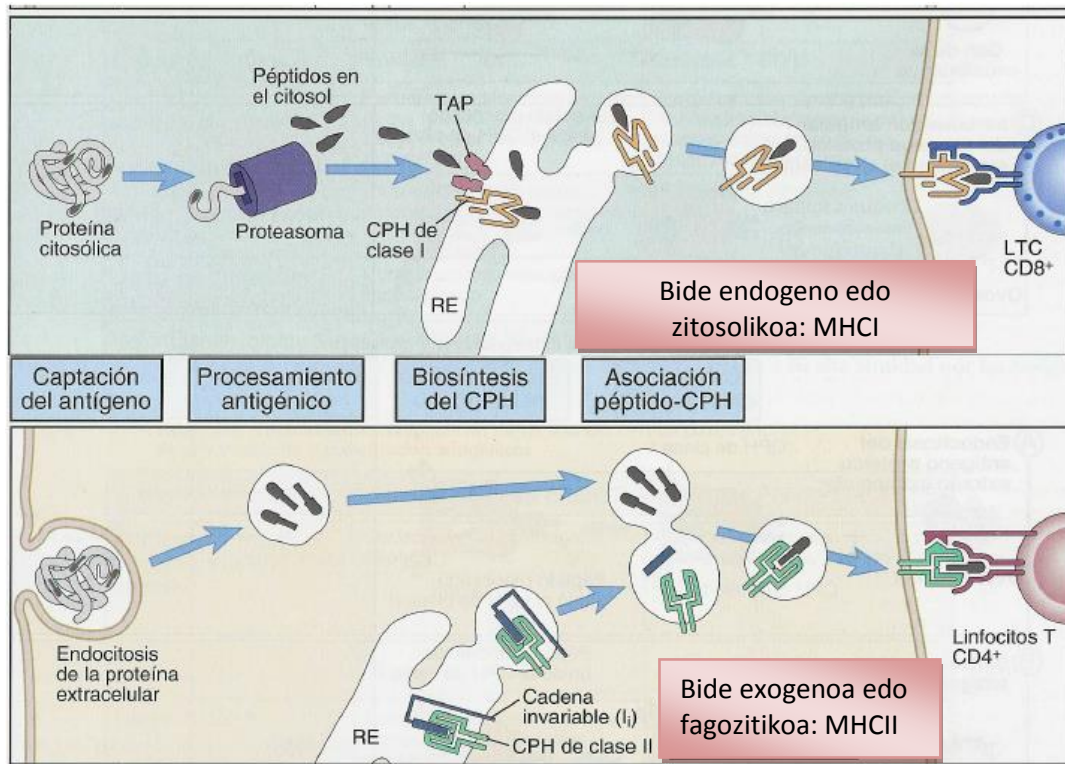


9. GAIA. T linfzitoen aktibazioa

T linfzitoek TCR hartzailak dituzte zelula-mintzean antigenoa ezagutzeko. Dena dela, T linfzitoek ezagutzen dituzten antigenoak MHC molekulek aurkezten dituzte eta hala aktibatzen dira T linfzitoak. Hots, T linfzitoak aktibatu ahal izateko lehendabizi antigenoa MHC molekulatan aurkeztu behar da.

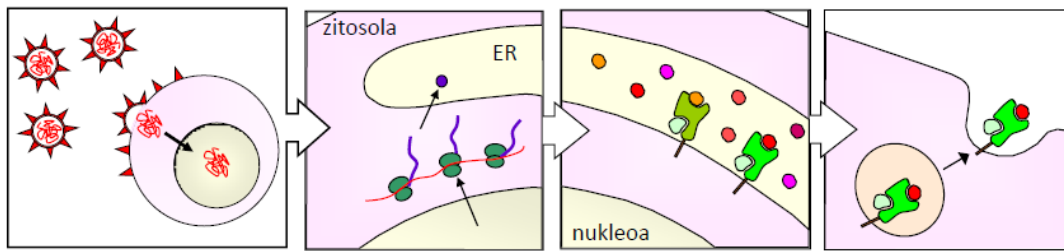


Antígeno prozesaketa

Antigenoa aurkezteko bi bide daude, erabiltzen den MHC molekularen arabera. MHC-I molekula erabiltzen den kasuetan, zelula infektatuta dago eta aurkezten den peptidoak zelula barrukoa da, zitosoletik eratorritakoa. Bide hau bide endogeno edo zitosolikoa da. MHC-II molekula erabiltzen denetan, berriz, zelula ez dago infektatuta eta aurkezten den peptidoak estrazelularra da. Bide honi bide exogenoa edo fagozitikoa deritzo.

○ MHC-I. Bide endogenoa edo zitosolikoa

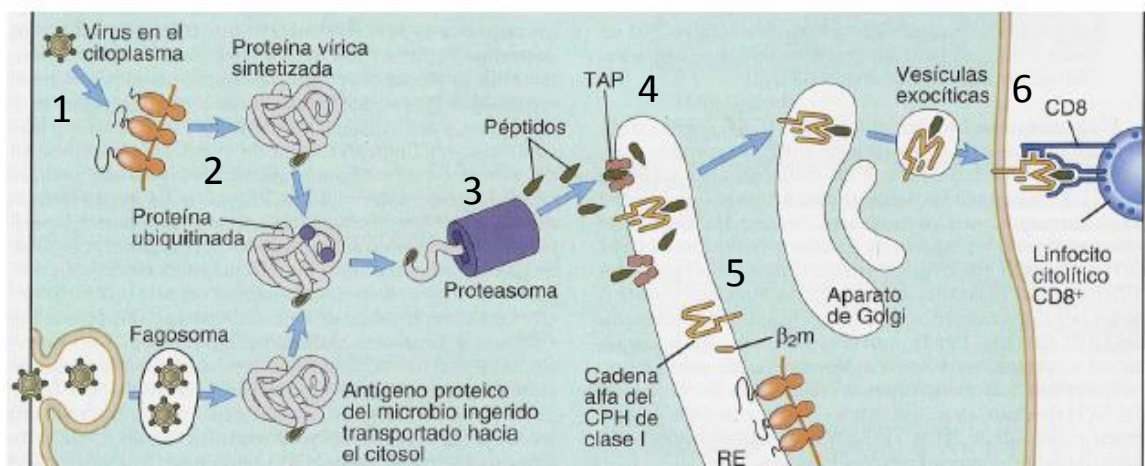
Bide endogenoan MHC-I molekulek zitosoletik eratorritako peptidoak aurkezten dituzte, hala nola, birusen eta patogenoak diren zein ez diren mikroorganismo intrazelularren osagairen bat, oro har peptidoak; zelula barneko proteina akasduak edota mutatuak; fagozitatutako molekula batzuk eta propioak diren peptido batzuk.



Aurreko irudian ikus dezakegu Tc linfotzoei ($CD8^+$) edozein zelulek eginiko peptidoen aurkezpena.

Antigeno proteikoaren aurkezpena burutu ahal izateko hainbat pausu jarraitu behar dira.

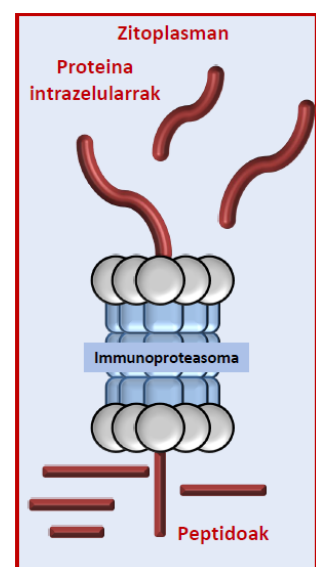
- Lehenik eta behin, **zitosolean proteinak ekoiztu behar dira (1)**. Proteinak mota askotakoak izan daitezke: zelularen propioak direna, proteina arrotzak, birusen proteinak, edota mikroorganismo intrazelularrenak, proteina tumoralak eta abar.



