

Immunology 2019

missing :

L1

L2

L33

L35

L36

1st Round Finished : 2022.12-1

L3

Innate immunity (1/3)

快速：0~4h 反应，应对 extracellular pathogens

① Antimicrobial peptides

e.g. Lysozyme 通过水解聚糖，破坏 Gram+ 菌 cell wall

e.g. Defensins 含正电，微生物膜外侧含负电，故可插入。
破坏膜。

但人（或从人处得到膜 by virus）膜上无负电，故不伤己。

e.g. α_2 -macroglobulin 阻止 microbial protease

② Complements (C')

(1) classical pathway : Initiate by "antibody binding to a pathogen surface"

↑
lectin pathway : Mannose binding lectin

↓
(2) Alternative pathway : C3b 与中游离，to bind to pathogen surface
|| (三个 path 相互关联) (层层递进)

Inflammation
(C3a, C5a)

Opsonization
(结合 phagocytose)

Lysis
(MAC 复合体)
(攻击膜)

③ 人体 cell 有 complement inhibitors, 故不会误伤自己或人体

④ complement 分步启动，但层层募集招来众多补体

L4

Innate immunity - Inflammatory Response

PAMP: pathogen-associated molecular pattern

PRR: pattern recognition receptors

e.g. Macrophages 有 PRR, 可识别 PAMPs:

① 吞掉病原

② 放出 inflammatory cytokines (IL-1 β , INF α , IL6) & chemokines (IL-8) 有关 cell movement, 可以 attract cell

炎症因子等: 血管收缩及通透性上升,
且募集其它 cell 至该 tissue.

随血流向不同器官 - 从骨髓中来 Neutrophil;
- liver 中产生 Acute-phase proteins
- fat, muscle 中使体温上升

e.g. 2 Neutrophil 可 phagocytosis 病原, 也可之前放出 NETs 来 trap microbes (NETosis)
 其速死, 可被 Macrophages 吞掉

phagocytosis: 吞入物 (phagosome)-> 融入 lysosome,
 Respiratory Burst (RBS) + low pH 杀菌;
 同时 cell 内也有 Antimicrobial peptides 可助杀菌.

L5

Innate immunity — Interferon (IFN)

Type I : $IFN\alpha, IFN\beta$;

最快响应；

几乎所有有核细胞中；

IFN告之其它未被侵入细胞进入“Antiviral state”，

2P尾部：减少mRNA (因此对DNA正常转录产生抑制)

“Flu-like symptoms”

Type II : $INF\gamma$;

T cell, NK cell 产生; involving T-cell receptor (?)

Type III : $INF\lambda$;

由 epithelial cell 产生

另外(?) 5 种 PRR, (L1 33:12 表格) (Kuby Table 3-2)

(NF-KB)

PRR 15. 上节课由教授示，

也可引起“Antiviral state” (IRF₃)

L6

抗体介绍

一个抗原上可以有多个 epitope,

故其可与不同抗体结合。

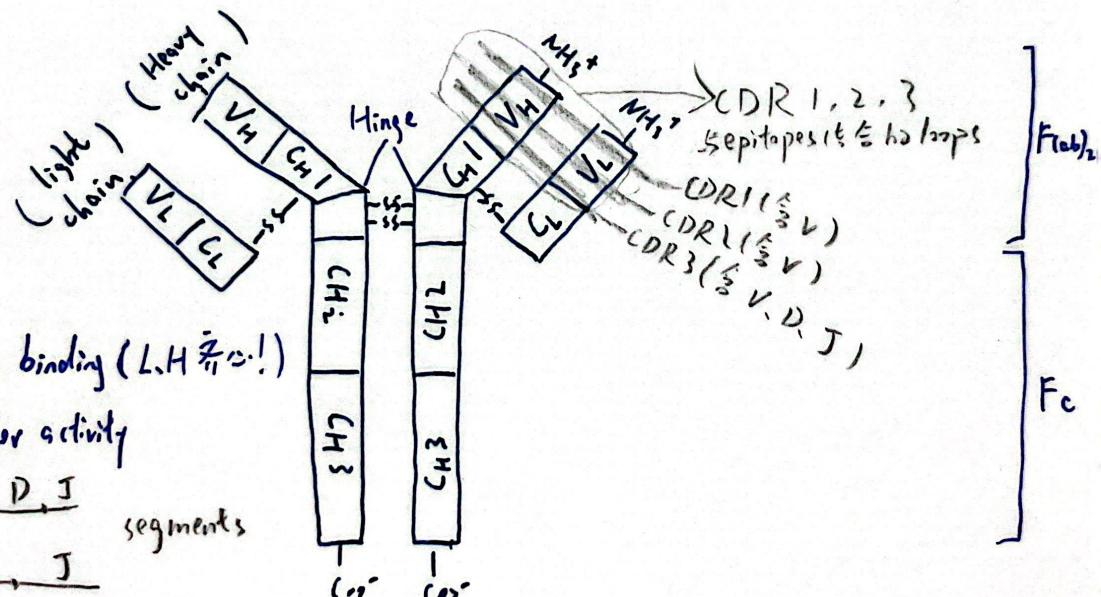
又因为一个抗体上有2个枝(类似Y)

所以一个抗原上,抗体有可能形成多聚物(也有可能单独存在)
(单克隆,多克隆需考虑的问题)

B cell 产生抗体: ① secreted form antibody

② B cell Receptor (S_g)-Ig, 可固定于细胞膜上

抗体:



V_L, V_H: Antigen binding (L, H 分别!)

F_c: Effector activity

V_H: $\frac{V}{D, J}$ segments

V_L: $\frac{V}{J}$

C_L: K, λ

不同的 Ig/receptor pair 有不同的 affinity

C_H: M, S, T, E, α

(IgM, IgD, IgG, IgE, IgA)

[P.S.] Ig: Immunoglobulin

(位于 chromosome 14, IgK 因基因只在 M, D 换位 loci 位于同一染色体上)

L7

抗体作用

- ① 固定补体 "complement"
- ② Opsonization: 使 phagocyte 带路
- ③ Neutralizing ~~Antibody~~: 占着 toxin's 位点, 使之不能结合 cell
- ④ Forming big complexes: 3/4 来 phagocytize (产生, 有助于引起 disease. e.g. 肾病)
- ⑤ ADCC: 活化了 NK cell, 参与杀伤
- ⑥ 活化 mast cell "分泌-凋亡因子?"

Allotype: 不同个体

Idiotype: 同一个体, 不同 L chain

Isotype: H chain 不同, 共 5 种:

(IgM) 五聚体, 最早出现;
best at fix complement

(IgE) mast cell 上覆盖,
一般不于 serum 中游离存在

(IgD) 也许在 basal cell 上覆盖?
但由于对分离、尚未充分研究
一些 Auto Immune 病中, 高于正常值

(IgA) 单体: 于血中 (?)

dimer: 运至黏膜表面.

e.g. IgG, IgA, 婴儿母乳因子...
机制为 Neutralizing ~~Antibody~~

(IgG) 4 种 subtype

血中, 分泌, memory respond 主体

可以 cross placenta 胎盘

L8 | L9

- 抗体的多元来源**: (1) 不同 gene segment by DNA 重排
 (2) somatic recombination 时 DNA 重排
 (3) RNA 水平上 alternative splicing
 (4) L12 中, 提到 CDR 上有 somatic hypermutation

另, 仅 "jawed vertebrates" 有 adaptive immunity.

