

# 1. Sarrera

---

Immunitatea: kanpoko agente arrotzen aurkako babesa.

Immunologia: immunitate fenomenoak aztertzen dituen zientzia.

Erantzun immunea: gorputzean sartzen diren mikrobio kutsakorren aurka ematen den erantzun koordinatua.

## Historia

Immunologia mikrobiologiaren adar bat zen, horregatik beraien garapena estuki lotuta dago.

“Gaixotasun kutsakorren aurkako erantzuna ikasi”

**Antzinako Grezian:** Túcides: gaixotasun bat pairatzen duena babestuta geratzen da.

**Txina, K.a XI. mendea:** Baztangaren aurkako jarraibideak:

1. Baztanga arina zeukatenei zakar lehorrak hartu
2. Hauts bihurtu
3. Osasuntsuek inhalatu
4. Immunizaturik geratzen ziren baztanga sendoen aurka

**1976:** Edward Jenner → Bariolizazioa

Behien eta gizakion baztanga-birusak oso espezifikoak direnez, behiaren baztanga-birusak gizakiak immuniza dezakete, baina ez baztanga gaixotasuna eragin.

**1822-1895:** Louis Pasteur → mikroorganismo indargabetuetan oinarrituriko lehengo txertoa (vaccine)

Txerto indargabetuak: desnaturalizatuta edo hilda dauden patogenoak txertatzen dira, gaixotasuna eragiteko kapazak ez direnak, hain zuzen ere. Izena behietik dator, Jenner-ek lehenengo txertoa egitean behien baztanga erabili zuelako.

Hainbat txerto indargabetu:

- Oilaskoen kolera: kultura zahar batetik aterata
- Karbunkoa: tenperatura altuetan inkubaturiko bakterioak erabiliz
- Amorrua (rabia): amorrugatik hildako untxien hezur muinetik ateratako zelula immuneak erabiliz.

TXERTOEN GARRANTZIA → BAZTANGA AZKEN KASUA: SOMALIA, 1980 → ERRADIKATUTA

**1882:** Iliá Metchnikoff (1908ko Nobel saria) → Immunitate zelularraren teoria.

Sistema immuneko oinarria: **fagozitosia**

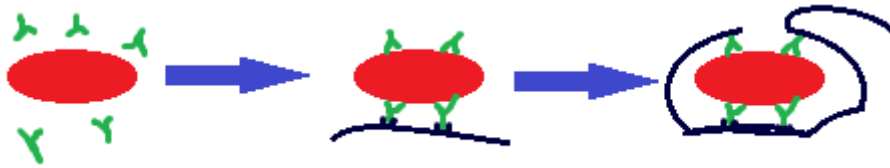
**1890:** Emil von Behring eta Shibasaburo Kitasato (1901ko Nobel saria) → Immunitate humoralaren teoria

Immunitatearen oinarria molekulak dira.

Toxoide baten aurka (difteriko eta tetanikoarekin lan egin zuten) → antitoxinak (antigorputzak)

**1904:** Almoth Wright eta Stewart R Douglas → immunitate humorala zelularrarekin lotu

Oposinak: sustantzia batzuk (proteinak), mikroorganismoei lotzean fagozitosia errazten dutenak. Garrantzitsuenak **antigorputzak** dira.



### **IMMUNOPATOLOGIA**

**1902:** Carles Richet eta Paul Partier (1913ko Nobel saria) → anafilaxia (sustantzia inokuo bat hilgarria izan daiteke indibiduo batentzat)

**1906:** Clemens von Pirquet → alergia

**1868-1943:** Karl Landsteiner → odol taldeak eta RH taldea antzeman.

**1939:** Arno Tiselius → serumeko frakzio gamma-globulinikoa (**antigorputzak!**)

**1948:** Astrid Fraudraeus → B-linfozitoek antigorputzak sortu

**1964:** Gerald Edelman (1972ko Nobel saria) → immunoglobulina baten aminoazido-sekuentzia osoa.

**1957:** Frank MacFarlane Burnet (1960ko Nobel saria) → hautespen klonalaren teoria

“Antigeno batek klon baten ugaritzea ematen du”

**1975:** Cesar Milstein eta George Kohler (1984ko Nobel saria) → antigorputz monoklonalen ekoizpena: zelula bakar batetik eratorritako antigorputzak sortu.

**1976:** Susumo Tomegana (1987ko Nobel saria) → immunoglobulina geneen berrantolamendua

Genoman segmentu genikoak berrantolatuz, antigorputz ezberdinak sortu.

### **Ezezagunak**

- Autoimmunitatea: sistema immunea gure aurka
- Zelula tumoralak detektatzen ditugu? *Bai, eta haien aurka egiten dugu*

- Erantzun alergikoak: nola ekidin? Nola aldatu?
- Erantzun immunearen modulazioan arrakasta
  - ✓ Txertoak
  - ✓ Transplateak
  - ✓ Terapia antitumoralak

## 2. Erantzun immunearen ezaugarri orokorrak

---

**Berezko erantzun immunea:** indibiduo batek jaiotzetik mikroorganismo arrotzen aurka daukan defentsa mekanismoa **antigenoarekin kontaktuan jarri aurretik**. Sinonimoak: *erantzun immune innatoa, erantzun immune ez-espezifiko eta jaiotzetiko erantzun immunea.*

**Hartutako erantzun immunea:** **antigenoarekin kontaktuan egon ondoren** indibiduoek garatzen duten erantzun immunea. Ez da berdina indibiduo batetik bestera. Sinonimoak: *erantzun immune espezifiko, erantzun immune adaptatiboa.*

Erlazionaturik daude!!

### Molekulak:

Zelulari lotuta edo solte egon daitezke

- Antigorputzak = Ab (immunoglobulina) Y forma.
- Zitokinak: proteina erregulatzailerak, zelula immuneek jariatuta
- Konplementuak: proteina solteak sueroan.
- Zelulen mintzeko hartzaile/erzeptore: zelulen gainean, beste sustantziei lotu.
- MHC molekula (histobateragarritasun konplexu nagusia): odol taldeak, transplanteetan errefusak eragin.

### Zelulak:

- Linfozitoak: B eta T garrantzitsuenak. Hartutako erantzuna.
- Makrofagoak: fagozitosia eragin.
- Polimorfo nuklearrak: bikorrak eta nukleo lobulatua. Linfozitoak dira.
  - Neutrofiloak
  - Eosinofiloak
  - Basofiloak.
- NK zelulak (Natural Killer): zelulak hiltzen dituzte. Linfozitoak dira
- Zelula dendritikoak: antigenoa sar daitekeen ehunetan dauden zelula espezifikoak. Luzapenak dituzte.

### Organo/ehunak

- Hezur muina: bertan sortzen dira zelula gehienak
- Gongoil linfatikoa: linfozitoek bertan ezagutu antigenoa
- Timoa: T linfozitoak heldu
- Barea: B linfozitoak heldu. Odola garbitu.
- MALT: mukosei asoziatuak ehun linfoidea.

### Immunitatea

Agente arrotzen aurkako babesa. Ez da beti efektiboa.

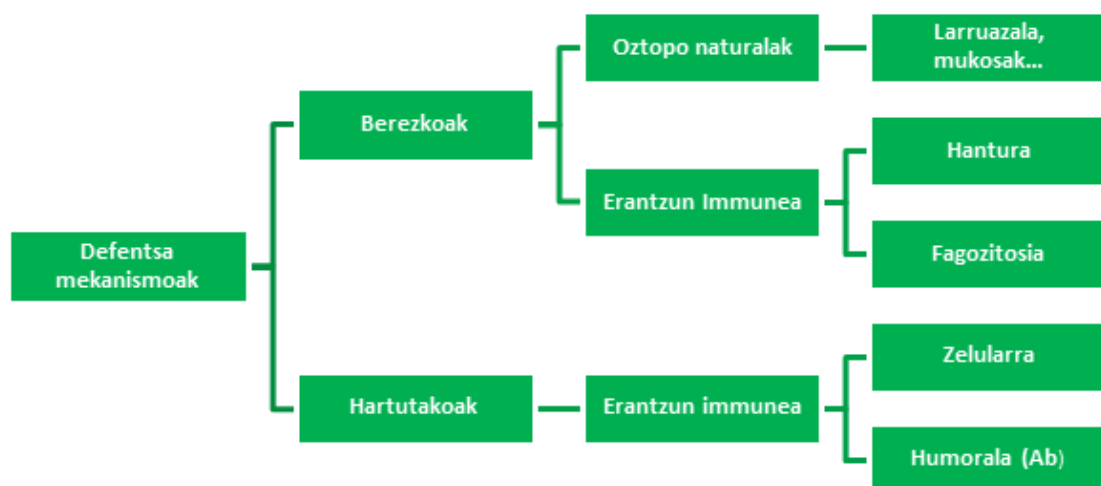
- **Infekzio patogenoak:** erantzun immunea eragiten duen substantzia (ANTIGENOA) barneratzen da. Birusek, bakterioek, onddoek eta bizkarroiek sorturikoak.
- **Alergenoak:** printzipioz kaltegarria ez den substantzia baina indibiduo batzuentzat hilkorra ere izan daitekeena.
- **Transplanteak:** histobateragarria ez bada, haren aurka egingo du sistema immuneak.
- **Minbizia:** zelula kaltetu bat detektatu eta deuseztatzeko gai da sistema immunea. Immunodeprimituta dauden indibiduoek arrisku handiagoa daukate minbizia pairatzeko.

Feed back dago sistema immune eta antigenoaren artean:

- Sistema immunea berezkoak diren zelulak, substantziak... ezagutu eta errespetatu behar ditu (ez egiterakoan → gaixotasun autoimmunea)
- Antigenoa antzeman eta suntsitu behar du.

Sistema immunea aktibatzean beti kalte bat jasango dugu, behar denean bakarrik aktibatu behar da.

## Erantzun immunea



1. Antigenoa detektatu/ezagutu
2. Sistema immunea aktibatu
3. Erantzuna (biak lotuta)
  - a. Ez-espezifikoa
  - b. Espezifikoa

## Espezifikotasuna

**Berezko immunitatea:** Hainbat mikroorganismo detektatu eta fagozitzatu dezake makrofago berak.

**Hartutako immunitatea:** oso espezifikoa da, linfozito bakoitza mikroorganismo bati asoziatu dago. Horregatik, mutazio txiki bat jasaten duenean birus batek, immunizazio prozesu guztia jaso behar du indibiduoak (gripearen kasua)

## Eraginkortasun-denbora

Berezko erantzun immunea ordutan ematen da.

1. Muga epiteliala
  - Fagozitosia (neutrofilo eta makrofagoek)
  - Zelula dendritikoak
  - Konplementuak
  - NK linfuzitoak

Hartutako erantzun immunea garatzeko, egunak behar dira. Aktibatu:

- B linfuzito → antigorputzak
- T linfuzito → T linfuzito aktiboak

## Histobateragarritasuna

Histobateragarritasun konplexu nagusia (MHC) zelula "guztietan"

Bi mota:

- **MHC I:** zelula nukleatu guztietan (eritrozitoetan ez)
- **MHC II:** zelula antigeno aurkezle profesioaletan (hauetan MHC I eta MHC II)

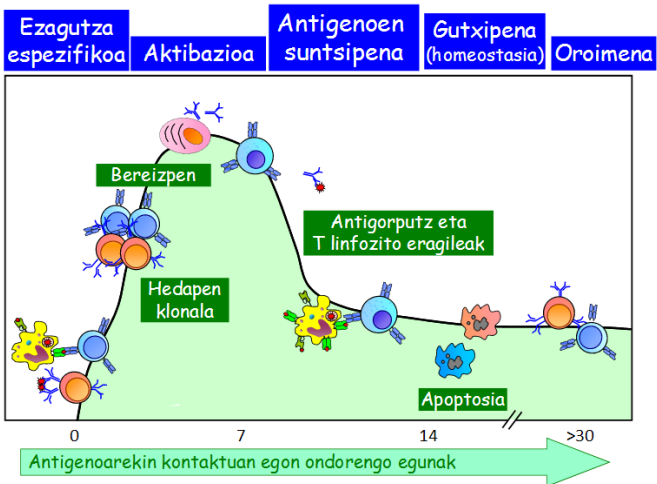
MHC-ak beti peptido bati lotuta.

- **Zelula osasuntsua:** indibiduoaren peptidoa izaten da.
- **Zelula kutsatua:** mikroorganismoa barneratuta daukatenez, haren peptidoen zati bat lotzen da indibiduoaren MHC-ra.

*T linfuzitoek BAKARRIK MHC-ra lotuta dagoenean antzemango dute antigenoa (prozesatuta dagoenean)*

Linfuzito mota	Nola antzeman antigenoa	Erantzuna
T linfuzito laguntzaileak: gainazalean CD4 molekulak	Antigenoa MHC II-ari lotuta dagoenean antzeman.	Makrofagoak aktibatu, <b>zitokinak askatu</b> , hantura, B eta T linfuzitoen aktibazioa
T linfuzito zitotoxikoak: CD8 molekulak gainazalean daramate.	MHC I-ari lotuta dagoenean antzemango dute antigenoa.	Kutsatuta dagoen zelularen heriotza eragin.
T linfuzito erregulatuak		T linfuzitoak erregulatu, Sistema immunea inhibituz
B linfuzitoak	Antigenoa aske dagoenean antzeman dezake (mintzean hartzaileak ditu, <b>immunoglobulinak</b> ).	Zelula plasmaticoak sortuko dituzte, antigenoak ekoiztuko dituztenak.

## Faseak



- **Ezagutza espezifikoa:** linfuzitoek antigenoari lotu gainazaleko hartzaile espezifikoek esker
- **Hedapen klonala:** antigenoarekiko espezifikoa den linfuzitoaren ugazapena.
- **Bereiztapena:** linfuzito-klon bakoitza zelula eragile bihurtu, erantzun konkretua eman:
  - B linfuzitoak → ugazapitu → zelula plasmatikoa → antigorputzak ekoizti
  - T linfuzitoak → aktibatatu
- **Apoptosia:** oreka bat lortzeko sistema immunean

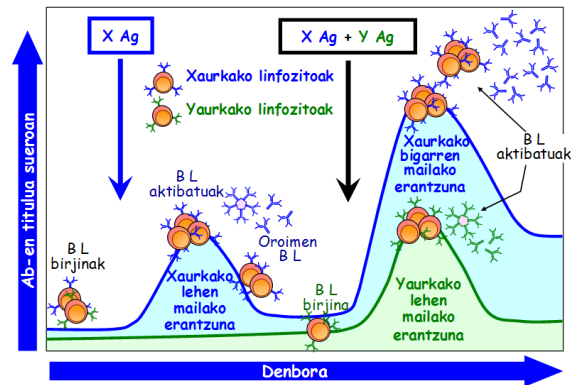
- **Oroimena:** zelula batzuk (oroimeneko zelulak), bizi luzekoak, garatu.

## Hartutako erantzun immunea

Lehen mailako erantzun immunea: antigenoarekin lehen aldiz kontaktuan jartzean ematen den erantzun immunea.

Oroimenezko linfuzitoak: erantzun azkarragoa, handiagoa era hobea (linfuzito birjinekin alderatuz)

Linfuzito birjinak: oraindik antigenoarekin kontaktuan jarri ez diren linfuzitoak.



## Aurkezpena

Gongoil linfatikoetan ematen da, baina ez da handik sartzen.

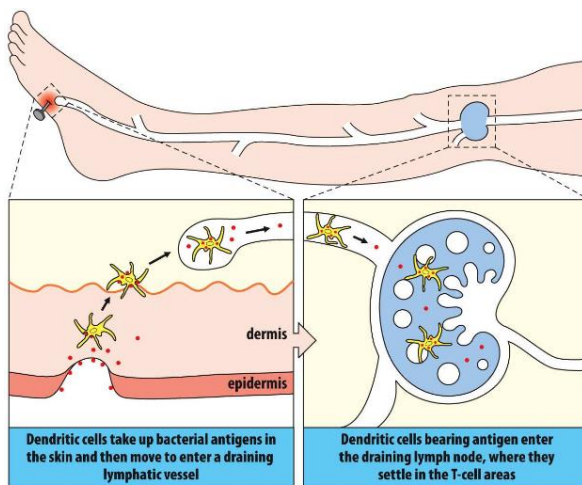


Figure 8.1 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

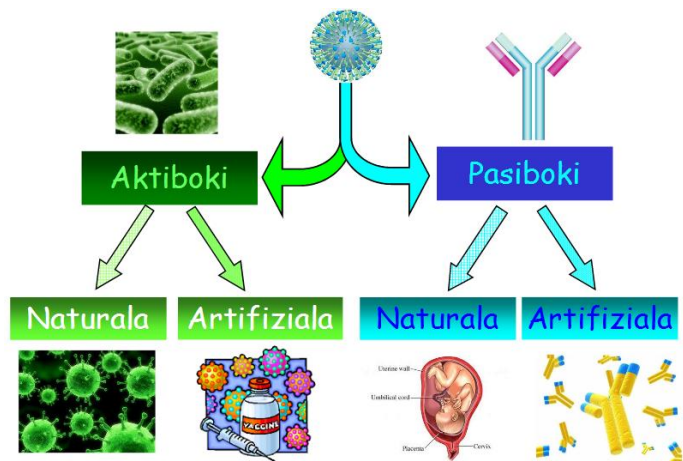
1. Zelula dendritikoek antigenoa hartu
2. Migratu
3. Hodi linfatikoetan zehar zirkulatu
4. Gongoil linfatikoetara heldu
5. Antigenoa eta zelula dendritikoa linfuzitoekin kontaktuan jarri
6. Erantzun immune espezifikoa (aurretik berezkoa eman da: hantura)

## Nola lortu immunitate babesgarria?

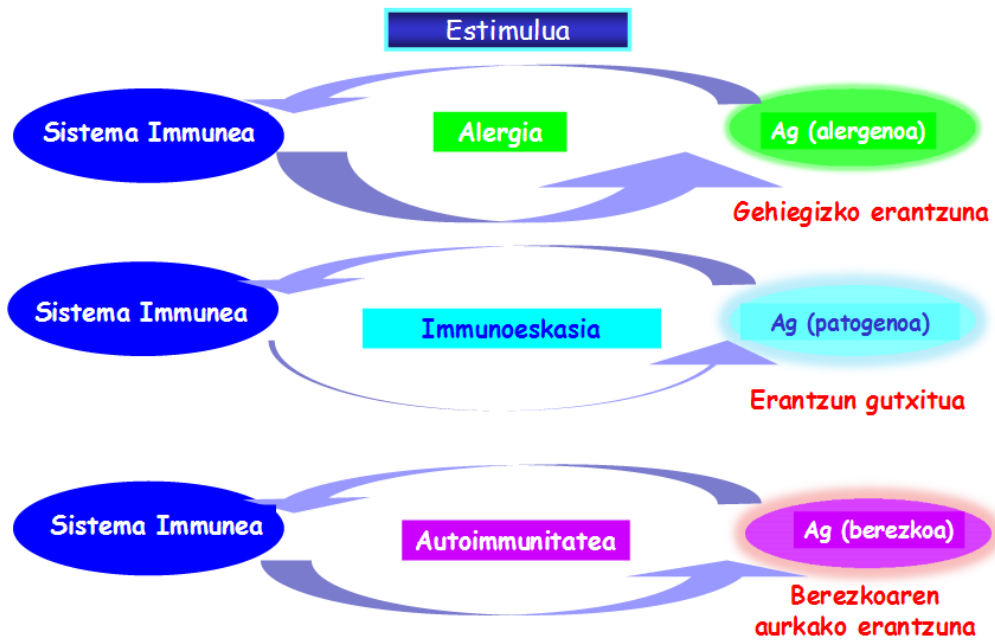
Aktiboarekin oroimena garatzen da, pasiboa, berriz, bakarrik denbora batez lortzen da immunitatea.

### Txertaketaren oinarriak

- Espezifizitatea
- Oroimena:
  - Dosi kopurua
  - Nola jaso
    - Bidea: muskulu barneko ziztada, ahoa...
    - Hilda, indargabetua, subunitate, toxoideak.



## Immunitatearen akatsak





# 3. Erantzun immuneko zelulak

Jatorria → **hematopoiesia**

- Zelula ama hematopoietiko pluripotentea (CD34 markatzailea)
  - Aitzindari mieloidea
    - Eritroblasto → eritrozito
    - Megakariozito → plaketak
    - Mastozito
    - Basofilo
    - Neutrofilo
    - Eosinofilo
    - Monozittoa
      - ❖ Makrofago
      - ❖ Zelula dendritiko
  - Aitzindari linfoidea
    - **B linfozitoak** → Zelula plasmatikoa
    - Th linfozittoa
      - ❖ Th1
      - ❖ Th17
      - ❖ Th9
      - ❖ Th2
    - Tc linfozittoa → Tc aktiboak
    - IL
    - NK linfozitoak → NK aktiboak

[Linfuzito innatoak](#)

Fagozitoak

Zelula Ag aurkezle profesionalak

Zelulak identifikatzeko:

- Morfologikoki
- Gainazaleko molekulak: CD → *cluster of differentiation* (Taldekatzeko erabiltzen dugun molekula)

## B eta T linfuzitoak

Linfuzito birjinak (naive) errezeptore bereziak antigenoa antzemateko.

Antzematean, linfuzittoa espezifikoki lotu eta aktibatu → linfoblasto egoeran jarri, ugaritu eta bereiztu.

Zelula efektore bihurtu

## B linfuzitoak

- Umekian (feto) → gibelak sortu
- Hezur muina sortzean, bertan sortu **B linfuzitoak**
- Immunoglobulinak:
  - Mintzekoak (mIg): B linfuzitoen mintzean txertaturik

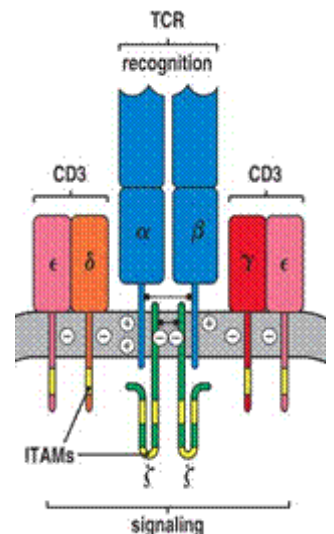
- BcR: B zelulen errezeptorea = mIg + CD79
- Jariatutakoak: **antigorputzak** (Ab)
- Mintzeko beste markatzaileak:
  - MHC-I → Tc linfotzoei erakutsi antigenoa
  - MHC-II (zelula aurkezle profesioaletan) → Th linfotzoei erakutsi antigenoa
  - Konplementurako hartzailea → CR1 (CD35) eta CR2 (CD21)
  - IgG hartzaileak → CD32 (FcγRII)
    - F: alde konstantea
    - γ: immunoglobulina G-a
    - R: errezeptorea
  - CD ezberdinak

### Aktibazioaren ondoren

1. Plasmoblastoak:
  - B linfotzoei eraldaketa batzuen ondoren sortzen dira.
  - Antigorputzak sortzen dituzte
2. Zelula plasmotikoak
  - Funtzio garrantzitsua → Antigorputzak sortu → Erretikulu endoplasmotikoa oso garatua
  - Mintzeko immunoglobulina gutxi
  - Zelula handiak dira → beti ekoizten daudelako
  - Hezur muinean (antigorputzak ekoizten)
  - 2. Mailako organo linfoideetan
3. Oroimen-zelulak
  - Bizitza luzea
  - Zirkulatzaileak (bere antigenoa aurkitzen)
  - B linfotzoei birjinekin konparatuz:
    - Erantzun azkarragoa
    - Antigenoak suntsitzeko erantzun handiago eta indartsuagoa

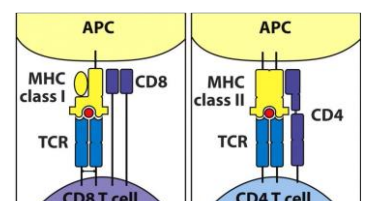
### T linfotzoeak

- Heltze prozesua → Timoan
- T zelulen errezeptore-komplexua
- TCR + CD3
- Ezagututako antigenoak
  - Peptidoa batez ere
  - Beste zelula batek aurkeztua
  - MHC molekula bati lotuta
- T linfotzoei:
  - Birjinak
  - Eragileak
  - Oroimenekoak



### Motak

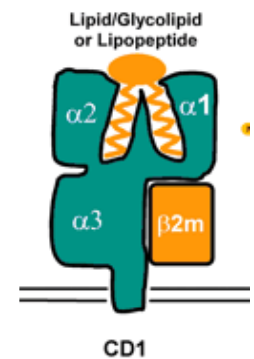
- TCR<sub>αβ</sub> (> %85)
  - T linfotzoei laguntzaileak (Th) CD4



1. Peptidoa antzeman MHC-IIari lotuta (zelula antígeno-aurkezle profesionalek)
  2. T linfozito eragileak: Th1, Th2, Th9, Th17, ThF (T linfozito folikularra)
- T linfozito zitotoxikoak (Tc) CD8
    - Peptidoa MHC-li lotuta dagoenean antzeman
  - T linfozito erregulatzaileak (Tr)
- TCR<sub>γδ</sub> (< %15)
    - Ez zirkulatzailerak
    - Epitelioetan

## NK/T edo iNKT linfozitoak

- Zirkulatu: odolean, 2. mailako organo linfoideetan, gibelean...
- T linfozitoen **CD3** + NK linfozitoen **CD56**
- TCR berezia
- Tcr dibertsitate txikia
  - α kate berdina (i) + β kateak oso antzekoak
- Ezagututako antigenoak:
- (Gliko)lipidoak, CD1d molekula aurkeztuta



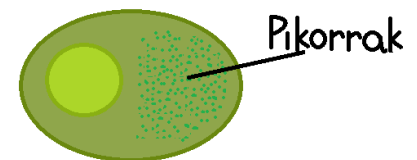
## Berezko linfozitoak

Antigenoa antzematen ez duten linfozitoak

Linfozitoak aktibatzen dituzte, zitokinen jariatzea areagotuz

## Naturak Killer

- Tc-ren antzekoak
- Ez daukate errezeptorerik → ezin dira antigenoari lotu → espezifikaterik ez
- Ez dute oroimena eragiten
- Markatzaileak: CD3 → ez, CD16
- Funtzioa
  - Zitotoxikoa: MHC-I ez duten zelulak antzeman eta suntsitu
  - Erregulatzailea → zitokinak



## Fagozitoak

### Neutrofiloak

- Polimorfonukleatuak
- Bizitza laburra: 2 ordu
- Zirkulatzailerak
- Pikor zitoplasmaticoak
- Lisosomak: lisozimak, kolagenasa, elastasa, ...
- Funtzioak
  - Kimiotaxia: infekzio-lerura heltzen diren lehenengo zelulak
  - Partikula arrotzak fagozituatu
    1. Fagosoma batean barneratu

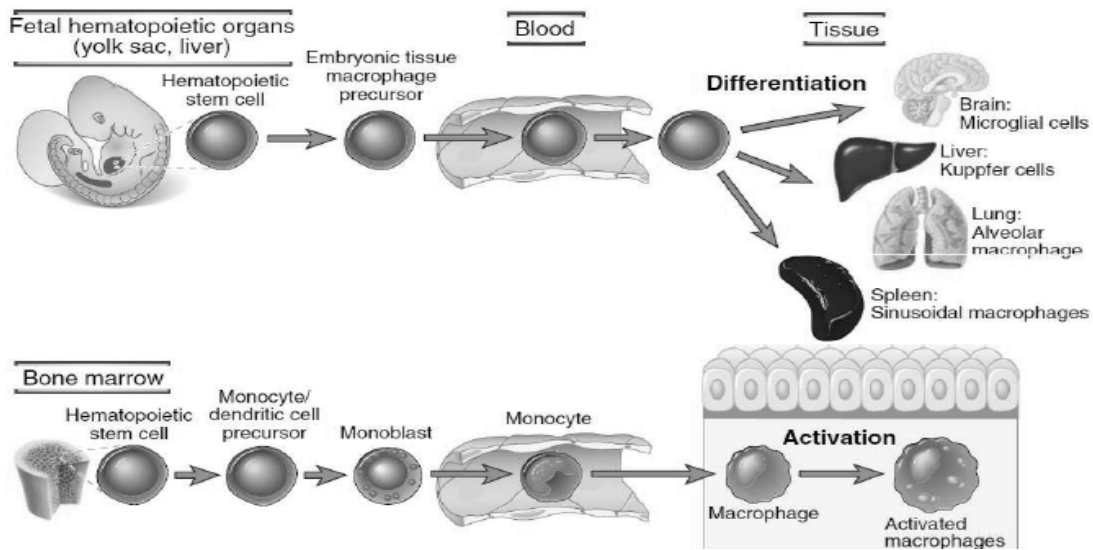
### FAGOZITO PROFESIONALEK

Makrofagoen antzeko substantziak

FcR, CR, TCR, zitokinen hartzaileak

## 2. Lisosoma entzimekin → suntsitu

### Makrofagoak

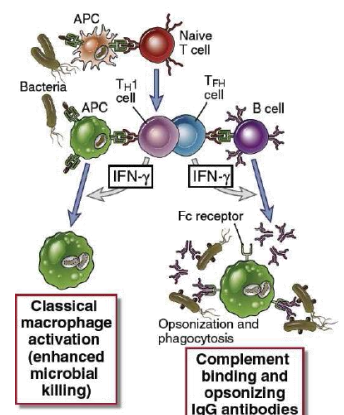
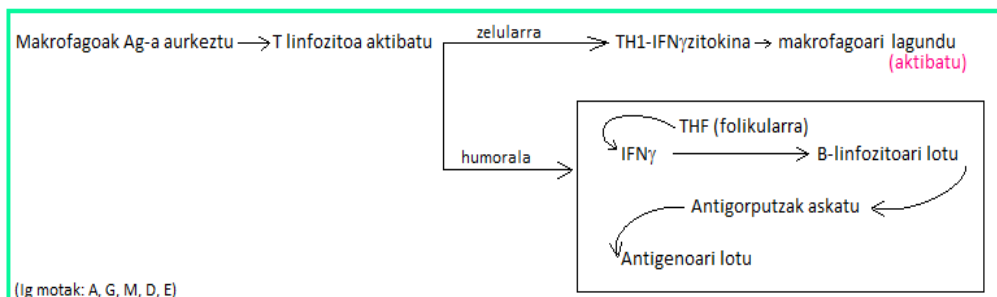


- Jatorria: Monozitoa → hantura-gunera joan → makrofago bihurtu
- Funtzioak:
  - Mintzeko hartzaile desberdinak (MR, FcR, CR, LPSR-CD14, glukano-R, MHC-II)
  - Atxikitze eta mugitzeko ahalmena, kimiotaxiari erantzunez
  - Berezko eta hartutako (T linf aktibatu) erantzun immuneen arteko lotura
- Ekintza nagusiak:
  - Berezko erantzun immunea:
    - Fagozitosia: patogenoa barneratu eta suntsitu
    - Zitokinak askatu, mikroorganismo patogenoa dagoen lekura zelulak erakarriz
  - Hartutako erantzun immunea:
    - Zelula antígeno-aurkezle profesionala (MHC-II)
    - Erantzun immune zelularra

MR: manosaren errezeptorea

Fc: antigorputzen alde konstantea

CR: konplementu errezeptorea



### Motak:

- Bide klasikoak aktibatutako makrofagoa (M1)
  - Monozitoaren aktibatzaileak:

- Mikrobioak
- IFN- $\gamma$
- TLR-ligandoak
- Entzima degradatzaile, toxina... gehiago sortu
- Zitokinak askatu  $\rightarrow$  HANTURA sortu (IL: 1,12, 23)
- Bide alternatiboko makrofagoak (M2)
  - Monozitoaren aktibatzaileak:
    - Interleukina 13
    - Interleukina 4
  - Zitokinak jariatzen IL-10
    - Efektu antiinflamatorioak
    - Zaurien erreparazioa sustatu

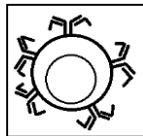
## Zelula antígeno-aurkezle profesionalak (APC)

Ezaugarriak

- Gainazalean MHC-II
- Antigenoa barneratzeko gaitasun handia: endozitosi  $\rightarrow$  fagozitosi
- Antigenoa barneratu  $\rightarrow$  suntsitu  $\rightarrow$  prozesatu
- Kokalekua
  - Antigenoaren sarlekuak (larruazala + mukosak)
  - Antigenoa aurkezten den ehunetan (gongoil linfatiko, barea eta timoa)

Zeintzuk dira? (garrantziaren arabera ordenaturik)

- Zelula dendritikoak
- Makrofagoak
- B linfuzitoak
- Beste batzuk:
  - Endotelioko zelula baskularrak
  - Zelula epitelialak
    - Timoko zelula epitelialak: T linfuzitoen hautespen positibo eta negatiboa

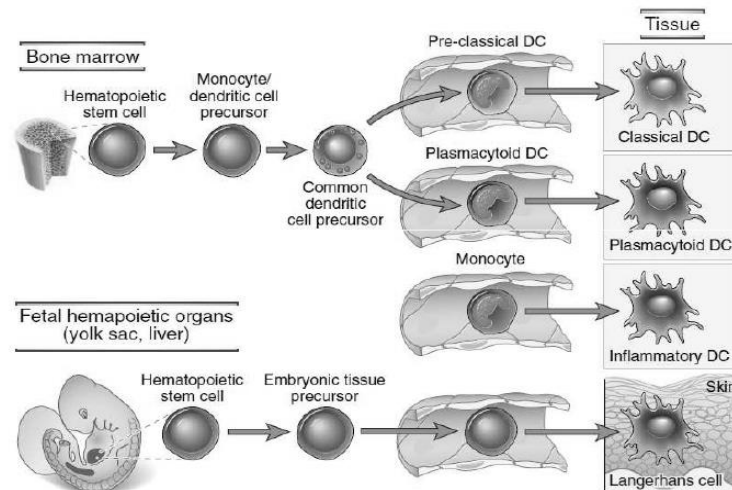


## Zelula dendritikoak

- Luzapenak dauzkate
- Kokapena: sarrera guneeetan (batez ere). Kokapenaren arabera, izen bat:
  - Interdigitanteak: hezur muinean eta timoan
  - Alde marginalekoak: barean (bazo)
  - Lagerhans zelulak:
  - Intersizialak: bihotza, gibela...
  - Zelula belatua: linfa aferentean
- Autotolerantzia parte hartu
- Antigenoa barneratu  $\rightarrow$  gongoil linfatikoetara garraiatu  $\rightarrow$  T linfuzitoei aurkeztu



- Jatorria: odolean dagoen monozittoa --hantura--> hanturazko zelula dendritiko



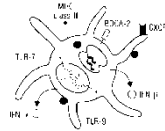
### Zelula dendritiko plasmozitoideak

Birusa antzeman → Berehalako erantzuna

Zitokinak askatu (1 motako IFN) birusen aurkako zitokina garrantzitsuena:  $\alpha$  eta  $\beta$

### Zelula dendritiko folikularra

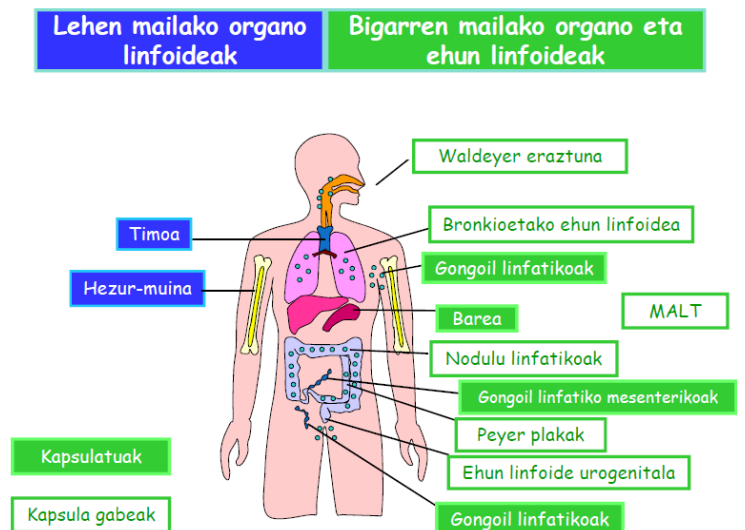
- EZUGARRI EZBERDINAK!!
- Mikroorganismo obsonizatuei lotu → b linfzitoei aurkeztu
- Mintzean: CR eta Fc $\gamma$ R MHC-II ez
- Kokapena: B linfzitoak aktibatua dauden folikulu linfoideetan



# 4. Lehen eta bigarren mailako organo linfatikoak

Ehun eta organo linfoideen sailkapena:

- Funtzioen arabera:
  - Lehen mailakoak (zentralak): zelula immuneak sortu/heldu. Timoa eta hezur-muina
  - Bigarren mailakoak (periferikoak): erantzun immunea eman. Barea, gongoil linfatikoak
- Egituraren arabera
  - Kapsulatua: mugatuta
  - Kapsula gabekoak



## Lehen mailako organo linfatikoak

Linfoipoesia eman: linfozitoen garapena. Prozesu honi esker:

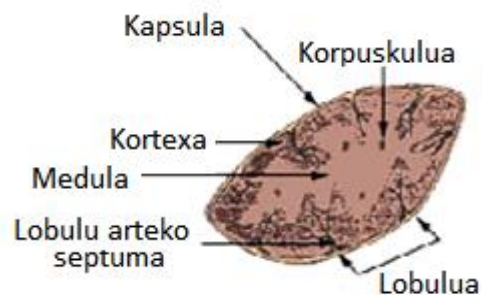
- T eta B linfozito immunokompetenteak lortu (bere Ag espezifikoa ezagutu eta lotzeko gai)
- Autotolerantzia

## Hezur muina

- Immunologia aldetik garrantzia → **HEMATOPOIESIA**
- Hezur lauetan ematen da normalean edo hezur luze batzuetan
- Oroimeneko T linfozitoak zelula antigeno aurkezleak eta zelula plasmaticoak ere badaude.
- Beraz, hezurmuinean jariatuko dira antigorputz gehien

## Timoa

- T linfozitoen heltze prozesua
- Timoan lobuluak: kortexa eta muina
  - Kortexean heldugabeko T linfozitoak (timozitoak).
  - Muinean T linfozito helduak. Zelula epitelialez gain, zelula dendritiko eta makrofagoak ere.
  - Korpuxkuluan apoptosiarekin zerikusia du
- Bi prozesu timoan:



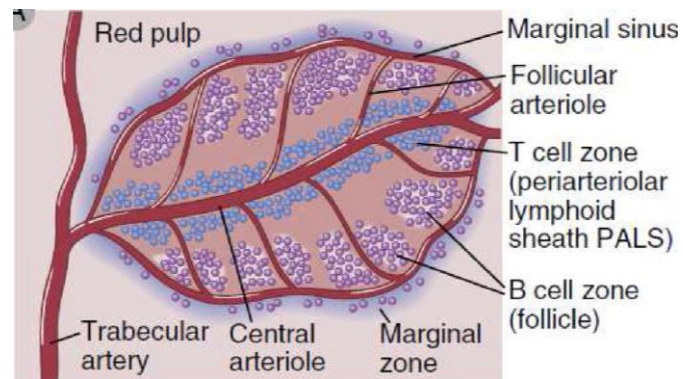
- **Kortexean:** hautespen positiboa (lehenengo kriba) Timozitoak zelula epitelialek dituzten MHC-arekin kontaktuan jarri. Ezagutzeko eta lotzeko gai direnak--< muinera pasa. Pasatzen ez direnak, suntsitu
- **Muinean:** hautespen negatiboa. Zelula dendritiko eta mikroorganismoekin kontaktuan jarri. Zelula hauek auto-antigenoa erakutsi timozitoei. Erreakzionatzen badute→ suntsitu. Ez badute erreakzionatzen → T linfzito helduak.
- **Inboluzioa:** Adinarekin timoa poliki poliki galtzen du kortexa eta muina, gantza areagotuz. Gero era T linfzito gutxiago garatu.

## Bigarren mailako organo linfatikoak

T eta B linfzito eta antigenoaren arteko elkarrekintza-guneak dira

### Barea

- Odoletik garraiatzen diren antigenoak antzeman
- Bi gune ezberdin
  - Mami gorria: makrofago eta eritrozito asko→ odola garbitu
  - Mami zuria→ odoleko antigenoak antzeman → erantzun immunea eragin
- B linfzitoak→ gune marginalean eta folikuluetan
- T linfzitoak → PALS-en



### Gongoil/nodulu linfatikoak

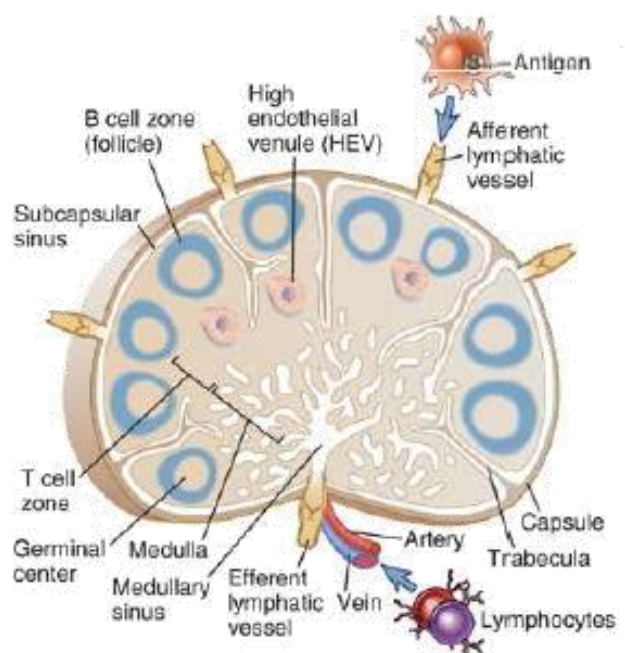
- Linfa hodiedetan zehar tartekaturik
- Taldekaturik eta estrategikoki kokatuta: lepoa, besapea, izterrondoa, mediastinoa, barrunbe abdominala
- Larruzaleko eta sakoneko aldeak drainatu

**Kortexa:** B linfzito ugari + makrofagoak

**Parakortikala:** T linfzitoak + zelula dendritikoak

Zelula erretikular fibroblastikoak

**Muina:** BL, TL, zelula plasmaticoak eta makrofagoak





## Ehun linfatikoak

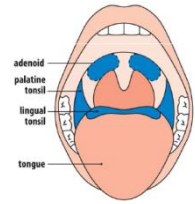
### MALT (mukosei asoziatu-riko ehun linfoidea)

Waldeyer eraztuna

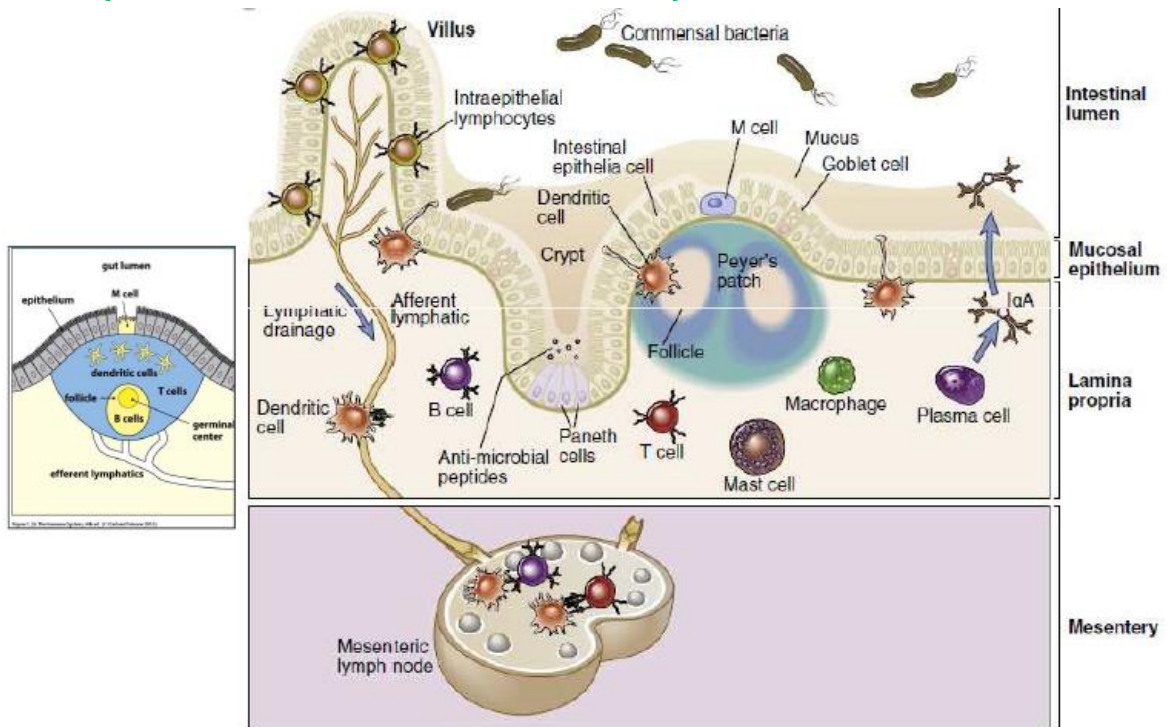
Faringea, palatino eta mingainean → amigdalak

Ahotik edo sudurretik sartzen bada patogenoa

Egitura lauso, ez kapsulatua



### GALT (hesteei asoziatu-riko ehun linfoidea)



- Peyer plakak: T linf, B linf, zelula dendritikoak... ORDENATURIK
- Lamina propioa: zelula immune solteak

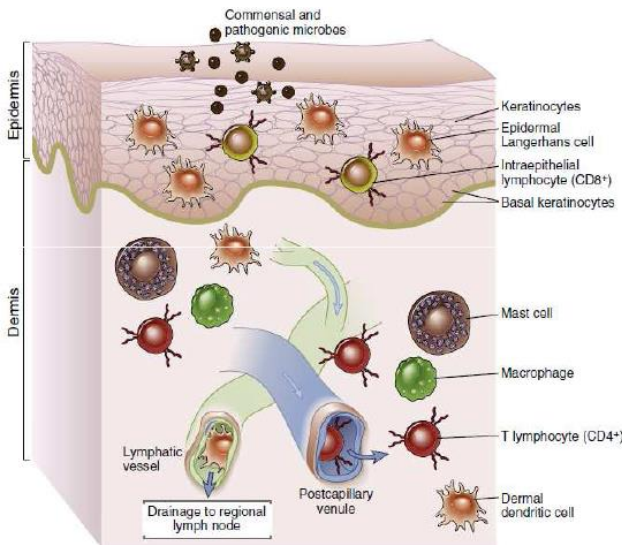
Substantzia antimikrobiala → mikroorganismoen hazkuntza galarazi

Linfuzito intraepiteliarrak

- A motako IEL:
  - Ohikoenak (baina gutxiengoa GALT-en)
  - $\leq 5\%$  TCR $\alpha\beta$ , CD4
  - $5-20\%$  CD8, TCR $\alpha\beta$
- B motako IEL:
  - $\leq 50\%$  TCR $\gamma\delta$  (CD8 $\alpha\alpha$ , NB)
  - $25-50\%$  CD8 $\alpha\alpha$ , TCR $\alpha\beta$
- Berezko linfuzitoak:
  - iCD8 $\alpha\alpha$ , TCR negatiboa

Peyer plakak: substantzia patogenoak barneratu → mikroorganismoa bada → erantzun immunea

### Larruzaleko sistema immunea



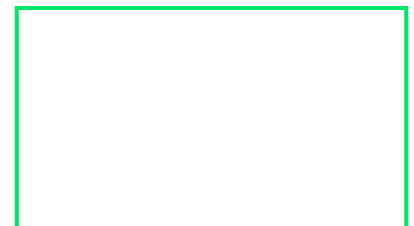
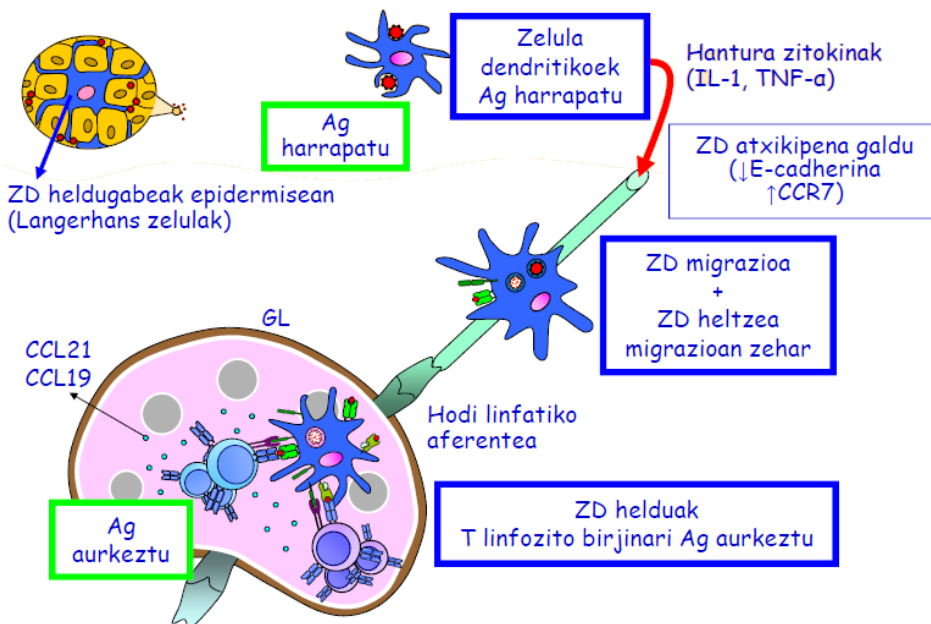
- Dermiseko zelula immuneak solte
- Epidermisean mikroorganismoren bat barneratze bada → Langerhans zelulak berehala antzeman → gongoil linfatikoetara
- Linfzito intraepitelial CD8

### Zirkulazioa

Antigenoaren barneratzea (larruzalek, traktu gastrointestinalek edo arnas bideetatik)

- Zelula dendritikoan sartu → linfa bideak → gongoil linfatikoetara
- Odoletik garraiatu → barean antigenoaren aurkezpena

### Zelula dendritikoen migrazioa gongoil linfatikoetara

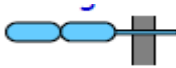
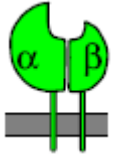

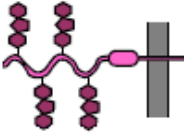


### Leukozitoen migrazioa

Zitokina garrantzitsua!!

