

免疫应答



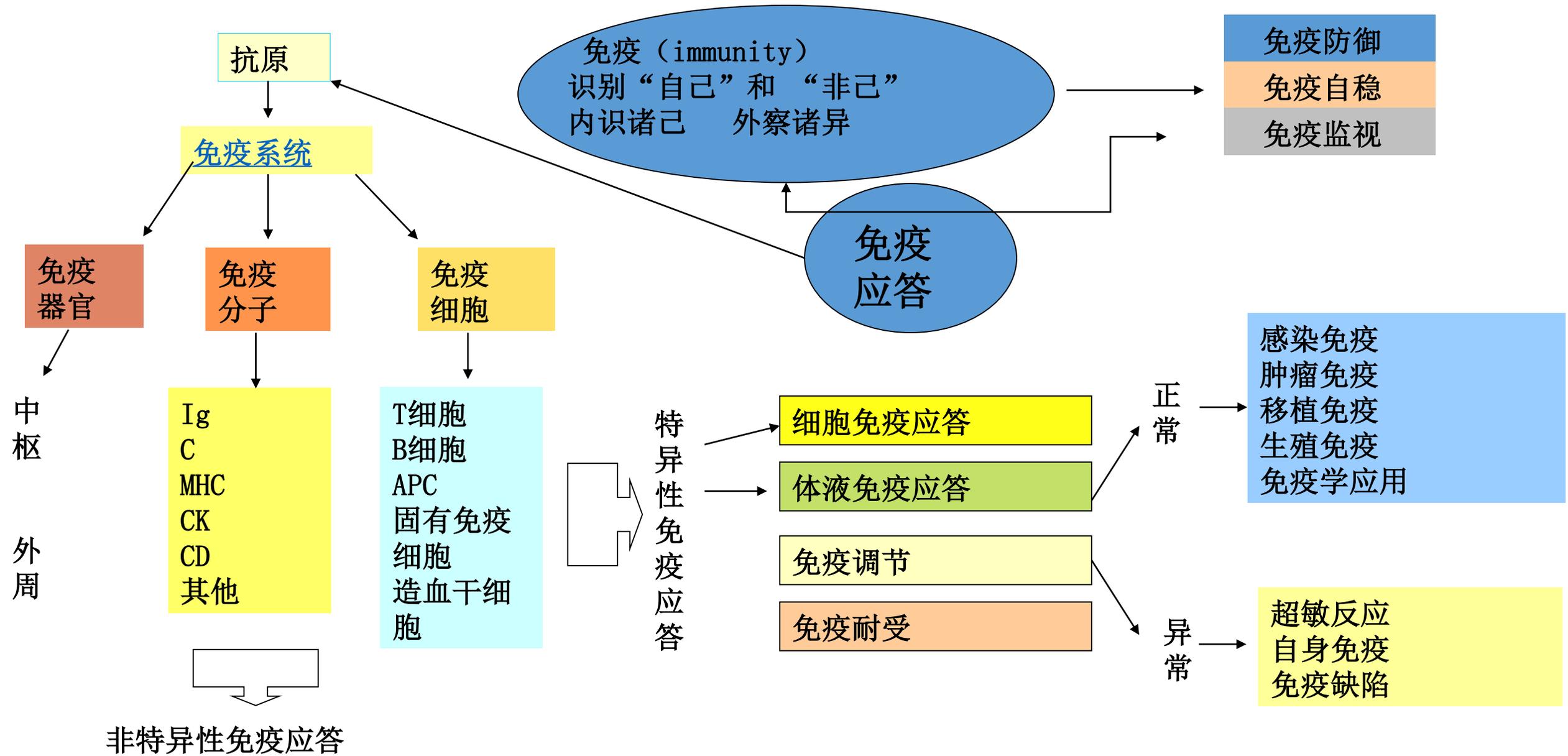
遵义医学院免疫学教研室 罗军敏
QQ : 747980250

1	学号	姓名	性别	学位类型	专业名称	所在院系	导师姓名
2	2017110037	董晓衡	男	学术型	免疫学	基础医学院	姚新生
3	2017110038	杜娟	女	学术型	免疫学	基础医学院	姚新生
4	2017110039	苏丹华	女	学术型	免疫学	基础医学院	姚新生
5	2017110040	胡琳	女	学术型	免疫学	基础医学院	徐林
6	2017110041	刘士明	男	学术型	免疫学	基础医学院	徐林
7	2017110042	冒灵	女	学术型	免疫学	基础医学院	徐林
8	2017110043	鄢玲利	女	学术型	免疫学	基础医学院	刘白南
9	2017110044	张焱皓	男	学术型	免疫学	基础医学院	罗军敏
10	2017110045	闵明	女	学术型	免疫学	基础医学院	张继东
11	2017110047	高露瑶	女	学术型	病原生物学	基础医学院	宋鸿
12	2017110051	张琬楦	女	学术型	病原生物学	基础医学院	王欢
13	2017110055	张媛	女	学术型	法医学	基础医学院	余丽梅
14	2017110086	唐超	女	学术型	药理学	药学院	李利生
15	2017110095	燕飞	男	学术型	药理学	药学院	金凤
16	2017110130	余思源	女	学术型	呼吸内科	临床医学院	欧阳瑶
17	2017110131	刘长路	女	学术型	呼吸内科	临床医学院	刘代顺/李亚军(遵医三院)
18	2017110132	李才弘	女	学术型	呼吸内科	临床医学院	刘代顺/李亚军(遵医三院)
19	2017110139	李婷婷	女	学术型	消化内科	临床医学院	虞必光
20	2017110140	袁都敏	女	学术型	消化内科	临床医学院	刘雪梅
21	2017110142	杜倩	女	学术型	消化内科	临床医学院	徐靖宇
22	2017110152	刘浩	男	学术型	儿外科	临床医学院	俞松

24	2017110160	马志远	男	学术型	普外科	临床医学院	李涛浪
25	2017110175	罗杰	男	学术型	肿瘤学	临床医学院	马虎
26	2017110176	丁婷婷	女	学术型	肿瘤学	临床医学院	冯继红
27	2017110177	范尔兮	女	学术型	肿瘤学	临床医学院	张贵海
28	2017110189	张吉	女	学术型	急诊医学	临床医学院	喻安永
29	2017110190	王婕	女	学术型	再生医学	临床医学院	余丽梅
30	2017110191	杨睿	男	学术型	再生医学	临床医学院	章涛
31	2017110192	汤蜜	女	学术型	再生医学	临床医学院	杨亦彬
32	2017110194	王张玲	女	学术型	再生医学	临床医学院	赵春华
33	2017110195	冯帮海	男	学术型	重症医学	临床医学院	陈森
34	2017110196	余琨	女	学术型	重症医学	临床医学院	陈森
35	2017110197	耿争光	男	学术型	重症医学	临床医学院	傅小云
36	2017110198	王星玉	女	学术型	重症医学	临床医学院	梁华平
37	2017110199	刘宽	男	学术型	重症医学	临床医学院	梁华平/陈涛
38	2017110204	王真	男	学术型	口腔临床医学	口腔医学院	刘建国
39	2017110208	曾凤娇	女	学术型	口腔临床医学	口腔医学院	白国辉
40	2017110521	黄娇	护理	专业型	护理学院	遵医三院	杨德芬
41	2017110523	谢建雷	护理	专业型	护理学院	遵医三院	蒲亨萍

谢谢选修医学免疫学!

请思考你所在课题组应用到哪些免疫学理论及技术?



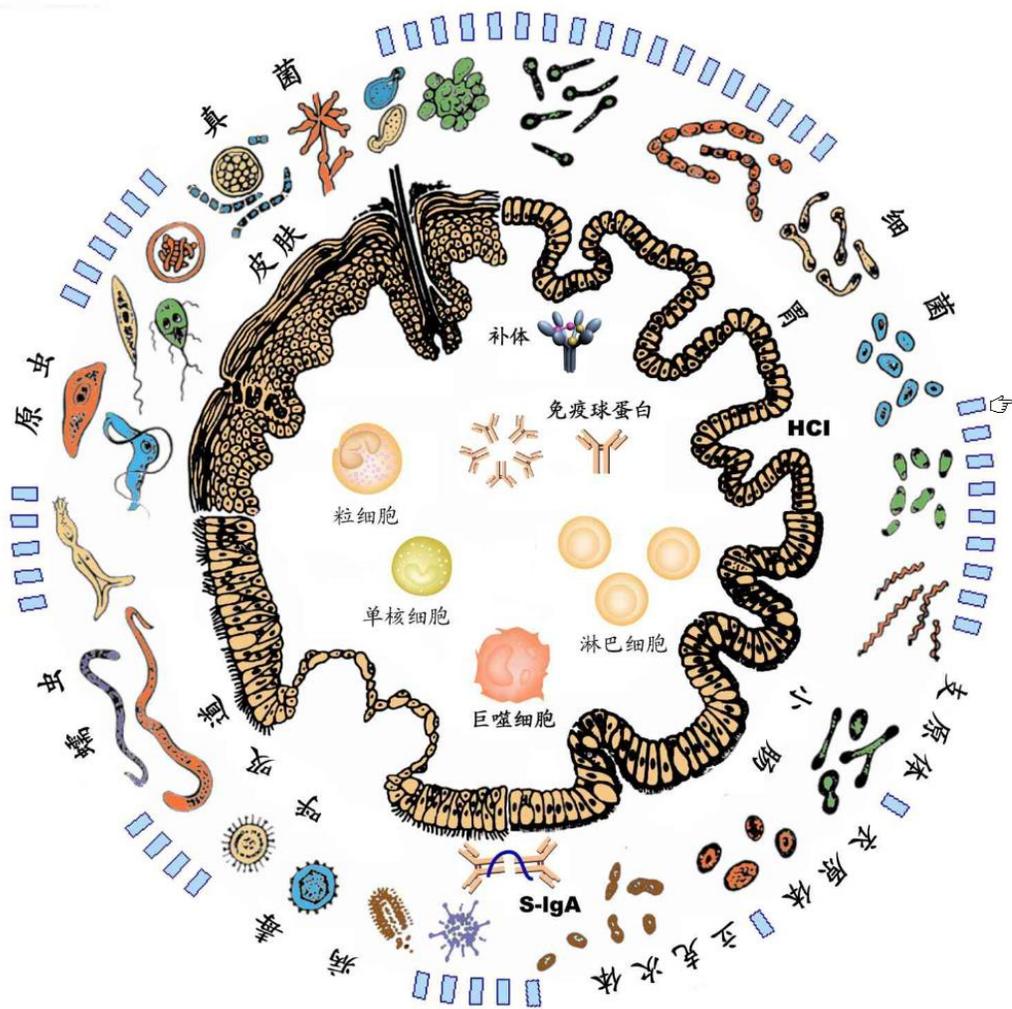
概述

免疫应答(immune response)

是指机体免疫系统受抗原刺激后，免疫细胞识别抗原分子后，表现出一定生物学效应的全过程。

基本生物学意义：识别“自己”与“非己”
清除“非己”的抗原性物质

[immResponse](#)



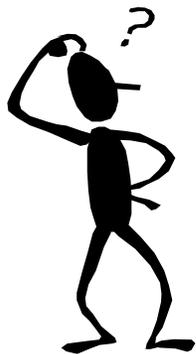
免疫系统如何识别、应答?

针对细菌的免疫应答?

针对病毒的免疫应答?

针对真菌的免疫应答?

针对致敏原、移植物、肿瘤抗原.....的免疫应答?



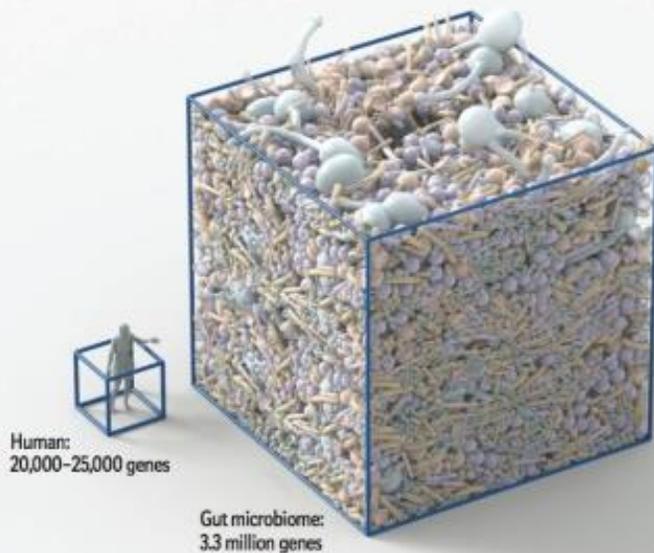
1 T细胞和B细胞能识别、应答后分清自我和非我维持稳定（记忆性）

3 个体细胞=10%人（13次方）+90%微生物（14次方）

2 MORE THAN HUMAN

Buddy, Can You Spare a Gene?

Helping hands: The number of genes distributed among the friendly bacteria that live inside people's bodies and on their skin far outnumbers the number of genes we inherit from our parents. Researchers are figuring out in greater detail which of these microbial genes benefit their human hosts and how.



识别“危险信号”
诱导免疫应答？

个体基因=1%人（3万）+99%微生物（300万）

5 何为自我？何为非我？

6 【生七日已。身内即有八万户虫。日夜咬食。由此令身热恼羸瘦疲困饥渴】
《佛为阿难说处胎会》



Burnet FM

1957年 Burnet 克隆选择学说

1989年 Janeway 模式识别理论

1994年 Matzinger 危险模式理论

免疫应答的分类

1. 根据免疫应答的特性划分:

1) 固有免疫(innate immunity)

皮肤黏膜、局部分泌物质、吞噬细胞、NK细胞和补体
巨噬细胞、NK细胞——非特异性杀伤

细胞因子 (Cytokines) ——导致炎症细胞渗出——引起炎症

2) 适应性免疫应答 (adaptive immunity)

细胞免疫应答

体液免疫应答



研究热点:
黏膜免疫
肠道菌群

2. 据免疫应答结果分为

正免疫应答: 抗感染, 抗肿瘤

负免疫应答: 免疫耐受, 免疫缺陷

3. 免疫应答对机体的影响分为

正常 (生理性) 免疫应答: 抗感染, 抗肿瘤

异常 (病理性) 免疫应答: 超敏反应, 免疫缺陷

固有免疫

(Innate Immunity)

天然免疫

(Native Immunity)

非特异性免疫

(Nonspecific Immunity)

适应性免疫

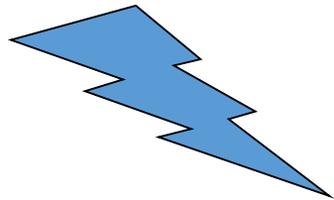
(Adaptive Immunity)

获得性免疫

(Acquired Immunity)

特异性免疫

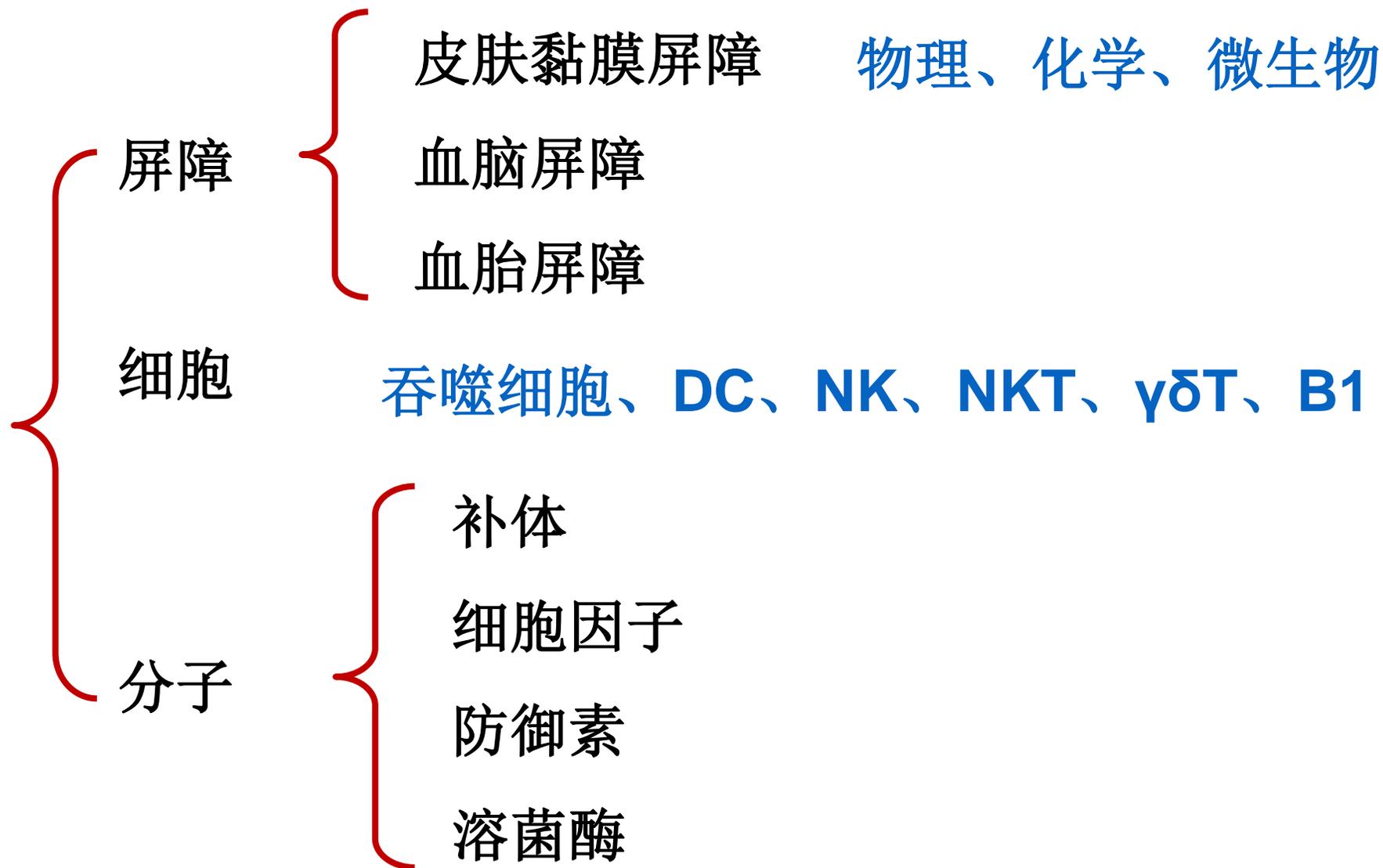
(Specific Immunity)



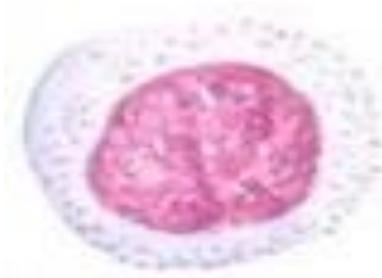
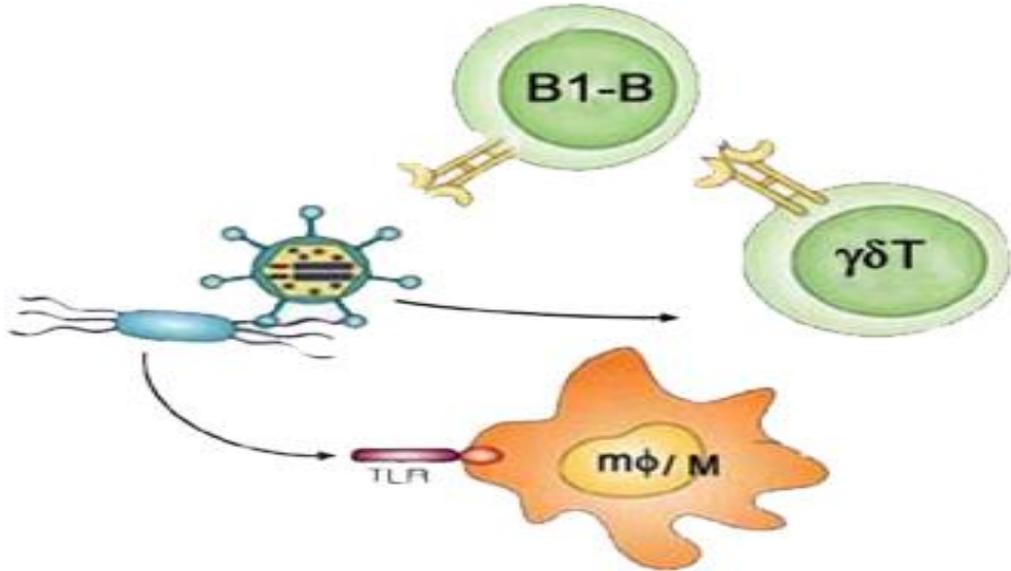
**种系发育，进化形成
生来具备，应答迅速
非特异性抗感染免疫
也参与特异性免疫**

固有免疫应答

固有免疫应答的参与成分



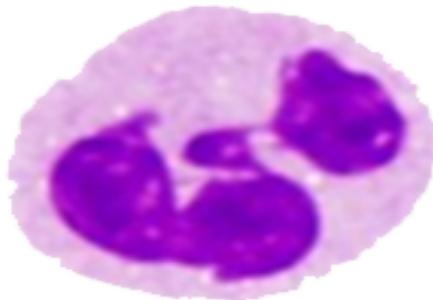
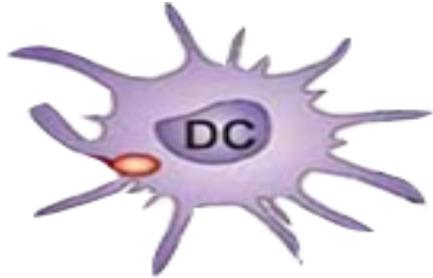
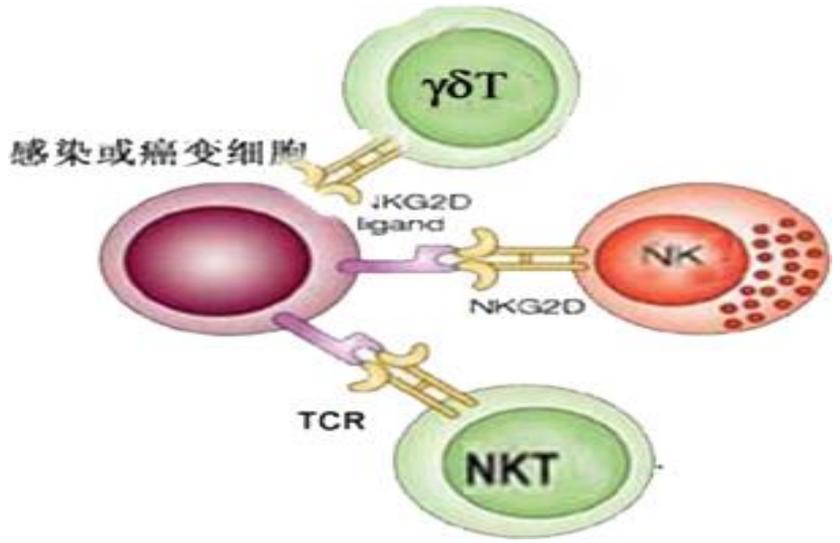
固有免疫细胞



肥大细胞



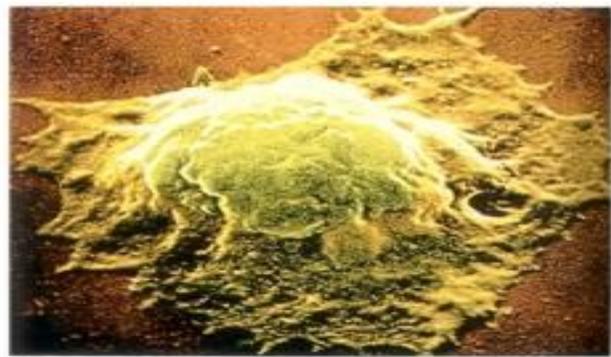
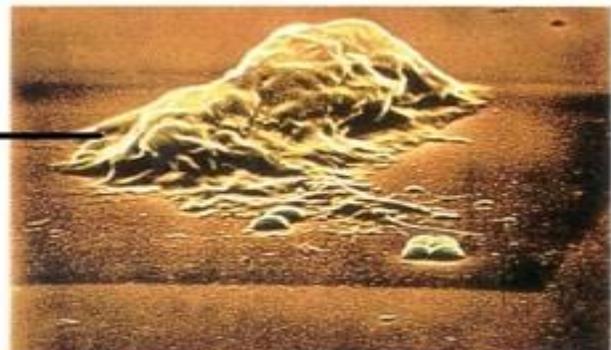
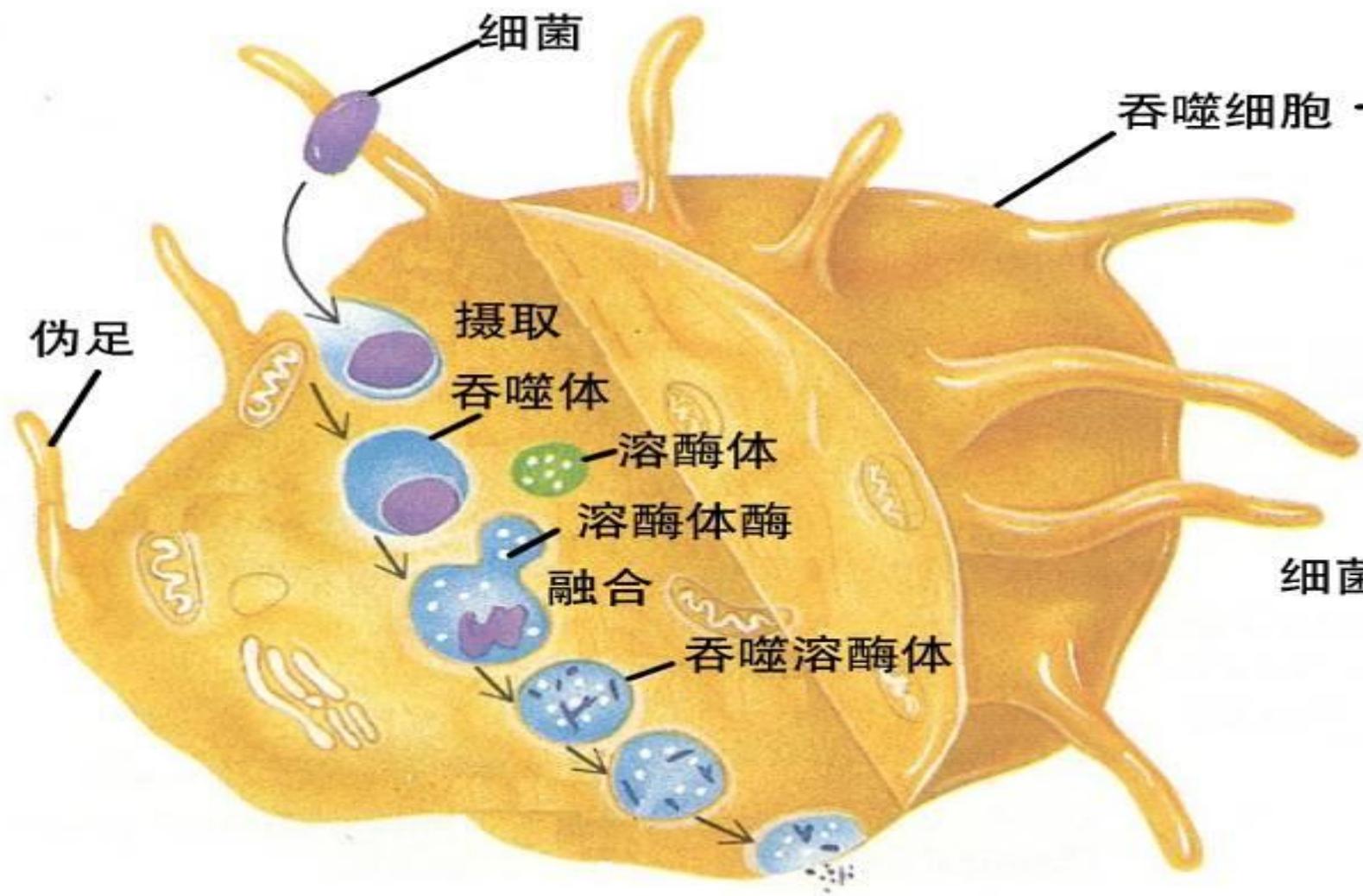
嗜酸性粒细胞



中性粒细胞



嗜碱性粒细胞



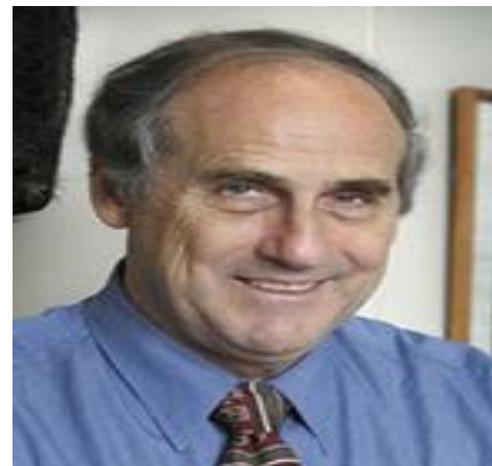
细菌

吞噬细胞的吞噬杀伤过程示意图

树突状细胞(Dendritic Cells, DC)