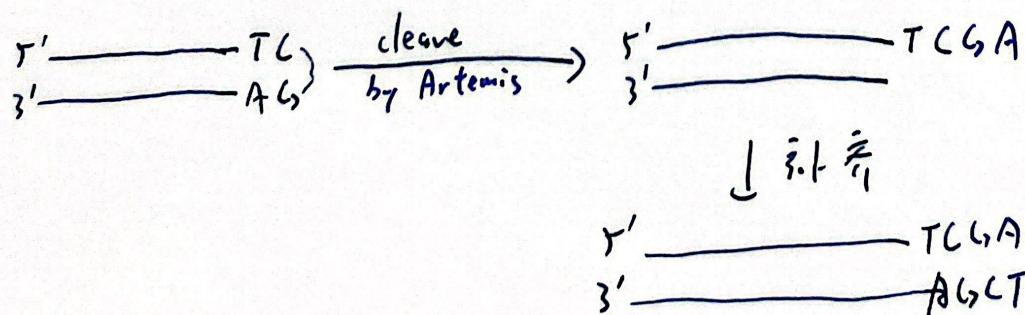
抗体多元途径:

Step 1. 体细胞中, 直接剪接(V,D,J)_H or (V,J)_L, 不可逆.
 使其空间上相近, 便于恒定区一转录本上.

1. RAG₁: 另一 RSS 位点, RAG₂ 切割, delete 中间部分.

RSS 符合 12/23 rule, 即: 左右两边必须一边为 12bp, 另一边 23bp.

2. RAG₂ 剪切后产生发夹结构, 由 Artemis (Artemis) →
 则造成 3' or 5' 端长(不平整). ~~再补齐粘连~~, ~~会形成单链 DNA~~. ~~因此 X-T 回文~~:



3. 左、右各由 NHEJ 后, 连接 (NHEJ for H chain)

连接时, TdT 在 coding joint 中随机加入 非核苷酸.

L10

一些 Antibody Techniques

① 如何制备单克隆抗体？

plasma cells 为高度分化细胞，易于 sort out

How?!

② 抗体浓度适中时才形成多聚物

③ 单克隆抗体与多克隆不易形成聚物的原因是，

单抗不识别同一 epitope, ~~同一个抗原结合位点~~ ?? ?

应用 Ab 1

(1) 血型

(2) 抗原 (HCG)

应用 2

Immunostaining

e.g. ELISA; 以及 western blot ..

应用 3

依据其上抗体种类，定 cell type

应用 4

染色 cell, 有助于 flow cytometry 分选; or
Fluorescence-Activated cell sorting 分选

L11 | L12

B cell 产生抗体 发育过程

* Bone marrow 中，有 IL7

① IL7 是一种 cytokine，是 B cell 的生存信号，需不断接收。
 → co-receptors.

② BCR 在 Igα, Igβ (or, CD79α, β) 和 tLR 下产生 signaling cascade 来工作。

HSC ↓ 发育过程

pre B cells

① (VDJ) recombination, 其中 D, J 是两个 chromosomes, 先 p 什么, VD 是先做一、不行再次之。
 ② 此时对于 L chain, 用 surrogate L chain 起什么作用 allow signaling happen. [呈示] (因为表面?)
 ③ 若失败, 第二次 P, I 换 VD 到另一 chromosome 上, 再尝试。如果失败则死。

pre B cells

↓ L chain arrangement; 判断其是否产生有效产物, 一旦成功则只用它
 及其后 -es signals. e.g. IL7

Immature B cells

只能表达 IgM, IgD, 因为无 C 区, 在 mRNA 上。(与 VDJ)

Hints: VDJ 仅在 VDJ区, 无关 C 区。

随着产生的抗体中可能会有多个, 因此需选择:

Opt 1: Deletion (via Apoptosis)

Opt 2: Receptor Editing (via rearranging H chain, 因 L 已不适用)

Opt 3: Anergy (浓度低时, B cell 被诱导失活)
 Q: 小度 virus 会抑制吗?

注: BCR / secreted G 到底至有一个 TM 区, 还在转录水平上隔开。

注: 上述发育后, 还可能有不适用 DNA 点突变: somatic hypermutation

注: 最后, Isotype switch (除 M → D 外), 需要 somatic recombination

Q: 依据是, HEL-L 细胞同时有抗体/体基因,
 其 IgM 却不与自体抗原结合。

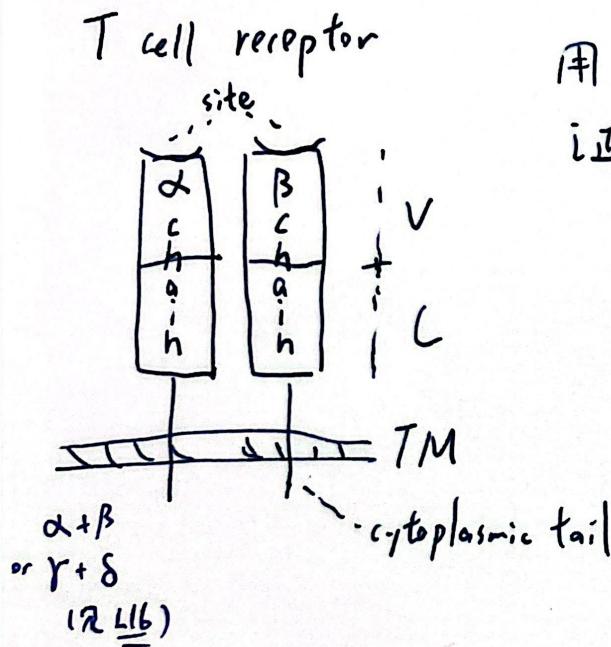
(DNA 水平, RAG)

Q3: 依据是, HEL-L 细胞再改成低浓度抗原结合 (membrane → soluble)
 有部分 IgM 可与自体抗原结合。

L13

T cells & MHC 序

T cell 可释放 cytokine & IL-2, B cell, 也可直接杀伤被感染的细胞。
 T cell 是一大类细胞的统称？



用 LCMV 病毒与 2 种不同 strain 的鼠，

证明：

当同种：① self MHC (同型表面，
递呈抗原 pep)

