک آنتی بادی مونوکلونال علیه CD20 (مارکر اصلی رده سلول B) است و کاهش علائم بالینی بیماری باعث تقویت فرضیه دخالت سلول B در بیمار زایی IgG4RD شده است(۳۱–۳۳).

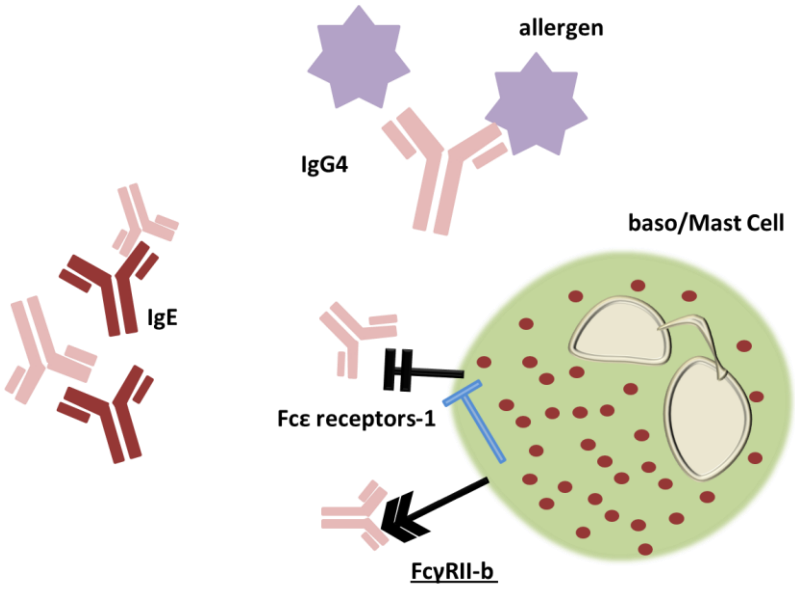
شناسایی آنتی ژن های اختصاصی بیماری و این که آیا این آنتی ژن ها خودی یا میکروبی هستند ، بررسی رده سلول های T اختصاصی درگیر در بیماری، بررسی وجود یا عدم وجود تعادل در جمعیت های سلول های T ، عملکرد IgG4 در پاتوژنز یا کنترل بیماری، نقش ایمنی ذاتیو کمپلمان در روند بیماری همه و همه قدم های بعدی برای روشن شدن پاتوژنز IgG4-RD خواهد بود.

در تایید این یافته ها حضور آنتی بادی هایی از زیر کلاس IgG4 اختصاصی و غیر اختصاصی آنتی ژن های خودی در این بیماری گزارش شده است (۳۴). هم چنین در مقاله معتبری که در سال ۲۰۱۷ در مورد IgG4-RD به چاپ رسیده است ماهیت سلول های T درگیر در پاتوژنز این بیماری ، سلول های T کشنده $CD4^+$ (cytotoxic) معرفی شده است. این سلول ها هم توان کشندگی و هم توان ترشح سایتو کاین های پرو فیبروتیک همچون TGF-β ، IL-1 و IFN-γ را دارا هستند (۳۵).

درمان رایج

در بسیاری از بیماران پس از درمان با گلوکوکورتیکوئیدها غلظت سرمی IgG4، به طور قابل ملاحظه کاهش می یابد. در صورتیکه در یک مطالعه که بر روی ۱۸۲ بیمار انجام شد در ۱۱۵ نفر آنها (۶۳درصد) پس از درمان، غلظت

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]



شکل ۶ . عملکرد ضد آلرژی IgG4: .IgG4 عملکرد ضد آلرژی خود را با مسدود کردن آلرژن، FCεR و IgE انجام می دهد. همچنین IgG4 با اتصال به FcγRII–b، سیگنالینگ FCεR –1 را مهار کرده و فعال شدن بازوفیل و مست سل سرکوب می کند.

IgG4 سرم به حد طبیعی باز نگشت. یافته ی جالب دیگر این مطالعه این بود که عود بیماری در ۱۰در صد از بیماران با وجود اینکه غلظت IgG4 آنها به طور پیوسته طبیعی بود، نیز مشاهده گردید (۳۶). داده های محدودی هم در پژوهش های بالینی وجود دارد که استفاده از داروهای ضد روماتیسم همچون Azathioprine، Methotrexate و Mycophenolate در فرم کلاسیک بیماری می تواند موثر باشد، همچنین از آنجا که آنتی بادی IgG4 تولید شده توسط ایمنی هومورال است، استفاده از آنتی بادی مونو کلونال rituximab برای حذف سلول های B می تواند ایده مناسبی باشد که در برخی بیماران موثر بوده و علائم بیماری را کاهش می دهد (۳۷).

عود های مکرر فاز پیشرونده بیماری در بسیاری از بیماران مشاهده شده است. اینکه در این موارد چه داروهایی با چه دوزهایی باید استفاده شود و اینکه آیا درمان چند دارویی (multi drug therapy) همچون درمان همزمان کورتیکو استروئید و ریتوکسیمب و... موثر است یا خیر، از مواردی است که با پژوهش های آینده روشن خواهد شد . همچنین هیچ گونه راهنمای استفاده جامع و پذیرفته شده ای در مورد دوز و دفعات تزریق و سایر ویژگی های درمان با ریتوکسیمب در این بیماری ارائه نشده است.

تاریخچه کشف بیماری های مرتبط با IgG4

در قرن ۱۹، زمانی که تشخیص بیماری ها با آسیب شناسی بافتی رایج شد، دانشمندانی که بر روی سندرم هایی مانند Morbus Ormond یا Küttner's tumor مطالعه می کردند، تصورشان بر این بود که بیماری های نادری را تشخیص داده اند (۳۸). کمی بعد ، نوعی پانکراتیت خود ایمن که به استروئید پاسخ مثبت می داد، شناخته شد. این بیماری در ۱۹۹۵ به عنوان پانکراتیت خود ایمن نوع یک (AIP) Autoimmune Type 1– Pancreatitis نام گذاری شد (۳۹).

