

## 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

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

## ویژگی‌ها IgG4 و بیماری‌های مرتبط با IgG4

رویا یوسفی، داور امانی\*

گروه ایمنولوژی 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 کلاس‌های 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. بیماری‌های مرتبط با IgG4 موجب التهاب و ایجاد ضایعات پاتولوژیک بافتی شده و می‌تواند اندام‌های مختلفی را درگیر کند. هدف از نگارش این مقاله مروری، بررسی ویژگی‌های منحصر به فرد IgG4 انسانی و آشنایی کلی با گروه جدیدی از بیماری‌های ایمنولوژیک 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 از واژه‌گان کلیدی IgG4، بیماری‌های مرتبط با IgG4 و IgG4-RD به جستجو در پایگاه‌های 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 بیماری‌های نادر طبقه بندی می‌شود و تا به امروز میزان شیوع دقیق آن گزارش نشده است. در چند سال گذشته فرایندهای این بیماری‌ها توضیح داده شده‌اند، اما تا شناخت کامل این بیماری‌ها راه طولانی پیش روی دانشمندان است. چندیست که نقش ایمنی هومورال (آنتی بادی‌ها) در پاسخ علیه آنتی ژن‌های توموری مورد توجه دانشمندان جهان قرار گرفته است. شواهد پاتولوژیکی که از نمونه‌های بافت برخی تومور‌ها همچون ملانوما به دست آمده، نشان دهنده‌ی ضایعات التهابی همراه با حضور آنتی بادی‌های ضد تومور است. IgG4 با خواص بیولوژیکی منحصر به فرد خود، همچون توانایی تعویض بازو‌ها، باعث محدودیت در ایجاد کمپلکس ایمنی و عملکرد ناکارآمد در کشتندگی به واسطه‌ی آنتی بادی (ADCC) می‌شود. IgG4 به عنوان یک آنتی بادی مسدودکننده (Blocking antibody) نقش محافظتی خود در آلرژی را با مهار رهایی گرانول مست سل‌ها ایفا می‌کند. همچنین این آنتی بادی در ملانوما بدخیم، نقش مخرب خود را با مهار پاسخ ایمنی ضد تومور (با جلوگیری از اتصال IgG1 به سلول‌های توموری) نشان می‌دهد این یافته‌ها اهمیت و ضرورت درک بیشتر عملکرد IgG4 را برای ما روشن می‌سازد.

**واژگان کلیدی:** IgG4، بیماری‌های مرتبط با IgG4-RD

\* نویسنده مسئول: داور امانی

پست الکترونیک: amanid@sbmu.ac.ir

**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 Crystallizable
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:**

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 بیماری‌ها است (۴). با این حال، آنتی بادی‌های IgG4 در برخی از واسکولیت‌ها و ترومبوتیک ترومبوسیتوپنی پورپورا نقش دارند (۶). بنابراین هنوز نمی‌توان نقش آفرینی آنتی بادی‌های IgG4 در بیماری‌های IgG4-RD را کاملاً بی‌اثر دانست.

**مواد و روشها:**

جهت نگارش این مقاله مروری ما با استفاده از واژه‌گان کلیدی IgG4، بیماری‌های مرتبط با IgG4 و IgG4-RD به جستجو در پایگاه‌های 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 ویژگی‌های IgG4 پرداخته بودند. گروه دوم مقالاتی که ویژگی‌ها و پاتوژنز بیماری‌های 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.

**ویژگی‌های IgG4****ساختار**

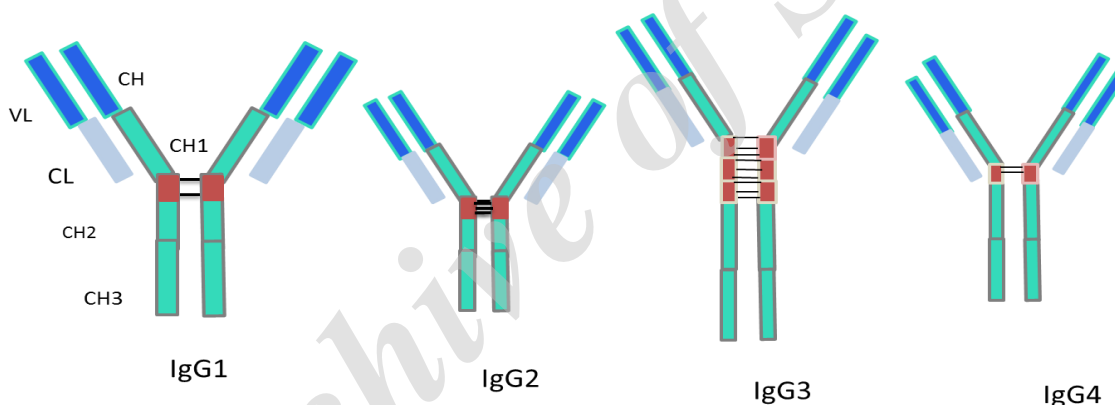
اگر چه نواحی ثابت زنجیره سنگین زیر کلاس‌های مختلف IgG بیش از ۹۵ درصد تشابه توالی دارند، اما ساختار و عملکرد آنها با هم متفاوتند. IgG4 ساختار منحصر به فردی در ناحیه لولا و دامین‌های CH2 و CH3 دارد (۷)