DC是由Steinman于1973年所发现，
目前所知功能最强的APC

- DC是一群异质性的细胞
- 抗原提呈功能最强
- 是唯一能够激活初始型T细胞的专职APC
- 表面标志： CD1a、CD11c、CD83

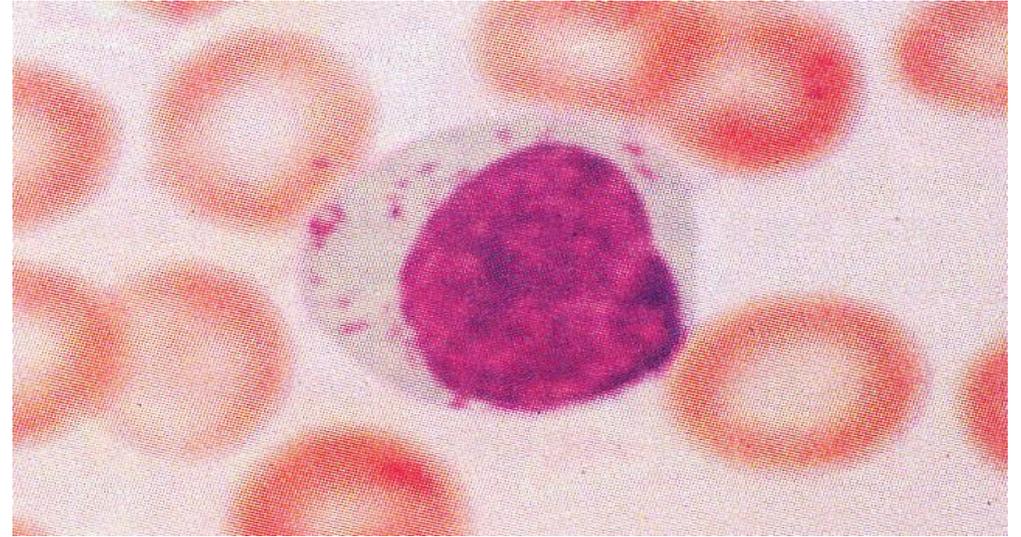


NK细胞

分布：外周血、脾

形态：胞质内有大量嗜天青颗粒

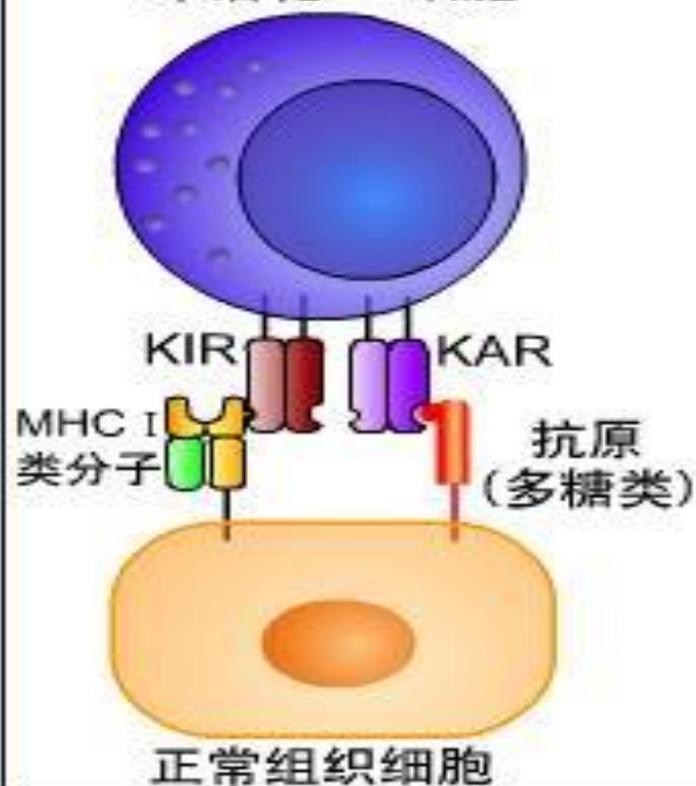
标志：**TCR⁻、mIg⁻、CD56⁺、CD16⁺**



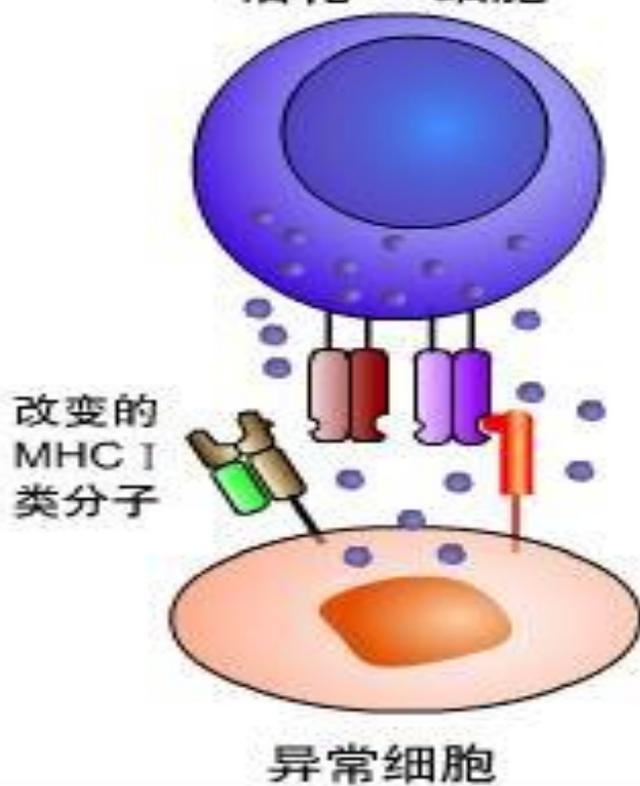
杀伤特点：无需抗原的预先作用，不受MHC限制，可直接非特异性杀伤靶细胞

杀伤机制：穿孔素/颗粒酶途径、**Fas/FasL**途径

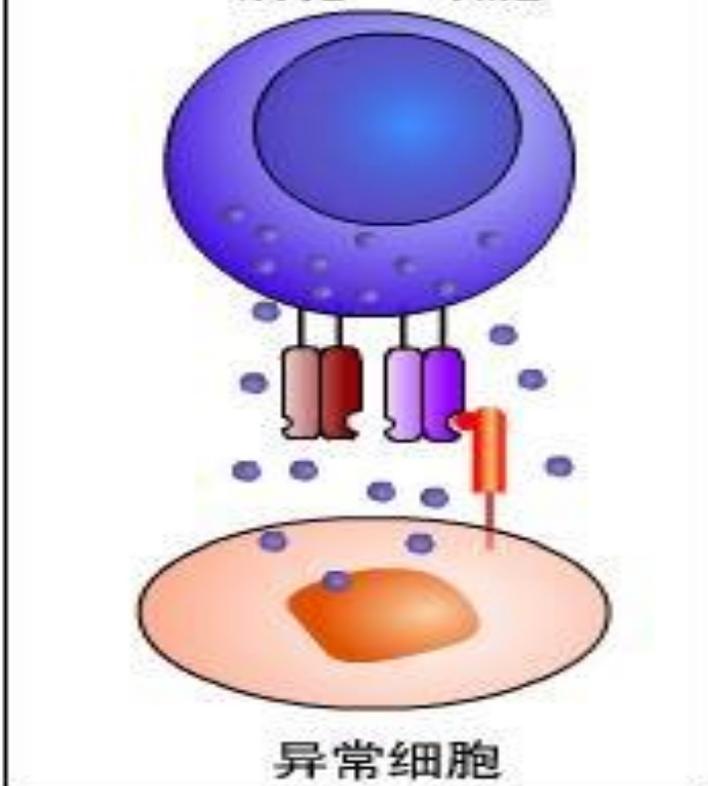
未活化NK细胞



活化NK细胞



活化NK细胞

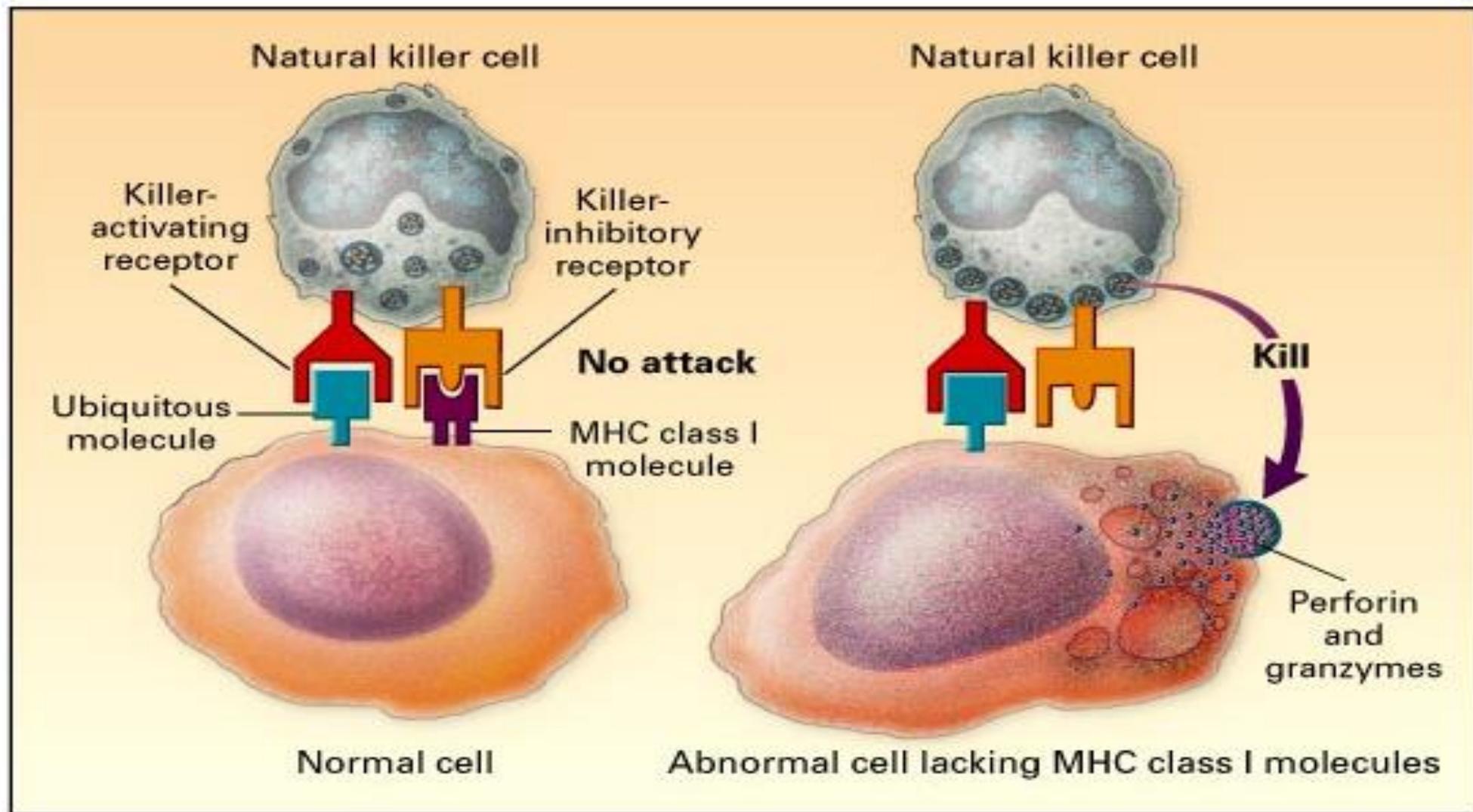


KAR (杀伤细胞活化受体) 与自身细胞上多糖类抗原结合产生活化信号, 同时KIR (杀伤细胞抑制受体) 与MHC I类分子结合, 产生抑制信号且占主导地位, NK细胞不能被激活, 自身组织细胞不被破坏。

某些异常细胞表面MHC I类分子发生改变, KIR不能与之结合产生抑制信号, 结果KAR的作用占主导地位, 从而使NK细胞活化产生杀伤效应。

某些异常细胞表面MHC I类分子减少或缺失, 亦影响KIR与之结合, 而不能产生抑制信号, 从而表现为NK细胞活化, 产生杀伤效应。

NK细胞KIR和KAR的作用



NK细胞在免疫监视中扮演着非常重要的角色，随着对NK细胞的分子特征和功能的进一步探索，开发以NK细胞为基础的靶向免疫治疗可能引发肿瘤免疫治疗的新突破，图6展示了以NK为基础的潜在免疫治疗靶点。

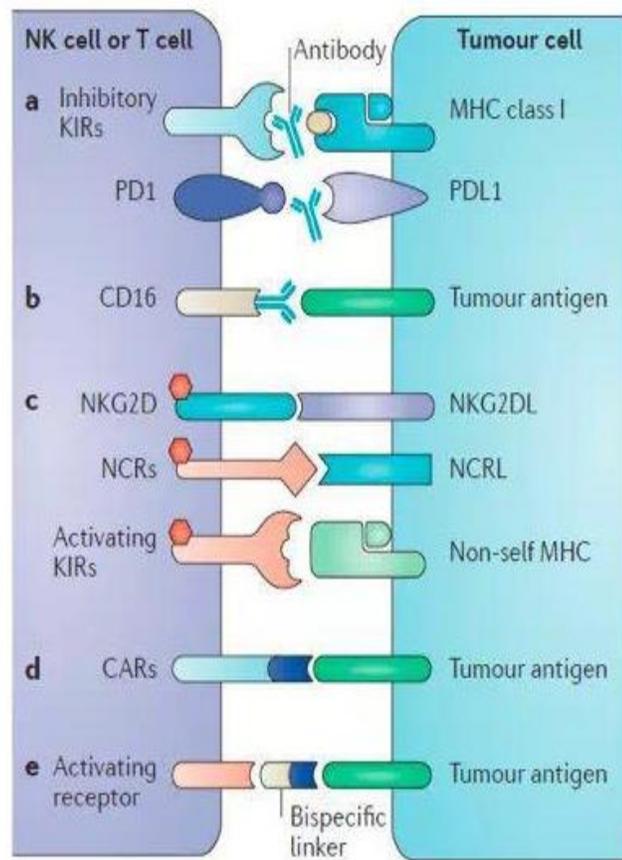
NK细胞

生物学功能

抗感染

抗肿瘤

免疫调节



NKT细胞

分布 肝、骨髓、胸腺

表面标志 **NK1.1、TCR-CD3复合物**

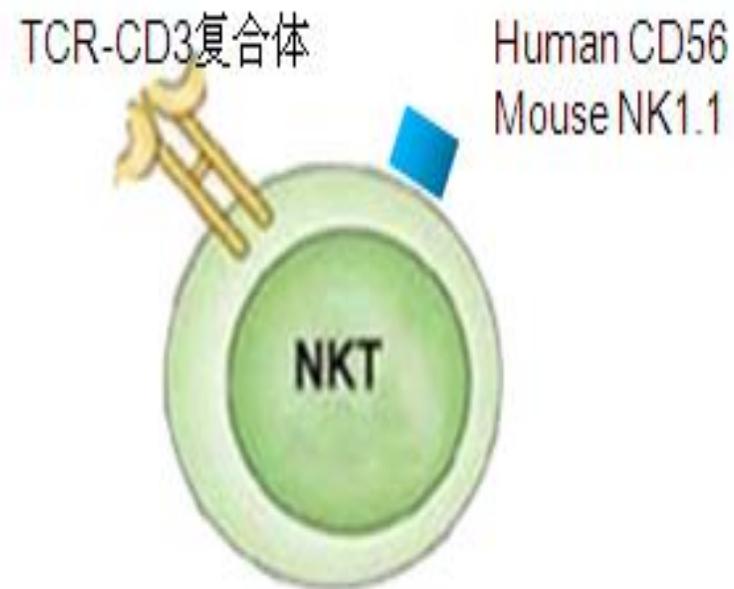
分子识别

抗原识别谱窄：**CD1复合物**，不受MHC限制

杀伤细胞的机制与CTL类似

生物功能

抗感染、抗肿瘤、免疫调节

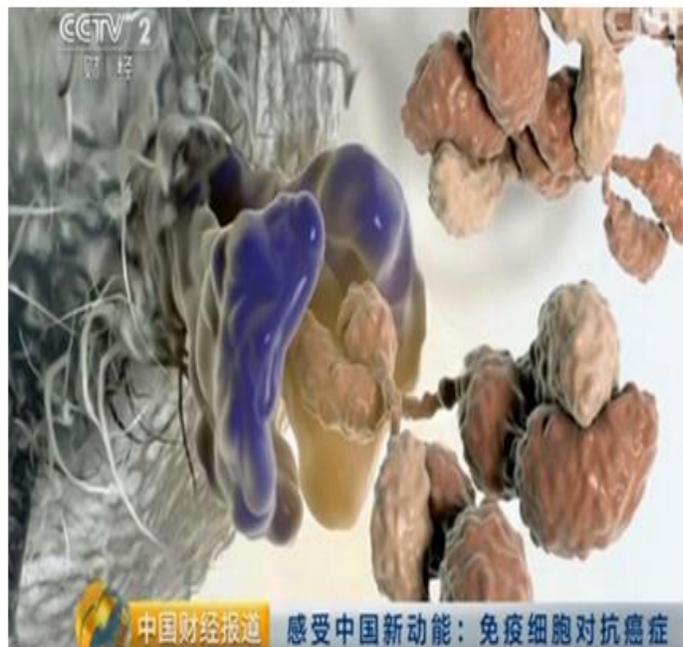


20分钟视频揭秘“癌症免疫治疗特种兵”--NKT细胞

发现抗癌“特种兵”：NKT细胞

生物探索网 2016-03-02 10:58:33 阅读(1580) 评论(0)

声明：本文由入驻搜狐公众平台的作者撰写，除搜狐官方账号外，观点仅代表作者本人，不代表本



中国财经报道 感受中国新动能：免疫细胞对抗癌症

2月27日，据CCTV2财经频道报道称，中国有一位科学家已经研制出一种治疗肿瘤的细胞里找到了抗癌的劲敌。清华大学医学中心细胞治疗研究所所长张明徽是这一项工作是在人体众多的细胞中，寻找并培养出对人类健康有益的免疫细胞。

张明徽免疫科普

清华大学细胞治疗研究所 微信号: THU-Cell

科普文章 微信课堂 科普视频 科普音频

- 肿瘤：多吃多占的“坏孩子”**
正常细胞在分裂过程中受到外部环境的影响，某些走在正常发育道路上的细胞停滞...
- 抗肿瘤：这场战役怎么打？**
抗肿瘤，是场艰苦的战斗，也必将是一场持久战。只有制定良好的战略战术才能克...
- 肿瘤治疗“三板斧”的利与弊**
肿瘤临床治疗有三板斧，“手术”、“放疗”和“化疗”，是肿瘤治疗战役中的先锋和...
- 外科手术之痛：肿瘤转移和复发**
手术治疗是肿瘤系统治疗中的急先锋。手术是一门技术活，对于特殊部位的肿瘤，...
- 阻击肿瘤的利器：3D放疗**

细胞中发现一个细胞有点不同。这个细胞的个头比其它细胞体积上可能是截然不同的细胞。张明徽留下了这个细胞，并对它进行了研究。这种免疫细胞是免疫系统中的超级杀手，竟然可以杀死癌细胞。

细胞亚群具有非常特殊的功能。这群NKT的抗肿瘤效应非常强，甚至被称为“特种兵”。”相关研究结果以“CD8+NKT-like cells regulate en-bearing DCs”为题，于2015年9月发表在《自然》子

免疫系统中主要的直接对抗肿瘤的细胞有两种，即NK细胞和T细胞。NK细胞具有非特异性杀伤功能，同时具有NK细胞的非特异性杀伤功能和T细胞的特异性杀伤功



固有免疫识别的对象

1.病原相关分子模式

2.损伤相关的分子模式

(1) 病原相关分子模式

(pathogen associated molecular pattern, PAMP)

一类或一群特定的微生物病原体共有的某些非特异性、高度保守的分子结构，可被非特异性免疫细胞所识别

如脂多糖、磷壁酸、肽聚糖、甘露糖、细菌DNA/RNA等

特征

通常为病原微生物所特有

为微生物生存和致病性所必需

宿主泛特异识别的分子基础

(2) 损伤相关的分子模式 (damage associated molecular pattern, DAMP)

是宿主体内因组织或细胞损伤而产生的内源性模式分子。

如:热休克蛋白、尿酸等



项目批准号	81460249
申请代码	H1005
归口管理部门	
依托单位代码	56300308A1735-2838



814602491009361

国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：地区科学基金项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：结核分枝杆菌Hsp16.3对巨噬细胞M2型极化的作用研究

资助经费：48万元 执行年限：2015.01-2018.12

负责人：罗军敏

题目：结核分枝杆菌 Hsp16.3 对巨噬细胞 M2 型极化的作用研究

Effects of *Mycobacterium tuberculosis* Hsp16.3 on M2 Macrophage Polarization

研究发现结核分枝杆菌 (MTB) 长期感染与巨噬细胞 M2 极化关系密切, 其具体机制不明。小分子热休克蛋白 Hsp16.3 是 MTB 功能蛋白, 对其在巨噬细胞中长期生存具有重要作用。我们前期研究发现 MTB Hsp16.3 可影响巨噬细胞功能。本项目拟建立体外诱导小鼠来源的巨噬细胞 M1/M2 极化技术平台, 观察 Hsp16.3 对巨噬细胞 M1/M2 型极化的作用; 构建敲减 Hsp16.3 的结核分枝杆菌株 H37Rv 感染的小鼠肺结核模型, 动态观察体内肺泡巨噬细胞极化的改变和病理损伤, 分析 Hsp16.3 表达水平与巨噬细胞极化的关系; 采用 cDNA 芯片、RNA 干扰和 WB 等技术进一步探讨 TLR4 等通路在 Hsp16.3 影响巨噬细胞 M2 极化中的可能作用。项目预期结果可为后续深入探讨 MTB 感染对巨噬细胞极化的影响及机制提供重要的实验和理论依据。

固有免疫的识别受体

模式识别受体

(pattern-recognition receptors, PRR)

表达于天然免疫细胞表面、可识别一种或多种PAMP的识别分子

特点：较少多样性、非克隆性表达、介导快速的生物学反应

类型：有甘露糖受体、清道夫受体、Toll样受体

生物学功能

调理作用、活化补体、吞噬作用、启动细胞活化和炎症信号转导、诱导凋亡

Toll样受体:

研究热点:
TLR的结构生物学

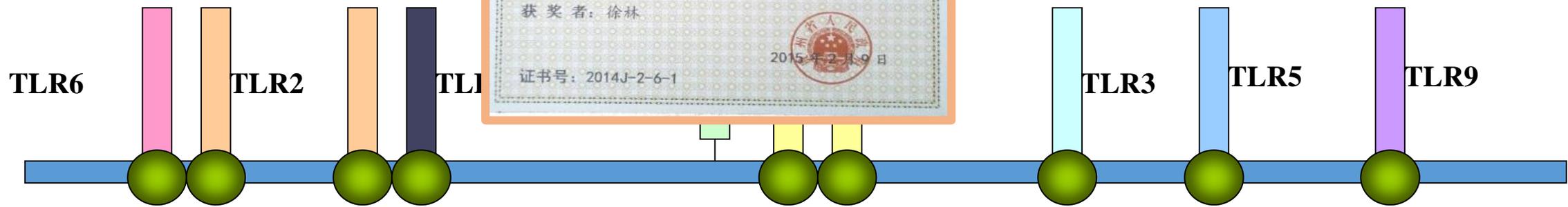
肽聚糖、磷壁酸 (G+)
细菌脂蛋白
LPS (钩端螺旋体)
分枝杆菌细胞壁
酵母多糖

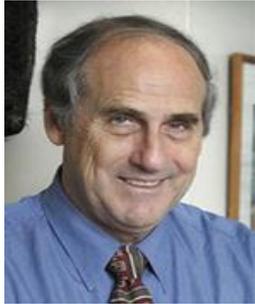


dsDNA

鞭毛蛋白

非甲基化
CpGDNA





2011年

诺贝尔奖评选委员会在声明中说，人类及其他动物依靠免疫系统抵抗细菌等微生物的侵害，博伊特勒和霍夫曼发现了**关键受体蛋白质**，它们能够识别微生物对动物机体的攻击并激活免疫系统，这是免疫反应的第一步。

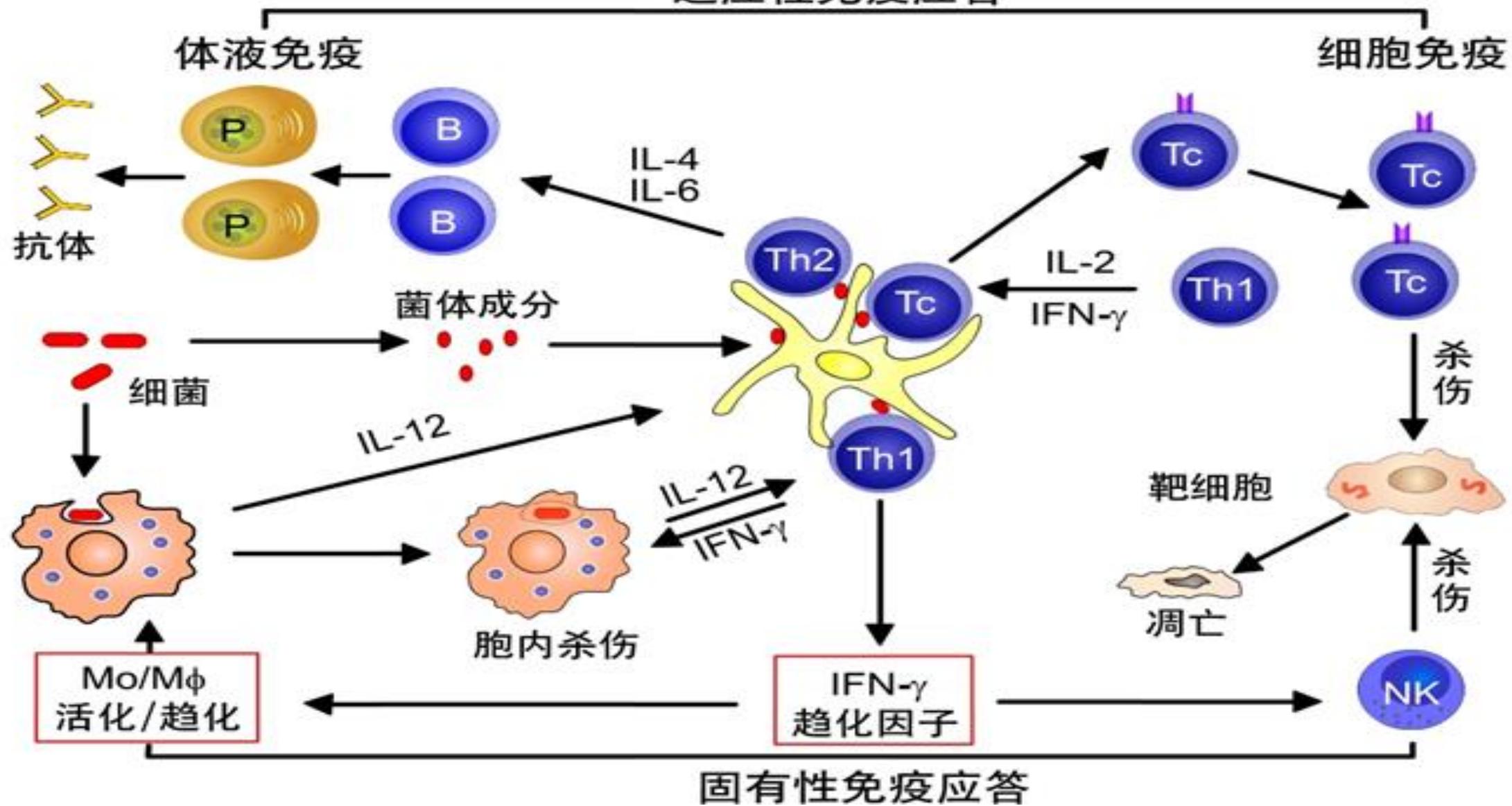


斯坦曼则发现了**能够激活并调节适应性免疫的树突细胞**，这种细胞促使免疫反应进入下一阶段并将微生物清除出机体。

声明说，这**3**位获奖者的研究成果揭示免疫反应的激活机制，使人们对免疫系统的理解发生“革命性变化”，进而为免疫系统疾病研究提供了新的认识，并为传染病、癌症等疾病的防治开辟了新的道路。



适应性免疫应答



固有免疫应答与适应性免疫应答的关系

1. 启动

APC提呈抗原与表达B7

2. 影响类型

MΦ诱导Th1分化，产生细胞免疫

NKT、肥大细胞诱导Th2，产生体液免疫

3. 协助效应

体液

Ab

补体 调理、**ADCC**

细胞

Th1

激活**MΦ**

适应性免疫应答

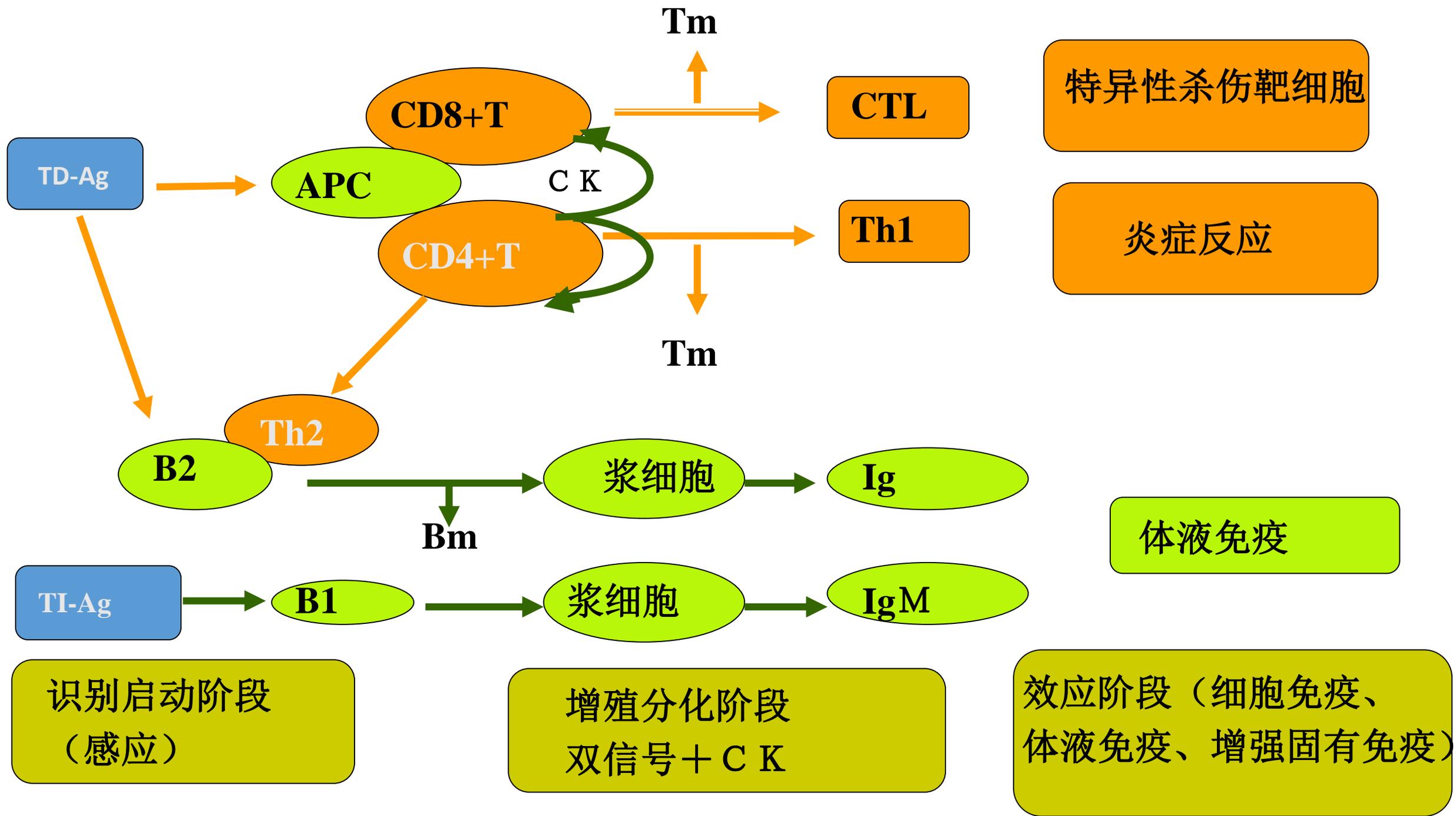
适应性免疫应答的基本过程

识别阶段	活化、增殖和分化阶段	效应阶段
Ag与免疫细胞间的相互作用	免疫细胞间的相互作用	效应细胞和效应分子与靶细胞(或靶分子)间的相互作用
抗原的摄取、处理和加工、提呈及识别	膜受体的交联、膜信号的产生与传递、细胞增殖、活化与分化和生物活性介质的合成与释放	效应细胞和效应分子对靶细胞或靶分子的排异作用、引起组织的损伤作用(炎症)和免疫应答的调节
抗原 → [APC T B]	[T细胞与B细胞的增殖与分化 抗体的产生与释放 细胞因子的产生与释放 效应T细胞的产生 免疫记忆细胞的产生]	[抗体分子 效应T细胞] → 排异或排己 → [免疫保护 [抗感染 抗肿瘤] 免疫病理 [自身免疫 变态反应 移植排斥 移植物抗宿主反应] 免疫增强系统: 补体分子、细胞因子、NK细胞、肥大细胞、Mφ、粒细胞系、红细胞、血小板

