

# 15.GAIA: Azalera eta mukosetara loturiko linfa-ehunak

## MALT

- Ezaugarriak:
  - Espezializatuta eta antolatuta
  - Linfa-organo handiena (batez ere digestio-hodira asoziatuta)
  - Unitate integratua bezala funtzionatzen du
- Funtzioa:

Mukosetako defentsa

1. Mukosa zeharkatzen duten mikroorganismo patogenoen aurka, toxinen aurka ...
2. Tolerantzia lokala eta sistemikoa induzitu: mikrobiota, elikagaien Agak... inokuoak dira arnasbideetatik, ahotik, eta bide urogenitaletik

Modulazioa: TOLERANTZIA ala ERANTZUN INDARTSUA

- Egitura:
  - Kanpoko epitelio-hesia:** geruza bat ala gehiago --> M.o-en sarrera saihesteko

**Epitelio azpiko ehun konjuntiboa**

Zelula asko lausoki bananduta: linfozitoak, DC, makrofagoak eta mastozitoak: EII eta EIA

**Linfa-ehun sekundario antolatuta baina kapsularik gabekoa: MALT**

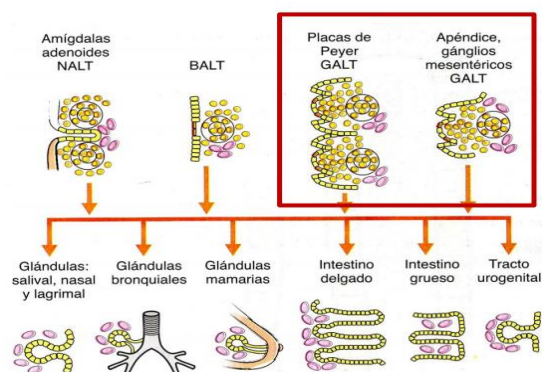
- TL eta BL, DC eta makrofagoak
- Mukosa bakoitzean erantzun adaptatibo espezializatua

**Drainatze-linfa gongoilak (urrun):** Elaren sorrera eta anplifikazioa

- Kokapena:

Leku desberdinetan:

GALT: Digestio-hodira asoziatutako ehun linfoidea



BALT: Bronkio-zuhaitzera asoziaturiko ehun linfoidea

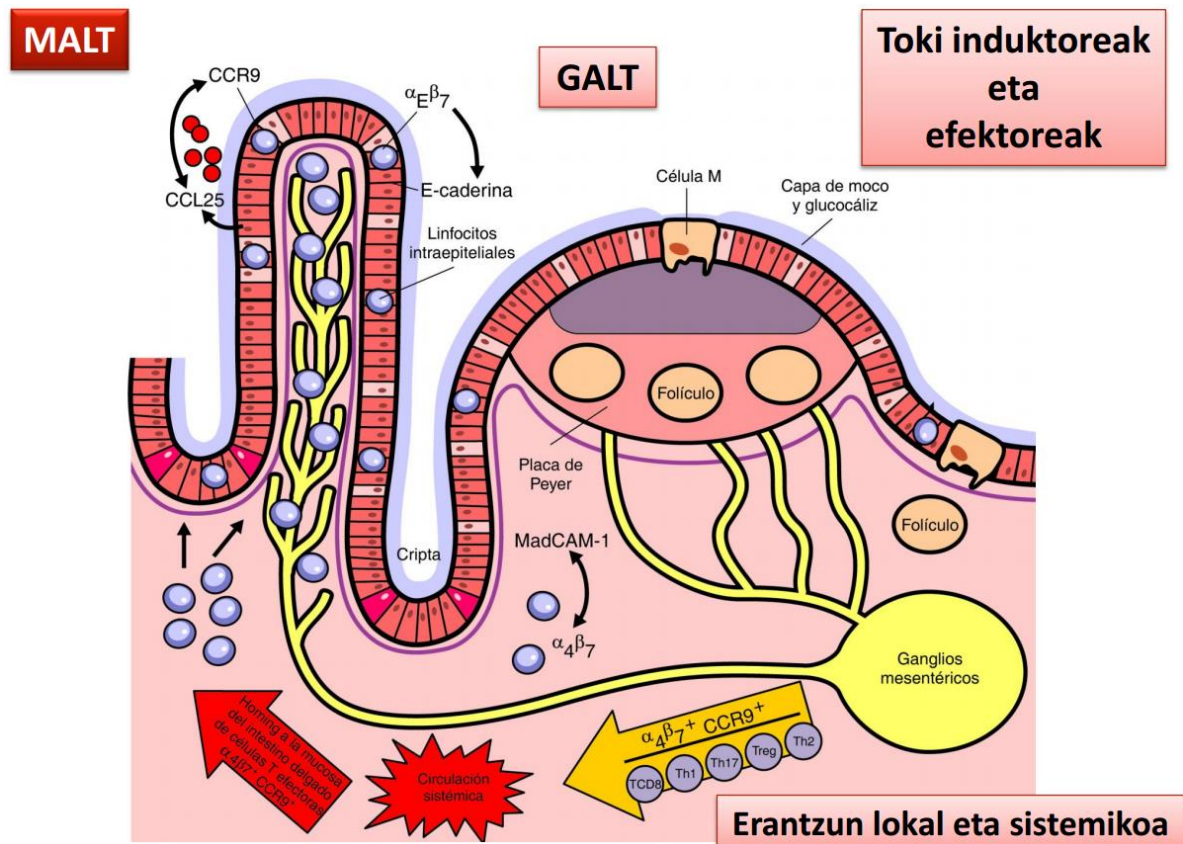
NALT: Traktu nasofaringeoari asoziaturiko ehun linfoidea

