

11. GAIA: OROIMEN IMMUNOLOGIKOA

B LINFOZITOAK

Oroimena mantentzeko TCD4 linfozitoak aktibatu behar dira, hau da T-menpeko antigenoak beharko dira. 2 B linfzito mota izango ditugu: Bizitza luzeko zelula plasmatisikoak eta oroimeneko linfzitoak.

Honi esker, antigenoa bigarren aldiz sartzen denean erantzun sekundarioa aurrera eramango da, azkarragoa, indartsuagoa eta espezifikoagoa. Honen aplikazio zuzenak dira txertoak, ostalariaren immunitate-sistema martxan jartzea baitute helburu, bigarren kontaktu baten aurrean prest egoteko.

Antigenoaren arabera burututako mekanismoa ezberdina izango da. Batzuetan, antigorputzen ekoizpena urte askotan mantentzen da, 40-75 urte. Beste zenbaitetan, ordea, antigorputzen kontzentrazioa jaitsi eta desagertzen da eta berriz ere txertoa jaso behar izaten da. Infekzio akutuen aurka lortzen den babesa hobe izango da, antigorputz ugari sortuko baitira eta oroimena hobe izango baita.

1. BIZITZA LUZEKO PLASMOZITOAK

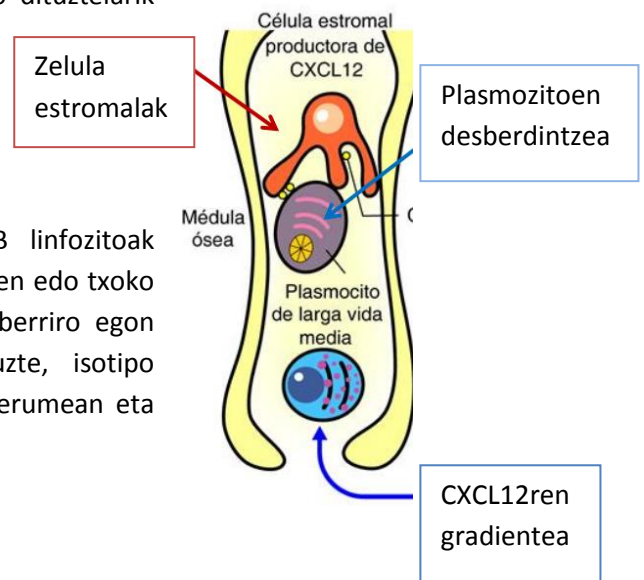
Linfzito hauek linfa organo sekundarioetatik aktibatuta irtengo dira eta hezur-muinera joango dira.

Zelula estromalek CXCL12 izeneko biziraupen seinaleak ekoizten dituzte, orokorrean kimiokinak eta biziraupen-faktoreak, B linfzitoak bizirik mantentzeko beharrezkoak direnak. Horiez gain, beste faktore batzuk ere ekoizten dira: BAFF (*B cell activation factor*), APRIL (*A proliferation induced ligand*), IL-6. Seinale hauek B linfzitoak hezur muinean bizirik mantentzeko beharrezkoak dira.

Plasmozitoetan **Blimp-1** izeneko proteina adierazten da, biziraupenarekin eta antigorputzen ekoizpenarekin zer ikusia duena. Horrez gain, plasmozitoetan desberdintzapena ematen da. Plasmoblastoek, zitokinak detektatu eta hezur-muinera joateko CXCR4⁺ hartzailea beharko dute, honi esker bertako CXCL12 zitokinak ezagutuko dituztelarik eta beraz, ez dituzte CXCR5⁺ eta CCR7⁺ izango.

