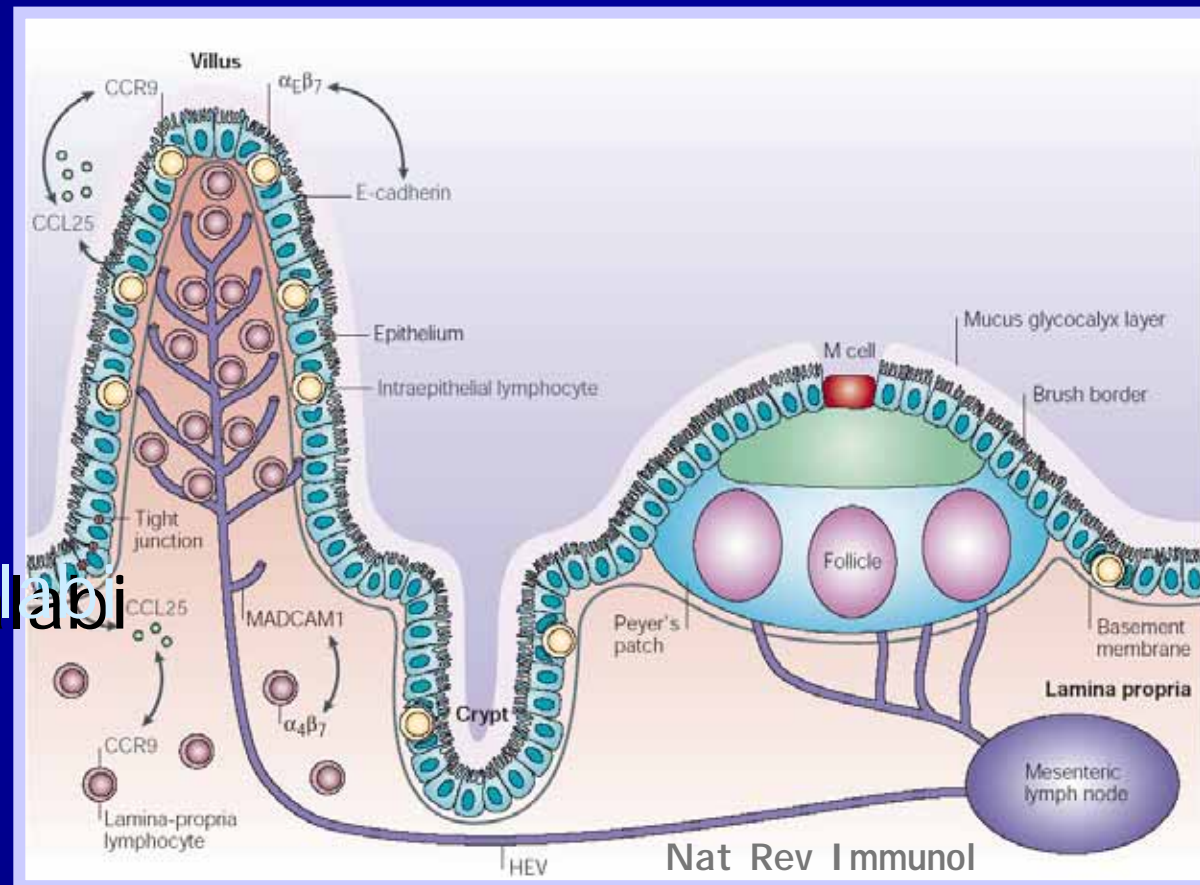


Inmunidad de las mucosas

"MECANISMOS ACTIVOS PARA PROMOVER TOLERANCIA"



Siham Salmen Halabi
Idic-ULA
2007

Sistema inmune común de las mucosas

- Objetivos
 - Describir los componentes del sistema inmune común de las mucosas
 - Definir sus funciones
 - Detallar los sitios inductores y los sitios efectores
 - Describir las funciones de la IgA de las secreciones, como uno de los principales componentes efectores del sistema inmune común de las mucosas
 - Modulación para la inducción de tolerancia y su repercusión en las alergias y autoinmunidad

Sistema inmune común de las mucosas

- Si los Antígenos (dieta y flora intestinal) logran penetrar las barreras: ¿como prevenir el desarrollo de daño tisular?
 - Responsable de mediar la relación simbiótica entre los microorganismos comensales y el hospedador
 - Activar mecanismos para promover la tolerancia, **OBJETIVO PRINCIPAL**, evitando la invasión por agentes agresores

Sistema inmune común de las mucosas: FUNCIONES DE LAS BARRERAS MUCOSAS

- Transporte de macromoléculas
- Función secretora y de barrera (primera barrera física e inmune)
- Absorción
 - Superficie de 400m² (intestino humano)
 - Expuesto constantemente a millones de antígenos: dieta, alimentos y flora bacteriana (10¹⁴ microorganismos residentes)
 - Principal puerta de entrada de microorganismos: desarrollo de vacunas que activan RI en mucosa

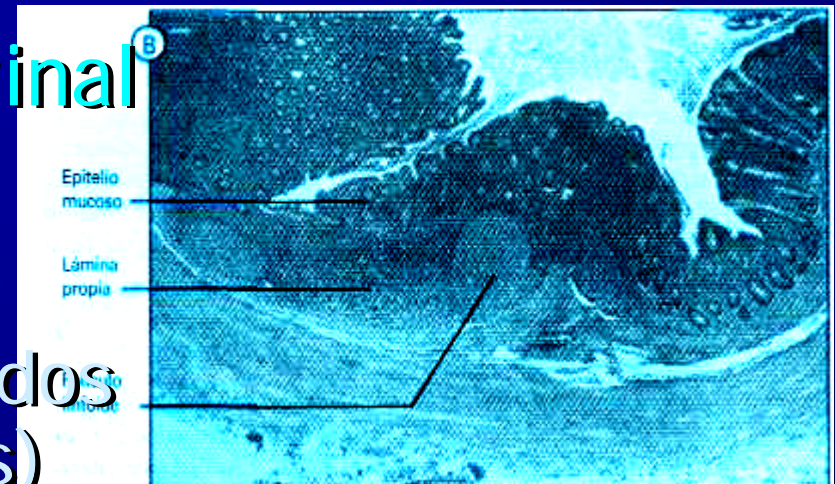
Una respuesta no controlada del SI de las mucosas conduce a: alergias, hipersensibilidad e inflamación

Sistema inmune común de las mucosas : FUNCIONES DE LAS BARRERAS MUCOSAS

- Defensa a través del transporte de moléculas solubles
 - Mucinas, defensinas e IgAs
- Exclusión de antígenos (IgA, IgM)
 - Prevenir la colonización por microorganismos potencialmente patógenos
- Prevenir la captura de Ag no degradados (2.500 kg de proteínas)
 - Uniones entre las células epiteliales no permite el paso de péptidos y macromoléculas antigénicas (hasta 2 kDa de tamaño)

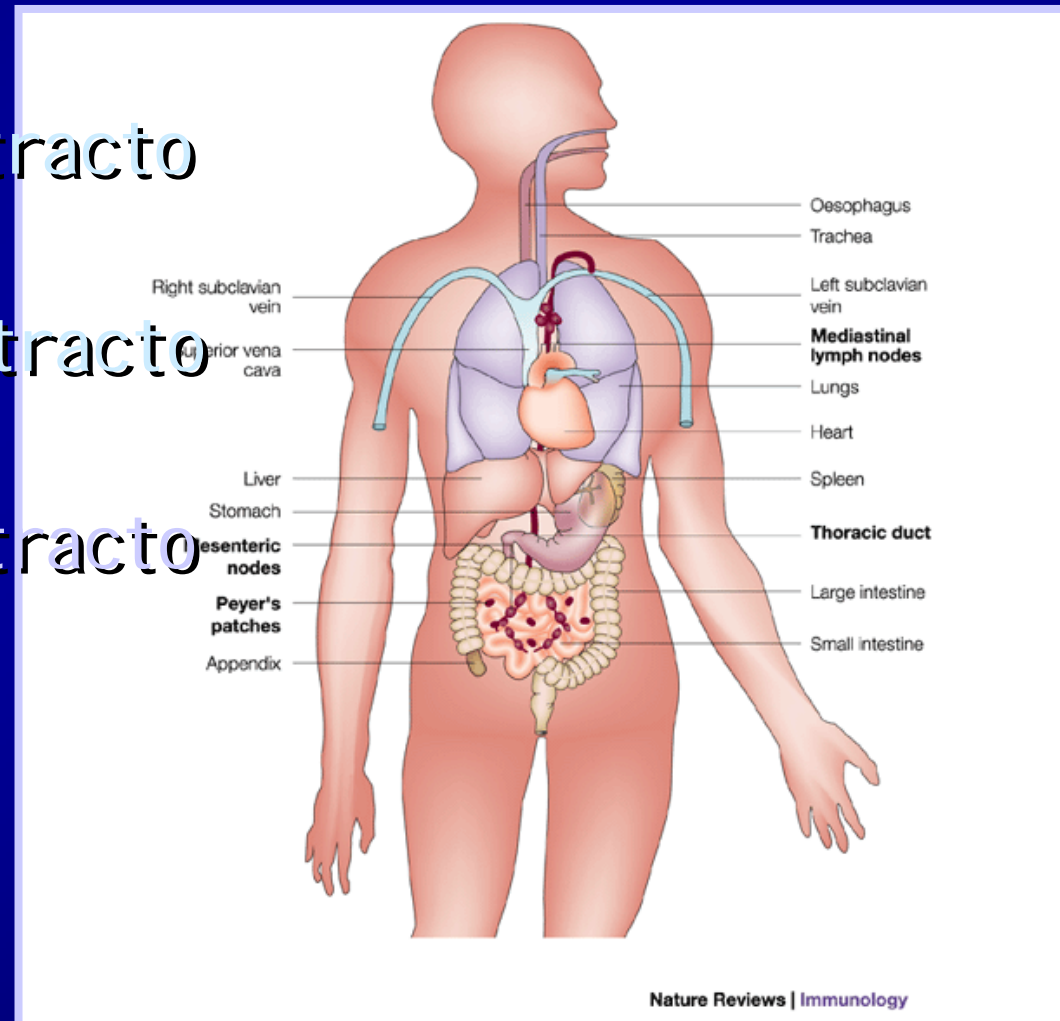
Sistema inmune común de las mucosas: ELEMENTOS QUE LO FORMAN

- Tracto respiratorio
- Tracto genitourinario
- Tracto Gastrointestinal
 - Epitelio
 - Lámina propia
 - Placas de Peyer (tejidos linfoides organizados)
 - Las amígdalas faríngeas