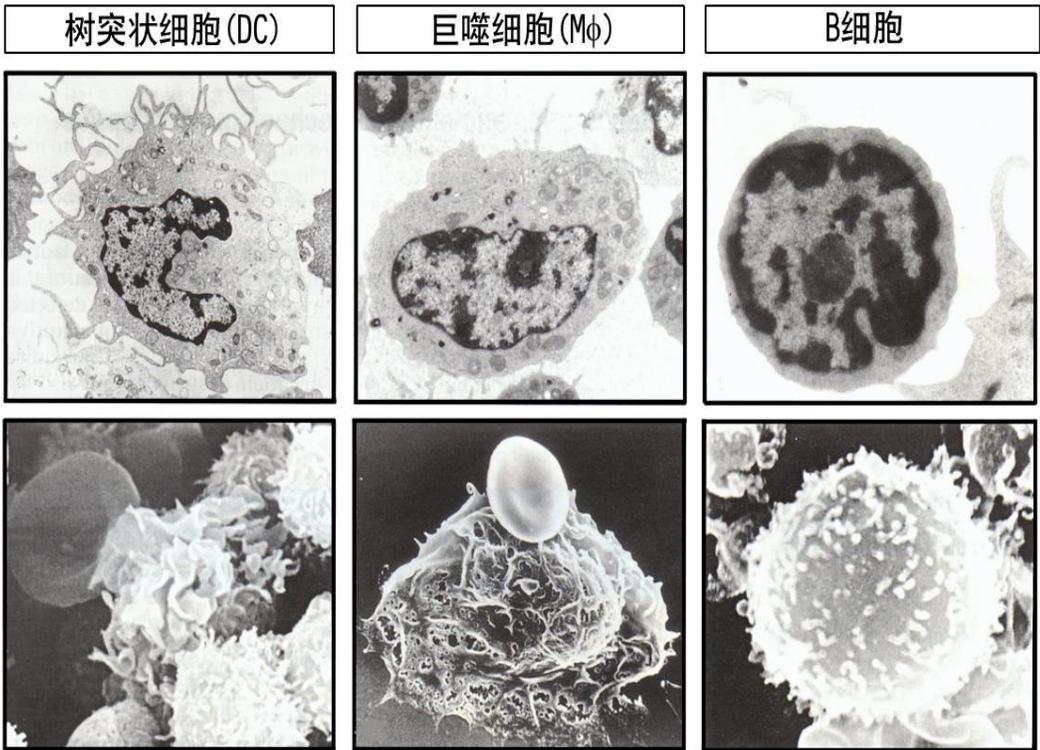
免疫应答的基本过程



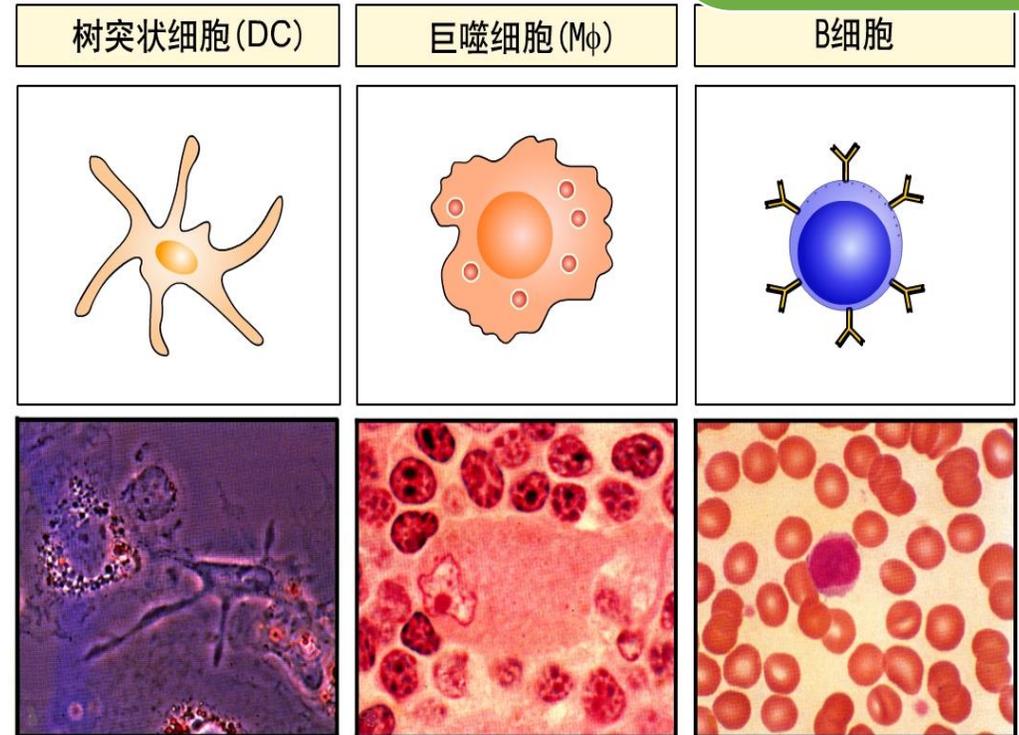
Immunology



研究热点：
APC新亚群、功能、
激发应答的机制

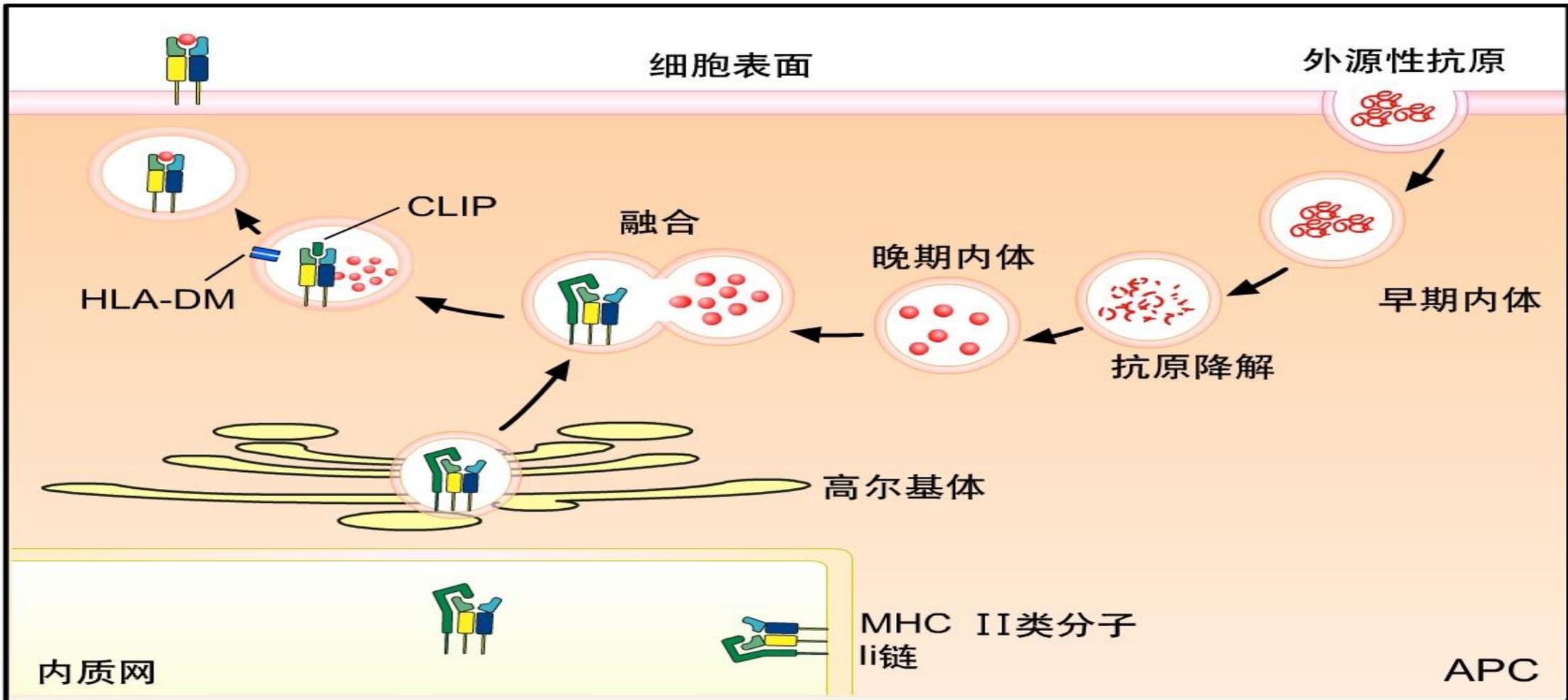


抗原提呈细胞 (APC) 电镜照片



抗原提呈细胞 (APC) 染色



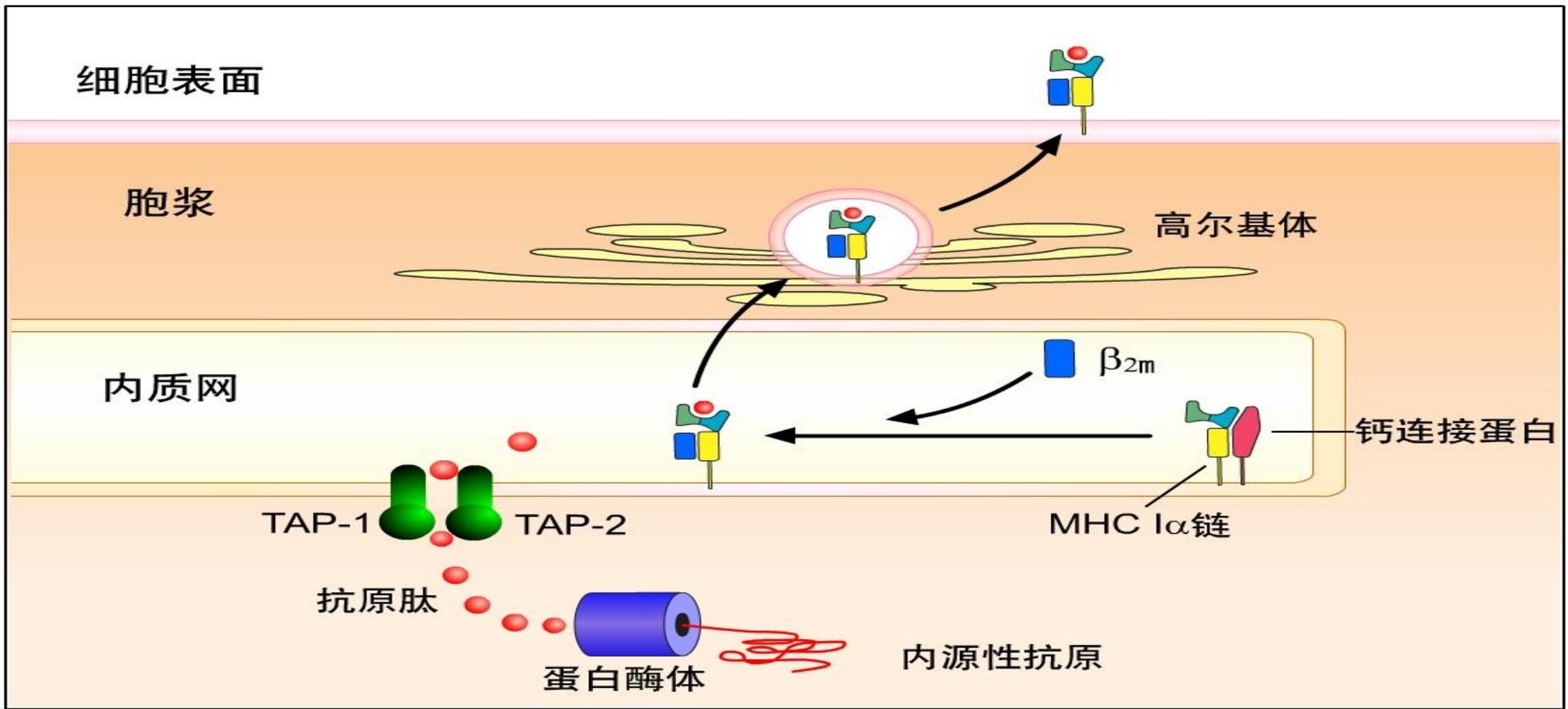


外源性抗原的加工及提呈过程

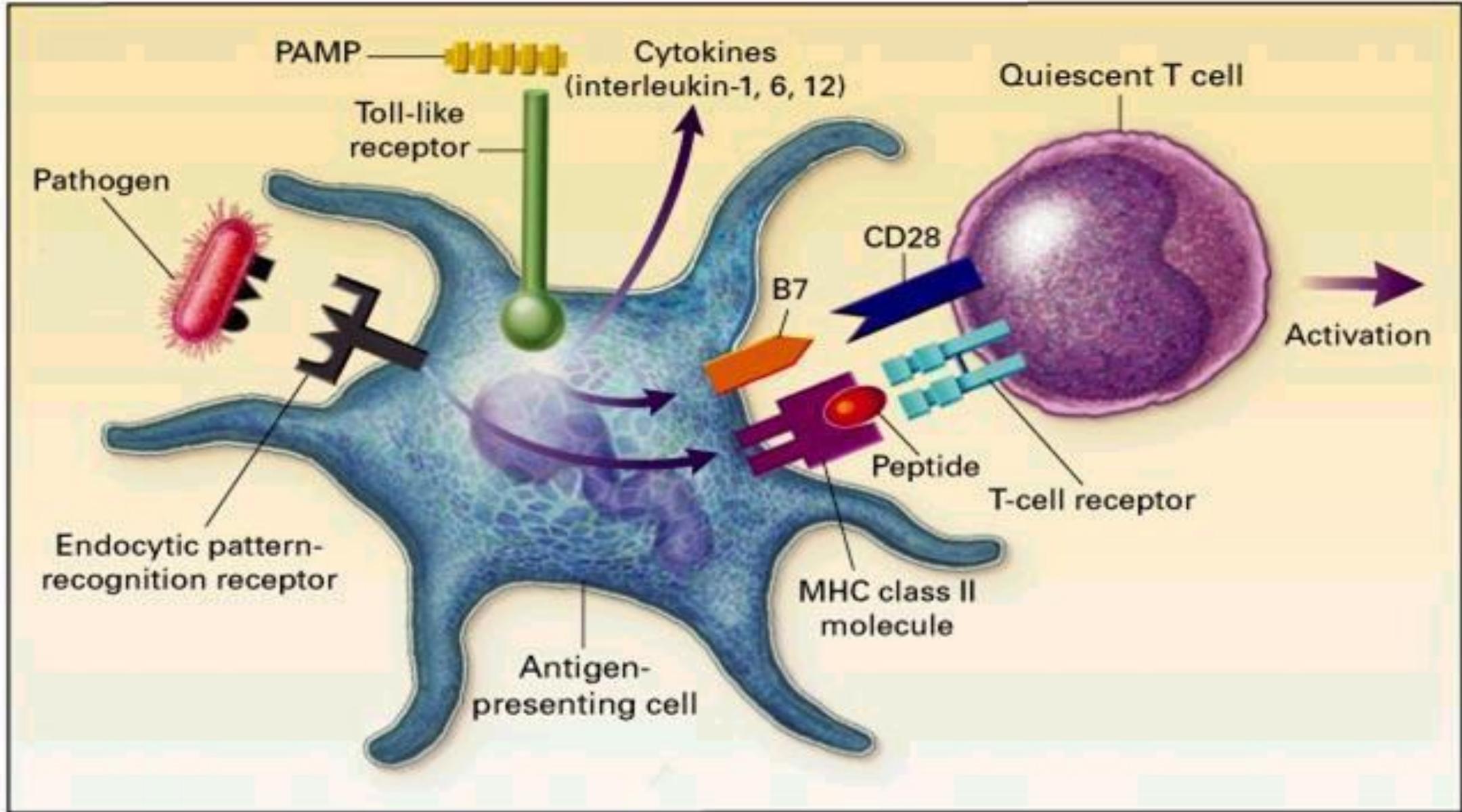


Immunology

内外源性抗原加工及处理



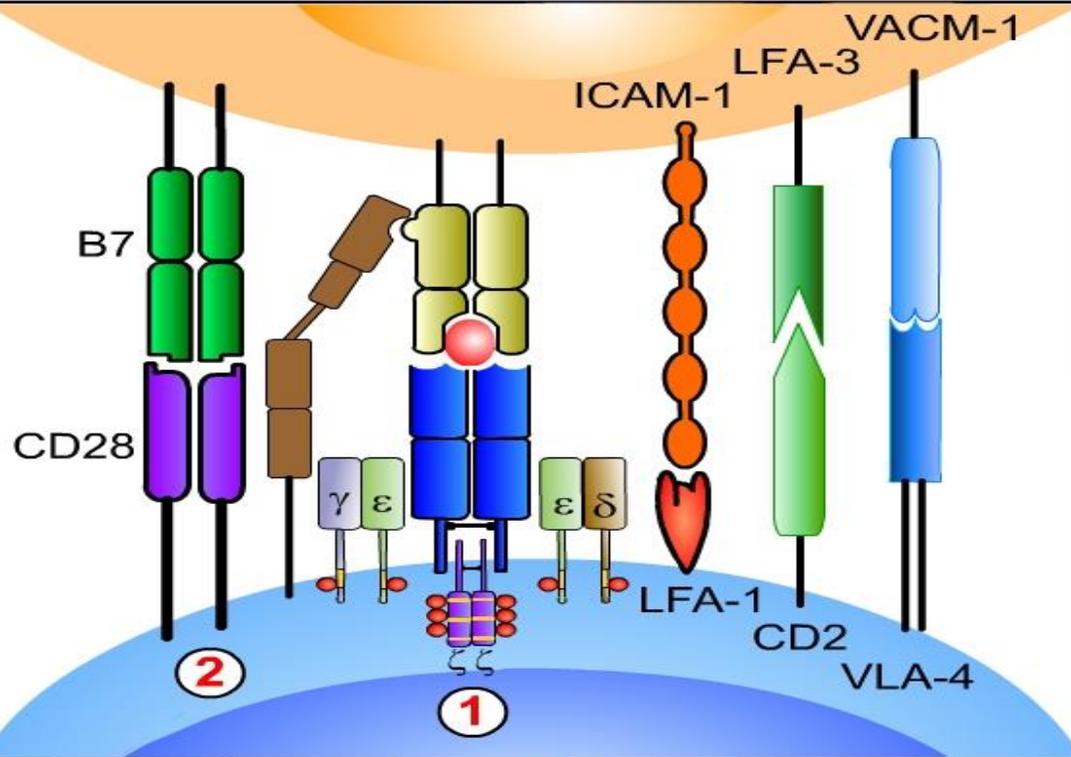
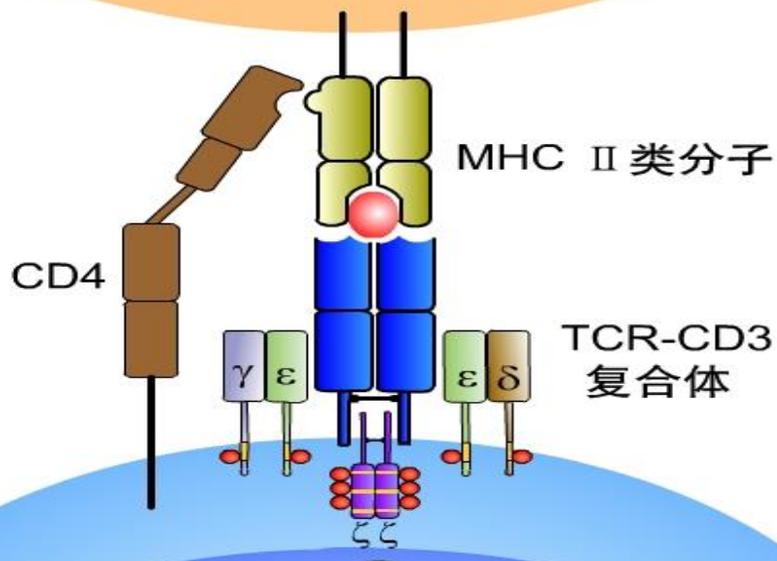
内源性抗原的加工及提呈过程



特异信号①

特异信号①+协同刺激信号②

APC



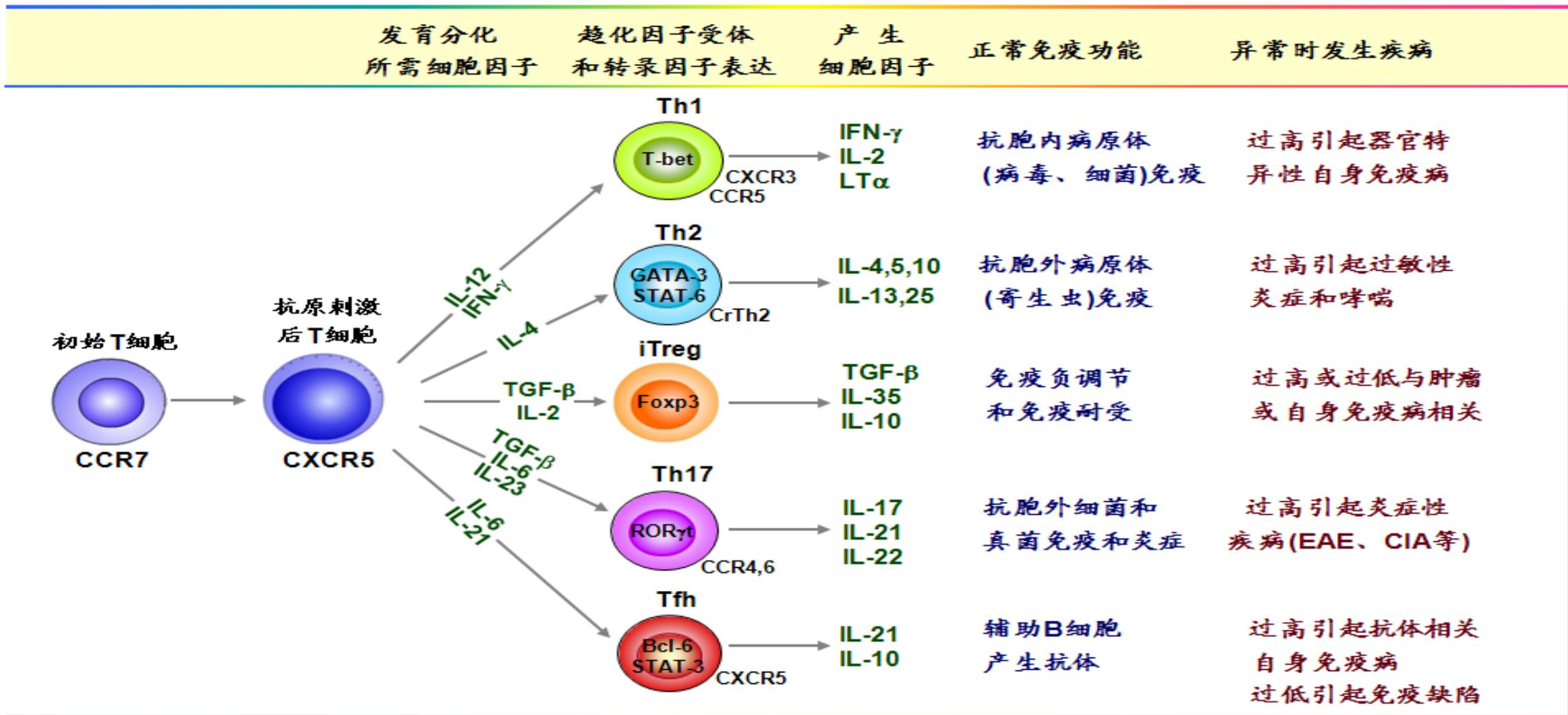
无能(anergy)

