

免疫好朋友(3)周開平

可看P94後面四題是非題一下

一. 是非題：

(X)1. Stimulating antibody can induce ADCC resulting in autoimmune disease. 【CM105】

Sitmulating antibody，是專指會不正常活化受體的抗體，和ADCC沒有關係。

(X)2. Multiple sclerosis is a systemic disease mediated by immune complex deposition. 【CM105】

多發性硬化症，免疫系統攻擊腦中包圍神經細胞的髓鞘質以及脊髓，所以錯了兩個部分，他不是systemic而是攻擊tissue，再來他也不是immunocomplex的沉積，此題敘述的疾病應該是紅斑性狼瘡

(X)3. Autoimmune hemolytic anemia is mediated by type 3 hypersensitivity. 【M103】

Type II

(X)4. Tolerance is induced only to self antigens. 【CM102】

說明：還會對吃入的食物進行oral tolerance。

(X)5. All the autoreactive lymphocytes are deleted in the central lymphoid organs. 【CM102】

有的只是anergy

(O)6. The uptake of necrotic cell during infection by dendritic cells may trigger autoreactive T cell activation through cross presentation of self antigen and production of pro-inflammatory cytokines 【M104】

Necrotic壞死的

(X)7. T cell central tolerance occurs in pro-T cell stage. 【CM102】

說明：Rearrangement完成的mature T cell 才會經過positive & negative selection。

(O)8. An antigen can be immunogenic or tolerogenic, depending on a variety of factors that include dose and avenue of exposure. 【CM102】

Avenue :途徑、方法(應該是指有沒有co-stimulator作用)；exposure是暴露的量，抗原太少也不會引反應

(O)9. Cell death plays an important role in maintaining both central and peripheral tolerance. 【CM102】

在central tolerance和周邊activation-induced cell death都有cell death的情形

(X)10. Autoimmune diseases are mediated by direct cellular damage. 【CM102】

說明：還有其他的機制，如：central tolerance、antigen segregation、peripheral anergy、regulatory cell、cytokine deviation，不需要一開始就賜死。*基本上這題的敘述是非常詭異的!!!!參考即可，說不定題目有背錯

(O)11. Both thymus and lymph node can generate regulatory T cells. 【M104】

說明：前者是natural T_{reg}，後者是adaptive T_{reg}。見壹-六-1。

(X) 1. Anti-CD3 monoclonal antibody can be used to treat hyperacute rejection. 【M103】

解：應該是Anti-CD4 monoclonal antibody(而且好像不是針對hyperacute rejection欸@@~請審查組解惑)(審：應該是acute rejection，hyperacute rejection大概救不了吧@@)

(O) 2. HLA haplotype is the important susceptibility to autoimmune disease. 【M104】

(O) 3. Alloantibody mediates chronic rejection. 【M103】

詳解：Chronic rejection主要因為anti-HLA class I alloantibody 與植入器官的血管上皮細胞作用後，吸引來具有FcR的monocytes或neutrophils破壞上皮細胞，造成免疫細胞過濾到血管組織中。

(X) 4. The blood type of recipient receiving bone marrow transplantation will be the same as before 【CM105】 【M103】

詳解：血型所呈現出的抗原，由donor bone marrow決定(因為造血幹細胞在骨髓)，因此會隨donor的血型而有所改變

(O) 5. Foreign antigens can induce tolerance. 【M102/CM103】

(O) 6. Tumor cells have specific antigen. 【M102/CM103】

(X) 7. CTLA4-Ig could be a good immune modulator of cancer therapy. 【M103】

(O)7.DC from either donor or recipient can function as APC in graft rejection 【M102/CM103】(審：我也不確定欸，我猜是O，如果有TCR認得donor DC的MHC，應該就可以呈現?)

(O)8. The molecular mimicry can contribute to vaccines against infection

A：對，比如類毒素(Toxoid)疫苗，常見有白喉類毒素、破傷風類毒素。

- (O) 7. T cells with intermediate affinity receptors for self antigens can develop into T regulatory cells.
- (X) 9. Mice lacking AIRE protein in the thymic cortical epithelial cells are highly susceptible to the development of multi-organ autoimmune disease. 是在medullary吧
- (O) 10. MHC and RBC typing are important in transplantation.
- (X) 14. Multiple sclerosis is a systemic disease mediated by immune complex deposition.