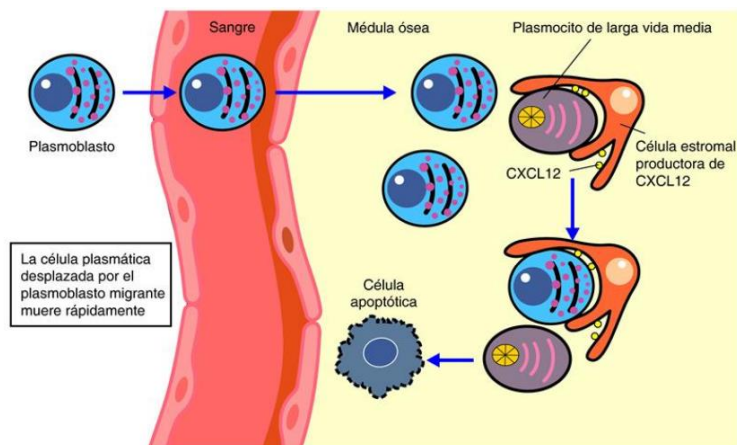
Hezur-muinetik CXCL12-ren gradientea egongo da.

Hezur muinean gune konketuak izango ditugu B linfzitoak mantentzeko, hau da, biziraute jarraitzen dute kokapen edo txoko desberdinetan. Beti ere, antigenoarekin kontaktuan berriro egon gabe. Hauek antígeno espezifikoak ekoitziko dituzte, isotipo aldaketa jasan baitute: IgG, IgA eta IgEak. Gainera, serumean eta



beste fluidoetan antigorputzen kontzentrazio konstantea mantentzen dute, degradazio eta sintesiaren arteko oreka emango delarik, babesa emateko. Batzuek hilabeteak, urteak edota bizitza osoan mantendu ditzakegu.

Badugu txoko kopuru konkretu bat, gutxi gorabehera 10^9 txoko ditugu; hau da, 1000 bat antigenoren aurkako B linfozitoak gorde ditzakegu. Arazoa, ordea, txoko guztiak betetzen direnean sortuko da. Izan ere, antigeno berri batekin kontaktuan jartzen bagara, honekiko espezifikoak den plasmazitoa sortuko da. Honi tokia egiteko, beraz, beste bat galdu beharko dugu.

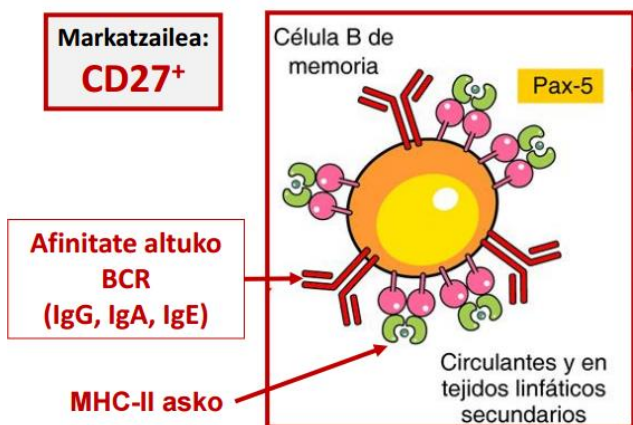


2. OROIMENeko B LINFOZITOAK

Ezaugarria	Erantzun primarioa 1.kontaktuko erantzuna	Erantzun sekundarioa 2.kontaktua
Erreakzio-denbora	5-10 egun	1-3 egun
Erreakzio maximoa	Txikia	Handia
Isotipoa	IgM (IgG gutxi)	IgG (IgM, IgE)
Afinitatea	Baxua, aldakorra	Altua (heltze prozesua), hipermutazio somatikoa eman da.
Antigeno mota	Immunogeno guztiak	Proteikoak

B linfozito hauek afinitate altuko BCR-ak, MHC-II molekulak eta $CD27^+$ markatzaileak dituzte.

Horrez gain, **Pax-5** transkripzio-faktorea aktibatuta dute. B linfozito hauek zirkulatzailerak izan daitezke, SLO eta odolean zehar zirkulatuko dutelarik antigenoa sartuz gero prest egoteko, edo SLO-etan manten daitezke, (homing).



