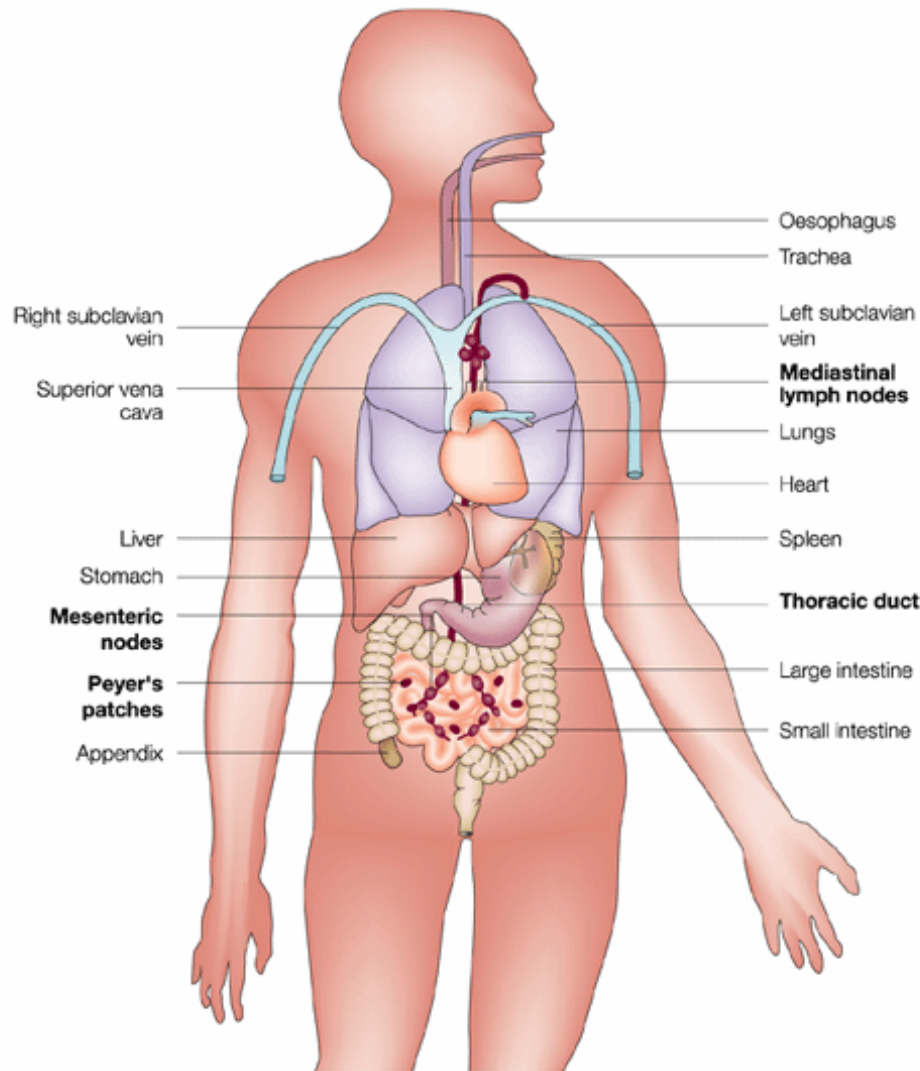


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Morella Bouchard
IDIC-ULA



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS



Tejido linfoide relacionado con mucosas de aparatos:

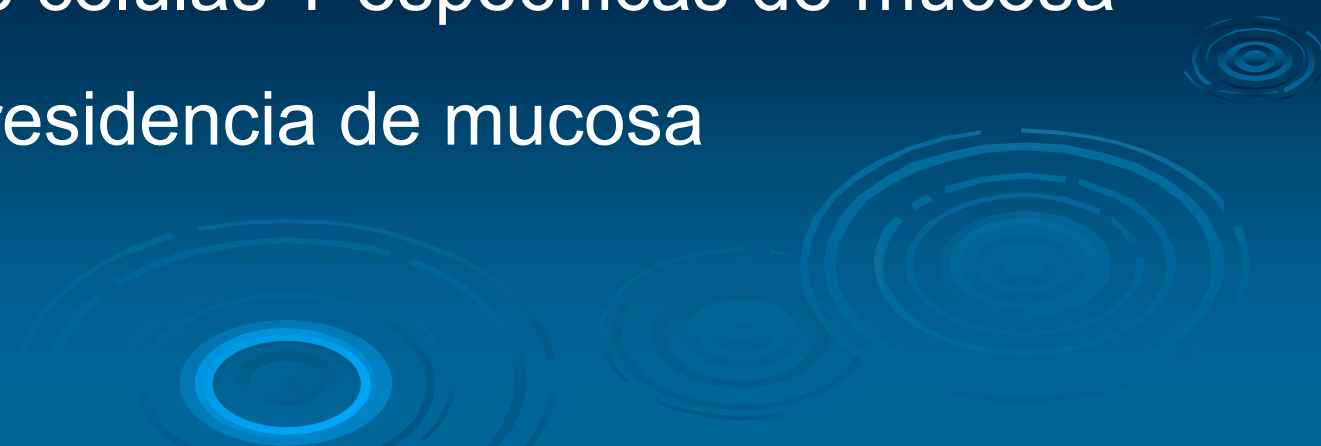
Digestivo

Respiratorio

Urogenital

SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

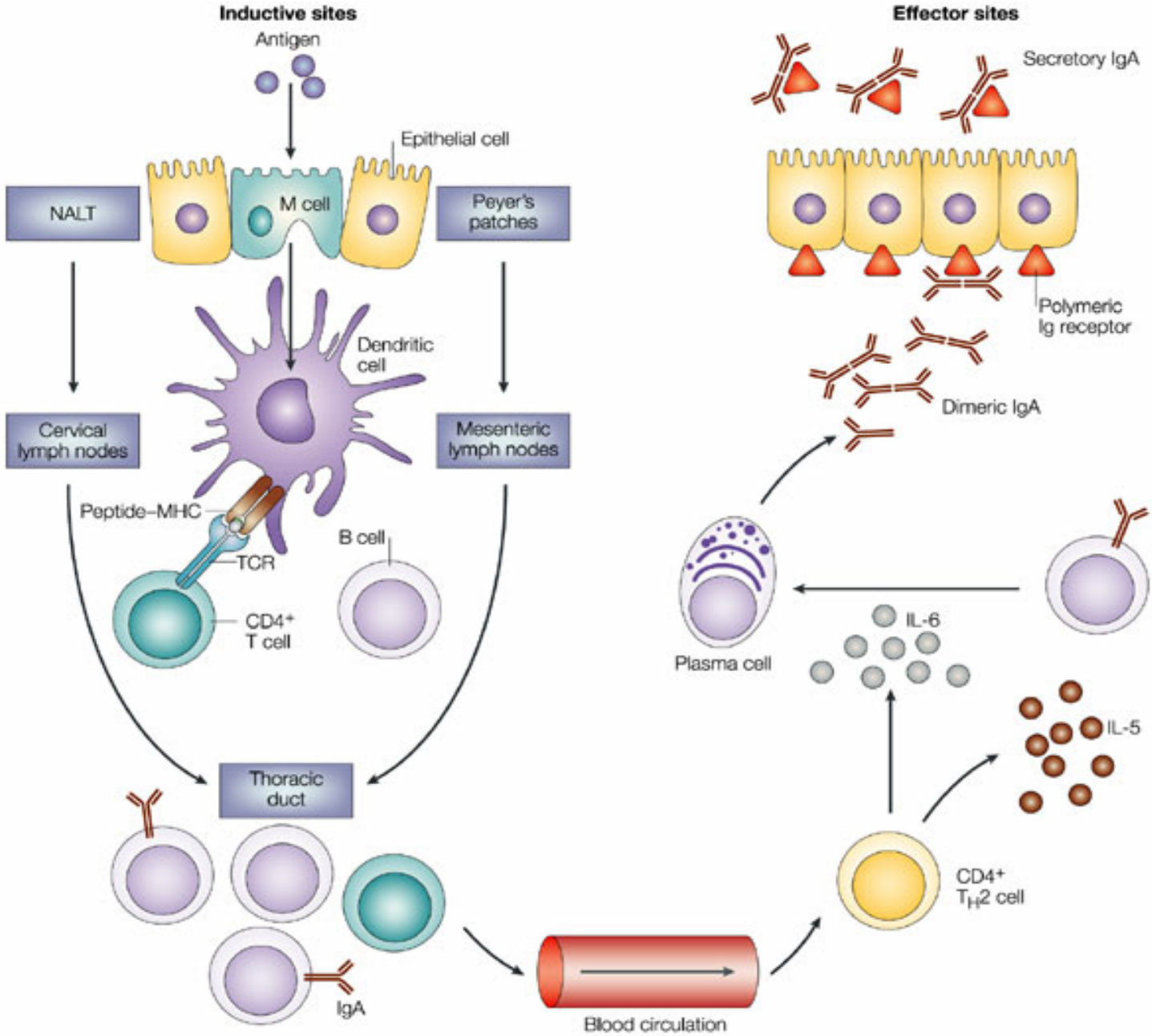
Características que lo diferencian del tejido linfoide sistémico:

- Presentación y procesamiento del Ag
 - Producción de IgA
 - Población de células T específicas de mucosa
 - Sistema de residencia de mucosa
- 

SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Factores protectores no inmunitarios:

- Flora bacteriana comensal
- Actividad motriz en la mucosa
- Sustancias como ácido gástrico y sales biliares
- Glucocálix
- Factores innatos (lactoferrina, lactoperoxidasa)



SITIOS DE INDUCCIÓN:
 Presentación de Ags a Linfocitos T y B *naive*

SITIOS EFECTORES:
 Células efectoras se diferencian y cumplen su función

SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

➤ SITIOS DE INDUCCIÓN

MALT

NALT (adenoides, amígdalas, FLA,
anillo de Waldeyer)

BALT

GALT (PP, FLA)

Apéndice

SALT/DALT (glándula o ducto salivar)