Sistema inmune común de las mucosas

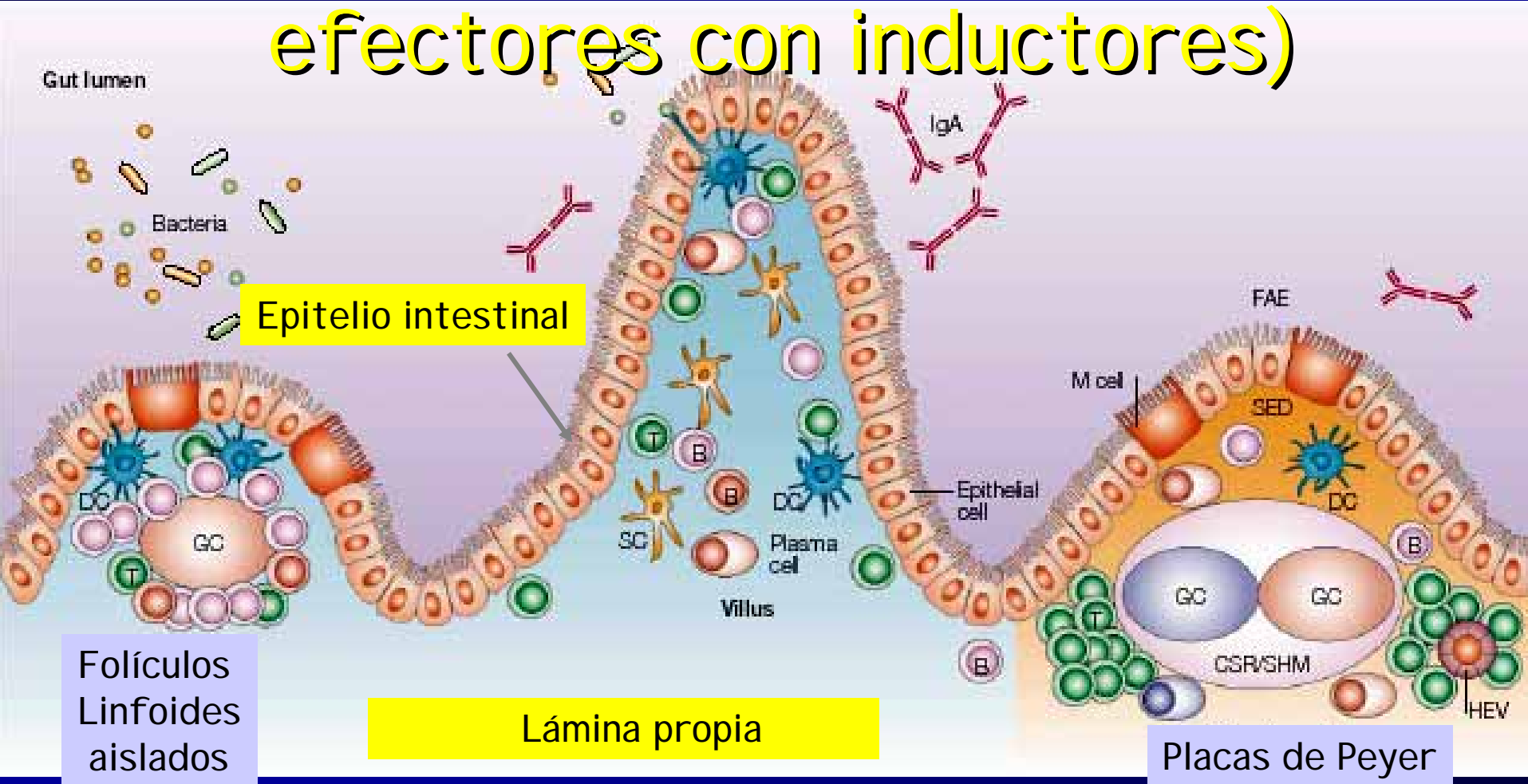
- BALT: asociado al tracto respiratorio
- NALT: asociado al tracto nasofaríngeo
- GALT: asociado al tracto digestivo



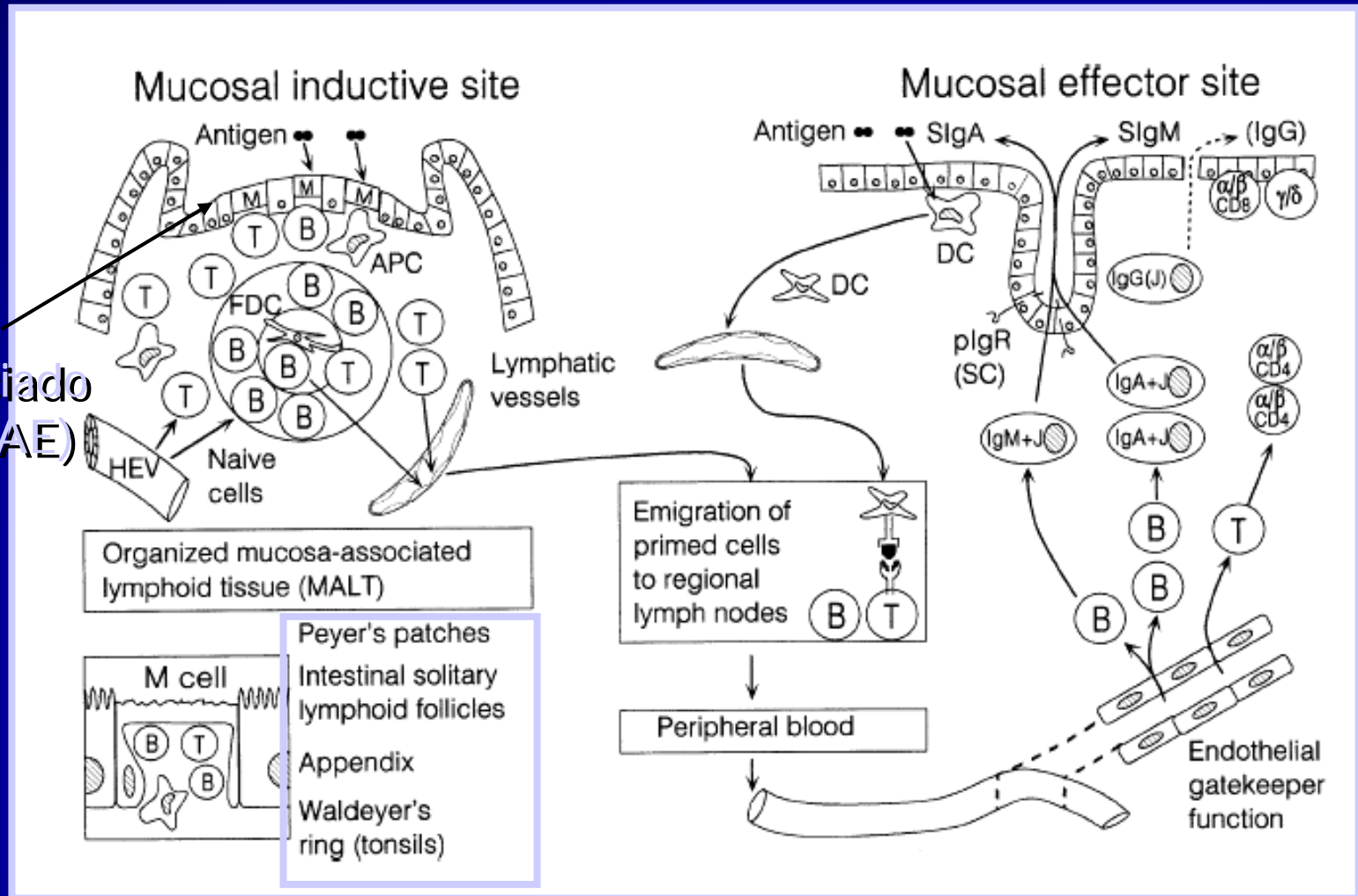
Sistema inmune común de las mucosas: DIVISIÓN FUNCIONAL DE LAS BARRERAS MUCOSAS

- Sitios inductores
 - Placas de peyer
 - Folículos linfoides aislados
- Sitios efectores
 - Lámina propia
 - Epitelio intestinal

Sistema inmune común de las mucosas (conecta sitios efectores con inductores)



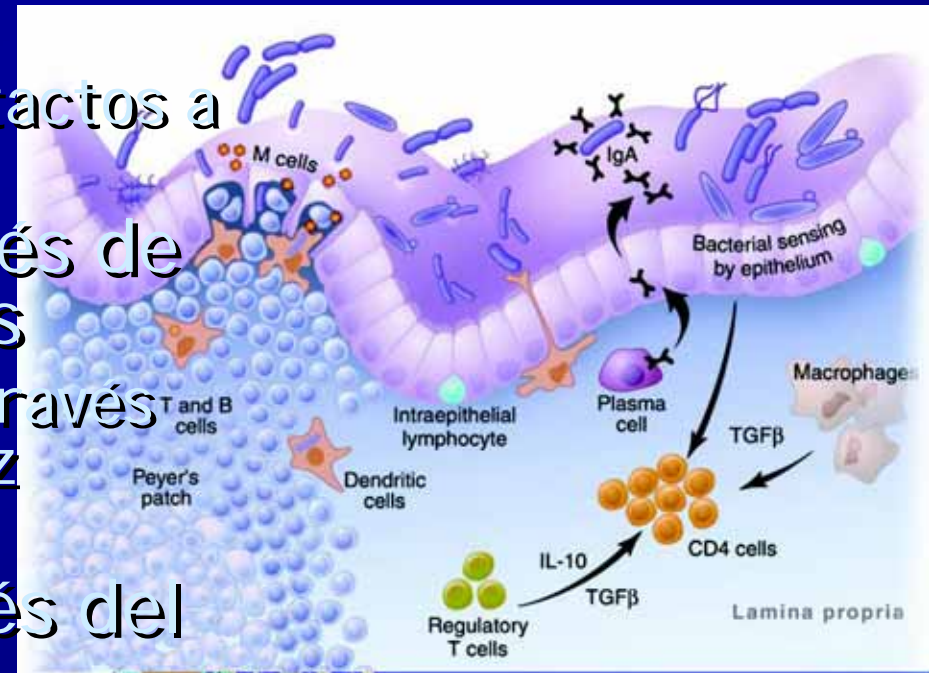
Sistema inmune común de las mucosas : ESTRUCTURALMENTE Y FUNCIONALMENTE



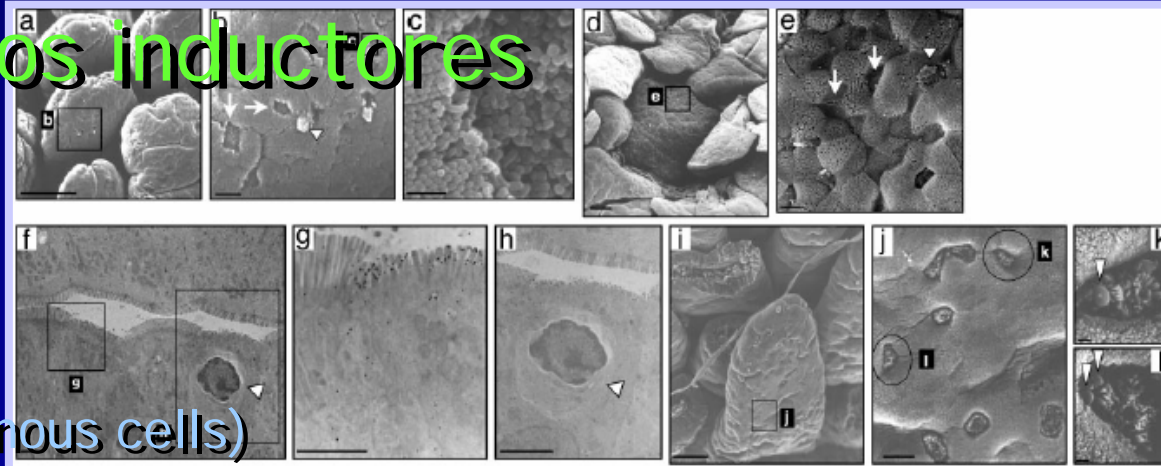
Epitelio asociado al folículo (FAE)

Sistema inmune común de las mucosas

- Rutas de captura de antígenos
 - Células M
 - Pasan los antígenos intactos a los macrófagos y DC
 - Trans-epitelial a través de las células dendríticas
 - Exponen dendritas a través del epitelio hacia la luz intestinal
 - Transferencia a través del epitelio
 - Pasan los antígenos intactos, mecanismos poco conocidos



