

3. Gaia.

Leukozitoen zirkulazioa eta kolonizazioa; Atxikidura-molekulak; zitokinak

Sarrera:

Funtzio nagusiak:

- Leinu mieloideko leukozitoak:

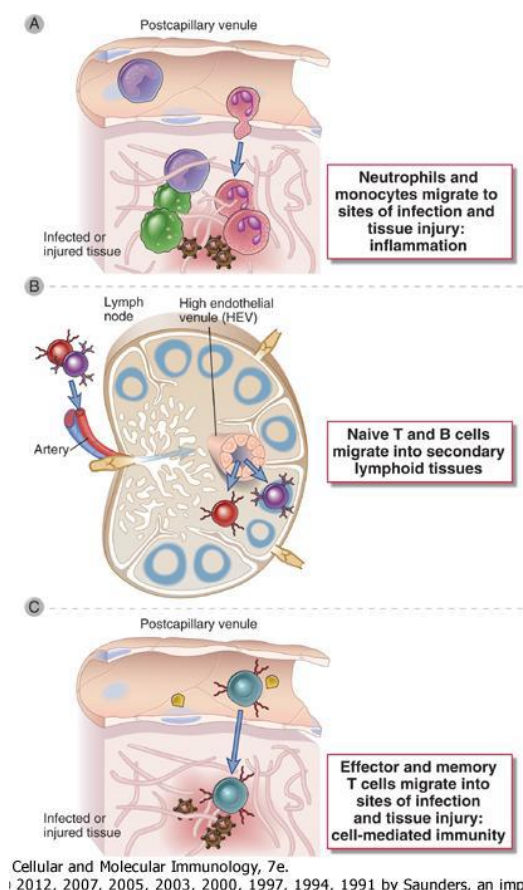
Ehun infektatu ala kaltetuetara

- Linfozito heldu birjinak (hezur-muina ala timoa)

Linfa-organo sekundarioetara

- Linfozito efektoreak: linfa-organo sekundarioak

Ehun infektatuetara



Nola kontrolatzen da zirkulazioa?

Honetan bi molekula moteak dihardute:

Atxikidura-molekulak (errezeptore - ligando) :Mintzetan (leukozito eta endotelioetan) edo zelulaz kanpoko matrizean egon daitezke. Seinale gunean daude finkapen egokia lortzeko.

Faktore kimioerakargarriak: Kimiokinak (zitokinak) dira garrantzitsuenak, zelulak erakartzeko dira. Hanturan pate hartzen duten molekulak:

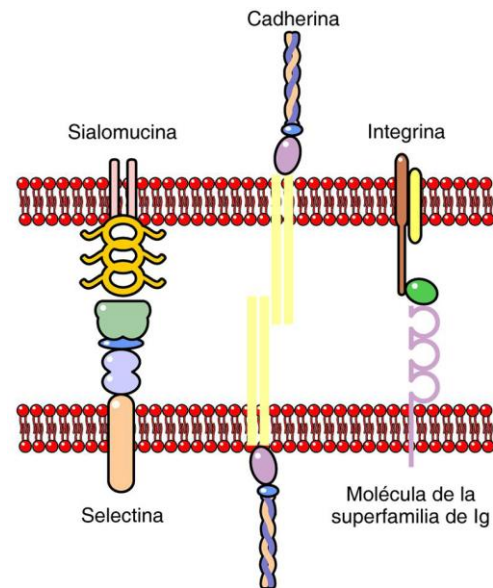
- Anafilotoxinak (C3a, C5a), leukotrieno B4, faktore plaketa-aktibatzailea, bakterioen peptido formilatuak ...

Atxikidura molekularak:

Lotura zel-zel edo zel-matrize estrazelularra.

Atxikidura molekularak:

1. Selektinak
2. Sialomuzinak
3. Integrinak
4. Immunoglobulinen superfamiliakoak
5. Kadherinak



Atxikidura molekularak mintzeko glikoproteinak dira.



Funtzioak:

- ✓ Zelulen zirkulazioa
- ✓ Zelulen heltze eta desberdintze prozesua
- ✓ TL eta BLen aktibazioa
- ✓ TLen fase efektorean

Selektinak:

Mintzeko glikoproteinak dira lektina (C) motako dominio batekin

Karbohidratoekin lotzeko (sialomuzinekin): lotura Ca^{2+} menpekoa

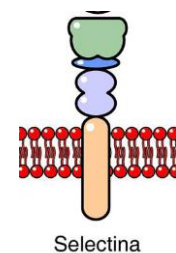
Kokapenaren arabera hiru bereizten dira:

P selektina (CD62P): Endotelio eta plaketetan adierazten da (leukozito ibiltarien oligosakarido fukosilatuei lotzeko)

Aktibatuetan ($\text{TNF-}\alpha$, IL-1)

E selektina (CD62E): Endotelioetan adierazten da (leukozito ibiltarien oligosakarido fukosilatuei lotzeko)

L selektina (CD62L): Leukozitoetan adierazten da



Sialomuzinak:

Batez ere karbohidratoak dira eta nahiko konplexuak

Selektinekin lotzeko

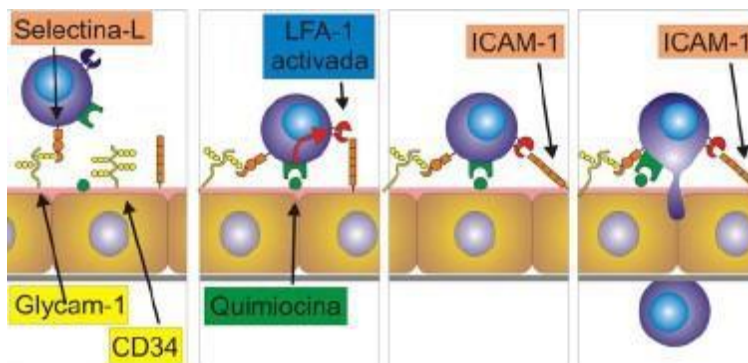
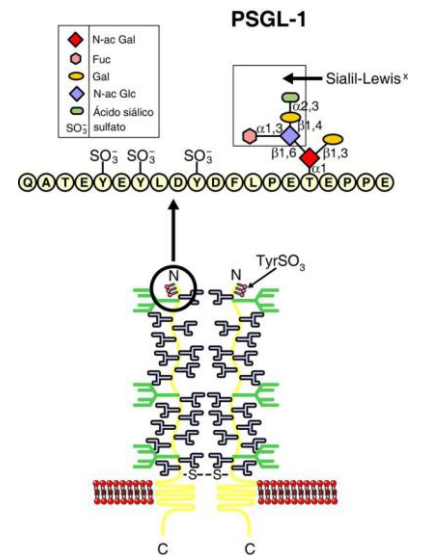
Oso glukosilatuak: (Lewis X (ala Lewis A) baina azken hau oso arraroa da)

E eta P selektinen ligando molekularra: sialil Lewis X (sLe^x)

L selektinen ligando molekularra: 6-sulfo-sLe^x

PSGL-1, GlyCAM-1, CD34, CD44, MadCAM-1

Endotelialak: Adresinak edo Diriginak: linfotzen zirkulazioa gidatzeko



HEV linfa-gongoiletan

Lotura ez da oso indartsua:

| Endotelio-zelulak | Leukozitoak: |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> E eta P selektinak | <ul style="list-style-type: none"> PSGL-1: (sLe^x + TyrSO₃) Neutrofiloak, monozitoak, TL (efektoreak eta oroimenezkoak) |
| <ul style="list-style-type: none"> GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1 ...: 6-sulfo-sLe^x /PNAd — HEV | <ul style="list-style-type: none"> L selektina |