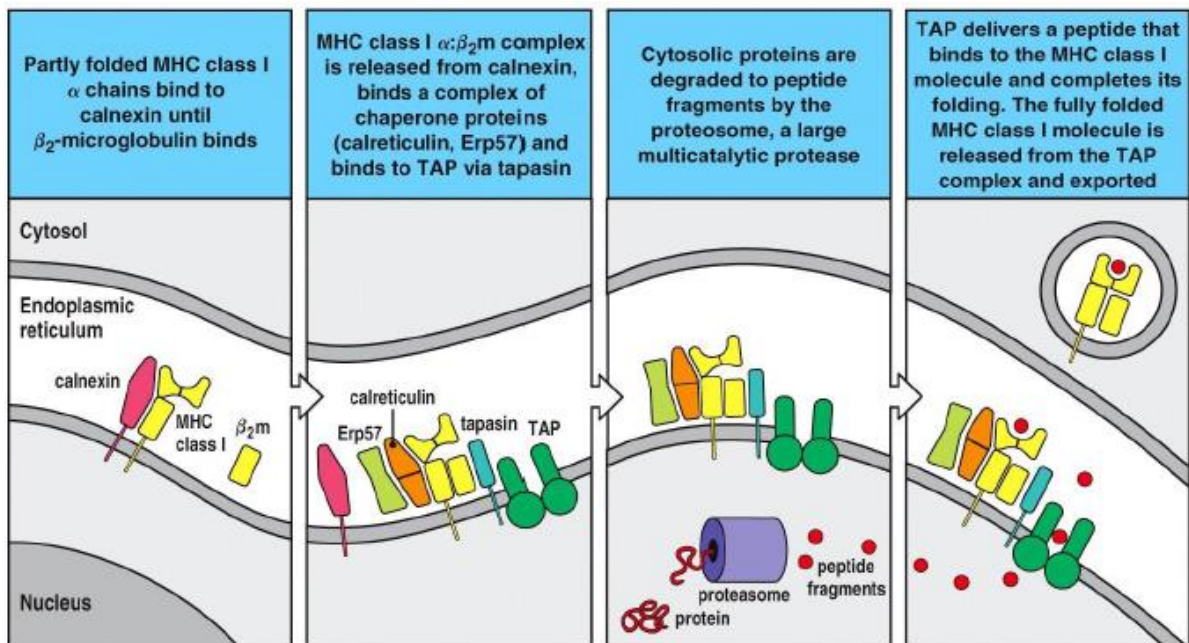
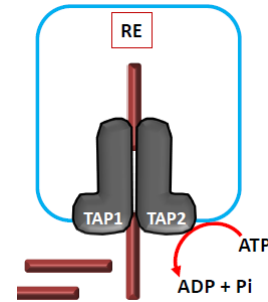
- Proteina horiek ubiquitina izeneko beste proteina batekin markatzen dira. Hau da, **ubikitina itu proteinara lotuko da (2)** kobalentekei eta hala, proteosoma izeneko konplexu batera bideratuko da.

Proteosomak aktibitate proteolitikoa duten konplexu entzimatik mutiproteikoak dira. Zilindro itxura dute eta 28 azpiunitatez osatuta daude. Horietatik hiruk ($\beta 1$, $\beta 2$ eta $\beta 5$) aktibitate katalitikoa dute. Zelula baldintza normalean dagoenean horiekin nahikoa izaten da proteinak zatitzeko, baina zelula infektatuta edo estresatuta badago IFN γ (gamma interferona) ekoizten da eta honek proteosomaren aktibazioa areagotzen du. Egoera berri honetan $\beta 1$, $\beta 2$ eta $\beta 5$ unitateak ordezkatuak izaten dira aktiboagoak diren LMP2 ($\beta 1i$), *multicatalytic endopeptidase complex-like-1* ($\beta 2i$) eta LMP7 ($\beta 5i$) unitateengatik.

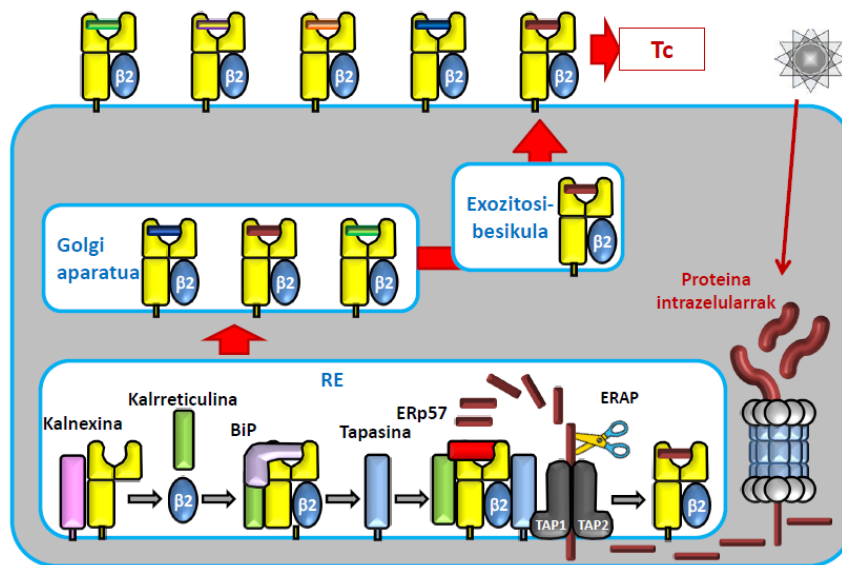
LMP2 ($\beta 1i$) eta LMP7 ($\beta 5i$) unitateak ekoizteko informazioa MHC-II molekula kodetzeko geneen artean dago.



- **Proteosometan degradazio proteolitiikoa gertatzen da (3).** Proteinak peptido txikietan zatitzen dira. Peptido horiek 8-30 aminoazidotakoak dira eta muturreko aminoazidoak basiko eta hidrofoboak izan ohi dira, leuzina (Leu), balina (Val), isoleuzina (Ile) eta arginina (Arg) esaterako.
- Behin proteina peptidoetan degradatu denean, hauek **zitosoletik erretikulu endoplasmatikora (EE) garraiatzen dira (4).** Horretarako TAP izeneko molekula heterodimeroa (TAP1/TAP2) beharrezkoa da. Hau ekoizteko informazioa MHCII geneetan kodifikatuta dago ere. TAP proteina (*“transporters associated with antigen precessing”* edota *“antigeno-prozesaketarekin asoziatutako garraiatzailea”*) ABC garraiatzaileen homologoa izanik, ATP menpeko proteina bat da, hau da, energia gastua (ATP) behar du.
- Peptidoak erretikulu endoplasmatikokoan daudelarik hurrengo pausua MHCi molekularekin elkartzea litzateke. **MHCi molekula bertan, erretikulu endoplasmatikokoan, sintetizatzen da (5)** baina hau ekoiztean kalnexina izeneko txaperonina batera lotuta egoten da, azken honek babes funtzioa duelarik. MHCi molekula kalnexinari lotuta mantenduko da β_2 -mikroglobulina MHCi molekulara lotu arte. Orduan kalnexinatik askatuko da, hala ere, beste txaperonina batzuk lotuko zaizkio. Hauez gain, tapasina ere lotzen da. Honek, MHCi molekula eta TAP garraiatzailea kontaktuan jartzen ditu. Hala, peptidoak erretikulu endoplasmatikora TAP bidez sartzen dira eta berriro moztu eta gero (8-10 aminoazidoko peptido txikiak lortuz) MHCi molekulara lotuko dira; peptido bakarra MHCi molekulako. Lotura ematen denean, tapasina askatuko da.

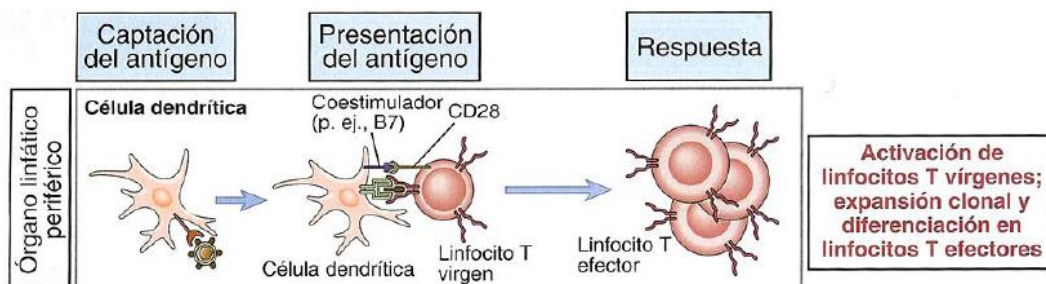


- Azkenik, **MHCI-peptido konplexua gainazalean adieraziko da (6)**. Horretarako, erretikulu endoplasmatikotik Golgi aparatura pasatuko da. Bertan exozitosi besikuletan paketatuko da eta hala gainazalera garraiatuko da besikula bidez.