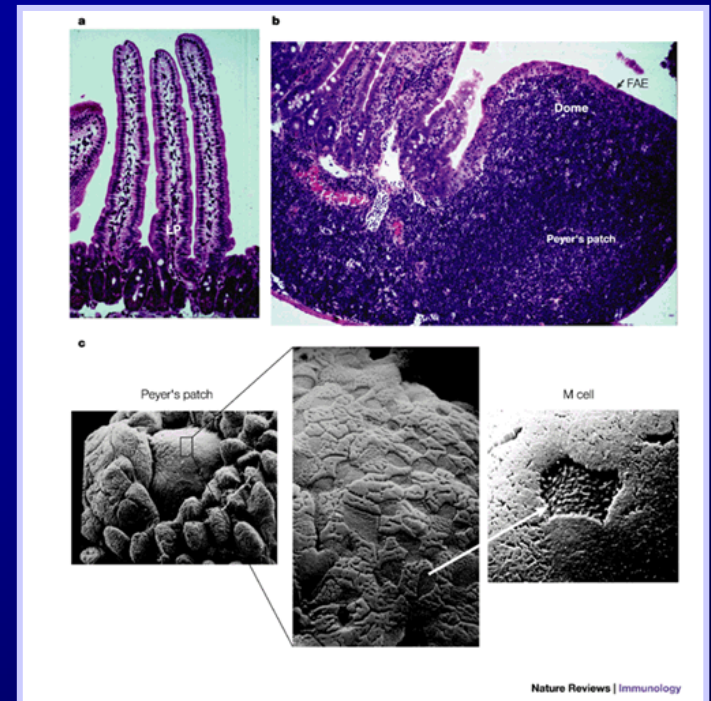
Sistema inmune común de las mucosas : Sitios inductores



- Placas de Peyer

- Células M (por membrarous cells)

- Se ubican en FAE (epitelio asociado al folículo)
 - Borde en cepillo desorganizado, escaso glicocalix y transportadores asociado con la absorción de alimentos
 - Son células epiteliales diferenciadas por influencia de factores liberados por tejido linfoide organizado adyacente, flora intestinal y linfocitos B intraepiteliales
 - Papel en el transporte de IgA (no tienen el receptor)??



Sistema inmune común de las mucosas : Sitios inductores

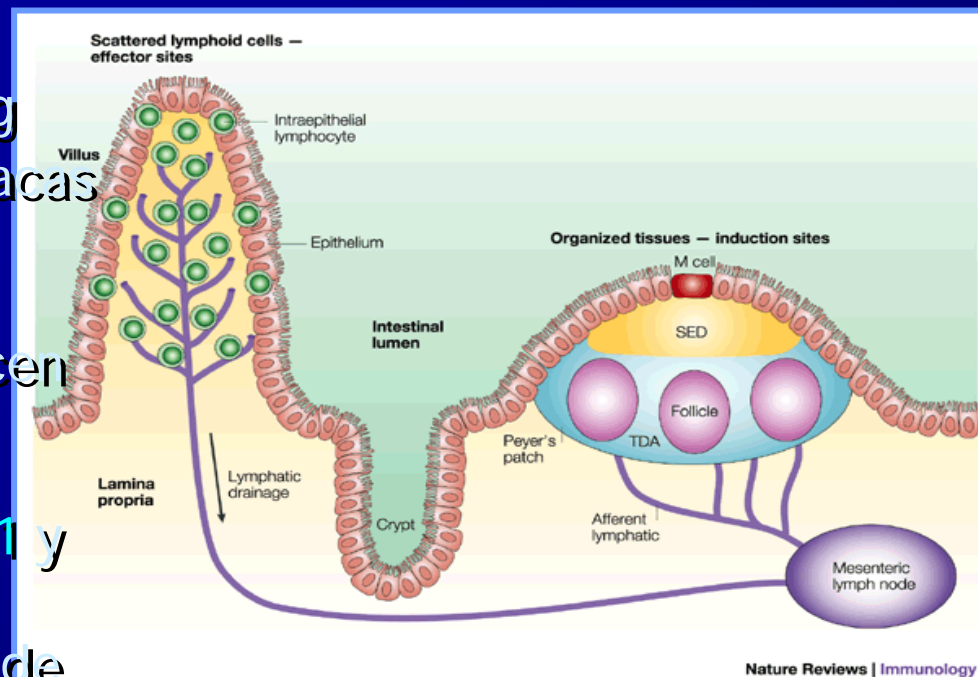
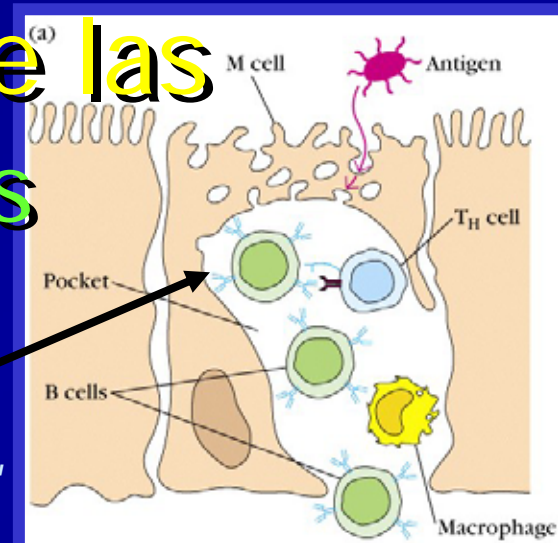
- Placas de Peyer

- Células M

- Ag tomados y liberados directamente a folículos adyacentes

- Transporte vesicular de Ag
 - Partículas activan RI en Placas de Peyer
 - Alicuotas pequeñas de Ag dieta = tolerancia (Favorecen Células T CD4 supresoras, productoras de TGF- β , supresión de respuesta Th1 y cambio de isotipo a IgA)
 - Interés para el desarrollo de vacunas

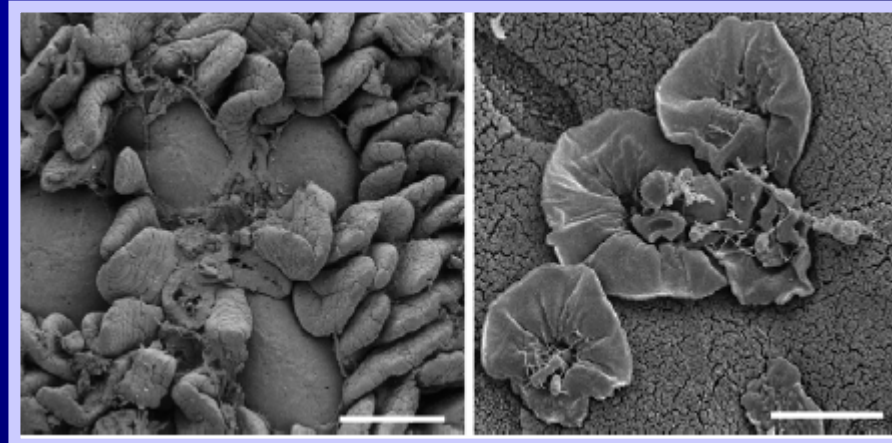
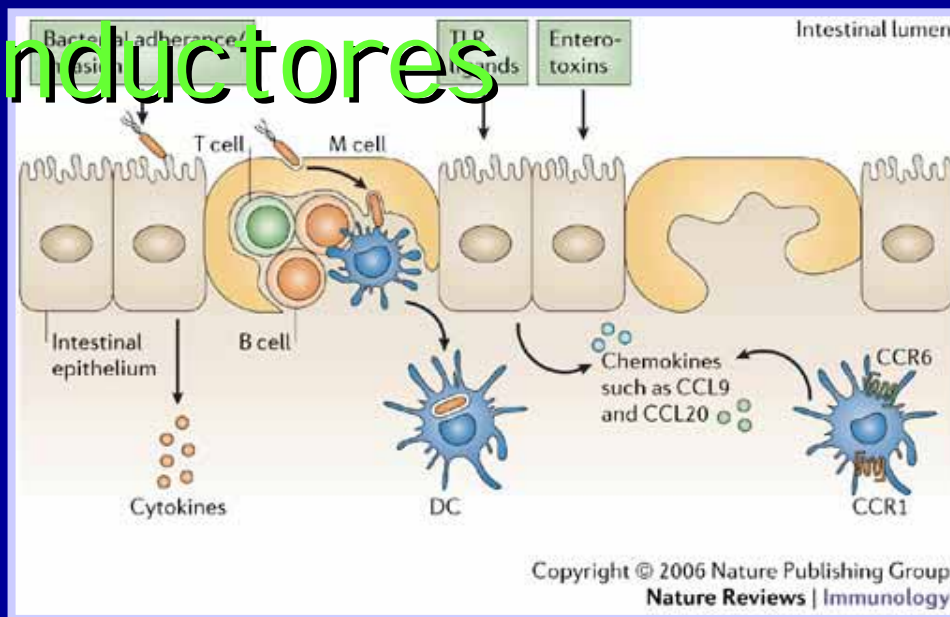
Invaginación basolateral
contentivo
de linfocitos,
DC



Sistema inmune común de las mucosas : Sitios inductores

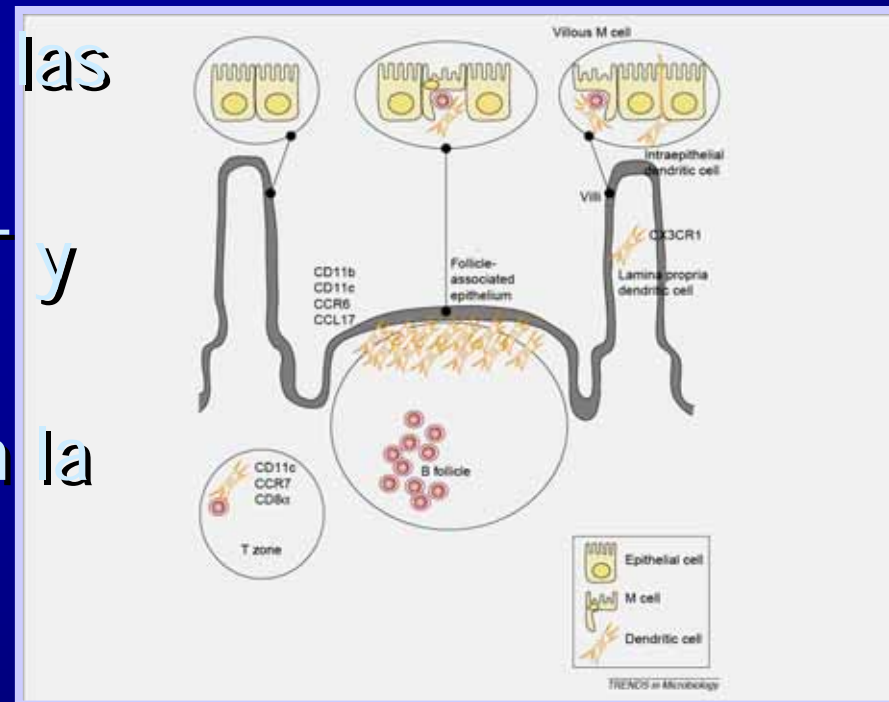
• Células M

- Secreta CCL9 y CCL20 para promover el reclutamiento de células dendríticas a las placas de Peyer
- Sitio ideal para la entrada de microorganismos (Salmonella, VIH, priones)