آنتی بادی‌ها نقش اصلی را در پاسخ ایمنی همورال برعهده دارند. این مولکول‌ها نقش مهمی در پاسخ ثانویه علیه عفونت‌ها و سموم دارند. آنتی بادی‌ها دارای کلاس‌های مختلفی هستند که در انسان ۵ کلاس اصلی از آنها وجود دارد، که از میان آنها IgG بیشترین مقدار را در سرم دارا است. ایمونوگلوبولین‌ها گلیکوپروتئین‌های هتروترامری هستند که دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک دارند (۱). حدود ۷۵ درصد از آنتی بادی‌های در گردش خون را IgG تشکیل می‌دهد. 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 ۶۱ درصد، IgG2 در حدود ۳۲ درصد، 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 ایمونوگلوبولین‌های G در سال ۱۹۶۰ کشف 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 سلول‌های اجرایی، نیمه عمر و عبور از جفت دارند (۴).

در چند سال گذشته دسته‌ای از بیماری‌ها با عنوان بیماری‌های مرتبط با IgG4 یا IgG4-Related Disease (IgG4-RD) معرفی شده اند (۵). اپیدمیولوژی واقعی این بیماری‌ها هنوز به طور کامل مشخص نیست. پیشرفت‌هایی در شناسایی فرایندهای ایمونولوژیکی این بیماری‌ها زمینه ساز شناخت بهتر پاتوفیزیولوژی آن‌ها گردیده است، IgG4-RD با التهاب غنی از آنتی بادی IgG4 در اطراف ارگان درگیر و ایجاد فیبروز بافتی شناخته می‌شوند، اما تا به امروز به درک درستی از این بیماری نرسیده ایم. با کسب آگاهی بیشتر از این بیماری در آینده می‌توان از آسیب‌های شدید اندام‌ها، فیبروز بافتی و حتی مرگ ناشی از آن جلوگیری کرد.

جدول ۱. مقایسه چند ویژگی کلی زیر کلاس های مختلف خانواده IgG.

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

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 از IgG1 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

توالی اسید آمینه ناحیه لولا IgG1 در موقعیت ۲۲۶-۲۲۹ به صورت CPPC (سیستین-پرولین-پرولین-سیستین) است و پیوند دی سولفید بین Cys226 و Cys229 برقرار می شود، اما توالی اسید آمینه IgG4 در موقعیت ۲۲۶-۲۲۹ به صورت CPSC (سیستین-پرولین-سیتروئین-سیستین) است (۸). IgG4 علاوه بر یک پیوند دی سولفید بین زنجیره ای، پیوند دی سولفید داخل زنجیره ای هم دارد (اشکال ۲ و ۳) (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 ساختار محافظت شده دارد و در موقعیت ۳۲۹ دارای یک پرولین می باشد که

### 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 Fc receptor (FcRn) فاکتور روماتوئید، پروتئین A استافیلوکوک، پروتئین استریپتوکوک G و ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ (HSV-1) استفاده می شوند (۱۸).

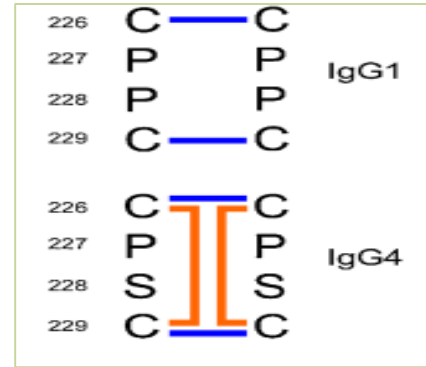
ساختار کریستالی IgG4-FC نشان می دهد که تجمع IgG4 به وسیله اتصالات FC-FC رخ می دهد (۱۹). پژوهشگرانی که از آنتی بادی های مونوکلونال برای اهداف درمانی استفاده می کردند، نشان دادند که IgG4 نسبت به IgG1 تمایل بیشتری به تجمع (Aggregation) دارد (۲۰).

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

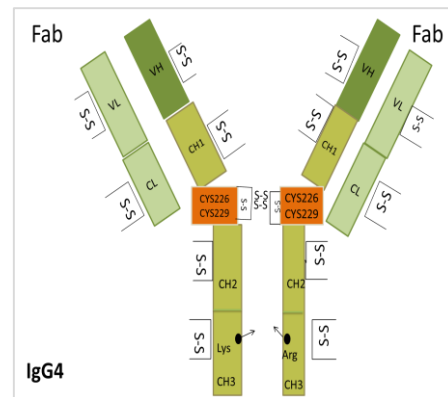
IgG4 به عنوان یک آنتی بادی ضد التهابی است که توانایی محدودی در ایجاد پاسخ ایمنی موثر دارد، علاوه بر این IgG4 موجب تضعیف پاسخ آلرژیک می شود. دو مکانیسم اصلی که این آنتی بادی موجب مهار از زیاد حساسیت با واسطه IgE می شود، شامل ۱) تولید IgG4 اختصاصی علیه آلرژن که به عنوان یک آنتی بادی بلوکه کننده، مانع اتصال IgE به آلرژن می شود. در مقایسه با IgE، ملکول IgG4 میل اتصال و اختصاصیت بیشتری برای آلرژن دارد (۲۲). سلول Treg تولید IgG4 بلوکه کننده (blocking-type) 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 مکانیسم احتمالی انجام می دهد (a) با اتصال به رسپتور FcγRIIb که یک رسپتور مهاری بوده و بر سیگنالینگ FcεRI عملکرد مهاری دارد، (b) و یا با اتصال به خود IgE (۲۴) (شکل ۶).