② : 异型 viral pep

TCR 才能结合 MHC！

而且 TCR/MHC 结合很弱，需 CD4 辅助

MHC genes, 每个人含 2 个 copy：父 & 母 各 1 个，
并且都可以上表达。

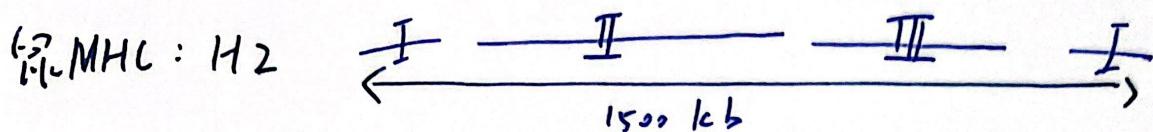
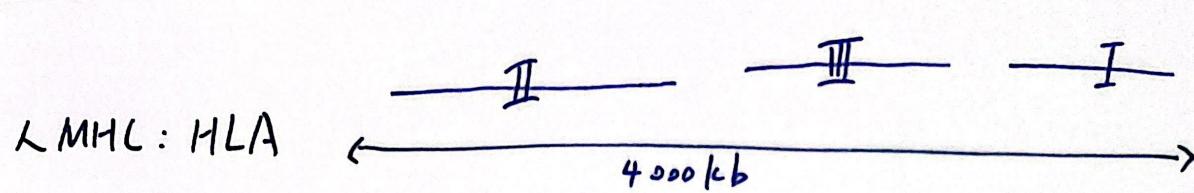
(此 gene 因此可以扩增？！)

另，自然选择希望 MHC genes 是 polymorphic 的，

若其不 diverse：则异体无排斥，也许肿瘤会传染？

(Tasmanian devils)

L14

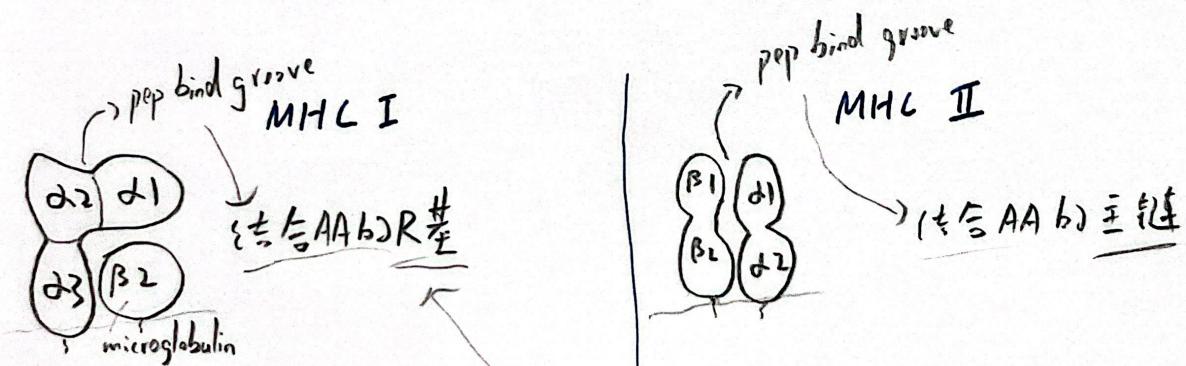


I, II, III 中每条均有 gene, 13.1% , 人 I 中有 A, B, C .

Gene 中有众多亚型，人在其后加数字以区分

② 鼠 则 如 下 才

上述 区域 中 的 不 同 MHC genes , 下 述 其 中 I , II .



13-18 bp
epitopes : 理论上开放长度
无 Anchor residues

递呈 cytoplasmic peptides
(含)
结合 TCR α, β CD8 且之

存在于所有有核细胞中

通过 endocytic pathway 传递 pep
(e.g. 外界后 分泌颗粒)
结合 $CD4^+$ T cell

存在 : B cell, Macrophages, Dendritic,

L15

MHC I

Step 1. Acquisition of Antigens i.e. 抗原摄入

基于抗原的哪一面，分为 cytoplasm / secretory pathway

Step 2. Proteolysis --- (cytoplasm 中，若否，先转运到其中！)

1. Ubiquitination: 抗原蛋白被连上：会耗 ATP

2. 基于信号信息，抗原被 proteasome 切碎

若有时，在 cyclophilins 作用下，会修改成由 2 subunits，所以叫 2h

Immunoproteasome by 产生的更适于 MHC I 系统

Step 3. Delivery

若抗原蛋白与 MHC 不在同一颗粒面上，

1) TAP 将其穿膜转运至同侧。耗 ATP

于是，MHC 与抗原都在 内质网腔 (ER lumen) 中。

Step 4. Binding

原本 MHC 蛋白结合一些 chaperones (e.g. Tapasin, 在 TAP 同侧) 来维持稳定，抗原到达后 (若具有 MHC binding epitopes) 代替 chaperones 结合上 MHC