Sistema inmune común de las mucosas: participación de las células dendríticas

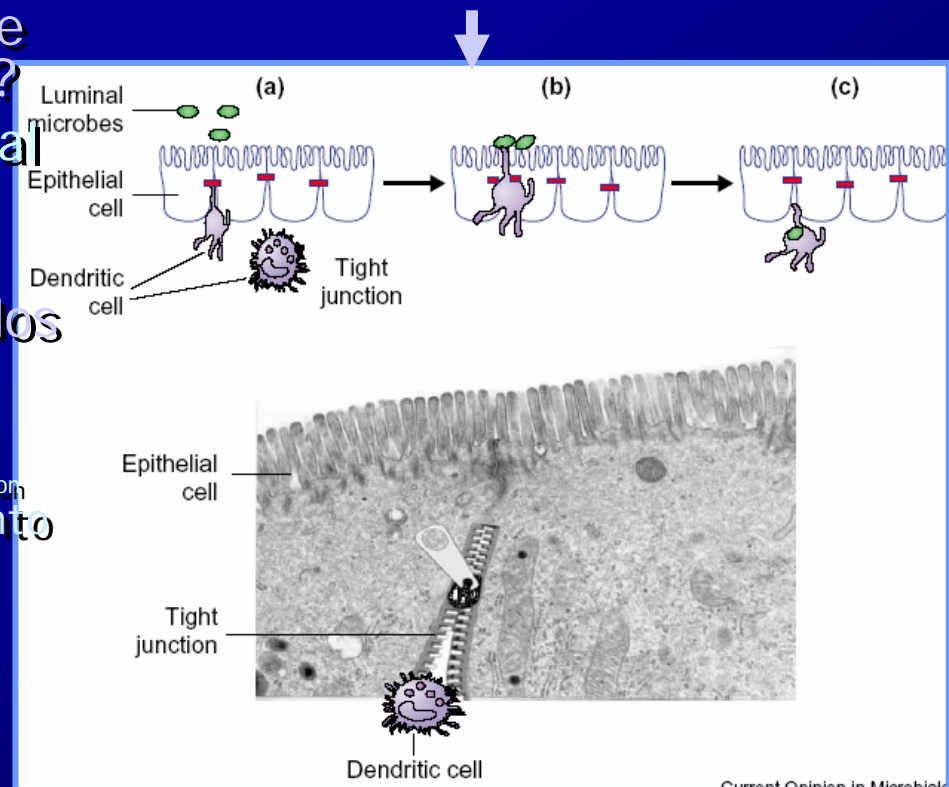
- Localización de las DC
 - DC sub-epiteliales en las placas de Peyer
 - DC zonas de células T y NL mesentéricos
 - DC intraepiteliales en la lámina propia



Sistema inmune común de las mucosas: Sitios inductores y participación de las células dendríticas

- **Vía independiente de las células M**
 - ¿Como diferencian las Dc entre patógenos de los que no lo son?
 - DC toman Ag de la luz intestinal sin alterar la integridad de la mucosa
 - Receptores Toll aún no definidos u otros receptores con capacidad inhibitoria
 - NOD2/CARD5 (nucleotide-binding oligomerization domains), encargado del reconocimiento de comensales
 - Adquieren Ag propios de los enterocitos en apoptosis para promover tolerancia

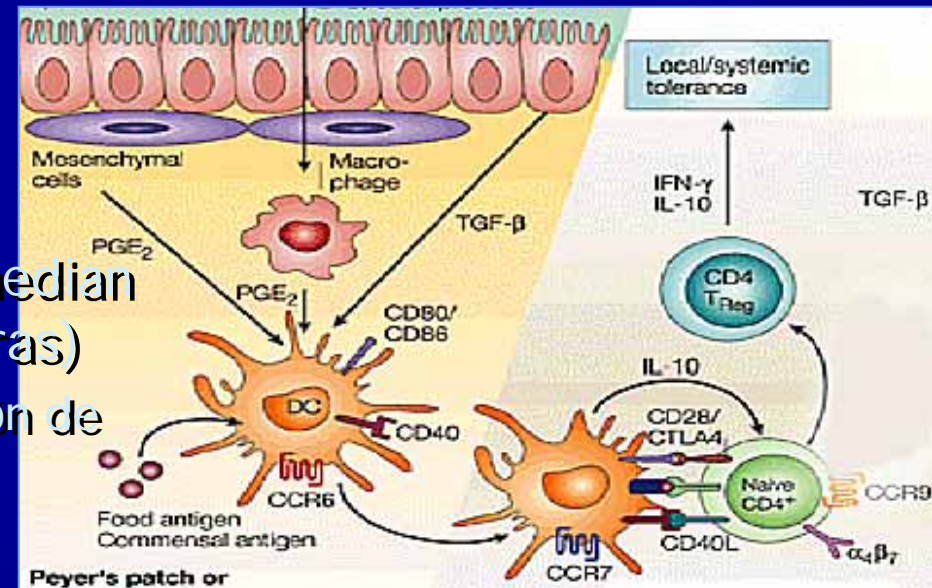
Células dendríticas trans-epitelial (CD11b+CD11c+/CX3CR1+) (Control de la infección por *Salmonella*)



Sistema inmune común de las mucosas : Sitios inductores

- Células dendríticas poco estimuladoras:

- Generan tolerancia, generan principalmente IL-10
- Células dendríticas inmaduras (median desarrollo de células T reguladoras)
 - Flora intestinal regula maduración de células dendríticas
- Baja expresión de moléculas co-estimuladoras
 - Favorecido por TGFβ que es responsable del "switch" o cambio de isotipo hacia IgA

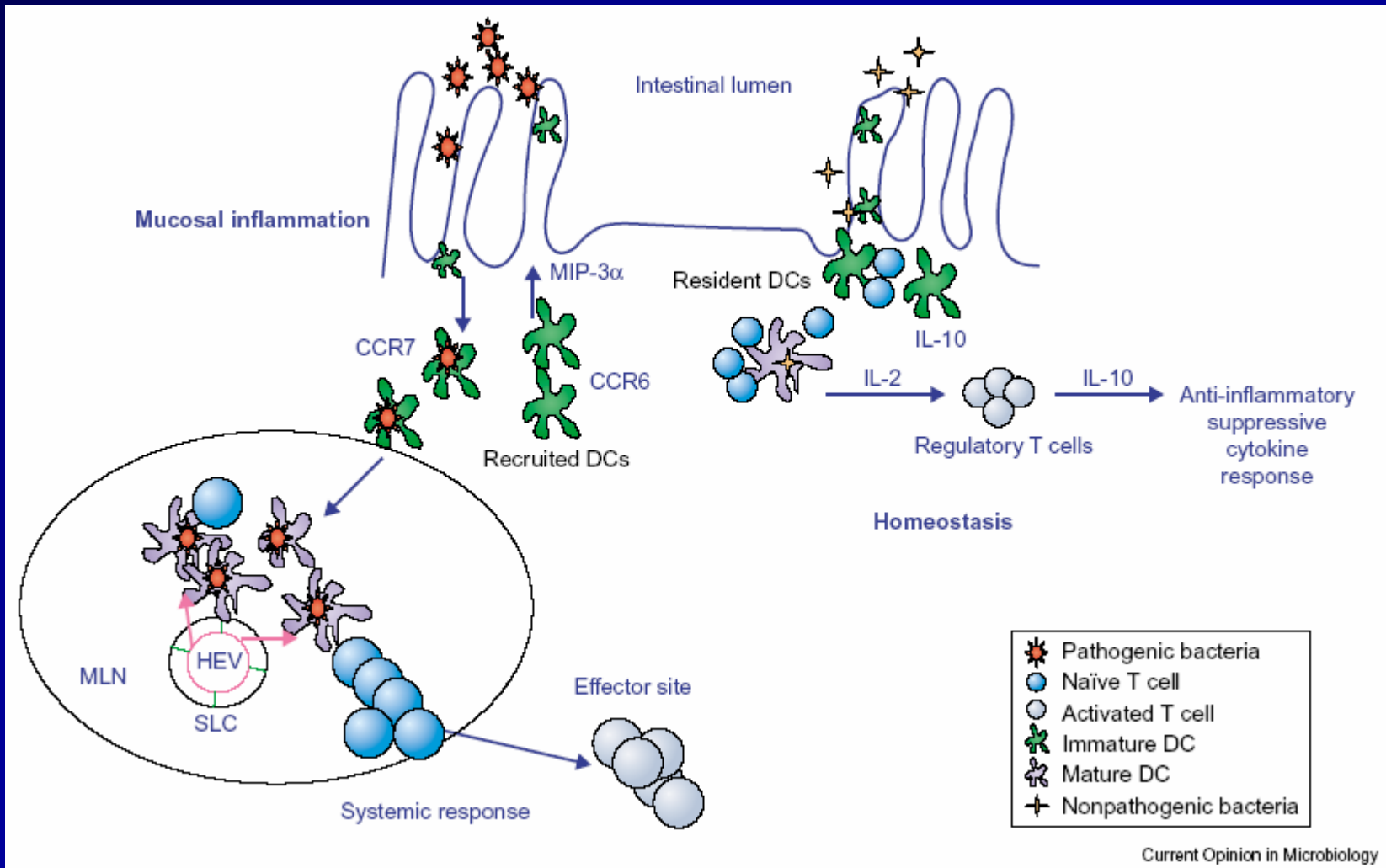


Sistema inmune común de las mucosas : Células Dendríticas

- Inducen la respuesta supresora, controlada por las células epiteliales intestinales a través de la liberación de linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) y mucinas



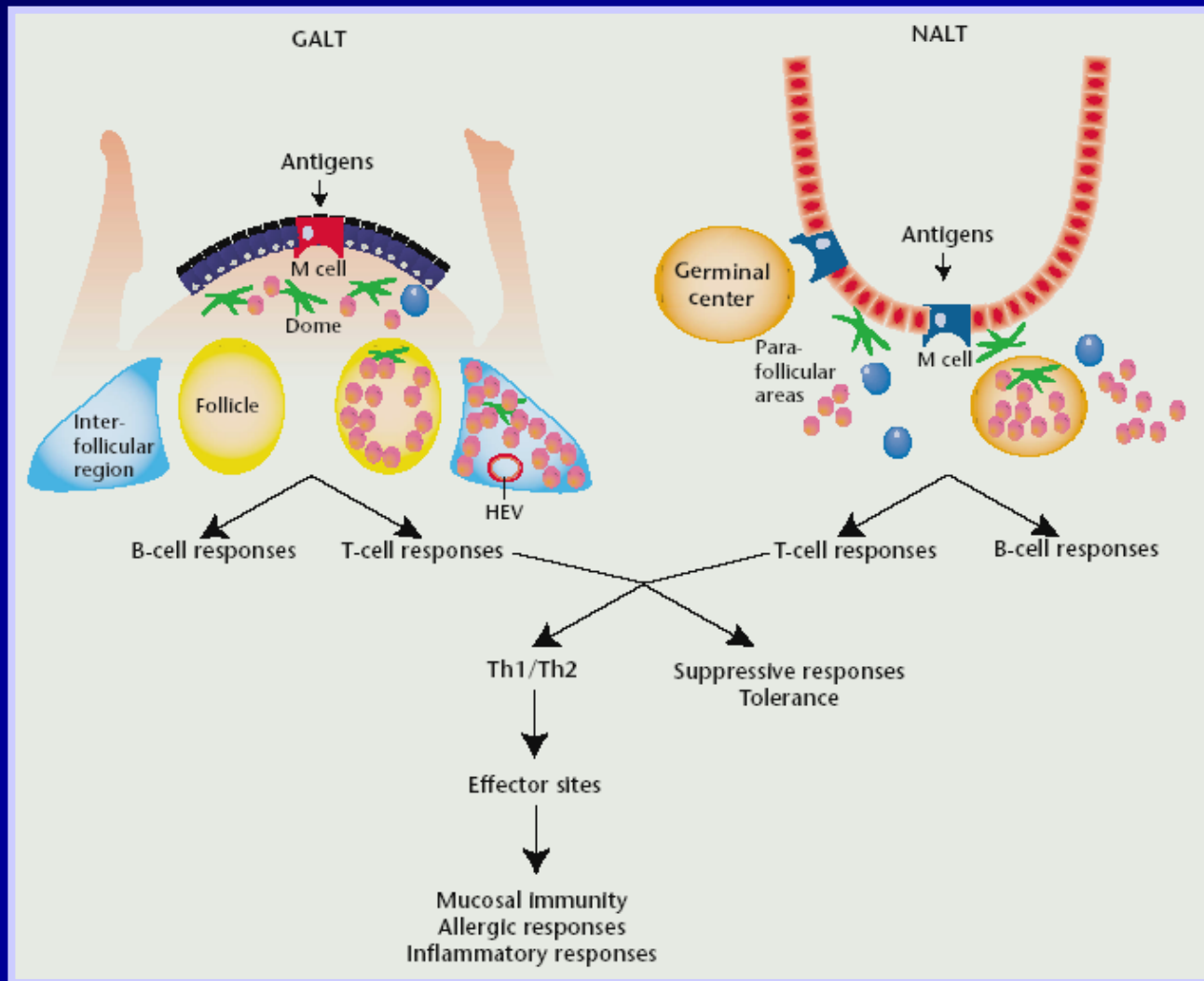
Sistema inmune común de las mucosas: Células Dendríticas



