**8. GAIA: Tolerantzia immunologikoa**

* Sortuak izan diren T eta B linfozitoak kontaktuan jarriko ditugu gure antigenoekin eta erreakzionatzen badute suntsituak izango dira.
* Mekanismoak
  + **Tolerantzia zentrala:** Timoa eta hezur muinean egiten da lehen purga. Apoptosis suntsituak izango dira autorreaktiboak.
    - B linfozitoak ahulki antzematen badute autoantigenoak aukera dute kate arina aldatzeko eta hola ez suntsitzeko.
    - T linfozito autorreaktibo batzuk T linfozito erregulatzaileetan bihurtzen dira.
  + **Tolerantzia periferikoa:** Autorreaktiboak diren zelulak kontrol zentrala pasa dezakete eta periferian berriro aztertuak izango dira. Nola?
    - Anergia: TL edo BL batek antigenoa antzeman baina seinalea oso ahula denean aktibazioa oso urria da→ Anergia egoeran sartu eta ez da inoiz gehiago aktibatuko.
    - Apoptosia
    - T linfozito erregulatzailek T linfozito autoerreaktiboaren ekintza inhibitu dezake.
    - Immunoignorantzia

Th LINFOZITOEN TOLERANTZIA

TOLERANTZIA ZENTRALA

* Timoan hautespen negatiboa emango da autoantigenoekin TL kontaktuan jartzen direnean. Baaino, ez dakigu zergatik batzuk autoantigenoa antzeman eta TL reg naturaletan bihurtuko dira (gainazalean Thren CD4, FoxP3 eta CD25
* AIRE izeneko transkripzio faktoreari esker periferian dauden hainbat proteina (intsulina) timoan aurkeztea eragingo dute. Hori dela eta timozitoak kontaktuan jarriko dira periferiako molekula batzukin. Indibiduo batzuk ezingo dute AIRE izan eta ezingo dira kontaktuan jarri periferikao proteinekin→ TL autorreaktibo asko izango dituzte periferian.

TOLERANTZIA PERIFERIKOA

* **Anergia**: Normalean T linfozitoa aktibatzeko MHC-antigeno**-**TCR loturaz gain koestimulatzaile (B7-CD28) aktibatzen da. Anergikoen kasuan TL-k ez du koestimulatzailerik izango eta seinalea plof izango da, edo TL-k dituen errezeptore inhibitzaileak (CTRL-4 edo PD-1 me suena) seinalea oztopatuko dute.
* **TL Erregulatzaileak:** Timoan T laguntzaile batzuk antigenoa antzeman eta erregulatzauile bihurtuko dira→ Erregulatzaile *naturalak*. Baaino, peroferian badaude beste T linfozito laguntzaile batzuk antigenoa antzeman eta T linfozito erregulatzaile *induzituak* izango dira. Antigenoak autoantigenoak izango dira. Transkripzio faktorea agertuko da,FOXp3, ezagutzarako erabiliko direnak, hauek beste linfozito batzuen aktibazioa inhibituko dute.
* **Apoptosia:** T linfozito autoerreaktiboa antigenoa antzeman eta apoptosia gertatuko da.
  + Erantzun immune normalean T linfozitoak koestimulatzaile eta MHCII rekin batu eta egokia izango denez, ugaltzen jarraituko da.
  + Zelula osasuntsua bada ez du MHCII bidez antigenoa aurkeztuko. Baina autoantigenoa duenez MHCII molekulan egonkorra izateko, T loinfozito autoerreaktiboak antzeman eta apoptosia eragingo da

Apoptosia bi mekanismoen bitartez eragin:

* + Proteina batzuk sintetizatuko dira, apoptosia endogenoki gertatuko da.
  + T linfozito hauek gainazalean proteina batzuk ekoiztuko dituzte, heriotza proteinak, FAS eta FAS ligandoak, eta heriotza gertatuko da.

IMMUNOIGNORANTZIA

* Autoantigenoa oso kontzentrazio baxuan dagoenean ez dute antzemango.
* Antigenoa aurkeztu behar duten zelulek ezingo dute MHCrik ekoiztu eta hola ez zaie aurkeztuko TL-ei
* Fisikoki bananduta dauden autoantigenoak. Organismoko leku batzuetara ez dira iristen zelula immuneak, leku immunologikoki pribilegiatuak: Nerbio sistema, begian, testikuluetan,...

Tc LINFOZITOEN TOLERANTZIA

TOLERANTZIA PERIFERIKOA

* Ez dira oso ondo ezagutzen
  + Anergia
  + Apoptosia
  + TL erregulatzaileak

B LINFOZITOEN TOLERANTZIA  
TOLERANTZIA ZENTRALA

* Hezur muin gorrian gertatuko da. B linfozitoak autoantigenoekin kontaktuan jarriko dira dituzten hartzaileen bidez.
* Abidezia altuko antigeno ezagutza: linfozitoak apoptosi aurretik edizio aldaketa egiten badu (kate arinak aldatu) paratopoa aldatu eta aurrera egin dezake
* Abidezia baxuko antigeno ezagutza: Kasu honetan lotu baina indar ahularekin, orduan anergia egoera batera sartuko da. Hau ez da sekula aktibatuko, gainazalean gainera BCR gutxiago izango dituzte.

TOLERANTZIA PERIFERIKOA

* Anergia gerta daiteke
* Zelularen apoptosia
* B linfozitoak gainazalean baditu errezeptore inhibitzaileak, hauek eragin dezakete zelula ez aktibatzea.