Step 5. Display: 将含抗原蛋白的 MHC 到达细胞表面。

—— 分泌后， $CD8^+$ T cell 杀死这个 cell. ——

① Immuno dominance

有众多 epitopes，但 T cell 偏向其中几个

② Self peptides 较少且短，

其 epitopes 也历史上进化过。

最后由 T cell 决定其是否该杀。

③ Viral evasion 钻上述步骤中的空子，

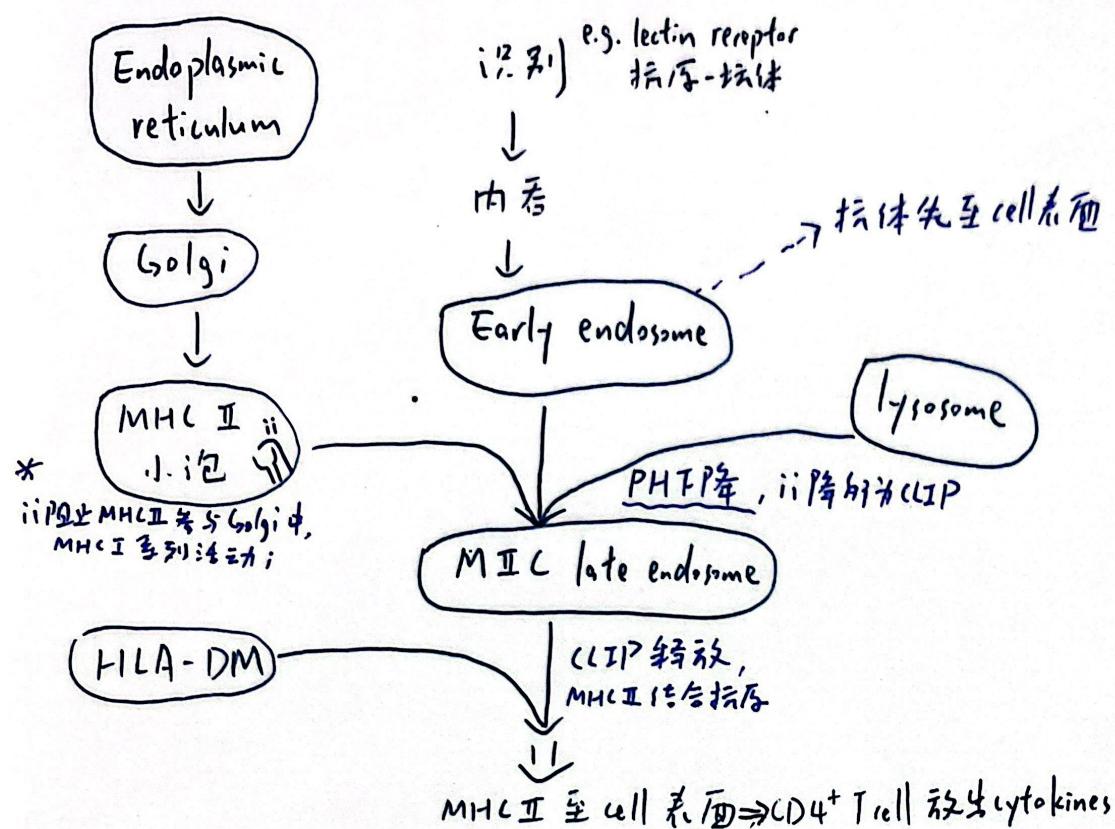
e.g. 产生不能被 Proteasome 切割的蛋白。

不进 TAP 转运，---

④ Dendritic cells 上挂许多①，故于 T cell 效果最好

"cross-presentation": DC "s" MHC II 到细胞，将抗原释放入胞内，进行 MHC I 识别。

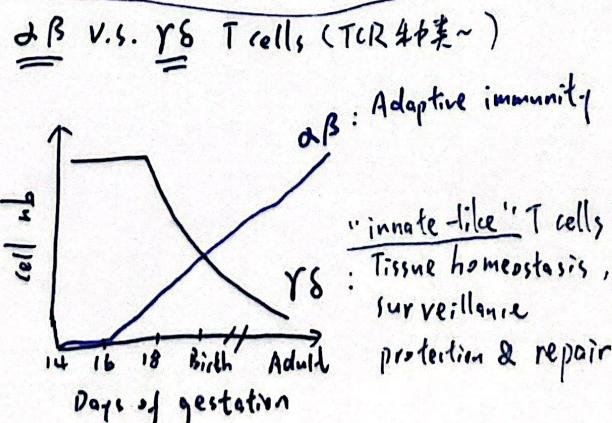
L16

MHC II, CD1

ii: Invariant chain 蛋白；高尔基体中 pH 不低，ii binds MHC II
阻止其 binds 高尔基体中 MHC I 的抗原片段；随着 pH 降低，
ii 清除至只留下一小段 CLIP 在 MHC II 上；之后，DM 帮助释放
CLIP，MHC II 会与抗原结合成抗原碎片。*不知其发生地

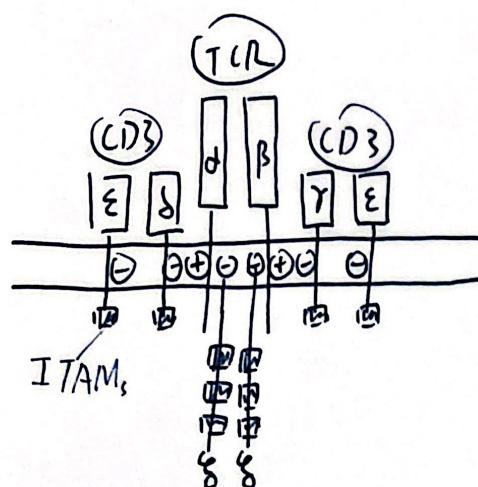


CD1: 递呈 lipids 至 NKT cells,
结构类 MHC I；
过程类 MHC II。
人有 5 个 CD1 基因，表达于不同 cell type 中。
或于 cell 表面结合脂质。



L17

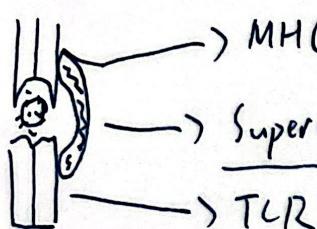
TCR



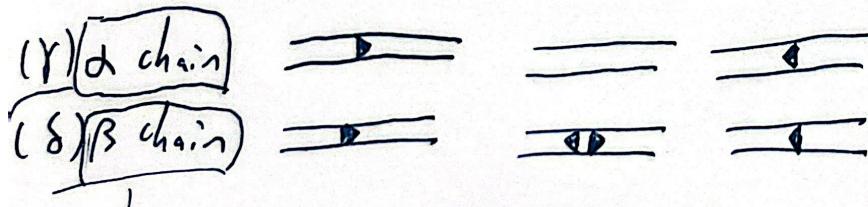
TCR 与 MHC α/β 结合，需 partner protein CD3。

(CD3) - 一些在 TCR 同侧即为 TCR bind MHC & T cell signal
 (CD4) - 一些在远处于 APC 细胞上表达 protein CD4
 (CD28)

TCR / CD3 在膜上结合，
 胚胎中 CD4 相关表达可见，
 然后 ITAM 参与 (e.g. CD4)：结合，传递信号。



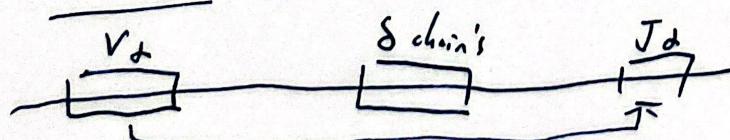
TCR 也是 V(D)J recombination



→ 可有 2 次 rearrangement 发生

无 allelic exclusion, 或有多种 α chain 存在

另: α/δ locus (在 - chromosome 上交错排列),



δ rearrangement deletes δ,

故: α/β 或 γ/δ 是随机产生的!!!

T cell 在 bone marrow

迁至 Thymus 中发育。

Thymus 中 MHC type 决定 T cell。

另: 老年人 Thymus 退化, T 细胞产生减少。

发现 TCR 基因:

用 TCR 阳性，取用膜上 polyribosomes 转录的 mRNA (3%), cDNA 用 B cell 表达

mRNA 清除 BCR 和 cDNA,

余下为 T cell 特有 (?)

(见 lecture 开头, 也许是自己)

