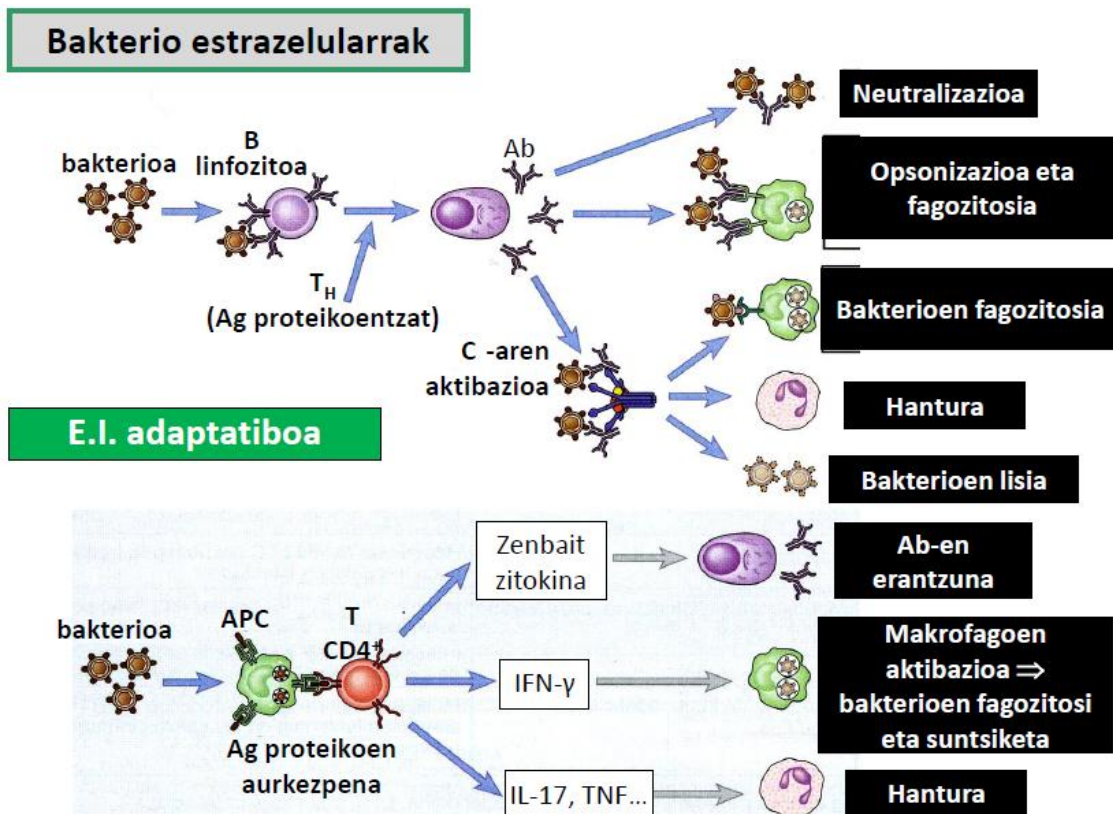


16.GAIA: Mikroorganismoen aurkako erantzun immunea

BAKTERIO ESTRAZELULARRAK

- **Kaltea:**
 - Infekzioa
 - Toxinak
- **Berezko erantzun immunea**
 - Konplementua
 - Fagozitosia
 - Hantura (zitokinen sintesia) → Zelulak erakarri. NK zelulek ere zitokinen sintesia burutzen dute.
- **Erantzun immune espezifikoa**
 - Antigorputzak
 - Th: Th17...