應為type IV hypersensitivity, cell-mediated hypersensitivity

- X 1. Antibody plays no role in the immune defense against viral infection.
- O 5. TLR may play a role in the autoantibody production.
- X 6. Acute rejection is caused by pre-existing antibody in the recipients.
- X 8. Majority of tumor antigens are tumor-specific. 最主要的是associated gene
- O 10. Antigen clearance is important in autoimmune diseases.
- O 4. Autoantibodies against common components of human cells can cause systemic autoimmune disease through ADCC.
- O 5. B cells can recognize DNA and process and present it to T cells.
- X 6. During pregnancy IgG antibodies and activated lymphocytes can cross the placenta and enter the circulatory system of the fetus. 淋巴球不能穿越胎盤吧?!
- X 10. The T cell HLA restriction in the patient with bone marrow transplantation will remain the same as before.
- X 12. Blood transfusion may induce GVHD.
- O 13. Alloantibody mediates chronic rejection.
- O 14. An antigen is not necessarily an immunogen.

二、選擇題：

(D) 1. Where is the site of central tolerance? 【CM105】

A. gut B. lymph node C. inflammatory tissue D. thymus E. spleen

D 1. 下列哪種細胞對tumor microenvironment是有benefit的？

(A) T cell (B) B cell (C) macrophage (D) 以上皆是

2. Tumor antigen can be

(A) Self antigen (B) Mutated self antigen (C) Microbial antigen (D) All above

A : D

4. HPV會造成子宮頸癌，請問其機制為何？

(A) TH1針對HPV病毒 (B) CTL針對HPV病毒 (C) 中和IgG (D) 中和IgM

A : B (題意怪怪，但總之HPV感染導致癌化的細胞是由CTL解決)

E 1. Which of following statements is incorrect for autoreactive lymphocytes in the periphery?

(A) These cells may also recognize foreign antigens.

(B) These cells may be Treg.

(C) These cells may be anergic.

(D) These cells may attack self cells under infection or inflammation.

(E) These cells always die in the primary lymphoid organs. Therefore, no such cells would exist in the periphery.

D 2. Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is a type IV hypersensitivity-mediated autoimmune disease.

Which of following cytokines do you expect to be important in the pathogenesis? (與TH1最相關的吧)

(A) IL4.

(B) IL5.

(C) IL10.

(D) IL12.

(E) TGFβ.

3. The chance to have complete HLA matching bone marrow transplantation from another sibling is:

(A) None.

(B) 1/2.

(C) 1/4.

(D) 1/16.

(E) Always.

g7. Visceral encoded TNF-alpha receptor homolog can

(A)activate macrophage

(B)Block ADCC

(C)Block inflammation

(D)immune deviation

10.MRL can used to prevent

(A)hyperacute rejection

(B)acute rejection

(C)chronic rejection

(D)GVHD

三、名詞解釋：

1. AICD 【M103、M102/CM103】

Activation-induced cell death, 是指在缺少signal 2的情況下，autoreactive lymphocytes與self-antigen結合並活化後會自我凋亡。

