

12.GAIA: BEREZKO ERANTZUN IMMUNEA

Sarrera:

Berezko erantzun immunearen ia mekanismo gehienak ezagunak ditugu aurreko gaietan ikasiak izan baitira. Hala ere erantzun immune honek dituen mekanismoak gogora ekarriko ditugu:

- Ez da espezifikoa.
- Ez du oroimenik.
- Lehenengo defentsa mekanismoa da.
- Berehalakoa da.

Horrez gain, berezko erantzun immunearen mekanismoak mikroorganismoekin kontaktuan jarri baino lehen existitzen dira, beti egongo dira erantzuna emateko prest. Gainera filogenetikoki ezagutzen den defentsa sistema zaharrena da, ornodun zein ornogabeek dute. Azken ezaugarri moduan esan erantzun immune espezifikoa estimulatzen eta bere naturan eragina duela; hau da, berezko erantzun immunea garrantzitsua da erantzun immune espezifikoa garatzeko.



Kanpo mugak:

Aipatu bezala, berezko erantzun immunea lehenengo defentsa mekanismoa da eta nolabaiteko kanpo muga batzuk daude hau ahalbideratzen dutenak. Muga hauek 3 defentsa mekanismotan sailka ditzakegu: mekanikoak (fisikoak), kimikoak eta mikrobiologikoak.

Ondorengo taulan agertzen da defentsa mekanismo bakoitzaren inguruko informazioa:

Infekzioaren aurkako muga epitelialak	
Mekanikoak (fisikoak)	<input type="checkbox"/> Elkar loturiko epitelio-zelulak <input type="checkbox"/> Airearen edo fluidoaren fluxua <input type="checkbox"/> Zilioek mukia kanporatu <input type="checkbox"/> Peristaltismoa, estulka, negarra, ...
Kimikoak	<input type="checkbox"/> Gantz azidoak (azalean) <input type="checkbox"/> Entzimak: lisozima, fosfolipasa, (listua, izerdia, malkoak), pepsina, digestio entzimak... (urdailean) <input type="checkbox"/> pH baxua, gatz biliarrak, ... <input type="checkbox"/> Peptido antibakterianoak: DEFENTSINAK (azalean, urdailean), kriptidinak (hesteetan), histatina (listuan)
Mikrobiologikoak	<input type="checkbox"/> Mikrobiota

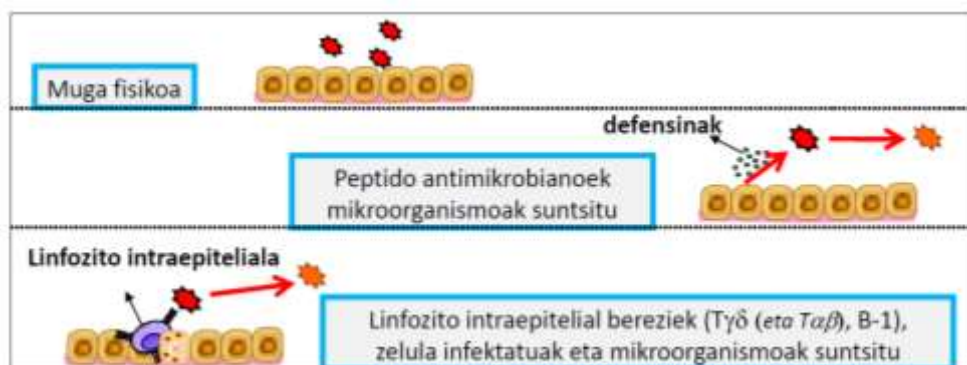
Irudi honetan aipatutako muga fisiko-kimiko-biologikoak organismoan non kokatzen diren ikusten da.



Kanpo mugen barnean **epitelioak** aurkitzen dira. Epitelioa gorputzeko larruazalean eta digestio, arnas zein aparatu urogenitaleko mukosetan dago. Lehenengo defentsa hesiak dira eta apurtzean mikroorganismoak oso erraz sartuko dira gure gorputzera. (Azala eta mukosak patogenoen sarrera-bide nagusiak dira).

Epitelioetan **defentsinak** ekoizten dira, hauek peptido kationiko laburrak dira, toxikoak direnak mikroorganismoentzat. Defentsina batzuk hanturan parte hartzen duten zelulen aktibazioa eragiten dute. Horrez gain epitelioetan linfozitoak ere aurkitzen dira, linfozito intraepitelialak, eta hauei esker zelula infektatuak eta mikroorganismoak suntsitzen dira.

Linfozito hauek bereziak dira, $T\gamma\delta$ eta B1 linfozitoak izaten dira gehienetan eta patogenoen azalean dauden molekula arrunta ezagutzen dituzte, patroiak (PAMP). Beraz, linfozito hauek ez dira erabiltzen epitopo espezifikoak detektatzeko. Funtzio efektoreen aldetik, linfozito hauek dituztenak besteen antzekoak dira.

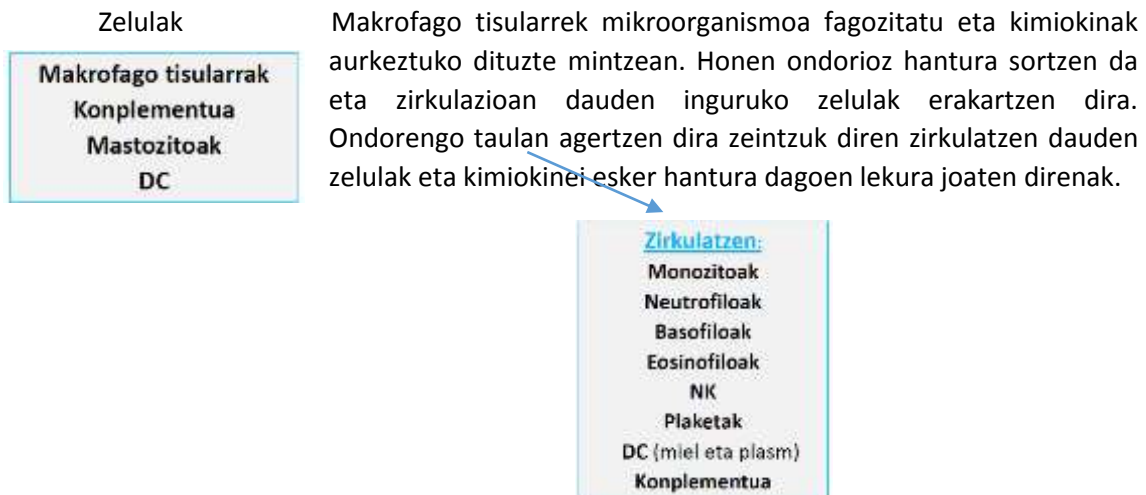


Gure gorputzean mikroorganismoen zelulak gureak baino 10 aldiz gehiago ditugu, 10:1 proportzioa betetzen da mikroorganismo zelula eta gure zelulen artean. Baina esan behar da gorputzean dagoen mikrobiota ezinbestekoa dela hainbat funtziotarako:

- Patogenoen hazkuntza ekiditen dute (toxinak, bakteriozinak...) izan ere konpetentzia sortzen dute gainontzeko patogenoekin.
- Digestio aparatuan elikagaiak digeritzen laguntzen dute zeinbat bateriok.
- Hazkuntza faktoreak ekoizten dituzte: azido foliko, bitaminak.. adibidez *E.coli* bakterioak K bitamina ekoizten du.
- Immunitate sistema estimulatu du, honi esker defentsak hobeto mantentzen dira.

Mikrobiotan nolabaiteko aldaketa bat emango balitz, arazoen aurrean egongo ginateke. Aldaketa hauek faktore askok indutitzen dituzte, horien artean estresak, gehiegizko garbiketa (bagina...) zein tratamendu mediko batzuk; hau honela patogenoak errazago sartuko dira gorputzera.

Antigenoa gorputzean sartzean periferian geratzen da eta bertan zenbait zelula eta makromolekula egongo dira, gehienbat Cd3 konplementua.

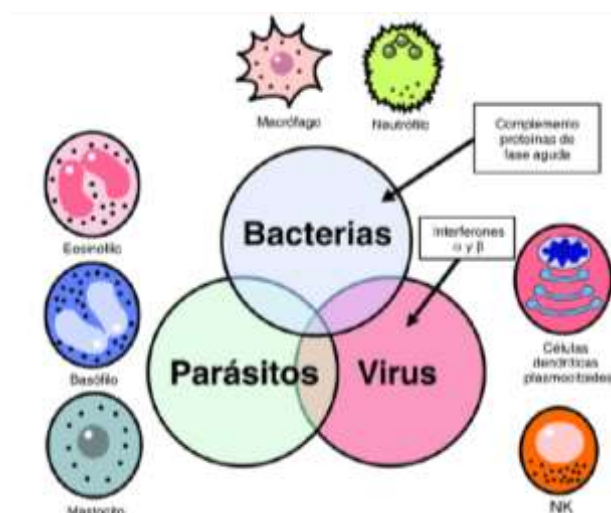


Beti esan ohi da berezko erantzun immuneak ez dela espezifikoa. Hau egia da ikuspuntu batetik, ez baitu epitopo konkretu baten aurka egiten, baina bestalde espezializazio puntu bat ere badu erantzun mota honek. Izan ere barneratzen den antigenoa/mikroorganismoa zein denaren arabera berezko erantzun immuneko zelula ezberdinak aktibatzen dira.

Bakterioa sartzen denean → makrofago eta neutrofiloek egiten diote aurre.

Parasittoa sartzen denean → eosinofilo, basofilo eta mastozitoak egiten diote aurre.

Birusa sartzen denean → zelula dendritiko plasmazitoide eta NK linfozitoak egingo diote aurre.



Patroien ezagutza:

Berezko immunitate sistemak nahiz eta ez izan erantzun immune espezifikoak besteko espezifitaterik, arrotza propietatik desberdintzeko gai da.

Antigeno arrotza ezagutzeko patogenoetan PAMP (patroiak) ezagutzen dira, patogenoak dituzten egitura kontserbakorrak. PAMP egitura hauek hauen hartzaileen bitartez ezagutzen dira, PRRak deritzenak.

Jarraian, PAMP eta PRR-aren ezagaurriak aztertuko ditugu:

○ *PAMPen ezaugarriak:*

- Mikroorganismo mota/espezie ezberdinetan agertzen dira, esaterako Gram negatibo guztietan agertzen dira.
- PAMP hauek printzipioz ez daude gure zeluletan, bestela ezin izango genuke propioa eta arrotza bereiztu.
- Mikroorganismoentzako beharrezkoak dira PAMP hauek, bai biziraupenerako eta baita patogenizitaterako ere.

○ *PRRen ezaugarriak:*

- DNAREN lerro germinalean kodetuta daude, pertsona guztion PRRak berdinak dira.
- Dibertsitatea ez da beharrezkoa eta ez dago errekonbinazio somatikorik.
- Zeluletan → gainazal zelularrean, besikula endosomikoetan (fagozitosi edo endozitosi bidez barneratu diren besikulen mintzean) eta zitoplasman ager daitezke.
- Hala ere batzuk odoleko eta zelulaz kanpoko proteina disolbagarriak dira eta hauek opsonina moduan jokatzen dute, fagozitosia errazteko.

Mikroorganismo ezberdinek PAMP ezberdinak adierazten dituzte:

1. Mikroorganismoen **azido nukleikoa**:
 - ✓ dsRNA birusetan; kate bikoitzeko RNA.
 - ✓ CpG ez metilatua bakterioetan; DNA zati oso metilatuak.
2. Bakterioen ezaugarriak dituzten **proteinak**:
 - ✓ N-formil Metioninatik hazitako proteinak.
3. **Lipido** konplexuak:
 - ✓ LPS (lipopolisakaridoak).
 - ✓ Azido lipoteikoikoak.
4. Manosan aberatsak diren **oligosakaridoak**.

Gure immunitate sistema prest egon behar da antigeno arrotzen aurka borrokatzeko, ala ere, minbizi zelula zein estres egoera bitartez kaltetuak dauden zelulen aurka ere borrokatu behar du berezko erantzun immuneak. Zelula kaltetu molekula ezberdin batzuk kantitate handiagotan ekoiztuko dituzte eta erantzun immuneak molekula hauek DAMP hartzaile bidez ezagutzen ditu (Danger Associated Molecular Patterns).