○ MHC-II. Bide exogenoa ala fagozitikoa

Antigenoak kanpotik hartzen dira fagozitosiaz edo endozitosiaz. MHCII molekulak antigeno aurkezle profesionaletan daudenez hauetan ematen da Th linfotioei aurkezteko prozesua. Hau da, **APC**ek kanpoko proteinak fagozitu eta prozesatutako peptidoak **TCD4+ linfotito laguntzailei** aurkezten dizkiete **MHC-II** molekuletan.

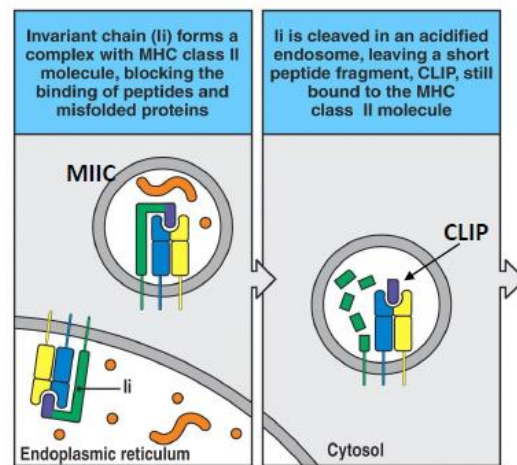


Antígeno proteikoaren aurkezpena burutu ahal izateko hainbat pausu jarraitu behar dira.

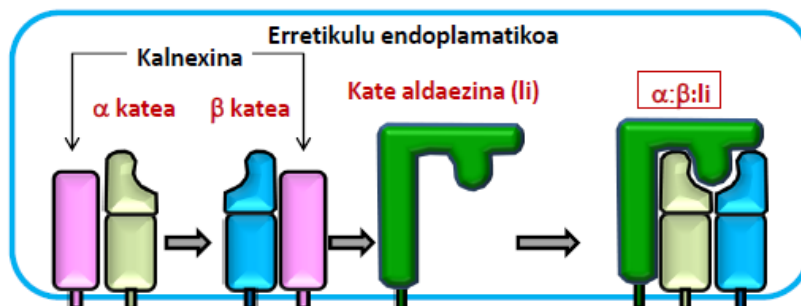
- **APCek kanpo proteinak barneratu** behar dituzte. Antigenoa harrapatzeko hartzaileak erabili behar dira. Makrofago eta zelula dendritikoei patroiak ezagutzeko hartzaileak erabiliko dituzte (PRR). Horietako batzuk ManR, FcRak eta C3b dira. B linfotitoetan, berriz, BCRa ere erabil daiteke antigenoa detektatu eta harrapatzeko.
- **Proteina barneratzean prozesatu** egingo dira eta horretarako endosoma edo fagosoma besikulak eratuko dira zelula barruan. Besikula hori normalean lisosoma bat edo batzuekin bateratzen da. Lisosometako pHa azidoa denez bertan dauden

proteasak (katepsina da ezagunena) aktibatu eta antigenoa peptido txikietan degradatu ahal izango da.

- Antigenoa lisosoman izanik orain MHCII molekula behar dugu. Hau berez, zitosolean ekoizten da eta gero **erretikulu endoplasmatikoa**n jarri. Bertan, MHC-II molekularen sintesiarekin batera **proteina aldaezina (Ii)** elkartuko da. Honek peptidoaren lotura blokeatzen du, hau da, ezingo da ezer sartu gune horretan, MHC-II aren estruktura mantentzen du, eta bere zirkulazioa gidatzen du, gero beste lisosoma batera eramateko.

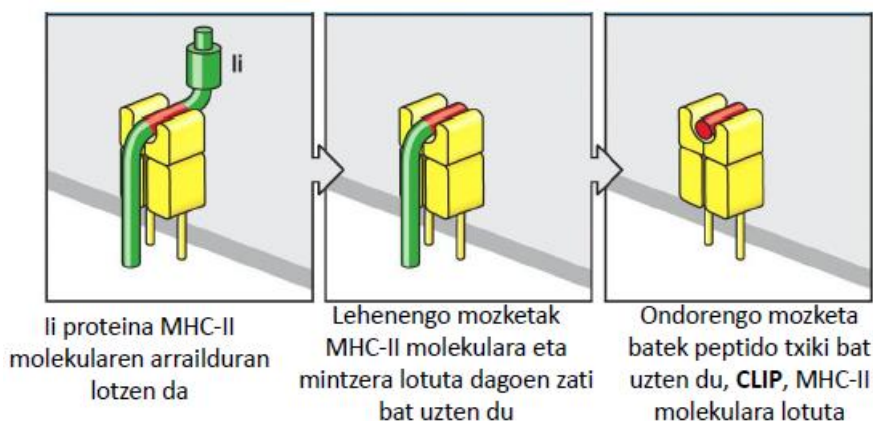


MHC-II-Ii konplexua erretikulu endoplasmatikotik golgi aparatura doa eta hortik azkenean **endosoma** sortzen da. Hor MHC-II-peptido elkarrekintzarako beharrezko osagai guztiak dauzkate: entzima degradatzaileak, Ii motako molekulak, Ii proteina eta HLA-DM proteina (MHC-II molekula berezi bat) besteak beste.

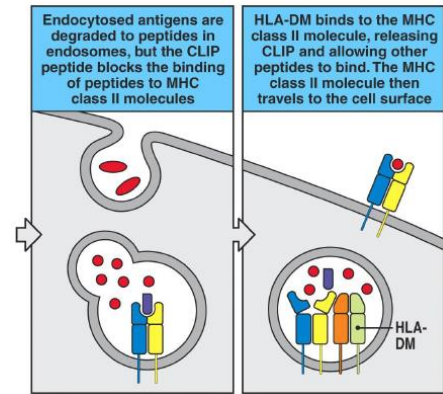


MHC-I molekula bezala, MHC-II molekularen sorreraren hasieran kalnexina dago ondoan, baina ondoren α eta β kateak elkartu eta kate aldaezina gehitzen da.

Golgi aparatuan, **Ii proteina fase desberdinetan moztua izaten da CLIP izeneko peptido txikia utziz**, honek peptidoen lotura ekiditen du. Printzipioz hiru fasetan ematen da hori, irudian ikus daitekeen moduan. Lehenik goiko zatia moztzen da, ondoren soilik peptidoaren gunean eta mintzarekin kontaktuan dagoen zatia geratuko da eta azkenean soilik peptido guneak geratuko da, CLIP deritzona alegia.

