

Immunology 2019

missing :

L1

L2

L33

L35

L36

1st Round Finished : 2022.12.1

L3

Innate immunity ③

快速: 0~4h 响应, 应对 extracellular pathogens

① Antimicrobial peptides

e.g. Lysozyme 切割肽聚糖, 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 (及从人处得到膜的, virus) 膜外侧无负电, 故不伤己。

e.g. α_2 -macroglobulin 关住 microbial protease

② Complements (C')

(1) classical pathway: Initiate by "antibody binding to a pathogen surface"lectin pathway: Mannose binding lectin(2) Alternative pathway: C3 可水中分离, 后 bound to pathogen surface

(三个 path 相互关联) (层层递进)

Inflammation
(C3a, C5a)Opsonization
(结合递送 phagocyte)lysis
(MAC 复合物
攻击膜)

⊗ 人体 cell 有 complement inhibitors, 故不会攻击自己补体伤

⊗ complement 开始少, 但层层募集招来很多补体

L4

Innate immunity - Inflammatory Response

PAMP: pathogen-associated molecular patternPRR: pattern recognition receptorseg. 1 Macrophages 有 PRR, 识别到 PAMP 后:

① 吞噬病原体

② 分泌 inflammatory cytokines ($IL-1\beta$, $INF\alpha$, $IL6$) & chemokines ($IL-8$) 有关 cell movement, 可以 attract cell炎症因子等: 血管收缩 & 通透性上升,
募集其它 cell 至此 tissue.

随着血流向不同器官:

- 从骨髓中募集 Neutrophil;
- liver 中产生 Acute-phase proteins
- fat, muscle 中使体温上升

eg. 2 Neutrophil 可 phagocytosis 病原体,也可死前放出 NETs 来 trap microbes (NETosis)
其死亡, 可被 Macrophages 吞噬

phagocytosis: 吞入物 (phagosome) 与溶酶体融合入 lysosome,
 Respiratory Burst (RNS) + low pH 杀死;
 有时 cell 内也有 Antimicrobial peptides 可助力杀.

L5

Innate immunity — Interferon (IFN)

Type I : IFN α 、IFN β ;

最快响应;

几乎所有有核细胞中;

* 用以告知其它未被侵入细胞进入 "Antiviral state",

即尽量减少 mRNA (因此对细胞正常生理也产生影响)

"Flu-like symptoms"

Type II : IFN γ ;

T cell、NK cell 中; 激活 T-cell receptor (?)

Type III : IFN λ ;

由 epithelial cell 产生

另外还有 5 种 PRR, (1-13:12 开列)(Kuby Table 3-2)

PRR 除)上节列举的类型外, (NF- κ B)

也可激活 "Antiviral state" (IRF $_3$)

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.

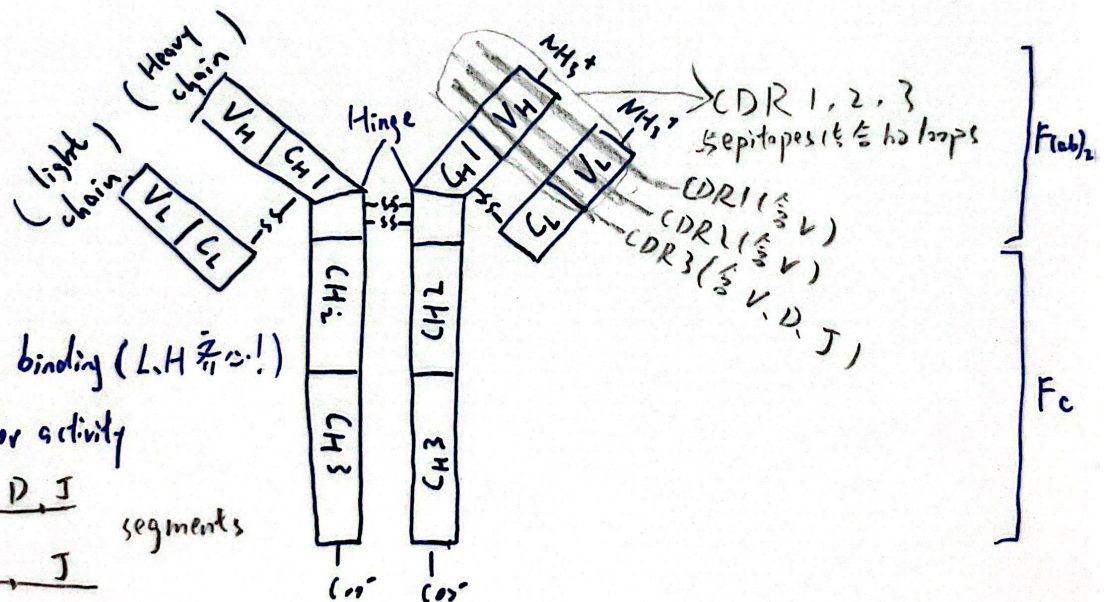
又因为一个抗体上有2个枝 (类似Y)

所以抗原, 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 (多)-个尾, 可固定于细胞膜上)

抗体:



$V_{L,H}$: Antigen binding (L.H 齐心!)

F_c 段: Effector activity

V_H : $\overline{V \dots D \dots J}$ segments

V_L : $\overline{V \dots J}$

(序列位于: chromosome 2, 22)

C_L : K, λ

不同 Ig/receptor pair 有不同 affinity

C_H : $\mu, \delta, \gamma, \epsilon, \alpha$

(IgM, IgD, IgG, IgE, IgA)

[p.3] Ig: Immunoglobulin

(位于 chromosome 14, 很长因此仅 M.D 相关 loci 可位于同一转录本)

L7

抗体作用

- ① 固定补体 "complement"
- ② Opsonization: 给 phagocyte 带路
- ③ Neutralizing ~~Antibody~~ ^{serum}: 占着 toxin 的位点, 使之不能结合 cell
- ④ Forming big complexes: 引来 phagocyte 清理
(但, 有时引起 disease. e.g. 肾病)
- ⑤ ADCC: 激活 NK cell, 经介导
- ⑥ 激活 mast cell "分泌细胞因子?"