همچنین در *in-vitro* ایمونوگلوبولین G4 با میل ترکیبی بالا علیه آلرژن کرده علف (Phlp-7) توانسته دگرانولیشن بازوفیل های 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).

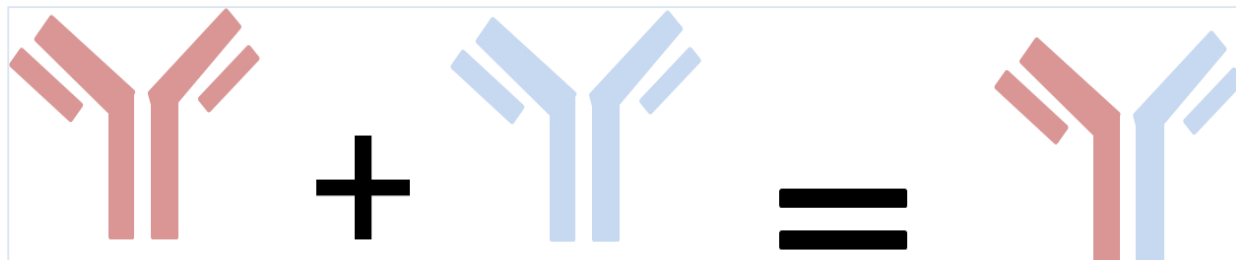


شکل ۲. مقایسه توالی اسید آمینه در ناحیه لولا ی IgG1 و IgG4. توالی اسید آمینه ناحیه لولا موقعیت ۲۲۶-۲۲۹ زیر کلاس های IgG1 و IgG4 به ترتیب عبارتند از CPPC و توالی CPSC. در IgG4 پیوند دی سولفید ما بین اسید آمینه Cys226 و Cys229 برقرار می شود.

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\_سیرین\_سیستئین (CPSC) است و ۲) تقابل اسید آمینه های لیزین و آرژنین در موقعیت ۴۰۹ در دامین های 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.



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 جدا شدن دو زنجیره ی سنگین IgG4 است به نحوی که نصف مولکول IgG4 که شامل فقط یک زنجیره ی سنگین و یک زنجیره ی سبک است به نیمی از یک IgG4 دیگر متصل شده و یک آنتی بادی با دو اختصاصیت متفاوت ایجاد می کند.

طور کلی در مرحله التهابی (مراحل اول بیماری) به کورتیکواستروئیدها با خوبی پاسخ می دهند، اما موارد عود یا مقاوم به درمان نیز گزارش شده است (۳۰).

### علت بیماری

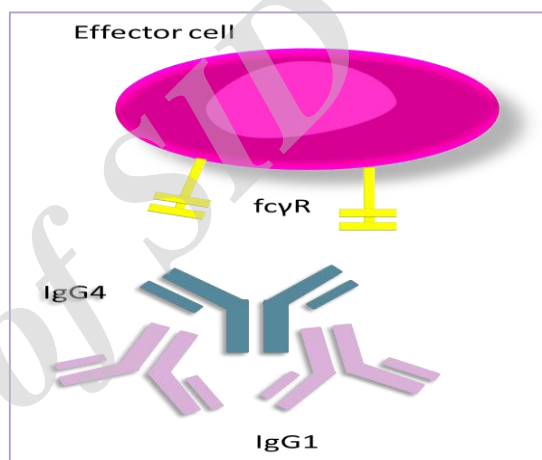
تا کنون علت دقیق بیماری ناشناخته مانده است، یک تئوری به صورت کلی شکل گیری بیماری را این گونه توصیف می کند که احتمالاً یک آنتی ژن در سطح ارگان درگیر موجب تحریک سلول B به تولید IgG4 و فعال کردن سلول T می شود. تمایز این سلول T به سلول اجرایی موجب تولید یک سری سایتوکاین های پروفیبروتیک همچون  $TGF-\beta$  می گردد که در نهایت منجر به ایجاد فیروز بافتی به شکل چرخ ارابه ای (Storiform) می شود، این شکل از فیروز 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 پاتوژن یا کنترل بیماری، نقش ایمنی ذاتی کمپلمان در روند بیماری همه و همه قدم های بعدی برای روشن شدن پاتوژن- 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 پاتوژن این بیماری، سلول های T کشته کننده  $CD4^+$  (cytotoxic) معرفی شده است. این سلول ها هم توان کشندگی و هم توان ترشح سایتو کاین های پرو فیبروتیک همچون  $TGF-\beta$ ،  $IL-1$  و  $IFN-\gamma$  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 (۶۳ درصد) پس از درمان، غلظت