LDALT

CALT

TALT

LALT

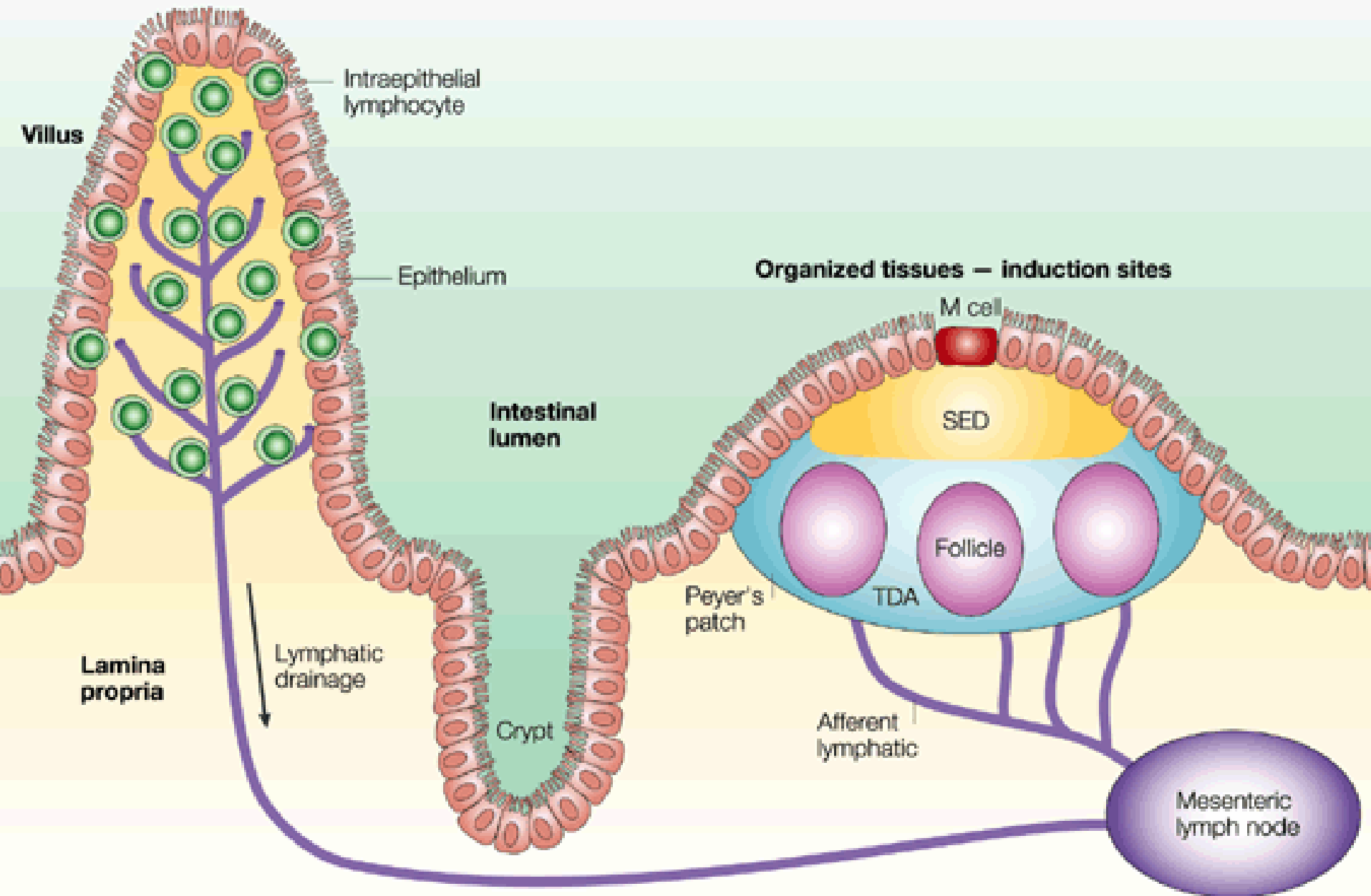
Nódulos linfáticos regionales y locales

➤ SITIOS EFECTORES

Lámina propia

Epitelio intestinal

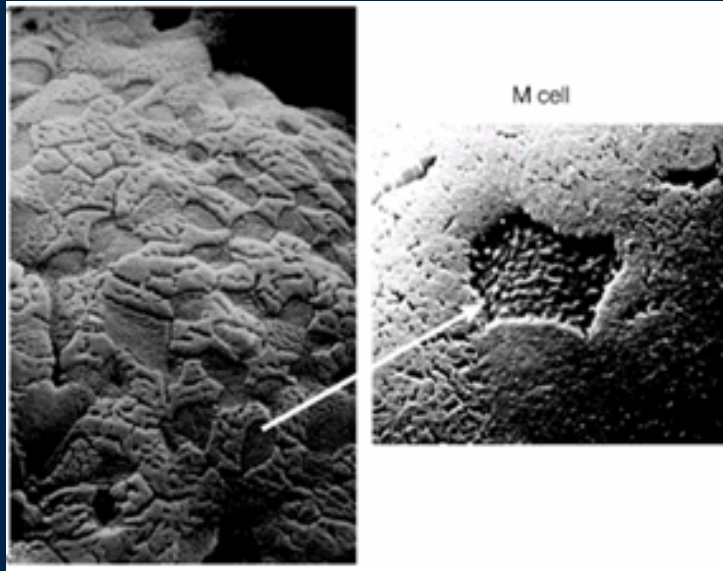
Estroma de glándulas
exocrinas



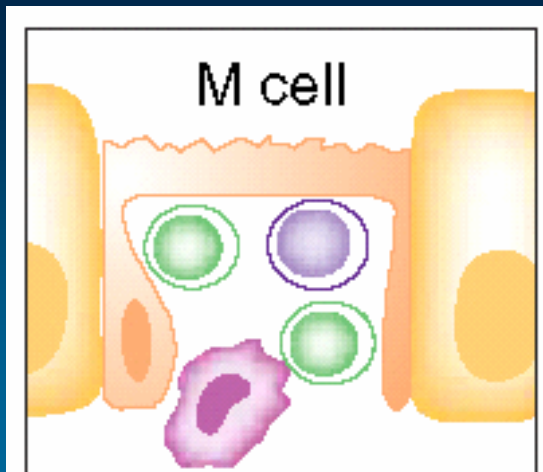
GALT

SITIOS DE INDUCCIÓN

Células M



- Células epiteliales especializadas en la captura de Ag
- Transportan el Ag sin procesarlo
- Bolsillo: CD y linfocitos
- Superficie apical: clatrina, patrones de glicosilación (sialyl Lewis A)
- No expresan MHC clase II



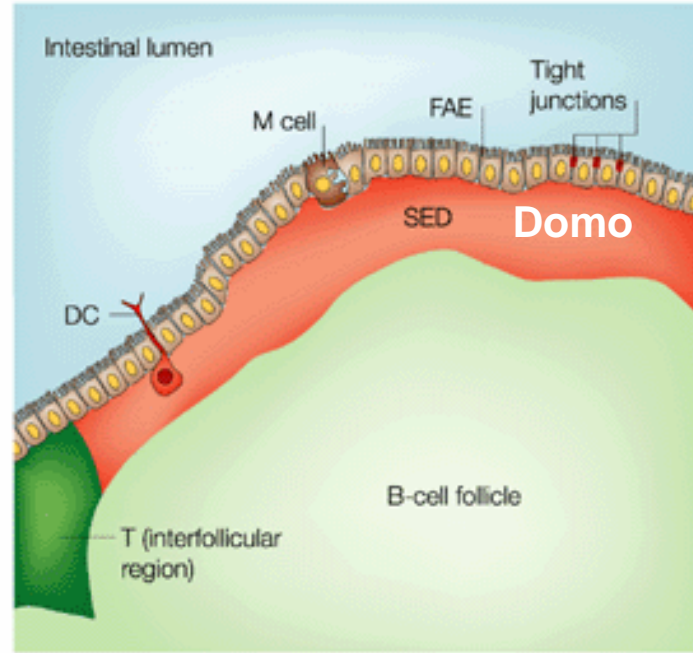
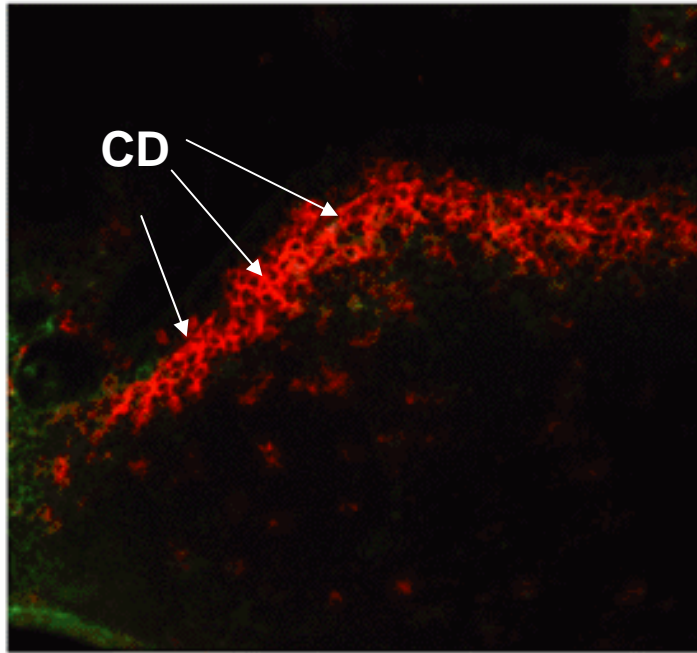
Características distintivas del epitelio mucoso intestinal

	Epitelio vellosos	FAE
Polarización y formación de uniones estrechas	Si	Si
Membrana basolateral	Sin bolsa	Con bolsa
Borde apical en cepillo	Presente	Reducido
Glicocalix	Presente	Reducido
Clatrina	No	Si
Hidrolasas asoc a membrana	Presente	Poco o nada
Producción de moco	Presente	Poco o nada
Celulas Paneth	Presente	Poco o nada
CMH clase II	Si	No
Transporte de IgA	Si	No

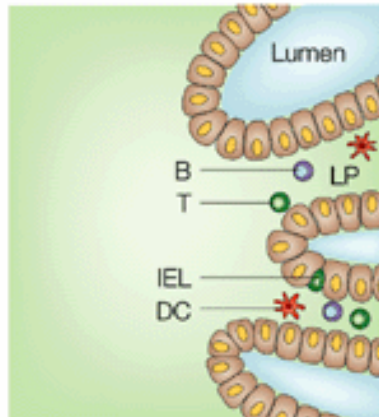
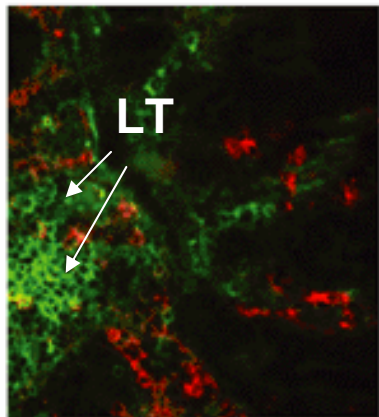
GALT

SITIOS DE INDUCCIÓN

a Peyer's patch



b Villus epithelium



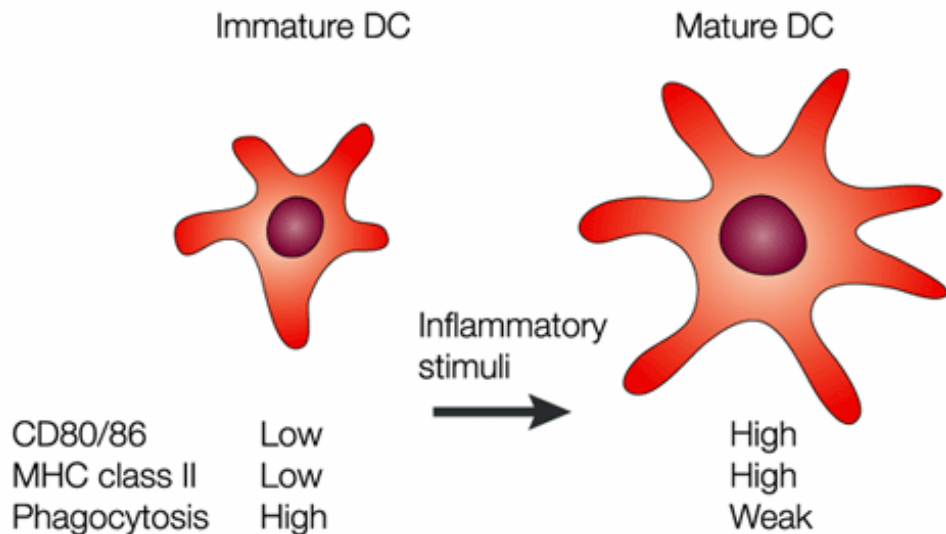
Domo

- Área entre FAE y folículo linfoide
- Contiene CD, macrófagos, pocos linfocitos T CD4+, CD8+ y B

SITIOS DE INDUCCIÓN

CÉLULAS DENDRÍTICAS

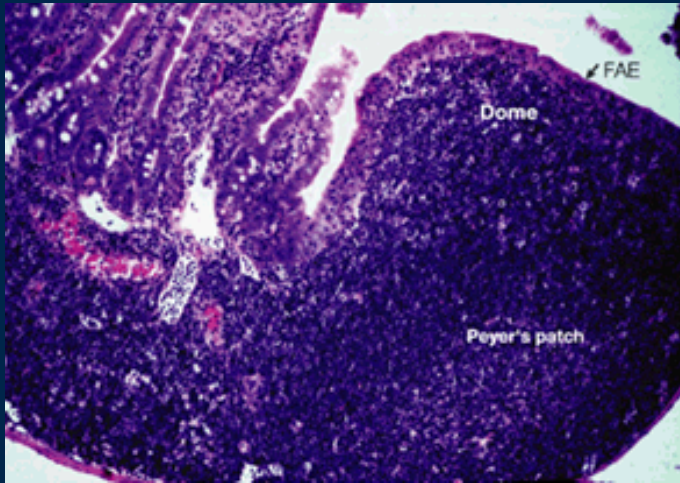
- Localización en mucosa depende de interacción CCR6 - CCL20 (MIP3 α). CCR7 localización en NLM
- Principalmente CD inmaduras que inducen anergia en células T