L18

T cell development

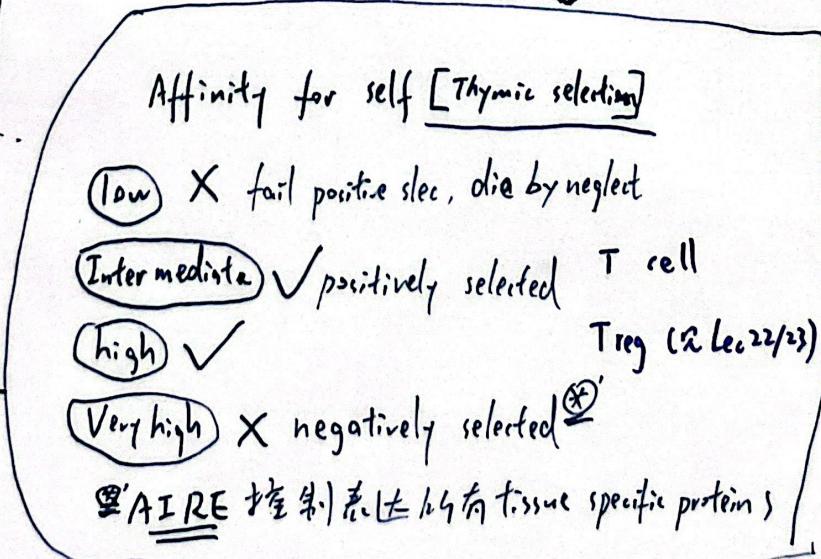
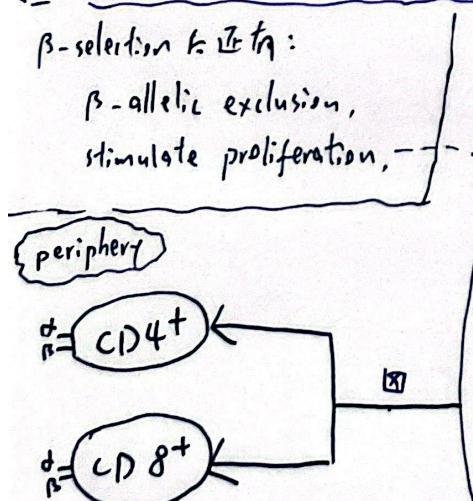
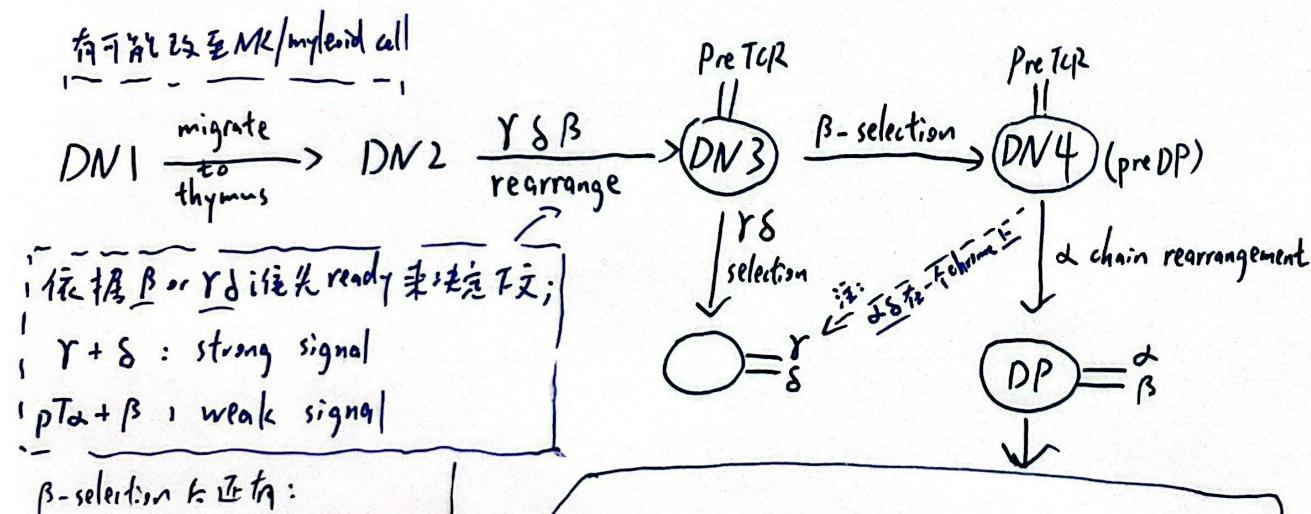
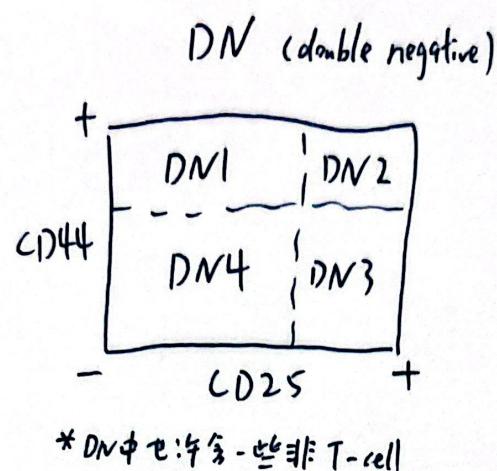
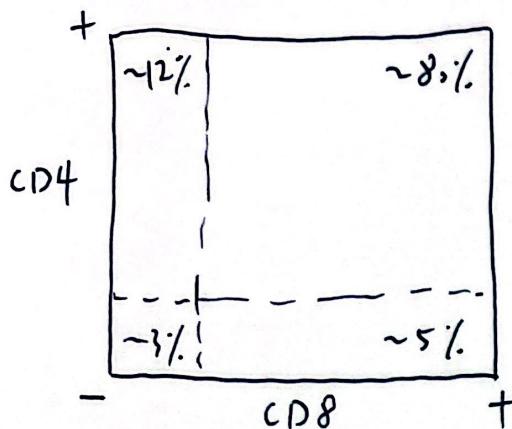


图: Co-receptor choice,

选择机制: Instructive / stochastic / MHC type 3/4.

注: 这是 MHC 5 TCR 和受配体不匹配。

注: 这是 T cell 选择有-无 moderate "self-affinity" MHC.

L19

Leukocytes trafficking

13.1: naive T/B cell 进入 lymph node;

Neutrophils 进入 inflammatory site

通过血流 / lymphatic flow 移动，停止机制 取决于 时/空表达的 chemokines、selectin/integrins v.s. CAMs.

注1: HEV - high endothelial venule 穿过 lymph node ↗

注2: CAM - glycan hydrolytic ligands

注3: trafficking 是免疫反应耗时的因素

1. Rolling: selectin binds to CAM,

力量弱，使 cell 在快速血流中 = 成速

2. Activation: chemokine signaling: 由 integrin stopping protein

触发 integrin: Bent → Extended

3. Arrest / adhesion: Integrin binds to CAM; 强力!

其中 CAM 与 Rolling to CAM 同 type

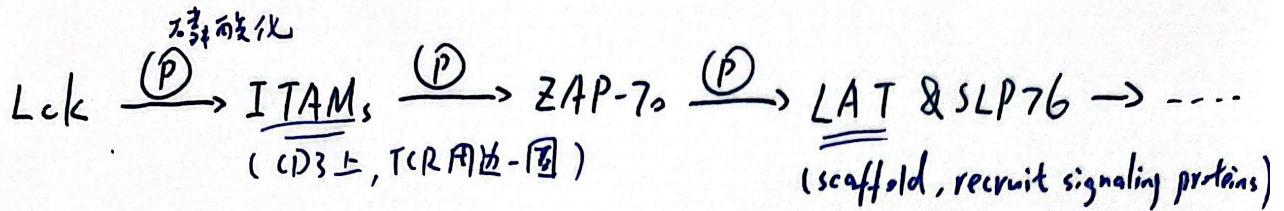
4. Diapedesis: 细胞形变、穿过血管壁

注: 上述 selectin/integrin v.s. CAM 中 任意 一方在移动 cell 上

L20

T cell activation

Way 1 TCR signaling : TCR binds MHC



pathway 1 : Ras-MAPK : 活化 AP-1

pathway 2 : PLCγ 分解 PIP₂ 为 IP₃ & DAG

IP₃ 使 ER 放出 Ca²⁺, Calmodulin 与 Ca²⁺ 与 calcineurin, 将 NFAT-(P) 去磷酸化, NFAT 进入 nucleus 表达基因。 (- 种抗排斥药 cyclosporin A 竞争与 calcineurin 的结合位点)

DAG 活化 NF-κB

* NFAT, AP-1, NF-κB 都是表达 IL-2 gene (于其上游)

Way 2 Costimulatory interaction

T 细胞在 TCR 附近的一些辅助蛋白。

在收到 PRR 信号后才表达。共刺激分子是 self-antigen, 它并不与 TCR bind, MHC, T cell 也不活化 (Anergic T cell)

Way 3 Cytokine signaling (IL-12 / Paracrine / Autocrine)

通过表达 IL (白介素) 因子。

(自分泌 / 旁分泌)

L21

T cell activation to

Cross-reactivity: TCR 与 peptide MHC binding 不一定一一对应，
可能从一对跳到另一对；时间长/短由 strong/weak
binding 决定。

补上节，另有一些“turn off” T-cell 激活的 co-stimulatory protein:

CTLA-4: activate T cell to begin表达 (在 T cell 上)，
与 APC 的 B7 有 binding 强于 CD28. *Inhibit T cell.