Current Opinion in Microbiology

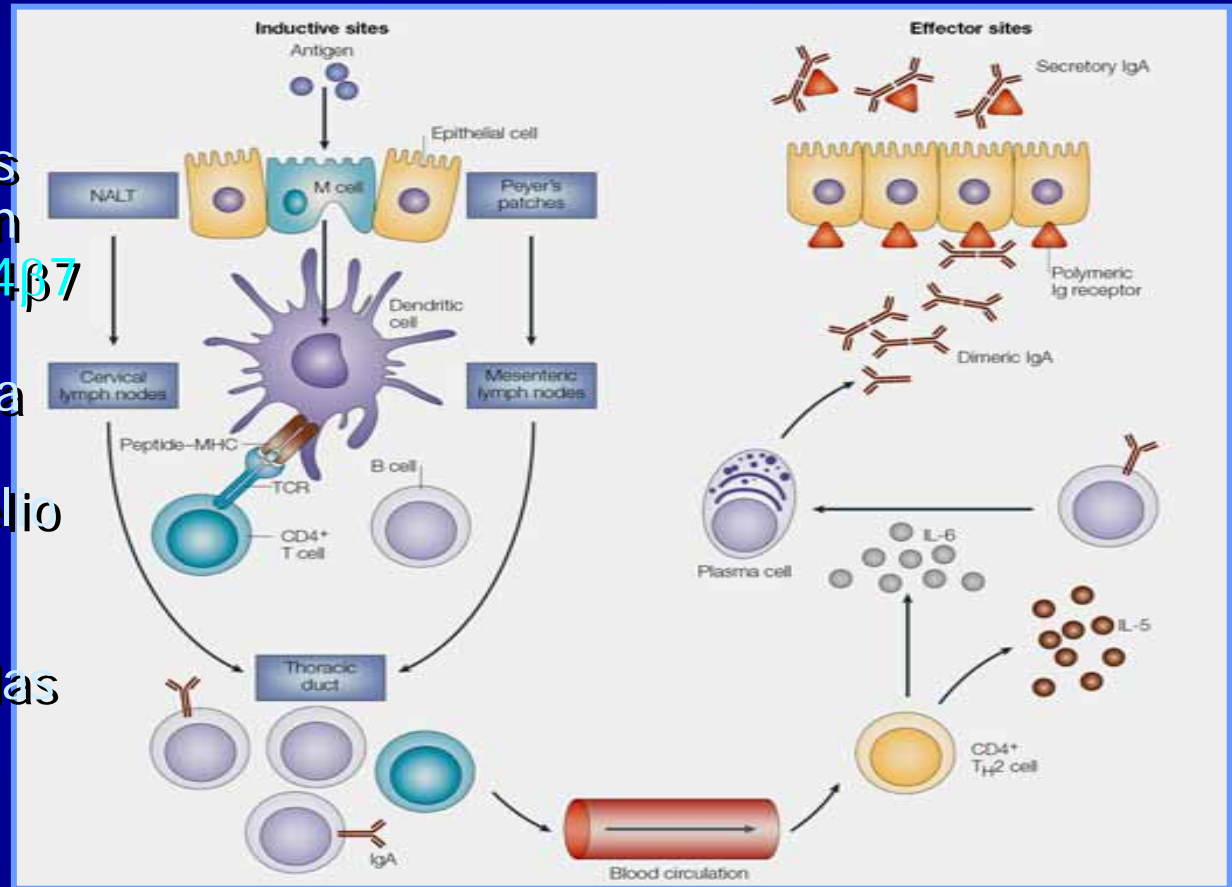
Equilibrio entre la tolerancia y la inflamación

Sistema inmune común de las mucosas : Sitios inductores



Sistema inmune común de las mucosas

- Conexión entre sitios inductores y sitios efectores
- Linfocitos T activados en la mucosa expresan **CCR9** y la integrina **$\alpha4\beta7$** que le permite reingresar a la mucosa por reconocer a **MadCAM-1** de endotelio intestinal, probablemente conducido por DC de las placas de Peyer



Sistema inmune común de las mucosas : SITIOS EFECTORES

- Lámina propia
 - Poblaciones CD4 y CD8
 - Microambiente de inmunosupresión
 - Células T y macrófagos LP inducen proliferación de células epiteliales intestinales
 - APC poco estimuladoras, IL-10, TGF- β

Sistema inmune común de las mucosas : SITIOS EFECTORES

- LAMINA PROPIA

- Gran número de linfocitos B activados y células plasmáticas, macrófagos, eosinófilos y mastocitos
- Sitio de maduración final de las células plasmáticas
 - » 70-90% productoras de IgA (secretan de 3 a 5g de IgA diario)



Sistema inmune común de las mucosas : EPITELIO INTESTINAL

- Células epiteliales intestinales
 - Son Células no fagocíticas que bajo condiciones no inflamatorias están equipadas para prevenir la invasión a través del epitelio
 - Expresan receptores Toll (TLR), como sensor para la detección de componentes de agentes infecciosos
 - Función de APCs no profesionales
 - No expresan B7.1 ni B7.2, ICAM-1
 - Ausencia de adecuadas moléculas co-estimuladoras = anergia

Sistema inmune común de las mucosas : SITIOS EFECTORES

Células epiteliales intestinales

- Barrera para Ag extraños (alimentos y bacterianos)
- Pueden transportar Ag intactos
- Mantiene íntimo contacto con los linfocitos T intraepiteliales y lámina propia
 - Proyecciones basolaterales contactan con linfocitos T de la lámina propia

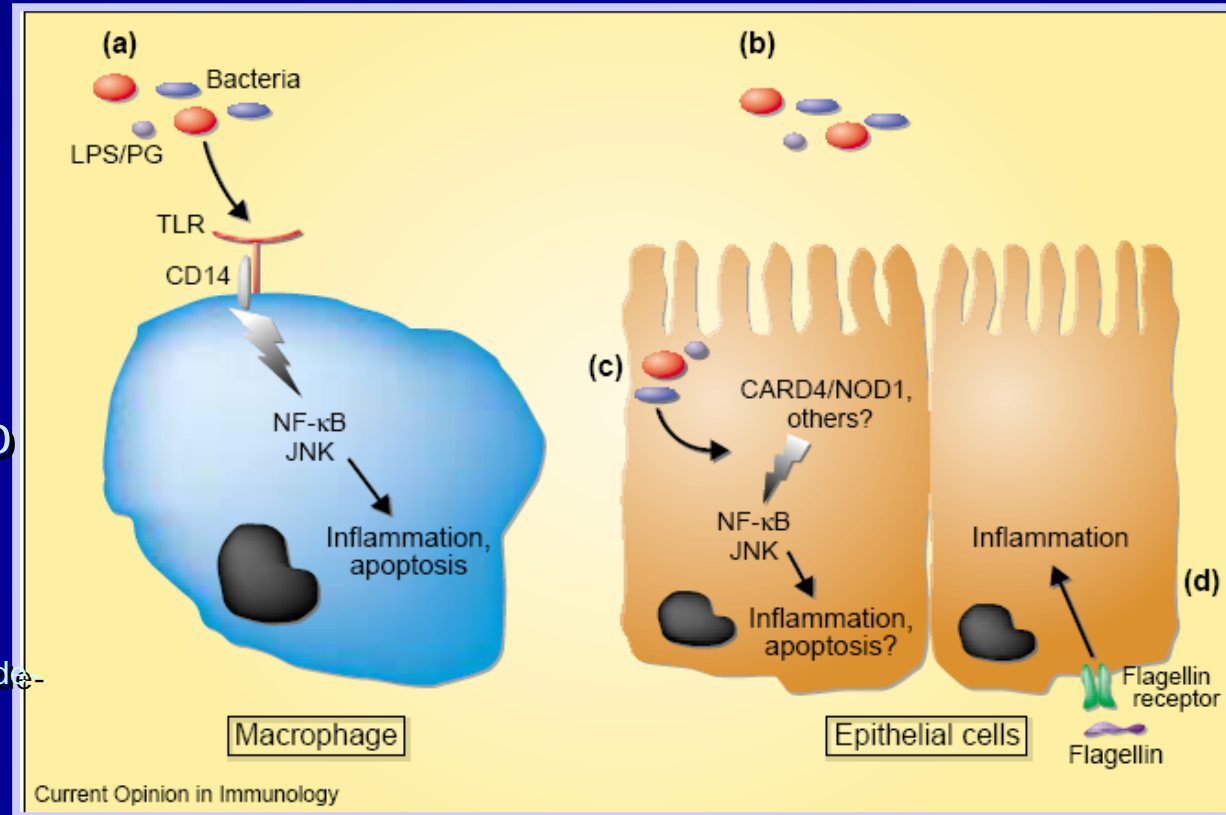


Sistema inmune común de las mucosas : EPI TELIO I NTESTINAL

- Células epiteliales intestinales
 - Liberan defensinas
 - Producen y modulan la expresión de citokinas
 - Señales bidireccionales a través de citokinas con SI
 - Liberan: IL-1 α , IL-1 β , antagonista IL-1R, IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α , IGF-II, GM-CSF, TGF- α , TGF- β 1-3
 - α -Quemokinas que atraen neutrófilos
 - IL-7, papel en la ontogenia extratímica

