

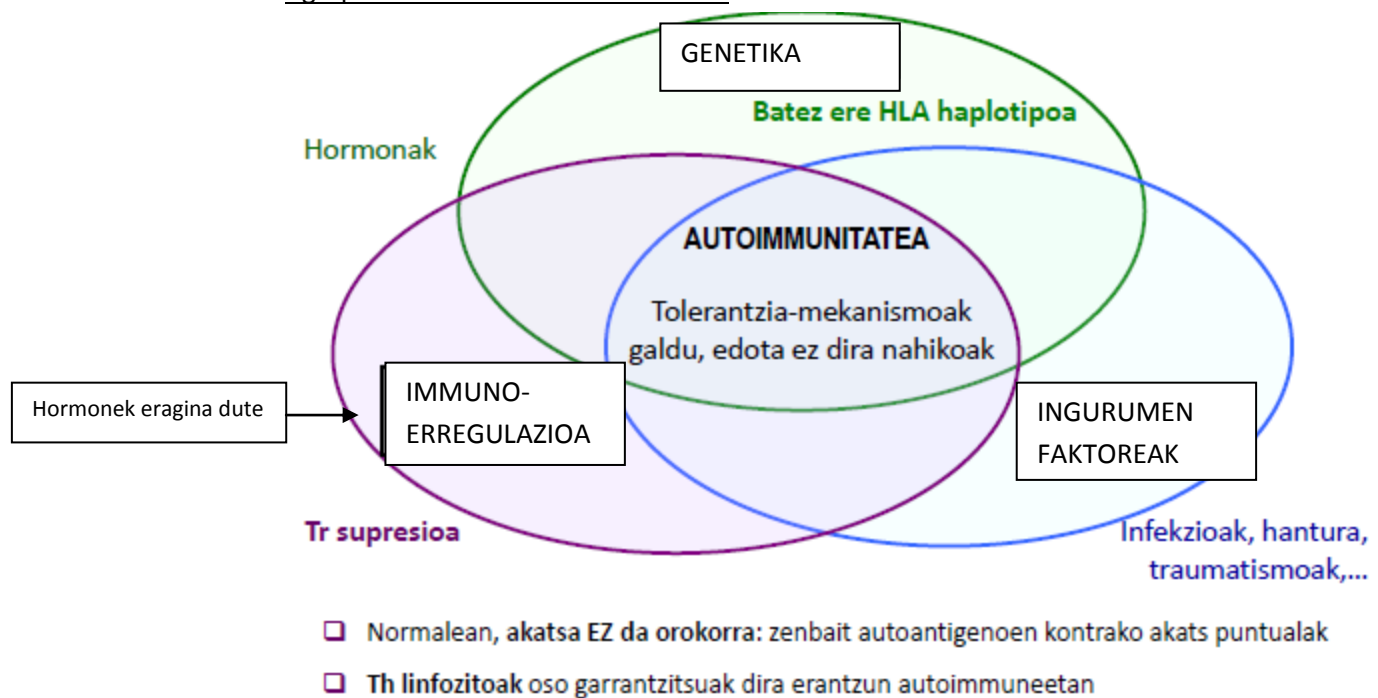
19. Gaia: IMMUNOESKASIAK ETA AUTOIMMUNITATEA

1. GAIXOTASUN AUTOIMMUNEAK

Autotolerantzia ezinbestekoa dugu zizirauteko, eta horregatik sortzen diren linfzito autoerrektiboak suntsutu ala inaktibatu egiten dira. Tolerantzi mekanismo hauek apurtzen direnean sortzen dira gaixotasun autoimmuneak. Batzuetan linfzito autoerrektibo horiek suntsitzeko edota toleratzeko mekanismoak akatsduna dira, eta beste batzuetan anergian (inaktibatuta) zeuden linfzitoak berriro aktibatzen dira.

Herri garatuetako populazioaren %5ak jasaten du gutxi gorabehera gaixotasun autoimmuneren bat.

✚ Agerpena induzi dezaketen faktoreak



Normalean, antigeno bakarra eta espezifikoa izango da eragilea eta gainera T linfzitoekin egon ohi dira erlazionatuta.

✚ Orokortasunak

- **Ikusle efektua:** linfzito autoerrektiboa anergian egongo da, baina bat-batean, bere kokapenagatik, estimuli asko jasoko ditu aktiba dadin (infektatutako ehun baten ondoan dagoelako adibidez) eta horren eraginez aktibatu eta autoimmunitatea eragin dezake autoerrektiboa delako
- **Hormonak** edo sexuarekin erlazionatutako beste faktore batzuek eragina izan dezakete zenbait gaixotasun autoimmuneetan → gaixotasun autoimmuneak pairatzeko probabilitatea aldatu egiten da sexuaren arabera

- Timo-muineko zelula epitelialetan antigeno propioen aurkezpena ematen da. Bertako geneen adierazpen nahasia(promiskua) emanez gero ,gure antigenoaren aurka egiteko arriskua izango dugu.
- Antigeno arrotzen eta autoantigenoen arteko **mimetismo molekularrak** gurutzatutako erreakzioak eman ditzake. Mikroorganismoak gure gorputzean sartuko da, eta gure proteina baten oso antzekoa den bat izango du. Kasu horretan organismoak bi aukera ditu, biak kaltegarriak izango direlarik: 1.) Antigenoa ez ezagutzea→ INFEKZIOA. 2.) Antigenoa ezagutzea→ gure antigenoaren aurka ere egitea→ AUTOIMMUNITATEA

Adibideak:

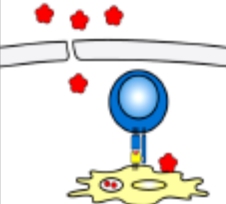
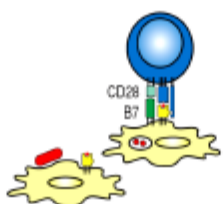
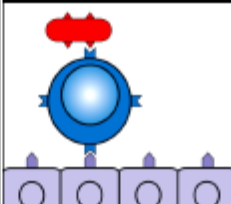
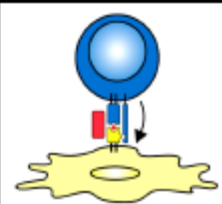
HLA-B27 genea izateak autoimmunitatea jasateko probabilitatea handitzen du.

- **(HLA)-B27** (gizakion leukozitoen antigenoa) eta ***Klebsiella pneumoniae***-ren antigenoak (espondiloartritis edo espondilitis ankilosantea sortu ahal duen agentea da)
- **Mikroorganismoak: ad. Sukar erreumatikoa** (*Streptococcus* miokardioan)

Autotolerantzia apurtzeko mekanismoak

1. EHUNEN MUGAK APURTU
 - a. Bahitutako ag-en askapena. Gune immunopribilegiatuetako antigenoak beste ehun batean askatuz gero, haien aurkako erantzuna sortuko da, immunitate sistema ez baita egon aurretik inoiz haiekin kontaktuan
2. APCak INFEKTATU
 - a. Hauek infektatzeam seinale koestimulatzailerak sortuko dira, zeintzuek linfozito autoerreaktiboak aktibatuko dituzte autoimmunitatea eraginez
3. MIMETISMO MOLEKULARRA
4. SUPERANTIGENOA
 - a. TL klon bat baino gehiago aktibatzen dituzten antigenoak dira. Aktibatzen dituzten Tletako bat autoerreaktiboa izateko probabilitatea handiagoa da eta hauek dira autoimmunitatearen eragile.

✚ Gaixotasun autoimmuneak eragiten dituzte:

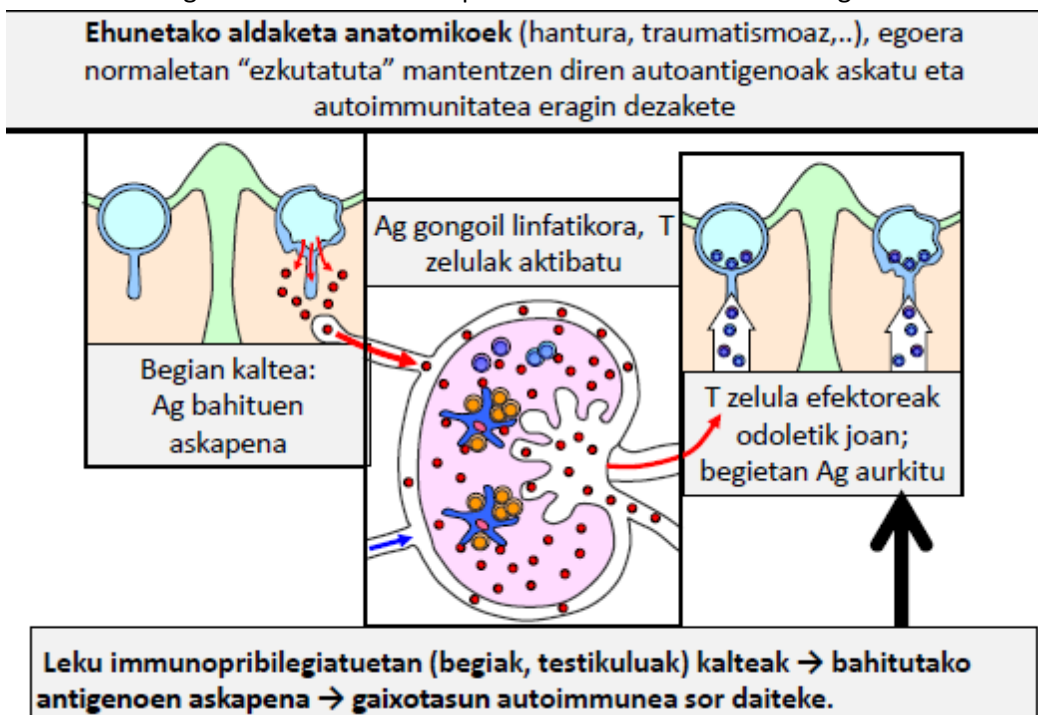
| Ehunen mugak apurtu | APCak infektatu | Mimetismo molekularra | Superantigenoa |
|---|---|---|---|
| Bahitutako Ag-en askapena | APCetan ekintza koestimulatzailerak indusitu | Gurutzatutako erreakzioekin Ab eta T zelulen ekoizpena | T zelula autoerreaktiboaren aktibazioa (anergian zeudenak) |
|  |  |  |  |

| Infekzioa | Gaixotasuna |
|--|---|
| A taldeko <i>Streptococcus</i> | Sukar erreumatikoa (miokarditisa, poliartritisa) |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | Reiter sindromea (artritisa) |
| <i>Shigella flexneri</i> <i>Salmonella</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Kelbsiella pneumoniae</i> | Artritis erreaktiboa Espondilitis ankilosantea |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> | Lyme gaixotasunean artritis kronikoa |
| EBV, HTLV-1 | Artritis erreumatoidea |
| HTLV-1, HIV-1 | Lupus eritematoso sistemikoa |
| HTLV-1 HHV-6 | Sjögren sindromea Esklerosi anitza |
| <i>Cocksackie</i> Hazizurriak, Errubeola, Erretrobirusak | Insulinaren menpeko diabetes mellitus |

ADIBIDEA

Demagun traumatismo baten eraginez begiko ehuna zabaldu egiten dela. Horren ondorioz bertako antigenoak askatu egingo da, eta begia leku immunopribilegiatua denez, erantzun immunea sortuko da ehun horretako antigenoen aurka.

Basektomiak egiten direnean berdina pasatzen da ebakuntzak ondo egiten ez badira.



Autoimmunitatearen eragile izan daitezkeen akats genetikoak

- **Fas/FasL adierazpenaren akatsen** ondorioz linfzito autoerreaktiboek ugalketa gertatzen da apoptosia eragiten duen estimulua ez dagoelako. Linfzitoen populazioa ez dago kontrolpean → TL autoerreaktiboek ugalketa → autoimmunitatea
- **FoxP3 transkripzio faktorean** ematen diren mutazioak: hauek T erregulatzaileen populazioa kontrolatzen du. Haien eskasia edo falta badago, edo haietan akatsen bat emanez gero autoimmunitatea sortzeko probabilitatea egongo da, izan ere, ez da egongo erantzun immunearen erregulazio mekanismorik.
 - Gaixotasun honi IPEX deitzen zaio (Immunoeskasia, poliendokrinopatia, eneropatia, X kromosoari lotutako sindromea): diabetes, tiroiditis..
- **Komplementuaren proteinak** (C2 eta C4): immunokonplexuekin erlazionatutako arazoak ematen dira, suntsitzen ez direlako.
- **Zenbait HLA alelo** autoimmunitatean ohikoagoak dira (mimetismo molekularra) → Espondilitis ankilosantea: B27 I motako HLA
- **MHCII geneak** (DE eta DQ II motako HLA aleloak: molekula hauek TCD4 linfzitoen hautaketan eta aktibazioan parte hartzen dute)

| Gaixotasuna | HLA aleloa | Arrisku erlatiboa | Sexuen % (♀:♂) |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------|
| Artritis erreumatoidea | DR4 | 4 ★ | 3 |
| Diabetes mellitus insulinodependentea | DR3/DR4 heterozigotoa | DR3: 5; DR4: 6 Biak 25 | ~1 |
| Esklerosi anitza | DR2 | 4,8 | 10 |
| Lupus eritematoso sistemikoa | DR2/DR3 | 5,8 | 10-20 |
| Penfigo arrunta | DR4 | 14 | ~1 |
| Espondilitis ankilosantea | B27 | >90 | 0,3 |

★ Arrisku erlatiboa: HLA alelo konkretua duten pertsonetan, gaixotasun konkretu bat jasateko aukera (probabilitatea), alelo hori ez duten pertsonekin konparatuz. Agertzen diren zenbakiak hurbilketak dira.

Autoimmunitatearekin erlazionatutako akats genetiko garrantzitsuenak HLA geneekin erlazionatutakoak dira. Polimorfikoak dira, eta alelo ugari daudenez, haietako zenbait autoimmunitatearekin erlazona daitezke. HLA genearen arabera gaixotasun batzuen probabilitatea handiagoa da.

Hormonen garrantzia ikus daiteke. Azken zutabeak adierazten du zenbat aldiz probableagoa den gaixotasun autoimmune hori emakumeek pairatzea

Sailkapena

Sailkapen ezberdinak egin daitezke:

- Gaixotasun autoimmunitarioak **sistemiko edo organo-espezifikoak** izan daitezke.
- Autoimmunitateak antígeno propioen kontrako hipersentikortasun erreakzio modura ulertuz gero:
 - II. Motakoak: autoantigorputz ibiltariak
 - III. Motakoak: immunokonplexuak
 - IV. Motakoak: T linfzito autoerreaktiboak

❑ Sistemikoak

- ✓ Artritis erreumatoidea
- ✓ Esklerodermia
- ✓ Lupus eritematoso sistemikoa, Sjögren sindrome primarioa, polimiositisa...

❑ Organo-espezifikoak

- ✓ I motako diabetes mellitusa
- ✓ Goodpasture sindromea
- ✓ Esklerosi anizkoitza
- ✓ Graves gaixotasuna, Hashimoto tiroiditisa, Addison gaixotasun autoimmunitarioa, bitiligoa, miastenia larria ...

II MOTAKO AUTOIMMUNITATEA

Autoantigorputzen bidez ezagutzen dira autoantigenoak.

Matrize extrazelularren, zelulen azalaren antigenoen edo hartzailen aurkako antigorputzak (IgG edo IgM)

ADIBIDEAK:

- Autoantigenoa ERITROZITOETAN: **Anemia hemolitikoa** → antigorputzek hematien eta plaketen zelula-mintzeko antigenoak ezagutzen dituzte eta haien suntsiketa eragiten dute konplementuaren edo fagozitosiaren bidez.
- Autoantigenoa PLAKETETAN: **Purpura tronbozitoeniko autoimmunea** → Plaketen mintzeko integrina bat (CD41a) ezagutzen dute autoantigorputzek, plaketen kontzentrazioa jaisten da eta hemorragiak sortzen dira.

Kasu batzuetan, antigorputzek ezagutuko dituzten antigenoak ERREZEPTOREAK (hartzailak) izango dira, haien BLOKEOA edota AKTIBAZIOA (behar ez denean) eraginez :

- Blokeoa: miastenia
- Aktibazioa: Graves gaixotasuna ☆

Ab-Ag ezagutzaren azken helburua beraz ez da beti suntsiketa

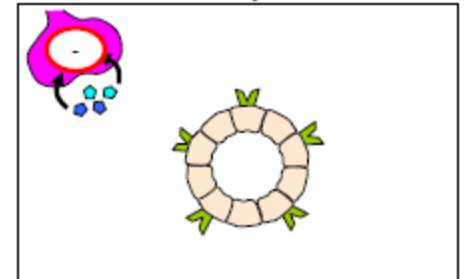
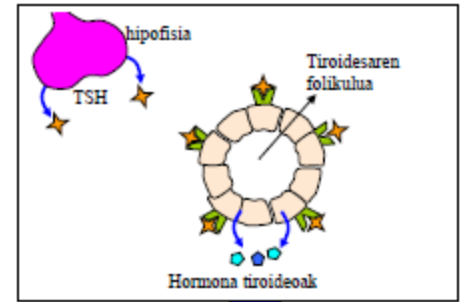
| Gaixotasuna | Autoantigenoa | Sintomak |
|--------------------------------|---|-----------------------------|
| Penfigo arrunta | Kadherina epidermikoa | Azaleko besikulak |
| Graves gaixotasuna | Tiroidesaren hormona estimulatzailearen hartzaila | Hipertiroidismoa |
| Diabetes insulinoerresistentea | Intsulinararen hartzaila (antagonista) | Hipergluzemia, zetoazidosia |
| Miastenia gravis | Azetilkolinaren hartzaila | Ahultasun progresiboa |

☆ ❖ GRAVES GAIXOTASUNA:

Egoera normalean:

Hipofian TSH hormona ekoizten da tiroidesaren estimulazioa eragiteko. Tiroidesa aktibatzen denean honek hormona tiroideoak sintetizatzen ditu.

Prozesu honen erregulazioa feed-back bidezkoa da, hau da, hormona tiroideoen kontzentrazioak gora egiten duenean, hauek hipofisian eragingo dute, TSH hormona ekoizteari utziko dio honek, eta horrenbestez ez da tiroidearen estimulazioarekin jarraituko.

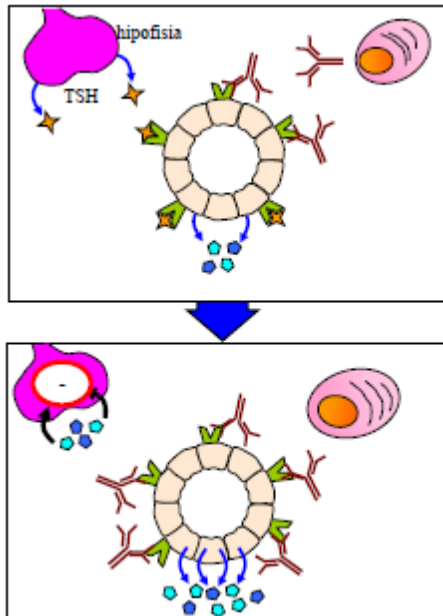


Egoera patologikoan:

Autoantigorputzak tiroideko hormona hartzaileetara lotzen dira (autoantigenoen aurka egiten dute beraz, autoimmunitatea). Honek hartzaileen aktibazioa eragiten du, tiroidearen estimulazioa eragiten du TSHa egon barik, eta ondorioz hormona tiroideoen sintesia ematen da. Hormona tiroideoek feedback negatiboa eragingo dute hipofisian, baina autoantigorputzak tiroideko hartzaileetara lotuta jarraituko dutenez hauen sintesia ez da etengo.

➤ Graves gaixotasuna FETUAN:

Ama gaixoa izatekotan fetua hasieran gaixoa izango da ere, izan ere amaren autoantigorputzak fetuaren tiroideko hartzaileetara lotuko dira. Hala ere, jaiozanean eta amaren autoantigorputzak desagertzean sintomak desagertu egingo dira, eta seme-alaba normala izango da.

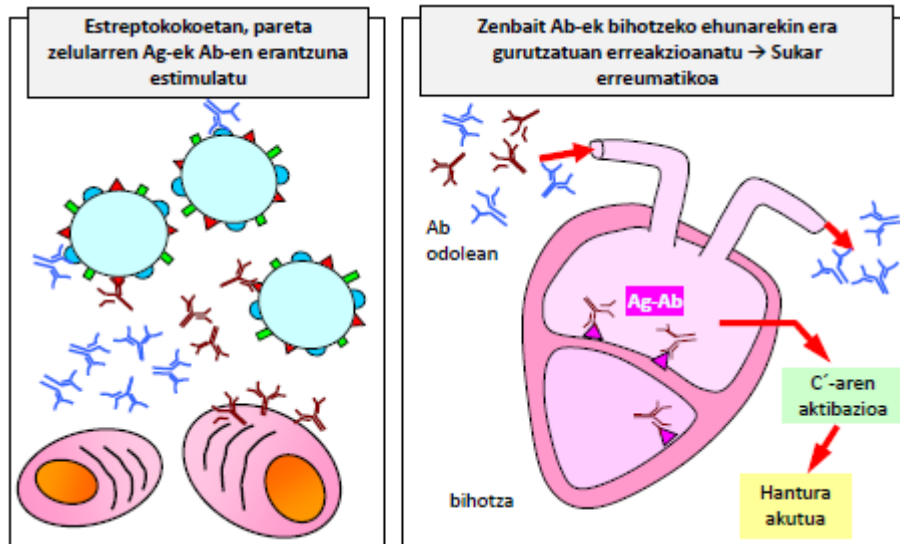


| Graves gaixotasuna duen pertsonak, anti-TSHR Ab-ak ekoiztu | Plazentatik fetora antigorputzak transferitu | Jaio berria Graves gaixotasuna jota dago | Amaren anti-TSHR antigorputzak desagertzean, umea sendatzen da |
|--|--|--|--|
| | | | |

❖ SUKAR ERREUMATIKOA:

Sukar erreumatikoa infekzio baten ondorioz sortutako gaixotasun autoimmunea da.

Streptococcus-ek egiten du. Izan ere, mikroorganismo honek infekzioa gauzatzean alde batetik immunokonplexuen eraketa bultzatzen dezake, eta bestetik, gure bihurtzeko muskuluaren oso antzeko den proteina bat dauka. Horrenbestez, mikroorganismoaren kontra egitean gure bihurtzeko muskulua kaltetzeko arriskua dugu, eta honek arazo kardiakoetara eraman gaitzake.



III. MOTAKO AUTOIMMUNITATEA

Immunokonplexuekin erlazionaturako gaixotasun autoimmuneak biltzen dira talde honetan.

| Gaixotasuna | Autoantigenoa | Sintomak |
|------------------------------------|--------------------------------|---|
| LES (lupus eritematoso sistemikoa) | DNA, histonak, erribosomak,... | Glomerulonefritisa, baskulitisa, artritis |

IV. MOTAKO AUTOIMMUNITATEA

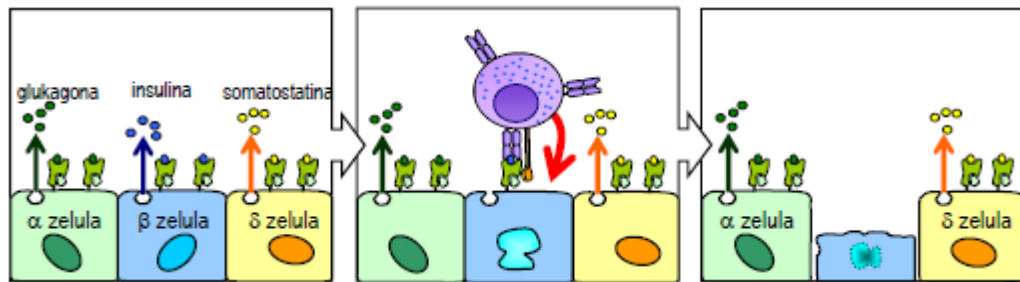
T zelulek bideratutako gaixotasun autoimmuneen multzoa.

ADIBIDEAK:

- Esklerosi anizkoitza:
 - T zelulek mielinako proteina bat ezagutzen dute
 - Desmielinizazioa eta defizit neurologikoa sortzen da
- Artritis erreumatoidea:
 - T zelulez gain, autoantigorputzen eta immunokonplexuek parte har dezakete
 - Autoantigenoa artikulazio sinobialaren antigeno ezezaguna
 - Artikulazioen hantura eta klatea eragiten du.
- I motako Diabetes mellitus (insulinodependiente) (DM1):

- β -zeluletako antigenoa ezagutzen dute autoantigorputzek. Horren ondorioz, intsulina ez da agertzen eta ez da glukosaren metabolizazio egokia egiten.

Diabetes mellitus
intsulinodependientean,
pankreasen β zelulen suntsipen
selektiboa, autoantigenoak
hauen azalean agertzen direlako.



✚ Gaixotasun autoimmuneentzako TRATAMENDUA

- Erantzun immunearen efektuak inhibitu/kontrolatu
 - Antiinflamatorioak (kortikoideak batez ere)
 - Immunosupresoreak
 - Plasmaferesia
 - Zelulak eta seruma banatzean datza. Zelulak berreskuratu egingo dira, eta seruma baztertu, non immunokonplexuak egongo diren.
- Efectua konpentsatu: adibidez, intsulina emanez diabetesean
- Autoantigeno ezagunekin (etorkizunean)
 - Selektiboa: antigorputzak
 - Inhibizio selektiboa
 - Zitokinen eta hartzaileen aktibazio edo blokeoa
 - Tolerantzia indusitu

Ondorio txarrak

2. IMMUNOESKASIAK

Immunoeskasiak sistema immunearen akatsak dira eta bi motatakoak izan daitezke:

- Sortzetiko edo primarioak

- Akats genetikoaren ondoriozko arazoak (hauek ikusiko ditugu batez ere)

- Hartutakoak edo sekundarioak

- Minbizia (minbizi jakin batzuek immunoeskasiak eragin ditzakete, leuzemiak esaterako, edota minbiziaren aurkako tratamenduek, kimioterapiak batik bat).

- Tratamendu immunosupresoreak : gaixotasun autoimmuneraren baten aurka, transplante baten ondoren...

- Immunitate-sistemako zelulen infekzioak: adibidez IHES-aren birusak T linfozitoak kutsatzen ditu eta hori dela eta immunitate sistema kaltetuta ikusten da.

- Zeintzuk dira immunoeskasiaren ondorioak?

- Infekzioen maiztasuna, larritasuna, tratamendu zailagoa, mikroorganismo oportunisten infekzio gehiago...

- Ze nbait minbiziekiko suszeptibilitatea sortu (minbizi zelulak “garbitzeaz” arduratzen diren zeluletan egonez gero immunoeskasia adibidez)

- Autoimmunitatearen suszeptibilitatea gehitu (immunoeskasia T erregulatzailetan baldin badago).

- Immunitate sistemako zein atal erasotu ditzake immunoeskasiak?

- NK zelulak, fagozitoak, konplementua, ama zelulak (SCID= severe combined immunodeficiency), linfozitoak, APC...

- B linfozitoetan ematen diren akatsek erantzun humoralean sortuko dituzte akatsak. T linfozitoetan baldin badago akatsa immunoeskasia larriagoa da, akats konbinatuak izaten dira (SCID?) T linfozitoak gaizki badaude B linfozitoak ere gaizki egongo direlako (ez dira ondo aktibatuko). T eta B linfozitoen akatsak badaude SCID agertuko da, immunitate guztian egongo baita akatsa.

Ze ondorio ditu zelula/molekula mota bakoitzetan emandako immunoeskasiak?

- **Zelula amatan**

- Ondorio oso larriak izango ditu. ere, zelula amak kaltetuta baldin badaude bere ondoren sortuko diren zelula guztiak ere gaizki egongo dira eta immunitate-sistema guztia egongo da kaltetuta. Normalean pertsona hori hil egingo da.
- Kalte larrienak akatsa ama-zelula pluripotenteetan gertatzean emango dira, hauetatik sortuko baitira leinu linfotikoa eta mielotikoa.
 - Hauen ondorioz “immunoeskasi konbinatu gogorrak” edo SCID (severe combined immuno deficiente) sortuko dira, immunoeskasi primario larrienak direnak. Honen adibide bat disgenesia erretikularra da (autosomiko errezesiboa), zeinetan T eta B linfotitoak eta beste leinu hematopoietikoak kaltetuta dauden. (Adibidez ez daukagu zertan ikasi).
- Kaltea ama zelula linfotidetan soilik ematen bada B, T eta NK linfotitoak egongo dira kaltetuta eta infekzioak, minbizia eta autoimmunitatea izateko probabilitateak asko igoko da, aurrez azaldutako arrazoiengatik.

- Zelula aurkezle profesionaletan (APC-etan)

- MHCII (APC-ek bereziki daukatena) molekularen eskasia (linfotito biluzia).
 - T CD4+ linfopenia emango da.
 - Immunoeskasia sortzen da erantzun humorealean eta erantzun zelularrean.
 - Arazoa MHCII geneen transkripzioa erregulatzen duten proteina batzuetan egon ohi da. (Hau sinmas, ez da garrantzitsua)
- MHCI molekularen eskasia
 - T CD8+ linfotitoak egongo dira gaizki.
 - Gaixoeak infekzio intrazelularrak pairatzen dituzte arnas aparatuan batez ere. Akatsa proteina peptido-eramailean (TAP) egoten da.

- Fagotitoetan

- Gutxi gorabehera immunoeskasi %20 dira.
- Fagotitoen akatsak bakterio eta onddoek sortutako infekzioekin erlazionatuta daude.

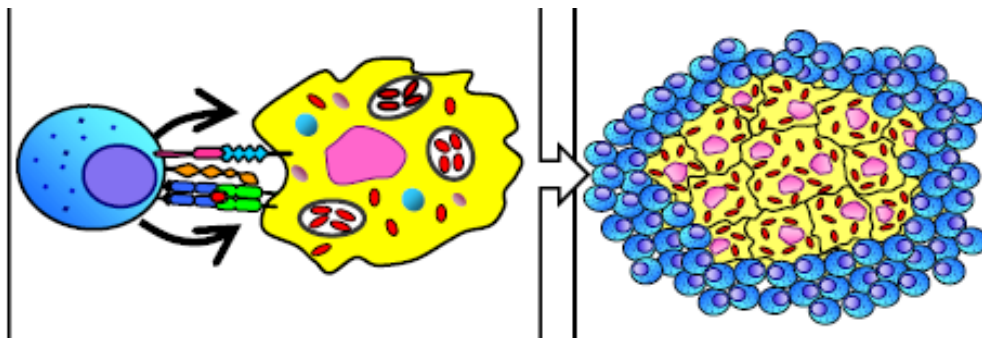
| Eskasia mota /sindromearen izena | Lotutako gaixotasunak, infekzioso edo bestelakoak |
|-----------------------------------|--|
| Leukotitoen atxikpenaren eskasia | Bakterio piogenoek eragindako infekzioak |
| Gaixotasun granulomatoso kronikoa | Infekzio intra eta estrazelularra; granulomak |
| G6PDren eskasia | Makrofagoen suntsipen intrazelular gutxitua, infekzio kronikoa |
| Mieloperoxidasaren eskasia | Makrofagoen suntsipen intrazelular gutxitua, infekzio kronikoa |
| Chediak-Higashi sindromea | Infekzio intra eta estrazelularra; granulomak |

a) I motako leukozitoen atxikipenaren eskasia (LAD: leucocyte adhesion deficiency):

- Autosomiko errezesiboa da.
- CD18 molekulan mutazioak: Intreginen familiako atxikidura molekula da (β katea). Baina fagozitoen mintzean integrinak gaizki baldin badaude zergatik emango dira infekzioak?
 - Ezingo dira endotelioetara lotu eta ondorioz fagozitoak ezingo dira odoletik infekzio gunera joan.
 - Horrez gain, integrina batzuk konplementurako hartzaileak dira eta badakigu konplementuko molekulak opsonina onak direla. Lotura hau gaizki badago, patogeno opsonitatuaren fagozitosia eragotziko da.
- Tratamendua: hezur-muineko transplantea.

b) Gaixotasun granulomatoso kronikoa:

- Errezesiboa (sexuari lotuta edo autosomikoa).
- Fagozitoek ezin dituzte superoxido (O_2^-) erradikala eta hidrogenoaren peroxidoa (H_2O_2) behar bezala ekoiztu, barneratutako mikroorganismoak suntsitzeko mekanismoak direnak (toxikoak direlako).
- NADPH oxidasa sisteman gertatutako mutazioek ala sistemako entzimaren baten (G6P deshidrogenasa) gabeziak eragiten du.
- Gaixoei antibiotikoak eta antimikotikoak (onddoen kontra) ematen zaizkie eta kasu askotan hezur muineko transplantea beharrezkoa izaten da.



Fagozitoek mikroorganismoak barneratzen dute, baina ez badira suntsitzeko gai Th-ak fagozitoen inguruan pilatzen dira. Th horiek oso aktibatuta daude eta zitokinak eta bestelako molekulak ekoizten dituzte. Batzuetan makrofagoak fusionatu egiten dira (makrofago polinukleatuak sortuz, zelula mieloide (Andonik ez zekien nola zen) deritzona eratuz).

c) Chediak-Higashi sindromea: autosomiko errezesiboa da. Zirkulazio lisosomikoa modulatzeko duen LYST proteinan mutazioen bat gertatu delako sortzen da.

- Fagosoma eta lisosoma ez dira ondo elkartzen fagolisosoma sortzeko. Mikroorganismoak bizirik jarraitzen du eta aurreko gaixotasunean bezala granuloma sortzen da.

- Baina lisosomak ez daude fagozitoetan bakarrik, NK linfozitoetan ere badaude eta gaixotasunaren ondorioz ezin dute exozitosisa egin.

- Ezin dira melanosomak ondo sortu (albinismoa).

- Konplementuan

- Immunoeskasien %2-3 dira, normalean autosomiko errezesiboak.

- Konplementuaren osagaiak asko dira eta beraz, gaixotasunen larritasun eta ezaugarri klinikoen aldaera izugarria da. Bide klasikoan edo alternatiboan eman daiteke arazoa. Ondo desberdintzen da immunoeskasia bide alternatiboan (+ lektinen bidean edo azken osagaietan) edo klasikoan dagoen, baina azken sintomak nahiko antzekoak dira kasu gehienetan.

- Bide klasikoan (C1q, C1r, C1s, C4, C3 eta C2): bakterioak opsonizatzeko eta immunokonplexuak ezabatzeko zailtasunak.

- Bide alternatiboan (D faktorea eta properdina), lektinen bidean eta azkeneko osagaietan (C5-C9): Ez dago zailtasunik immunokonplexuak ezabatzeko, baina *Neisseria*-k, pneumokokoen eta estafilokokoen (batez ere bakterio kapsuladunak) erakartitako infekzioak izateko joera daukate gaixoei.

- Konplementuaren proteina erregulatuak eskasia badago:

- Konplementuaren aktibazioa masiboa eman daiteke eta hantura sistemikoa bezalako arazoak ager daitezke.

- Horrenbeste "erabiltzeagatik" osagai batzuk agortu egin daitezke, horrek dakartzan arazoak agertuko direlarik.

- C1 molekularen inhibitzailearen eskasia baldin badago C1, C2 eta C4 molekulen kontrolik gabeko aktibazioa gertatzen da.

- Iragazkortasun baskularra igotzen da, angiodema hereditarioa deitutakoa. Gaixotasuna autosomiko gainartzailea da.

- Tratamendua: C1 molekularen inhibitzailea ematea.

- B linfozitoetan

- Arruntenak dira, immunoeskasien %45-50.

- Sintomak 6 hilabetetatik aurrera agertzen dira. Izan ere, ordurarte amaren esnetik amaren antigorputzak jasotzen ditugu.

- Bakterio kapsuladunekiko suszeptibilitatea igotzen da; neumoniak, otitisak, sinusitisak...

- Eman daitezkeen arazoak (gaixotasunak):

a) X kromosomari lotutako agammaglobulinemia (Bruton-en agammaglobulinemia edo sortzetiko agammaglobulinemia), XLA:

- X kromosomari lotuta: gizonezkoek pairatzen dute.
- Btk proteina (kinasa) akastuna daukate, berez BCR-ari lotzen dena barnera seinaleak bidaltzeko. Ondorioz, ezin da seinalea ondo transmititu BCR-tik barrura eta horregatik B linfozitoak ez dira ondo heltzen eta ez dira Ab-ak ekoizten.
- Bide bereko beste proteina batzen eskasiek (μ , λ 5, CD79 α , BLNK) agammaglobulinemia autosomiko arraroak sortzen dituzte.

b) IgA-ren eskasia (kontzentrazio oso baxua edo ez dago)

- BL-en populazio normala dauka gaixoak.
- Sintomak: mukosetan nabarituko dira sintomak, biriketan, kolitisak (heste lodiaren inflamazioa), enteritisak (heste meharraren inflamazioa)...
- Askotan alergia eta gaixotasun autoimmuneekin (lupus eritematosoa, artritis...) eta gaixotasun zeliakoarekin lotuta dago. Kasu batzuetan IgG₂-ren eskasia ere sortzen da.
- Tratamendua: antibiotikoak ematen dira normalean. Ez dira IgA-k ematen ze normalean errefusa ematen da.

c) Hiper IgM sindromea

- T eta B zelulen arteko kooperaziorako molekuletan mutazioak (CD40L –CD154- TL-etan edo CD40, IKK γ edo AID entzima BL-etan).
- Ondorioz ez da isotipo aldaketa ematen eta guztiak IgM-ak izango dira.

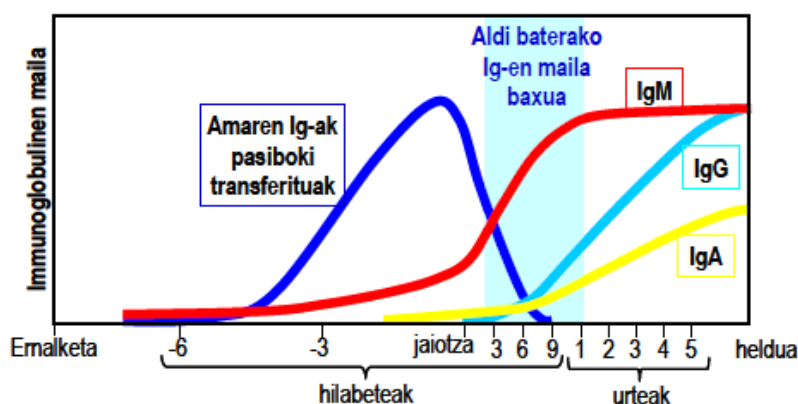
d) Immunoeskasi aldakor arrunta (IDCV):

- BL kopurua zuzena da baina arrazoren bategatik serumeko Ig-en kontzentrazioa baxua da.
- Kasu batzuetan Ig isotipo batzuen eskasia: normalean arnasbideetako infekzioak ematen dira.

e) Hipogammaglobulinemia iragazkorra ume jaioberriengan (batez ere prematuroengan), immunoeskasi humoral arruntena.

- Amak emandago IgG-ak 6-12 hilabetez aktibo jarraitzen dute eta normalean umeak ekoiztutakoekin gainjartzen dira azken hilabeteetan (horrela umea beti egongo baita babestuta).
- Arazo hau agertzen denean, edoskitzaroan T linfozitoek B linfozitoen garapenerako ekoiztu behar dituzten zitokinen kopurua baxua da eta ondorioz B linfozitoen garapena atzeratzen da.

- Hori gertatzean, amaren Ig mailak jaisten doaz eta umearenak atzeratzen direnez, IgG-rik gabeko aldia agertzen da, infekzioak edukitzeko arriskua sortuz.



| Disease | Functional deficiencies | Mechanism of defect |
|---|---|--|
| A. Agammaglobulinemias | | |
| X-linked | Decrease in all serum Ig isotypes; reduced B cell numbers | Pre-B receptor checkpoint defect; Btk mutation |
| Autosomal recessive forms | Decrease in all serum Ig isotypes; reduced B cell numbers | Pre-B receptor checkpoint defect; mutations in IgM heavy chain (m), surrogate light chains (l5), lga, BLNK |
| B. Hypogammaglobulinemias/isotype defects | | |
| Selective IgA deficiency | Decreased IgA; may be associated with increased susceptibility to bacterial infections and protozoa such as Giardia lamblia | Mutations in TACI in some patients |
| Selective IgG2 deficiency | Increased susceptibility to bacterial infections | Small subset have deletion in IgH g2 locus |
| Combined Variable Immunodeficiency (CVID) | Hypogammaglobulinemia; normal or decreased B cell numbers | Mutations in ICOS and TACI in some patients |
| ICF syndrome | Hypogammaglobulinemia, occasional mild T cell defects | Mutations in DNMT3B |
| C. Hyper-IgM syndromes | | |
| X-linked | Defects in T helper cell-mediated B cell, macrophage and dendritic cell activation; defects in somatic mutation, class switching, and germinal center formation; defective cell-mediated immunity | Mutation in CD40L |
| Autosomal recessive with cell-mediated immune defects | Defects in T helper cell-mediated B cell, macrophage and dendritic cell activation; defects in somatic mutation, class switching, and germinal center formation; defective cell-mediated immunity | Mutations in CD40, NEMO |
| Autosomal recessive with antibody defect only | Defects in somatic mutation and isotype switching | Mutations in AID, UNG |

Abbreviations: AID, Activation-induced cytidine deaminase; DNMT3B, DNA methyl transferase 3B; ICOS, inducible costimulator; NEMO, NFkB essential modulator; TACI, transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand inhibitor; UNG, uracil N-glycosylase.

- T linfzitoetan

- T linfzitoen zeregina immunitate-sisteman oso garrantzitsua da eta askotan B linfzito eta makrofagoekin erlazionatuta dago kasu gehienetan. Hori dela eta immunoeskasi konbinatuak sortzen dira askotan (askotan oso larriak) linfzito hauetan ematen diren kalteen ondorioz.

- T linfzitoen immunoeskasiak B linfzitoenak baino arraroagoak dira.

| Disease | Functional deficiencies | Mechanism of defect |
|--|--|--|
| A. Defects in MHC expression | | |
| Bare lymphocyte syndrome | Defective MHC class II expression and deficiency in CD4 ⁺ T cells; defective cell-mediated immunity, and T-dependent humoral immune responses | Defects in transcription factors regulating MHC class II gene expression, including CIITA, RFXANK, RFX5, and RFXAP |
| MHC class I deficiency | Decreased MHC class I levels; reduced CD8 ⁺ T cells | Mutations in TAP1, TAP2, and tapasin |
| B. Defective T cell signaling | | |
| Proximal TCR signaling defects | Defects in cell-mediated immunity and T-dependent humoral immunity | Mutations in CD3 genes, CD45 |
| Wiskott-Aldrich syndrome | Defective T cell activation, leukocyte mobility | TCR dependent actin-cytoskeletal rearrangements are defective because of mutations in WASP |
| C. Familial hemophagocytic lymphohistiocytoses | | |
| X-linked lymphoproliferative syndrome | Uncontrolled EBV induced B cell proliferation, uncontrolled macrophage and CTL activation, defective NK cell and CTL function | Mutations in SAP |
| Perforin deficiencies | Uncontrolled macrophage and CTL activation, defective NK cell and CTL function | Mutations in perforin |
| Granule fusion defects | Uncontrolled macrophage and CTL activation, defective NK cell and CTL function | Defective cytotoxic granule exocytosis; mutations in RAB27A, MUNC13-4 (and in LYST in Chédiak-Higashi syndrome – see Table 20-2) |
| Abbreviations: LYST, lysosomal trafficking regulator protein; SAP, SLAM-associated protein; TAP, transporter associated with antigen processing; WASP, Wiskott-Aldrich syndrome protein. | | |

a) Di George sindromea (aplasia timikoa): gaixoak ez dauka timorik edo oso txikia da eta ondorioz, T linfzitoak ez dira behar bezala heltzen.