2. 免疫豁免區Immune privileged site 【CM104、M102/CM103】

在人類器官如大腦、眼睛、子宮、睪丸，免疫反應會被抑制，使組織上的antigen不會引起破壞性的免疫反應。

1. cytokine deviation 【M102/CM103】

藉由細胞激素濃度與種類的不同，來調節T cell產生的各種分化出現與否，最常見的是 T_H2 與 T_H1 的互相拮抗。

2. rheumatoid factor【CM105/M103】

是一種anti-IgG autoantibody。只要可以辨認自身IgG之Fc片段的IgM, IgG和IgA等抗體即屬之，簡單來說，就是可以辨識自身抗體的抗體。

1.minor histocompatibility antigen 【CM105】 【M103】

個體間的蛋白質都會有一些小的epitope差異，進行移植後，若被T cell辨認出，就會產生rejection

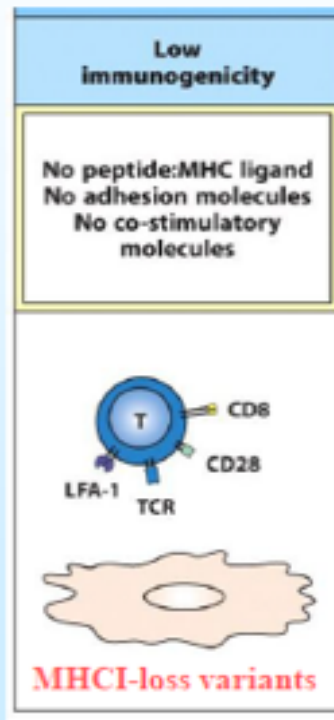
2.allograft 【M102/CM103】

為最常見的移植，同種但不同個體之間的移植。

3.GVHD 【M102/CM103】

Graft-versus-host disease (GVHD)，發生在骨髓移植者的疾病，由於donor骨髓產生的T cell將recipient細胞或組織認為是外來抗原而加以攻擊造成，是骨髓移植最不希望見到的結果，Acute GVHD通常發病的期間在幾個月內。

4.MHC I loss variant 【CM104】

 <p>Low immunogenicity</p> <p>No peptide:MHC ligand No adhesion molecules No co-stimulatory molecules</p> <p>CD8 CD28 LFA-1 TCR</p> <p>MHCI-loss variants</p>	<p>將檢體的MHC I染色可以發現，癌化細胞上面的MHC I數量減少，同時adhesion molecules和co-stimulatory molecules的數量也減少，幫助癌化細胞躲過T cell的偵測。</p> <p>是tumor immune escape的其中一種方法。</p>
---	--

5.subunit vaccine 【M103】 沒教啦!!!!!!

把整個病原結構拆開，用其中一部分特定的表面結構分子來做疫苗，這個的好處是完全不具有病源性。不過也由於是subunit，所以他的分子量就不大，通常要去做conjugate，結合一些carrier, B cell epitopes，才能引起我們身體的免疫反應。

6.CTLA4-Ig 【CM105】 【CM104】 【M102/CM103】

一種功能類似CTLA4的蛋白，可以和B7結合，Block住signal2，抑制免疫反應的發生，強制進入tolerance

5.cross reactivity【M102/CM103】

antibody或T cell除了辨認其特定的immunogen (能使其產生免疫反應的Ag)，還會辨認其他Ag，例如人體許多lymphocytes會low-affinity地辨認self Ag。

6. molecule mimicry【M102/CM103】

病原菌的抗原與自體的抗原結構類似導致抗體產生cross-react的情形，並破壞人體組織，如心膜炎、風濕熱，為自體免疫疾病的原因之一。

1. ectopic lymphoid tissue 【CM105】 【M103】 (沒有教過!!!!!!)

a loosely organized, poorly circumscribed aggregate of immune response cells that forms at or near the site of a chronic

inflammatory stimulus (不翻中文是因為怕抹煞了原意!!)

2. epitope spreading 【CM105】 【CM104】 【M102/103】 可參考十三次共筆 [PPT47課本p.628]

隨著一開始針對autoantigen的免疫反應持續，慢慢改變，會對最初autoantigen的其他epitope或新的autoantigen產生免疫反應，這個現象就叫做epitope spreading。

四、問答題：

1. 請描述Autobody如何引起autoimmune disease? [M102/ CM103]

抗體辨識抗原引起ADCC或是補體活化，破壞細胞

抗體與抗原形成免疫複合物，堆積在體內引發免疫反應，破壞鄰近細胞

(有點難ㄟ>< 前兩行是我答的 後三個是原本的答案QAQ)

C. blocking antibody會取代ligand,阻斷訊息傳遞

D. stimulating antibody取代ligand,過度活化訊息傳遞

E. 形成抗體抗原複合物,不正常堆積在組織內,引發免疫反應

2. What is T cell clonal anergy? How is it related to CTLA4? Is the concept applicable in the treatment of transplantation? 【CM102】

A. T細胞無效化。原因為T細胞在活化過程中辨認抗原時缺乏co-stimulatory signal，造成T細胞對MHC:Ag complex沒有反應，無法引發免疫反應。

B. co-stimulatory signal由APC上的B7 bind T細胞上的CD28產生，CTLA4是B7的inhibitory receptor，會和CD28競爭B7，若在T細胞辨認抗原時，B7接上的是CTLA4而不是CD28，則缺乏co-stimulatory signal的情況下會造成T cell anergy。