IMMUNOPATOLOGIA

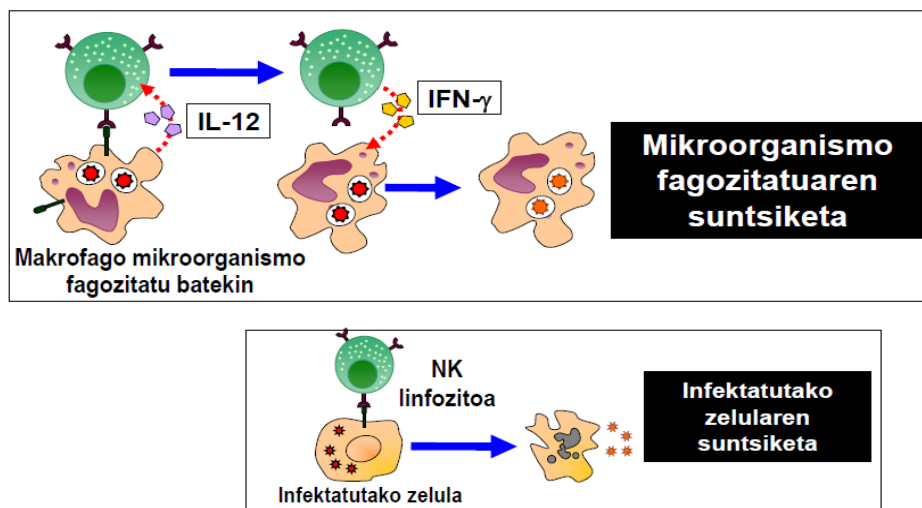
Adb, birus baten aurkako gure erantzun immuneak gure zelulak suntzitu ditzake, esate baterako, gure gibela.

- Makrofago eta Neutrofiloen produktu erreaktiboak, toxikoak ekoizten dituzte.
- Zitokinen jariaketa masiboak Shock septikoa eragin dezake
 - LPS aurka adb
 - Superantigenoak
 - LT aktibatu asko: zitokina gehiegi (shock toxikoa)
 - LT autoerrektiboren bat aktibatu daiteke (autoimmunitatea)
- Immunokonplexuen ezarpena:
 - Artritis, baskulitis, glomerulonefritis postestreptokokoa (nefritisa)

BAKTERIO INTRAZELULARRAK

- **Immunitate zelularra beharrezkoa:**
 - Fagozitoen barruan bizirauten dute
 - Antigorputzetik babestuta (Intrazelularrak)
- **Berezko erantzun immunea**
 - NK linfozitoak: Infektatutako zelulak suntsitu eta fagozitoak aktibatu (adb makrofagoak).
- **Erantzun immune adaptatiboa:**
 - Tc linfozitoak
 - Th: (Th1)
 - Antigorputz **neutralizatzaileak**

BEREZKO IMMUNITATEA



El diagrama ilustra el proceso de destrucción de bacterias intracelulares por parte de las células inmunitarias. En la parte superior, una célula infectada (macrófago) contiene bacterias en vesículas y en el citoplasma. Un linfocito T CD4+ secreta IFN-γ, que actúa sobre la célula infectada. En la parte inferior, la célula infectada libera TNF-α, que actúa sobre una célula Langerhans (LTC CD8+). La célula Langerhans se activa y destruye la célula infectada, liberando bacterias viables en el citoplasma. Finalmente, las bacterias viables son destruidas en los fagolisosomas.