Integrinak:

Leukozitoetan

Immunoglobulinen superfamiliako adhesinekin lotzeko

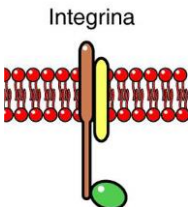
Heterodimerikoak dira (α eta β kateak)

2 konformazio:

Afinitate baxukoa

Afinitate altukoa: PAF eta kimiokina asko

Konbinazio desberdinak = propietate desberdinak:



| Name | Tissue distribution | Ligand |
|---|---|--------------------------|
| $\alpha_L:\beta_2$ (LFA-1, CD11a/CD18) | Monocytes, T cells, macrophages, neutrophils, dendritic cells | ICAMs |
| $\alpha_M:\beta_2$ (CR3, Mac-1, CD11b/CD18) | Neutrophils, monocytes, macrophages | ICAM-1, iC3b, fibrinogen |
| $\alpha_X:\beta_2$ (CR4, p150.95, CD11c/CD18) | Dendritic cells, macrophages, neutrophils | iC3b |
| $\alpha_5:\beta_1$ (VLA-5, CD49d/CD29) | Monocytes, macrophages | Fibronectin |

ice 2005)

Konplementuaren hartzaileak: CR3 eta CR4

Estrabasaziorako: LFA-1, Mac-1 (CR3), VLA-4

Immunoglobulinen superfamilia

Antigorputzen antzeko zelulaz kanpoko domeinuak dauzkate

Adierazpen konstitutibo edo induzigarria

Honakoak dira garrantzitsuenak: ('CAM' hizkiek 'Cell Adhesion Molecule' laburtzen dute)

ICAM-1,2 eta 3,

VCAM-1

PECAM-1

CD2 eta LFA-3: APCekin lotura

| | | Name | Tissue distribution | Ligand |
|--|--|----------------|---|-------------|
| Immunoglobulin superfamily Various roles in cell adhesion. Ligand for integrins | | ICAM-1 (CD54) | Activated endothelium | LFA-1, Mac1 |
| | | ICAM-2 (CD102) | Resting endothelium, dendritic cells | LFA-1 |
| | | VCAM-1 (CD106) | Activated endothelium | VLA-4 |
| | | PECAM (CD31) | Activated leukocytes, endothelial cell-cell junctions | CD31 |

Figure 2-42 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

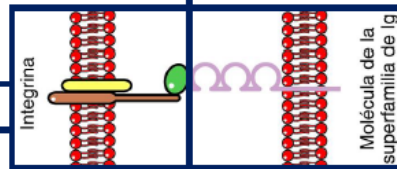
INTEGRINA-IMMUNOGLOBULINA

Leukozitoak (integrinak)

Endotelio-zelulak (IgCAMs)


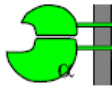

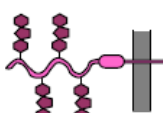
- **Integrina LFA-1**
- **MAC-1**

- **ICAM-1, ICAM-2** (aktibazio ostean gehiago adierazten da)



- **Integrina VLA-4**

- **VCAM-1** (aktibazio ostean gehiago adierazten da)

| Familia | Funtzioa | Izena | Banaketa |
|---|---|---|--|
| Immunoglobulinak  | Integrinen ligandoak Endotelio/leukozito atxikidura | ICAM-1, -2, -3 LFA-2, -3 VCAM-1 | T eta NK linfozitoak APC Endotelio aktibatua |
| Integrinak  | Leukozito/matrizen extrazelular atxikidura Organo linfoideetan finkatu (timo, GALT...) | VLA-1, -4, -5 LFA-1 Mac-1, CR3 P150, CR4 LPAM-1, -2 | Normalean ubikua Batzuk leukozito, plaketa eta linfozito intraepiteliale mugatuak |
| Selektinak  | Leukozito/endotelio atxikidura hasi | E-, P-, eta L-selektinak (CD62E, P, L) | Endotelio aktibatua Leukozitoak Plaketak |
| Adresina baskularrak  | Selektinen ligandoak Endotelio/leukozito atxikidura hasi O. linfoideetan finkatu | CD34 GlyCAM-1 MadCAM-1 Ly24, HERMES | Endotelio leukozitoak |

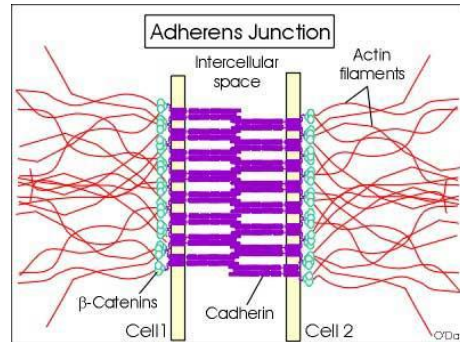
Kadherinak:

100 mota baino gehiago, denak dimeroak

Zel-zel lutura egonkorak: beste kadherinekin lotzen dira ehunen egitura mantentzeko

Linfozitoek zirkulatzailerak direnez, ez daukate

Keratinozitoek eta Langerhans zelulek: E-kadherina



Zitokinak

Immunitate-sistemaren aktibitatea modulatzeko duten molekula dira

Molekula erakarleak dira

- ✓ Tamaina txikia
- ✓ Disolbagarriak
- ✓ Askotan glikosilatuak eta monomerikoak

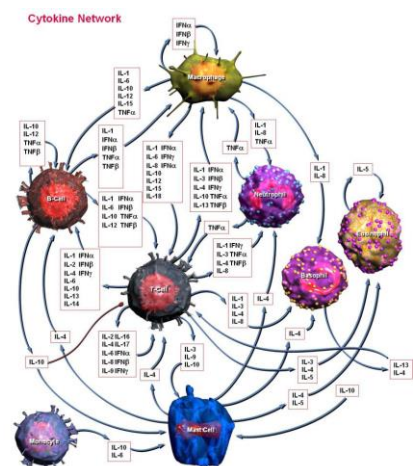
Linfokinak
Monozinak
Kimiokinak
Interleukinak (IL)
Interferonak (IFN)
Faktore kolonia-estimulatuzaileak (CSF),...

SEINALEAK dira: Immunitate-sistemako hormona?