Allotype: 不同个体

Idiotypic: 同一个体, 不同 L chain

Isotype: H chain 不同, 如 I 5 种:

(IgM) 五聚体, 最早产生;
best at fix complement

(IgE) mast cell 上覆盖,
一般不于 serum 中游离存在

(IgD) 也许在 basophil cell 上覆盖?
但由于研究不多, 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. 口, 肠, 婴儿母乳中...
机制为 Neutralizing ~~Antibody~~ ^{Antigen}

(IgG) 4 种 subtype

血中, 广泛, memory respond 主
可以 cross placenta
胎盘

L8 | L9

抗体的多元来自: ① 不同 gene segment 的组合 (DNA 水平)
 ② somatic recombination 时的不精确
 ③ RNA 水平上 alternative splicing
 ④ L12 中, 提到 CDR 上有 somatic hypermutation

另, 仅 "jawed vertebrates" 有 adaptive immunity.

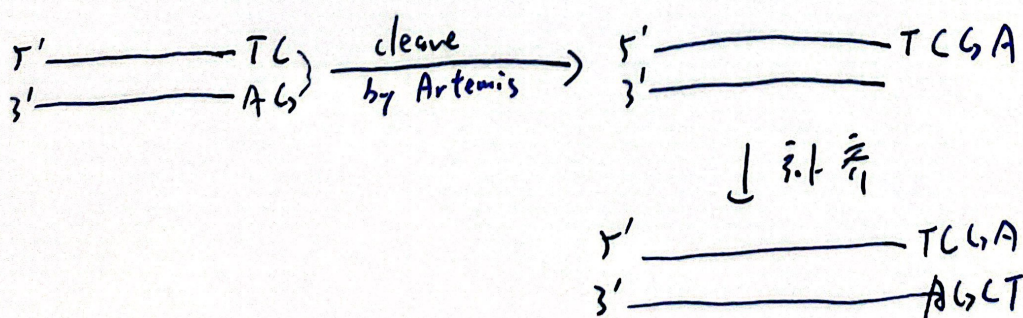
抗体多元过程:

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, 即可位于同一转录本上.

1/. RAG 1: 识别 RSS 对, RAG 2 切割, delete 中间序列.

RSS 符合 12/23 rule, 即: 左右两边必有一边为 12bp, 另一边 23bp.

2/. RAG 2 切割时产生发夹结构, 此结构再经切割 (Artemis) 造成 3' or 5' 略长 (不平衡). ~~再经补齐酶补齐, 也许~~
~~会形成末端反向重复一次. 示意图如下所示:~~



3/. 左、右各自经历②后, 连接 (NHEJ for H chain)

连接③, TdT 在 (cooling) joint 中随机加入 非模板序列.

L10

一些 Antibody Techniques

① 如何制单克隆抗体?

plasma cells 融合永生细胞, 然后 sort out

How?!

② 抗体浓度适中时才形成多聚物

③ 单抗厚相比多抗的更不易形成聚物的原因是,

单抗有可识别的 epitope 少, ~~所以单抗多抗抗体厚多???~~

(应用1) 检测血型

检测怀孕 (HCG)

(应用2) Immunostaining

e.g. ELISA ; 包含 western blot - -

(应用3) 依据其上抗体种类, 定义 cell type

(应用4) 染色 cell, 用于 Flow cytometry analysis; or
Fluorescence-Activated cell sorting 分选细胞

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。 否则死亡

→ co-receptors,

② BCR 在 $I\gamma\alpha, I\delta\beta$ (or, CD79 α, β) 的协助下产生 signaling cascade 来工作。

HSC

发育过程

H chain 成功则 "allelic Exclusion", 只用此片段的 H DNA

pro B cells

① VDJ H recombination, 其中 D、J 是两个 chromosome, 都作父, V D 是先做一, 不行再次之。

② 此时为 L chain, 用 surrogate L chain 替代, allow signaling happen [呈递 (H 链表面)?]

③ 若失败, 初次则换 VD 于另一-chromo 上, 再失败则细胞死亡。

pre B cells

↓ L chain arrangement; 测试其是否产生有效产物, 一旦成功则只用它

及其它一些 signals. e.g. IL7

Immature B cells

可能同时 $I\gamma M, I\delta D$, $\therefore$ 可能 近, 在同-transcript 上. (与 VDJ)

Hints: VDJ 仅在 VDJ 区, 无关 C 区。

随机产生的抗体中可能始为自身, 因此需 选择:

Opt 1: Deletion (via Apoptosis)

Opt 2: Receptor Editing (via rearranging H chain, 因 L 已不可逆)

Opt 3: Anergy (浓度小时, B cell 被诱导失能)

Q: 小浓度 virus 初期可逆吗?

