

13. Gaia. Mekanismoefektoreadaptatiboak

SARRERA

Ezaugarriak:

- Espezifitatea, antigeno bat espezifikoki ezagutzeko
- Dibertsitatea
- Oroimena
- Espezializazioa
- Autokontrola
- Erantzunik ez bere buruarekiko → tolerantzia

Antigenoenezagutza

T linfozitoak

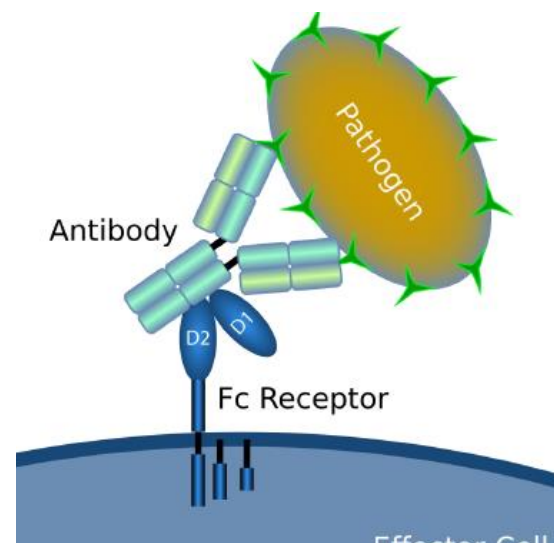
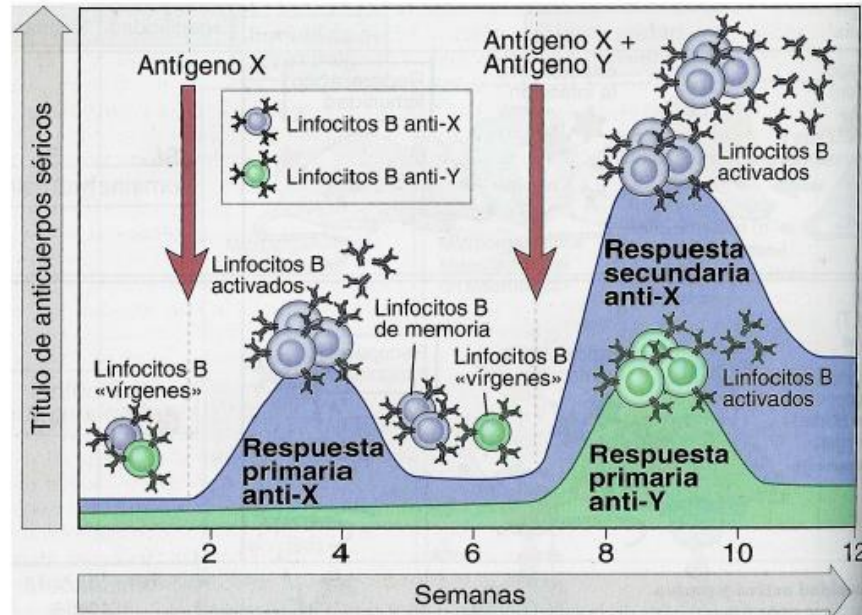
- Peptidotxikiak, proteinak soilkezagutzendituzte
- Epitopolinealakizan behardira, prozesatuta eta aurkeztutadaudelako MHC molekuletan
- Prozesatutako eta MHC molekulenaurkeztutakoantigenoakdira
- Normalean, barnekoepitopoak eta hidrofoboakdira. Barnekoepitopoak, epitopoaprozesatzearenondoriozagertzendira

B linfozitoak

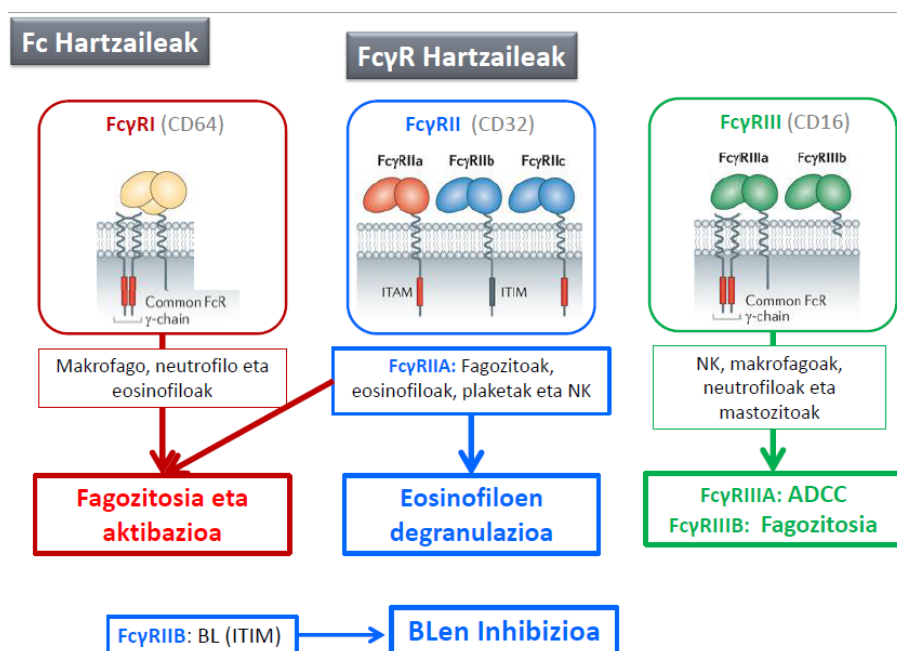
- Jatorridesberdinetakoepitopoak (proteinak, karbohidratoak, lipidoak, azidonukleikoak) ezagutzendituzte
- Epitopokonformazionalak eta linealakizan daitezke, ezbaitiraprozesatzen
- Prozesatugabekoantigenoaskeakizangodira
- Normalean, azalekoepitopoak eta hidrofiliakoakdira, azaleanegongobaitira

Hartzaileak

Hartzaileekantigorputzenaldekonstanteadetektatzendute, bainasoilikantigenoadaukatenena, izan ere antigorputzlibreak eta antigenoralotutakoakdesberdintzekogaidira.



Fc hartzaileak



Fc γ R hartzaileen barnean hiru azpitalde bereiz ditzakegu: Fc γ RI-ak hainbat zelularen aktibazioa eragiten du, makrofago, neutrofilo eta eosinofiloena, ondorioz fagozitosia aktibatuko delarik.