درسال ۲۰۰۱ Hamano دانمشند ژاپنی و همکارانش افزایش سطح IgG4 سرم در بیماران مبتلا به AIP را گزارش کردند. از آن پس AIP یک بیماری مرتبط با IgG4 با درگیری **یک ارگان** شناخته شد (۴۰).

شناسایی IgG4-RD ها کشف جدیدی نیست در واقع تظاهرات بیماری با درگیری تک ارگانی باعث می شد دانشمندان آنها را یک بیماری محدود شونده به یک ارگان در نظر بگیرند و نام بیماری ها نام کاشف ، نام بیمار و یا ارگان درگیر باشد. در ادامه با شناسایی بیماری Retro-Peritoneal-Fibrosis (RPF) یا Ormond's disease که در آن گسترش فیبروز، در ناحیه خلفی بدن همچون کلیه ها و مجرای کلیوی رخ می دهد (۴۱) درگیری **چند ارگان** توسط IgG4-RD به رسمیت شناخته شد (۴۲) . در نهایت به علت علاقه مندی ژاپنی ها به مطالعه در مورد IgG4-RD و مشاهده بیشتر موارد درگیری با این بیماری در خود این کشور، این بیماری نه به این عنوان امروزی، بلکه با عنوان یک بیماری لمفوپرولیفراتیو با درگیری سیستمیک و خصوصیات منحصر به فرد آن، تنها در کمتر از دو دهه اخیر معرفی شد (۴۳).

تا قبل از سال۲۰۱۱ این بیماری ها با عناوین متفاوتی همچون

(IgG4-RSD) IgG4-Related Systemic Disease
IgG4-Related Sclerosing Disease
IgG4-Related Systemic Sclerosing Disease
IgG4-Related Autoimmune Disease
IgG4-Associated Multifocal Systemic Fibrosis

خوانده می شد تا اینکه در سمپوزیوم بین المللی که برای این بیماری ها در سال ۲۰۱۱ در بوستون آمریکا برگزار گردید نام بیماری های مرتبط با IgG4 (IgG4-Related Diseases) تایید و جایگزین سایر نام ها شد (۴۴). حذف واژه ی عمومی (سیستمیک) از نام این بیماری ها به این دلیل بود که

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

برخی تومور های بدخیم به اشتباه از تظاهرات IgG4-RD دسته بندی نشود (۲۸).

در این سمپوزیوم ۳۵ بیماری IgG4-RD از کشورهای مختلف از جمله ژاپن، انگلستان و آمریکا با شرح علائم بالینی، پاتولوژی، رادیولوژی و پایه بیولوژیک بیماری معرفی شدند (جدول ۲) (۴۵).

تشخیص IgG4-RD

در آغاز علائم و نشانه های بیماری توسط یک گروه ژاپنی مورد بررسی قرار گرفت، بنا به گزارش این گروه، بیماران با تشخیص IgG4-RD دارای علائم زیر بودند: علائم مربوط به ورم، مانند یرقان انسدادی و اگزوفتالموس (۴۱ درصد موارد)، و به دنبال آن علائم عمومی شکمی (۱۸درصد)، ضعف (۴ درصد)، علائم کلیوی (۴ درصد) و علائم ریوی(۳ درصد). یکی دیگر از علائم اصلی، قبل از تشخیص IgG4-RD کاهش وزن بدن بیماران است (۴۶).

برای تشخیص دقیق IgG4-RD، انجام آزمایش های متنوع و مناسب برای تشخیص افتراقی از بدخیمی ها و بیماری های التهابی ضروری است. به طور معمول بدخیمی ها تشخیص افتراقی اصلی، برای مواردی همچون پانکراتیت مربوط به IgG4 (AIP) است (۲۲). روش های تشخیص این بیماری، اگرچه متنوع و متفاوت هستند، ما به بررسی دو راهکار قابل دسترس و اصلی اکتفا می کنیم.

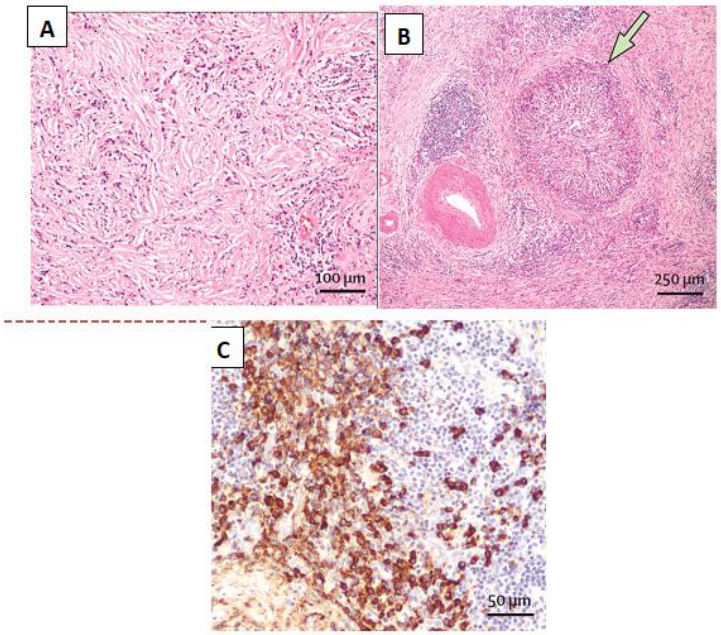
۱) بررسی سرم خون بیماردر بیماران IgG4-RD بالا رفتن غلظت سرمی IgG4 یک شاخص مهم تشخیصی محسوب می شود، اما باید تاکید کرد که غلظت بالای IgG4 سرم حساسیت و اختصاصیت لازم برای تشخیص IgG4-RD را ندارد. (۲۲) به عبارت دیگر در سایر بیماری ها همچون آرتریت روماتوئید (هم ممکن است که غلظت سرمی IgG4 افزایش یابد (۴۷). بنابراین سنجش غلظت سرمی IgG4 برای غربالگری مفید است (۴۷)، اما به تنهایی به عنوان یک معیار تشخیصی قابل اعتماد نیست.