Zitokinen eginkizunak:

1. Zelula efektore desberdinak aktibatzen dituzte
2. Linfozitoen hazkuntza eta desberdintzea estimulatu dute
3. Zelula hematopoietikoen garapena estimulatu dute
4. Medikuntza klinikoan: immunomodulatuzaileak

Berezko eta hartutako immunitatearen arteko erlazioa erregulatzen dute



Zitokinen propietate orokorrak

1. Zitokinen jariatzea prozesu motz eta automugatua da.
Zitokinak ez dira alde aurretik eratuak molekula bezala gordetzen, aktibazio prozesu baten ondorioz sintetizatzen dira. Halako askoren sorreragatik hantura gertatzen da.
2. Zitokinek beste zitokinen sintesian eta ekintzetan eragina izan dezakete. Katean eragin dezakete sintesian, hau azkarrago emateko.
3. Zitokinen ekintzak lokalak eta sistemikoak izan daitezke

Eragin autokrinoa: zitokina jariatzen duen zelula berean

Eragin parakrinoa: alboko zelula batean

Eragin endokrinoa: zirkulazioan sartu ahal dira eta ekoizpen lekutik urrun arituko dira

Zitokinen propietate orokorrak

4. Zitokinen ekintzak pleiotropikoak eta erredundanteak izaten dira

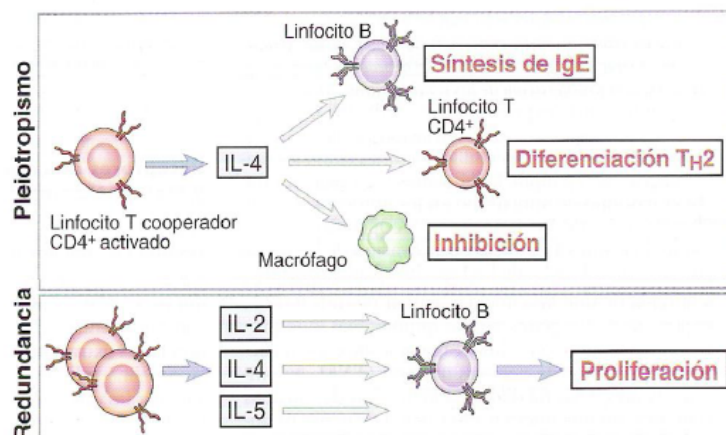
Pleiotropismoa: zitokina batek zelula mota desberdinetan eragina sortzeko

gaitasuna da. (erabilera terapeutikoa oso mugatuta albo-ondorio asko eragiten dituztelako)

Erredundantzia zitokina

desberdin batzuek efektu funtzional berdinak izateko

propietatea da. Zitokina baten antagonista edo zitokina espezifiko baten genearen inaktibazioak ondorio funtzionalak ez ditu eragingo, beste zitokina batzuk bere funtzioa konpentsatzen dutelako

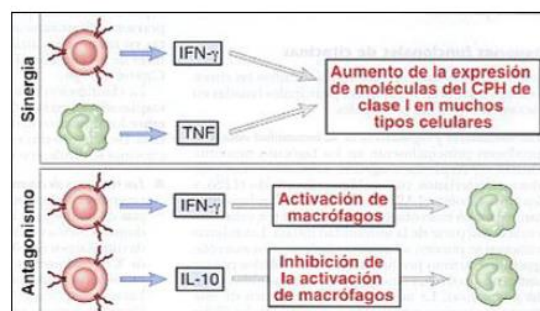


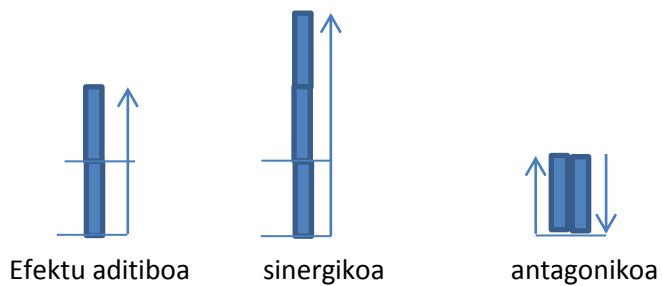
5. Itu zeluletan dauden mintz hartzaile espezifikoak lotuz sortzen dituzte eraginak. kuantitate baxua, hartzaileei afinitate handiz lotzen baitira

6. Kanpoko seinale desberdinek erregulatuta

7. Zitokina gehienek eragiten duten erantzuna adierazpen genetikoaren aldaketa izaten da, ondorioz, funtzio berrien adierazpena gertatzen da

Efektu aditiboak, sinergikoak, antagonikoak





Berezko immunitatearen bitartekari eta erregulatzaileak

| |
|--|
| Tumoreen nekrosi-faktorea (TNF) |
| IL-1 |
| Kimiokinak |
| IL-12 |
| I taldeko interferonak (IFN-α y β) |
| IL-10 |
| IL-6 |
| Beste batzuk: IL-15, IL-18... |

Immunitate espezifikoaren bitartekari eta erregulatzaileak.

| |
|---|
| IL-2 |
| IL-4 |
| IL-5 |
| IFN- γ |
| Tumoreen hazkuntza-faktorea (TGF-β) |
| Linfotoxina |
| IL-13 |
| Beste batzuk: IL-16, IL-17, IL-25 |

Hematopoiesi prozesuaren laguntzaileak.

| |
|---|
| Zelula pluripotenzialen faktorea (c-kit-en ligandoa) |
| IL-7, |
| IL-9 |
| IL-3 |
| IL-11 |
| GM-CSF, M-CSF, G-CSF |

KIMIOKINAK

Kimiokinak peptido txikiak dira (zitokinak dira), fagozitoek eta beste motako zelulek sintetizatzen dituzte, eta infekzioaren aurka askatu egiten dira: HANTURA

Leukozitoak erakartzen dituzten molekulak dira, monozitoak, neutrofiloak eta beste zelula efektore batzuk odoletik infekzio guneetara: GRADIENTE KIMIKOA

Kimiokina batzuk linfozitoen hazkuntzan, aktibazioan eta migrazioan parte hartzen dute

Zelula endotelialean leukozitoen lotura egonkortzeko: Integrinen aktibazioa

| Familia | Estruktura |
|-------------------|------------|
| CC | |
| CXC | |
| CX ₃ C | |
| XC | |

2 talde nagusi:

CC Kimiokinak: monozito eta beste zelula batzuen migrazioan parte hartzen dute

CXC kimiokinak: neutrofiloen migrazioan parte hartzen dute

Beste batzuk:

C: Linfotaktina (XCL1), T linfozitoen aitzindaria timora erakartzen omen du, eta XCL2

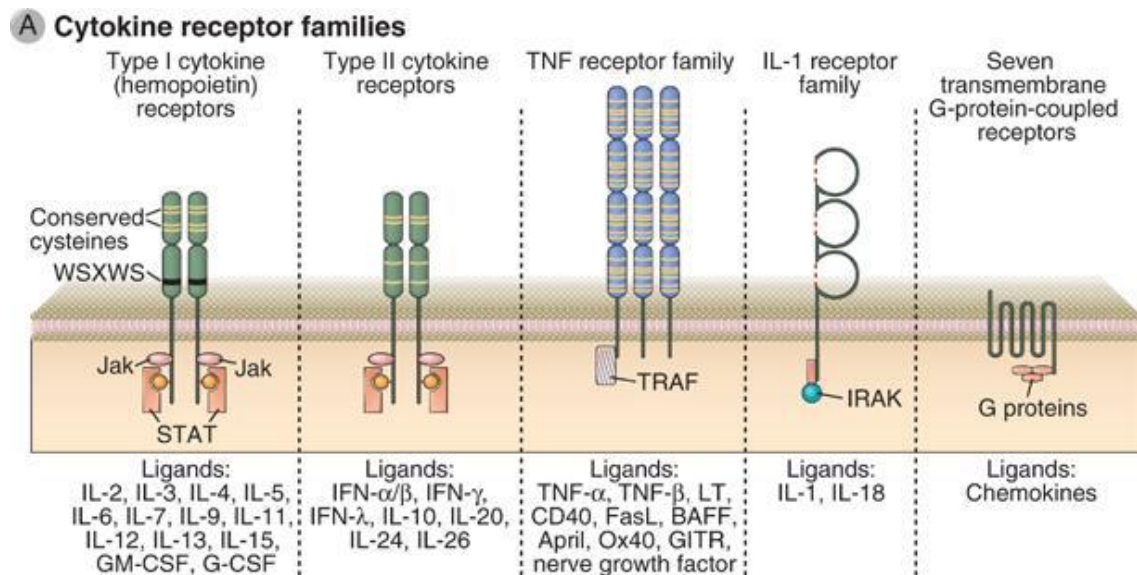
CXXXC (CX3C): Fraktalzina, erakartzeko eta atxikidura molekula bezala