-Malko-guruinetara, Ugatzetara, listuguruinetara asoziaturiko ehun linfoidea

-Mukosa urogenitalera asoziaturiko ehun linfoidea

-Barne-belarrira asoziaturiko ehun linfoidea

## GALT



Toki efektoreak: epitelio eta epitelio ondoan daudenak (muzinak, defentsinak..ekoitzi)

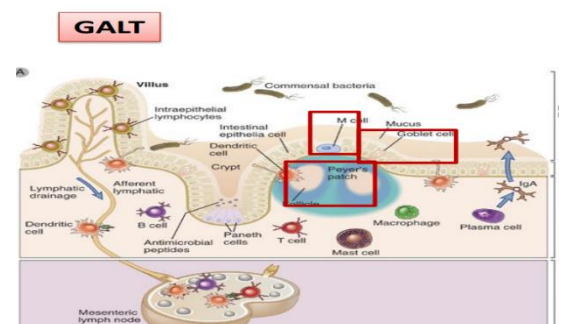
Toki induktoreak: Folikulu, peyer-en plakak eta linfa gongoil mesenterikoak ( B eta T linfoziotak aktibatu --> erantzun immunea sortu)

Erantzun lokala: Lekuan bertan eman.

Erantzun sistematikoa: ZD harrapatu Ag, linfa hodietara joan, linfa gongoil mesenterikoetan aurkezpena egin, aktibatutako linfozitoak odolera joan eta handik mukosetara joan mintzean adierazten duten hartzaile bereziei esker.

HESTE MUKOSA:

Gorputzeko TL, BL, IgA plasmazito, eta makrofago gehienak

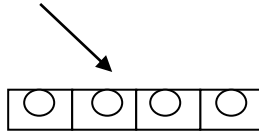


-%70-80 BL: 1010/m hesteetan

- Antzekoa TLekin eta plasmozitoekin

Arnasbideetako eta hesteetako mukosa: 400 m<sup>2</sup>

#### 1. HESI BIOLOGIKOAK:



Mikrobiota:

-1014 mikroorganismo, 500 espezie (%10 giza-zelulak, %90 mikroorganismo)

-Kanpoan mantentzen direnean onak dira baina mukosa zeharkatzen badute arriskutsuak eta mortalak ere izan daitezke immunodeprimituta edo immunoeskasiarekin (oportunistak). Beraz orekan mantendu beharko ditugu hau ez gertatzeko.

-Elikagaien antigeno inokuoak MIKROORGANISMO ETA ANTIGENO ASKOREKIN KONTAKTUA (beste edozein lekutan baino gehiago)

Immunitate-sistemak desberdindu behar du: Patogenoak (gutxi) vs komentsalak !

#### 2. HESI KIMIKO ETA FISIKOAK (berezko immunitatea):

Mukia (Muzinak): hesi fisikoa mikroorganismo-zelula kontaktua ekiditeko (iragazkortasun selektiboa)

- Defentsinak: Hesi kimikoa (peptido kationiko txikiak )

-Lisozima, laktoferrina, laktoperoxidasa

- Konplementuaren osagaiak

- IgA jariatua

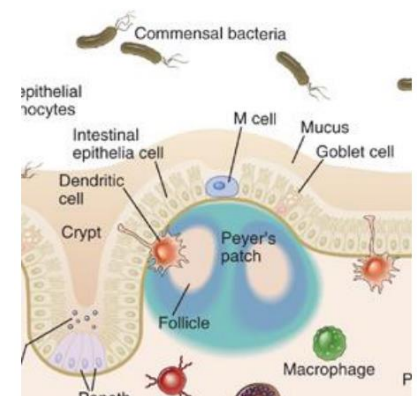
-Enterozitoak (Epitelio-zelulak): defentsa kimikoa eta espezializatua

- Endozitosia
- Hormonak eta molekula anti-inflamatorioak ekoiztu
- Zitokina eta kimiokina pro-inflamatorioak: IL-8 (CXCL8)