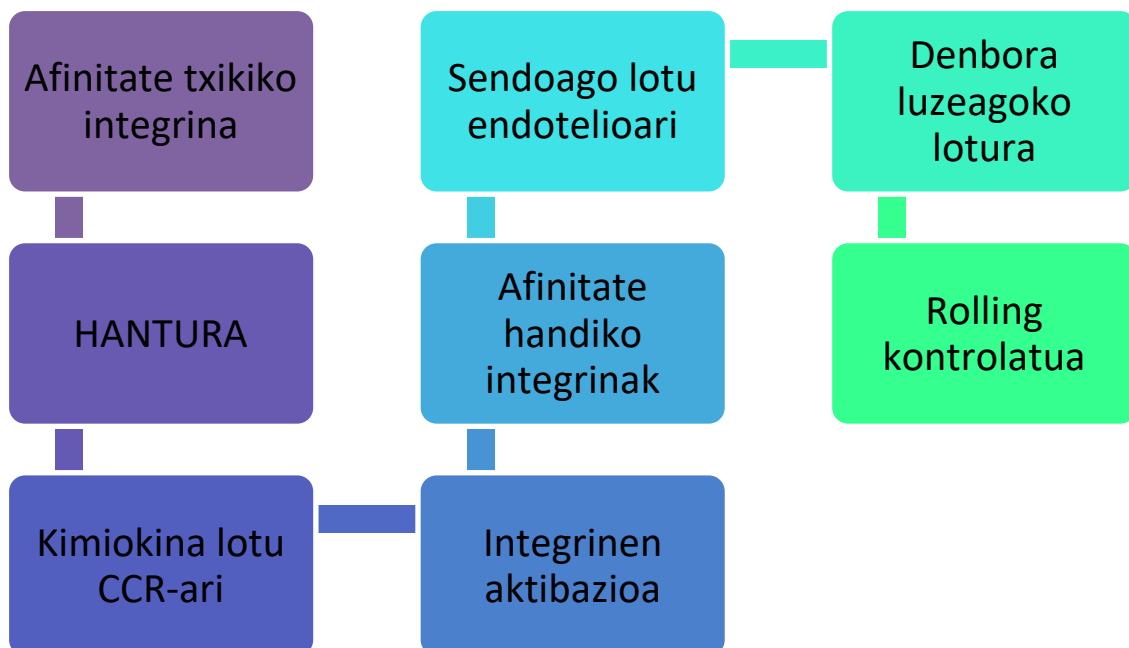
### Atxikidura molekularak (taula)

FAMILIA	FUNTZIOA	IZENA	BANAKETA
---------	----------	-------	----------

<p>Immunoglobulinak</p> 	<p>Integrinen ligandoak Endotelio/leukozito atxikidura</p>	<p>ICAM-1, -2, -3 LFA-2, -3 VCAM-1</p>	<p>T eta NK linfozitoak APC Endotelio aktibatua</p>
<p>Integrinak</p> 	<p>Leukozito/matrizen extrazelular atxikidura Organo linfoideetan finkatu (timo, GALT...)</p>	<p>VLA-1, -4, -5 LFA-1 Mac-1, CR3 P150, CR4 LPAM-1, -2</p>	<p>Normalean ubikua Batzuk leukozito, plaketa eta linfozito Normalean ubikua Batzuk leukozito, plaketa eta linfozito Intraepiteliale mugatuak</p>
<p>Selektinak</p> 	<p>Leukozito/endotelio atxikidura hasi</p>	<p>E-, P-, Lselektinak (CD62E, P, L)</p>	<p>Endotelio aktibatua Leukozitoak Plaketak</p>
<p>Adresina basilarrak</p> 	<p>Selektinen ligandoak Endotelio/leukozito atxikidura hasi Organo linfoideetan finkatu</p>	<p>CD34 GlyCAM-1 MadCAM-1 Ly24, HERMES</p>	<p>Endotelio Leukozitoak</p>

## Integrinen aktibazioa

Garrantzitsua zelula bat endotelioari lotzeko



## Leukozitoen zirkulazioa (diapedesia)

### Rolling/errodamendua

afinitate baxuko integrinengatik eta ligandoengatik

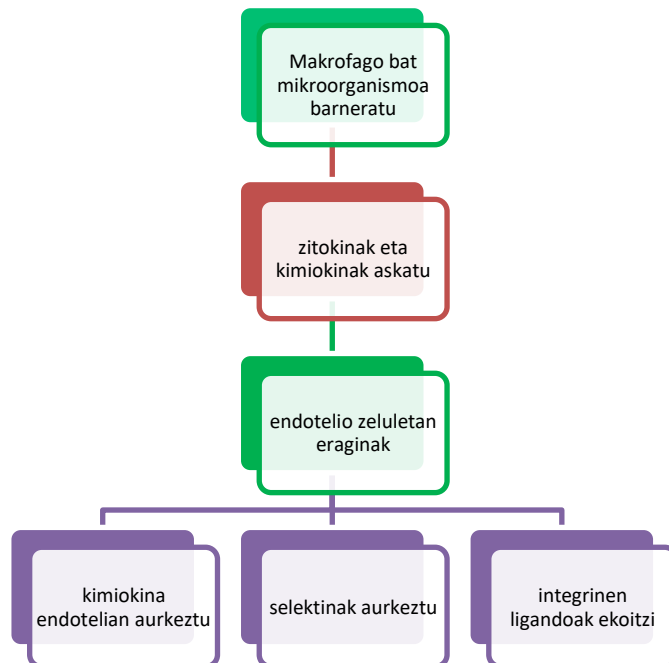
### Integrinen aktibazioa

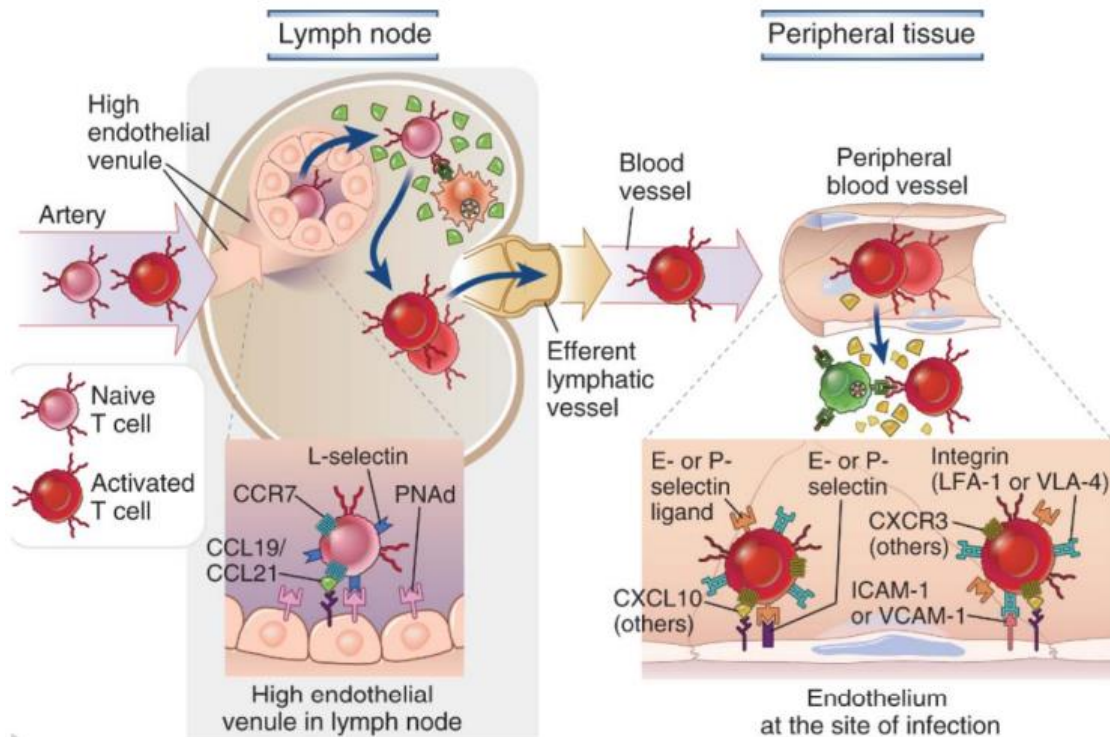
afinitate aldaketa

### Lotura sendoa

### Migrazioa endotelioan zehar

Bi zelulen artean sartu eta handik odol-hoditik atera



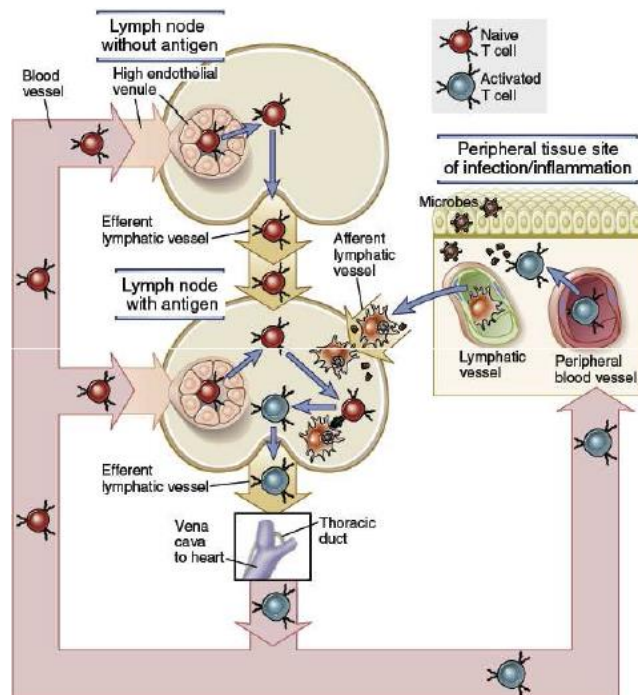


## T Linfzitoen zirkulazioa

HEV (endotelio altuko benula) → hemendik heldu linfzitoak (barera izan ezik)

- Benula postkapilar eraldatua
- Zelula endotelial handi bereziz estalita
- Odoleko linfzitoak gongoil linfatiko eta MALTer pasatzeko gunea (barean ez)
- CCL19/CCL21 → CCR7-rekin lotu
- PNA (GlyCAM-1)

1. T linfzito birjinak
2. Gongoil linfatikora (mikroorganismorik gabekoa)
3. Hodi linfatiko eferentea
4. Odolera (konduktu torazikoaren bidez)
  - o Endotelio aktibatuan: kimiozina, selektina eta immunoglobulina familiako molekula batzuk. Horiek detektatu, ateratzeko seinale gisa.
5. Hurrengo gongoil linfatikora (Antigenoaren bila)
6. Zelula dendritikoa Ag aurkeztu PARAKORTIKALEAN
7. T linfzitoa aktibatu
8. T linfzito efektorea
9. Hodi eferentetik atera
10. Odolera (konduktu toraziko bidez)
11. Mikroorganismoa sartu den gunera

















### T linfzito birjinen azalera

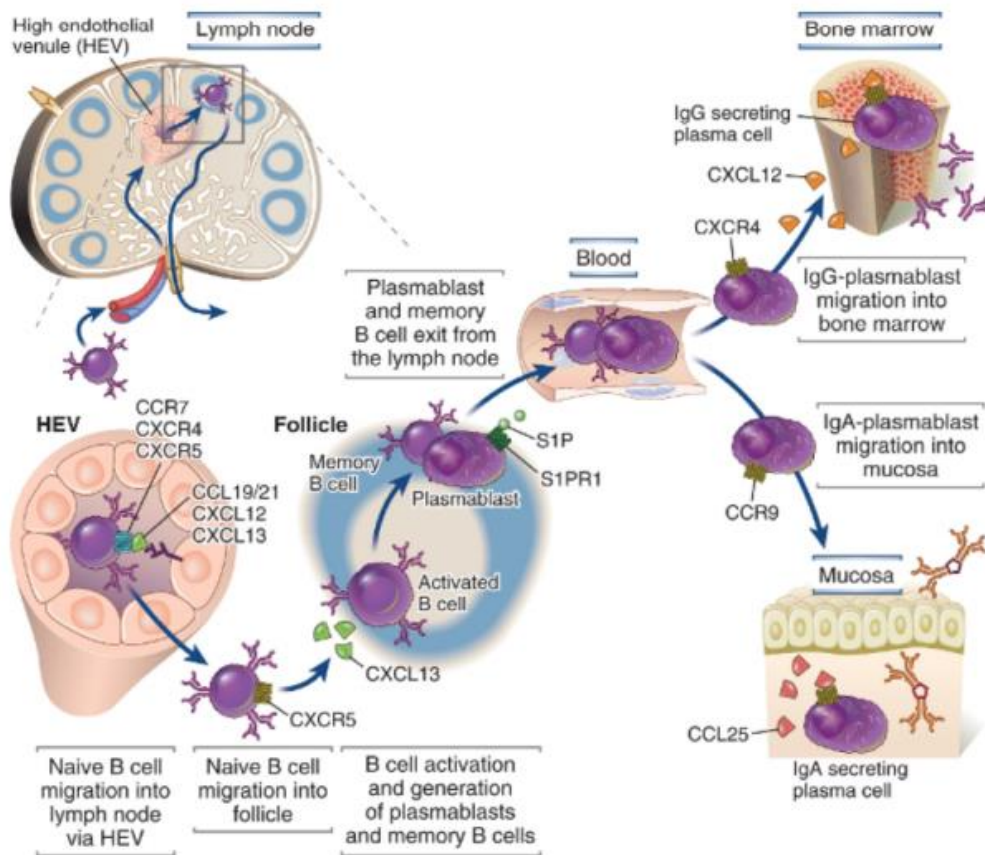
1. CCR7 → CCL19 eta CCL21 lotu
2. L-selektina → PNA-d-ri lotu

### T linfzito aktibatuaren azalera

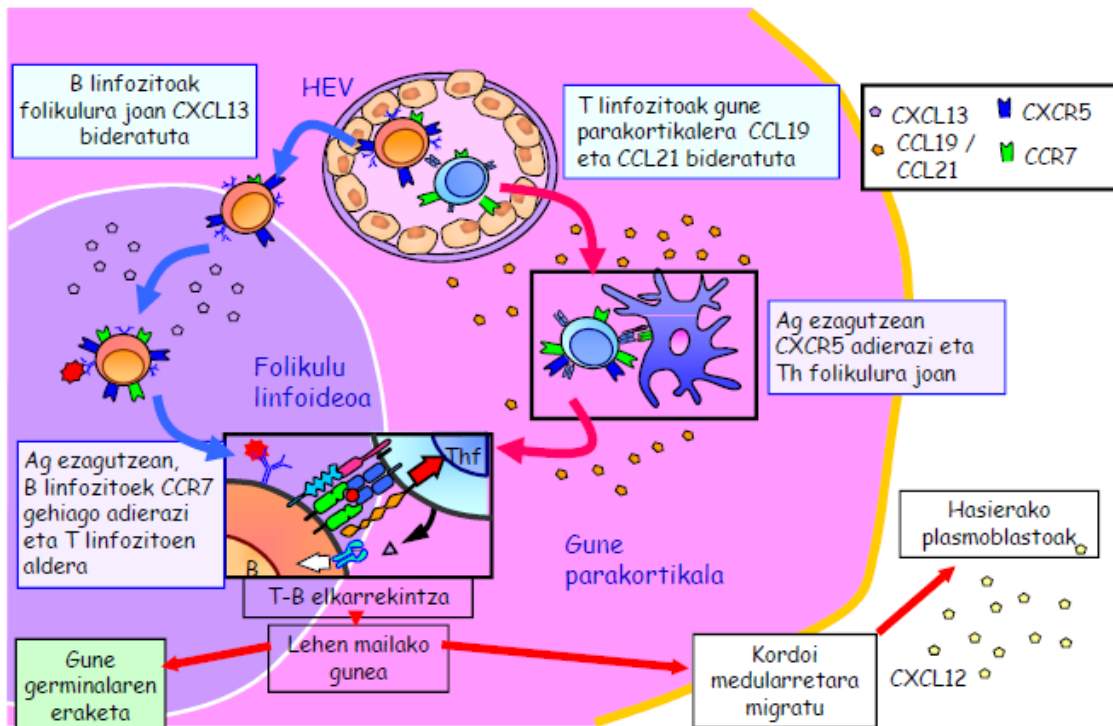
3. E eta P selektina-ligandoak
4. CXCR3 eta CCR5 (kimiokina errezeptoreak)
  - o CXC bi zisteinen artean aminoazidoa dagoela adierazten du
5. LFA-1 eta CLA-4 integrinak

T cell homing receptor	Ligand on endothelial cell	Function of receptor: ligand pair
<b>Naive T cells</b>  L-selectin	 PNA-d	Initial weak adhesion of naive T cells to high endothelial venule in lymph node
 CCR7	 CCL19 or CCL21	Activation of integrins and chemokinesis
 LFA-1 ( $\beta$ 2-integrin)	 ICAM-1	Stable arrest on high endothelial venule in lymph node
<b>Activated (effector and memory) T cells</b>  E- and P-selectin ligand	 E- or P-selectin	Initial weak adhesion of effector and memory T cells to cytokine activated endothelium at peripheral site of infection
 CXCR3	 CXCL10 (others)	Activation of integrins and chemokinesis
 CCR5	 CCL4 (others)	Activation of integrins and chemokinesis
 LFA-1 ( $\beta$ 2-integrin) or VLA-4 ( $\beta$ 1 integrin)	 ICAM-1 or VCAM-1	Stable arrest on cytokine-activated endothelium at peripheral site of infection

## B linfuzitoen migrazioa



S1P: esfingosina 1-fosfatoa



a) B linfuzitoen mintzean CXCR5 dago, CXCL13-arekin lotzen dena. Folikuluetan CXCL13 molekula dago, horregatik hara doaz B linfuzitoak.

1. Antigeno espezifikoa aurkitu eta antzeman
2. Aktibatu eta ugaritu (hedapen klonala)
3. CCR7 ekoitzi, TL-ren laguntza behar dutelako plasmoblasto (zel plasmatikoen aintzindariak) bihurtzeko
4. Gune parakortikalera joan

b) T linfzitoen mintzean CCR7 dago, gune parakortikaleko CCL19 eta CCL21arekin lotzen dena.

1. Antigeno espezifikoa aurkitu eta antzeman
2. Aktibatu eta T linfzito folikularrean eraldatu
3. CXCR5 ekoitzi
4. Folikulura joan

c) "Bigarren aktibazioa" bi zati hauek (a eta b) elkartu FOLIKULU ETA GUNE PARAKORTIKALAREN ERDIBIDEAN

1. BL-TL<sub>hf</sub> lotura eman, MHCII-an antigenoa aurkezten diolako T linfzitoari
2. B linfzitoa aktibatu
3. Gune germinala sortu, proliferazioz
4. Plasmoblasto bihurtu
  - Hezur muinerantz migratu kimiotaiaz (CXCR4 mintzean CXCL12 dago hezur muinean)
  - Mukosetara migratu (CCR9→CCL25)
5. Antigorputzak askatu
6. Zelula plasmatikoa
7. Antigorputzak askatu

S1P asko linfa eta odolean, linfzitoak hara sartzean, molekula hau galtzen dute, eta gradiente jarraituz irtengo dira, S1PR (S1P-ren errezeptorea) ekoitzez.

#### ERREDAKTATURIK

B linfzito hauek gainazalean beste molekula bat eramango dute: CXCR5 (X horrek bi zisteinen artean beste aminoazido bat dagoela esan nahi du). Honen ligoa CXCL13 izango da (kimiokina).

Gongoil linfatikoan endotelioko zelulatetik helduko zaizkio B eta T linfzitoak. B linfzitoak folikulu linfoideetara migratuko dute, bertan CXCL13 egongo delako, izan ere horrek erakarri egingo du. Aldiz gune parakortikalean egongo diren kimiokinak (CCL19 eta CCL20) eragingo dute hara T linfzitoak joatea.

B linfzitoak gainean daraman immunoglobulina zuzenean atzematen du antigenoa eta hori gertatzean aktibatu egingo da. Aktibatu ondoren T linfzitoen laguntza beharko du, horretarako T linfzitoak dauden tokira joango dira. Ingurune horretara jaoteko CCR7 sintetizatzen hasiko dira. T linfzitoekin kontaktuan jarri ahal izateko antigeno prozesatu beharko dute, prozesatu ondoren antigeno horren peptido bat MHC molekulei lotuko die. T linfzito laguntzaile honek funtzio folikularra hartzen du, B linfzitoei lagunduko die antigorputzak ekoitzen. Funtzio folikularra duenez folikuluetara joan behar da eta horretarako CXCR5 ekoiztuko du. B linfzito eta T linfzito folikularra aurkitzean, T linfzito honek espezifikoki antzemango du antigenoa eta B linfzitoa aktibatuko du. Hau gertatzean ugaritu egingo da (hedapen klonala) gune germinal bat lortuz. Osteon hasierako plasmoblasto bihurtuko dira eta gero zelula plasmatikoa, bitartean hezur muinera migratuko dute (gainazaleko molekula guztiak aldatzen joango dira).



# 5. Berezko erantzun immunea

Gaixotasuna edo mikroorganismoa barneratu aurretik gorputzak daukan erantzun immunea (jaiotzetik).

Lehenengo defentsa mekanismoa, ez-espezifikoa.

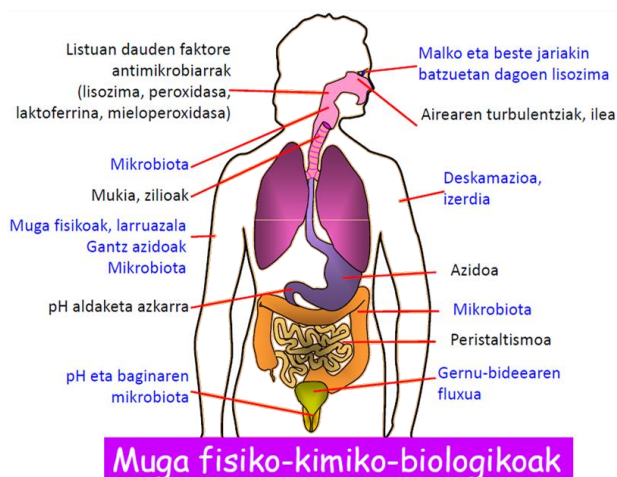
Mekanismoak mikroorganismoekin kontaktuan jarri baino lehen existitzen dena

Erantzun immune espezikoa estimulatu eta erantzun hauen natura

**Ezaugarri orokorrak:** berehalakoa, ez espezifikoa eta oroimenik ez

## Kanpo muga: lehen mailako babes-muga

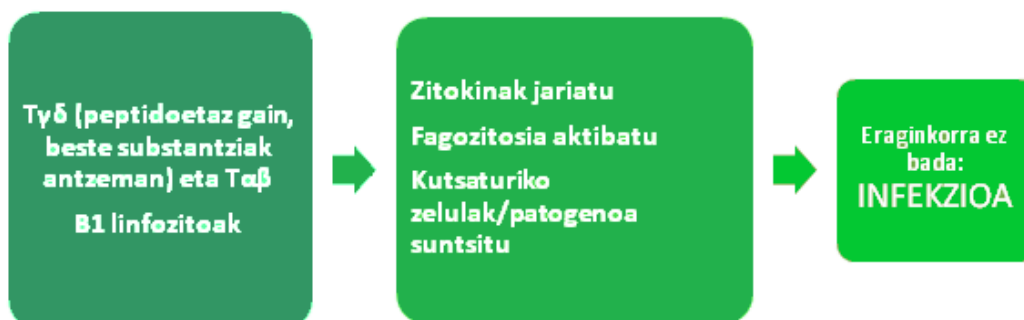
- **Muga fisikoa:**
  - Zelulak bata bestearekin oso lotuak egongo diren, mikroorganismoen barneratzea oztopatzeko.
  - Peristaltismoak (hesteen mugimendua) ere eragingo du mikroorganismoak gune batetara ez lotzea.
  - Zilioek oztopatu sarrera.
- **Muga kimikoa:** hainbat substantzia egongo dira mikroorganismoen aurkakoak direnak.
- **Muga biologikoa**
  - Mikrobiota: gorputzean ditugun babes mikroorganismoak. Patogenoekiko babesa ematen diguten mikroorganismo komentsalak.



Aho aldean listuan faktore antimikrobiarrak (lisozima, peroxidasa, laktoferrina, mieloperoxidasa) daude → Aire sartzea zilioek eta mukiak babestu → Urdailean eta baginan pH azidoak agertzen dira → hesteetan mikrobiota dago → gertu fluxuaren bidez bidea garbitu...

## Larruazala

- Muga fisikoa: zelulen arteko lotura sendoak
- Muga kimikoa: hainbat gantz azido eta proteina → mikroorganismoen hazkuntza oztopatu edo haien heriotza eragin dezaketenak
- Linfuzito intraepiteliarrak:



## Konplementua

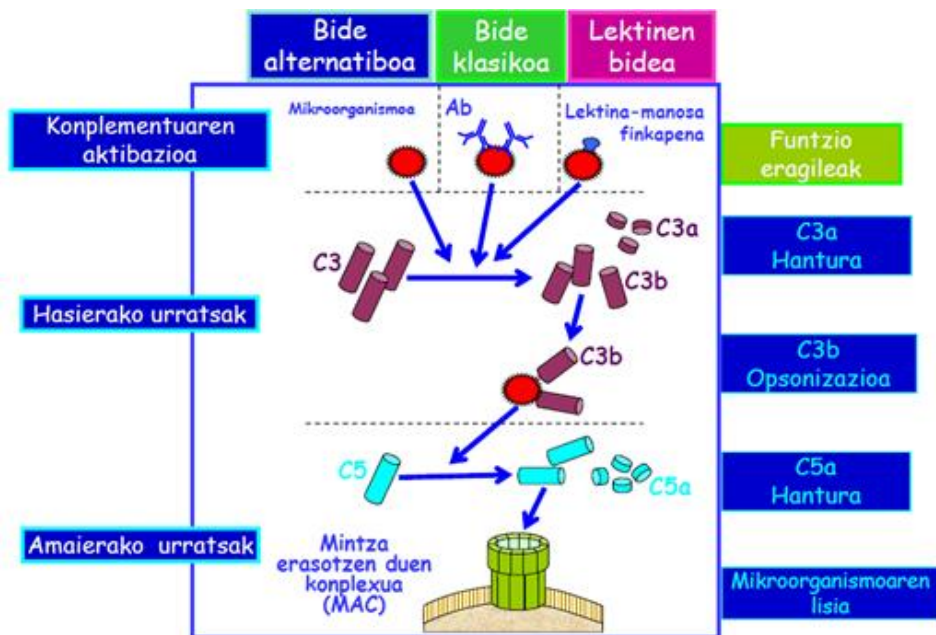
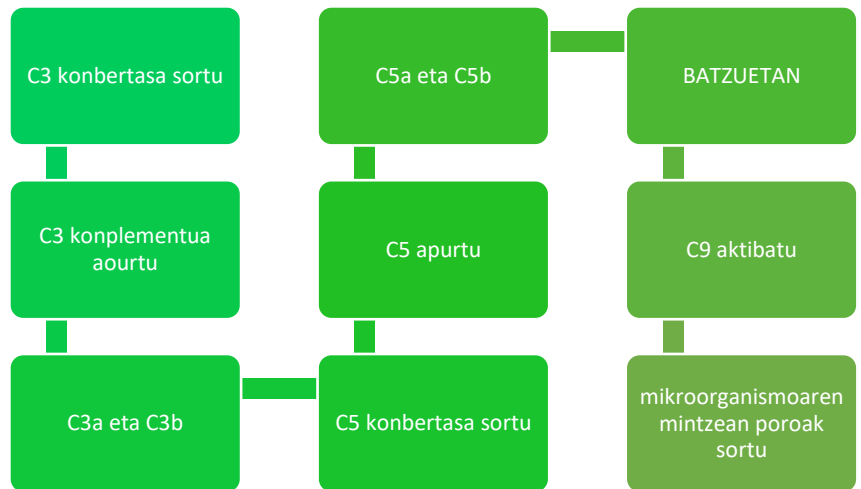
- Sueroan dauden proteina
- Antigorputzen ekintza konplementatzen duten substantziak
- Tenperaturarekiko sentikorrak

Funtzioak:

- Hantura
- Obsonizazioa
- Mikroorganismoaren lisia

Aktibazioa

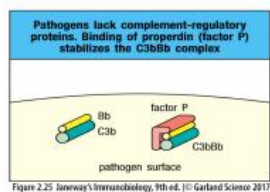
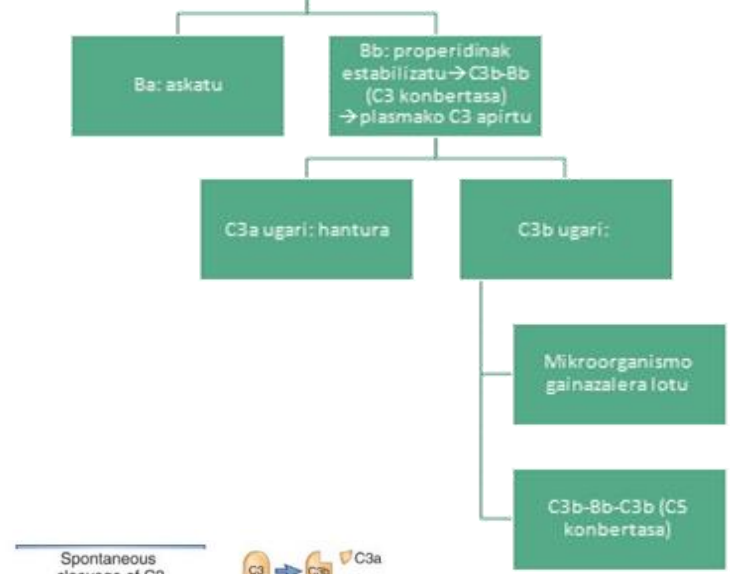
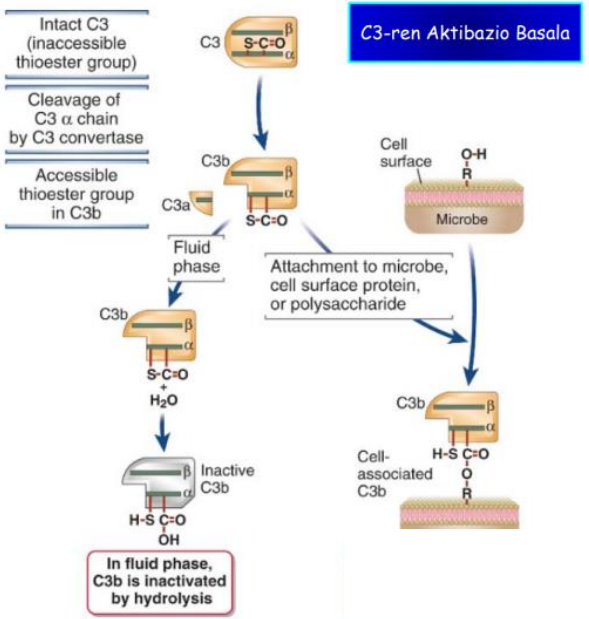
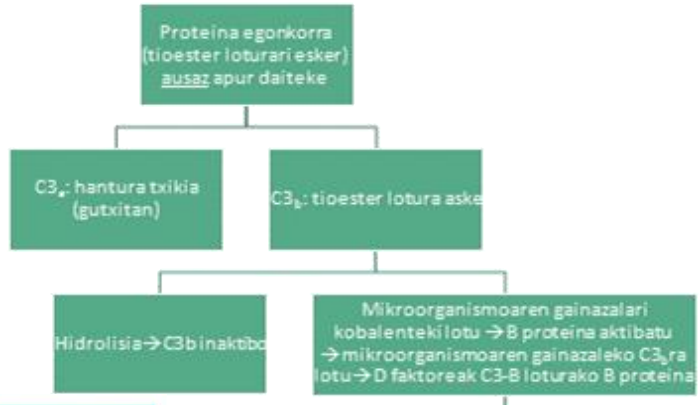
- Proteina inaktiboak momentu konkretu batean, aktibatzen dira (ekintza entzimatikoa hartu)
- Saltoka doa, konplementu bat aktibatzen, hurrengo aktibatzen da
- Aktibatzen, C apurtu: C<sub>a</sub> eta C<sub>b</sub>



**Bidea motak:**

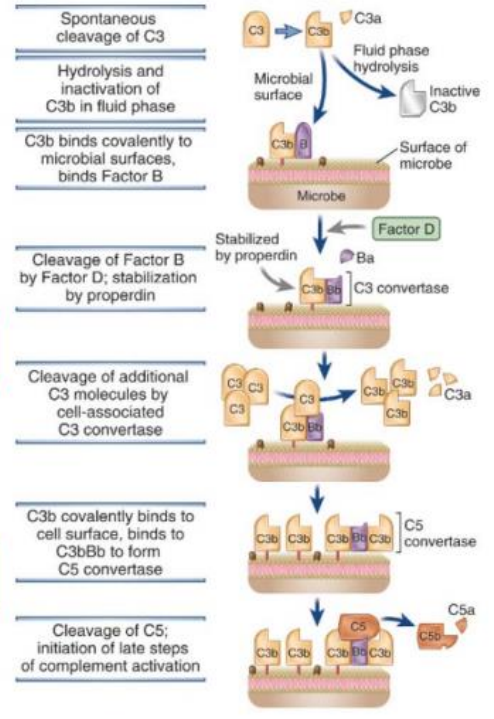
**Bide alternatiboa**

Mikroorganismoaren gainazal aktibatzen du konplementua



**C3 Konbertasa**  
C3bBb

**C5 Konbertasa**  
C3bBb3b



## Bide klasikoak

Antigorputza (Ig) mikroorganismoari lotuta dagoenean ematen da aktibazioa

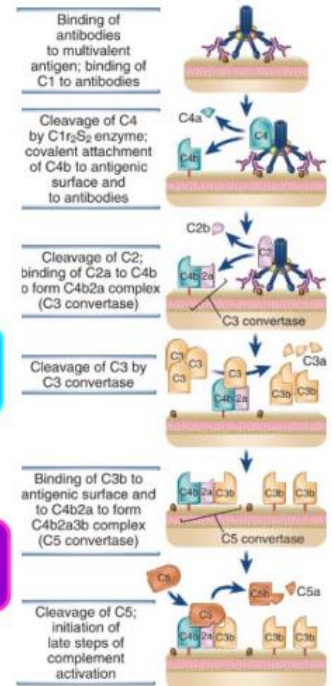
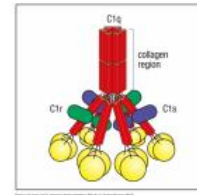
1. C1 aktibatu (2 butu lotu Ab-ri)
2. CR aktibatu
3. CS aktibatu
4. C5 apurtu: entzima aktibitatea hartu → C1 aktibo
5. C4 txikitu: C4<sub>a</sub> askatu eta C4<sub>b</sub> mikroorganismoari lotu
6. C2 apurtu: C2<sub>b</sub> askatu eta C2<sub>a</sub> lotu mikroorganismo azalera
7. C4<sub>b</sub>C2<sub>a</sub> konplexua eratu (bide klasikoaren C3 konbertasa)
8. C3 apurtu: C3<sub>a</sub> askatu (hantura) eta C3<sub>b</sub> lotu C4<sub>b</sub>C2<sub>a</sub>-ri
9. C4<sub>b</sub>C2<sub>a</sub>C3<sub>b</sub> konplexua eratu (Bide klasikoko C5 konbertasa)
10. C5 apurtu: C5<sub>a</sub> askatu (hantura, kimiotaxia ↑↑) eta C5<sub>b</sub> mikroorganismoaren gainazalean geratu

### C1

6 subunitate berdin: Bakoitzak buru 1 Ab-ri lotzeko

2 molekula mota

- 2 C1S
- 2 C1R



C3 Konbertasa  
C4b2a

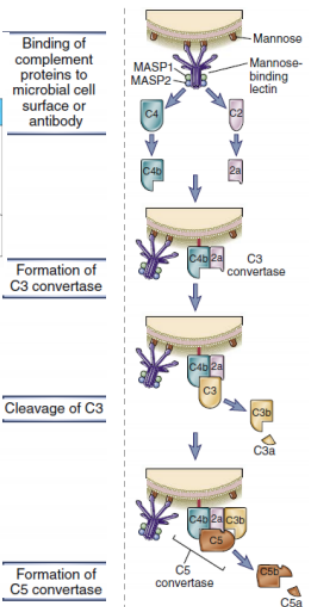
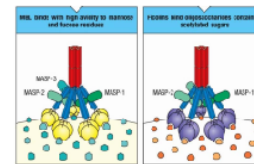
C5 Konbertasa  
C4b2a3b

## MBL: Lektinen bidea

Mikroorganismoaren gainazalean manosa dagoenean ematen den aktibazioa

1. MBL manosari lotu
2. MASPAk aktibatu
3. C4 txikitu: C4<sub>a</sub> askatu eta C4<sub>b</sub> mikroorganismoari lotu
4. C2 apurtu: C2<sub>b</sub> askatu eta C2<sub>a</sub> lotu mikroorganismo azalera
5. C2 apurtu: C2<sub>b</sub> askatu eta C2<sub>a</sub> lotu mikroorganismo azalera
6. C4<sub>b</sub>C2<sub>a</sub> konplexua eratu (C3 konbertasa)
7. C3 apurtu: C3<sub>a</sub> askatu (hantura) eta C3<sub>b</sub> lotu C4<sub>b</sub>C2<sub>a</sub>-ri
8. C4<sub>b</sub>C2<sub>a</sub>C3<sub>b</sub> konplexua eratu (C5 konbertasa)
9. C5 apurtu: C5<sub>a</sub> askatu (hantura, kimiotaxia ↑↑) eta C5<sub>b</sub> mikroorganismoaren gainazalean geratu

### Lektinen Bidea (MBL)



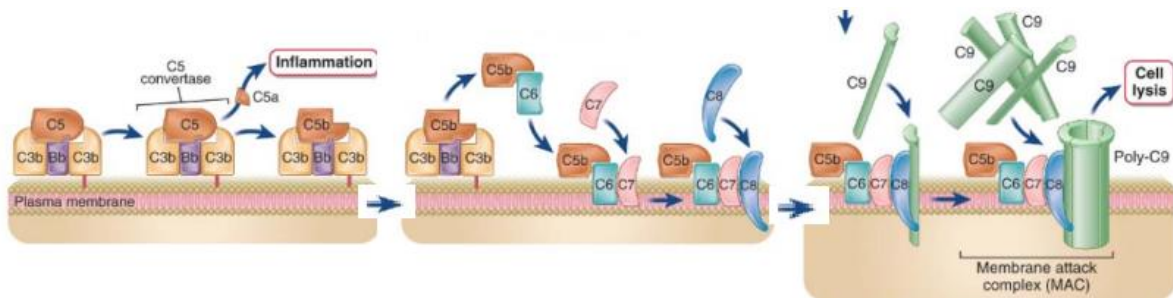
C3 Konbertasa  
C4b2a

C5 Konbertasa  
C4b2a3b

## Mintza erasotzeko konplexua (MAC)

C5 apurtzen denean C5b geratuko da eta konplementuaren aktibazioaren azken urratsa geratuko da. Ez da beti emango, ez delako beti C9-ra helduko.

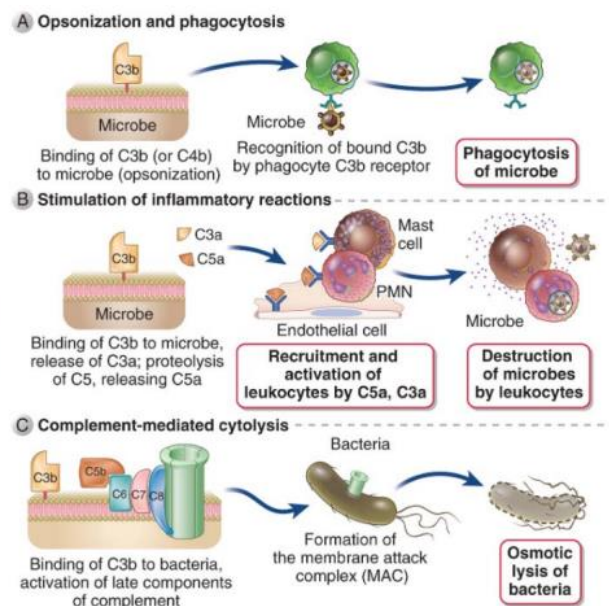
- 1) C5b molekulari+ C6+ C7→ Konplexu hori mikroorganismoaren mintzean txertatuko da.
- 2) Ondoren C8 molekula lotuko zaio→ Ondoren C9 (polimero molekula)
- 3) C9a polimerizatzen doan heinean (PolyC9) poroak sortuko dira zelularen mintzean.  
C5b+C6+C7+C8+PolyC9→ mintza erasotzeko konplexua.

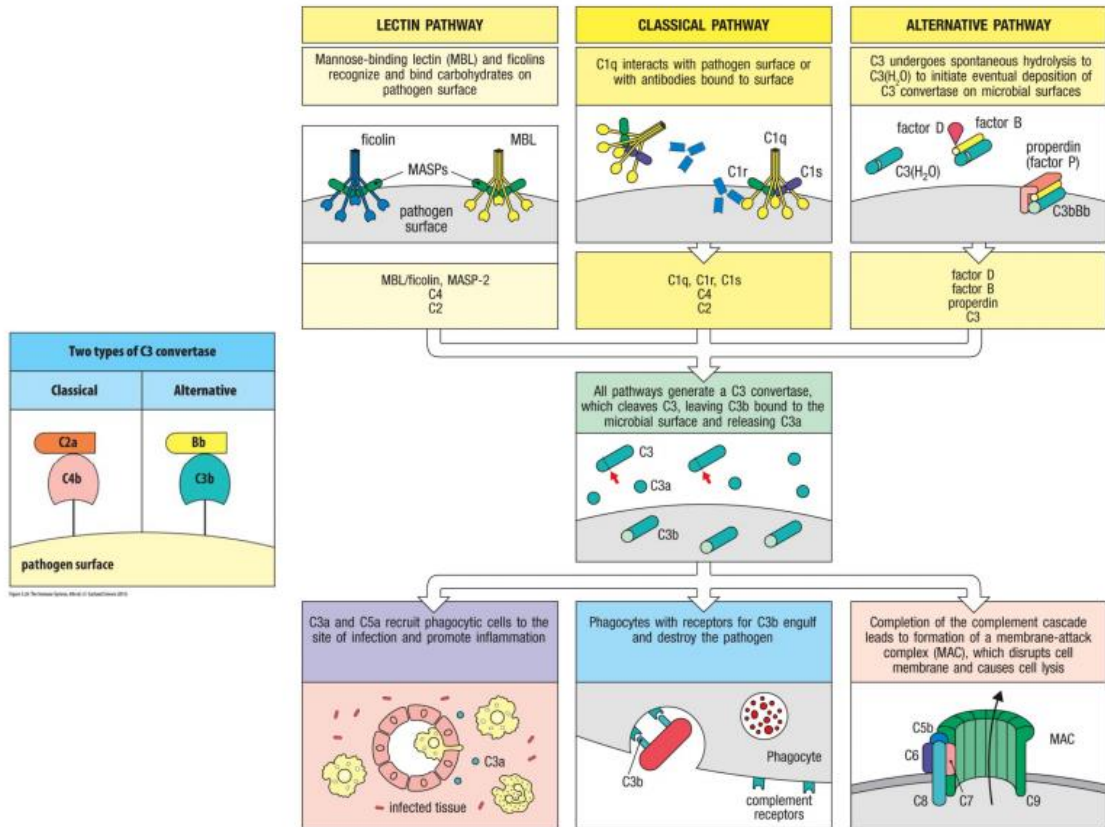


## Funtzioak

Hiru bideen helburua C3 konbertasa lortzea da. Konplementuaren funtzio garrantzitsuenak hiru:

- **Oponizazioa:** Mikroorganismoa konplementuz estalita dagoenean, fagozitosia errazteko. C3b opsonina molekula da, makrofagoak antzeman ahal izango duena.
- **Hantura eragitea:** Konplementuko hainbat proteina apurtzen direnean, molekula txikiak (C5a, C3a eta C4a, hantura ahalmen arabera jarrita) dira, anafilotoxinak. Hauek mastozitoei eta neutrofiloei lotuko zaie, zelula hauek konplementu molekula hauentzako hartzaileak baitituzte.
- **Mikroorganismoaren lisia:** Konplementua bukaeraraino aktibatzen denean mikroorganismoaren heriotza eragiten du. Hala ere, esan beharra dago bide honetan C9 mintzean txertatzea nekeza dela; beraz mikroorganismo batzuetan bakarrik izango da eraginkorra.





## Hartzaileak

Receptor	Specificity	Functions	Cell types
CR1 (CD35)	C3b, C4bi	Promotes C3b and C4b decay Stimulates phagocytosis (requires C5a) Erythrocyte transport of immune complexes	Erythrocytes, macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, B cells, FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b, C3dg	Part of B-cell co-receptor Enhances B-cell response to antigens bearing C3d, iC3b, or C3dg Epstein-Barr virus receptor	B cells, FDC
CR3 (Mac-1) (CD11b: CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, FDC
CR4 (gp150, 95) (CD11c: CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, dendritic cells
CR1g	C3b, iC3b	Phagocytosis of circulating pathogens	Tissue-resident macrophages, hepatic sinusoid macrophages
C5a receptor (CD88)	C5a	Binding of C5a activates G protein	Neutrophils, macrophages, endothelial cells, mast cells
C5L2 (GPR77)	C5a	Decoy receptor, regulates C5a receptor	Neutrophils, macrophages
C3a receptor	C3a	Binding of C3a, activates G protein	Macrophages, endothelial cells, mast cells

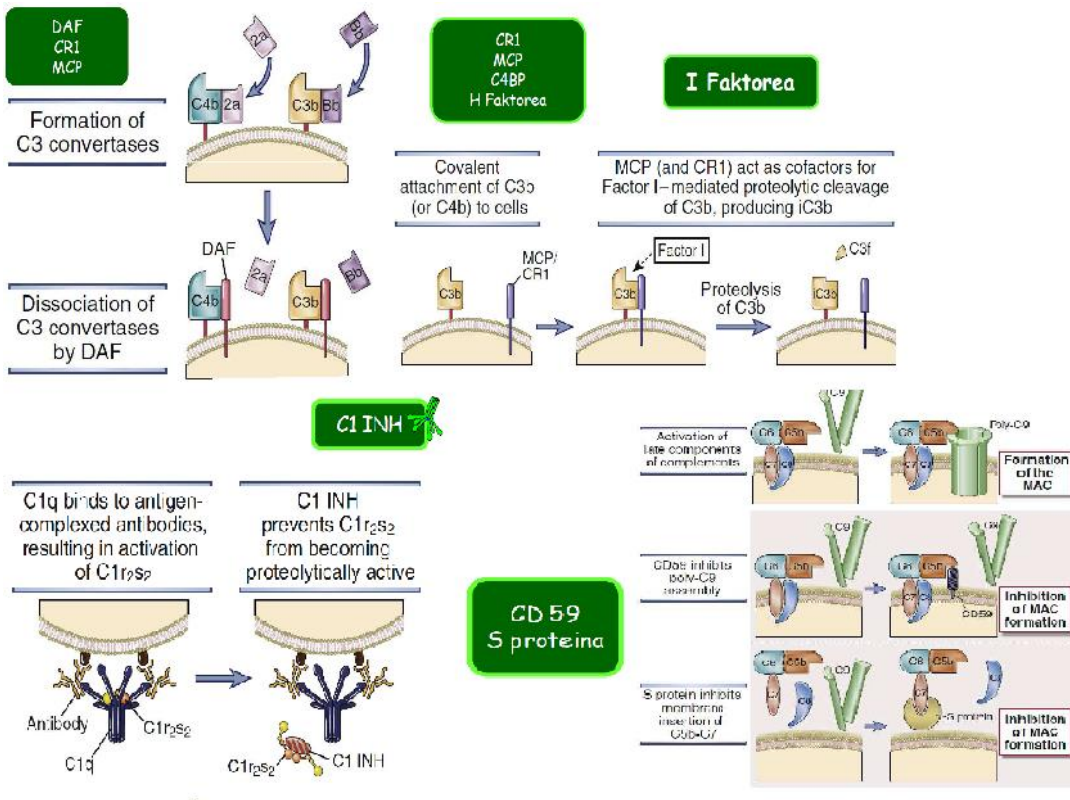
## Erregulazioa:

### Proteina serikoak

C1 inhibitzailea	C1s aktibitate proteolitikoa inhibitu
C4 lotzen duen proteina C4BP	Bide klasikoaren C3 konbertasaren eraketa blokeatu C4b apurketa eta inaktibazioa baimentzen du I faktorearen bidez
H faktorea	Bide alternatiboaren C3 konbertasaren eraketa blokeatzen du C3b apurketa eta inaktibazioa baimentzen du I faktorearen bidez
I faktorea	C3b eta C4b apurketa eta inaktibatu, kofaktoreen beharra
S Proteina (Vitronectina)	C5b-C7 konplexura lotu mintzerako atxikidura inhibituz
CPN1 (Karboxipeptidasa N)	C3a eta C5a inaktibatu

### Mintz proteinak

CR1g	C3b, iC3b eta C3c lotu Bide alternatiboaren aktibazioa inhibitu
Mintzeko kofaktore proteolitikoa (MCP) CD46	I faktoreak bideratutako C3b eta C4b apurketarako kofaktorea
Degradazio azeleratzaile faktorea (DAF) CD55	C2b C4b eta Bb C3b banatu C3 konbertasaren disoziazioa
CR1 (CD35)	C3 konbertasaren eraketa inhibitzen du, I faktorearen kofaktorea
CD59 (protectina)	C9 lotura blokeatu eta MAC eraketa ekidin



## Patroien ezagutza

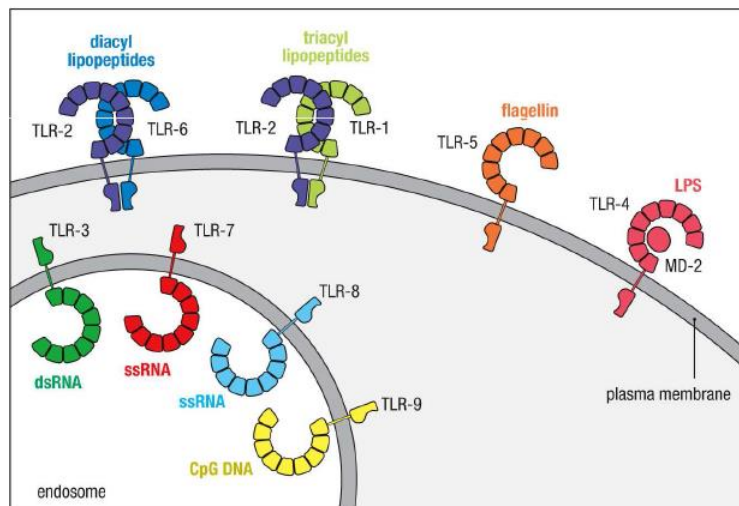
- Sistema immune inespezifikoa → arrotza berezkitik desberdintzatzeko gai
- Patogenoetan "PAMP" antzeman (patogenoek dituzten zenbait molekula patroia)
- Nola ezagutu? PRR bidez patroiak antzematen dituzten hartzaileak
- PAMP:
  - Mikroorganismoetan bakarrik agertzen diren molekula bereziak
  - Beharrezkoak mikroorganismoen biziraupen eta patogenizitaterako
  - Mikroorganismo ezberdinetan agertu
  - Adibideak: LPS, azido nukleikoak, flagelina, azido lipoteikoikoa, Manosan aberatsak diren karbohidratoak...
- DAMP:
  - Kaltetutako, kutsaturiko edo estresaturiko zelulek dituzten patroiak
  - Adibideak: shock termikoko proteinak, MHC-I antzeko molekulak, mintzeko fosfolipido eraldatuak, urato-kristal monosakaridoak, β-amiloide peptidoa

## PRP: DAMP eta PAMP antzeman

- DNA linea germinalean kodifikatuta
- Kokapena: zeluletan (gainazal, zitoplasma, xixku endosomiko) eta plasman, proteina solugarri bezala
- Funtzioak:
  - Zeluletan
    - Antzeman eta lotu
    - Seinaleak transmititu
    - Hantura eta antimikrobialak
    - Fagozitosia erraztu
  - Proteina solugarrietan
    - Antzeman (zelulatik kanpo)
    - Mikroorganismoari lotu (opsonizazioa)
    - Zelulaz kanpoko mikroorganismoaren suntsipena erraztu
- Zazpi mota daude

## Toll like errezeptoreak (TLR)

- Beti mintzean txertaturik (mintz plasmatikoa edo endosoma-mintzean)
- Gune bat kanpoan, bestea barruan
- PAMP konkretu bat ezagutu → beste TLR batekin lotu → PAMP gehiago antzeman
- Non aurkitu?
  - Makrofagoak
  - Neutrofiloak
  - Zelula dendritikoak
  - Mukosetako zelula epitelial
  - Zelula endotelial

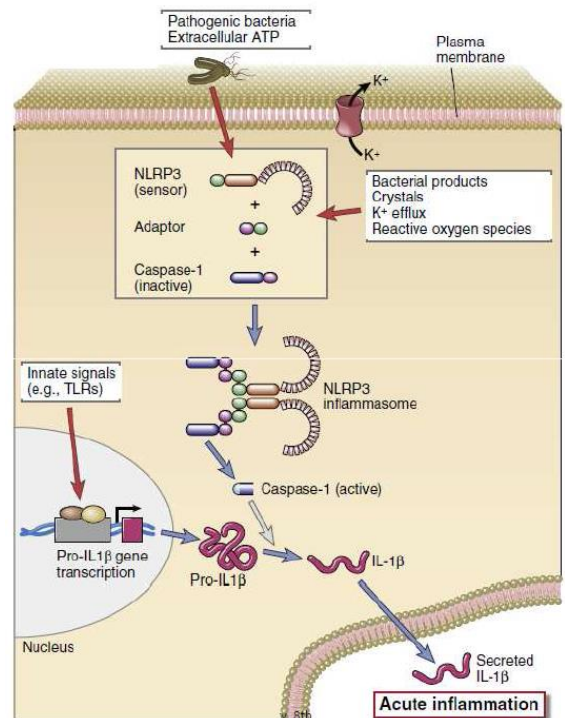




1. TLR-PAMP lotura (batzuetan, lotura molekular TLR aktibatzeno)
2. Dimerizazioa: heterodimerizazioa edo homodimerizazioa
3. Proteina egokitzaileak lotu (TIR domeinuan)
4. Kinasa proteinen aktibazioa
5. Transkripzio faktoreen aktibazioa
6. Berezko immunitate eta hanturarekin erlazionaturiko geneen adierazpena
  - Bi toll lotzean, haien TIR eremutatik gerrtatzen da
  - IRF: faktorea erregulatzen duen faktorea. 1 motakoa egoera antibiotikoan jarri zelula eta ingurunea

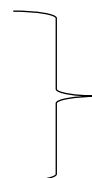
### NLR errezeptoreak (NOD like receptors)

- Zitoplasmako solte
- PAMP eta DAMP antzeman → leuzina ugariko domeinuan
- NOD → *nucleotide binding oligomerization domain*
  - NOD1 eta NOD2
    - Peptidoglikanoa
  - CARD → caspase-recruitment domain
  - NFκB → hantura
  - NLRP1, NLRP3 eta NLRC4
    - Prima domeinua
    - Inflamosomak eratu (NLRP3 ugaridagoenean eratu)
      1. NLRP3
      2. DAMP antzeman
      3. Aktibatu
      4. Proteina egokitzaileari lotu
      5. I caspasa inaktiboari lotu
      6. I caspasa aktibatu
      7. Inflamosoma eratu
      8. Pro-IL-1β apurtu (I caspasa)
      9. IL-1β askatu
      10. Hantura eragin

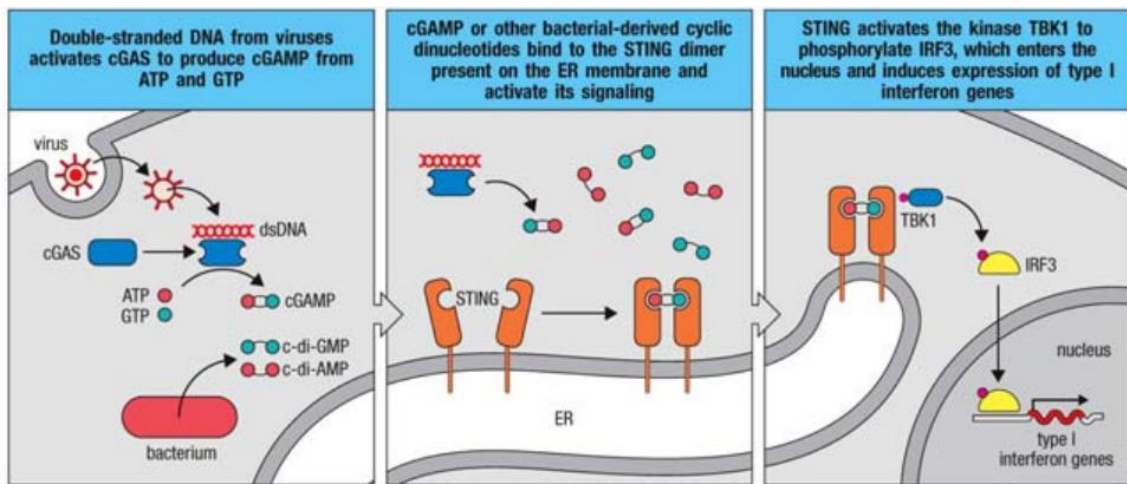


### RLR errezeptoreak (RIG like receptors)

- Zitoplasmako errezeptoreak: RNA antzeman
  - RIG-1 → Retinoid acid inducible gene-1
  - MDA-5 → Melanoma differentiation associated gene 5
- I motakoa IFN ekoiztu (antibirikoa)
- Zitoplasmako errezeptoreak → DNA
  - DAI → DNA-dependent activator of IRFs
  - STING → Stimulator of IFN genes
- I motakoa IFN



Ez dira RIG



### CLR: C motako lektinen errezeptoreak

- Kaltzioaren beharra
- PAMP eta DAMP antzeman
- Ligandoak → karbohidratoak
  - Manosa → Birusak, onddoak eta mikobakterioak
  - Fucosa → Bakterio batzuk eta helmintoak
  - β-glukanoak → Onddoak eta mikobakterioak
- Mintza zeharkatzen duten proteinak
  - Makrofagoak, zelula dendritikoak eta ehun-zelula batzuek
    - Endozitosisia → Barneratu (opsonizatu gabeko mikroorganismoak) → aurkeztu
    - Hantura (baita ere beste PRR bidez → TLR)
- Proteina solugarriak
  - Kolektinak
    - MBL (manose binding lectine)
      - Manosari lotu eta gero konplementua aktibatzen du lektinen bidetik.
      - Oponizazioa egiten du (fagozitosia erraztuz)
      - Zelula apoptotikoen degradazioan lagundu
    - SP-A, SP-D (proteina surfaktanteak)
      - Oponizatu eta horrela makrofago albeolarren fagozitosia erraztu.
- Manosa errezeptoreak: Ez dute endozitosirik egiten, beste errezeptorreek fagozitosiaren bitartekari. Bakterioak (Streptococcus), birusak (GIB) eta onddoak (Candida)
- Dektina (1 eta 2): Beta glukanoa antzeman, onddoetan dagoena. Zelulak onddoak barneratu eta T linfotzitoei antigenoa erakutsiko die, kasu honetan T linfotzito laguntzaile efektore 17a aktibatuko da.
- Langerina: Langerghan zeluletan aurkitu.
- DC-SIGN: Atxikitze funtzioa izango du (ICAM molekulei lotuko zaizkie, zelula dendritikoak bigarren mailako organo linfatikoetara garraioa eta T linfotzitoak aktibatzea). Baita ere, errezeptore hauek hainbat mikroorganismori batu

- Birusak: GIB, Ebola, Elgorria...
- Bakterioak: M tuberculosis eta M leprae
- Onddoak: Candida
- Bizkarroiak: Leishmania

GIB-en garrantzi handia dauka: Mikroorganismoa sar daitekeen guneean zelula dendritikoak daude. Hauek DC-SIGN molekula izango dute, birusarekin lotuko direnak → Barneratuko du xixku batean, baina hau ez da degradatzailea izango (birusa ez da suntsituko) → Gongoil linfatikora joango da → Bertan xixkua barneratuko da eta  $T_H$  (CD4) rekin kontaktuan jarriko da.