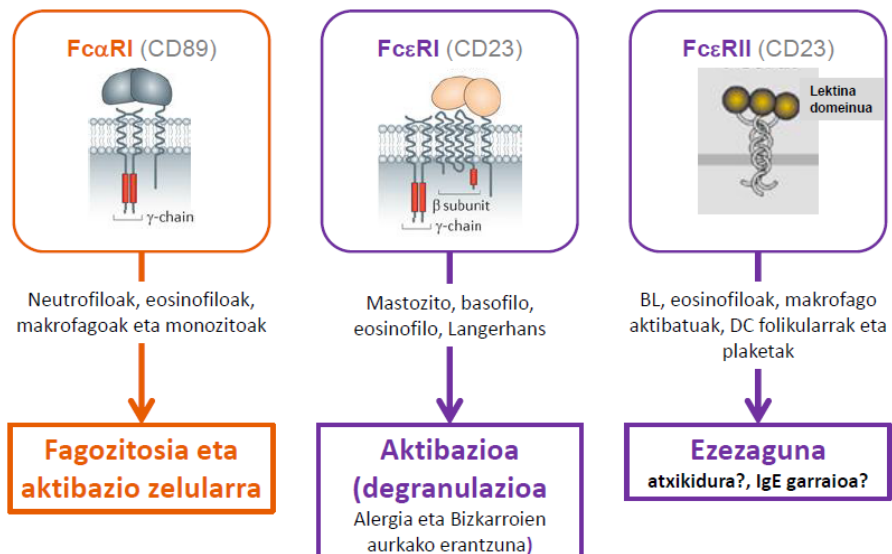
Hau da, antigorputzen bidez opsonizatuta dagoela detektatuko dute.

Fc γ RII-ak, Fc γ RIIA-k hain zuzen ere, fagozitoak eosinofilo, plaketa eta NK zelulen aktibazioa eragiten dute, eosinofiloen degranulazioa emango delarik. Azkenik, Fc γ RIII-ek funtzio desberdinak izango dituzte: Fc γ RIIIA-k ADCC-a eragingo du eta Fc γ RIIIB-ak fagozitosia.

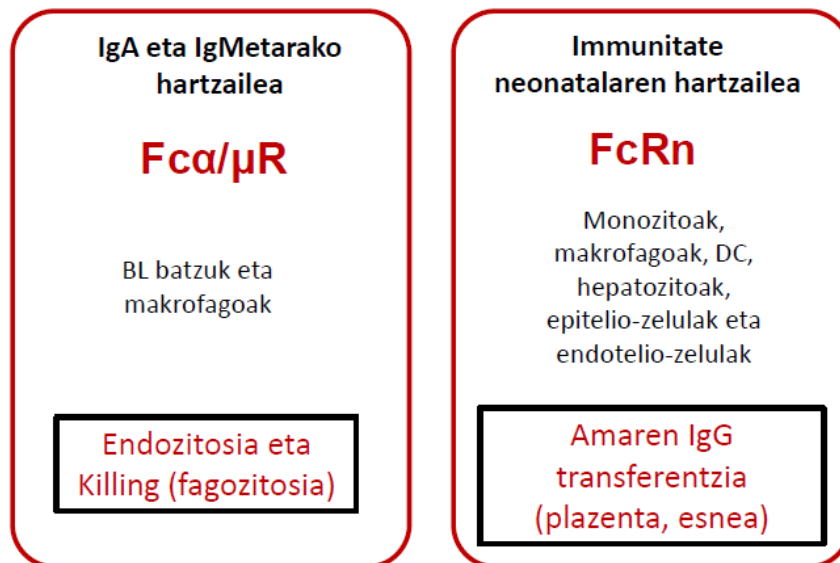
Antigorputz nahikoa dagoenean erantzuna gelditu behar da eta horretarako Fc γ RIIIB hartzailea beharrezkoa izango da, izan ere, honek medioan antigorputzak daudela detektatuko du, alde konstantearen bidez lotuko baitira hartzailera. Horrela B linfzitoen inhibizioa eragingo du, antigorputzen ekoizpena etengo delarik.

Fc Hartzaileak

FcαR eta FcεR Hartzaileak



FCεRI hartzaileak mastozito, basofilo, eosinofilo eta Langerhans zelulen aktibazioa eragiten du, hauen degranulazioa eraginez, alergia eta bizkarroien aurkako erantzuna garatzeko. FCεRII hartzaileak berriz, B linfozito, eosinofilo, makrofago aktibatu, DC folikular eta plaketetan eragiten du, eta ziur ezagutzen ez bada ere, atxikidura eta IgE-n garraioaz arduratzen omen da.



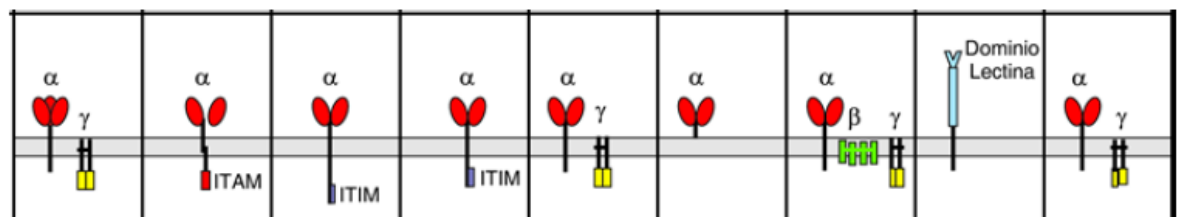
FCα/μR hartzaileak IgA eta IgM antigorputzak detektatzen ditu hauen hartzailea baita, horrela B linfozito batzuk eta makrofagoak aktibatuz eta endozitosia eta killing (fagozitosia) eraginez.

FcRn hartzaileak, plazentatik edo esnearen bitartez umeari amarengandik datorkion IgG-ak harrapatzen eta barneratzen ditu, horretarako monozitoak, makrofagoak, zelula dendritikoak, hepatozitoak, epitelio zelulak eta endotelio zelulak aktibatuz.