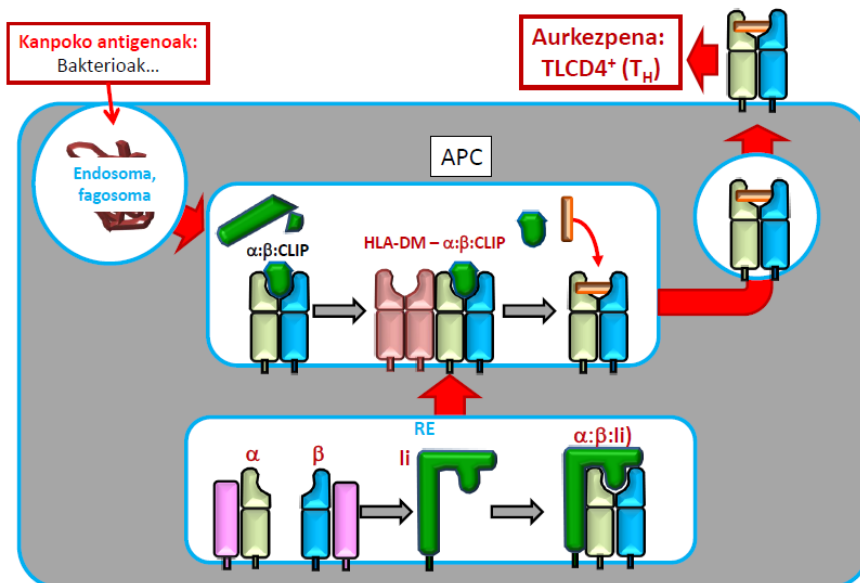


- Endosoma batean peptidoak degradatuta dago; beste batean, MHC-II-CLIP konplexua dago. Biak elkartu egiten dira **endosoma bakar bat sortuz**. Endosoma berri honetan, MHC-II aren antzekoa den HLA-DM molekula MHC-II ondoan jartzean eta pH jeistearen ondorioz, CLIP peptidoak askatu egiten da eta antígenoetatik deribatutako peptidoak jartzen da bere lekuan. Hau berez ere gertatzen den arren, IFN- γ (interferon gamma) bidez estimatuta daiteke, infekzioa geratzen direnean esaterako, aktibazioa areagotzeko.



- Prozesatutako **peptidoak eta MHC-II** molekulak **asoziatu** egiten dira.
- MHC-II-peptido konplexua zelularen **gainazalera** garraiatzen da, eta bertan MHC-II molekula kokatzen da antígeno prozesatuarekin.

Ondorengo irudian ikus dezakegu prozesu osoa:



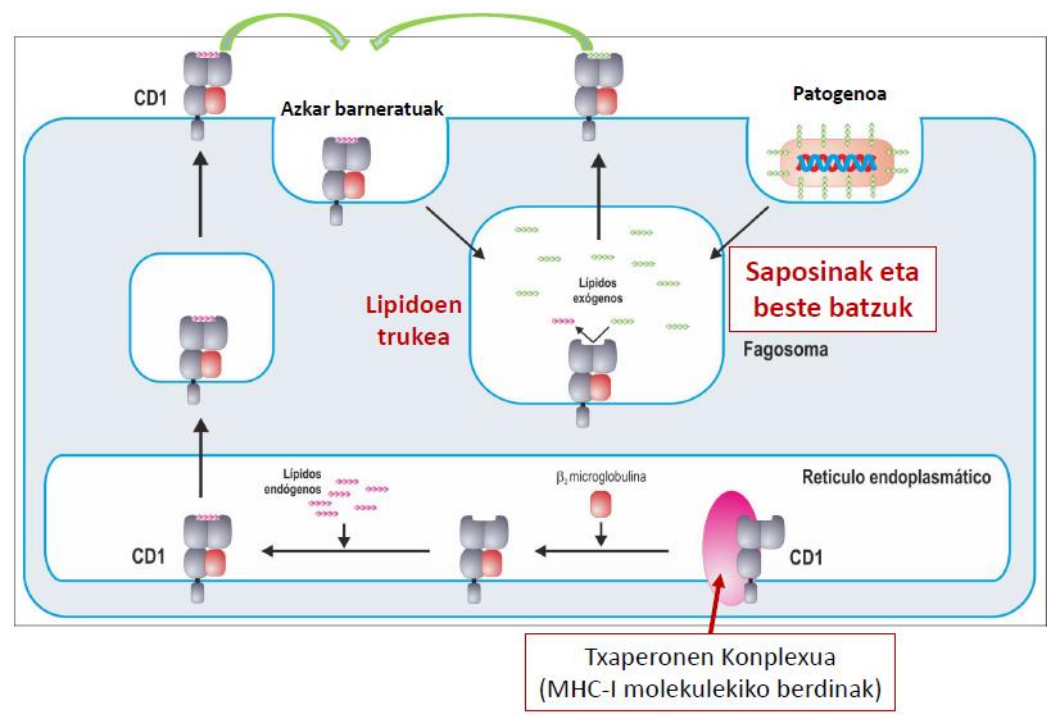
BCR eta PPR erabiliko dira kanpoko antígenoak lotzeko eta horri esker fagozitatuko dira. Izan ere antígenok barneratu baino lehen detektatu egin behar da.

○ CD1 molekulak



Glukolipidoak ezagutzeko eta aurkezteko erabiltzen dira CD1 molekulak. MHC-I molekularen antzekoa prozesua burutzen da. α katea sortuko da erretikulu endoplasmatikoko txaperonina batzuekin. β mioglobina bere lekuan jartzean txaperoninak kendu eta lipido endogeno bat (propio bat) gehituko da. Konplexu hau zuzenean kanporatu eta mintzean txertatuko da.

Zelulak benetan CD1 behar duenean, seinale bat jasoko du eta berriro barneratuko du. Besikula batean lipido endogenoa bakterioaren lipido bategatik aldatuko da, hots, lipido trukea

gertatuko da, eta berriro kanporatuko da lipido berria aurkezteko. Horretarako, patogenoa fagozitatu egin behar da lehendabizi. Hau prozesatu ondoren lipidoa endosoman sartuko da bertan gure lipidoaz trukatzeko.



Hiru bideen arteko konparaketa:

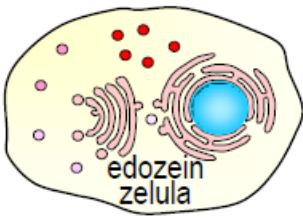

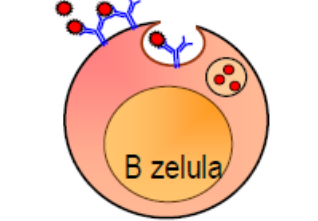
Ezaugarriak	Exogena /fagozitikoa	Endogena / zitosolikoa
Peptido-MHC konplexu egonkoraren egitura	α eta β kate polimorfoak, peptidoak 	α kate polimorfoa, β_2 -mikroglobulina, peptidoak 
APC motak	Zelula dendritikoak, fagozito mononuklearrak, B linfozitoak, zelula endotelialak, timoaren epitelia	Zelula nukleodun guztiak
T linfozito sentikorrak	T CD4 ⁺ linfozitoak	T CD8 ⁺ linfozitoak
Antigeno proteikoen jatorria	Proteina endosomikoak/lisosomikoak (batez ere zelularen kanpoaldetik barneratutakoak)	Zitosoleko proteinak (batez ere zelulan sintetizatutakoak)
Peptidoaren eraketarako entzimak	Proteasa endosomikoak eta lisosomikoak (adib. katepsinak)	Zitosoleko proteasoma
Peptido-MHC lotura lekua	Espezializatutako konpartimendu besikularrean	Erretikulu endoplasmatikoa
Peptidoen garraioan eta MHC molekulen kargan parte hartzen duten molekulak	Kalnexina RE-an; proteina aldaezina RE-an, Golgi aparatuan eta MIIC-n; HLA-DM	Kalnexina, erretikulina, TAP

○ Aurkezpen bide gurutzatuak

Aurkezpen bide gurutzatuak gerta daitezke, hau da, kanpoko molekulak MHC-I ean eta barnekoak MHC-II n aurkeztuak izan daitezke. Ez da oikoa izaten baina zenbaitetan gerta daiteke. Hau erantzun hobea, eraginkorragoa emateko gertatu ohi da: MHC-I molekularen kasuan erantzun antitumoral, antimikrobianoa edo autoimmunitatea (diabetes 1, soriasis, esklerosi anizkoitza,...) emateko eta MHC-II molekularen kasuan, erantzun antimikrobianoa edota antitumoral emateko.

Adibidez, Tc linfozito birjinak aurkezteko zelula denditrikoak behar ditugu eta Tc aktibatze MHC-I erabiliko dugu, hau da, benetan proteina horiek zelula denditriko horren barnean egon behar dira. Linfozito zitotoxikoak batez ere zelula infektatuak suntsitzeko erabiltzen dira. Imaginatu gorputzean birus bat daukagula eta leukozitoak infektatzen dituela, baina ez zelula denditrikoak. Beraz, zelula denditriko horrek bere barnean antigenoa izateko eta MHC-I molekularen aurkezteko antigenoa kanpotik hartu beharko du nahi eta nahi ez, bera ez baitago infektatuta.