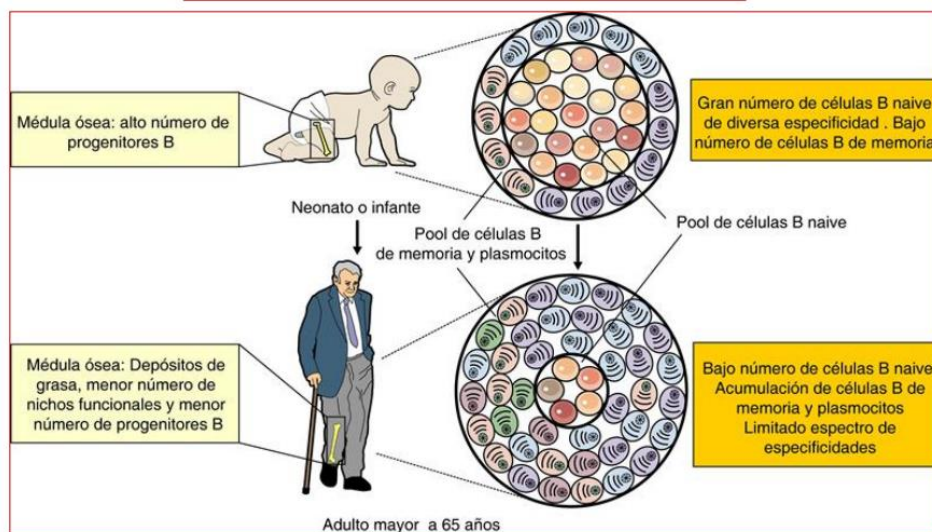
Beste molekula batzuk ere badituzte: FcγR, C3bR, CD40, MHC-II, B7...

Kopuruari dagokionez milioi asko ditugu, eta **ugalketa homeostatikoari** esker poliki-poliki ugaltzeko gaitasuna dute, populazioa konstante mantentzeko moduan. Izan ere, bizi osoa irauten ez dutenez, ugaltu egin behar dira populazioa mantentzeko.

B linfzito hauek aktibatzen bi aukera daude:

1. Antigeroarekin **bigarren kontaktua** izatea, erantzun sekundarioa sortuz. Kasu honetan ugalketa azkarra eta masiboa emango da (hedapen klonala), bizitza ertain-luzeko plasmazito berriak sortzeko.
2. TLR (PAMP-ak ezagutzeko) ala zitokinen ligandoa

Hala ere, zenbait arazo aurki ditzakegu. Lehenengo hilabeteetan umeen gorputzean amaren antigorputzak daude eta antigenoa sartzen bada umearen immunitate sistema ezin da martxan jarri neutralizatuta dagoelako amaren antigorputzen babesarekin. Nagusiak garenean ere defentsak ez dira oso onak izaten. Izan ere hezur-muineko txoko (bizitza luzeko plasmazitoak gordetzeko erabiltzen direnak) batzuk gantz ehunarekin estaltzen dira. Beraz, txoko gutxiago ditugunez, gaixotasunak pairatzeko arriskua handiagoa izaten da, eta txertoan ez dira horren eraginkorrak izaten.