غلظت سرمی IgG4 با روش هایی مانند الایزا یا نفلومتری قابل اندازگیری است. در حدود ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به پانکراتیت خود ایمن نوع ۱ (AIP) غلظت IgG4 سرم طبیعی است (۴۸).

یک راه دیگر سنجش تعداد پلاسما بلاستها در خون به روش فلوسایتومتری است که البته حساس تر از اندازگیری غلظت IgG4 سرم می باشد (۴۹)، اما این آزمایش برای بیماران IgG4-RD هنوز به طور گسترده در دسترس نیست. در برخی از بیماران کنترل غلظت IgG4 سرم در ارزیابی روند بیماری مفید به نظر می رسد، اما این اندازه گیری هرگز نباید به عنوان تنها عامل تعیین کننده در تصمیم گیری درمانی استفاده شود.

هیستو پاتولوژی بیماری های مرتبط باIgG4

به گفته ی بیشتر متخصصانی که در دومین سمپوزیوم بین المللی IgG4-RD گرد هم آمده بودند، بیوپسی بافتی بهترین راهکار در تشخیصIgG4-RDاست (۳۷). در سال ۲۰۱۲ بیانیه جامعه بین المللی آسیب شناسی برای IgG4-RDمنتشر گردید، بر طبق این بیانیه در بررسی آسیب شناختی در درجه اول بایستی معیارهای عمومی مورفولوژی بافتی با رنگ آمیزی های متداول (نظیر هماتوکسیلین – ائوزین و پریودیک اسید شیف) بررسی شود. رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای IgG4 و IgG تام با استفاده از آنتی



شکل ۷ . A) Storiform Fibrosisرا در مجرای صفراوی در فردی با بیماری اسکروزینگ کلانژیت مرتبط با IgG4 مشاهده می کنید. در این فیبروز که در IgG4-RD ایجاد می شود فیبروزی با نمای چرخ ارابه ای شکل به وجود می آید. B) Obliterative Phlebitis ویژگی دیگر در آسیب شناسی بافت اندام های درگیر در IgG4-RD است که طی آن کانال های وریدی با ارتشاح شدید لنفوپلاسماسل ها تخریب شده و ایجاد ندول هایی می کند که با فلش مشخص شده است. C) رنگ آمیزی باایمونوهیستوشیمی بر علیه IgG4 ،ارتشاح پلاسماسل های IgG4 مثبت بالای ۸۰ درصد را نشان می دهد.[عکس ها از مجله لانست;2015 ،از مقاله مروری با عنوان IgG4-related diseaseگرفته شده است (۷۶)].

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

بادی های مونوکلونال نیز می تواند به تشخیص IgG4-RD کمک کند (۴۵).

سه یافته مهم در نمونه بافتی این افراد دیده می شود، که حضور حداقل دو مورد از آنها برای تشخیص بیماری ضروری است، این یافته ها عبارتند از:

۱) فیبروزی که در زیر میکروسکوپ به شکل چرخ ارابه ای (Storiform Fibrosis) دیده می شود.

۲) کانال های وریدی در هر دو دیوار وریدی و لومن که با ارتشاح متراکم لنفوپلاسموسیتی به شدت تخریب شده اند (Obliterative Phlebitis)

۳) ارتشاح پلاسماسل های ترشح کننده به صورت IgG4 متراکم (شکل ۷) (۴۵، ۸۲).

حضور پلاسما سل های (سلول های ترشح کننده آنتی بادی با عمر طولانی) $IgG4^+$ بافتی برای تشخیص IgG4-RD بسیار اختصاصی درنظر گرفته می شوند، همچنین می توان گفت میزان پلاسما بلاست ها (سلول های در گردش که آنتی بادی با عمر کوتاه تولید می کنند) با میزان فعال بودن بیماری در ارتباط است (۵۰). با این حال، شمارش تعداد مطلق پلاسما سل $IgG4^+$ در ضایعات به شدت التهابی یا فیبروتیک دارای دقت کافی نبوده و گمراه کننده است (۴۵). با این حال اندازه گیری سطح پلاسمابلاست ها هنوز به طور گسترده قابل انجام نیست و برای استفاده آن را به عنوان یک آزمایش تشخیصی برای IgG4-RD (همانندسطح سرمی IgG4) نیازمند تغییرات بیشتری است.

بدخیمی های مرتبط باIgG4

تومور کاذب التهابی inflammatory pseudotumor (IPT) یک گروه از التهابات و ضایعاتی است که ممکن است در اندام های مختلف رخ دهد و از نظر بافت شناسی این فرایند با تکثیر فیبروبلاست ها، میوفیبروبلاست ها و ارتشاح سول های التهابی همراه است (۵۱).

به تازگی IPT های مرتبط با IgG4 در ریه، کبد و پانکراس شناسایی شده اند که در دسته بیماری های IgG4-RD قرار می گیرند. در بیماری IPT IgG4-RD ارتشاح پلاسماسل های دارای IgG4 گزارش شده است (۵۲).

شواهد حضور IgG4دربرخی از تومور ها

همانگونه که اشاره شد، به طور طبیعی IgG4 کمترین زیر کلاس IgG است (کمتر از ۴٪) (۵). به طور معمول افزایش سطح سرمی IgG4، در شرایط مزمن و در صورت مواجه مکرر با آنتی ژن رخ می دهد.

افزایش غلظت IgG4 در بافت و سرم در التهاب مزمن پاتولوژیک مثل آرتریت روماتوئید (۵۳)، بیماریهای IgG4-RD مانند پانکراتیت خود ایمن (AIP) (۵۴)، پمفیگوس ولگاریس (۵۵)، سیستیک فیبروزیس (۵۶)، واسکولیت (۵۳) و سرطان ها) ۴۸(گزارش شده است.