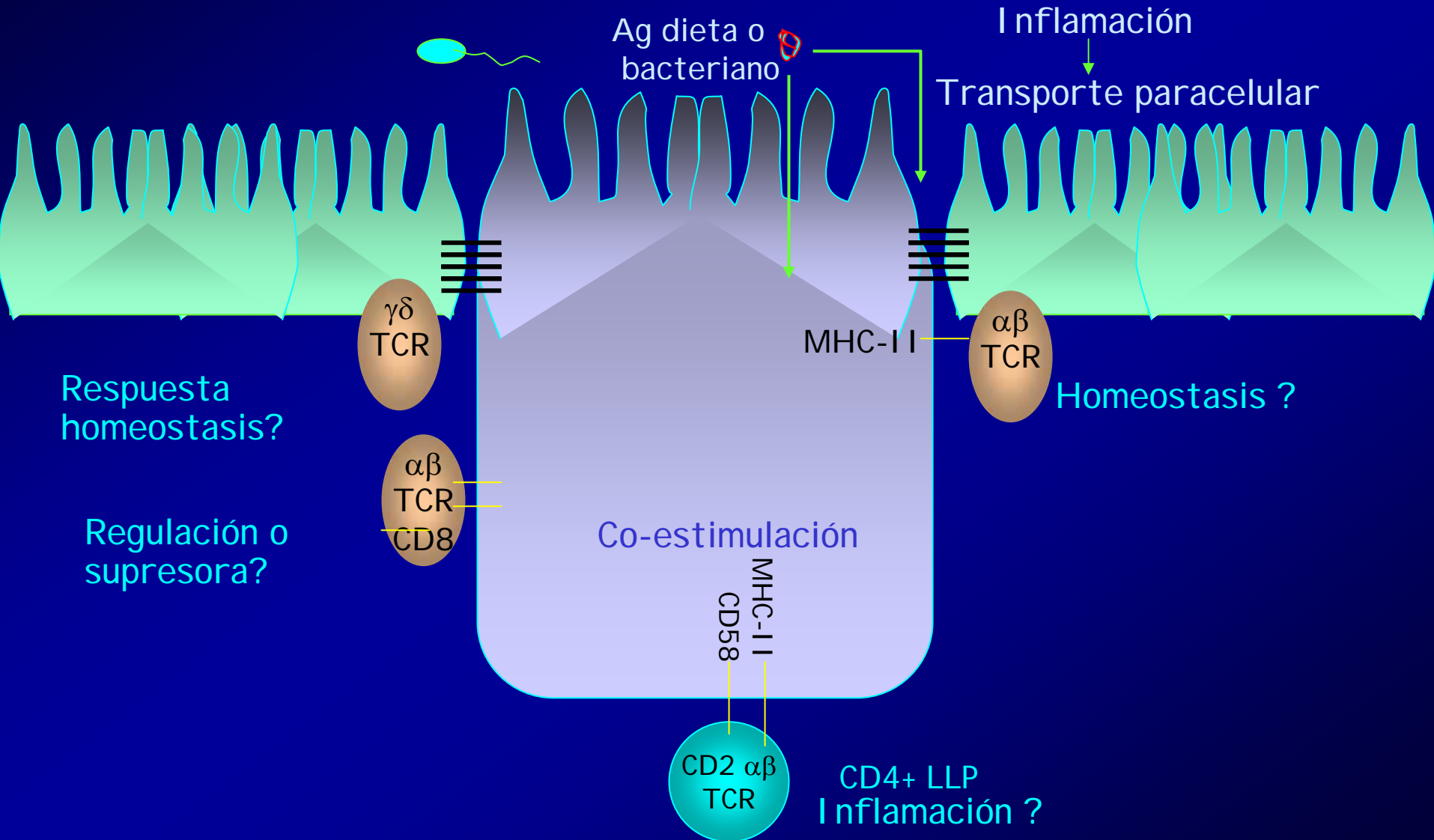
Sistema inmune común de las mucosas : EPI TELIO INTESTINAL

- Célula epitelial de discrimina entre patógeno o no depende localización subcelular del reconocimiento (intracelular o basolateral)
- Expresan TLR4, pero no CD14 bajo condiciones fisiológicas
- NOD2/CARD5 (nucleotide-binding oligomerization domains) media inhibición de señales proinflamatorias activadas por TLR2

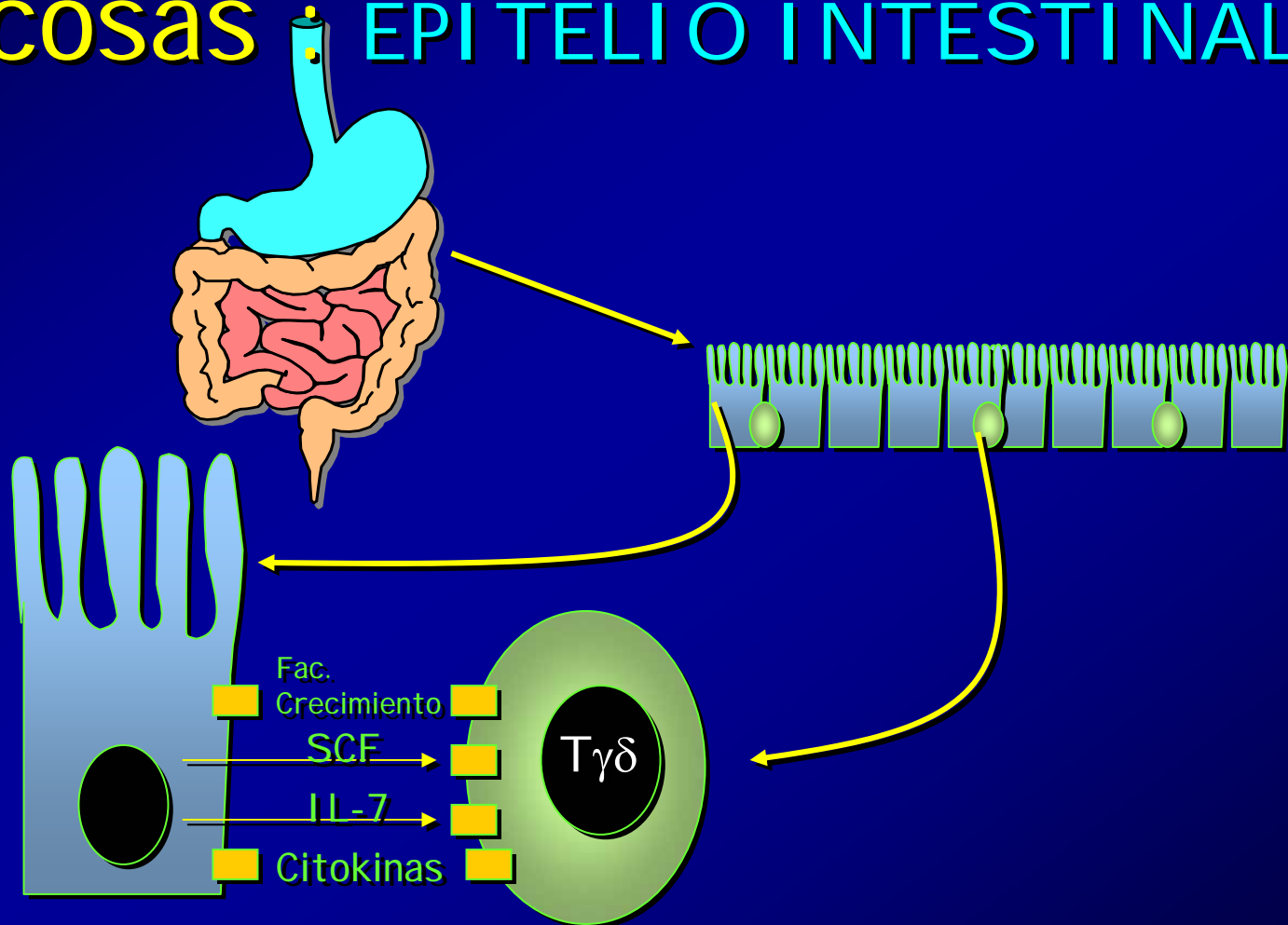


TLR5 basolateral, NOD1 intracelular, TLR3 y expresión de Tollip (inhibidor de las señales de TLR4/TLR2)

Sistema inmune común de las mucosas : EPI TELIO INTESTINAL



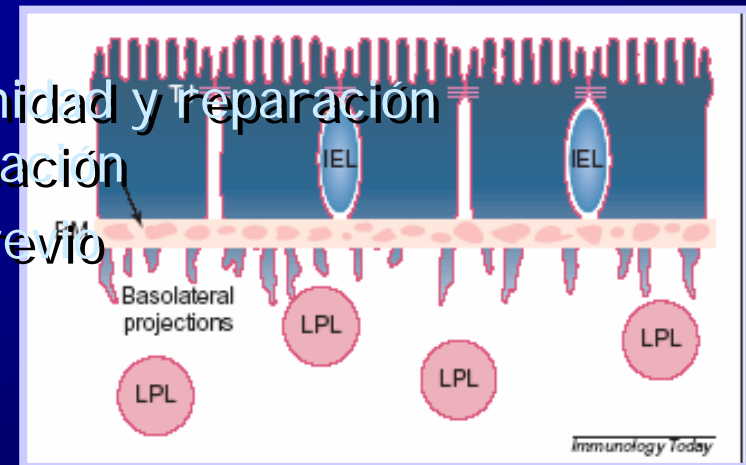
Sistema inmune común de las mucosas : EPI TELIO INTESTINAL



Linfocitos T intraepiteliales promueve la destrucción de IEC dañadas o infectadas. Interviene en el crecimiento y desarrollo de IEC

Sistema inmune común de las mucosas : EPI TELIO INTESTINAL

- Linfocitos T intraepiteliales:
 - Especificidad limitada de TCR (tanto $\alpha\beta$ como $\gamma\delta$), oligoclonal
 - 40% son TCR $\gamma\delta$
 - Criptas intestino delgado ontogenia de linfocitos T $\gamma\delta$
- T-TCR $\gamma\delta$
 - Regulan la producción de IgAs
 - Involucrados en prevenir autoinmunidad y reparación del tejido dañado durante la inflamación
 - Reconocen Ag sin procesamiento previo



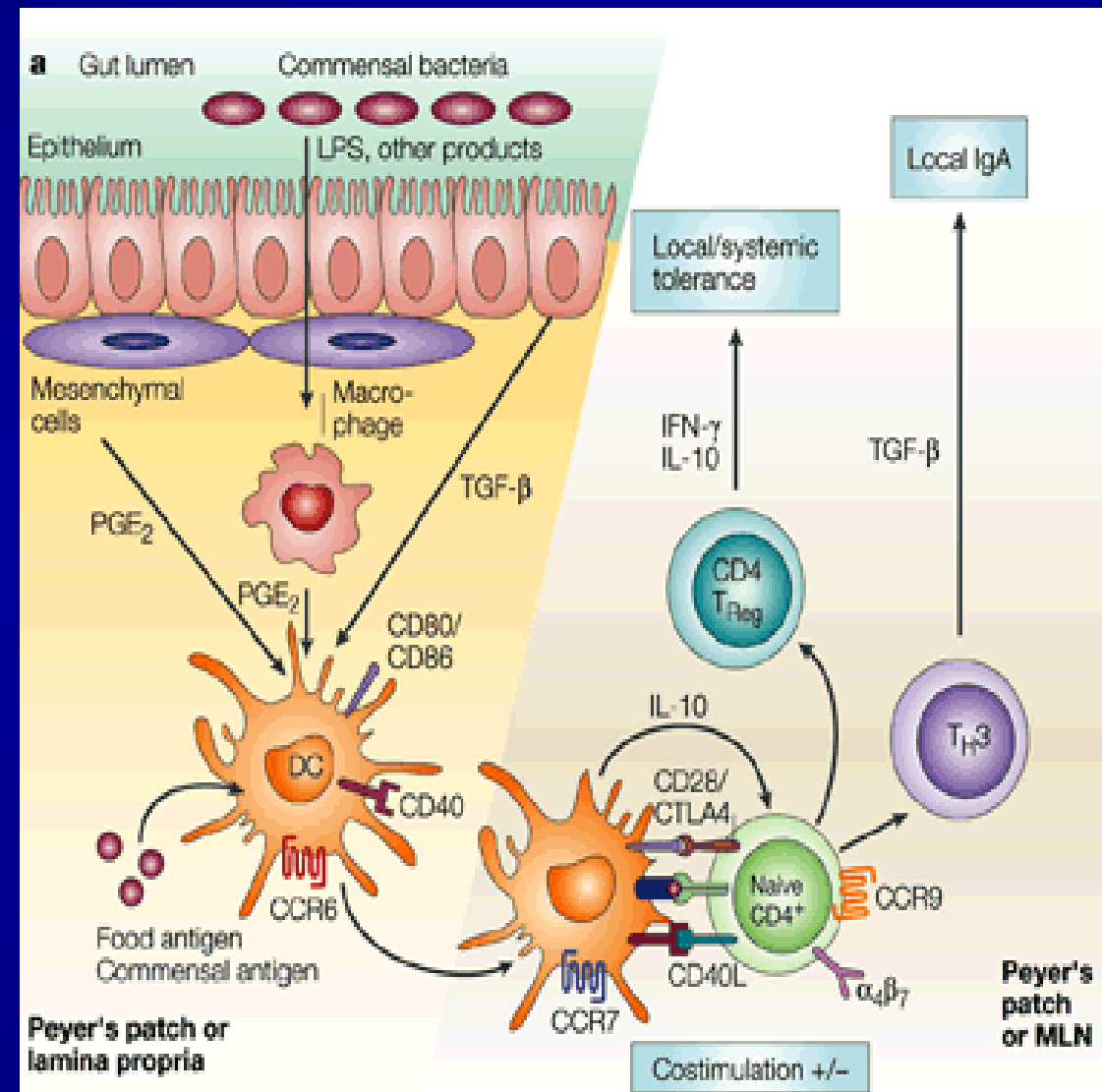
Sistema inmune común de las mucosas : SECRECIÓN DE LA IgA