PD-1: 于再次激活后 T cell 上表达，
*使 T cell 程序性死亡 (e.g. 免疫耐受)

在一些 chronic infection 中，T cell exhausted. 使用 checkpoint
Inhibition (用 antigen 覆盖 CTLA-4) 可以 T cell 活化。

IL-2: T cell ① growth factor / ② Differentiation,

① Activated T cell 表达 IL-2 Receptor 部分全 γ-β-α 亚基 (γ-β-α)，
affinity 变强，IL-Tm 机制：JAK-① → STAT-② dimer → 基因表达

② $\text{CD}8^+$ T cell 也表达 CTL

杀死了靶细胞 (通过释放 cytotoxic granule release)

可用：
FasL / Fas → caspase-8 → Apoptosis
(杀死靶细胞)

Perforin 结合膜蛋白 + L

Granzyme B : 通过 caspase-3 加速 Apoptosis

? : IFN-γ 是 CTL 的标志物吗？

L22T cell 激活后 (续: CD4⁺)CD4⁺ T cell → Helper T cell (TH)

TH 种类众多，因受不同 polarizing cytokine 诱导所致 (这些 cytokine 是因 APC 遇不同 PRR 所致)；进而释放多种 effector cytokines.

TH1 : IL-12 诱导 T-bet 基因，产生 IFN-γ, TNF;

Intracellular pathogen 相关；(Virus, 1型 IFN)

Activate macrophage, 促进消化内寄生物.

补充: Enhance:
APC activity
Tc activation

TH2 : IL-4 诱导 GATA-3 基因，产生 IL-4, IL-5, IL-13;

Extracellular pathogen 相关、Allergy 相关?

B cell -> IgM / Macrophage / (IL-4)

* 释放物

杀死大分子 e.g. Helminth

诱导 Eosinophil cell / (IL-5)

(寄生虫等...)

促进肠道分泌、黏液及 peristalsis. (IL-13 * IL-4)

*	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgA	IgE	Cytokine control of Isotype switching
IL-4	↓	↓	↑		↓		↑	○
IL-5					○			
IFN-γ	↓	↑	↓		↑		↓	
TGF-β	↓	↓		↑	↑	↑		

○ Augments production

↑ Induces

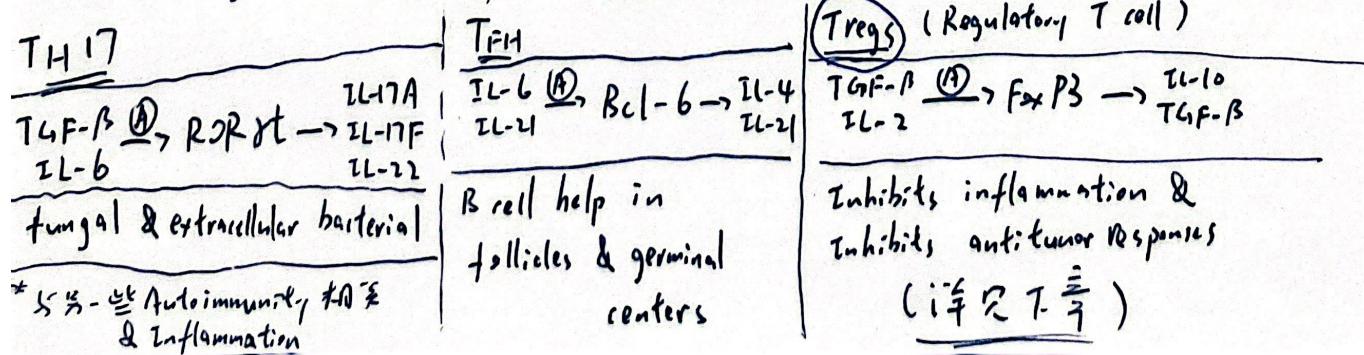
↓ Inhibits

* TH1, TH2 两条路相互制约。失衡可能致疾病?

e.g. Hygiene Hypothesis: Developed Area 缺少 TH2 相关暴露、TH1,2 失衡往往地区 Allergy 高 (%)

* 未选择正确的 TH1/TH2 可能造成更大破坏。

e.g. helminth (驱虫) 的若误选 TH1, 则会不积累一些 DAMPs (host damage)



L23

Treg + T and B cell Effector Function

Treg Supress \downarrow 在同 - APC 上的其它 Autoreactive T cells;

- 些 Tregs 来自 APC 导导，另一些在 Thymus 中发育形成；

* ; \downarrow : Tregs 抑制 Th1, Th2; 而后者又分别抑制彼此 & Th17.

B cell 也需要 co-receptor 活活。根据是否依赖 T cell, 分为 T dependent (TD) & T Independent (TI).

TD B-cell 才可以分化为 memory / antibody secreting cell,
发生 Affinity maturation & Isotype switching: (plasma cell)

① Lymph node, T/B 在不同 zone.

② B cell 遇 Antigen to 活活, 移至 Germinal Center, 遇见 T cell.

③ B cell 开始 proliferate, 进行 SHM (Somatic hypermutation),
VJ 区 mutate, antibody affinity 提升.

④ Germinal center 有 Follicular dendritic cell (并非 DC !!!), 它是
众多 antigen 的挂架, 该 B cell 中若无 \downarrow affinity 者则亡. [selection]

⑤ 随后在 Th help 下, CSR (class switching). [$CD40$ / $CD40L$]
或 分化为 IgM/IgD / IgG/IgA.

* CSR 受不同 cytokine 调控.

L24

Peripheral B cell Responses

AID (Activation-induced cytidine deaminase) 使 C → U, 然后 DNA 修复过程中会发生在各种点突变。

SHM 时, heavy / light chain 的 V 区都有点突变。

CSR 时, 点突变发生于各 C 区前端的 switch site (因其多含 cytosine, AID 可攻击). switch sites homologous to each other, 点突变后通过 homologous 进行修复, 从而达成重组。

染色体 ~~wrap~~ 中, DNA wrap around histone, cytokine: 定了不行 unwrap, 故 AID 只攻击指定 VDJ (or, switch site?)

注: AID 缺失无 IgG, 因无 CSR.

Secondary response, naive B cell 接触到 Antigen-Antibody complex, (BCR & Fc receptor) 会被抑制。

另, 由于 secondary response 需 T cell 参与, 故仅识别 protein antigens (T cell-MHC II + AA). * covalently linked!!.