- **Kolektina:** MBLren funtzioa konplementua aktibatzea eta opsonizazioa (fagozitazioa) eeta, inguruneke zelula apoptotikoen arazketa. Horretaz gain, badaude SP-A eta SP-D proteina surfaktanteak, mikroorganismoa opsonizatu eta makrofago albeolarrek berehala fagozitatuko dute (makrofagoak aktibatu eta mikroorganismoaren hazkuntza ekidin ere)

### Araztaile errezeptoreak (Scavenger)

- Depuradoreak
- 8 mota ezberdin, bakoitzak molekula espezifiko bat antzeman.
- Antzematen dituzten molekulak:
  - LDL eraldatua (DAMP)
  - Mikroorganismoen osagai ezberdinak
  - Zelula apoptotikoak
- Non aurkitu? Makrofago, monozito eta zelula dendritikoetan (batez ere)
- Gaitasunak: kalteturako guztiari lotu eta garbitu
  - Ligandoen barneratzea
  - Hantura zitokinak ekoiztea

### C proteina erreaktiboa eta H eta L fikolinak

Errezeptore disolbagarriak, zelulaz kanpokoak (sueruan aurkitu)

Fase akutuan askatu

### C proteina erreaktiboa (PCR)

- Infekzio bat izatean, gibelak C proteina asko ekoizti
- Foskolina ezagutu eta lotu. C1q proteina ere lotu: konplementuaren aktibazio klasikoa
- Patogenoak eta kalteturiko zelulak antzeman
- Zelula gainazalean C proteina erreaktiboa dagoenean, opsoniza daiteke, fagozitosia erraztuz.
- DAMP eta PAMP antzeman

### H eta L fikolinak

- Manosa errezeptorearen (MBL) antza: lektina ordeztu fibrinogeno
- Azetilo-taldeak eta azido lipoteikoikoa antzeman
- Funtzioak: opsonizazioa eta lektinen bidetik konplementua aktibatu
- Zelula apoptotikoak ezagutzeko gai (DAMP zein PAMP)

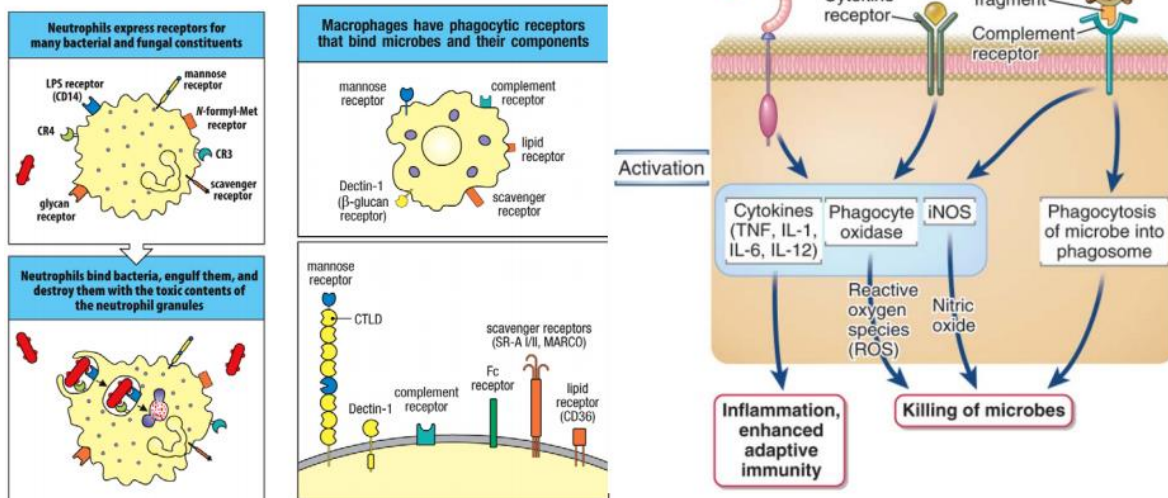
## FPR: Peptido formilatuen erzeptoreak

- Bakterioa dagoen lekura eramaten dute neutrofilo eta makrofagoak: kimiohartzaileak dira (kimiotaxia). N formil metionina detektatu.
  - Neutrofiloetan: FPR
  - Makrofagoetan FPRL1
- Zazpi aldi zeharkatzen dute mintza
- Kimiotaxiari erantzun
- Hainbat peptido antzeman (GIB, ebola...) ez soilik N formil metionina

## Berezko erantzun immunearen prozesua (5.2)

### Fagozitosia

- Makrofagoek eta neutrofiloek egiten dute (batez ere)
- Mikroorganismoa hautematen (PAMP zein DAMP) eta lotu.
- Antzemate edo ezagutze mekanismoak:
  - Oponinekoko independentea
  - Oponinen erzeptoreak

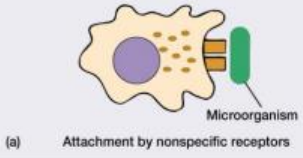
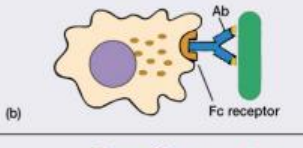
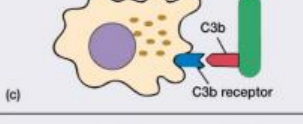



## Opsonizazioa

- Opsoninak: indibiduoak dituen proteinak, antigenoari lotzen zaizkionak.
- Fagozitoek opsoninentzako errezeptoreak dituzte, lotura sendoa emateko haien artean.
- Motak:
  - IgG
  - C4b, C1q, C3b, IC3b (I: inaktibo): mikroorganismoaren gainazalean
  - Proteina plasmaticak:
    - Kolektinak: MBL, SP-A eta SP-D
    - Fibronektina
    - C proteina errektiboa
    - Fikolinak

Fagozitosiaren erraztasuna opsonizazioarekin loturik dago:

1. Opsonizazio gabe: lotu daiteke ala ez
2. **Antigorputzaren** alde konstantea makrofagoen FCR erreptoreari lotzen zaio: lotura sendoa
3. **Konplementua.** Makrofagoak konplementuari lotzeko errezeptoreak ditu: lotura ona
4. Antigorputza + konplementua: aktibazioa askoz hobea, fagozitosi errazagoa

Phagocytic cell	Degree of binding	Opsonin
 <p>(a) Attachment by nonspecific receptors</p>	±	-
 <p>(b)</p>	+	Antibody
 <p>(c)</p>	++	Complement C3b
 <p>(d)</p>	++++	Antibody and complement C3b

## Atxikidura

Fagozitoen eta mikroorganismoaren arteko lotura ona izan behar da. Lotu eta seinalea ematen dute. Mikroorganismoa opsonizatuta badago, konplementuaren errezeptoreak BARNERATZEA eragingo du. Ondoko zelulek interferoi- $\gamma$  askatzea eragingo dute  $\rightarrow$  Makrofagoak aktibatzen dituzten zitokinak.

1. Aktibazioa
2. Seinaleen transdukzioa egiten dute zelulek
3. Geneak transkribatu
4. Entzimak eta hantura eragingo duten zitokinak sintetizatu

ZITOKINEN EKOIZPENAK HARTUTAKO ERANTZUN IMMUNEA AKTIBATZEA ERAGIN

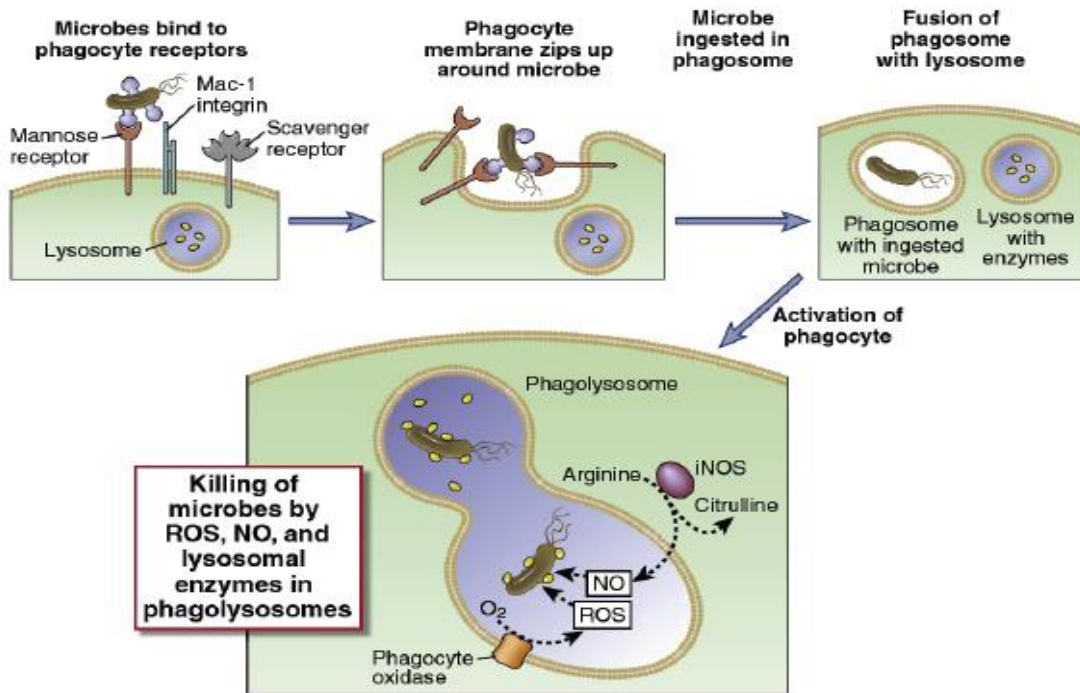
## Prozesua

1. Mikroorganismoa antzeman
2. Lotu
3. Errezeptoreek barneratzeko gaitasuna badute  $\rightarrow$  Barneratzea

Adibidea:

1. Antigenoa manosa errezeptoreari atxikitu

2. Errezeptoreen bidez barneratu (beti xixku baten barnean: fagosoma)
3. Mintzak ponpa itxura hartu
4. Fagosoma zitoplasmara migratu eta lisosomekin elkartu (lisosometan entzimak + oxigenotik eratorritako substantziak)
5. Fagolisosoma eratu, bertan, mikroorganismoen degradazioa hasi.
6. pH-a azidifikatu, suntsipena erraztuz



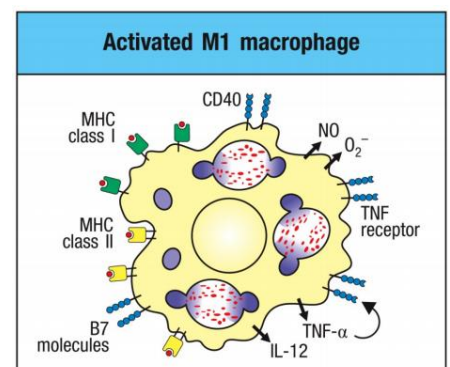
Mikroorganismoaren suntsipenean parte hartzen duten entzimak:

- Fagozito oxidasak: entzima oxidatiboak, oxigenoa hidrolizatzen dute, oxigenotik eratorritako hainbat substantzia toxiko eratuz. Mikroorganismoa suntsitu
  - NADPH oxidasa: erradikal askeak sortu.  $O_2$  kontsumoa handia dene, leherketa oxidatiboa ematen da  $\rightarrow$  ROS eratu
  - iNOS: nitrogenoan bitartekari errektiboak sortu, toxikoak
- Mieloperoxidasa, liozima
- Entzima proteolitikoak (elastasa, katepsina...)
- pH azidoa bada, entzimak ez dira hain eraginkorrak izango, oxidasek ingurunea neutralizatzean, eraginkorrak berriz.
- Laktoferrina: burdinari lotu.

## Antigenoaren aurkezpena

Fagozitoak zelula antigeno aurkezle profesionalak dira

1. Barneraturiko antigenoaren peptidoa MHC-II molekularen gainean erakutsi T linfzito laguntzaileei.
2. T linfzito hori aktibatibatu (ag berarekiko espezifikoa bada)
3. Ugaritu eta bereiztu
4. Makrofagoari antigenoa suntsitzen lagundu



Th linfozito mota asko daude:

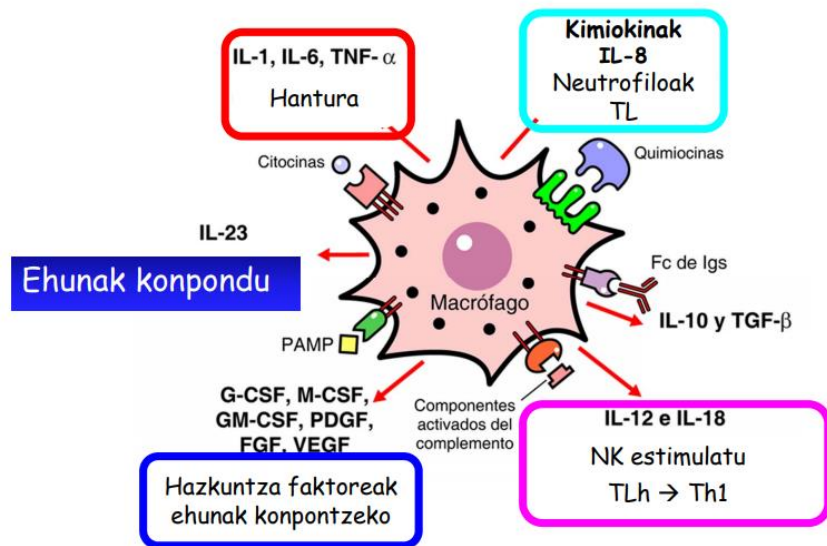
- Th0 izango dira guztiak hasieran
- Th1: makrofagoei lagunten dietenak
- Th1 eragileak espezifikoki antzeman peptidoa berriro.
  - Gongoil linfatikotik makrofagoa dagoen lekura joan beharko da
  - Berrero antzeman antigenoa, lotu eta hainbat zitokina askatu (interferoi gamma, esaterako)
  - Makrofagoa aktibatu, zitokinei esker
  - Makrofagoak entzima berriak askatu

## Zitokinen ekoiztea

Makrofago eta neutrofiloek zitokinak askatu

Zitokinen funtzioak:

- Kimiokinak: interleukina 8 jariatuz, kimiotaxia eragin, odoleko zelulak erakarrituz
- Interleukina 12/18: natural killer-ak aktibatu eta kitzikatu. Th0-Th1 bilakaeran eragin.
- Hazkuntza faktoreak: sistema immunearen aktibazioan eragindako kalteak konpondu (ehunak erreparatu)
- Tumore nekrosi faktore alfa (TNF $\alpha$ ) eta IL1, IL6: hantura sortu



## Ehunen erreparazioa

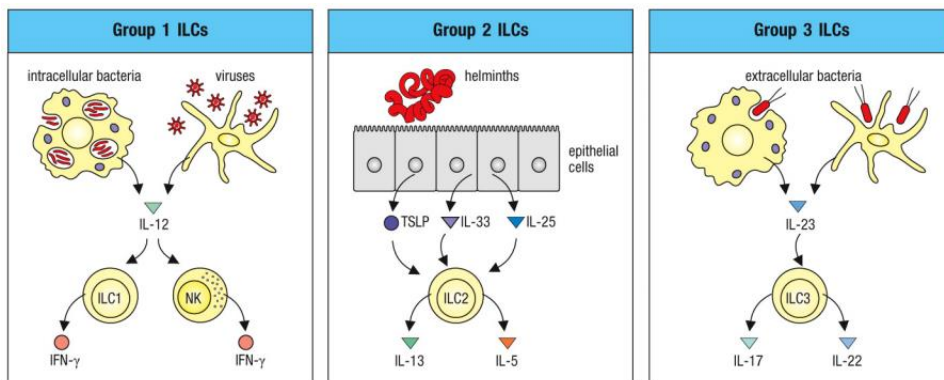
- Monozitoak makrofago bilakatu, ingurunean IL13/14 badaude → makrofago erreparatzaile
- Bide klasikotik aktibatzen badira → fagozitikoak, entzima litikoak sortuz eta mikroorganizmoa suntsitu
- Bide alternatibotik → inguruneko zelulen erreparazioaz arduratu: IL10 (hantura inhibituz) eta hazkuntza faktoreak askatu

IL10/13/14  
ERREPARATZAILEAK

## Berezko linfozitoak

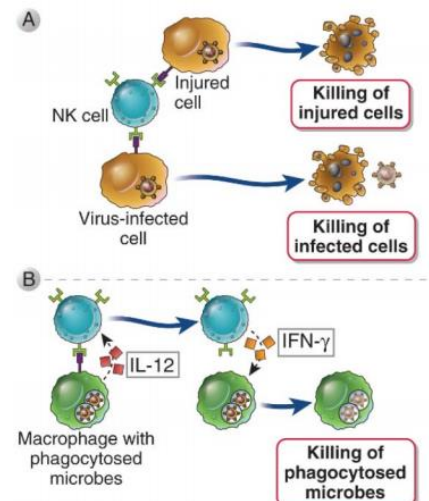
Hiru taldeetan sailkatzen dira

- **1 Taldea:** Zelula barnean mikroorganismoa dagoenean garrantzitsuak dira. , T h1 antzeko funtzioa izango du I guess. Interleukina 12 askatzean Natural Killerrak aktibatuko ditu, eta 1 motako linfozito innatoak ere eta hauek interferoi gamma askatuko dute (IFN gamma) zeintzuk makrofagoa aktibatuko duten.
- **2 Taldea:** T linfozito laguntzaile gisako funtzioa hartuko luke, Th2 ak betetzen duena zehazki. Bizkarroien aurkako erantzun immunean garrantzitsuak izango dira. Antzemango duten zelulek zitokina batzuk askatu eta aktibatuak izango dira T linfozitoak eta erasotu egingo dute.
- **3 Taldea:** Zelulek zitokina batzuk askatu eta aktibatuak izango dira, eta honek ere hainbat zitokina askatuko ditu, zelulaz kanpoko mikroorganismoentzat erasotzeko aproposak. Th17aren funtzio berdintsua izango dute



## Natural killer linfozitoak

- Linfozito innatoak
- Zelula zitolitiko naturalak. Zelula kaltetua (kutsatua, muttua, tumorea) antzeman eta honen apoptosis eragin.
- Makrofagoen jardueran ere garrantzitsuak:
  - Makrofago kutsatuek IL12 askatu, NK aktibatzen dituena
  - Aktibatu ondoren, IFN- $\gamma$  askatuko du, makrofagoaren aktibazioa lortzeko
  - Makrofagoak IFN- $\gamma$  aurkitzean, entzima zitolitikoak askatu, mikroorganismoa suntsitzeko
- Natural killer-ak aktibatuzeko IFN $\alpha$ / $\beta$ /12 ager daitezke
- NK-ak hartutako erantzun immunean eragina: zitoina ugari askatu.
  - Zitokina motaren arabera, T linfozito ezberdinak jarriko dira martxan.
  - Ez dute ez oroimenik ez espezifikaterik sortzen
- Nola jarduten dute?
  - Gainazalean errezeptoreak dituzte, aktibatzaile zein inhibitzaileak izan daitezkeenak.
  - Hartzaileek zelula kaltetua antzeman. NK-k zelula bat kaltetuta dagoela antzemango du bere gainazalean MHC-I ez badago.
  - Suntsitu egingo du zelula. Askotan opsonizatuta suntsi daiteke





- Hartutako erantzun immunean:
  - B linfozitoek ekoizten dituzte antigorputzak
  - Kutstutako zelularen gainazalean antigorputz espezifikoak lotzen badira, zelularen mintzean molekula ugari agertu (kutsaturik dagoelako) Antigorputzak molekula horiei batuko zaizkie
  - NK-k hori hori somatu eta FCγRIII bidez lotuko zaie
  - Natural killer-ek hainbat substantzia toxiko. Askazeko → zelula kutsatua eta NK ondo lotuta
  - NK linfozito zitotoxikoen oso antzekoa: CD8 dute eta kutsatutako zelulak hiltzen dituzte.
  - Perforinak askatu (mintzean poroak eratu)
  - Geranomak askatu, zelularen heriotza eraginez
- Errezeptoreak zelulen MHC-I ari lotu
  - NK-ek garraioan ibiliko dira zelula kutsatuen bila. Bat aurkitzean, bi motatako errezeptoreren bidez lotuko zaio
    - Aktibatzailea (raktib) zelula kaltetura lotu, fosfato talde bat gehitu PTC-ari (proteina tirosina kinasa) eta seinalearen transdukzioagatik NK aktibatu → zelula hil. **ITAM** IgGz beteta dagoen zelula bati lotuko zaio, NK-ren CD16-az baliatuz
    - Errezeptore inhibitzailea (rinhibi) MHC-I edo zelula osasuntsuei lotzean, PTPak (proteina tirosina fosfata) fosfato hori kenduko du. Transdukzioa eten, NK-ren aktibazioa ere. NK askatu zelula osasuntsutik. **ITIM**. HLA antzeman.
  - Errezeptoreekin okatuz zitokinak aktiba ditzakete. IL15 (makrofagoek askatutako zitokina) NK-en hazkuntzan, ekintza zitolitikoan eta NK-ren γIFN-ren askapenean du eraigina.
  - Makrofagoek IL12 eta IL18 jariatzin dute, NK-ren aktibazioa eragiten dutenak. Azktibazioz, NK- interferoi gamma askatuko du, makrofagoa aktibatzeke.
  - I motako interferoiak, IFN α eta β-k Natural Killer-en ekintza zitolitikoa handitu.
  - T linfozito laguntzaileek IL2 aska dezakete NK aktibatzeke.

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-15           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Makrofagoek eta beste batzuk</li> <li>○ Hazkuntza, aktibitate zitolitikoa eta IFN-γ produkzioa</li> </ul> </li> <li>• IL-12           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Makrofagoek</li> <li>○ IFN-γ sintesia eta aktibitate zitolitikoa</li> </ul> </li> <li>• IL-18           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IL-12aren ekintza anplifikatu</li> <li>○ IFN-γ sintetizatu</li> </ul> </li> <li>• I motako IFN           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IFN-α eta IFN-β</li> <li>○ Makrofagoek eta beste batzuk</li> <li>○ Aktibitate zitolitikoa</li> </ul> </li> <li>• IL-2           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hartutako erantzun immunean</li> </ul> </li> </ul> |
|---|

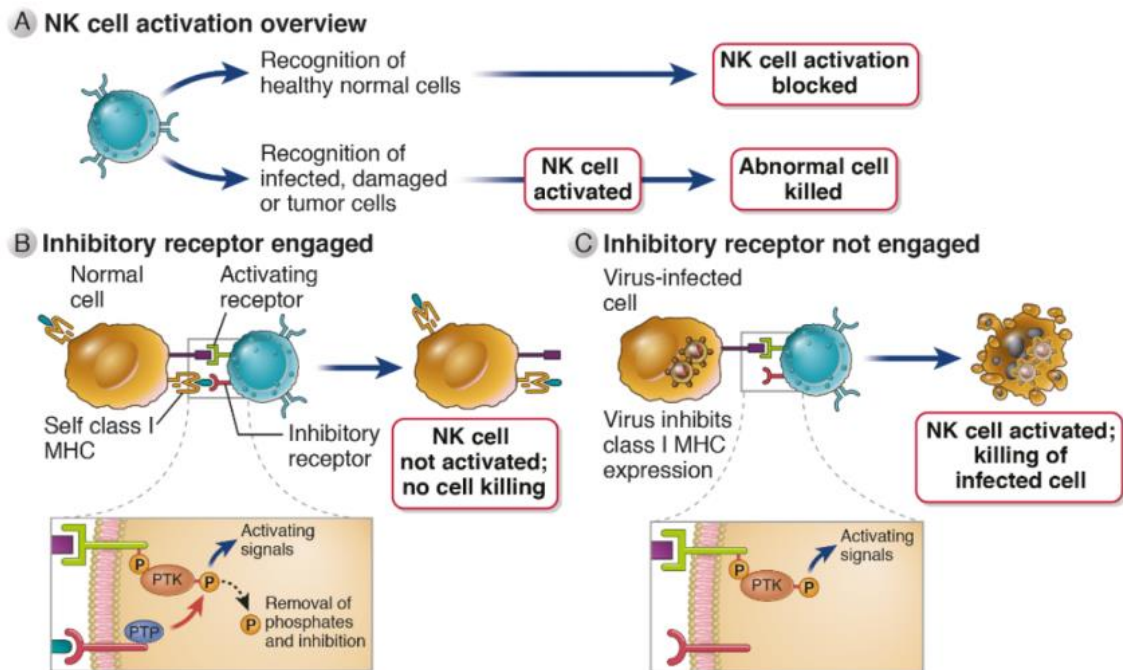
## ADCC (Antigorputzen menpeko zitotoxizitate zelularra)

1. Zelula kutxatuan antigorputzak lotu egingo dira
2. Natural killerrak baditu hartzaile batzuk hauetara lotzeko, gainazalean Fc errezeptoreak baitituzte (CD16 molekula kasu hontan)
3. Gutxienez 2 errezeptore lotuko dira bi antigorputzekin eta pikorrek askatuko ditu.
4. Hartutako erantzun immunea da hau

## Aktibatzaile/inhibitzaile errezeptoreak

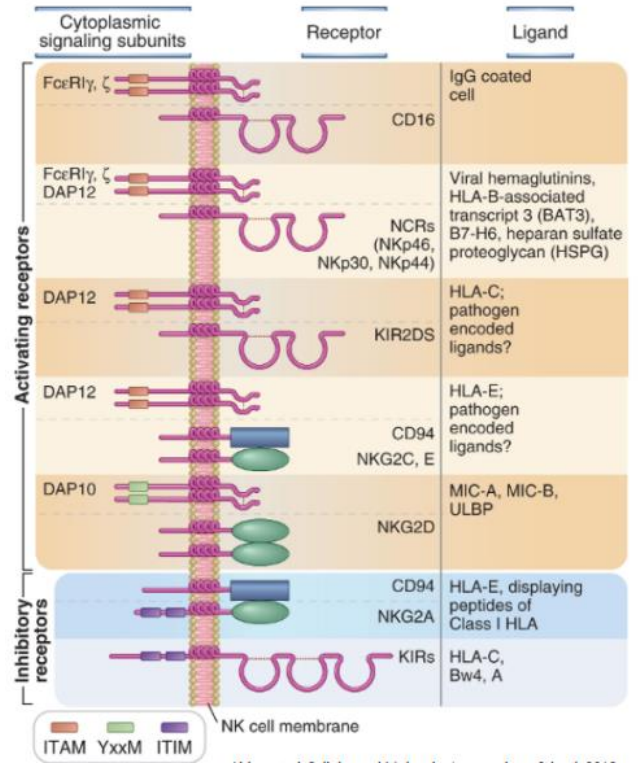
**Inhibizioa:** Natural Killerrak errezeptore inhibitzailea MHC I molekulari lotuko zaio eta aparte, errezeptore aktibatzailea bere ligandoarekin lotuko da (CD16). Errezeptore inhibitzaileak fosfatasa bat aktibatuko du, eta errezeptore aktibatzaileak eragingo duen fosforilazio jauzia inhibituko du. Hauen arteko oreka honek NK-ren ez aktibatzea eragingo du.

**Aktibazioa:** Kasu hontan zelula ez badago egoera osasuntsuan, ez du MHC molekula sintetizatuko, beraz errezeptore inhibitzaileak ez du norekin batzeko molekularik. Hori dela eta protein kinasak aktibatu eta seinaleen transdukzioa emango da → Natural Killerra aktibatu.



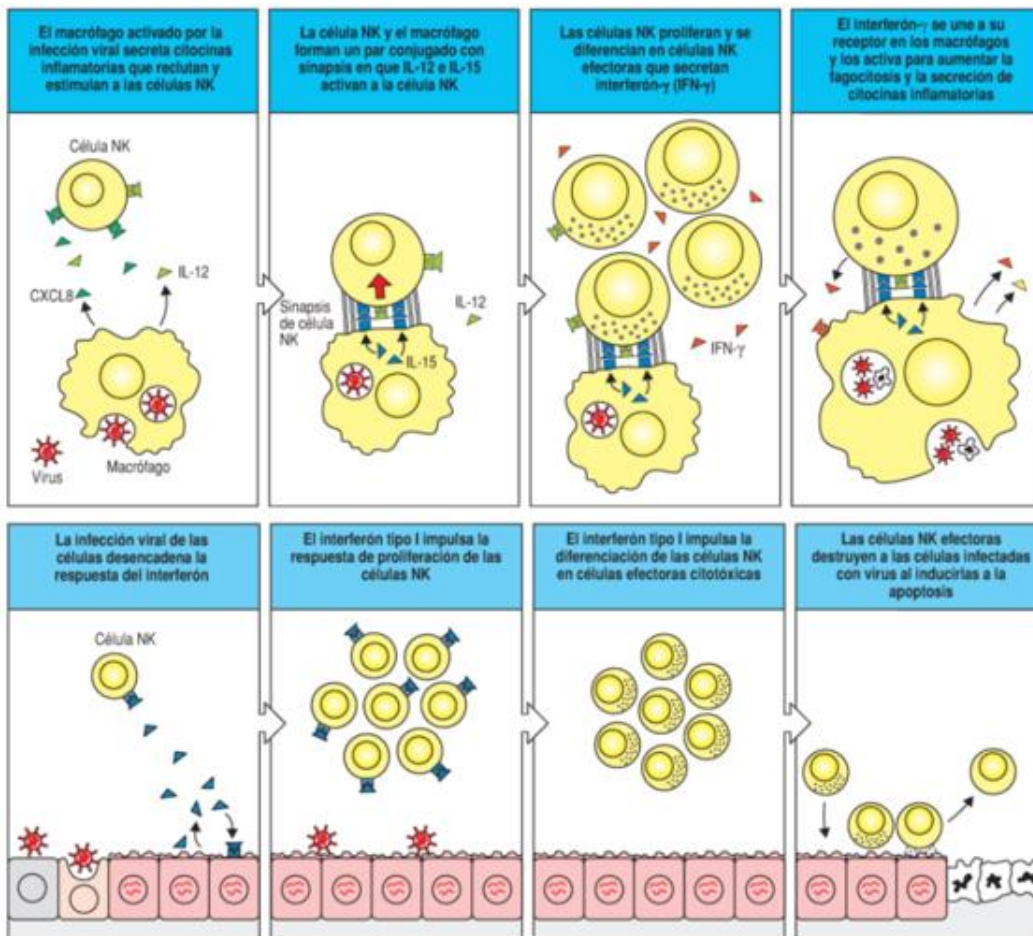
## ITAM eta ITIM

- ITAM: ITAM domeinua errezeptore aktibatzaileak izango dituen domeinua da. Hauek tirosina bat dute, eta hau fosforilatu egingo da-- seinale transdukzioa
- ITIM: Inhibizio ekintza duten domeinuak



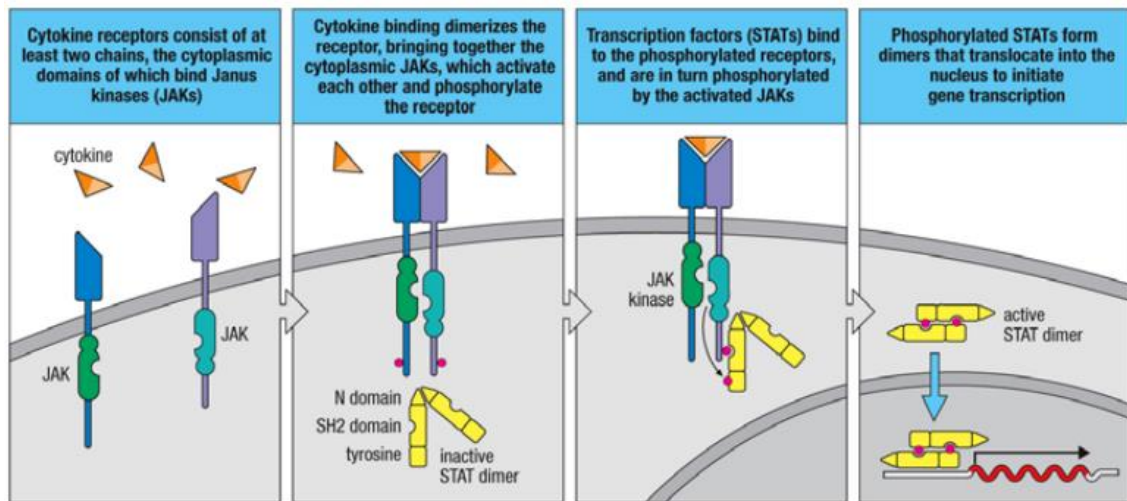
## Zitokinen bidezko aktibazioa

- IL-12, IL-15, IL-18 eta I motako IFN
  - Aktibitate zitotoxikoa
  - IFN-γ sintesia
- IL-15: hazkuntza faktorea

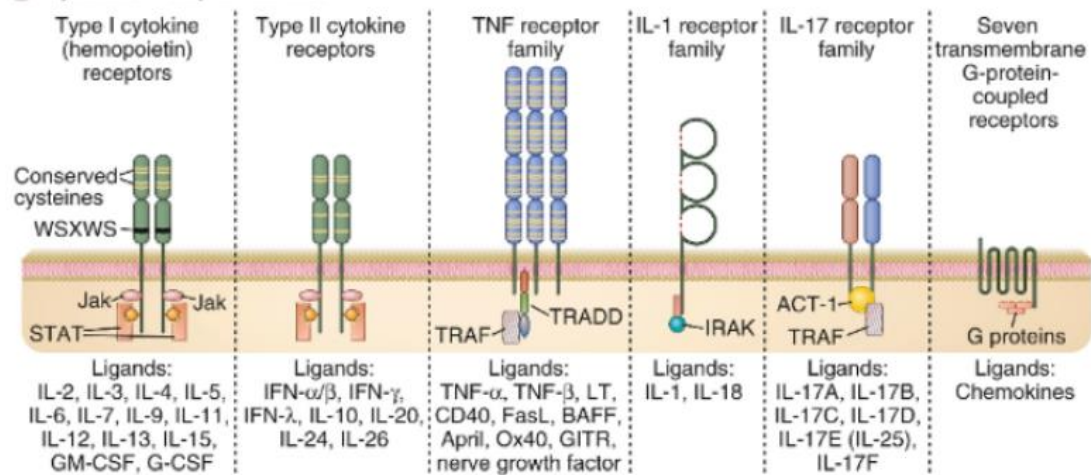


## Zitokinak

- Immunitate sistemaren aktibitatea modulatu (sistema immunearen hormonak)
- Pisu molekular baxua
- Zelula bat aktibatu ondoren ekoitzi
- Ez dira zitoplasman sintetizatuta ageri
- Bizitza laburra (sintesi laburra)
- Eragina izango dute errezeptore espezifikoak dituzten zeluletan.
- Helburua: patogenoen suntsipena burutzea (zelula barnekoa zein kanpokoak)
- Eginkizunak:
  - Zelula eragile desberdinak aktibatu
  - Linfuzitoen gazkuntza eta bereizpena estimulatu
  - Zelula hematopoietikoen garapena estimulatu
  - Immunomodulatzailerak
- Ezaugarriak
  1. Zelula bat aktibatzean, zitokinak askatzen dira: prozesu labur eta autoerregulatua
  2. Zitokinen ekintzak toxikoak edo sistemikoak dira
    - Autokrinoa: zitoina askatzen duen zelulan eragina
    - Parakrinoa: alboko zelulan eragina (Adbz: makrofago → IL12 → NK)
    - Endokrinoa: ekoizpenetik urrun eragiten du
  3. Zitokinen ekintza
    - Pleiotropikoa: eragina zelula ezberdinetan
    - Erredundantea: funtzio bera dituzten zitokina ezberdinak askatzen dira.
  4. Eraginkorrak izateko HARTZAILEEI LOTUTA. Zelula aktiboak zitokinak askatzen baditu, errezeptoreei lotu beharko dira. Errezeptore (espezifikoak) ezberdinak badaude ere, denek 2 domeinu dituzte:
    - Kanpoan zitokinei lotzeko bat
    - Zitoplasman seinaleak bidaltzeko
  5. Zitokinek beste zitokinen sintesi eta askapenean dute eragina
    - Egoera sinergikoan: 2 zelula daude zitokina ezberdinak askatuz  
HELBURU BERAREKIN: MHC-I gehiago ekoiztea.
    - Antagonistak: zitokinek kontrako funtzioa
  6. Kanpoko seinale ezberdinak gainazaleko errezeptore ezberdinak izatea eragin dezake. Zitokinek zelulek gainazalean dituzten molekulengan eragina dute, ondorioz, afinitatean ere eragina. Zelulak zitokinenzako errezeptoreak sortu → erantzuna hobetu
  7. Lotzen duen zelulak hainbat proteina berri sintetizatuko ditu, adierazpen genetikoan eragin:
    - Funtzio berria hartzea
    - Itu zelulak ugaltzea
  8. Erregulatuta daude. Beti aktibo egongo balira, sistema immunea aktibatuta egongo litzateke eta horrek kalte handiak eragingo litzuke. Zitokinen sintesia erregulatzen dituzten inhibitzaileak behar ditugu.



### A Cytokine receptor families



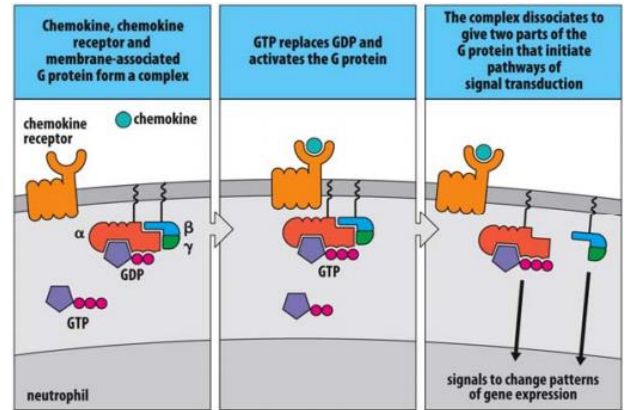
## Zitokinen sailkapena eragin biologikoan oinarrituz

- Berezko erantzun immunean
  - Makrofagoek askatuko dituzte zitokinak
  - Gehienetan hantura eraginez.
- Hartutako erantzun immunean
  - Zitokina gehienak Th linfzitoek askatzen dituzte
  - Mikroorganismoen suntsipenak beste zelulak aktibatzea du funtzio.
- Hematopoiesia
  - Hezur muineko zitokinek GARRANTZI HANDIA
  - Estromako zelulek jariatzen dituzte, T linfzito eta makrofagoen sortzea eragin
  - Giza immunoeskasiaren kutsaduran ere garrantzi handia. GIB gaixotasuna kutsatzeko:
    1. Birusaren gainazaleko proteinaren eta Th-en CD4-aren artean lotura

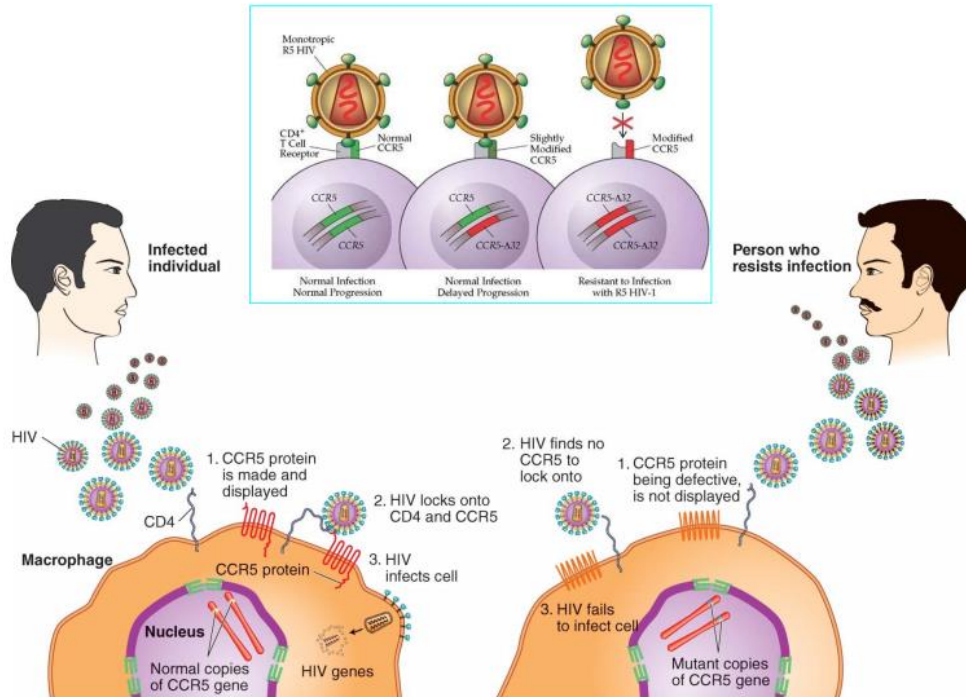
- Lotura hori oso sendoa ez denez, CCR5-a behar du (kimiokina errezeptorea) KOERREZEPTORE bezala. Zelula normala izango dugu, gainazalean CCR5-a duena.
- CCR-ak mintza 7 aldiz zeharkatzen du.
- GIB lehenik CD4-ari lotu eta gero CCR5-ari, T linfozitoari lotu eta barneratuz. Indibiduo batzuk zepa batzuekiko erresistentzia garatu dute, CCR5-a mutatu delako eta, ondorioz, ez dute koerrezeptorerik izango, T linfozitoaren kutsapena ez da gertatuko.

## Kimiokinak

- Zitokina talde berezia, kimiotaxia eragiten dutenak
- Beti egongo da kimiokina gradiente bat, leukozitoak erakarriko dituen hantura gunera, bertan kimiokina kontzentrazioa handia baita
- Garraio eta migrazioan garrantzia: monozitoak, neutrofiloak eta odoleko beste zelula batzuk erakartzen dituzte
- Zelula batzuen hazkuntzan (linfozitoak) eta aktibazioan eragingo dute
- Kimiokinek 2 zisteina dituzte (cc), bi hoiien artean beste aa bat dago eta cxc izendatzen da. Taldekatzeo garaian cc, cxc eta cxxx c taldeetan banatzen dira.
  - CXC kimiokinek (CXCL8, IL8) neutrofiloen migrazioan eragin
  - CC kimiokinek monozitoen migrazioan eta beste hainbat leukozitoen garraioan



Class	Chemokine	Produced by	Receptors	Cells attracted	Major effects
CXC	CXCL8 (IL-8)	Monocytes Macrophages Fibroblasts Epithelial cells Endothelial cells	CXCR1 CXCR2	Neutrophils Naive T cells	Mobilizes, activates and degranulates neutrophils Angiogenesis
	CXCL7 (PBP, $\beta$ -TG, NAP-2)	Platelets	CXCR2	Neutrophils	Activates neutrophils Clot resorption Angiogenesis
	CXCL1 (GRO $\alpha$ ) CXCL2 (GRO $\beta$ ) CXCL3 (GRO $\gamma$ )	Monocytes Fibroblasts Endothelium	CXCR2	Neutrophils Naive T cells Fibroblasts	Activates neutrophils Fibroplasia Angiogenesis
CC	CCL3 (MIP-1 $\alpha$ )	Monocytes T cells Mast cells Fibroblasts	CCR1, 3, 5	Monocytes NK and T cells Basophils Dendritic cells	Competes with HIV-1 Antiviral defense Promotes T <sub>H</sub> 1 immunity
	CCL4 (MIP-1 $\beta$ )	Monocytes Macrophages Neutrophils Endothelium	CCR1, 3, 5	Monocytes NK and T cells Dendritic cells	Competes with HIV-1
	CCL2 (MCP-1)	Monocytes Macrophages Fibroblasts Keratinocytes	CCR2B	Monocytes NK and T cells Basophils Dendritic cells	Activates macrophages Basophil histamine release Promotes T <sub>H</sub> 2 immunity
	CCL5 (RANTES)	T cells Endothelium Platelets	CCR1, 3, 5	Monocytes NK and T cells Basophils Eosinophils Dendritic cells	Degranulates basophils Activates T cells Chronic inflammation
CXXXC (CX <sub>3</sub> C)	CX3CL1 (Fractalkine)	Monocytes Endothelium Microglial cells	CX <sub>3</sub> CR1	Monocytes T cells	Leukocyte-endothelial adhesion Brain inflammation



## Interferoia (IFN<sub>1</sub>)

$\alpha$  eta  $\beta$  ere zitokina mota bereziak

Birusen aurkako defentsan agertzen dira eta **ez dute IFN $\gamma$ -rekin zerikusirik**

1. Birus bat zelulan barneratzean, zitoplasmara helduko da
2. Birusen azido nukleiko zein proteina antzeman ditzateken molekulak daude bertan (Toll-like, adbz)
3. Errezeptoreak azido nukleikoa antzematean, seinaleen transdukzio bat emango da, nukleora iritsiz.
4. Zelula horren aurkako mekanismoak hasiko dira:
5. Nukleoan IRF transdukzio faktorea askatuko da (IFN-ren erregulatzailerak)
6. Kutsatutako zelulak IFN  $\alpha$  eta  $\beta$  askatu
7. IFN<sub>1</sub>-ek aktibatutako zelulan izango du eragina AUTOKRINO baita ingurunekeo zeluletan ere PARAKRINO
8. Zelulak egoera antibiralean sartu (ez dira erreplikatzeko, birus zikloa inhibitu), birusen proteinen sintesia ekiditen da
9. Birusen material genetikoa (DNA edo RNA) degradatzen da EZ DA ERREPLIKAZIOA EMANGO.
10. Birusak kanpora mihiztatu egin behar dira, bilgarria, azido nukleikoa eta kapsidea lotu behar dira. IFN<sub>1</sub> lotze hori oztopatu.
11. Zelulak birusaren erreplikazioa inhibitu, baina kutsatutako zelulan eta ingurunekeoetan MHC-I gehiago sortzea eragingo du IFN<sub>1</sub>-ek
12. T linfozito zitotoxikoen eragina erraztu. ARAZOA: NK zelulek MHC ez duten(edo gutxi duten) zelulak hil  $\rightarrow$  T linfozitoek MHC-I asko dituzten zelulak hil eta NK zelulek gutxi dituztenak
13. IFN<sub>1</sub>ek zelula dendritikoak eta makrofagoak aktibatu, hainbat kimiokina askatuko dituztenak, odoleko zelulak erakarri

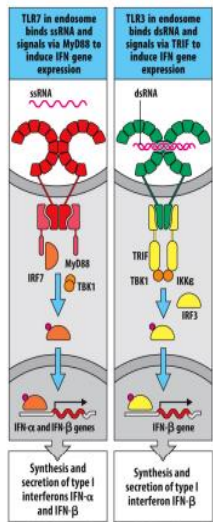
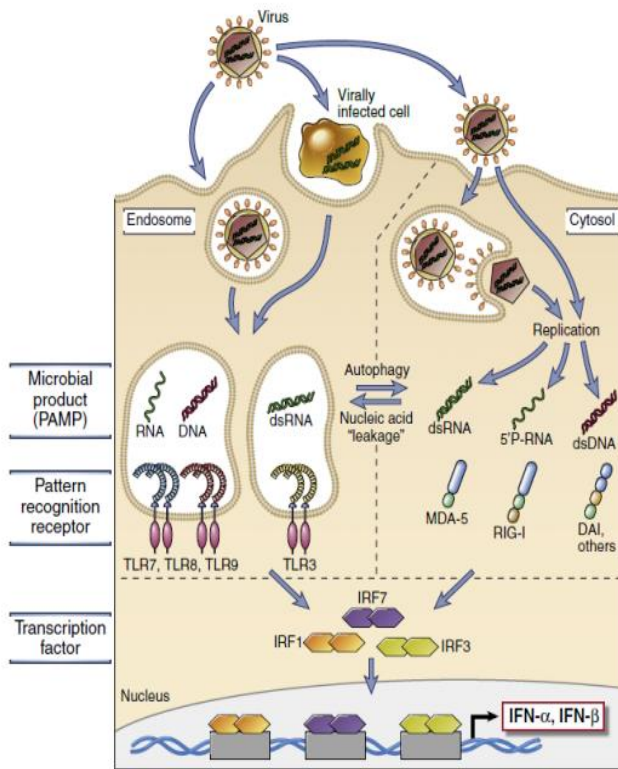
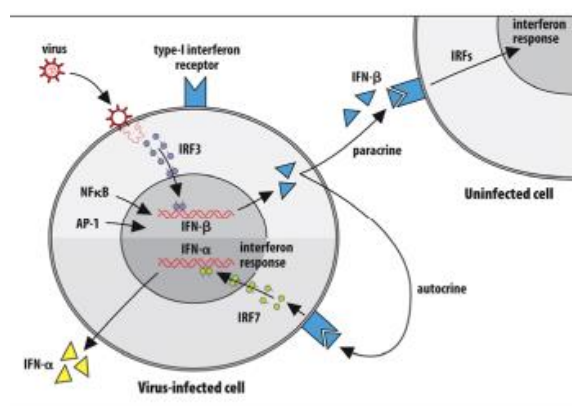
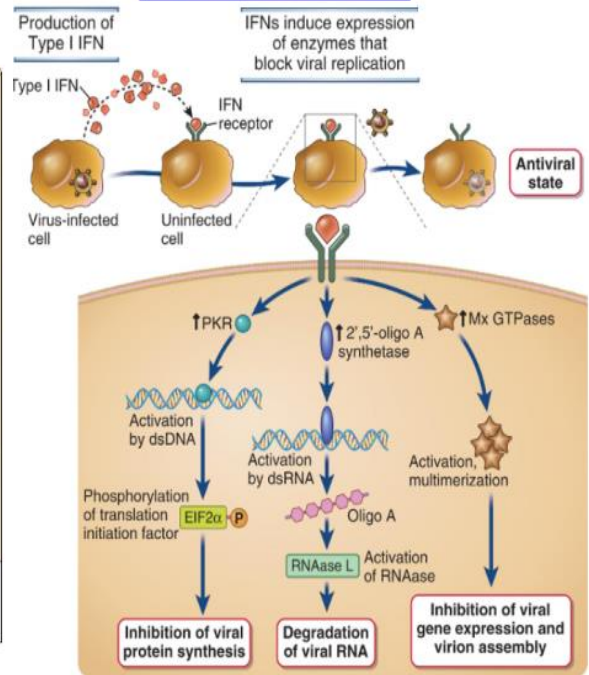


Figure 3.39 The Innate System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



**Birusen erreplikazioarekiko erresistentzia indutuz**



page 3.41 The Innate System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

**Virus-infected host cells**

virus

**IFN-α, IFN-β**

Activate STAT1 and STAT2, which combine with IRF9 to form ISGF3

Induce resistance to viral replication in all cells by inducing Mx proteins, 2'-5'-linked adenosine oligomers, and the kinase PKR

Induce expression of IFIT proteins, which suppress the translation of viral RNA

Increase MHC class I expression and antigen presentation in all cells

Activate dendritic cells and macrophages

Activate NK cells to kill virus-infected cells

Induce chemokines to recruit lymphocytes



## Berezko immunitate induzitua

Hartutako erantzuna baino lehen ematen da

- Aktibatzen diren zelulek askatutako kimiokinek eta zitokinek eragina izango dute, askatu eta orduetara HARTUTAKO ERANTZUN IMMUNEA pizten delako.
- Askatutako kimiokina eta zitokina horiek fagozitosia errazten dute
- Birusen infekzioek induzitutako interferoiak aslatu eta NK zelulak aktibatzen dira

Patogenoaren ezagutzaren ondorioz sintetizatzen diren zitokinak:

- Fagozitosia: Antzemandako mikroorganismoa barneratu eta suntsitzea
- Koagulazioa: Barneratu den lekuan muga fisikoa eratuko du, mikroorganismoa leku konkretu batean finkatuko du, atera ez dadin.
- NK zelulen aktibazioa
- Egoera antibirikoia: Barneratu den lekuan muga fisikoa eratuko du, mikroorganismoa leku konkretu batean finkatuko du, atera ez dadin.