#### Zelula kaliziformeak (Gobleten zelulak)

Muzinak jariatzen dituzte: Pisu molekular altuko glikoproteinak

-19 gene: MUC1 – MUC20



Likido lirdingatsua (mukia):  
**Defentsarako garrantzitsua**  
Azkar birjartzen da (6-12 h)

- O-oligosakarido desberdin asko  $\theta$  Zitokinek eta ingurumen-seinaleek adierazpena handiagotzen dute

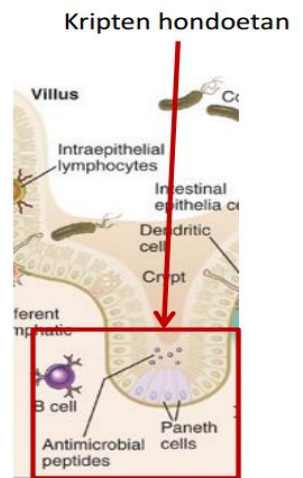
### Panethen zelulak :

Peptido antibakterianoen jariaketa : Defentsinak

Konstitutiboki ekoizten dira baina gehiagotzen da infekzioetan zehar (TLR)

Heste-defentsina garrantzitsuenak:

- Heste-mehean:  $\alpha$  giza-defentsinak (HD5 eta HD6)
- Kolon:  $\beta$  defentsinak



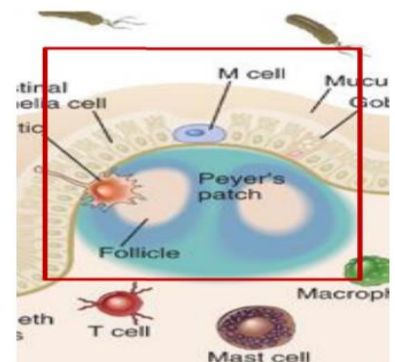
## TOKI INDUKTOREAK

T eta B linfuzitoak han egongo dira, Ag kontaktuan daudenean aktibatuko dira, ugaltu eta zelula efektore edo oroimen zelula bilakatuko dira.

1. Folikulu linfoideak (ez-kapsuladunak) :

- Peyer-en plaketa
- Isolatuak

2. Gongoil mesenterikoak eta apendizak



### Peyer-en plakak:

Ez dute kapsularik baina ondo antolatuta daude. Epitelioaren azpian kokatzen dira azkar hartzeko Ag--> erantzun azkarra.

Linfa-gongoilen antzekoa:

-Folikulu primarioak (BL) :

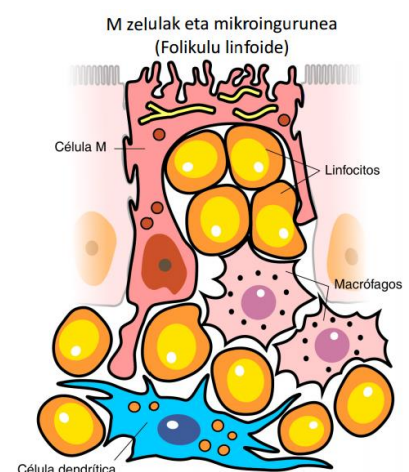
- Gune germinala: FDC, BL, eta Thf

-T gunea: T birjina

### Folikulu linfoideak (Peyer ala isolatuak)

Ondoko epitelio-zelulak: folikuloetara loturiko epitelioa (FAE)