افزایش IgG4 در سرطان های مختلفی همچون ملانوما (۵۸-۵۶)، کلانژیوکارسینومای خارج کبدی (ExtraHepaticCholangiocarcinoma) (۵) سرطان پانکراتیت (۵۸) و گلیوبلاستوما (۵۹) گزارش شده است.

در کلانژیوکارسینوما خارج کبدی درجات مختلفی از پاسخ IgG4 دیده می شود که با فرار تومور از سیستم ایمنی همراه است. با این حال چگونگی القای پاسخ IgG4 در کلانژیوکارسینوما هنوز ناشناخته است (۵).

در بررسی پاتولوژیک بافت های توموری، التهاب مزمن مشاهده می شود. از طرف دیگر تومور مانند یک ارگان لنفوئیدی ثالثیه نقش یک مرکز زایا (germinal center) را بازی می کند و به این دلیل در محیط تومور پاسخ آنتی بادی ها، ارتشاح ماکروفاژ های M2 و سلول های T تنظیمی (Foxp3+) دور از انتظار نیست (۶۱ و۶۲). میزان IgG4 با حضور سلول های Treg ارتباط مستقیم و با حضور T کشنده ارتباط منفی دارد (شکل ۸) (۶۱). این یافته بیانگر آن است که احتمالا تومور به واسطه ی IgG4 به پاسخ ایمنی تحمل پیدا می کند. آنتی بادی IgG4 و سلولهای IgG4+B هر دو در کنار سلول های Treg در ریز محیط تومور کلانژیوکارسینوما (۵)، سرطان پانکراتیت و ضایعات ملانوما (۶۳، ۵۷) گزارش شده اند. در این تومور ها، پاسخ ایمنی Th2 با مشارکت IL-10، IL-4، VEGF و TGF-β غالب است و تمامی این عوامل واسطه های شناخته شده جهت القای تولید IgG4 از سلول های B هستند(شکل ۸) (۶۳).

یافته های آزمایشگاهی قبلی نشان می دهند که ارتباط متقابل (cross-talk) ملانوما و سلول های B، منجر به افزایش بیان IL-10 وVEGF شده و در نتیجه سلول های B را به تولید IgG4 تحریک می کند (۶۲).

رده های سلولی کارسینوما و سرطانی بسیاری وجود دارند که IL-10 و FoxP3 تولید می کنند. این مطلب بیان گر آن است که بعضی تومور ها پاسخ ایمنی را به سمت پاسخ Th2 سوق می دهند تا شرایط برای تعویض کلاس به IgG4 فراهم شود. پژوهشگران نشان داده اند که پاسخ ایمنی ضد تومور نوع ۲ با افزایش سطح سرمی IgG4 و با پیش آگهی ضعیف در سرطان مجاری صفراوی(۶۲) و ملانوما بدخیم (۶۷، ۶۶) همراه است. شکل ۸ عملکرد آنتی بادی IgG4 را در ریز محیط تومور به صورت کلی و شماتیک نشان می دهد.

اینکه آیا IgG4 مرتبط با هر تومور به طور اختصاصی با آنتی ژن های همان تومور واکنش می دهد هنوز مشخص نیست، و احتمالا جهت گیری پژوهش های آینده بر روشنگری در این حوزه خواهد بود.

IgG4 و سایر بیماری ها

آرتریت روماتوئید

در سایر بیماری ها نظیر آرتریت روماتوئید، آنتی بادی های IgG از جمله IgG4 اختصاصی علیه فیبرین های سیترولینه به عنوان مارکر سرولوژیکی یافت می شوند. در سرم این بیماران IgG4 از نظر غلظت دومین زیر کلاس IgG (بیشتر از IgG3 یا IgG2) است که بر علیه اتو آنتی ژن فیبرین تولید می شود. مکانیسم عمل IgG4 در آرتریت روماتوئید به خوبی شناخته نشده است (۶۴).

انگل ها

در عفونت های با انگل های کرمی پاسخ Th 2 ، تولید IgE و ائوزینوفیلی، به صورت برجسته قابل مشاهده است.در این عفونت ها بین پاسخ Th2 و کاهش بار انگلی رابطه ی مستقیم گزارش شده است (۶۵). دخالت واکنش

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۲. تعدادی از بیماری هایی که در گذشته به عنوان اختلالات منحصربه فرد در نظر گرفته می شدند و امروزه به عنوان بخشی از بیماری های مرتبط با IgG4 (IgG4-RD) شناخته می شوند.

Autoimmune pancreatitis	IgG4-associated cholangitis (IAC)
Inflammatory aortic aneurysm	Sclerosing mesenteritis
Eosinophilic angiocentric fibrosis	Morbus Ormond،Küttner's tumour
Fibrosing mediastinitis	Ormond's disease
Riedel's thyroiditis	Multifocal fibrosclerosis
Inflammatory pseudotumour	Hypertrophic pachymeningitis
multicentric castleman's disease	periarteritis Periaortitis

های آلرژیک در پستانداران احتمالا به علت کنترل عونت های کرمی انجام می شود (۶۶). در عفونت با کرم های گوارشی، متناسب با سطح آلودگی، آنتی بادی های ضد آلرژن (از جمله IgG4) متغیر است (۶۷). مطالعات نشان می دهند که آنتی بادی IgG4 برای اتصال به اپی توپ مشترک در سطح آلرژن با IgE رقابت می کند، بنابراین با مهار IgE، فرایند آلرژیک ایجاد شده ، سرکوب شده و در نهایت عفونت انگلی مهار می شود (۶۸).

استفاده از IgG4 برای ایمونوتراپی سرطان

Passive IgG4 Immunotherapy

هنگامی که استفاده از سلولهای ایمنی در ایمونوتراپی سرطان ناکارآمد بوده و یا به هر دلیلی هدف کاهش عملکرد سیستم ایمنی در موضع تومور باشد، در این موارد IgG4 و IgG2 دو زیر کلاسی هستند که در طراحی روش درمانی اولویت دارند (۶۹).