多糖等非蛋白抗原 (此时称为 haptens) 与蛋白载体结合后 (haptan-carrier conjugate) 递呈 T cell, 由 T cell 递呈 B cell, 于是 B cell 可生成三种抗体: haptan、carrier、haptan-carrier.

注: 有叫免疫复合体单独注射不能产抗体, 也许也同时注入其它致病多糖 (PRR 激活 T cell)、carrier protein (T_H-型 haptens).

L25

2nd response : 已有 fit Effector T cell

Pathogen-specific Antibody, Z fit & Z switch type

low threshold for cell activation

High somatic hypermutation

- 一般可以使用 CD107a 表达蛋白来区分 Naive / Effector / Memory cells.

+

- Granzyme B by cell killing 靶细胞，含 Effector 细胞。

詳見 P135

也可区分不同状态的 Memory cell,

+

- Tcm 位于 lymphoid organ, 含 L-selectin, CCR7 等 lymphoid trafficking molecule.

Naive T : chromatin closed & 无现货 TF / signalling proteins

Memory T : 无需 CD28 co-stimulation & 仅需 survival & T cell cytokine.

$CD4^+$ 是 $CD8^+$ memory 的必要条件. 也是通过 cytokine.

另见 Cytokine Receptor 缺失也导致 Memory.

Influenza virus 有 2 个重要 b) Antibody : HA, NA. 其中 HA, 可分为 2 个亚型, 分别为 H1N1, H2N2.

(e.g. H1N1, H2N2)

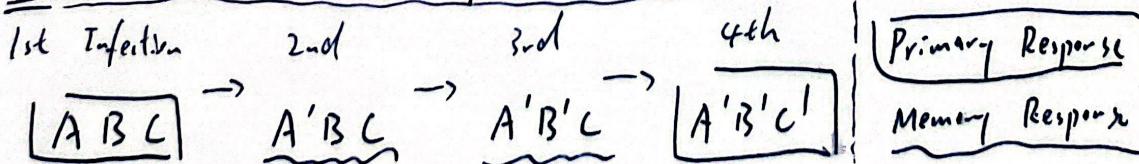
已知 : 2nd Response 是 继承 1st - epitope,

2nd Response 含 1st primary response.

e.g. cowpox v.s. Smallpox

对病毒变异, 或对不同病毒但 share - 些 epitope 时,

由 不同 b) epitopes Memory 2/3 产生.



上图示.

L26

NK Cells

NK cell 是 cytotoxic cell, 上有 NK Receptors.

Early Response to viral infection.

杀死 injured / infected cell.

* NK 在两种 signal 中选择着
决定是否激活

Mechanisms:

① NK activated by Type I IFNs

② 有 2 种 Receptor: Activating / Inhibitory receptors

分别含: (ITAM) (ITIM)

Inhibitory 促 NK 停止 killing

① KIR binds MHC I, 不杀自己 cell.

e.g. 自体细胞肿癌基因上 MHC I 不被消灭

* 另: cell 被 virus 逃入后表达的 MHC I

* NK Receptor - HLA pair

影响对疾病的敏感性

e.g. AIDS 症状不同

② NKG2A : 识别 HLA-E.

HLA-E 递呈其余 MHC I leader sequence (保证膜上 MHC 位点正常).

这样认为: MHC 行为正常, NK 不用杀这个 cell.

③ 识别 HLA-G: 胎儿不被杀死

Activating 促 NK 开始 killing

且同时 lack HLA-E

① IgG1, IgG3 ② cellular stress 分子 (MHC protein)

(膜上 MHC II)

NK memory: 随多次免疫后提升. e.g. 第二次见 A virus, 二次见 B virus 能力提升.

记忆 - 一些无 adaptive immune 功能 (unjawed species) 有帮助?

部分 NK cell, 还有部分介于 innate & adaptive in the cell.

名为 ILCs: Innate lymphoid cells.

L27, L28

① Peripheral Tolerance + Autoimmunity

Self-reactive B cell 可能来自以下：

① central tolerance 中 因其 Antigen 不在 Bone marrow 中 而无法 check.

② Germinal centers 中 Somatic hypermutation 产生 一些 self-reactive cells.

而 1% 的 T cell 本身带有 一些 self-reactive .

故： Central tolerance 失效会造成 "Systemic Autoimmunity"

故需 Peripheral Tolerance 来制：

① clonal deletion : soluble antigen 会 self-reactive B cell 选择 .

② clonal helplessness : B cell 无 Th 帮助力 , 因而 Anergy

③ clonal suppression : Treg inhibit Effector

e.g. Induced suppression - Oral tolerance .

若 过敏 +, 先从 口入 (food!) , 再次接触后不会 response .

④ clonal Deviation : T cells push towards protective response .

e.g. $T_{H2}^{(保护)}$ (protective) v.s. $T_{H1}^{(病毒)}$ (virus) (Damage) 相互斗争

* ③ ④ 与 cytokine 和 T cell 进程 (break)

⑤ T cell : clonal anergy : 未接触 APC (即仅有 specific antigen 而 无 co-stimulator , 故无 anergy. Anergy / 与 APC + Ag + co-stim 也不会有致 .

两种情形下可能失效：

A. 同一 DC 上有 对接壤 (紧密) self-antigen 和 microbe-antigen 靠 T cell .

当 DC 表达 PRR 和 远 B7 等 co-stimulators , 而 self-antigen 靠 T cell 也 表达 远 B7 , 未被激发 , 引发 Autoimmunity .

B. Molecular mimicry (e.g. Cross-reactivity)

Naive T 细胞 已被 真正的 pathogen Ab : 涉及 Teffector , 以及 表达) 与 pathogen Ab 部分 分子 靠 self-peptide , 以及 Autoimmune Inflammation. (叫做 "Mimic")

L27, L28] ②

⑥ Clonal Ignorance / Immune privilege: 一些十分重要的 Tissue 不参与免疫系统。例: Brain / Eye / Testis / Uterus.

* 可能这些部位中 MHC 表达少 (e.g. Neuron 上) 或有大量 Immune suppressive Cytokines (e.g. IL10).

* 但 T cell 依然会识别免疫特权部位 (T 细胞进入血液循环, 在体内病毒无法消灭).

* 有时, 由于这些 Tissue 免疫相对弱, 可能一些病毒会长期潜伏其中 (e.g. 疣病毒)

- 一个 Auto-immune 症状: eye 中 Antigen 泄漏至血液, 引来大量 T cell.
患者在几年内失明.

? ~~为什么~~ 但有一个 Question: T cell 不应该识别免疫特权部位吗? Why 反应大?

为什么呢?

Epitope Spreading: 免疫反应杀死一个 cell, cell lysis 放出更多种类 epitope 为抗原, 更多 T cell 参与; Immune Response 扩大.

/ 与 gene 与 Auto-Immune Disease 有关, 特别是 Cytokine Receptor 与 MHC.

/ 如 St. gender (Female 反应较大) 与 pregnancy (Supress) 与 Age (T cell 数量, 在 Thymus). e.g. 风湿性关节炎 (多发于老年) 也有影响.