Ondorengo molekulak esaterako gehiago ekoizten dira aipatutako egoeretan:

- ✓ *Shock* termikoko proteinak
- ✓ MHC-I antzeko molekulak
- ✓ Mintzeko fosfolipido aldatuak

- ✓ Urato monosodikozko kristalak
- ✓ ATP
- ✓ Peptido β -amiloidea

PRRak aktibatzen direnean makrofagoek antigenoa detektatuko dute PRR hauen bidez. Hartzaile hauek 2 funtzio nagusi dituzte:

1. Seinalearen transdukzioa: hantura eta funtzio antimikrobianoak aktibatzeko.
2. Fagozitosia lagundu.

Neutrofiloak
Makrofagoak
Zelula dendritikoak
Zelula endotelialak
Linfozitoak
Beste batzuk

Taulan agertzen diren zeluletan aurkitzen dira PRRak eta hauetatik neutrofilo eta makrofagoak fagozitosirako beharrezkoak dira.

Hartzaile disolbagarriak: odol eta zelulaz kanpoko likidoan dauden mikroorganismoen suntsiketa errazten dute fagozitosia lagunduz edota zelulaz kanpoko heriotza aktibatuz.

PRR MOTAK

1. TLR (*Toll-like*) hartzaileak
2. CLR (C motako lektinak) hartzaileak
3. *Scavenger* hartzaileak (Zabor biltzaile, garbitzaile)
4. Peptido formilatuetarako (N-Formil-Met-Leu-Phe) hartzaileak
5. NLR (*Nod-like receptors*) hartzaileak
6. RLR (*RIG-like receptors*) hartzaileak
7. C Proteina Erreaktiboa, H eta L fikolinak

Jarraian goiko taulan agertzen diren PRR motak aztertuko ditugu banan-banan.

1. TOLL-LIKE HARTZAILEAK (TLR)

Hartzaile hauek mintzeko glukoproteinak dira eta 1997.urtean identifikatu ziren lehenengo aldiz. Familia oso kontserbatua da, izan ere aurreneko aldiz euli batean aztertu zituzten eta ohartu ziren gure oso antzekoak direla.

Hauen funtsezko zeregina patogenoa ezagutu eta horren aurka erantzun immunea ematea da. Gizakiengan 10 TLR ezberdin identiikatu dira.

Eskuineko taulan agertzen dira TLR ak agertzen diren zelula batzuk:

Esan behar da hartzaile hauei esker molekula ezbedin asko detektatzen direla, jarraian taulan agertzen dira molekula horiek.

Zelula askotan, bereziki:
Makrofagoak
Neutrofiloak
Zelula dendritikoak
Mukosetako zelula
epitelialak
Epitelio-zelulak

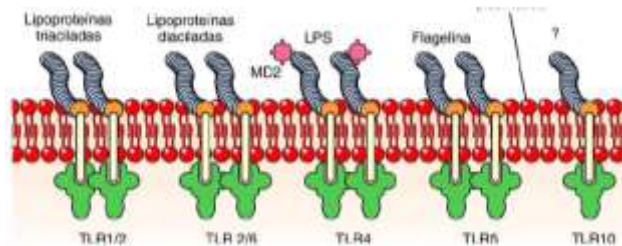
PAMP:

- ☐ Bakteria Gram negatiboen LPS
- ☐ Bakterioen peptidoglikanoa
- ☐ Bakterioen lipoproteinak
- ☐ Azido lipoteikoiko
- ☐ Lipoarabinananoa
- ☐ Zymosan (legamien paretazelularren bidez ekoiztutako glukano bat)
- ☐ Flagelina (bakterioen flageloaren proteina)
- ☐ DNA ez metilatua
- ☐ RSVren (Arnas birus sintzitiala) fusio proteina
- ☐ dsRNA
- ☐ ssRNA

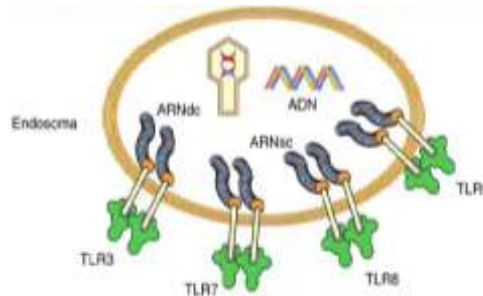
Antigena	TLRren familia	Antigenaren mota	Antigena
TLR1	CD14/MD2	TLR1/2	CD14/MD2
TLR2	CD14/MD2	TLR2/6	CD14/MD2
TLR3	MD3/MD4	TLR3/4	MD3/MD4
TLR4	MD3/MD4	TLR4/4	MD3/MD4
TLR5	MD5/MD6	TLR5/6	MD5/MD6
TLR6	MD5/MD6	TLR6/6	MD5/MD6
TLR7	MD7/MD8	TLR7/8	MD7/MD8
TLR8	MD7/MD8	TLR8/8	MD7/MD8
TLR9	MD9/MD10	TLR9/10	MD9/MD10
TLR10	MD9/MD10	TLR10/10	MD9/MD10
TLR11	MD11/MD12	TLR11/12	MD11/MD12
TLR12	MD11/MD12	TLR12/12	MD11/MD12
TLR13	MD13/MD14	TLR13/14	MD13/MD14
TLR14	MD13/MD14	TLR14/14	MD13/MD14
TLR15	MD15/MD16	TLR15/16	MD15/MD16
TLR16	MD15/MD16	TLR16/16	MD15/MD16
TLR17	MD17/MD18	TLR17/18	MD17/MD18
TLR18	MD17/MD18	TLR18/18	MD17/MD18
TLR19	MD19/MD20	TLR19/20	MD19/MD20
TLR20	MD19/MD20	TLR20/20	MD19/MD20
TLR21	MD21/MD22	TLR21/22	MD21/MD22
TLR22	MD21/MD22	TLR22/22	MD21/MD22
TLR23	MD23/MD24	TLR23/24	MD23/MD24
TLR24	MD23/MD24	TLR24/24	MD23/MD24
TLR25	MD25/MD26	TLR25/26	MD25/MD26
TLR26	MD25/MD26	TLR26/26	MD25/MD26
TLR27	MD27/MD28	TLR27/28	MD27/MD28
TLR28	MD27/MD28	TLR28/28	MD27/MD28
TLR29	MD29/MD30	TLR29/30	MD29/MD30
TLR30	MD29/MD30	TLR30/30	MD29/MD30
TLR31	MD31/MD32	TLR31/32	MD31/MD32
TLR32	MD31/MD32	TLR32/32	MD31/MD32
TLR33	MD33/MD34	TLR33/34	MD33/MD34
TLR34	MD33/MD34	TLR34/34	MD33/MD34
TLR35	MD35/MD36	TLR35/36	MD35/MD36
TLR36	MD35/MD36	TLR36/36	MD35/MD36
TLR37	MD37/MD38	TLR37/38	MD37/MD38
TLR38	MD37/MD38	TLR38/38	MD37/MD38
TLR39	MD39/MD40	TLR39/40	MD39/MD40
TLR40	MD39/MD40	TLR40/40	MD39/MD40
TLR41	MD41/MD42	TLR41/42	MD41/MD42
TLR42	MD41/MD42	TLR42/42	MD41/MD42
TLR43	MD43/MD44	TLR43/44	MD43/MD44
TLR44	MD43/MD44	TLR44/44	MD43/MD44
TLR45	MD45/MD46	TLR45/46	MD45/MD46
TLR46	MD45/MD46	TLR46/46	MD45/MD46
TLR47	MD47/MD48	TLR47/48	MD47/MD48
TLR48	MD47/MD48	TLR48/48	MD47/MD48
TLR49	MD49/MD50	TLR49/50	MD49/MD50
TLR50	MD49/MD50	TLR50/50	MD49/MD50
TLR51	MD51/MD52	TLR51/52	MD51/MD52
TLR52	MD51/MD52	TLR52/52	MD51/MD52
TLR53	MD53/MD54	TLR53/54	MD53/MD54
TLR54	MD53/MD54	TLR54/54	MD53/MD54
TLR55	MD55/MD56	TLR55/56	MD55/MD56
TLR56	MD55/MD56	TLR56/56	MD55/MD56
TLR57	MD57/MD58	TLR57/58	MD57/MD58
TLR58	MD57/MD58	TLR58/58	MD57/MD58
TLR59	MD59/MD60	TLR59/60	MD59/MD60
TLR60	MD59/MD60	TLR60/60	MD59/MD60
TLR61	MD61/MD62	TLR61/62	MD61/MD62
TLR62	MD61/MD62	TLR62/62	MD61/MD62
TLR63	MD63/MD64	TLR63/64	MD63/MD64
TLR64	MD63/MD64	TLR64/64	MD63/MD64
TLR65	MD65/MD66	TLR65/66	MD65/MD66
TLR66	MD65/MD66	TLR66/66	MD65/MD66
TLR67	MD67/MD68	TLR67/68	MD67/MD68
TLR68	MD67/MD68	TLR68/68	MD67/MD68
TLR69	MD69/MD70	TLR69/70	MD69/MD70
TLR70	MD69/MD70	TLR70/70	MD69/MD70
TLR71	MD71/MD72	TLR71/72	MD71/MD72
TLR72	MD71/MD72	TLR72/72	MD71/MD72
TLR73	MD73/MD74	TLR73/74	MD73/MD74
TLR74	MD73/MD74	TLR74/74	MD73/MD74
TLR75	MD75/MD76	TLR75/76	MD75/MD76
TLR76	MD75/MD76	TLR76/76	MD75/MD76
TLR77	MD77/MD78	TLR77/78	MD77/MD78
TLR78	MD77/MD78	TLR78/78	MD77/MD78
TLR79	MD79/MD80	TLR79/80	MD79/MD80
TLR80	MD79/MD80	TLR80/80	MD79/MD80
TLR81	MD81/MD82	TLR81/82	MD81/MD82
TLR82	MD81/MD82	TLR82/82	MD81/MD82
TLR83	MD83/MD84	TLR83/84	MD83/MD84
TLR84	MD83/MD84	TLR84/84	MD83/MD84
TLR85	MD85/MD86	TLR85/86	MD85/MD86
TLR86	MD85/MD86	TLR86/86	MD85/MD86
TLR87	MD87/MD88	TLR87/88	MD87/MD88
TLR88	MD87/MD88	TLR88/88	MD87/MD88
TLR89	MD89/MD90	TLR89/90	MD89/MD90
TLR90	MD89/MD90	TLR90/90	MD89/MD90
TLR91	MD91/MD92	TLR91/92	MD91/MD92
TLR92	MD91/MD92	TLR92/92	MD91/MD92
TLR93	MD93/MD94	TLR93/94	MD93/MD94
TLR94	MD93/MD94	TLR94/94	MD93/MD94
TLR95	MD95/MD96	TLR95/96	MD95/MD96
TLR96	MD95/MD96	TLR96/96	MD95/MD96
TLR97	MD97/MD98	TLR97/98	MD97/MD98
TLR98	MD97/MD98	TLR98/98	MD97/MD98
TLR99	MD99/MD100	TLR99/100	MD99/MD100
TLR100	MD99/MD100	TLR100/100	MD99/MD100

➤ TLRen kokapena:

Mintz plasmatikoa → TLR-1, -2, -4, -5, -6, -10, (11, 12, 13)



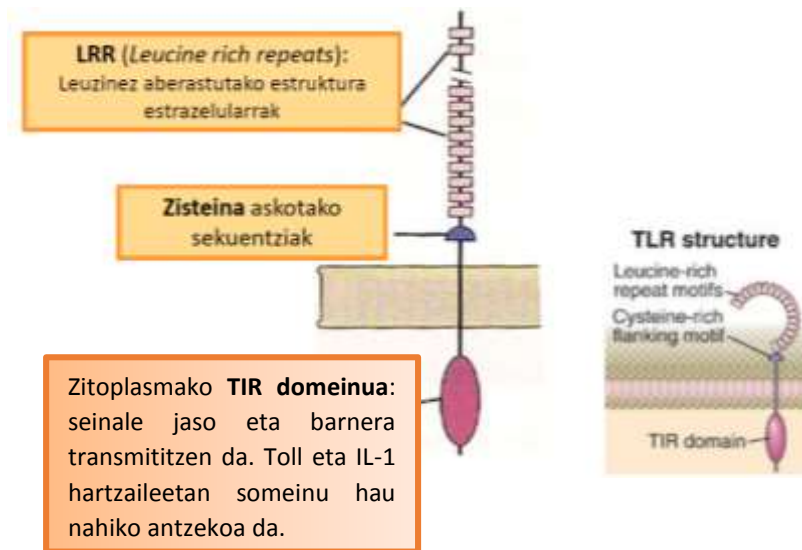
Mintz intrazelularretan (erretikulu endoplasmikoan, mintz endosomaletan) → TLR-3, -7, -8, -9:



Batzuetan antigenoa ez da zuzenean detektatzen; antigenoa lipopolisakaridoa bada, lehenago molekula batzuk lotu behar dira eta patroiak konplexu hori ezagutuko du.