Imagen

Bacterias fagocitadas en las vesículas y el citoplasma

IFN- γ

Linfocito T CD4⁺

TNF- α

LTC CD8⁺

Bacterias viables en el citoplasma

Destrucción de las bacterias en los fagolisosomas

Destrucción de las células infectadas

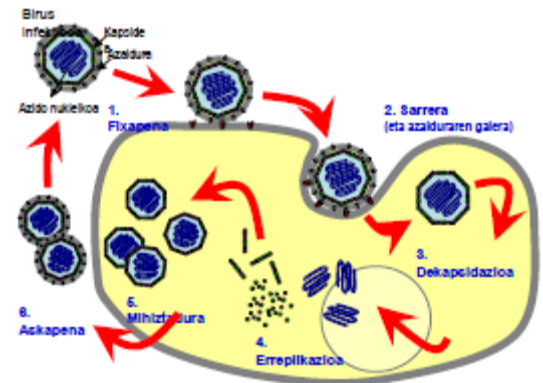
- ## IMMUNOPATOLOGIA

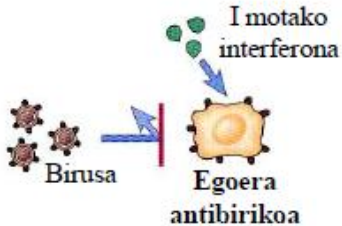
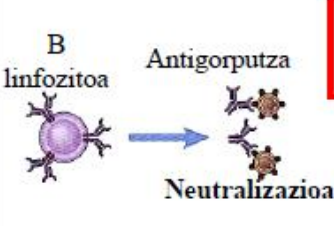
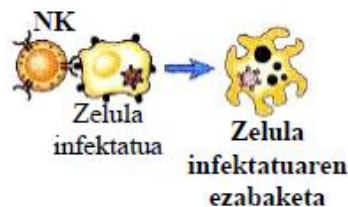
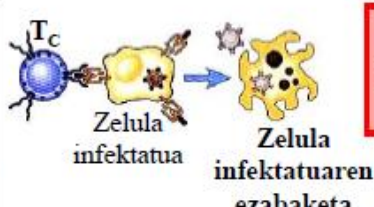
- BIRUSAK**

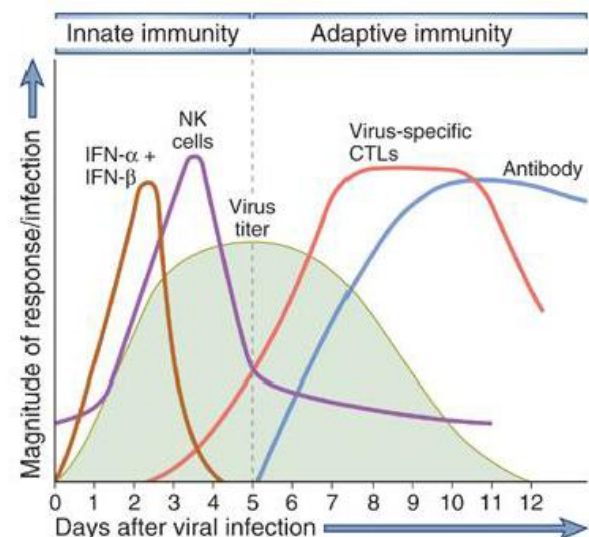
Berezko erantzun immuneak eta baita erantzun immune espezifikoak ere jarduten dute birusen aurka. Erantzun mota bakoitzean parte hartzen duten mekanismo garrantzitsuek ondorengoak dira:

- ✓ IFN (interferona)
- ✓ NK linfocitoak

- ✓ Antigorputz neutralizatzaileak
- ✓ Tc linfozitoak



Immunitate innatoa	Immunitate adaptatiboa	
 <p>I motako interferona</p> <p>Birusa</p> <p>Egoera antibirikoia</p>	 <p>B linfzitoea</p> <p>Antigorputza</p> <p>Neutralizazioa</p>	Infekzioarekiko babesa
 <p>NK</p> <p>Zelula infektatua</p> <p>Zelula infektatuaren ezabaketa</p>	 <p>Tc</p> <p>Zelula infektatua</p> <p>Zelula infektatuaren ezabaketa</p>	Ezartutako infekzioaren ezabaketa



BIRUSAK: IMMUNOPATOLOGIA

Birusen aurkako borrokan, immunitate sistemak berak eragiten du kalterik garrantzitsuenak. Izan ere, ondorengo fenomenoak ager daitezke:

- Immunokonplexuak (B hepatitisaren aurkako borrokaren ondorioz adibidez immunokonplexuak sortzen dira, eta hauek baskulitis eragiten dute)
- Autoantigenoekiko mimetismoa: autoimmunitatea (baldin eta immunitate sistemak bere organismoaren beraren aurka egiten badu)
- Birus ez-zitopatikoa batzuetan asintomatikoa dira (B hepatitisaren kasua adibidez) eta ondorioz, kaltea Tc linfozitoek eragiten dute. Izan ere, birusak zeluletan sartzen dira eta latentzia mantentzen dira bertan, eta immunitate sistemak haien aurka egiten saiatzen da.
- Dengue: serotipo batzuk
 - Denguearen kasuan, 1. Infekzioan ez du arazorik ematen. Birusa makrofagoetan sartu egingo da, eta hauek seinalea ekoitziko dute haren aurka egiteko (zitokinak, seinale proinflamatorioak...) eta gainera antigorputzen sintesia emango da.
 - Arazoa 2. Infekzioa gertatuz gero emango da, izan ere, Denguea eragiten duen birusaren serotipo bat baino gehiago daude, eta beraz, birus bakoitzaren mintzean adhesina komun batzuk, baina baita beste ezberdin batzuk ere aurkitzen dira. Horrenbestez, 1. Infekzioan garatu diren antigorputzak makrofagoan sartzeko bidea erraztuko dute. Antigorputzek adhesina komunak ezagutuko dituzte, eta makrofagoen FcR hartzaileetara ino eramango dituzte makrofagoak. Horrenbestez, denguearen serotipo berria azkarrago eta hobeto sartuko da makrofagoetan. Erantzuna bortitzagoa izango da, hanturazko molekula askoz gehiago sortuko dira... → arriskutsua

ONDDOAK

Onddoen ondorioz sortutako infekzioei mikosiak esaten zaie. Askotan onddo oportunistak dira hauen eragile. Onddoak bi eratakoak izan daitezke, INTRAZELULARRA eta EXTRAZELULARRAK, eta haien arkako erantzuna bakterio intrazelular eta extrazelularren aurkakoen berdina da hurrenez hurren.

- ➔ *Berezko erantzun immunean* fagozitoek hartuko dute parte (neutrofiloak, makrofagoak)
- ➔ *Erantzun immune espezifikoaren* kasuan, erantzun humoral eta zelularra bereizten badira ere, azkena izango da garrantzitsuenak.

BIZKARROIAK

Bizkarroi asko daude, mota askotakoak. Protozooak eta helmintoak nagusitzen dira haien artean. Protozooak gehienbat intrazelularrak dira eta helmintoak aldiz extrazelularrak.

Bizkarroiek eraginako kalteak anitzak dira:

- Infekzio-kronikoak eragin ditzakete
- Infekzio intrazelularrak (protozooak) zein extrazelularrak (helmintoak) eragin ditzakete
- Bizi-ziklo konplexuak dituzte, aldakortasun morfologiko eta antigenikoa eta beraz beraen aurkako erantzun bat garatzea konplexua da
- Infekzio batzuk asintomatikoak izan daitezke denbora luzean zehar, beraz ez ditugu sintomak erakutsiko

Bizkarroien aurka immunitate sistemak emango duen erantzuna:

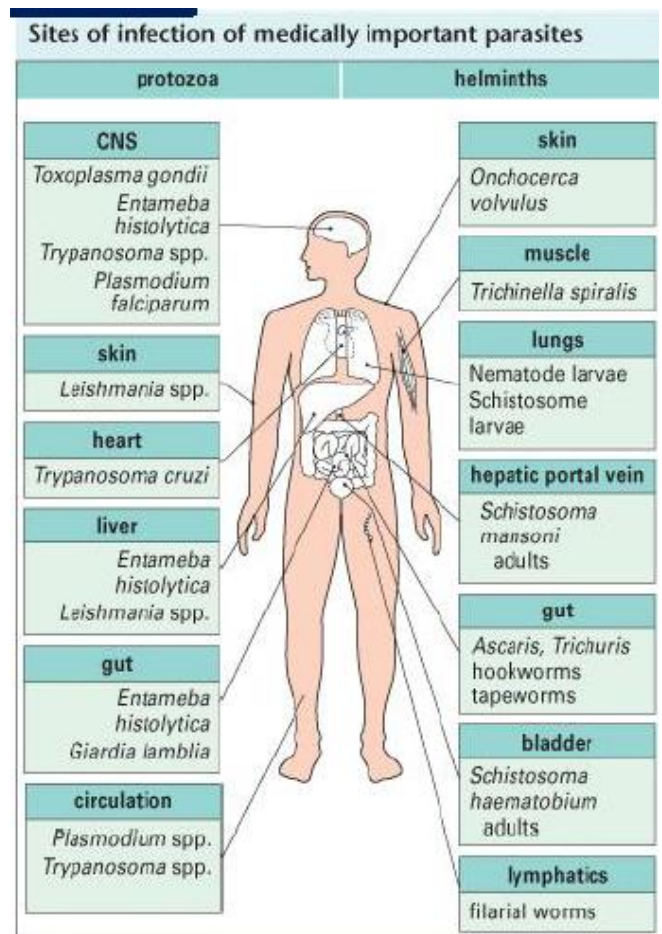
- ➔ *Berezko erantzun immunea*: ez da oso eraginkorra, eta ezin da erantzun garrantzitsuena zein den determinatu, izan ere, kasuz kasu desberdina da aurrean aipatutako aldakortasunagatik. Hala ere, fagozitosi eta exozitosi prozesuak nabarmentzen dira.
- ➔ *Erantzun immune espezifikoa*:
 - Protozooak intrazelularrak direnez, birus eta bakterio intrazelularren antzera ematen da erantzuna (Th1)
 - Helmintoak extrazelularrak direnez: IgE-mastozitoak+ Th2+ Th22 (eta ADCC)

Zergatik ez da oso eraginkorra berezko immunitatea bizkarroien aurka?

Berezko erantzuna ez da oso eraginkorra FAGOZITOAKez baitira oso eraginkorrak bizkarroien aurka. Izan ere, makrofagoek protozooak barneratzen dituzten arren, ez dugu ahaztu behar protozooak intrazelularrak direla, baina bilgarri erresistente bat dutela. Beraz, makrofagoei zaila egiten zaie haien aurka egitea eta gainera protozooek makrofagoen barnean denbora luzez bizirik mantentzeko gaitasuna daukate.

Bestalde, helminto extrazelularren aurka ematen den exozitosisia ere ez da oso eraginkorra helmintoen telomero lodiengatik.

Bizkarroi ohikoenak



BIZKARROIAK: IMMUNOPATOLOGIA

Erantzun immunearekin erlazionatutako arazoak sor ditzakete, izan ere zailak dira suntsitzen eta denbora luzez irauteko gaitasuna daukate.

- Granulomak era ditzakete. Fibrosia eragiten duen erantzun granulamatosoa bultzatzen baitute (Filariasis, *Schistosoma mansoni*)
- Infekzio kronikoak (baldin eta bizkarroia mantendu eta erantzunak jarduten jarraitzen badu) : immunokonplexuen sorrera (baskulitisa, glomerulonefritisa)



Defentsetatik ihes egiteko bakterioen mekanismoak

Bakterioek organismoaren erantzun immunea edota honen eraginkortasuna sahiesteko hainbat biziraupen mekanismo garatu dituzte:

❖ FAGOZITOSIAREKIKO ERRESISTENTZIA

BARNERATZEA EKIDITEKO

- KAPSULA (mukosa): Bakterio askok kapsula mukitsua daukate inguruan, zein askotan karbohidratoz dagoen estalita, horrela makrofagoek ezin dute bakterioen patroia (PAMP molekula) ezagutu eta fagozitosiatik ihes egite dute
 - *Streptococcus pneumoniae*, *S.pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *K.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S.enterica* ser.Typhi)
 - Immunitate sistemak anti-kapsuala antigiorputz eraginkorrak sor ditzake
- AZALEKO PROTEINA ESPEZIALIZATUAK atxikidura ekiditeko eta fibrinogenoa neutralizatzeko (Gogoratu! Fibrinogenoak opsonizazioan jarduten du)
 - *S.pyogenes*-en M proteina adibidez
- LEUKOZIDINAK: fagozitoak hiltzen dituzte fagozitosia gauzatu aurretik
 - *Staphylococcus* adibidez
- KOAGULASA: Fibrinogenoa plasman koagulatzea eragiten duen toxina da. Fibrinogenoak opsonizazio prozesua gauzatzen duenez, fagozitosia ekiditen dute
 - *Staphylococcus aureus*

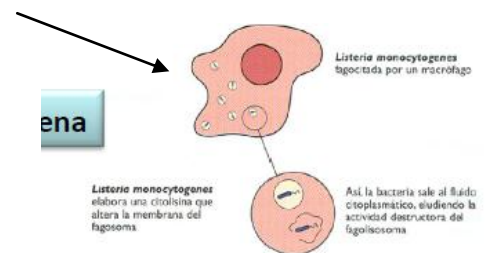
FAGOZITOEN BARRUAN BIZIRAUPENA

Bakterio hauek fagozitoen barnean iraun eta hazten dira eta gehienetan epe luzeko gaizotasunak, kronikoak, eragiten dituzte.

Metodo ezberdinen bitartez lortzen dute bizirik mantentzea:

- FAGOLISOSOMEN SORRERAREN INHIBIZIOA: Fagozitosi bidez barneratzen diren arren, fagosomaren eta lisosomare arteko bateratzea ekiditen dute, eta beraz ez dira suntsituak
 - *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamaydya*
- PRODUKTU TOXIKOEN SUNTSIPENA ALA TOLERANTZIA: Fagolisosoman hidrogeno peroxidoa bezalako zenbait produktu toxiko sortzen dira bakterioa akabatzeko. Zenbait bakterioek produktu hauekiko tolerantzia edo haiek suntsitzeko gaitasuna garatu dute.
 - *Mycobacterium leprae*, *tuberculosis* (glukolipido fenolikoa)
 - *Staphylococcus katalasa* negatiboak
- ZITOPLASMARA IHES EGIN: Fagosomaren mintza galduarazte eragiten dute hau lisosomarekin bateratu baino lehen.
 - *Lysteria monocytogenes* (listeriolisina ekoizten du, zeinek fagosomaren mintzaren alterazioa eragiten duen), *Shigella*, *Rickettsia*

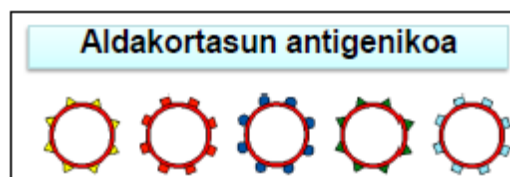
❖ ANTIGORPUTZEKIKO ERRESISTENTZIA



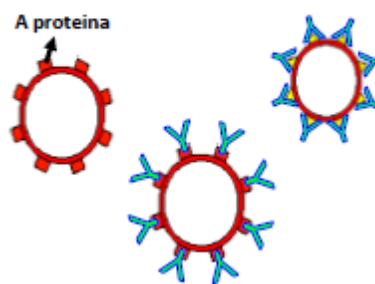
KOMPLEMENTUA (BIDE KLASIKOA)

Zenbait birusek antigorputzetatik ihes egiteko mekanismoak garatzen dituzte, bide klasikoko komplementuak ekidinez

- IgArako PROTEASAK
 - Adb: *N.gonorrhoeae*, *Haemophilus spp.*
- MIMETISMO ANTIGEIKOA: bakterioek gue molekulen antzeko molekulak dituzte, eta beraz ez ditugu arrotz bezala ezagutzen
 - Adb: *Streptococcus*
- ALDAKORTASUN ANTIGENIKOA: antigenoak urtez urte aldatu egiten dira, eta betaz beti emango da 1. Erantzuna
 - Adb: *N. gonorrhoeae*, *E.coli*, *S.enterica*, *Borrelia recurrentis*, Influenza virus, Errinobirusa, GIB (HIV)