C. 可以利用CTLA4 Ig，一種功能類似CTLA4的蛋白，可以和B7結合，Block住signal2，抑制免疫反應的發生，強制進入tolerance，體內的T細胞就不會攻擊移植進來的器官

3. six layers of self-tolerance 【CM104】

Layers of self-tolerance		
Type of tolerance	Mechanism	Site of action
Central tolerance	Deletion Editing	Thymus Bone marrow
Antigen segregation	Physical barrier to self-antigen access to lymphoid system	Peripheral organs (e.g. thyroid, pancreas)
Peripheral anergy	Cellular inactivation by weak signaling without co-stimulus	Secondary lymphoid tissue
Regulatory T cells	Suppression by cytokines, intercellular signals	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation
Functional deviation	Differentiation of regulatory T cells that limit inflammatory cytokine secretion	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation
Activation-induced cell death	Apoptosis	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation

Figure 15.2 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

見ppt16 或課本p.614

4. 描述免疫豁免區之機制三種 【M103】

3個抑制免疫系統的機制：

A. 這些器官有很多的TGF- β ，使整個環境偏向於不活化的狀態。如果真的需要免疫反應的話，盡量是TH2>>TH1，因為後者的target antigen比較偏向胞內，主要引發細胞免疫；而前者偏向胞外，引起的是non-destructive response。

B. 這些器官會有FasL的表現，接到表面有Fas的淋巴球上就會使淋巴球apoptosis。

C. 含特殊的physical barrier使淋巴球難以進入，如大腦裡的BBB。

5. 自體免疫疾病的genetic factor 與 non-genetic factor各舉一例並解釋及機制 【CM105】

Genetic factor：和self tolerance、clearance及cell death機制有關的基因，以及HLA gene。以HLA gene為例：H L A gene：因為gene有問題，故在predisposed的HLA(MHC) peptide上，會比較容易讓self-peptide接上，被呈現的self-antigen就有可能被Th cell或B cell辨認並活化，導致自體免疫疾病。

Non-genetic factor：衛生習慣、飲食作息、以及infection，以infection為例：

Infectionon：

(1)Signal 1：感染破壞細胞或組織使原本該被隔離的self-antigen暴露出，當self-antigen到達一定量時，會使low-affinity self-reactive T cell辨識。

(2)Signal 2：受傷組織附近的lymphocyte分泌cytokine，更加活化APC，co-stimulatory molecules表現更多，加強Signal 2

(即所謂的bystander effect)。

(3)Signal 3：發炎產生的cytokines(如IL-1,IL-6)可抑制Treg作用，幫助self-reactive naïve T cell活化。

1.Describe how tumor progress in an immunocompetent individual. 【M104】 (參考CH16 [ppt34])