CD28刺激
阻断B7

活化并增殖

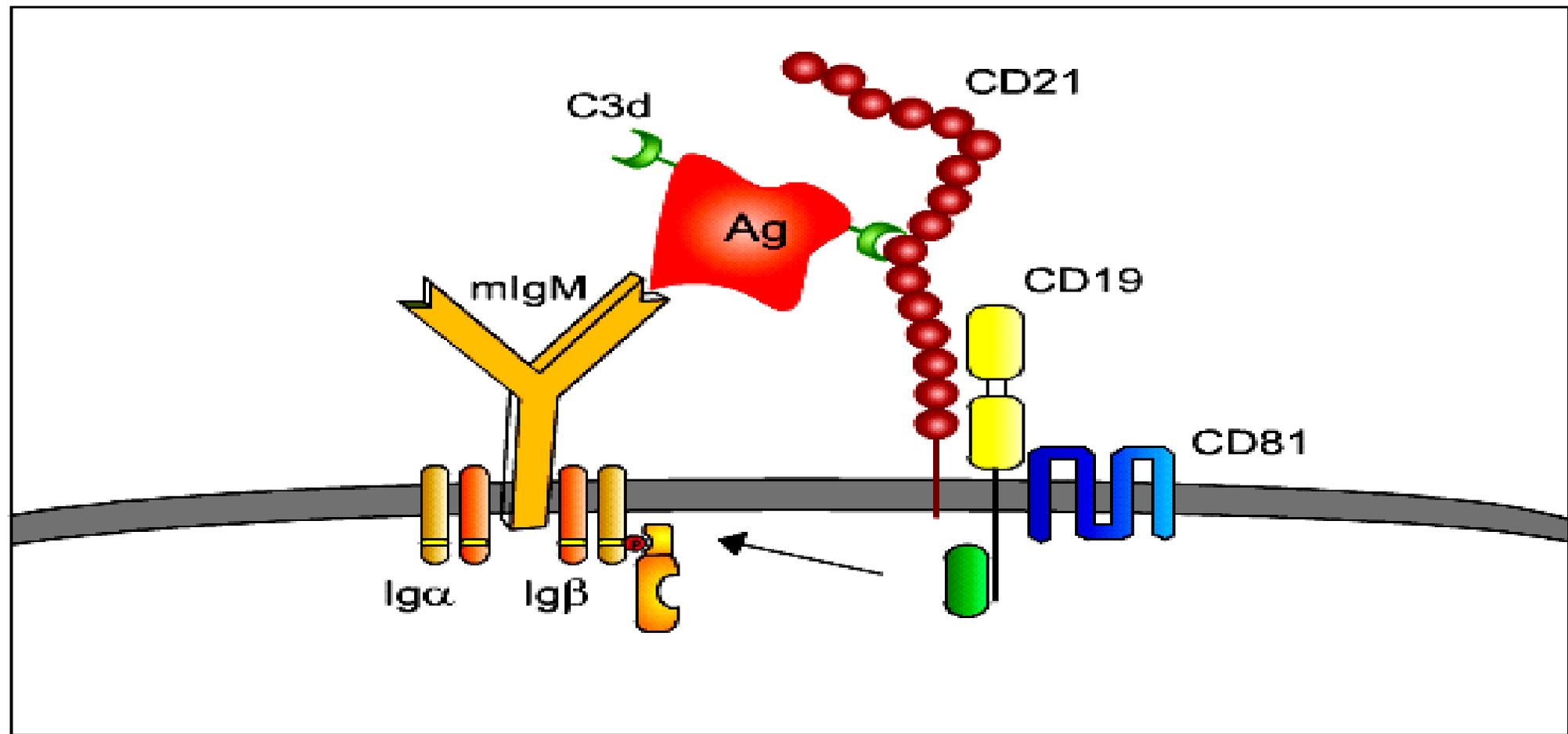
T细胞活化相关信号分子



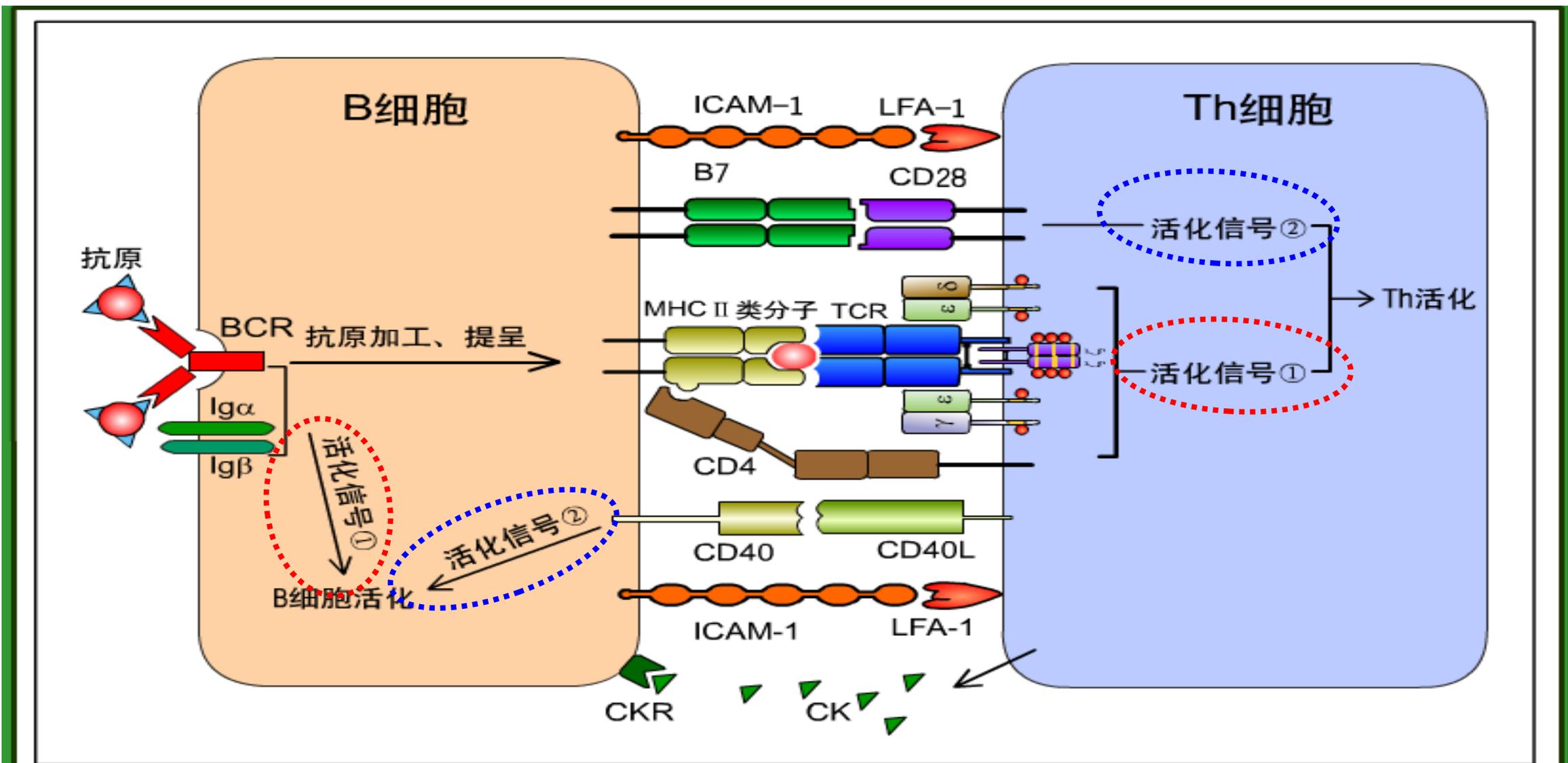


根据King C(Annu Rev Immunol 2008)修改

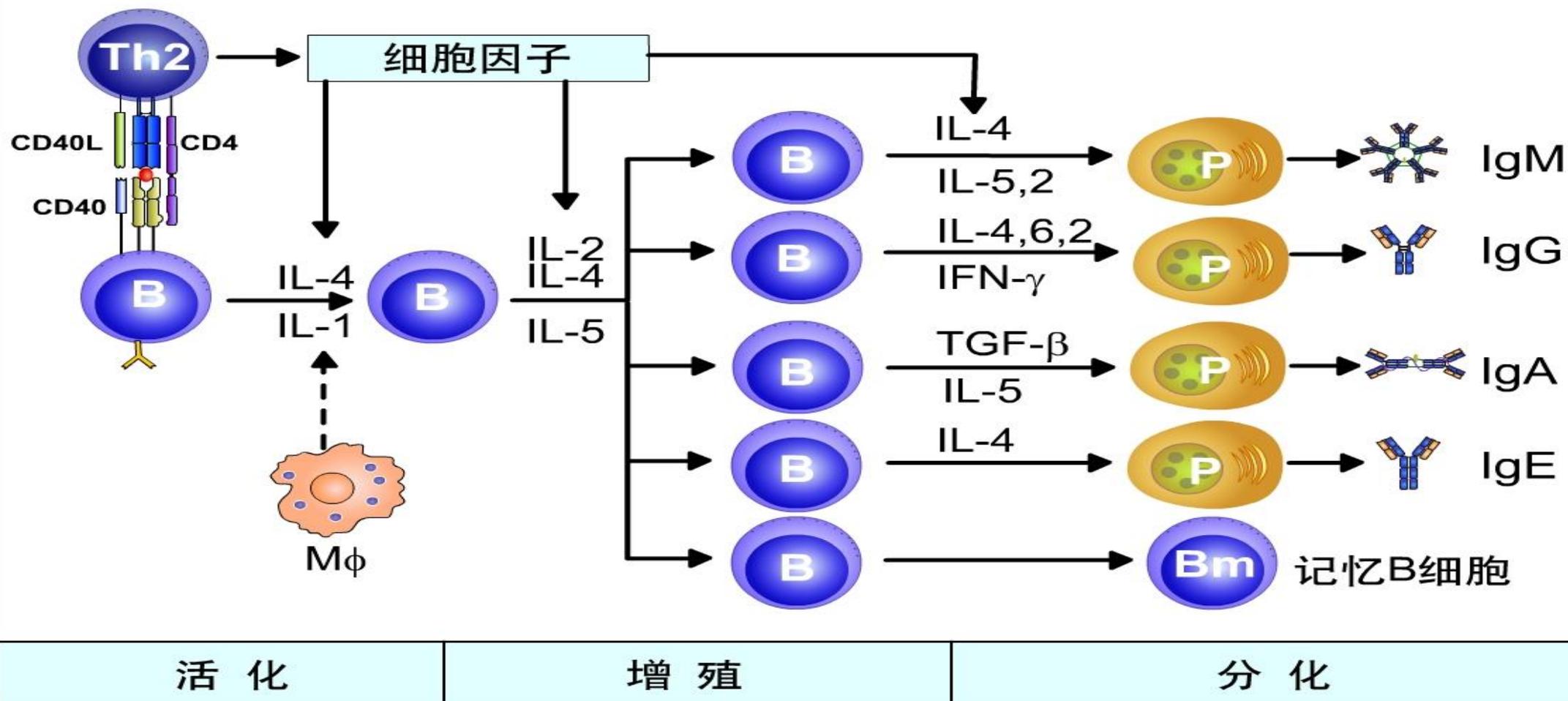
CD4⁺T细胞亚群的分化与转录因子、趋化因子受体以及分泌细胞因子的关系



B细胞信号复合物示意图



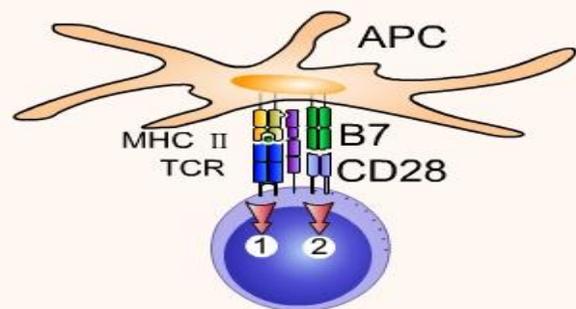
B细胞与Th细胞间相互作用



B细胞应答活化过程示意图

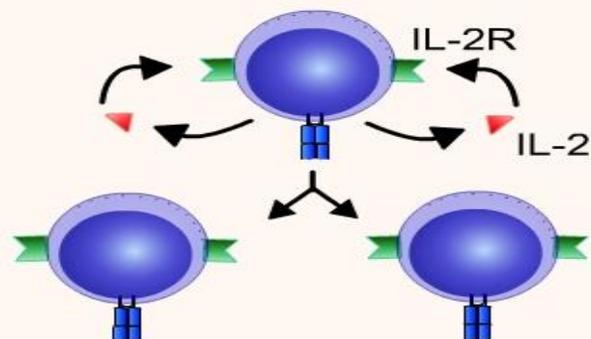
识别阶段

CD4⁺T细胞识别抗原



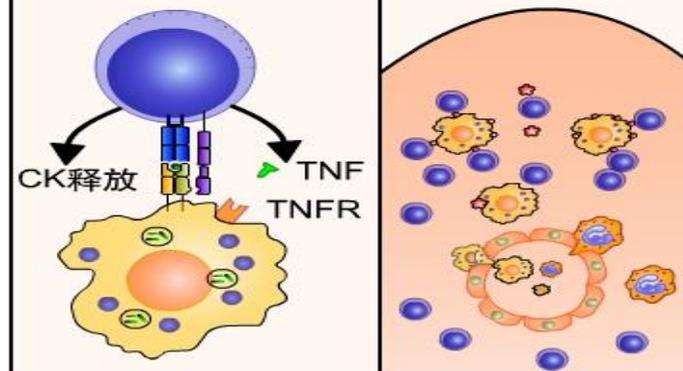
活化、增殖、分化阶段

CD4⁺T活化、增殖、分化

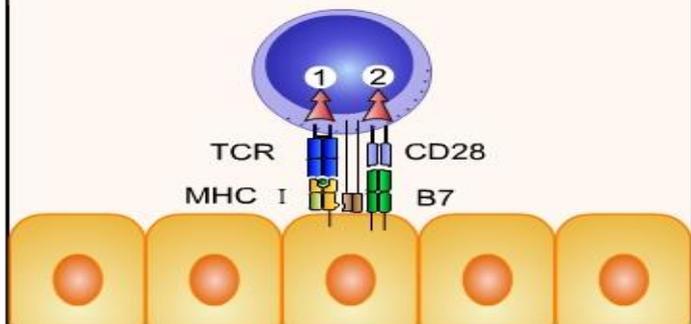


效应阶段

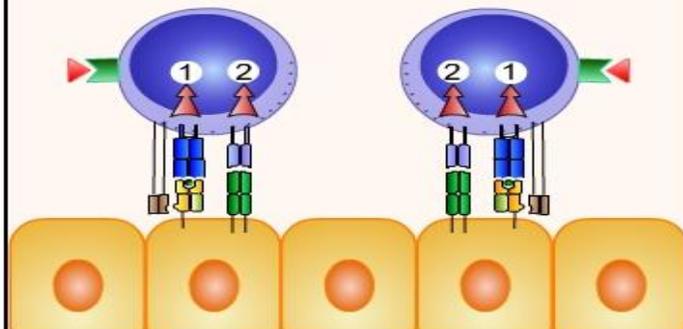
效应Th1释放CKs介导DTH



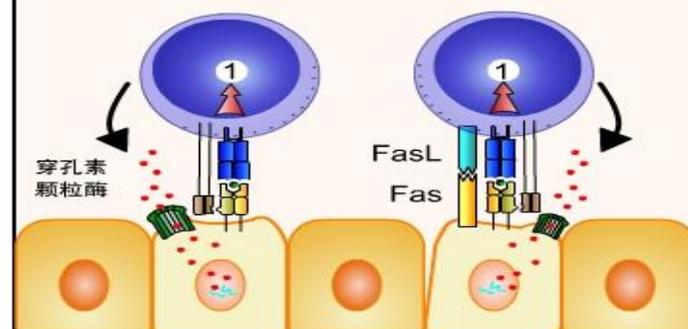
CD8⁺T细胞识别抗原



CD8⁺T活化、增殖、分化



效应CTL杀伤靶细胞



细胞免疫应答的基本过程

· 特稿 ·

2009年国内外免疫学研究重要进展

刘娟 曹雪涛 (第二军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室)

中国图书分类号 K825.6 文献标识码 A 文章编号 1000-484X(2010)02-0099



曹雪涛 院士

曹雪涛, 1964年出生, 教授, 中国科学院院士。现任第二军医大学副校长和免疫学研究所所长、医学免疫学国家重点实验室主任, 兼任浙江大学免疫学研究所所长、中国免疫学会理事长、亚太免疫学联盟副主席、国家973免疫学项目首席科学家、863计划医药生物技术领域专家、国家自然科学基金免疫学创新团队项目负责人。任《中国



刘娟

肿瘤生物治疗杂志》主编、《中国免疫学杂志》副主编、Cellular and Molecular Immunology 共同主编、J Immunol、J Biol Chem、Eur J Immunol、Cancer Immunol Immunother、Mol Immunol、Cancer Science、Gene Therapy、Cell Res 等杂志编委。

从事免疫识别与免疫调节的基础研究、肿瘤的免疫与基因治疗的应用研究。研究了树突状细胞参与免疫应答的机制及其来源的新分子(自主发现的22种新型分子得到HUGO命名); 分析了巨噬细胞TIR信号触发与调控细胞因子与干扰素产生的分子机制; 发现了一种具有重要免疫负调节功能的树突状细胞新型亚群并研究了其性质与分子机制, 观察到成熟树突状细胞能够在基质微环境中进一步增殖和分化, 从而对成熟树突状细胞是终末细胞的传统免疫学观点提出了挑战; 将树突状细胞激活免疫应答的理论研究成果指导临床实践, 以树突状细胞疫苗为基础的“序贯性免疫化疗”经SFDA的批准应用于临床II期临床试验晚期肿瘤患者。以通讯作

1 2009年国外免疫学

1.1 新型免疫细胞亚

拓展及深入, 亦涵盖了如MicroRNA在免疫组织中发挥作用的深入研究取得巨大飞跃的一年中取得了一系列的有作, 受到了国际同行的

刘娟等 2015年国内外免疫学研究重要进展 第1期

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2016.01.001

· 专家述评 ·

2015年国内外免疫学研究重要进展

刘娟 曹雪涛 (第二军医大学免疫学研究所暨医学免疫学)

中图分类号 R 392 文献标志码 A 文章编号 10 0-484X



刘娟(1986年-), 第二军医大学免疫学研究所, 副教授。2007年本科毕业于北京大学医学部临床医学专业, 同年师从第二军医大学免疫学研究所曹雪涛院士攻读免疫学专业研究生, 分别于2010年、2012年获得免疫学硕士、博士学位。主要从事自身免疫性疾病发病机制的研究, 研究方向为天然免疫应答及其调节机制。以第一作者和共同第一作者在 Nature Immunology/Immunity、PNAS、Journal of Autoimmunity Cell Mol Immunol 等杂志发表论文, 以第一负责人获得国家自然科学基金资助、2013年上海市“晨光计划”资助。获得2013年全年优秀博士论文、2013年上海市优秀博士论文、2014年教育部高校十大科技进展、第四届中国免疫学青年学者奖。



曹雪涛(1964年-), 教授, 中国科学院院士。现任中国医学科学院院长、第二军医大学医学免疫学国家重点实验室主任, 任全球慢性传染病防控联盟主席、亚太地区免疫学联盟秘书长、中国免疫学会秘书长、国家863计划现代医学主题专家组组长、973免疫学项目首席科学

同总结
沿亮
到了
究注
了免
学相
的新
文中
与反

1 免
1.1
原体的
起点,
度和特
免疫学
际免
要集
胞等,



2009年国内外免疫学研究重要进展



2010年免疫学研究重要进展



2011年国内外免疫学研究重要进展



2012年度免疫学研究重要进展



2013年国内外免疫学研究重要进展



2014年国内外免疫学研究重要进展



2015年国内外免疫学研究重要进展



2016年国内外免疫学研究重要进展

刘娟等 2016年国内外免疫学研究重要进展 第1期

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2017.01.001

· 专家述评 ·

2016年国内外免疫学研究重要进展

刘娟 曹雪涛 (第二军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)

中图分类号 R392 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2017)01-0001-10



刘娟(1986年-), 第二军医大学免疫学研究所, 副教授。2007年本科毕业于北京大学医学部临床医学专业, 同年师从第二军医大学免疫学研究所曹雪涛院士攻读免疫学专业研究生, 分别于2010年、2012年获得免疫学硕士、博士学位。主要研究方向为天然免疫调控及自身免疫性疾病分子机制研究。以第一作者、共同第一作者或共同通讯作者在 Nature Immunology、Immunity、PNAS、Journal of Autoimmunity、Natl Sci Rev 和 Cell Mol Immunol 等杂志发表科研论文和综述。以第一负责人获得国家自然科学基金优秀青年科学基金、中国科协“青年人才托举工程”项目和上海市“晨光计划”项目资助。荣获2014年教育部高校十大科技进展、第四届中国免疫学青年学者奖、2013年全年优秀博士论文和2013年上海市优秀博士论文。



曹雪涛(1964年-), 教授, 中国科学院院士。现任中国医学科学院院长、北京协和医学院院长、第二军医大学医学免疫学国家重点实验室主任, 任亚太地区免疫学联盟秘书长、中国免疫学会秘书长、国务院学位评议委员会学科评议组基础医学组召集人。任《中国肿瘤生物治疗杂志》主编、Cellular and Molecular Immunology 共同主编, 任 Cell、Annu Rev Immunol、Sci Transl Med、eLife、Cell Res 等杂志编委。从事天然免疫识别与免疫

新, 在免疫学研究的各个领域都涌现出令人兴奋的最新进展; 感慨地看到我国免疫学研究又上了一个新台阶。这些研究为我们解开许多免疫学中悬而未决的重大科学问题提供了重要线索, 让我们对免疫系统和免疫应答的具体机制有了更加整体、全面而清晰的了解, 也帮助我们深入认识免疫相关重大疾病的具体机制, 并从免疫学角度寻找有效的防控手段。本文将对2016年度国际和国内免疫学研究领域的一些重要进展进行总结梳理, 疏漏之处期待各位读者的批评指正!

1 天然免疫细胞与分子调控机制

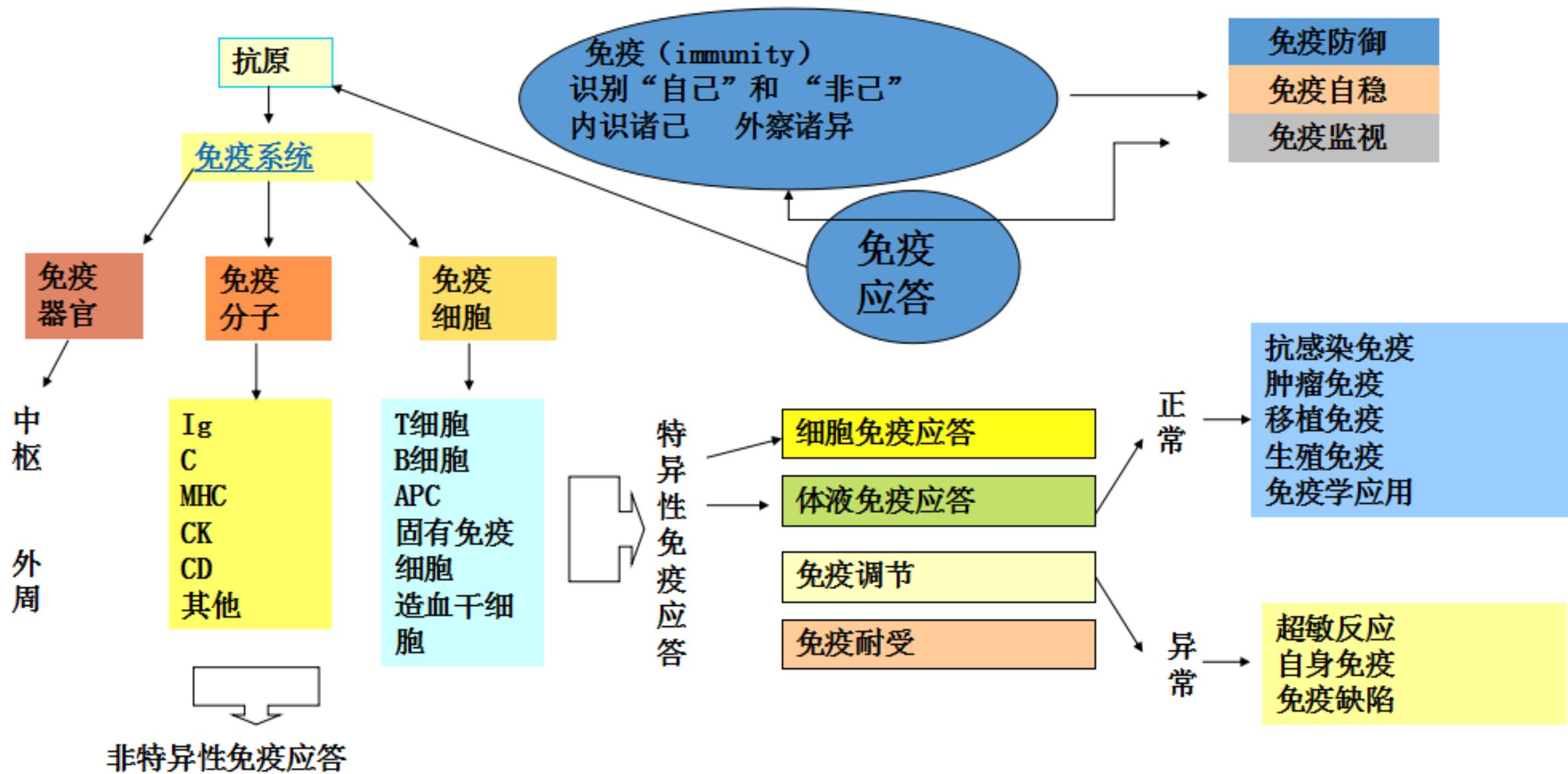
天然免疫细胞依赖模式识别受体 (Pattern-recognition receptors, PRR) 识别病原体或损伤细胞成分, 激活胞内一系列复杂的信号通路, 诱导炎症细胞因子或干扰素的产生, 触发天然免疫及炎症性免疫应答。天然免疫的识别、启动及效应等各个环节依赖于胞内多层次、复杂而精密的调控系统, 以赋予机体及时、高效的防御能力, 同时也避免过度的免疫应答带来的病理损伤。除了树突状细胞、巨噬细胞等经典的天然免疫细胞, 黏膜上皮作为机体应对入侵病原微生物的第一道防线, 也通过多种机制参与到天然免疫应答中。最新研究发现, 上皮细胞能在 I 型干扰素 (Interferon, IFN) 产生之前首先对病毒进行防御。病毒的 O-聚糖能诱导上皮细胞分泌

临床免疫

(部分)

遵义医学院免疫学教研室 罗军敏
QQ : 747980250





超敏反应

思考??

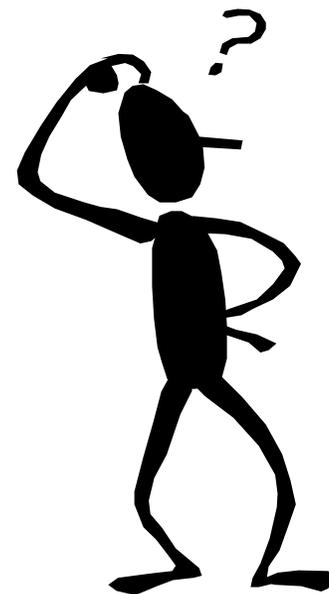
1. 常见的超敏反应性疾病有哪些？发病率不断增高的可能原因？
2. 超敏反应、过敏反应、变态反应、免疫力？
3. 四型超敏反应发生机制的主要区别，关键是什么？
4. 超敏反应性疾病免疫生物防治的现状和前景如何？

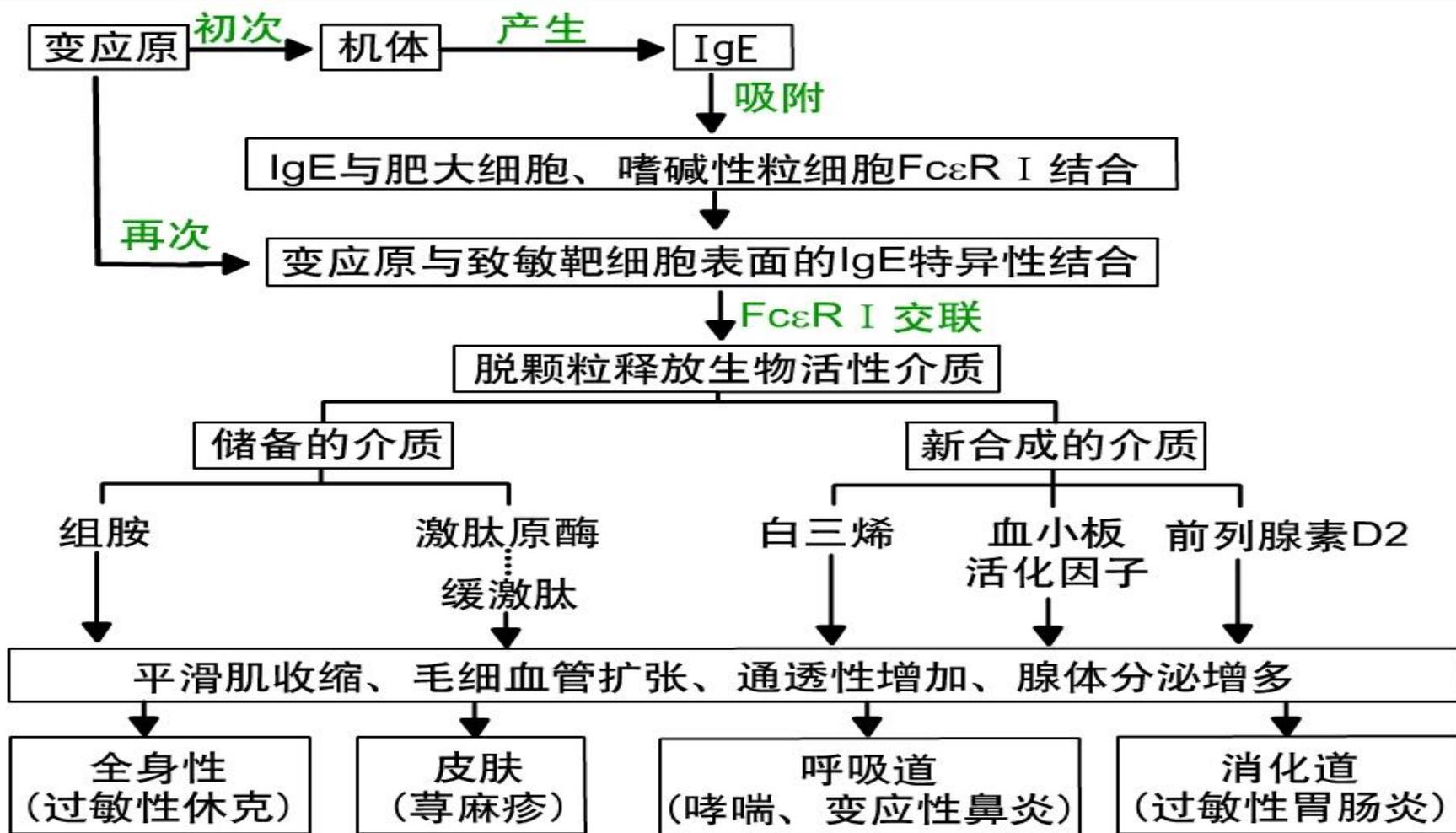
变态反应 1906年 Von Pirquet 提出

免疫力 保护性反应 各种抗原

超敏反应 超敏性疾病 各种抗原

过敏反应 过敏性疾病 各种过敏原





致敏阶段

激发和效应阶段

I 型超敏反应的发生机制

发病机制新认识

Th17 细胞，产生IL-17 介导炎症 参与过敏性疾病

Tr、Th1诱导障碍

To11样受体促进哮喘的发生发展

卫生假说与过敏性疾病

过敏性疾病（包括支气管哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、食物过敏症等）是复杂的炎症性疾病，已有的研究证明与基因多态性有关，但仅凭基因多态性不能解释发达国家该类疾病发病率迅速上升的原因。

1989年英国学者Strachan在其调查研究的基础上提出的“卫生假说（hygiene hypothesis）”为此提供了可能的解释。

卫生假说的内容

卫生假说指出，过敏性疾病的发病率不断上升
与现代生活方式有关。

遗传因素

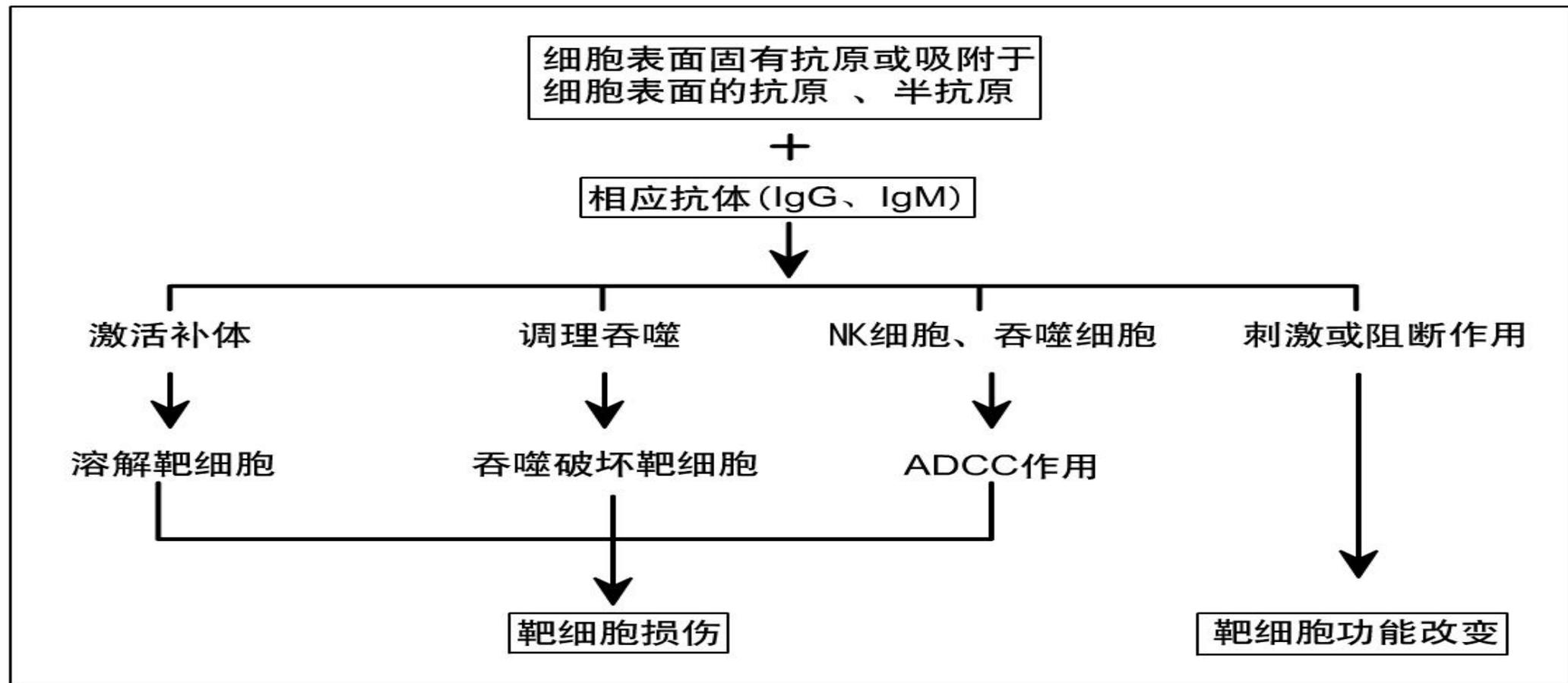
环境因子

幼年接触各类有害抗原，可防止过敏发生

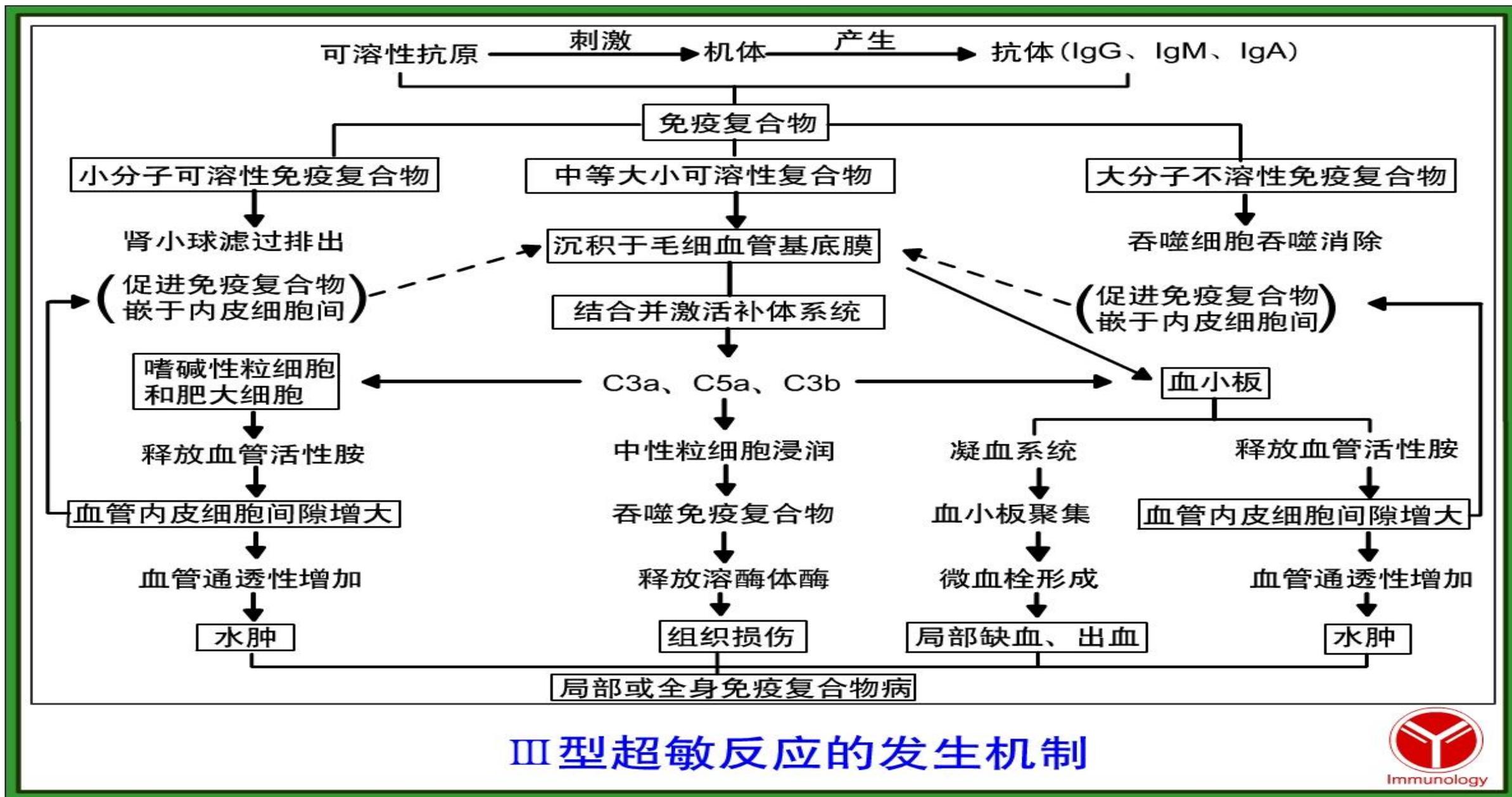
20世纪大规模卫生条件改善、疫苗开发及抗
生素的发展，过敏反应增加

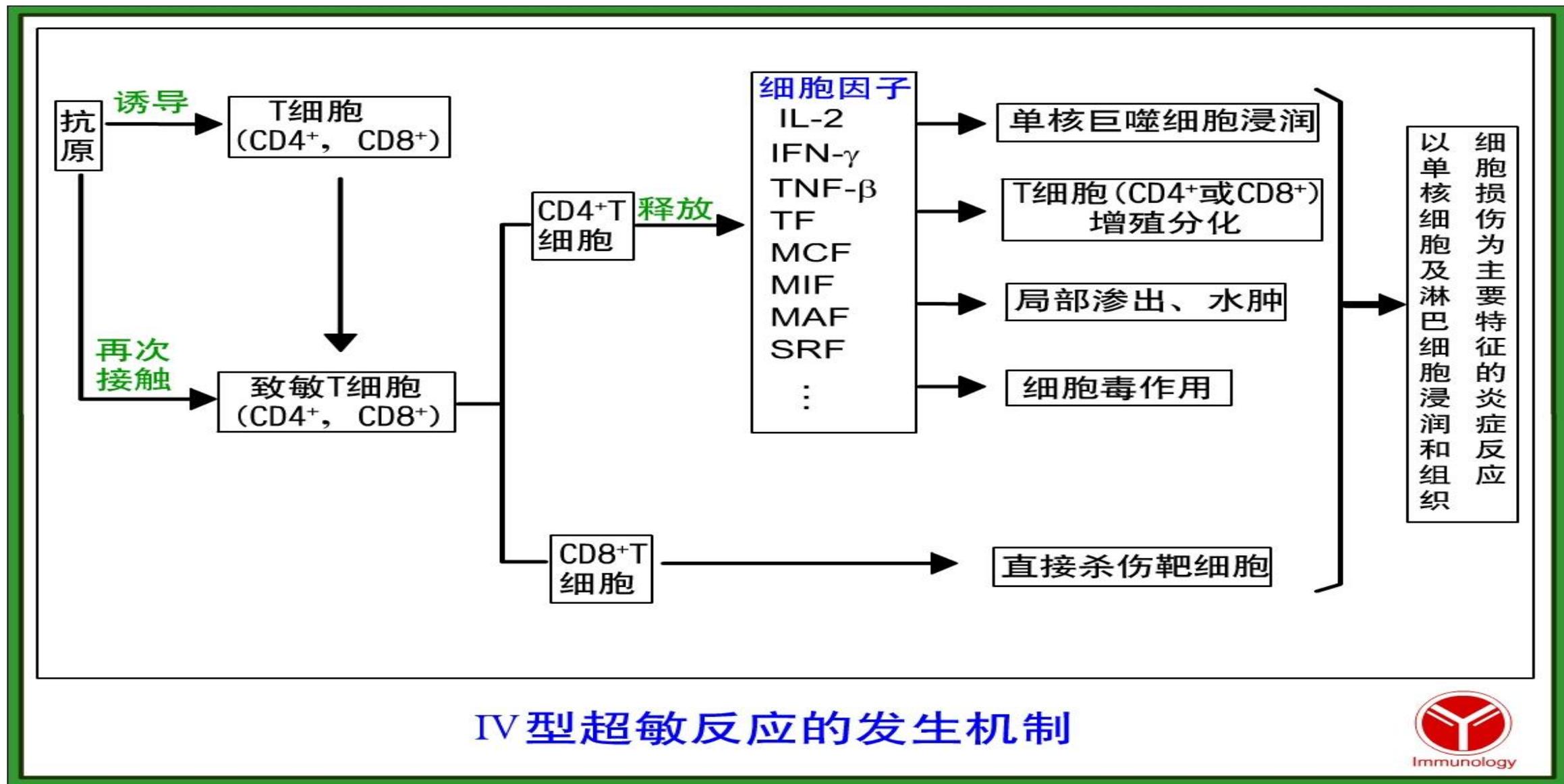
Th1/Th2失衡

防治：
肠道益生菌
及制剂



II 型超敏反应的发生机制





IV型超敏反应的发生机制

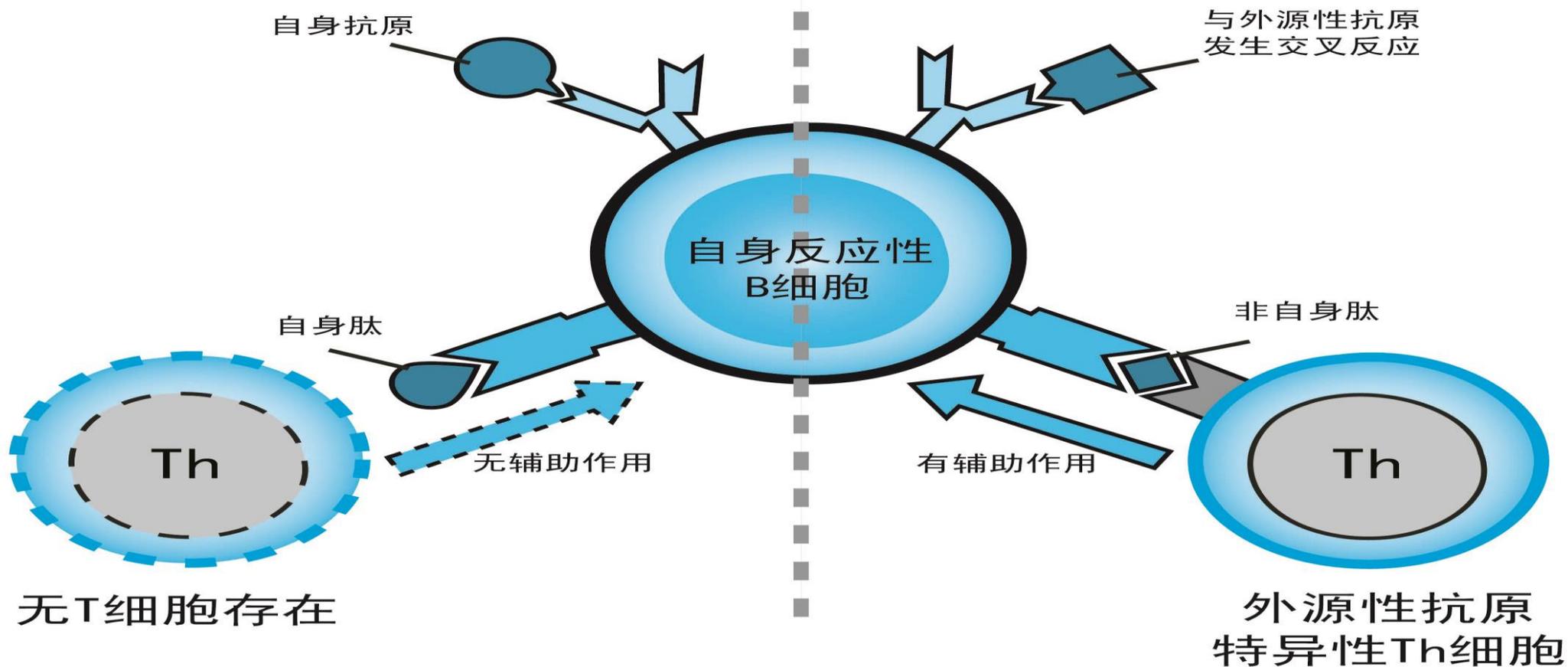


自身免疫

免疫耐受

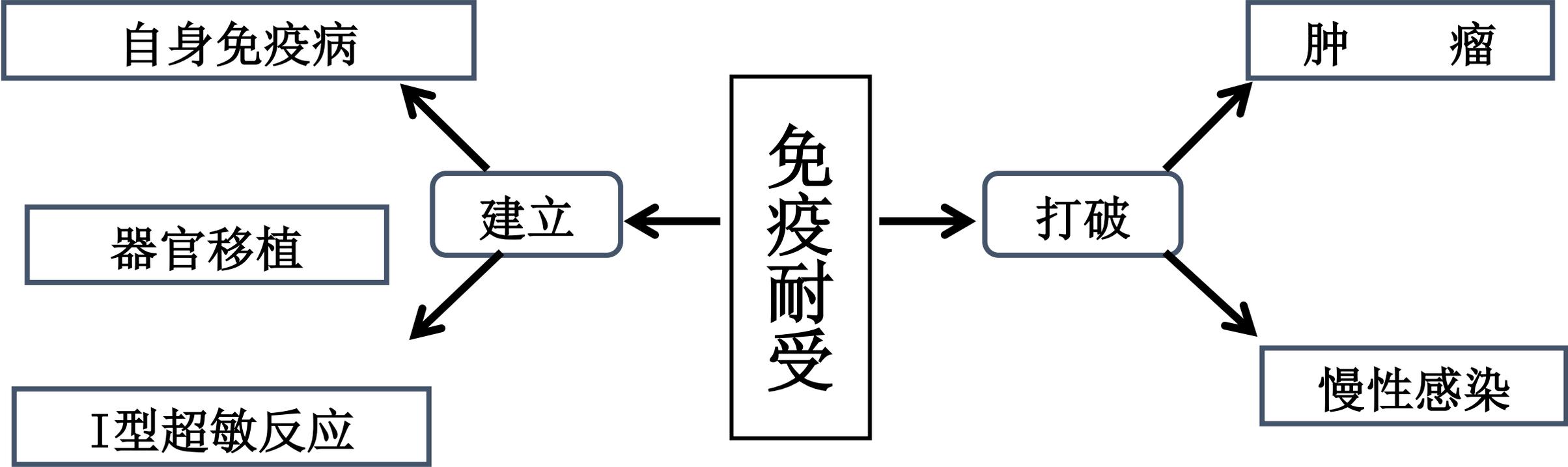
自身耐受

自身免疫



在无T细胞辅助情况下,自身反应性B细胞对外周可溶性自身抗原处于免疫无能状态。

免疫耐受临床意义

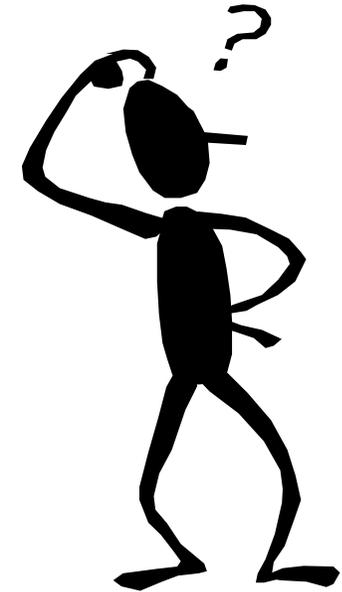


抑制应答

恢复应答

思考??

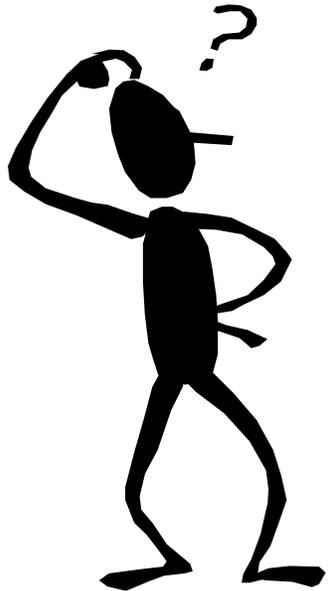
- 1.自身免疫应答与外来抗原特异性免疫应答的区别
- 2.常见的自身免疫性疾病有哪些?
- 3.自身免疫性疾病的免疫发病机制? 与免疫耐受的关系?
- 4.自身免疫性疾病免疫生物防治的现状和前景如何?



感染免疫

功 能	生理性反应(有利)	病理性反应(有害)
免疫防御	清除病原微生物及其他抗原	超敏反应 免疫缺陷病
免疫自稳	清除损伤细胞 或衰老的细胞	自身免疫病
免疫监视	清除突变或畸 变的恶性细胞	恶性肿瘤

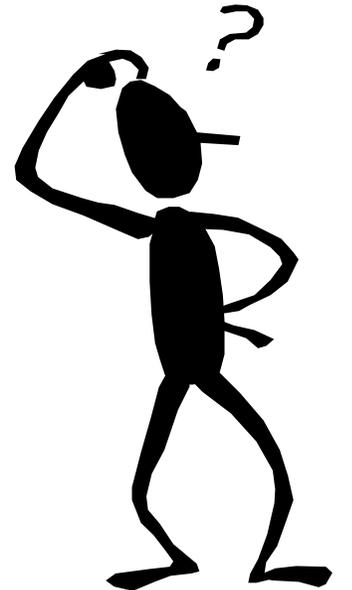
免疫系统的功能



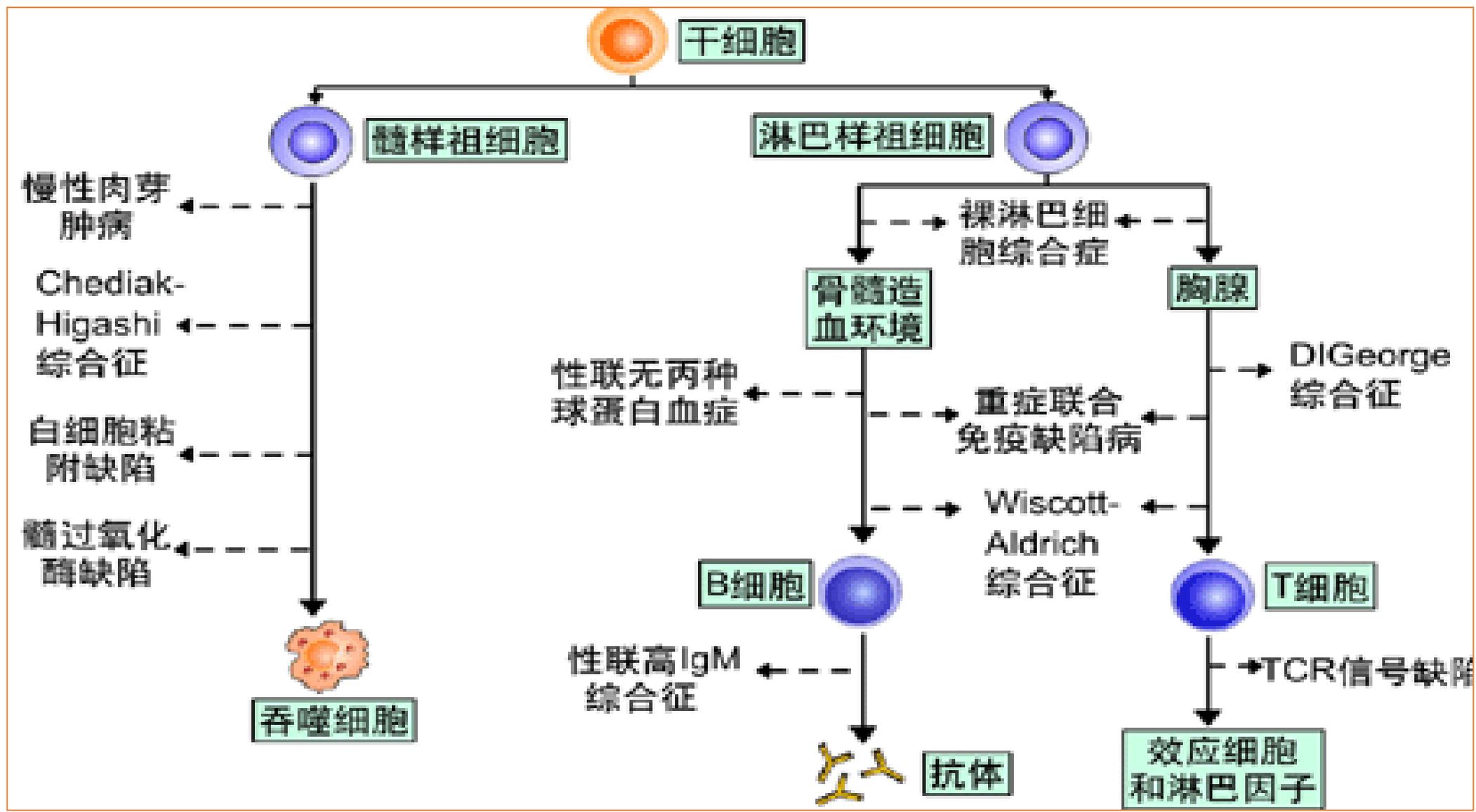
免疫缺陷

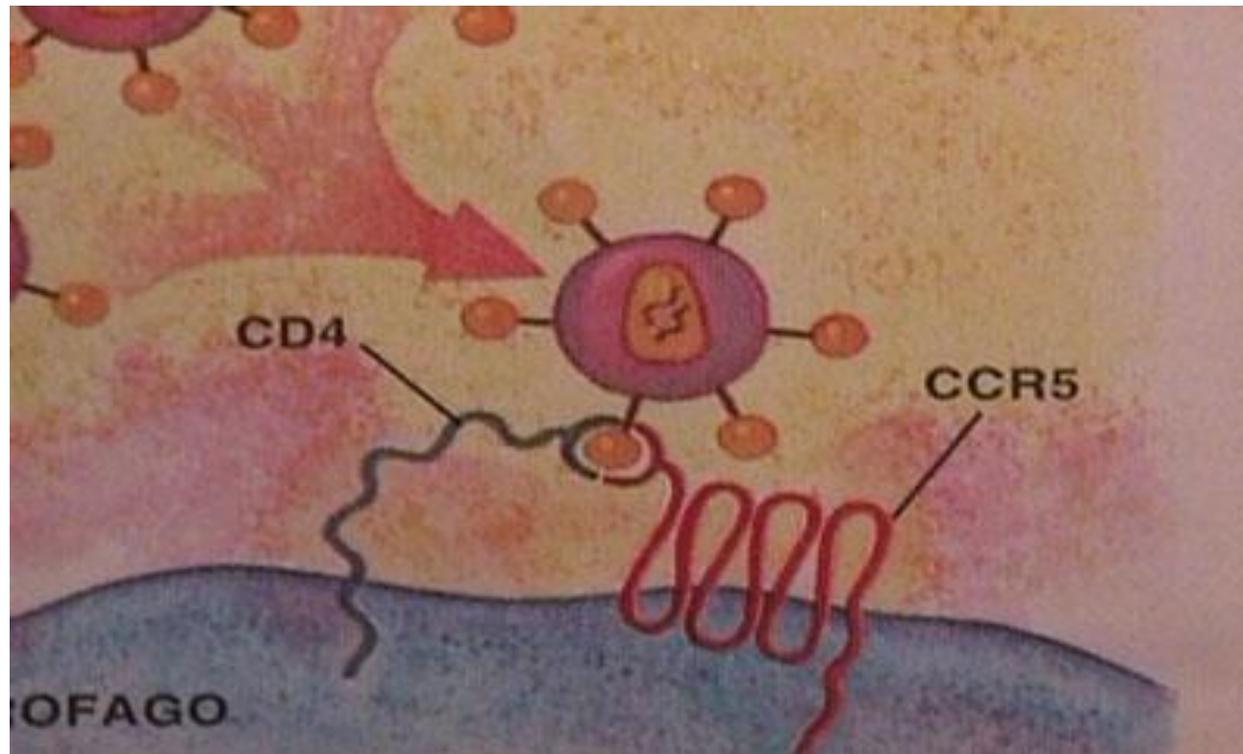
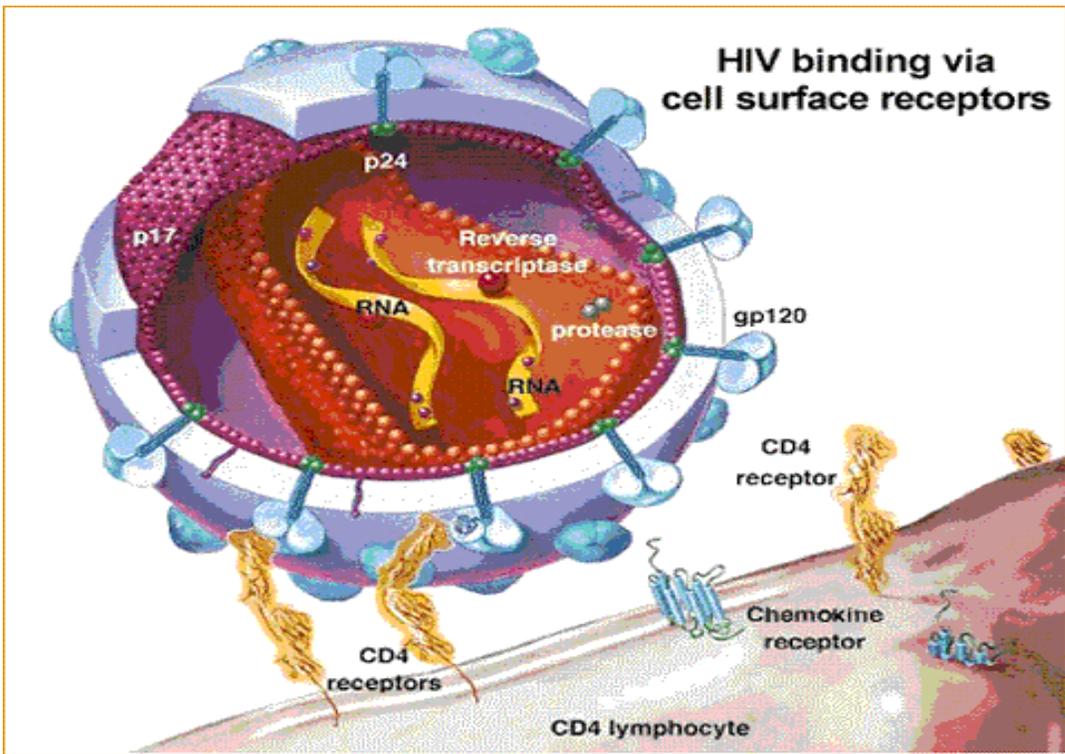
思考??

1. 免疫耐受、免疫抑制及免疫缺陷的区别?
2. 常见的原发的免疫缺陷病有哪些? 发生率增高的原因有哪些?
3. 获得性免疫缺陷综合征免疫生物防治的现状和前景如何?



1952年Bruton报道首例PID病人





2007年, 唯一感染HIV病毒的患者被成功治愈
“柏林病例” 蒂莫西·雷·布朗
(Timothy Ray Brown)

造血干细胞移植



我校研究生吴谋东同学捐献干细胞 挽救重症白血病患者生命

2013-12-27 00:00 研究生院

2013年12月25日上午9时，在贵州省造血干细胞移植中心内，来自我校27岁的研究生吴谋东同学正式开始接受造血干细胞的采集，几个小时后将用于挽救深圳一位重症白血病患者生命。他是遵义市迄今为止第8例造血干细胞捐献志愿者，是遵义医学院的第2例捐献志愿者。

上午10时我校研究生院老师走进采集室看望吴谋东同学，正在采集干细胞的他看起来非常平静，面对贵州省红十字会、遵义市红十字会的相关领导及记者，当问及他是否害怕时，他淡淡一笑“我本来就是学医的啊，在我签署捐献志愿书的那一刻起我就已经准备好了”。而在这之前一周的时间里，吴谋东同学已经注射了多次“动员剂”，并伴随有腰酸背痛、呕吐等反映，但是他硬是咬着牙坚持了下来，面对陪在他身边的姐姐和女朋友他总是笑着安慰他们“没事的”。

吴谋东同学家住贵州省锦屏的一个偏远山村，姐弟三人的家庭并不富有，但善良的父母用行动告诉他“爱心”的意义，淳朴的哥哥姐姐用默默的鼓励支持着他。而他从小就立志学医，2007年如愿考入我校临床医学专业就读并积极加入中国共产党，2012年9月又以优异的成绩应届考取我校小儿外科学专业研究生。读研期间该生刻苦学习临床技能并积极参加各项文体活动，曾代表学校参加贵州省大学生运动会，被评为研究生院“文体活动先进个人”，今年又以较高的成绩通过了国家执业医师资格证考试。

也许爱的含义很广很深，但是面对从吴谋东同学身体里抽取的那鲜红的200多毫升涌动着生命活力的干细胞血液来说，此刻爱就是对另一个生命的延续。吴谋东同学用自己的行动阐释了学医人的无私奉献，更是对我们遵医人才培养理念的弘扬，为我校精神文明建设注入了新的活力。

捐献“干细胞”遵义医学院邓秀军是遵义第10人

2014/2/24 遵义在线 有0人参与评论



2月21日上午11点50分，遵义医学院的大四学生邓秀军在新舟机场乘坐飞机飞往北京，准备为一名血液病患者捐献造血干细胞。如若捐献顺利，邓秀军将成为我国开展造血干细胞移植以来的第4000例捐献志愿者，同时也是我市的第10例。

邓秀军出生于1991年，家住铜仁市万山区的他于2010年考入了遵义医学院的临床医学专业进行学习。进入大学后，邓秀军便加入到学校的红十字会，成为一名红十字会志愿者。在2011年10月的一天，邓秀军在学校的一次献血活动中抽取血样，成了一名造血干细胞捐献志愿者。

全球首例“换头术”2017年在中国进行！

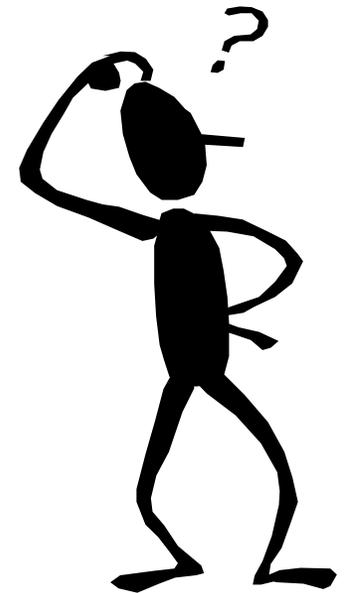
2015年，意大利神经外科专家赛吉尔·卡纳维罗宣布两年内将完成世界首例人类头颅移植手术，引发外界关注。据英国《每日邮报》报道，手术的准备工作的目前有了新进展，中国医生任晓平率领的团队准备与卡纳维罗携手，乐观估计，该项手术将于2017年12月在哈尔滨医科大学的附属医院进行。

2013年，任晓平教授是哈尔滨医科大学主任医师、博士生导师，他的团队完成了首例小白鼠头部移植手术。此后，他们进行了约1000例小白鼠换头手术。目前他的团队正准备进行灵长类头部移植探索，最终挑战人类“换头”手术。



思考??

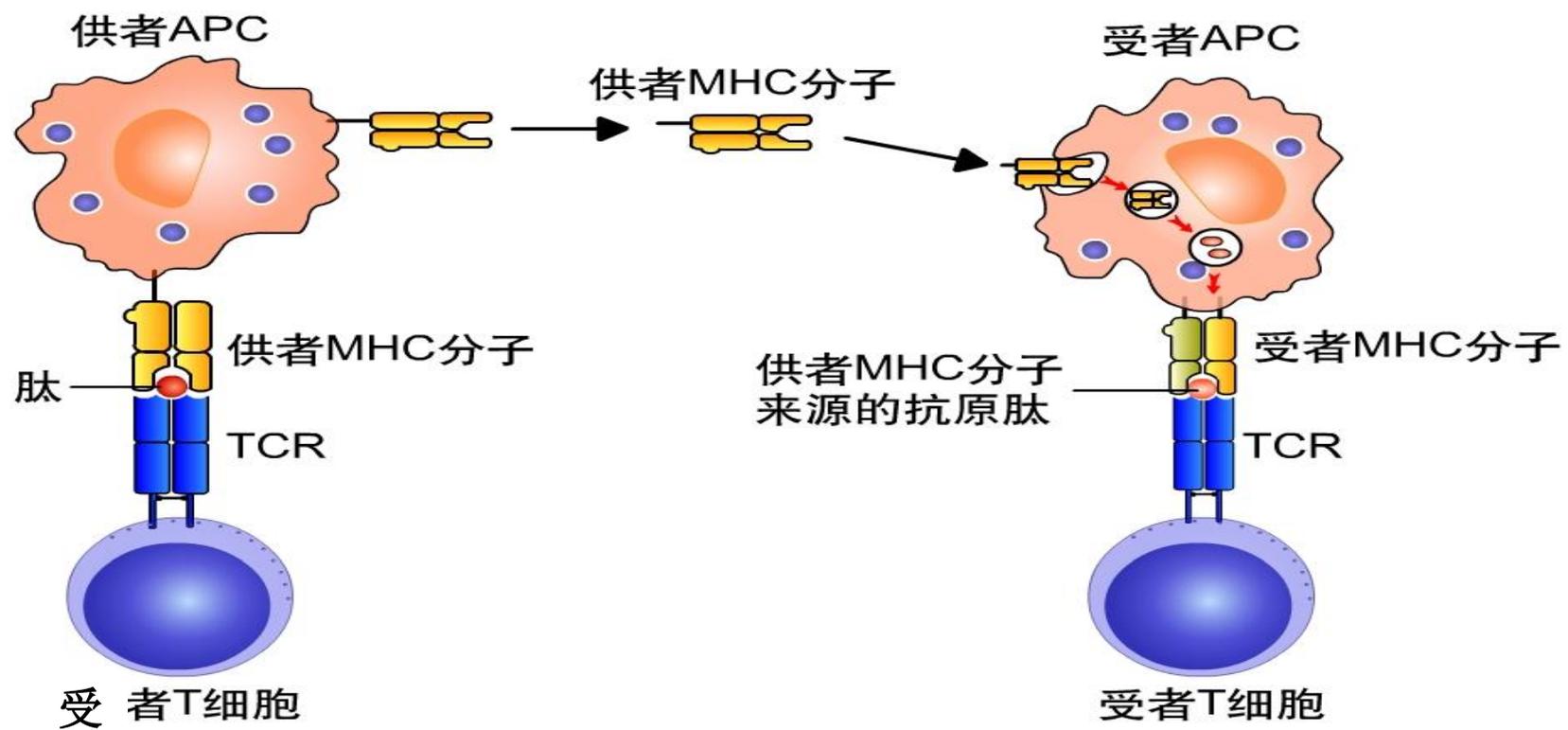
1. 诱导同种异体移植排斥反应的抗原与一般异源性抗原的差别?
2. T细胞识别同种抗原的机制有什么特殊性?
3. 诱导同种移植耐受的主要策略?



同种异型移植抗原诱导机体产生的免疫应答具有如下特点

- **同种异型移植排斥反应的靶抗原**
 - 1. 表达于移植物细胞表面的MHC分子
 - 2. 次要组织相容性抗原 (mHC)
 - 3. 其他同种异型抗原
 - 组织特异性抗原、血型抗原
- **同种异型移植排斥反应的细胞学基础**
- 主要由受者T细胞介导。
- 除宿主免疫细胞外，还包括来源于供者的抗原递呈细胞（主要是DC）和淋巴细胞。

因此，同种异型抗原的递呈和识别有其特殊性。



直接识别

间接识别

同种异型抗原的直接识别和间接识别

- 在同种异型移植中，借助直接识别可激活大量受者T细胞，从而在急性排斥反应早期发挥重要作用。
- 是同种移植所特有的抗原递呈与识别方式。

同种异型移植抗原通常可激活宿主体内高达2%的T细胞，从而引起强烈的免疫应答；

直接识别模式所涉及的若干理论问题，目前有如下初步认识

- (1) TCR识别抗原肽的分子基础**
- (2) TCR识别的交叉反应性**
- (3) 同种异型抗原可激发强烈的免疫应答**

肿瘤免疫



遵义医学院免疫学教研室 罗军敏
QQ : 747980250

肿瘤免疫

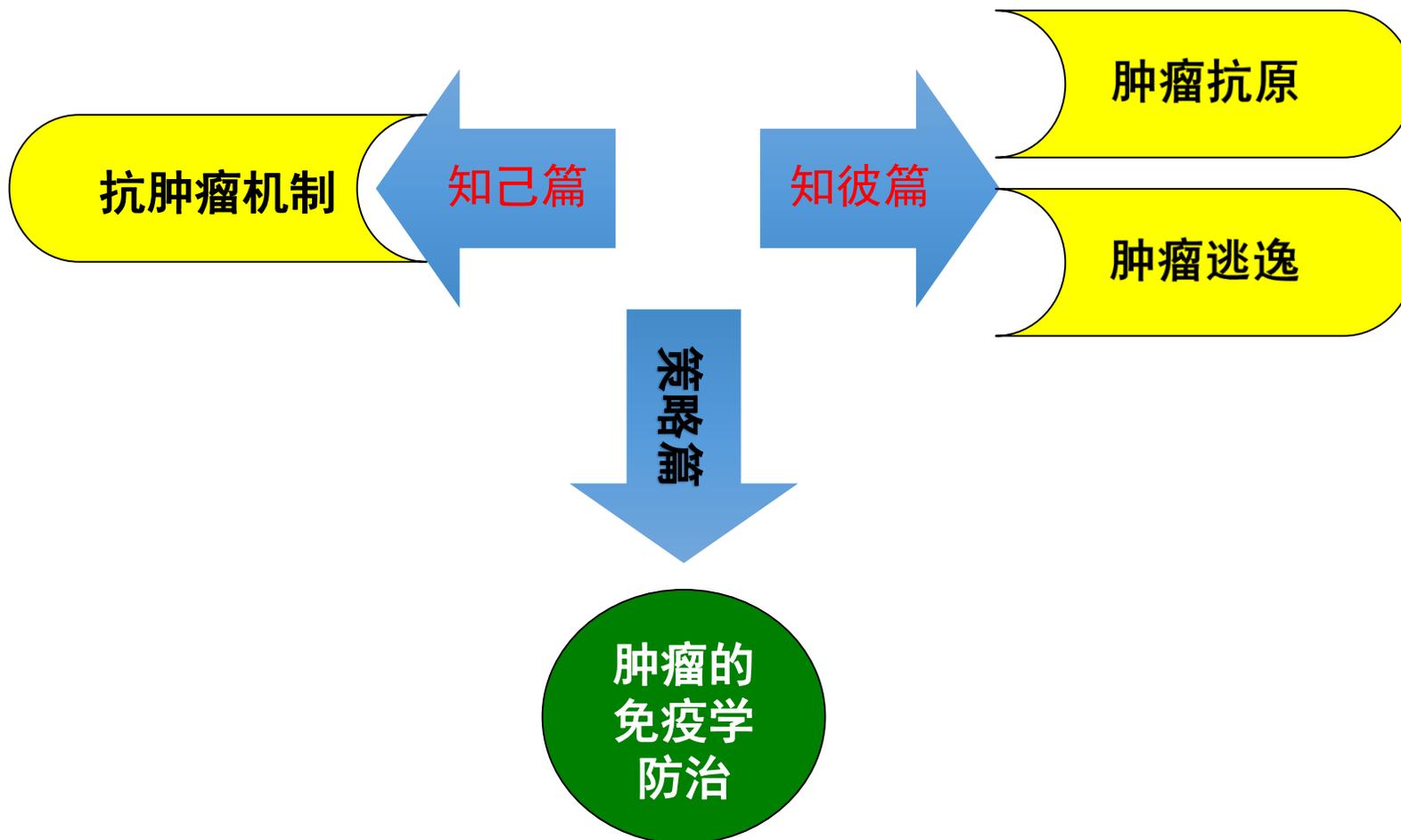
肿瘤抗原

机体对肿瘤的免疫应答

肿瘤的免疫逃逸机制

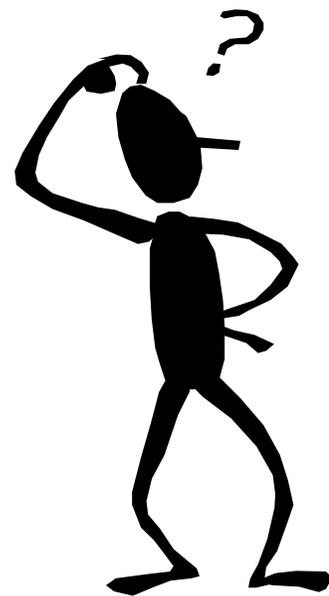
肿瘤免疫诊断和免疫治疗

肿瘤免疫学中的“孙子兵法”



思考??