3. ERANTZUN T-INDEPENDENTEA

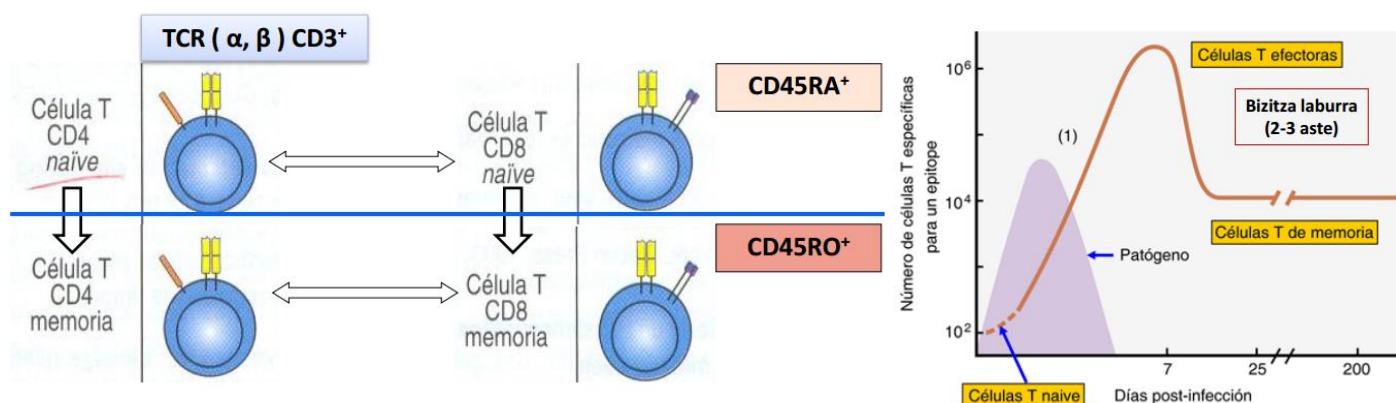
Hauetako gutxi batzuekin oroimena lor badezakegu ere, gehienetan ez da erantzun sekundariorik sortzen edota erantzun sekundario ez klasikoak izaten dira, IgM-ek hartzen baitute parte (ez dago isotipo aldatetarik). IgMek antigorputzetan oinarritutako erantzun azkarrak eta indartsuak emango dituzte. Hori dela eta antigorputzen afinitatea ez da oso altua izango. Antigorputz hauek bakterio-kapsuletako polisakarido batzuekin (TI-2) interakziona dezakete.

T LINFOZITOAK

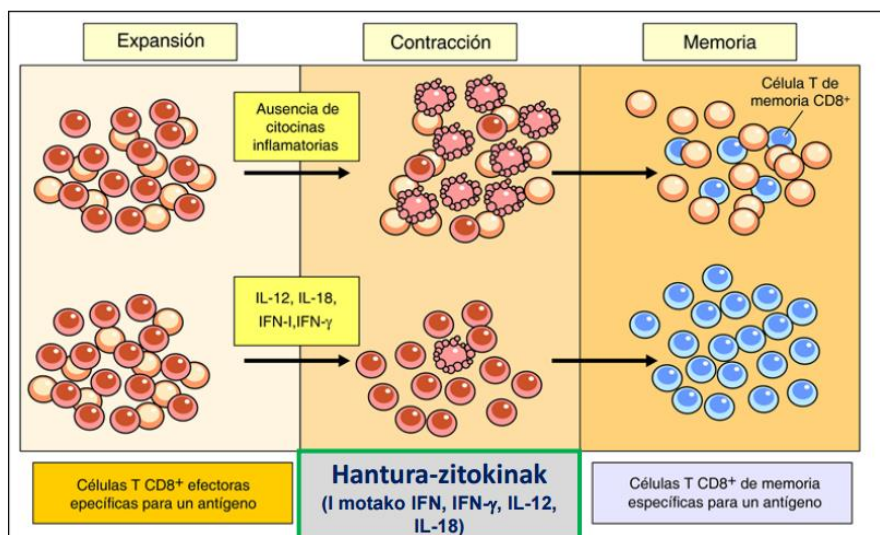
Oroimeneko T linfzitoek CD45RO⁺ proteina dute. Hau ezberdina izango da oroimeneko eta linfzito birjinetan:

- Oroimenekoak: CD45RO⁺
- Birjinak: CD45RA⁺

Orokorrean ugalketa homeostatikoa dute, poliki-poliki hazten dira, hildako zelulak birjartzeko. Gainera antigenoarekiko kontaktua ez da beharrezkoa



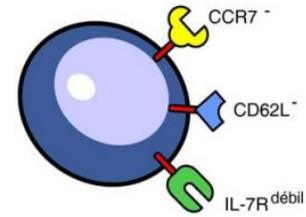
Lehenik eta behin, zelulen hedapen klonalaren fasea ikusiko dugu (5-8 egun), zelula batetik 10.000 bat zelula lortu daitezke. Gero, ordea, kontrakzio fasea dator eta berta T linfzito gehienak hiltzen dira (%90 inguru). Bizirik mantentzen direnak bizitza luzeko oroimeneko T linfzitoak izango dira. Horrez gain, ikusi daiteke koestimulazio seinaleei esker t linfzito gehiagok irauten dutela bizirik.