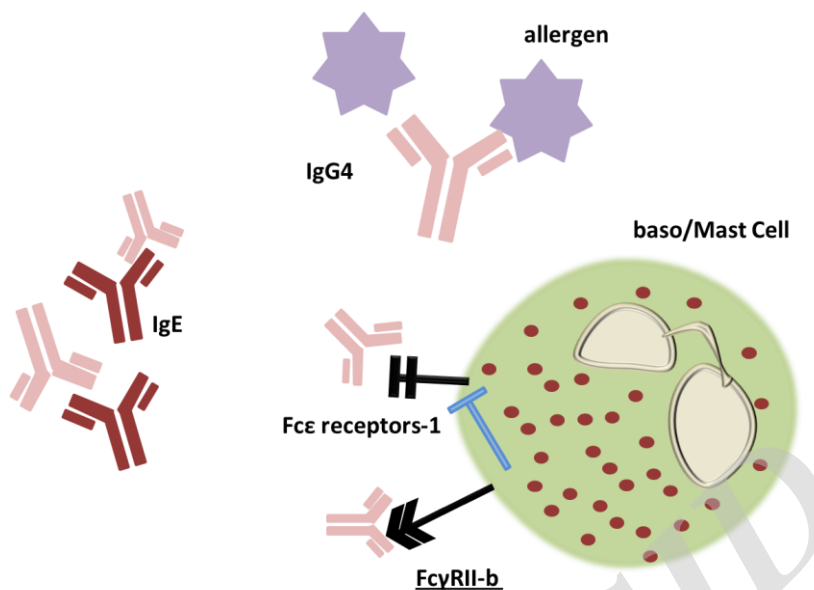
شکل ۵. ارتباط FC-FC. مولکول IgG4 به واسطه ی ناحیه FC خود به FC دیگر IgG ها به خصوص IgG1 متصل می شود. ساختار کریستالی FC-IgG4 نشان می دهد که این مولکول از ناحیه FC (با دامین های CH2 و CH3) خود برای ارتباط FC-FC استفاده می کند.

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 ایجاد شده توسط سیستم ایمنی است که طی آن ارگان های درگیر توسط سیستم ایمنی دچار التهاب شدید و در نهایت فیروز 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 و همکارانش 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 فیروز، از معیارهای مهم پاسخ به درمان با داروهای سرکوب گر سیستم ایمنی مثل گلوکوکورتیکوئیدها است. بیماری های مرتبط با IgG4 به



شکل ۶. عملکرد ضد آلرژی IgG4. عملکرد ضد آلرژی خود را با مسدود کردن آئرژن، FCεR و IgE انجام می‌دهد. همچنین IgG4 با اتصال به FcγRII-b، سیگنالینگ FCεR-1 را مهار کرده و فعال شدن بازوفیل و مست سل سرکوب می‌کند.

در سال ۲۰۰۱ Hamano دانشمند 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 می‌شد دانشمندان آنها را یک بیماری محدود شونده به یک ارگان در نظر بگیرند و نام بیماری‌ها 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 کلیه‌ها و مجرای کلیوی رخ می‌دهد (۴۱) درگیری چند ارگان توسط IgG4-RD به رسمیت شناخته شد (۴۲). در نهایت به علت علاقه مندی ژاپنی‌ها 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 سال ۲۰۱۱ این بیماری‌ها 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 می‌شد تا اینکه در سمپوزیوم بین‌المللی که برای این بیماری‌ها در سال ۲۰۱۱ در بوستون آمریکا برگزار گردید نام بیماری‌های مرتبط با IgG4 (IgG4-Related Diseases) تایید و جایگزین سایر نام‌ها شد (۴۴). حذف واژه‌ی عمومی (سیستمیک) از نام این بیماری‌ها به این دلیل بود که

IgG4 سرم به حد طبیعی باز نگشت. یافته‌ی جالب دیگر این مطالعه این بود که عود بیماری در ۱۰ درصد از بیماران با وجود اینکه غلظت IgG4 آنها به طور پیوسته طبیعی بود، نیز مشاهده گردید (۳۶). داده‌های محدودی هم در پژوهش‌های بالینی وجود دارد که استفاده از داروهای ضد روماتیسم همچون Methotrexate، Azathioprine و Mycophenolate در فرم کلاسیک بیماری می‌تواند موثر باشد، همچنین از آنجا که آنتی‌بادی IgG4 تولید شده توسط ایمنی هومورال است، استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال rituximab برای حذف سلول‌های B می‌تواند ایده مناسبی باشد که در برخی بیماران موثر بوده و علائم بیماری را کاهش می‌دهد (۳۷).

عود‌های 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 ... موثر است یا خیر، از مواردی است که با پژوهش‌های آینده روشن خواهد شد. همچنین هیچ‌گونه راهنمای استفاده جامع و پذیرفته شده‌ای در مورد دوز و دفعات تزریق و سایر ویژگی‌های درمان با ریتوکسیمب در این بیماری ارائه نشده است.

### تاریخچه کشف بیماری‌های مرتبط با IgG4

در قرن ۱۹، زمانی که تشخیص بیماری‌ها با آسیب شناسی بافتی رایج شد، دانشمندانی که بر روی سندرم‌هایی مانند Morbus Ormond یا Küttner's tumor مطالعه می‌کردند، تصورشان بر این بود که بیماری‌های نادری را تشخیص داده‌اند (۳۸). کمی بعد، نوعی پانکراتیت خود ایمن که به استروئید پاسخ مثبت می‌داد، شناخته شد. این بیماری در ۱۹۹۵ به عنوان پانکراتیت خود ایمن نوع یک (AIP) Autoimmune Type 1- Pancreatitis نام گذاری شد (۳۹).