1. 肿瘤的免疫发病机制？肿瘤发生的免疫逃逸机制？
2. 肿瘤临床诊断、预防及治疗的主要困难是什么？
可以开展哪些相关研究？
3. 肿瘤免疫生物防治的现状和前景如何？



研究历史



Paul Ehrlich
(1854~1915)

1909年Ehrlich首先提出“异常胚系”的概念，认为异常胚系即肿瘤细胞，在机体内经常发生和存在，因为有没有系统的“不断检查”，机体才幸免于难

免疫监视 (Immunosurveillance)



Burnet FM



Lewis Thomas

1957年, Burnet和Thomas提出免疫监视学说, 认为机体免疫系统通过细胞免疫机制能识别并特异地杀伤突变细胞, 使突变细胞在未形成肿瘤之前即被清除, 从而维持机体的稳态。当机体免疫功能低下时, 无法有效清除异己成分和突变细胞时, 就可能发生肿瘤。

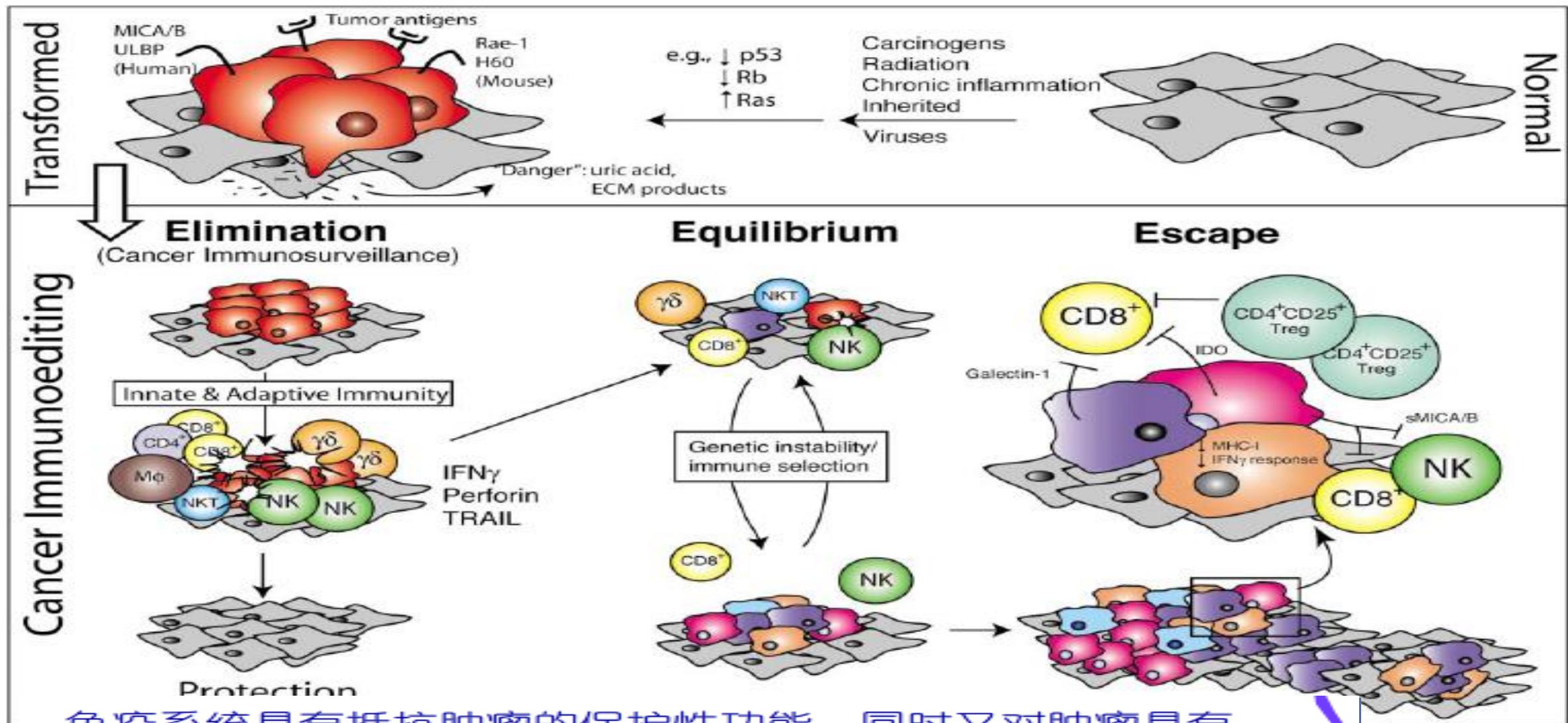
功 能	生理性反应(有利)	病理性反应(有害)
免疫防御	清除病原微生物及其他抗原	超敏反应 免疫缺陷病
免疫自稳	清除损伤细胞 或衰老的细胞	自身免疫病
免疫监视	清除突变或畸变的恶性细胞	恶性肿瘤

免疫系统的功能



“免疫监视” (immunosurveillance)

免疫系统可监视肿瘤的发生并通过细胞免疫机制杀灭肿瘤，若免疫监视功能低下则可能发生肿瘤。



免疫系统具有抵抗肿瘤的保护性功能，同时又对肿瘤具有塑型作用 (**sculpt**)，即对肿瘤细胞实施免疫选择压力，使弱免疫原性肿瘤细胞得以逃逸并进一步生长。免疫系统和肿瘤的相互作用过程中，免疫系统发挥了双重作用，此即肿瘤免疫编辑学说

研究历史:

1909年: Ehrlich 提出免疫监视的概念

1940-50年代: TSTA（肿瘤特异性移植抗原）的提出。

1957年: Burnet 提出免疫监视学说

1970年代: IL-2、细胞及体液免疫抗肿瘤研究。

1980年代: Steven. Rosenberg. LAK TIL治疗黑色素瘤等肿瘤

1985年: 生物治疗肿瘤的提出

2002年: Schreiber等提出了肿瘤免疫编辑理论

肿瘤“免疫清除——免疫均衡——免疫逃逸”

双向调节假说 获得性免疫豁免假说

肿瘤免疫学 (tumor immunology) 是研究肿瘤抗原、机体对肿瘤的免疫应答以及肿瘤细胞逃逸免疫效应的机制；机体免疫功能与肿瘤发生、发展的相互关系以及肿瘤免疫学诊断和免疫学防治的科学。

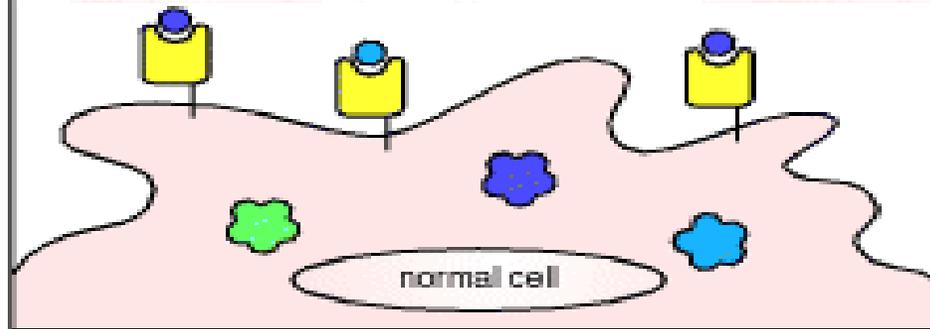
第一节 肿瘤抗原

肿瘤抗原 (tumor antigen) 是指细胞癌变过程中出现的新抗原及过度表达的抗原物质的总称，是肿瘤免疫诊断和免疫防治的基础。

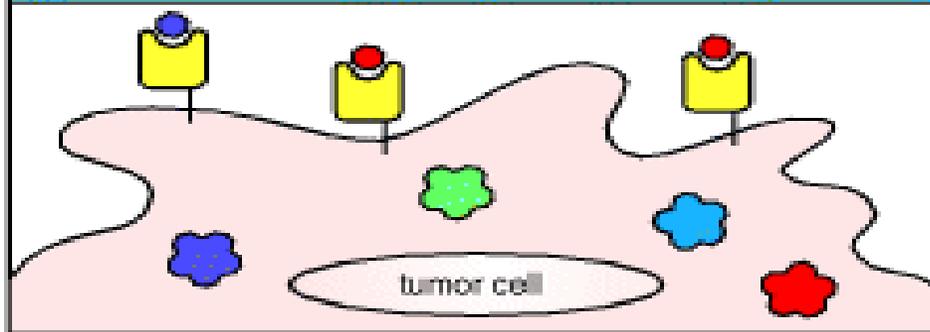
肿瘤抗原产生的分子机制

1. 细胞癌变过程中合成了新的蛋白质分子
2. 基因突变或重排使正常蛋白质分子发生改变
3. 糖基化等原因导致异常的细胞蛋白的特殊降解产物
4. 隐蔽状态的抗原表位暴露
5. 多种膜分子的异常聚集
6. 胚胎抗原或分化抗原的异常表达

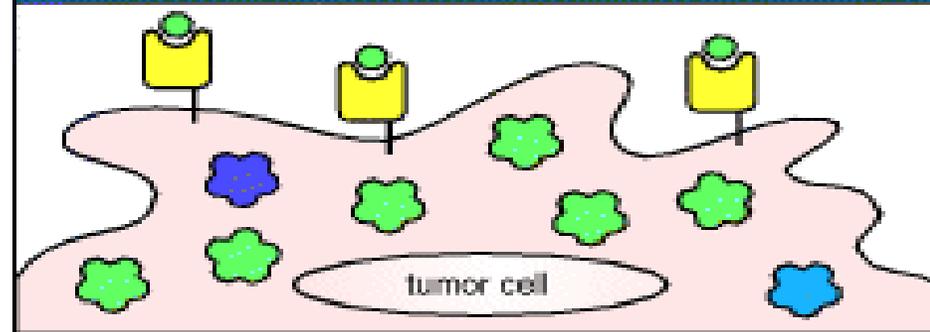
Normal cell presents self peptides bound to MHC molecules



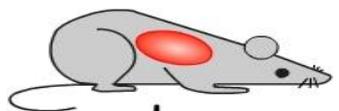
Reactivation of germ cell genes in a tumor cell not normally expressed in the differentiated cell results in presentation of antigens novel to the adult immune system



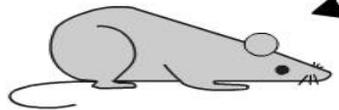
Overexpression of normal self protein by a tumor cell changes density of peptide presentation allowing recognition by T cells



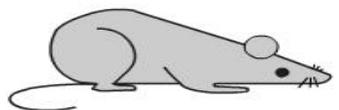
用MAC诱导小鼠
形成肿瘤



手术切
除肿瘤

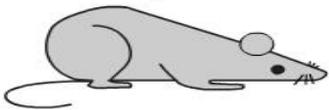


切除肿瘤后的原小鼠

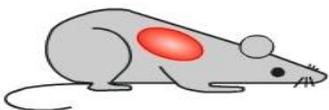


无肿瘤生长
(免疫排斥)

将切下的肿瘤
移植给小鼠

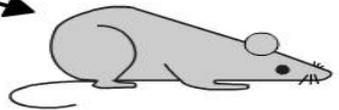


未免疫的正常同系小鼠

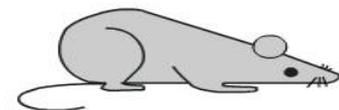


肿瘤生长

切下的肿瘤经灭活
后免疫同系小鼠



已免疫过的正常同系小鼠



无肿瘤生长
(免疫排斥)

用移植排斥的方法证实肿瘤特异性抗原的存在



Immunology

肿瘤抗原的分类和特征

1、根据肿瘤抗原特异性的分类法

TSA: Tumor specific antigen 肿瘤特异性抗原

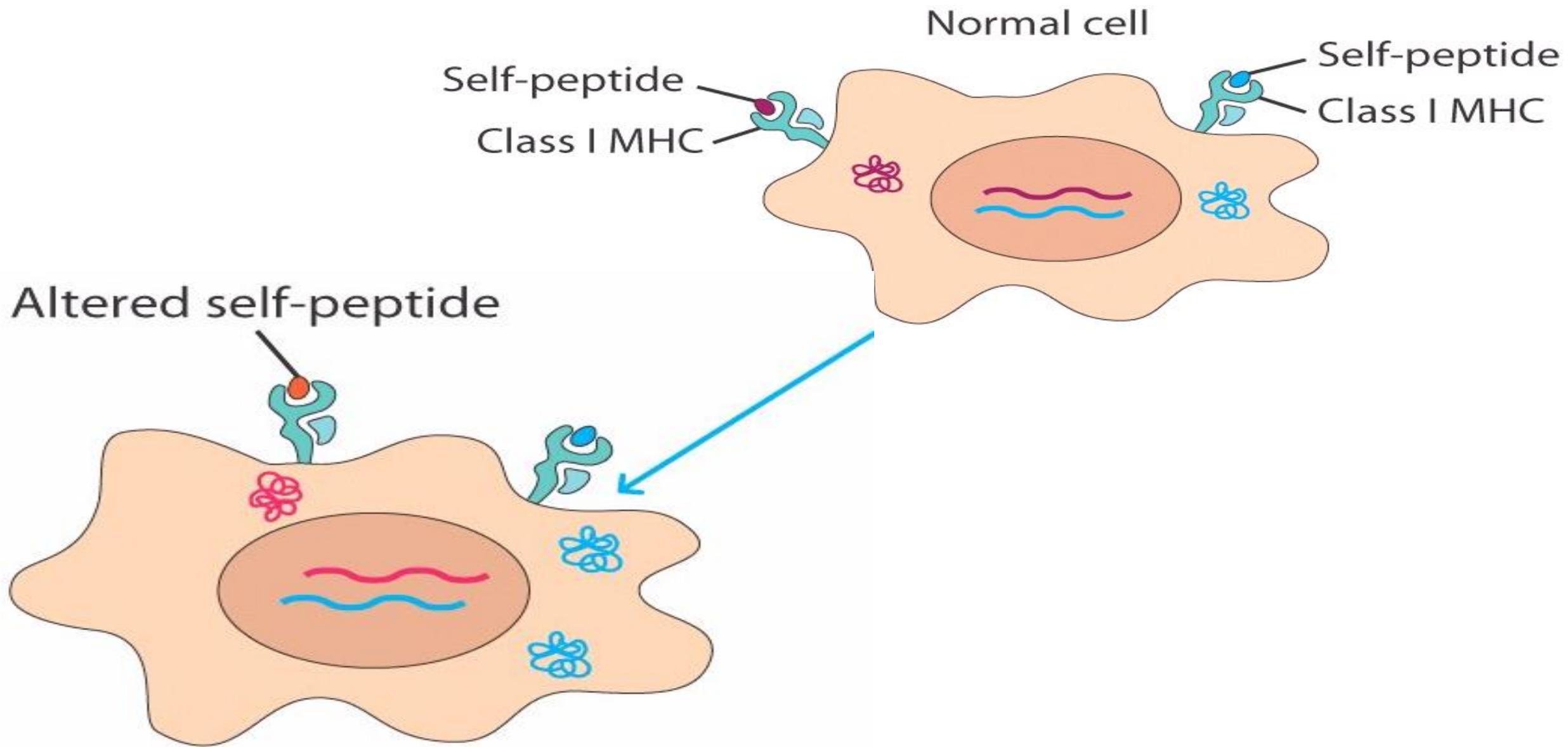
仅在肿瘤细胞表达而正常细胞所没有的抗原。

包括突变细胞基因编码的肿瘤抗原、未知基因编码的肿瘤个体特异性抗原

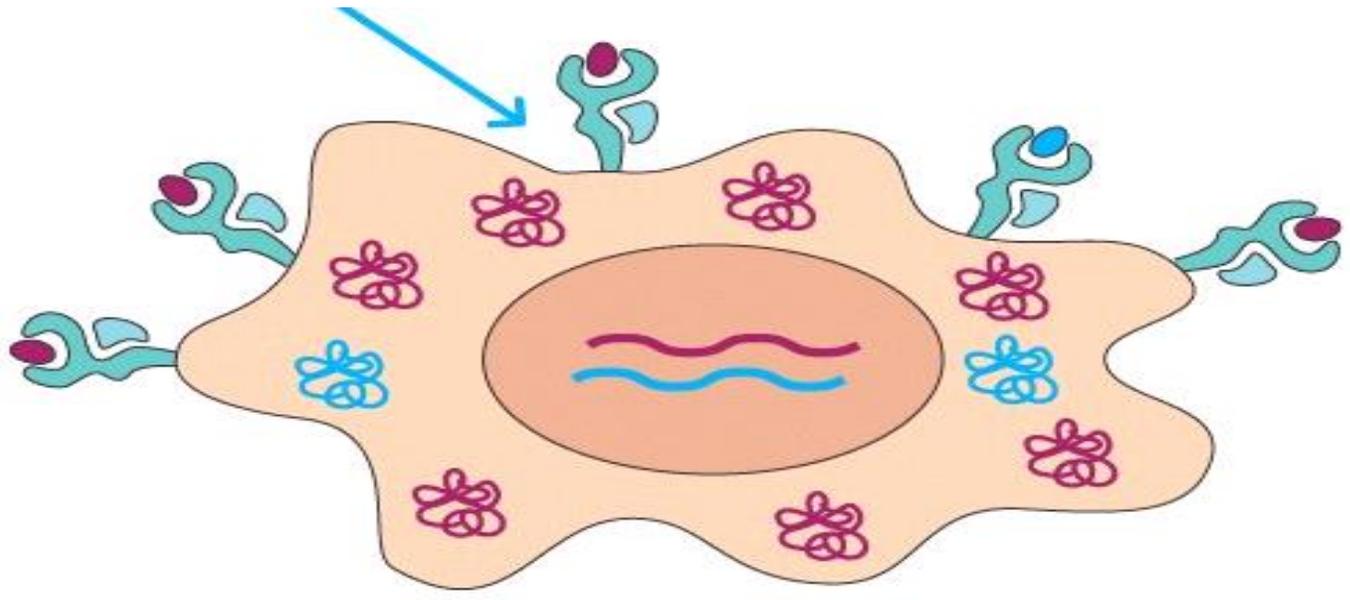
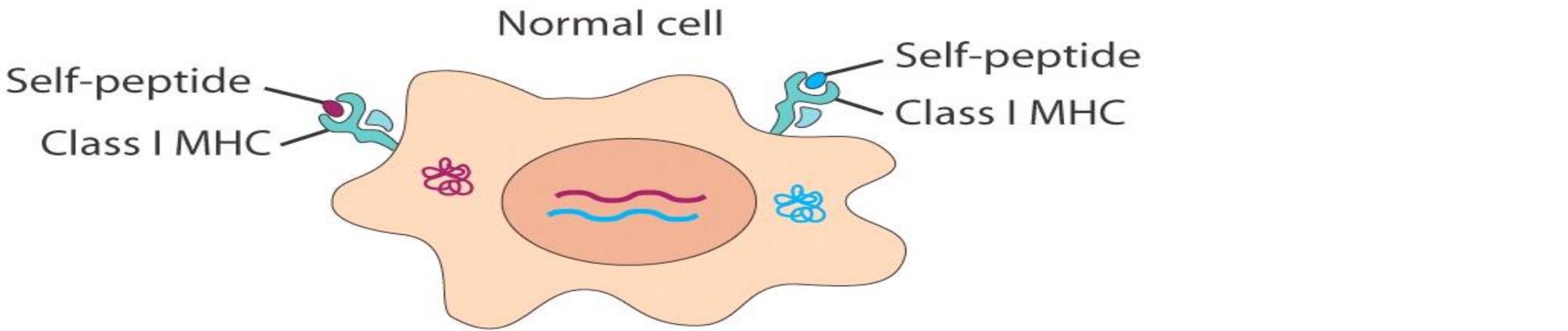
TAA: Tumor associated Antigen 肿瘤相关抗原

在正常细胞也表达的抗原，在肿瘤细胞上表达存在量的差异或是异位表达。

包括正常细胞基因编码的肿瘤抗原和病毒基因编码的肿瘤抗原。



Mutation generates new peptide in class I MHC molecule (TSTA)



Overexpression of normal protein (TATA)

2、根据肿瘤发生情况的分类法

化学致癌剂：苯、二甲苯芳香族类致基因突变作用

物理致癌剂：x-ray、原子核、紫外线、DNA损伤基因突变、
染色体断裂

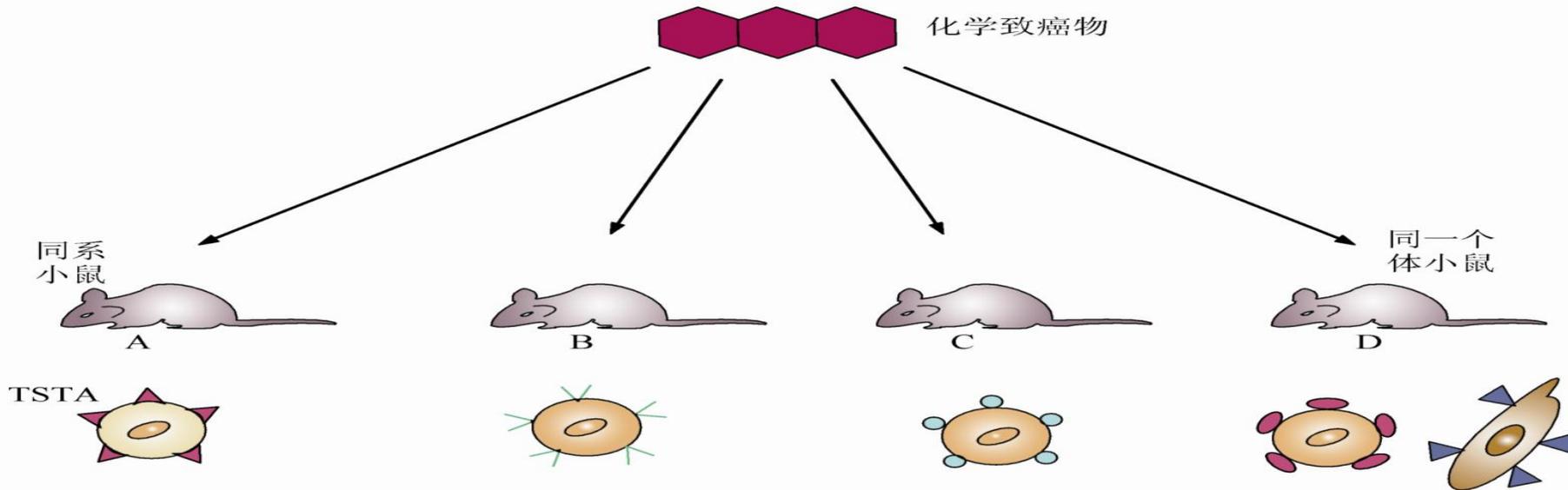
病毒： DNA、RNA

- 1) 化学和物理因素诱发的肿瘤抗原
- 2) 病毒诱发的肿瘤抗原
- 3) 自发性肿瘤的抗原
- 4) 胚胎抗原或分化抗原

1) 化学或物理因素诱发的肿瘤抗原

化学致癌剂（如甲基胆蒽、氨基偶氮染料等）或物理辐射（如紫外线、X-射线等）等可致某些基因发生突变或使潜伏的致癌基因激活，由此诱发肿瘤并表达新抗原。

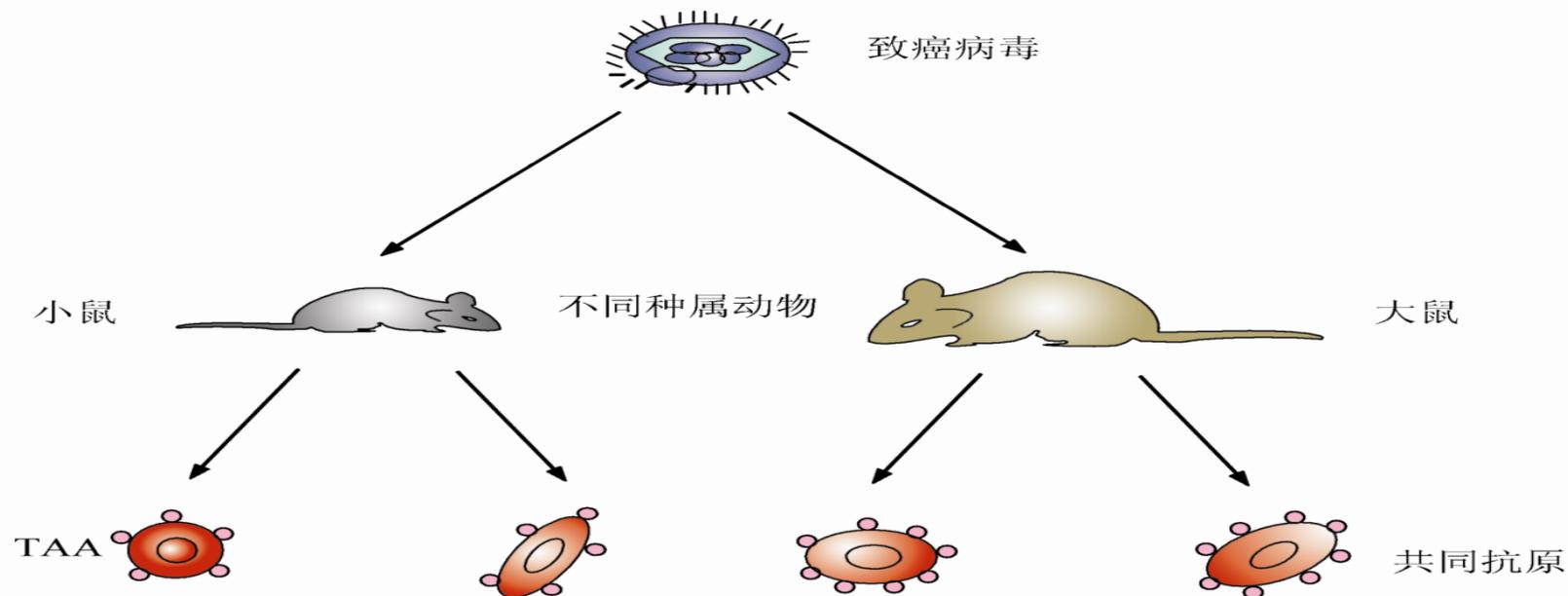
特点是：免疫原性弱、个体差异性。



2) 病毒诱发的肿瘤抗原

多种肿瘤的发生与病毒感染有密切关系。能诱发肿瘤的病毒主要包括DNA病毒和RNA病毒，尤其是逆转录病毒。

特点：其无种系、个体和器官特异性，但具有病毒特异性，具有较强的免疫原性。



**(1) 动物肿瘤病毒抗原：DNA、RNA致瘤病毒，
主要见于TAA**

DNA病毒：SV40

RNA病毒：逆转录病毒（A、B、C、D）

(2) 人类肿瘤病毒抗原：

DNA病毒：EBV、HBV、HPV（人乳头状瘤）

RNA病毒：C型人T细胞白血病病毒...

3) 自发性肿瘤抗原

自发性肿瘤是指一类无明确诱发因素的肿瘤. 迄今尚未阐明其发生机制, 人类大部分肿瘤属于此类。

特点: 突变的基因产物, 独特的抗原性, 免疫原性较弱。

4) 胚胎抗原 (fetal antigen) 或分化抗原

1) 分泌型如：甲种胎儿球蛋白 (AFP)

AFP: 胚胎期AFP为胚胎血清中的正常成分, 出生后AFP消失。原发性肝癌：肝细胞合成大量AFP, 血清中AFP ↑

AFP是肝硬化癌诊断, 普查, 疗效观察, 复发的指标

2) 膜结合型如：癌胚抗原 (CEA)

