

14. GAIA- ERREGULAZIOA ETA TOLERANTZIA

ERREGULAZIOA

Erantzun immunologikoaren intentsitatea mantentzea du helburu, antigenoa kontrolatzeko baina ehun osasuntsuak kaltetu barik. Eta antigenoaren aurkako erantzuna beharrezkoa ez denean (gelditu behar denean) egoera normalera itzultzea, HOMEOSTASIA mantzentzea.

Erregulazio mekanismoak:

1. Erregulazio genetikoa:

- Faktore genetikoek eragiten dute erantzun immunean
MHC II haplotipoak, $\beta 2$ integrina,....
- Antigeno eta patogenoekiko sentikortasun desberdinak, gizabanako lokusarekin erlazionatuta

2. Antigenoa:

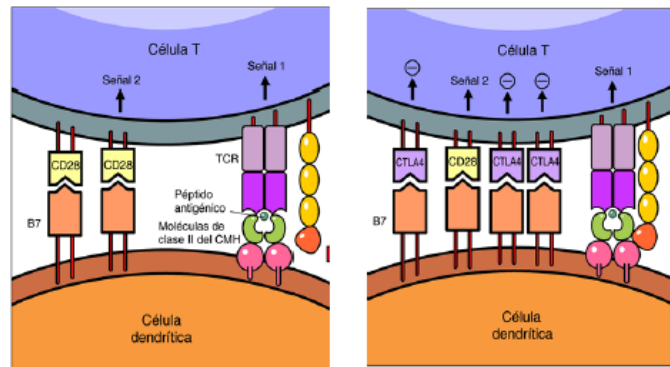
Erregulazioa behar du kasu batzuetan tolerantu beharko dugu eta.

- Antigenorik eza:
Seinalerik ez
TL efektoreen apoptosia
- Dosi oso altuak, errepikariak: tolerantzia?
- Sarrera-bidea:
Azalpekoa: Erantzun immunea
Bena barnekoa, ahozkoa, ala aerosola: Tolerantzia
- APCak (molekula koestimulatzaileak gabe)
- Antigenoaren immunogenizitatea: hau oso altua bada aldi berean organismoan dagoen beste antigeno baten tolerantzia ekar dezake.
- Aloantigenoak fetuan
- Proteikoak, adiubanterik gabe... (Adiubanteak erantzun immunea indartzeko ematen dira)

3. CTLA-4 eta beste molekula laguntzaile batzuk:

Aktibazioa CTLA-4 lotzean lortzen da afinitate altuagoa duelako.

T zelula	CD28	CTLA-4 (CD125)	PD-1	ICOS	CD40L
APCen Ligandoa	CD80/CD86	CD80/CD86	PD-L1/PD-L2	ICOS-L	CD40
Seinalea	Estimulatzailea	Inhibitzailea	Inhibitzailea	Estimulatzailea	Estimulatzailea



T linfzitoen hedapena inhibitzeko garrantzitsua

4. FAS eta FASL:

- T aktibatzean: FasL adierazpena
- Fas (CD95)-FasL lotura: Kaspasen aktibazioa ->apoptosis
- T linfzitoek FASL dute konstitutiboki, asko daudenean elkar kontrolatzeko balio die.

5. TL erregulatzeileak (Treg):

Garrantzitsuak dira zelulen aktibaziorako. Oraindik ezagupen bidean.

- Zelulen aktibitatea:

TCD4+ eta TCD8+

DC

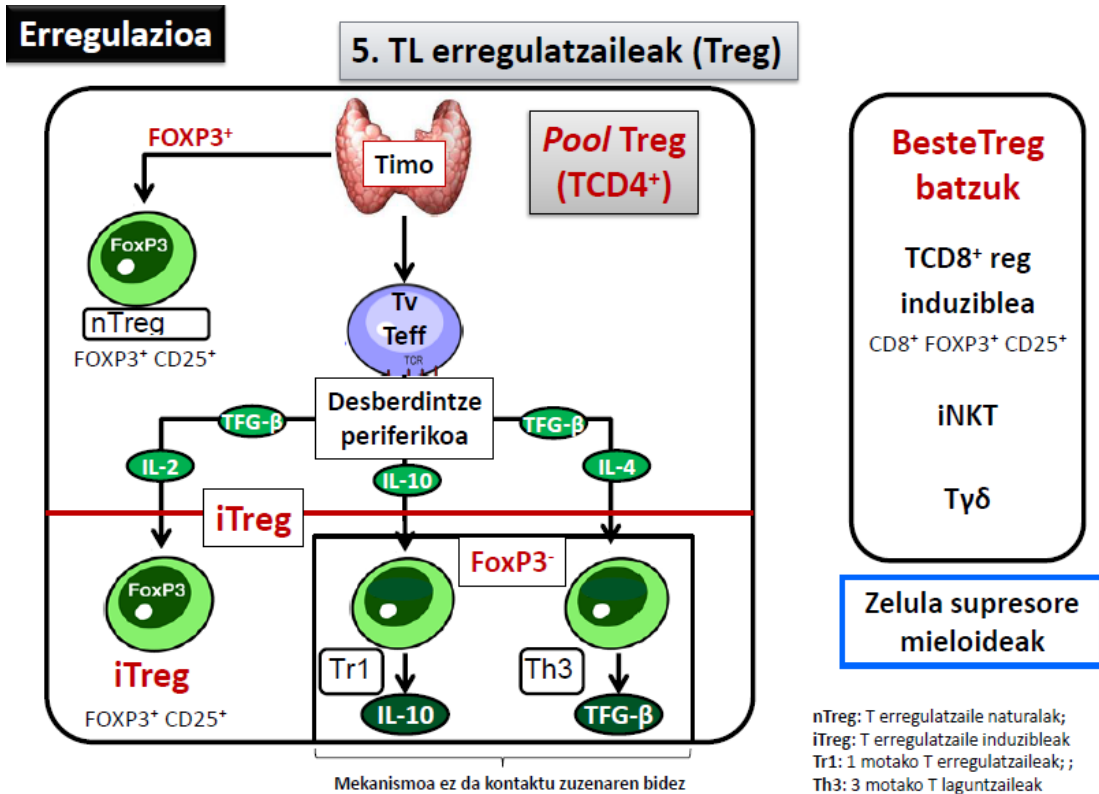
BL

- Hedapen klonala
- Autoimmunitatea
- Autoinjertoen errefusa
- Alergia eta hipersentikortasun berantiarra

Timotik erregulatzeko prest irtetzen dira. Alde batetik nTreg motakoak ditugu (naturalak) eta bestetik linfa órgano sekundarioetara doazenak, antigenoarekin kontaktua izanda aktibatzeneko.

Tr1 motakoek kontakturik gabe, zitokinen bidez, erregulatu dute.

Th3 motakoak tolerantziarekin lotuta daude.

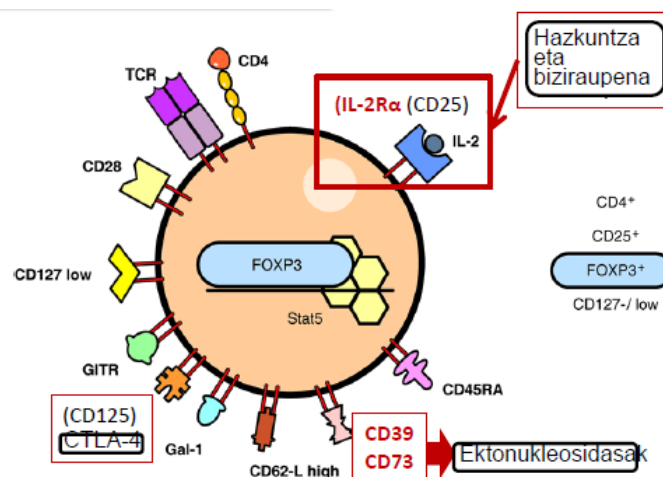


Treg naturalak (CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺):

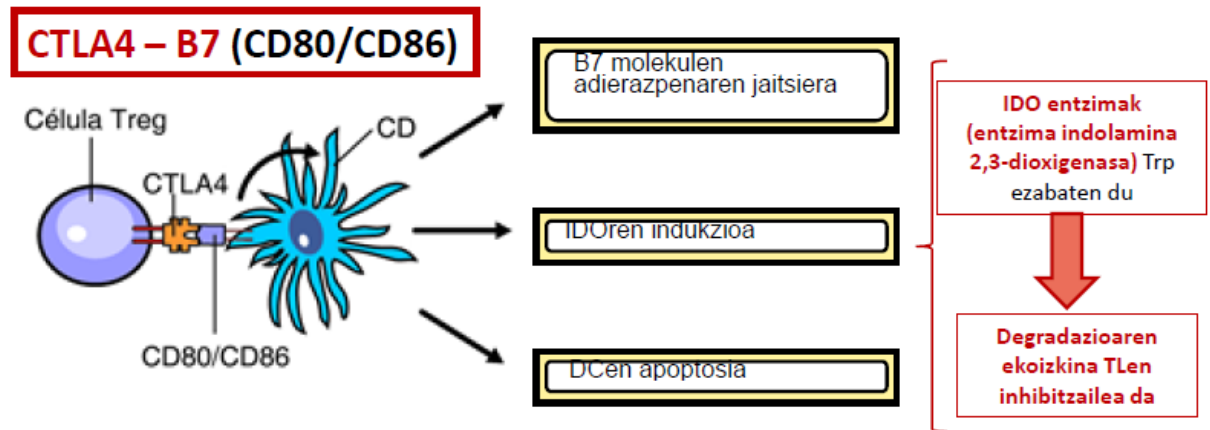
Autoantigenoen aurkako erantzunaren erregulazioa (autoimmunitatea)