Zitokinen hartzaileak eta seinaleztapena

Mintza zeharkatzen duen proteina bat edo gehiago izaten dituzte:

Zati estrazelularrak zitokinekin lotzen dira eta zati zitoplasmikoek seinale intrazelularraren hasiera eragiten dute

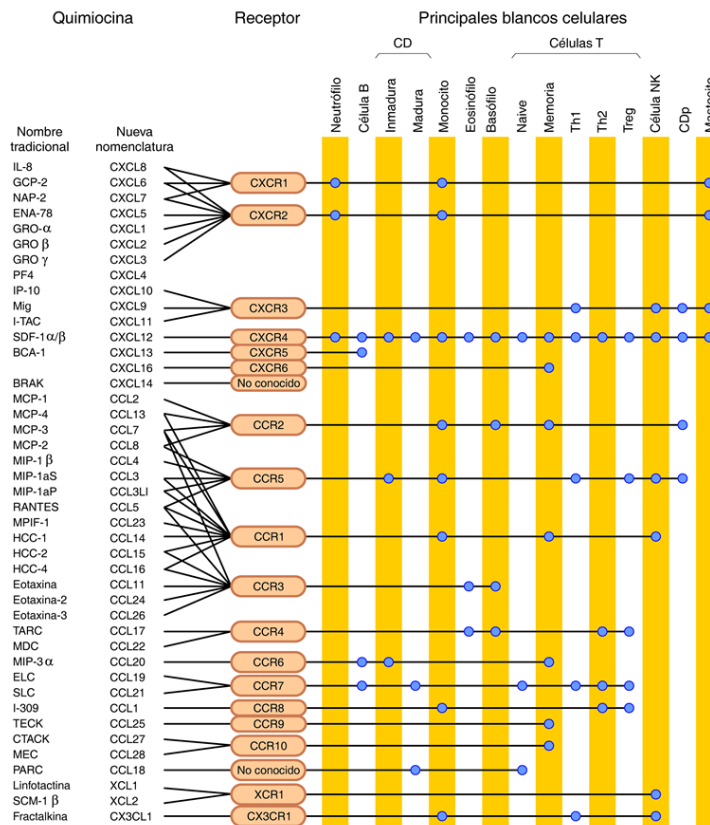
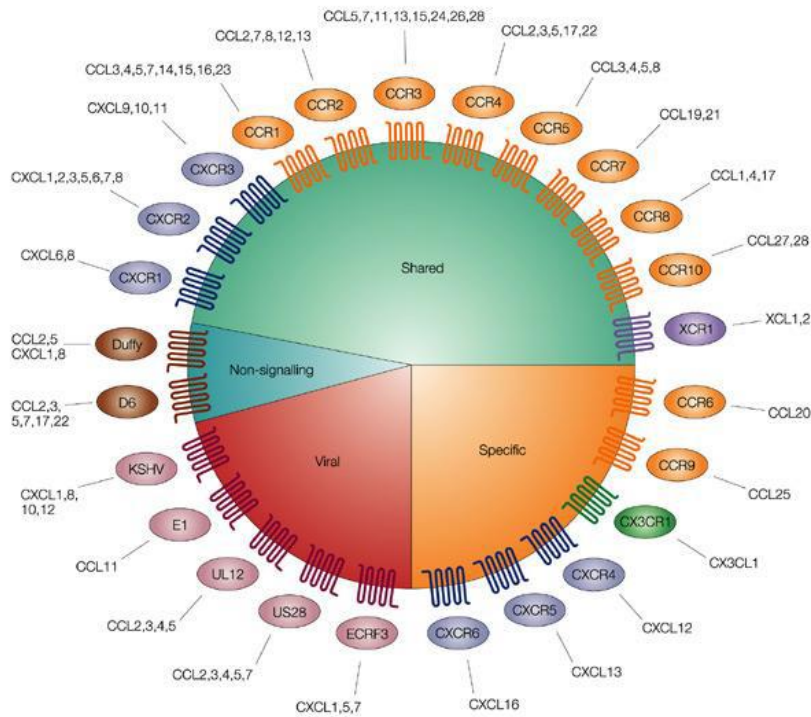
Afinitate altukoak



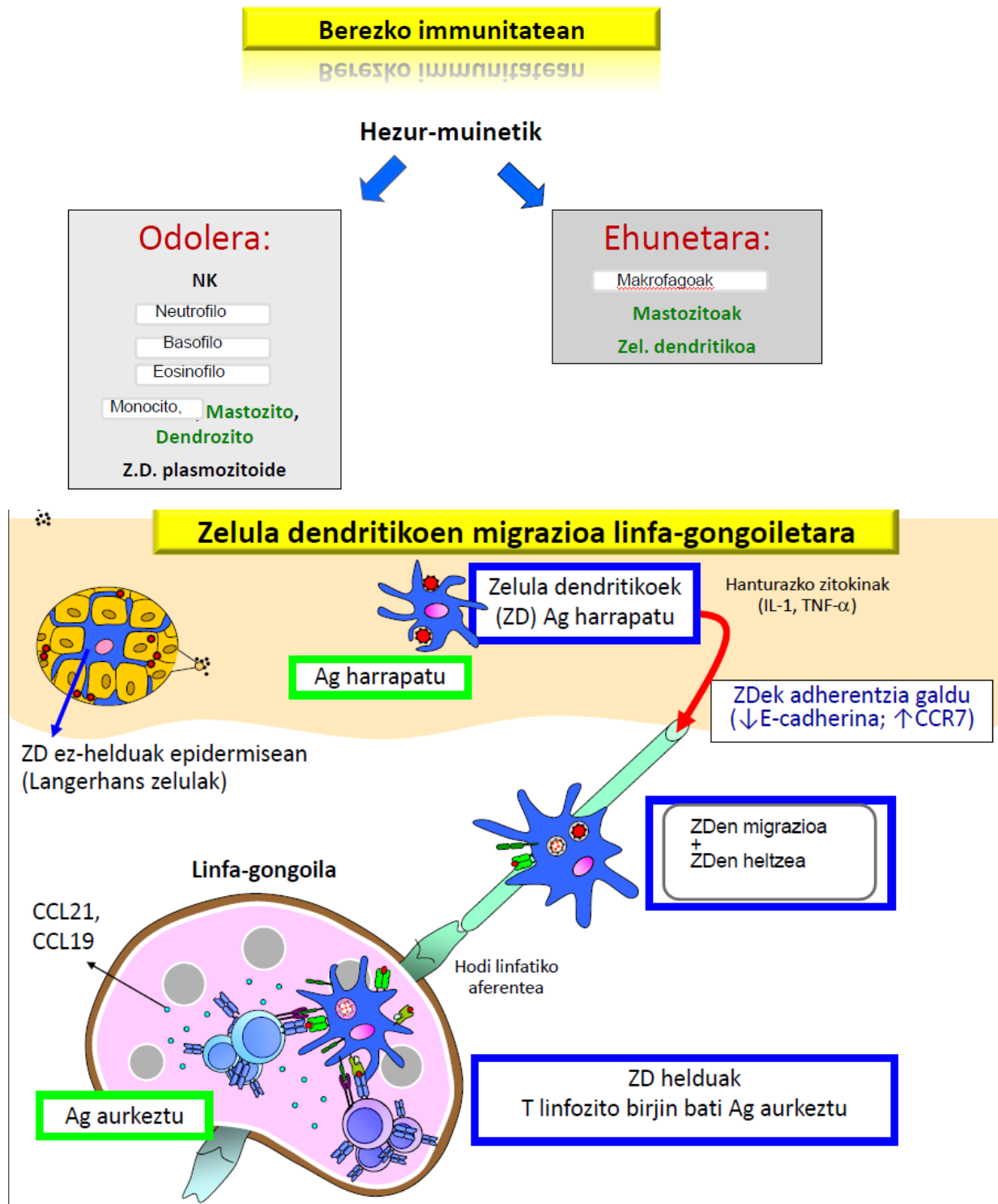
Errezeptoreak:

G proteinari akoplatuta

Bakoitza zitokina batzuetarako

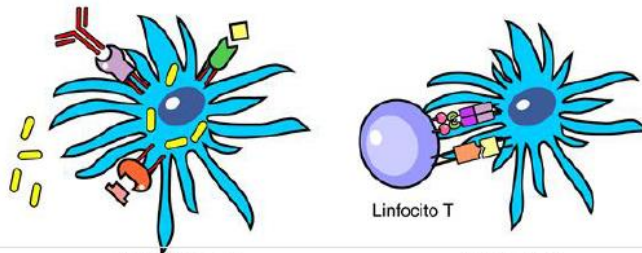


ZIRKULAZIOA



Zauria dugunean Ag sartzen da, ZDk harrapatu eta adherentzia galtzen dute, honekin batera CCR7 hartzaile gehiago sintetizatzen dituzte, linfa-gongoiletara bidea ezagutzen dute. Bidean heltzen joango dira eta linfa-gongoiletara heltzean antigenoa aurkeztuko dute.

Zelula dendritikoen migrazioa linfa-gongoiletara

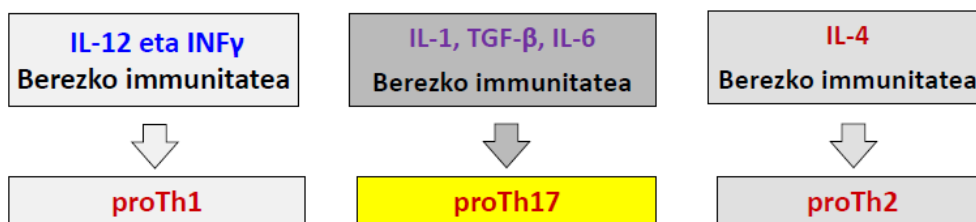


| | EZ-HELDUA | HELDUA |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Kokapena | Ehun periferikoetan | Linfa-organo sekundarioetan |
| Endozitosi-gaitasuna | Altua | Baxua |
| Ag-a prozesatzeko gaitasuna | Altua | Baxua |
| MHCII eta koestimulatzailerak | Baxua | Altua |
| T birjinei aurkezteko gaitasuna | Baxua | Altua |
| CCR7 | Baxua | Altua |

Zelula dendritikoak

ZDen Heltzearen indukzioa

- ✓ Fcγ eta Fcε
- ✓ **PRR:** TLR, Scavenger, CR4, C motako lektikak (MR, DEC-205, DC-SIGN, CLEC, DCIR, Dectin-1)
- ✓ **Zitokinak:** TNF-α; IL-1; IFN I; NO; PGE2
- ✓ **Beste zelula batzuk:** NK, LTγδ, NKT
- ✓ **T linfozitoak:** CD40L, IFNγ



ThL-en desberdintze-prozesua kontrolatu:
ERANTZUN IMMUNE ESPEZIFIKOA MODULATZEN DUTE

Linfozitoen zirkulazioa:

Hezur-muinetik linfa-organo sekundarioetara: Birjinak

Ag-linfozito topaketaren probabilitatea igo

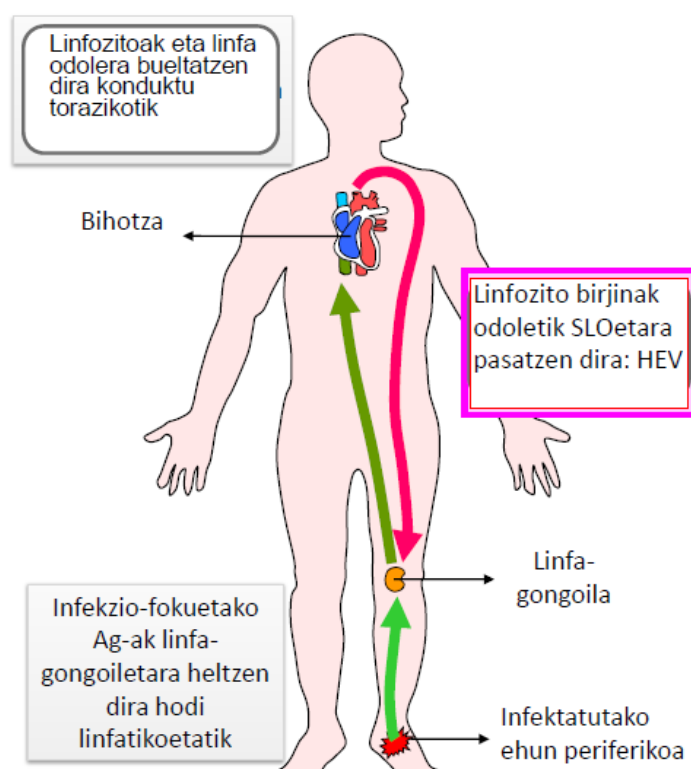
- Linfozito birjinek linfa-organo sekundarioetan (SLO) zehar zirkulatzen dute

Antigenoa topatu ondoren: Linfozito efektoreak ehun periferikoetako hantura eta infekzio-guneetaraino bidaiatzen dira

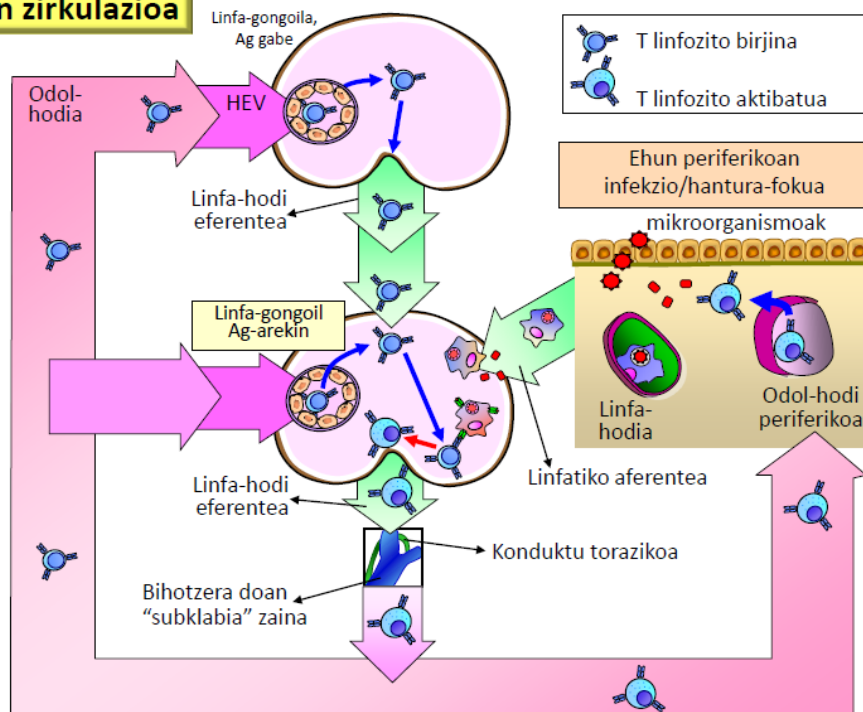
Linfa-gongoilak eta konduktu torazikoak mugatutako odol eta linfa sistematik uneoro egoten dira linfozitoak zirkulatzen antigenoa aurkitu arte.