Oroimeneko T linfozitoen artean bi azpipopulazio bereizten ditugu: efektoreak eta zentralak.

OROIMENeko T LINFOZITO EFEKTOREAK (T_{ME})

Ehun periferikoetan aurkitzen dira, eta baita odol eta organo sekundarioetan ere, antigenoen kontaktutik gertu hau sartzean prest egoteko. Ez dute L-selektina (CD261) ezta CCR7rik ere.



Mota honetako T linfotitoak aktibatzeke antigenoekiko bigarren kontaktua beharrezkoa da, funtzio efektore azkarra betetzeke. Horrez gain, hanturazko zitokinak ekoizten dira: I motako IFN, IFN- γ , IL-12 eta IL-18.

Ehunetako berehalako babesa edo lehenengo babesa kontsideratzen dira eta funtzio efektoreari dagokionez bi motatakoak ditugu:

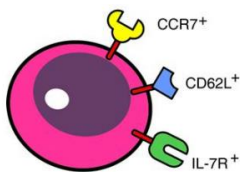
- $T\ CD4^{+}$: Zitokinak ekoitzi eta jariatuko dituzte
- $T\ CD8^{+}$: Zelulak suntsitzeko ahalmena, aktibitate zitotoxikoa handituz.

Kimiokinetarako hartzaileak eta atxikidura molekulak beharrezkoak dituzte. Aktibatzen direnean antigenoa harrapatzen duten lekuaren arabera ehun ezberdinetara migratuko dute. Batzuetan migrazioa leku konkretuetara izaten da (mukosetara, azala). Beste zenbaitetan, ordea, migrazioa leku ez-errestriktiboetara izaten da (gibela, parenkima, barea).

Pool T_{ME} > Pool T_{MC}

Azkenik, ikusi daiteke infekzioa pairatu eta lehenengo egunetara T linfotito efektoreen kontzentrazioa T linfotito zentralena baino handiagoa dela.

OROIMENeko T LINFOZITO ZENTRALAK (T_{MC})



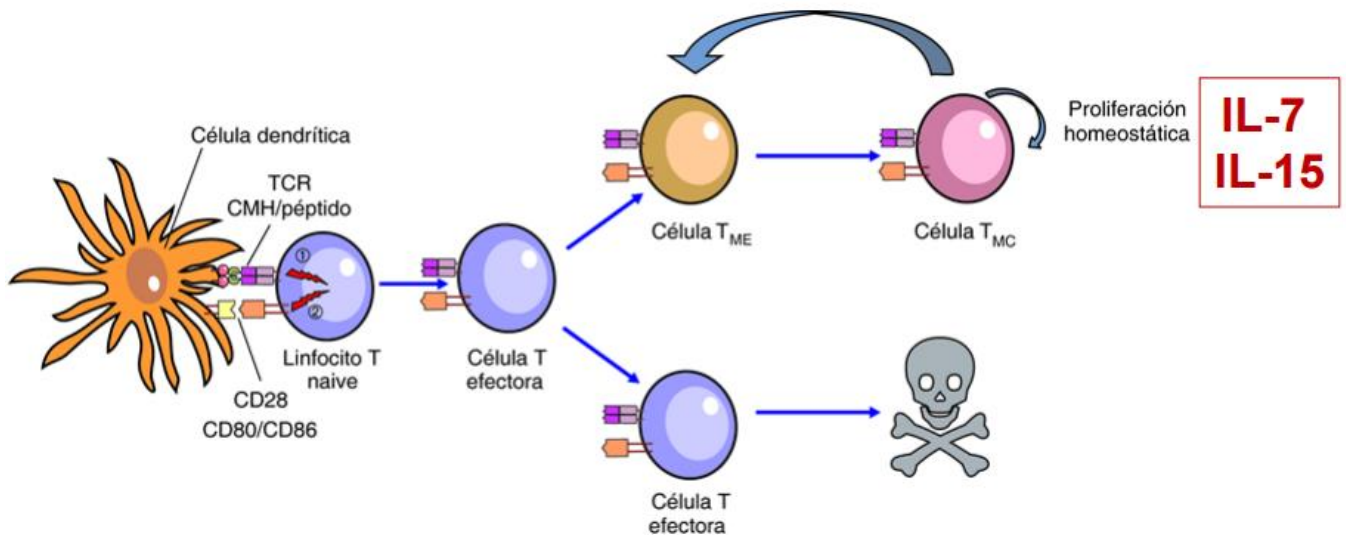
Linfotito mota hauen linfa organo sekundarioetan, odolean eta hezur-muinean aurkitzen ditugu. Efektoreek ez bezala, linfotito hauek badituzte L selektinak eta CCR7⁺ hartzailea mintzean. Hauek beti hedatzen dira ugalketa homeostatikoaren bidez, antigenorik gabe.