Zelula tumoralen aurka ere berdina gertatzen da, zelula denditrikoa tumoral ez bada kanpotik hartu beharko du peptido antigenikoa, gero MHC-I batean auzteko.

	Patogeno zitosolikoa	Patogeno intrabesikularra	Patogeno extrazelularra eta toxinak
			
Non degradatu?	Zitosolean	Besikula endozitketan (pH baxua)	Besikula endozitikoetan (pH baxua)
Peptidoak non aurkeztu?	MHC-I (bide endogenoa)	MHC-II (bide exogenoa)	MHC-II (bide exogenoa)
Nori aurkeztua?	T CD8+ zelulei	T CD4+ zelulei	T CD4+ zelulei
Zein efektu zelularen aurkezlean?	Zelularen heriotza	Makrofagoaren aktibazioa	Zelulen aktibazioa eta antigorputzen jariatzea

Molekula laguntzaileak

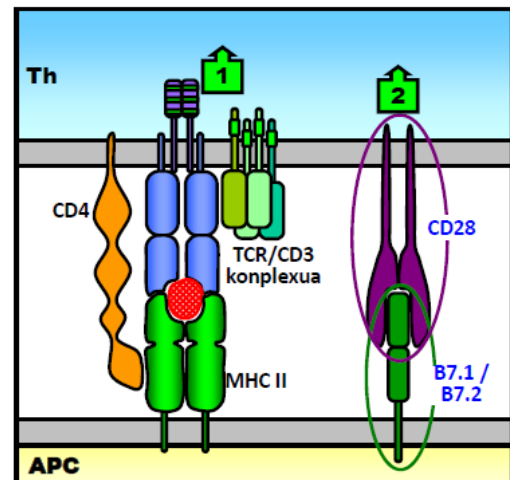
Aktibazioan parte hartzen duten molekulak dira. T linfozitoen aktibazioa lortzeko hainbat molekula daude. Koestimulatzailerak oso garrantzitsuak dira. Atxikidura molekulak ere beharrezkoak dira, hauek aktibazioan ez dute parte hartuko baina bai lotura baimentzen, beraz, lehen momentu horretan (loturan) soilik hartuko dute parte. Efektoreek ere ez dute aktibazioan parte hartzen, baina behin aktibaturik daudenen ordea, garrantzitsuak dira funtzio efektorea lortzeko.

- *Koestimulatzailerak*

- CD28

TL birjinak aktibatzeke bi seinale behar dira gutxienez, eta CD28 da molekula ohikoena bigarren seinalea emateko (lehen BCRa kohartzailerarekin). Homodimeroa da, bi kate berdin, eta Ig domeinu bakarra dauka.

Ligandoa B7 molekulak dira, APCen B7-1 (CD80) eta B7-2 (CD86). Hauek ezagutzeko IL-2 ekoizten da, TLen ugalketa eta desberdintzea (hau da, hedapen klonalerako) indultzeko seinalea dena. Baina seinale hori detektatzeko hartzaile aktiboa, espezifikoa ere behar da eta beraz, zitokina hori detektatzeko hartzaile ere ekoiztuko da (hori baita seinalea). Erantzun hori autokrinoa da, zelulak berak ekoiztu eta jasotzen baitu.



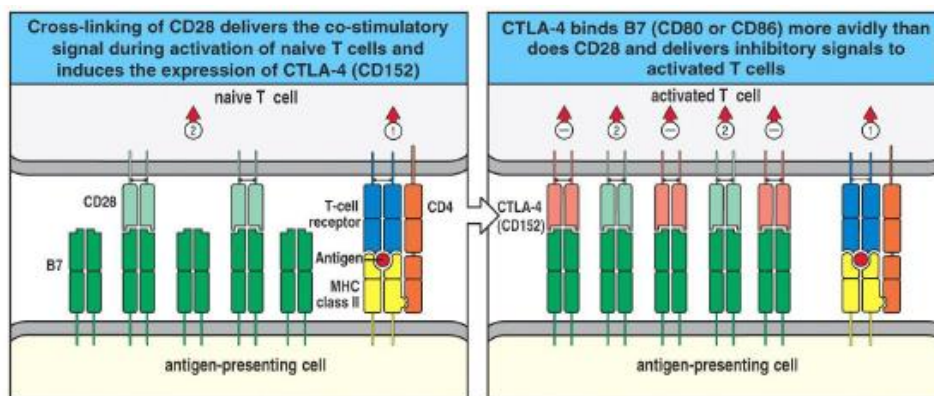
IL-2 proteinaz gain proteina antiapoptotikoak ere ekoizten dira. Proteina hauek zelularen biziraupena bermatzeko proteinak dira.

Aipatu bezala, CD28 bigarren seinaleen transmisiorako hartzaile nagusia izango da eta CTLA-4 molekularen (beste koestimulatzailer bat) adierazpena indusitzen du.

- CTLA-4

Aurreko molekularen homologoa da, oso antzekoa, izan ere, ligando berdina daukete, B7-a hain zuzen. Baina molekula hau, CD28 molekula ez bezala, T CD4+ eta T CD8+ aktibatuetan soilik adierazten da eta bere funtzioa seinale inhibitzaileen transdukzioa hastea da. Izan ere, T linfozitoak jada aktibatuta daudenean ez da seinalearen beharrik eta hori bukatzeko ekoizten da. Hala, T zelulen aktibazioa inhibitu egingo da CD28ak bideratzen dituen seinaleak ahulduz.

CTLA-4 molekula CD28 molekula baino afinitate altuagoarekin lotzen da B7ra. Beraz, bi molekula hauek aldi berean egonez gero, CTLA-4 lotuko da ligandora eta seinale inhibitzailea emango da.



- ICOS (CD278)

ICOS (*Inducible T-cell COStimulator*) seinale aktibatzailea da. Hau bere ligandoa den ICOS-L-ekin (CD275) lotzeko eta seinale koestimulatzailea emateko erabiltzen da.

IL-2 ekoizteko erabiltzen da ere; CD28ren antzeko prozesua gertatzen da baina kasu honetan ez da CD28k ekoizten duena bezain potentea. Honez gain IL-10 molekulen ekoizpena ere areagotzeko balio du.

Th linfzitoetan inportantea da.

- PD-1

PD-1 (*Program death-1*) seinale inhibitzailea da. Bere ligandoak PD-L1 eta PD-L2 dira; hauek APC aktibatuetan adierazten dira.

- CD45R

CD45R-a gainazaleko glukoproteinak dira, tirosina fosfatasa domeinu zitoplasmatiko oso luzeak daukatenak. Hauek ere T zelulen aktibazioan hartzen dute parte, beraz, seinale aktibatzailea da.

Leukozito heldugabe eta helduetan isoforma desberdinak adierazten dira. TL birjin gehienek CD45RA isoforma daukate eta oroimeneko T zelulek (jada aktibatutakoetan) beste isoforma bat daukate, CD45RO.

- CD2 (LFA-2)

Atxikidura molekula bat da baina aktibazio seinalea ere ematen du, hau da aktibazioan parte hartzen du. Esan bezala, glukoproteina (Ig) hau zelulen arteko atxikidura (atxikidura molekula) eta seinaleen transdukzioan dihardu.

Bere liigandoa LFA-3 (CD58) (leukozitoaren funtziora loturiko antígeno-3) da, zeina hainbat zelula hematopoietiko eta ez hematopoietikoetan aurki daitekeen.

- SLAM (signaling lymphocyte-activating molecule)

Seinale aktibatzailea da eta beste SLAM batekin lotzen da, hau da, SLAM bat da bere liigandoa.

Buztan zitoplasmatikoan ITSM sekuentzia (immunoreceptor tyrosine-based switch motif) bat dauka.

- *Atxikidura molekularak*

- Integrinak: LFA-1

Ez du loturan soilik parte hartzen, baita seinalea ematen ere. Honen ligandoak ICAM-1, ICAM-2 eta ICAM-3 (immunoglobulinak) dira.