Haurdunaldian (erantzuna ama-fetua)

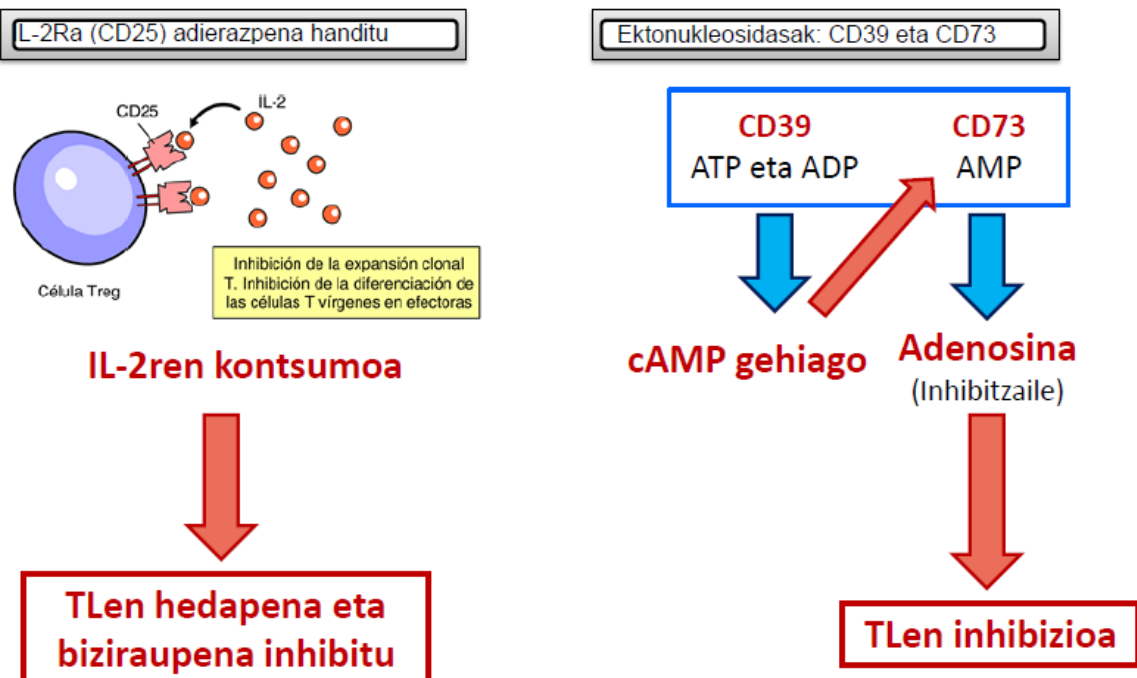
Infekzio eta tumoreen aurkako erantzunak ...



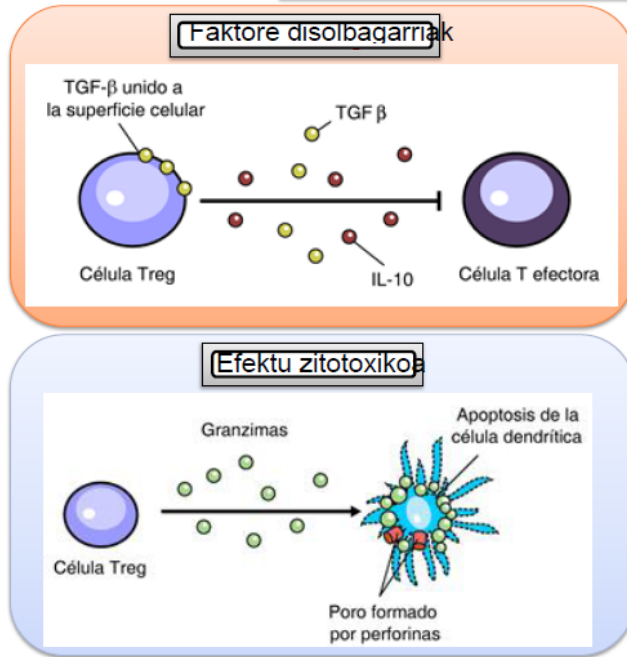
Mekanismoa: DCekiko kontaktu bidez:



5. TL erregulatzaileak (Treg)



5. TL erregulatzailerak (Treg)



IL-35

- ☐ Hantura inhibitib
- ☐ Treg ugalketa

IL-10

- ☐ Inhibitzen du (DC eta makrofagoetan) :
 - ✓ IL-12
 - ✓ MHC-II eta koestimulatzailerak

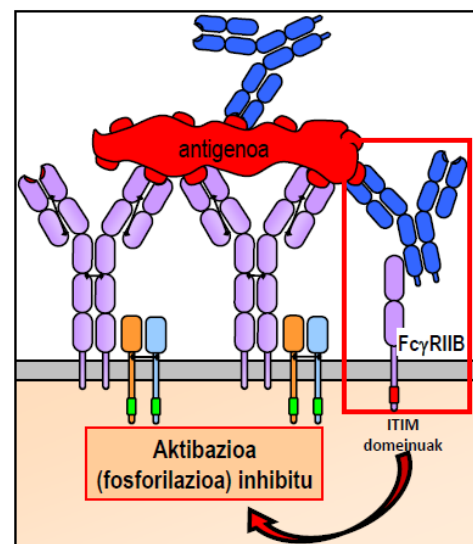
TGF- β :

- ☐ Inhibitzen du
 - ✓ T aktibazio eta ugalketa
 - ✓ Makrofagoen aktibazioa
 - ✓ Th linfotitoen erregulazioa
 - ✓ Isotipo aldaketa (IgA)
 - ✓ Kaltetukao ehunen konponketa

6. Antigorputzek eragindako erregulazioa:

Erantzun humorealean... erregulazio feedback (atzeratzea) erakoa da. Ag eta Ab daudela detektatzeko. Ab lotzen dela ikustean Ab gehiago ez sortzeko seinalea emango da eta BLen aktibazioa geratuko da.

ITIM: imunereceptor tyrosine-based inhibitory motif

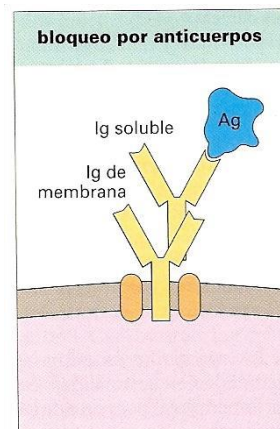


Antigorputz blokeoa...

- Antigorputzek eragindako blokeoa (BCRarekiko KONPETENTZIA)
 - Aurretik eraturako antigorputzetan oinarritutako terapia pasiboa: erantzun immunea inhibitzeko
 - Txerto batzuk ez zaizkie ematen 1 urte baino gazteagoak diren ummeei (amaren IgG)
- Adibidez rodan antigorputzak ematen zaizkio amari 2. Haurdunaldian feuairen Rh-aren aurka egin ez dezaten.

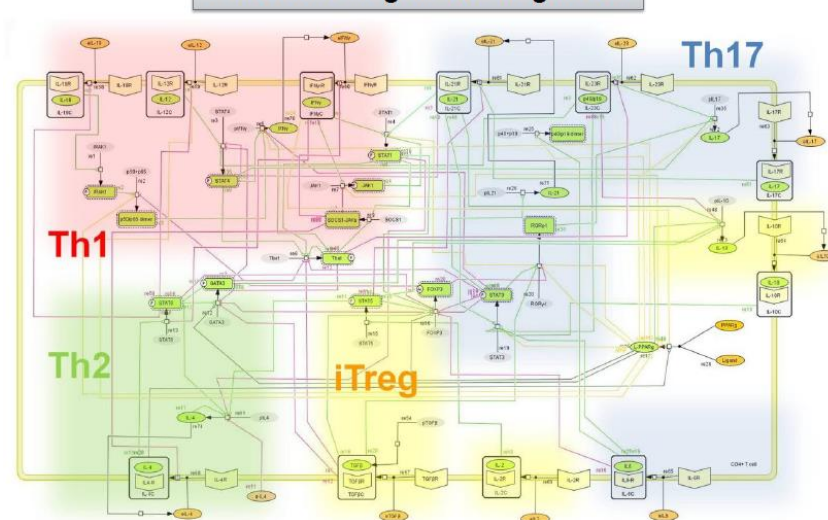
IgM + Ag: erantzun immunea handitu?