IgG4-RD را ندارد. (۲۲) به عبارت دیگر در سایر بیماری‌ها 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 روش‌هایی مانند الایزا یا نفلومتری قابل اندازه‌گیری 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 پلازما بلاستها در خون به روش فلوسایتومتری است که البته حساس تر از اندازه‌گیری غلظت IgG4 سرم می‌باشد (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 می‌رسد، اما این اندازه‌گیری هرگز نباید به عنوان تنها عامل تعیین کننده در تصمیم‌گیری درمانی استفاده شود.

### هیستوپاتولوژی بیماری‌های مرتبط با IgG4

به گفته‌ی بیشتر متخصصانی که در دومین سمپوزیوم بین‌المللی IgG4-RD گرد هم آمده بودند، بیوپسی بافتی بهترین راهکار در تشخیص IgG4-RD است (۳۷). در سال ۲۰۱۲ بیانیه جامعه بین‌المللی آسیب‌شناسی برای IgG4-RD منتشر گردید، بر طبق این بیانیه در بررسی آسیب‌شناختی در درجه اول بایستی معیارهای عمومی مورفولوژی بافتی با رنگ آمیزی‌های متداول (نظیر هماتوکسیلین - انوزین و پرپودیک اسید سیف) بررسی شود. رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای IgG4 و IgG تام با استفاده از آنتی

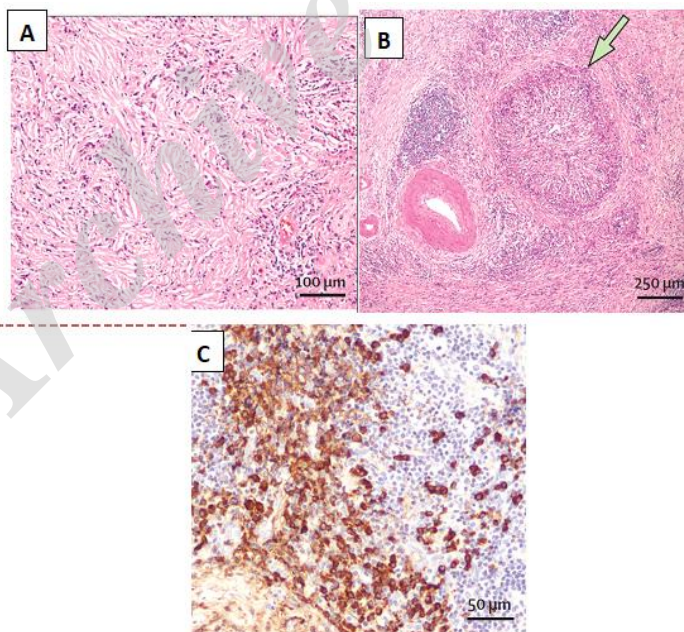
برخی تومورهای بدخیم به اشتباه از تظاهرات IgG4-RD دسته‌بندی نشود (۲۸).

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 نشانه‌های 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 (۱۸ درصد)، 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 آزمایش‌های متنوع و مناسب برای تشخیص افتراقی از بدخیمی‌ها و بیماری‌های التهابی ضروری است. به طور معمول بدخیمی‌ها تشخیص افتراقی اصلی، برای مواردی همچون پانکراتیت مربوط به IgG4 (AIP) است (۲۲). روش‌های تشخیص این بیماری، اگرچه متنوع و متفاوت هستند، ما به بررسی دو راهکار قابل دسترس و اصلی اکتفا می‌کنیم.

**(۱) بررسی سرم خون بیماران IgG4-RD** بالا رفتن غلظت سرمی IgG4 یک شاخص مهم تشخیصی محسوب می‌شود، اما باید تاکید کرد که غلظت بالای IgG4 سرم حساسیت و اختصاصیت لازم برای تشخیص



شکل ۷. A) Storiform Fibrosis در مجرای صفراوی در فردی با بیماری اسکروزینینگ کلاژیت مرتبط با IgG4 مشاهده می‌کنید. در این فیروز که در IgG4-RD ایجاد می‌شود فیروزی با نمای چرخ‌ارابه‌ای شکل به وجود می‌آید. B) Obliterative Phlebitis ویژگی دیگر در آسیب‌شناسی بافت اندام‌های درگیر در IgG4-RD است که طی آن کانال‌های وریدی با ارتشاح شدید لنفوپلاسماسل‌ها تخریب شده و ایجاد ندول‌هایی می‌کند که با فلش مشخص شده است. C) رنگ آمیزی با ایمونوهیستوشیمی بر علیه IgG4، ارتشاح پلاسماسل‌های IgG4 مثبت بالای ۸۰ درصد را نشان می‌دهد. [عکس‌ها از مجله لانست؛ 2015، از مقاله مروری با عنوان IgG4-related disease گرفته شده است (۷۶)].