- Selektinak: L-selektina

Ligandoa sialomuzina deituriko karbohidratoak (HEV) dira.

- CD44

Zelula efetoreetan erabiltzen da funtzio efektorea lortzeko, beraz, aktibazioan ez du parte hartzen.

Glukoproteina hau hialuronidatora lotzen da.

Aktibatutako eta oroimenezko T zeluletan, birjinetan baino CD44 adierazpen maila altuagoa izaten da.

Infekzio guneetan, endotelioko hantura-guneetan eta mukosoetan hain zuzen ere, atxikidura ematen du.

- *Molekula efektoreak*

- CD40L

CD40ren ligandoa da eta APC eta endotelio-zelulen CD40ra lotzen da zelula horien aktibazioa emateko; hala nola, BLen estimulazioa antigorputzak ekoizteko (hau bigarren seinaleztat hartu daiteke), MΦen aktibazioa...

Beraz, seinale estimulatzaileen transdukzioa ahalbideratzen da eta B7-1 eta B7-2 molekulen adierazpen maila handiagotzen da APCetan, era honetan aktibazioa areagotuz.

- FasL

Fas molekula (CD95) daukan zelula hiltzen da FasL (Fas molekularen ligandoa) lotzen denean, apoptosira bideratzen baita.

- Zitokinak

Beste zelulak aktibatzen eta inhibitzen dituzte. Zitokinen jariapena eta zitokina batzuen hartzaileen adierazpenaren bidez T zelulen desberdintzapena eragiten dute, bai eta beste zelula batzuetan beste motako eraginak ere.

Hauek dira taula batean laburbilduz molekula laguntzaile garrantzitsuenak:

Molekula	Ezaugarriak	Familia	Non adierazi?	Zeri lotu?	T aktibazioan	
					Atxikitu	Seinalizatu
CD4	Monomero	Ig	T _H (MHC II-murritzua)	MHC II		+
CD8	Dimero ($\alpha\beta$ edo $\alpha\alpha$)	Ig	T _C (MHC I-murritzua)	MHC I		+
CD28	Homodimeroa	Ig	>90% T CD4 ~50% T CD8	B7-1 B7-2	-	+
CTLA-4 (CD152)	Homodimeroa edo monomeroa Intrazelularra	Ig	T aktibatuak	B7-1 B7-2	-	+
CD45R	Monomeroa Fosfatasa zitopl.		Leukozitoak	CD22	-	+
CD2 (LFA-2)	Monomero	Ig	>90% T zel., NK	LFA-3	+	+
LFA-1	$\alpha\beta$ dimeroa	Integrina	Leukozitoak, plaketak	ICAM-1, -2 eta -3	+	
L-Selektina	Monomeroa	Selektina	Leukozitoak	Karbo hidrat (HEV-etan)	+	-
CD44	Monomeroa		Linfozitoak granulozitoak	Matrizeko proteinak	+	

○ Aktibazioa

Aktibazioa gertatu izanaren arabera bi T linfozito mota bereizten dira. Batetik, T linfozito birjinak eta bestetik, T linfozito efektoreak.

T linfozito birjinak antigenoarekin kontaktuan egon ez diren T linfozitoak dira, linfa gongoiletan egoten direnak. Euren antigeno espezifikoarekin aurkitzen direnean, hau APC zelulek aurkeztuko dute, gertatuko da benetako aktibazioa. Orduan, T linfozitoak ugaltu egiten dira, hots hedapen klonala gertatzen da, eta desberdintzatu egiten dira. T linfozito batzuk zelula efektoreak bilakatuko dira eta beste batzuk, oroimen zelulak.

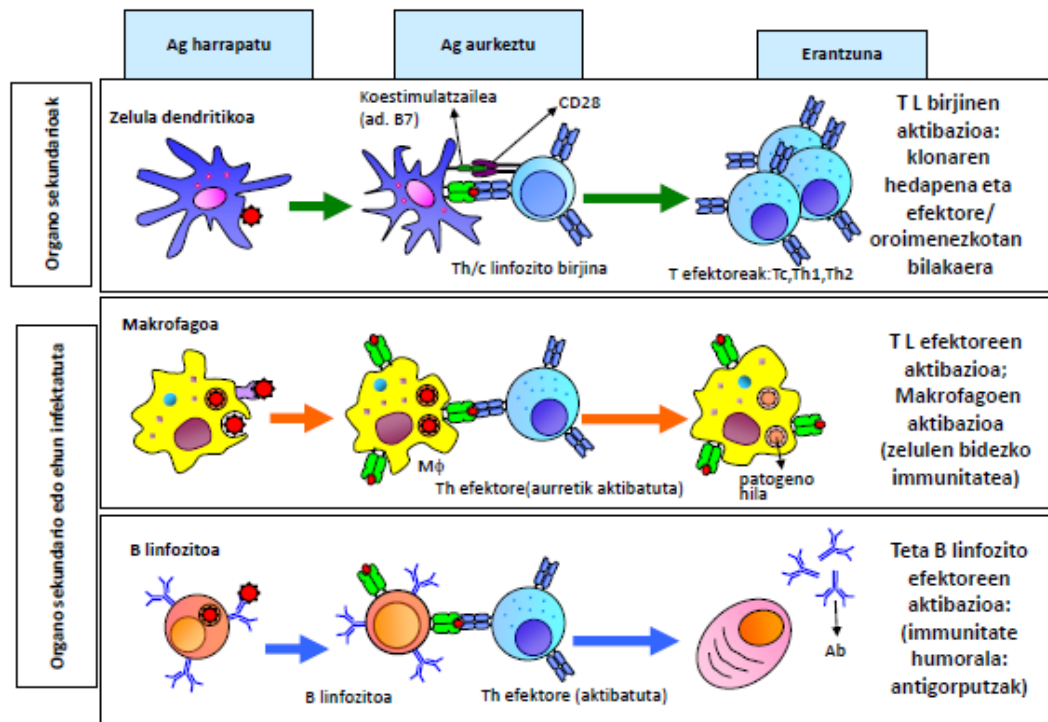
T linfozito birjinak, orokorrean, bizitza luzea dute (urte batzuk). Izan ere, linfa gongoiletan antigenoa aurkitzen ez badute linfatik atera eta beste batera migratzen dute, eta horrela egoten dira linfa hodietatik zirkulatzen antigenoa aurkitzen duten arte.

T linfozito efektoreek jada ezagutzen dute antigenoa, linfa gongoiletan lehen kontaktua egon baita. Printzipioz zirkulazioan egongo dira, eta periferian antigeno espezifikoarekin aurkitzean berriro aktibatuko dira, dagokien funtzio efektorea betetzeko.

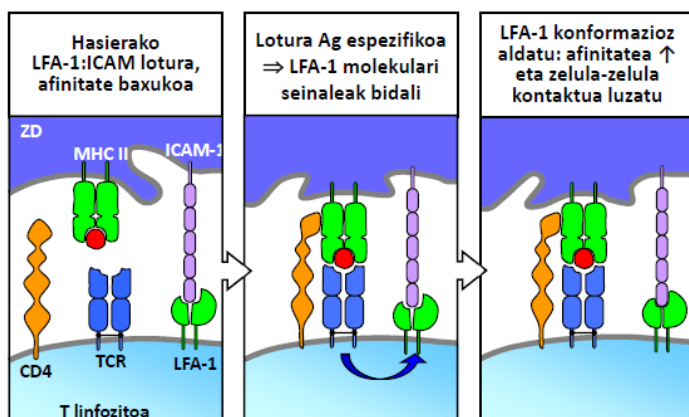
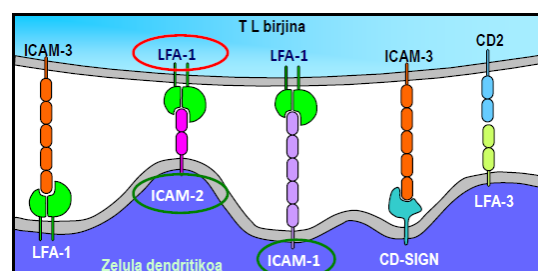
Funtzio efektorearen arabera, bi T linfozito efektore bereizten dira, batetik T CD4+ linfozitoak (T linfozito laguntzaileak); eta bestetik, T CD8+ linfozitoak (T linfozito zitotoxikoak). Lehenek beste zelulen erregulazioak parte hartzen dute, zitokinak ekoiztuz. Bigarrenek, berriz, infektatutako zelulak suntsitzen dituzte.