Mikroorganismoa suntsitu edo mantendu

- Hartutako erantzun immunitarioa

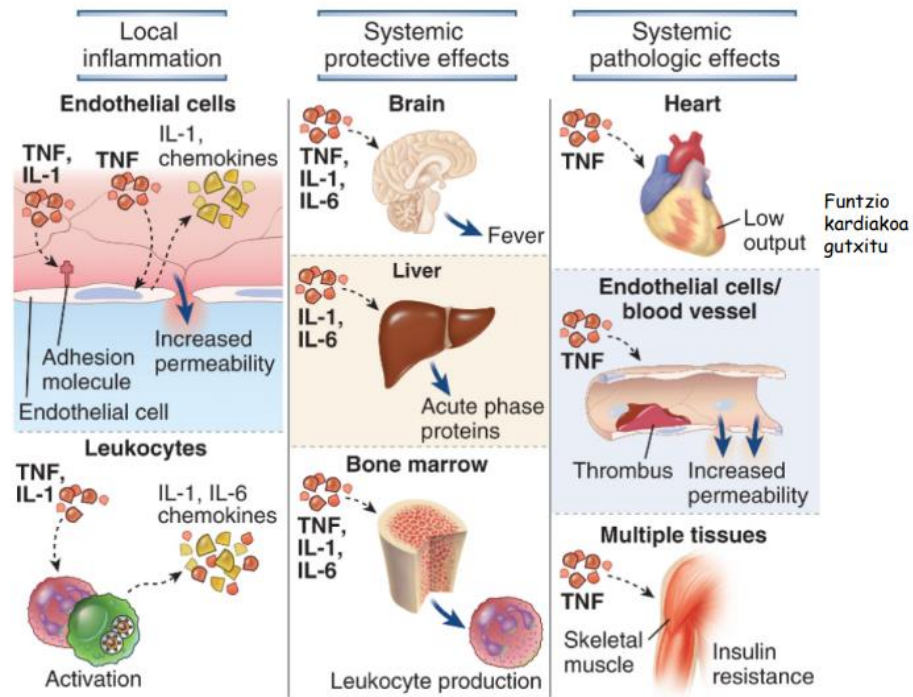
Egoera honetan mikroorganismoa suntsi daiteke baina (normalean) hartutako erantzunean gertatzen da.

## Fase akutua

Erantzun induzitua aktibatzean, horrenbeste zitokina askatu → FASE AKUTUAN SARTU. Hainbat zitokina aurkitu (IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , CXCL8 eta IL2)

Aktibatutako makrofagoek hainbat zitokina jariatzen dituzte				
IL – 1 $\beta$	TNF – $\alpha$	IL – 6	CXCL8	IL – 12
<b>Tokiko eraginak</b>				
Endotelio baskularra aktibatu Linfozitoak aktibatu Ehun lokalen suntsipena Zelula efektoreen sartzea igo	Endotelio baskularra aktibatu eta iragazkortasun baskularra igo, IgG-en, komplementuaren eta zelulen sarrera erraztuz ehunetara, eta nodulu linfatikoen drenajea igoz.	Linfozitoen aktibazioa Antigorputzen sintesia igo	Kimiotaxia bidez, neutrofilo, basofilo eta T zelulak infekzio gunera erakarri	NK zelulak aktibatu, CD4 T zelulen desberdintzapena ahalbidetu, Th1 linfozitoak emanez
<b>Eragin sistemikoak</b>				
Sukarra IL-6 ekoizpena	Sukarra Metablitoen mobilizazioa Shock-a	Sukarra Fase askutuko proteinen sintesia		

## Fase Akutua IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ eta IL-6



IL-6aren eraginez, gibelaren hepatozitoak fase akutuko proteinak askatuko ditu, opsonizazioarako garrantzitsuak direnak:

- Manosa-binding lektine
- Serumeke proteina amiloidea
- SP-A, SP-D
- Fibrinogenoa
- C proteina errektiboa

### Fase akutuko proteinak

IL-6 gibelera joango da tropismoz eta hepatozitoak hainbat proteina ekoiztuko dituzte:

- Proteina surfaktantea A (opsonizazioa)
- Proteina surfaktantea B (opsonizazioa) Hauek bi batez ere alboelotan
- Manosa Binding Lektine (opsonizazioa)
- Fibrinogenoa: Mikroorganismoari lotu
- PCR: Adierazi infekzioa daukala

### Atxikidura-molekulak

Zelula-zelula loturak edo zelula-ingurune estrazelular lotura

- Migrazioa: Hanturaren erantzunean leukozitoen eta zelula endotelialen arteko interakzioak erregulatu
- Homing (etxeratzea)
- Zelula-zelula arteko loturaren bitartez seinaleen transmisioa haien artean

**Atxikidura-molekulak:** Hauntura bat dagoenean zelulak erakartzeko garrantzitsuak dira hauek. Hainbat daude eta 5 familia garrantzitsutan banatzen dira:

- **Selektinak.** Hainbat molekulari lotuko dira eta hauei orokorrean adresina baskular deritze.
- **Immunoglobulinen superfamiliakoak.** Hauei integrinak lotuko zaizkie.
- **Integrinak.** Immunoglobulinen familiakoei lotzen dira.
- **Adresina baskularrak.** Hainbat daude eta selektinei lotzen direnak dira.
- **Cadherinak.** Epitelioko atxikidura molekulak dira eta zelulen arteko lotura sendoak eratuko dituzte.

## Selektinak

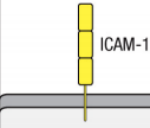
Mintzeko glikoproteinak izango dira eta lektina motako domeinua izango dute. Hiru mota ezagutzen dira: P, E eta L-selektinak.

- **P eta E-selektinak** aktibatuko endotelioan egongo dira eta adresina baskularrei lotuko dira.
- **L-selektina** hainbat leukozitoetan egongo dira baina bereziki T linfozitoetan. T linfozito birginak gainazalean L-selektina dute eta honi esker endotelio altuko benuletatik gongoil linfaticoetara joaten dira.

		Izena	Ehun-distribuzioa	Ligandoa
Selektinak		P-selektina (PADGEM, CD62P)	Aktibatutako endotelioa eta plaketak	PSGL-1, sialyl- Lewis
Karbohidratoetara lotu Leukozito- endotekio interakzioa hasi		E-selektina (ELAM-1, CD62E)	Aktibatutako endotelioa	Sialyl-Lewis

## Immunoglobulinen superfamilia

- Adierazpen osagarria edo induzigarria (TNF $\alpha$ )
- Leukozitoen lotura egonkorra endotelioko zelulekin
- Linfzitoen aktibazioan: APC lotura bideratu

		Name	Tissue distribution	Ligand
<b>Immunoglobulin superfamily</b>  Various roles in cell adhesion. Ligand for integrins	 ICAM-1	ICAM-1 (CD54)	Activated endothelium, activated leukocytes	LFA-1, Mac1
		ICAM-2 (CD102)	Resting endothelium, dendritic cells	LFA-1
		VCAM-1 (CD106)	Activated endothelium	VLA-4
		PECAM (CD31)	Activated leukocytes, endothelial cell-cell junctions	CD31


## Integrinak

Zelula baten gainazalean dauden molekula batzuk dira eta hauek lotura sendoak lortu ditzazkete bi zelulen artean edo ingurune (interfase) baten eta zelula batean artean

Bi kate dituzte, **heterodimeroak** izango dira:  $\alpha$  kate bat eta  $\beta$  kate bat izango dute. Hainbat  $\alpha$  eta  $\beta$  kate daude eta honen ondorioz (konbinazio ezberdinen ondorioz) dibertsitate handia zango dugu: funtzio ezberdinak hartuko dituzte segun eta zein molekula elkartzen diren.

- Integrina batzuk konplementuarentzako errezeptoreak izango dira. **CR3 eta CR4.**
- Beste batzuk diapedesian garrantzitsuak izango dira. Immunoglobulina familiako atxikidura molekulei lotuko zaizkie eta estrabasazioan parte hartuko dute. **LFA- 1 eta Mac-1.**

Integrina hauek kimiokina baten ondorioz konfigurazio aldaketa bat izango dute, aktibitatea handiagotzen dute eta immunoglobulina familiakoei estuago lotuko dira.

		Name	Tissue distribution	Ligand
<b>Integrins</b>  Bind to cell-adhesion molecules and extracellular matrix. Strong adhesion	 LFA-1	$\alpha_L\beta_2$ (LFA-1, CD11a:CD18)	Monocytes, T cells, macrophages, neutrophils, dendritic cells, NK cells	ICAM-1, ICAM-2
		$\alpha_M\beta_2$ (CR3, Mac-1, CD11b:CD18)	Neutrophils, monocytes, macrophages, NK cells	ICAM-1, iC3b, fibrinogen
		$\alpha_X\beta_2$ (CR4, p150.95, CD11c:CD18)	Dendritic cells, macrophages, neutrophils, NK cells	iC3b
		$\alpha_5\beta_1$ (VLA-5, CD49d:CD29)	Monocytes, macrophages	Fibronectin

## Hantura

- Gorritasuna
- Beroa
- Handitu
- Mina
- Oso denbora laburrean emango da (minutu gitxitan)
- Funtzio inespezifikoak:
  - Molekula eta zelula eragile gehiago erakarri infekzio gunera
  - Odolbunduak eratu: Barrera fisikoa → Infekzioaren zabalketa gelditu
  - Kaltetutako ehunen konponketa sustatu

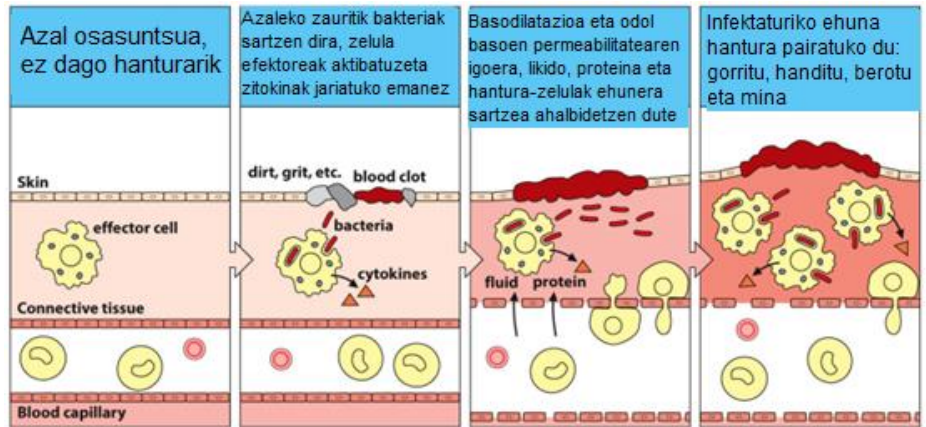


Figure 1.7 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

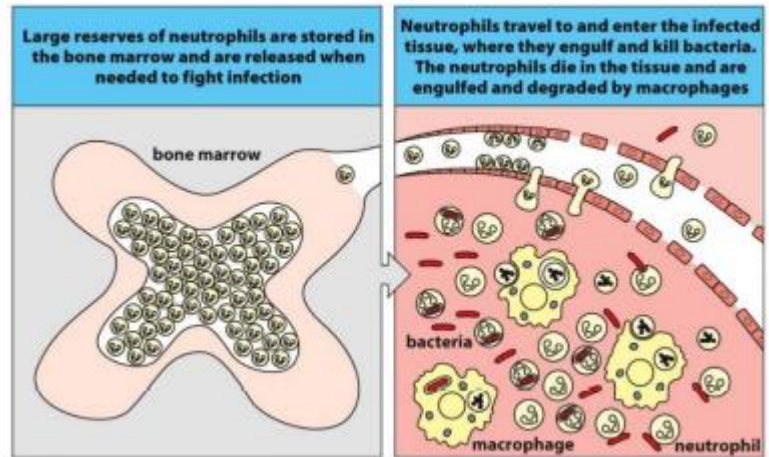
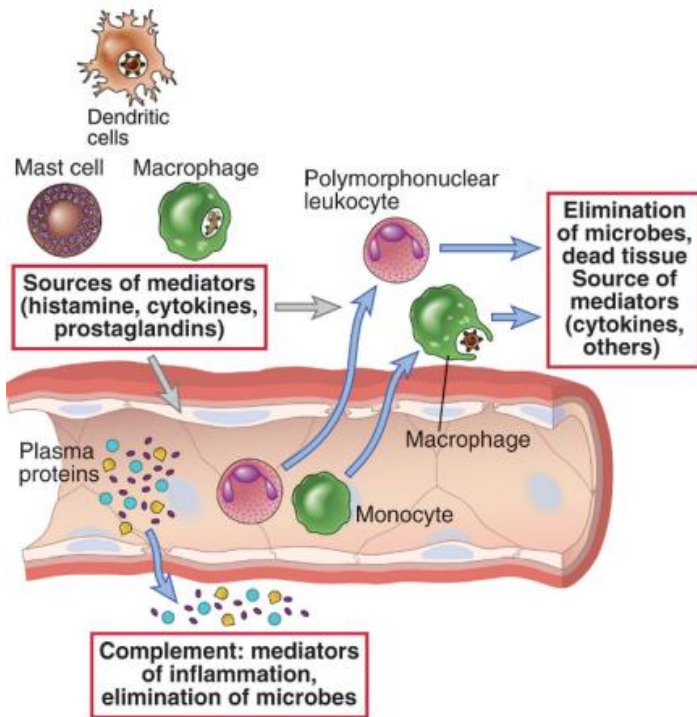
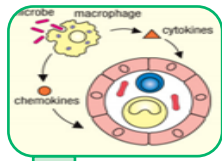


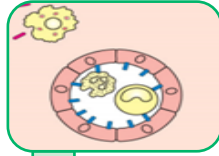
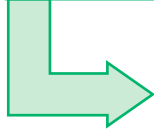
Figure 1.15 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

## Hantura eragileak

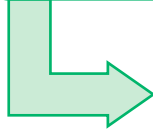
- Zitokinak
- Bitartekari lipidikoak → Prostaglandinak, Leukotrienoak, Plaketen faktore aktibatzailea (PAF)...
- Amina basoaktiboak → Histamina, serotonina...
- Konplementuaren proteinak → C5a → Hanturaren bitartekaria



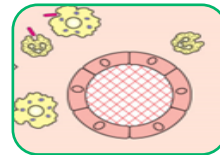
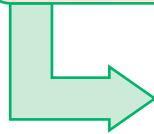
- Makrofagoek sortutako zitokinek odol-hodi txikien dilatazioa eragiten dute



- Leukozitoak odol-hodiaren paretetara itsatsiko dira, endotelioko adesio-molekulen espresio handiak eraginda



- Leukozitoak infekziora doaz, odol-hoditik ateraz



- Odola koagulazioa emango da

# 6. Erantzun immune espezifikoa

## 6.1 Sarrera

B linfzitoek gainazalean dituzten errezeptoreak (BCR) edo immunoglobulinak antigenoa antzeman eta aktibatuko dira → antigorputzak ekoiztuko dituzte (hauek osonizazioa eta konplementuaren aktibazioa bide klasikoak)

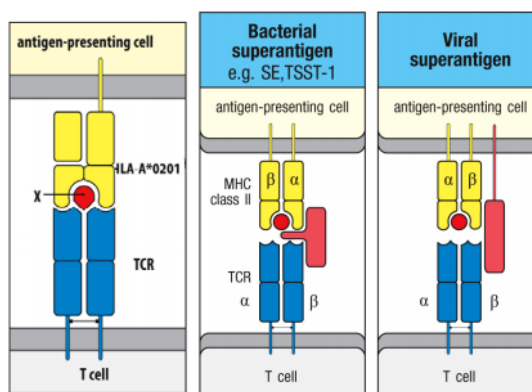
T linfzito laguntzaileak, CD4 markatzaile dutenak, MHC II molekulari lotutako antigeno prozesatua antzemango dute → Aktibatu eta funtzio efektorea → Zitokinak askatu → Beste zelulen ekintza bultzatuko du (makrofagoi mikorroganismoa suntsitzen, hantura eragin, beste linfzitoen aktibazioan)

T linfzito zitotoxikoak, CD8 markatzailekoa, MHC I gaineko peptido prozesatua antzemango dute → Kutxatutako zelularen heriotza

T linfzito erregulatzaileak beste linfzitoen aktibazioa inhibituko dute

## 6.2 Antigenoa

- Erantzun immune espezifikoa eragiten duen edozein substantzia arrotza da.
- Hartutako erantzun immunea kitzika dezaketen substantziak: Proteinak, polisakaridoak, glukolipidoak...
- BCR, TCR eta antigorputzek antzemango dituzte
- Immunogenikoa: Sistema immunea aktibatzen diren substantziak
- Haptenoa: Ez dira gai sistema immunea aktibatzen printzipioz, baina hapteno hori beste molekula batekin lotzean hapteno horren aurkako antigorputzak ekoiztuko dira.
- Badaude molekula batzuk, toxinak orohar, **superantigenoak** izan daitezkenak. Bakterio batzuk toxina batzuk ekoiz ditzakete, edo birusak zikloan proteina batzuk. Hainbat eta hainbat T linfzitoen aktibazio ez espezifikoa emango da → Hainbat zitokina askatuko dira eta shock toxikoa izan daiteke.

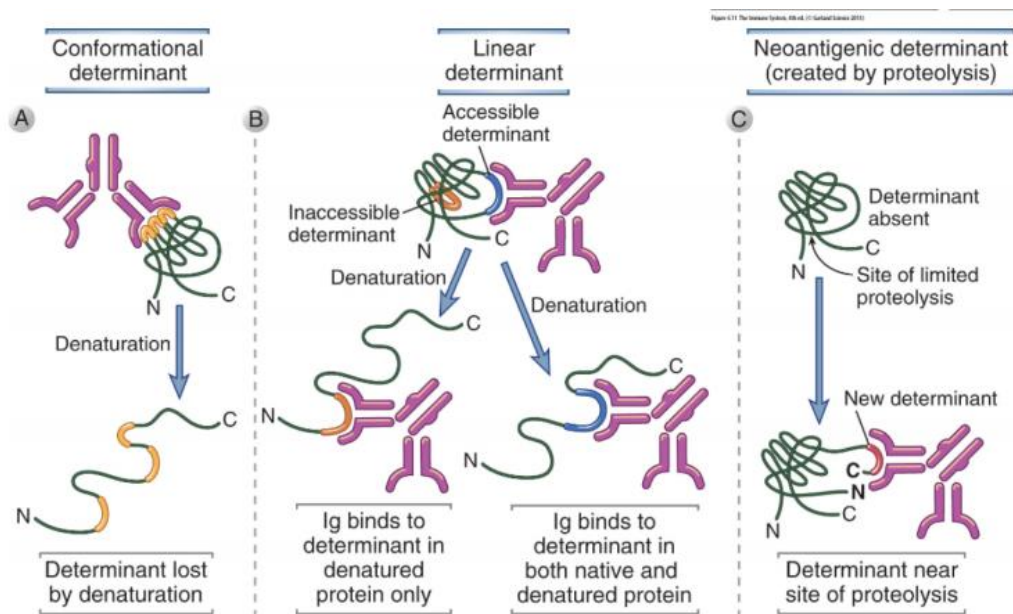


## Epitopoa

Errezeptoreek ez dute antigenoa osotasunean antzematen, zatitxo bat baizik → Epitopoa edo Determinatzaile antigenikoa. Antigenoak adibidez lau epitopo baldin baditu lau antigorputz batuko zaizkio

- Paratopoa (CDR): epitopoari atxikitzen den antigorputzaren eskualdea.

- Antigenoaren gainazalean posible da epitopo bakarra agertuta ere, errepikatua agertzea.
- Mota ezberdinak daude:
  - **Determinatzaile konformazionala edo ez jarraia:** Molekula batzuen egitura trisimentsionala izango da epitopoa, desnaturalizaten bada egitura hori galduko da eta horren ondorioz ez du izango epitoporik eta ezin izango da Abekin lotu. Molekularen konfigurazioak osatu epitopoa.
  - **Determinatzaile antigeniko lineala:** Molekula hori desnaturalizatzean determinatzaile lineala epitopoa izaten jarraituko du; eta gainera, barnean zegoen ezkutatutako determinatzaile antigenikoari lotu ahal izango zaio.
  - **Neoantigenoa (Epitopo berria):** Proteinan proteolisia gerta daiteke → Handik gertu epitopoa sor daiteke.

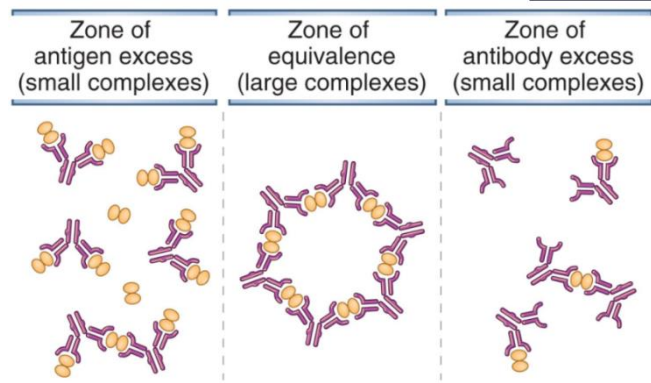


### 6.3 Antigeno-Antigorputz loturaren ezaugarriak

- Ez da lotura kobalenterik emango → Itzulgarria. Indar elektrostatikoak, hidrogeno zubiak, Van der Waals indarrak eta indar hidrofobikoek hartuko dute parte.
- **Afinitatea:** Paratopo eta epitopo arteko loturaren indarra. Zenbat eta handiagoa → lotura sendoagoa:
  - **K<sub>d</sub>** (disoziazio konstantea): Ag-Ab konplexua bere osagaietan banatzeko duen erraztasuna. Gero eta txikiagoa afinitate altuagoa.
$$Kd = \frac{[Ag] \cdot [Ab]}{[Ag - Ab]}$$
  - **K<sub>a</sub>** (oreka konstantea): Gero eta altuagoa izan, gero eta afinitate altuagoa.
- **Abidezia:** Lotura guztien indarra da. Hiru kasu diapoan
  - Ab lotuko dira Ag-rekin banaka sinmas
  - Ab bakoitza bi Ag-etara lotu daiteke, abidezia igoko da
  - Immunoglobulina M (pentameroak) abidezia oso altua izango du.



- **Immunokonplexuak:** Antigenoa eta antigorputzak lotzean sortzen diren konplexuak. Immunokonplexu handiak sortuko dira antigeno eta antigorputzak orekatuta daudenean. Immunokonplexu handiak prezipitatuko dira, eta kalteak sortu ditzazkioke ehunei.



- **Espezifitate:** Linfotitoak gai izango dira aldaketa kimiko txikiak ezberdintzeko. Erreakzio gurutzatuak egituralki antzekoak diren determinatzaile antigenikoek erreakzio gurutzatuak era ditzateke (birus baten Ab adibidez beste birus bati erasotzea, thats great for us)
- **Dibertsitatea:** Antigorputz erreperorioa → 10<sup>11</sup> antigorputz ezberdin sintetizatzeke gaitasuna dugu.

## 6.4 Immunoglobulinak

- 4 kate polipeptidiko osatua: 2 arin eta bi astun. Disulfuro zubien bitarteko lotura kobalentez batuta.
- Bai kate arin eta astunaren lehen domeinuak izango dira antigenoari lotzen zaizkionak. Urdinean adierazitakoak eskualde konstantea deritzo, kate astunak hiru domeinu izango dira eta arinean bakarra.
- Kate astunari dagokionez kate astun ezberdinak aurkitu ditugu, eta honen arabera immunoglobulina mota ezberdinak). Kate arinari dagokionez, bi ezberdin aurkitu ditzazkegu (kapa eta landa)

## Isotipo

- Kate astun ezberdinei isotipo ezberdinak izango dira, kate astuneko alde konstantea ze motatakoa den arabera isotipo ezberdinak
- 5 garrantzitsu:
  - u bada (mikra/nu) katea: IgM
  - Delta bada IgD
  - Gamma 1,2,3, eta 4: IgG
  - Epsilon bada katea IgE
  - alfa 1 eta 2: IgA

## Jarraitzeko

- Kate aldakor hauek funtzioa emango dion egiturak izango dira eta gune aldakorra antigenoari lotzeko
- Immunoglobulina hauek mintzean txertatuta daudenean BCR deitzen zaie eta gero askatuak izango dira, denbora guztian egitura bera dutelarik

- Paratopoak, epitopoari lotuko zaiona, kate astuna eta arina izango du, baina badaude bertan eskualde batzuk zuzenean lotuko zaizkionak antigenoari: CDR izenekoak. Hauek bukle edo kiribil antzekoa dena, Bakoitzak hiru CDR: CDR1, CDR2 eta CDR3
- Hauei eskualde hiperaldakorrak ere deritze. Immunoglobulina batetik beste batera aldakortasun handiena ematen duena CDR3, CDR2 eta CDR1 ean izango dira (ordenean aldakortasun handienetik txikienera)

## Bisagra

- Immunoglobulina G, A eta D-ak izango dute soilik
- Hauek lagunduko die bi "besoak" zabaldu eta ixten. Epitopoak normalean urrun egongo dira bata bestearengandik eta bisagra honi esker hauek lotu ditzake, mugitu, zabaldu...
- Bisagrari esker ere malgutasuna lortuko dute, hubril dauden besoak urrunduz eta hola loturak hobetuz,

## Proteasak

- Hiru zatitan apurtu zuten Ig bat **papain** bidez: 2 Fab (antigenoari lotzen zitzaion eskualdea) eta Fc (bisagraduna, eta funtzio efektorea daukana)
- Beste bat apurtu **pepsina** baten bidez: F(ab)2 eta Fc oso zatituta
- Hola erakutsi zuten bazeoela eskualde jakin bat antigenoari lotzen zitzaiona beti.

## Motak

- Immunoglobulina E eta M-ek ez dute bisagrarik baina domeinu bat gehiago izango dute= malgutasuna izango dute era horretan.
- IgM pentamero moduan agertzen da, **J katea** izeneko proteinak batuko ditu immunoglobulina guztiak
- IgA dimeron ere J kateak lotuko ditu.

## Aldaerak

- Isotipoa aldatzen duena kate astunaren alde egonkorrak ezarriko du
- Desberdintasun alotipikoak: Kate konstantean ezberdintasun txiki bat dago baina funtzionalki berdinak dira. Espezie baten barruan eman daitezkeen aldakortasunak
- Desberdintasun idiotipikoak: Paratopo ezberdina izango dutenean.
- IgD eta IgM B linfozito birjinen mintzean agertuko dira→ aktibatu eta ugaritzean hastean batzuek mutazioak jasango dituzte paratopon eta batzuek epitopoari hobeto lotuko zaie→ Zelula plasmaticoak antigorputzak askatuko dituzte.
- Aktibatu ostean gerta daiteke E G eta A immunoglobulinak ekoiztu ditzake (isotipo aldatzea)

## Banaketa

- Garunean ez da antigorputzik egongo
- Bihotzean IgG eta IgMak aurkituko ditugu.
- IgE gehienak mastozitoei lotuta egongo dira, epitelio barruan
- Likido estrazelularretan IgG eta IgA (monomerikoa).
- IgA dimerikoa jariakinetan gehien egongo dena da.

- IgG plazenta zeharkatzen duena izango da, ama haurdun dagoela umeari pasako dizkio.

## Funtzioa

- **Neutralizazioa:**
  - Mikroorganismo bati lotuko zaie eta hau ez da lotuko bere hartzaileari. Mikroorganismo batek bere bizitzako zikloa gasteko zelula baten hartzaileari lotuko da eta ondoren beste zelula batzuk kutsatuko ditu. Antigirputzak lotuko dira mikroorganismoari eta oztopatua izango da lotura.
  - Antigorputzak mikroorganismoari lotu eta hau ezingo da erasotu nahi duen zelulari lotu
  - Toxinen aurkako Ig baditut hauei lotu eta ez dio utziko toxina bere hartzaileari lotu.
- **Konplementuaren aktibatu bide klasikotik:** Antigorputza antigenoari lotuta egon behar du konplementua aktibatzekeo
  - Opsonizazioa
  - Hantura
  - Lisia
- **Opsonizazioa:** Bai antigorputzek bai konplementuak opsoniza dezakete→ Makrofago eta beste hainbat zelulek errezeptoreak dituzte antigorputzei lotzeko→ Aktibatu.
- **Antigorputzen menpeko zitotoxizitate zelularra (ADCC):** Zelula bat antigorputzez estalia dagoela antzeman eta bere heriotza eragingo dute. *NK-z gain (pikorrzk isuriz) eosinofilo, neutrofilo eta makrofagoek egingo dute.*
- **Mastozito eta eosinofiloetan IgE errezeptoreak:** Zelula hauek afinitate handiko hartzaileak dituzte IgE-ekiko. IgE espezifikoki antigenoa antzeman→ Zelula hauek lotu eta erasotu ahalko dute aktibatuta (mastozito bat aktibatzekeo gutxienez bi IgE egon behar dira epitopoari edo alergenari lotuta)
  - Hantura sortuko da ingurune horretan

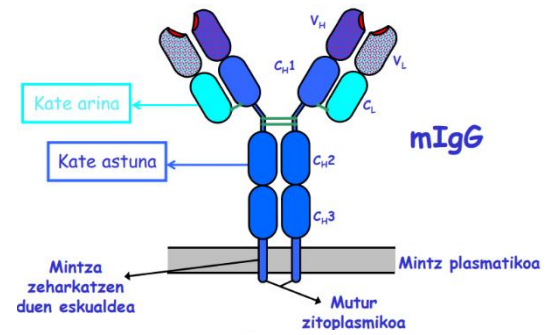
## B linfozito errezeptorea (BCR)

- B zelula errezeptoreek isatsa izango dute mintza zeharkatzeko (alde hidrofoboa)+ Isats zitoplasmatiko hidrofiloa zitoplasmarekin kontaktuan jartzeko.
- Baita ere mIgG adibidez deitu ahal zaie (*mintzeko immunoglobulina*)
- Antigenoa ezagutzeaz gain B linfozitua aktibatu behar da, eta horretarako CD79-a izango dugu. Beraz, BCR konplexua= mIg (antigenoari lotu) + CD79 (seinalizazioa)
- CD79 IgAlfa eta IgBeta-z osatuta egongo da beti zelula guztietan
  - Seinalizazioa egiteko ITAM domeinua beharrezkoa dute.
- Prozesua
  - 1) Gutxienez 2 BCR egon behar dira antigenoari lotuta seinalea eraginkorra izateko
  - 2) Konfigurazio aldaketa ITAM eraino heldu
  - 3) Zitoplasman dauden Src familiako hainbat tirosin kinasak gerturatu eta ITAM domeinuko tirosinak fosforilatuko dituzte ITAM domeinuak.
  - 4) Gero, Syk familiako tirosin kinasak lotuko da dagoeneko fosforilatua izan den ITAM domeinura→ Syk aktibatuko da→ Seinale transdukzioa.
- B linfozitoak badituzte aktibazioan laguntzen duten beste molekula batzuk: **Koerrezeptoreak (CR2+ CD19+ CD81).**

- CR2-a konplementuari lotuko zaio
- CD19-ak ITAM molekula du eta seinalizazioan lagunduko du. Bertako tirosin kinasak ITAM domeinuko kinasak fosforilatu eta...
- CD81-a ez dakigu zertarako den baina beharrezkoa da.
- Indibiduo bat aurretik erantzun immunea gauzatu ostean antigenoa berriro heltzen, etzaio interesatzen B linfzito birjinak berriro aktibatzea, memoria baitu dagoeneko. B linfzitoek badituzte gainazalean errezeptore batzuk IgG-ri lotzeko (FcγRIIb), ITAM domeinua dutena (inhibizio funtzioa, fosfatasa)→ Aktibatzean ITAM domeinuko tirosin fosforilatuei fosfato taldea kenduko die→ Inhibitu.

## 6.5 B Linfzitoen errezeptoreak (BCR)

Mintzean txertatuta egongo da beraz isats bat izango dute mintzean txertatzeko. Mutur zitoplasmatikoa izango du ere, zitoplasman dagoena eta mintza zeharkatzen duen eskualdea. mIgG ere deitzen zaie.

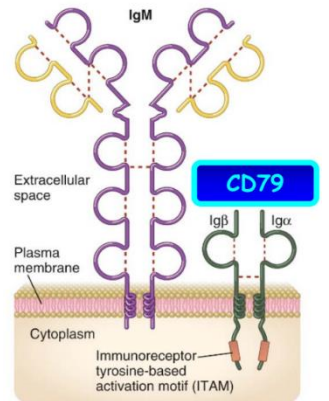


### BCR konplexua

B linfzitoa aktibatu egin behar da antigeno ezagutzeaz gain, eta aktibatzeke seinaleak behar izango ditugu. Seinalizazioan parte hartuko duen molekula CD79 izango da.

BCR konplexua bi molekulez osatuta: BCR eta CD79.

BCR-ren funtzio garrantzitsuena antigenoari espezifikoki lotzea izango da eta seinalizazio funtzioa **CD79** beteko du. Hau dimero bat da eta bi molekulaz osatuta dago: Igβ eta Igα. Hau Ig guztietan berdina zango da, molekula aldaezina izango da. Hala ere klon bakoitzak BCR espezifikoa izango du (denak CD79 molekulari lotuta egongo dira, guztietan berdina dena).

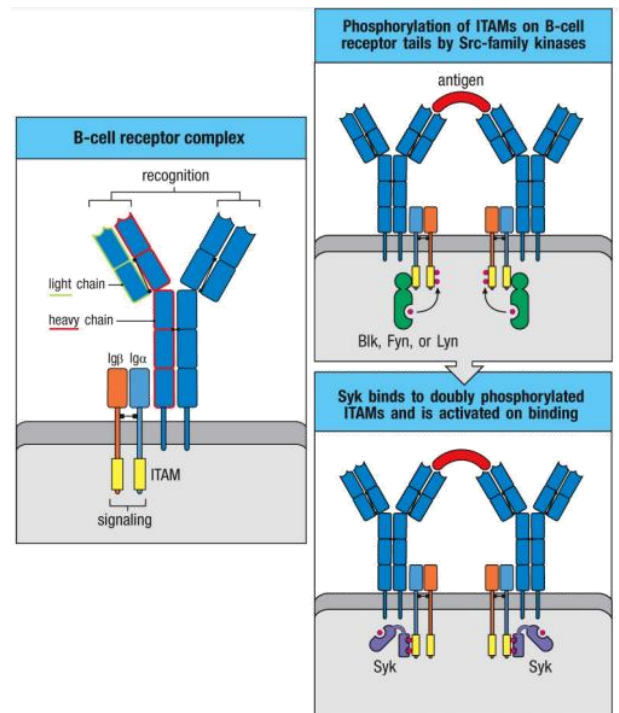


CD79 molekulak zitoplasman **ITAM** domeinua izango dute. ITAM domeinua badago molekula horrek seinalizazio parte hartuko duela esan nahi du.

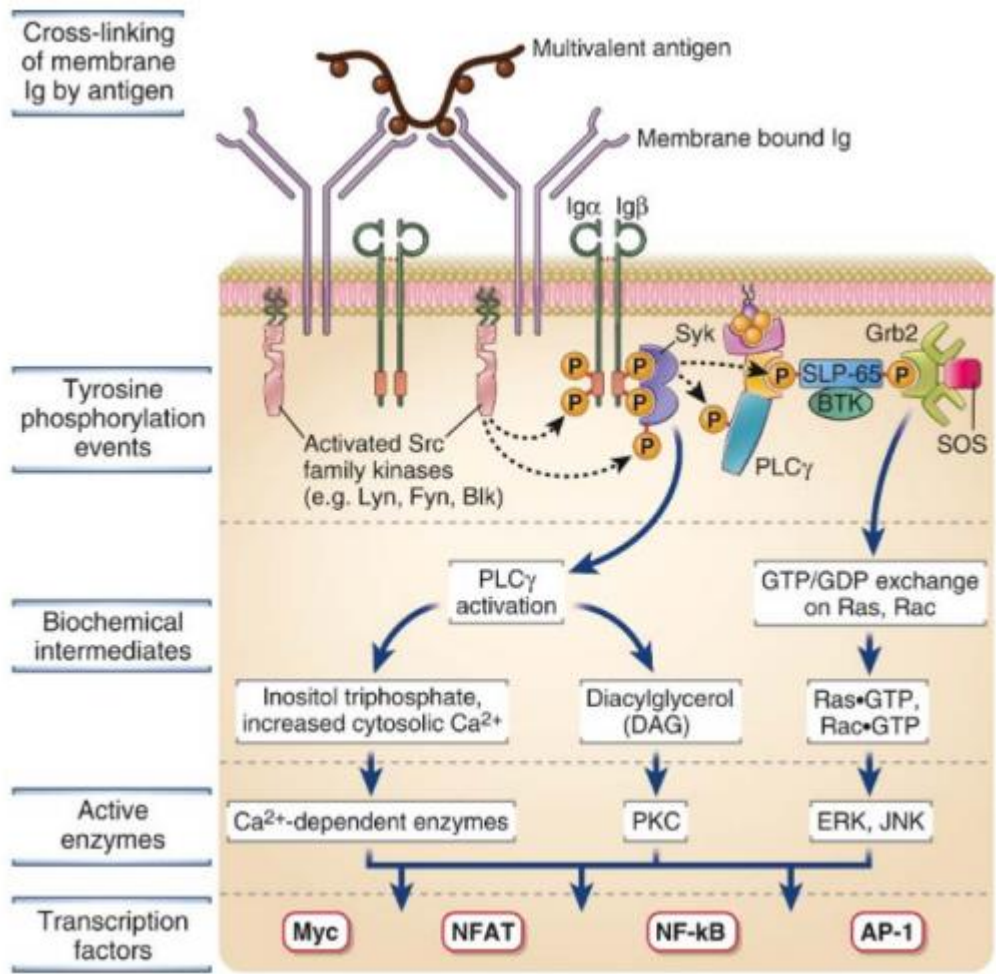
Mastozitoetan bezala elkargurutzamendua eman behar da, gutxienez bi Ig antigenoari lotuta egon beharko dira; hau da, bi BCR antigenoari lotuta egon beharko dira B linfzito aktibatzeke.

### B linfzitoen aktibazioa: →

Bi Ig-ren artean elkargurutzamendua emango da eta horren ondorioz CD79 domeinua fosforilatuak izango dira, horretan zitoplasman dauden kinasak batzuek parte hartuko dute (Src familiako kinasak). Kinasak hauek gerturatu eta zehazki ITAM domeinuan dauden tirosinak fosforilatu dituzte. Behin hauek fosforilatuak daudenean beste tirosin kinasak batzuek parte hartuko



dute: Syk familiakoak. Hauek ITAM domeinuetara lotuko dira eta aktibatuko dira, seinaleen transdukzioa emanez. Seinaleen transmizioak hainbat transkripzio faktoretan eragina izango du, eta horrela B linfositoa aktibatuko da.



**BCR koerrezeptoreak:**

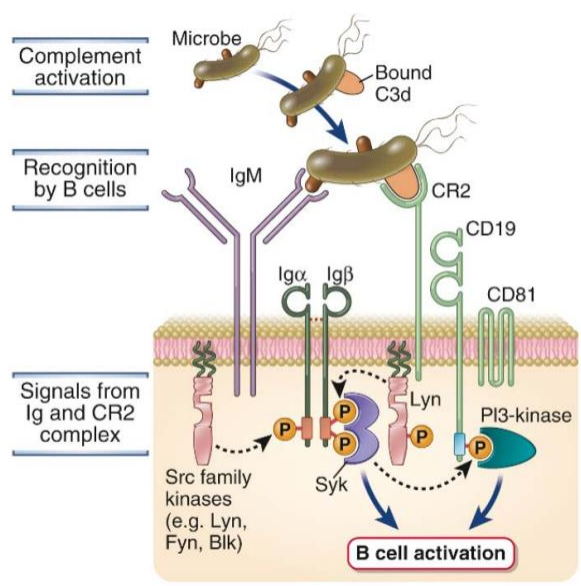
Antigeno gutxi daudenean B linfositok aktibazioa laguntzen duten molekula dituzte:

BCR koerrezeptoreak. Hau hiru molekulaz osatuta dago: CR2, CD19 eta CD81.

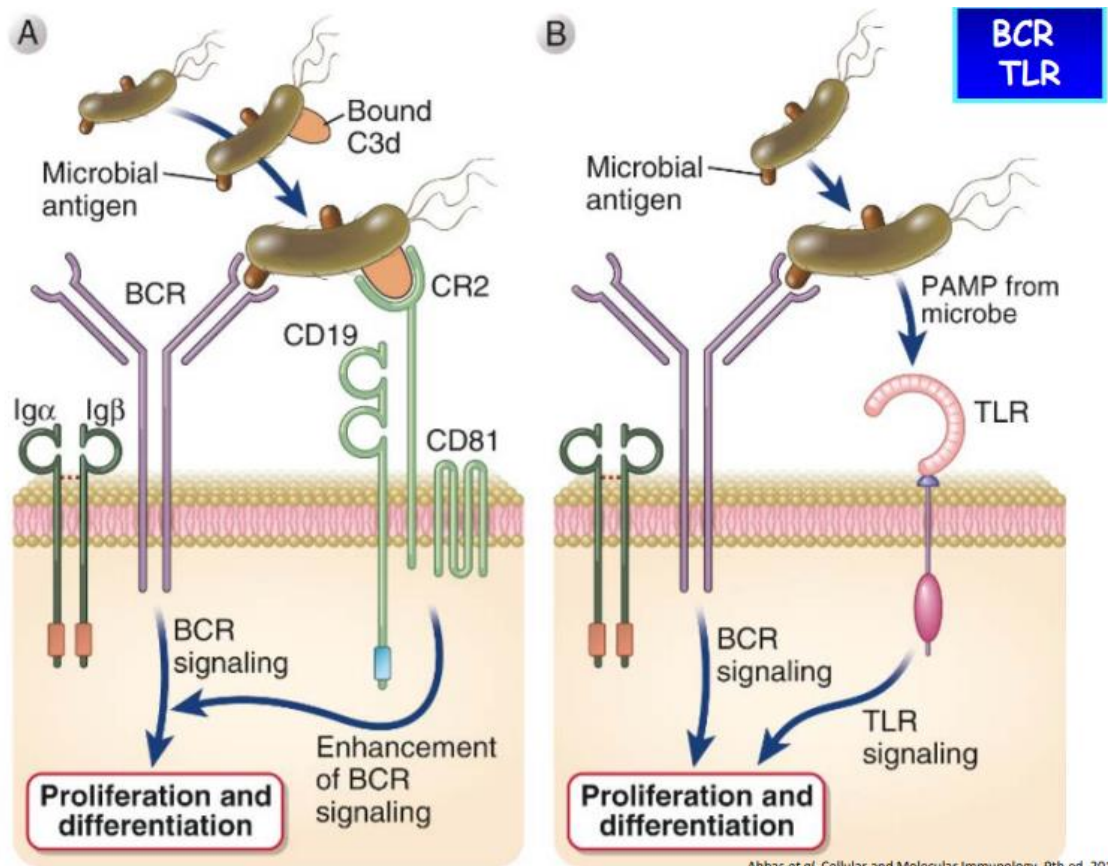
- CR2 konplementuari lotuko zaio.
- CD19 seinalizazioan parte hartuko du.
- CD81 mintza zeharkatzen duen proteina bat izango da (ez dakigu ondo bere funtzioa).

Orokorrean koerrezeptoreak seinalizazioa handitzen du.

Kasu honetan ez da elkagurutzamendu bat ematen, koerrezeptoreak aktibazioan laguntzen du (antigeno gutxi dagoenean).



Indibiduo bat aurrez mikroorganismoa batekin kontaktuan egon bada horren aukako antigorputzak ditu, beraz oroimen bat dauka eta B linfzito birginen aktibazioa ekidin behar da. Horretarako B linfzitoak gainazalean errezeptore batzuk ditu IgGri lotzeko, hau inhibizio funtzioa betetzen duen domeinu bat izango da (ITIN domeinua, fosfatasa bat). ITIN-ari antigorputz bat lotzen zaionean ITAM domeinuko fosfato taldea kenduko du, beraz aktibazioa inhibituko du.



## 6.6 T Linfzitoen errezeptoreak (TCR)

Ohikoek bi kate izango dituzte:  $\alpha$  eta  $\beta$ . Bi hauek disulfuro zubien bitartez kobalentekei lotuta egongo dira. Gune aldakor bat izango dute antigenoari lotzeko eta beste alde konstante bat, kate bakoitzean biak.

Domeinu bakoitzean karbohidrato bat lotuta egongo da. Mintzean txertatuta egongo dira beraz mintza zeharkatzen duen gunea izango dute eta gune horretan positiboki kargatutako aminoazidoak egongo dira.

Hauek B linfzitoen errezeptoreekin konparatzen baditugu:

- Lau kate dituzte bikoteka berdinak (kate arina eta astuna), hauek aldiz bi kate dituzte.
- TCR-ak ez dira askatuko, BCR-ak aldiz bai eta horiei antigorputz deitzen zitzairen.
- TCR-ak antigeno prozesatuak antzematen dituzte, beraz MHC molekulari lotuko dira. Immunoglobulinekin prozesatu gabeko antigeno antzemango dute aldiz.
- TCR espezifikoki antzematen du antigenoa baina lotura gune bakar bat izango dute, BCR-ak aldiz bi epitopori lotu daitezke aldi berean.

Hauek peptidoari lotzeko gune hiperaldakorrak ere izango dituzte: CDR. Hiru CDR egongo  $\alpha$  katean eta beste hiru  $\beta$  katean. Suposatzen da superantigenoa laugarren eskualde hiperaldakorrean lotzen dela, eta horrek hainbat eta hainbat T linfozito klon ezberdin aktibatzea eragiten du, inespezifikoki.

TCR-ak espezifikoki peptidoa eta MHC antzeman behar du. BCR eta MHC-aren arteko lotura afinitate baxukoa izango da eta lotura hori egonkortzeko derrigorrezkoa izango da molekula osagarrien beharra: CD4 edo CD8.

### **T $\gamma$ $\delta$ linfozitoa:**

T linfozito ez ohikoak daude (epitelioetan bereziki) eta hauei T $\gamma$  $\delta$  deritze, T $\alpha$  $\beta$  linfozitoen nahiko antzekoa dira egituralki, funtzionalki aldiz ezberdinak dira.

Hauek gai izango dira peptidoa zuzenean antzemateko: glikolipidoa edo lipidoida,

(prozesatua ere antzeman dezakete) CD1 molekulak aurkezten duenak.

### **NKT zelulak:**

T linfozitoen eta NK ezaugarriak dituzten zelulak dira. TCR izango dute ( $\alpha\beta$ ), baina kasu honetan  $\alpha$  kate aldezin bat eta  $\beta$  katearen aldaera gutxi izango dituzte.

Antigenoa CD1 molekulari lotuta antzemango dute (aurrekoen bezala) eta hau egitean aktibatu egingo dira. Aktibatu ondoren honen funtzio garrantzitsuena zitokinak askatzea izango da, batez ere IFN- $\gamma$  (makrofagoak aktibatu) eta IL-4 (eragina antigorputzak ekoizteko).

### **TCR konplexua:**

Kasu honetan beste molekula batzuek parte hartuko dute seinalizazioan:

- 2 CD3. CD3 molekula bakoitzak bi kate izango ditu eta heterodimeroak izango da. CD3 batek  $\epsilon\delta$  izango da eta bestea  $\epsilon\gamma$ . Molekula hauek seinalizazioan lagunduko digute, kate bakoitzak ITAM domeinu bat izango du.
- Z kateak. B zeta kateak homodimeroak izango dira eta bakoitzak hiru ITAM domeinu izango ditu.

Bi molekulak negatiboki kargatuta egongo dira, eta mintza zeharkatzen duen domeinua positiboa izango da, beraz beraien arteko kargak TCR konplexuaren lotura eragingo du.

### **TCR bidezko aktibazioa:**

Lehenik TCR peptidoa antzemango du eta lotura emango da. T linfozito honen CD4 MHCII molekulari lotuko da (koerrezeptorea), lotura hori ematen denean zitoplasman Scr familiako kinasak daude: Lck, honen funtzioa ITAM domeinuko tirosina fosforilatzea izango da. Horretaz gain familia bereko beste protein kinasak batzuek ere parte hartuko dute fosforilazioan (Lck hasiera eman).

ITAM domeinu bakoitzean bi tirosina egongo dira eta biak fosforilatu egingo dira. ZAP-70 protein kinasak izango da fosforilaztutako tirosinei lotzen dena, hori egin ondoren Lck ZAP-70 fosforilatuko du eta orduan ZAP70 protein kinasak aktiboa bihurtuko da, seinaleen transdukzioa emanez.

## Molekula osagarriak:

Loturan garrantzitsuak izango dira:

### Kohartzaileak edo koerrezeptoreak: CD4 eta CD8

Ig familiako molekulak izango dira, mintza zeharkatzen duten glikoproteinak izango dira. CD4 monomero bat izango da (kate bakarra) eta CD8 bi kate izango ditu (2 eta 2).

T linfzitoa heldua denean gainazalean molekula kohartzaile bat bakarrik izango du (CD8 edo CD4).

Molekula hauek MHC-ri lotuko dira, gune ez polimorfikoan (peptido lotzen ez den tokian, alde konstantean). Hauek seinaleen transdukzioa hasten dute eta MHC eta TCR-ren arteko lotura egonkortzen dute.

CD4 koerrezeptore izateaz gain GIB birusean errezeptorea da. T linfzito zitotoxikoek gainazalean CD8 $\alpha\beta$  molekula dute baina badaude T linfzito zitotoxiko batzuk CD8 $\alpha\beta$  dutenak.

## Koestimulatzaileak:

### CD28:

Zelula batek antigeno baten presentzia duenean gainazalean molekula koestimulatzaileak sintetizatzen ditu: B7, CD80 edo CD88.

T linfzito bat aktibatzeke bi seinale behar ditu:

- Peptidoa espezifikoki antzematen duenean. Seinale honetan kohartzaileek parte hartuko dute ere.
- Molekula koestimulatzaileek bigarren seinalea emango diete.

Zelula dendritikoak mikroorganismoa antzeman eta prozesatu du, horrez gain molekula koestimulatzaileak sintetizatzen ditu. Molekula koestimulatzaile honen ligandoa CD28 da, T linfzitoetan dagoena. Hau B7ari lotuko da eta horrek T linfzito birgin horri bigarren seinalea emango dio hau aktibatuz. Aktibatzeak T linfzito horren bizi iraupena handitzea esan nahi du (molekula apoptotikoak inhibituko dira), gainera T linfzitoa ugaltzen hasiko da eta baita ere honen bereizpena emango da, T linfzito eragileak eta oroimenekoak sortuko dira.

Baina T linfzito bat aktibatzean molekula inhibitzaileak sintetizatzen hasiko da: **CTLA-4**.

Hau inhibizio molekula bat da, eta molekula koestimulatzailei lotuko da ere, baina afinitate handiagoarekin (azkarrago eta hobeto). Honek aktibatutako T linfzito horren inhibizioa eragingo du, inhibizio seinaleak emango dizkio.

Badaude molekula batzuk funtzio berdinak betetzen dituztenak, homologoak direnak:

- ICOS. CD28 molekularen homologoa zango da. T linfzitoa aktibatuko du, hau zelula antigeno aurkezleek ICOS ligandoa dutenean lotuko dira.
- PD1. CTLA-4 molekularen homologoa da, T linfzito aktibatua inhibituko du.



## CD2

CD2 glikoproteina bat izango da eta immunoglobulina domeinuak izango ditu. Gainera ITAM domeinu bat izango du beraz seinalizazio funtzioak beteko ditu. Bere ligandoa LFA-3 (CD58) da.

## SLAM

Zelula dendritikoan edo beste zelula batzuetan agertzen den SLAM-etan lotuko da. Seinalizazio domeinu bat du, baina hau berezia da: ITSM. T linfzitoaren aktibazioa zein inhibizioa eragin dezake.

## CD45:

T linfzitoen aktibazioan parte hartzen duen molekula da, gainazaleko glikoproteina da. Molekula honen bi isoforma bereiztu dira:

- **CD45RA.** T linfzito birginetan agertzen den isoforma da.
- **CD45RO.** Oroimenezko eta T linfzito eragile edo efektoreetan agertuko da.

## Atxikidura molekulak:

Integrinak izango dituzte: LFA-1, eta baita honen ligandoak (ICAM-1, ICAM-2 eta ICAM-3). L-selektina izango dute gainazalean eta hau hainbat karbohidratorri lotuko da.

CD44 atxikidura molekula gutxiago agertzen den T linfzito birginetan baina ugaria da T linfzito eragileetan edo oroimenezkoetan. Izan ere hau azido hialuronikaori lotuko da, eta honi esker hauntura dagoen tokian oroimenezko T linfzitoak eta eragileak denbora handiagoz egongo dira.