Linfozitoak:

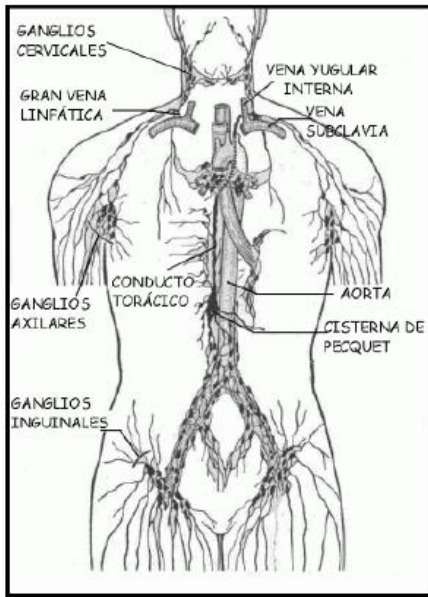
- ☐ Mugikorrek/ibiltariak
- ☐ Indibiduo batean $>10^8$ klon birjin desberdin
- ☐ Odola/organo linfoide sekundario/linfa
- ☐ Migrazio-mekanismo espezializatuak



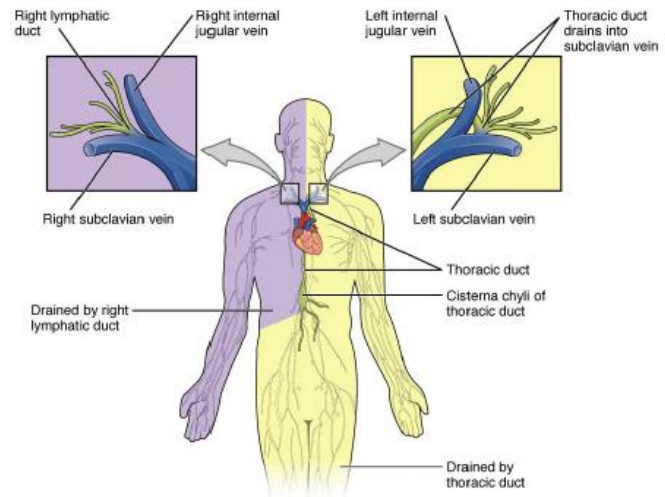
Linfozitoen zirkulazioa



Konduktu Torazikoa



- ☐ Gizakien linfa-hodi handiena
- ☐ Linfa biltzen du odolera (zain subklabiora) eramateko



HEV (High endothelial venules): endotelio altuko benulak

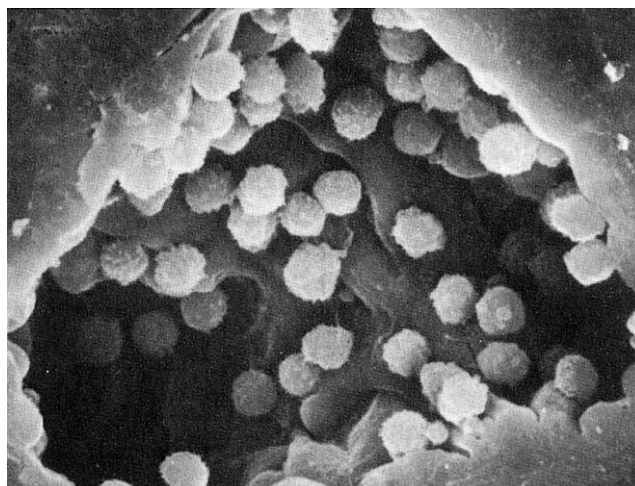
Benula postkapilar aldatuta

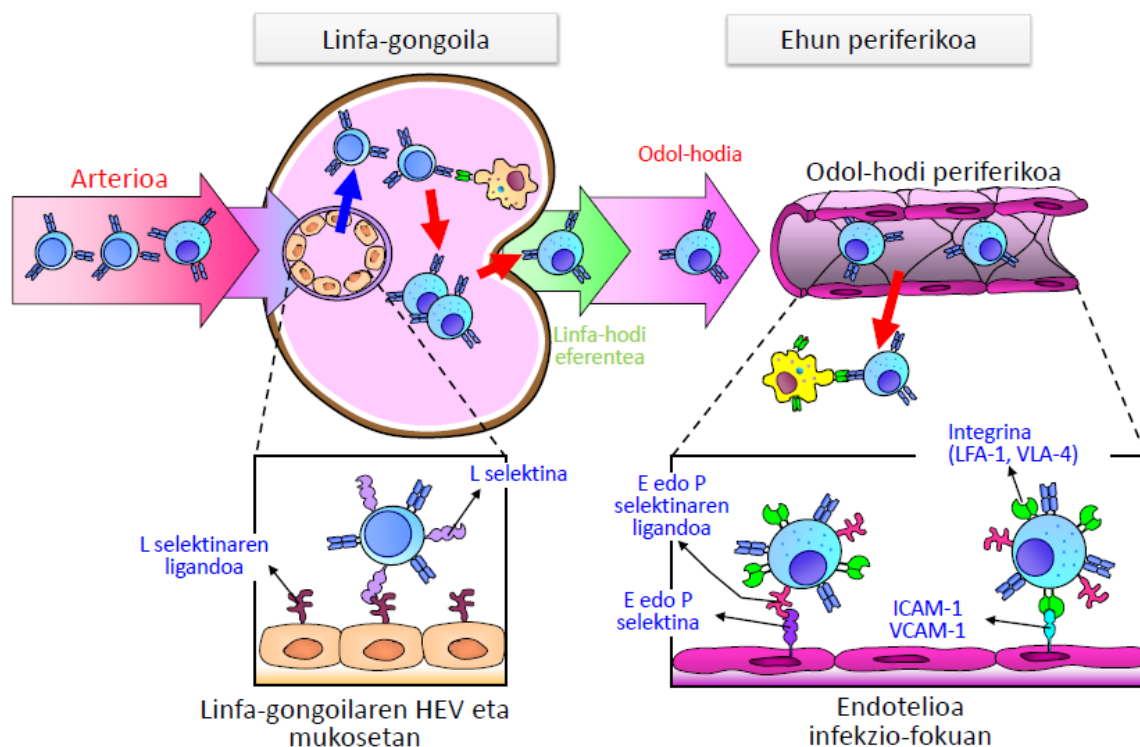
Zelula endotelial handi bereziez estalita

Odoleko linfocitos linfa-gongoil eta mukosetara asoziaturiko ehun linfoideetara pasatzeko lekua (barean ez)