Gainera, zitokinen bidez kontrolatzen dira:

- IL-7 : Biziraupen seinalea emango du, apoptosia kontrolatuz
- IL-15 : Ugalketa homeostatikoa indusituko du

TCD4⁺ MC-ak oroimeneko Th0-ak izango dira eta T CD8⁺MC-ak berriz, oroimen zentraleko Tc-ak. Hauek, SLO-etan eta odol, SLO eta hezur-muinean zehar zirkulatu dezakete.

Antigenoarekin bigarren kontaktua izatean erantzun azkarra bideratuko dute. Alde batetik hedapen klonala indusituko da eta bestetik, zelula efektoreak desberdintzatu.

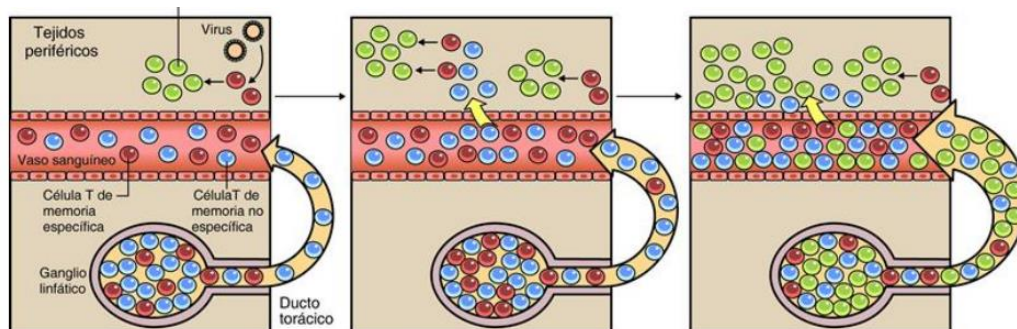


Desberdintze prozesuari buruz dagoen hipotesia honakoa da:

Lehenengo oroimeneko T linfozito efektoreak sortzen dira, baina ondoren poliki-poliki oroimeneko T linfozito zentralak bihurtzen hasiko dira. Gainera, ugalketa homeostatikoari esker azken hauek izango dira mantentze direnak. Ondoren, antigenoarekin bigarren kontaktua izatean zelula efektore bihur daitezke.

T oroimena berrinfekzioan:

Hasiera batean, periferian dauden T linfozito efektoreak aktibatu eta ugaltu egingo dira. Bertan hantura sortzen duten molekulak ekoitziko dira (zitokinak..). 24-72 ordura berrinfekzioa gertatzen denean, T linfozito berriak bilduko dira, espezifiko eta ez-espezifikoak. Zelula dentritikoek antigenoa harrapatu eta linga gongoiletara eramango dituzte. Aktibatu ondoren, bertatik aterako dira eta migratu egingo dute eta T linfozito zentral aktibatuak izango ditugu. Hauek infekzio gunetara migratuko dute.



Guzti honen ondorioa honakoa izango da: bigarren kontaktuko erantzuna azkarragoa izango da eta honi esker batzuetan sintomarik gabekoa (asintomatikoa) izatera iritsi daiteke, mikroorganismoak oso azkar suntsitzen direlako.