## Eragileak:

T linfzitoak gainazalean CD4 ligandoa izango du eta hau CD40-ari lotuko zaio. Hau makrofagoetan, zelula dendritikoetan, endotelioan eta B linfzitoetan egongo da. Hau lotuta dagoenean T linfzitoari lotuta dagoen zelulari laguntzea eragingo du.

- T linfzitoak IFN- $\gamma$  askatzea eragingo du horrela makrofagoak errazago lan egingo du.
- B linfzitoari T linfzito laguntzaileak lagundu ahal dio antigorputzak ekoizten lotura honi esker.
- Zelula dendritikoek mikroorganismoa barneratu dutenean molekula koestimulatzaile gutxi sintetizatzen dituzte, baina hau T linfzitoei CD40 molekulari esker lotzen denean molekula koestimulatzaile gehiago sintetizatuko dira.

Fas-L Fas (CD95) molekulari lotuko da, eta lotura hau ematen denean zelularen heriotza eragingo du. Zelula kutsatuan Fas molekulak agertzen dira eta azpian heriotza domeinua izango dute. Fas molekula Fas-L ligandoari lotzean molekula polimerizatu egiten da talde bat osatuz. Taldea eratuta dagoenean apoptosia eragingo da.

T linfzito bat aktibatzen denean honek zitokinak askatuko ditu. Hala ere zitokinaz gain hauek eragin endokrinoa izateko zitokinaren hartzaileak sintetizatuko ditu zitokina horretara lotzeko. Horrela zelula horien hazkuntza eta bereizpena lortuko dugu, T linfzito laguntzaileek funtzio efektore edo eragile ezberdina hartuko dute. Askatutako zitokinek eragin parakrinoa izan dezakete ere.

## 6.7 Major Histocompatibility Complex (MHC)

- Gizakien MHC HLA dute izena (Human Leucocyte Antigen)
- Haien funtzioa T linfozitoei peptidoak aurkeztea da
- 6.kromosomaren beso laburrean daude kodetuta,
- MHC I motak beta2 mikroglobulina lotutako kate bakarra izango da, beta2 15. kromosoman kodifikatuta dago.
  - MHC I → HLA-A, HLA-B eta HLA-C
  - MHC II → HLA-DR, HLA-DP eta HLA-DQ

### Ezaugarri orokorrak

- Zergatik hainbeste ezberdintsu:
  - Polimorfismoa: Fenotipo ezberdin ugari
  - Poligenismoa: Gene ezberdinak funtzio homologoa betetzen duten molekulak sintetizatu.
  - Kodominantea: 2 geneak espresatuko dira.
  - MHC geneak I eta II motako proteina homologoak sintetizatu
- **Haplotipoa:** Kromosoma bakoitzean agertzen den MHC alelo talde bat, bat amari eta bestea aitari dagokiona. Transasoziazioa gerta daiteke, bariabilitatea askoz gehiago handitzen da, MHC alfa eta beta kateak dituztenez kate bakoitza aita edo amarena izan daiteke.
- **Polimorfismoa:** Taula bat agertzen da alelo bakoitzeko zenbat aurkitu diren oraingoz... Hala ere, ikusi izan da haplotipo batzuk aukera gehiago dauzkatela transmitituak izateko → Lotura desoreka.

### Molekularen adierazpena

- MHC I kasuan, indibiduo baten zelula bat gai izango da 6 MHC ezberdin ekoizteko (A, B eta C)
- Zelula antígeno aurkezle batek printzipioz 6 MHC ere ekoiz ditzake. (transazazioa kenduta, non kate bakoitza jatorri ezberdinekoa izan daitekeen)
- MHC molekulak egonkorak izango dira peptido bati lotuta daudenean soilik → Autopeptidoa erabiliko du. T linfozitoak gure peptidoa anteman baina ez dira aktibatuko

### MHCI

- Heterodimeroa izango da, bi kate izango ditu. Alfa kateak mintza zeharkatuko du eta hiru domeinu izango ditu (α1, α2 eta 3) eta B2 mikroglobulinari ez da kobalenteke lotuta egongo.
- Peptido lotze gunea α1 eta α2 sortzen duten gunea izango da, nahiko peptido txikia izango da, 6-10 aminoazidokoa

## MHCII

- Alfa katea eta beta katea izango du, bakoitzak 2 domeinu. Goikoak 1 domeinuak eta behekoak 2 domeinuak.
- Peptidoak alfa1 eta beta1 gunean lotuko da, nahiko peptido handia, 10-30 aminoazidoz osatua
- Hauek bien polimorfismoa peptidoa lotzen den gunean izango da: MHCI kasuan a1 eta a2 guneetan eta MHCII kasuan b1

## Peptidoen lotura

- Zelularen gainazalean lotuko dira modu ez kobalentean.
- Espezifitate zabala izango da, bertan peptido ezberdin ugari kokatu daitezke
- Peptidoak egitura ezaugarri berdinak dituzte, tamainan eta Aa hondarretan. Peptidoa lotzeko tamaina eta aa konkretu batzuk hartu behar dira kontuan
- MHCI molekulei peptidoa muturretan lotuko zaio, karboxilo eta amino taldeetan; MHC II kasuan, berriz, lotura luzeera guztian emango da.
- *MHCI kasuan loturak muturretan bakarrik izanda ere aa jakin batzuen presentzia izan behar dela*
- *MHCII kasuan erdian aa sekuentzia berdina baina luzera ezberdinak dituzte*

### MHC I

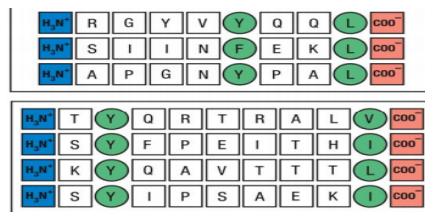
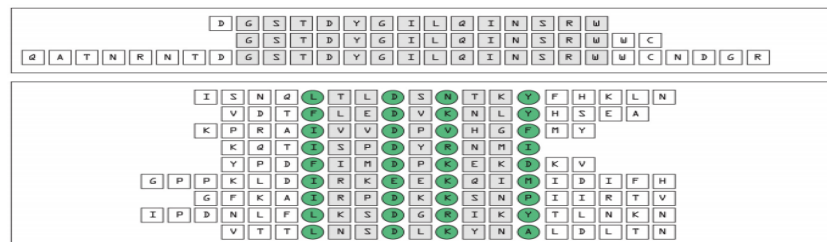


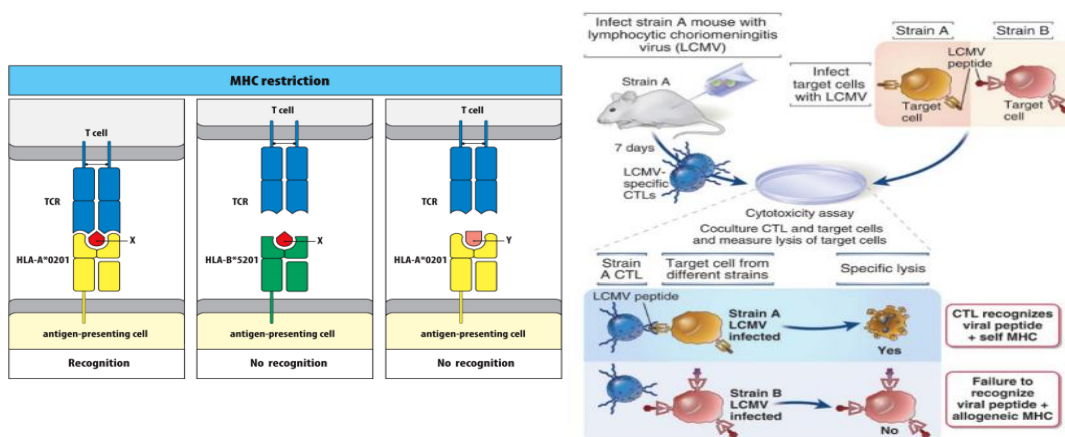
Figure 4.27 Immunology, 9th ed. © Garland Science 2017

### MHC II



## MHC errestrikzioa

- T linfzitoa antigenoa espezifikoki antzemateaz gain, MHC molekula antzeman behar du → Horri errestrikzioa deritzo
- Ondo ikus daitekeen moduan, antigenoa espezifikoki ezagutzeko gaitasuna izanda ere, ez bada MHC molekularekin osagarria ez du antzemango. MHC molekula konkretu bat ondo datorkio T linfzitoari



## MHC molekulen adierazpena

- MHC I
  - 1 motako IFN (alfa eta beta) ekoiztu egiten da eta molekula horren sintesia sustatzen du. Birusa barnean duen zelulak 1IFN ekoizten ditu hiltzeko
  - IFN gamma eta TNF-alfa → Hantura guneetan gehio ekoiztuko dira.
- MHC II
  - IFN-gamma → Makrofagoetan eta odol hodietako zelula endotelialetan eragingo dute.
  - TNF-alfa → Hantura guneetan askatzen da, zelula dendritikoetan adibidez.
  - IL-4 → B linfzitoa zelula aurkezle profesionala izanik, molekula hau gehio ekoiztea eragin.

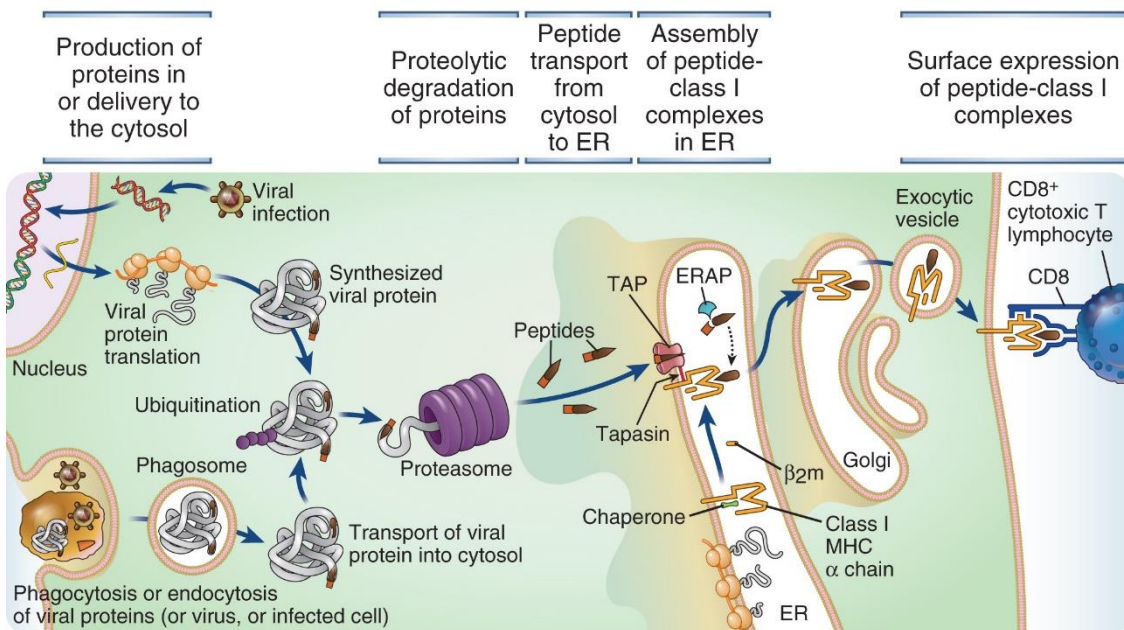
## MHC geneen antolakuntza

- 6. kromosoman daude, guztira 200 gene gutxigora behera
- Konplementua, tumore nekrosi faktorea,...
- HLA-A, HLA-B, HLA-C aurkitu dira; baina HLA-E, HLA-F, HLA-G molekulak aurki daitezte, tolerantzia garrantzi handia duten molekulak dira (MHC I antzekoak) eta gainazalean aurkezten dituzten zelulak NK inhibitzen dute. *HLA\_G plazentan dago, eta amaren sistema immunea umea ez erasotzea eragin.*
- Badaude beste molekula batzuk 6 kromosoman ekoizten direnak
- Zelula estresatua dagoenean gainazalean proteina batzuk aurkeztu ditzake: MICA eta MICB → NK-ak duten NKG2D errezeptoreari lotu eta aktibatu egingo dute. Halaber, TL zitotoxiko eta TL gammadeltari lotzen da.

## 6.8 Antigenoaren prozesamendua

### MHCI

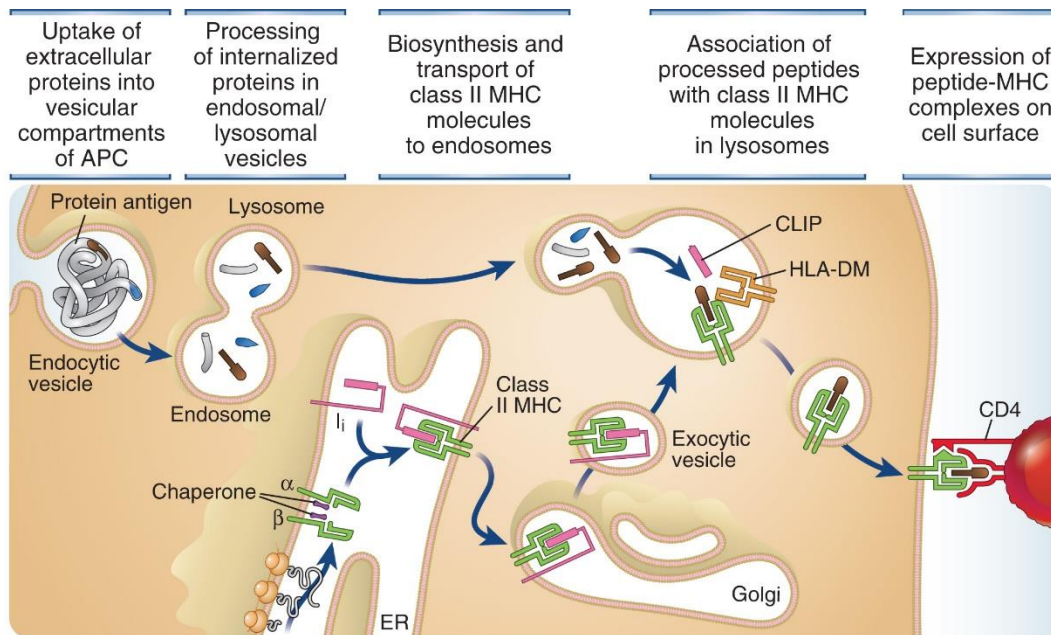
Molekulari lotzen zaion peptidoa **endogenoa** izango da, hau da, zelula sintetizatzen duen peptidoa izango da edo zitosoan dagoen proteina bat ere bai.



1. Birus bat zelula barrua barneratzen da
2. bere proteinak sintetizatzen hasiko da eta proteinak zitoplasman agertuko dira
3. Proteinak ubikinatuak izango dira, hau da, isats bat gehituz markatuak izaten dira
4. Proteasoma dagoen lekura joan eta proteina txikituko da
5. Erretikulu endoplasmatikuan MHC molekula sintetizatzen hasiko da eta txaperoi bati lotuko zaio egonkortzeko.

6. Txaperoia kendu, beta2 mikroglobulina gehitu eta egitura osoa dugunean MHC molekula hori TAP molekulara lotuta dago tapasina bitartez. TAP molekulatik pasa peptidoa besikulara (?)
7. Behin erretikulu barruan ERAP entzima dago, honek, barneratu diren peptidoak egokituko ditu, hau da, moztuko ditu MHC molekuletara hobeto lotzeko.
8. Peptidoa lotuko da MHC molekulara, behin lotuta golgi aparatura pasatuko da, bertatik exozitosiz aterako da besikula batean eta mintzera joango da, mintzean agertuko da azkenean.

## MHCII



1. Mikroorganismo bat barneratuko du zelula batek. Kasu honetan **peptidoa exogenoa** izango da, kanpotik etorritako peptido bat.
2. Barneratzean, endosoma azidifikatuko da
3. proteasa azido batzuk aktibatuko dira
4. eduki hori proteinetan apurtuko dute.
5. MHCII erretikulu endoplasmatikokoan sortuko da, alfa katea eta beta katea txaperoiei lotuta egongo dira, eta hauek lotzean egongo da MHCII molekula guztiz egina.
  - o Bertara peptidoak ez lotzeko, MHCII molekulak kate aldaezin bat izango dute, peptidoa lotzeko gunea blokeatuko duena (Ii).
6. Hau golgi aparatura joango da, non xixku baten bidez kanporatua izango den: Xixku batean izango dugu peptidoa eta beste batean MHCII molekula.
7. MHCII molekulako xixkua azidifikatuko da eta kate aldaezina apurtzen joango da, mintzari lotutako gunetik hasiko da apurtzen, azkenean zati bakar bat egongo da lotuta, CLIP deritzona.
8. Bi xixkuak elkartu eta xixku berri bat izango dugu, MHC konpartimentua deritzona.
9. MHCII lotuko da beste molekula bati (HLA-DM), molekula honek katalizatuko du CLIP-a askatzea eta peptidoa lotuko zaio MHCII-ari. Hau egonkorra denean kanporatua izango da eta gainazalean agertuko da.

## Aurkezpen gurutzatua

Kasu honetan, MHCI molekulek baita ere aurkeztu dezakete peptido exogeno bat. Zelula batek irensten du kutsatutako zelula bat, ondoren, barneratu duenaren edukia zitoplasmara igaro daiteke endosoma apurtu delako. Zitoplasman badago MHCI-an aurkeztuko du peptidoa. Era horretan aurkeztutako peptidoa exogenoa izango da.

## CD1

- Antigenoa aurkezteko 3. bidea da.
- Kate bakarra dute eta B2 mikroglobulinari lotuta dago, 1.kromosoman kodetua, MHCI-n antzekoa izango da.
- Molekula hau zelula antigeno aurkezle profesional batzuetan agertzen da eta epitelioetan, hauek ez dute peptidoa aurkezten, lipidoak edo glukolipidoak baizik.
- Zein lotzen zaio CD1 molekulari? → NKT zelulak eta TCRgammadelta

# 7. Linfzitoen heltze prozesua

## Linfzitoen heltze prozesua

Linfzitoei hainbat kontrol egin behar zaizkie, autoerreaktiboak izan ahal direlako:

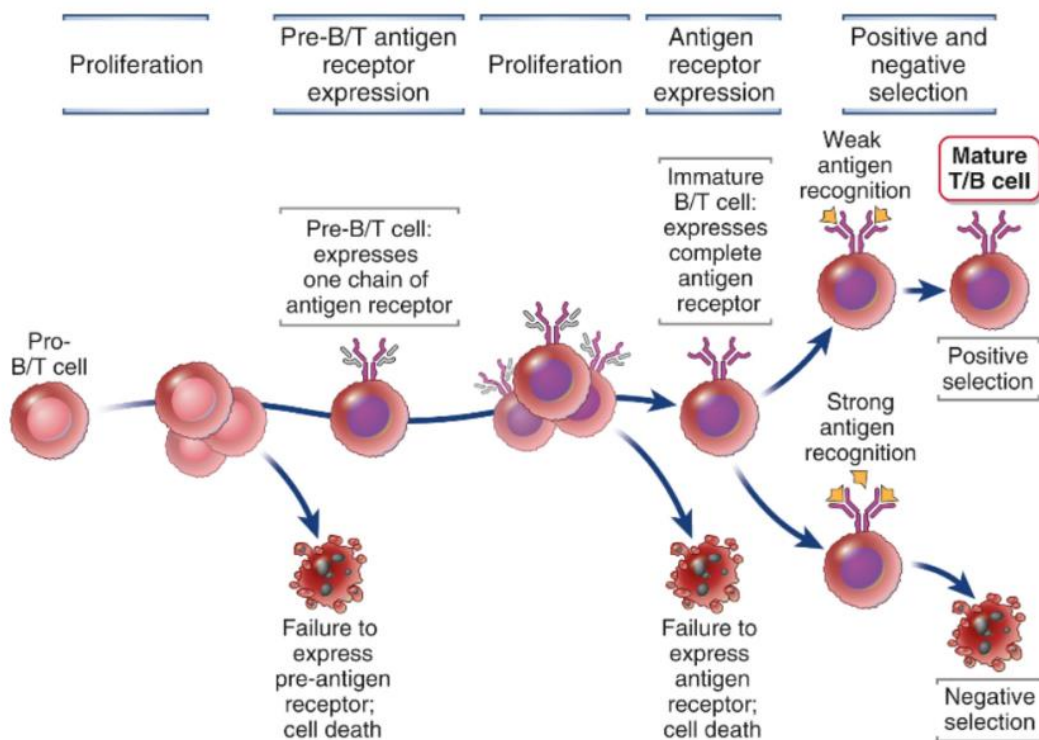
Hasiera batean **Pro B/T** deritze linfzitoei. Hauek ondo sortu baldin ez badira suntsituak izango dira eta aproposak direnak ugaritu egingo dira: **Pre B/T** egoerara pasatuz, beraien errezeptoreak sortzen hasiko dira.

Hasiera batean B linfzitoak kate astuna sintetizatzen hasiko dira eta T linfzitoak  $\beta$  katea. B linfzitoen kate astuna aproposa baldin bada ugaritzen hasiko dira eta berdina gertatuko da T linfzitoekin. Kateak akatsdunak baldin badira apoptosiz suntsituak izango dira linfzito hauek.

Hurrengo pausua B linfzitoen kate arina eta T linfzitoen  $\alpha$  katea sintetizatzen hastea izango da. Honen ondorioz **linfzito heldugabeak** izango ditugu, baina bi kate dituztenak.

Azkenengo kontrola BCR eta TCR gure antigenoekin kontaktuan jartzea izango da.

- Antigeno hau estuki lotzen baldin ez bada (lotura ahula) hautespén positibo eman dela esan daiteke eta helduak izatera pasatuko dira.
- Hala ere antigenoa estuki lotzen baldin bada (aktibatu egin daiteke) B linfzito hori suntsitua izango da, autoerreaktiboak izango delako: hautespén negatibo.





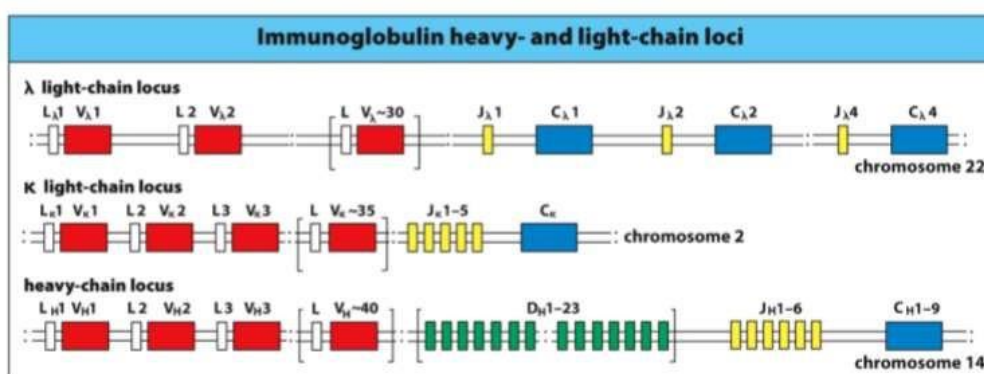
## Ig dibertsitatea eta aldakortasuna

Ematen den prozesu garrantzitsua **birkonbinazio edo errekonbinazio somatiko** izango da, hau B linfozitoetan soilik emango da. Immunoglobulinen arteko desberdintasuna antigenoa lotzeko gunean dago.

Bi **kate arin** mota daude, baina bakoitzak bat izango du:  $\lambda$  edo  $\kappa$

- **$\lambda$**  kate arina **32. kromosoman** kodifikatuta dago.  $\lambda$  katea kodifikatzen dituen geneak hainbat zati geniko funtzional ezberdin izango dituzte, zati genikohorietatik bakar bat aukeratua izango da. B linfozitoek V zati geniko bat, J zati geniko bat eta konstante bat aukeratu dute
  - Zati aldakorra bi zati genikoren bitartez kodetuta egongo da: **V** eta **J**. 30 V zati geniko eta 4 J zati geniko ezberdin daude.
  - Zati konstantea osatzeko 4 zati geniko daude..
- **$\kappa$**  kate arina **2. kromosoman** kodifikatuta dago. Hemen 35 V zati geniko, 5 J zatigeniko eta konstantea egongo dira.

**Kate astuna** 14. kromosoman kodifikatuta dago eta orain arte 40 zati geniko V aurkitudira funtzionalak direnak. Kate astunak zati geniko bat gehiago dute: **D** (dibersity) zati genikoa, horrez gain 6 zati geniko J eta konstantea izango dute. 9 immunoglobulina kodifikatzeko informazio guztia dago, aukeraketa egitean V, D eta J zati bat aukeraturakodira.



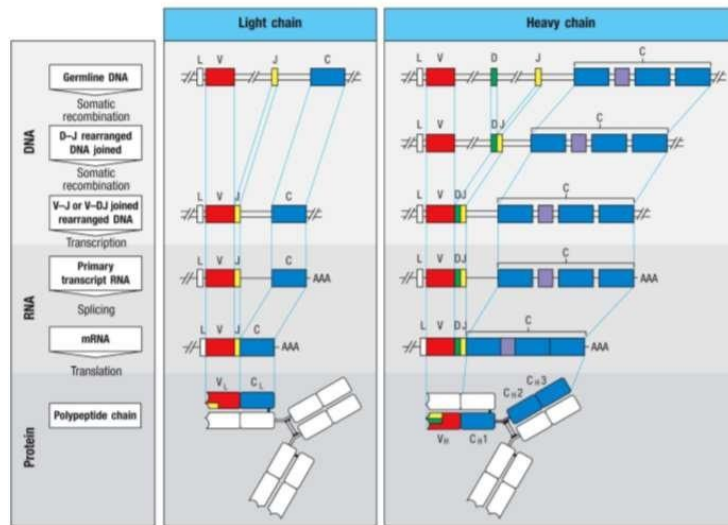
## Kate arina eta kate astuna:

B linfozitoek genoma osoa dute baina Ig funtzionala behar dutenez geneen aukeraketabat egiten dute.

Kate arinean **errekonbinazio somatiko** bat emango da eta V eta J zati geniko bakareraukeratu dugu. Errekonbinazio somatiko egitean kateak lotuta egongo dira eta jadafuntzionalak izango dira. Lehenengo transkripzio bat emango da, gero splicing prozesuaemango da, mRNA lortuz; hau proteina bihurtuko da. Beraz aldakortasuna paratopoa emango da.

Kate astunean alde aldakorrean hiru zati genikok parte hartzen dute: V, J eta D, beraz **bi errekonbinazio somatiko** emango dira. J eta D artean emango da lehenengo errekonbinazio somatiko, ondoren bigarren errekonbinazio somatiko emango da: V eta DJ artean. Hainbat

prozesuren ondoren proteina lortuko dugu, eta aldakortasun handiena paratopoen gune horretan emango da (V, J eta D dauden tokian).



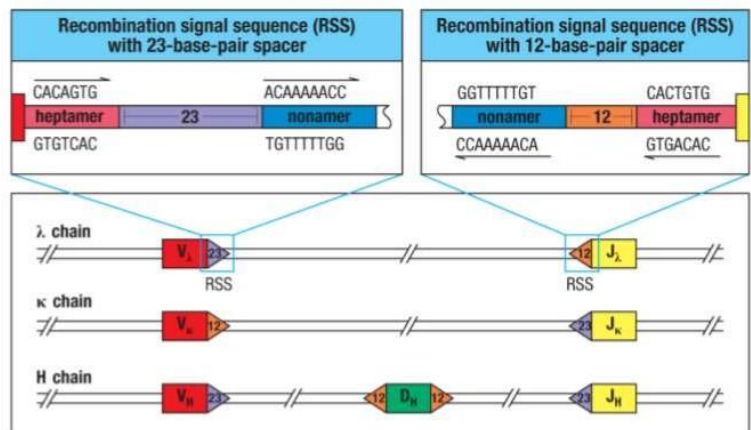
### Birkonbinazio somatikoa:

Gene sekuentzia batzuk behar ditugu errekonbinazio somatikoa emateko: **birkonbinazio seinale sekuentziak (RSS)**. Sekuentzia hauek bi motakoak dira:

- Heptamero bat genomari lotuta egongo da eta amaieran nonamero bat egongo da **23 nukleotido** dituen sekuentzia batez bananduta aurrekotik. Heptameroa eta nonameroaren sekuentziak kontserbatuta daude, baina hauek banatzen dituen sekuentziak 23 base pare ditu (sekuentziak ez du inporta, tamainak bakarrik).
- Heptameroa genari lotuta egongo da eta gero banatzailea: **12 nukleotidotakoa**, honen ostean nonameroa egongo da. Bestean bezala heptameroa eta nonameroa kontserbatuta egongo dira eta hauek banantzen 12 nukleotidotako sekuentzia egongo da (zein nukleotido dituen ez du ardura).

Errekonbinazioa emateko gene bat 23 nukleotidoko sekuentziari eta bestea 12 nukleotidoko sekuentziari lotuta egon behar da: 12/23 araua.

- RSS kokapena
  - ✓ V segmentu bakoitzaren 3'an
  - ✓ J segmentu bakoitzaren 5'an
  - ✓ D segmentu bakoitzaren albo bietan



## Errekonbinazio somatikoaren mekanismoak

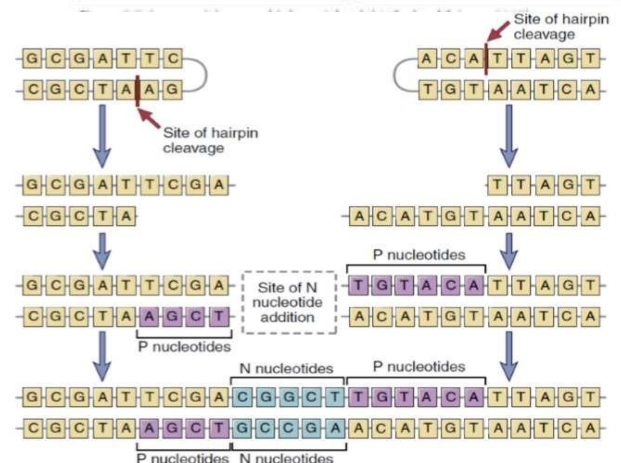
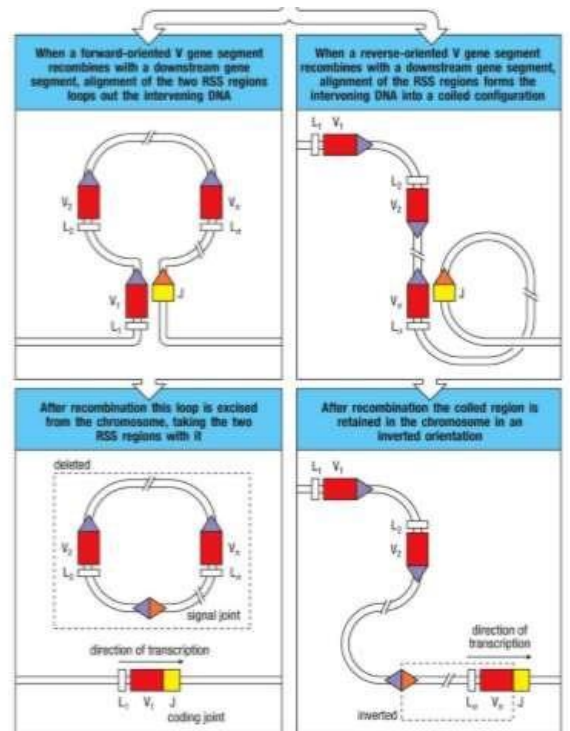
Parte hartzen duten entzimak: RAG edo errekonbinasa entzimak.

23,12 araua ematen denean bi gene hauek elkartu egingo dira eta delezio bat emango da. Urrun dauden zati genikoak elkartzen direnean erdian zauden geneak galdu egingo dira: delezioa, sortzen den urkila apurtu eta askatu egingo da, bertan genuen informazio galduz. Beraz amaieran V zati geniko bat eta J zati geniko bat izango dugu, immunoglobulina funtzional bat.

V eta J zatiak norabide berdinean egon ordez aurkako transkripzio norabidea izan dezakete. Kasu honetan errestrikzio entzimak mozketak egingo dute: inbertsioa, ez dugu informazio genetikorik galduko baina inbertituta geratuko da.

## Dibertsitatea:

- **Errekonbinazio somatiko.** Errekonbinazio somatikoak dibertsitatea handitzendu.
- **Dibertsitatearen konbinatorioa.** Kate astun bat kate arin bati lotzen denean, honi esker paratopo ezberdinak lortzen ditugu.
- **Loturaren dibertsitatea.** Bi DNA zati lotzen ditugunean badaude entzima batzuk parte hartzen dutenak eta immunoglobulinen dibertsitatea handitzen dutenak: **artemisa**. DNA zati horiek lotu aurretik apurtu egiten ditu eta nukleotido batzuk gehitzen dira paratopo ezberdinak lortuz. Nukleotido osagarri hauek polimerasak gehitzen ditu: P nukleotidoak. Transferasa terminalak (TDT entzima) nukleotido berri gehiago erantsiko ditu, inongo oinarririk gabe: N nukleotidoak.



## Hipermutazio somatiko:

Indibiduo bat antigenoarekin kontaktuan jarri ondoren B linfzitoek dibertsitate handiagoa sortuko dute eta horri **hipermutazio somatiko** deritzo, afinitate handiagotzea.

Kate arinean CDR3 J eta V artean kokatzen da eta kate astunean V eta DJ artean.

Hipermutazio somatikoaren bidez mutazio txiki batzuk pairatuko dira afinitatea hobetzeko, antigenoarekin hobeto lotzeko. Denbora aurrera doan heinean mutazioak handitu egiten dira eta horrela **denborarekin afinitatea irabaziko da**.

T linfzitoetan ez da dibertsitate mota hau emango, B linfzitoen dibertsitate eksklusiboa da (antigenoarekin kontaktuan ipini ondorengoa).

## Kate astuna:

Lehenengo pausua informazio guztia transkribatzea da, RNA lortu. Zegun **poliadenilazioa** non ematen den sortutako immunoglobulina jariatutakoa (antigorputza) edo mintzekoa (mIg) izango da:

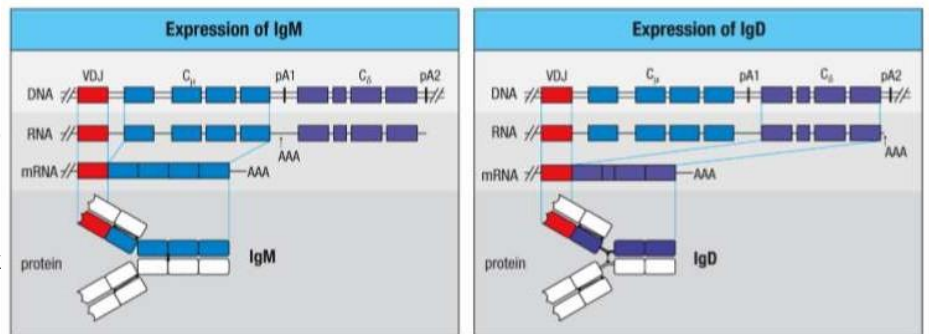
- Poliadenilazioa SC zati genikoaren ondoan ematen bada prozesatzeko garaian mintzeko informazioa galduko dugu, beraz alde hidrofila izango dugu antigorputza lortuz.
- Poliadenilazioa M2 zati genikoaren ondoan ematen bada mintzean txertatzeko isatzaren informazioa izango dugu (hidrofobo) beraz mintzeko immunoglobulina bat lortuko dugu.

## Gizakiaren kate astunaren C aldeko geneen antolaketa:

B linfzitoek hasieran IgM aurkezten dute baina heltzen doazen heinean IgD ere aurkeztu ahal dute. Bi hauek berdin kodifikatuta egongo dira baina apurketa etapoliadenilazioa ematen den gunearen arabera IgM edo IgD eratuko da.

- **IgM** nahi badugu, apurketa eta poliadenilazioa pA1-ean emango da.
- Apurketa eta poliadenilazioa pA2-an eman ezkeru IgM galdu eta **IgD** kodifikatzen dituzten geneak soilik geratuko dira.

B linfzito birginen gainazalean IgM eta IgD izango ditugu, hau antigenoa antzematen aktibatu eta hasieran IgM-ak ekoiztuko ditu.

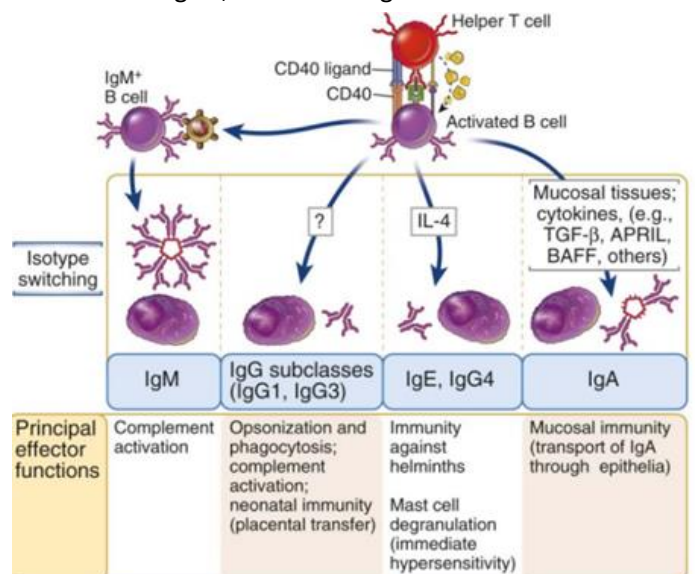


## Isotipo aldaketa:

Beste isotipo bat nahi badugu T linfzito laguntzailea beharko dugu. B linfzitoa aktibatzen denean hedapen klonala ematen da eta gero bereizpena emango da, honetan T linfzito laguntzaileen laguntza ezinbestekoa izango da isotipoa aldatzeko. Lotura emateko B linfzitoa MHC-II molekularen bidez kontaktuan jarriko da, B linfzitoa espezifikoki lotuko da. Horrez gain, B linfzitoak gainazalean molekula koestimulatzaileak erakutsi beharko ditu (B7-1 eta B7-2) eta T linfzitoak CD40 erakutsiko du.

T eta B linfzitoak ditugunean isotipoa aldatzeko T linfzitoek zitokina mota bat askatu beharko dute, isotipo bakoitzarentzat zitokina desberdin bat askatuko du:

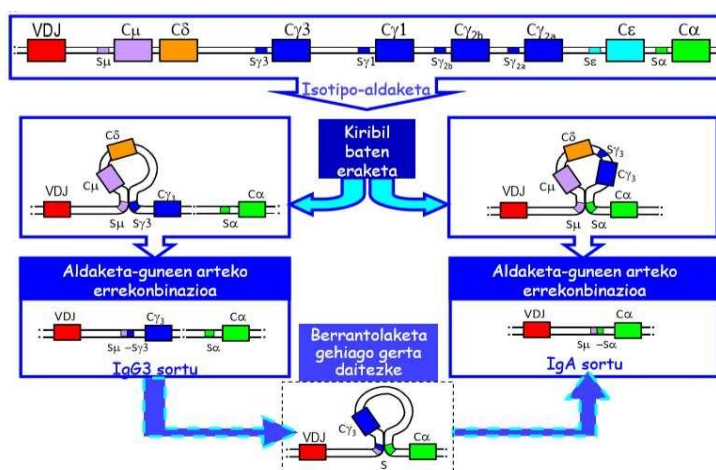
- **IL-4** bada Ig-E jariatuko da.
- **IFN-γ** bada Ig-G ekoiztuko da.
- Beste zitokina mota batzuk: Ig-A.
- Ig-Dak errezeptore bezala ezagutuko dira, baina ez dira jariatuko.



Isotipo aldaketa ematean errekonbinazio batzuk emango dira. Errekonbinazio guneak **switch guneak** dira, s sekuentziak dira. S sekuentziak isotipo bakoitzaren aurrean egongo dira. Entzima askok hartzen dute parte.

T linfzito batek IFN- $\gamma$  zitokina askatzen badu B linfzitoak IgG ekoiztu beharko du. Hasieran IgM eta IgD izango ditu, beraz horren s beste zatiaren s sekuentziarekin lotukoda. Entzimek parte hartuko dute, kiribila bat sortuko dute 2 s sekuentziak lotuta egongodira. Ondoren kiribila moztu egingo da eta hor informazioa galduko da. IgG kodifikatzen duen genea VDJ-ri gerturatuko zaio, beraz B linfzitoak ezingo du berriz IgM eta IgD ekoiztu (jada informazio hori galdu baitu).

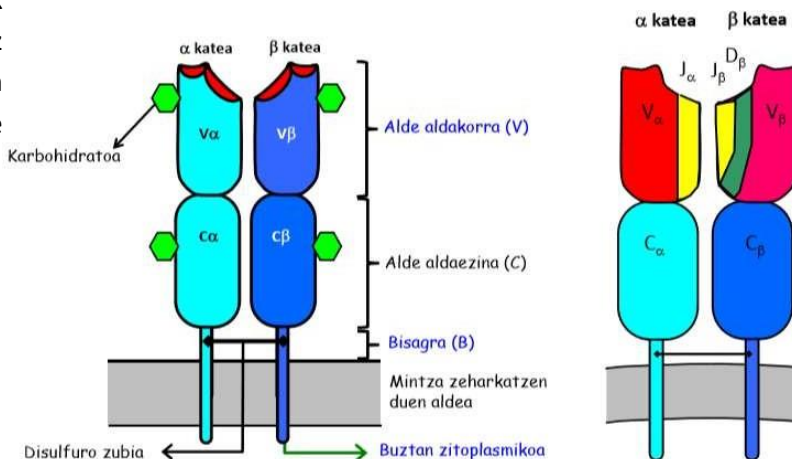
IgD-ak ez du s sekuentziarik M immunoglobulinarekin azaltzen delako. Isotipoa aldatukoda baina VDJ ez (alde aldakorra da baina konstante mantenduko da), epitopoari lotzekogunea beti berdina izango da.



### TCR dibertsitatearen eraketa

T zelulen errezeptoreek bi kate dituzte:  $\alpha$  eta  $\beta$ . Beti mintzean txertatuta daude eta MHC I edo MHC II molekulek aurkeztutako peptidoa antzemango dute alde aldakorrean.

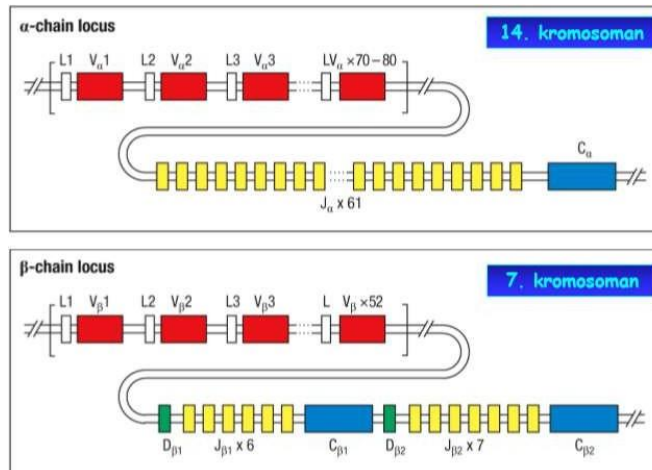
- **$\alpha$  kateak** V eta J zati genikoak ditu, Ig kate arinaren antza du.
- Immunoglobulinaren kate astunean D zatiak aldakortasuna ematen zigun moduan, kasu honetan ere  **$\beta$  kateak** darama D zatia. Beraz aldakortasuna  $\beta$  katean emango da (kate astunaren antzera).



## α eta β lozien antolaketa gizakiaren lerro germinalean:

α katea 14.kromosoman dago kodifikatuta eta β aldiz 7.kromosoman (α eta β aldekonstanteen funtzioa berdina da):

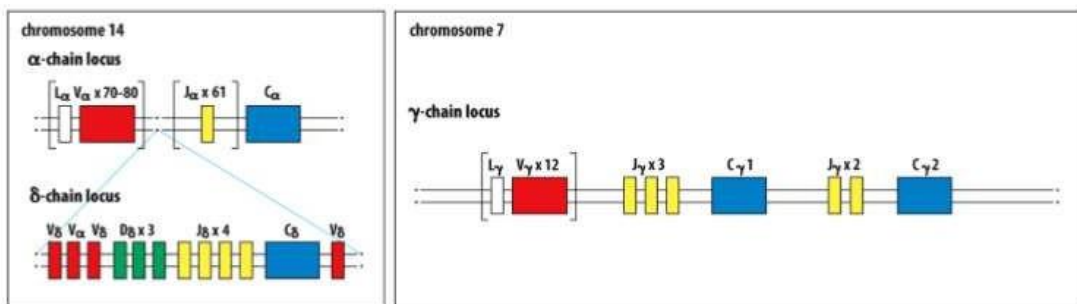
- **β kateak.** V zati geniko ugari (52-60) + 2 DJ kate pare (bata D+6J+Kte etabestea D+7J+Kte)
- **α kateak.** V zati geniko ugari (80) + J kate ugari (61) + alde konstante bakarra.



## TCRaren γ eta δ lozien antolaketa gizakiaren lerro geminalean:

TCR<sub>γδ</sub> linfozitoak ere daude:

- **δ zati genikoa** 14. kromosoman kodifikatuta dago (beta katearen antzekoa izangoda).
- **γ katea** 7. kromosoman kodifikatuta egongo da, honek barietate txikia izango du.



## α eta β kateen berrantolaketa eta adierazpena:

α katean V eta J zatien artean birkonbinazio bakarra emango da. β katean aldiz bi errekonbinazio somatiko emango dira, lehenik DJ eta ondoren DJ eta V artean.

Antigenoa lotzeko gunean egongo dira CDR-ak. CDR3  $\alpha$  katean J eta V artean kokatukolitzateke eta  $\beta$  katean DJ eta V artean.

## Linfzitoen heltze prozesua

Hezur muinean heltzen diren B linfzitoen %75 ez dira zirkulaziora pasatzen, %25 bakarrik dira bideragarriak. Timozitoetatik %2 bakarrik dira bideragarriak, bertan ematen den hautespen prozesuen ondorioz. Hauek suntsituak izango dira apoptosiz ondorengo arrazoiengatik:

- Errekonbinazio ez-emankorrak eman direlako, ez dituzte proteinak sortzen.
- Errezeptore ez erabilgarriak.
- Errezeptore autoerreaktiboak direlako, honi hautespen negatiboa deritzo.

## B linfzitoen heltzea:

Hasiera batean **Pro-B** zelulan bihurtzen dira, zelula amatik eratorria. Behin egoera honetan birkonbinazio somatikoa ematen hasiko dira kate astunean. Ondoren sortutako kate astuna aurkeztuko du zelula horren gainazalean eta egonkorra ez denez ordeztuko kate arin bat eramango du. Egoera honetan izango dugun linfzitoa **Pre-B** izango da (kate arin horri  $V_{preB} + \lambda 5$  deritzo).

Egoera horretan dagoen linfzitoak seinaleak transmitituko ditu nukleora. Honetan parte hartzen duten entzimak kinasak dira: Bruto kinasak entzima ez badago kate astuna ez dagai seinalizazioa transmititzeko eta hauek ezin izango dute Ig helduak sortu (agammaglobulemia izango dute indibiduoek hau ematen bada). Entzima horri esker kate astuna apropos sintetizatu bada seinalea nukleora ailegatuko da eta kate arinaren errekonbinazioa hasiko da. Kate arina behin sintetizatua eta aproposa bada linfzito heldua lortuko dugu.

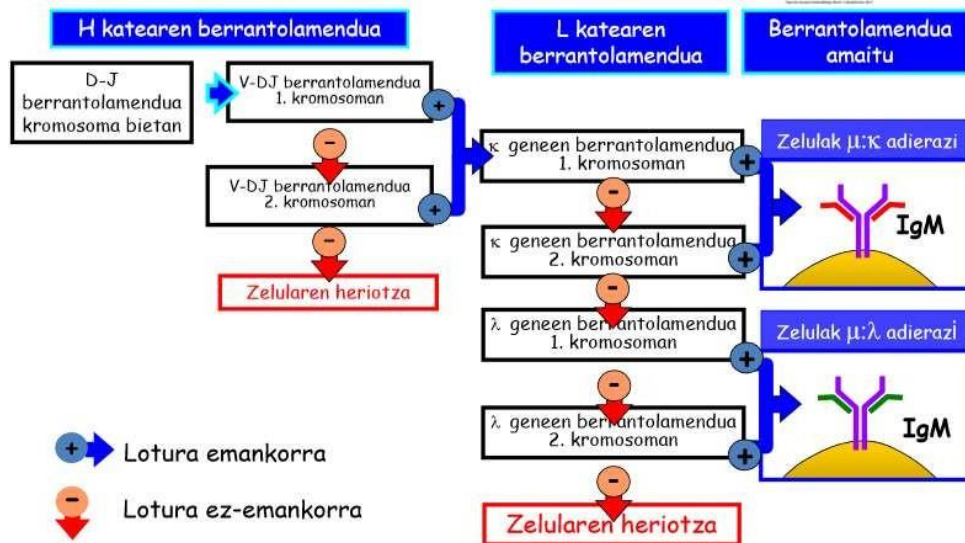
## Immunoglobulin genen berrantolaketa:

Birkonbinazio somatikoa hasieran kromosoma batean emango da: **baztertze alelikoa** deritzo.

**Kate astunean** bi birkonbinazio daude: hasieran D eta J artean emango da. Bi kromosometan hasiko da DJ errekonbinazioa eta ondorengo prozesua DJ V-ri lotzea izango da. Orduan kromosoma bat erabiltzen hasiko gara, lehenengo kromosoman berrantolamendua aproposa bada aurrea jarraituko dugu. Sortzen den kate astuna akatsduna bada 2. kromosoma erabiliko da, eta bertan emango da bigarren errekonbinazioa (aurreko kromosoma eliminatuz).

Ondoren **kate arinaren** berrantolamendua emango da. Lehenengo  $\kappa$  genen berrantolamendua emango da, lehenengo kromosoman gauzak ondo atera badira aurrea jarraituko du. Akatsduna izanez gero bigarrenengo kromosoma erabiliko da eta aurrekoaren berdina gertatuko da. Kate hau bigarren kromosoman ere akatsduna bada  $\lambda$  katea sintetizatuko da eta aurreko pausu berdinak jarraituko dira. Azkenik 2.kromosoman akatsduna bada zelularen heriotza emango da.

Normalean Ig gehienek  $\kappa$  katea eramango dute.



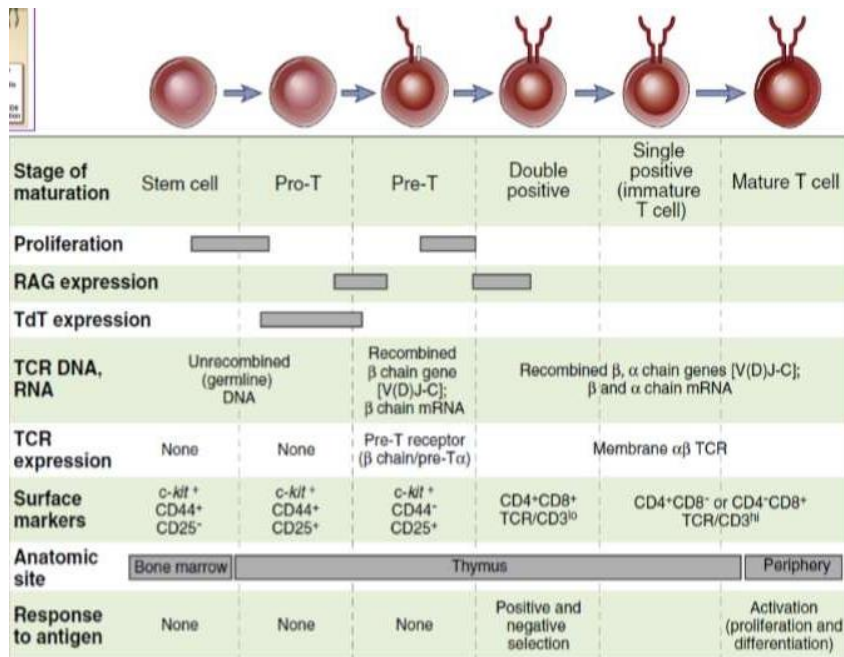
### Errezeptorearen edizioa:

B linfzito bat jada eratuta dugunean antigeno propioekin kontaktuan jarriko da. Immunoglobulina M autoantigeno bat antzematen badu oraindik bere kate arina aldatzeko aukera izango du: **errezeptorearen edizioa**.

Kate arin berri bat sintetizatuko da eta horren ondorioz paratopo ezberdina izango da. Honen ondoren linfzito hau autoantigenoarekin kontaktuan jarriko da berririo eta estukilotzen bada berririo ere suntsitua izango da. Aldiz hau ez badu antzematen heldua bihurtuko da eta periferiara pasatuko da.

### T linfzitoen heltzea:

Zelula ama batetik T linfzito bat sortzeko hauek hasiera noch markatzailea eramango du eta horrela badakigu hau T linfzito bat izango dela. **ProT** egoeran dagoenean bere beta katearen berrantolamendua emango da. Ondoren sortu duen kate hori gainazalean aurkeztuko du eta hau egonkorra izateko ordeko α kate batekin aurkeztuko da: **PreT** egoeran egongo da, honek seinalizazio batzuek emango dizkio T linfzitoari eta hau egokia bada α katearen berrantolamendua emango da.



α katearen berrantolamednua eman ondoren T linfzito bat izango dugu bere TCR molekularekin eta **positibo bikoitza** izango da: CD4 eta CD8 izango ditu gainazalean. Azkenengo prozesua **positibo bakuna** bihurtzea izango da (CD8 edo CD4 bihurtzea).



## T linfozito negatibo bikoitza:

Timoan daudenean linfozitoak egoera honetan egongo dira, gainazalean ez du ez CD4ez CD8 molekula izango (ProT egoera).

$\beta$  katea sintetizatzen hasiko da, baina timoan hau sintetizatzearekin batera  $\delta$  eta  $\gamma$  kateen berrantolamendu genetikoa emango da ere. Hasiera batean ProT linfozito horretan  $\gamma\delta$  agertzen bada zelula hau  $\gamma\delta$  bihurtuko da. Baina kasu gehienetan  $\beta$  katearen berantolamendua arinago ematen da, beraz beta kate hori ProT linfozito horren gainazalean agertuko da  $\alpha$  kate ordezkobaten ondoan: PreT linfozitua.

PreT linfozitua sintetizatzen denean hau CD4 eta CD8 sintetizatzen hasiko da, baita  $\alpha$ ,

$\gamma$  eta  $\delta$  berrantolamendua hasiko dira berriro ere. Lehengo  $\gamma\delta$  iristen bada PreT egoeran zegoen linfozitua  $\gamma\delta$  bihurtuko da eta  $\alpha$  arinago heltzen bada linfozito normala izango da.

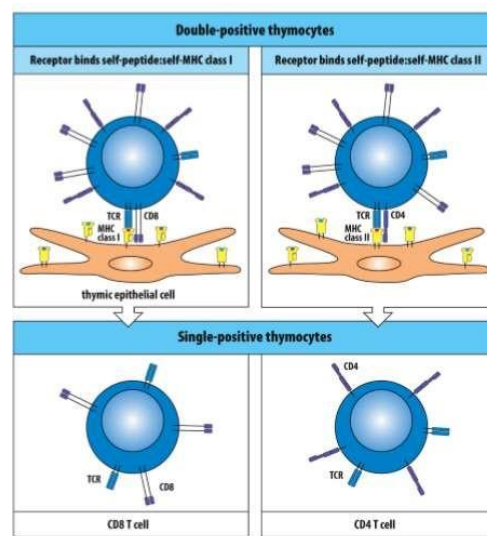
Kasu honetan  $\alpha$  katean ez da baztertze alelorik ematen: bi aleloak espresatuko dira, bi

$\alpha$  kate ezberdin adieraziko dira. T linfozito horretan printzipioz sortutako bi kateetatik funtzionala dena bakarrik adieraziko da gainazalean.

## Timozito positibo bikoitza:

T linfozitoak CD8 eta CD4 molekula izango ditu gainazalean, baina heldua bihurtzeko positibo bakuna izan behar da.

Bikoitza den linfozitoak hautespen positiboa ematen badu **MHCI** molekularekin (honeri ondo lotzen bada) linfozito hau zitotoxikoa bihurtuko da (**CD8**). Aldiz linfozito positibo bikoitza ondo lotzen bada **MHCII** molekulari hau T linfozito laguntzaile bihurtuko da (**CD4**). Azkenean lortzen ditugun linfozitoak bakunak izango dira.



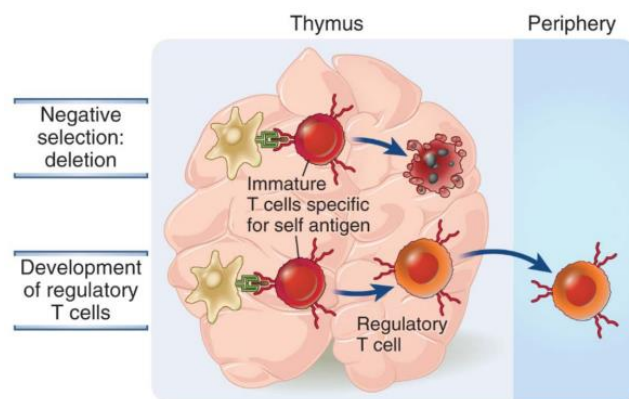
## 8. Tolerantzia immunologikoa

- Sortuak izan diren T eta B linfuzitoak 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 linfuzitoak ahulki antzematen badute autoantigenoak aukera dute kate arina aldatzeko eta hola ez suntsitzeko.
    - T linfuzito autorreaktibo batzuk T linfuzito erregulatzailerekin bihurtzen dira.
  - **Tolerantzia periferikoa:** Autorreaktiboak diren zelulak kontrol zentrala pasa dezakete eta periferian berriro aztertutako 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.
    - Apoptosis
    - T linfuzito erregulatzailerek T linfuzito autorreaktiboaren ekintza inhibitu dezake.
    - Immunoignorantzia

### Th linfuzitoen tolerantzia

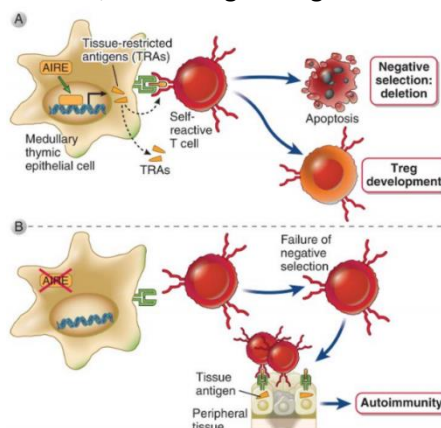
#### Tolerantzia zentrala

- T CD4<sup>+</sup> linfuzito autoerreaktibo batzuk
  - Ez dira suntsitzen → TL erregulatzailerekin bereiztu
  - Timotik irten eta periferian Ag propioekiko erantzunak inhibitu
- Linfuzito erregulatzailen naturalak (CD4<sup>+</sup>, FoxP3, CD25<sup>+</sup>)
- Timoan hautespen negatiboa emango da autoantigenoekin TL kontaktuan jartzen direnean. Baina, ez dakigu zergatik batzuk autoantigenoa antzeman eta TL reg naturaletan bihurtuko dira (gainazalean Thren CD4, FoxP3 eta CD25

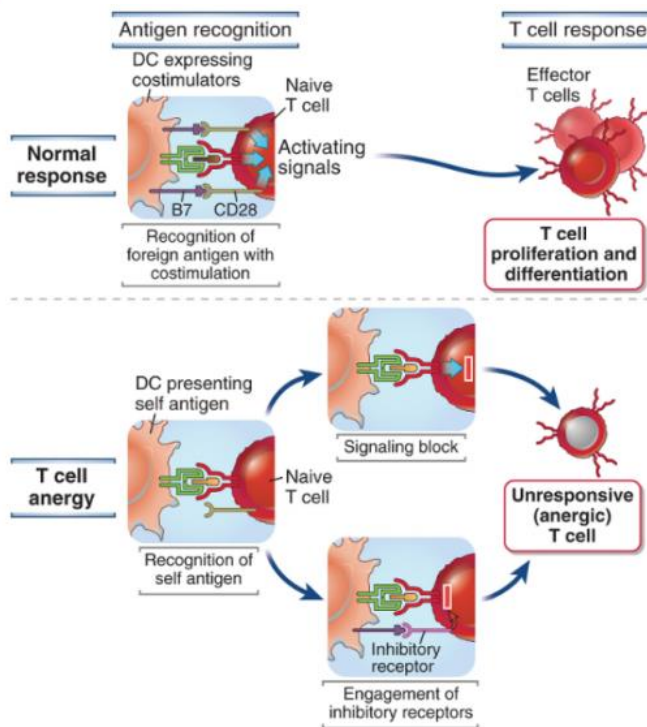
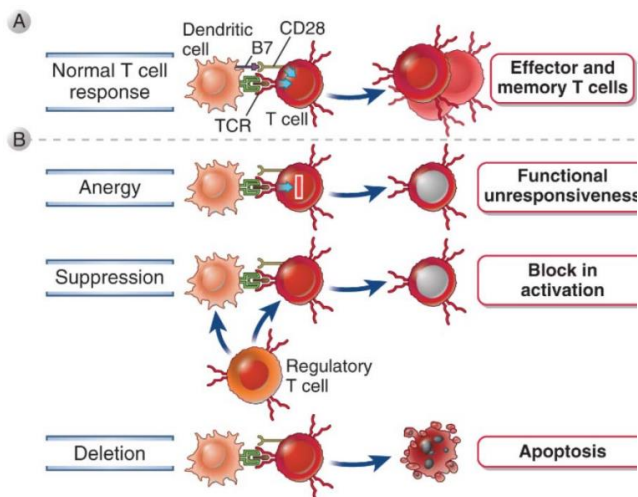


#### AIRE

AIRE izeneko transkripzio faktoreari esker periferian dauden hainbat proteina (intsulina) timoan aurkeztea eragingo dute. Hori dela eta timozitoak kontaktuan jarriko dira periferiako molekula batzuekin. Indibiduo batzuk ezingo dute AIRE izan eta ezingo dira kontaktuan jarri periferiako proteinek → TL autorreaktibo asko izango dituzte periferian.



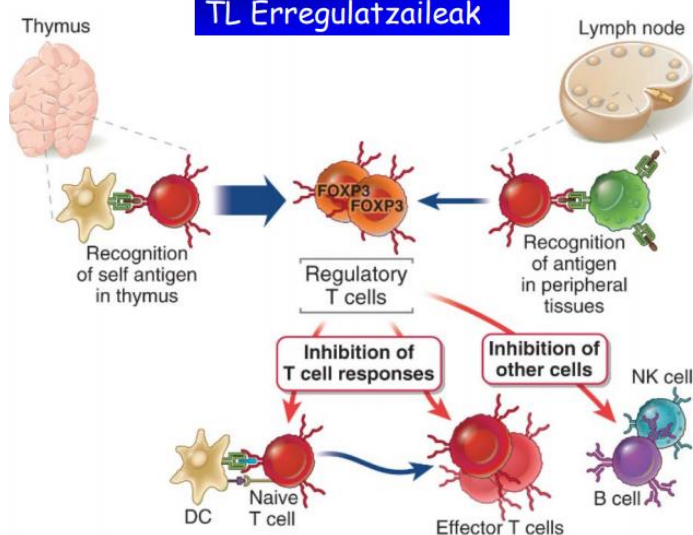
## Tolerantzia periferikoa



## Anergia

Normalean T linfzitoa aktibatzenko 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



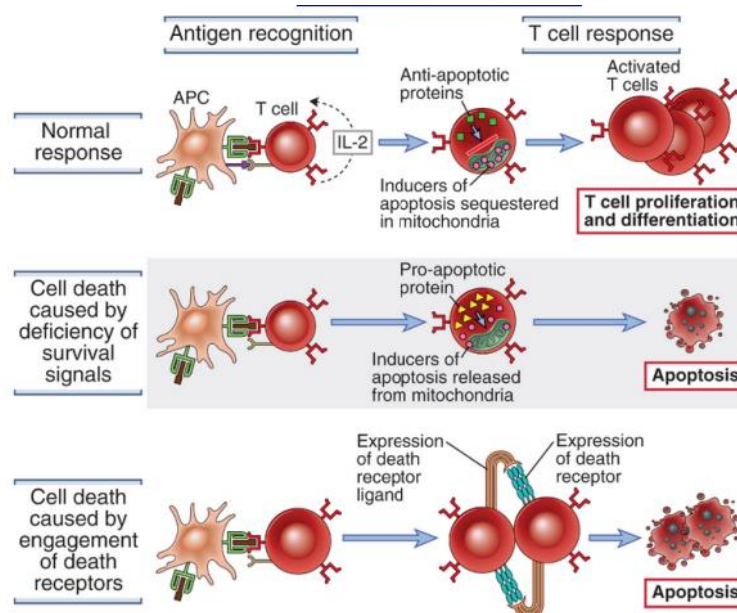
## TL Erregulatzaileak:

Timoan T laguntzaile batzuk antigenoa antzeman eta erregulatzaile bihurtuko dira → Erregulatzaile *naturalak*. Baaino, peroferian badaude beste T linfzito laguntzaile batzuk antigenoa antzeman eta T linfzito erregulatzaile *induzituak* izango dira. Antigenoak autoantigenoak izango dira. Transkripzio faktorea agertuko da, FOXP3, ezagutzarako erabiliko direnak, haiek beste linfzito batzuen aktibazioa inhibituko dute.

## Apoptosis

T linfzito autoerreaktiboak antigenoa antzeman eta apoptosis gertatuko da.

- Erantzun immune normalean T linfzitoak koestimulatzaila eta MHCII rekin batu eta egokia izango denez, ugaltzen jarraituko da.
- Zelula osasuntsua bada ez du MHCII bidez antigenoa aurkeztuko. Baina autoantigenoa duenez MHCII molekulatan egonkorra izateko, T linfzito autoerreaktiboak antzeman eta apoptosis eragingo da
- Apoptosis bi mekanismoen bitartez eragin:
  - Proteina batzuk sintetizatuko dira, apoptosis endogenoki gertatuko da.
  - T linfzito hauek gainazalean proteina batzuk ekoiztuko dituzte, heriotza proteinak, FAS eta FAS ligandoak, eta heriotza gertatuko da.



## Immunoignorantzia

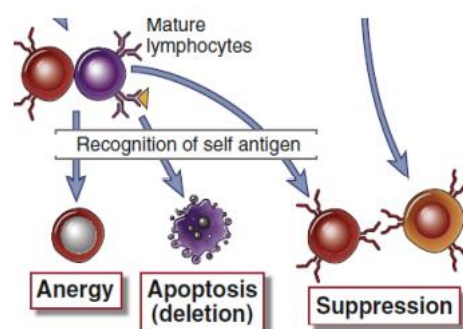
- Autoantigenoa oso kontzentrazio baxuan dagoenean ez dute antzemango.
- Antigenoa aurkeztu behar duten zelulek ezingo dute MHCrik ekoiztu eta hola ez zaie aurkeztuko TL-ei
- Fisikoki bananduta dauden autoantigenoak. Organismoko leku batzuetara ez dira iristen zelula immuneak, leku immunologikoki pribilegiatuak: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

## Tc linfzitoen tolerantzia

### Tolerantzia periferikoa

Ez dira oso ondo ezagutzen

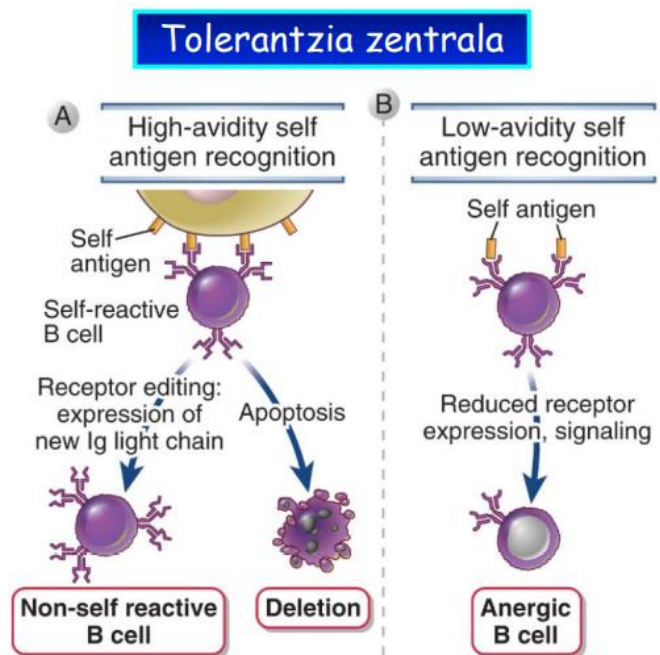
- Anergia
- Apoptosis
- TL erregulatzailak



## B linfzitoen tolerantzia

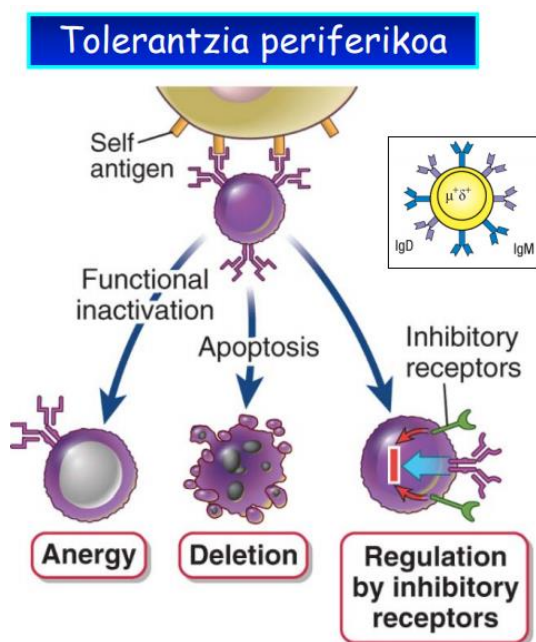
### Tolerantzia zentrala

- Hezur muin gorrian gertatuko da. B linfzitoak autoantigenoekin kontaktuan jarriko dira dituzten hartzaileen bidez.
- Abidezia altuko antigeno ezagutza: linfzitoak 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 linfzitoak gainazalean baditu errezeptore inhibitzaileak, hauek eragin dezakete zelula ez aktibatzea.

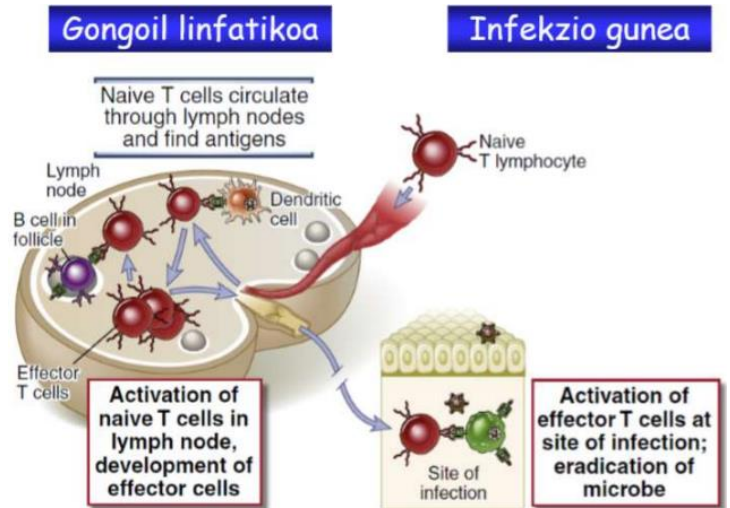


# 9. T linfzitoen aktibazioa eta immunitate zelularra

**Infekzio gunea** infekzioa ematen den gunea da eta **gongoil linfatikoetan** aldiz antigenoaren antzematea ematen da.

T linfzito birginak endotelio altuko benulatik gongoil linfatikora helduko dira, bertan zelula dendritikoekin kontaktuan jarriko dira eta antzematea espezifikoa baldin badago aktibatu egingo dira: ugaritzea, oroimena eta funtzio efektorea.

Infekzio gunean T linfzito efektore hori aktibatu egin behar da berriro eta horrela bertan dagoen mikroorganismoa suntsitu egingo da.

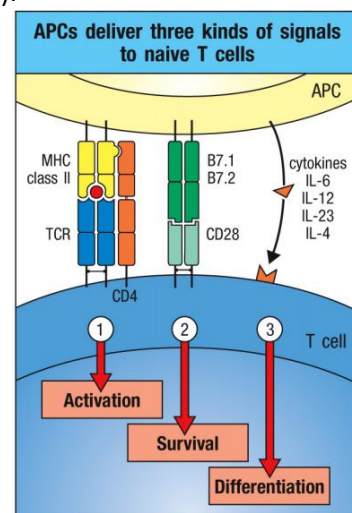


## APC eta T linfzitoa

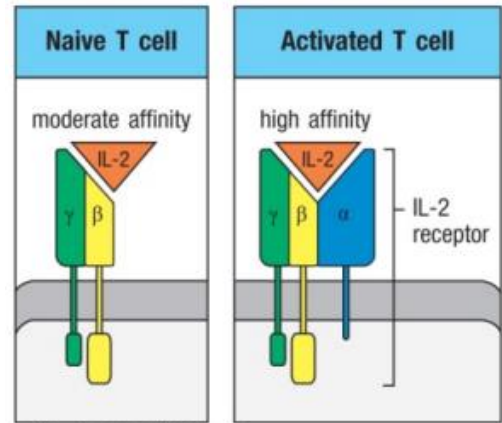
Lehenengo pausua zelula aurkezlearen eta T linfzitoaren arteko lotura da eta hau atxikidura molekulek baimenduko dute: CD2, integrinak, selektinak eta abar. Haueri esker TCR eta MHC molekulen arteko lotura eman ahal izango da (denbora luzeagoan).

## T zelula birginen aktibazioa

Gerta daiteke lotura ematea eta ez espezifikoa izatea, beraz askatu egingo da. Baina lotura espezifikoa baldin bada sendotu egin beharko da: integrinen afinitatea aldatuko da (afinitatea handituko da) eta beraz lotura askoz sendoagoa izango da. Hau lehenengo seinalea izango da eta bigarrena molekula koestimulatzaileek emango dute, biziraupena handituz. Hirugarren seinalea zitokinek eragingo dute: T linfzitoen bereizmena, zein zitokina askatzen den kontuan hartuz T linfzito ezberdina sortuko da.

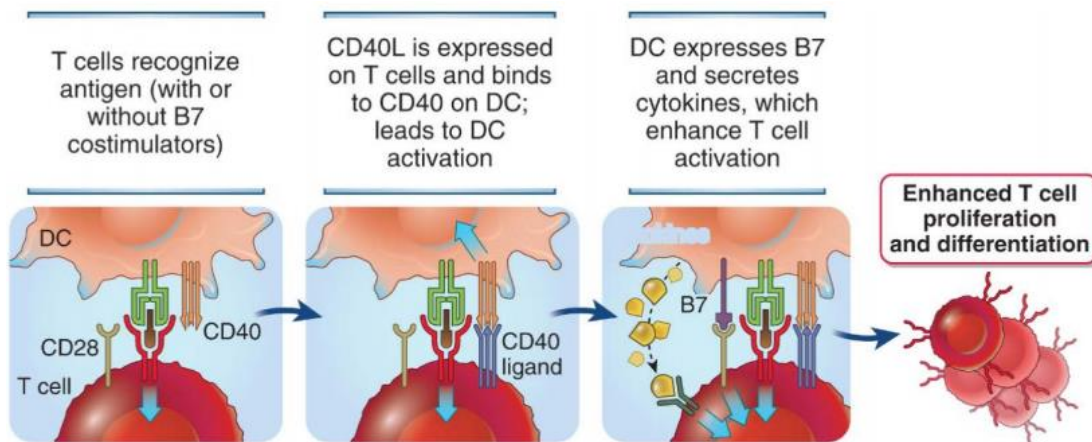


T linfuzitoen ugaritzea emateko IL-2 garrantzitsua izango da, baina aldi berean aktibatzen den linfuzito horrek gainazalean afinitate altuko errezeptoreak sortuko ditu IL-2-arentzat: **autokrinoa**. Hasiara batean errezeptoreak bi kate izango ditu:  $\gamma$  eta  $\beta$ , baina afinitate handiko errezeptoreak ekoizten dituzenean honek hiru kate izango ditu:  $\alpha$  (berria),  $\gamma$  eta  $\beta$ .



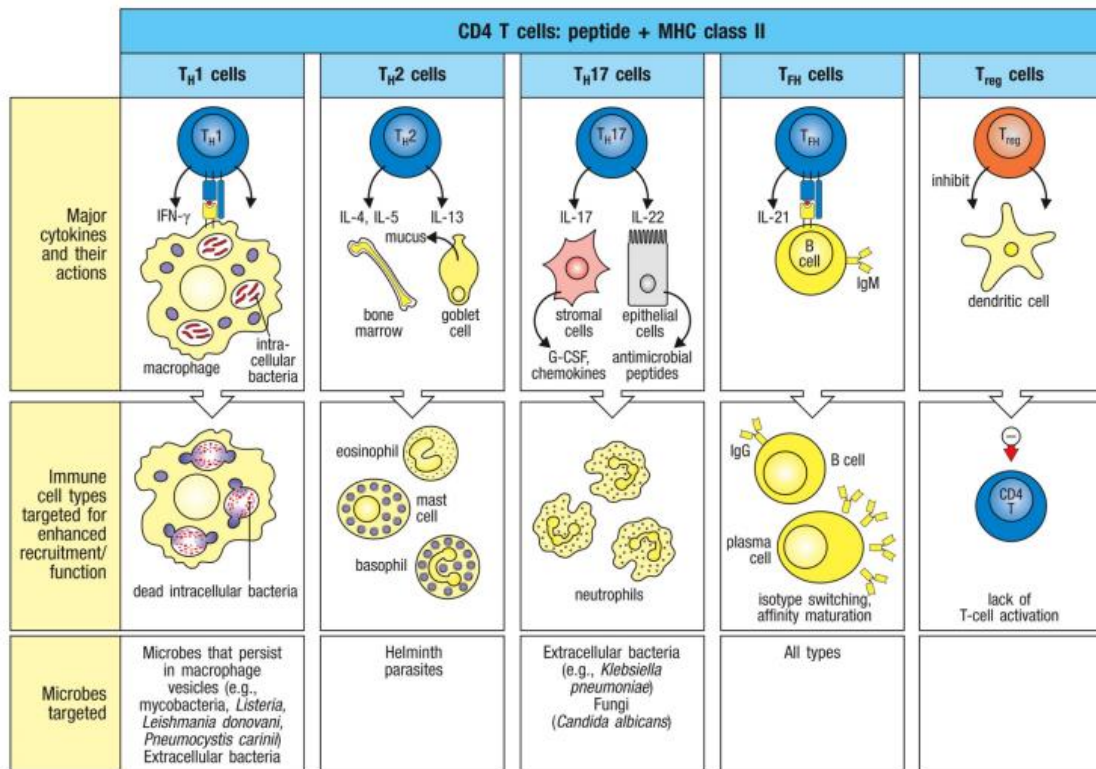
CD40 molekulak aktibazioan laguntzen du ere. APC molekula batek hasiera batean molekula koestimulatzaila gutxi ditu, baina CD40 du. T linfuzitoak CD40-aren ligandoa sintetizatzen du eta horrela CD40-ari lotuko da.

Honek APC zelulak molekula koestimulatzaila eta zitokina gehiago ekoiztea ere eragingo du,



horrela bereizmena eta T linfuzitoen ugaritzea emango da.

## Th azpipopulazio eragileak



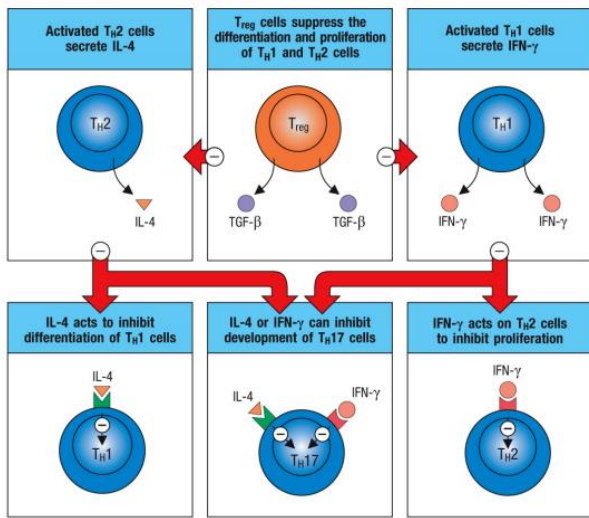
Jariatutako zitokinak eta inguruneak T linfozitoak zein funtzio hartuko duen eragina daukate. Transkripzio faktore bat kitzikatuko da eta horrek eragingo du T linfozitoa azpipopulazio batean bihurtzea.

Zelula barneko mikroorganismo batek adibidez Th1 aktibatuko du, baina gainera mikroorganismo horren aurka antigorputzak ekoiztu nahi ditugu ere. Horretarako ThFh sortzea ere bultzatuko du, beraz mikroorganismo batek azpipopulazio ezberdinak sortzea eragingo du.

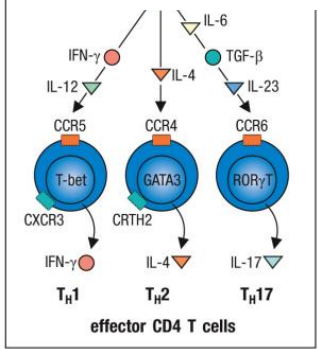
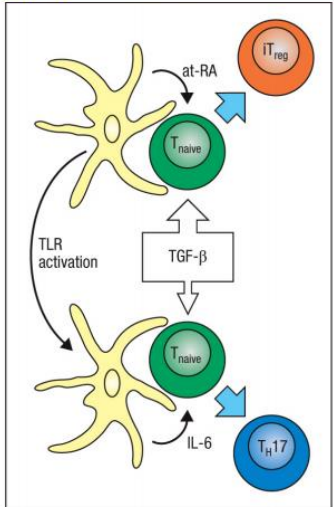
- **IFN- $\gamma$**  Th1 azpipopulazioa aktibatuko du baina T linfozito birgina Th17 eta Th2 bihurtzea inhibituko ditu.
- **IL-4** T linfozito birgina Th2 bihurtzea eragingo du, eta aldi berean hau Th17 eta Th1 bihurtzea inhibituko du.
- **TGF- $\beta$**  T linfozito birgina iTREG bihurtzea eragingo du eta Th1 eta Th2 sortzeainhibituko du. Ingurunean hau badago iTREG eta Th17 sortzea eragingo du.



## Beste Th Azpizpopulazioen Garapena Inhibitu



## Zitokina batek Th Azpizpopulazio Ezberdinak Garatu



## Atxikidura eta kimiokina hartzaileak:

Transkripzio faktore batzuk garatzeaz gain linfozito hauek atxikidura molekula batzuk sortukodituzte beraien gainazalean (kimiokinak ere) migratu ahal izateko, hauntura lekura joateko gongoil linfatikoa utziz.

$T_{FH}$ -ren funtzioa adibidez B linfuzitoak aktibatzea izango da beraz folikuluetara joan beharko dira. Horretarako CXCR5 molekula sortu beharko du gainazalean folikuluetan CXC13

ligandoa dagoelako.

## 1. Th1 eragilean bereiztu:

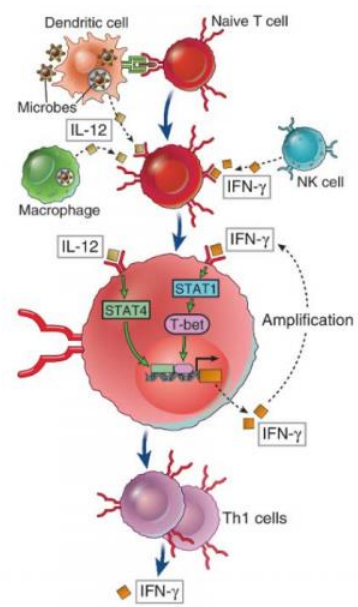
Aktibatuta dagoen zelula dendritiko batek edo makrofago batek IL-12 askatuko du, honek T linfuzito aktibatu berrian eragina izango du (3.seinalea). NK-akIFN- $\gamma$  askatuko du eta honek T linfuzito birgina Th1 bihurtzea eragingo du.

T linfuzito horrek IFN- $\gamma$  askatuko du eta honek seinaleanplifikatuko du (autokrinoa izango da). Honen funtzio garrantzitsuena IFN- $\gamma$  askatzea izango da.

T linfuzitoa Th1-ean bihurtzen denean hau eraginkorra izango da **zelula barneko mikroorganismoaren suntsipenean**: zelula barneko bakterioen aurka. IFN- $\gamma$  askatuko du makrofagoa aktibatzen eta gainera CD40L ere ekoiztuko du aktibazioa potenteagoa izateko.

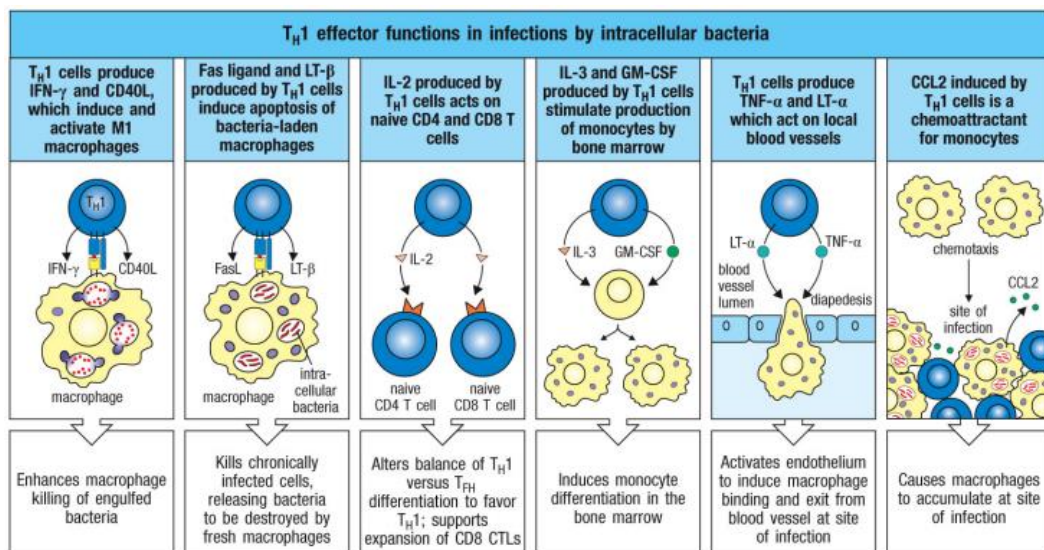
Funtzio efektore garrantzitsuenak:

- Badaude zelula barneko mikroorganismo batzuk fagozitu ostean fagosomatik askatzeko gai direnak, zitoplasman geratuz. Arazo hori konpontzeko Th1 linfuzitoak **FasL** eta **LT- $\alpha$**  askatuko ditu eta hauek makrofagoaren heriotza eragingo dute bakterioa



kanpoan geratuz, bertara gero makrofago gehiago joango dira mikroorganismo hau hiltzeko.

- **IL-2** zelulen ugaritzea eragiten du eta Th1-ak hau ekoiztu dezake ere, honek T linfozitoen ugaritzea eragingo du.
- **IL-3** hezur muinean makrofago edo monozito gehiago ekoiztea eragingo du.
- Hauntura dagoen tokian zelula gehiago erakarri nahi ditugu: diapedesia. Horretarako Th1-ak **TNF- $\alpha$**  askatuko du eta honek odol hodietan eragina izangodu hauntura dagoen tokira zelulak erakarri.
- **CCL2** kimiokina sortuz ingurune horretara makrofago gehiago erakarriak izango dira mikroorganismoa suntsitzeko.



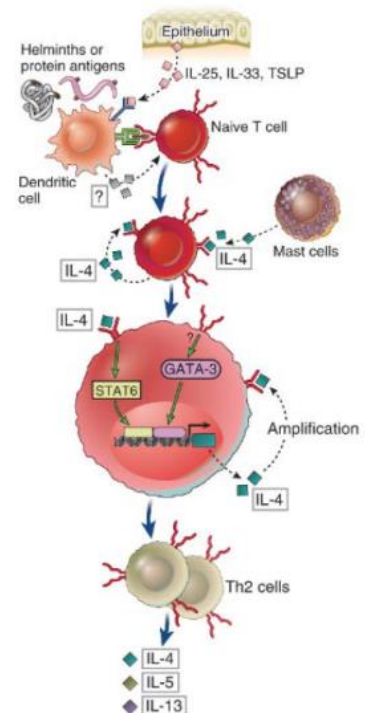
## 2. Th2 eragilean bereiztu

T linfzito honek **bizkarroien (helmintoen) aurkako erantzun immune** eraginkorra bultzatuko du baina **alergietan** ere agertzen dira.

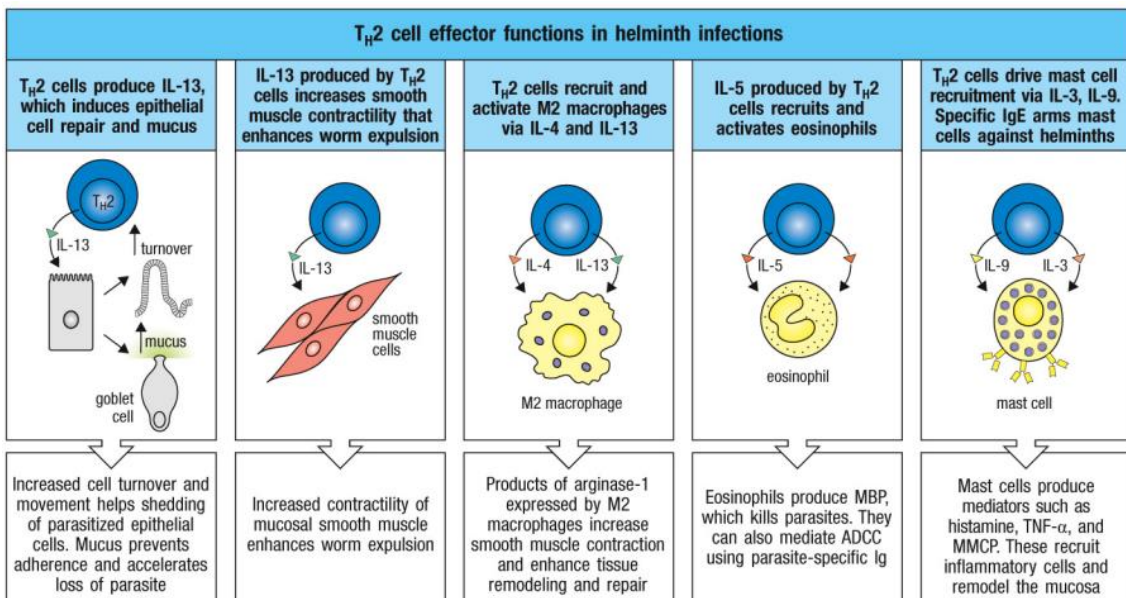
Helmintoa ezin da barneratu beraz sistema immuneak kanpoan eragin behar du: T linfzitoa aktibatu egingo da hau espezifikoki antzematean. Hainbat mastozitoek **IL-4** askatuko dute eta honek T linfzito birgina Th2-an bihurtzea eragingo du (hau sortzean honek ere IL-4 ekoiztuko du, eta honek berarengan izango du eragina: autokrinoa). Th2 sortzen denean honek IL-4, IL-5 eta IL-13 ekoiztuko ditu.

Kasu honetan TFH sortzea ere bultzatuko da eta hau folikulueta joango da, ingurune horretan IL-4 dagoenez B linfzitoek sortuko dituzten antigorputzetan isotipo aldaketa bat egongo da E immunoglobulina sortuz (helmintoen aurka garrantzitsua).

Funtzio efektore garrantzitsuenak:



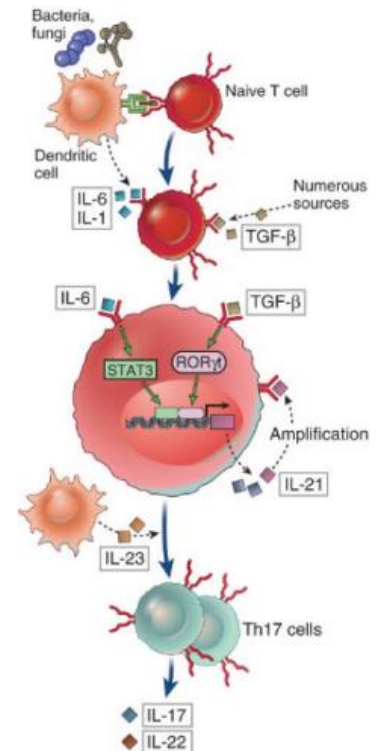
- **IL-13** eragina izango du epitelioko zeluletan: berriztatzen hasiko dira, horrela bertan itsatsita dagoen helmintoa askatzea eragingo du. Horrez gain hainbat jariakin gehiago, mukosa gehiago, jariatzea eragingo du horrela bizkarroia errazago askatuko da.
- IL-13 honek muskulu lisoko zeluletan eragina izango du, hauek uzurtzean bizkarroia askatuko da.
- Th2-ak **IL-4** eta **IL-13** askatuko ditu ere eta hauek makrofagoaren bide alternatiboa aktibatzen dutenak dira. Beraz hauek makrofagoak M2 funtzio hartzea eta inguruneke ehunak erreparatzea eragingo dute.
- **IL-5** ingurunera eosinofiloak erakartzea eragingo du. Hauek beraien pikorrak askatuko dituzte mikroorganismoaren gainazalean (hauen horma oso gogorra delako).
- **IL-9** ingurunera mastozitoak erakartzea eragingo du. Hauek gainazalean E immunoglobulina eramango dute (sensibilizatuta dagoenean) hau bizkarroiari lotzean aktibatu eta bere edukina bizkarroiaren gainean askatuko dute, honek kalte handia eragingo du (horregatik aktibatzen da M2).



### 3. Th17 eragilean bereiztu:

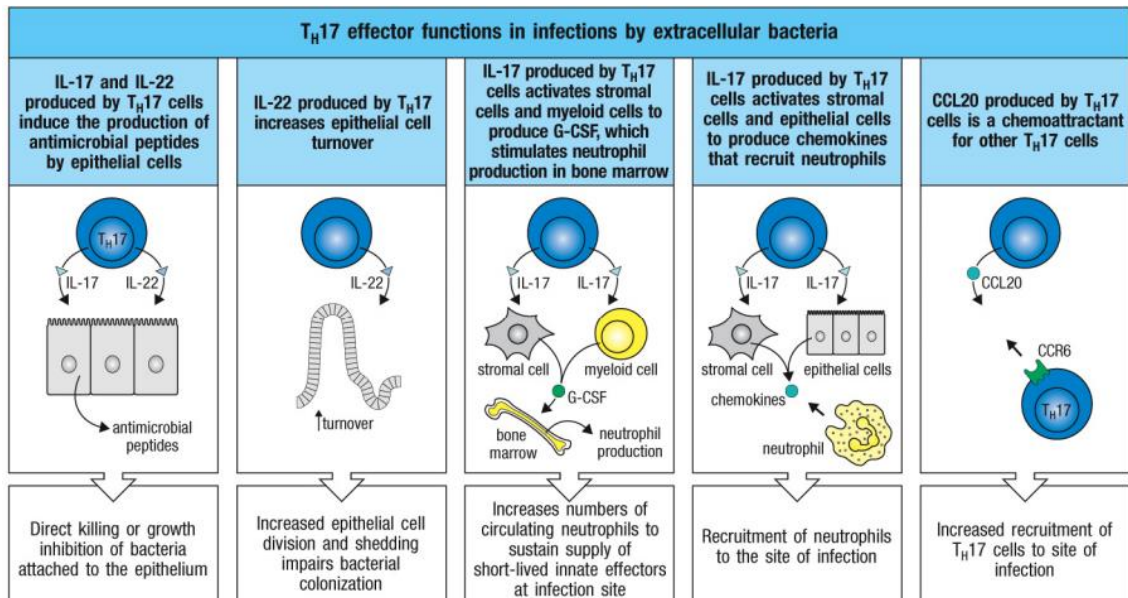
**Kanpoko onddo eta bakterioentzat** izango da eraginkorra. Honek bereziki hauntura eragingo du eta hesi bat sortuko du mikroorganismo hori hor geratzeko.

T linfozito birgina aktibatzen denean ingurunean **IL-6** eta **IL-1** eta **TGF-β** baldin badago T linfozito birgin hori Th17-an sortzea eragingo du. Th17 sortzen hasten denean honek anplifikaziorako **IL-21** askatuko du, baina beharrezkoa da ingurunean **IL-23** egotea Th17 egonkortzeko. Th17-ak IL-17 eta IL-22 askatuko du



Funtzio efektoreak:

- **IL-17** eta **IL-22** eragina izango dute epitelioko zeluletan, hauek hainbat substantzia antimikrobiar sintetizatzen hasiko dira mikroorganismoa hiltzeko.
- IL-22 epitelioko zelulen berriztatzea eragingo du ere, mugimendu horrek bakterioedo onddoen kolonizazioa inhibituko dute.
- IL-17 estromako eta mielodetako zeluletan eragina izango du, hauek **G-CSF** (granulozitoen molekula estimulatzaile faktorea) jariatuko dute eta honek hezur muinean izango du eragina: neutrofiloen ekoizpena bultzatuko da, hauek hauntura gunean beharrezkoak direlako.
- **CCL20** kimiokina askatuko du Th17-ak Th17 gehiago erakartzeko ingurune horretara.



#### 4. T<sub>FH</sub>:

BCR-k espezifikoki antzemango du antigenoa eta aktibatu egingo da; aktibatzearekin batera mikroorganismoa barneratu, prozesatu eta MHCII molekularen gainean aurkeztuko du peptidoa. Beste alde batetik T linfozito birgin bat aktibatuko da, beraz iritsiko da momentu bat non biak lotzen diren.

Ikusi izan da **IL-21** garrantzitsua dela T<sub>FH</sub> hori mantentzeko eta B linfozitoari laguntzeko antigorputzak ekoizten.

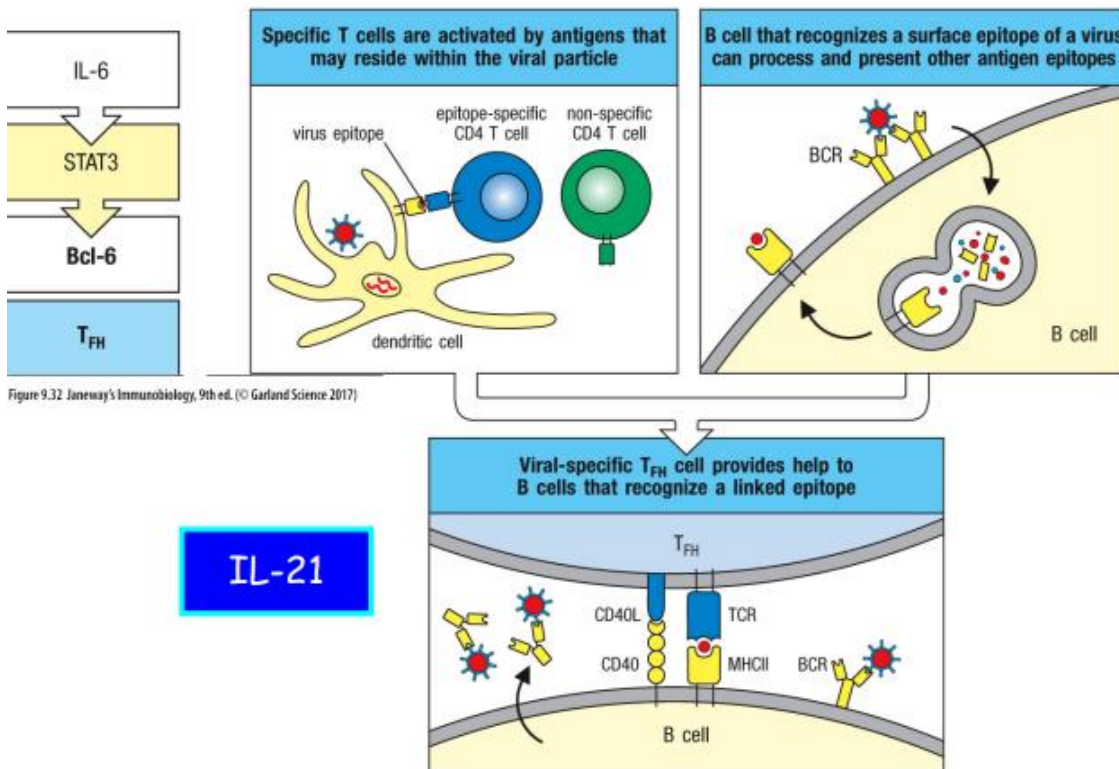


Figure 9.32 Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)

#### 5. T<sub>REG</sub>:

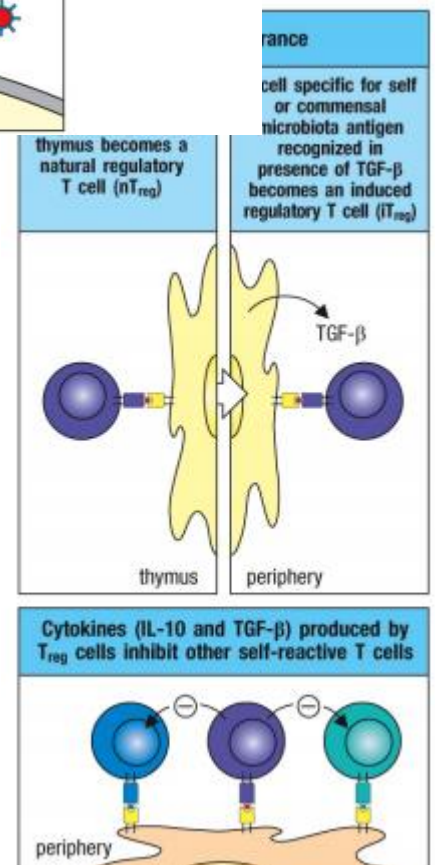
Bi motatako T linfozito erregulatzailerak daude:

- **T linfozito erregulatzailerak naturalak**, timoan sortzen dira.
- **T linfozito erregulatzailerak induzituak (iT<sub>REG</sub>)**, periferian sortzen direnak. TGF-beta zitokinak T linfozito erregulatzailerak sortzea eragingo du periferian.

Mekanismoak:

**TGF-β** eta **IL-10** ekoiztuko dituzte anti-inflamatorioak, M2 bezala) eragiteko, ingurunean dauden beste linfozito aktibatuak inhibituko dituzte horrela.

T linfozito erregulatzailerak batzuek gainazalean **CTLA4** molekula dute, hau molekula koestimulatzailerak lotuko da eta horrela hauek baituta egongo dira, beraz ezin izango dute T linfozitoa aktibatu.



T linfzito bat aktibatzen denean IL-2 eta honentzako afinitate altuko errezeptoreak sortuko ditu: autokrinoa. Tlinfzito erregulatuak gainazalean **CD25** molekula daukate eta honek esan nahi du alfa katea dutela errezeptorean;

hau da, IL-2-rentzako afinitate handiko hartzailea dute. T linfzito erregulatuak aktibatzen ari den linfzitoaren IL-2 hartuko dute eta beraz linfzito hori ezin izango da aktibatu.

## Tc eragileak

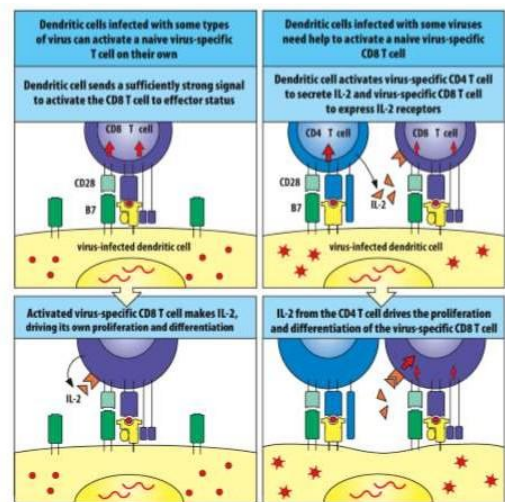
Hauen funtzioa **kutsatutako zelulen heriotza eragitea** da, hori dela eta aktibatzekeo seinale handiagoak behar dituzte (erraz aktibatzen badira kalte handiak sortuko dituztelako).

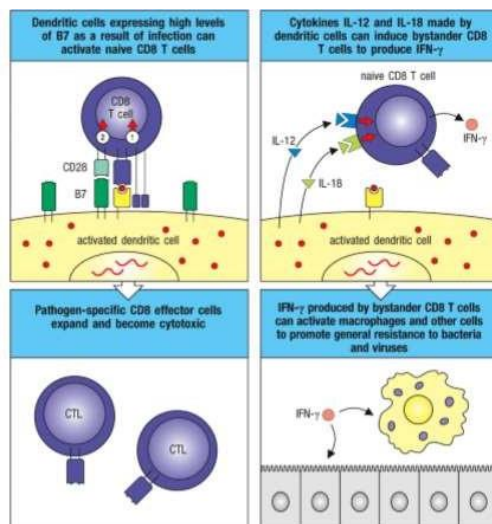
Bigarren mailako organo linfatikoetan emango da linfzito hauen aktibazioa. Lehenengoseinalea antigenoa espezifikoki antzematea izango da: MHCI molekulari lotuta. Molekulaestimulatuak emango dio bigarren seinalea T linfzito zitotoxikoari, eta hirugarren seinalea IL-2 ekoiztean emango da (honen errezeptorea ere sintetizatuko dute): T linfzito zitotoxiko bihurtuko dira.

Honen ostean hauntura edo kutsatutako zelulak dauden gunera joango dira. Kalte handia eragiten dutenez lehenengo zein zelula dagoen kutsatuta antzemango dute, horretarako espezifitatea erabiliko dute. Hau antzematen dutenean aktibatu egingo dira eta zelula kutsatuaren apoptosia eragingo dute (seinale bakarra behar dute). Batzuetan zelula dendritikoak (kutsatuta dagoena) molekula koestimulatuak gutxi ditu, beraz T linfzito laguntzaileak lagunduko dio T linfzito zitotoxikoari aktibatzen: Th ere aktibatuko denez IL-

2 askatuko du eta hau Tc linfzitoak hartuko du aktibatuz. Nahiz eta Tc aktibatu, ez badu Th linfzitoen laguntza (hauek ez badira aktibatzen) ez da oroimenik emango.

T linfzito zitotoxikoek beste funtzio bat ere izan dezakete: **zitokinak askatzea** (INF- $\gamma$ ). Nahiz eta Tc linfzitoak antigenoa espezifikoki ez antzeman (ikuslea deitzen zaio horregatik) ingurunekeo zitokinei esker aktibatu egiten da eta honek INF- $\gamma$  askatuko du erantzunez. Zitokina hau garrantzitsua izango da zelula barneko mikroorganismoen aurka: bakterioak eta birusak.





### Itu-zelulen suntsipena:

Berarekiko espezifikoa den antigenoa antzemango du eta antigeno hau duen zelula suntsituko du. Bi zelula hauen lotura ahula izango da.