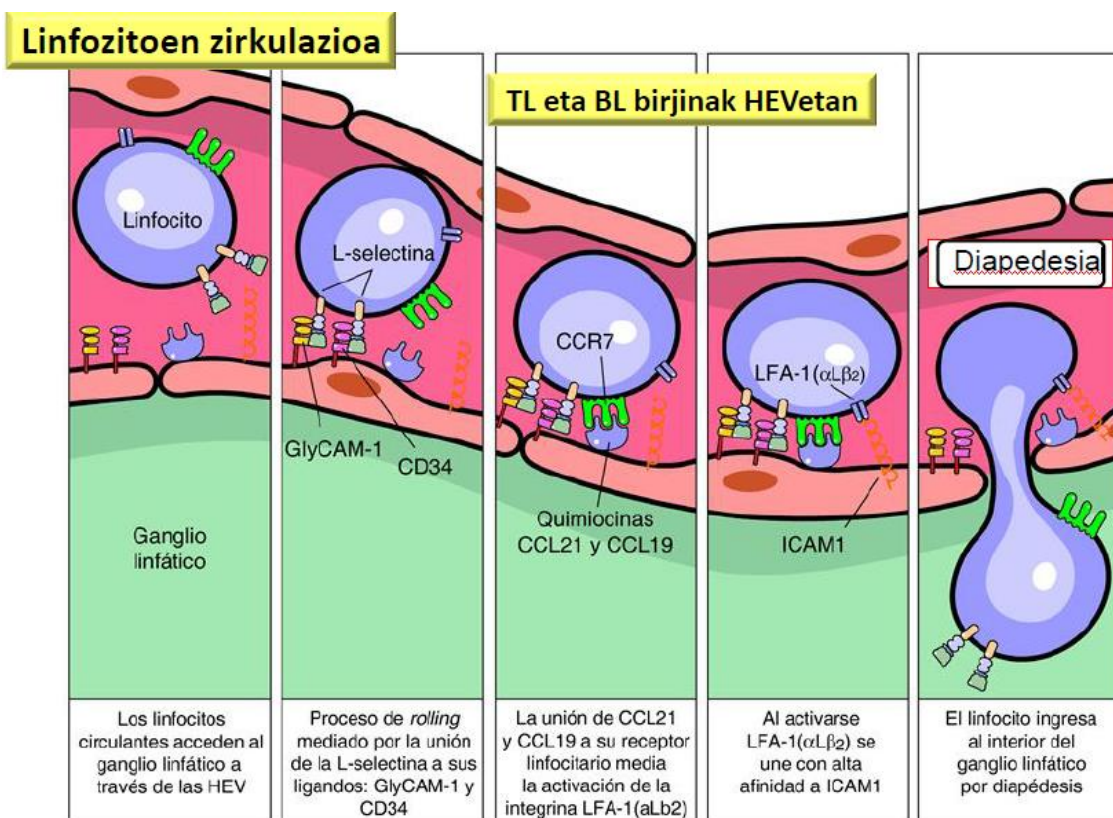
L selektinen ligandoak: Adresinak

Sialomuzina sufatatuak eta sialilidak: GlyCAM-1 eta CD34 (LG), MadCAM-1 (Peyer)...





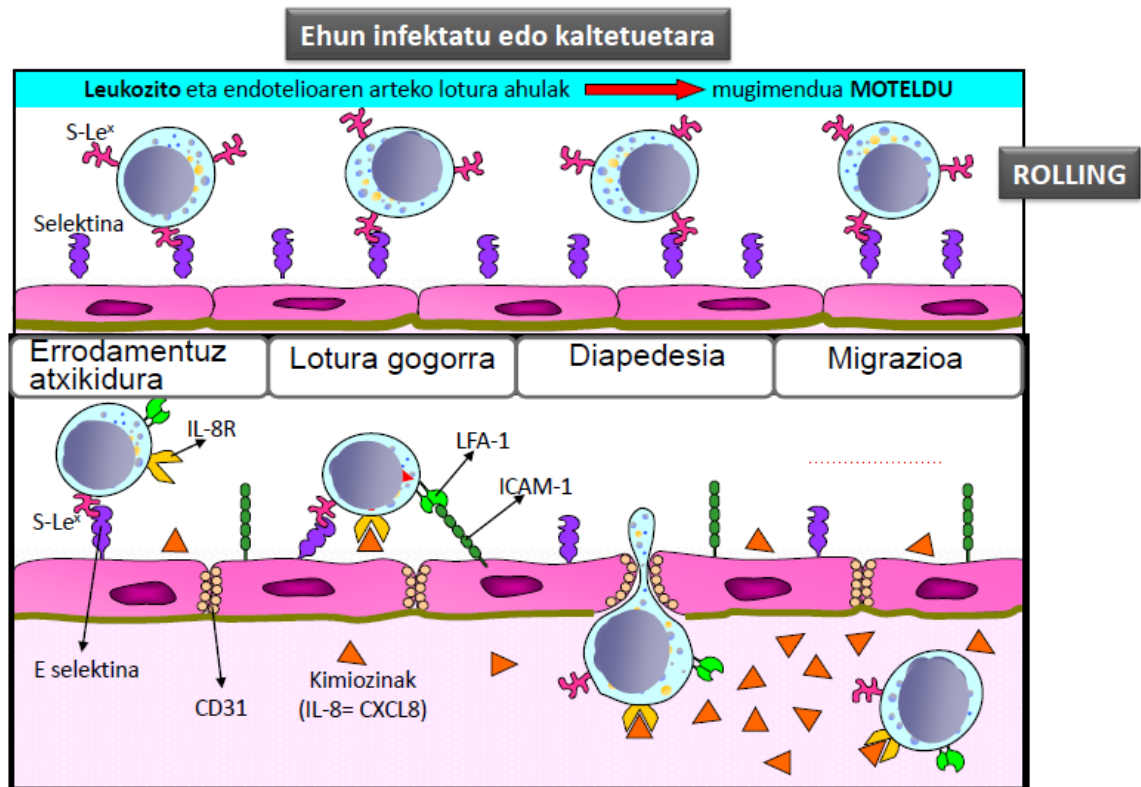
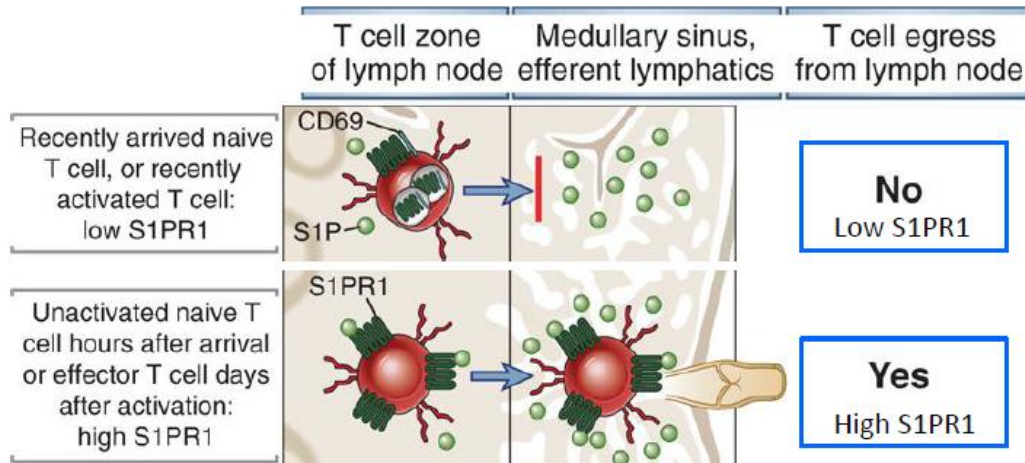
1. lotura ez da oso indartsua selektina eta sialomuzina artekoa. Gero intergrina eta Ig arteko loturarekin ondo finkatuko da. Kimiokina lotzen joango dira eta sialumuzinak afinitate altuagoarekin finkatuko dira. Diapedesia emango da.