➤ TLRen estruktura:

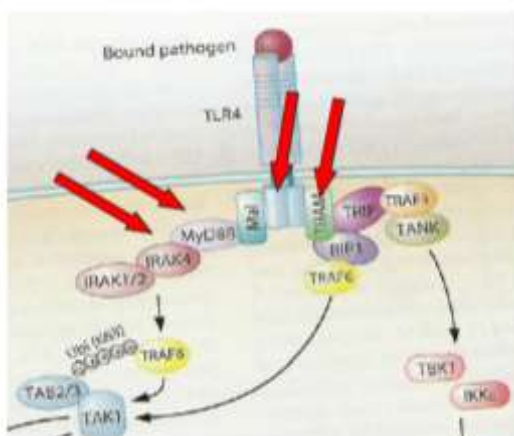
Mintzeko glukoproteinak izanik 3 alde ezberdinetan banatzen da, LRR, zisteina askotako sekuentzia eta zitoplasmako TIR domeinua.



➤ Seinalizazio bidea:

Patroiaren eta ligandoaren arteko ezagutza prozesua pausu ezberdinetan ematen da:

- * Lotura → TLR eta ligandoaren artean.
- * Dimerizazioa → ligandoak igorritako seinalea transmititzeko dimerizazioa ezinbestekoa da, homodimerizazioa edo heterodimerizazioa.
- * TIR domeinua duten proteinen bilketa (proteina egokitzaileak)
- * Proteina egokitzaileek proteina kinasen bilketa eta aktibazioa eragiten dute. Zelulan seinalea transmititzeko gehienetan fosforilazioak ematen dira kinasen bitartez eta hauei esker seinalea nukleora iristen da.
- * Transkripzio faktoreen aktibazioa:
 - *Nuclear factor-κB* (NF- κB)
 - *Activation Protein 1* (AP-1)
 - *Interferon Regulatory Factor* IRF-3 eta IRF-7



Heterodimerizazio ahalmenak espezifizitate erreperitorioa handiagotzen du.

Behoko 2 tauletan agertzen diren hartzaile hauei esker hantura lortzen dugu:

TIR domeinua daukaten proteinen bilketa (proteina egokitzaileak):

- ☐ **MyD88** (*myeloid differentiation primary response protein 88*)
- ☐ **TIRAP** (*TIR domain-containing adaptor protein*)
- ☐ **MAL** (*MyD88- adaptor-like*)
- ☐ **TRIF** (*TIR domain-containing adaptor protein inducing IFN β*)
- ☐ **TRAM** (*TRIF-related adaptor molecule*)

Transkripzio faktoreak aktibazioa:

☐ **NF- κ B edota AP-1:**

- ✓ Hanturazko zitokinak (TNF, IL-1)
- ✓ Kimiokinak (CCL2)
- ✓ Endotelioko atxikidura molekulak (E-selektina)

☐ **IRF-3 eta IRF-7:** IFN α/β geneen adierazpena sustatzen dituzte

- ✓ Birusen aurka garrantzitsuak

2. CLR: C MOTAKO LEKTINAK

Mikroorganismoetan dauden karbohidratoak ezagutzen dituzte (PAMP eta AMP), baina ez dituzte ezagutuko ugaztunen zeluletan agertzen diren karbohidratoak.

Birus, onddo eta mikobakterioetako manosak ezagutuko dituzte, bakterio eta helmintoek dituzten fukosak; eta mikobakterio eta onddoek dituzte B-glukanoak.

Bi talde nagusi bereizi daitezke: mintzekoak eta disolbagarriak.

- **Mintzetakoak** (monozito, makrofago eta zelula dendritikoak):

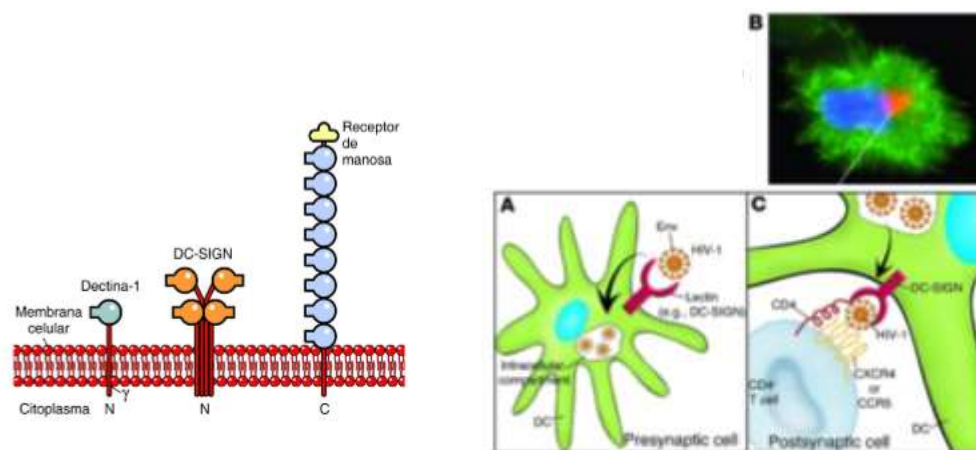
Mikroorganismoak barneratzeko eta hantura sortzeko aproposak dira. Mikroorganismo ez opsonizatuen barneratzea ahalbideratzen dute alde batetik, eta gene proinflamatorioen adierazpena bultzatu edo modulatzeko dute bestetik (TLR kaskadan).

- **Disolbagarriak** (kolektinak)

CLR-en artean hartzaile mota desberdinak bereizi daitezke. Horien artean garrantzitsuenak manosarako hartzaileak direla esan daiteke.

- ✓ Manosarako hartzailea (MR): Hartzaile hauei esker, fagozitosia errazten da eta bakterioek (*Estreptokokoek*, *Klebsiella*, mikobakterioak), birusek (HIV) eta onddoek (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*) dituzten lektinak ezagutzen dituzte. Disolbagarria den kasuetan, MBL (*mannose-binding lectin*) izena ematen zaie, kolektinak.
- ✓ Dektinak: B-glukano eta manosa handiak ezagutzen ditu. Immunitate antifungirako oso garrantzitsua da.

- ✓ Langerina: Manosa eta fukosa ezagutzeko hartzaileak dira. GIB (HIV), *C. albicans*, *M. leprae* mikroorganismoen lektinak ezagutuko ditu.
- ✓ DC-SIGN: Hartzaile hau zelula dendritikoetan dago. MANosaz eta fukosaz aberastutako egiturak ezagutzeaz gain, atxikidura molekulak ere badira. Hauen ligandoak ICAM-2 (endotelioan finkatzeko) eta ICAM-3 (TL birjinak aktibatzeke) dira.
Beste berezitasun bat ere badu: GIB birusaren sakabanaketan parte hartzen du. Hartzaile hau zelula dendritikoetan dago eta GIB birusak hartzaile hau aprobetxatzen du zelula horietan barneratzeko. Endosoma bat sortzen da baina birusa honekiko erresistentea da. Zelula dendritikoak linfa-gongoiletara joaten dira eta bertan antigenoa aurkezten die T linfotzitoei. Hori dela eta, zelula dendritikoetan barneratutako birusak T linfotzitoa infektatzen du. Pertsona batzuek CCR5 hartzailearen genean mutazioa dutela ikusi da eta birusa barneratu arren infekzioz garatzen ez dutela frogatu da. Bestalde, HIESA ez da birusa sartzen den kasu guztietan sortzen, normalean immunoeskasi handia dugunean sortzen da (T CD4⁺ gutxi ditugunean).
- ✓ Kolektinak (MBL, SP-A, SP-D): Proteina multimerikoak eta disolbagarriak dira. Konplementuak aktibatu ditzakete, baita fagozitosia bultzatu ere. Hain zuzen ere, mikroorganismoen inguruan jarriko dira eta makrofagoek hau errazago detektatuko dute. Bestalde, MBLak zelula apoptotikoen garbiketa faboratzen du.



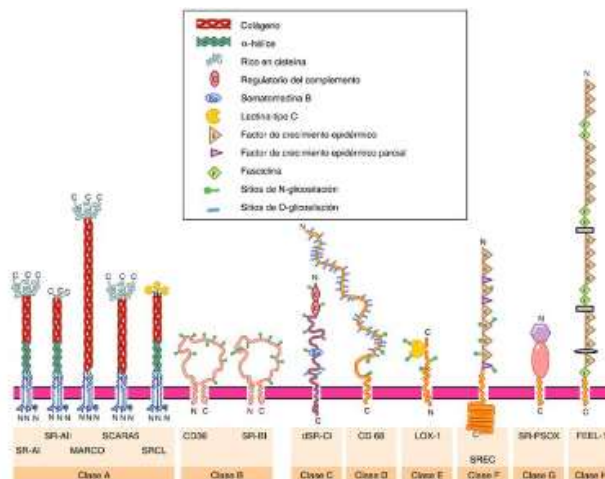
3. SCAVENGER HARTZAILEAK- ZABOR BILTZAILE/GARBITZAILE

Zortzi mota desberdin bereizten dira (SR-A,... , SR-H). Hauek estrukturalki nahiz funtzionalki desberdinak izango dira.

Monozito, makrofago eta zelula dendritikoetan daude batez ere (endo eta epitelio batzuetan ere badaude).

Ligandoak lipoproteina oxidatuak (LDL eraldatu), zelula apoptotikoak, beste molekula mikrobiano batzuk... dira. Gainera, aterosklerosiarekin erlazionatuta dago. Izan ere, kolesterolez beteriko zelula apartsuak eratzen dituzte. Hori de eta, poliki-poliki arteria barrutik ixten doa.

Funtzio nagusiak fagozitosia eta zitokinak ekoiztea dira.



4. PEPTIDO FORMILATUETARAKO (N-FORMIL-MET-LEU-PHE) HARTZAILEAK

Hartzaile hauek N-Formil-Metionina erresiduoak dituzten peptido txikiak ezagutuko dituzte (ugaztunetan soilik mitokondrioetako proteinak). Hartzaile ezagunenak FPR (neutrofiloetan) eta FPRL1 (makrofagoetan) dira.

Efektu kimiotaktiko potentea dute, ehun infektatuetara neutrofiloen migrazioa faboratuko dute.

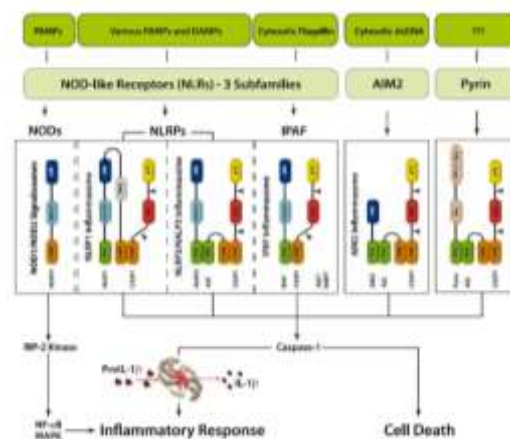
7 mintz-zeharkako domeinu dituzte eta mintzeko G7 proteinara akoplatutako hartzaileen superfamiliarenak dira. Kimiokinen hartzaileen antzekoak dira, familia berekoak.

5. NLR (NOD-LIKE RECEPTORS) HARTZAILEAK

Hartzaile hauek zitoplasmatikoak dira. Horregatik, bakterio eta ligando intrazelularren aurka proposak dira. Hartzaile hauen funtzio nagusia hantura sortzea da.

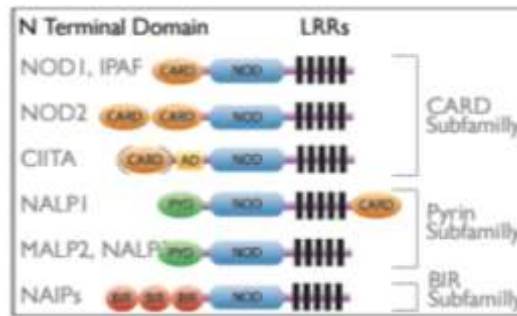
Bi talde bereizten dira:

- ✓ **Nod** (*Nucleotide binding oligomerization domain*): Bide transdukzionalaren aktibazioa eragiten du.
- ✓ **NALP** (*NACHT-LRR and Pyrin domei-containig proteins*): inflamnosomak sortzeko.

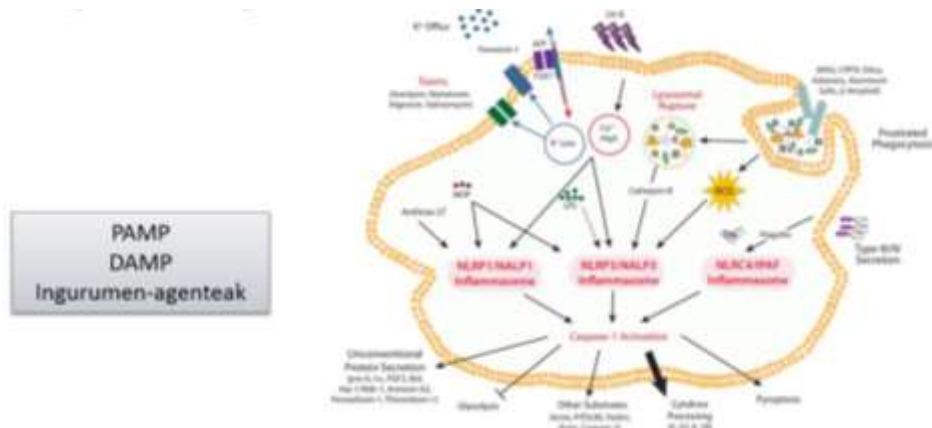


Hartzaile hauek hiru domeinu dituzte:

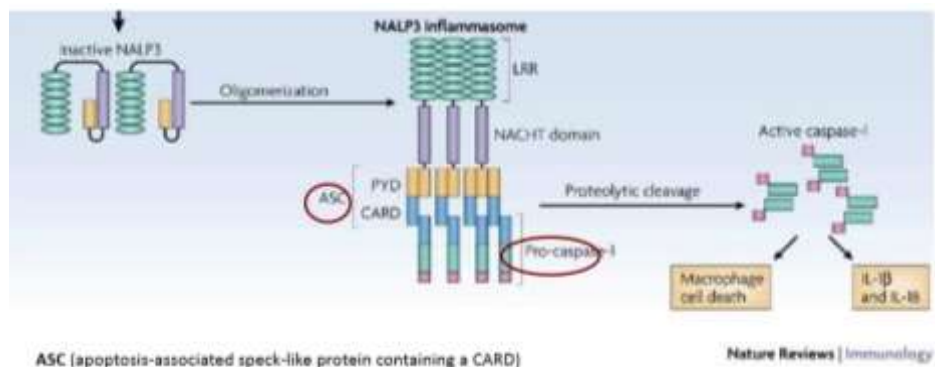
- ✓ LRR: PAMP ezagutzeko.
- ✓ NOD (NBD/NACHT): Hartzailearen autooligomerizazioa kontrolatzeko.
- ✓ CARD, PYD... (domeinu efektorea): bideen aktibazioa eragiteko, seinalea emateko.



Nod-1, Nod-2 eta NALP3 hartzaileek peptidoglikanoaren deribatuak ezagutzen dituzte. Bestetik, NLRP1, NLRP3 eta NLRC4 hartzaileek gaixotasun inflamatorioak eta autoimmuneak (Alzheimer, gota, UVak eragindako mina ...). PAMP?, DAMP?, Ingurune AG-ak?



Seinalea iristen denean, zitoplasman NALP3 hartzailearen oligomerizazioa ematen da. Ondoren, proteina egonkortzaile bat lotzen da (ASC) eta horietara prokaspasa lotzen da. Horrela inflammasoma izeneko konplexua eratzen da. Orduan, prokaspasa aktibatzen da eta kaspasa bihurtzen da. Honek zitokina batzuen ekoizpena bultzatuko da (IL-1, IL-18...) hantura sortzeko.



6. RLR (RIG-LIKE RECEPTORS) HARTZAILEAK

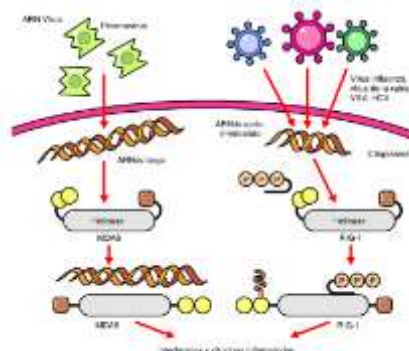
Hauek ere zitoplasmatikoak dira, baina hauen ligandoa birusen RNA kate bikatenarioa da. CARD (Caspase activation and recruitment domain) eta hlikasa domeinuak dituzte.

IRF-3 eta NF- κ B transkripzio faktoreen aktibazioaren eraginez, birusen aurkako I motako interferonak ekoizten dituzte.

Talde honetako hartzaile ezagunenak hauek dira:

- ✓ RIG-1 (*Retionic acid inducible gene*): A gripea, amorrua, C hepatitis
- ✓ MDA5 (*Melanoma differentiation associated gene 5*): poliovirus, A hepatitis

Hanturako zitokinak ere ekoizten dituzte.



7. C PROTEINA ERREAKTIBOA, H ETA L FIKOLINAK

Biak disolbagarriak dira. **C proteina erreaktiboa** (pentraxina) giblean sortzen da fase akutuan eta fosfokolina ezagutzeko erabiltzen da. Konplementua eta fagozitosia aktibatzen du patogeno eta kaltetutako zelulak suntsitzeko. Konplementuaren aktibazioaren azken urratsak ez dira ematen. Horregatik, batez ere fagozitosia aktibatzeke erabiltzen dira.

H eta L fikolinek azetil taldeak ezagutzen dituzte (N-azetilglukosamina). Konplementua ezagutzen dute lektinen bidez eta zelula apoptotikoak ere ezagutzen dituzte hartzaile hauek.



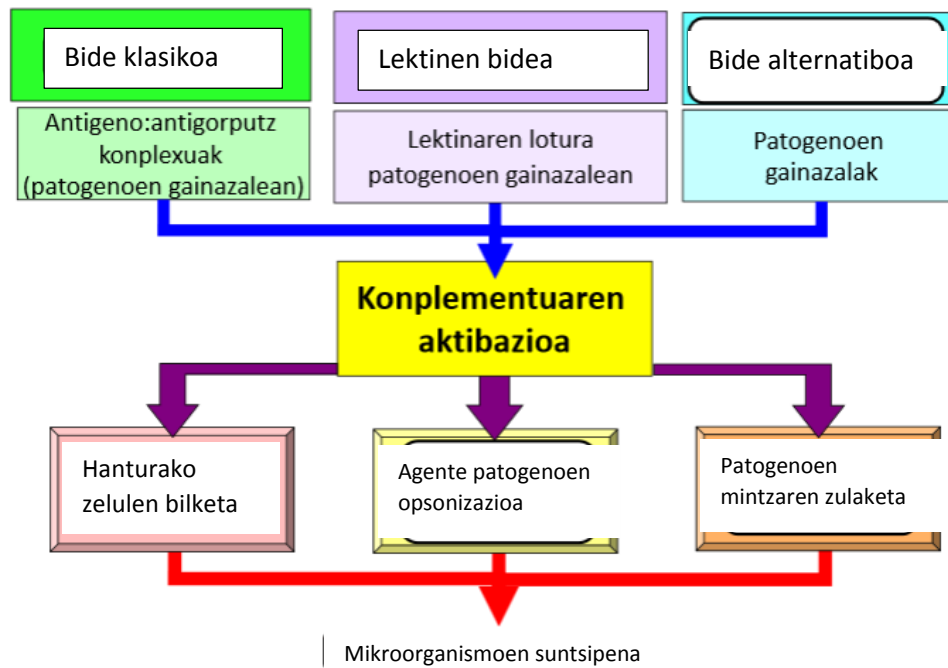
Erantzun immunea (0-4h)

Parte hartzen duten mekanismoak hauek dira:

- ✓ Konplementua
- ✓ Fagozitosia
- ✓ Agente patogenoaren ezagutzaren ondorioz sintetizatzen dira zitokinak eta kimiokinak: hantura
- ✓ Infekzio birikoetan ekoizten diren interferonak: IF- α eta IF- β .
- ✓ Zitokinek aktibatutako NK linfotitoak

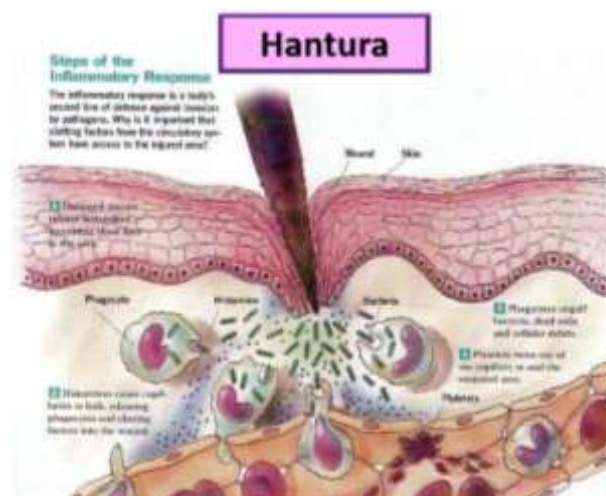
Konplementua

Irudian ikus daitekeen moduan, 3 bide bereizten dira.



Hantura

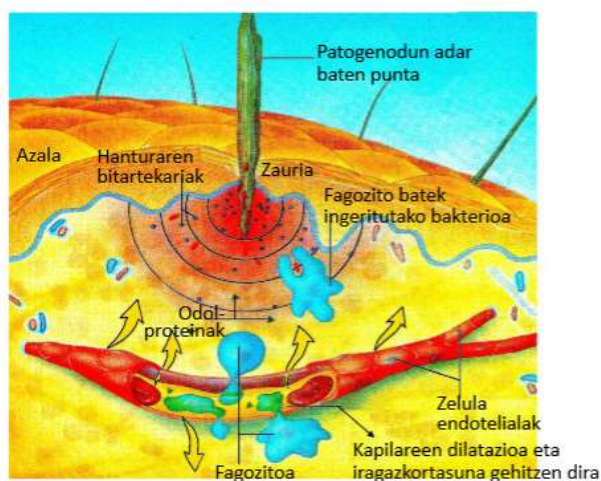
Zauri bat dugunean ditugun sintomak hauek dira: mina, beroa, gorritasuna eta edema (hazi egiten da).



Baina zergatik gertatzen da hau?

Inguruko odol-hodietan hainbat aldaketa gertatzen dira:

1. Diametro baskularraren handipena gertatzen da. Hori dela eta, zelula gehiago pasako dira bertatik baino abiadura motelagoan.
2. Odol-hodietako zelula endotelialek atxikidura-molekulak ekoizten dituzte.
3. Iragazkortasun baskularra handitzen da. Gainera, kimiotaxia gerta dadin, kimiokinak jariatzen dira.



Gertaera koordinatu sorta bat:

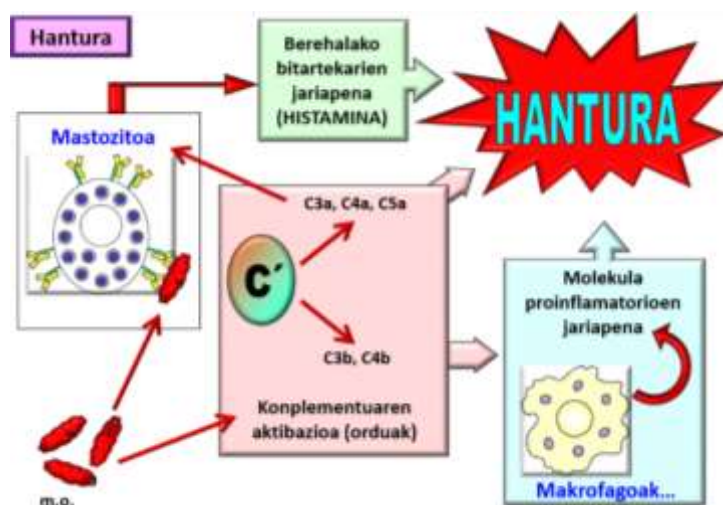
Fenomeno indusitua	Efektua	Ondorioa
Odol-hodien diametroa igo	Odol fluxua igo, abiadura behera	
Odol-hodien iragazkortasuna igo	Fluidoaren gehitze lokala, zelulen estrabazioa	
Zelula endotelialean atxikidura-molekulen adierazpena	Fagozito + leukozitoen extrabazazioa, infekzio fokuetan	Gorritasuna
Endotelioan, odolaren koagulazio lokala indusitu	Infekzioaren banaketa ekidin eta patogenoari bide linfatikotik gongoil linfatikoetara joanarazi	Edema Berotasuna Mina
Kimiotaxia	Zelula immunearen gehitzea infekzio-fokuan	

Hantura infekzioa edo zauria sortzen denetik minutu gutxitara agertzen da. Hiru funtzio nagusi ditu:

1. Molekula eta zelula efektore gehiago erakartzen ditu.
2. Tronboen eraketa, barrera fisikoa infekzioaren zabaltzea gelditzeko.
3. Minutuko ehunen konponketa sustatzen du.

Mikroorganismoak gorputzean sartzen denean, ehun-periferikoetan zelula eta molekula batzuk egongo dira. Bertan, konplementuak aktibatuko dira eta mikroorganismo hauen suntsiketan lagunduko dute.

Mastozitoek berehalako bitartekarien jariatzea (HISTAMINA) burutuko dute, hantura faboratzeko. Bestalde, anafilotoxinen bidez ere mastozitoak aktibatu daitezke. Opsoninak hantura faboratzeko egokiak dira eta makrofagoek molekula proinflamatorioak jariatuko dituzte hantura faboratzeko.



Hantura faboratzeko sintetizatutako molekula eragile desberdinak daude:

- Hanturaren bitartekari lipidikoak: Prostaglandinak, leukotrienoak eta plaketen faktore aktibatzailea (PAF)
- Amina basoaktiboak: histamina, serotonina...
- Zitokinak eta kimiokinak
- Konplementuaren proteinak, C5a: odol-hodien permeabilitatea gehitzen du, atxikidura molekulen adierazpena bultzatu, kimiotaxia, eta fagozito eta mastozito lokalen aktibazioa eragiten du.

Tabla 16-1. Mediadores de la inflamación

Mediador	Origen	Efectos
Histamina	Mastocitos, basófilos	Aumento de la permeabilidad vascular. Contracción del músculo liso. Quimiotaxis
Serotonina	Plaquetas	Aumento de la permeabilidad vascular. Contracción del músculo liso
Factor activador de plaquetas (PAF)	Basófilos, neutrófilos y macrófagos	Liberación de mediadores plaquetarios. Aumento de la permeabilidad vascular. Contracción del músculo liso. Activación de neutrófilos
Factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF)	Mastocitos	Quimiotaxis de neutrófilos
IL-8 y otras quimiocinas	Monocitos y macrófagos	Localización de neutrófilos y linfocitos
C3a, C4a	Complemento C3 y C4	Desgranulación de mastocitos. Contracción del músculo liso
C5a	Complemento C5	Desgranulación de mastocitos. Contracción del músculo liso. Aumento de la permeabilidad capilar. Quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos. Activación de neutrófilos
Bradicinina	Sistema de las cininas (cininógeno)	Vasodilatación, dolor, contracción del músculo liso y aumento de la permeabilidad vascular
Fibrinopeptidos y productos de degradación de la fibrina	Sistema de la coagulación	Aumento de la permeabilidad vascular. Quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos
Prostaglandina E ₂ (PGE ₂)	Vía de la ciclooxigenasa. Leucocitos	Vasodilatación que potencia la permeabilidad vascular inducida por la bradicinina y la histamina
Leucotrieno B ₄ (LTB ₄)	Vía de la lipooxigenasa. Leucocitos	Quimiotaxis de neutrófilos en sinergia con la PGE ₂ para aumentar la permeabilidad vascular
Leucotrieno D ₄ (LTD ₄)	Vía de la lipooxigenasa. Leucocitos	Aumento de la permeabilidad vascular. Contracción del músculo liso
Factor de necrosis tumoral α (TNF-α)	Macrófagos, linfocitos NK y mastocitos	Inflamación. Activación del endotelio
β quimiocinas	Leucocitos	Localización de monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos

➤ Kimiokinak

Zauri bat sortzen denean, antigenoa sartzen da bertatik. Infekzio lekuan fagozito, mastozito, konplementuak... daude eta beste zelula batzuk erakartzeko (neutrofiloak...) kimiokinak jariatzen dira. Lehenengo lotura selektina eta sialomuzinen artekoa izango da. Bigarrena aldiz, integrina eta immunoglobulinen artekoa.

Familias	Quimiocinas	Receptores	Células atraídas
CC	CCL2 (MCP-1) CCL3 CCL4 CCL5 (RANTES) CCL11 (Eotaxina) CCL13 CCL19 CCL21 (SLC)	CCR2 CCR1, CCR5 CCR5 CCR1, CCR3, CCR5 CCR3 CCR2, CCR3 CCR7	Monocitos Monocitos Monocitos Eosinófilos Eosinófilos Eosinófilos Eosinófilos Células dendríticas, linfocitos T vírgenes
CXC	CXCL8 (IL-8) CXCL10 (IP-10) CXCL12 CXCL13 (BCA-1)	CXCR1, CXCR2 CXCR3 CXCR4 CXCR5	Neutrófilos Células B, T naïve Células B
C	XCL1 (linfolectina)	XCR1	Linfocitos T
CX ₂ C	CX3CL1 (fractalina)	CX3CR1	Monocitos, NK, linfocitos T activados

➤ Leukozitoen erakarpina infekzio gunera

1. **ROLLING:** Leukozitoen errodamendua ematen da endotelioaren gainetik, selektinek eraginda.

Infekzio gunean bi selektinen (P eta E) adierazpena handiagotzen da endotelioko zeluletan (patogenoen aurkako erantzunagatik, bereziki: TNF eta IL-1). Leukozitoek selektina hauetara lotuko diren ligando gluzidikoak adierazten dituzte. Selektina eta sialomuzina molekulen artean ematen den lotura afinitate baxukoa da.

2. Kimiokinen eraginez integrinen afinitatearen gehiagotzea

Ondoren, integrina eta immunoglobulinen arteko lotura ematen da. Integrinek bi konformazio izan ditzakete, afinitate baxukoa eta altukoa.

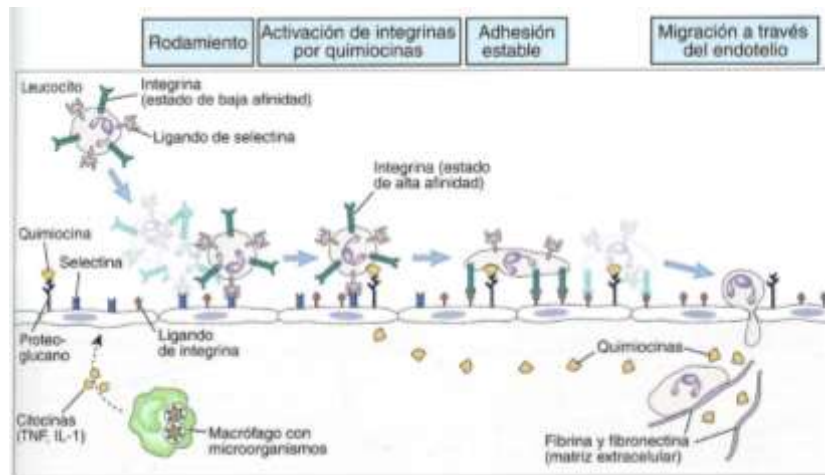
Infekzio gunean sintetizatutako kimiokinak gainazal luminalera garraiatzen dira. Leukozitoen hartzaile espezifikoak lotzen dira eta kimiokinen presentzia integrinen konformazioa aldatu egiten da, integrina eta immunoglobulinen arteko lotura sendoa bilakatuz. Horrela, leukozitoa ondo finkatzen da.

3. Leukozitoen atxikidura endoteliora integrina egonkorren eraginez

Zitokinek (TNF eta IL-1) integrinen adierazpen endoteliala eragiten dute. VCAM-1 VLA-4 integrinaren ligandoa da. ICAM-1 aldiz, LFA-1 eta Mac-1 integrinen ligandoa. Hau guztiaren ondorioz, leukozitoen atxikidura sendoa ematen da endoteliora.

4. Leukozitoen migrazioa endotelioan zehar

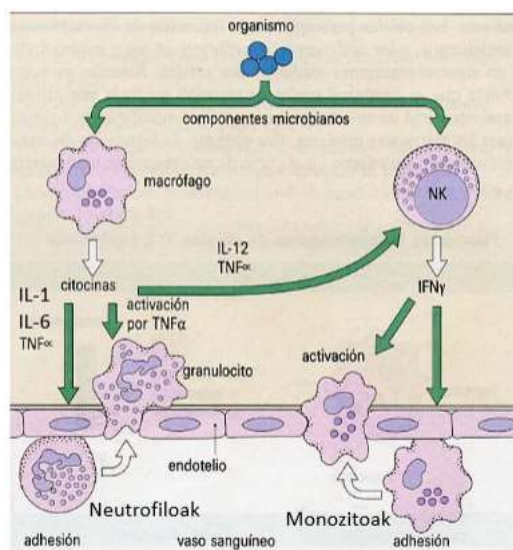
Finkapena gertatutakoan, diapedesia emango da, leukozitoak odol-hodietatik atera eta infekzio gunera joango dira.



➤ Beste zelula batzuen erakarpena infekzio gunera

Zenbait zelula infekzio gunera erakartzen dira:

- ✓ Neutrofiloak: fagozitosia burutzen dute.
- ✓ NK linfozitoak: zelula infektatuak suntsitzeko zitotoxizitatea eragiten du. Makrofagoak eta zelula dendritikoak aktibatzen zitokina ekoizten dituzte. Bestalde IFN-γ molekula ere sintetizatzen dute. Hauek monozitoak makrofagoetara desberdintzeko prozesua faboratzen dute.
- ✓ Makrofagoak: fagozitosia egiten dute, baita hantura eta beste zelula batzuen aktibazioa eragiten duten zitokina ekoizti ere.
- ✓ Eosinofiloak: ADCC edo antigorputzen menpeko zitotoxizitate zelularra bideratzen dute.
- ✓ Zelula dendritiko plasmazitoideak: I motako interferonak ekoizten dituzte eta zelula dendritiko mieloideen ezberdintzea (pro-Th) faboratzen dute.



Hantura sistemikoa gertatze denean, zirkulazio-kolapso orokorra gertatzen da.

- ✓ **SHOCK septikoa (SIRS):** mikroorganismoak gure gorputzean sartzen direnean, gorputzean sakabanatzeko odola erabiltzen dute. Bakterioen PAPM batzuen aurka egitearen ondorioz, gehigizko hantura sortzen da zenbait kasutan. Hantura sistemikoa sortzen da, eta ondorioz, organo askotan akatsak sortzen dira. Muturreko kasuetan, heriotza eragin dezake. Askotan bakterio gram negatiboak gorputzean barneratzean gertatzen da, esaterako *E. coli*.
- ✓ **Shock anafilaktikoa:** arazo hau alergiekin erlazionatuta dagoela esan daiteke. Produktu batzuk (botikak, elikagaiak, intsektuen ziztadak...) gure gorputzean sartzen direnean, mastozito eta basofiloen degranulazioa gertatzen da. Azkenean zirkulazio kolapso bat gertatzen da, hantura sistemikoa. Alergien aurkako medikamentuak erabiltzen dira kasu hauetan.

Hanturarekin erlazionatutako molekula guztiak ez dira infekzio gunean sintetizatzen.



Berezko immunitate indusitua: Fase akutua

Proteina hauek hantura daukagunean ekoizten dira gibelean. Fagozitoek askatutako zitokinek (TNF- α , IL-1 eta IL-6, CXCL8, IL-12) lekuko erantzunez gain, fase akutuen erantzuna aktibatzeaz arduratzen dira. Sintoma nagusiak ondorengoak dira:

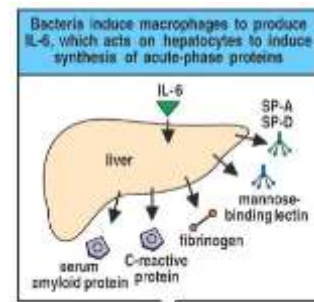
- ✓ Gorputzeko tenperatura igotzea: Sukarra (kimiokinen jariatzearen ondorioz)
- ✓ Fase akutuen erantzuna: gibeletik odol-zirkulaziora jariatzen diren proteinak dira. Fase akutuan, proteina plasmatikoko batzuen kantitatea gutxitzen da eta beste batzuen handiago. Sintetizatzen diren proteinei fase akutuko proteinak deritze.
- ✓ Neutrofilo zirkulatzaile gehiago daude, aldaketa metabolismoan...

Honi esker, koagulazioa, ehunen konponketa, mikroorganismoen opsonizazioa eta suntsiketa gerta daiteke.

Fase akutuko proteinak nagusiak ondorengoak dira:

- **Proteina C erreaktiboa:** C1q molekulara lotuz opsonizatzeke eta konplementua aktibatzeke ahalmena du (bide klasikoa).

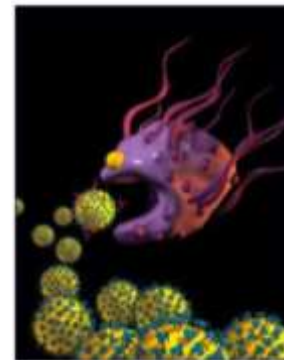
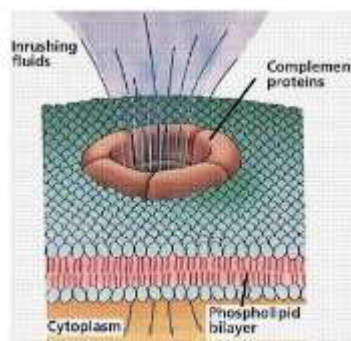
- **Manosa lotzen duen lektina (MBL):** kolektina da (disolbagarria). Konplementuaren aktibatzailea da eta baita opsonina ere.
- **Biriketako A eta D proteina surfaktanteak:** kolektina disolbagarriak dira eta makrofagoekin batera jariakin albeolarretan daude. Arnas-patogenoen fagozitosirako garrantzitsuak dira.
- **Fibrinogenoa**



❖ Antigenoaren suntsipena

Antigenoa suntsitzeko mekanismoak mintza erasotzeko konplexua (MAC), fagozitosia eta zitotoxizitatea eta ADCC (NK eta eosinofiloak) dira.

Fagozitosia egin ahal izateko, opsoninak molekula laguntzaile garrantzitsuak dira, baina hauek ez dira beti behar izaten.



+ Fagozitosia

Antigenoa ezagutzeko ezagupen mekanismoak bi dira:

- ✓ **Opsonina independenteak:** PRR-ek (mintzeko hartzaileak) mikroorganismoen patroizko molekularrak (PAMP) moduzuzenean ezagutzen dituzte.
- ✓ **Opsoninen hartzaileak:** Proteina desberdinen bidez (opsoninak) estalita dauden mikroorganismoen fagozitosia errazagoa da.



Opsonizazioa: Mikroorganismoa estaltzeko prozesua da. Mikroorganismoa opsonina deituriko molekulaz estalita baldin badago, fagozitoen gainazaleko hartzaileek opsoninak ezagutuko dituzte eta fagozitosia askoz eraginkorragoa izango da.

Opsonina mota desberdinak bereizi daitezke:

- ✓ **Antigorputzak:** opsonina mota garrantzitsuak dira. Guztien artean IgG (espezifikoa) aipatu behar da, bere hartzaila FcγRI delarik.
- ✓ **Konplementuaren proteinak** (C4b, C1q, Ceb bereziki)
- ✓ **Kolektinak** (manosa finkatzaileak, SP-A, SP-d), Petraxinak: Fikolina, fibronektina, fibrinogea...

Phagocytic cell	Degree of binding	Opsonin
(a) Attachment by nonspecific receptors	±	- RRP
(b) Ab Fc receptor	+	Antibody FcγR
(c) C3b C3b receptor	++	Complement C3b CR1, 3, 4
(d) Ab Fc receptor C3b C3b receptor	++++	Antibody and complement C3b FcγR; CR

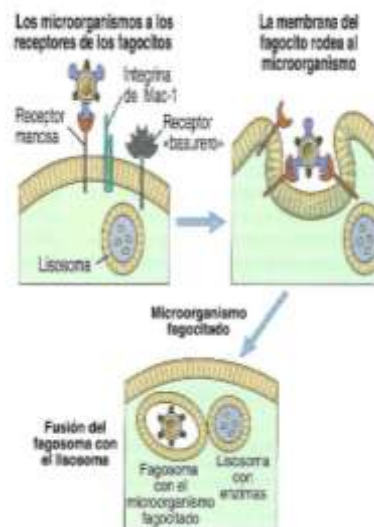
*b, c eta d kasuetan opsoninek hartzen dute parte. Aldi berean, opsonina mota bat baino gehiago erabili daitezke.

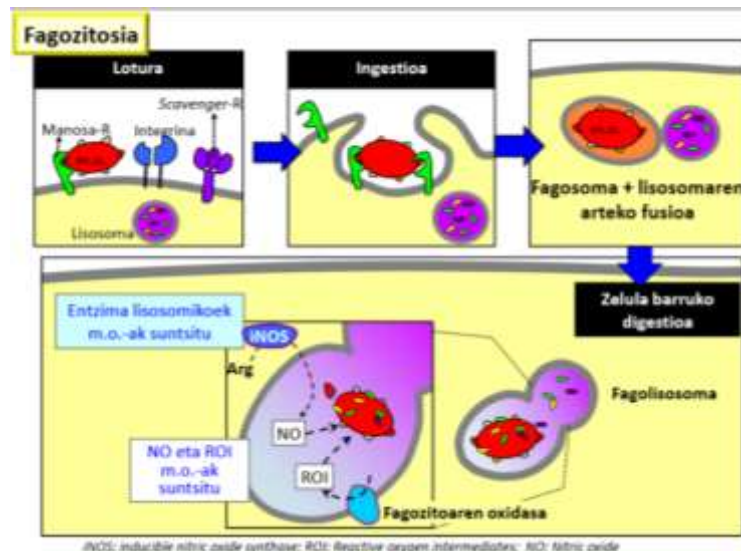
Fagozitosi prozesuan batez ere hiru urrats nagusi bereizten dira:

1. Atxikidura
2. Ingestioa, barneratzea
3. Zelula barruko digestioa

Mikroorganismoen fagozitosisa pauso hauetan ematen da:

1. Fagozitoak infekzio guneetara erakartzen dira, mikroorganismoak detektatu ahal izateko.
2. Fagozitoak mikroorganismoa ezagutzen du kanpoko hartzailen bidez (*scavenger*, manosarako hartzailak...).
3. Fagozitoaren mintzak patogenoa inguratzeko bi pseudopodo eratzen ditu.
4. Mintza fusionatzen da eta bakuola intrazelular bat eratzen da, fagosoma.
5. Fagosoma mintz plasmatikotik alderatzen da zitoplasma barrurantz.
6. Fagosoma eta lisosomaren arteko fusioa ematen da, fagolisosoma sortuz.
7. Azkenik fagozitatutako mikroorganismoen suntsipena gertatzen da.





Mikroorganismoen suntsiketarako erabiltzen diren entzima nagusiak hauek dira:

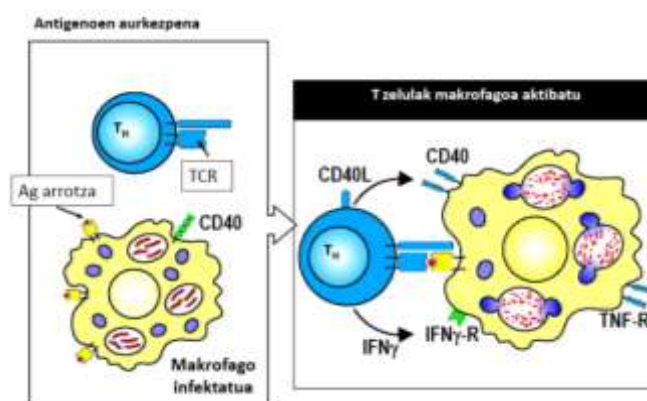
- ✓ **Fagolisosoma**: lisosoma + fagosoma
- ✓ **NADPH oxidasa** entzimaren bidez, oxigenoaren bitartekari erreaktiboak sortzen dira, molekula oxidatzaileak. Mekanismoari leherketa-oxidatiboa deritzo.
- ✓ **Mieloperoxidasa** entzimari esker, mikroorganismoen halogenizazioa ematen da (kloroa erabiltzen da mikroorganismoak suntsitzeko).
- ✓ **NO sintetasa = iNOS**: nitrogenoaren bitartekari erreaktiboak sortzen dira.
arginina---zitrulina → oxido nitrikoa
- ✓ **Entzima proteolitikoak**: elastasa, katepsina, lisozima...

Beste mekanismo batzuk ere erabiltzen dira. Lisosometan pH azidoa izaten da (toxikoa izan daiteke), peptido antimikrobianoak (proteina kationikoak), laktoferrinak...

Hauek toxikoak dira, baita guretzako ere. Horregatik, zenbait kasutan gure ehunak ere kaltetu ditzakete. Hantura sistematikoa bada, arazo larriak izango ditugu.

Makrofagoak aktibatzean hobeto fagozitatzen dituzte mikroorganismoak.

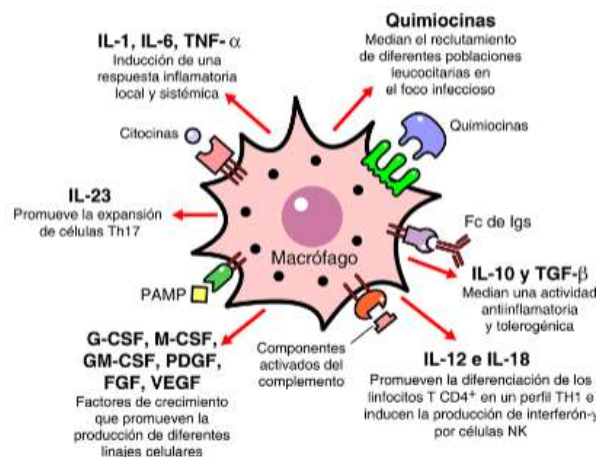
Irudian ikus daitekeenez, makrofagoak mikroorganismoa harrapatu, suntsitu, prozesatu eta antigenoa aurkezten du. Antigeno hori ezagutzen duen T laguntzaile espezifiko bat badago, bertara lotu eta makrofagoa aktibatuko da. Zenbait zitokina ekoitziko dira.



Makrofagoak, aktibatzen denean, zitokina ugari ekoitziko ditu. Hantura faboratuko dute zitokinak batzuek (TNF- α , IL-1, IL-6). Kimiokinek neutrofiloak eta TL-ak infekzio lekura erakarriko dituzte. Hanturan ere parte hartzen dute (IL-8).

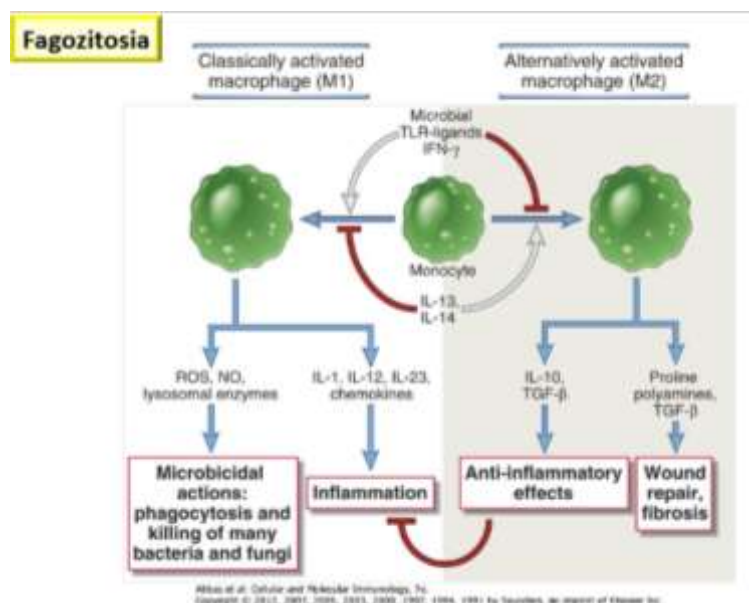
IL-12 zitokinak NKLen estimulazioa eta TCD4 zelulen desberdintze-prozesuan Th1 azpipopulazioaren sorrera faboratzen dute.

Bestalde, fibroblasto eta zelula endotelialetarako hazkuntza faktoreak ekoizten dituzte infekzio eta lesioaren ostean ehunak berregiteko.



Bi makrofago populazio daude: M1 edo fagozitosi eta hantura faboratzen dutenak batetik, eta ehunen konponketarekin erlazionatuta daudenak bestetik. Azken hauek hazkuntza-faktoreak kanporatzen dituzte eta hantura inhibitzen dute.

Infekzioa sortu eta lehenengo uneetan, M1 motakoak izango dira nagusi, baina denborak aurrera egin ahala M2 motakoak gehiago izango dira.



NK linfozitoak:

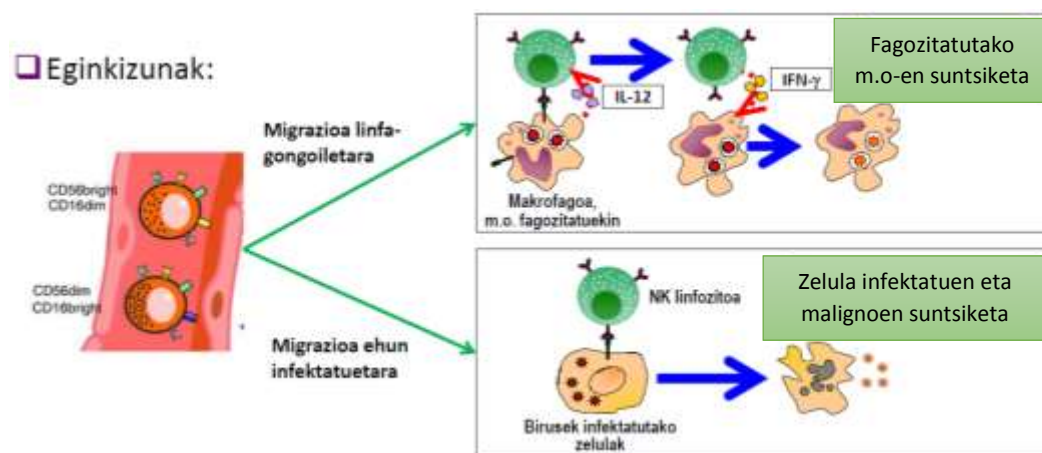
Zelula hauek markatzaile ezberdinak izaten dituzte mintzean eta hauetatik CD16 eta CD56 dira ezagunenak. 2 hartzaile hauen arabera 2 NK linfozito talde ezberdintzen dira; alde batetik CD16 asko eta CD56 gutxi dutenak, eta bestalde CD16 gutxi eta CD56 asko dutenak.

Zelula hauek itu zelula ezagutzen dutenean edo zitokina batzuen bidez aktibatzen dira. Beraz aktibazioa:

- ✓ Itu zelulak ezagutzean hartzaile bidez.
- ✓ Zitokinen bidez, (IFN- α , IFN- β , IL-12, IL-15, IL-18). Interferonak gehienbat birusen aurka erabiltzen dira

Aurrez aipatu bezala 2 talde ezberdin daude NK linfozitoen barnean CD16 edo CD56 hartzaile bietatik gehien zein dutenaren arabera. Batak eta besteak funtzio edo eginkizun ezberdinak dituzte eta hauen kokapena ere ezberdina da. CD16 asko dutenak linfa-gongoiletara mugituko dira eta CD56 asko dutenak aldiz infekzio gunean egongo dira.

- **Linfa gongoiletan (CD16):** makrofagoak mikroorganismoa fagozitatuko du eta NK linfozitoak jariatzen duen IFN- γ ren bitartez makrofagoa aktibatu eta fagozitatutako mikroorganismoaren suntsiketa ematen da.
- **Infekzio gunean (CD56):** zitotoxizitatea: zelula infektatuak suntsitzeko NK linfozitoek dituzten hartzaile ezberdinen bitartez zelula infektatutak detektatuko dituzte eta zelula horiek suntsitzen dituzte. Zelula infektatuen eta malignoen suntsiketa.



Funtzio efektore gehiago ere badituzte:

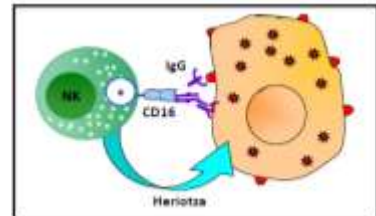
- Infektatuta dauden zelulak suntsitzea:
 - **Perforina:** itu zelulen mintzean poroak eratzen ditu eta konplexu batetan sartzen dira granzimekin endosoma azidoak sortzeko.
 - **Granzimak:** perforinak egindako poroetatik sartzen dira eta apoptosia indultzten dute.
 - **Fas molekula:** kontaktu zuzena ematen da; Fas adierazten da NK zeluletan eta hau mikroorganismoak mintzean duen FasL-rekin lotzen da.

- Zitokinen jariaketa (lotura erantzun espezifikoarekin):
 - IFN- γ : makrofagoak aktibatzen eta zelula dendritikoen heldze prozesua faboratzeko jariatzen dira.
 - TNF- α : hantura faboratzeko ekoizten da.
- Ondo heldzen ez diren zelula dendritikoak suntsitzeko: heldze prozesua ondo bukatu ez bada, NK linfozitoek hilko dituzte.
- NK zelulak eta tumoreak: (minbiziarekin erlazionatuta daude, zelula tumoralak suntsitzeko ere erabiltzen dira).
 - Minbizi hematopoietikoetan MHC-I ez da adierazten edo kantitate baxutan adierazten da. Kasu honetan MHC-I molekularen adierazpen eza izango da NK zelulak zelula hori suntsitzeko erabiliko duen seinalea.
 - NK linfozitoek ekoiztutako IFN- γ ak efektu antitumoralak dauka.

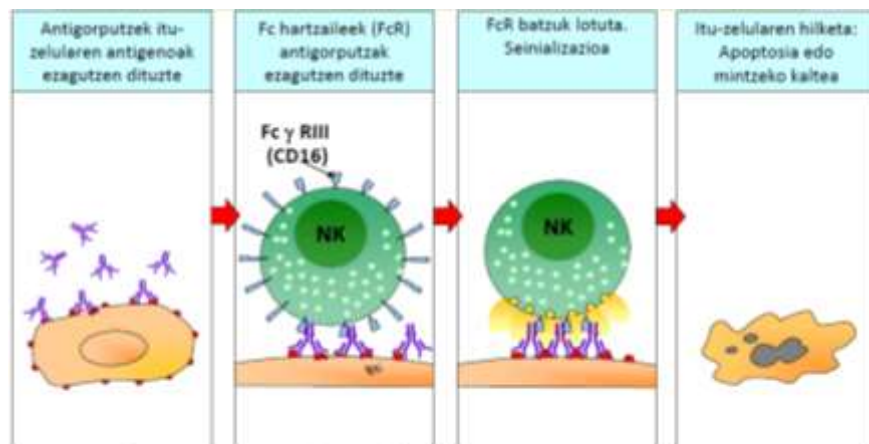
NK linfozitoek **2 mekanismo** dituzte itu zelulak suntsitzeko:

1. **ADCC (antigorputz menpeko zitotoxizitate zelularra):**

zelula bat jo dezagun birus batez kutsatuta dagoela eta ondorioz birus horren proteinak adieraziko ditu mintzea. Gure immunitate-sistemak, antigorputzak ekoiztuko ditu antigenoaren aurka. Antigorputzek mintzean dagoen antigenoa ezagutzen badute NK linfozitoak antigorputzaren alde konstantea ezagutu eta bertara lotuko dira CD16 edo Fc γ R hartzailaren bitartez.

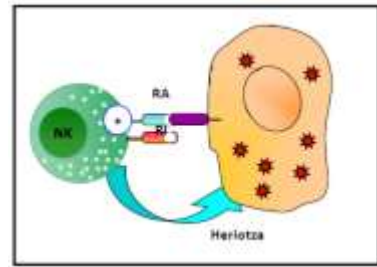


Beraz hemen antigorputzak ekoizten dira birusaren antigenoaren aurka. NK linfozitoak bere hartzailen bidez antigorputza ezagutuko du, eta ondoren perforinak eta granzima jariauko ditu zelula kaltetua zulatu eta suntsitzeko.



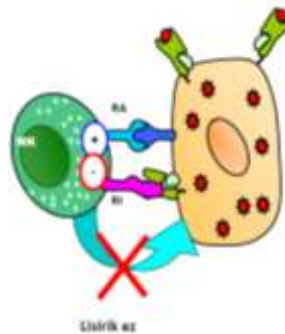
ADCC: Antibody dependant cell cytotoxicity
Zelularen heriotza, mintza kaltetuz edo apoptosis

2. **Zitotoxizitate aktibatzen edo inhibitzen duten hartzaileen bidez:** Hartzaile batzuk aktibatzaileak eta besteak inhibitzaileak dira eta NK linfzitoen mintzean daude. Iristen den seinalea aktibatzailea bada, bere hartzailera lotu eta zelula kaltetua hiltzen da. Hau gehienbat birus eta zenbait bakterio intrazelularrek infektatutako zelulak sunstzeko erabiltzen da eta baita MHC-I molekula ez duten zeluletan ere.

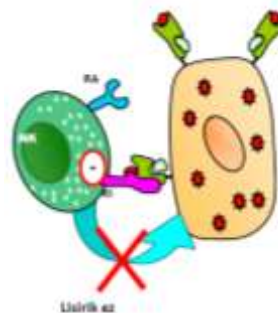


Beraz, NK linfzitoak mintzean 2 hartzaile izango ditu, alde batetik hartzaile aktibazailea eta bestetik inhibitzailea. Irudian ikusten den moduan 3 egoera ezberdin gerta daitezke:

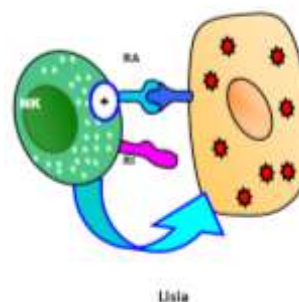
- ✓ NK linfzitoan 2 hartzaileak daude eta ondorioz birusa barneratuta duen zelulak dituen ligando aktibatzaile eta inhibitzaileak euren hartzaileekin lotuko dira NKn. Hori dela eta aktibatzaile eta inhibitzaileak lotzen direnez ez da lisirik ematen.



- ✓ Zelula ez badago infektatuta normalean hartzaile inhibitzailearekin lotzeko ligandoa egoten da eta ondorioz zelula kaltetuan ez du eraginik izaten.



- ✓ Zelula infektatuta dagoenean hartzaile inhibitzaileekin lotzeko ligandoak desagertu egiten dira, soilik ligando aktibatzaileak egongo dira hartzailera lotzeko. Hori dela eta, zelula kaltetuaren lisia emango da.



Zelula bat infektatuta badago laguntza eskateko MHC-I molekulak adieraziko ditu mintzean. horrela T linfzito zitotoxikoak antigenoa espezifikoki ezagutuko du eta ondoren zelula suntsituko du. Birus batzuekin mekanismo hori ekiditeko MHC-I molekularen biosintesia inhibitzen dute eta beraz T linfzito zitotoxikoek ezin dute ezer egin, antigenoa ez baitago mintzean MHC-II molekula bidez aurkeztuta. Hala ere gure immunitate sistema birusa baino bizkorragoa da eta beste bide bat jartzen du abian. Kasu honetan MHC-I molekula ligandoa da eta hau hartzaile inhibitzaileekin lotuko da. Hori dela eta ligando inhibitzailea ezin izango da lotu eta ligando positiboak soilik lotuko dira, zelularen suntsiketa emanez.

Aipatutako mekanismo hau minbizi hematopoietiko batzuetan ere gertatzen da, NK linfzitoek kasu honetan zelula tumoralak hilko dituzte.

Jarraian hartzaile aktibatzaile eta inhibitzaile zitotoxikoak aztertuko ditugu.

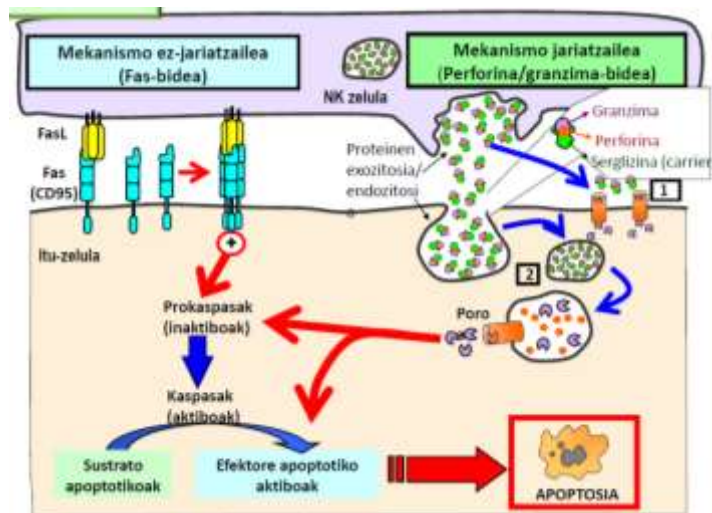
- Hartzaile aktibatzaileen ligadoak ez dira oso ezagunak, zelula gehienek gainzalean adierazten diren molekulak izan daitezke → ITAM sekuentziak
- Hartzaile inhibitzaileak zelula arrunt gehienetan adierazten diren MHC-I molekuletara (eta beste batzuetara) lotzen dira → ITIM sekuentziak

Beste hartzaile batzuk ere badaude horren garrantzitsuak ez direnak

- LCR (leukocyte receptor complex)
 - KIR (killer cell Ig-like receptors)
 - LIR (leukocyte Ig-like receptors) edo ILT (immunoglobulin-like transcripts)
 - LAIR (leukocyte-associated inhibitory receptors): inhibitzaileak
- NCR: (natural cytotoxicity receptors): aktibatzaileak
- NKC (NK cell receptor complex): CD94/NKG2 heterodimeroak(C lektinak)
- CD16 (FcγRIIIa): aktibatzailea ADCCan
- Beste batzuk: CD226 (DNAM-1), CD244 (2B4), CD27
- NK Linfzitoak

Bi mekanismo daude zelula infektatua hiltzeko:

- Kontaktu zuzena edo Mekanismo ez-jariatzailea: NK zelulak duen FasL ligandoak kontaktu zuzena izaten du itu zelulan dagoen Fas-ekin. Lotura hau dela eta seinalea jasotzen da, kaspasak aktibatzen dira eta azkenean zelula apoptosira bideratzen da.
- Perforina/granzina-bidea: Bi molekula hauek konplexu batean daude **serglizina** (carrier) molekulari esker. Bide hau 2 modutara gerta daiteke:
 1. Konposatu hauek jariatzen egiten dira, perforinak mintzean poroak eratzeko erabiltzen dira, bertatik granzinak sartu eta zelula apoptosira bideratzeko.
 2. Kasu honetan konposatu guztiak endozitosiz barneratzen dira. Perforinak endosoman poroa eratu eta perforinak zitoplasmara irtengo da. Bi kasuetan zelula apoptosira bideratuko da.



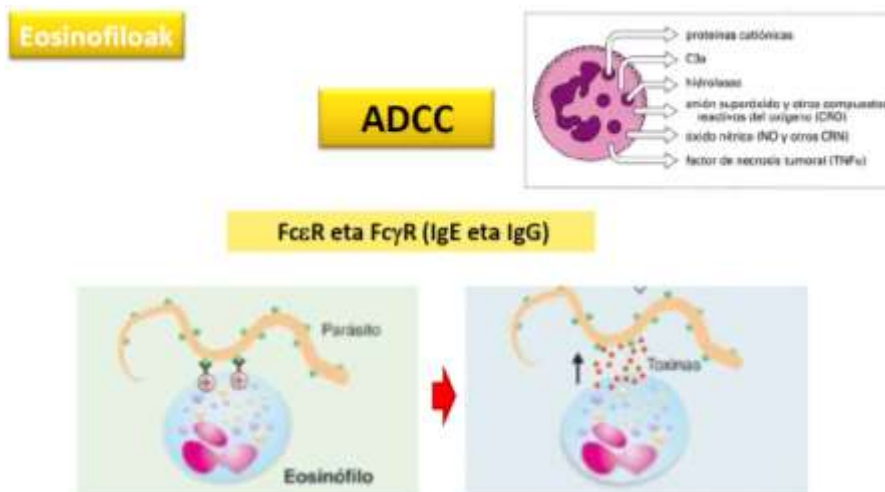
Hala ere NK linfotitoak zitokinen bidez ere estimulatu edo aktibatu daitezke, hauek dira aktibazioan parte hartzen duten zitokinak:

- **IL-12** (Makrofagoek ekoizten dituzte): IFN- γ ren sintesia eta aktibitate zitolitikoa
- **IL-15** (makrofagoek eta beste batzuk ekoizten dituzte): hazkuntza, aktibitate zitolitikoa eta IFN- γ ren produkzioa
- **I motako IFN: IFN- α eta IFN- β** (makrofagoek eta beste batzuk): aktibitate zitolitikoa. Birusen aurka erabiltzen dira.
- **IL-18**: IL-12ren ekintza anplifikatu, IFN- γ ren sintesia (TL)
- **IL-2**: NK zelulen aktibitateak estimulatu (T linfotitoek sintetizatuta)

Beste zitokina batzuen bidez, erregulazioa ematen da. Hauek berriro NK zelula orekara (homeostasira) itzultzeko sintetizatzen dira, nolabait seinalea geldiarazten dute: **TGF- β** eta **IL-10** dira ezagunenak.

✚ Eosinofiloak

Batez ere alergietan eta bizkarroien aurkako (helmino eta protozoak) defentsan parte hartzen dute.

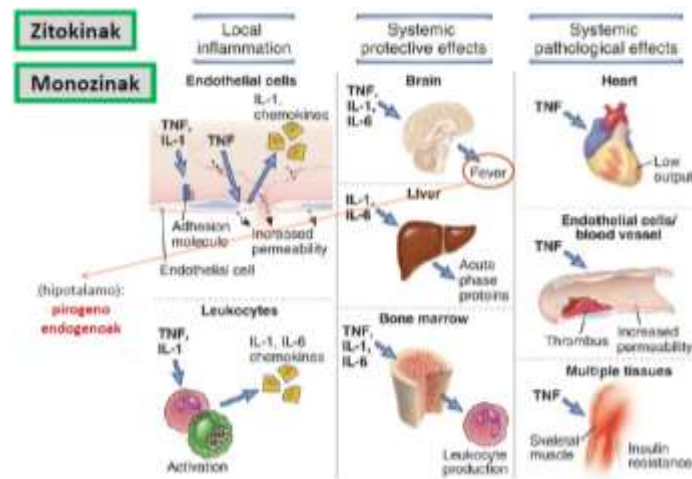


Zitokinak:

Berezko immunitatean garrantzitsuenak diren zitokinak hauek dira:

- **Monozinak**, makrofagoek sintetizatutakoak, hanturarekin eta hanturaren ondoriozko sintomekin lotuta daude.
 - **IL-1, IL-6, IL-12:** sukarra, linfozitoak aktibatzeke, fase akutuko proteinak...
 - **TNF- α :** hantura hasteko molekula garrantzitsuenak
- I motako interferonak IFN- α eta β .
 - Birusen aurka: leukozitoak, fibroblastoak eta zelula dendritiko plasmazitoideak.
- IFN- γ (II motako interferona).
- Kimiokinak (IL-8): zelula erakartzeko erabiltzen dira.

Monozinei dagokienez, irudi honetan ikusi ditzakegu ematen diren prozesuak:



➤ I motako interferonak (α eta β)

Birusen aurka ekoizten dira eta 2 interferon hauek gamma-rekiko ezberdinak dira eta bakoitza zelula mota ezberdinek ekoizten dute.

α interferona: zelula plasmazitoideek eta makrofagoek ekoizten dute.

β interferona: zelula mota desberdin ugari ekoizten dute.

Hauek dira I motako interferonen funtzio nagusiak:

- Birusaren erreplikazioa inhibitzen dute zeluletan (baita zelularena ere), horrela ezin dira ugaltu.
- Immunitate-erantzun zelularra areagotzen dute: interferonek MHC-I motako molekularen adierazpena gehiagotzea indultzen dute mintzean. Horrela T zitotoxikoek antigenoa ezagutu eta suntsitu egingo dute.
- NK zelulak aktibatzen dituzte infektatutako zelulak suntsitzeko eta zitokinak askatzeko

Seinalea **autokrinoa** eta **parakrinoa** izango da. Horrela, birusaren infekzioa geldituko da.

I motako interferonek beste funtzio batzuk ere badituzte; erantzun immune antibirikoa modulatu dute:

- Linfzitoen harrapaketa gongoiletan (CD69) → Aktibazioa
- Tc (T CD8+) eta NK linfzitoen zitotoxizitatea handitu hobeto aktibatzeke.
- Th birjinen desberdintzea Th1 linfzitoak bihurtzeko

➤ II motako interferonak:

IFN-γ (interferon immunea) aurkitzen da mota honetako interferonen artean. Hau NK linfzitoek eta T linfzitoek ekoizten dute batez ere.

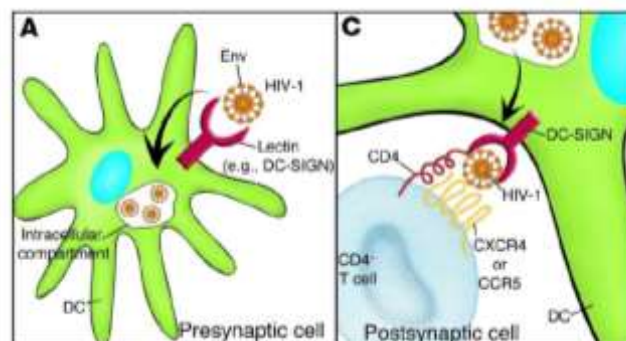
Funtzio garrantzitsuenen artean makrofagoen aktibazioa baina beste funtzio batzuk ere baditu:

- Th1 desberdintzea.
- Zelulen aktibazioa: **makrofagoak**, Tc, NK
- MHC-II adierazpena, IgG2a eta Ig3 ekoizpena...

➤ Kimiokinak – Patologia:

Zelula dendritikoek DC-SIGN hartzailea dago eta GIB birusak hartzaile hori aprobetxatzen du bertara sartu eta biziri jarraitzeko. Ondoren birusak T CD4+ zelulan dagoen CXCR4/CCR5 hartzailea erabiltzen du bertara sartzeko (hartzaile hau zitokina hartzaile bat da).

Pertsona batzuek mutazioak izaten dituzte CXCR4/CCR5 hartzaileetan eta hori dela eta birusa ezin izaten da sartu T zeluletara, beraz mutazio hori duten pazienteek ezingo dute inoiz HIESA piratu.



Taula honetan zitokina ezberdinen adibideak ikusi ditzakegu.

Zitokina	Zelula ekoizlea	Funtzio biologikoa
TNF-α	Makrofagoak eta TL	Endotelio-zelulen eta neutrofiloen aktibazioa, apoptosis, sukarrak, kaxexia, fase akutuko proteinak
IL-1	Makrofago eta endotelioak	Endotelio-zelulen aktibazioa, sukarrak, fase akutuko proteinak
Kimiokina	Makrofago, endotelio, TL, fibroblastoak eta plaketak	Kimiotaxia eta leukoitoen aktibazioa
IL-12	Makrofagoak, DC	Th1 desberdintzea, NK eta T aktibatzeke
IFN-α, β	Makrofagoak (IFN-α), fibroblastoak (IFN-β)	Birusen aurkako erantzuna
IL-10	Makrofagoak, TL (Treg)	IL-12, MHC-II, eta koestimulatuzaileen ekoizpenaren inhibizioa
IL-6	Makrofagoak, endotelio-zelulak, TL	Sintesis proteina de fase aguda. Proliferación LB (prod. Ac)
IL-15	Makrofagoak eta beste batzuk	NK eta T (TCIDM) ugalketa
IL-18	Makrofagoak	NK eta T zelulei IFNγ ekoiztarazten die
IL-23	Makrofagoak, DC	TL (Th17)
IL-27	Makrofagoak, DC	TL (Th1 desberdintzea), Th1 inhibizioa, NK zelulak IFN-γ ekoizteko

KLASEAN LANDUTAKO TEST GALDERAK:

Hauetako zein ez da linfa-organo sekundarioa?

- a) Barea
- b) Linfa-gongoilak
- c) MALT
- d) Timoa**
- e) Hezur-muina

Esaldi hauetatik esan ezazu zein den GEZURRA errekonbinazio somatikoko RSS sekuentizei dagokioenez:

- f) A, b eta c egian dira.