CEA: 镶嵌于细胞膜的180KD糖蛋白, 是Ig超家族成员, 结肠、直肠、食道、胃、肝、胰等处肿瘤发生时, 可检出CEA, 可辅助诊断, 但特异性不高。

第二节 机体抗肿瘤的免疫应答

一、固有免疫效应

1. NK细胞

选择性杀伤MHC-I表达低下的肿瘤细胞

抵抗肿瘤转移

2. 巨噬细胞

1) APC

2) ADCC或直接杀伤靶细胞

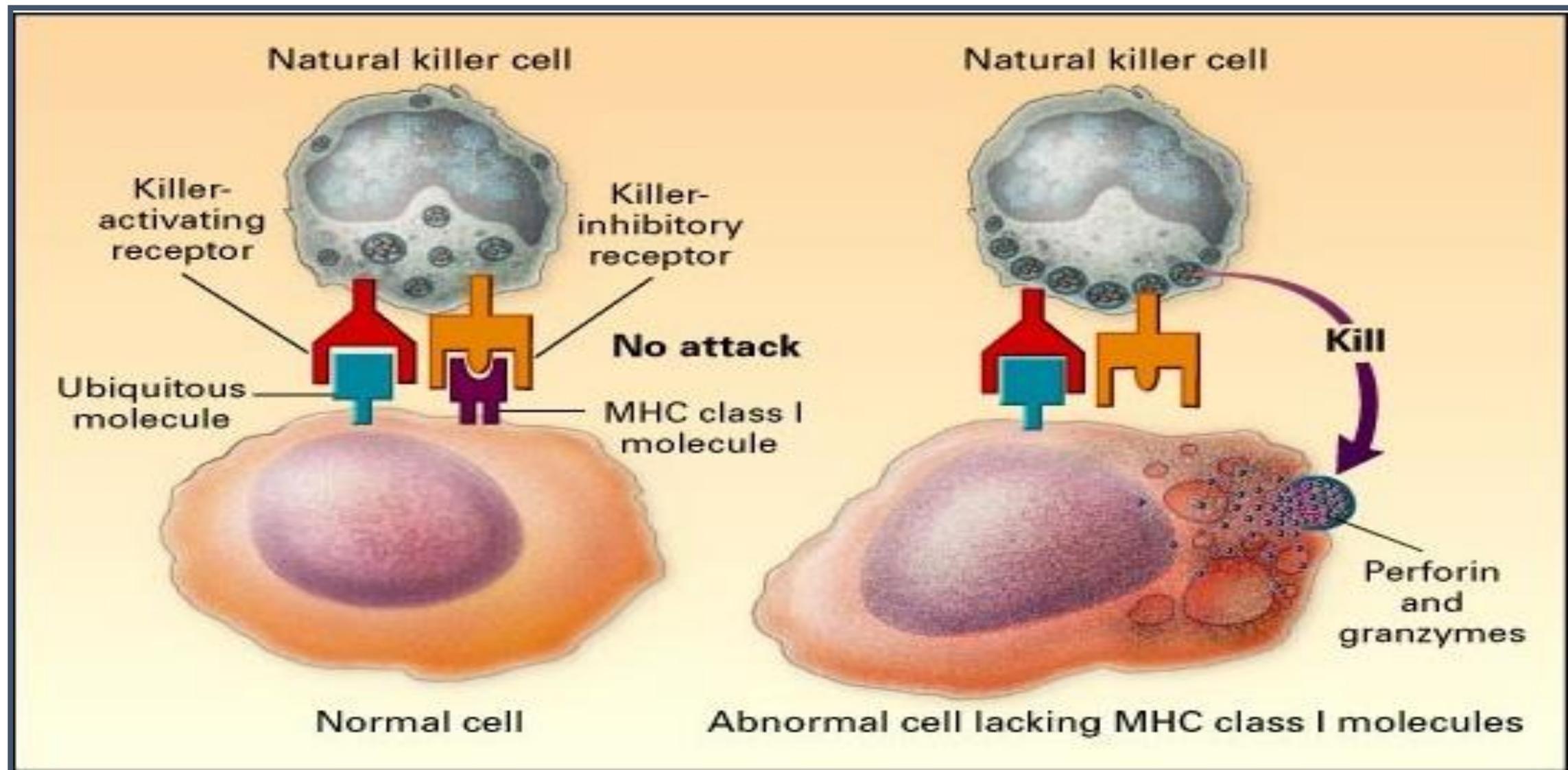
3) 产生某些物质（如EGF, TGF- β ）促肿瘤生长和转移

3. γ δ T细胞

直接杀伤肿瘤，产生多种细胞因子

NK T细胞

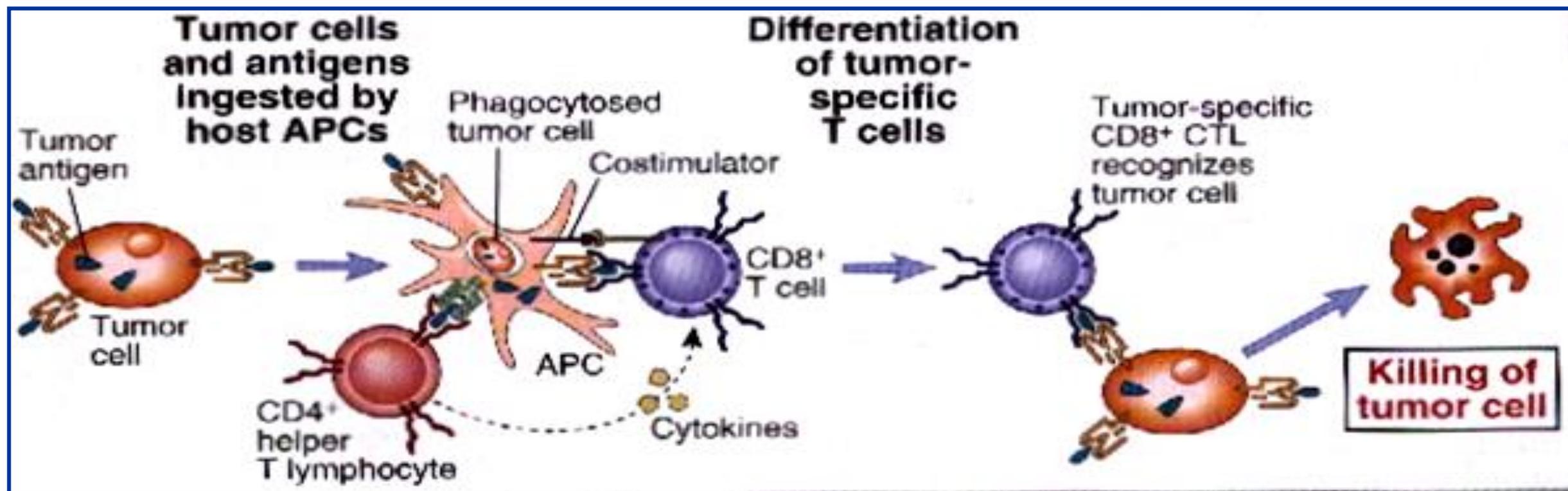
中性粒细胞



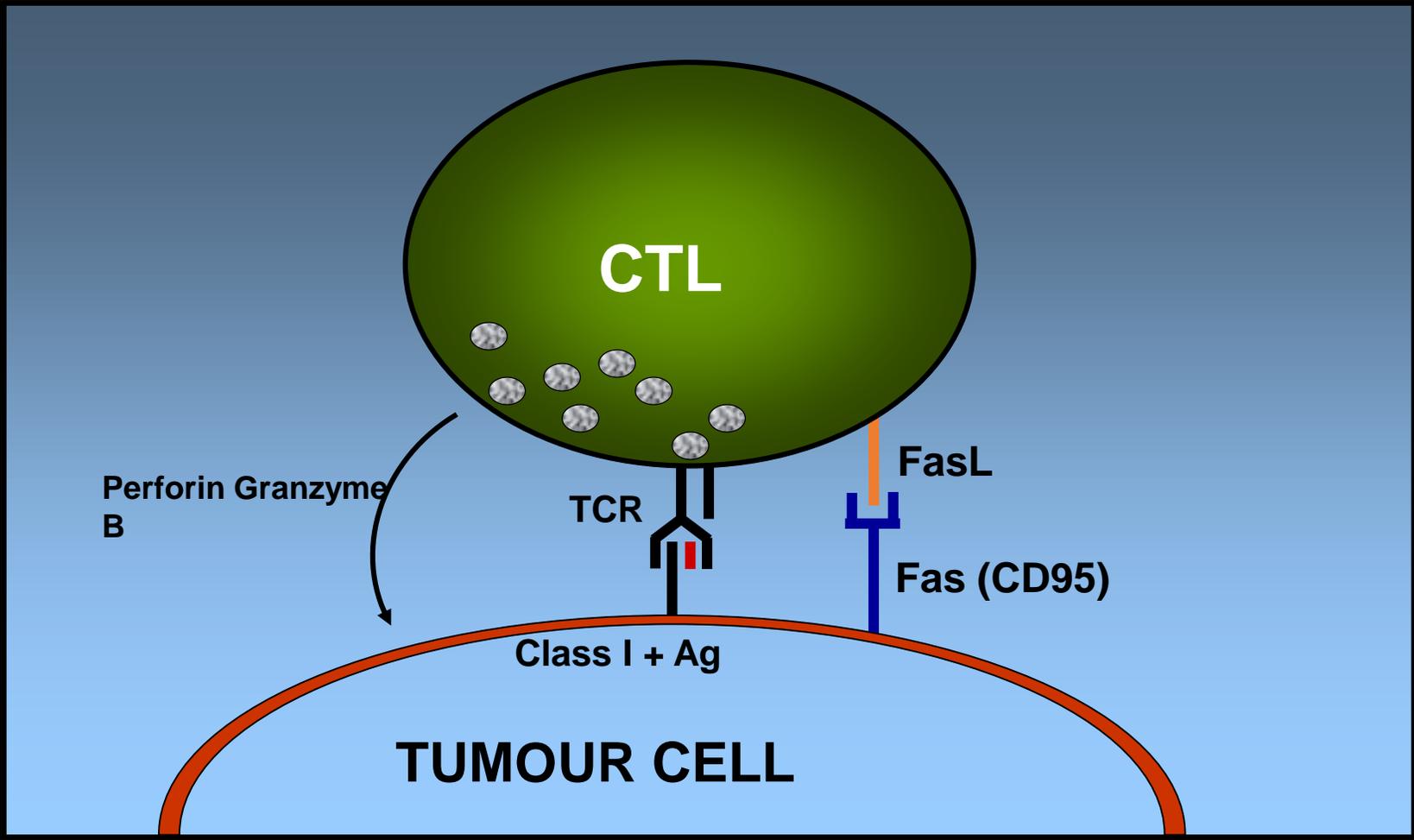
二、细胞免疫机制（主要作用）

MHCII-CD4⁺: CK  B
pCTL → CTL

MHCI-CD8⁺: 直接杀伤靶细胞 CTL



Direct CTL attack



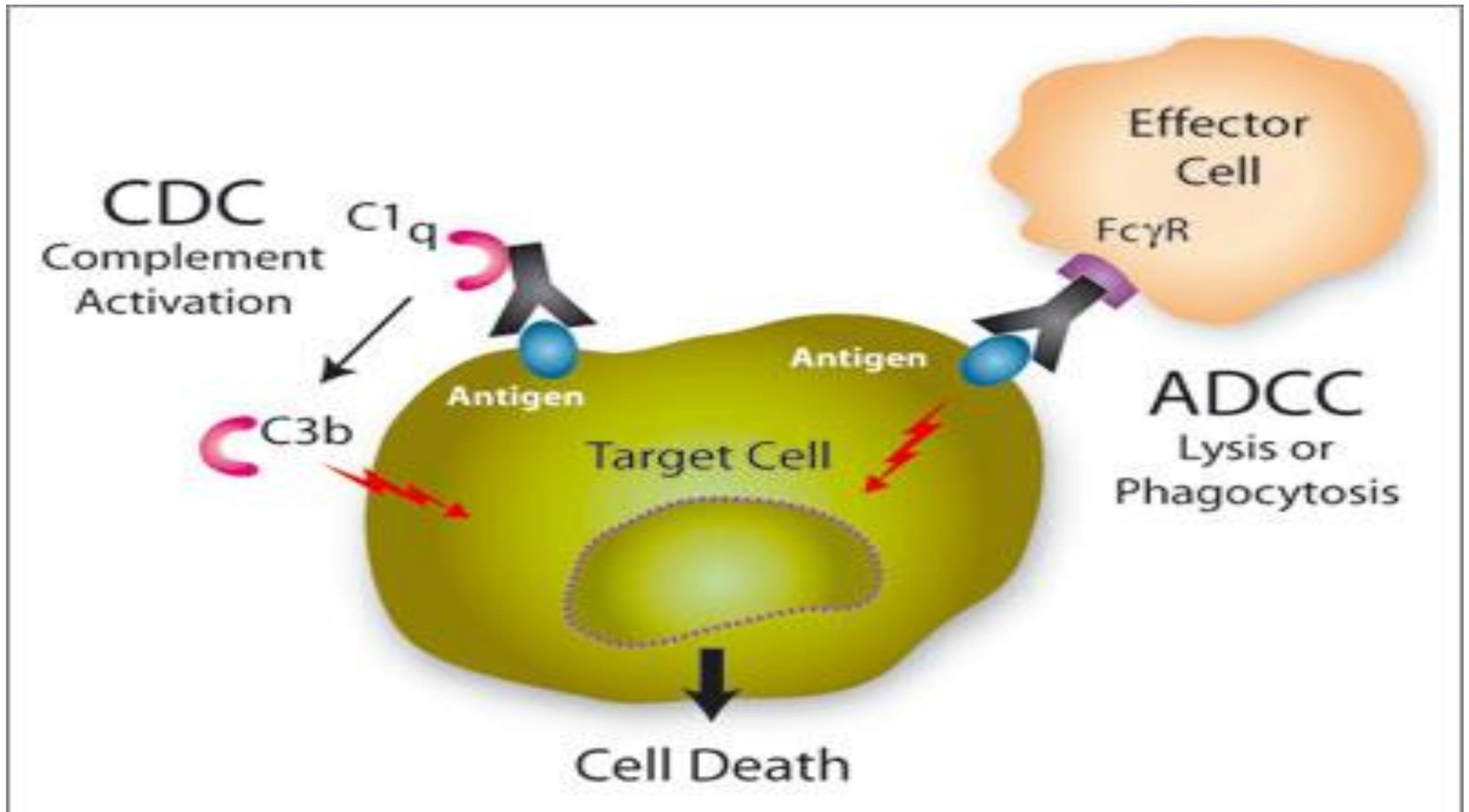
三、体液免疫机制

1 .ADCC

2 .CDC

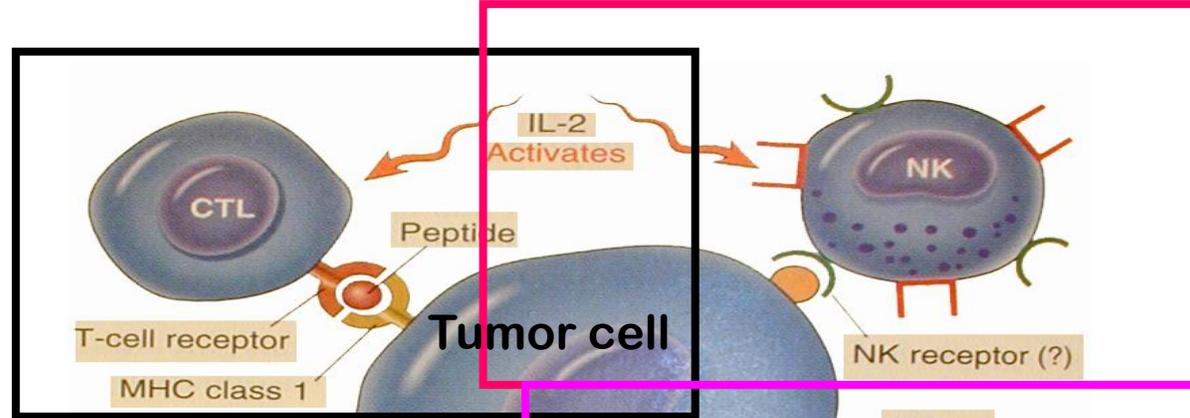
3 .抗体使肿瘤细胞的粘附特性改变或丧失

4 .抗体的调理作用



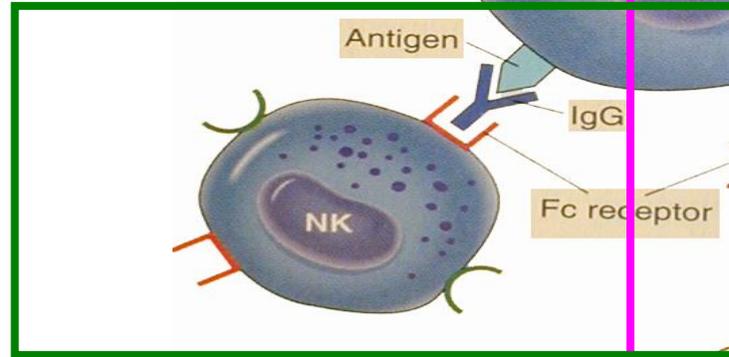
Antitumor Effector Mechanisms

CTL

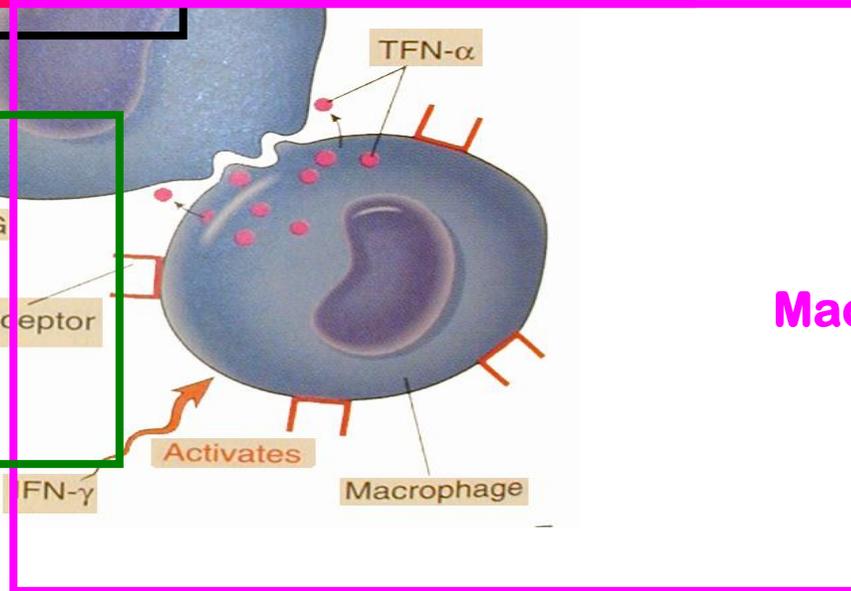


NK cell

Humoral Mechanisms



Macrophage



第三节 肿瘤的免疫逃逸机制

1. 与肿瘤细胞有关的因素
2. 与宿主免疫系统有关的因素

1. 与肿瘤细胞有关的因素:

1) 肿瘤细胞的抗原缺失或抗原调变:

抗原决定簇的减少或丢失

2) 肿瘤细胞的“抗原遮蔽” 或“伪装”

糖脂、糖蛋白、粘多糖

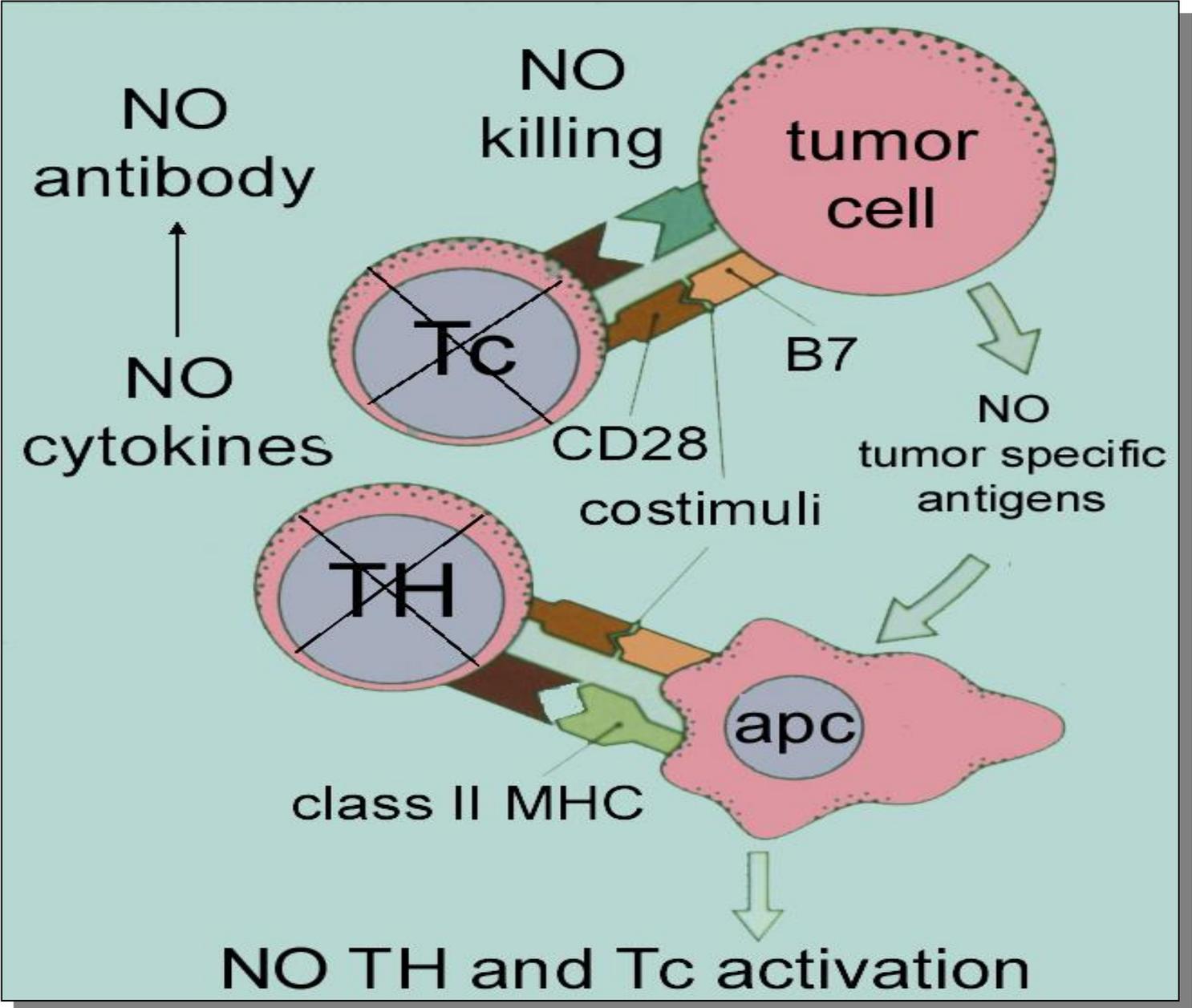
3) 肿瘤细胞表面分子表达异常:

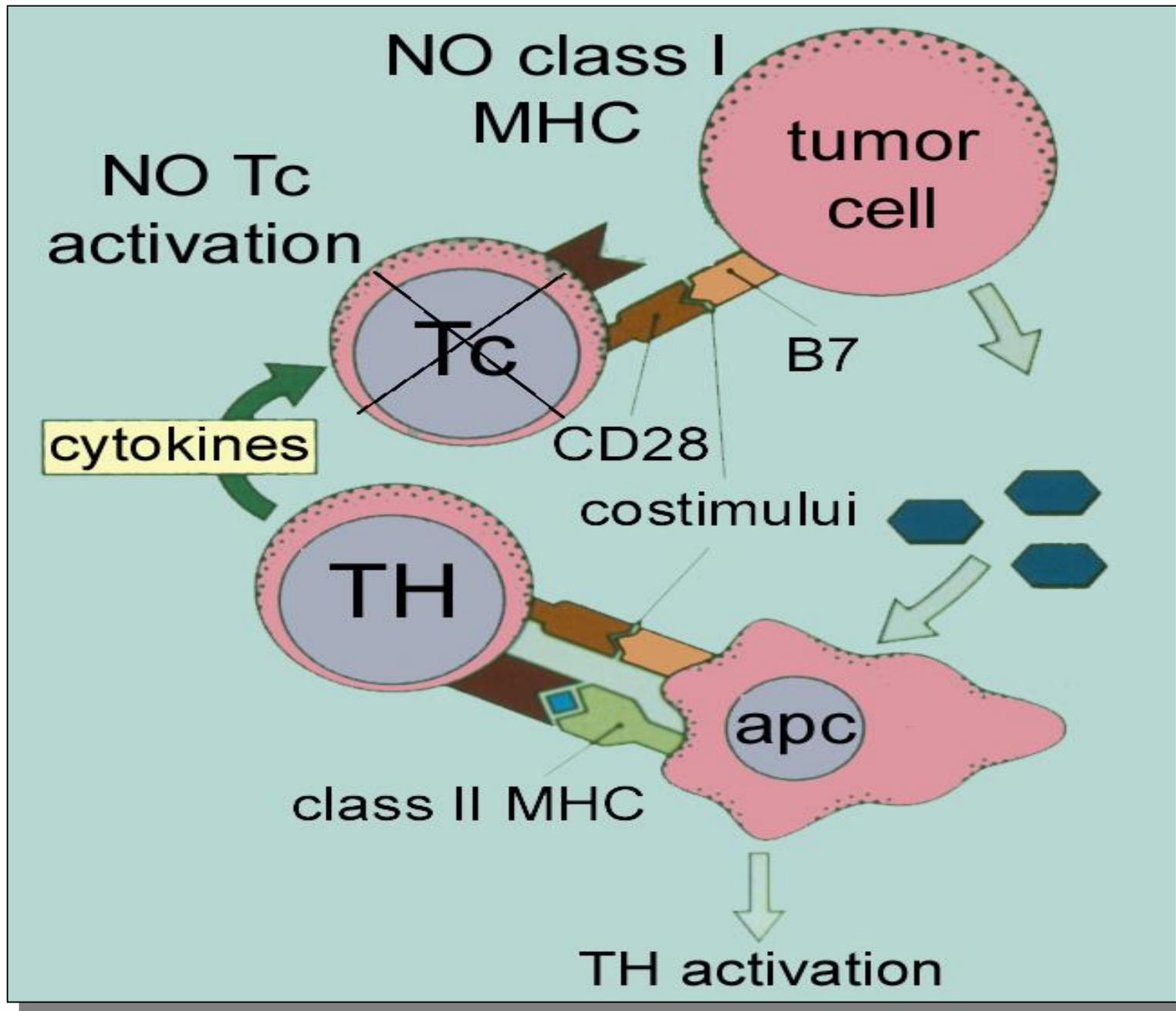
MHC-I类分子表达低下 共刺激分子异常

4) 肿瘤细胞导致的免疫应答抑制:

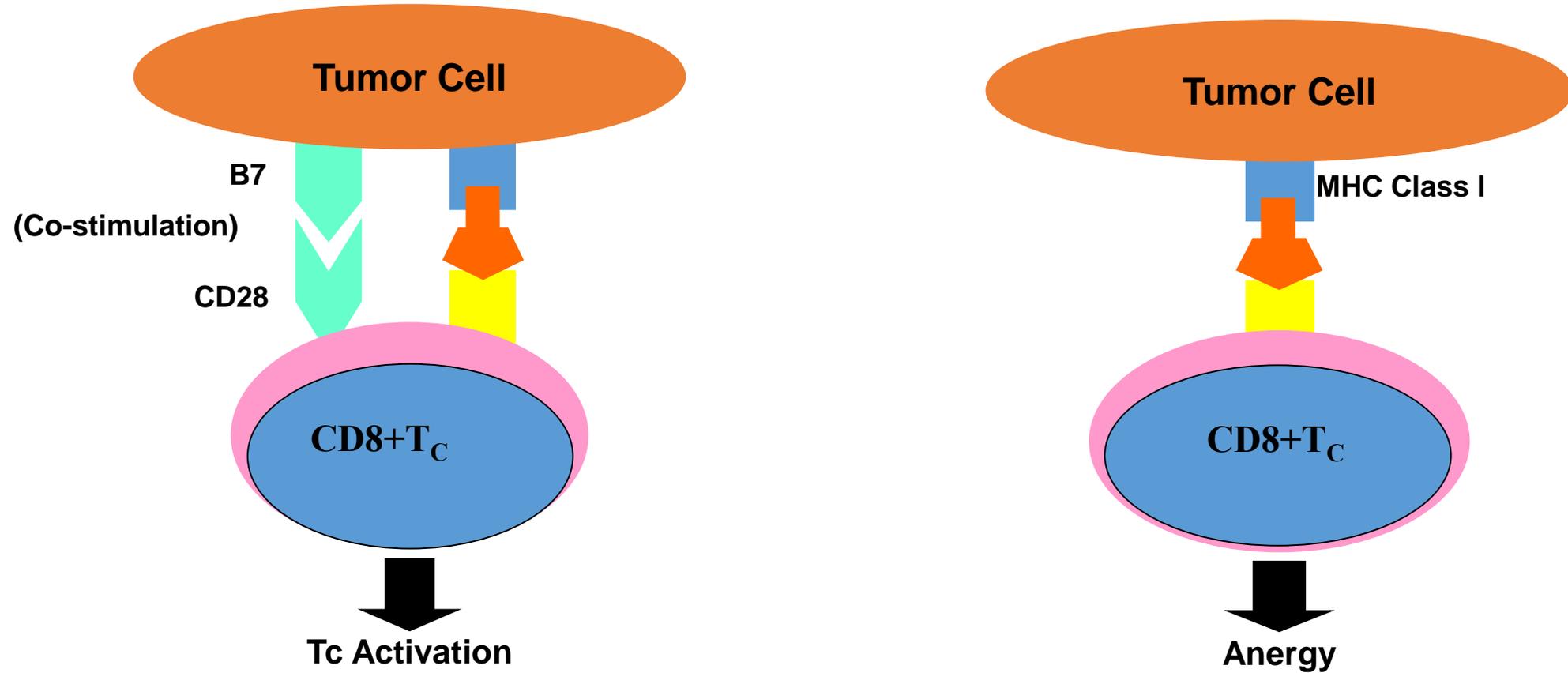
分泌TGF- β , 前列腺素

诱导Treg和髓源性抑制细胞

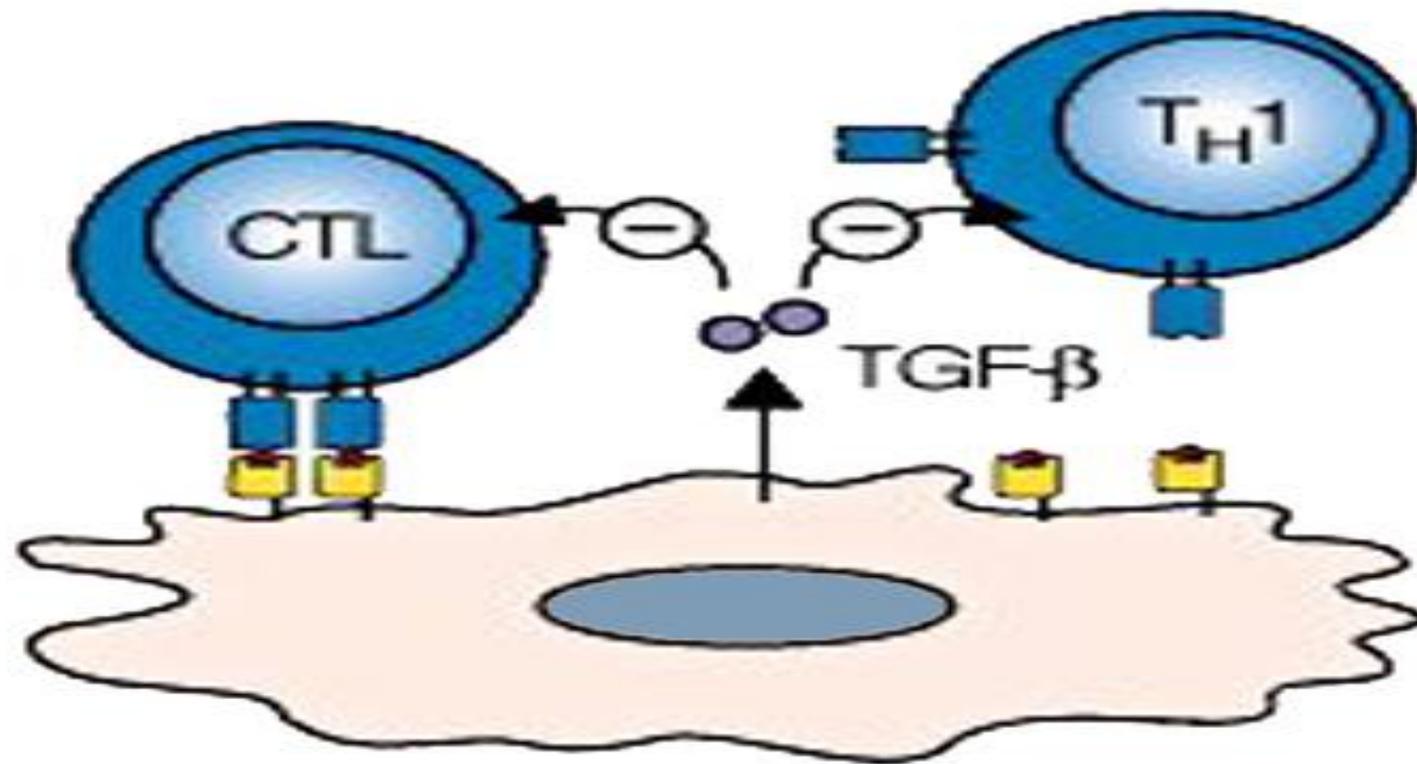


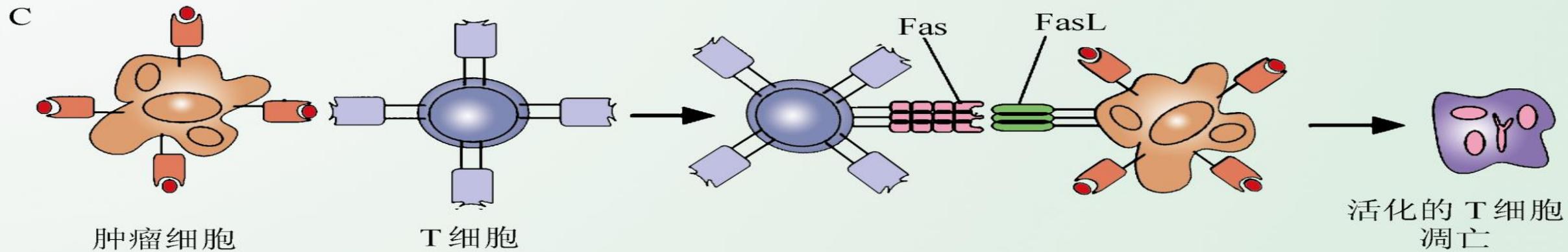
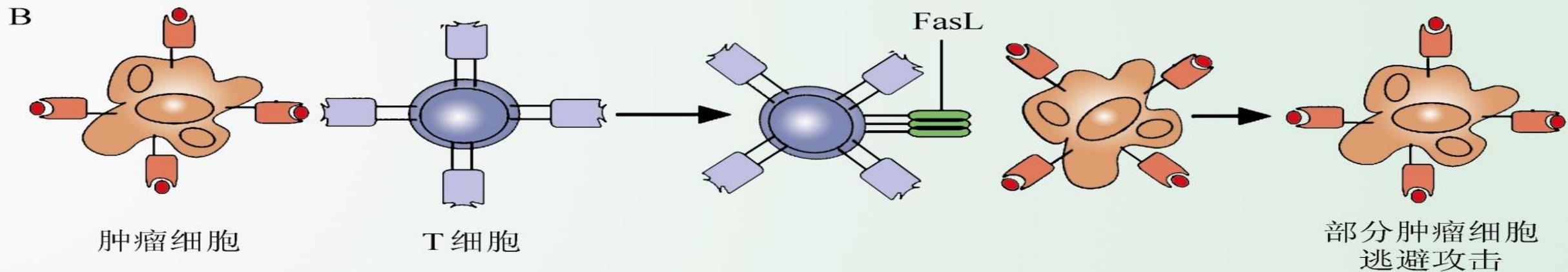
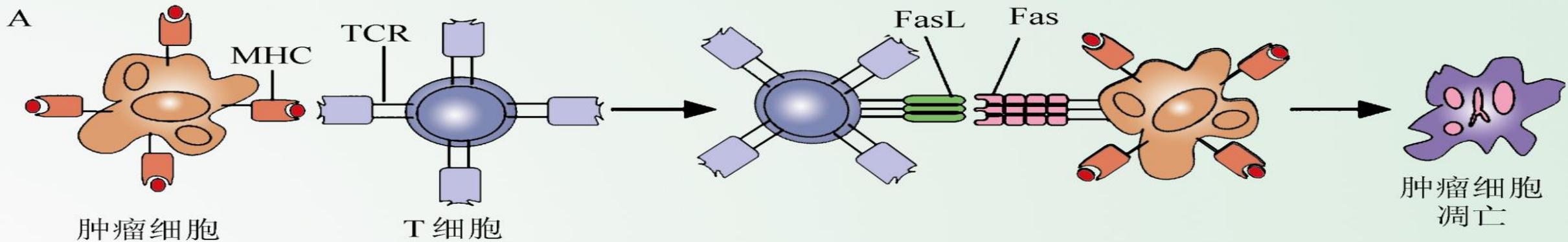