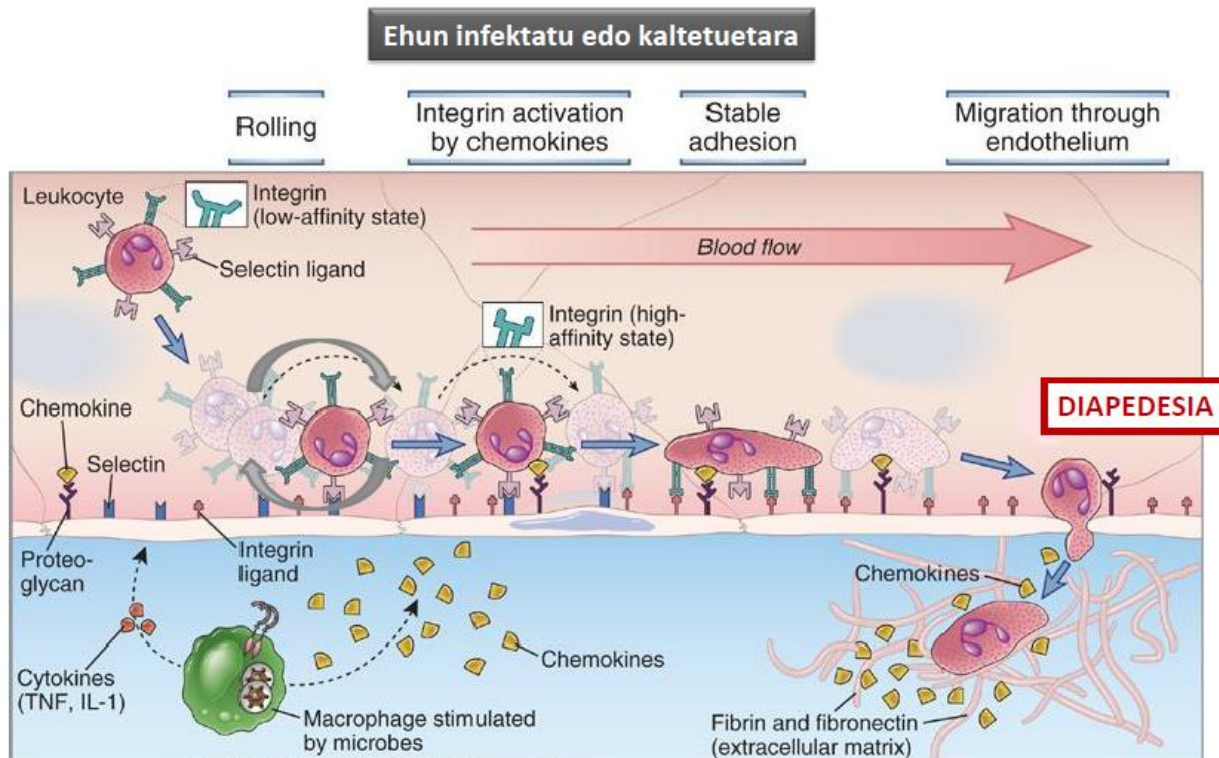


Lipido kimiotaktikoa: **esfingosina 1-fosfato de esfingosina (S1P)**

Odola eta Linfan: kontzentrazio altua

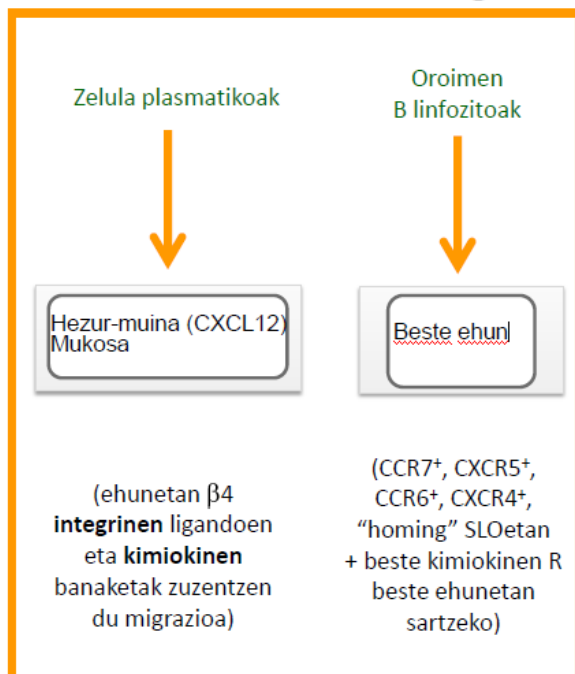
Linfa ehunetan: kontzentrazio baxua (S1P liasa entzima degradatiboa)





Linfozitoen odol mugimendua: Errodadurazko atxikimendua da, eta hau galtzen denean diapedesia gertatuko da.

B Linfozito efektoreen migrazioa

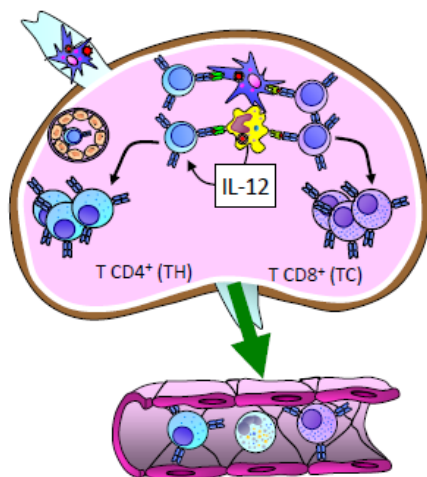


T zelula efektoreen migrazioa

- ☐ CCR7-, L-selektina-
- ☐ Infekzio-fokuetan atxikidura-molekulak eta kimiokinen errezeptoreak adierazten dituzte
- ☐ Zenbait kimiokinak adierazten diren lekuetara joaten dira

| Hartzailea | Zelulak | Non sartzeko |
|------------|----------------------------------|---|
| CCR4 | Th2, Th17 Th2 Th17 | Azala Asma (arnasbideak hanturan) Ehunak (hanturan) |
| CCR5 | Th1 TCD8 ⁺ | Ehunak (hanturan) Ehunak (hanturan) |
| CCR6 | Th17 | Ehunak (hanturan) |
| CCR8 | Th2 | Azala |
| CCR9 | Th17 TCD8 ⁺ | Mukosa |
| CCR10 | Th17 TCD8 ⁺ | Azala |
| CXCR1 | TCD8 ⁺ | Ehunak (hanturan) |
| CXCR2 | Th1 Th17 TCD8 ⁺ | Ehunak (hanturan) |

T zelula efektoreen migrazioa



- ☐ Thf: SLOetan BLak aktibatzeko
- ☐ Th1, Th2, Th17: SLOetatik irten
linfa-hodi eferentetik → Konduktu torazikoa →
Odola → ehun periferikoetara
- ☐ Treg: SLO eta ehun periferikoetan

Oroimen T linfzitoak