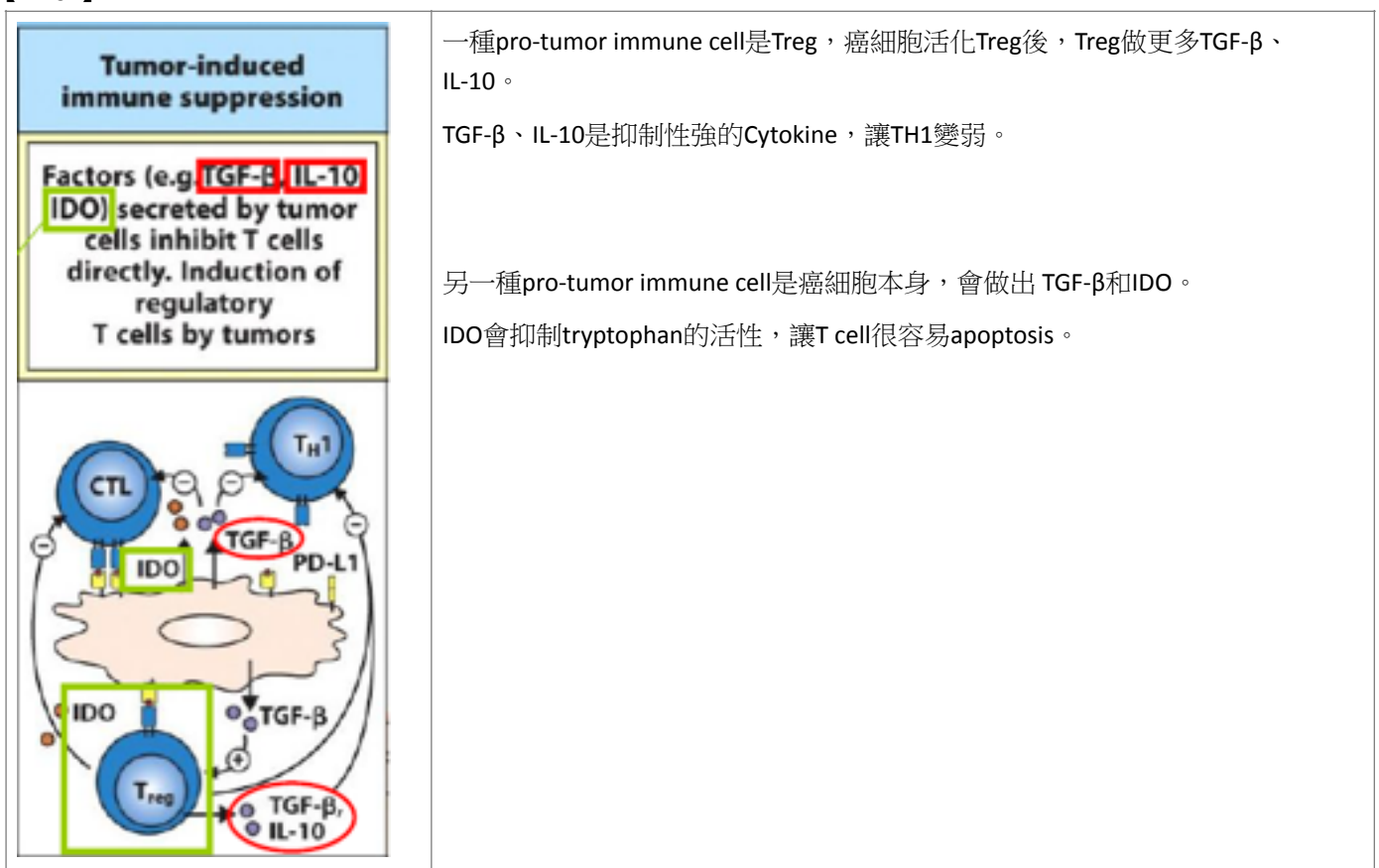
主要過程是**3E: Elimination phase、Equilibrium phase、Escape phase**

Elimination phase:當tumor在體內開始增生時，剛開始體內的免疫細胞會辨識並殺死他們，主要藉由CMI (T cell作用)或ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity ,B cell作用)進行此免疫反應。

Equilibrium phase:經過一段漫長時間，tumor cell會因為許多因素而開始產生突變，變得對免疫細胞的攻擊更有抵抗性，隨時間經過，突變的細胞越來越多。此時期，免疫細胞對於突變的tumor cell雖然開始漸漸無法消滅之，但兩者仍維持在平衡的狀態。

Escape phase:最後，會產生能完全逃脫免疫系統攻擊的variant tumor cell，而且還會吸引Treg cell前來作用，抑制Th1、Th2 cell的作用，降低免疫反應的活性。經由這兩種共同作用，tumor cell便會大規模擴散，形成腫瘤。

2.Please give two type of pro-tumor immune cell in tumor microenvironment and how the function to benefit tumor growth. 【M104】



3.請舉兩例病毒逃避免疫機制的方法(原文英文出題)(第六次共筆) 【M104】 【M102/CM103】 (不再範圍內吧=)

- 一. antigenic drift與antigenic shift：讓antibody與Tcell無法馬上辨認
- 二. 進入latency期：Herpes simplex virus躲在MHC 1量低的三叉神經節當中
- 三. 製造soluble cytokine receptor搶著與cytokine結合
- 四. 製造出假的Fc receptpr或 complement receptor，抑制體液免疫

五.使被感染的T cell，表現的MHC 1量下降

六.作假的IL-10抑制TH1活性

4.MHCa的donor捐贈給MHCb的老鼠，並在一個月後注射病毒。請問Tcell的發育以及注射病毒後的反應?(8%)【CM105】
也是有點無關阿

Ans:Recipient 體內只會具有能呈現MHCa 的APC，但是Tcell 只能辨識並接受MHCb，所以體內完全失去抗原呈現的能力，adaptive immunity失效，甚至連innate immunity都會大受影響，感染病毒後會很難對抗並清除病原，幾乎絕對致病。