/ Auto-Immune Antibody 也可以结合受体造成持续激发/扩增, 也可能形成 complex 与自身蛋白等等.

L29, L30

Hypersensitivity I II III IV

Type I IgE 见到 Allergen, 连上 Mast cell & Basophils 上 Receptor, 放出 vasoactive mediators (enzyme / Toxic mediator / cytokine / chemokine / lipid mediator). FAST!!

Primary Response 中无 IgE，但(T_H2) class switch 生成它。故 secondary response 会有反应但初欠元。

e.g. Respiratory tract / Gastrointestinal tract / Heart & Vascular System
(Asthma - $\frac{1}{4}$ %) (Food Allergy) (全身 : Anaphylactic shock)

Type II IgG or IgM 与细胞表面的抗原结合，引起补体系统或 ADCC (Ab Dependant cell mediated cytotoxicity) 损害细胞。

e.g. 红斑 - Hemolytic Disease of the Newborn.

母 Rh⁻ (有 Anti-Rh Ab), 子 Rh⁺. 1st 孕完全不产生 IgG, 2nd 孕产生 IgG 可阻断。

e.g. Peniciline (注：也可造成其之 type) 連上 Red blood cell，形成新的抗原存在，因而產生免疫反應

Type III 游离的 IgG 或 IgM 形成 Immune complex, 引发炎症, 阻塞小血管。
(但也呈 2nd 时发生??)

e.g. Serum sickness / Passive antibody therapy 中，外源 Ab 与体内 Ag 结合形成免疫复合物，从而引起免疫复合物病。

Type IV Delayed - Type Hypersensitivity (DTH).

见到 Ab 后 72 h 内, T cell 回到原处反应激烈.

一般为 T_{H1} , 有时 (Dg^+, T_{H1}) , $T_{H1}2$.

e.g. Tuberculosis 在人群中，通过皮下注射 PPD (microbial antigen) 来检测；正是否有 Th1 (是否感染 / 曾经感染)。

L29, L30

② Hypersensitivity Treatment (e.g.)

① Block receptors of target cells / mast cell.

e.g. Anti-histamin

② steroid therapy

e.g. corticosteroid 通过抑制基因转录

③ Oral Tolerance

希望 Treg suppress TH2

④ Autoimmunity 可通过压制免疫系统来进行 (T/B cell)
(cytokines)

e.g. Cyclosporine A Block T cell cascade

e.g. 各种 cytokine 共同作用其不能结合 T cell

如上是，免疫系统被无差别压制后，受到其它
信号物可能不能有效应答。

L31

Transplantation

Auto(自己) / Allo(同种) / Xeno(不同种) - graft.

① Hyperacute rejection. Pre-existing Ab(造成, 非常快).

e.g. 血型(注: 血型Ag在细菌中存在, bHLA人初次与之接触过多反应)

② Acute rejection.

a. Sensitization: Ag进入lymph node, 激活T cell

b. Rejection: T cell 移至肾(e.g.), 开始杀 & 分泌cytokine

(注): Histo compatibility 与 MHC matching 程度有关.

Allorecognition 例, 可能 a. Foreign MHC 与 self-MHC 亲和力相似(Direct).

b. 移植中有少量 cell death 产生一些 Donor PEP 与 Recipient MHC 呈现 Recipient T cell (Indirect).

(另注): 当 MHC mismatch = 0 时也会有 rejection 出现, 因为还有其它如 foreign protein. ISL: Minor histocompatibility Ag 会 slowly reject.

③ Chronic rejection.

Priming T/B cells, 不断损害 → 很久之后开始炎症.

Bone Marrow Transplantation * 现在血中也可采 stem cell

Bone Marrow P/S stem cell 除了 T/B cell, 可能会进入 Recipient, 故最好用自身骨髓(致病前采集)或做一个 purify 过程移除其它.

压制排斥.

Cyclosporine A : suppress immune

另: 不论什么移植, MHC Matching 不重要!

至少 3 月 / 期 抑制.

L32

Vaccines

Correlates of Immune Protection: 参考曾感染后的 Response (e.g. 血
液中现 IgE ...), 对照是否疫苗“应有”的反应.

注入方式: Oral / Intramuscular (IM) / Subcutaneous (SC) / Intradermal (ID)

Vaccine 不一定全部生效, 但 Herd Immunity 还有用 (群体免疫)

① Live attenuated vaccines 减毒

方式一: 加入突变, 実验室中一代代变异至减毒 (weaken)

方式二: 基因编辑.

(可能要异回原毒性!!)

② Inactivated vaccines 灭活

制用其 Ag, 但 weaker response (\because 不能 replicate!)

③ Toxoid / Subunit / Conjugate Vaccines,

取 pathogen 特定部分, X: Toxin/protein/半胱基 (需 conjugate peptide)

(注): ②③中不能由于不能 replicate 而不能持久, 若无合适的 PRR 则不全起效 (激活 cell 为!).

加入 Adjuvants: 当 PRR / stabilize Ag / 引起免疫 (副作用!)

\searrow 激活 CD4+ T cell 和 Ag 共同.

④ Recombinant vector: 将 Ag 基因插入另一 microbe F 病原体 e.g. Ebola

DNA: Ag 基因插入 plasmid F 注入人 e.g. HPV

不可注射 vaccine: a. Allergy

b. Illness

c. 免疫抑制: HIV, Immunosuppression 或 Pregnancy

d. 血友病, 免疫缺陷 Recipient.

L34

Cancer

Transformed 过程: Cell culture 中, 一些 cell 变得不同于 normal cell, 它们 not controlled by typical growth/death processes.
可能经历多次变异的累计 (hypothesis).
体内肿瘤形成过程为: Oncogenesis.

特征: 自促进 growth / 忽视 growth-inhibiting signals / replicate!

Avoid apoptosis

Angiogenesis (促进 blood supply)

(e.g. Memory?) Metastasis (invasion other tissue)

T cell mediate tumor immunity. 已知将自己 Tumor 引入自己不会引起排斥 (因MHC相同). 但若先引入自己 Tumor by T14版本 (i.e. Ag) 再引入 Tumor, Tumor 可被清除。引入已有 Tumor 个体 by CD8⁺ T cell 也同样有助于清除 Tumor.

人体免疫系统实际上在不停清除有突变的细胞, 但其中极少部分的逃逸造成了肿瘤. 过程经历: Elimination - Equilibrium - Escape. 在此中, e.g. 炎症中大量生长因子, 可能给 bad cell 更多机会. or, 感染太久, T cell exhausted 会失控. or, bad cell 表面 MHC 在选择的情况下减少、逃逸. or, tumor cell create physical barrier.

Tumor antigens 可分为: ^(specific) TSA : altered self Ag

TAA : Inappropriately expressed Embryonic gene
^(Associated)

TAA : Overexpression of normal protein

治疗: 放射治疗杀死所有 Immune cell, 可改进使其靶向特定 Receptor by T cell (or 特定 Ag, 连接 NK cell) (or 改进 T cell 表达同一 Ag)
(or 用病毒杀死特异 Ag 的 cell)

Oncolytic