IgG4 هایی که برای اهداف درمانی استفاده می شوند (Therapeutic IgG4) قادرند با IgG4 های موجود در بدن فرد (IgG4 endogenous) فرایند FAE انجام دهند (۱۶). در طراحی آنتی بادی درمانی IgG4، برای جلوگیری از فرایند FAE که موجب ناکارآمدی پاسخ آن می شود در ناحیه لولا جهش (S228P) ایجاد می کنند (یعنی اسید آمینه سرین را در موقعیت ۲۲۸ لولای آنتی بادی به پرولین تغییر می دهند). حضور اسید آمینه سرین در این موقعیت موجب توانایی بالقوه IgG4 در انجام فرایند FAE می شود. در سایر زیر کلاس ها ایمونوگلوبولین G این اسید آمینه در موقعیت ۲۲۸ وجود ندارد.) (۱۶). همچنین برای افزایش عملکرد موثر آنتی بادی ها از جمله IgG4 در اتصال به FcγR، می توان با مهندسی ژنتیک در ناحیه FC آنتی بادی یک جهش در موقعیت ۲۳۵ ایجاد کرد. این جهش موجب جایگزینی اسید امینه لوسین با گلوتامیک اسید می شود (۷۰).

بدین ترتیب IgG4 های درمانی می توانند کمپلکس های کوچک و بزرگ ایمنی تشکیل دهند. کمپلکس های بزرگ ایجاد شده با واسطه IgG4 قادرند گیرنده های FcγR با میل اتصالی پایین (نظیر CD16 و CD32) را هم فعال کنند (۷۰). در طراحی IgG4 های درمانی هر دو جهش برای پایدار کردن لولا و افزایش عملکرد موثر آنتی بادی ضروری است.

با علم به اینکه سیستم ایمنی در مراحل پیشرفته تومور ، با تولید یک سری سایتوکاین ها از خود بافت تومور سرکوب می شود، غیر فعال کردن مکانیسم های تنظیمی پاسخ ایمنی یکی از راهبردهای اصلی ایمونوتراپی تومور محسوب می شود (۷۱). مجوز استفاده از آنتی بادی مونو کلونال پمبرولیزومب "Pembrolizumab" برای درمان ملانومای پیشرفته در انسان به تازگی صادر شده است. Pembrolizumab یک آنتی بادی مونوکلونال از زیر کلاس IgG4 و دارای جهش S228P (برای جلوگیری از FAE) می باشد. این دارو با جلوگیری از تعامل مهارکننده ی سیستم ایمنی (PD-1 Programmed cell death protein-1) و لیگاندش PD-L1 موجب افزایش پاسخ سیستم ایمنی به تومور ملانوما می شود (۷۲).

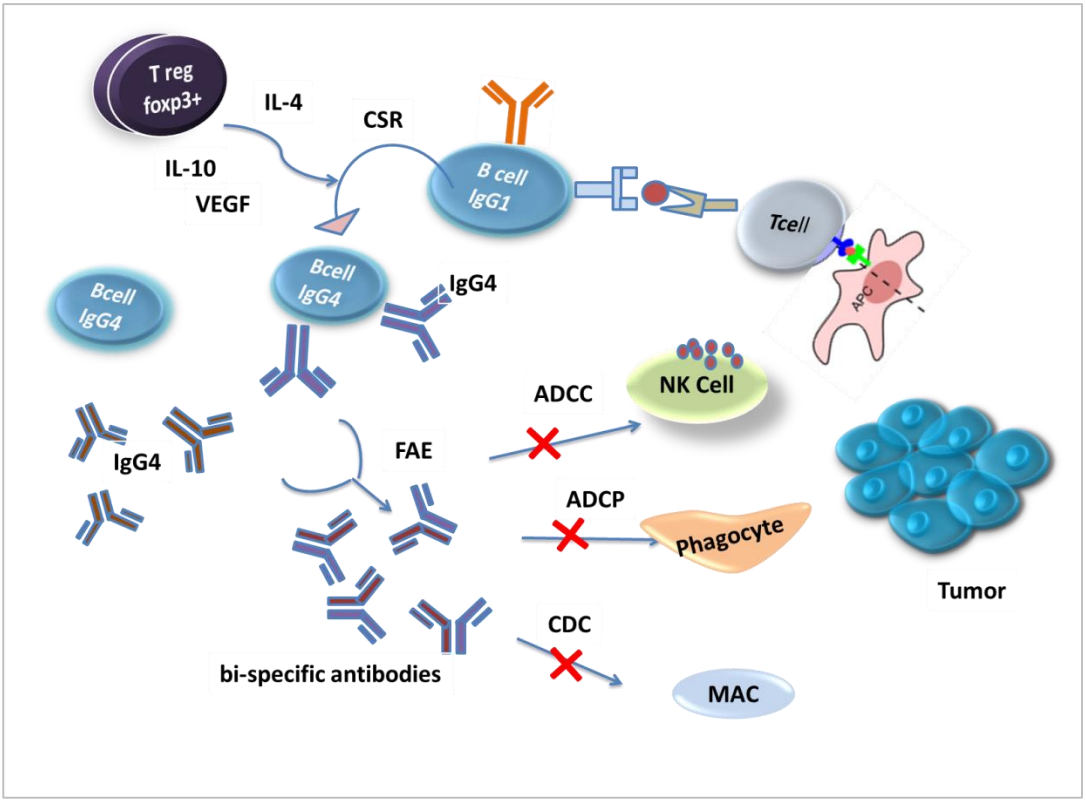
Active Immunotherapy

یک ویژگی مطلوب و دلخواه در ایمونوتراپی فعال علیه تومور، تحریک پاسخ ایمنی خود فرد در برابر سرطان است. امروزه یک چالش با عنوان Allergo Oncology در حال پیدایش است که به اهمیت و کارآیی پاسخ آنتی بادی IgE در درمان سرطان می پردازد (۷۳). تغییر کلاس آنتی بادی به طور معمول پس از برخورد یک سلول B بکر با آنتی ژن اختصاصی و از کلاس IgM به IgE رخ می دهد. در صورتیکه یک سلول B اجرایی به طور غیر مستقیم می تواند از IgG4 به IgE تغییر کلاس دهد (۷۴).