注: BCR/secreted 区别在于是否有一个 TM 区, 这在转录水平上编辑。

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

注: 再后, Isootype switch (除 $M \leftrightarrow D$ 外), 需要 somatic recombination (DNA 水平, 非 RAG)

Q2: 依据是, HEL 小鼠同时有抗体/抗体因, 其 IgM 却不与自身抗体结合。

Q3: 依据是, HEL 小鼠再改成低浓度抗体模式 (membrane $\rightarrow$ soluble) 有部分 IgM 可与自身抗体结合。

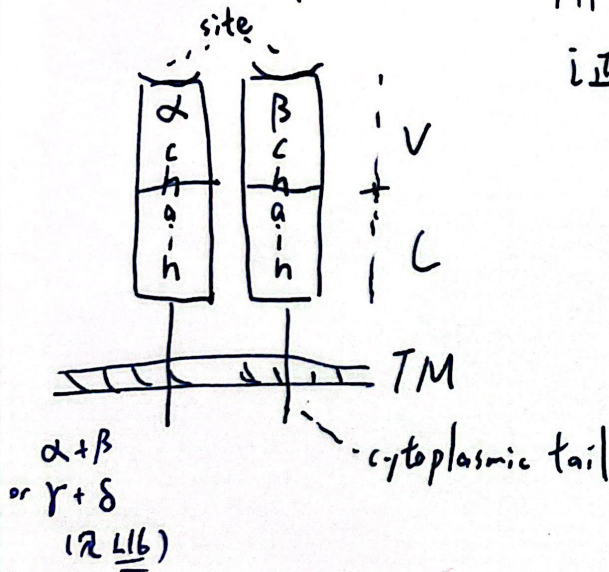
L13

T cells & MHC 序

T cell 可释放 cytokine 影响 B cell, 也可直接杀死被感染细胞.

T cell 是 - 大杀细胞的主要细胞(?)

T cell receptor



用 LCMV 病毒与 2 种不同 strain 小鼠,

证明:

当时对: ① self MHC (细胞表面, 递呈抗原 pep)

② 识别 viral pep

TCR 才能结合 MHC!

而且 TCR/MHC 结合很弱, 需 CD 辅助

MHC genes, 每个人含 2 个 copy: 父 & 母源,

并且都可以表达.

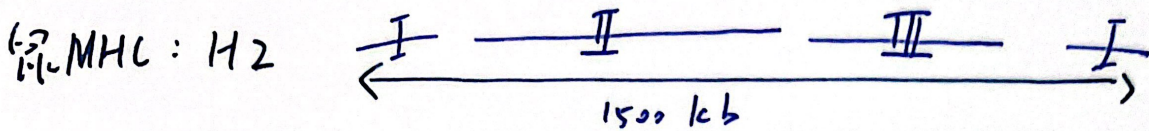
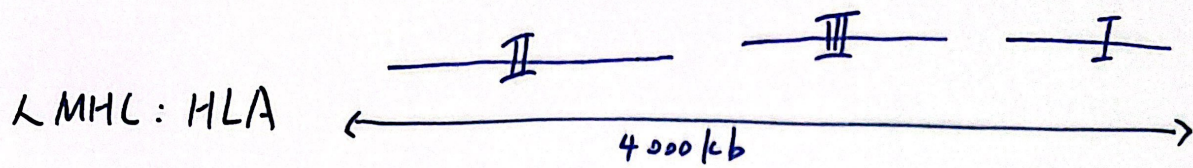
(此 gene 因此可以检测亲缘?)

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

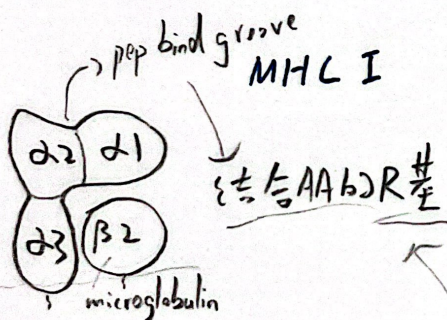


I、II、III 中再各有 gene, 例如, 人 I 中有 A、B、C.

Gene 中有众多亚型, 人在其合加数字以区分

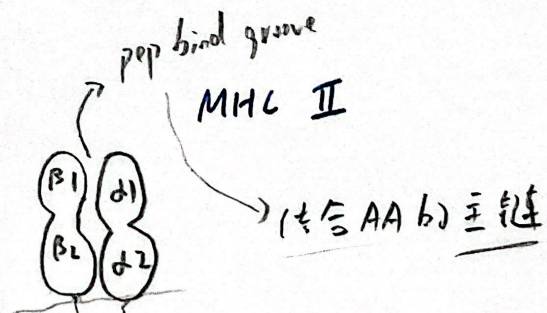
② 鼠列如下表

上述区域中的不同 MHC genes, 下述其中 I, II.



8~10bp
epitopes: 限制长度
有 Anchor residues

递呈 cytoplasmic peptides
(合)
结合 TCR 时, CD8 且为之
存在于所有有核细胞中



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

递呈 endocytic pathway 相关 pep
(合) (e.g. 外吞后分泌如高尔基体)
结合 CD4⁺ T cell

存在于: B cell, Macrophages, Dendritic

L15

MHC I

step 1. Acquisition of Antigens i.e. 被摄入

基于在膜的哪一面, 分为 cytoplasm / secretory pathway

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

1/. Ubiquitination: 抗原蛋白被连上泛素, 耗 ATP

2/. 基于泛素信息, 抗原被 proteasome 切碎

且有时, 在 cytokin 影响下, 会介导改造的 subunits, 所得到的是 Immunoproteasome 的产物更适于 MHC I 系统

step 3. Delivery

若抗原碎片与 MHC 不在同一膜表面中,

则 TAP 将其穿膜转运至同一侧. 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, 就在 TAP 旁边) 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: 结合抗原碎片的 MHC 到细胞表面去。

然后, CD8⁺ T cell kill 掉这个 cell.