- Características de la IgA
 - Inmunoglobulina no inflamatoria, une débilmente el complemento
 - Abunda en las secreciones
 - En la circulación se encuentra en forma monomérica, mientras que en las secreciones está en forma dimérica
 - Componente secretor lo protege de las enzimas proteolíticas

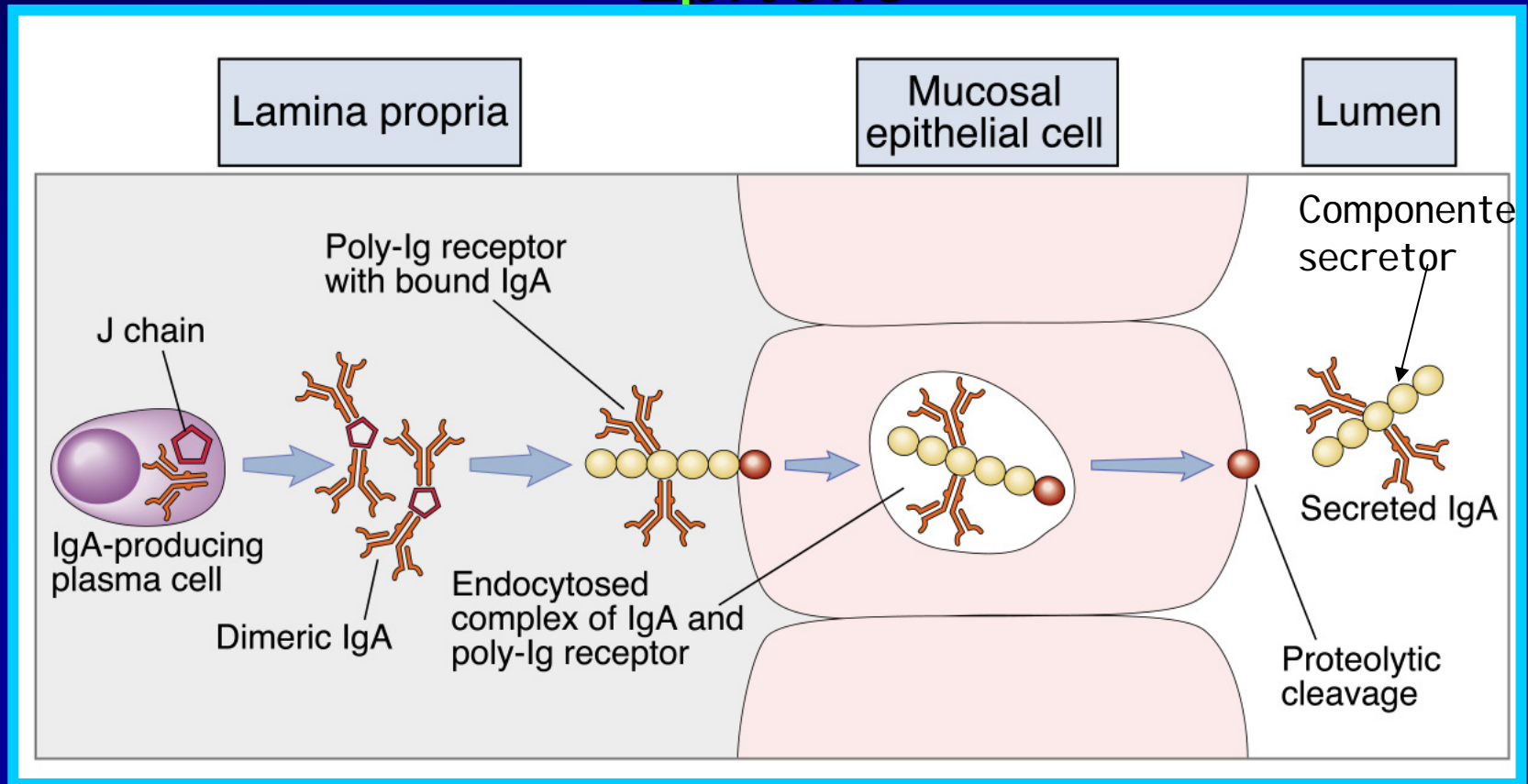


Sistema inmune común de las mucosas : Control de la producción de IgAs

- Células efectoras y reguladoras



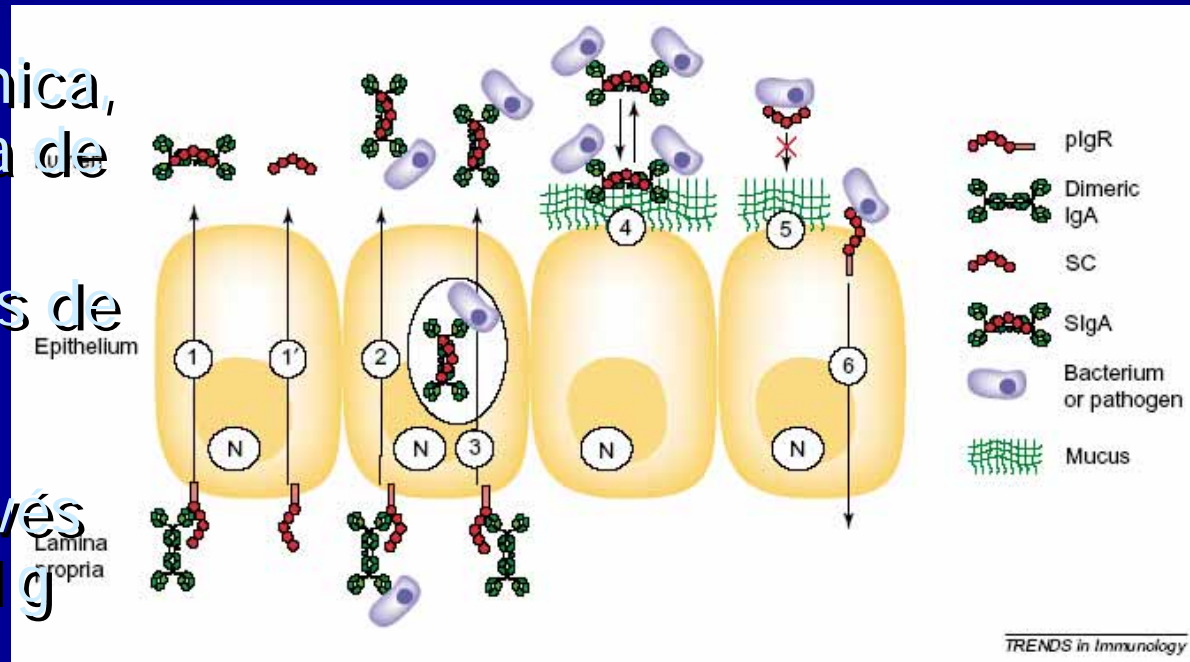
Sistema inmune común de las mucosas :Transporte de IgA a través del Epitelio



Sistema inmune común de las mucosas: SECRECIÓN DE LA IgA

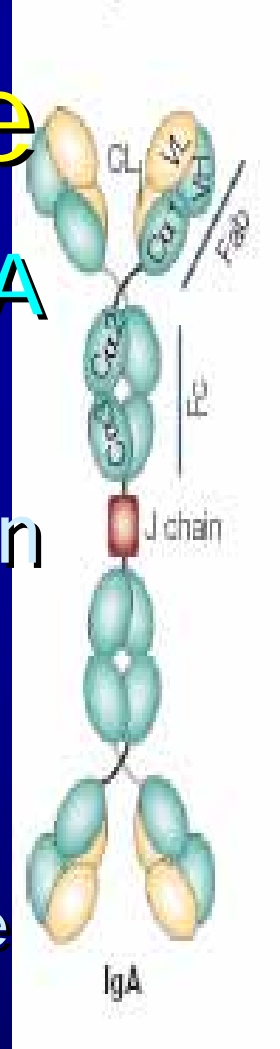
- Funciones de la IgA secretoria

- Exclusión antigénica, impide la entrada de antígenos
- Expulsa antígenos de la lámina propia utilizando en transporte a través del receptor de Ig polimérica



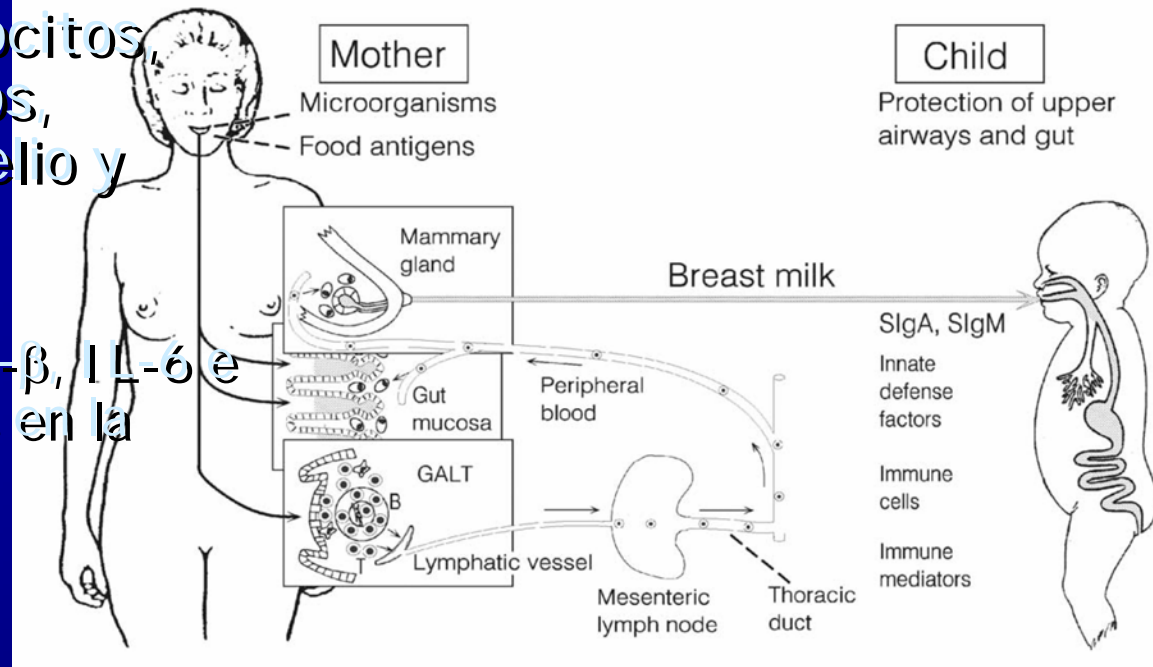
Sistema inmune común de las mucosas: SECRECIÓN DE LA IgAS