Baietz uste da. Erantzun immunologikoa indartsuagoa da aldi berean ematen direnean Ag eta anti-Ag. Hau azaltzeko bi teoría daude. Lehenak dio FcR-ek hobeto ezagutuko dutela. Bigarrenak dio antigorputz antiidiotipoengatik dela, hauen alde hiperaldakorra antigenoaren epitopoaren antzekoa da eta horregaitik Ag gahiago izango bagenu bezala da eta erantzuna indartsuagoa izango da. Txertoetan probatu izan da Ag eman beharrean antigorputz idiotipo bat ematea, teoriaraz sortuko ez duena.



Erregulazioa

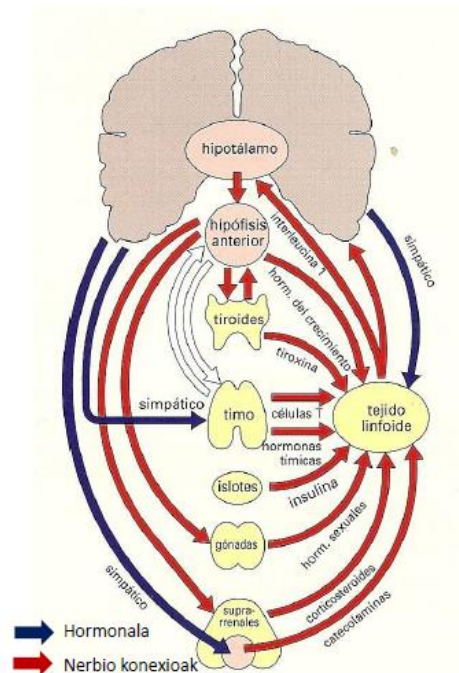
7. Zitokinek eragindako erregulazioa



Konplexutasun handia

Erregulazioa

8. Erregulazioa immuno-neuro-endokrinoa



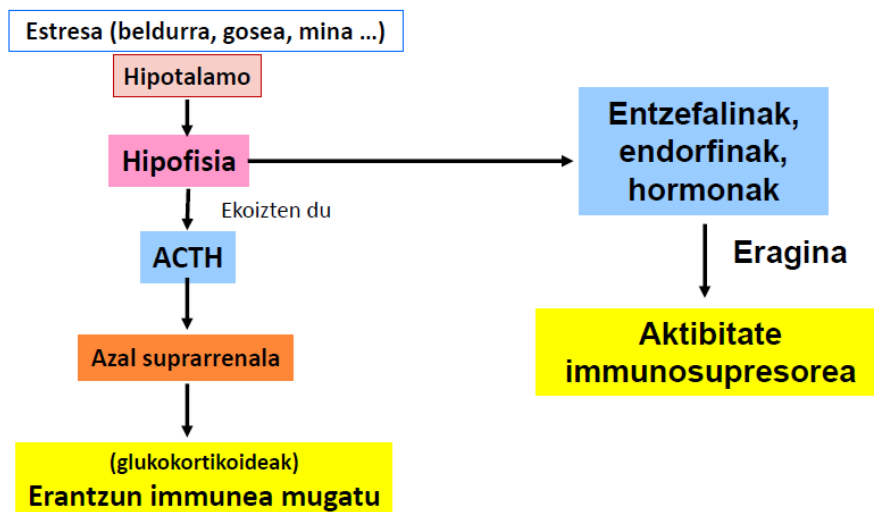
Immunitate-sistema
Nerbio-sistema
Sistema endokrinoa