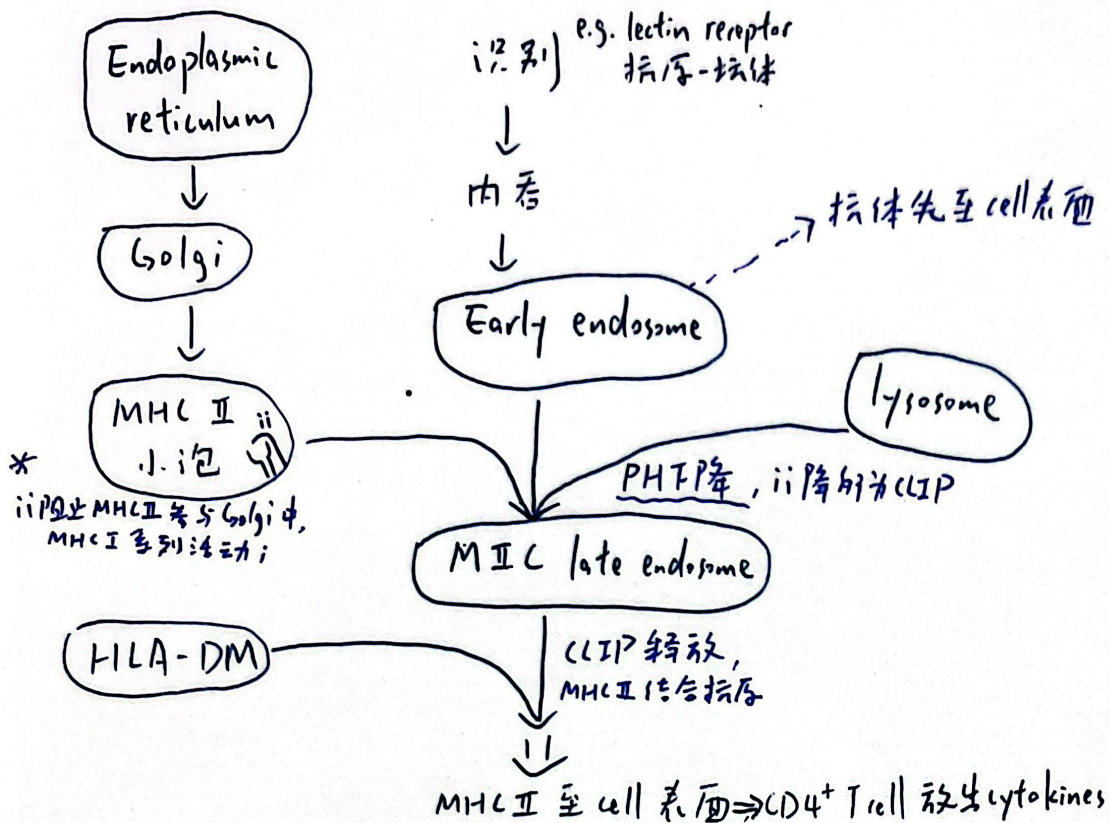
① Immuno dominance
有众多 epitopes, 但 T cell 偏向其中几个

② Self peptides 被分解后,
其 epitopes 也历上述过程,
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 切割到的蛋白,
不被 TAP 转运, ----

④ Dendritic cells 上挂许多①, 故于 T cell 效果最好
"Cross-presentation": DC 将 MHC II 的内脏, 将
抗原解放入胞质, 进行 MHC I 过程。

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 降解至只留下一小段 CLIP 在 MHC II 上; 之后, **DM** 帮助释放 CLIP, MHC II 终于可以结合抗原碎片。* 不知其发生地点

Multivesicular body (显微镜下可见)

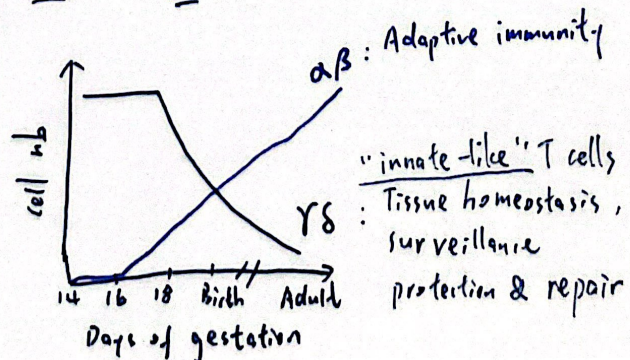
CD1: 递呈 lipids 至 NKT cells

结构类 MHC I;

过程类 MHC II.

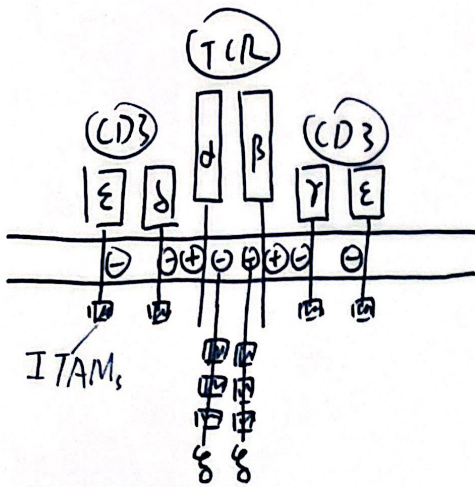
人有 5 个 CD1 基因, 表达于不同 cell type 中。
or 于 cell 不同部位回收 lipids.

$\alpha\beta$ v.s. $\gamma\delta$ T cells (TCR 种类~)



L17

TCR



TCR 与 MHC 吸引弱, 需 partner protein 助力.

(CD3) 与这些在 TCR 同边助力 TCR bind MHC & 下传 signal

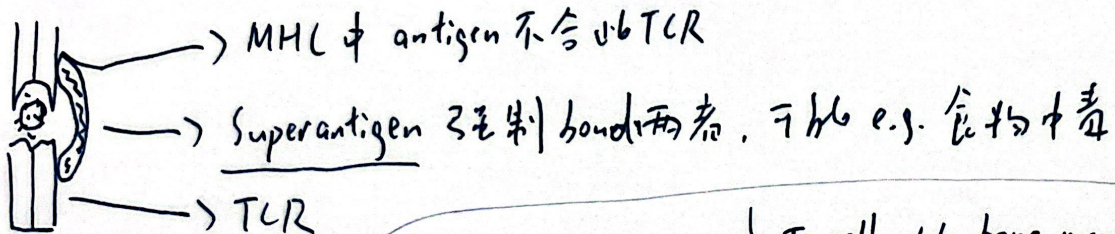
(CD4) 一些在远处与 APC 细胞上的 protein 结合.