در برخی ضایعات توموری ارتشاح سلول های IgG4+ B اختصاصی آنتی ژن های توموری با میل ترکیبی بالا مشاهده می شود. برای ایمونوتراپی فعال علیه این گونه تومورها می توان با تکیه بر یافته بالا ، تغییر کلاس سلول های B تولید کننده IgG4 به IgE را به عنوان یک فرضیه مطرح کرد. در صورت موفقیت این روش ، اتصال IgE با اختصاصیت و میل پیوندی بالا به آنتی ژن های توموری می تواند پاسخ های ADCC و ADCP مناسب علیه تومور را تحریک کرده و رشد و گسترش تومور را محدود کند (۷۵). در صورتیکه IgG4 با ماهیت مهاری خود نه تنها پاسخ ایمنی مناسب و موثر علیه تومور را مهار می کند ، بلکه در واقع زمینه پیشرفت و گسترش تومور را فراهم می کند.

درمان با آنتی بادی های IgE مهندسی شده علیه آنتی ژنهای توموری ممکن است در سلول های اجرائی فرد، انتقال پیام از طریق گیرنده های FCR را فعال کند و شاید این مکانیسم راه حل مناسبی برای حذف IgG4های مهار کننده پاسخ های موثر ضد تومور، باشد (۷۵).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]



شکل ۸ . در نمایی کلی از عملکرد آنتی بادی IgG4 در ریز محیط تومور.آنتی ژن های توموری توسط APC ها (سلول های تخصصی ایمنی برای عرضه آنتی ژن) برداشت شده و به سلول های کمکی Th ارائه می شوند و درنهایت B cell محیط با توجه به سایتوکاین ها مترشحه از خود تومور و پیام های سلول T و همچنین سایتوکاین های مترشحه از سلول ($T(FOXp3^+$) تنظیم کننده ، ایزوتایپ آنتی بادی خود را به سمت IgG4 بازآرایی می کند، IgG4 های مترشحه فرایند FAE را انجام داده و دو ظرفیتی می شوند، این آنتی بادی های دو ظرفیتی فاقد عملکرد موثر در ایجاد کشندگی به واسطه ی NK cell (سلول کشنده ی طبیعی) و فاگوسیت ها و MAC (کمپلکس تهاجم غشایی کمپلمان هستند. در واقع به نفع بقای تومور عمل کرده و باعث پیشرفت آن می شود.

نتیجه گیری

ویژگی های ساختاری IgG4 موجب خصوصیات منحصر به فرد این ملکول همچون تک ظرفیتی بودن ، نامتقارن و ضد التهابی بودن ، عدم توانایی درفعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان وعدم توانایی در فعال کردن FcγR در سطح سلول های ایمنی گردیده است.

IgG4-RD دسته جدیدی از بیماری های ایمونولوژیک است که در افراد مختلف تظاهرات بالینی متفاوتی دارد. در یافته های پاراکلینیکی ، این بیماری‌ها می توانند مشابه شرایط نئوپلاستیک جلوه نمایند. اپیدمیولوژی دقیق این بیماری ها مشخص نیست. استفاده از نمونه ی پاتولوژیک ،سنجش سطح IgG4 سرم و روش های تصویر برداری می توانند به تشخیص IgG4-RD کمک کنند. هم اکنون بررسی پاتولوژیک بافت ملتهب بهترین روش برای تشخیص این بیماری ها است. نقش IgG4 در پاتوژنزIgG4-RD در هاله ای از تردید می باشد و ممکن است بالا رفتن سطح سرمی و موضعی این زیر کلاس IgG4 فقط یک مشخصه از بیماری و اقدام جبرانی سیستم ایمنی برای کنترل شدت التهاب در بافت درگیر باشد.

با توجه به عملکرد تنظیمی و ضد التهابی IgG4، می توان از این ملکول در درمان بیماری هایی ایمونولوژیک استفاده کرد. از طرف دیگر با توجه به حضور سلول های B تولید کننده IgG4 در ریز محیط تومورهای مختلف و ارتباط آنها با سرکوب پاسخ های ضد توموری میزبان، این مولکول هدف مناسبی برای ایمونوتراپی سرطان به حساب می آید.

منابع:

1. Lefranc M-P, Lefranc M-P. WHO-IUIS Nomenclature Subcommittee for immunoglobulins and T cell receptors report. Dev Comp Immunol. 2008 .32(5): 461–463.
2. Greenwood J, Clark M, Waldmann H. Structural motifs involved in human IgG antibody effector functions. Eur J Immunol. WILEY-VCH Verlag GmbH; 1993: 23(5).
3. Schur PH. IgG subclasses. A historical perspective. Monogr Allergy 1988; 23: 1–11.
4. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. Front Immunol. Frontiers Media SA 2014; 5: 520.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

5. Harada K, Shimoda S, Kimura Y, Sato Y, Ikeda H, Igarashi S, et al. Significance of immunoglobulin G4 (IgG4)-positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma: Molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue. Hepatology. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company 2012; 56(1): 157–164.
6. Ferraris S, Mudde GC, Rieger M, Veyradier A, Kremer Hovinga JA, Scheiflinger F. IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost 2009; 7(10): 1703–1710.
7. Aalberse RC, Schuurman J. IgG4 breaking the rules. Immunology. Wiley-Blackwell 2002; 105(1): 9–19.
8. Angal S, King DJ, Bodmer MW, Turner A, Lawson AD, Roberts G, et al. A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody. Mol Immunol 1993; 30(1): 105–108.
9. Schuurman J, Perdok GJ, Gorter AD, Aalberse RC. The inter-heavy chain disulfide bonds of IgG4 are in equilibrium with intra-chain disulfide bonds. Mol Immunol 2001; 38(1): 1–8.
10. Roux KH, Strelets L, Michaelsen TE. Flexibility of human IgG subclasses. J Immunol 1997; 159(7): 3372–3382.
11. Isenman DE, Dorrington KJ, Painter RH. The structure and function of immunoglobulin domains. II. The importance of interchain disulfide bonds and the possible role of molecular flexibility in the interaction between immunoglobulin G and complement. J Immunol 1975; 114(6): 1726–1729.
12. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. Clin Exp Allergy. 2009; 39(4): 469–477.
13. Van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martinez-Martinez P, Vermeulen E, et al. Anti-Inflammatory Activity of Human IgG4 Antibodies by Dynamic Fab Arm Exchange. Science 2007; 317(5844): 1554–1557.
14. van der Zee JS, van Swieten P, Aalberse RC. Inhibition of complement activation by IgG4 antibodies. Clin Exp Immunol 1986; 64(2): 415–422.
15. Armour KL, van de Winkel JGJ, Williamson LM, Clark MR. Differential binding to human FcgammaRIIa and FcgammaRIIb receptors by human IgG wildtype and mutant antibodies. Mol Immunol 2003; 40(9): 585–593.
16. Labrijn AF, Buijsse AO, van den Bremer ETJ, Verwilligen AYW, Bleeker WK, Thorpe SJ, et al. Therapeutic IgG4 antibodies engage in Fab-arm exchange with endogenous human IgG4 in vivo. Nat Biotechnol. Nature Publishing Group 2009; 27(8): 767–771.
17. Rispens T, Ooievaar-De Heer P, Vermeulen E, Schuurman J, van der Neut Kolfschoten M, Aalberse RC. Human IgG4 Binds to IgG4 and Conformationally Altered IgG1 via Fc-Fc Interactions. J Immunol 2009; 182(7): 4275–4281.
18. Sprague ER, Wang C, Baker D, Bjorkman PJ, Gros P. Crystal Structure of the HSV-1 Fc Receptor Bound to Fc Reveals a Mechanism for Antibody Bipolar Bridging. Virgin S, editor. PLoS Biol. Public Library of Science 2006; 4(6): e148.
19. Davies AM, Rispens T, Ooijevaar-de Heer P, Gould HJ, Jefferis R, Aalberse RC, et al. Structural Determinants of Unique Properties of Human IgG4-Fc. J Mol Biol 2014; 426(3): 630–644.
20. Ishikawa T, Ito T, Endo R, Nakagawa K, Sawa E, Wakamatsu K. Influence of pH on heat-induced aggregation and degradation of therapeutic monoclonal antibodies. Biol Pharm Bull 2010; 33(8): 1413–1417.
21. Rispens T, Meesters J, den Bleker TH, Ooijevaar-De Heer P, Schuurman J, Parren PWHI, et al. Fc–Fc interactions of human IgG4 require dissociation of heavy chains and are formed predominantly by the intra-chain hinge isomer. Mol Immunol 2013; 53(1–2): 35–42.
22. Aalberse RC, Milligen F, Tan KY, Stapel SO. Allergen-specific IgG4 in atopic disease. Allergy. Blackwell Publishing Ltd 1993; 48(8): 559–569.
23. Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. Allergy 2008; 63(11): 1455–1463.
24. James LK, Till SJ. Potential Mechanisms for IgG4 Inhibition of Immediate Hypersensitivity Reactions. Curr Allergy Asthma Rep. Springer 2016; 16(3): 23.
25. James LK, Bowen H, Calvert RA, Dodev TS, Shamji MH, Beavil AJ, et al. Allergen specificity of IgG4-expressing B cells in patients with grass pollen allergy undergoing immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2012; 130(3): 663–670.
26. Santos AF, James LK, Bahnson HT, Shamji MH, Couto-Francisco NC, Islam S, et al. IgG4 inhibits peanut-induced basophil and mast cell activation in peanut-tolerant children sensitized to peanut major allergens. J Allergy Clin Immunol. Elsevier 2015; 135(5): 1249–1256.
27. Varga E-M, Kausar F, Aberer W, Zach M, Eber E, Durham SR, et al. Tolerant beekeepers display venom-specific functional IgG4 antibodies in the absence of specific IgE. J Allergy Clin Immunol 2013; 131(5): 1419–1421.
28. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol. Springer 2012; 22(1): 1–14.
29. Chougule A, Bal A, Das A, Agarwal R, Singh N, Rao KLN. A Comparative Study of Inflammatory Myofibroblastic Tumors and Tumefactive IgG4-related Inflammatory Lesions. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2016; 24(10): 721–728.
30. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. N Engl J Med. Massachusetts Medical Society 2012; 366(6): 539–551.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