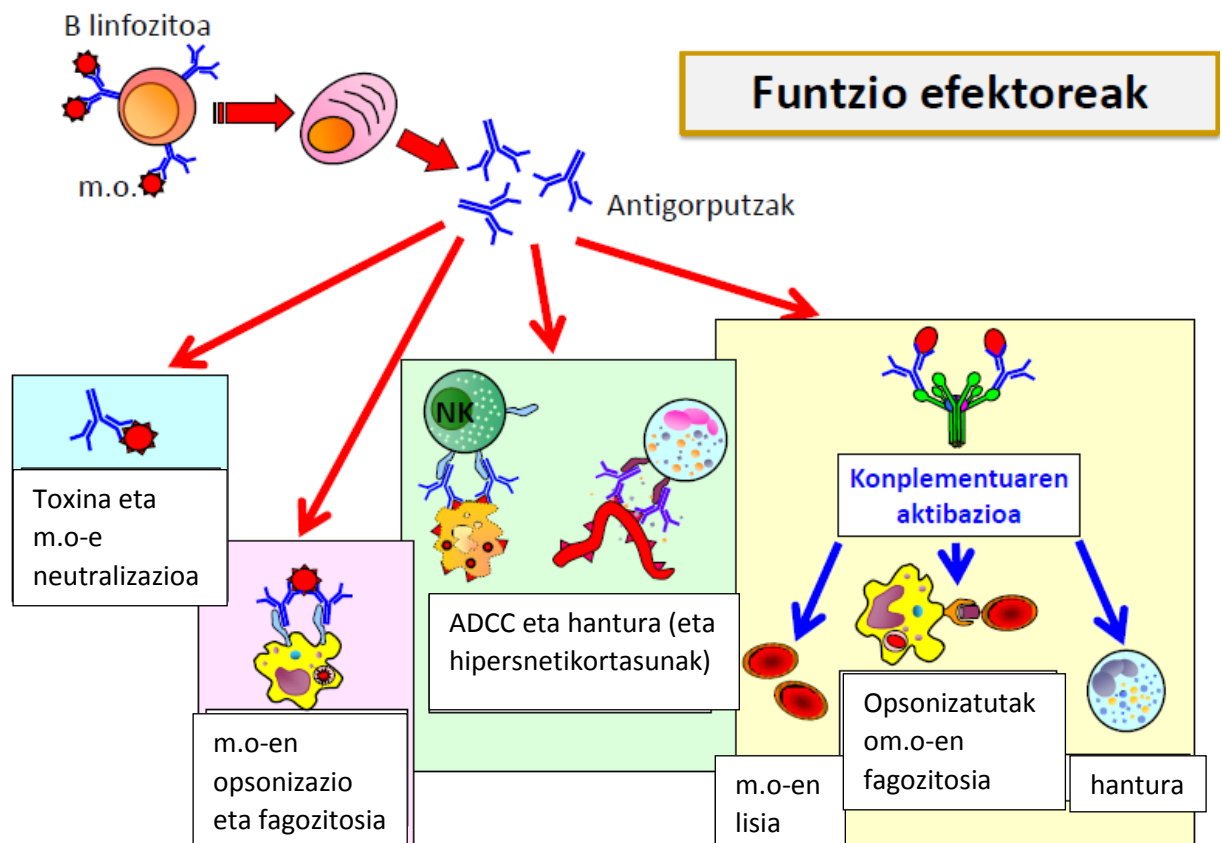
Badirudi endosometan aurki daitezkeen antigorputzak birziklatzeko, hainbat hartzailea daudela antigorputz hauek detektatu eta endosometatik kanporatzeko.

Ikus daitezkeen bezala, hartzaile gehienak zelulak aktibatzeko erabiltzen dira.

	IgG						IgE		IgA
Hartzailea	FcγRI CD64	FcγRIIA CD32	FcγRIIB1 CD32	FcγRIIB2 CD32	FcγRIIIA CD16	FcγRIIIB CD16	FcεRI CD23	FcεRII CD23	FcαRI CD89
Zelulak	Monozito Makrofago DC Neutrofilo Eosinofilo	Makrofago DC Neutrofilo Plaketak Eosinofilo	BL	Makrofago DC Eosinofilo Neutrofilo Basofilo Mastozito	Makrofago DC Eosinofilo Mastozito NK Tγδ	Neutrofilo Eosinofilo	Mastozito Basofilo Eosinofilo DC	Monozito Makrofago DC Eosinofilo Plaketak BL	Makrofago Neutrofilo Eosinofilo
Funtzioa	Aktibazioa	Aktibazioa	Inhibizioa	Inhibizioa	Aktibazioa	Aktibazioa	Aktibazioa	Aktibazioa	Aktibazioa
Afinitatea	$\sim 10^9 \text{ M}^{-1}$	$\sim 10^7 \text{ M}^{-1}$	$\sim 10^7 \text{ M}^{-1}$	$\sim 10^7 \text{ M}^{-1}$	$\sim 10^7 \text{ M}^{-1}$	$\sim 10^7 \text{ M}^{-1}$	$\sim 10^7 \text{ M}^{-1}$	$\sim 10^6 \text{ M}^{-1}$	$\sim 10^7 \text{ M}^{-1}$

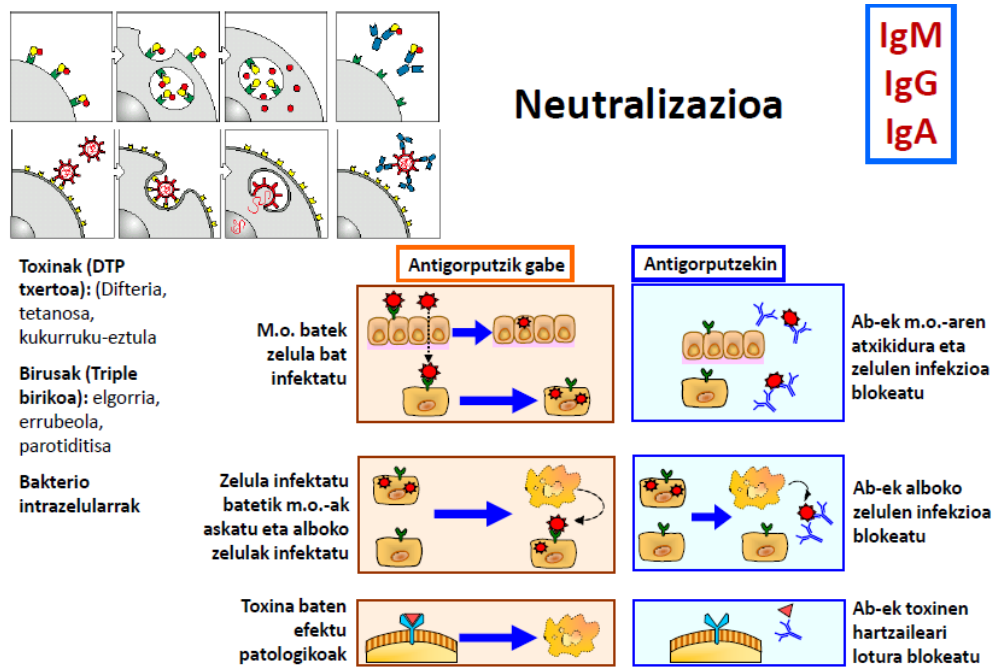


Antigorputzen funtzioak:



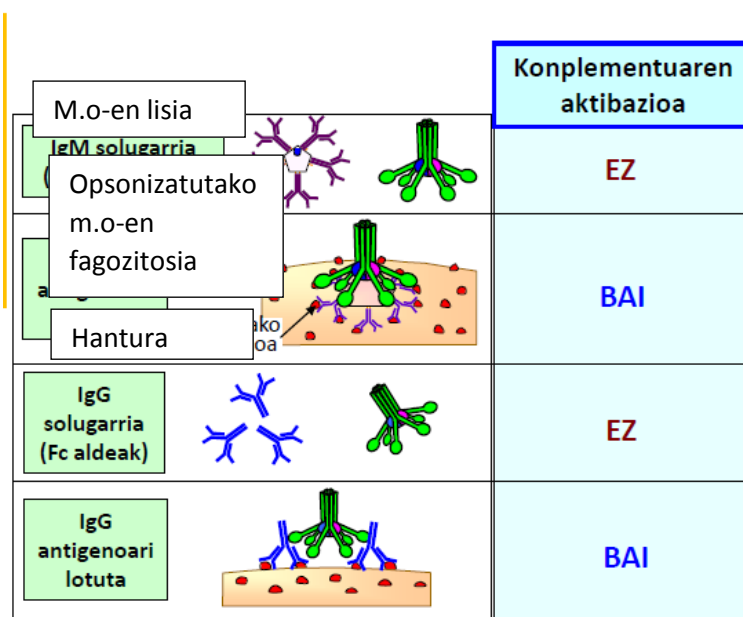
- Toxina eta m.o.-en neutralizazioa egiten dute
- M.o.-en opsonizazio eta fagozitosia eragiten dute
- ADCC(antigenoaren menpeko zitotoxizitate zelularra) eta hantura (eta hipersentikortasunak) eragiten dute