(CD28)

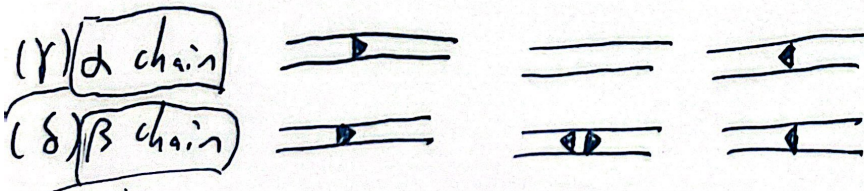
TCR / CD3 在膜上分离,

膜中 (CD4) 和 (CD28) 相遇才能遇见,

然后 ITAM 被 (e.g. CD4) 激活, 始下传 signal.



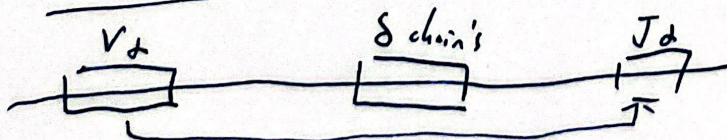
TCR 也是 V(D)J recombination



可能 VJ (未见过) or VDDJ,
并可有 2 次 rearrangement 机会

无 allelic exclusion, 或有多种 alpha chain 表达

另: alpha/beta locus 在同 - chromosome 上交错排列,



alpha rearrangement deletes delta,

故: alpha/beta or gamma/delta 是随机产生的!!!

T cell 从 bone marrow
迁至 Thymus 中 develop.

Thymus 中 MHC type 决定 T cell.

另: 老年人 Thymus 退化, 不再
是 T cell 产生之地.

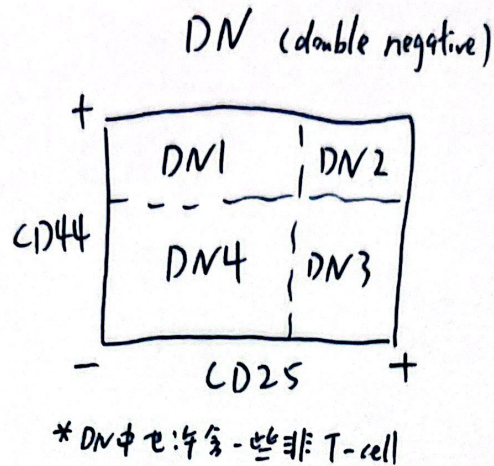
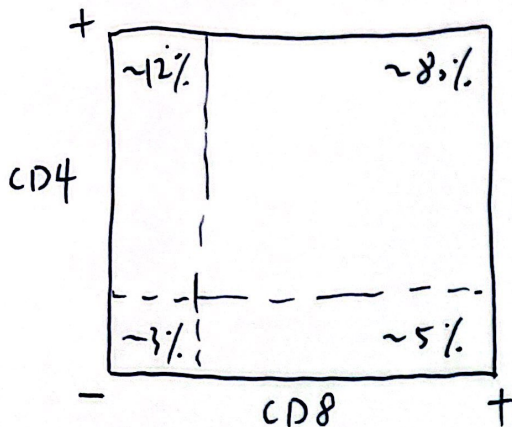
发现 TCR 基因:

因 TCR 是跨膜, 取用膜上
polyribosomes 转录的 mRNA (3%),
cDNA 后用 B cell 的
mRNA 清除 BCR 的 cDNA,
余下为 T cell 特有 (?)

(见 lecture 开头, 也许不准确)

L18

T cell development



有可能改至 MK/myeloid cell

DN1 $\xrightarrow[\text{to thymus}]{\text{migrate}}$ DN2

$\gamma\delta\beta$ rearrange

Pre TCR
DN3

β -selection

Pre TCR

DN4 (pre DP)

$\gamma\delta$ selection
 $\gamma\delta$

α chain rearrangement
DP $= \alpha\beta$

依据 β or $\gamma\delta$ 位先 ready 来决定下文;
 $\gamma + \delta$: strong signal
 $\beta + \alpha$: weak signal

β -selection 后 还有:

β -allelic exclusion,
stimulate proliferation,

periphery

$\alpha\beta = \text{CD4}^+$

$\alpha\beta = \text{CD8}^+$

Affinity for self [Thymic selection]

Low X fail positive selc, die by neglect

Intermediate $\checkmark$ positively selected T cell

high $\checkmark$ Treg (见 Lec 22/23)

Very high X negatively selected

AIRE 控制表达所有 tissue specific proteins

⊗: Co-receptor choice,

多种选择: Instructive / stochastic / MHC type 引导.

注: 总之, MHC 与 TCR 相互匹配才能正常.

另注: 总之 T cell 总有一点点 moderate "self-affinity" 的.

L19

Leukocytes trafficking

例: 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 穿行 lymph node 中

注2: CAM - - 94 carbon hydrate ligands

注3: trafficking 是免疫反应耗时的主因

1. Rolling: selectin binds to CAM,
力弱, 使 cell 在快速血流中 = 减速

2. Activation: Chemokine signaling 激活强力 stopping protein
激活 integrin? Bent → Extended

3. Arrest/adhesion: Integrin binds to CAM; 强力!
其中 CAM 与参与 Rolling 的 CAM 同 type

4. Diapedesis: 细胞变形、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

Lck $\xrightarrow{\text{磷酸化 (P)}} \text{ITAMs}$ $\xrightarrow{\text{(P)}} \text{ZAP-70}$ $\xrightarrow{\text{(P)}} \text{LAT \& SLP76} \rightarrow \dots$
 (CD3上, TCR周边-圈) (scaffold, recruit signaling proteins)

pathway 1 : Ras - MAPK : 激活 AP-1pathway 2 : PLC γ 将 PIP₂ 为 IP₃ & DAG

IP₃ 使 ER 放出 Ca²⁺, Calmodulin 遇 Ca²⁺ 结合 calcineurin,
 将 NFAT-(P) 去磷酸化, NFAT 得以进入 nucleus 进行基因
 表达. (- 抑制剂 抑制剂 cyclosporin A 竞争结合 calcineurin 阻此 pathway)

DAG 激活 NF- κ B* NFAT, AP-1, NF- κ B 都是为表达 IL-2 gene (于其上结合)Way 2 Costimulatory interaction

不围绕在 TCR 周边的一些辅助蛋白.