31. Della-Torre E, Feeney E, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan V, Kulikova M, et al. B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis. NIH Public Access 2015; 74(12): 2236–2243.
32. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 1171–1177.
33. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. Arthritis Rheum 2010; 62(6): 1755–1762.
34. FRAGOULIS GE, MOUTSOPOULOS HM. IgG4 Syndrome: Old Disease, New Perspective. J Rheumatol 2010; 37(7): 1369–1370.
35. Perugino CA, Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Wallace ZS, Pillai S, et al. IgG4-Related Disease: Insights into human immunology and targeted therapies. Arthritis Rheumatol 2017.
36. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut 2009; 58(11): 1504–1507.
37. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol 2015; 67(7): 1688–1699.
38. Pieringer H, Parzer I, Wöhrer A, Reis P, Oppl B, Zwerina J. IgG4- related disease: an orphan disease with many faces. Orphanet J Rare Dis 2014; 9(1): 110.
39. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 1995; 40(7): 1561–1568.
40. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High Serum IgG4 Concentrations in Patients with Sclerosing Pancreatitis. N Engl J Med 2001; 344(10): 732–738.
41. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. Lancet (London, England) 2002; 359(9315): 1403–1404.
42. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Funata N, Tsuruta K, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. Pancreatology. Karger Publishers 2006; 6(1–2): 132–137.
43. Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. J Clin Exp Hematop 2011; 51(1): 13–20.
44. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JKC, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. Arthritis Rheum. John Wiley and Sons Inc 2012; 64(10): 3061–3067.
45. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol 2012; 25(9): 1181–1192.
46. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. Mayo Clin Proc 2015; 90(7): 927–939.
47. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2015; 74(1): 14–18.
48. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. Curr Opin Rheumatol 2011; 23(1): 108–113.
49. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. Ann Rheum Dis 2015; 74(1): 190–195.
50. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. Arthritis Rheumatol 2015; 67(9): 2466–2475.
51. Narla L Das, Newman B, Spottswood SS, Narla S, Kolli R. Inflammatory Pseudotumor. RadioGraphics 2003; 23(3): 719–729.
52. Zen Y, Kitagawa S, Minato H, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. Hum Pathol 2005; 36(7): 710–717.
53. Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishigami K, Shimizu Y, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. Mod Rheumatol. Springer Japan 2012; 22(3): 419–425.
54. Sadler R, Chapman RW, Simpson D, Soonawalla ZF, Waldegrave EL, Burden JM, et al. The diagnostic significance of serum IgG4 levels in patients with autoimmune pancreatitis: a UK study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23(2): 139–145.
55. Shirakata Y, Shiraishi S, Sayama K, Miki Y. Subclass Characteristics of IgG Autoantibodies in Bullous Pemphigoid and Pemphigus. J Dermatol 1990; 17(11): 661–666.
56. Shakib F, Stanworth DR, Smalley CA, Brown GA. Elevated serum IgG4 levels in cystic fibrosis patients. Blackwell Publishing Ltd 1976; 6(3): 237–240.
57. Daveau M, Fischer JP, Rivat L, Rivat C, Ropartz C, Peter HH, et al. IgG4 Subclass in Malignant Melanoma.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

JNCI J Natl Cancer Inst. Oxford University Press 1977; 58(2): 189–192.
58. Raina A, Krasinskas AM, Greer JB, Lamb J, Fink E, Moser AJ, et al. Serum immunoglobulin G fraction 4 levels in pancreatic cancer: elevations not associated with autoimmune pancreatitis. Arch Pathol Lab Med 2008; 132(1): 48–53.
59. Harshyne LA, Nasca BJ, Kenyon LC, Andrews DW, Hooper DC. Serum exosomes and cytokines promote a T-helper cell type 2 environment in the peripheral blood of glioblastoma patients. Neuro Oncol. Oxford University Press 2016; 18(2): 206–215.
60. Cipponi A, Mercier M, Seremet T, Baurain J-F, Theate I, van den Oord J, et al. Neogenesis of Lymphoid Structures and Antibody Responses Occur in Human Melanoma Metastases. Cancer Res 2012; 72(16): 3997–4007.
61. Kimura Y, Harada K, Nakanuma Y. Pathologic significance of immunoglobulin G4–positive plasma cells in extrahepatic cholangiocarcinoma. Hum Pathol 2012; 43(12): 2149–2156.
62. Karagiannis P, Gilbert AE, Nestle FO, Karagiannis SN. IgG4 antibodies and cancer-associated inflammation: Insights into a novel mechanism of immune escape. Oncoimmunology 2013; 2(7): e24889.
63. Karagiannis P, Gilbert AE, Josephs DH, Ali N, Dodev T, Saul L, et al. IgG4 subclass antibodies impair antitumor immunity in melanoma. J Clin Invest 2013; 123(4): 1457–1474.
64. Chapuy-Regaud S, Nogueira L, Clavel C, Sebbag M, Vincent C, Serre G. IgG subclass distribution of the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated fibrin. Clin Exp Immunol 2005; 139(3): 542–550.
65. Yazdanbakhsh M, van den Biggelaar A, Maizels RM. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. Trends Immunol 2001; 22(7): 372–377.
66. Maizels RM, Bundy DAP, Selkirk ME, Smith DF, Anderson RM. Immunological modulation and evasion by helminth parasites in human populations. Nature 1993; 365(6449): 797–805.
67. Turner JD, Faulkner H, Kamgno J, Kennedy MW, Behnke J, Boussinesq M, et al. Allergen-specific IgE and IgG4 are markers of resistance and susceptibility in a human intestinal nematode infection. Microbes Infect 2005; 7(7–8): 990–996.
68. Hussain R, Ottesen EA. IgE responses in human filariasis. IV. Parallel antigen recognition by IgE and IgG4 subclass antibodies. J Immunol 1986; 136(5).
69. Labrijn AF, Aalberse RC, Schuurman J. When binding is enough: nonactivating antibody formats. Curr Opin Immunol 2008; 20(4): 479–485.
70. Reddy MP, Kinney CA, Chaikin MA, Payne A, Fishman-Lobell J, Tsui P, et al. Elimination of Fc receptor-dependent effector functions of a modified IgG4 monoclonal antibody to human CD4. J Immunol 2000; 164(4): 1925–1933.
71. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature 2011; 480(7378): 480–489.
72. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. Curr Opin Immunol 2012; 24(2): 207–212.
73. Josephs DH, Spicer JF, Karagiannis P, Gould HJ, Karagiannis SN. IgE immunotherapy. MAbs 2014; 6(1): 54–72.
74. Aalberse RC, Platts-Mills TAE. How do we avoid developing allergy: Modifications of the TH2 response from a B-cell perspective. J Allergy Clin Immunol 2004; 113(5): 983–986.
75. Jensen-Jarolim E, Achatz G, Turner MC, Karagiannis S, Legrand F, Capron M, et al. AllergoOncology: the role of IgE-mediated allergy in cancer. Allergy 2008; 63(10): 1255–`166.
76. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. Lancet 2015; 385(9976): 1460–1471.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]