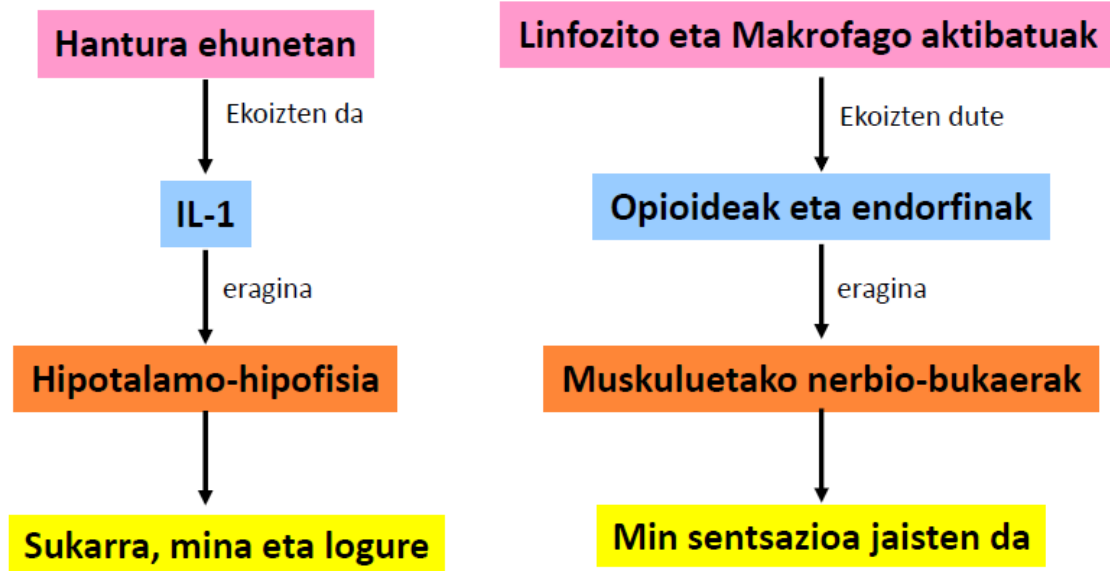
Elkarrekintza

MOLEKULA DISOLBAGARRIAK

- ✓ **Zitokinak:** IL-1, IL-2, IL-6, INF- α , TNF- α
- ✓ **Neuropeptidoak:** Entzefalinak, P substantzia, heste-peptido basoaktiboa, MSH (Hormona melanozito-estimulatzailea)
- ✓ **Hormonak:** ACTH (kortikotropina), GH (hazkuntzarako hormona), TSH (tiroestimulatzailea), CRH (hormona kortikotropina askatzailea), β -endorfinak

Molekula disolbagarri hauek hiru sistemak konektatzen dituzte.





Timoan, makrofago eta zelula dendritikoek barneratu dituzten antigeno exogenoak aurkeztuko dituzte, baina ezin dute adibidez neurona bateko antigenoa aurkeztu. Beste zelula batzuetako zenbait antigeno aurkezteko, timo muineko epitelio zelulak daude. Hauek, euren geneak ez ezik, ehun periferikoetako zelulen geneak ere adierazi ditzakete AIRE izeneko transkripzio faktoreei esker. Horrela beste antigeno asko aurkeztu daitezke timoan bertan. Hala ere, ezinezkoa da antigeno propio guztiak timoan aurkeztea eta beraz, linfzito autoerreaktiboak kanporatuko dira.

Hori dela eta, tolerantzia periferikoa beharrezkoa izango da, non gainontzeko antigeno propioak aurkeztu daitezkeen horiek ezagutuko dituzten T linfozitoak baztertzeko.

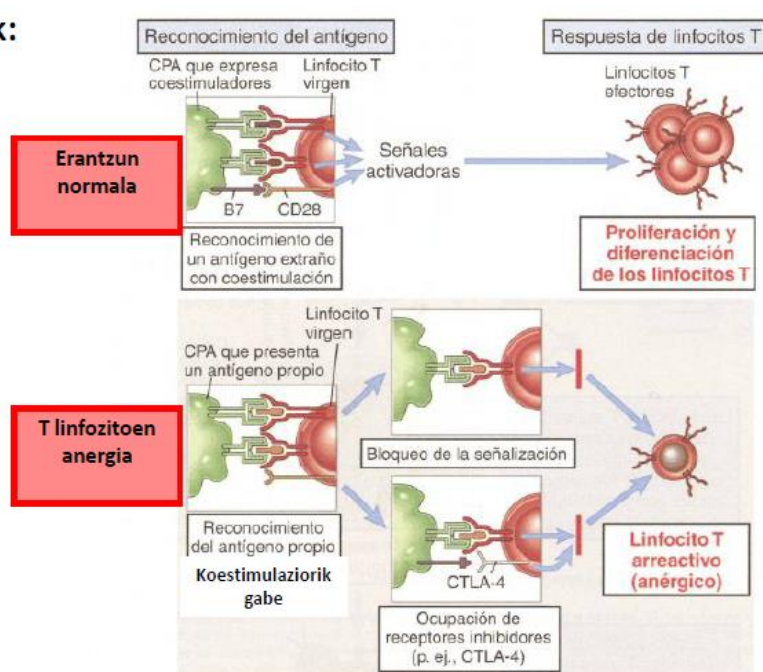
APC tolerogenikoak arduratuko dira antigeno propioan aurkezteaz ehun periferiko eta SLO-etan. Hauek ez dute hanturarik, zitokinen ekoizpenik (IL-10, TGF-B) , seinale koestimulatzailearik edo erretinoikorik eragingo. Lau mekanismo ematen dira:

Anergia

Mekanismo honen bidez, T linfzitoen inaktibazioa ematen da. Inaktibazio hori gerta daiteke antigenoa koestimulatzailearik gabe aurkezten denean eta beraz, aldaketa biokimiko eta genikoak emango dira eta T linfzitoa inaktibatzen da: TCR-ak induzituriko transdukzio seinaleen blokeoa, hartzaile inhibitzaileen betetzea eta TCR-ra lotutako proteinen degradazioa gertatuko da.