**M zelulak (mikrotolesturik: microfold)**(garrantzitsuenak)



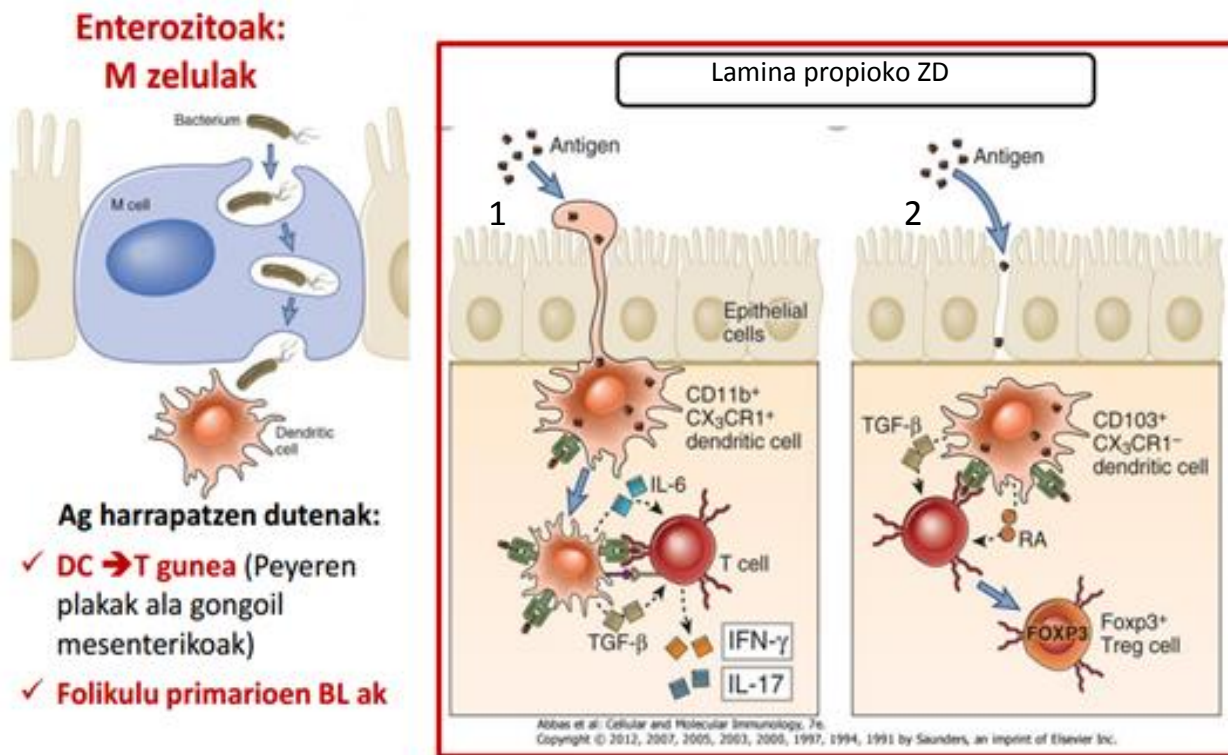
-FAEren %10-20

-Ag-en translokazioa: Heste-argitik lamina propiora.

-Linfozito, makrofago eta DCekin kontaktuan

-Inbaginazio sakonak: endozitatutako materiala azkar eskuragarri.

### Lamina propioko zelula dendritikoak



1. Ahalmen berezia dute: Pseudopodoak luzatu dezakete epitelio zelulen artean eta zuzenean kanpoko Ag harrapatu eta barrura eraman bertan prozesatzeko.

2. Ag zuzenean sartu epitelio zelulen artean sortzen den gunetik.

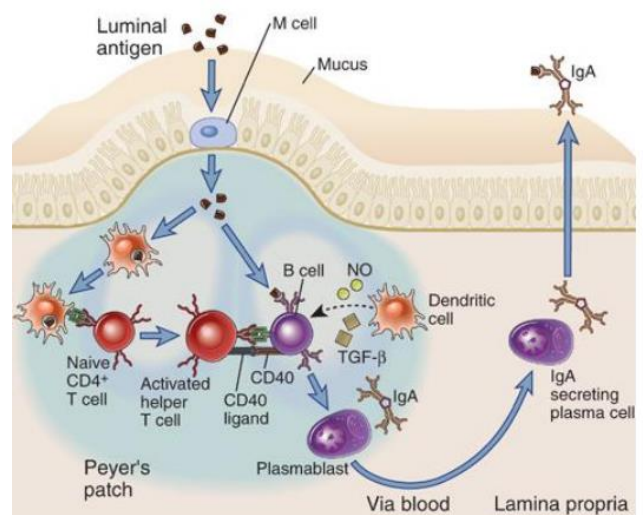
### BL AKTIBAZIOA

-IgA isotipo aldaketa faboratzen du: TGF-β (eta beste batzuk)

-TGF-β-ren ekoizpena: makrofagoak, BL eta Treg (Th3)

Heste-mukoseko DC: TGF-β eta azido erretinoikoa

- Plasmoblastoen metaketa heste lamina propioan α4β7 (integrina) --> finkatzeko





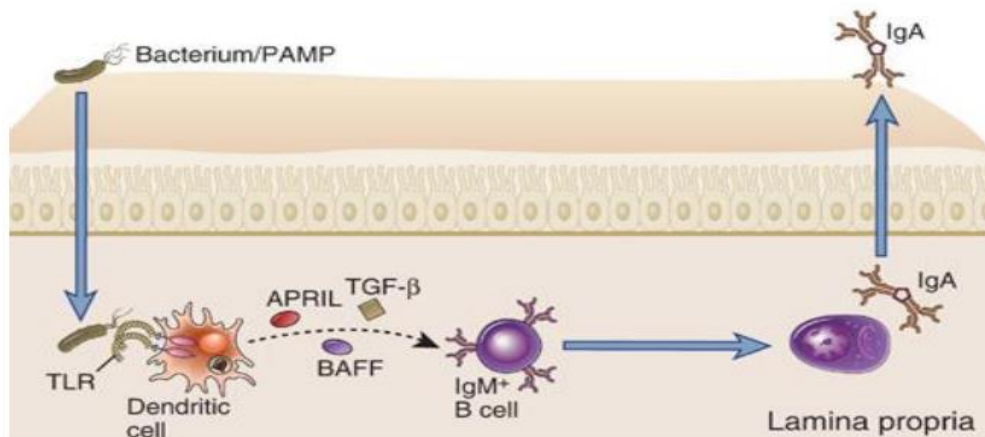
- CCR9(zitokina hartzailea) --> seinalea detektatzeko

B1 LINFOZITOAK(peritonean eta mukosetan daude)

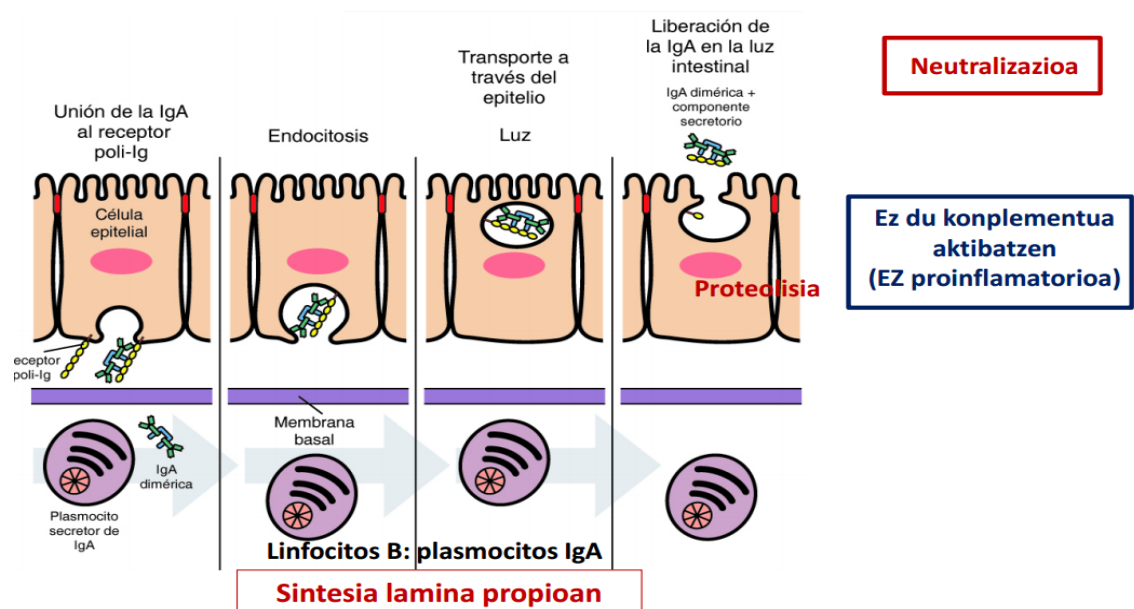
-Mukosetako IgA asko B1 linfzitoek ekoizten dituzte (azkar ekoitzu Ab)

- B1 linfzitoak peritoneo barrunbetik etortzen dira--> gongoil mesenterikoetara
- Ag ezagutu, ugalketa, eta desberdintzea--> Heste-mukoseko lamina propioan

Ag T independentea, adb bakterioen LPS aurka.



## TOKI EFEKTOREAK



Epitelioa :

1. Makrofagoak, neutrofiloak, mastozitoak

2. Linfozito intraepitelialak :  $\gamma\delta$ , NKT, NK eta  $\alpha\beta$  CD8+

- Espezifitatea baxua
- ez dute Ag aurkezpenik behar
- TCR dibertsitate baxua

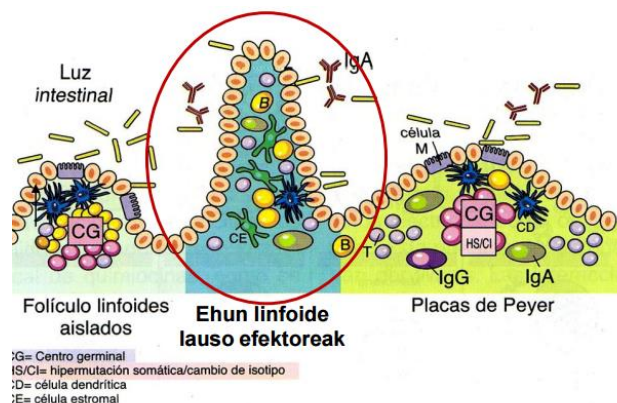
Gehienak TCD8 dira baina horien barruak lau populazioa desberdin:

1.  $\gamma\delta$ , hauen barruan CD8 desberdinak:

- $\alpha\alpha$ : homodimeroak
- $\alpha\beta$ : heterodimeroak

2.  $\alpha\beta$

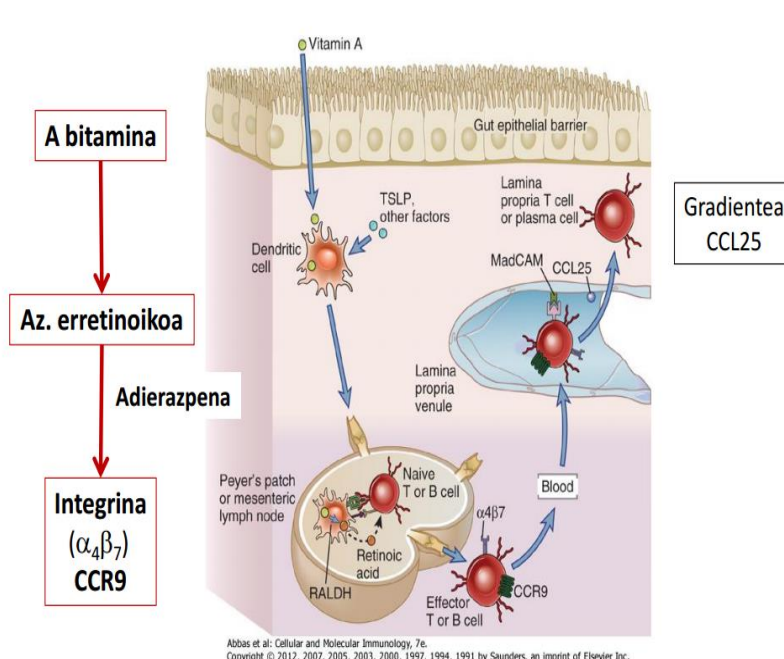
- $\alpha\alpha$ : homodimeroak
- $\alpha\beta$ : heterodimeroak



**Lamina propioa:**

Lamina propioa: Oroimen TL eta efektoreak TCD4+ (gehiak): Th1, Th17 eta Th2 TCD8+ (hartzaile ez-ohikoa)

A BITAMINA



A bitamina sartzen da. ZD-ek hartu eta azido erretinoikoa ekoitzen dute. Azido erretinoikoa eragiten du TL integrina ( $\alpha4\beta7$ ) eta CCR9 gehiago adieraztea

## Mikrobiota

Mikroorganismoen aurkako defentsarako erabiltzen diren mekanismoak:

- a) Enterozitoek hanturazko zitokinak eta kimiokinak ekoizten dituzte
- b) TL intraepitelialak
- c) IgA jariatutakoa (malkoetan, listua, esnea, sudur- eta heste-jariakinetan)
- d) IgM eta IgG

## Mikrobiotarekiko TOLERANTZIA

Tolerantzia induktiboa:

1. Bakterio komentsal askok ez dute hanturazko erantzunik eragiten
2. Mikroorganismo patogenoek hantura eragiten dute

Tolerantzia eragiten duen **MEKANISMO EZEZAGUNA** da oraindik, baina badakigu, mikrobiota komentsalek:

- NFkB aktibazioa inhibitzen du
- Hanturazko zitokinen ekoizpena inhibitzen du .

Gainera, enterozitoek, substantzia antiinflamatorioak ekoizten dituzte

- Linfopoyetina (TSLP): Honi esker, DC-ak → DC perfil ez-inflamatorio bilakatu (lamina propia)
- Prostaglandina E2, azido erretinoikoa (DCek) ...

Honela, egoera antiinflamatoria bultzatzen da, mikrobiota ez ezabatzeke.

ONDORIOAK:

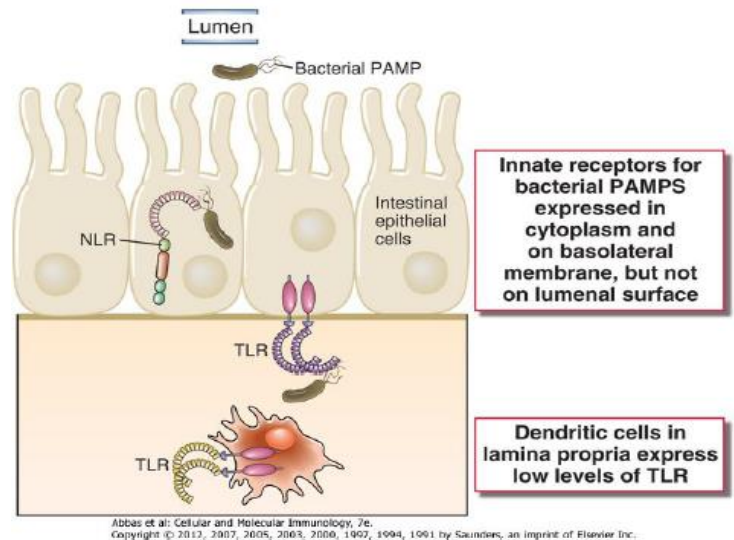
- DC: TFG- $\beta$  eta IL10 ekoizpena: iTreg
- DC: IL-12 (Th1) eta IL-23 (Th17) inhibititu
- IDO entzima ekoiztu, Treg hedapena, Th2 ...



Hanturarik ez (IL-4, IL-13) → PRR↓

Gune apikaleko PRRak: zitokina antiinflamatorioak induzitu.

Gune basolateraleko PRRak (TLR): zitokina proinflamatorioak induzitu.



Enterozitoen alde lumenalean ia EZ dago PRRrik. Bakarrik detektatu daitezke patogenoak zelula barrura sartzen badira. Zelularen barnean eta alboetan daude patroiak ezagutzeko hartzaileak, eta goian, hau da, alde lumenalean ia ez dago hartzailerik. Gainera goian dauden PRRek erantzun antiinflamatorioa eragiten dute.

## Antigenoekiko AHO-TOLERANTZIA

Ahotik antigeno pila bat sartzen dira, adibidez, elikagaietan antigeno asko daude baina ez da erantzun immunea garatzen haien aurka.

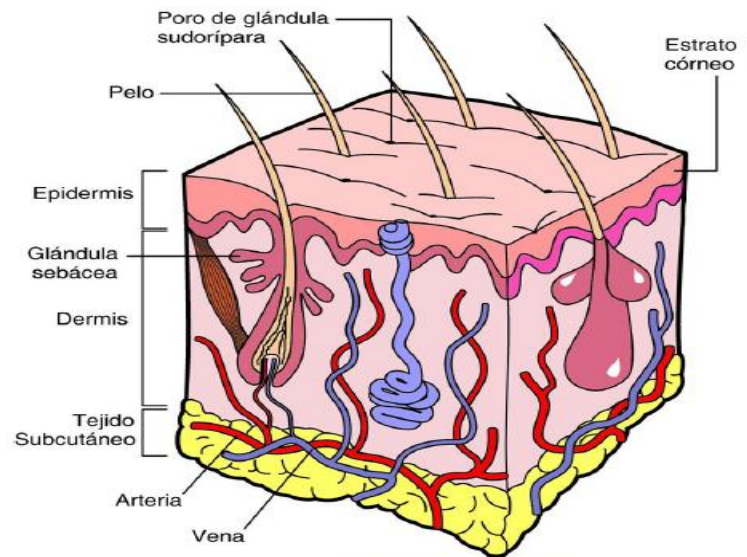
1. Treg zelulen desberdintze-prozesua: (CD4+CD25+ Foxp3+)
2. iTreg zelulen indukzioa (Th3 eta Tr1)

APLIKAZIOA: Antigenoak eman traktu gastrointestinalaren bidez (eta sudurretik, eta arnasbideetatik). Metodo ona TOLERANTZIA PERIFERIKOA lortzeko? Autoimmunitateak, Alergiak, transplanteak egin baino lehen emalearen antigenoekin ... → Oraindik ikertzen ari dira, oraingoz, saiakeren emaitzak txarrak izan dira.

## AZALA

Hiru geruza:

- 1.Epidermis
- 2.Dermis
- 3.Hipodermis



Gorputzeko organo handiena:  
1,5– 2 m<sup>2</sup> (Pisuaren %16)

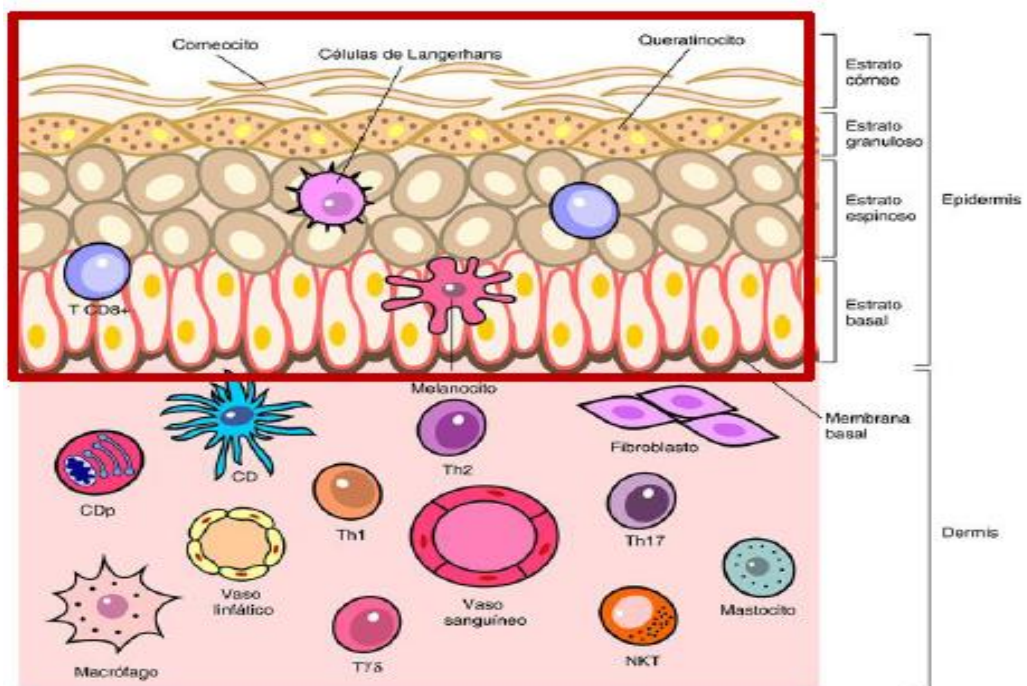
**Leku efektorea, ez du EIA indutzen**

### **1.Epidermis**

Epitelio-hesia: deskamazioa, lehortasuna, eta azidotasuna (pH 5-6) eta mikrobiota daude. Hesi fisikoa da. Gainera zelula espezializatuak daude bertan: Langerhans, Melanozitoak, T L.

#### **Keratinozitoak**

- Estratu Korneoa: Keratina, lipidoak eta Keratinozito hilda lauak (askatzen dira)
- Estratu granuloso: 1-3 zelula-geruza (keratina sintetizatzen, pikorretan gordetzen da). Keratinozitoek eratzten dute, eta pikor asko dituzte, bertan keratina gordetzen dutelarik.
- Arantza-geruza: 2-6 zelula-geruza
- Estratu basala: keratinozito geruza bakarra (mitosi ahalmen altua), nahiko zelula luzeak dira. Melanozitoak ere badaude.



## 2.Dermis

- Epidermis baino 4-5 aldiz lodiagoa da. Ehun konektibo laxoa da, baina immunitate sistemako zelula pila bat ditu. Matrisea kolageno eta elastinaz eratua dago gehien bat.
- Oso baskularizatuta (osagai humoralak azkar heltzen dira)
- Konplementua, fase akutuko proteinak, IgG (hezur-muinetik)
- Zelula mota asko: infekzioen aurkako IMMUNITATE LOKALA

Nola aktibatzen dira **keratinozitoak**?

- PRR bidez: (TLR, CLR, NLR, RLR, scavenger...)
- Gutxitan: hanturazko zitokinak badaude, hauek detektatzeko hartzaileak dituzte, eta horrela aktibatu egingo dira.

Keratinozitoen funtzioak:

Hanturazko zitokinak sintentizatzen dituzte helburu ezberdinekin:

- IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-18, CXCL1, CXCL8 (IL-8): neutrofiloak erakartzeko
- CXCL9, CXCL10, CXCL11: TL efektoreak erakartzeko
- CCL17  $\rightarrow$  Oroimen TL erakartzeko (CCR10)

Peptido antimikrobianoak:  $\beta$ -defentsinak eta katelizidinak ekoizten dituzte.

### Zelula dendritikoak:

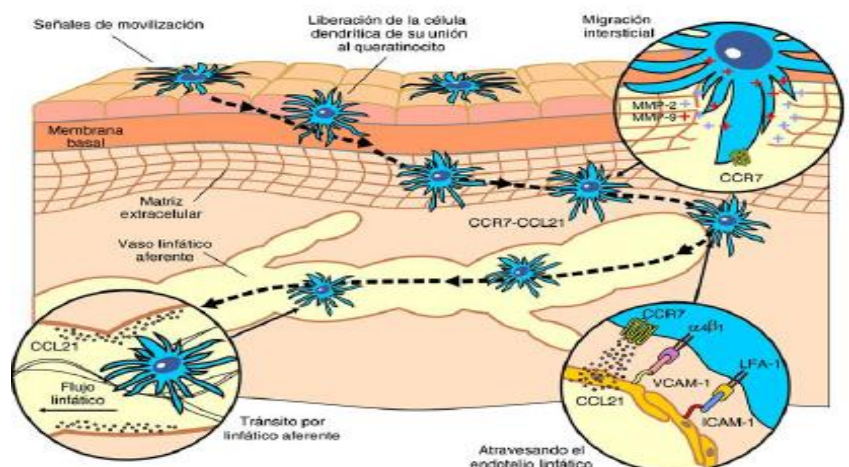
Hauek migratu egiten du linfa-gongoil drainatzailetara. Honela egiten dute:

- DC heldugabeak epidermisean daude. Langerhans zelulek keratinozitoekiko lotura egonkorra eratzen dute, E-kadherina - E-kadherina bidez.
- Antigenoa harrapatzen dute eta linfa gongoiletara abiatuko dira Langerhans zelulak.
- Dermis: mota batzuk

Funtzioak:

T birjinen aktibazioa

Erantzun immune adaptatiboa gindatzea



### **T Linfozitoak:**

- T CD4+ eta T CD8+. Ugarien T CD8+ linfozitoak dira.
- Markatzaile ohikoak: efektoreak eta oroimen TL
- Gehienak oroimen T linfozitoak
- Gehienak dermisean (%95) eta intradermiko gehienak T CD8+
  - Hanturak eta infekzioek T efektoreak erakartzen dituzte
- Adierazpen patroia:
- CLA (cutaneous lymphocyte antigen): E-selektinari lotzeko
- CCR10: CCL27ren hartzailea da, eta honen bidez azalean infiltratu.