- KAPSULA EZ IMMUNOGENOAK
 - Adb: *Streptococcus pyogenes*
- ANTIGENOEN EZKUTAKETA (kamuflajea)
 - Adb: A proteina sortzen dute (*S.aureus*)→ proteinak bertara lotuko dira baina alderantziz, hau da, alde konstantearen bidez→ “kamuflaje” modukoa izango dute, izan ere, fagozitoek ezin izango dute alde konstantea ezagutu



KOMPLEMENTUA (BIDE ALTERNATIBOA)

Aipatu baino ez du egin

Bakterio batzuek molekula bereziak ekoizten dituzte adibidez komplementuko proteinak lotzea ekiditeko:

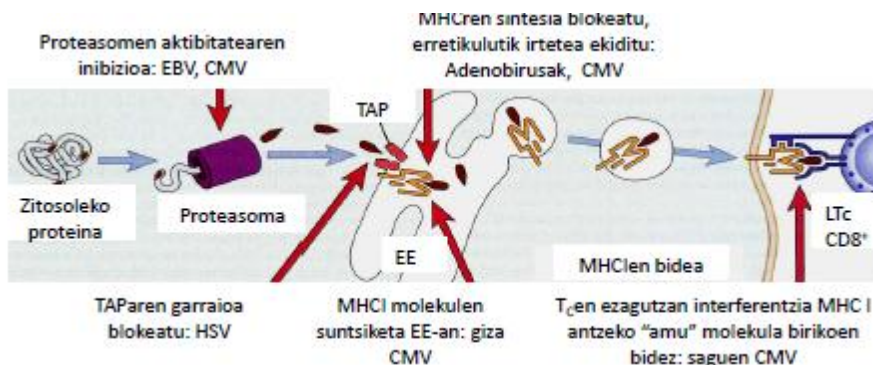
- Az. sialikoaren ekoizpena (G+/-)
- O kateak luzatzea (Gram-)
- M proteina (H faktorea lotzen da)
- Exoentzumak komplementua suntsitzeko
- MACen lotura ekiditea
 - G(-): Azaleko LPSen aldatzea. Adb: *Neisseria gonorrhoeae*
 - G(+) Kapsula eta peptidoglikanoazko geruza lodia

ANTIGENOEN PROZESAKETA ETA AURKEZPENEAN ALDAKETAK

Aipatu baino ez du egin

Antigenoaren aurkezpena inhibitu egiten da

- MHC-I edota II MOLEKULEN INHIBIZIOA
 - *E.Coli*, *Chlamydia*, *M.tuberculosis*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Klebsiella*, *E.coli* eta *V. Cholerae*-ren toxinek...
 - Zenbait birusek, antigenoak aurkezteko MHC I bidearen urrats desberdinak blokeatzen dituzte



KIMIOTAXIAREN INHIBIZIOA

- Proteasak askatu eta C5a apurtzeko
 - Adb: *Streptococcus pyogenes*

IMMUNITATEAREN INHIBIZIOA

- *N. gonorrhoeae* (TCD4en aktibazio eta ugalketa inhibitzen du)
- Mikobakterioak: makrofagoetan sartzen dira eta zitokina ANTIinflamatorio eta immunosupresoreen jarioaketa indultzen dute

ZELULA IMMUNOKONPETENTEEN INFEKZIOA

- B edota T linfzitoen infekzioa (GIB birusak adibidez)
- APCen suntsiketa
- Timoaren infekzioa eta tolerantzia indultzea

BIZIRAUPEN LEKU IMMUNOPRIBILEGIATUETAN

Antigenoak ez du kontakturik izango immunitate sistemarekin.

- Adb: neuronak, begiak, testikuluak...