Beraz, azken batean antigenoaren ezagutza ematen da baina ez da seinale koestimulatzailearik egongo.

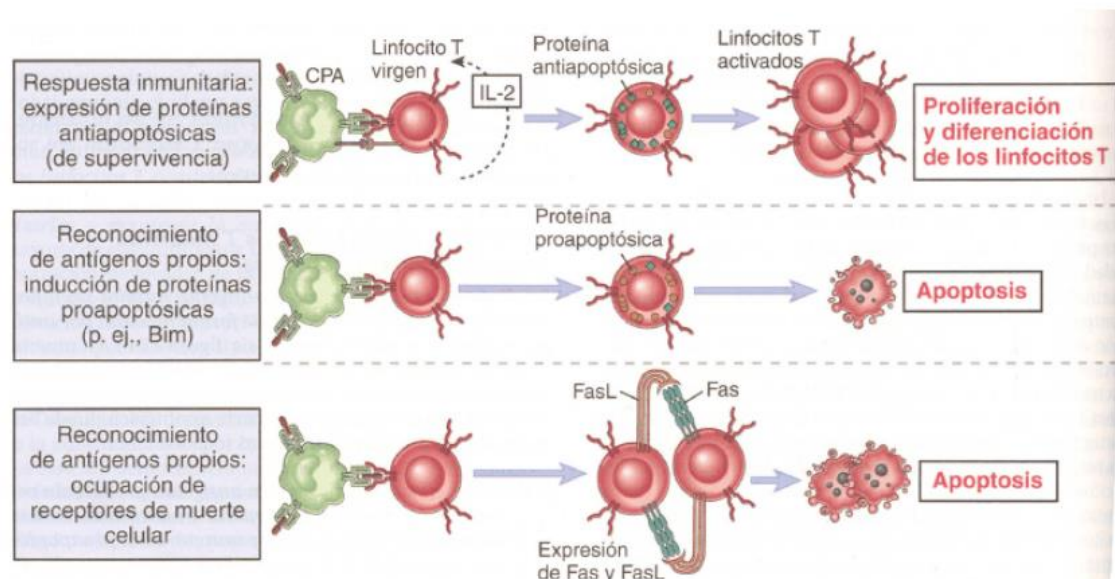
Anergia mekanismoak:



Apoptosis

Mekanismo honen bidez, T linfzito autoerreaktiboak hiltzen dira. Antigenoaren ezagutza eman den gunean hanturarik ez badago edo modu errepikarian antigeno horrekin kontaktuan jartzen bada emango da apoptosis. Proteina pro-apoptotikoak aktiba daitezke zelularen barnean (Bim) edo Fas-FasL molekulen adierazpena induzitu daiteke TL-aren heriotza emateko.

Apoptosis



T linfocito erregulatzailak

T CD4 linfocito autoerreaktibo batzuk timotik irtetzen dira periferian autoantigenoen aurkako erantzunak inhibitzeko.

Treg erregulatzailen sintesia ematen da eta hiru populazio desberdin era daitezke:

- Naturalak (Treg) (CD4+, CD25+): ehun periferiko eta linfa gongoiletan
- I motako erregulatzailak edo induzibleak (Tr1) (CD25-): IL-10 ekoizteko, ehun periferikoetan
- Th3: (TGF- β) MALT-ean (aho tolerantzia)

Immunoignorantzia

Antigeno propioa bertan dago baina TL-ak ez du lotuko ezta ezagutuko. Hau hainbat egoeraren ondorioz gertatuko da:

- Antigeno kontzentrazioa oso baxua denean, ez baita nahikoa TL-ak aktibatzeko
- T linfocito autoerreaktiboek autoantigenoak afinitate baxuarekin ezagutzen badituzte eta ezin badute behar bezala erantzun
- Leku immunologiko pribilegiatuak daude: begia, testikuluak, nerbio sistema, garuna... non antigeno propioak gordetzen diren. Hauek irteten badira istripu edo zauri baten ondorioz autoimmunitatea eman daiteke. Baina orokorrean fisikoki haiengandik aldentuta aurkitzen dira antigorputz autoerreaktiboak.

T CD8 linfocitoen tolerantzia

Ez dira ondo ezagutzen hauen tolerantzia mekanismoak: anergia, apoptosis eta TL erregulatzailak dira.

B linfzitoen tolerantzia

Tolerantzia zentral eta periferikoa daude.