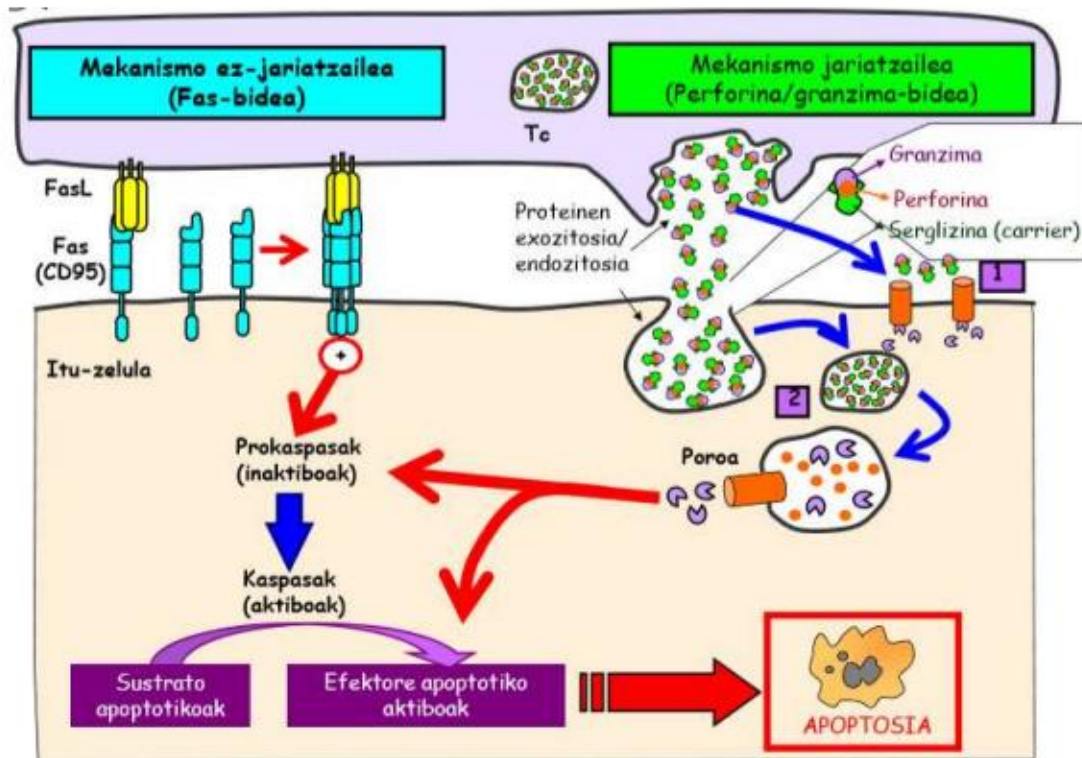
Hasiera batean Tc atxikidura molekula batzuei esker lotuko da zelulara, horrela MHC molekularekin kontaktuan jarriko da. Antigenoa espezifikoki antzematen bada zelula horren heriotza eragingo du (antigenoa ez bada espezifikoa Tc askatu egingo da).

Tc hauek poliki-poliki joango dira zelula batetik bestera eta kutsatuta dauden zelulen heriotza eraginez endonukleasa baten bidez (horrela joango da zelula batetik bestera), zelula kutsatuta ez badago bertatik askatu eta beste zelula batera joango da.

Bi mekanismo garrantzitsu erabiltzen dituzte kutsatutako zelularen apoptosia eragiteko:

- **Mekanismo ez jariatzailea: Fas-bidea.** Tc linfozitoak gainazalean FasL izango dute (homotrimeroa, hiru molekula berdin) beraz beste molekula batzuen Fas molekulak antzemanahal dituzte. Haue antzematean itu-zelularen gainazalean dauden Fas molekulak tridimerizatzen ditu: hiru molekula elkartzen ditu. Konplexu hori lortzen denean zelularen heriotza hasiko da: proteina egokitzaileak lortzen dira eta horren ondorioz caspasak aktibatzen dira, zelularen apoptosia eraginez.
- **Mekanismo jariatzailea: perforina/granzima-bidea.** Tc xixkuetan dituzten pikorrak edo edukiak jariatuko dituzte. Jariatutako molekulak hiru osagaiez osatuta daude: perforina (zulatu), granzina (apoptosia eragin) eta serglizina (carrier). Zelula kutsatuta dagoela antzematen duenean bere edukina zelula honen gainean jariatzen du. Bi prozesu egon daitezke:
  - Perforinak zelula horren mintza zulatuko du zuzenean (hau polimerizatuz) eta gero granzima askatu dezake zitoplasman.
  - Molekula konkretu batzuk kitzikatuz molekula horiek endozitosiz sartu daitezke zelula barrura. Xixkuan pH-a jaisten joango da, hau gertatzen den heinean perforinak polimerizatzen hasiko dira eta zuloak sortuko dituzte endosoman

granzimak askatuz zitoplasman. Hauek caspasak aktibatuko dituzte zelularen heriotza eraginez.

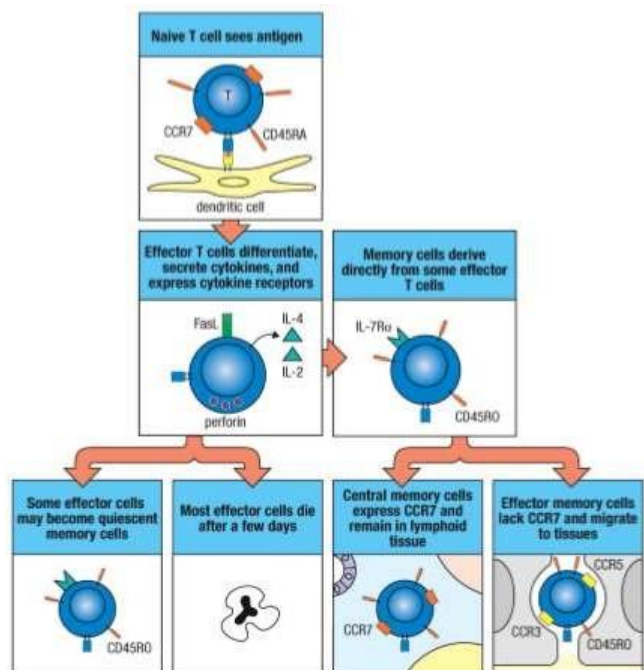


## Oroimenezko t linfozitoak

T linfozito birginak CCR7 eta CRR45RA dauzka gainazalean eta oroimenekoak aldiz CC45RO.

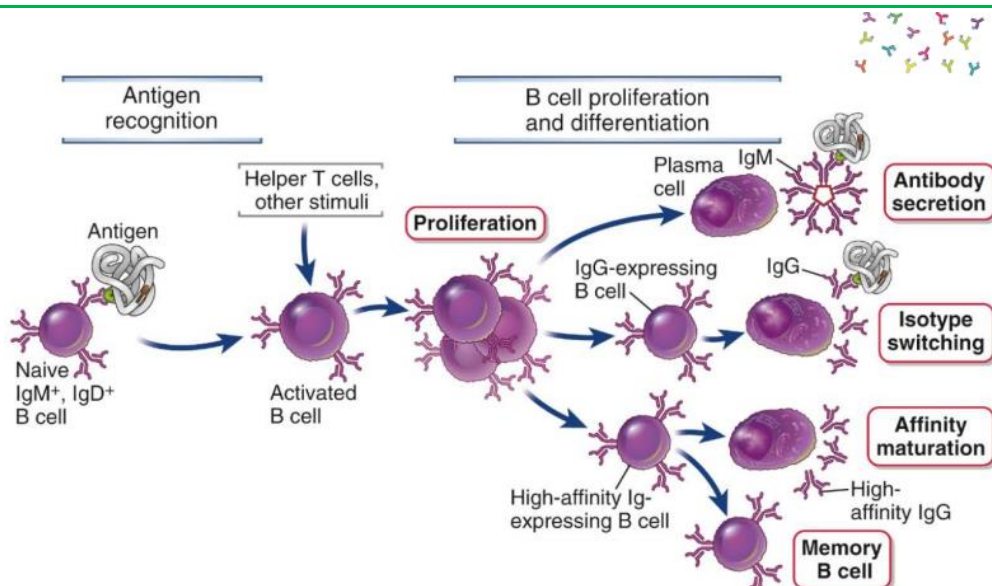
T linfozito efektore batzuk ehunetan agertuko dira eta beste batzuk suntsituak izango dira (mikroorganismoa desagertu delako). Ehunetan geratzen direnak ez dira mugitzen.

Aktibazioan **oroimeneko T linfozitoak** ere sortzen dira eta hauek IL-7-arentzako errezeptore bat dauka, honek zelula horiek bizitza luzeko zelulak izango direla adierazten du. Hauek gainazalean beste molekula batzuk dituzte, horrela oroimeneko T linfozitoak eta oroimenezko T linfozito efektoreak desberdindu ahal ditugu. Efektoreak edo eragileak direnak ehunetan egongo dira eta hartzaile batzuek dituzte hauntura guneez migratzen lagunduko dietenak (hori dela eta ehunetan aurkituko ditugu), bidaiatzen egongo dira.





## 10. B linfuzitoen aktibazioa

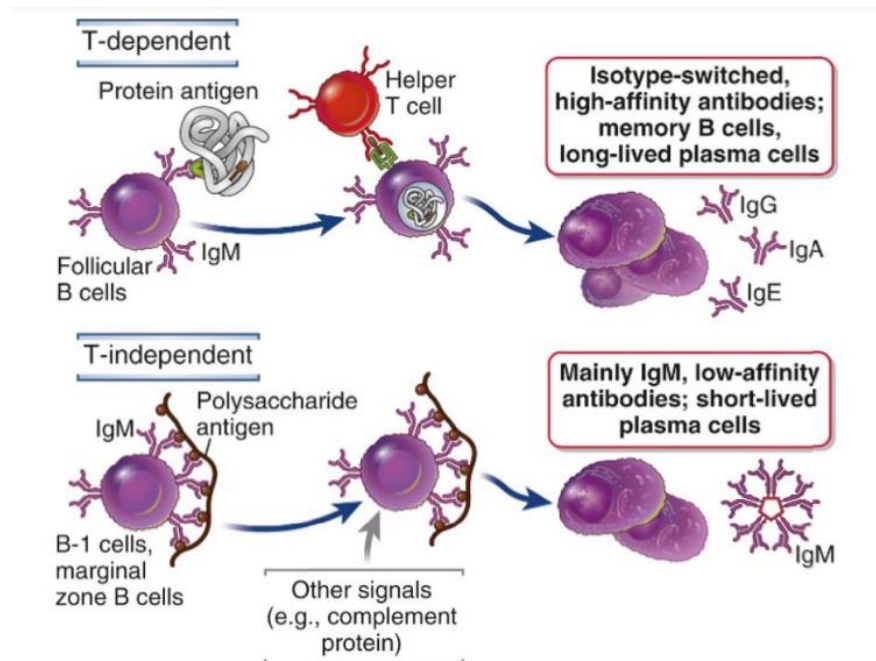


- B linfuzito baten gainazalean dauden bi zelula errezeptoreri lotuta egotean bi seinale lortuko ditugu. Baita ere, konplementuak eman diezaioke bigarren seinalea.
- B linfuzito batek IgM eta IgD izango ditu gainazalean → Aktibatu → Ugaritu egingo da eta zelula plasmatico bihurtu → IgM askatuko ditu.
- **Antigeno timo menpekkoa:** Proteinak dira eta T linfuzitoen laguntza jasotzen dute, orain arte antigeno hauei buruz hitz egin dugu.
  - BCR antigenoa espezifikoki antzemango du, eta aparte peptidoa opsonizatua badago gainazalean C3b izanik, B linfuzitoak konplementuari lotzen zaion beste molekula bat izango du, seinalizazioan laguntzen duena.
  - Lehen seinalea dugu dagoeneko, bigarren seinalea Tfh batek emango dio, BL-k MHCII molekula batean aurkeztuko du prozesatutako peptidoa (espezifizitatea) eta CD40a CD40L-kin batuko da.

Tfh-k memoria sortu eta BL-k gainazalean dituen Ig-ei isotipo aldaketa egiten lagunduko dio. Halaber, antigenoa hobeto elkartuko zaio Igri hauei esker.

- **Antigeno timo independenteak:** Ez dute T linfuzitoen laguntzarik behar eta kasu honetan antigenoa beste molekula mota bat izango da.
  - Antigenoa polibalentea bada (epitopo errepikatu ugari) BCR bat baino gehiagora lotu daiteke → Seinale indartsua.
  - Gero posible da lipopolisakaridoren bat, azido nukleikoa,... adibidez TLR batera lotu eta bigarren seinalea eratu liteke.

Kasu honetan ekoiztuko diren antigorputzak IgM izango dira, batzuetan IgG batzuk askatu direla ikusi izan da, baina printzipioz IgM. Ez da afinitate hobekuntza emango, antigeno timo independenteetan ez da hain lotura indartsua emango, ezta oroimena lortuko ere. Indibiduo batek lortzen dituen Ag-ak *ag naturalak* izango dira deituak.



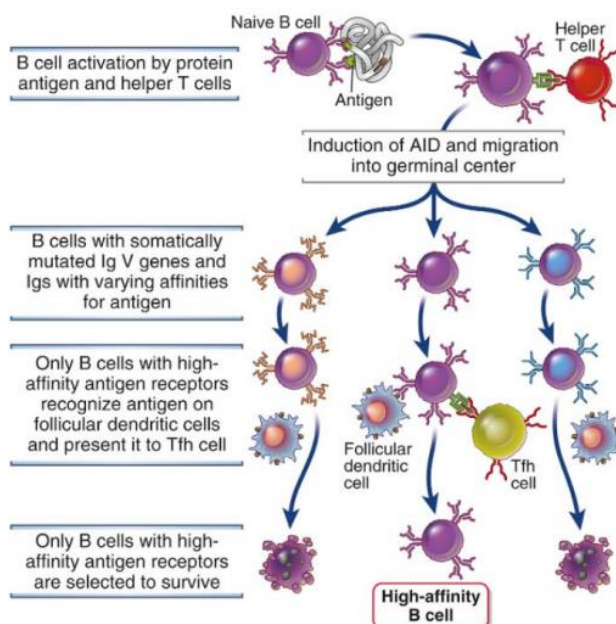
## Timo menpeko antigenoak

1. Hasierra batean TL antigeno prozesatua espezifikoki antzeman eta folikuluetan BL.k antigenoa zuzenean antzeman.
2. Aktibatutako TL laguntzaile bihurtuko da eta bat egingo du folikulu kanpoan B linfozito aktibatuarekin.
3. Bat egitean BL zelula plasmaticoak sortuko ditu (kasu honetan bizitza laburrekoak), isotipo aldaketak (IgG sortu daitezke),...
4. BLri ondo lotu zaion TLa folikuluetara joan eta Tfh bihurtuko da (ondo lotzen den TL folikularra bihurtuko da, we know it)
5. BL ugaritze handia gertatuko da → gune germinala. Bertan *gune beltza* (BL ugaritu eta ugaritu) eta *gune argian* Tfh eta zelula dendritiko folikularren bidez aztertuak izango dira.
6. Isotipo aldaketa (ingurunean dagoen zitokina arabera) gertatuko da. BL-k antigenoa barneratu, Tfh-ri erakutsi eta egokia bada hautespen positiboa izango du (biziraupen seinaleak jasoko ditu bai zelula dendritiko bai Tfh-ri eta aurrera jarraituko du)
7. Azkenean lortu duguna: alde batetik isotipo aldaketa, afinitate hobea, oroimen zelulak eta bizitza luzeko zelula plasmaticoak.

## Afinitate heltzea

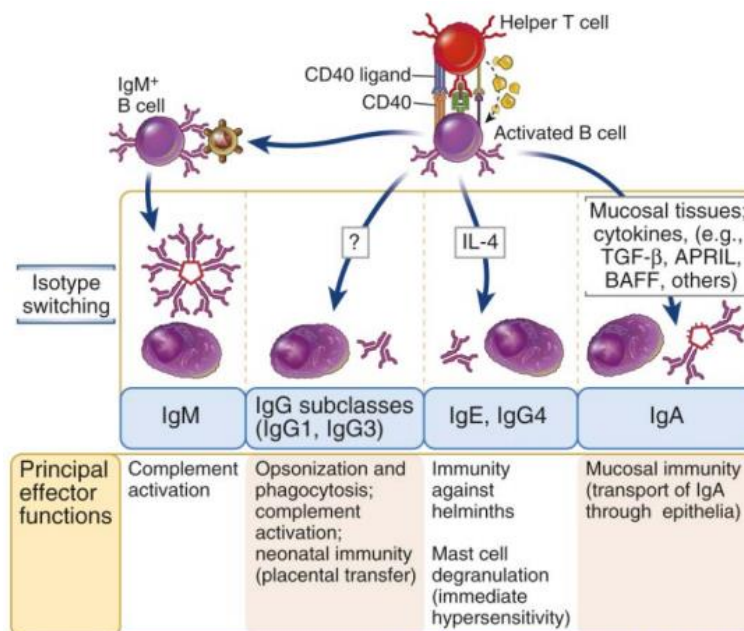
- BL-ek mutazioak jasan ditzateke paratopoa gehiegizko erreplikazioagatik. Batzuetan onuragarriak izango dira, hau da, afinitate handiagoa izango dute. Aldiz, mutazio horien ostean afinitatea gutxitu daiteke.
- Ugaritzean isotipo aldaketa egin behar dute, AID entzimaren bidez.
- Mutazioak paratopoa gertatu eta okerrerantz egin bada suntistuak izango dira apoptosiz zelulak. Onuragarria izan bada (afinitatea irabazi) eta gainerako funtzioak ondo betetzen baditu aurrera aterako da.

## Afinitatearen heltzea



## Isotipo aldaketa

- Inguruko zitokinen baldintzatuko dute isotipo aldaketan.
  - Antigenoa antzeman eta zuzenean → IgM ekoiztuko ditu.
  - IFN-gamma → IgG
  - IL-4 → IgE
  - TGF-beta → IgA
- Txertoen bitartez batez ere IgG eta IgA (jariakinetan izateko) lortu nahi ditugu, hauek baitira eraginkorrenak mikroorganismoen aurka



Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology, 9th ed. 2018

## Oroimena

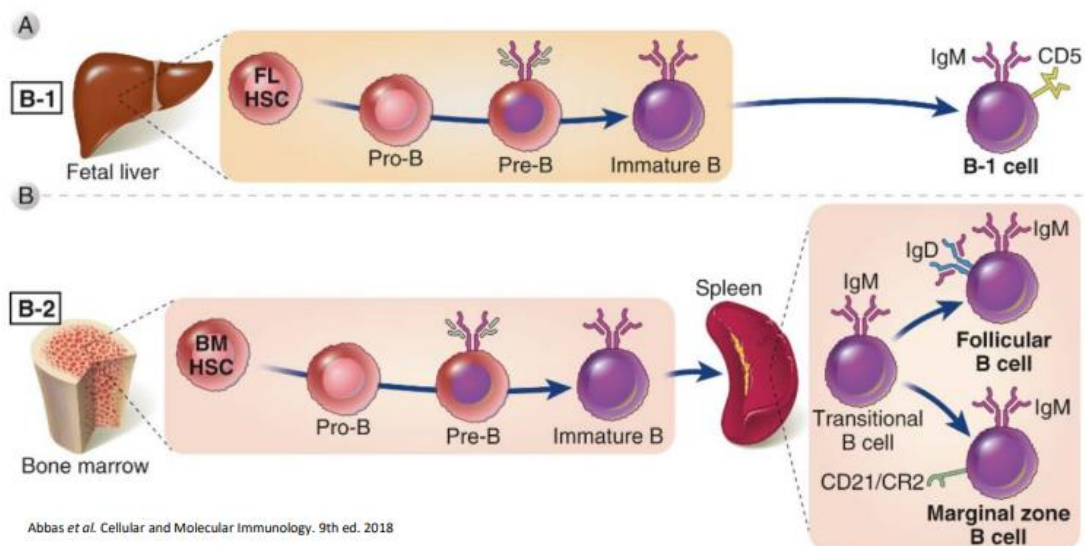
## Isotipoz aldatutako errezeptoreak

## Antigeno timo independienteak

- Antigenoa polibalentearen kasuan hainbat BCRri lotu eta seinale bortitzaren bidez nahikoa da aktibatuko → Ag naturalak sortuko dira.
- Beste kasu batzuetan antzeman izan da isotipo aldaketa egin dezaketela, ingurunean dauden zelulek zitokinak askatzen dituztelako. Argazkian ikusten da zelula dendritikoa dagoela, aktibatua dagoenez zitokina askatuko du, honen bitartez bigarren seinalea gertatuko da, isotipo aldaketa eragingo duena.

## B linfzito azpipoluazioak

- B-2 eta B-1 azpipoluazioak egongo dira.
  - **B-1:** Umekiaren gibelak ekoiztuko ditu linfzito hauek. Mukosa eta peritoneoan aurkituko ditugu, markatzaile bezala CD5 molekula izango dute.
  - **B-2:** Hezur muinean sortuko dira, batzuk linfzito folikularrak eta besteak gune marginaleko linfzitoak (barean aurkituko ditugu, konplementuarentzako errezeptoreak izango dituzte)
- B1 linfzitoak eta gune marginaleko linfzitoak timo independienteak izango dira eta BL folikularrak timo menpekoak.
  - B linfzito folikularrak proteina antigeno eta linfzitoaren laguntzaz aktibatu, afinitatea igo, isotipoa aldatu (IgA, IgG eta IgE)
  - Gune marginaleko B zelulak polisakarido edo lipidoekin bat egitean aktibatu eta IgM antigorputzak ekoiztuko dituzte. Konplementuak molekula hori opsonizatu badute, zelula hauek errezeptoreak dituztenez, potenteago aktibatuko da.
  - B1 linfzitoak mukosetan aurkituko ditugu, polisakaridoak edo lipidoak aktibatu eta IgM askatuko du.
- Bakterioen kapsula polisakaridoa da. B1 eta gune marginalkeko linfzitoak polisakaridoen aurka IgM ekoiztuko ditugu. IgM estalitako mikroorganismo batean bide klasikoko konplementu aktibazioa emango da, mikroorganismoa opsonizatu eta gune marginaleko linfzitoak bere aurka aktibatuko dira.



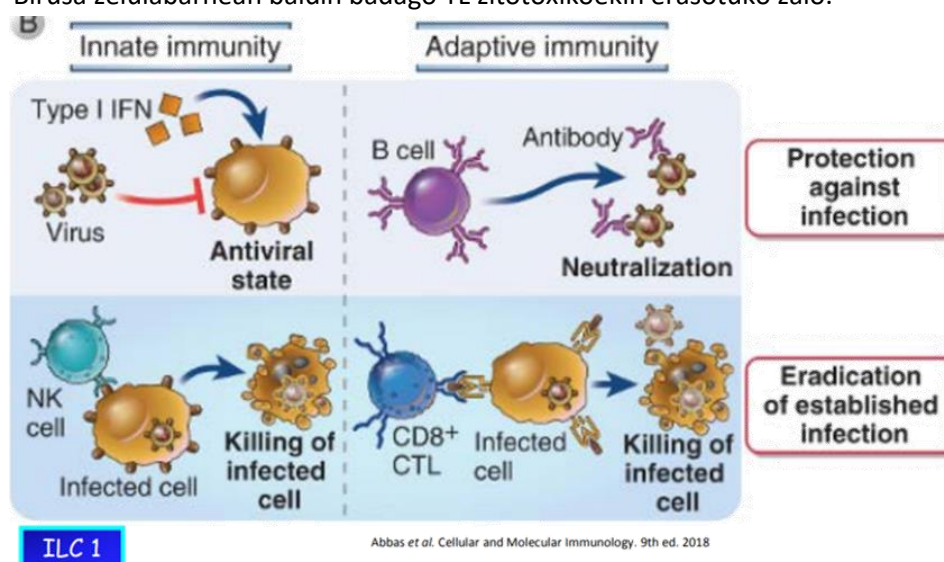
# 11. Mikroorganismoen aurkako erantzun immunea

Garrantzitsua da mikroorganismo extrazelular edo intrazelularrak diren erantzun immune ezberdinak aurrera eramateko.

Kaltea mikroorganismoaren ekintza **zuzenak** eragin dezake (zelulen heriotza). **Zeharka**, kasu honetan sistema immunea aktibatuko du eta sistema immune berak era dezake kalte hori.

## Birusak

- **Berezko erantzun immunean:** Mikroorganismoak zelula barruan egongo dira, NK eta 1-IFN (alfa eta beta) izango dira aurre egingo dietenak.
- **Hartutako erantzun immunean:**
  - Birusa kanpoan dagoenean antigorputzen bidez birusa neutralizatu eta hau ezingo da beste zelula batera sartu.
  - Birusa zelulabarnean baldin badago TL zitotoxikoekin erasotuko zaio.

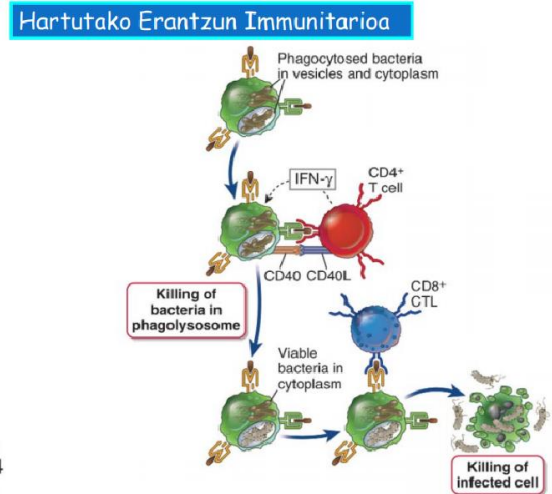
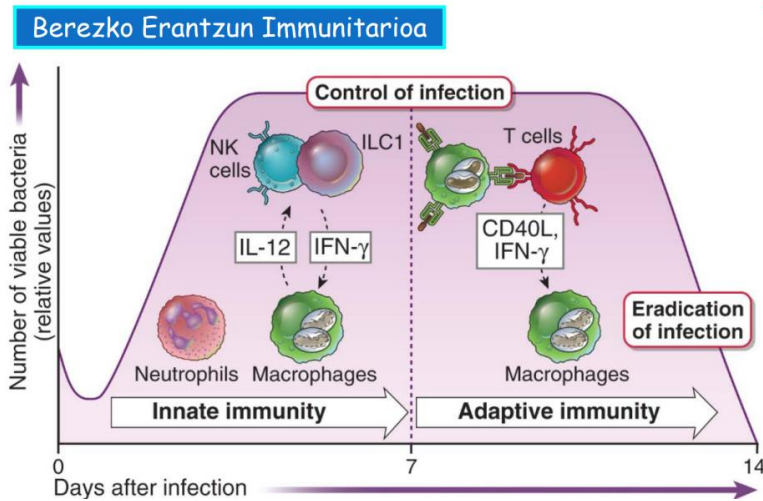


## Immunopatologia

- **Immunokonplexuak:** Batzuetan birus batzuek sortuko dituzte, hauek prezipitatu eta ehunetan kaltea eragingo dute. Antigeno antigorputz loturak konplementuaren aktibazioa eragingo du, hau ehun batean ematean mindu egin dezake. *B hepatitis birusaren kasuan odol hodian eroriko da immunokonplexua eta bertan hantura eta kalteak gertatuko dira.*
- **Asintomatikoak:** Birusa zelula barnean egonda, nahiz eta zelulari kalterik ez egin, sistema immuneak (Tlc) zelula hil egingo du eta horrek kalteak eragingo ditu.
- **Autoimmunitatea:** Hainbat birusek badute mimetismo molekularra. Mikroorganismo hauen aurkako antigorputzak eratuko ditugu, baina posible da gure antigenoekin batzea (mimetismoa) eta gaixotasun autoimmunea garatzea.

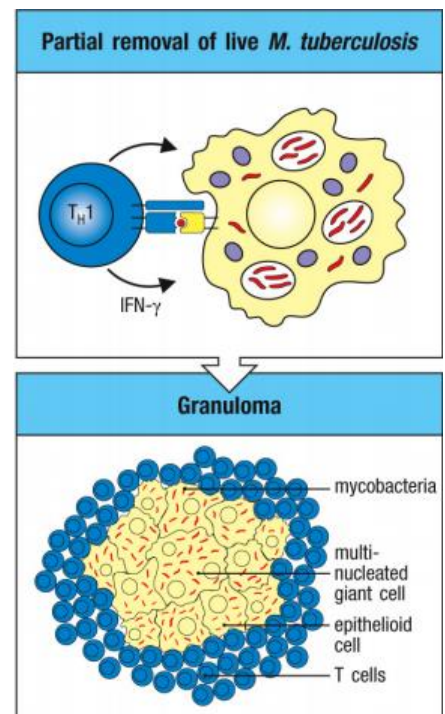
## Zelula barneko bakterioak

- **Berezko erantzun immunea:** Makrofago eta NK artean feedbacka egongo da. Makrofagoak IL-12 ekoiztu → NK aktibatu → IFN gamma ekoiztu → Makrofagoa aktibatu. Ingurune hortan hantura eragingo dute. 1 motako linfzito innatoek era IFN gamma ekoiztuko dute.
- **Hartutako erantzun immunea:** Th1ak IFN gamma askatuko du → Makrofagoa aktibatu → Mikroorganismoa suntsitu.
  - Kasu batzuetan mikroorganismoa zitoplasman egongo da, MHCI molekulan aurkeztua izango da peptidoa eta Tlc-ek suntsituko dute.



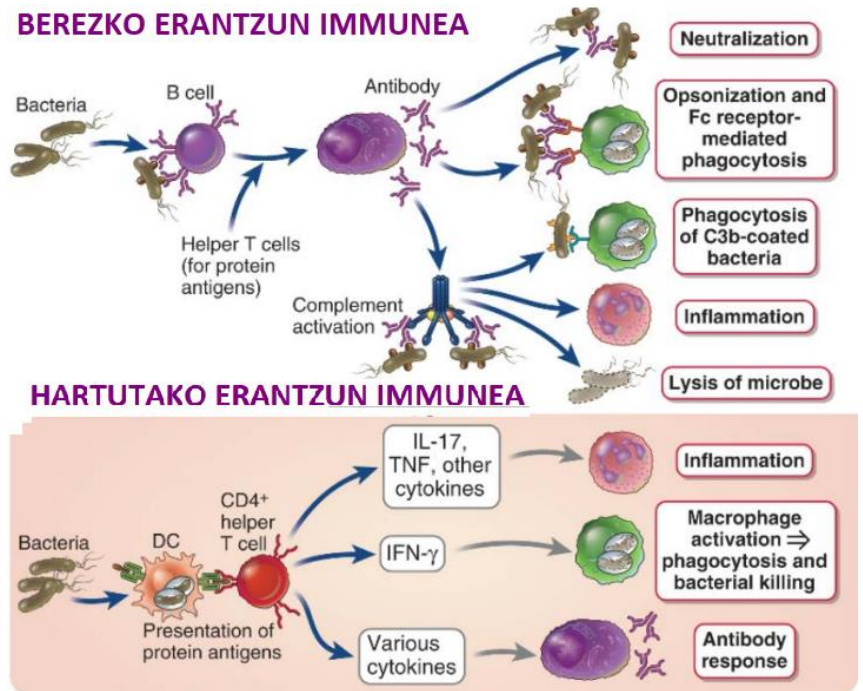
## Immunopatologia

- Makrofagoak ehunak kaltetu ditzake
- Granulomak: Makrofagoak mikroorganismoa barneratu eta suntsitzeko zaila bada edo gaixotasun genetikoak direla eta ez badira gai suntsitzeko (entzima jakin batzuk ez izatea adibidez) → Gaixotasun kronikoak sortu daitezke granuloma bezalako egiturak sortzean.



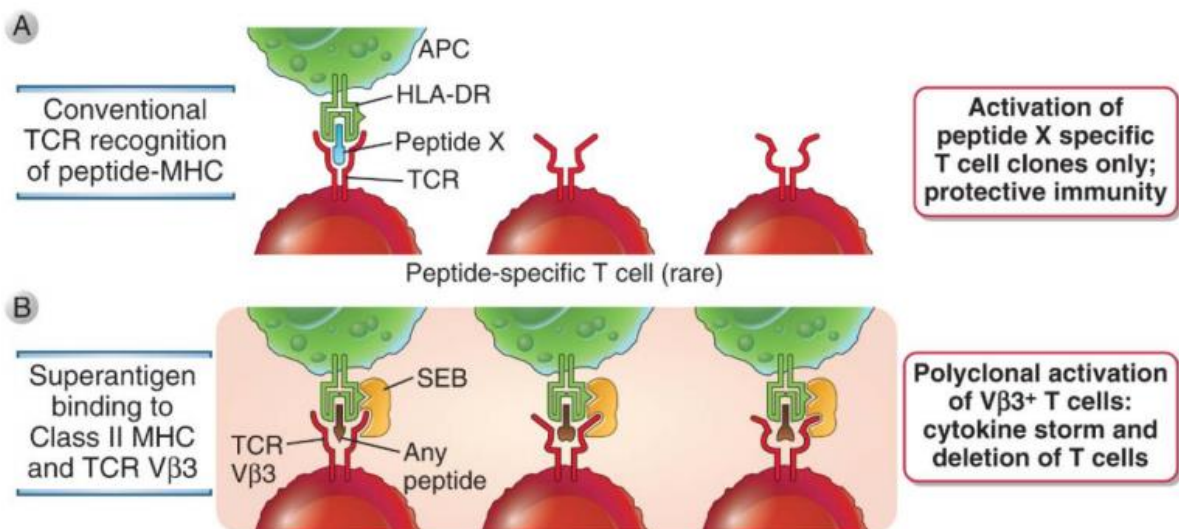
## Zelula kanpoko bakterioak

- **Berezko erantzun immunea:**
  - Konplementuaren aktibazioa
  - Makrofagoen aktibazioa (antzeman eta barneratu)
  - Hantura mekanismoa
- **Hartutako erantzun immunea:**
  - Antigorputzak ekoiztea: Neutralizatu, opsonizatu, konplementuaren aktibazioa
  - T linfozito laguntzaileen aktibazioa garrantzitsua izango da: Th17 (hantura), Th1 (IFN askatu, makrofago aktibazioa, antigorputzak ekoizten lagundu)



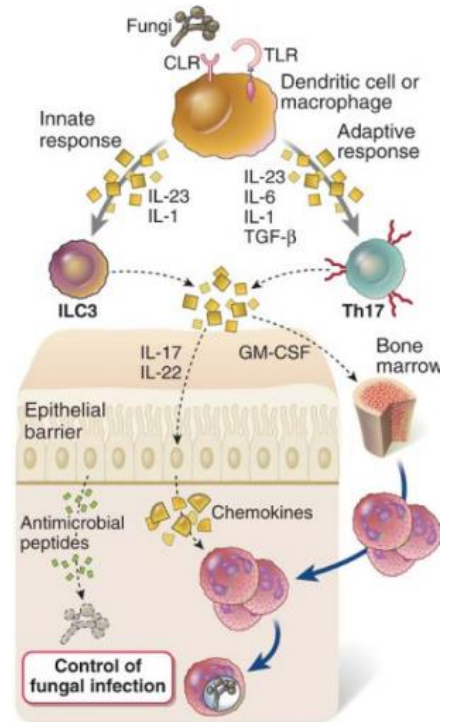
## Immunopatologia

- Makrofago eta neutrofiloak hantura gunera erakarriak izango dira eta haien edukiak askatuko dituzte, bertan kalteak eraginez.
- Immunokonplexuak eratuko dira, prezipitatzan duten lekua kaltetu. Glomerulonefritis postestreptokokozikoa (Estreptokoko eraginez)
- Autoimmunea: Sukar erreumatikoa.
- Superantigenoa: TLh asko aktibatuko dira eta indibiduoarengan shocka gerta daiteke.



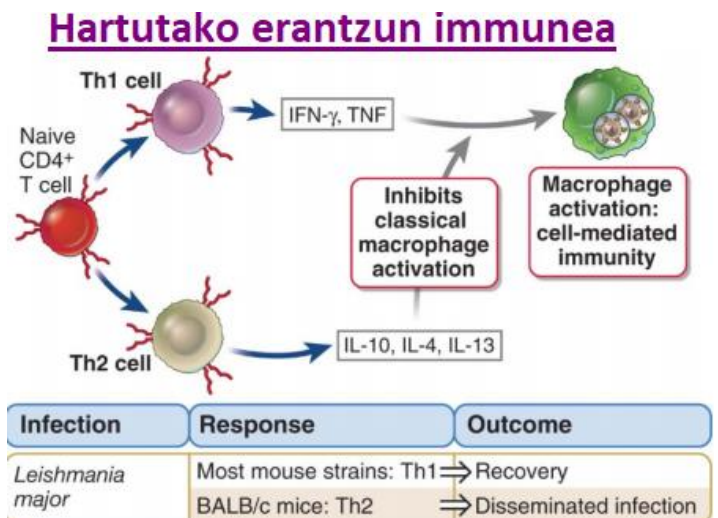
## Onddoak

- Immunologiari dagokionez bakterioen antzekoak dira. Zelulakanpoko edo barneko onddo unizelularrak aurkituko ditugu.
- Hauen gaixotasunek Mikosi dute izena, normalean ez dira oso patogenoa baina immunoeskasia duten indibiduoengan arriskutsua da.
- **Berezko erantzun immunea:** Konplementu aktibazioa, hantura, fagozitosia eta 3. taldeko berezko linfozitoak.
- **Hartutako erantzun immunea:** Zelulabarneko onddoa bada Th1 interesatzen zaigu eta zelulazkanpoko baldin bada Th17a (IL-17 eta IL-22 askatzen dute, epitelioko zelulak aktibatzen dituztenak substantzia antimikrobiarrak ekoizteko, 3. taldeko linfozito innatoak bezalaxe)



## Bizkarroiak

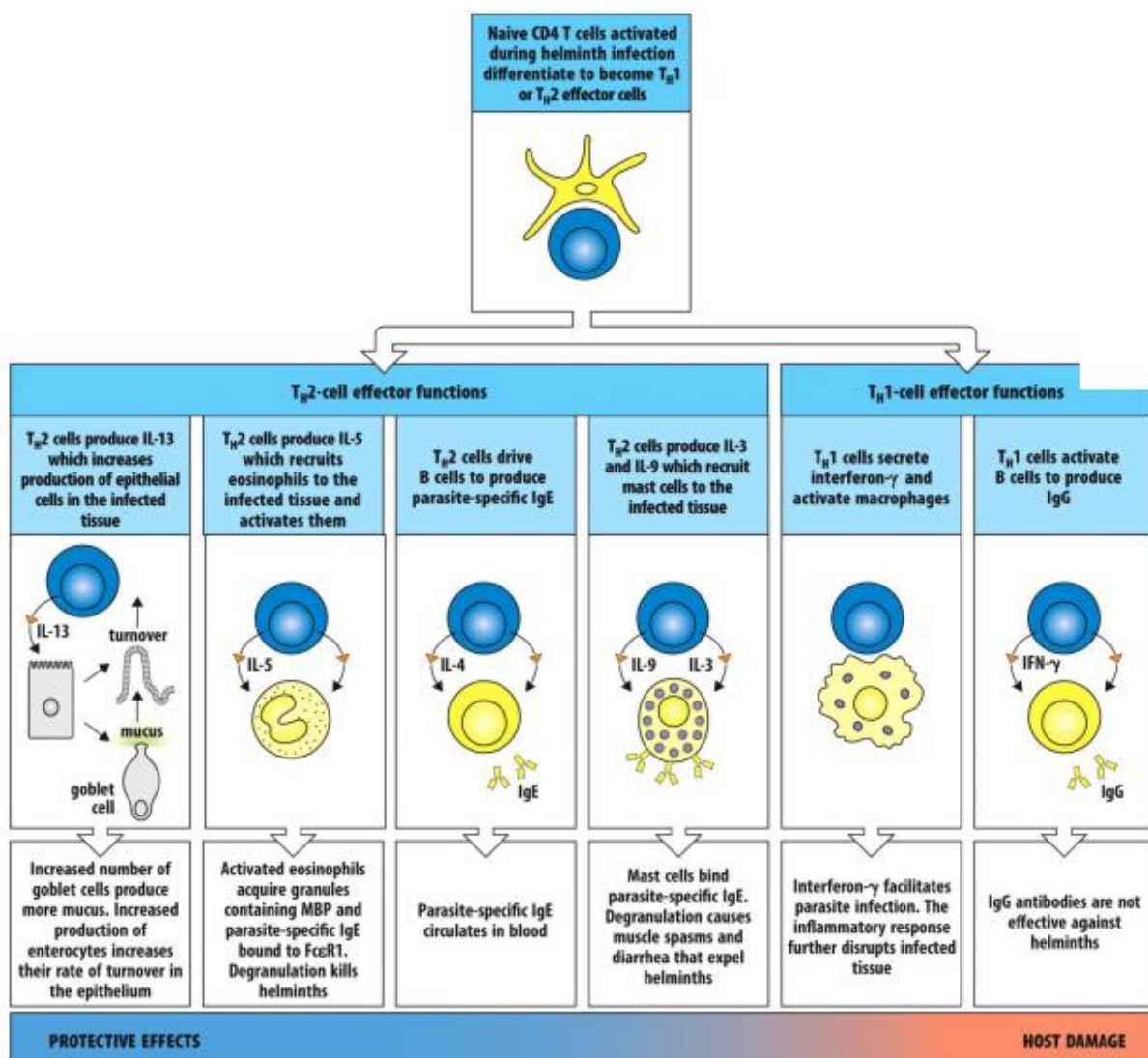
- Zelulakanpoko eta barneko bizkarroiak daude. Zelula barnekoak unizelularrak dira eta besteak, helmintoak, plurizelularrak.
- Bizi ziklo konplexuak izango dituzte beti. Tegumentu bat izango dute, gainazal oso gogorra, suntsitzeko oso zaila izango dena
- **Berezko erantzun immunea:** Ez da oso eraginkorra izango, garrantzitsuena muga fisiko eta kimikoa litzateke sartu ez daitezen.
  - 2. taldeko linfozito innatoak aktibatuko dira zelula epitelialen bidez eta IL-13 eta IL-5 askatuko dute.
  - Konplementua aktibatu dezakete eta batez ere bizkarroi zelulabakarrak barneratu daitezke.
  - Plaketen bidez muga fisikoa
- **Hartutako erantzun immunea:** Th1 eta Th2 aktibatuko dituzte, oreka lortu behar da bi hauen aktibazioak, bestela gaixotasunak kronifikatzeko joera izango dute. Th1ek IFN gamma eta TNF askatu hantura eragiteko eta makrofagoak aktibatuzeko + Th2k askatzen dituen zitokinak hantura inhibitzaileak izango dira → Oreka lortuz suntsituko da mikroorganismoa.





## Helmintoak

- Th1 aktibatzea ez zaigu interesatzen organismo makroskopikoa izanda Th2runtz bideratzea hobeto baitoakigu:
  - IL-13k hesteetako zelulen berritzea eta muki gehiago jariatzea (oztopatu errai eta hesteetan lotzea)
  - IL-5 ingurunera eosinofiloak erakarri→Pikorrak garrantzitsuak dira tegumentuak suntsitzeko. Eosinofiloak dituzten IgE guztiak helminotaren gainera askatuko dituzte
  - IL-4k BL IgE ekoiztera bultzatu.
  - Mastozitoak erakarriko dituzte helmintora.
- Th1ak IFN gamma aktibatuko ditu, makrofagoak aktibatuko dira ingurunean hantura eragiteko, eta IgG ekoiztuko dira. Kasu honetan ez zaigu interesatzen hauek lortzea.



## Immunopatologia

- Fibrosiak eragin.
- Immunokonplexuak sortu.



# 12: Hipersentikortasuna

Erantzun immuneak gehiegizko edo ezegokia den erantzuna bideratzen duenean ematen da hipersentikortasuna (alergia mota bat da), gaixotasun kronikoak dira. **Alergenoek** sortzen dituzte.

Gaur egun hala ere tratamenduak daude hauen aurka eta eraginkorrak dira: indibiduoak alergenorekiko tolerantak bihurtzen dira, beraz sistema immunea ez da aktibatuko.

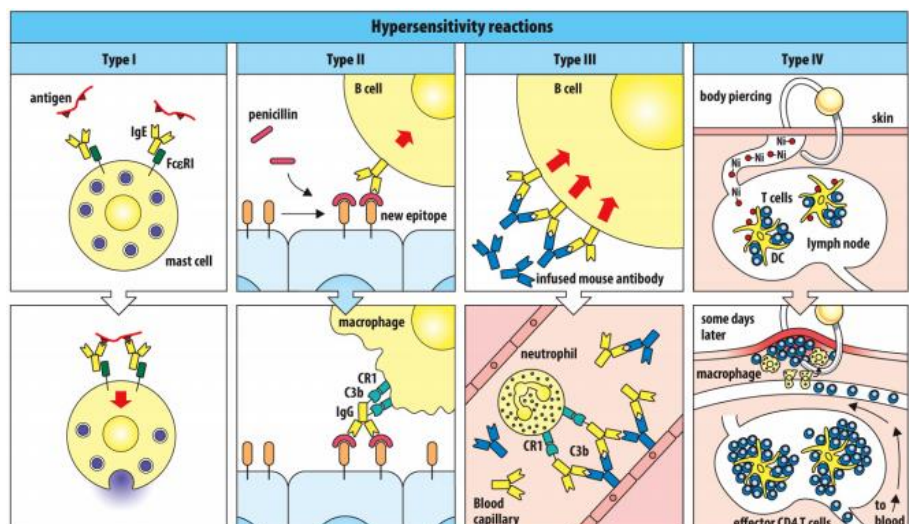
Hipersentikortasuna arnastutako partikulek, ziztatzen diren substantzietatik, elikagaiek sortzen dituzte. Gainera kontaktu bidezko alergiak ere egon daitezke (alergia ezberdina).

## Sailkapena

Hipersentikortasunak zein molekulek parte hartzen duten eta mekanismoen arabera ezberdintzen dira:

- **I motakoa.** Alegia mota ohikoena da. Indibiduo bat alergeno batekin lehen aldiz kontaktuan jartzean honen aurkako IgE sortzen dituzte. Izan ere indibiduo hauek predisposizio genetiko bat izango dute hau sartzean sistema immunea aktibatzeko eta IgE sortzeko. Alergenoa toleratu ordez sistema immunea honen aktibatzen da eta IL-4 ekoizten dute antigorputzaren isotipo aldaketa eraginez IgE ekoizteko. Alergiak dituzten indibiduoek IL-4 gehiago ekoizteko eta beraz IgE gehiago izateko joera izango dute.
- **II motakoa.** Antigorputzek eragiten duten hipersentikortasuna: IgM edo IgG. Penizilina gorputzean sartzean gure proteina batzuei lotu daiteke epitopo edo antigeno berriak sortuz: **neoantigenoa** sortzen da. Sistema immunea honen aurka aktibatzen da antigorputzak sortuz.
- **III motakoa.** Antigorputzek immunokonplexuak sortu dituzte kaltea eraginez. IgM eta IgG parte hartuko dute, egitura bati lotuko dira immunokonplexuak sortuz
- **IV motakoa.** Kontaktu bidezko hipersentikortasuna da, **T linfzitoek** partehartuko dute. Piercing bat egitean honek nikela edo kobrea bezalako konposatuak ditu eta hauek prozesatuak edo beste proteina bati lotuta T linfzitoak aktibatzen dituzte, efektoreak bihurtuz. Hauek

piercing-a dagoen lekura joango dira bertan hauntura eraginez.

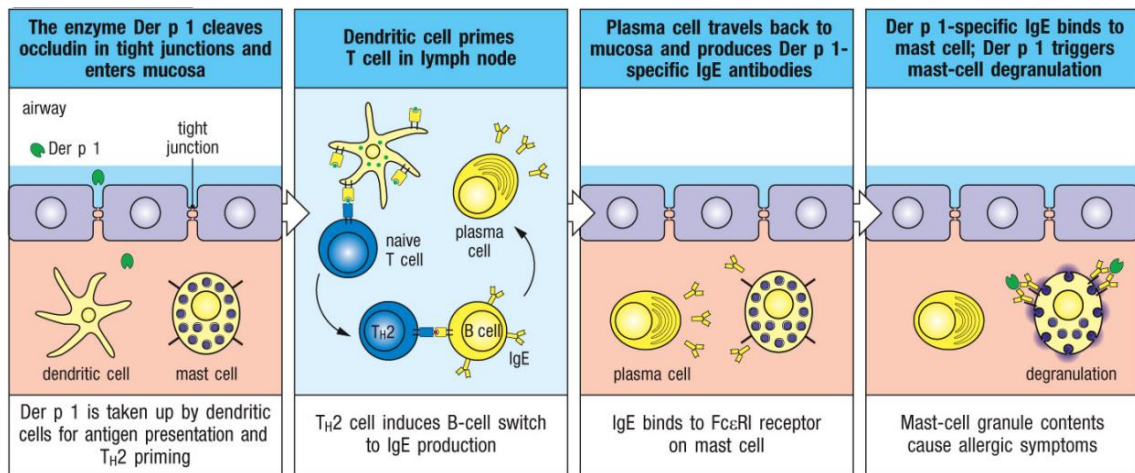


## I Motako Hipersentikortasuna:

**Sentsibilizazio** pausua behar dute hipersentikortasun mota guztiek: indibiduo bat alergenorekin lehengo kontaktuan jartzean honen aurkako IgE-ak ekoiztuko ditu eta hauek mastozitoei lotuko dira, mastozitoak kargatuta egongo dira. Honen ondorioz indibiduo alergenorekin horrekiko sentsibilizatuta egongo da.

Alergenoa barneratu eta zelula dendritikoen T linfotzito birgina aktibatuko dute hau Th2 bihurtuz. Gainera T linfotzitoek IL-4 askatuko dute B linfotzitoek IgE sortzeko. Hauek mastozitoei lotuko dira afinitate handiko errezeptoreen bidez, beraz alergenorekin berriro kontaktuan jartzean mastozitoak aktibatuko egingo dira beraien edukina kanporatuz eta hauntura eraginez.

Alergenoak proteina bat izan behar da, horrela prozesatuak izan ahal direlako MHC molekulei lotuak izateko.



Bi fase daude:

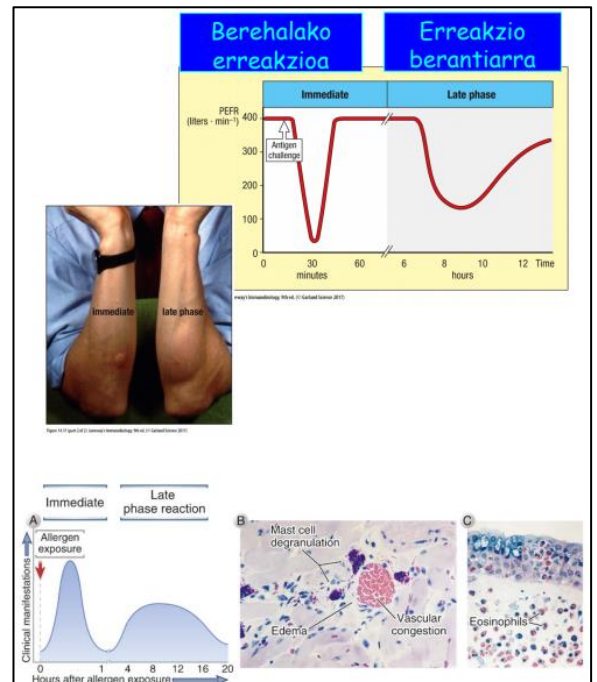
- **Berehalako erreakzioa.** Berehala emango da. Mastozito bat aktibatuko da berari lotuta dauden bi IgE-k alergenoa ezagutzen badute, honek berehalako erreakzioa emango du.
- **Erreakzio berantiarra.** Ordu batzuk pasata emango da. Aktibatutako mastozitoak zitokinak askatuko ditu eta hauek erreakzio berantiarra eragingo dute: hauntura gunera beste zelula batzuk erakarriak direlako.

### IgE eta FcεRI errezeptorea:

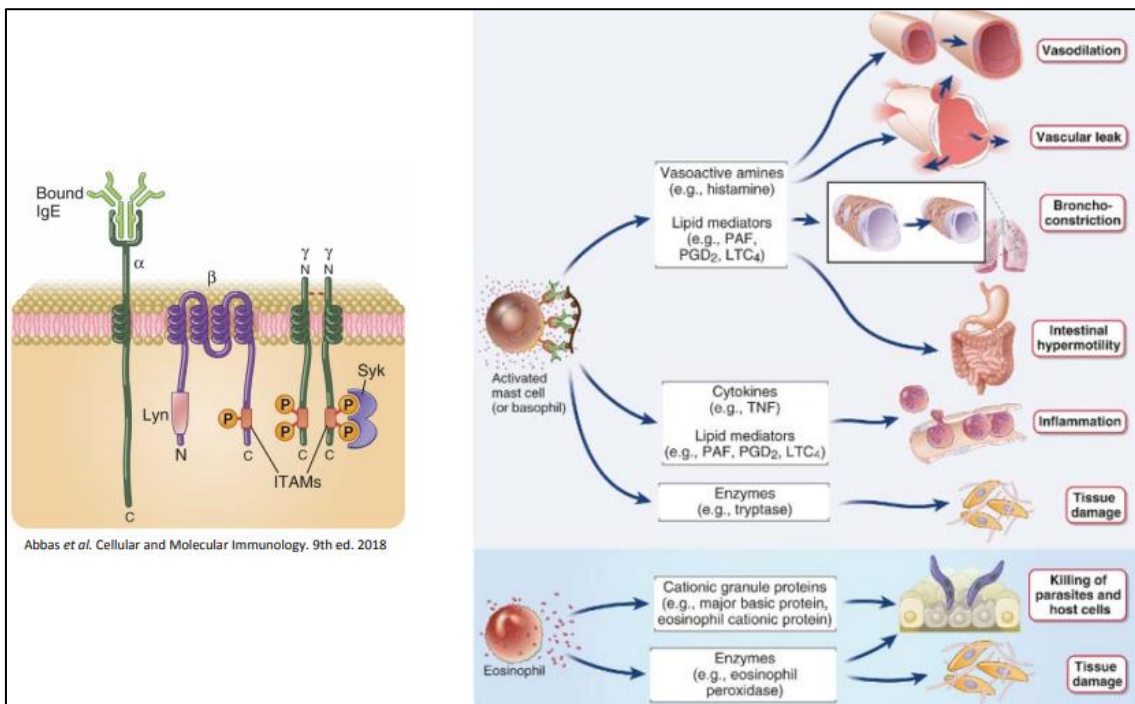
FcεRI errezeptoreak ITAM domeinuak ditu eta hauek aktibazioan lagunduko dute (IgE- rekiko afinitate handia duen errezeptorea dau hau).