5. 描述癌細胞逃避免疫的方式兩種(2%)【M103】

- 1.在腫瘤形成過程MHC class I會逐漸不見，稱MHC class I-loss variant，以降低CD8 T Cell的毒殺反應。
- 2.使Co-stimulation下降，使Signal 2的刺激下降，造成T Cell Anergy
- 3.降低自己的Antigen量，以躲過免疫反應。
4. 釋放TGF- β 、IL-10、IDO，會抑制免疫反應，又會引發Treg，Treg做出更多TGF- β 、IL-10
5. 形成physical barrier

1. 受到微生物感染後可能會引發自體免疫疾病，請舉例並介紹其機制(原文英文出題)【M104】

風濕熱(rheumatic fever)

鏈球菌感染後產生的抗體跟心臟細胞cross-reaction，造成自體免疫

2. Please elaborate the mechanism and biological significance of the generation of germinal center in humoral immunity and related immunodeficiency.【M102/CM103】

*Germinal center的基本觀念

Germinal center可分成Dark Zone跟Light Zone：

Dark Zone-細胞聚集進行複製的位置，所以顏色較深，透光率很差。其中，有較大的細胞為centroblasts，功能為進行proliferate。

Light Zone-顏色較淺，透光率較好。有follicular dendritic cell，與B細胞進行部分interaction

* mechanism and biological significance

B cell會再Germinal center當中

1.變成centroblast→centrocyte:在dark zone

2.Affinity maturation 抗體親和性增加:centrocyte在basal light zone透過Follicular dendritic cell篩選出high-affinity centrocyte

3.Class switching 產生IgM之外的抗體:在apical light zone

4.Differentiation 產生漿細胞或記憶細胞

* related immunodeficiency

有一系列的病患CD40或是CD40L的基因出現問題，會影響他們germinal center的形成，這種病人會產生大量的IgM，並且這個基因的缺失是在X染色體上，因此又稱X-linked hyper-IgM syndrome，產生的IgM的affinity較低，還是會產生部分的免疫缺失。

5. Describe the Treg system in central and peripheral tolerance.

Central: 會辨識 self Ag的會變成 natural Treg，抑制免疫反應

Peripheral: 若辨識到自我抗原，APC就會分泌TGF β ，促使T細胞分化成adaptive T cell6.

What is the role of dendritic cells in central and peripheral tolerance?

負責辨識自我抗原，表現給T細胞看，然後同上題XD

3. Describe 2 pathological situations that monoclonal antibody can be applied to modulate disease severity.本次上課未提
類風濕關節炎、Non-Hodgkin's lymphoma...(參照課本p.676表格16.7的任何approved indication都可以寫)

4. Please analyze the origin of APC in induction of chronic graft rejection

Indirect→由受贈者的APC吃入捐贈者的Ag，再呈給T cell而活化T cell

5. 請問clonal ignorance 對自體免疫疾病的關係?

在沒有tissue injury 和 cell death的正常情況下，某些self Ag不會被MHC分子呈現(或量很少)，即以cryptic epitopes的形式存在，使得signal1不夠強，T細胞就不會被活化，不足以引發免疫反應，會被免疫系統忽視。因此clonal ignorance可以避免自體免疫疾病。

1.請舉兩個例子說明clinical ignorance機制?

一個是上題，一個是下述

APC和T細胞的接觸面上有許多傳訊分子和受器，能於表面彈性遊走，形成SMAC，而中央的區域會決定訊息的傳遞是否達到sufficient level，若無則不引發免疫反應

一. 加分題：(參考課本p.645，646)

1. 擁有HLA-DR2 HLA-DR8 heterozygous 的人比 homozygous 的人更易得IDDM 原因為何？【M103】

- A. 題目敘述可能有問題：IDDM病人大多是HLA-DR3/DR4 heterozygous(屬於MHC II)，在普通健康人身上，DR3/DR4的等位基因機率很低。HLA-DR3/DR4會與基因序列上的DQ β 的等位基因有緊密的連結，而DQ β 又與IDDM的發生有關係。
- B. DQ β 如何影響HLA的呈現？
在正常人中DQ β chain上在position57是aspartic acid，此胺基酸會與隔壁 α chain上的arginine residue形成bridge；但在IDDM病人上因為DR3/DR4的原因，導致position57多為valine、serine或alanine，這些胺基酸不會形成 bridge，並使DQ chain不穩定，導致IDDM
- C. 在IDDM中，DR2在正常人中是占高比率的，因為它有顯著的保護功用，即使HLA gene上帶有可能致病基因，若同時有DR2則糖尿病的機率會大大降低