Induction of T Lymphocyte Anergy



Tumor cell products suppress immune functions





肿瘤细胞表面Fas表达缺陷或异常表达FasL

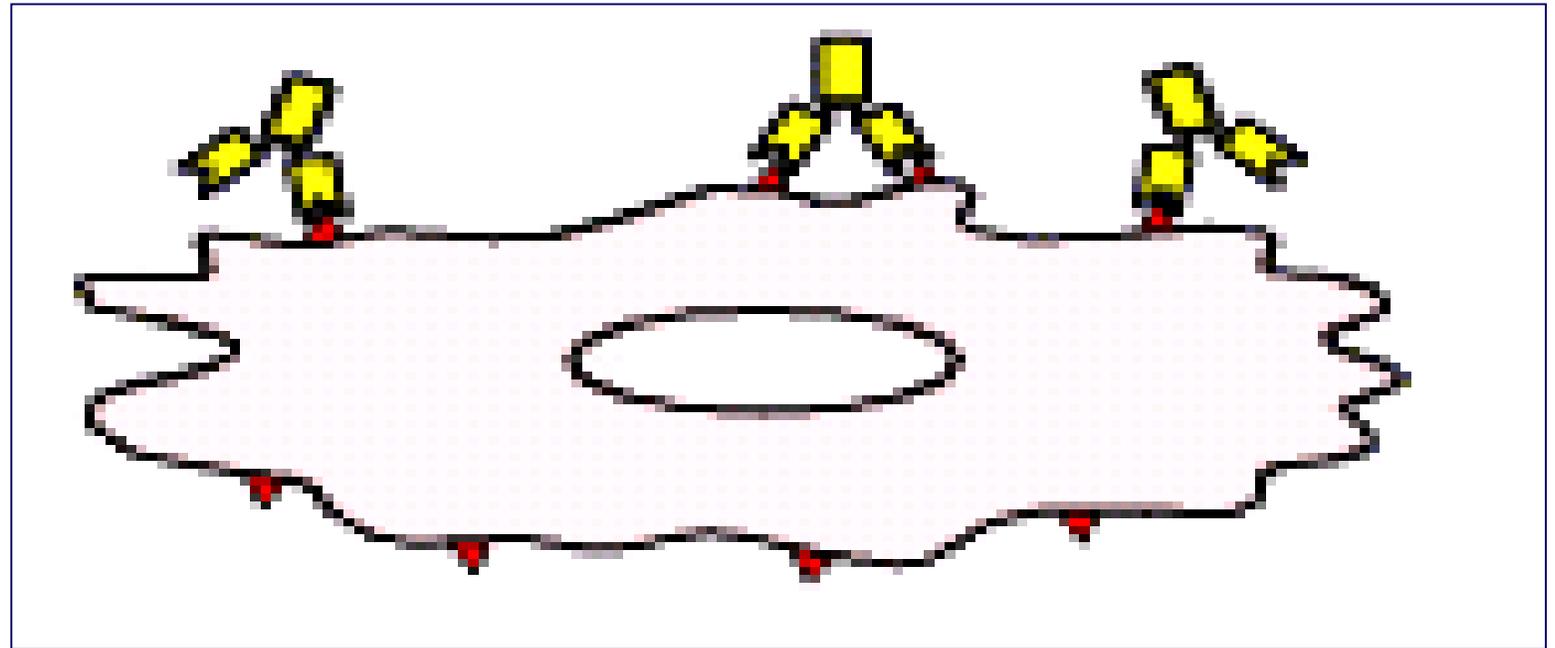
2. 与宿主免疫系统有关的因素:

- 1) 宿主的抗原呈递功能缺陷
- 2) 宿主的免疫耐受状态
- 3) 宿主体内的免疫促进因素: 封闭因子 (血清中)
- 4) 宿主的免疫抑制状态或免疫缺陷

免疫抑制: 化、放疗 → **x-ray**

Escape from immunosurveillance

Blocking antibody



第四节 肿瘤的免疫诊断及治疗

一、肿瘤的免疫诊断

肿瘤的免疫诊断包括检测肿瘤标志物、宿主对肿瘤抗原的免疫应答和肿瘤患者免疫功能状态。肿瘤标志物通常指肿瘤的TSTA、TAA、TSA、激素、酶（同功酶）等。

检测肿瘤标志物的临床意义为：①早期诊断和发现肿瘤；②提示肿瘤发生的部位和组织来源；③判别肿瘤恶性程度；④监测临床治疗效果；⑤监测肿瘤复发。

肿瘤的免疫学诊断

(一) 血清肿瘤标志物的检验

1. 甲胎蛋白 (AFP)

是胎儿早期血清中主要的蛋白质，其浓度4-5月的胎儿血清含量最高随胎儿增长而逐渐下降，出生后1岁趋于正常。当肝细胞或生殖腺胚胎组织发生恶性病变时，AFP含量升高。

AFP的检测：EIA 和RIA ；正常成人 $<20 \mu\text{g/L}$

成人血清AFP升高见于：

- ☞原发性肝癌（80-90 %）可在症状出现前3-8个月作出诊断
- ☞非转移性肝癌及肝外肿瘤，生殖腺胚胎癌、胃癌或胰腺癌
- ☞非肿瘤性疾病；先天性胆道闭锁症，急性肝炎，肝硬化等
- ☞孕妇血清AFP增高，当 $>300 \mu\text{g/L}$ 时，胎儿可出现异常。

肿瘤的免疫学诊断

2. 癌胚抗原（CEA）

主要存在于胎儿消化道上皮组织、胰脏和肝脏。正常情况下CEA入胃肠道，而肿瘤细胞分泌的CEA则进入血液和淋巴液，故血中CEA含量会增高。CEA是一种广谱的肿瘤标志物。

CEA的检测：EIA、RIA 参考值 $<5\ \mu\text{g/L}$

（97%健康人低于此值） 吸烟者可达 $5\ \mu\text{g/L}$

血清CEA升高见于：

- ☞ 消化道恶性肿瘤：整个胃肠道恶性肿瘤均可增高。
- ☞ 非消化道恶性肿瘤：如卵巢癌、肺癌有不同程度升高。
- ☞ 检测胸、腹水或胃液的CEA含量对鉴别诊断有意义。
- ☞ CEA与其它肿瘤标志物结合测定可以提高对癌症的检出率。

肿瘤的免疫学诊断

3. 前列腺特异性抗原 (PSA)

**血清PSA
分子形式：**

复合型PSA (t-PSA) 参考值 < 4.0 $\mu\text{g} / \text{L}$
游离型PSA (f-PSA) 参考值 < 1.0 $\mu\text{g} / \text{L}$

(PSA) 是一种仅由前列腺上皮细胞分泌的糖蛋白，正常人血清中PSA含量极微，当恶性肿瘤或炎症时，正常腺管结构遭到破坏，血清中PSA水平升高。正常人血清中PSA < 4 $\mu\text{g} / \text{L}$ 。

PSA升高有
两种情况：

- 41~42%的前列腺增生患者升高
- 前列腺癌时升高

肿瘤的免疫学诊断

4. 糖链抗原（CA）

（1）CA19-9、CA50

CA19-9在消化道腺癌病人血清中的浓度可明显升高，是胰腺癌和胆管癌的肿瘤标志物。

（2）CA125

CA125是存在于卵巢肿瘤的上皮细胞内的糖蛋白类相关抗原，作为卵巢癌的辅助诊断是个重要的标志物。

（3）CA15-3

CA15-3是乳腺细胞上皮表面糖蛋白的变异体，因为对乳腺癌有一定的特异性，尤其晚期乳腺癌**100%**，故作为诊断乳腺癌的重要标志物。

肿瘤的免疫学诊断

常用肿瘤标志物检测的免疫学方法

放射免疫测定法 (RIA)

酶免疫测定法 (EIA)

荧光免疫测定法 (FEIA)

时间分辨荧光分析法

化学发光法

电化学发光法酶免疫测定法 (EIA)

肿瘤的免疫学诊断

肿瘤标志物检测的临床意义

- 1、用于大人群普查，可早期发现和诊断肿瘤
- 2、鉴别良恶性肿瘤
- 3、某些可定位肿瘤发生部位和肿瘤大小
- 4、监测肿瘤治疗效果
- 5、预测肿瘤的复发
- 6、肿瘤的联合检测，提高肿瘤诊断的阳性率和准确性

肿瘤的免疫学诊断

(二) 细胞表面肿瘤标志物

——借助免疫组织学技术和流式细胞术检测细胞表面某些TAA可用于肿瘤的辅助诊断

淋巴瘤和白血病细胞表面**CD**分子的检测

探寻腹腔渗出液中的癌细胞

细胞核抗原辅助诊断恶黑、和霍奇金淋巴瘤和预后

角蛋白辅助诊断小细胞未分化癌和低分化癌

波状蛋白辅助诊断胸腺癌、甲状腺癌、胃癌和卵巢癌

癌胚蛋白辅助诊断肝癌

肿瘤的免疫学诊断

(三) 体内免疫成像诊断

——放射性核素导向对肿瘤进行体内定位诊断

肿瘤患者的免疫功能状态评估

肿瘤患者免疫功能的高低与肿瘤的预后关系密切；

判断病情发展、评估手术和化疗的疗效的效果和预后；

肿瘤免疫功能状态评估；

T 细胞亚群、NK细胞和吞噬细胞数量、活性和功能测定；

血清中抗体、补体和某些细胞因子水平检测。

二、肿瘤的免疫治疗

基本原理：提高肿瘤抗原免疫原性，激发和增强机体抗肿瘤免疫应答；提高肿瘤对抗瘤免疫效应的敏感性；在体内、外诱生肿瘤特异性效应细胞和分子等。

抗肿瘤免疫治疗主要包括主动免疫治疗、被动免疫治疗。迄今，免疫治疗仅作为传统手术、化学药物、放射治疗的辅助疗法。

（一）肿瘤的主动免疫治疗

1. 特异性主动免疫治疗

应用肿瘤抗原或模拟肿瘤抗原的疫苗刺激机体免疫系统，激发或增强机体的抗肿瘤特异性免疫应答，阻止肿瘤生长、扩散和复发，称为肿瘤特异性主动免疫治疗（**specific active immunotherapy, SAIT**）。

1) 细胞性疫苗

（1）肿瘤细胞性疫苗

（2）肿瘤抗原肽或基因修饰的APC疫苗

2) 分子疫苗

3) 基因疫苗



2. 非特异性主动免疫治疗

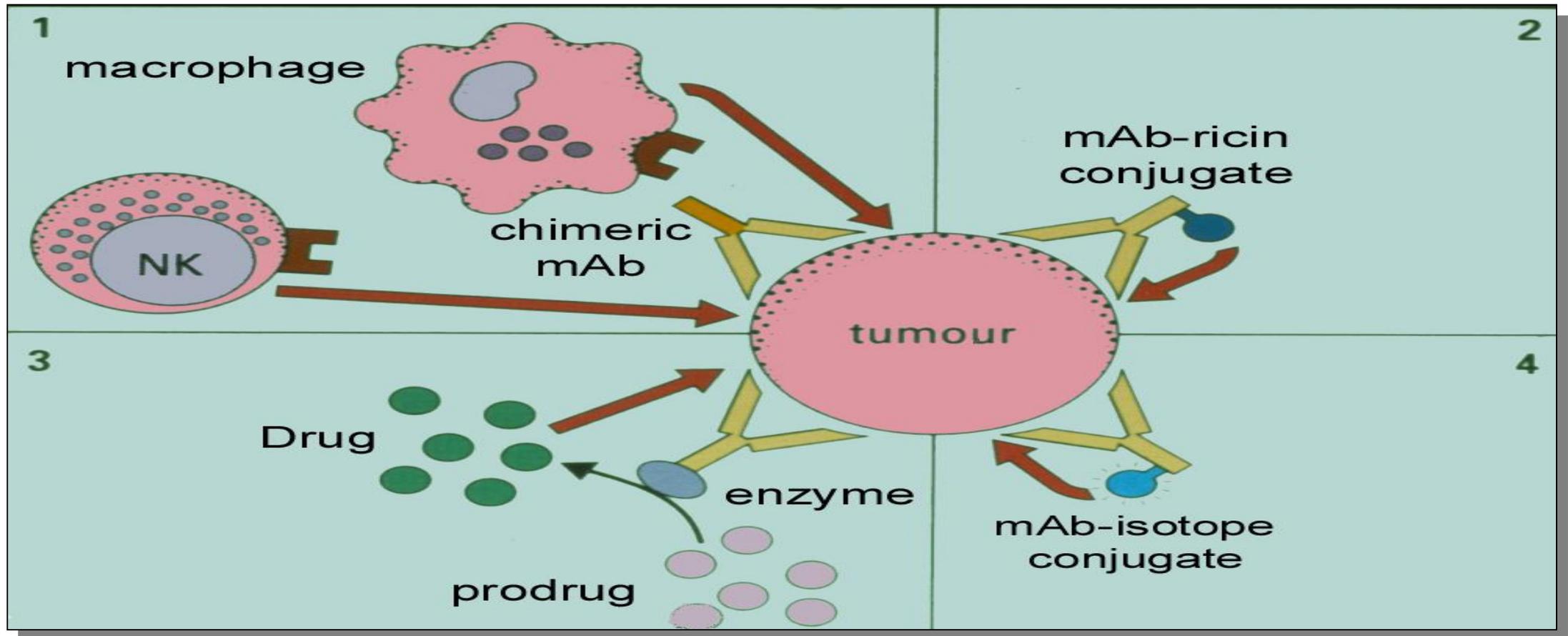
应用卡介苗（BCG）、短小棒状杆菌（PV）和左旋咪唑等具有佐剂作用的免疫调节剂，可非特异性刺激机体免疫系统，强化抗肿瘤免疫效应。局部或全身给予细胞因子（如IL-2、IL-12和IL-15），可促进免疫细胞活化，增强其抗肿瘤免疫效应。

(二) 肿瘤的被动免疫治疗

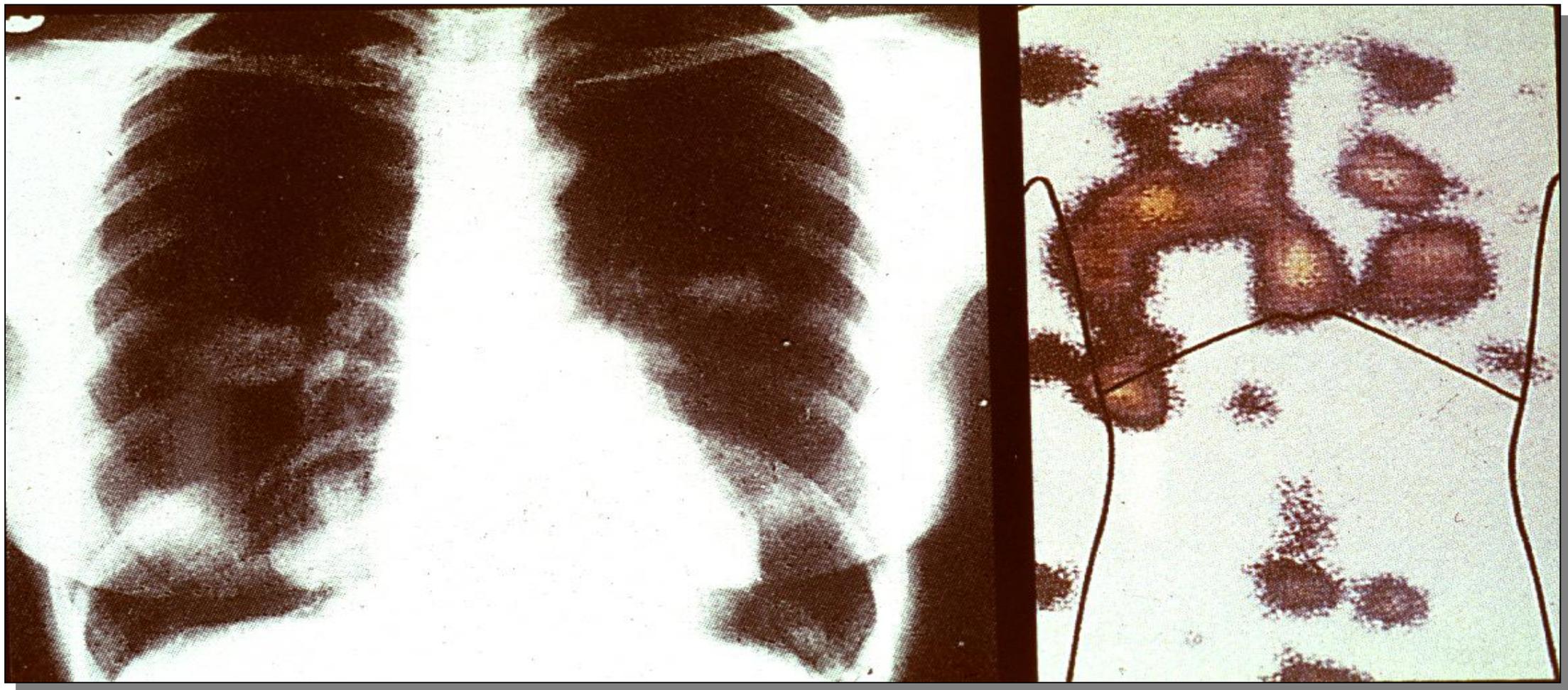
1. 抗体靶向治疗

目前已设计的靶向治疗方案为：①抗肿瘤单克隆抗体直接体内应用；②抗肿瘤单克隆抗体与抗肿瘤药物、生物毒素、细胞因子或放射性核素偶联；③基因工程抗体-毒素（或酶）融合蛋白直接杀瘤；④抗肿瘤单克隆抗体和抗效应细胞表面分子的抗体组成双特异性抗体，可引导杀瘤效应细胞向肿瘤灶集中；⑤胞内抗体在肿瘤细胞内表达，特异性作用于致瘤的癌基因产物或端粒酶。

肿瘤相关抗原制备的单克隆抗体的应用



单克隆抗体可作为诊断的工具



2.过继免疫治疗

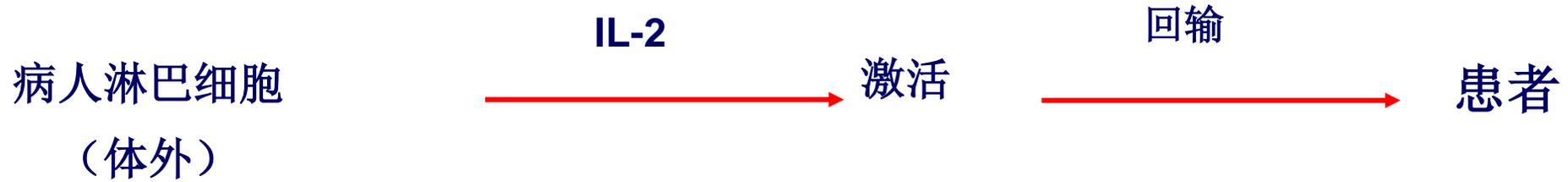
向肿瘤患者体内输注具有抗瘤活性的免疫细胞，
直接杀伤肿瘤细胞或激发机体抗瘤免疫效应。

三、对病原体所致肿瘤的预防

接种病原体疫苗

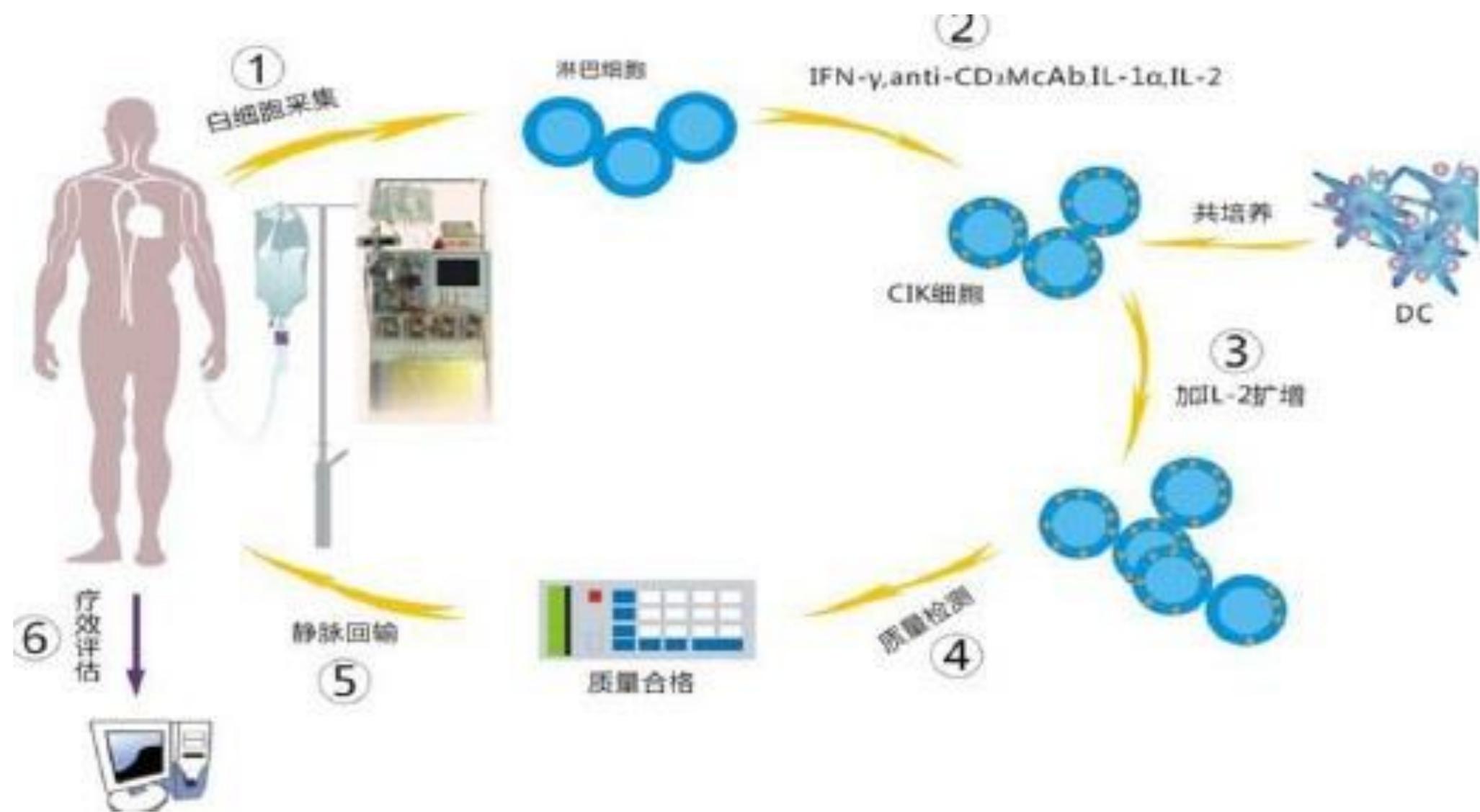


*淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK)



* 肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL)



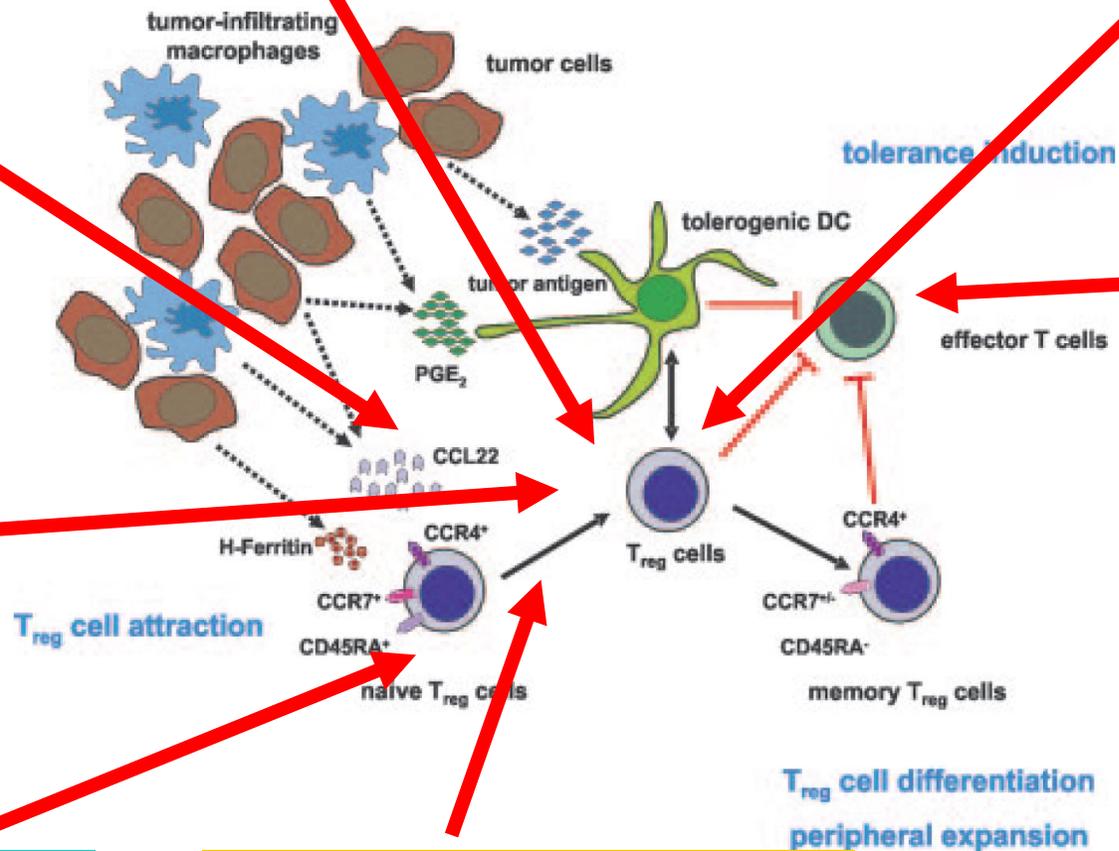


非特异性Treg的清除 (CD25 mAb、IL-2+白喉毒素、foxp3 mRNA转染DC等)

特异性Treg的清除

阻断Treg的趋化和聚集

抑制Treg的功能 (针对STAT3、IL-10等)



提高效应T细胞抗Treg的抑制作用的能力 (A20-silenced DCs)

抑制Treg的分化

控制Treg的分化方向

控制Treg的功能联合生物治疗

肿瘤细胞免疫治疗

2013年被Science杂志评为年度10大科技突破之首

LAK细胞和TIL细胞

CIK细胞免疫治疗

DC-CIK细胞免疫治疗

TCR-T和CAR-T

Neo-antigen精准免疫细胞治疗

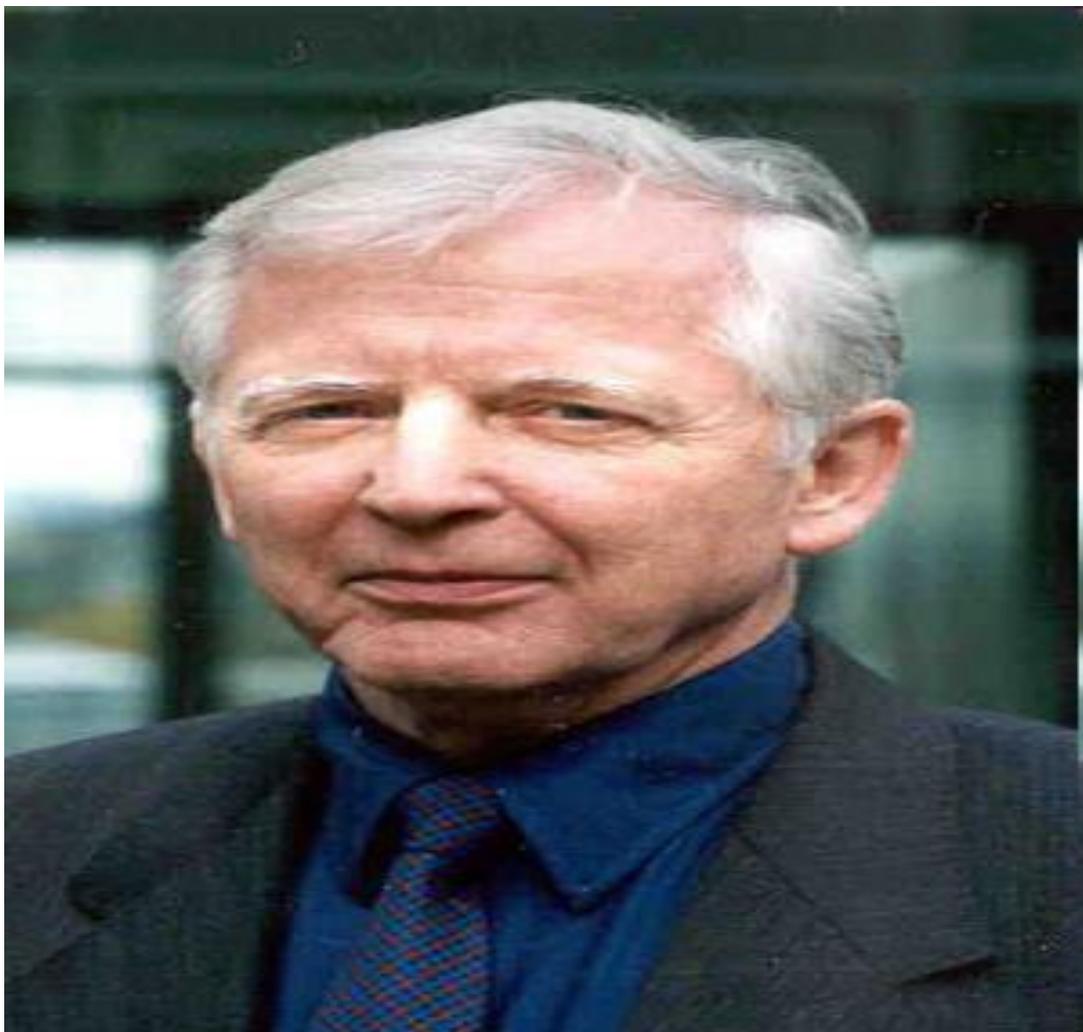


肿瘤免疫细胞过继疗法发展的分析及思考?

细胞因子用于肿瘤免疫治疗

IFN-α, -β	缓解毛细胞白血病, 对癌症有弱的效应	增加MHC-I分子的表达, 可能为抗肿瘤机制
IFN-β	缓解卵巢癌	增加MHC-I分子的表达, 激活Tc和NK细胞
IL-2	缓解肾细胞癌和黑色素瘤	使T细胞活化和增殖, 激活NK细胞
TNF-α	减少恶性腹水	激活巨噬细胞和淋巴细胞

病毒学研究的里程碑事件



Harald zur Hausen (1936~)

1972 : 病毒学教授 (德国)

1974 : 开始研究HPV与宫颈癌间关系

1984 : 在宫颈癌细胞发现HPV16和HPV18→
与主流观点相悖, 长期未获支持和资助

1999 : HPV是宫颈癌重要病因获共识, 宫颈癌成为迄今病因最明确的癌症

2006 : 葛兰素史克和默克公司分别制成宫颈癌疫苗——人类历史第一种癌症疫苗

2008 : 诺贝尔生理学或医学奖

全球第一个癌症预防疫苗经美国食物与药品管理局（FDA）批准上市（2006）

预防宫颈癌的重组 HPV 四价疫苗（HPV16、18、6、11）

2010年，FDA批准了Dendreon的前列腺癌疫苗

Provenge 上市



Gardasil