Mastozito bat aktibatzen denean hasieran pikorretan dituen edukiak askatuko ditu: **aminak eta lipido bitartekariak**.

Ondoren askatuko dituen **zitokinek** erreakzio berantiarra eragingo dute: hauntura eta ehunaren kalteak eraginez. Eosinofiloak ingurunera joatea eragingo dute ere, hauek

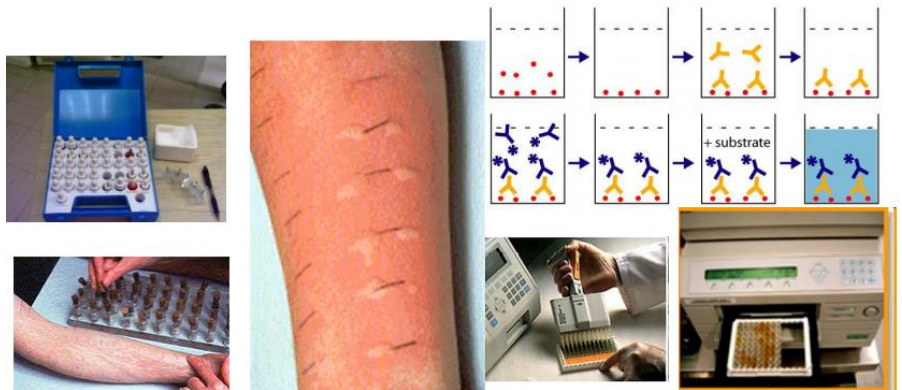


erreakzio berantiarrean parte hartzen dute: proteina kationikoak dituzte eta hauek askatzean kalte handia eragingo dute, ehunetan eraginez kalteak (kaltea eragiten duten entzimak ere askatzen dituzte).



### Diagnostikoa:

**Larruzaleko probak** ☒ Zitada probak edo prick. Alergeno bakoitza non gehitu markatu eta bertan gero alergenotantak gehitu. Ondoren kutxila batekin zauritu erreakzioa azkarrago eman dadin. Minutu batzuk pasa ondoren erreakzio gertatu den arabera alergia duen edo ez diagnostikatuko da.



**Entzimoimmunoprobak** → IgE espezifikoen determinazioa. (ELISA adibidez).

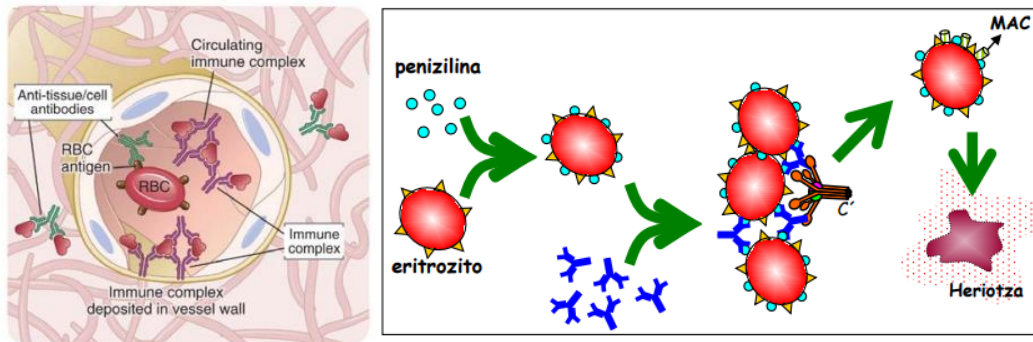
### Tratamenduak

- Tratamendu farmakologikoa (sintomak)
  - Kromoglikatoa: Mastozitoen bitartekarien askapena inhibitu
  - Antihistaminikoak: Askatutako bitartekarien efektuak inhibitu
  - Kortikosteroideak: Zitokinen sintesia inhibitu
- Prebentzioa: Alergenoa ekidin
- Desentsibilizazioa

## II motako hipersentikortasuna:

Antigorputzen bidezko hipersentikortasuna da: IgM edo IgG. IgM-ak aldez aurretik ditut, antigorputz naturalak dira. Honen adibide ohikoena **odol transfusioa** da: eritroblastosis fetala, amak Rh negatiboa eta haurrak Rh positiboa duenean ematen da.

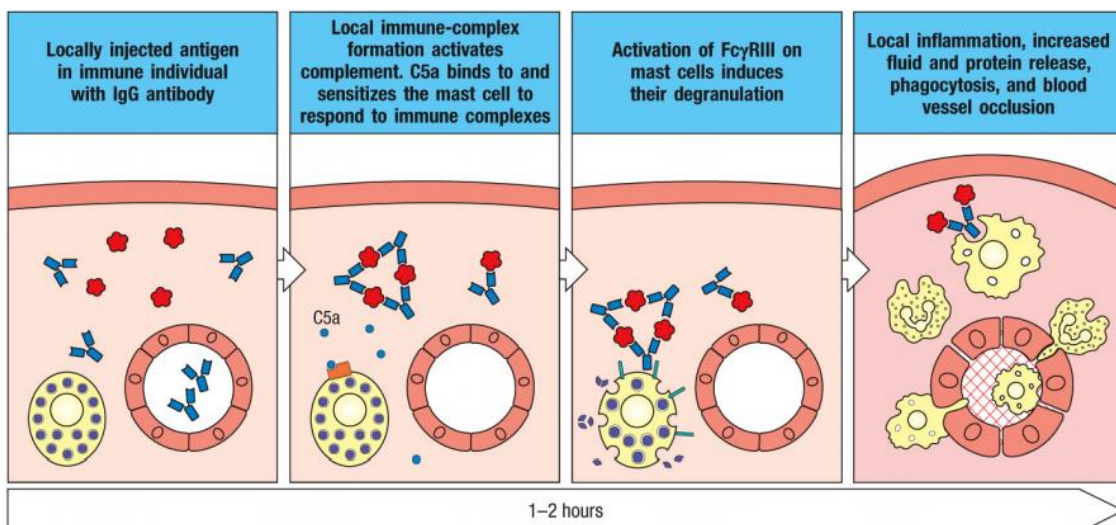
Penizilina eragindako **anemia hemolitikoa** ere garrantzitsua da. Hau barneratzean hematiekin lotuko da eta antigorputzak eratuko ditu honen aurka. Berrero kontaktuan jartzean anemia hemolitikoa eragingo du hematien suntsiketa bideratu delako.



## III motako hipersentikortasuna:

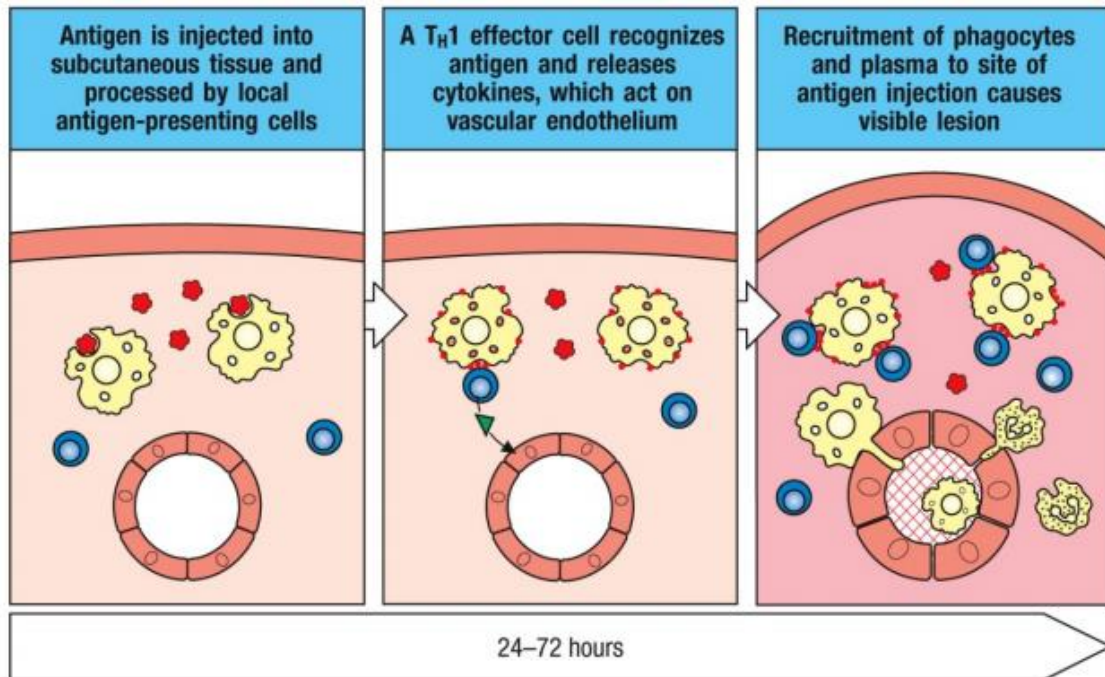
Immunokonplexuak txikiak direnean odoletik garraiatzen dira eta horiek giblean edo barean garbituak dira. Hala ere **alergeno kopuru handia** barneratzen badut Ig asko sortuko dira (M eta G) eta hauek lotu egingo dira immunokonplexu handiak sortuz. Hauek prezipitatu egingo dira eta kaltea eragingo dute.

- Antigeno larruazalek barneratzen bada bertan hauntura handi bat emango da: **Arthus erreakzioa**.
- **Baserritarren birikaren** gaixotasunean alergenoa onddo bat izango da. Hauek belarra inhalatzen zutenean onddoak sartzen ziren eta hauek immunokonplexuak sortzen zituzten albeoloetan.
- **Serumaren gaixotasuna** saguan edo zaldian sortutako Ig-ak immunizazio pasiboan erabiltzean gertatzen zen. Honek immunokonplexuak sortuko ditu kaltea eraginez.



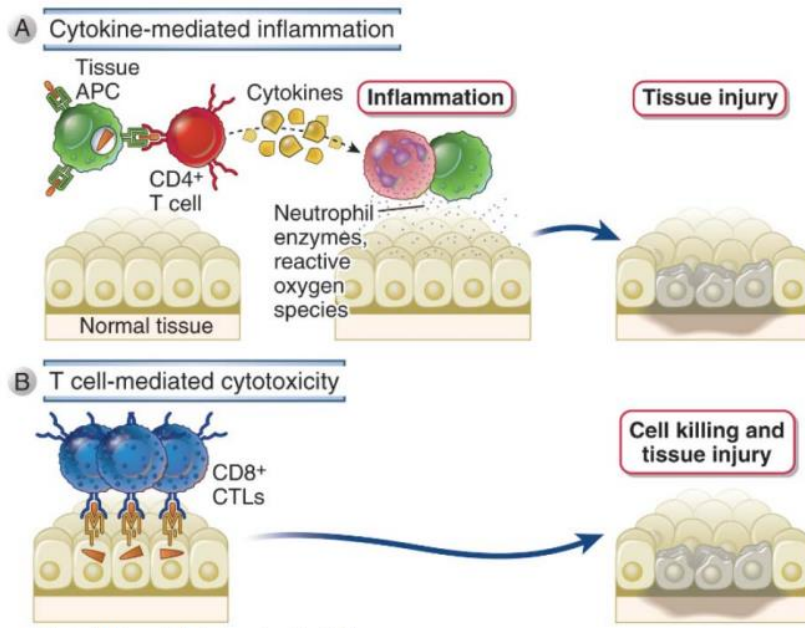
#### IV motako hipersentikortasuna:

Hainbat substantziak eragingo dute. Hemen T linfozitoek parte hartzen dute eta **atzeratutako hipersentikortasuna edo berantiarra** ere deritzo: erreakzioa beranduagoikusten da, 24h pasatu behar dira gutxienez hau antzemateko.



T linfozito laguntzaileek eta zitotoxikoek parte hartzen dute:

- Zitokinak askatuko dituzte eta hauek hantura eragingo dute substantzia dagoen ehunean kaltea eraginez.
- Tc eragileek antigenoa daramaten zelulak suntsituko dituzte zuzenean.



# 13. Gaixotasun Autoimmuneak

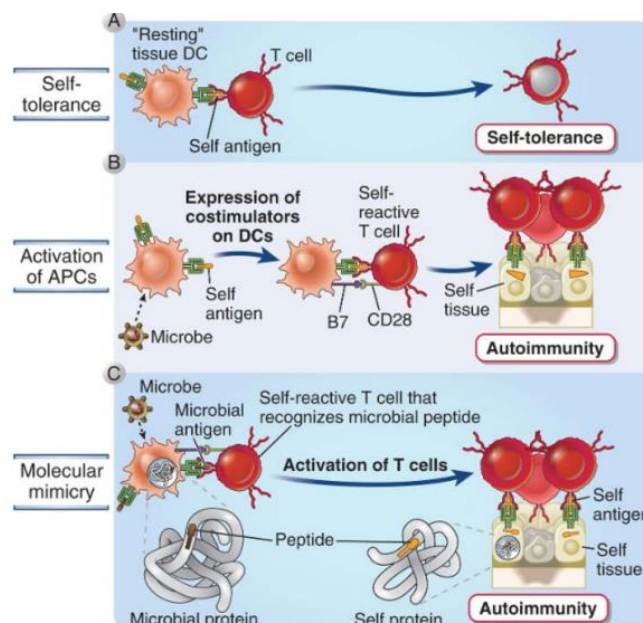
Gure sistema immunea gure aurka aktibatzen da gaixotasun immuneetan eta gainera gaixotasun hauek kronifikatu egiten dira. Gaixotasun hauen sortzea inhibitzeko tolerantzia prozesuak garrantzitsuak izango da, indibiduo batek tolerantzia prozesuan arazoak baditu linfzito autoerreaktiboak garatuko ditu (gaixotasun autoimmuneak sortuz).

Alde batetik faktore genetikoak egongo dira baina infekzio batzuek, traumatismo baten ondorioz edo ingurumeneko substantzia batzuk barneratzen ditugunean eragina izan dezakete gaixotasun autoimmuneak sortzeko ere.

## Infekzioaren eragina

T linfzito batek aktibatzeke antigenoa antzeman behar du, baina molekula koestimulatzaileen laguntza behar du ere.

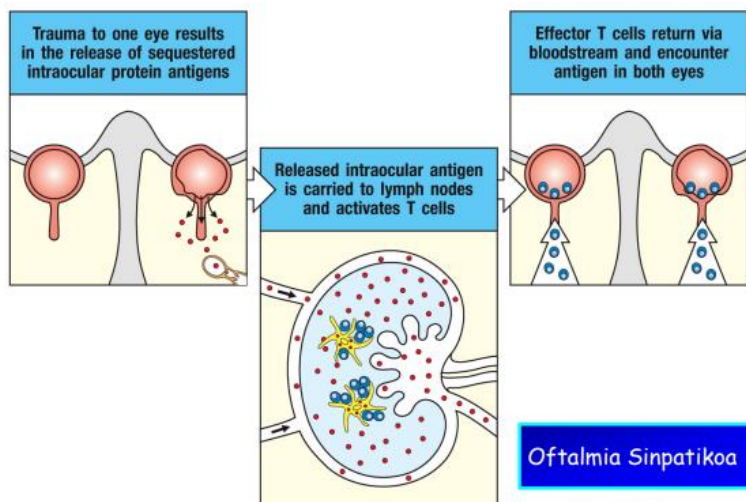
- Zelula dendritiko bat osasuntsu baldin badago autopeptidoak aurkeztuko ditu MHC molekulari lotuta.
- APC mekanismoa. Momentu batean zelula dendritiko hori mikroorganismo batek kutsatzen badu aktibatu egingo da eta gainazalean molekula koestimulatzailek aurkeztuko ditu. Indibiduo batek T linfzito autoerreaktiboak baldin baditu peptido propioa antzemango du eta aktibatu egingo da molekula koestimulatzaileak dituelako. Aktibazioa hau autoantigenoaren aurka emango da eta kaltea eragingo dute gure ehunetan.
- Mimetismo molekularra. Mikroorganismo batzuen peptido sekuentzia batzuk gurearen antzekoak dira. T linfzitoa mikroorganismoaren peptidoari lotuko da eta aktibatu egingo da, baina aktibatu den T linfzito horrek gure autoantigenoa ere antzeman dezake, antzekotasun handia dutelako. Beraz kaltea kutsatutako zeluletan eta guri ere kaltea eragingo digute.





## Traumatismoak

Leku batzuk daude immunoprivilegiatuak direnak eta sistema immunea ez dena iristen: garuna, begiak, umekia eta testikuluak. Gerta daiteke traumatismo bat egotea ingurune horietako batean eta sistema immunea lehengo aldiz kontaktuan jarriko da antigeno horrekin (antigenoa solte egongo delako traumatismoa dela eta, autoantigenoa da). Antigeno hori gongoil lionfatikora joango da, han T linfzitoak antigeno horren aurka aktibatuko dira eta beraz leku immunoprivilegiatuetan kalteak eragingo dituzte.

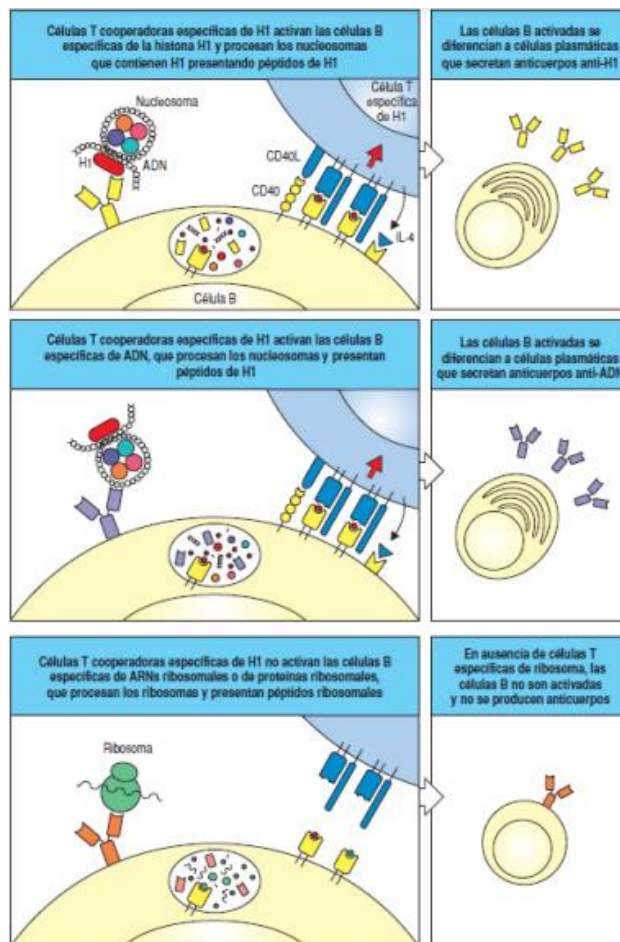


## Epitopoaren zabalkuntza:

Hasiera batean sistema immunea epitopo baten aurka aktibatzen da, baina gero epitopo hori dagoen ingurunearen aurka aktibatu daiteke sistema immunea: epitopoaren zabalkuntza.

T linfzito laguntzaile batek histona baten peptidoa antzematen du, zehazki TCR-ak H1 antzemango du. B linfzito baten BCR-ak epitopo bera antzemango du ere eta beste B linfzito baten BCR-ak aldiz harizpi bikoitzeko DNA. Antigeno aurkezle profesionalak direnez antigenoa prozesatu eta MHC-ri lotuta aurkeztuko die aurreko T linfzitoari antigenoa: H1-ren peptidoa biek (prozesatzean peptido hau aurkezru MHC molekulari lotuta bi B linfzitoek). T laguntzaileak espezifikoki antzemango du H1 eta bi B linfzitoak aktibatuko ditu. B linfzitoak aktibatzean antigorputzak lortuko dira harizpi bikoitzeko DNA-rekiko eta H1 histonarekiko, hori da epitopoaren zabalkuntza.

Hasiera batean sistema immunea H1 histonaren aurka bakarrik aktibatzen zen, baina gero beste histonen aurka sistema immunea aktibatzea ere lortzen da.



## Gaixotasun autoimmuneak

### Genetika:

Gaixotasun hauek gaixotasun kronifikatuak izango dira. Tolerantzia prozesuak oso garrantzitsuak izango dira, hauek huts egiten dutenean sistema immunea bere aurka aktibatuko da.

Genetikoki ikusi da indibiduoek zegun eta zein MHC duten gaixotasuna pairatzeko probabilitate gehiago izango dituztela. Izan ere MHC molekulen funtzio antigenoak erakustea izango da, beraz peptido ezberdinak lotzeko aukera ezberdinak egongo dira eta horrela indibiduoek gaixotasunak pairatzeko probabilitate gehiago edo gutxiago izango dute. Hormonak eta sexuak ere eragina izango dute, emakumezkoek orokorrean gaixotasun autoimmune bat pairatzeko probabilitate handiagoa izango dute.

HLA- and gender-associated risk for autoimmune disease			
Disease	HLA allele	Relative risk	Sex ratio (♀:♂)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Type 1 diabetes	DQ2 and DQ8	~25	~1
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	~1
Pemphigus vulgaris	DR4	14.4	~1
Autoimmune uveitis	B27	10	<0.5
Psoriasis vulgaris	CW6	7	~1
Systemic lupus erythematosus	DR3	5.8	10–20
Addison's disease	DR3	5	~13
Multiple sclerosis	DR2	4.8	10
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2	3
Graves' disease	DR3	3.7	4–5
Hashimoto's thyroiditis	DR5	3.2	4–5
Myasthenia gravis	DR3	2.5	~1
Type I diabetes	DQ6	0.02	~1

- Pertsona batek ez baldin badauka AIRE transkripzio faktorea T linfozito erreaktibo asko sortuko ditu beraz gaixotasun autoimmuneak pairatzeko probabilitate handiagoa izango da.
- CTLA-4 inhibizio molekula bat da eta hau ez dutenek Diabetes mellitus I mota eta artritis erreumatoidea pairatzeko probabilitatea.
- Fas ligandoa ezin badute sintetizatu ezin izango dituzte zenbait zelula suntsitu beraz gaixotasunak izateko probabilitate handiagoa.
- T linfozito erregulatzailerik ez duten pertsonak (arazoa FoxP3-an) gaixotasunak izateko probabilitate handiagoa izango dute.

Gaixotasun autoimmuneak espezifikoak (organo bati eragiten diote) edo sistemikoak (hainbat zonalderi kaltea eragiten dio) izan daitezke. Baina gaixotasun autoimmune bat dugunean zelula konkretu baten aurka egingo du sistema immuneak (bere espezifitatea dela eta).

## Ag propioen aurkako erantzuna:

- Alde batetik gaixotasun autoimmunen antigorputzak sortzen direnean autoantigeno baten aurka II motako gaixotasun autoimmuna izango dugu, kaltea antigorputzek sortuko dute.
- III motako gaixotasun autoimmuna immunokonplexuek eragingo dute.
- IV motako gaixotasun autoimmunen T linfozitoek parte hartuko dute eta horrek kaltea eragingo du, hala ere autoantigorputzek kaltea eragin ahal dute ere.
- I motako gaixotasun autoimmuna alergia izango da.

## II. motako autotimmunitatea:

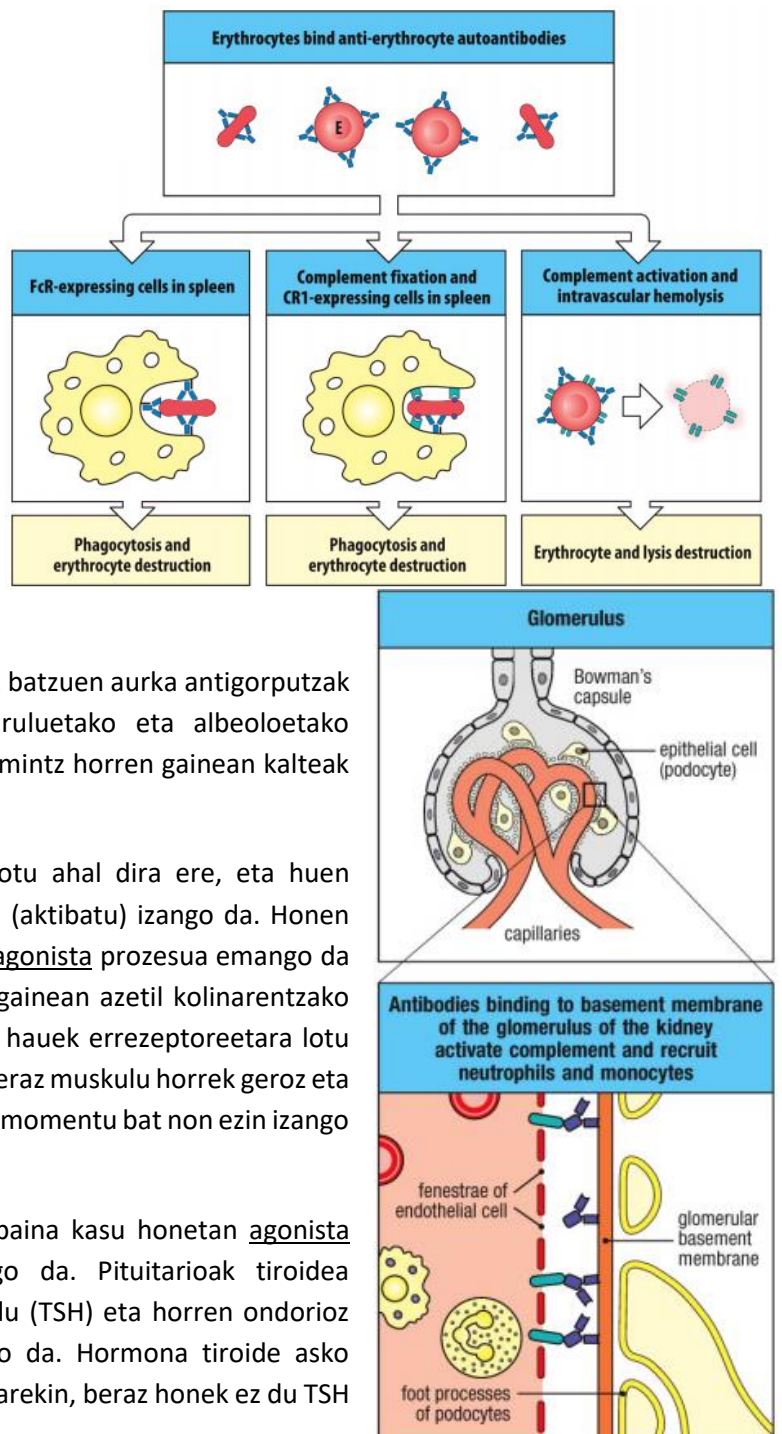
Gure hematiei katea eragiten dieten antigorputzak baditugu: anemia hemolitikoa. Antigorputz bat hematie bati lotuta dagoenean: fagozitosia (opsonizatuta dagoelako) eta konplementuaren aktibazioa emango da hematiaren lisia eraginez.

Purpura trombozitemian plaketen aurka aktibatze da sistema immunea. Plaketek gainazalean CD41 molekula dute eta hau antzemate duten antigorputzak sortuko dira plaketaz suntsituz. Honen ondorioz hemorragiak sortuko dira (plaketen kontzentrazioa jaisten delako).

**Goodpasture sindromean** indibiduoak mintz batzuen aurka antigorputzak sortzen ditu eta horren ondorioz glomeruluetako eta albeoloetako mintzari antigorputzak lotzen zaizkio, beraz mintz horren gainean kalteak eragingo dituzte.

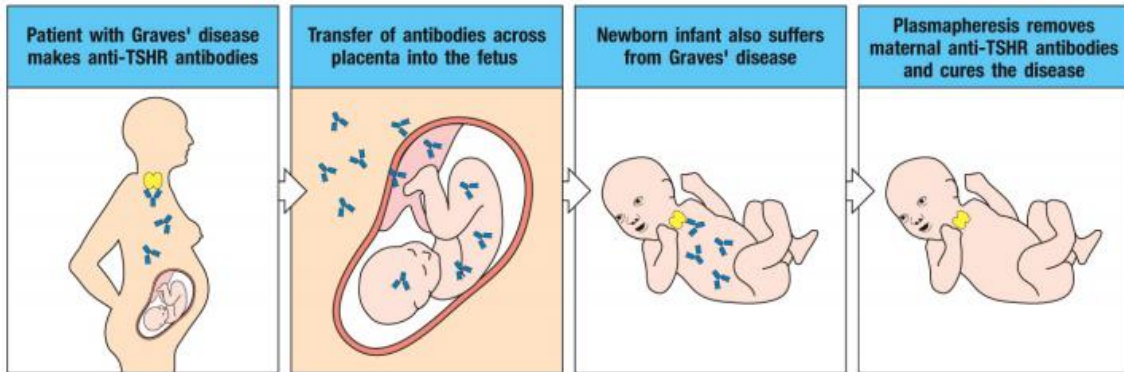
Antigorputzak hartzaille edo errezeptorei lotu ahal dira ere, eta huen funtzioa antagonista (inhibitu) edo agonista (aktibatu) izango da. Honen adibidea **Myasthenia Gravis** da, hemen antagonista prozesua emango da hartzailen blokeoa emanez. Muskuluaren gainean azetil kolinentzako errezeptoreak egongo dira eta Ab baditugu hauek errezeptoreetara lotu eta barneratuak eta suntsituak izango dira. Beraz muskulu horrek geroz eta hartzaille gutxiago izango ditu eta helduko da momentu bat non ezin izango duen muskulua uzkurdu.

Beste adibide bat **Graves gaixotasuna** da baina kasu honetan agonista izango da: hartzailen aktibazioa emango da. Pituitarioak tiroidea estimulatzen duen hormona sintetizatuko du (TSH) eta horren ondorioz tiroideak hormona tiroidea ekoizten hasiko da. Hormona tiroide asko dagoenean feed-back bat egongo da hipofisiarekin, beraz honek ez du TSH

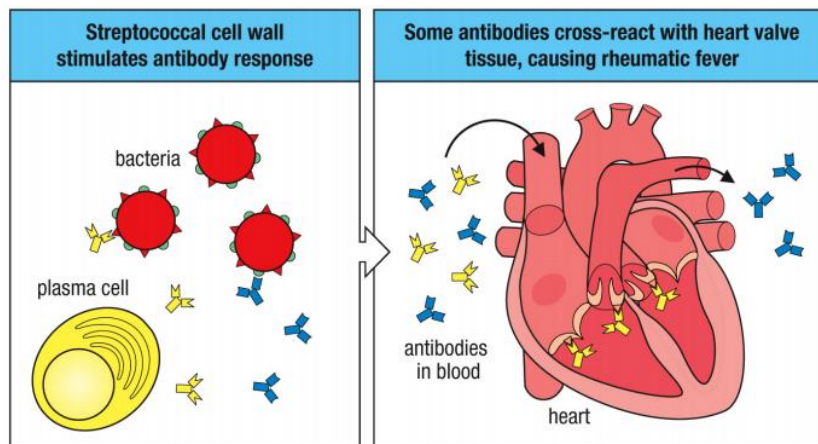


gehiago ekoiztuko. Baina tiroidean dauden hartzaile edo errezeptorei lotzen diren antigorputzak baditugu toroidea denbora guztian egongo da hormona tiroidea ekoizten: pertsona hauek hipertiroidismoa izango dute.

Emakume batek gaixotasun hau badauka eta haurdun gertatzen bada IgG-ak plazenta zeharkatu dezakete eta beraz umea Graves gaixotasunarekin jaio daiteke. Baina amaren Ab-ak gorputzetik kanporatzen direnean umea sendatu egingo da (antigorputz gutxi dituenean).



Sukar erreumatikoa infekzioaren ondorioz sortzen den gaixotasun autoimmunea da. Indibiduoak Streptococcus bakterioarekin egongo da kontaktuan eta honen aurka antigorputzak sortuko ditu, baina antigorputz hauek gainera artikulazio eta miokardioan dauden autoantigenoak antzemango ditu (mimetismoa). Honen ondorioz hauntura kroniko bat emango da.



### III. motako autoimmunitatea:

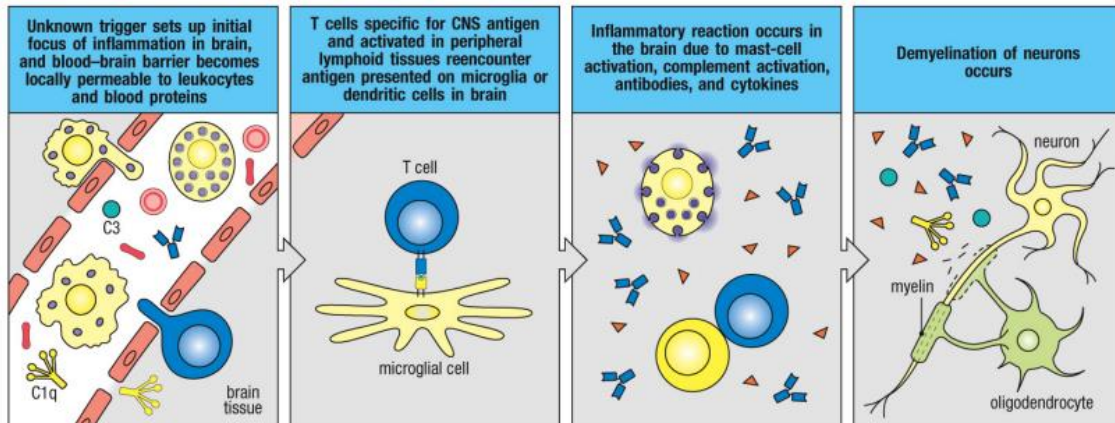
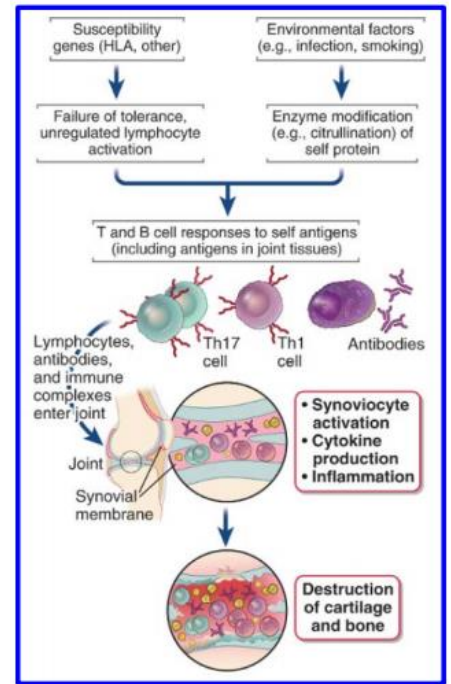
Lupus Eritematoso Sistemikoaren (LES) kasuan kaltea eragingo dutenak immunokonplexuak izango dira. Indibiduo bat antigorputzak ekoizten hasiko da eta hainbat autoantigenoaren aurka sortuko ditu antigorputzak. Ab hauek antigenoa aurkitzen dutenean prezipitatu egingo dira: glomerulonefritisa, baskulitisa, artiritisa...

<b>Gaixotasuna</b>	LES Lupus Erreumatoso Sistemikoa
<b>Autoantigenoa</b>	DNA, histonak, erribosomak...
<b>Sintomak</b>	Glomerulonefritisa, baskulitisa, artiritisa...

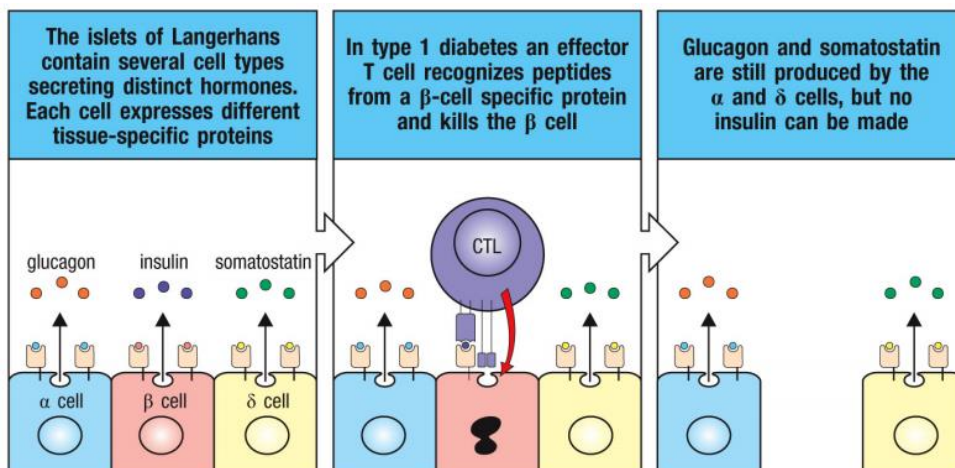
## IV. motako autoimmunitatea

Artritis Erreumatoidean T linfotioez gain autoantigorputzek eta immunokonplexuek ere kalteak sortu ahal dituzte. Gure sistema immunea artikulazioetako mintz sinobialen aurka aktibatuko da, hau hauntura egoera batean egongo da eta horren ondorioz kaltea eragingo da toki horretako artikulazioan edo hezurrean.

**Esklerosi anizkoitzean** T zelulak mielinen aurka joango dira: desmielinazioa eta defizit neurologikoa eraginez. Garunera T linfotio batzuk iritsiko dira, infekzio edo traumatismo baten ondorioz (uste da). Hauek eragileak edo efektoreak izango dira eta mielina edo beste substantzia baten aurka aktibatuko dira hauntura eraginez toki hartan: mielinen suntsipena eragingo da.



**I motako Diabetes Mellitus** gaixotasunean ikusi izan da infekzio baten ondoren T linfotio zitotoxikoek langerhans irletako  $\beta$  zelulak kaltetzen dituztela. Hauek intulina jariatzen duten zelulak dira beraz indibiduo hauek ez dira gai intulina ekoizteko eta gaixotasun kroniko bat izango dute. Kaltea T linfotio zitotoxikoek eragingo dute baina beste molekula batzuk ere parte hartuko dute suntsipenean.



# 14. Transplanteen immunologia

---

- **Errefuxa** beti eragingo dute **MHC** molekulek
- **Autoamentua**: Indibiduo baten alde batetatik beste batetara.
- **Isomentua**: Genetikoki berdinak diren indibiduen artean.
- **Alomentua**: Genetikoki ezberdinak diren espezie berdineko indibiduen artean
- **Xenomentua**: Espezie ezberdineko indibiduen artean

## Transplanteak

- Beti egongo da emaile eta hartzailera, mentua eman eta jasoko dutenak hurrenez hurren.
- MHC molekula dira errefusa eragiten duten molekula nagusiak. Badaude gero Histobateragarritasun antigeno txikiak edo bigarren mailakoak (H antigenoa, polimorfismoak bigarren mailako errefusa eragingo du, MHCI eratzean peptido ezberdin bat lotuko zaio)
- Aloantigenen ezagutza zuzena edo zeharkakoa izango da:
  - **Zuzena**: Indibiduo bati emailearen zelula sartu, zeinek MHC batzuk izango dituen. TLc (IMHC) eta TLh (MHCII) ezagutu eta sistema immunea aktibatuko dute.
  - **Zeharkakoa**: Emaile horren zelulen MHC molekula prozesatuak izango dira hartzaileren zelula dendritikoen bitartez. Degradatutako molekula hauek hartzaileren zelulan aurkeztuak izango dira MHC molekuletan (errefusa geldoa).

## T linfzito alorrektiboaren aktibazioa

1. Indibiduo bati giltzurruna barneratu.
2. Bertan dauden zelula dendritikoak hartzaileren gongoil linfatikora joango dira (migrazioa)
3. Bertan TL alorrektiboak antigenoa erakutsi
4. Aktibatu
5. T linfzito eragilea
6. Transplantea dagoen lekura joan eta kaltea eragingo dute.
  - Gerta daiteke ere antigenoa odoletik garraiatzen bada baretik errefuxa gertatzea.

## Errefuxa motak

**Errefus hiperakutua**: Minutukoa eta azkarra izango da. Indibiduo horrek aurrez antigorputzak baditu. Transplante bat izan baldin badu edo odol talde ezberdinekoak baldin badira.

**Errefus akutua**: Asteetan edo egunetan ematen den errefusa da. Tc eta Th parte hartzen dute (ehun horretan kalteak eragin). Antigorputzak ekoizten badira endoteliora lotu, bertara konplementua txertatu eta kalteak sortuko dira.

**Errefusa kronikoa**: Hilabete edo urtera. Aloantigorputzak sortzen joango da barneratu dizkieten MHC aurka, bertara lotu eta kaltea gero eta altuagoa izaten joango da denborarekin. Odol hoditik pasako diren sistema immuneko zelulak pixkanaka parte hartzen joango dira eta azkenean hantura dela eta odol hodia itxi egingo du.

## Tratamendu eta prebentzioa

- Alomentuen immunogenizitatea gutxitzea (MHC gero eta berdin gehiago hobeto)
- Tolerantzia eragin
- Immunozeabapena: Indibiduoak sistema immunea ez aktibatzea barneratu diogun mentuaren aurka. Mentua sartu aurretik indibiduoak immunoeskasi egoeran jarriko dugu.
  - Transplante alogenikoa baimentzea eragin: Espezie bereko indibiduo ezberdinen arteko transplanteak onartuak izango dira.
  - Errefus akutua ekidin: T autoerreaktiboak, antigorputzak,... kendu
  - Infekzioa eta tumoreak gehituko zaizkio indibiduoari tratamendu horretan.
  - Kimioterapia ugaztuz ari diren zelulen suntsipenera dago bideratuta. Orduan, kimioterapia jarri daiteke ugaztuz ari diren linfuzitoak suntsitzeko.

## Farmako immunozeabatzaileak

- Atxikidura molekula gutxiago baditugu odol hodietatik zelulak ez dira hianbeste joango hantura gunera
- IL-1, TNF alfa... gutxitzean zitokinen bidezko hantura gutxituko da
- Endonukleasetan eragina badute apoptosia eragingo dute linfuzitoetan eta eosinofiloetan.
- T linfuzitoen aktibazioaren inhibizioa: IL-2aren sintesia oztopatu daiteke
  - A ziklosporina
  - Takrolimus
  - Rapamizina
- T linfuzitoen kontrako antigorputzak:
  - Anti-IL2R: Hauek adibidez alfa kateari lotu eta IL-2 ezingo da lotu. Daclizumab, Basiliximab
  - Anti-CD3: TCR aktibazio konplexuei lotu. Muromomab
  - Anti-CD52: TL aktibatuan gainazalean dauden molekulak dira, hauei lotzean konplementua erakarri eta suntsituko da. Alemtuzumab
- Koestimulatuzaileetan eragin:
  - CTLA-4-Ig: Belatacept

## Hezur muineko transplantea

- Lehenik hezur muin horretan dauden zelula ama guztiak, TL eta BL guztiak kenduko ditugu kimioterapia baten bidez, eta immunoeskasi egoera totala eragingo dugu.
- Indibiduoari zelula amak barneratu, eta bertatik hematopoiesia hasten denean zelula guztiak eratzen hasiko dira.
- Errefusa mota bat "Mentu vs ostalariaren gaixotasuna" izango da. Hezur muineko transplante horretan hainbat TL autoerreaktibo egon daitezke, eta heuk kaltea eragin diezaioke hartzaiaren antigenoei. Zelula hematopoietikoa barneratu ostean, gongoil linfatikoetan aktibatuak izan daitezke hartzaiaren antigenoen aurka → Kalteak eragingo dituzte organo ezberdinetan. Hau da, sortzen diren Tc eta Th emaitzaileak izango dira eta hartzaiarengan egingo dute kaltea.

# 15. Tumoreen kontrako erantzun immunitarioak

Erantzun immunitarioa garrantzitsu izango da minbizia ekiditzeko.

Immunoeskasia duten indibiduoek minbizia izateko aukera gehiago izango dute.

**Tumorea:** Zelula batzuk kontrolik gabeko ugalketa bat ematen dute, zelula transformatuen klonen propagazioa.

- Zaintza immunologikoa → Zelula gaiztoak kontrolatzea eta suntsitzea.
  - Baina momentu baten zaila da hori kontrolatzea eta suntsitzea, beraz, sistema immunitarioari ihes egiten dio eta ugartzea ematen da.
- Birus onkogenikoak → Gaixotasuna eragiteaz gain, giza papiloma birusa minbizia ematen dute. B hepatitis.

Birus onkogeniko batzuen aurka txertoak ditugu, birusaren gain txertoa izanez gain minbiziaren aurka ekidin ditzake.

  - Baina momentu konkretu batetan sistema immunerari ihes egiten dio.

## Tumoreen kontrako erantzun imunitarioa:

- Ehun batean tumoreak sortzen direnean, zelula immunologiko ugari aintzat hartu eta ezabatu ditzakete. Zelula batzuk ditugu eta eraldatuak izan dira (minbizi zelula bihurtu), Zelula kaltetuak antzeman dezakete (CD4, NK, CD8, ) suntsipen fasea izango da.
- Aldaketako tumore-zelulak hiltzen erresistenteagoak dira. Zelula batzuk suntsitu arren beste batzuk ugartzen haisko dira.
- Denboran zehar tumore aldaera desberdinak garatzen dira.
- Azkenean, aldaera batek hiltze mekanismoari ihes egin diezaioke, edo erregulazio zelulak kontratatu, hura babesteko, eta, beraz, kontrolik gabe hedatu. Hau da; zelula horiek aldatzen dira eta sistema immuneari ihes egiten diote eta orduan tumoreak sortuko dira.

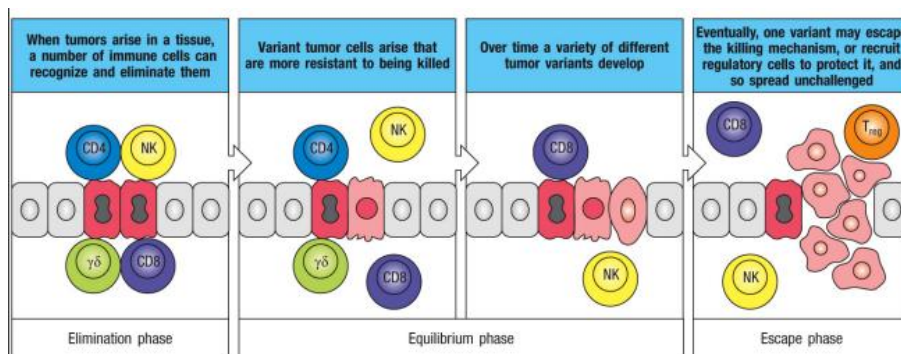


Figure 16.13 Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)



## Tumore neoantigenoak:

- **Zelula normala** → MHCn bistaratutako auto-peptido arruntak; tolerantzia dela eta ez diren T zelulak erantzun. T linfozito zitotoxikoak ez dute eragina izango zelula normalean
- **Tumore zelulak** → Mutazioek sortutako neoepitopoa (epitopo berriak) → TCR harremanetarako hondakin berria; T zelulen erantzuna.
- **Onkogene birusaren tumore zelula** → birusa onkogeniko batek kodetutako proteina bateko peptidoa; T zelulen erantzuna. Birus batzuk onkoproteinak ekoiztea eta horiek aurkeztea MHC I molekulari lotuta

Tumoreen aurkako erantzunean Th1 eraginkorra izango litzateke. Baina hala ere askoz ere hobeagoak izango dira T linfozito zitotoxikoak, suntsitzeko.

## Tumore antigenoak

Tumoreak antigenoa aurkezten dute eta zelula horiek aurka T linfozito zitotoxiko espezifikoak ekoiztu ditzakegu.

3 minbizi mota dezberdin:

- Normalean proteina hori ez da ekoizten, promotoreak metilatua dago. MHC molekuletan ez da aurkezten. Baina, minbizia daukan promotoreari metilazioa kentzen dio, proteina ekoizten da eta MHC molekulari lotuta azaltzen da. Proteina horren aurka zitotoxikoak izango ditugu eta zelula horiek suntsitu ditzakete.  
Adb; bularreko minbizi batzuk. Hauek zeluletan proteina bat azalarazten dute. Proteina espresatzen da baina kontzentrazio baxuan. Proteina hori ekoizten duten zeluletan, MHC molekuletan azaltzen dute baina ez dute aktibatzen zitotoxikoa.
- Baina minbizia duten zeluletan proteina hori kopuru handian ekoizten da. Orduan, MHC molekula gainazalekoak horren peptido bat azalarazten dute. zitotoxikoak proteina horiek antzeman eta suntsituko dute.
- Azkenekoak, proteina bat zelula batzuek bakarrik espresatzen dute (melanoma), minbizia dutenek zelula ugari espresatuko dute proteina hori. T linfozito zitotoxikoak antzeman eta suntsipena ematea.

## Tumoreen kontrako erantzun immunitarioa

Tumore bat dugu antigeno bat duena. Hor dagoen zelula dendritikoak antigeno tumoral hori barneratu dezake.

Hodi linfatikoetatik joan daiteke nodulu linfatikora eta zitotoxikoak aktibatuko eta espezifikoki antzeman dezake antigeno tumoral. Tumorea dagoen lekura joango da CTL, espezifikoa tumorera migratzeko eta CTL tumore zelulak suntsituko ditu. Antigeno hori adierazten duten zelulak suntsitu.

## Tumoreen hazkuntza

### Tumoreak nola saihesten dituzten erantzun immunitarioak

Tumore zeluletan antigeno konkretu bat antzematen dute.

Inhibizio molekula batzuk daude T linfuzitoen aktibazioa ekiditen dutenak. Zelula tumoral batzuk proteina inhibitzaile batzuk ekoiztu dezakete (PD-L1) zitotoxikoaren aktibazioa inhibituta geldituko lizateke.

Zelula tumoral horiek antigenoa galtzen edo aldaketa bat dutenean, ezin du zelula tumoral hori antzeman.

Gainazalean MHC1 ez ekoiztea. Ezin du espezifikoki antzeman zelula tumoral hori, zitotoxikoak ez dute eragina izango.

NK gai izango dira zelula tumoral hori suntsitzeeko.

### Nola saihestuko dute erantzun immunitarioak?

- Immunogenesitate baxua eragingo dute → ez dte MHC ligandorik ezta adhesio molekularik.
- T linfuzito koestimulatzaile gutxi duten T linfuzitoak tolerante bihurtzea.
- Antigenoaren aldaketa bat egin dezakete.
- tumoreek eragindako immunitate-errepresioa
- Tumoreek eragindako gune pribilegiatua

### Antigorputz monoklonalak

- Immunoterapien erabiltzen da minbiziaren aurka.
- Espezifitate garrantzitsu, minbizi zelulak bakarrik suntsituko ditu.
- Antigorputz monoklonal desberdinak daude, hainbat minbiziaren auka erabiltzen dute eta baita markatzaile bat, erradiazio molekula bat eramaten dute eta zelula horietan kaltea eragin.

### Immunotoxinak

Antigorputzak antzemango ditu espezifikoki, zelula horiek antigeno bat antzemango dute eta zelula tumoral hori opzonalatuko dute. NK aktibatuta daiteke.

Zelula tumoralak antigorputzez osatua egongo da.

Antigorputz monoklonalak sustantzia toxiko edo radioterapi batekin konjugatu, Antigorputz toxinak konjugatuak tumorearen zelularekin lotzen dira eta zelula tumoral horren heriotza eragingo du.

Tumore-espezifikoa erradionukleoarekin konjugatua, Antigorputz erradioaktiboak tumore zelulari lotzen zaizkio. Erradiazioak tumorearen zelulak hiltzen ditu eta ondoko tumore zelulak.

## Kontrol puntua blokeatzea

Antitumoralen erantzun immunitarioaren indukzioa linfo nukleoan.

Zelula dendritikoa eta T linfozito bat dugu. T linfozitoak aktibatuko eta CD4 askatuko da, horrela zelula tumoralak hiltzen dira. Horretarako T linfozitoak inhibitzen duten molekulak inhibititu behar dira (kontrol puntua blokeatu). Inhibizioa CD4 molekula koestimulatzailei lotzean egingo du.

Guk T linfozito zitotoxikoak aktibatzea nahi dugu, CTLA4-ri anti-CTLA-4 lotu eta honela ipilimumab aktibatu, T linfozitoak aktibatu eta eraginkorra. Tumorearen zelulak hiltzeko gai den CTL .

CTL bitartekariak Tumore-zelulak hiltzen dute.

Tumore zelula bat izango dugu gainazalean PD-L1 duena. Horrel T linfozito zitotoxikoa antigeno espezifikoki antzeman (1 seinalea), antigorputz monoklonalak erabili PDL1 inaktibatuko duena. Atezolizumab, PDL1 inaktibatuko du.

PD1 blokeatzeko beste antigorputzak batzuk daude, Nivolumab eta pembrolizumab. Horiek kontrol puntuak blokeatzen dute, T linfozito zitotoxikoak aktibatzen direlako tumore zellula horiek suntsitzeko.

## Neoantigenoak antzematea

Indibiduo baten tumorearen DNA hartzen dute. ADN horren neoantigenoak zeintzuk diren ikusteko ordenagailua erabiltzen dute eta hor dauden neoantigenoak zein MHC molekulari lotuko diren jakiteko ikerketa batzuk egiten dute. Baita T linfozitoak ateratzen diote.

Neoantigeno horren aurkako zelula dendritikoak atera. Gero minbizi zelulan barneratu antigeno tumoralen kontra.

Ondoren dendritikoak antigeno tumoral horren aurkako T linfozito zitotoxikoak ekoiztu eta eraginkorra zelula tumoralak suntsitzeko.

T linfozitoak ateratzen eta manipulatu dira. Hainbat molekula kimerikoa gehitzen zaie gainazalean, ondoren indibiduoari barneratu.