- Konplementuaren aktibazioa eragiten dute horrela beste funtzio batzuk emateko: m.o.-en lisia, hantura eta opsonizaturik m.o.-en fagozitosinako



Neutralizazioa: IgM, IgG eta IgA-ak erabiltzen dira, birusak, toxinak eta bakterio intrazelularrak neutralizatzeko. Antigorputzik gabe birusa sartu eta barnean ugaltu daiteke, zelularen lisia emango delarik, baina antigorputzen bidez neutralizatu egin daiteke bere detekzioa errazagoa izateko.

KONPLEMENTUAREN AKTIBAZIOA BIDE KLASIKOTIK



IgM, IgG (IgG1, IgG3), IgA

Hauek dira funtzio nagusiak:

- Mikroorganismoen lisia
- Konplementuak opsonizatutako mikroorganismoen fagozitosia
- Hantura

Konplementua aktibatze bide klasikoaren bidez, batez ere bi isotipo erabiltzen dira: IgG eta IgM. Konplementuaren aktibazioa emango da antigenoa azalera batean badago soilik, izan ere, IgG-ak eta Ig-M-ak azalera batean dauden antigenoei lotzean, konformazio berezia bereganatuko dute, C1 molekulak ezagutuko duena. IgM-ak aske badaude pentameroa eratuko dute baina konformazio hau ez da C1 molekulentzako ezaguna izango eta beraz, ezingo da lotu.

Opsonizazioa: Antigorputzek antigenoa ezagutzean, FcR hartzaileek hauek ezagutu eta fagozitoak aktibatuko dira, guztia fagozitatuko dutelarik.

ADCC aktibatze bide IgE eta IgG-ak behar dira eta hauek basofilo, neutrofilo, eosinofilo makrofago eta NK linfozitoak aktibatuko dituzte. Alergietan parte hartzen duten mastozitoek antigenoarekin lehenengo kontaktuan sentsibilizazioa emango da IgE-n ekoizpena alegia. Hauek mastozitoen mintzean kokatuko dira eta bigarren kontaktu batean mastozitoen degranulazioa emango da.

Immunokonplexuen ezabaketarako C3b molekulak lotzen dira eta eritrozitoek hauek ezagutuko dituzte, bestelako gaixotasunak ez sortzeko.

Isotipoen funtzioak

IgM

- Neutralizazioa, Opsonizazioa eta konplementuaren aktibazioa → Pentamerikoa denean
- Monomerikoa izan daiteke batzutan, eta hauek BL birjin helduetan aurkitzen dira. Mintzean antigorputzak dituzte, BCR-ak IgM-ak direnak, oraindik ez baita isotipo aldaketa eman

IgG

- Opsonizazioa, konplementuaren aktibazioa (IgG1,2 eta 3-ak egiten dute baina ez 4-ak) eta neutralizazioa egiten dute
- Erantzun immunea erregulatzeko garrantzitsuak dira, BL-en inaktibaziorako erabiltzen baitira hauen kontzentrazioa altua denean

IgA

- Gehienetan dimerikoak izaten dira, mukosetako immunitatearekin erlazionatuta (hesteetan, arnasbideetan..)
- Neutralizazioa, opsonizazioa eta ADCC-az ere arduratzen dira

IgE

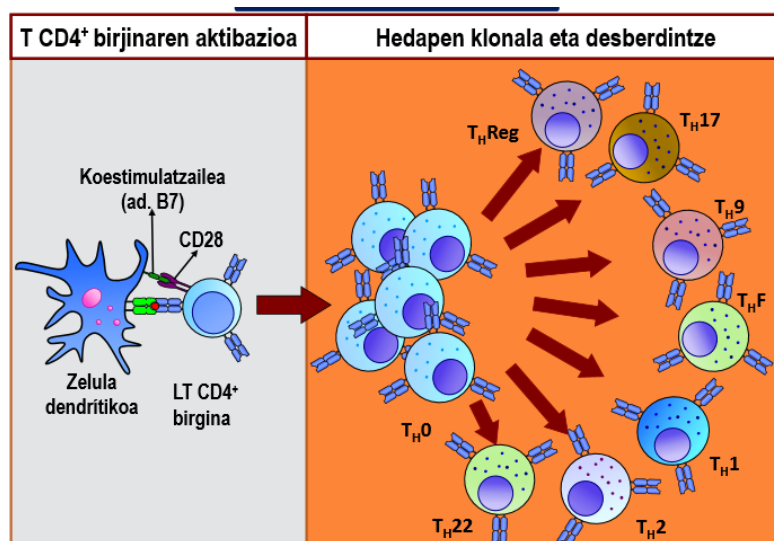
- Mastozitoen degranulazio (berehalako hipersentikortasuna) eta eosinofiloek egindako ADCC-arekin erlazionatu

Ab isotipoa	Funtzio efektore isotipo-espezifikoak
IgG	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Opsonizazioa: Makrofago eta neutrofiloek fagozitatzeke ✓ Konplementuaren bide klasikoaren aktibazioa ✓ NK eta makrofagoek bideraturiko ADCC ✓ Immunitate neonatala: plazenta eta hestean zehar amaren Ab-ak garraiatu ✓ B linfzitoen aktibazioaren inhibizioa erretroalimentazioaren bidez
IgM	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Konplementuaren bide klasikoaren aktibazioa ✓ B linfzito birjinetan, antigenoaren errezeptorea*
IgA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mukosetako immunitatea: IgAren jariapena, lizeri-hodi eta arnas bideetako argira
IgE	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ADCC, eosinofiloen laguntzarekin ✓ Mastozitoen degranulazioa (berehalako hipersentikortasuna)
IgD	<ul style="list-style-type: none"> ✓ B linfzito birjinetan, antigenoaren errezeptorea*

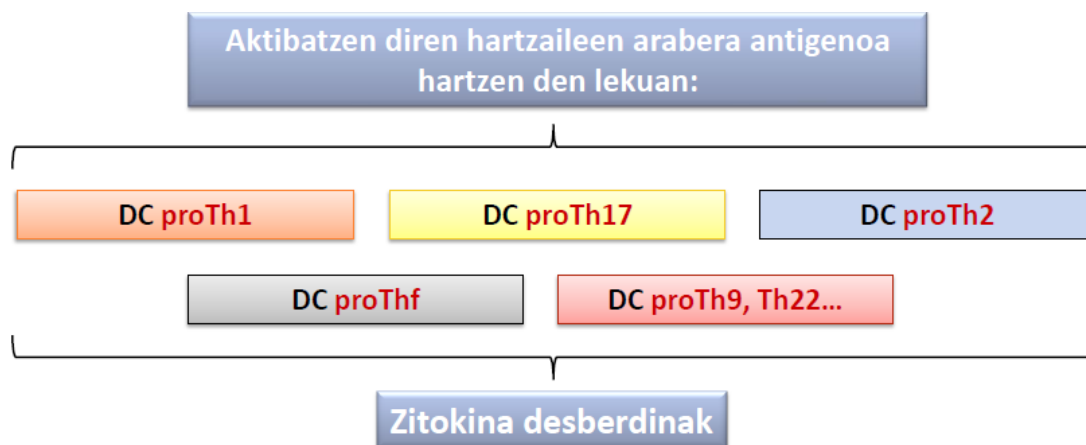
*mIg-ek (ez jariatutako Ab-ek) bideraturiko funtzioak.