در کلانژیوکارسینوما خارج کبدی درجات مختلفی از پاسخ IgG4 دیده می‌شود 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 بافت‌های توموری، التهاب مزمن مشاهده می‌شود. از طرف دیگر تومور مانند یک ارگان لنفوئیدی ثالثیه نقش یک مرکز زایا (germinal center) را بازی می‌کند و به این دلیل در محیط تومور پاسخ آنتی‌بادی‌ها، ارتشاح ماکروفاژهای M2 و سلول‌های T تنظیمی (+Foxp3) دور از انتظار نیست (۶۱ و ۶۲). میزان IgG4 با حضور سلول‌های Treg ارتباط مستقیم و با حضور T کشنده ارتباط منفی دارد (شکل ۸) (۶۱). این یافته بیانگر آن است که احتمالاً تومور به واسطه ی IgG4 به پاسخ ایمنی تحمل پیدا می‌کند. آنتی‌بادی IgG4 و سلول‌های IgG4+B هر دو در کنار سلول‌های Treg در ریز محیط تومور کلانژیوکارسینوما (۵)، سرطان پانکراتیت و ضایعات ملانوما (۶۳، ۵۷) گزارش شده‌اند. در این تومور ها، پاسخ ایمنی Th2 با مشارکت IL-10، IL-4، VEGF و TGF-β غالب است و تمامی این عوامل واسطه‌های شناخته شده جهت القای تولید IgG4 از سلول‌های B هستند (شکل ۸) (۶۳).

یافته‌های آزمایشگاهی قبلی نشان می‌دهند که ارتباط متقابل (cross-talk) ملانوما و سلول‌های B، منجر به افزایش بیان IL-10 و VEGF شده و در نتیجه سلول‌های B را به تولید IgG4 تحریک می‌کند (۶۲).

رده‌های سلولی کارسینوما و سرطانی بسیاری وجود دارند که IL-10 و FoxP3 تولید می‌کنند. این مطلب بیان‌گر آن است که بعضی تومور ها پاسخ ایمنی را به سمت پاسخ Th2 سوق می‌دهند تا شرایط برای تعویض کلاس به IgG4 فراهم شود. پژوهشگران نشان داده‌اند که پاسخ ایمنی ضد تومور نوع ۲ با افزایش سطح سرمی IgG4 و با پیش‌آگهی ضعیف در سرطان مجاری صفراوی (۶۲) و ملانوما بدخیم (۶۷، ۶۶) همراه است. شکل ۸ عملکرد آنتی‌بادی IgG4 را در ریز محیط تومور به صورت کلی و شماتیک نشان می‌دهد.

اینکه آیا IgG4 مرتبط با هر تومور به طور اختصاصی با آنتی‌ژن‌های همان تومور واکنش می‌دهد هنوز مشخص نیست، و احتمالاً جهت‌گیری پژوهش‌های آینده بر روشنگری در این حوزه خواهد بود.

#### IgG4 و سایر بیماری‌ها

##### آرتريت روماتويد

در سایر بیماری‌ها نظیر آرتريت روماتويد، آنتی‌بادی‌های IgG از جمله IgG4 اختصاصی علیه فیبرین‌های سیترولینه به عنوان مارکر سرولوژیکی یافت می‌شوند. در سرم این بیماران IgG4 از نظر غلظت دومین زیر کلاس IgG (بیشتر از IgG3 یا IgG2) است که بر علیه آنتی‌ژن فیبرین تولید می‌شود. مکانیسم عمل IgG4 در آرتريت روماتويد به خوبی شناخته نشده است (۶۴).

##### انگل‌ها

در عفونت‌های با انگل‌های کرمی پاسخ Th2، تولید IgE و ائوزینوفیلی، به صورت برجسته قابل مشاهده است. در این عفونت‌ها بین پاسخ Th2 و کاهش بار انگلی رابطه‌ی مستقیم گزارش شده است (۶۵). دخالت واکنش

بادی‌های مونوکلونال نیز می‌تواند به تشخیص IgG4-RD کمک کند (۴۵).

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

(۱) فیبروزی که در زیر میکروسکوپ به شکل چرخ ارابه‌ای (Storiform Fibrosis) دیده می‌شود.

(۲) کانال‌های وریدی در هر دو دیوار وریدی و لومن که با ارتشاح متراکم لنفوپلاسموسیتی به شدت تخریب شده‌اند (Obliterative Phlebitis)

(۳) ارتشاح پلاسماسل‌های ترشح‌کننده به صورت IgG4 متراکم (شکل ۷) (۴۵، ۸۲).

حضور پلاسماسل‌های (سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با عمر طولانی) IgG4<sup>+</sup> بافتی برای تشخیص IgG4-RD بسیار اختصاصی در نظر گرفته می‌شوند، همچنین می‌توان گفت میزان پلاسمابلاست‌ها (سلول‌های در گردش که آنتی‌بادی با عمر کوتاه تولید می‌کنند) با میزان فعال بودن بیماری در ارتباط است (۵۰). با این حال، شمارش تعداد مطلق پلاسماسل IgG4<sup>+</sup> در ضایعات به شدت التهابی یا فیبروتیک دارای دقت کافی نبوده و همراه کننده است (۴۵). با این حال اندازه‌گیری سطح پلاسمابلاست‌ها هنوز به طور گسترده قابل انجام نیست و برای استفاده آن را به عنوان یک آزمایش تشخیصی برای IgG4-RD (همانند سطح سرمی IgG4) نیازمند تغییرات بیشتری است.