- Factores que favorecen la liberación de IgAs
 - $TGF\beta$ media el cambio de isotipo
 - IL-6 inductor de la producción de IgA
 - $TNF\alpha$ induce la liberación del componente secretor
- Lactancia materna, calostro, rico en estas citocinas

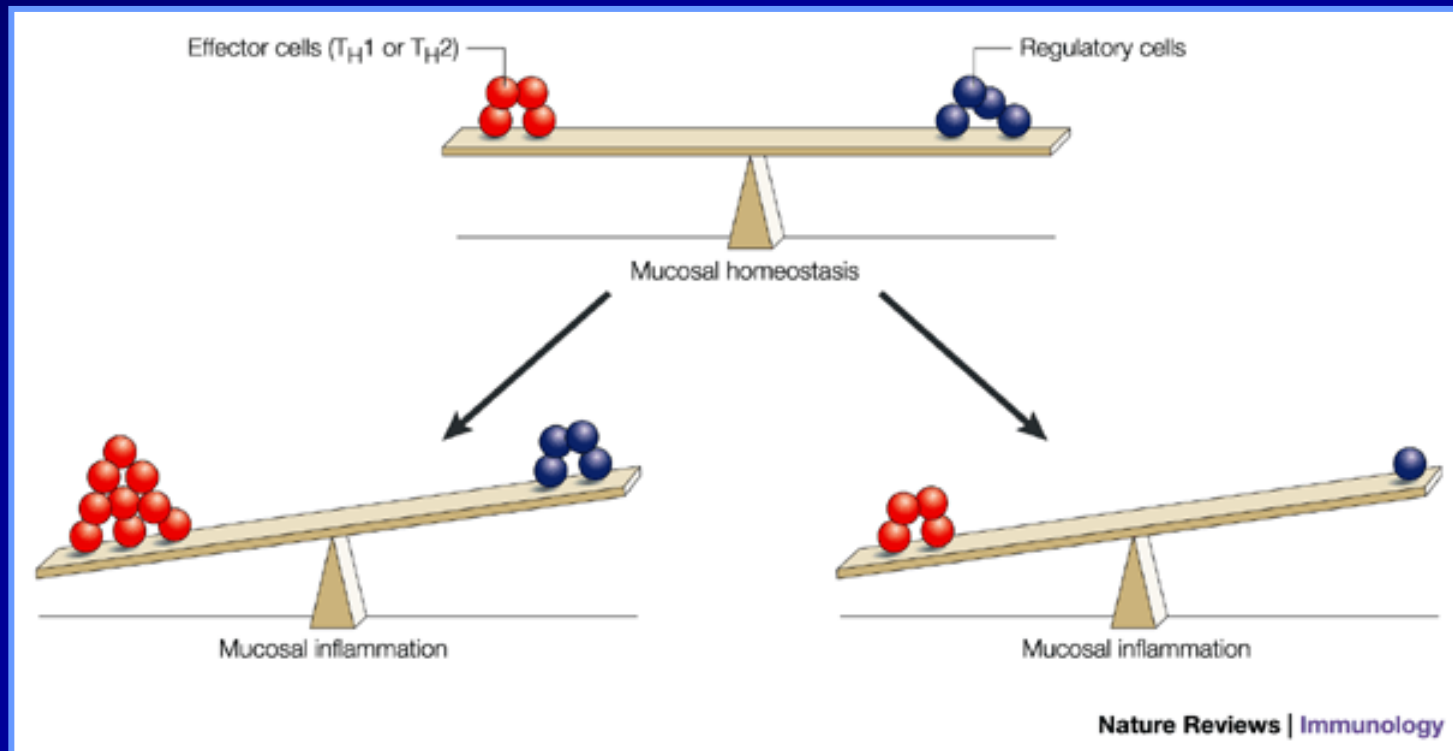


Sistema inmune común de las mucosas: SECRECIÓN DE LA IgAS

- Lactancia materna e inmunidad de las mucosas
 - Mayor protección contra infecciones, alergias y asma
 - Calostro tienen monocitos, neutófilos y linfocitos, captados por el epitelio y liberan factores inmunorreguladores
 - Interleukinas (TGF- β , IL-6 e IL-10) involucradas en la inducción de IgA

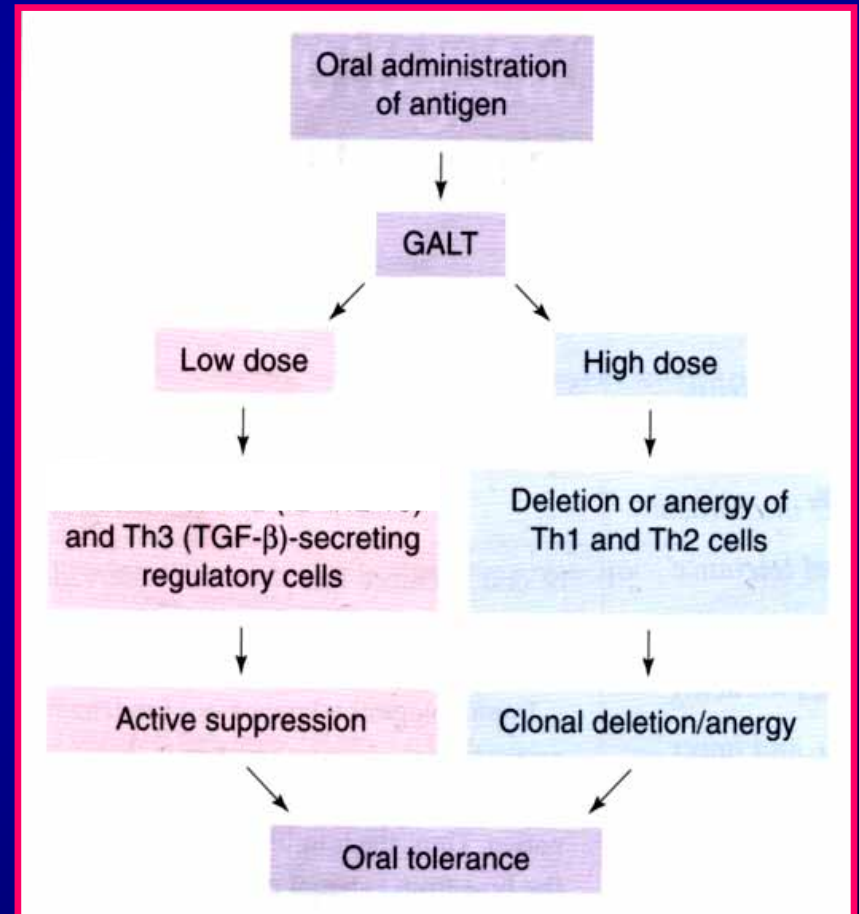


Sistema inmune común de las mucosas



Sistema inmune común de las mucosas : TOLERANCIA ORAL

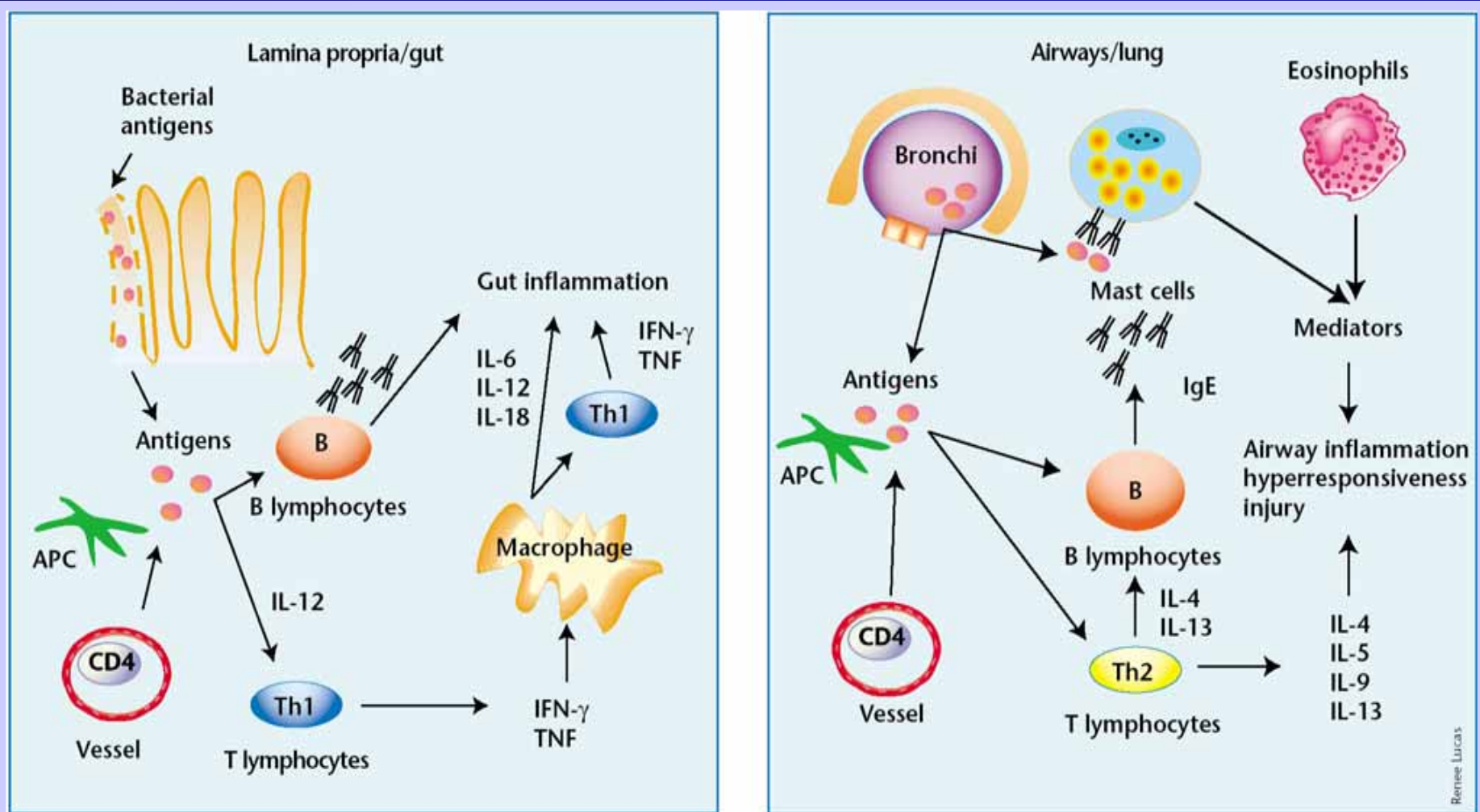
- Posible utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunes
- Mecanismos:
 - Supresión celular activa
 - Eliminación clonal
 - Anergia



Sistema inmune común de las mucosas

- ¿Porqué los microorganismos comensales no activan la respuesta inmune?
 - No inducen maduración de las células dendríticas????
 - Señales diferenciales recibidas por receptores Toll aún no identificados ???? O compartalización de estos receptores (basolateral e intracelular)
 - Mutualismo entre las células epiteliales y comensales (activación de TLR2 y TLR9 incrementa funciones de barrera y efecto anti-inflamatorio)
 - El epitelio intestinal puede evaluar si se trata de un comensal o patógeno

Sistema inmune común de las mucosas



Sistema inmune común de las mucosas

- Hipótesis de la higiene
 - Países desarrollados tienen alta prevalencia de enfermedades alérgicas
 - La ausencia de exposición temprana a microorganismos conduce a respuesta aberrante frente a los antígenos inocuos
 - La tolerancia oral no puede generarse en animales libres de gérmenes comensales
 - Alternativamente: la alteración de la microflora intestinal (uso de antibióticos o tipo de dieta), podría conducir a la alteración de la tolerancia

Sistema inmune común de las mucosas