TCD4 efektoreak

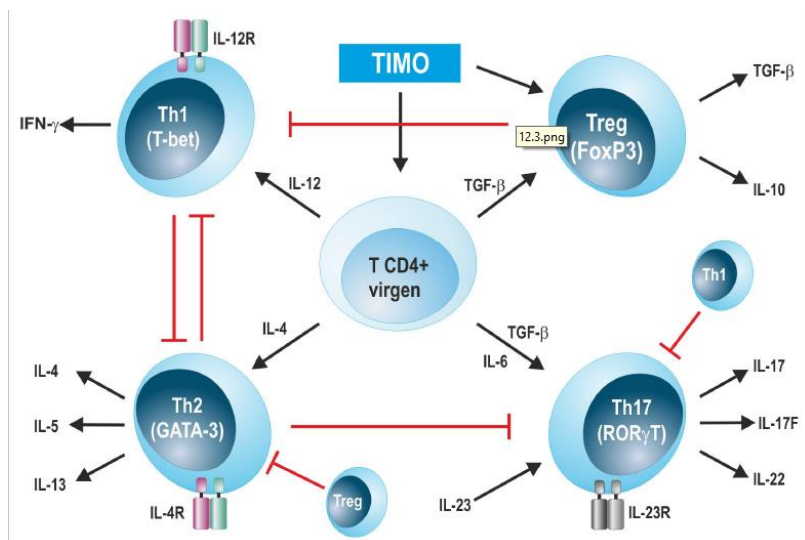
Zelula dendritikoek bideratuko dute, zein azpitaldetan bihurtuko den T linfzitoa. ZD antigenoa non eta nola harrapatu dutenaren arabera azpitalde desberdinen aktibazioa emango da, izan ere horren arabera zitokina desberdinak ekoitzi eta askatuko ditu ZD-ak.



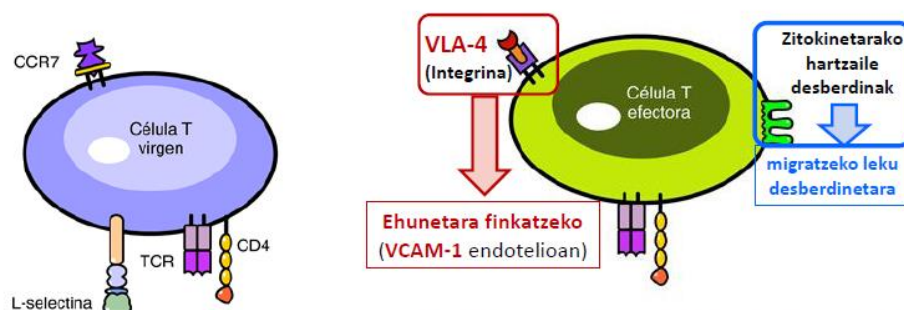
ZD ezberdinak ditugu, zitokina ezberdinak jariatuko dituztenak eta Th-en heltzea bideratuko dutenak.



Azpipopulazio bakoitzak bere burua erregulatzen du eta beste azpipopulazioak erregulatzen ditu zitokinen bidez.



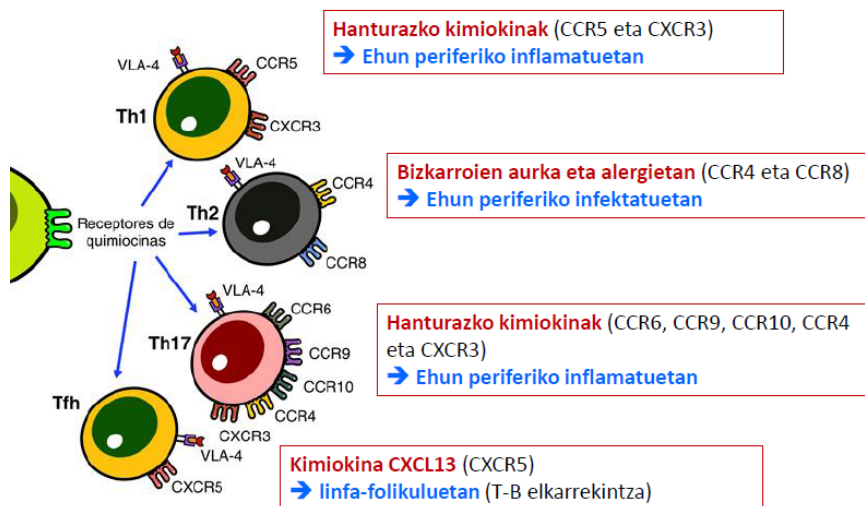
Atxikidura molekulen eta kimiokinen hartzaileen adierazpenean ere desberdintzen dira.