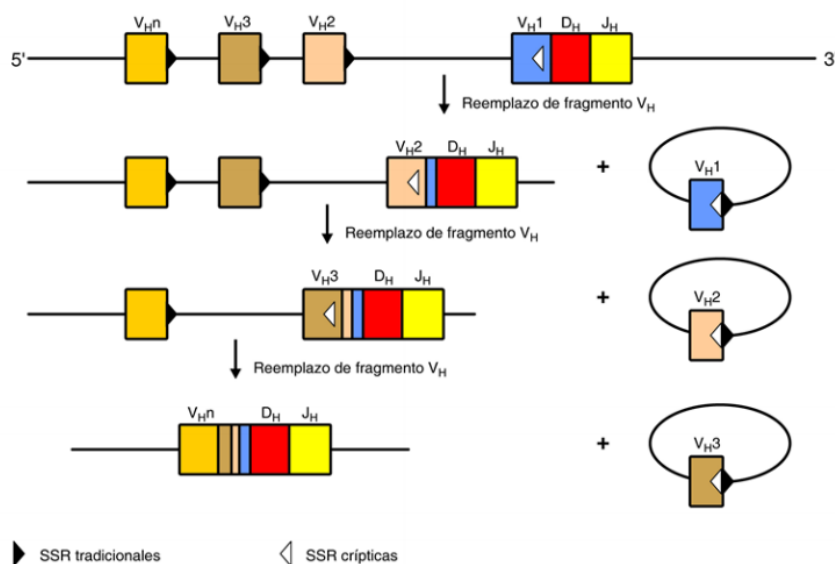
Hezur muinean B linfzitoak sortzean bertan jada kontaktuan daude antigeno askorekin. Batzuetan autoantigeno propio horiekiko ezagutza eman daiteke afinitate baxuarekin ondorioz anergia edo inaktibazio klonala ematen delarik (inaktibatu egiten dira). Autoantigenoa afinitate altuarekin ezagutzen badute apoptosia emango da baina berezitasun batekin, izan ere, euren hartzailea aldatzeko aukera bat izango dute, hartzailearen edizioa egin dezakete. Beste mekanismo zentral bat immunoignorantzia izango da.

Inaktibazioa: seinale arinak jasotze dituzte, hezur muinetik inaktibatuta irtengo dira baina azkenean hil egingo dira.

Apoptosia: Apoptosian sartu aurretik BCR-a aldatzeko aukera eman bi modutan egin dezakeena. Arazoa konponduz gero hezur muinetik irtengo dira, baina nahiz eta aldatu autoerreaktiboak badira hil egingo dira: afinitate altuaren ezagutuz gero apoptosian sartuko dira baina afinitate baxuarekin ezagutzen badute anergian sartuko dira.

Nola ematen da BCR-aren edizioa?

BL aktiboak autoerreaktiboak badira Rag-1 eta Rag-2 aktibatuko dituzte, errekonbinasak direnak, errekonbinazio somatikoa egiteko. VDJ errekonbinatuta izango badituzte ere beste gene batzuek izango dituzte genomak eta beraz beste errekonbinazio bat egiteko gai izango dira, V_H zatia ordezkapena. V zati guztietan, genearen barnean RSS sekuentzien antzeko sekuentziak daude, sekuentzia edo RSS kritikoak direnak. Hauek RSS sekuentzien aurkako noranzkoan daude. Errekonbinazioa emango da RSS eta sekuentzia hauen artean eta beraz V sekuentzia zaharra galduko da, hala ere beti oinatzak geratuko dira, izan ere errekonbinazio gune hori genearen barnean egongo da eta sekuentzia hori mantendu egingo da. Mekanismo honen bidez soilik V zatia kenduko dugu.



Seinalea edo afinitatea oso ahula denean BL autoerreaktiboek ez dute ezer egiten. Mekanismo honen bidez, autoerreaktibo guztiak suntsitzea ekidituko dugu, horrela erreperitorioa

mantentzeko. Ezin dugu autoerreaktibo guztiak suntsitu beraz. Hala ere, autoimmunitatea emateko arrisku txikia egongo da.

Tolerantzia periferikoan BL-ak barean sartzean trantsizio linfozitoak izango dira oraindik, hau da ez dituzte euren urrats guztiak hezur muinean emango. Btr1-ak autoerreaktiboak badira suntsitu egingo dira, Btr2-ak positiboki aukeratutakoak izango dira.

Nahiz eta BL autoerreaktiboak izan, antigenoa harrapatu eta prozesatu dezake, baina ez du aktibaziorako TL autoerreaktiboak izango eta beraz ez da aktibatuko. Beraz, azkenean anergia edo apoptosian sartuko dira eta baztertze folikularra emango da. Inoiz ez dira aktibatuko beraz TL autoerreaktiborik ez dagoelako.