自身抗原不是 PRR

在收到 PRR 信号后才表达. 若无, 也许是 self-antigen,
 就算 TCR binds MHC, T cell 也可能无效 (Anergic T cell)

Way 3 Cytokine signaling (Paracrine / Autocrine) ^{IL-12} ^{IL-2}

图示为分泌 IL (细胞因子).
解放 (至胞外)

L21

T cell activation 后

Cross-reactivity: TCR & peptide 的 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 后开始表达 (在 T cell 上), 与 APC 的 B7 的 binding 强于 CD28. *Inhibit T cell.

PD-1: 于再次激活的 T cell 上表达, *使 T cell 程序性死亡 (e.g. 炎症中)

在一些 chronic infection 中, T cell exhausted. 使用 checkpoint inhibition (用 antigen 覆盖 CTLA-4) 可使 T cell 维持激活态.

IL-2: T cell ^① growth factor / ^② Differentiation.

① Activated T cell 中, IL-2 Receptor 补全了 γ - β - δ , affinity 更强, 从而激活: $JAK-(P) \rightarrow STAT-(P) \times \text{dimer} \rightarrow \text{基因表达}$

② $CD8^+$ ^{cytotoxic T cell / Tc} T cell 也称为 CTL, 杀死目标细胞 (通过释放 cytotoxic granule)
"cytotoxic granule release"

可用: $FasL / Fas \xrightarrow{\text{(与 T cell 表面)}} caspase-8 \rightarrow Apoptosis$

Perforin 给目标细胞打孔

Granzyme B: 切割 caspase-3, 加速 Apoptosis

另: IFN- γ 是 CTL 的标志. (?)

L22

T cell 激活后分类: $CD4^+$ $CD4^+$ T cell $\longrightarrow$ Helper T cell (T_H)

T_H 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); 随后放出各种 effector cytokines.

T_H1 : IL-12 激活 T-bet 基因, 产生 IFN- γ , TNF;

Intracellular pathogen 相关; (Virus, 细菌等)

Activate macrophage, 使消化内容物.

补充: Enhance:
APC activity
Tc activation

T_H2 : IL-4 激活 GATA-3 基因, 产生 IL-4, IL-5, IL-13;

Extracellular pathogen 相关, Allergy 相关!

与 B cell - 一起激活 Mast cell / (IL-4)

* 放出物质

激活 Eosinophil cell / (IL-5)

杀死大目标, e.g. Helminth

(寄生虫等...)

使肠道分泌黏液 & peristalsis. (IL-13 + IL-4)

*	IL-4	IL-5	IFN- γ	TGF- β	IgM	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgA	IgE
IL-4	↓	↓	↑		↓				↑	
IL-5									○	
IFN- γ	↓	↑	↓		↑				↓	
TGF- β	↓	↓		↑					↑	

Cytokine control of Isotype switching

○ Augments production

↑ Induces

↓ Inhibits

* T_H1 、 T_H2 两通路相互制衡, 失衡可能致病?

e.g. Hygiene Hypothesis: Developed Area 缺少 T_H2 相关暴露, T_H1 失衡使地区 Allergy 高 %

* 未选择正确 T_H1/T_H2 方向可能造成更大破坏.

e.g. helminth (虫) 感染若误送 T_H1 , 则虫不死因一些组织损伤 (host damage)

T_H17

TGF- β (A) $\rightarrow$ ROR γ t $\rightarrow$ IL-17A
IL-6 $\rightarrow$ IL-17F
IL-22

fungal & extracellular bacterial

* 与一些 Autoimmunity 相关 & Inflammation

T_H1

IL-6 (A) $\rightarrow$ Bcl-6 $\rightarrow$ IL-4
IL-21 $\rightarrow$ IL-21

B cell help in
follicles & germinal
centers

Treg (Regulatory T cell)

TGF- β (A) $\rightarrow$ FoxP3 $\rightarrow$ IL-10
IL-2 $\rightarrow$ TGF- β

Inhibits inflammation &
Inhibits antitumor responses

(详见 T. 3)

L23

Treg + T and B cell Effector Function

Treg Suppress 与之在同 - APC 上的其它 Autoreactive T cells;

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

* 注: Tregs 抑制 T_H1 , T_H2 ; 而后者分别抑制彼此 & T_H17 .

B cell 也需借 co-receptor 激活. ~~其~~ 根据是否依赖 T cell, 分为 T dependent (TD) 与 T Independent (TI).

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

① lymph node 中, T/B 在不同 zone.

② B cell 遇 Antigen 后激活, 移至 Germinal Center, 遇见 T cell.

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

④ Germinal center 中有 Follicular dendritic cell (并非 DC!!!), 它是
众多 antigen 的挂架, 新 B cell 中若无 更高 affinity 者死亡. [selection]

⑤ 随后在 T_H 的帮助下, CSR (class switching). [CD40 / CD40L]
or 分化为记忆 B 细胞 / 浆细胞.

* CSR 受不同 cytokine 调控.

L24

Peripheral B Cell Responses

AID (Activation-induced cytidine deaminase) 使 $C \rightarrow U$, 然后 DNA 修复过程中会发生各种 点突变.

SHM 时, heavy / light chain 的 V 区都可以点突变.

CSR 时, 点突变发生于各 C 区前端的 switch site (因其富含 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 决定了如何进行 unwrap, 故 AID 只攻击指定 VDJ (?) (or, switch site?)

注: AID 缺失则无 IgG, 因无 CSR.

Secondary response 中, naive B cell 接受由 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 只识 AA). * covalently linked!!

多糖等非蛋白的抗原 (此时可称: hapten) 与蛋白载体结合后 (hapten-carrier conjugate) 递呈 T cell, 令 T cell 激活 B cell, 于是 B cell 可生成三种抗体: hapten、carrier、hapten-carrier.

(未知)
注: 有时实验体系单注抗原不能产抗体, 也许也同时注入其它致病多糖 (PRR 激活 T cell)、carrier protein (万一是 hapten).

L25

2nd response : 已存在 Effector T cell

Pathogen-specific Antibody 已存在 & 已 switch type

low threshold for cell activation

High somatic hypermutation

一般可以依据细胞表面蛋白来区分 Naive / Effector / Memory cells.

✗: Granzyme B 与 cell killing 相关, 含 Effector 细胞.

详见 P135

也可区分不同地点的 Memory cell,

✗: Tcm 位于 lymphoid organ, 含 L-selectin, CD127 等 lymphoid trafficking molecule.

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

vs.
Memory T : 无需 CD28 co-stimulation & 更多 survival 相关 cytokine.

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

另知 Cytokine Receptor 缺失也影响 Memory.

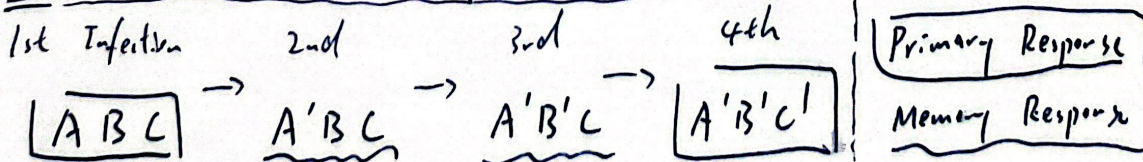
Influenza virus 有 2 个重要的 Antibody : HA, NA. 其中 HA, 可分为 2 个组, 组内的 HA, 免疫上更为亲和. (e.g. H1N1, H2N1)

已知: 2nd Response 必须识别同一 epitope,

2nd Response 会抑制 primary response.

对病毒变异, 或对不同病毒但 share 部分 epitope 时,

✗ 不同的 Epitopes 对 Memory 细胞的影响.



如下图所示.

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 中权衡着
决定是否激活

Mechanisms:

① NK activated by Type 1 IFNs

② 有 2 种 Receptor: Activating / Inhibitory receptors
分别含: (ITAM) (ITIM)

Inhibitory 使 NK 停止 killing

① KIR binds MHC I, 不杀自己的 cell.

e.g. 自体旧肝癌细胞因其上 MHC I 不被消灭

*另: cell 被 virus 进入会抑制 MHC I

*NK Receptor - HLA pair

影响对疾病的抵抗力
e.g. AIDS 抵抗力不同

② NK 识别 HLA-E.

HLA-E 递呈其他 MHC 的 leader sequence (保证膜上 MHC 位置正常).

故理解为: MHC 行为正常, NK 不杀这个 cell.

③ 识别 HLA-G: 胎儿不被杀死

Activating 使 NK 开始 killing

且同时 lack HLA-E

① 识别 IgG ② 识别 cellular stress 分子 (MICA protein)

NK memory: 随多次免疫后提升 (广义上的能力提升) e.g. 初次见 A virus, 二次见 B virus 能力提升.

可能对一些无 adaptive immune 者 (unjaured species) 有帮助?

除 NK 外, 还有许多介于 innate & adaptive 间的 cell.

称为 ILCs: Innate lymphoid cells.

L27, L28 | ①

Peripheral Tolerance + Autoimmunity

Self-reactive B cell 可能来自于:

① central tolerance 中因其 Antigen 不在 Bone marrow 中而没被 check.

② Germinal Centers 中 Somatic hypermutation 新产生的 self-reactive cells.

而所有 T cell 本身带有一些 self-reactive.

另: Central tolerance 失败会造成 "Systemic Autoimmunity"

故需 Peripheral Tolerance 机制:

① clonal deletion: soluble antigen 令 self-reactive B cell 死.

② clonal helplessness: B cell 无 T_H 帮助, 因而 Anergy

③ clonal suppression: Treg inhibit T effector

e.g. Induced suppression - Oral tolerance.

若过敏物先入口入 (food!), 再次接触不会 response.

④ clonal Deviation: T cells push towards protective response.

e.g. T_H2 (protective) v.s. T_H1 (viral) (Damage) 相互抑制

* ③ 与 ④ 可用 cytokine 打断过程 (break)

⑤ T cell: clonal anergy: 初次接触 APC 时仅有 specific antigen 而无 co-stimulator, 则 anergy. Anergy 后再次 APC + Ag + co-stim 也不会有效.

两种情形下可能失效:

A. 同一 DC 上有对接识别 self-antigen & microbe-antigen 的 T cell.

当 DC 遇见 PRR 表达 B7 等 co-stimulators, 至于 self-antigen 的 T cell 也遇见 B7, 被激活, 引发 Autoimmune.

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

Naive T 先前已被真正的 pathogen Ab 激活成为 T effector, 然后

遇见了与 pathogen Ab 部分相似的 self-peptide, 引起 Autoimmune Inflammation (故称 "Mimic")

L27, L28 ②

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

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

* 但 T cell 依旧是其免疫所必须的! (若禁止 T cell 从血液中进入/通过脑血屏障, 在脑中病原体无法消灭).

* 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. 埃博拉)

一个 Auto immune 例: eye 中 Antigen leak 至血液, 引来大量 T cell. 患者在几年内失明.

? 但有一个 Question: T cell 不应该对所有部位都 check 过嘛? why 反应大?

补充知识:

Epitope Spreading: 免疫反应杀死一个 cell, cell lys 后放出更多种 epitope 的抗原物, 更多 T cell 识别; Immune Response 扩大.

/ 统计 gene 与 Auto Immune Disease 的关系, 许多是 Cytokine Receptor 与 MHC.

/ 此外, gender (Female 反应较大) 与 pregnancy (Suppress) 与 Age (T cell 相关, 老人 Thymus 无. e.g. 风湿性关节炎多发于老年) 也有影响.

/ Auto-Immune Antibody 也可以错误结合 Receptor 造成持续激活/抑制, 也可以聚成 complex 形成沉淀等物.

L29, L30 ①

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 (Th2) class switch 生成之. 故 secondary response 会有反应但初次无.

e.g. Respiratory tract / Gastrointestinal tract / Heart & Vascular System
(Asthma - 哮喘) (Food Allergy) (全身: Anaphylactic shock)

Type II IgG or IgM 识别 cell surface 上的抗原, 补体系统或 ADCC (Ab Dependant cell mediated cytotoxicity) 摧毁靶细胞.

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

母 Rh⁻ (有 Anti-Rh Ab), 子 Rh⁺. 1st 孕安全但产生记忆, 2nd 杀死胎儿红细胞. 用指向 IgG 的衍 Ag 可阻断.

e.g. Penicilline (注: 也可造成其它 type) 连上 Red blood cell, 形成新的抗原位, 因而产生免疫反应

Type III 游离的 IgG or IgM 形成 Immune complex, 激活炎症, 阻塞小血管.
(但也是 2nd 时发生???)

e.g. Serum sickness / Passive antibody therapy 中, 外来的 Ab 可能被以为是 Ag, 在自身 Ab - 外来 Ag 的微妙平衡下可能产生 complex

Type IV Delayed-Type Hypersensitivity (DTH).

见到 Ab 后 72h 内, T cell 回到原处反应激烈.

一般为 Th1, 有时 CD8⁺, Th17, Th2.

e.g. Tuberculosis 检查中, 通过皮下注射 PPD (microbe, antigen) 来验证是否有 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 通路调控基因转录

③ Oral Tolerance

希望 Treg suppress T_H2 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. 抑制 cytokine 结合物令其不能结合 T cell

缺点是, 免疫系统被无差别压制后, 会对其它
病原体可能不能有效应对。

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, 所以初次接触是够反应)

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 & 放出 cytokine

(注: Histocompatibility 与 MHC 的 matching 程度有关.

Allorecognition 时, 可能 a. Foreign MHC 与 self-MHC 结构相似 (Direct).

b. 移植中有少量 cell death 产生一些 Donor PeP 被 Recipient MHC 呈给 Recipient T cell (Indirect).

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

③ Chronic rejection.

Priming T/B cells, 不断招募 $\rightarrow$ 很久之后开始炎症.

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

Bone Marrow 除了 stem cell 外还有 T/B cell, 可能会识别 Recipient, 故最好用自身骨髓 (放疗前采集) 或加一个 purify 步骤排除其它.

压制排斥.

Cyclosporine A : suppress immune

另: 不论什么移植, MHC Matching 非常重要!

否则立刻/长期排斥.

L32

Vaccines

Correlates of Immune Protection: 参考常感染者的 Response 表 (e.g. 有无出现 IgE ...), 对照设计疫苗“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 更有用 (群体免疫)

① ⁽³⁴⁾ Live attenuated vaccines 减毒

方式一: 加入细胞, 实验室中一代代变异至减毒 (weaken)

方式二: 基因编辑。

(可能变异回有毒性!!)

② Inactivated vaccines 灭活

利用完整 Ag, 但 weaker response (∵ 不能 replicate!)

③ Toxoid / Subunit / Conjugate Vaccines

取 pathogen 的一部分, 如: Toxin/protein/多糖 (需 conjugate 帮助)

(注): ②③中可能由于不能 replicate 而不能持久, 若无合适的 PRR 可能不会起反应 (激活细胞!)

可加 Adjuvants: 当 PRR / stabilize Ag / 引起炎症 (副作用!)
减少所需的 Ag 剂量。

④ Recombinant vector: 将 Ag 基因入另一 microbe 后感染人 e.g. Ebola

DNA: Ag 入 plasmid 后注入人 e.g. HPV

不可注射 vaccine: a. Allergy

b. Illness

c. 免疫缺陷: HIV, Immunosuppression 或 Pregnancy

d. 输血时, 以免疫者为 Recipient.

134

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. 可能是经历多次变异的累计结果 (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 (促形成 blood supply)

Metastasis (invade other tissue)

(e.g. Memory?)

T cell mediate tumor immunity. 已知将自己的 Tumor 引入自己 (克隆的)

会引起排斥 (因 MHC 相同). 但若先引入自己 Tumor 的 7/16 版本 (i.e. Ag) 再引入 Tumor, Tumor 可被清除. 引入已有 Tumor 个体 (且痊愈) recovered!! 的 $CD8^+$ T cell 也同样有助于清除 Tumor.

所以免疫系统实际上在不停清除有害变异细胞, 但其中极少部分的细胞造成了肿瘤. 过程经历: Elimination - Equilibrium - Escape. 过程中, 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 在选择的作用下变少. 逃逸. or, tumor cell create physical barrier.

Tumor antigens 可能有: $TSA^{(specific)}$: altered self Ag

$T/A^{(Associated)}$: Inappropriately expressed Embryonic gene

$T/A^{(Associated)}$: Overexpression of normal Protein

治疗: ^{放射} 杀死所有 Immune cell, 可改进使其靶向特定 Receptor 的细胞 (or 特定 Ag 连接 NK cell) (or 改进 T cell 释放同杀) ... (or 用病毒杀死特定肿瘤细胞)

Oncolytic