TL birginak: guztiak antzekoak

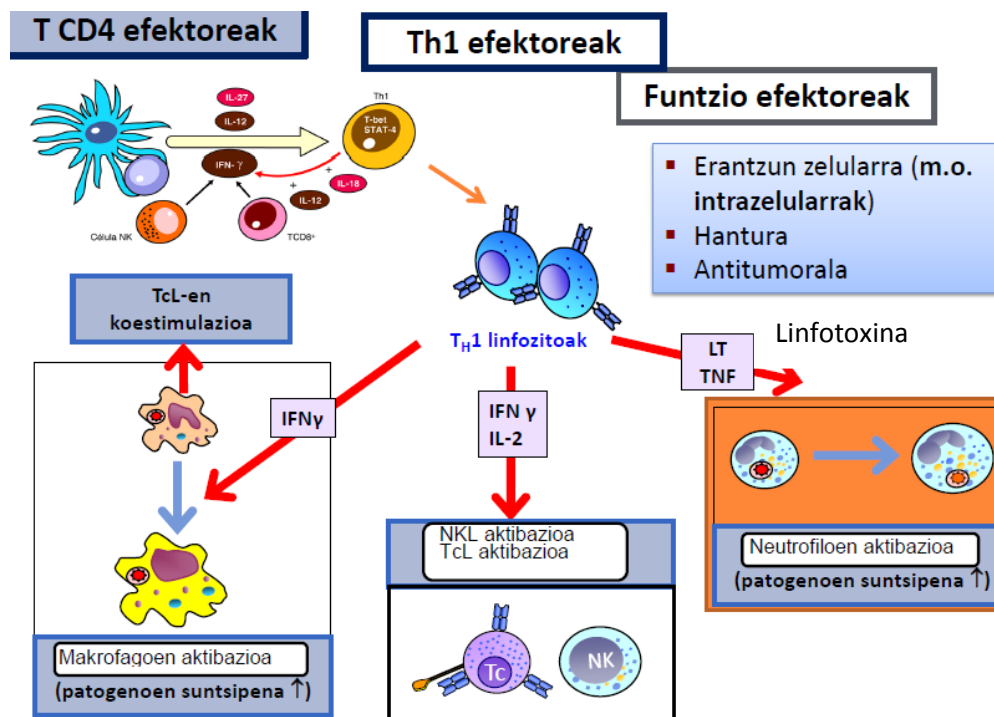
TL efektoreak: molekula desberdinak

Hartzaile ezberdinak dituztenez kimiokina ezberdinei erantzuten diete eta leku ezberdinetara doaz.

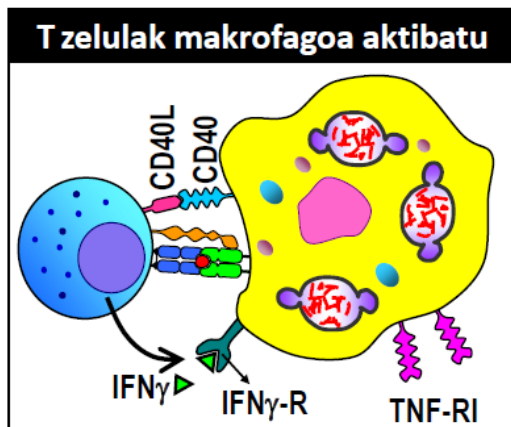


Th1 linfzito efektoreak:

ZD-ek jariatutako IL-27, IL-12 eta gamma Interferonak T linfzito laguntzailea Th1 motakoa izatera eramaten dute eta azken hauek beste hainbat zelula aktibatzen dituzte dagokien funtzioa betetzeko.



TH1 linfzitoek makrofagoak aktibatzen dituzte CD40L-CD40 loturak bideratutako seinaleen bidez eta IFN- γ bidez. Eta honela daudenean hainbat funtzio bete ditzakete.

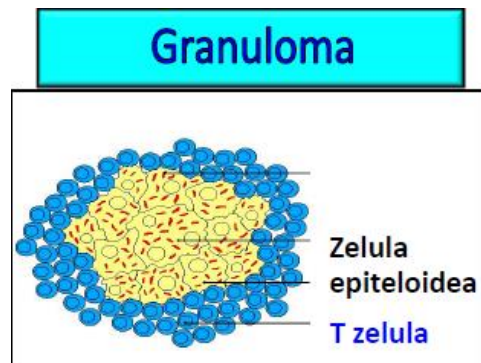


- ☐ Fagozitatutako mikroorganismoen suntsiketa
- ☐ Hantura: Zitokinen (TNF, IL-1, kimiokinak) eta bitartekari lipidikoen jariaketa (plaketen faktore aktibatzailea, prostaglandinak, leukotrienoak)
- ☐ Koestimulatzaile (B7) eta MHC molekulen adierazpena gehitu (TL aktibatzeko)
- ☐ Hazkuntza faktoreen jariaketa: ehunen konponketa

Bi makrofago mota daude M1 eta M2. M1 hanturazko makrofagoak dira eta hauek dira hemen aktibatzen direnak. M2 antinflamatorioak dira.

Gaixotasun granulomatoso kronikoa:

Immunoeskasi bat da. Gorputzean granulak (zelula pilaketak) eratzen dira. Zelula pilo honetan makrofagoak daude fagozitatzen baina mikroorganismoak ez dutenez gero, seinaleak jarraitzen du, eta Th1 zelula gehiago inguratzen da. Denak aktibo daude eta hainbeste direnez makrofagoak bateratzen dira zelula epiteloidea emateko.



IFN- γ k baditu beste funtzio batzuk.

- BL: Isotipo aldaketa (IgG2a ala IgG2c) IgE inhibitu. Immunomodulatzaile: Th2, Th17 eta iTreg zelulen desberdintzea inhibitu.

- Antigenoaren aurkezpenerako ahalmena handitu: TAP, proteasoma, HLA-DM, B7,...

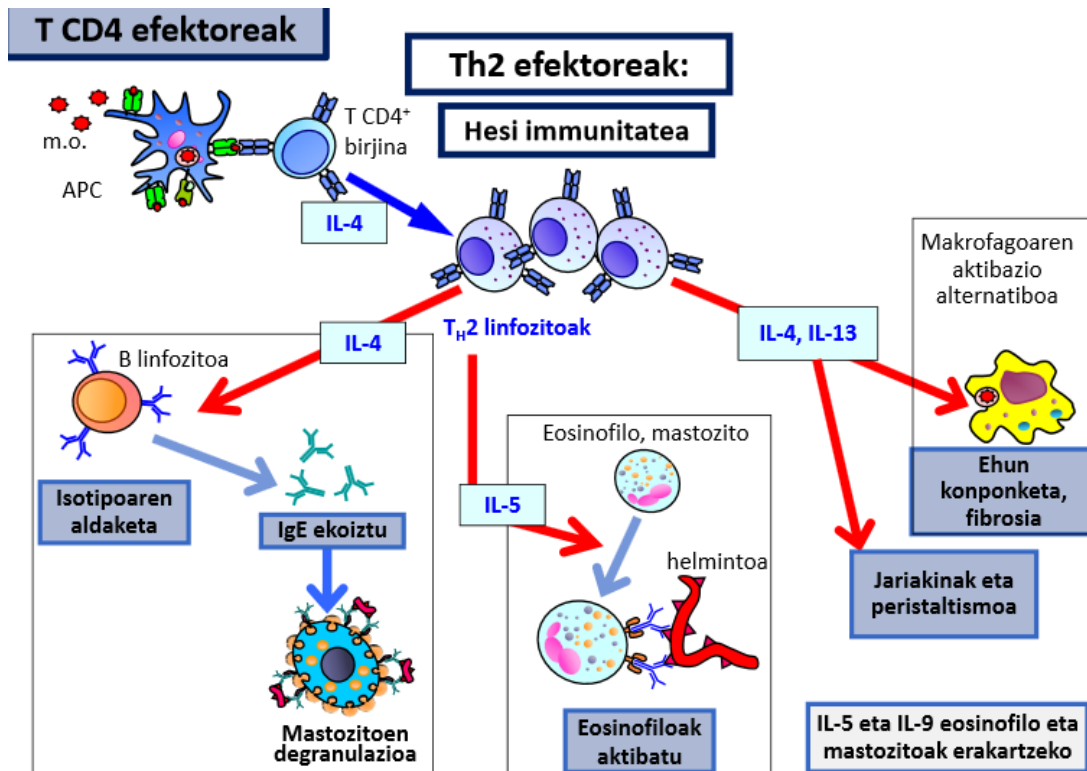
IL-2 motakoen funtzioak:

- NK eta TLen ugalketa, hedapena eta aktibazioa.