- Fenotipo CD11c+
- CD inmaduras producen IL-10, TGF β

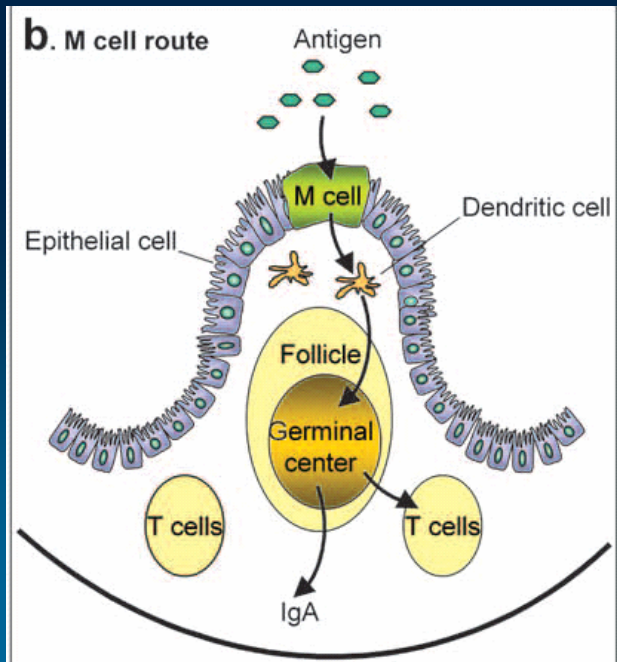
GALT

SITIOS DE INDUCCIÓN

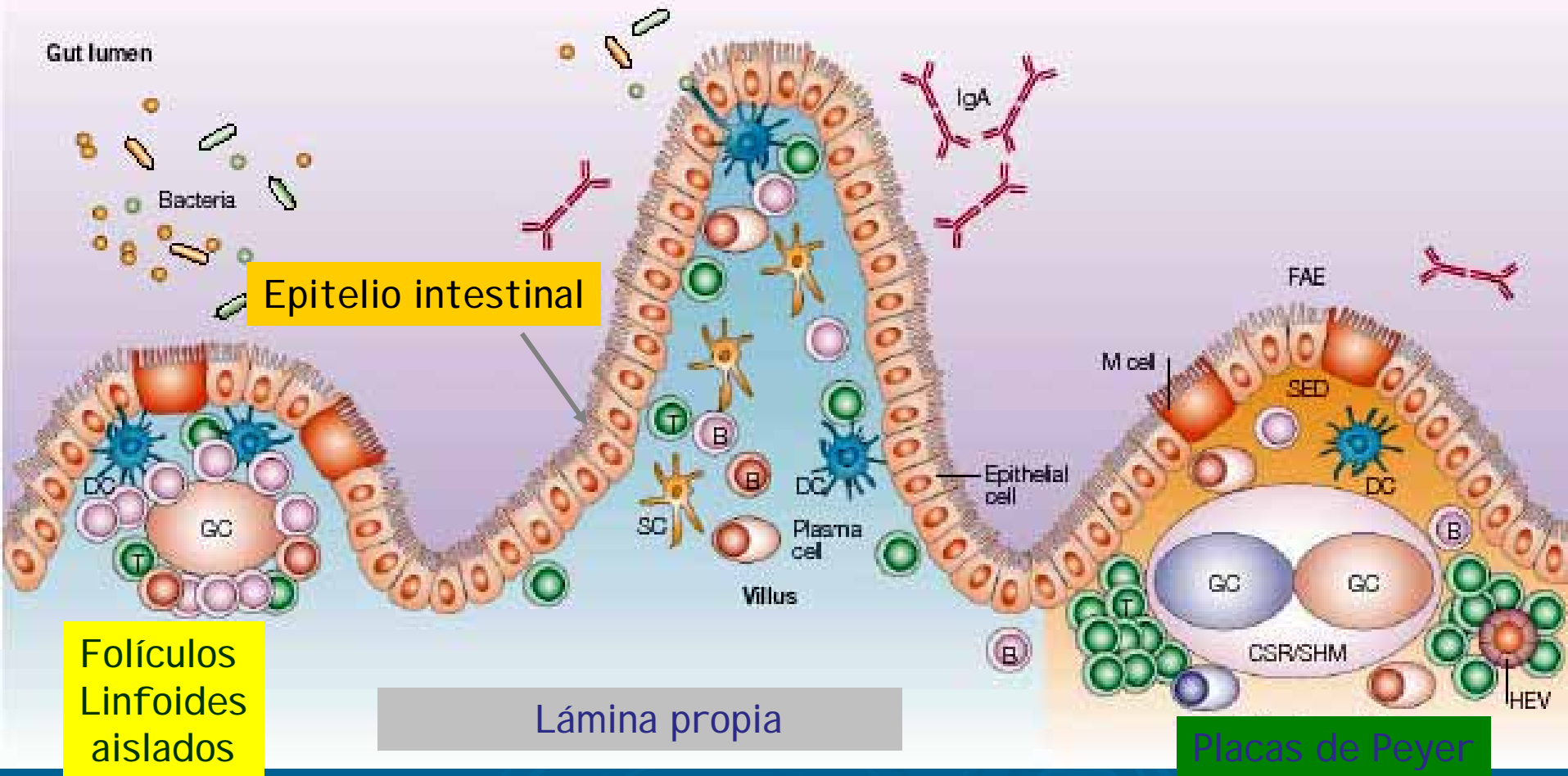


PLACAS DE PEYER

- Linfocitos T en domo, folículo y centros germinales, CD25+. CD4+ en los folículos, CD8+ áreas interfoliculares
- Linfocitos B en centros germinales se diferencian en células B con IgA de superficie. Zonas exteriores IgM+IgD+ entremezcladas con células T. Zonas interiores IgA+ y poca IgG+
- Las células plasmáticas migran a los sitios efectores

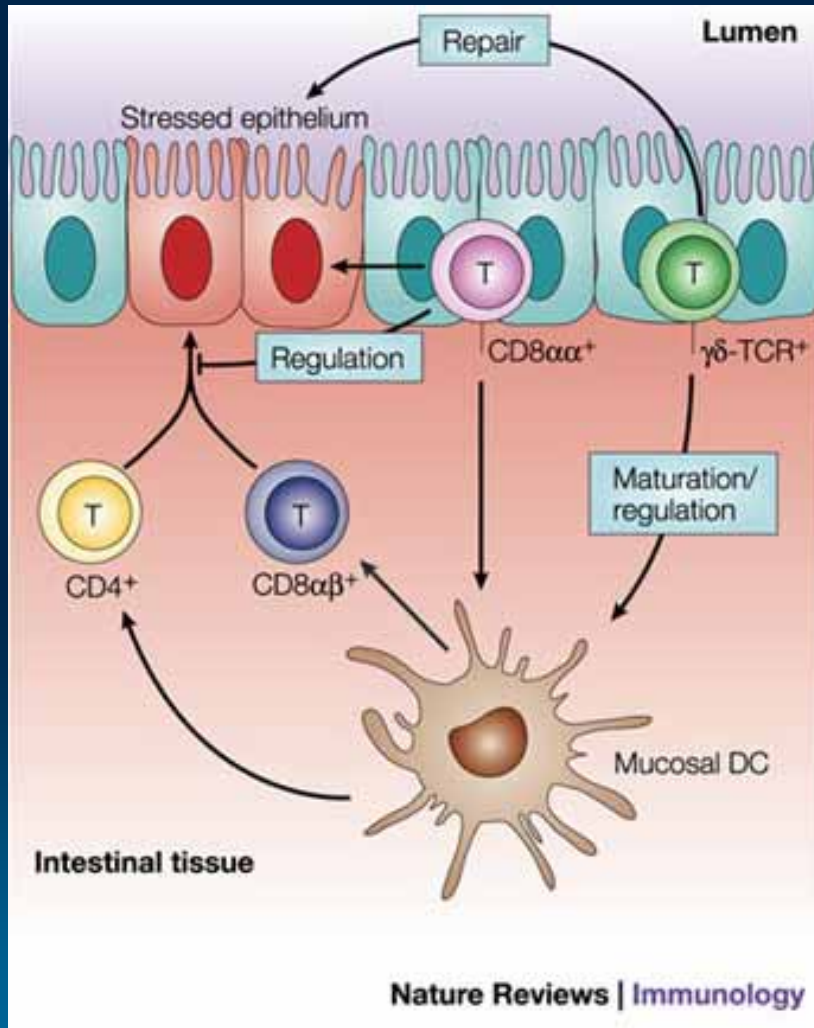


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

SITIOS EFECTORES



LINFOCITOS INTRAEPITELIALES

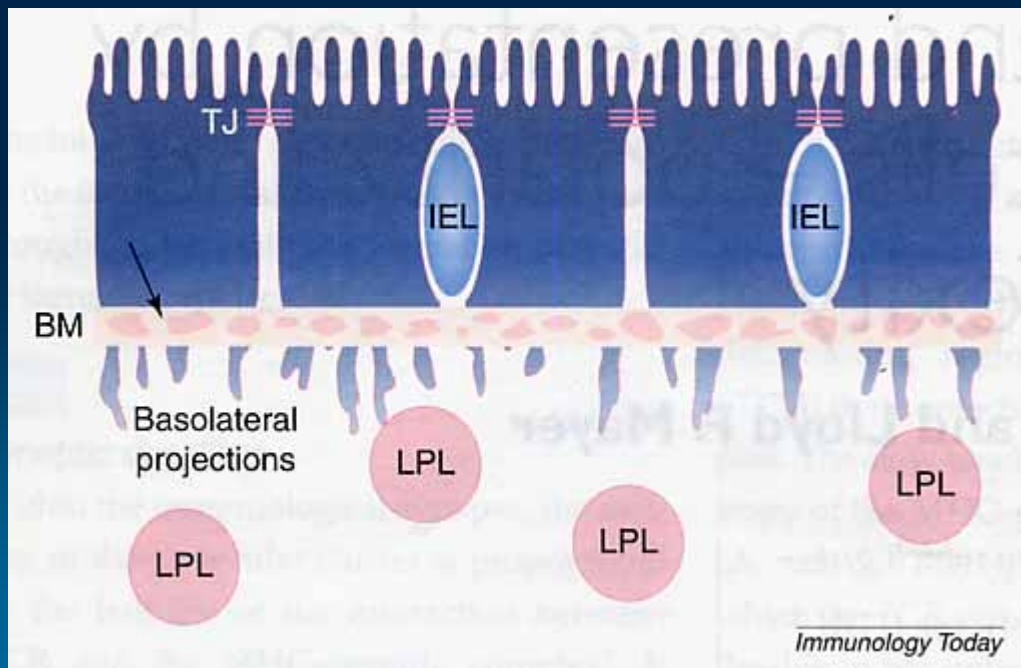
- Expresan $\alpha_E \beta_7$ que interacciona con E-cadherina en CEI
- Linfocitos T CD8+ > CD4+, CD8αβ+, CD8αα+CD3γ del FcεRI
- TCR αβ, TCR γδ (10% ID, 40% colon)
- Origen independiente del timo
- No se activa con facilidad
- Pocos NK

SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

SITIOS EFECTORES

CÉLULAS EPITELIALES INTESTINALES

- Pueden actuar como CPA
- Altamente polarizadas
- Expresión diferencial de receptores de superficie



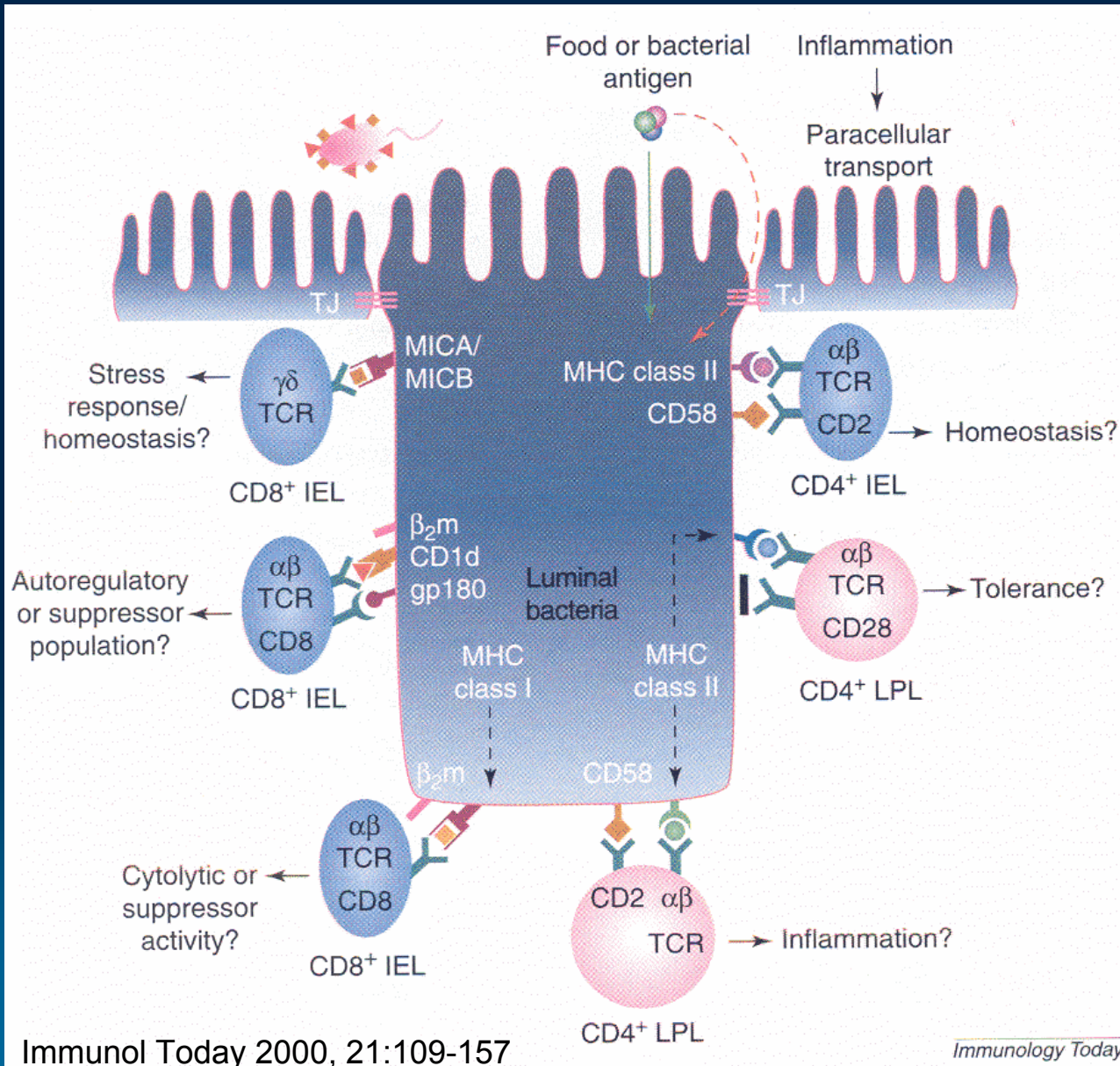
Immunology Today

Moléculas expresadas en CÈLULAS EPITELIALES INTESTINALES

	Localización
Moléculas involucradas en la presentación antigénica CMH clase I A, B, C CD1d Asociada con 2-m No asociada con 2-m MICA/MICB CMH clase II	Basolateral>>Apical Basolateral>Apical Apical>Basolateral Basolateral>Apical
Moléculas coestimuladoras CD58 Gp 180 Ligada a GPI Forma transmembrana ICAM-1	Basolateral Apical>>Basolateral Basolateral>>Apical Apical
Receptores para la internalización del Ag FcRn Velloidades Criptas Gangliósido GM1 Receptor de Ig polimérica	Apical>>Basolateral Apical=Basolateral Apical=Basolateral Basolateral>Apical

SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

SITIOS EFECTORES



CÉLULAS EPITELIALES INTESTINALES

SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

SITIOS EFECTORES

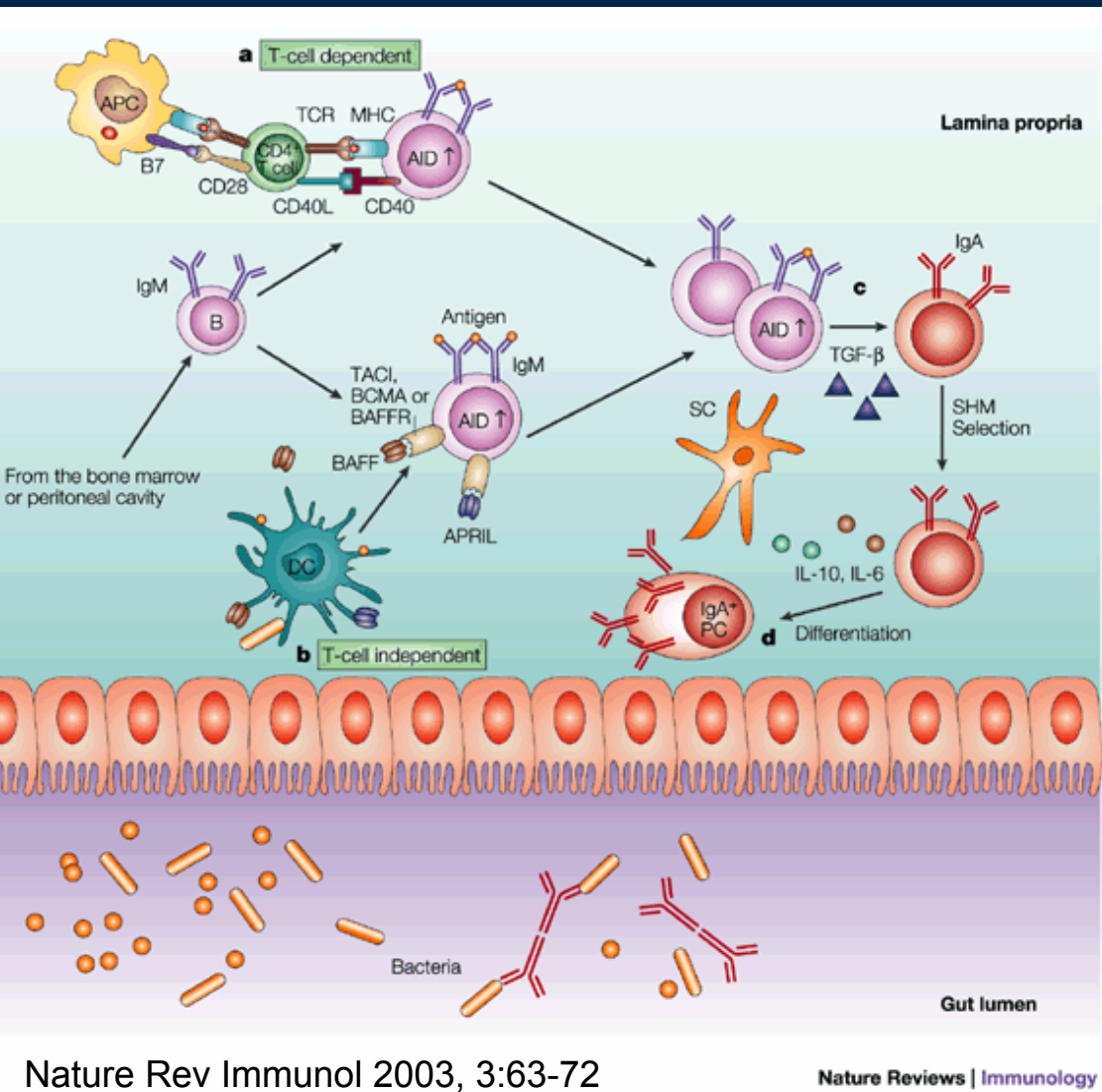


LÁMINA PROPIA

- Células plasmáticas productoras de IgA
- Células T CD4⁺ (60-70%) TCR $\alpha\beta$, CD45RO (>95%), CD69⁺, HLADR⁺, CD25⁺
- Macrófagos, CD, mastocitos y PMN

PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINA A SECRETORA

IgA secretoria

IgA1 tracto GI superior
Región de bizagra grande
rica en prolina

IgA2 tracto GI inferior y recto
Posee oligosacáridos con
residuos de manosa

CITOQUINAS

TGF β cambio de isotipo a IgA

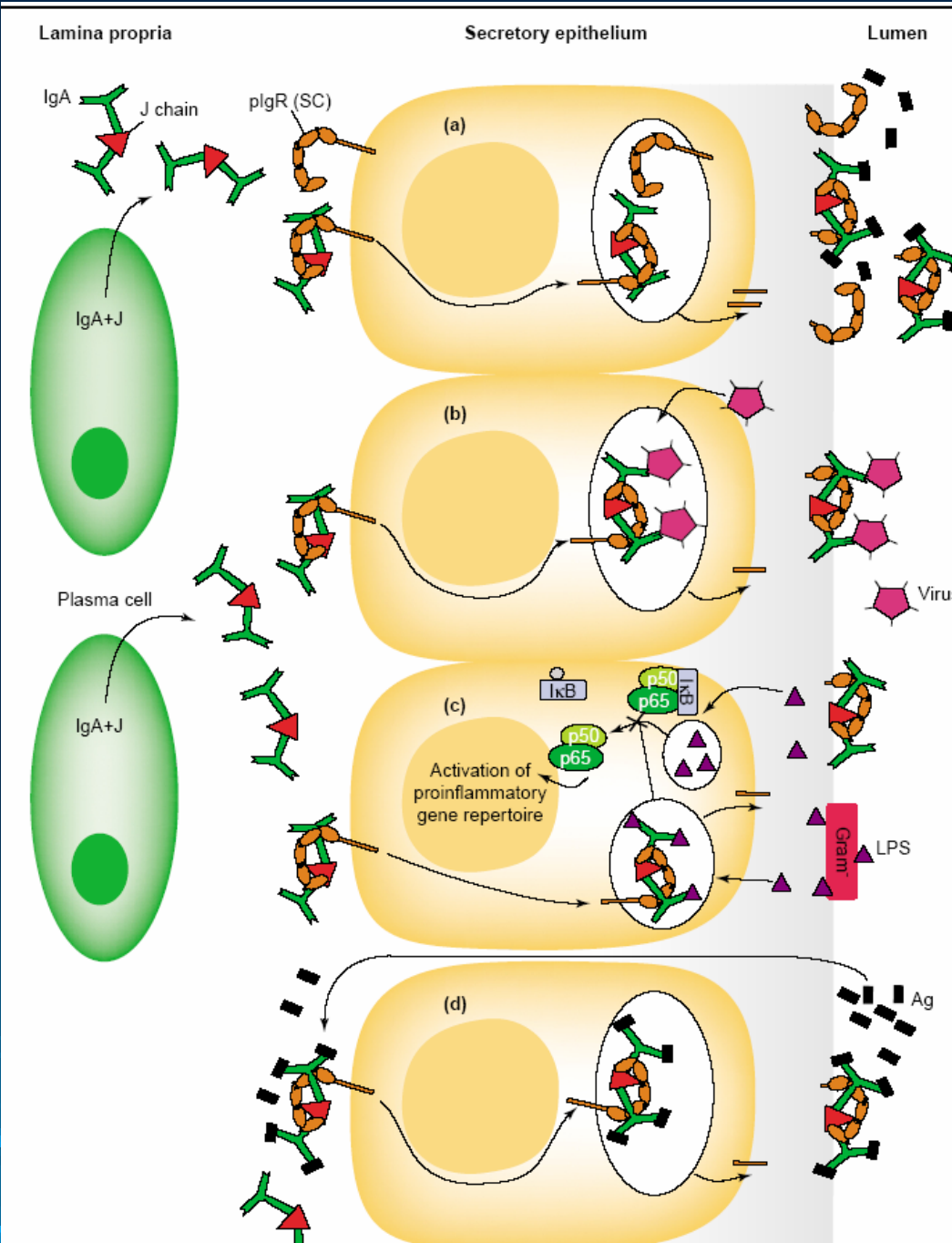
IL-2, IL-5, IL-10 expansión clonal

IL-6 favorece IgA2>IgA1

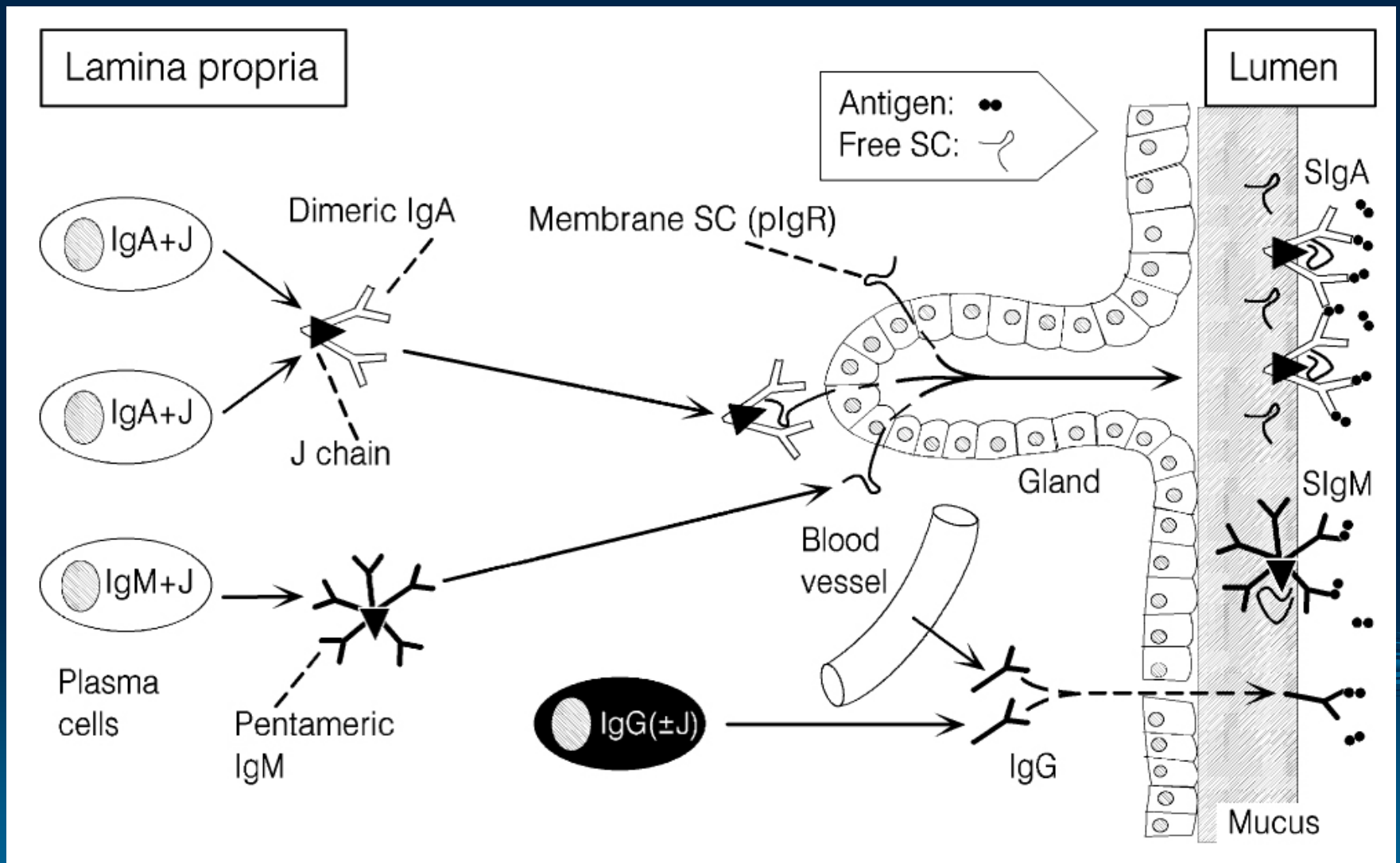
Linfocito TCR $\gamma\delta$ promueve IgA

Propiedades de la IgAs:

- Enlaza y aglutina Ags
- Resistencia a la proteólisis
- Antiinflamatorias

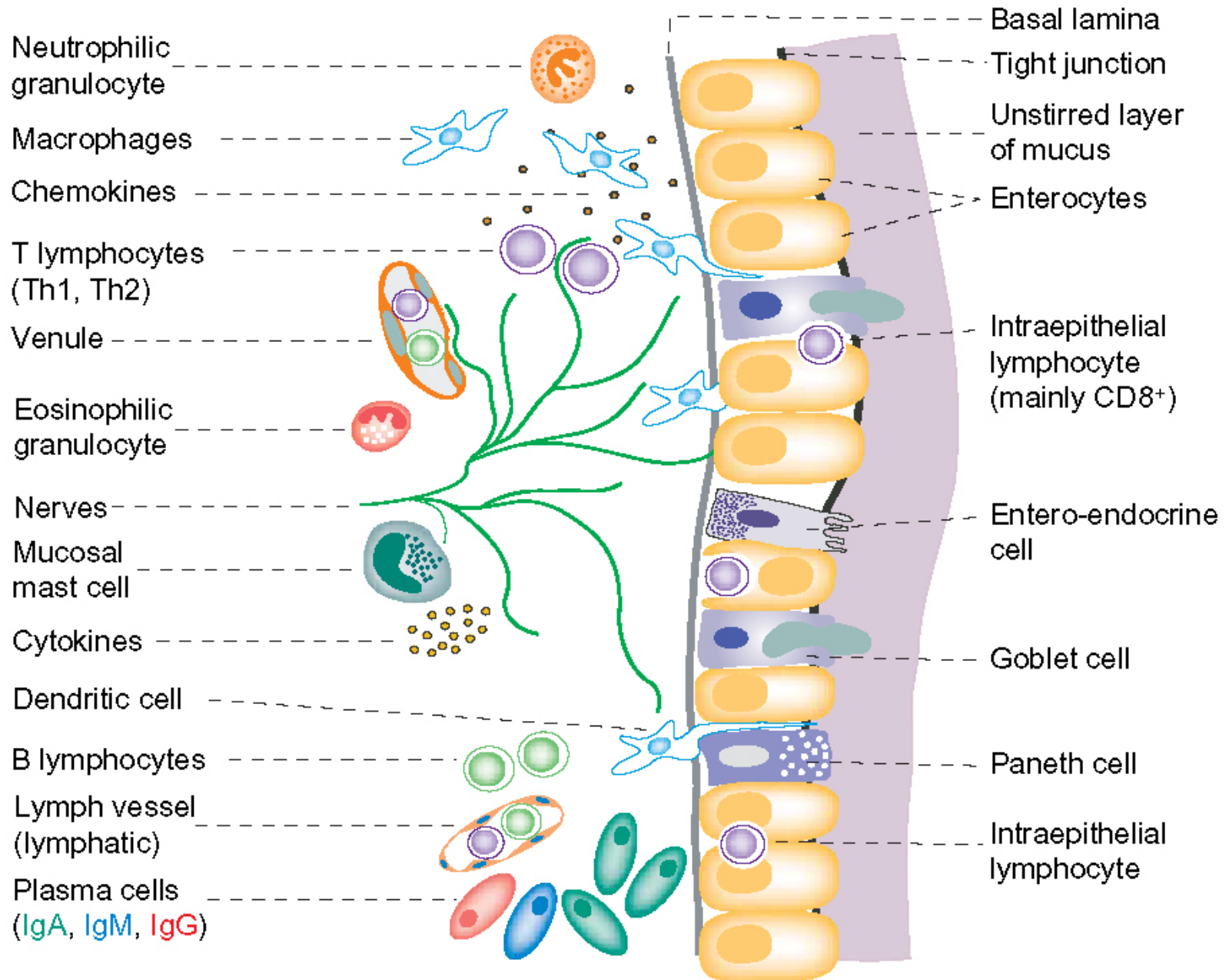


OTRAS INMUNOGLOBULINAS EN LA MUCOSA

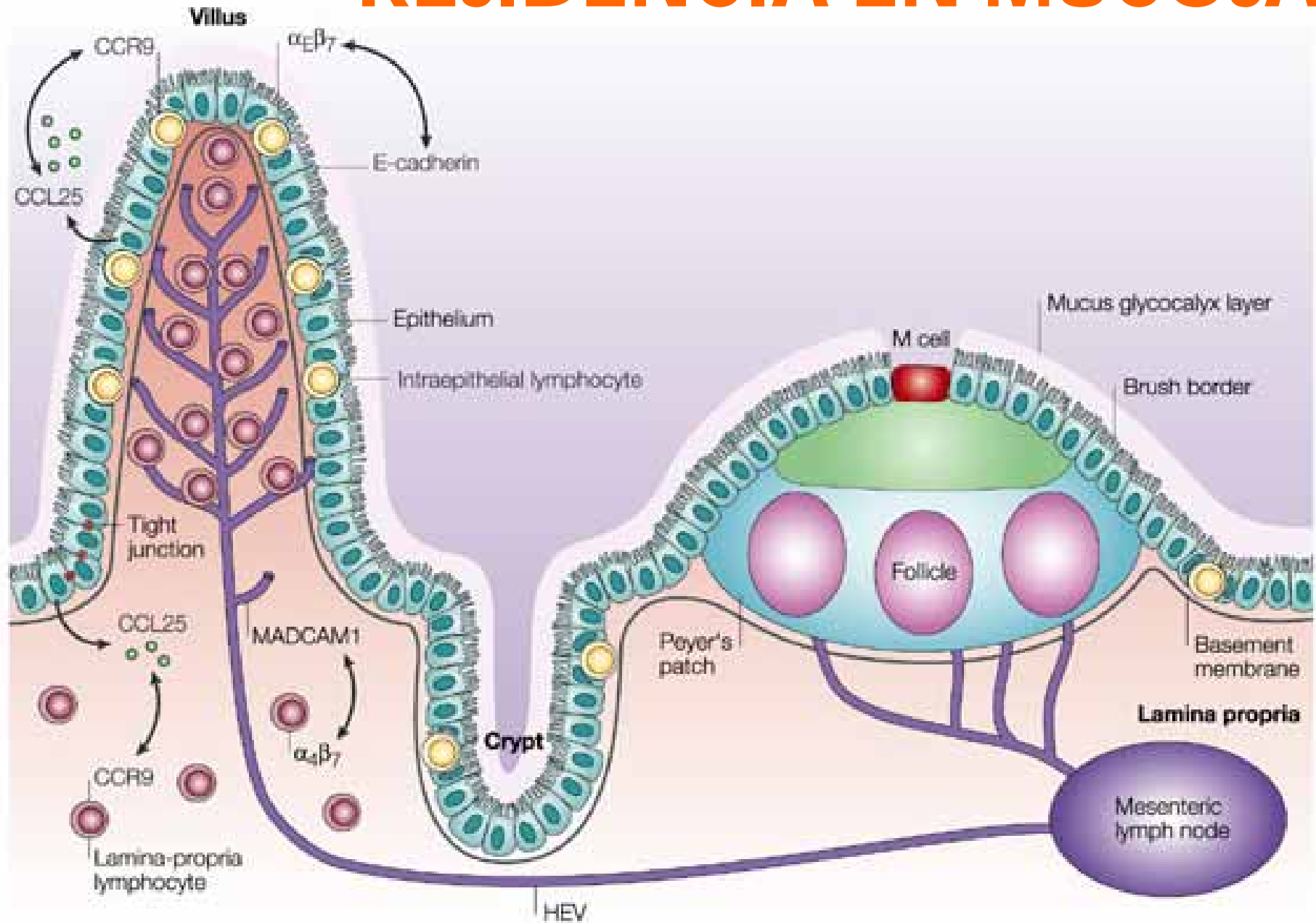


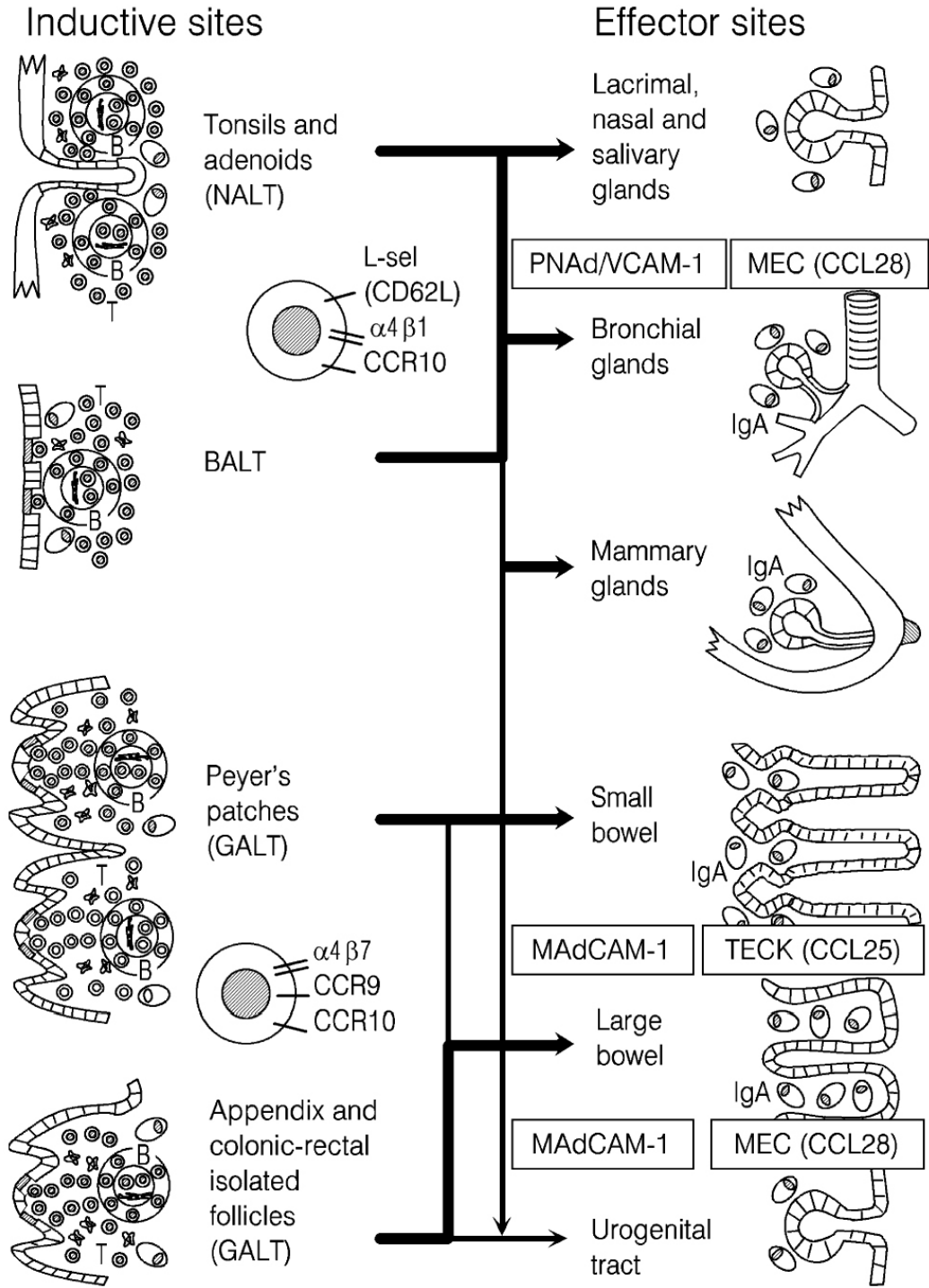
Lamina propria

Epithelium



RESIDENCIA EN MUCOSA





RESIDENCIA EN MUCOSA Células B



SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI

Moléculas claves en RI innata

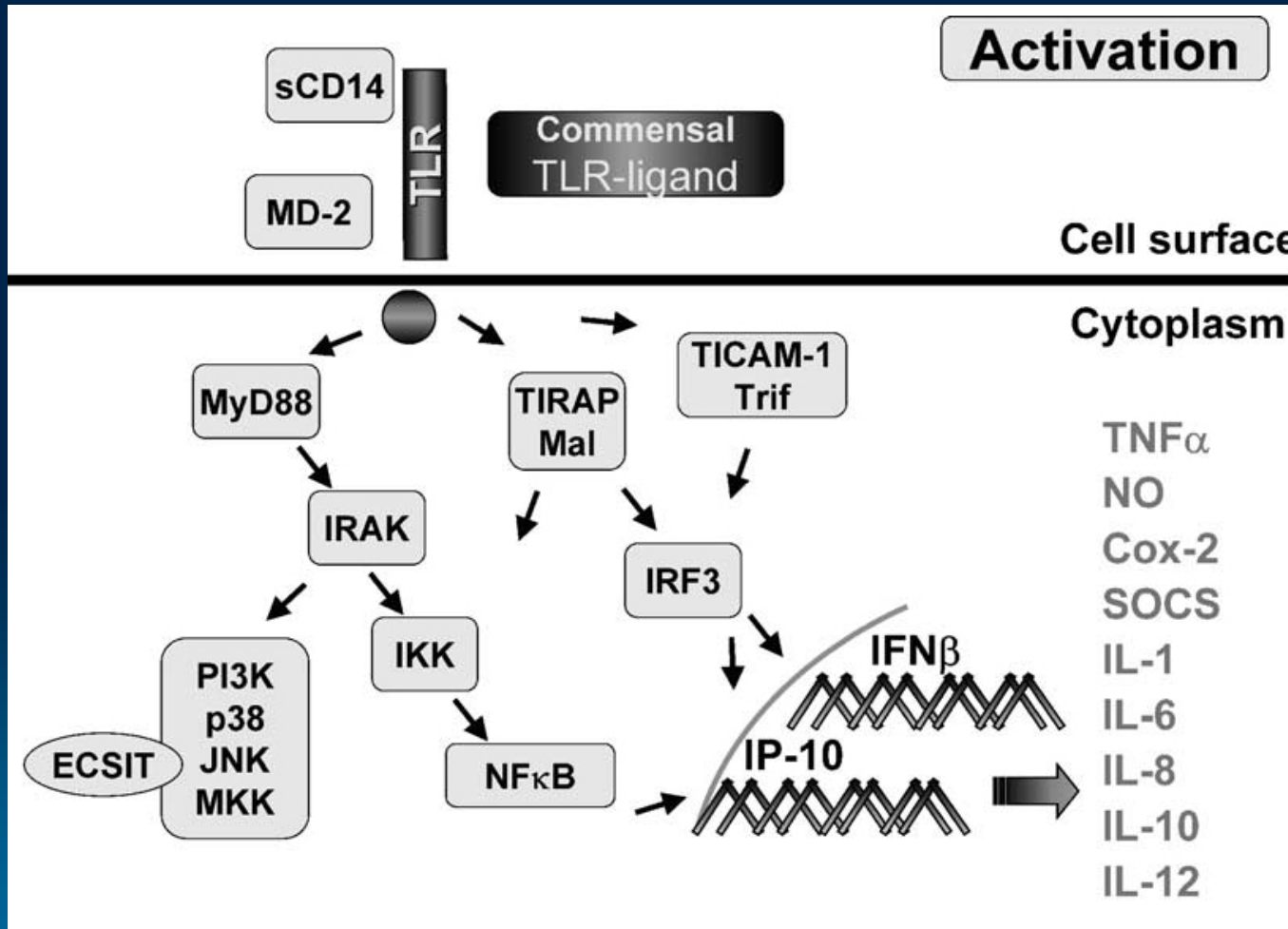
- AMPs: peptidos antimicrobianos derivados del epitelio

Defensinas, catelicidinas, lisozimas

- TLR

- NOD: Dominios de oligomerización de nucleótidos

SISTEMA IMMUNE INNATO EN TRACTO GI

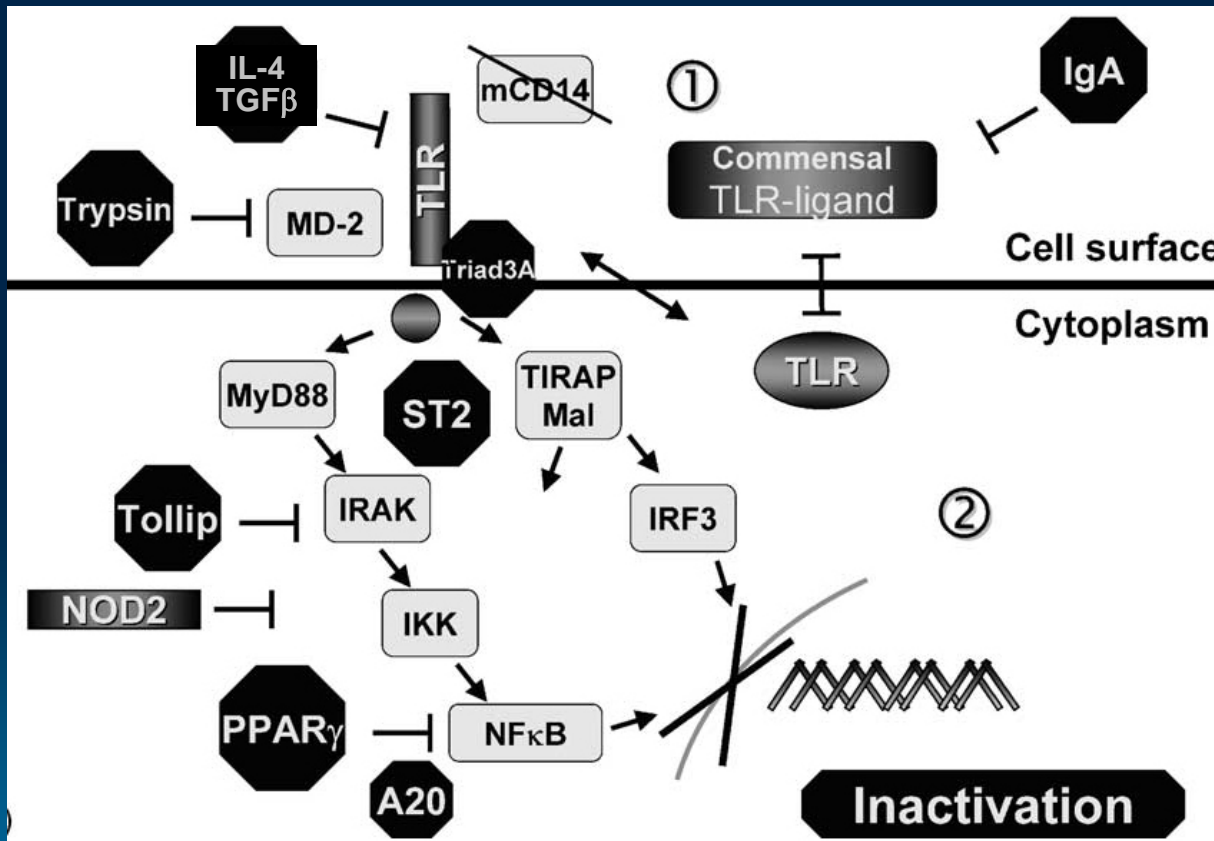


TLR

SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI

TLR

Mecanismos que inducen tolerancia:



✓ Disminución de la expresión de TLR y sus correceptores

✓ Regulación negativa con Nod2

✓ Alta expresión de Tollip, ST2

✓ Inhibidores de la actividad NFκB: PPARγ y A20

SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI

Nod

Nod1

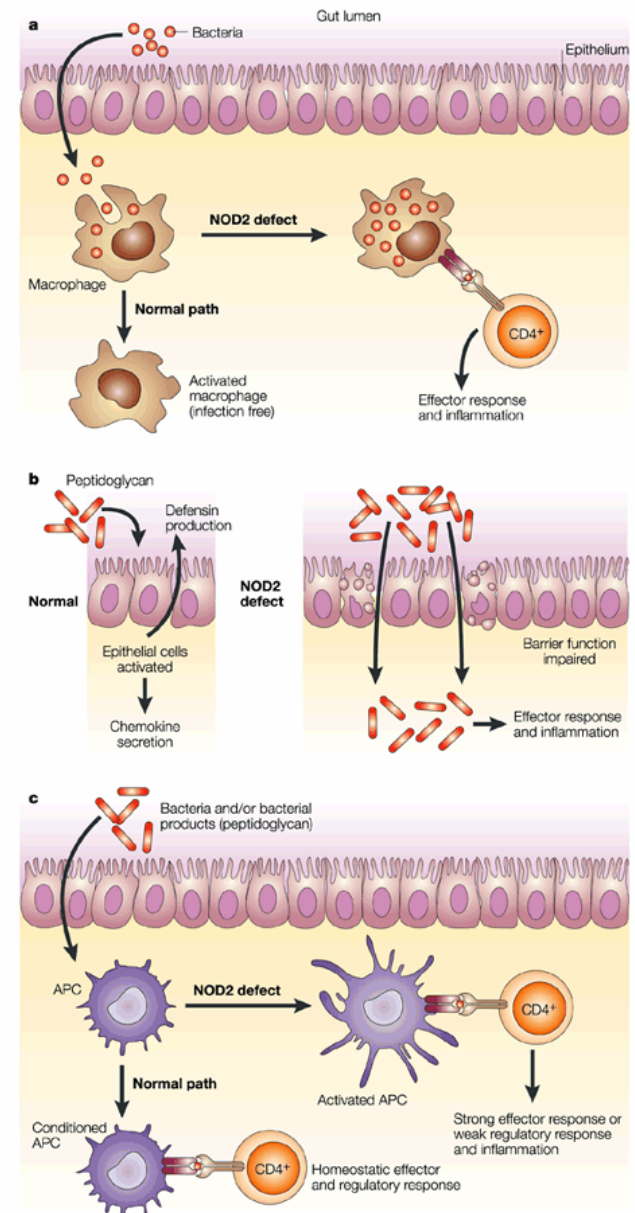
Nod2

Poseen CARD (dominios de reclutamiento y activación de caspasas)

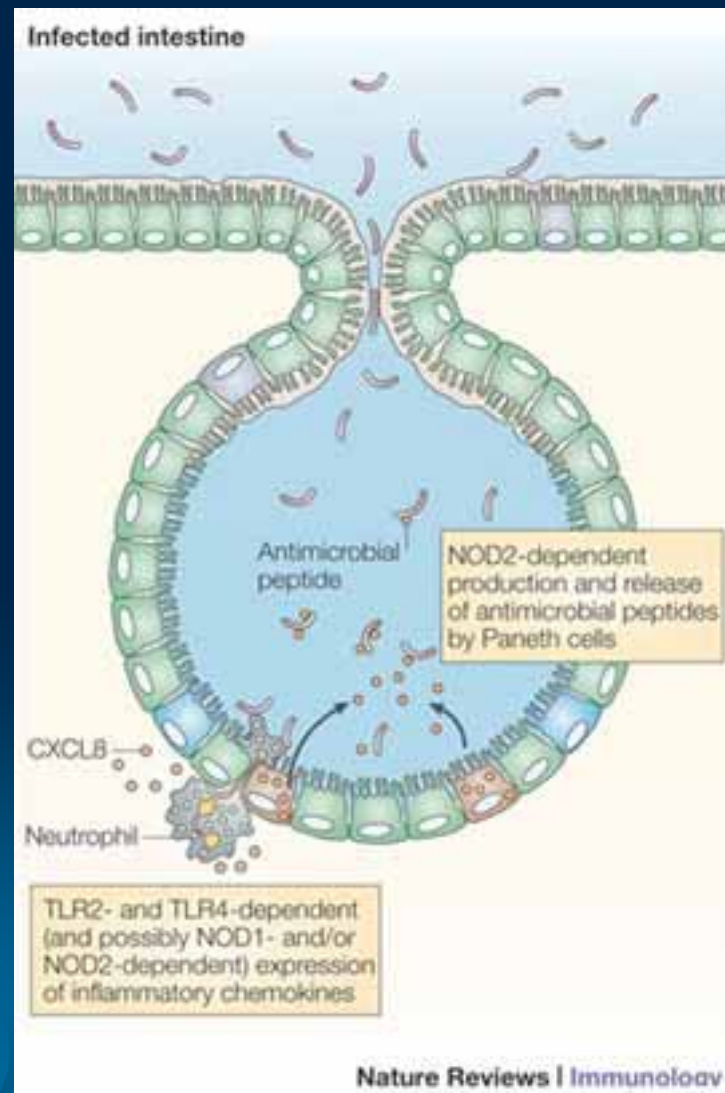
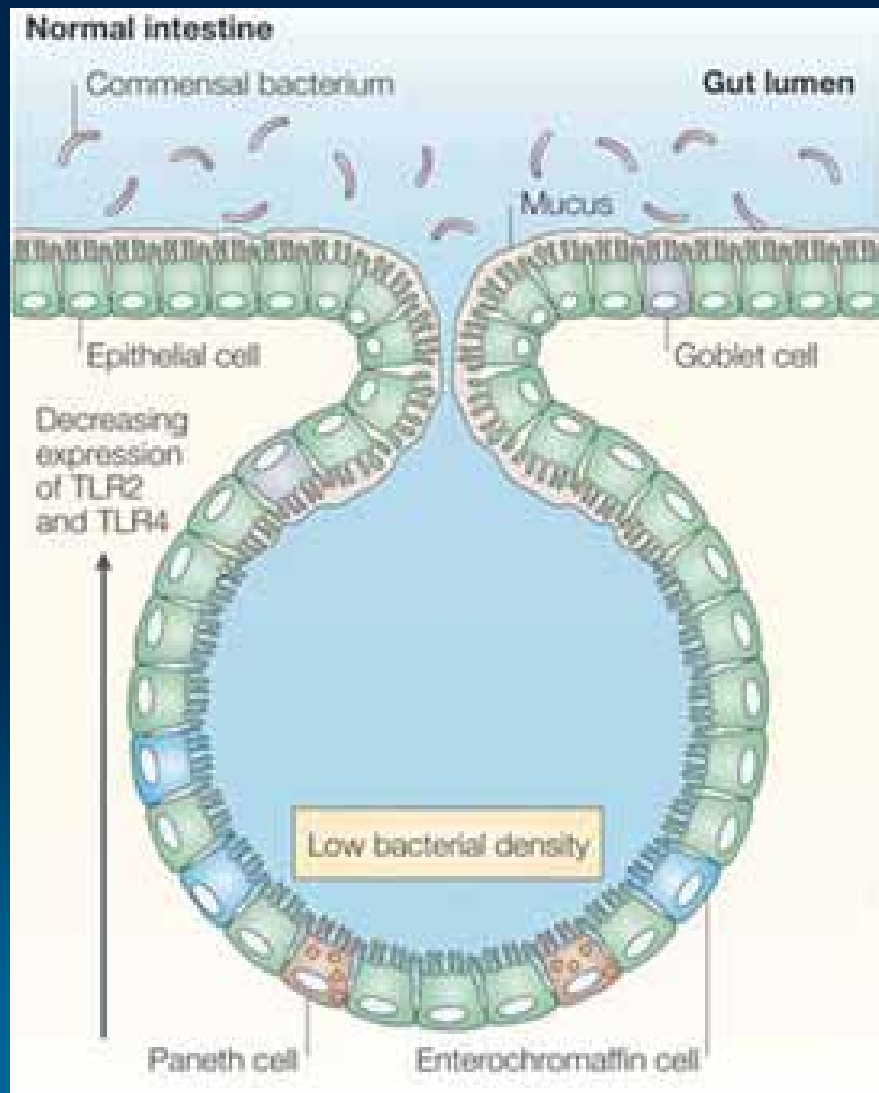
Pueden interactuar con caspasa 9 y promover apoptosis

Se unen al complejo IKK

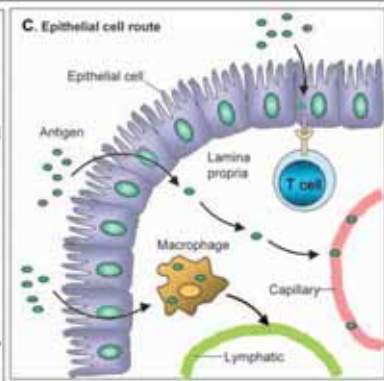
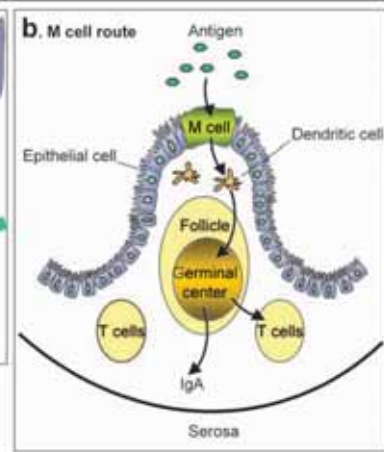
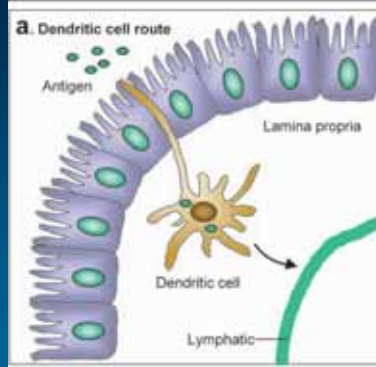
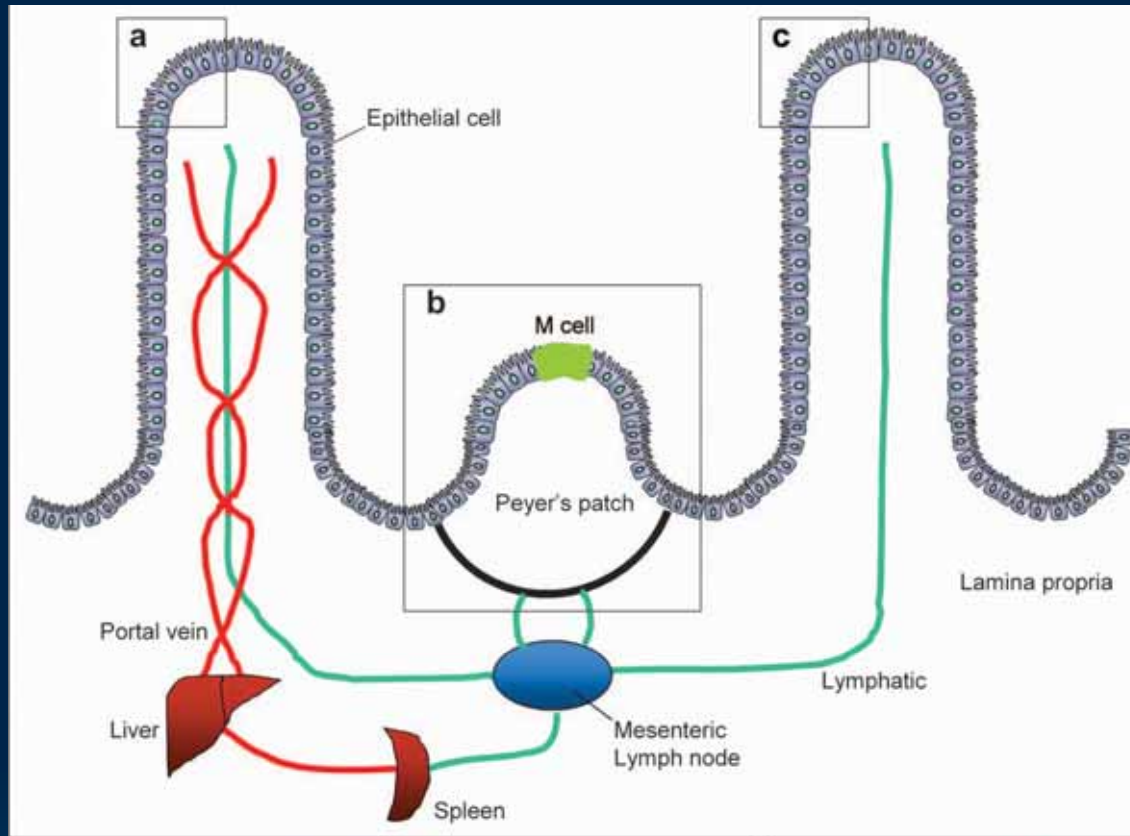
Mutaciones en el gen que codifica para Nod2 identificado en Enfermedad de Crohn



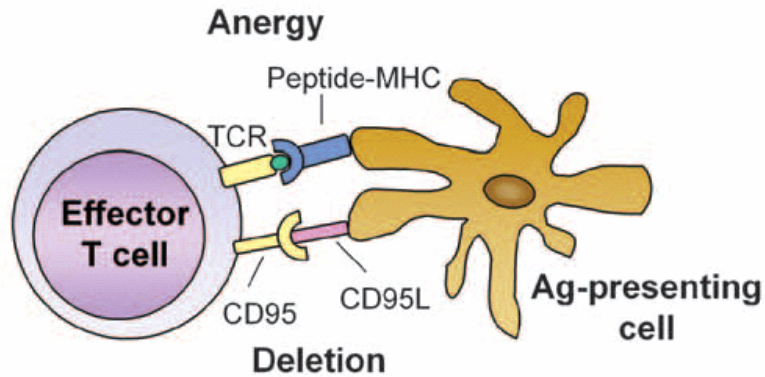
SISTEMA IMMUNE INNATO EN TRACTO GI



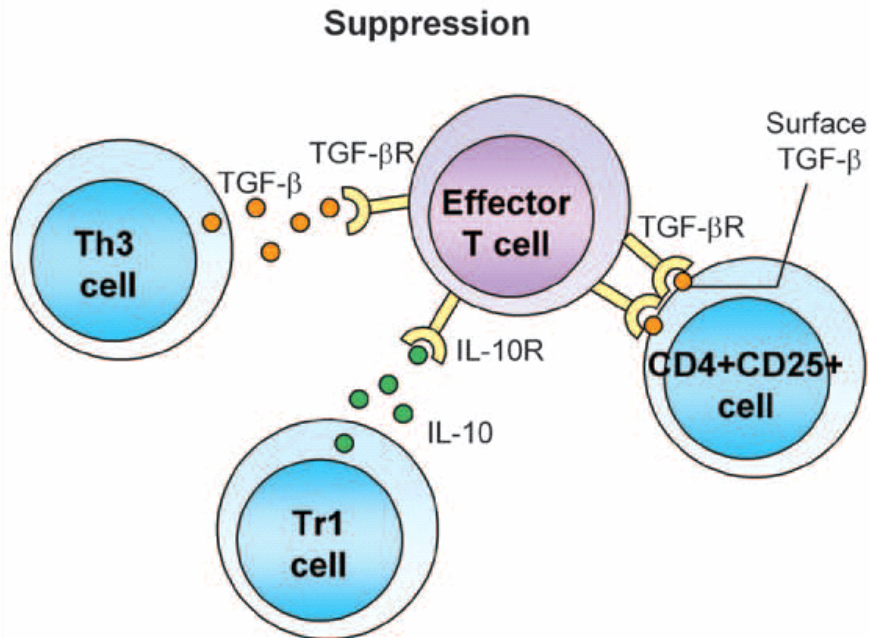
TOLERANCIA ORAL



b. High-dose Tolerance



c. Low-dose Tolerance



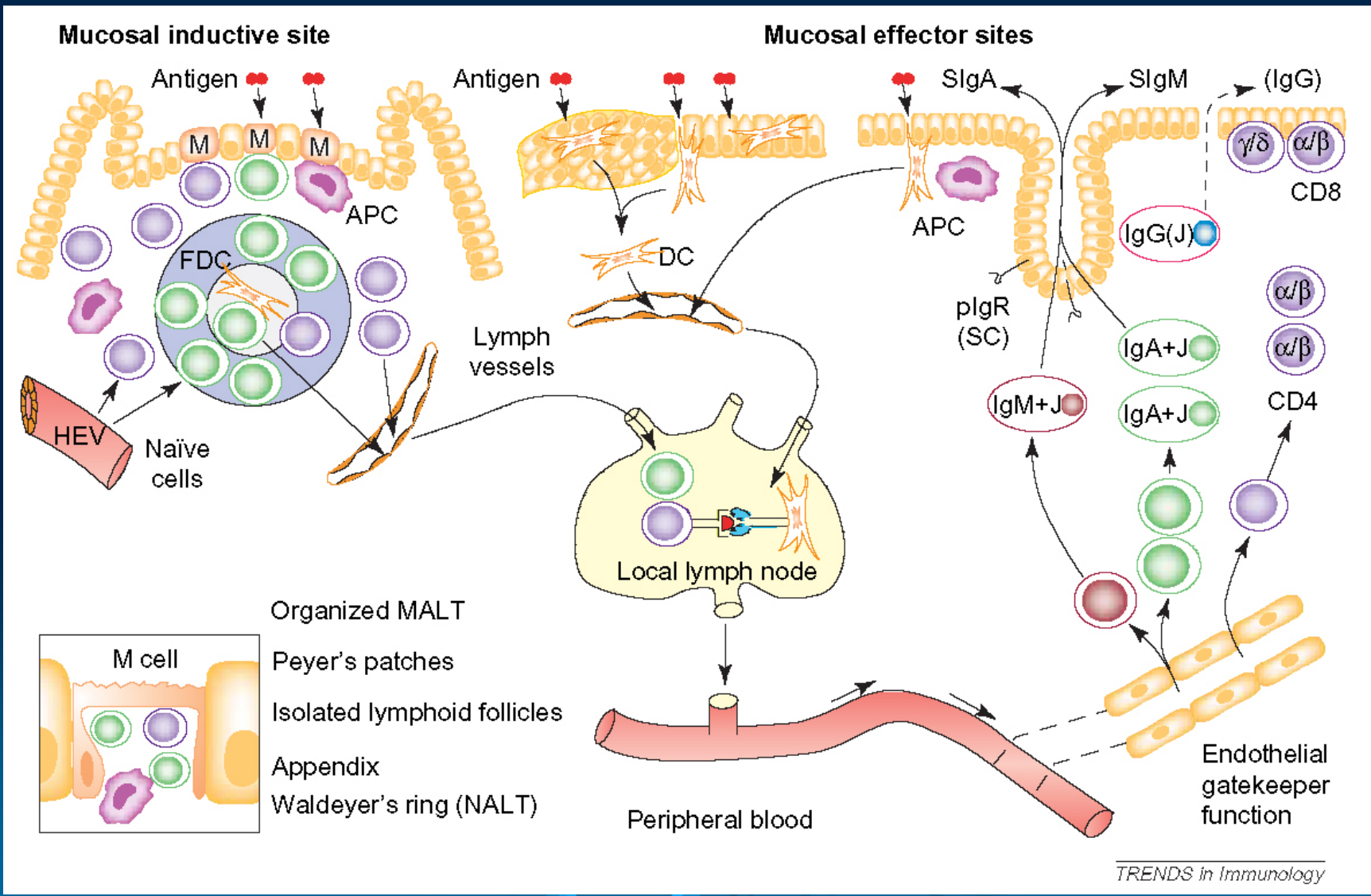
TOLERANCIA ORAL

Mecanismos:

- Anergia clonal
- Eliminación clonal
- Supresión activa

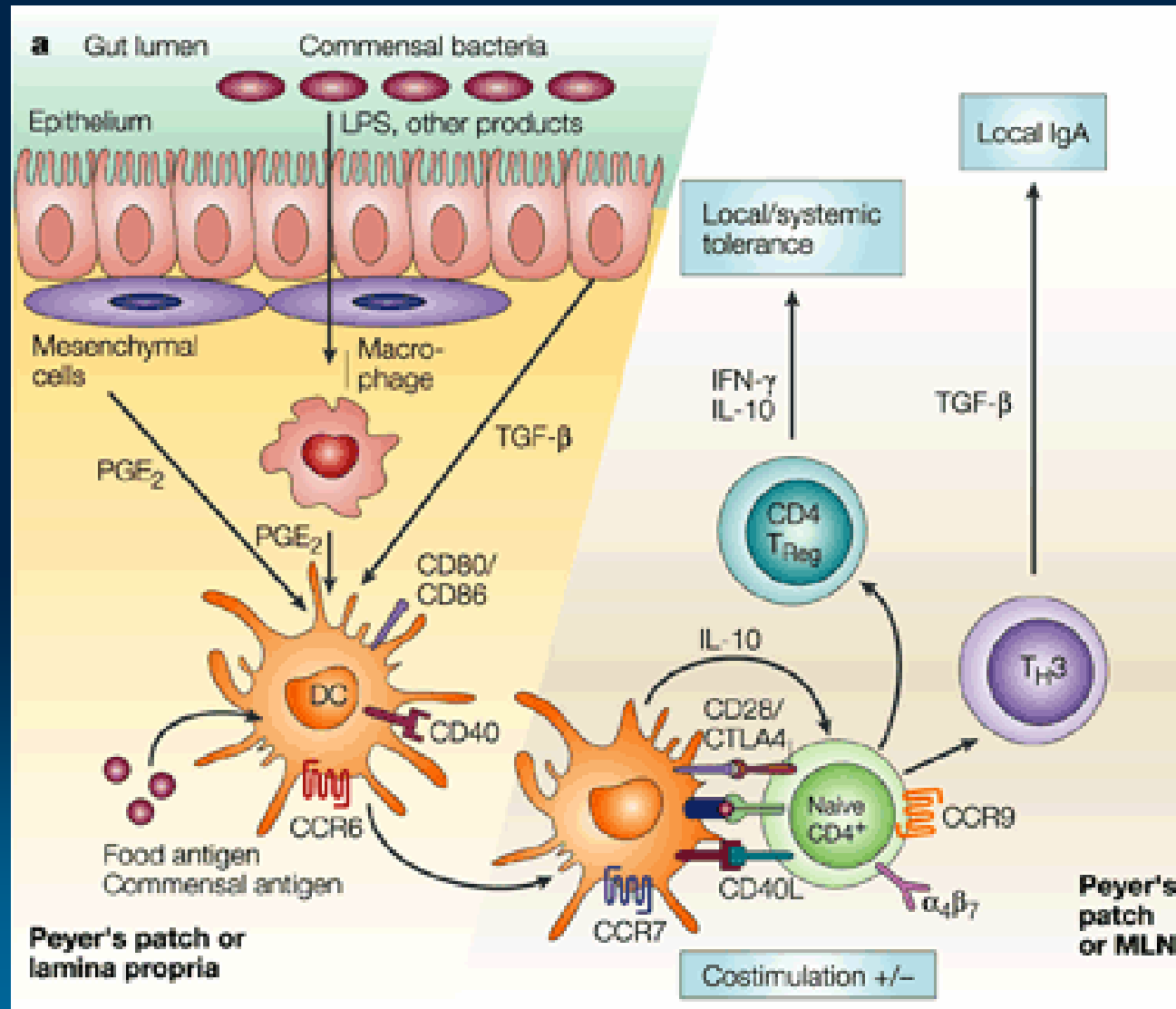
SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen



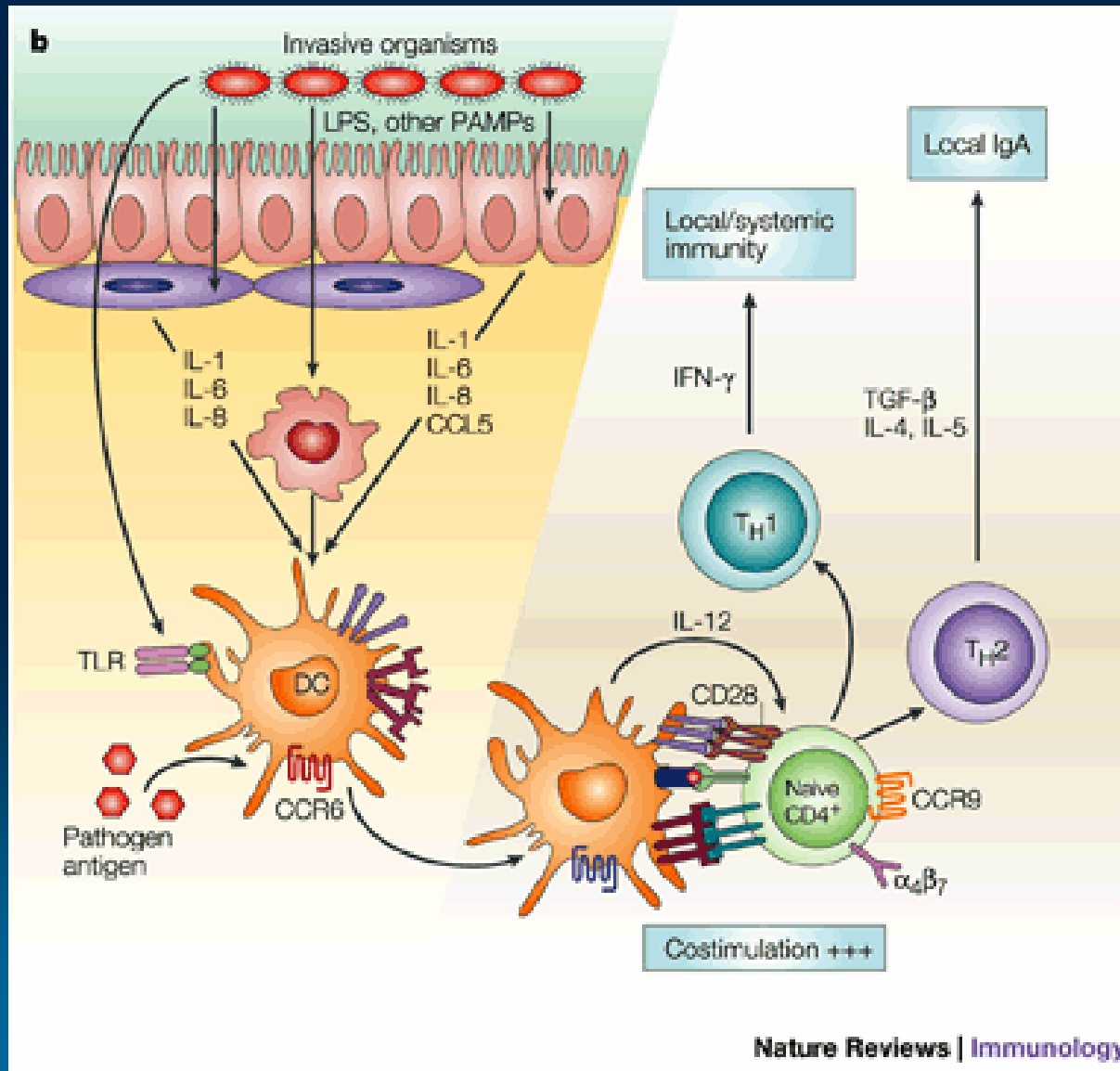
SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Parslow T, Stites D et al. Inmunología Básica y Clínica. 10 ma Edición. Manual Moderno. 2002
- Chehade M and Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. J Allergy Clin Immunol. 2005. 115(1): 3-12.

GRACIAS