#### بدخیمی‌های مرتبط با IgG4

تومور کاذب التهابی (inflammatory pseudotumor (IPT یک گروه از التهابات و ضایعاتی است که ممکن است در اندام‌های مختلف رخ دهد و از نظر بافت‌شناسی این فرایند با تکثیر فیبروبلاست‌ها، میوفیبروبلاست‌ها و ارتشاح سول‌های التهابی همراه است (۵۱).

به تازگی IPT‌های مرتبط با IgG4 در ریه، کبد و پانکراس شناسایی شده‌اند که در دسته بیماری‌های IgG4-RD قرار می‌گیرند. در بیماری IPT IgG4-RD ارتشاح پلاسماسل‌های دارای IgG4 گزارش شده است (۵۲).

#### شواهد حضور IgG4 در برخی از تومورها

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 مواجهه مکرر با آنتی‌ژن رخ می‌دهد.

افزایش غلظت IgG4 در بافت و سرم در التهاب مزمن پاتولوژیک مثل آرتريت روماتويد (۵۳)، بیماری‌های IgG4-RD مانند پانکراتیت خود ایمن (AIP) (۵۴)، پمفیگوس و لگاریس (۵۵)، سیستیک فیبروزیس (۵۶)، واسکولیت (۵۳) و سرطان‌ها (۴۸) گزارش شده است.

افزایش IgG4 در سرطان‌های مختلفی همچون ملانوما (۵۸-۵۶)، کلانژیوکارسینومای خارج کبدی (ExtraHepaticCholangiocarcinoma) (۵) سرطان پانکراتیت (۵۸)

و گلیوبلاستوما (۵۹) گزارش شده است.

جدول ۲. تعدادی از بیماری‌هایی که در گذشته به عنوان اختلالات منحصربه‌فرد در نظر گرفته می‌شدند و امروزه به عنوان بخشی از بیماری‌های مرتبط با IgG4- (IgG4- RD) شناخته می‌شوند.

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

های تنظیمی پاسخ ایمنی یکی از راهبردهای اصلی ایمونوتراپی تومور محسوب می‌شود (۷۱). مجوز استفاده از آنتی بادی مونوکلونال 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) می‌باشد. این دارو با جلوگیری از تعامل مهارکننده ی سیستم ایمنی (PD-1) و لیگاندش PD-L1 موجب افزایش پاسخ سیستم ایمنی به تومور ملانوما می‌شود (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 کارایی پاسخ آنتی بادی IgE در درمان سرطان می‌پردازد (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 می‌دهد. در صورتیکه یک سلول B اجرایی به طور غیر مستقیم می‌تواند از IgG4 به IgE تغییر کلاس دهد (۷۴).

در برخی ضایعات توموری ارتشاح سلول های B IgG4+ اختصاصی آنتی ژن های توموری با میل ترکیبی بالا مشاهده می‌شود. برای ایمونوتراپی فعال علیه این گونه تومورها می‌توان 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 می‌تواند 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 مهارتی خود نه تنها پاسخ ایمنی مناسب و موثر علیه تومور را مهار می‌کند، بلکه در واقع زمینه پیشرفت و گسترش تومور را فراهم می‌کند.

درمان با آنتی بادی های IgE مهندسی شده علیه آنتی ژنهای توموری ممکن است در سلول های اجرایی فرد، انتقال پیام از طریق گیرنده های FCR را فعال کند و شاید این مکانیسم راه حل مناسبی برای حذف IgG4 های مهار کننده پاسخ های موثر ضد تومور، باشد (۷۵).

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

#### استفاده از IgG4 برای ایمونوتراپی سرطان

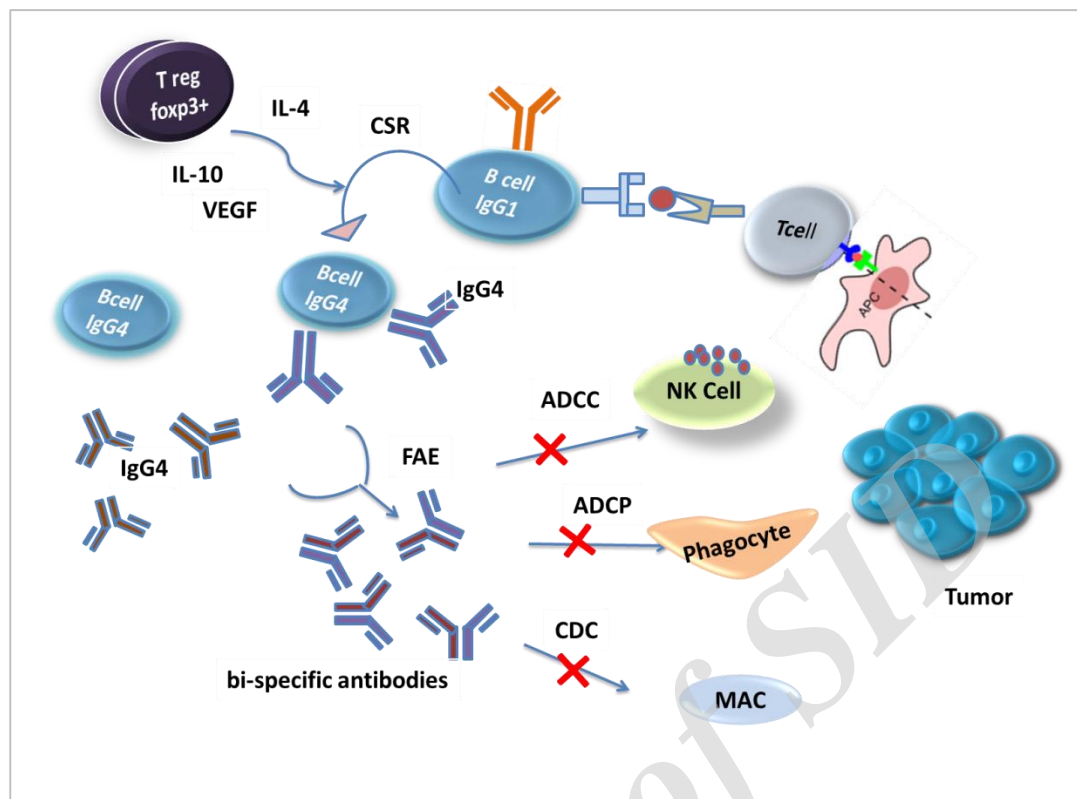
##### Passive IgG4 Immunotherapy

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 IgG2 و IgG4 دو زیر کلاسی هستند که در طراحی روش درمانی اولویت دارند (۶۹).

IgG4 هایی که برای اهداف درمانی استفاده می‌شوند (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 می‌شود در ناحیه لولا جهش (S228P) ایجاد می‌کنند (یعنی اسید آمینه سرین را در موقعیت ۲۲۸ لولای آنتی بادی به پرولین تغییر می‌دهند). حضور اسید آمینه سرین در این موقعیت موجب توانایی بالقوه IgG4 در انجام فرایند FAE می‌شود. 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، می‌توان با مهندسی ژنتیک در ناحیه FC آنتی بادی یک جهش در موقعیت ۲۳۵ ایجاد کرد. این جهش موجب جایگزینی اسید آمینه لوسین با گلوتامیک اسید می‌شود (۷۰).

بدین ترتیب IgG4 های درمانی می‌توانند کمپلکس های کوچک و بزرگ ایمنی تشکیل دهند. کمپلکس های بزرگ ایجاد شده با واسطه IgG4 قادرند گیرنده های FcγR با میل انحصالی 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 می‌شود، غیر فعال کردن مکانیسم



شکل ۸. در نمایی کلی از عملکرد آنتی بادی IgG4 در ریز محیط تومور. آنتی ژن‌های توموری توسط APC (سلول‌های تخصصی ایمنی برای عرضه آنتی ژن) برداشت شده و به سلول‌های کمکی Th ارائه می‌شوند و در نهایت B cell محیط با توجه به سایتوکاین‌ها مترشحه از خود تومور و پیام‌های سلول T و همچنین سایتوکاین‌های مترشحه از سلول T(FOXp3<sup>+</sup>) تنظیم کننده، ایزوتایپ آنتی بادی خود را به سمت IgG4 بازآرایی می‌کند، IgG4‌های مترشحه فرایند FAE را انجام داده و دو ظرفیتی می‌شوند، این آنتی بادی‌های دو ظرفیتی فاقد عملکرد موثر در ایجاد کشندگی به واسطه ی NK cell (سلول کشنده ی طبیعی) و فاگوسیت‌ها و MAC (کمپلکس تهاجم غشایی کمپلمان هستند. در واقع به نفع بقای تومور عمل کرده و باعث پیشرفت آن می‌شود.

تشخیص این بیماری‌ها است. نقش IgG4 در پاتوژنز IgG4-RD در حاله ای از تردید می‌باشد 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، می‌توان از این ملکول در درمان بیماری‌هایی ایمونولوژیک استفاده کرد. از طرف دیگر با توجه به حضور سلول‌های B تولید کننده IgG4 در ریز محیط تومورهای مختلف و ارتباط آنها با سرکوب پاسخ‌های ضد توموری میزبان، این مولکول هدف مناسبی برای ایمونوتراپی سرطان به حساب می‌آید.

#### 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

#### نتیجه‌گیری

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

IgG4-RD دسته جدیدی از بیماری‌های ایمونولوژیک است که در افراد مختلف تظاهرات بالینی متفاوتی دارد. در یافته‌های پاراکلینیکی، این بیماری‌ها می‌توانند مشابه شرایط نئوپلاستیک جلوه نمایند. اپیدمیولوژی دقیق این بیماری‌ها مشخص نیست. استفاده از نمونه‌ی پاتولوژیک، سنجش سطح IgG4 سرم و روش‌های تصویر برداری می‌توانند به تشخیص IgG4-RD کمک کنند. هم‌اکنون بررسی پاتولوژیک بافت ملتهب بهترین روش برای

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.

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 Kofschoten 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 FcγRIIa and FcγRIIb 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 Kofschoten 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, Ooievaar-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, Ooievaar-De Heer P, Schuurman J, Parren PWI, 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.

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. *Pancreatol*. 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.

- 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): 1255–1266.
76. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385(9976): 1460–1471.