Th2 linfozito efektoreak:

ZD-ak jariatzen duen IL-4 da Th linfozito birjinak Th2 motakoak bihurtarazten dituen. Eta interleukina honek eta beste batzuek funtzio hainbat bidera ditzakete.

Lehena alergia kasuetakoa da, IgE ekoiztea faboratzen da eta mastozitoen degranulazioa ematen da. Bigarreanean easinofiloak aktibatzen dira bizkarroien aurka. Hirugarrenean aktibatzen den makrofago mota M2 da, eta ehuenen konponketarako, jariakinatarako eta peristaltismoetarako da.



Th2 efektoreen funtzioak: Bizkarroi estrazelularren (helmintoen) aurka eta hipersentikortasunak.

- Zitokinen ekoizpena: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e IL-25 (IL-2, IL-10 eta IL-21)
- Isotipoaren aldaketa-> IgE
- Mastozito eta eosinofiloen degranulazioa eta erakarpeta (Eosinofilia, mastozitosis)
- Mukiaren jariaketa eta bronkio-hipererreaktibilitatea
- Makrofagoen aktibazio alternatiboa
- Th1 eta Th17-en erregulazioa

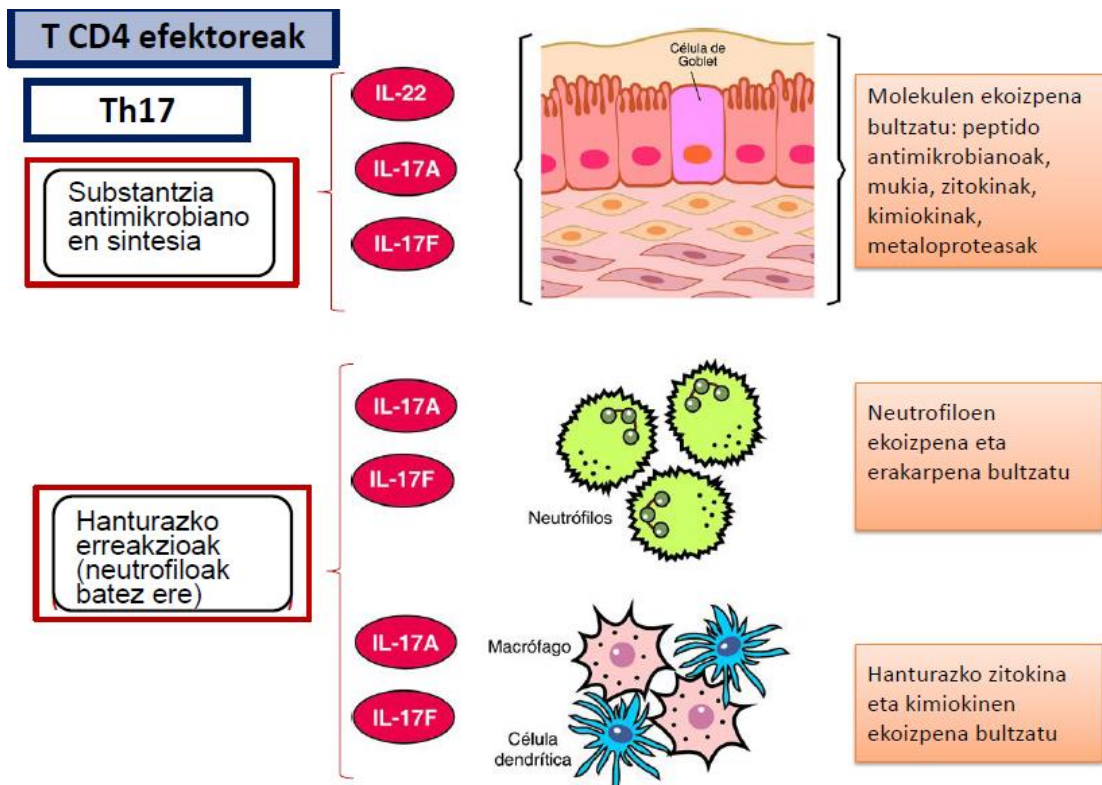
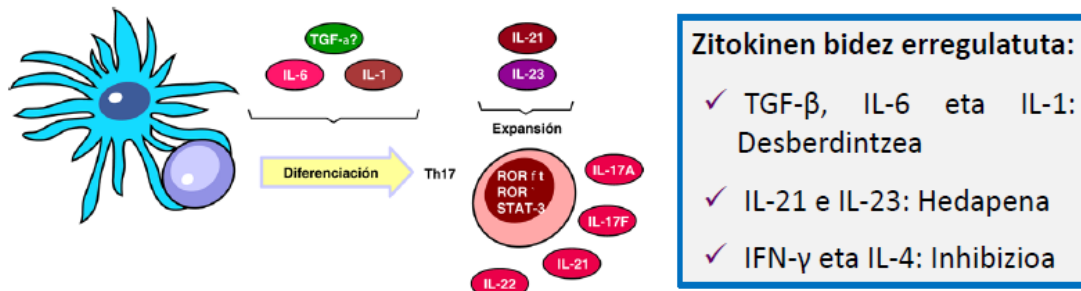
Th17 efektoreak:

Bakterio estrazelular eta onddoen aurka.

Mukosetan eta azalean (1.defentsa adaptatiboa)

Zitokina esanguratsuena IL-17 (baita ere IL-21 eta IL-22)

Autoimmunitatea



TFh:

Folikuluetan T-B elkareragina: CD40/CD40L eta IL-4, IL10:

B linfozitoen ugalketa

Gune estrafoikularrak (bizitza laburreko Blek: IgM)