- 12q11 kromosomak emandako delezioen ondorez sortzen da.
- Infekzio kroniko ugari pairatzen dituzte TL-rik ez dagoelako (edo kontzentrazio baxuegia) edo heldugabeak direlako.
- Hipogammaglobulinemia eta post-immunizazioko erantzunaren eskasia (SCID bezalakoak).
- Immunoeskasia oso larria da, askotan daukaten pertsonak hil egiten dira.
- Fisikoki ezaugarri bereziak dituzte, hauen artean ezpain deporinoa (apurtuta bezala).

b) X kromosomari lotutako sindrome linfoproliferatiboa: TL zitotoxikoek ezin dute Epstein Barr birusa kontrolatu (muxuaren gaixotasunarekin erlazionatua), ez daukatelako SAP (SLAM/CD150 associated molecule).

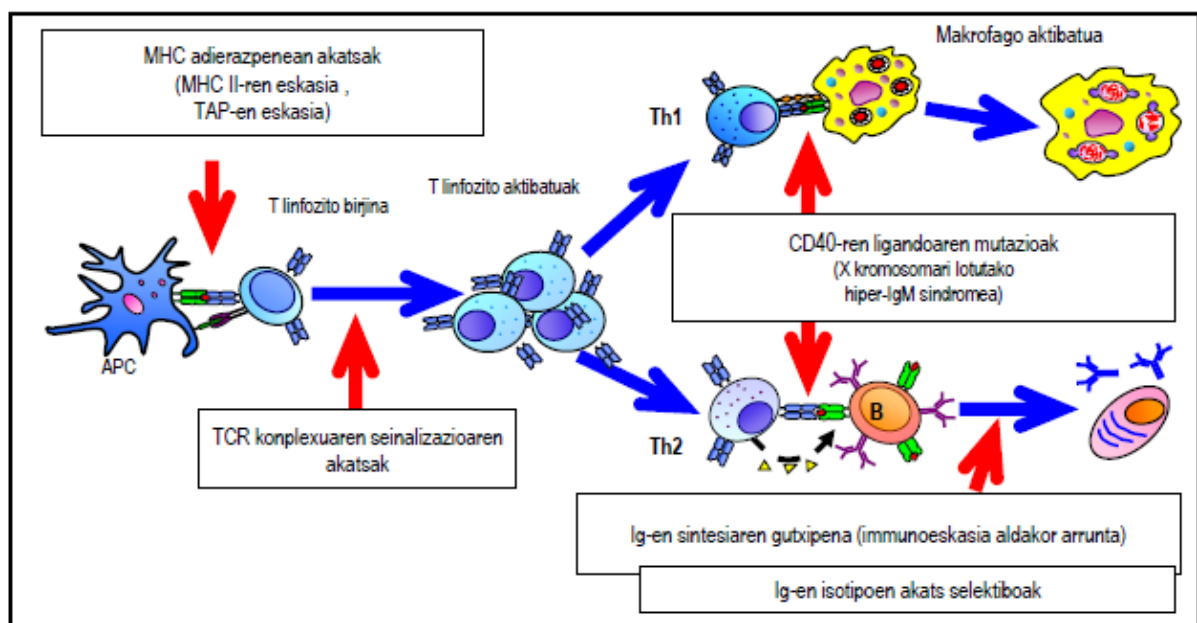
- Birus honek BL-ak tumore-zelula bihurtzen ditu, baina pertsona osasuntsuengan Tc eta NK zelulek hiltzen dituzten (SAP molekula erabiliz, gaixoez ez daukatena).
- Prozesu linfoproliferatiboa gertatuko da (linfomak, minbizia agertu) eta gaixoa hilko da.

c) Adenosin desaminasa (ADA): DCID (ez dut aurkitzen D-k zer esan nahi duen, bestea combined immunodeficiency)

- DNAREN metabolismoaren akatsak (adenosin desaminasa)
- “Ume burbuilak”: B T eta NK linfozitoen linfopenia.
- Terapia genikoaren bidez sendatutako lehenengo gaixotasuna izan da.

d) Akatsa TCR hartzailaren konplexuan: TL-en kontzentrazioa normala izan daiteke baina ez dira funtzionalak (beste batzuetan kontzentrazioa baxua da).

e) Zitokinetarako errezeptoreen edo bere seinaleak igortzen dituen kinasen eskasia dagoenean, T linfozitoak desagertzen dira eta normalean baita NK zelulak ere.



Orain harte ikusi ditugunak sortzetikoak edo primarioak dira, baina badaude hartutako immunoeskasika edo sekundarioak ere . Taula honetan horietako batzuk agertzen dira:

| Eragilea | Mekanismoa |
|---|--|
| GIB infekzioa | CD4 ⁺ linfozitoak murriztu |
| Desnutrizio proteiko-kalorikoa ★ | Linfotoen heltze eta funtzioa inhibititu |
| Erradioterapia eta kimioterapia antineoplasikoa | Hezur-muineko aitzindarien galera |
| Hezur-muinean minbizien metastasia | Leukozitoen garapenerako espazioa murriztu |
| Transplanteetarako immunosupresioa | Linfotoen aktibazioa murriztuta |
| Barerik ez | Odoleko m.o.en aurkako ei ahulduta BMZ linfotoen erantzuna ezabatuta Mikroorganismoen fagozitosi murriztua |

★ Mundu mailan (bereziki, herrialde txiroetan), immunoeskasiaren eragilerik garrantzitsuenak

Tratamendua

Bi bide nagusia daude arazo guzti hauei aurre egiteko:

a) Infekzioen prebentzioa eta murrizketa

- Antibiotiko eta antimikotikoak infekzioen aurka
- IFN γ kasu batzuetan (mikobakterioek sortutako sindrome batzuetan)

b) Galdutako edo kaltetutako osagaien ordezkapena

- Immunoglobulinekin immunizazio pasiboa.
- Hezur-muineko transplantea
- Terapia genikoa (indibiduo batean ez daukan edo kaltetuta daukan gene funtzional baten txertaketa da)