Bizitza laburra izan ohi dute (aste batzuk), haien funtzioa betetzean hil egiten baitira; batez ere Tc linfozitoek, infektatutako zelula suntsitzearekin batera hiltzen baitira.

T linfzitoen aktibazioan ezinbestekoak dira zelula aurkezle profesionalak (APC). Printzipioz, linfa gongoiletan T linfzito birjinak aktibatzen diren zelula dendritikoek parte hartzen dute. Izan ere, T linfzito birjinak aktibatzen diren oso seinale indartsua behar da, eta zelula dendritikoak dira aurkezlerik onenak. Ondoren, behin, T linfzito birjinak aktibatuta eta T linfzito efektore bilakatzen direnean, hauek (Th linfzitoek oro har) beste zelula batzuk aktibatzen dituzte, immunitate sistema aktibatuz: makrofagoak aktibatuz gero (T linfzitoekin are gehiago aktibatzen dira eta hobeto fagozitatuko dute) immunitate zelularra jarriko da martxan, eta T linfzitoez gain B linfzitoak ere aktibatzen badira, immunitate humorala piztuko da.



Dena dela, benetako aktibazioa T linfzito birjinen aktibazioa da, linfa gongoiletan edota barean gertatzen dena. Horretarako, zelula dendritikoek periferian dagoen antigenoa harrapatuko dute eta organo linfoide sekundarioen T gunera eramango dute. Bertan T linfzitoen eta APCen arteko lehen kontaktua gertatuko da. Hauen arteko hasierako elkarrekintzak atxikidura molekulen bitartez ematen dira, integrina (LFA-1) eta immunoglobulinak (ICAM molekulak) artean hain zuzen, irudian ikus daitekeen moduan.

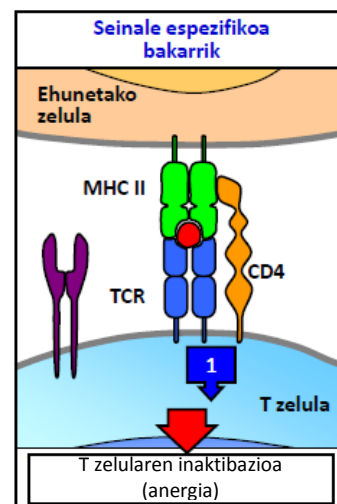
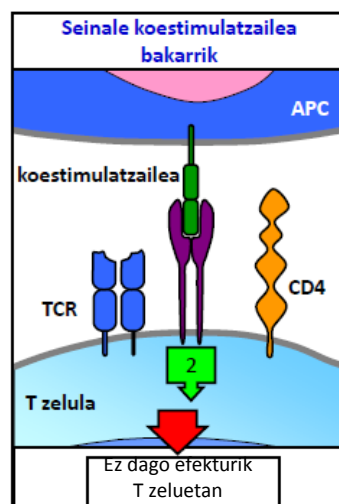
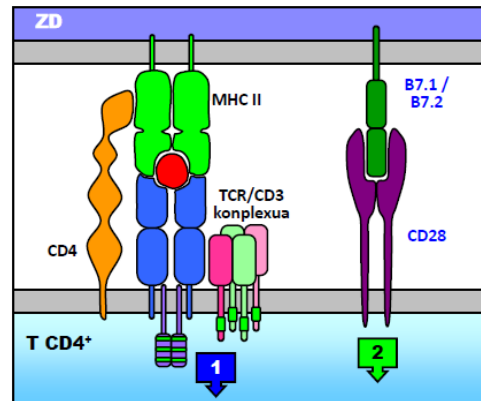


Lehenengo kontaktu hori nahiko ahula denez, TL eta APCen arteko behin behineko loturak antigeno espezifikoaren ezagutzarekin egonkortzen dira. TCR bidezko ezagutzari esker integrinaren konformazioa aldatzen da eta afinitatea igotzen da, lotura sendoagoa lortuz.

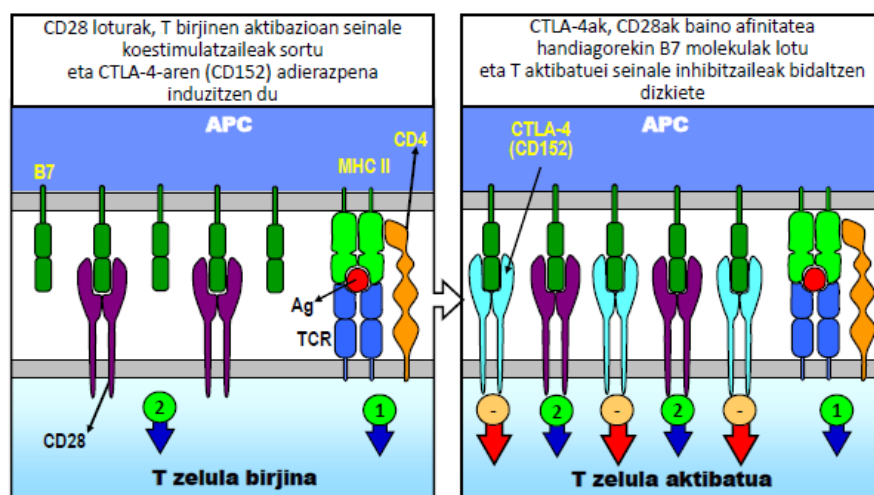
- Th linfzitoen aktibazioa

T linfzito birjinen aktibazioarako bi seinale independente behar dira: alde batetik, hartzaile ala integrinena (MHC=TCR), eta bestaldetik, koestimulatzailerena. Lehenengo seinalea antigeno espezifikoak emandakoa izan ohi da, eta bigarrena normalean koestimulatzailerak igorritakoa da.

Bi seinalean beharrezkoak dira, bietako edozein falta bada ez da aktibaziorik egongo. Seinale koestimulatzailerak bakarrik badago, T zeluletan ez da efekturik egongo. Era berean, seinale espezifikoak bakarrik badago, T linfzitoen inaktibazioa (anergia) gertatzen da. Hau, timotik ateratzen diren TL autoerreaktiboak suntsitzeko mekanismoetako bat da.

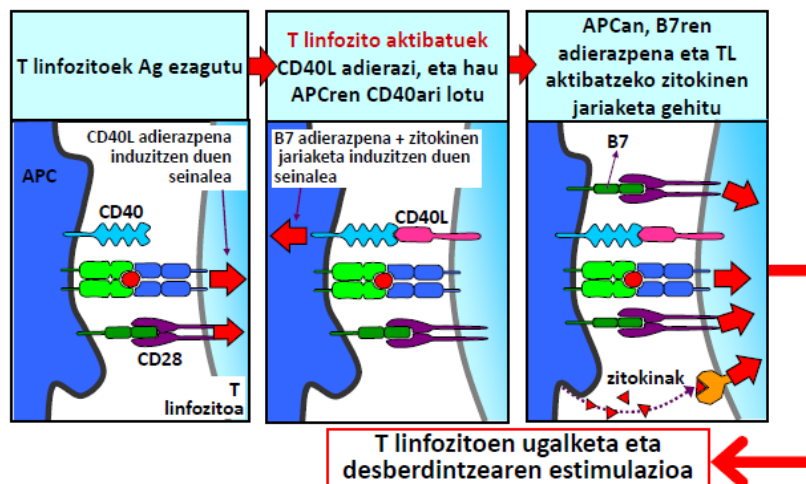


Koestimulatzailerak seinaleen artean, APCetan adierazten diren B7 molekula T zelulen CD28 proteinei lotzen direneko seinalea da garrantzitsua. TCR eta CD28-ak T zelulen aktibazioak, CTLA-4-ren adierazpena indusitzen du, aktibazioa autoerregulatuz. Izan ere, bai CD28 eta baita CTLA4-ren ligandoa B7-a da, baina azken honekin afinitate altuagoak lotzen da seinalea amaituaz.

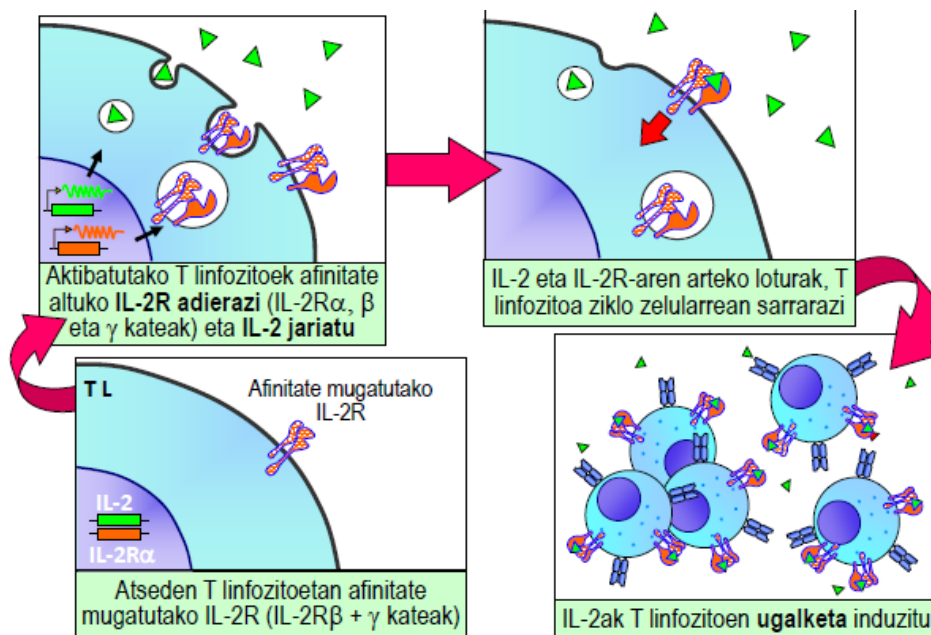


CTLA-4, B7 molekula hartzaile inhibitzailea da

Hala ere, CD28z gain beste molekula batzuk ere badaude. Bigarren seinalari esker CD40L ere ekoizten da, CD40ren ligandoa dena. Hau ekoizten denean, bere molekularekin lotu eta benetako aktibazioa, aktibazio osoa gertatzen da zelula dendritikoa ere aktibatuz. Orduan zitokinak jariatzen dira eta T linfotitoa guztiz aktibatzen da. Zitokinek aktibazioan parte hartzen duten arren, ez dira seinalak direla kontsideratzeko bezain garrantzitsuak (nahiz eta batzuk 3.seinale direla esan). Ikusten den bezala, molekula guztiak elkarren ondoan kokatzen dira, sinapsi immunologikoa deritzona osatuz.



Interleukinak (IL-2 batez ere), zitokina mota bat, aktibazioan laguntzen dute. Hasieran, TL atsedenean dagoenean, IL-2R k (IL-2 ren hartzailea) afinitate baxua du. TL aktibatzean IL-2R ari α katea gehitzen zaio (α , β eta γ kateak izango ditu orain hartzaileak), afinitatea igoz. Gainera, IL-2 ekoizten da. IL-2 eta bere hartzailearen arteko loturak T linfotitoen ziklo zelularra abiarazten du, hots, IL-2 ak linfotitoen ugalketa indusitzen du.



Ez ohikoagoak diren arren, zenbaitetan beste molekula batzuk ere parte hartzen dute:

- **ICOS – ICOSL.** Seinale koestimulatzaila igortzen dute. ICOS TL aktibatuetan agertzen da eta ICOSL APCetan, konstitibuki.
- **PD-1 – PD-L1, PD-L2.** Seinale inhibitzailea igortzen du. PD-1 LT aktibatuetan agertzen da eta PD-L1 eta PD-L2 APC aktibatuetan.
- **FasL – Fas.** T linfzitoen hedapen klonalaren kontrolan parte hartzen du. FasL LT aktibatuetan dago eta kaspasen aktibazioa eragiten du, zelula apoptosira bideratuz.

- **Tc linfzitoen aktibazioa**

Aktibazioan, zelula dendritikoak eta T linfzitoak elkartzean, azken hauek aktibatzeaz gain desberdintzapena ere gertatuko da. Heltze prozesua zelula dendritikoak kontrolatzen du, eta antigenoaren arabera eta loturaren arabera, zitokina desberdinak jariatu eta ondorioz T linfzito desberdinak sortuko dira. Prozesu hau T linfzito laguntzaileekin gertatzen da.

T linfzito zitotoxikoetan zertxobait aldatzen da, izan ere Tc linfzitoak atibatzekeo seinale indartsuagoak behar dira eta askotan zelula dendritiko bat baino gehiagok behar dira. Tc linfzitoak bi modutara aktibatu daitezke: zuzenean zelula dendritikoek aktibatuta, batetik edota T linfzito laguntzailrek estimulatuta. Bigarren kasu honetan, lehendabizi, zelula dendritikoak antigenoa Th zelulari aurkeztuko dio hau aktibatuz. Ondorioz IFN- γ ere ekoiztuko da, zelula dendritikoaren aktibazioa areagotuz. Era berean, IL-2 jariatuko da, Tc zelula estimulatuz. Hala, Tc zelulak aktibatu egingo dira.

APCak (zelula dendritikoak oro har) aktibatuta daudenean, koestimulatzaila maila altua izan ohi dute T linfzito zitotoxikoak aktibatzekeo, eta IL-2 molekulen ekoizpena areagotzen da, Tc linfzito efektoreak lortzeko.

Tc zelulek ez dute CD40L adierazten, eta ondorioz CD40 molekulak ez du ligandorik. Hori dela eta, Th zelulen laguntza behar dute. Antigenoa MHC-I molekuletan aurkezte denean TCR eta CD8 kohartzailearen seinalearen eraginez IL-2ren jariapena areagotzen da eta B7 CD28 koestimulatzailaren ligandoaren ekoizpena indusitzen da. Hala, posible da seinalea CD28 molekulara iristea.

Behin T linfzito zitotoxikoak guztiz aktibatuta daudenean, gai izango dira funtzioa efektorea betetzea, mekanismo zitotoxikoa alegia. Tc linfzitoek zelula infektatua, TCD8⁺ birjinen hedapena eta desberdintzea estimulatu duen antigeno berdina daukaten itu zelula, suntsitzen dituzte. Oso suntsiketa espezifikoa da, zelula normalak (ez kaltetuak) suntsituko ez direla bermatzen duelarik.

- **Ty δ linfzitoen aktibazioa**

Batez ere azalean gertatzen da: epitelio, endotelio, fibroblasto eta keratinozito estresatu ala infektatuetan. Linfzito hauek zitotoxikoak eta zitokina-ekoizleak dira. Timotik preaktibatuta irteten dira, ia ia aktibatuta, eta timotik periferiara doaz zuzenean. Kasu honetan TCR berezia dutenez ez da antigenoaren aurkezpena behar izaten, ezagutzen dituzten antigenoak proteina

Epitelio, endotelio, fibroblasto, eta keratinizito estresatuetaan ala infektauetan

MICA o MICB

NKG2D

IL-12

Receptores de citocinas

IFN-γ

Célula diana

TCRγδ

Fosfoantígenos

Tγδ

TLR2

PAMPs

Citotoxicidad

Producción de citocinas: IFN-γ, IL-17, TNF-α

Zitotoxikoak eta zitokina-ekoizleak

NKG2D-k MICA edo MICB-ri (MHC antzeko molekula) aurkeztu diezaioke antigenoa modu inespezifikoan.

Berezko immunitatearen parte dira. CD1 molekulan aurkeztutako glukolipidoak ezagutzen dituzte batez ere. Timotik irteten direnean jada erdi aktibatuta daude eta zuzenean periferiara joaten dira hauek ere, linfa gongoiletik pasa gabe. NK zelulak, makrofagoak eta zelula dendritikoak aktibatzen dituzten zitokinak ekoizten dituzte.