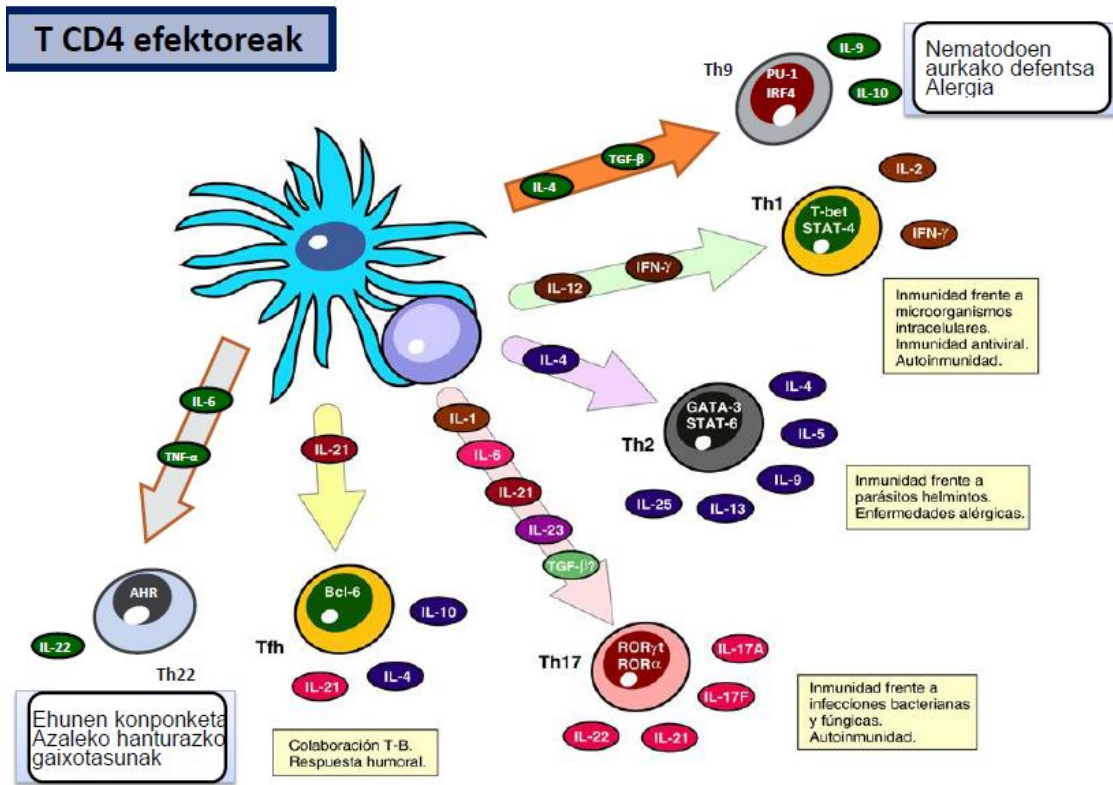
Gune germinalen sorrera:

Isotipo aldaketa

Oroimena

Isotipo aldaketa

6 Th mota ezberdintzen dira:



TCD8 efektoreak

Suntsiketa oso espezifikoa: Zelula normalak ez direla suntsituko bermatzen du

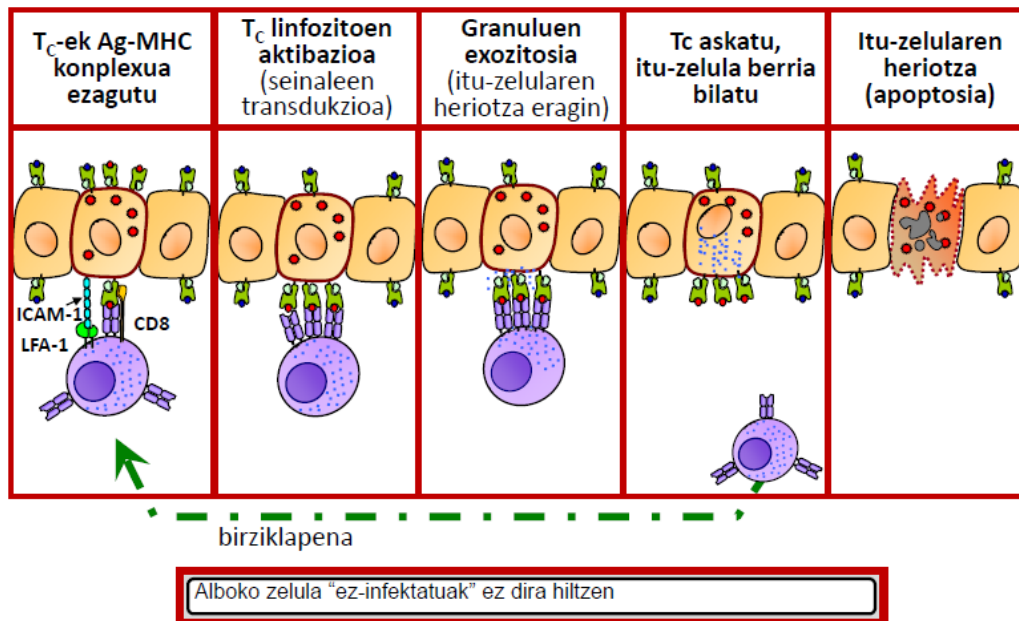
Ez da bigarren seinalerik behar

Zitokina zitotoxikoen eta inflamatorioen sintesia:

IFN-γ (makrofagoen aktibazioa, Th1 bultzatzea), TNF-α (hantura), kimiokinak..

TCD8 efektoreak

Itu-zelulen lisia:



Lisi mekanismoak :

- Perforina / granzima konplexuen bidez

Poroak: Perforinek poroak eratzen dituzte itu zelularen mintzean. Poro hauetatik granzimak sartzen dira → kaspasak aktibatu → bide apoptotikoak piztu.

Endozitosis: Itu zelulek granzima/perforina konplexuak endozitatzen dituzte.

Granzimak zitoplasmara sartzen dira perforinak endosometan eratutako zuloetatik → kaspasak aktibatu → bide apoptotikoak piztu

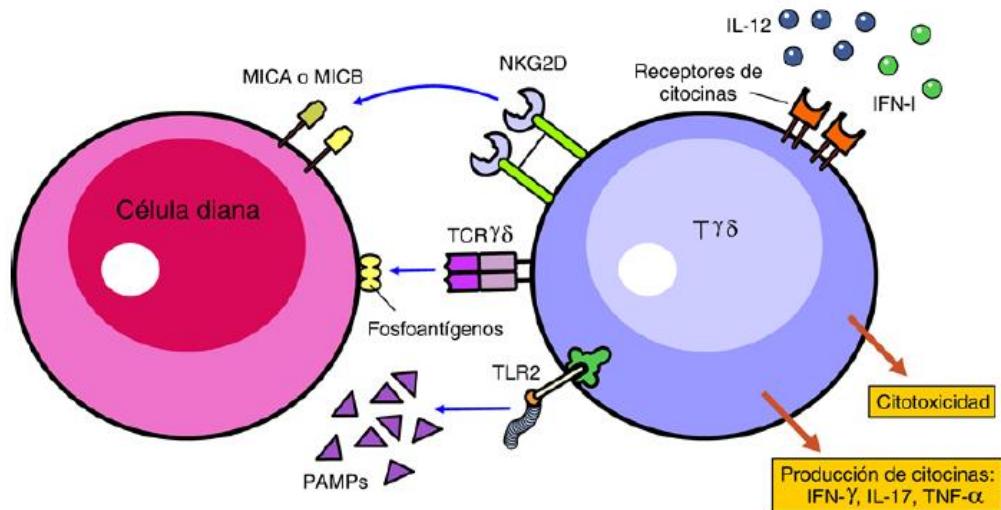
- FasL (linfozitoetan) eta Fas (itu zeluletan) arteko loturak apoptosis indusitzen du kaspasen aktibazioaz.

- Linfotoxinak: zitozina zitozidak

TCD8 efektoreak Itu-zelularen heriotza espezifikoa: mikroorganismo intrazelularren aurka

Tyδ linfozitoak:

Zitotoxizitatea eragiten dute T zitotoxikoen moduan.



NKT linfocitoak:

