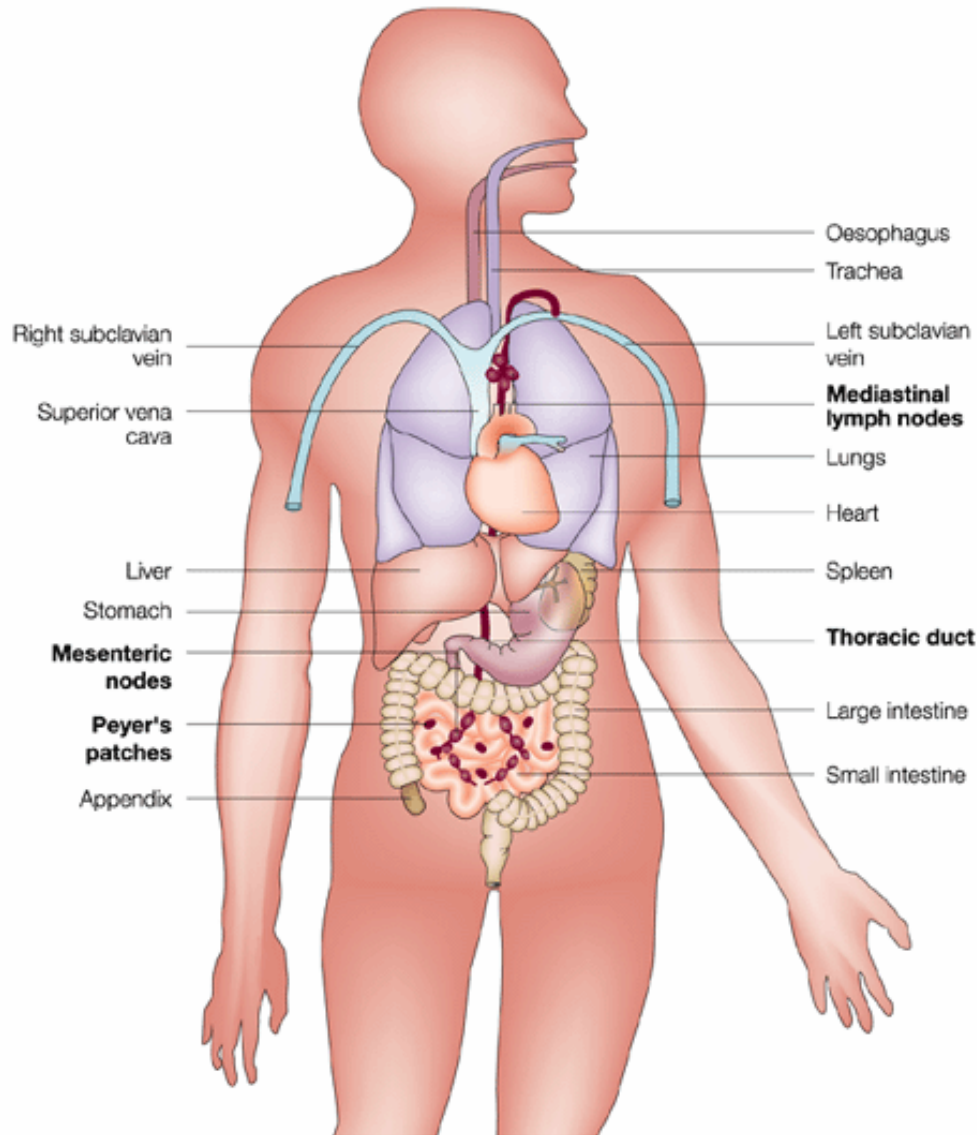


# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

**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 (*homing*) hacia mucosa

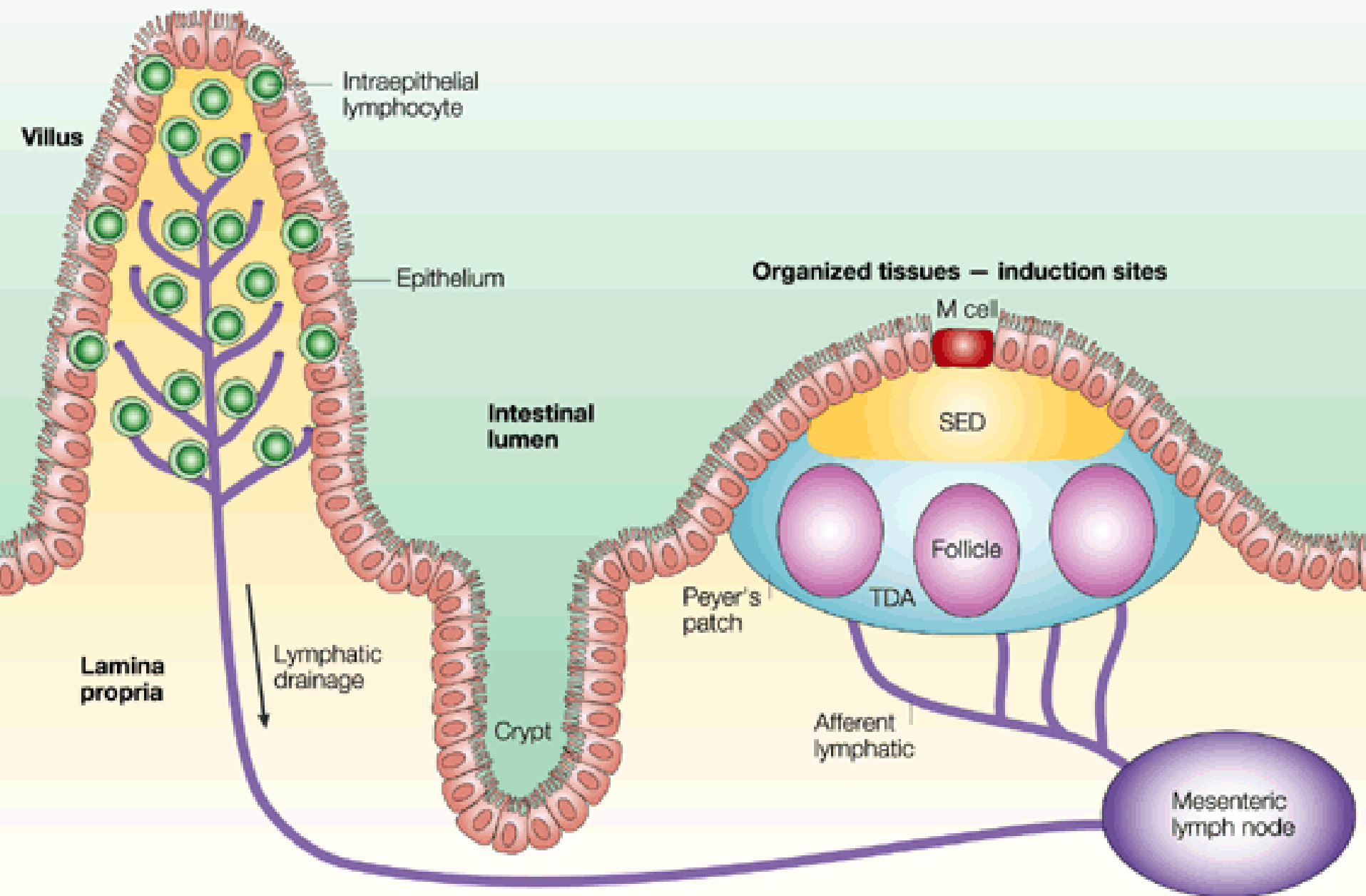
**CONTACTO CON Ags DE LA DIETA Y MICROORGANISMOS DE LA FLORA INTESTINAL NORMAL RESPUESTA TOLEROGÉNICA**

**CONTACTO CON Ags INFECCIOSOS RESPUESTA INMUNOGÉNICA**

# 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, lisozimas)



# 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

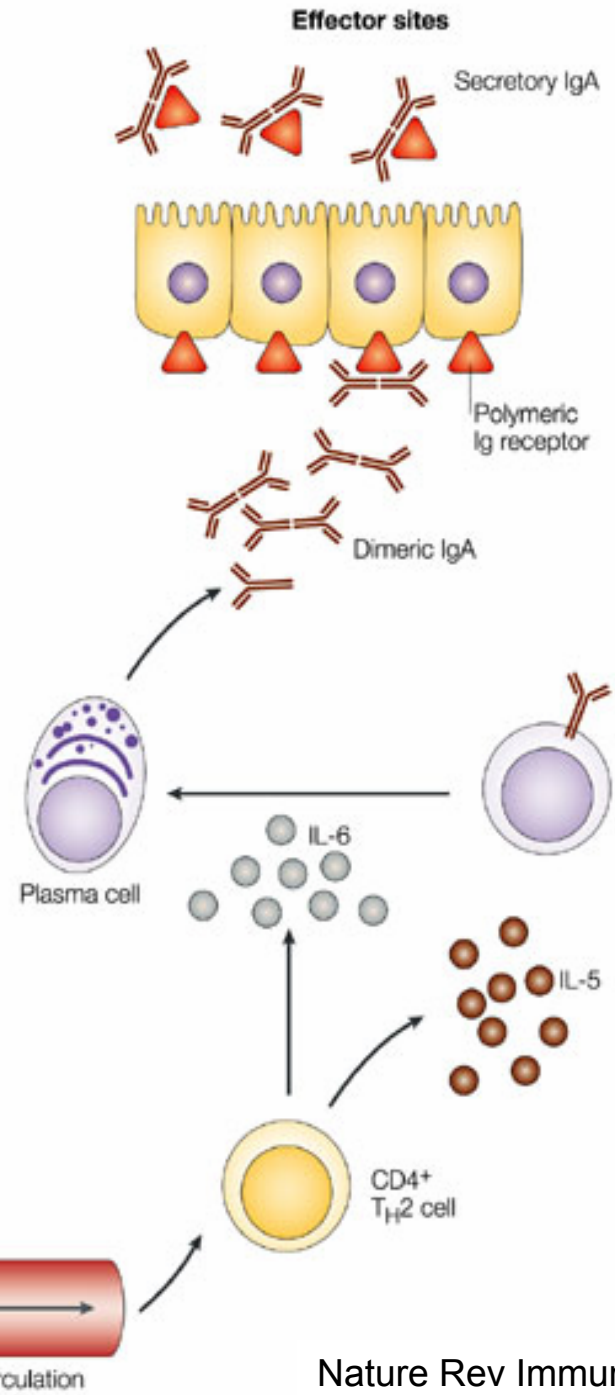
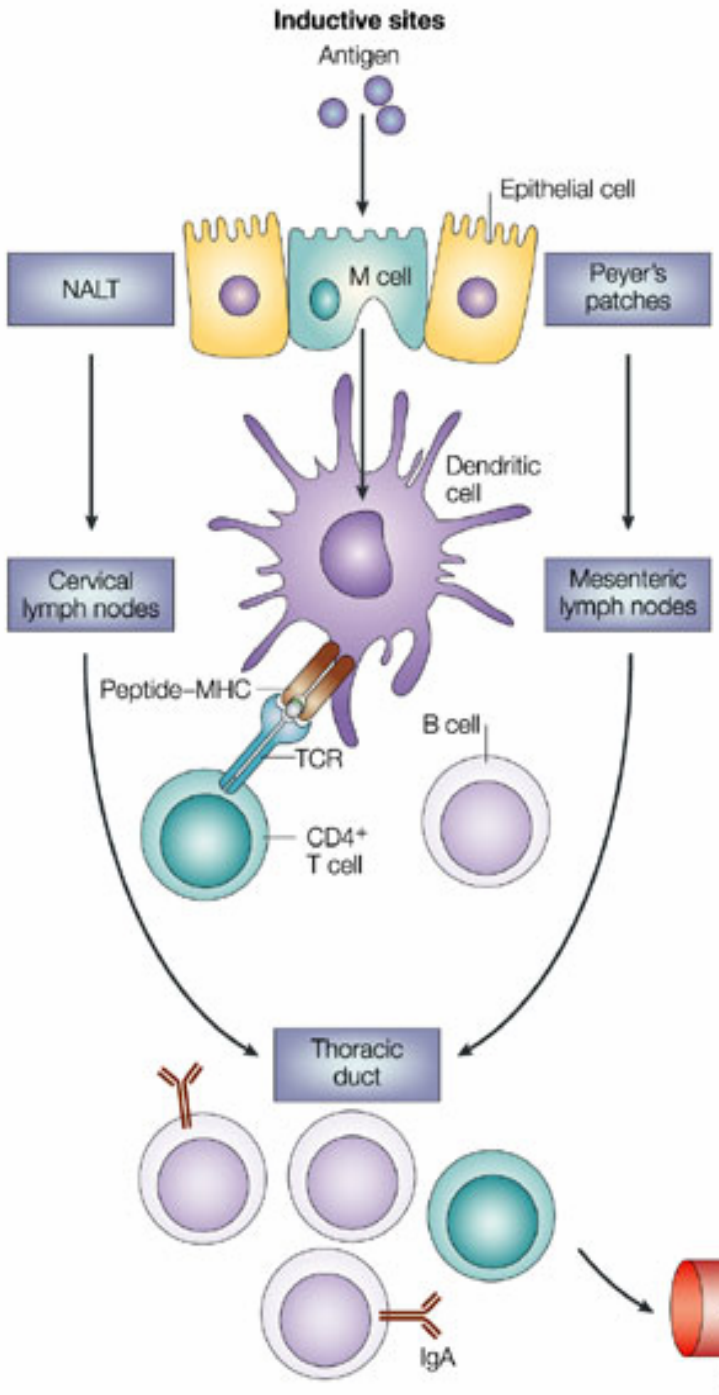
Nódulos linfáticos regionales y locales

## ➤ SITIOS EFECTORES

Lámina propia

Epitelio intestinal

Estroma de glándulas  
exocrinas

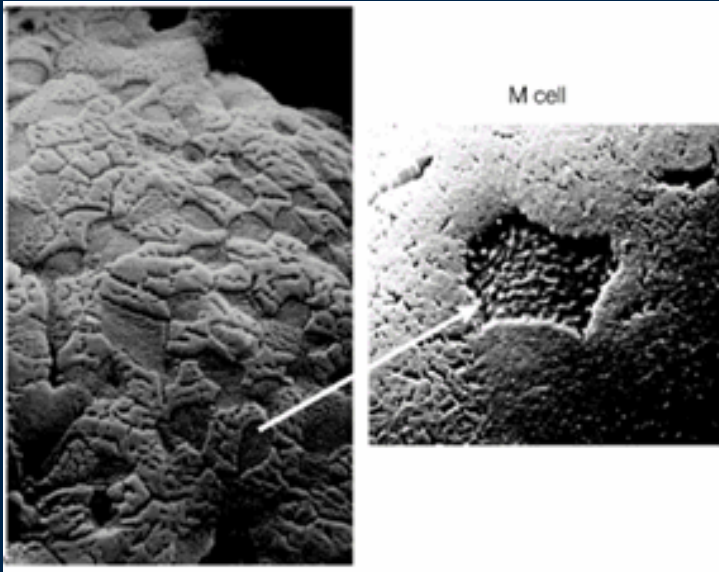


**SITIOS DE INDUCCIÓN:**  
Presentación de Ags a Linfocitos T y B *naive*

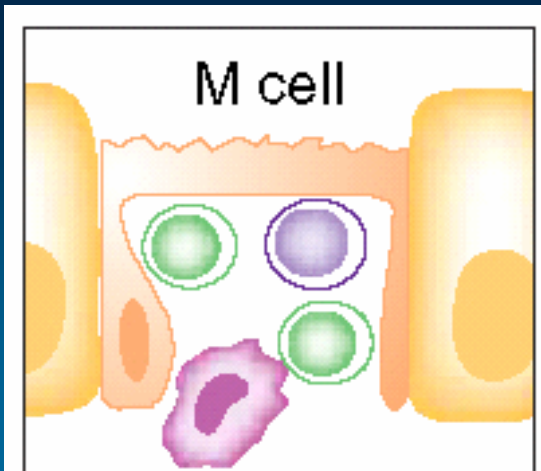
**SITIOS EFECTORES:**  
Células efectoras se diferencian y cumplen su función

## 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





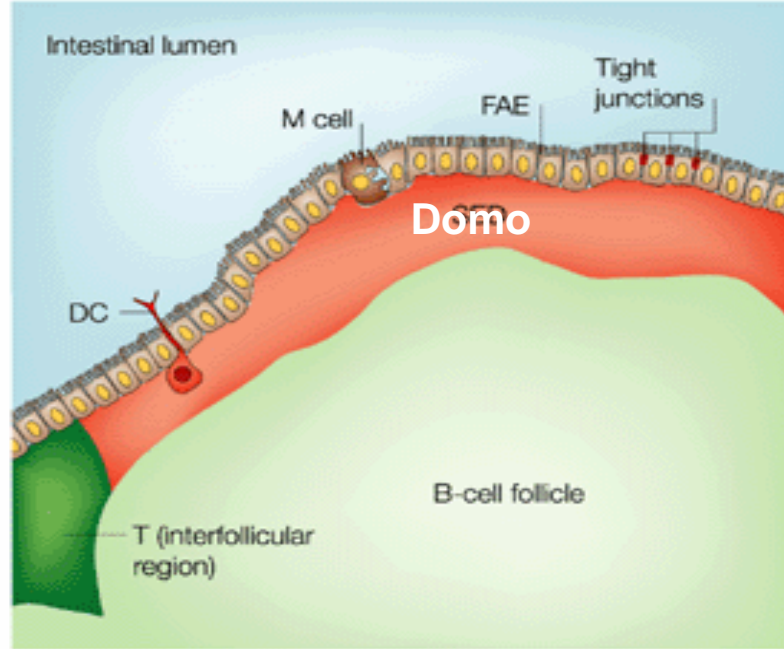
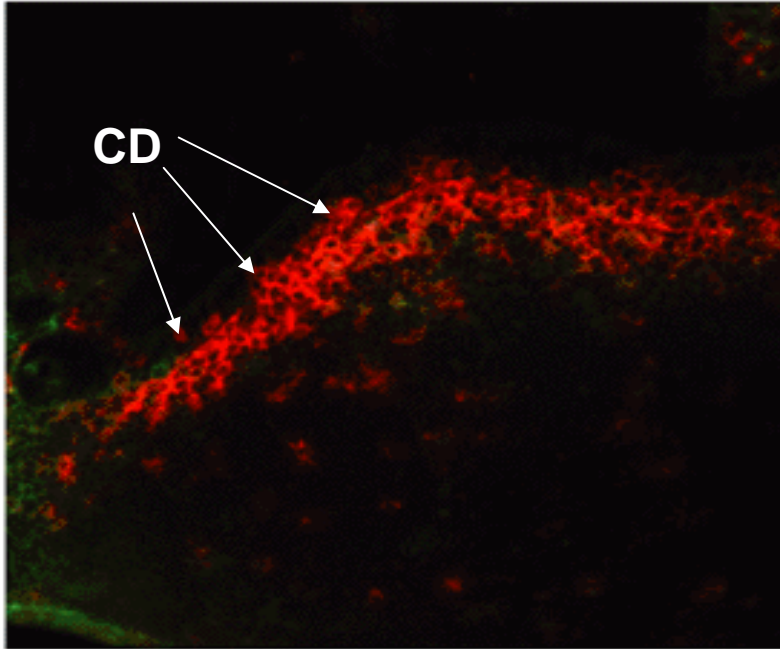
# Características distintivas del epitelio mucoso intestinal

	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

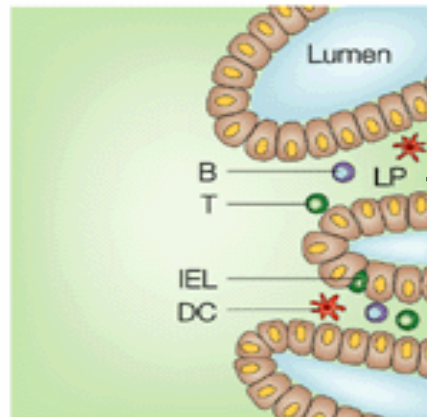
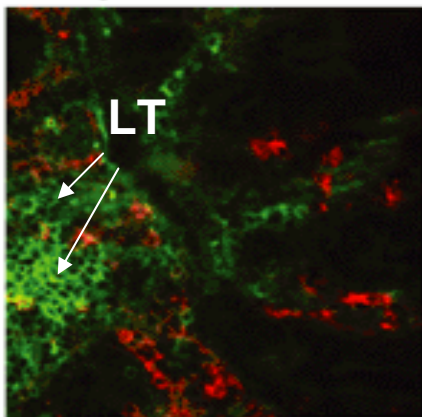
# GALT

## SITIOS DE INDUCCIÓN

**a** Peyer's patch



**b** Villus epithelium



### Domo

- Área entre FAE y folículo linfoide

- Contiene CD, macrófagos, pocos LTCD4+, CD8+ y LB

# GALT

## SITIOS DE INDUCCIÓN

### CÉLULAS DENDRÍTICAS

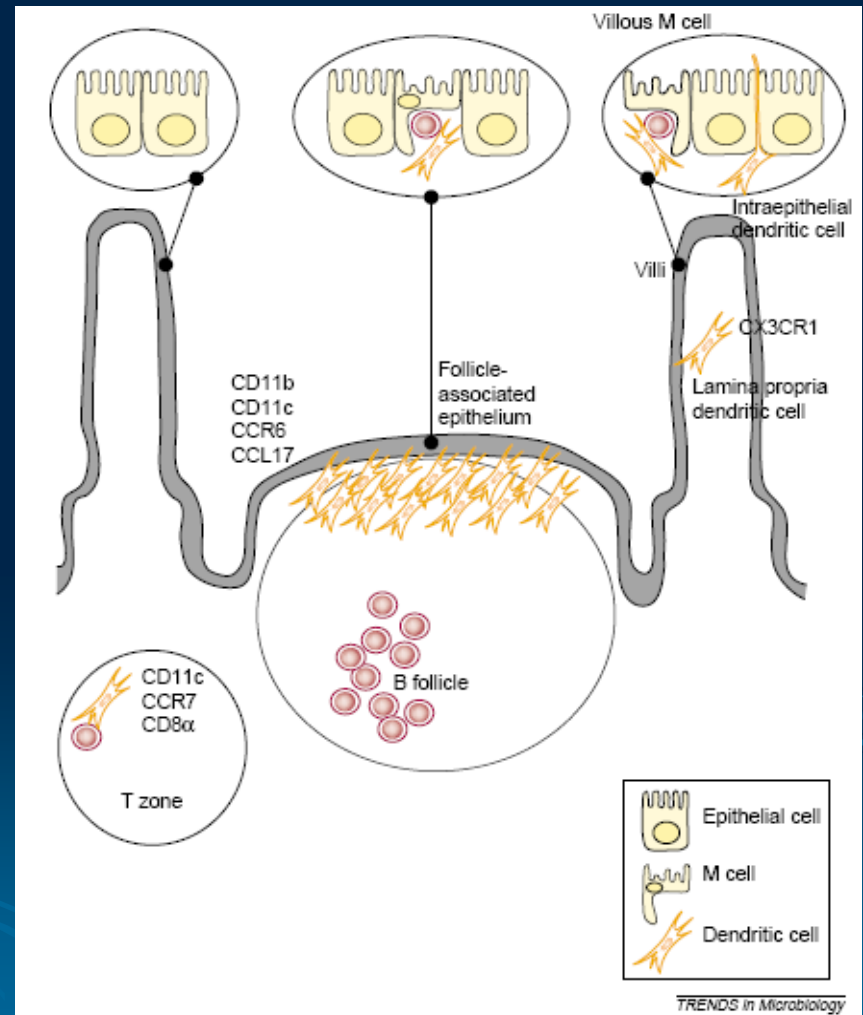
- Localización PP depende de interacción CCR6 - CCL20, CCR1-CCL19
- Localización en NLM depende de CCR7

• Se ubican:

Subepitelial en la Placa de Peyer

Zonas de células T y NLM

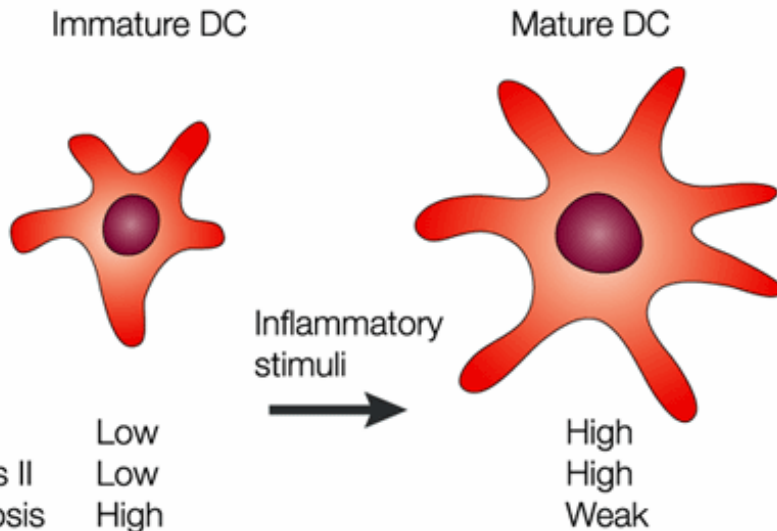
Intraepiteliales en la lámina propia



## SITIOS DE INDUCCIÓN

### CÉLULAS DENDRÍTICAS

• Principalmente CD inmaduras que inducen anergia en células T



Nature Reviews | Immunology

• Fenotipo CD11c+

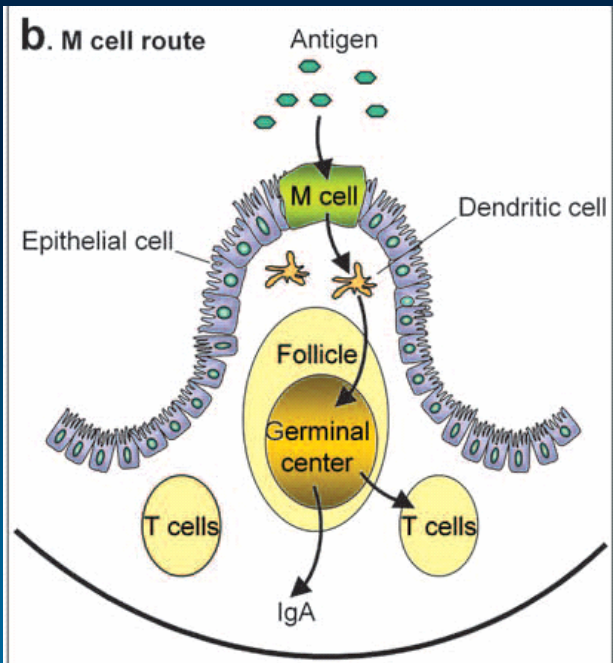
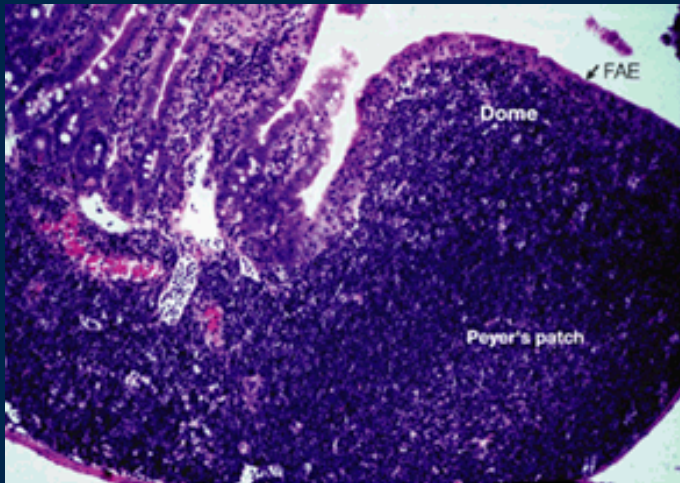
• CD inmaduras producen IL-10, TGF $\beta$

# GALT

## SITIOS DE INDUCCIÓN

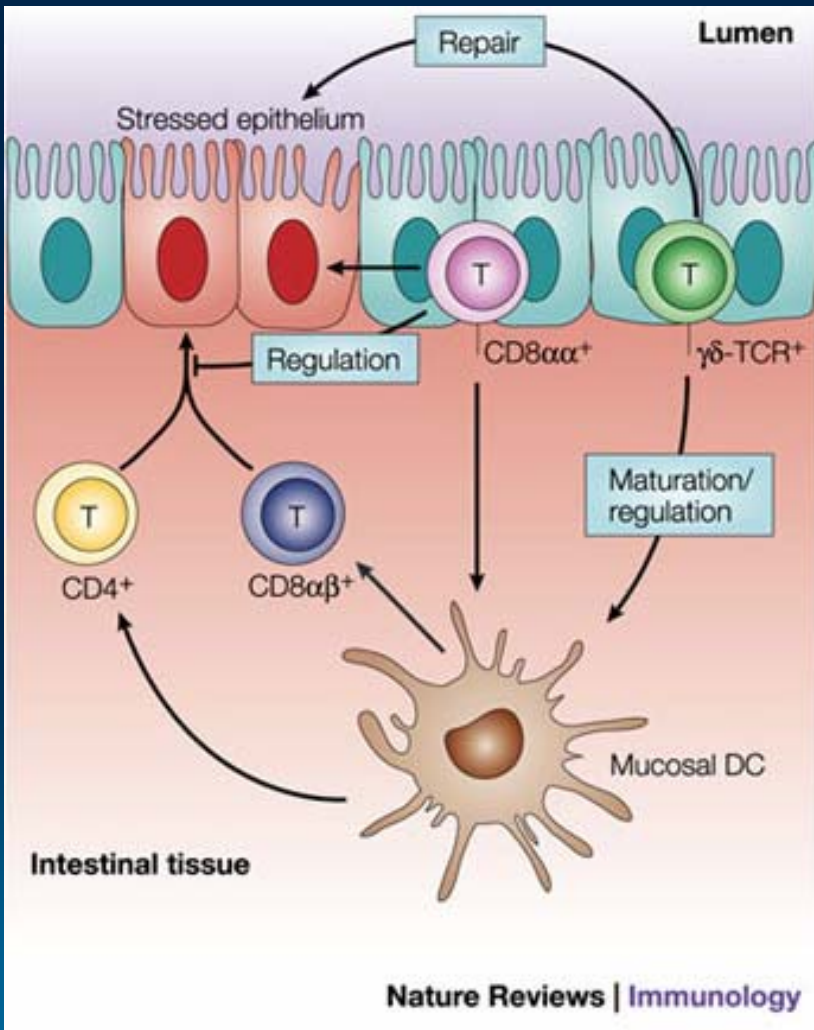
### PLACAS DE PEYER

- 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 efectoros



# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## SITIOS EFECTORES



## LINOCITOS INTRAEPITELIALES

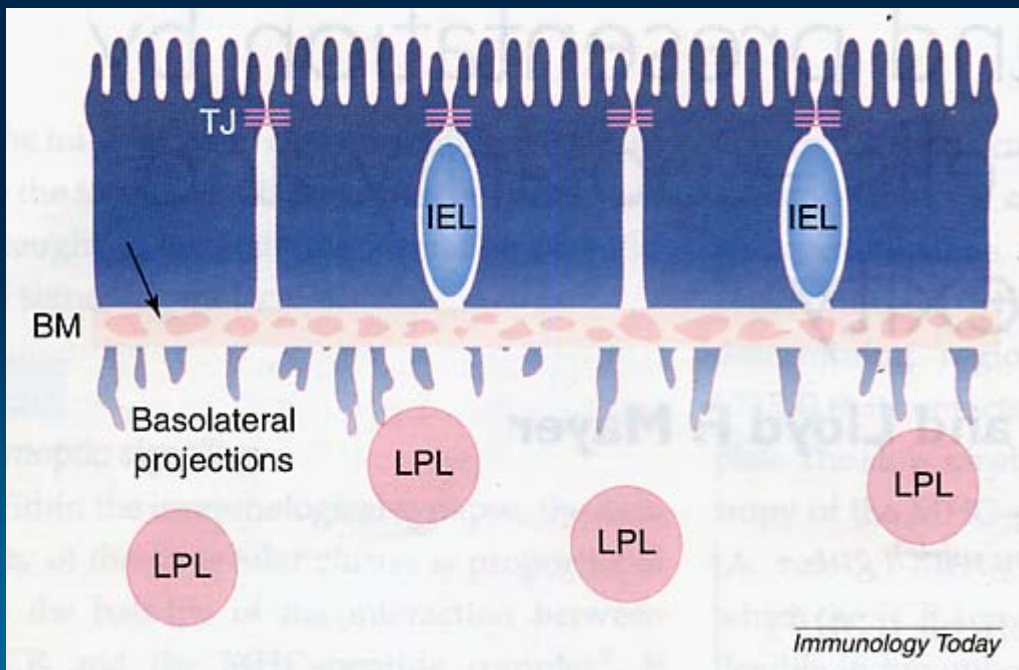
- Expresan  $\alpha_E \beta_7$  que interacciona con E-cadherina en CEI
- Linfocitos T CD8+ > CD4+, CD8αβ+, CD8αα+CD3γ del FcεRI
- TCR αβ, TCR γδ (10% ID, 40% colon)
- Origen independiente del timo
- No se activa con facilidad
- Pocos NK
- Defensa innata y vigilancia tumoral

# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## SITIOS EFECTORES

### CÉLULAS EPITELIALES INTESTINALES

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



Entrada apical Ag

TOLERANCIA

Entrada basolateral del Ag

INFLAMACIÓN

# Moléculas expresadas en CÉLULAS EPITELIALES INTESTINALES

	Localización
<b>Moléculas involucradas en la presentación antigénica</b> 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
<b>Moléculas coestimuladoras</b> CD58 Gp 180 Ligada a GPI Forma transmembrana ICAM-1	Basolateral Apical>>Basolateral Basolateral>>Apical Apical
<b>Receptores para la internalización del Ag</b> FcRn Velloosidades 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

#### • Interacción CEI-LTCD8+

A través de CMH clase Ib “no clásicas”: CD1d, MICA, MICB

Presentan ligandos no proteicos (ag bacterianos lípidicos)

Eliminación de CEI estresadas (dañadas, infectadas)

Promueve supresión

#### • Interacción CEI-LTCD4+

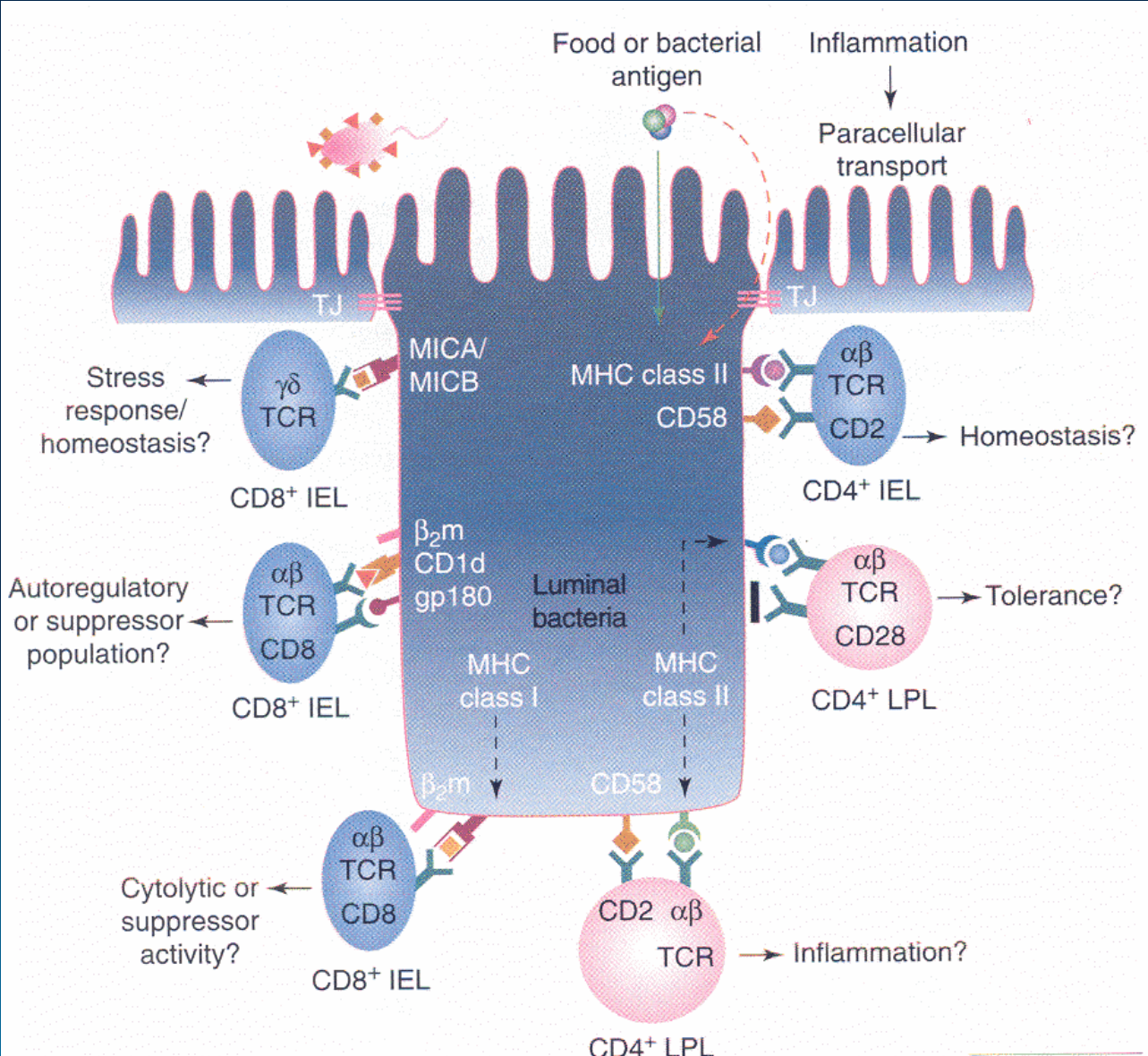
Linfocitos de la Lámina Propia 2/3 partes

LIE

A través de CMH clase II, promueve inflamación

# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

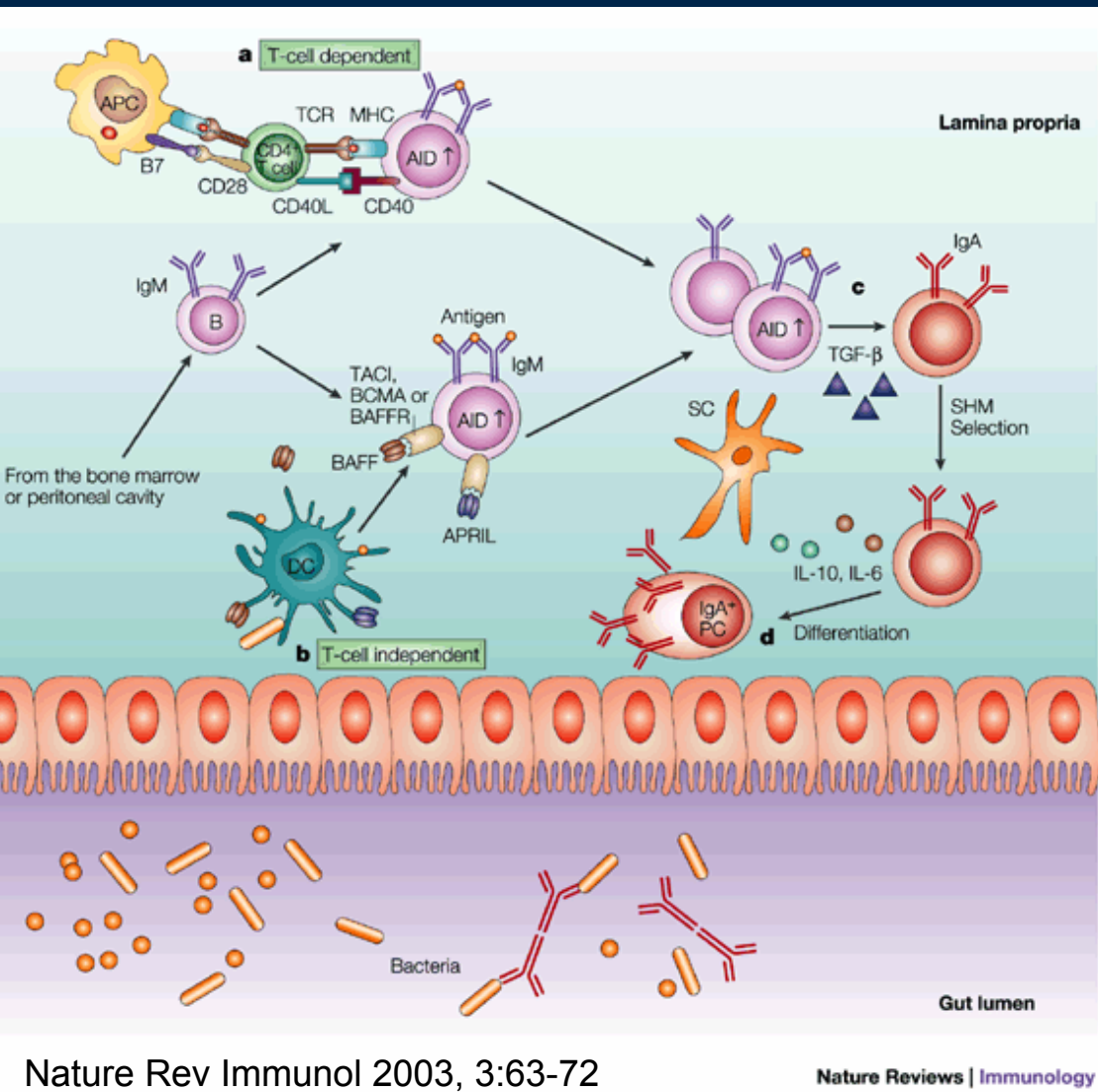
## SITIOS EFECTORES



# CÉLULAS EPITELIALES INTESTINALES

# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## SITIOS EFECTORES



## LÁMINA PROPIA

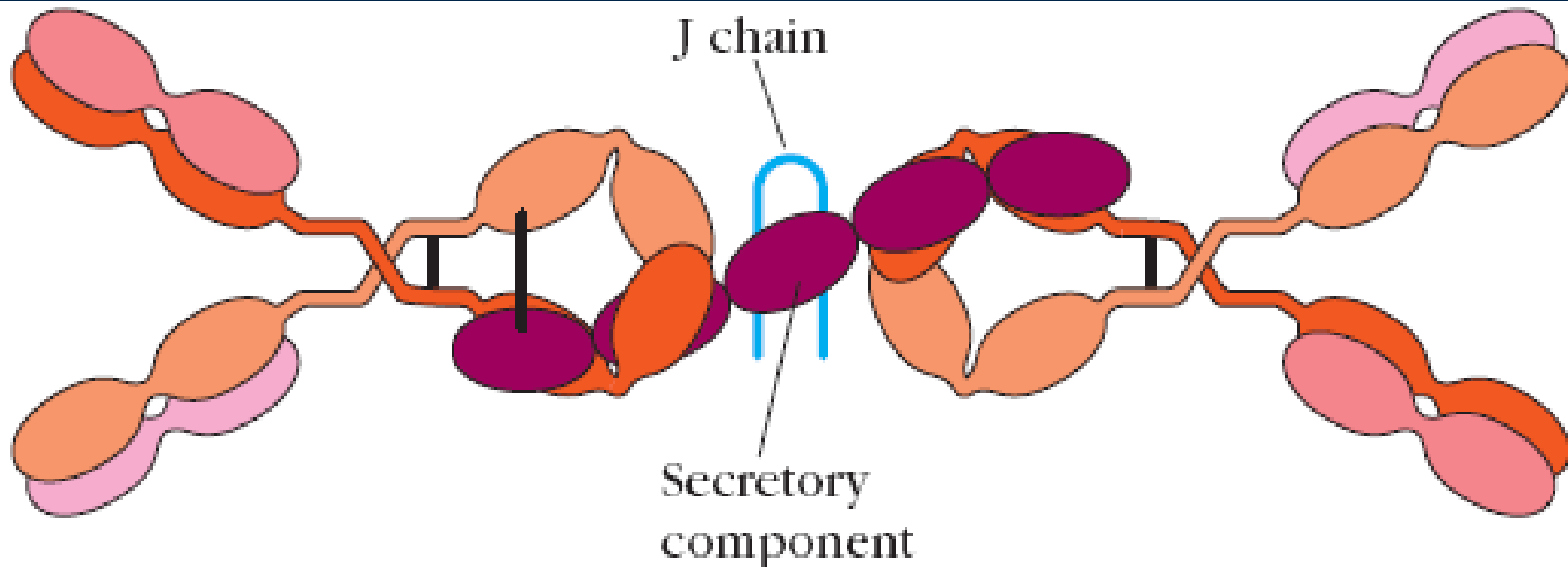
- Células plasmáticas productoras de IgA
- Células T CD4<sup>+</sup> (60-70%) TCR  $\alpha\beta$ , CD45RO (>95%), CD69<sup>+</sup>, HLADR<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>
- Macrófagos, CD, mastocitos y PMN

# CARACTERÍSTICAS DE LA Ig A

- En forma monomérica en circulación y dimérica en las secreciones

**IgA1** 80% IgA circulante  
Tracto GI superior  
Región de bizagra grande  
Rica en prolina

**IgA2** 60% IgA secretora  
Tracto GI inferior y recto  
Posee oligosacáridos  
con residuos de manosa

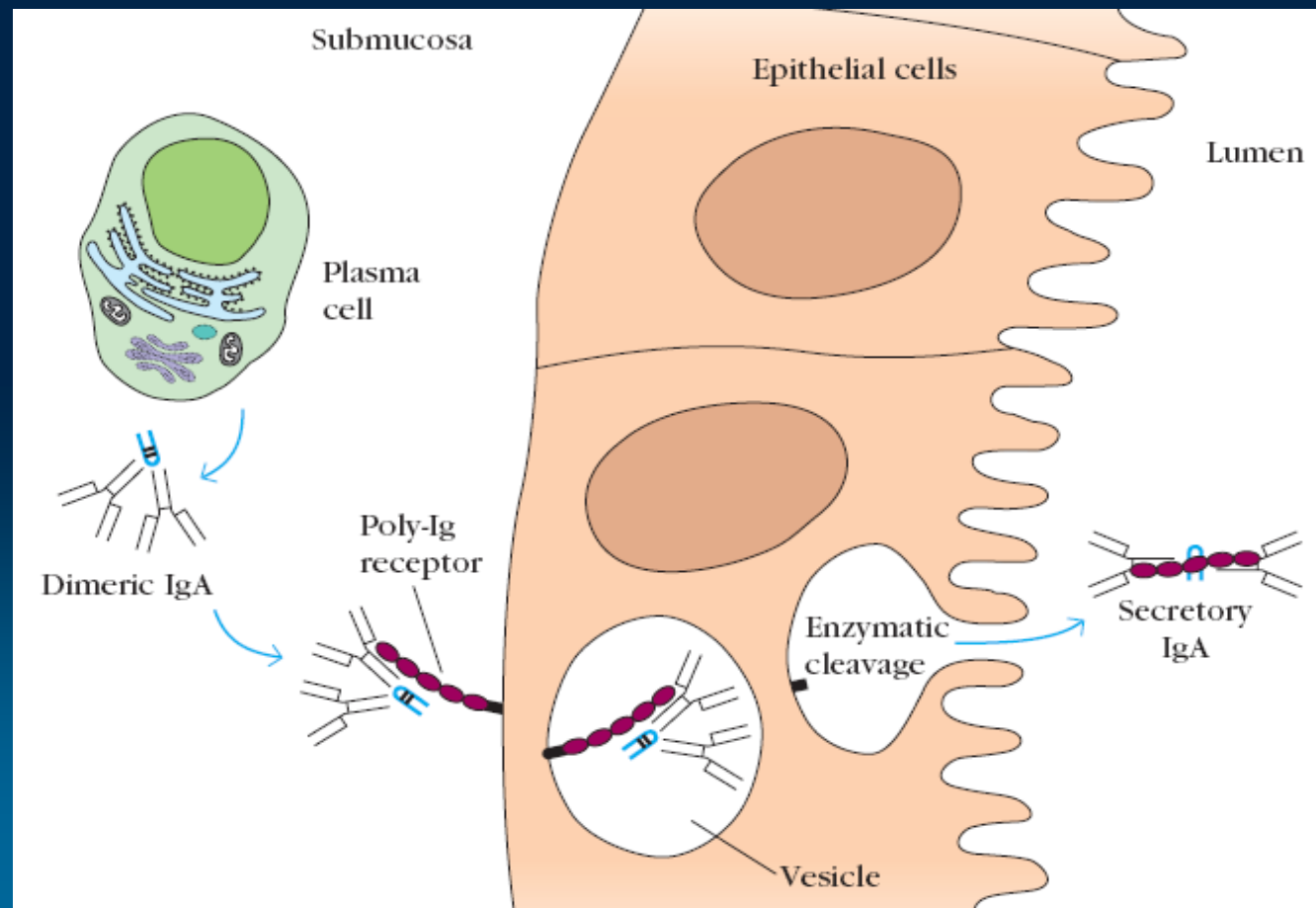


# PRODUCCIÓN DE LA IgA SECRETORA

## Citoquinas

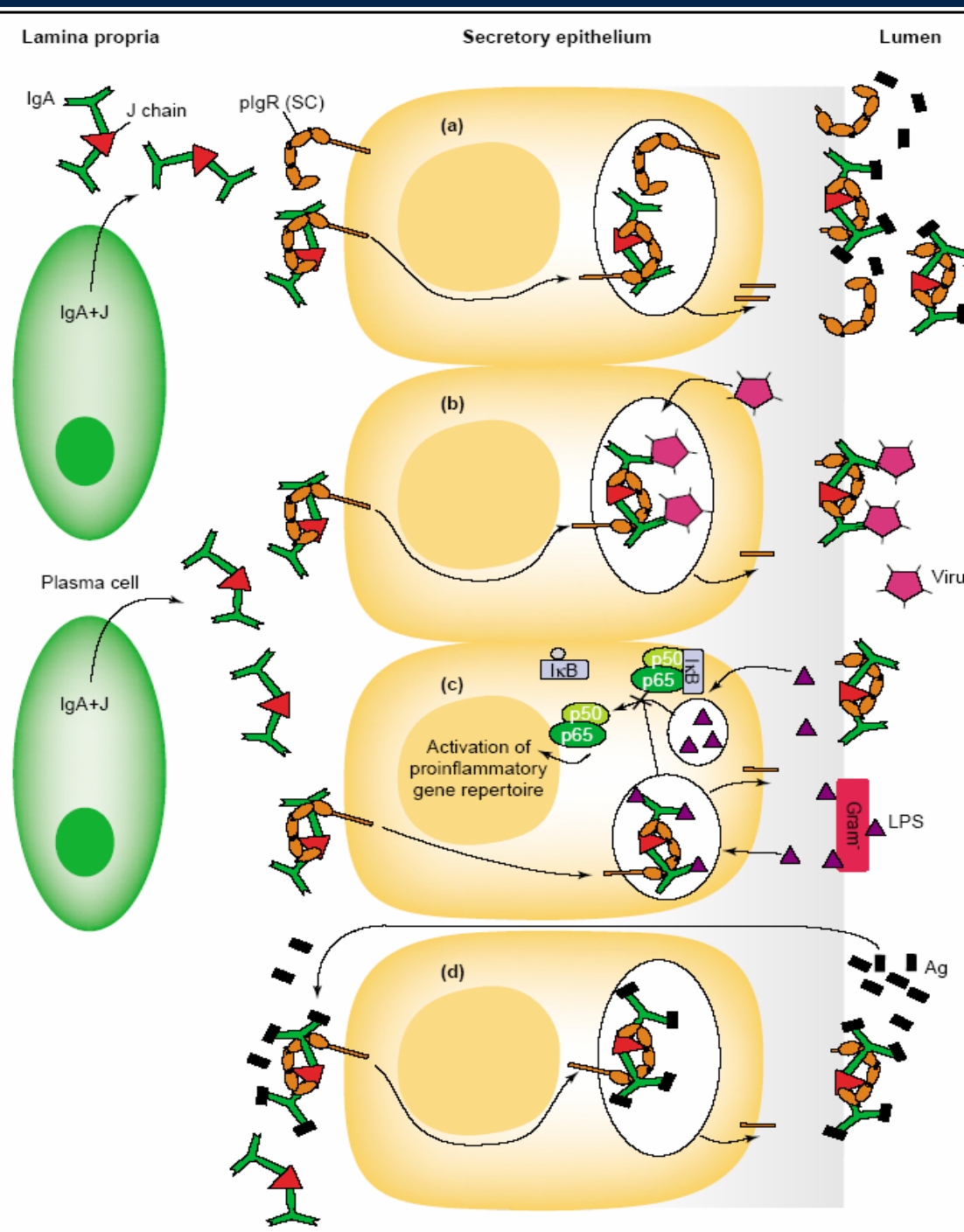
- TGF $\beta$  cambio de isotipo a IgA
- IL-2, IL-5, IL-10 expansión clonal
  - IL-6 favorece IgA2>IgA1
- Linfocito TCR  $\gamma\delta$  promueve IgA

Transporte

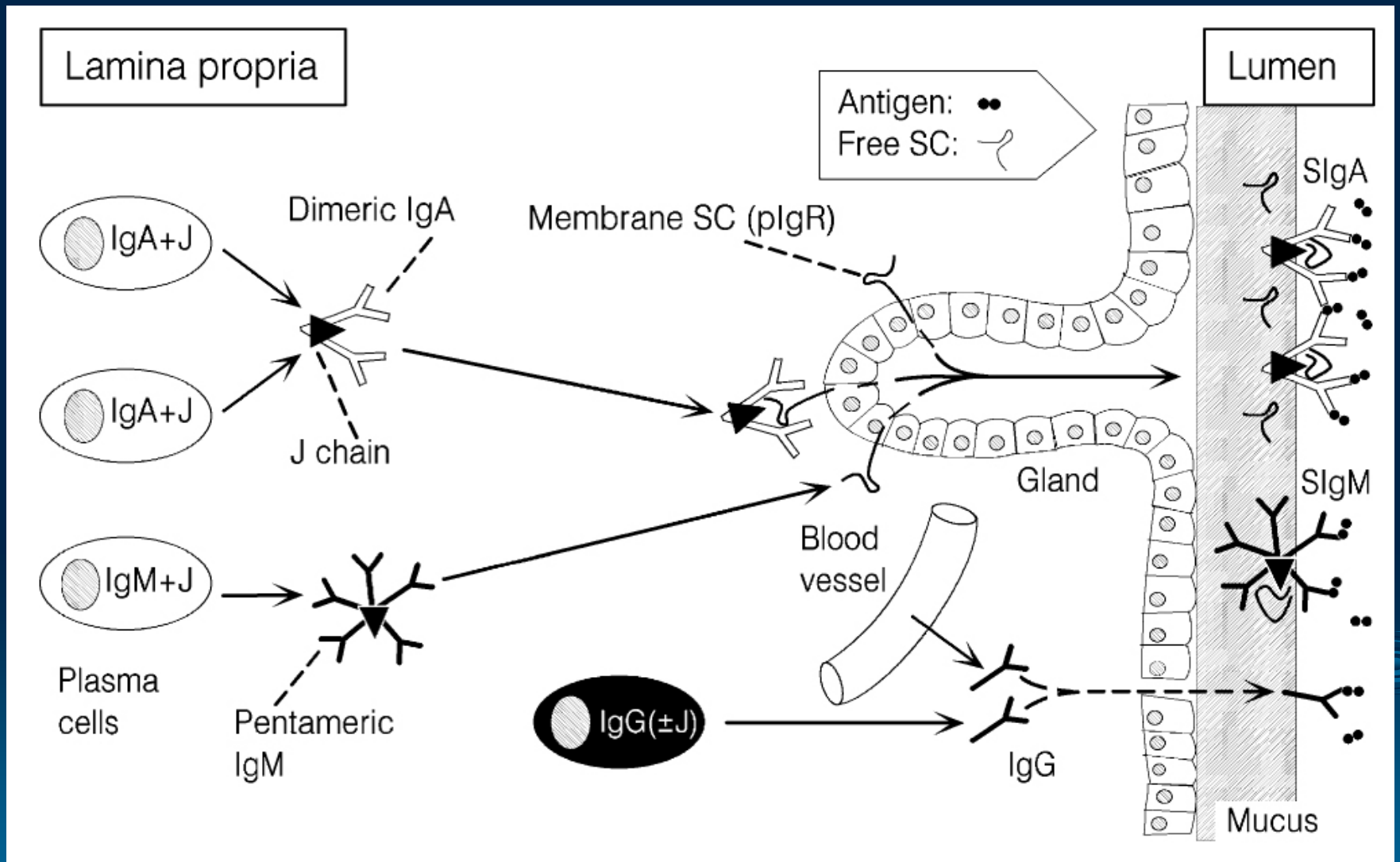


# PROPIEDADES DE LA IgA SECRETORA

- Enlaza y aglutina Ags
- “Exclusión inmunitaria”
- Resistencia a la proteólisis
- **Antiinflamatorias**  
Activa débilmente el complemento  
No fija C3b, no recluta células ni mediadores inflamatorios  
Receptores Fc sobre neutrófilos y macrófagos producen inhibición de la fagocitosis
- **Eliminación inmune**  
Potencialmente proinflamatoria.  
Fagocitosis y citotoxicidad vía Fc $\alpha$ RI



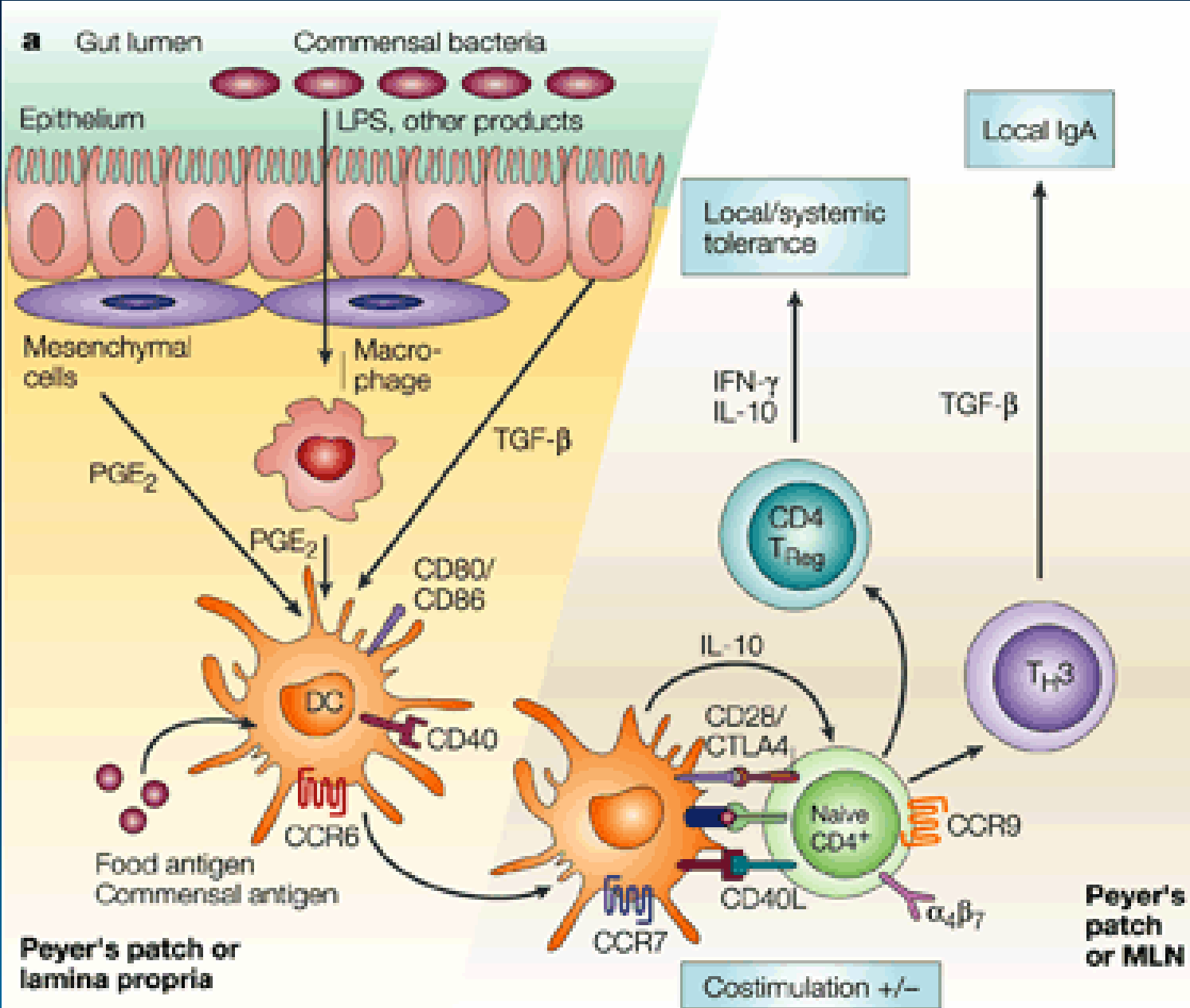
# OTRAS INMUNOGLOBULINAS EN LA MUCOSA



# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## Resumen

## Tolerancia

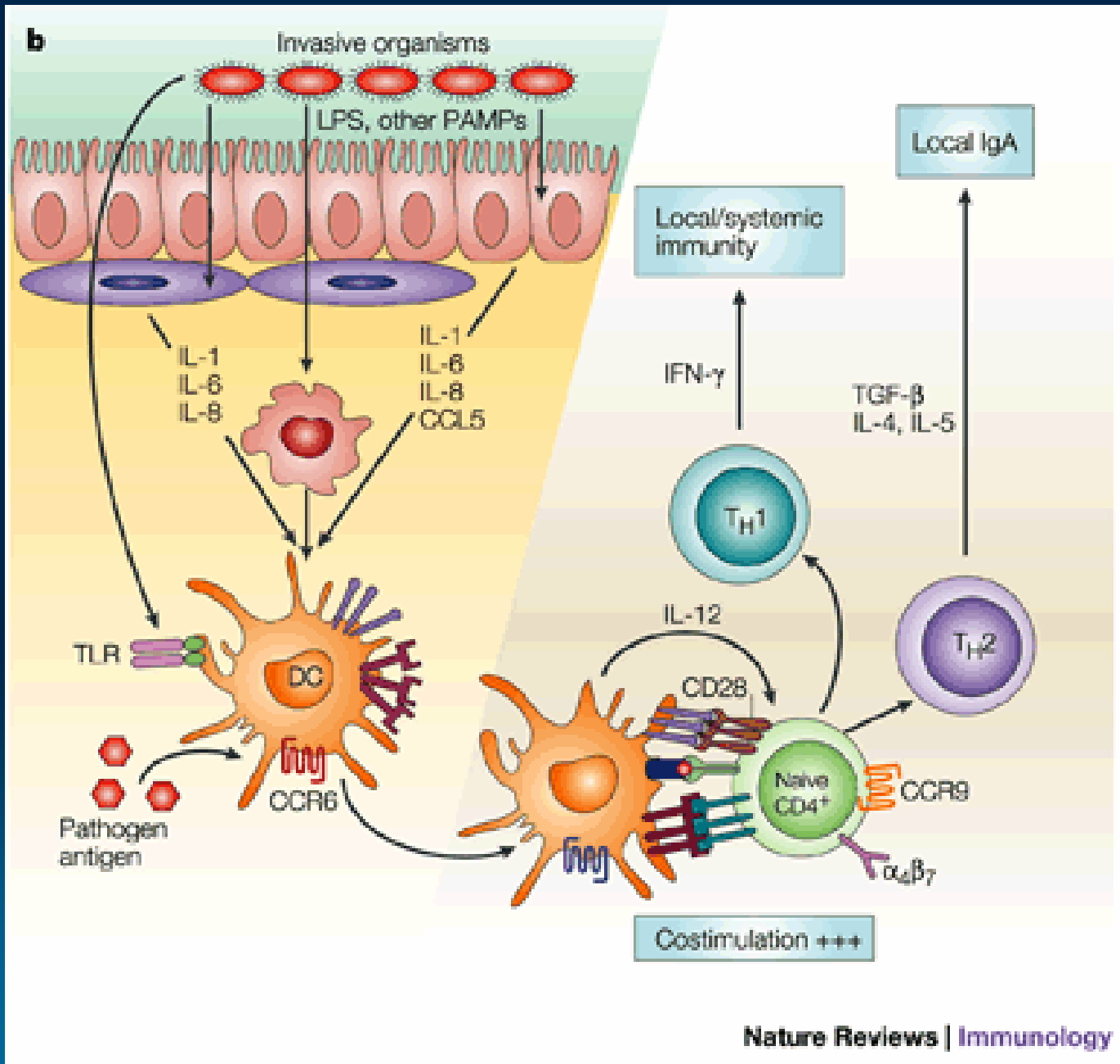




# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## Resumen

## Inflamación

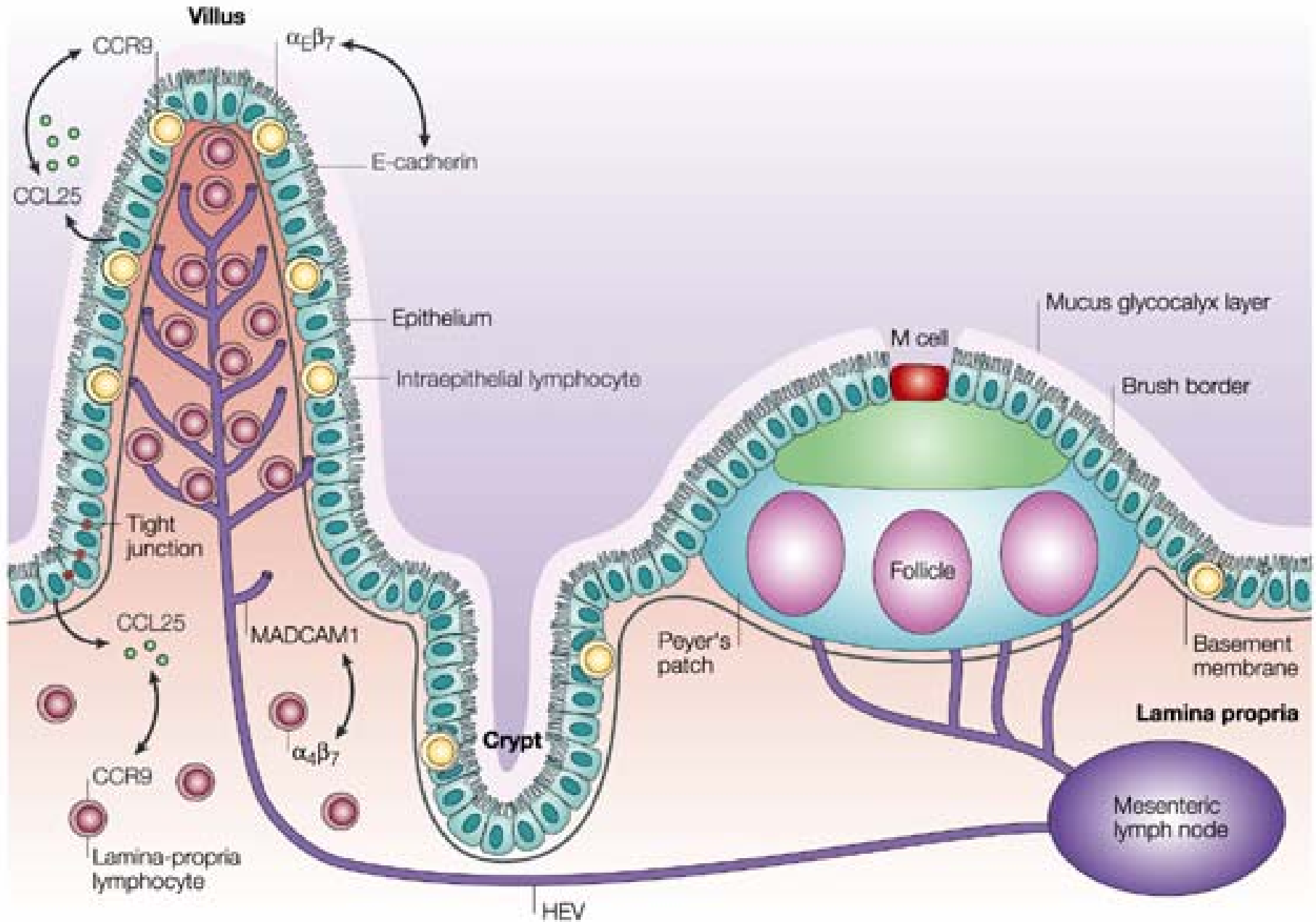


# *Homing*

## RESIDENCIA EN MUCOSA

- RI inducida en mucosa se expresa en mucosa
- LT naive activados en PP y NLM incrementan la expresión de  $\alpha 4\beta 7$  que interactúa con MadCAM1 sobre el endotelio intestinal
- CEI producen CCL25 que interactúa con CCR9 expresado por linfocitos que migran a intestino delgado
- LIE expresan  $\alpha E\beta 7$  que interactúa con E-cadherina sobre CEI

# RESIDENCIA EN MUCOSA



# SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI

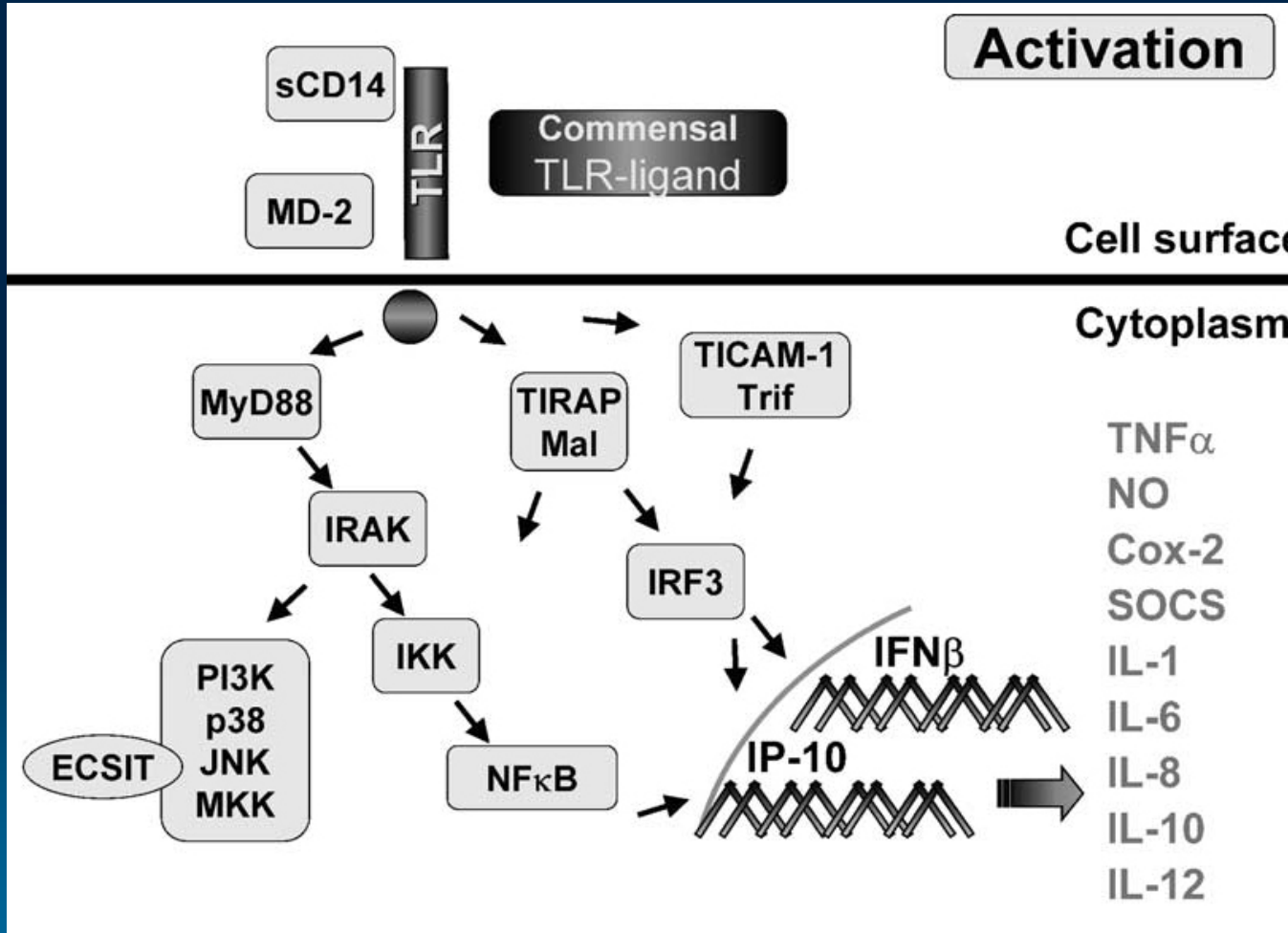
## Moléculas claves en RI innata

- AMPs: péptidos antimicrobianos derivados del epitelio

Defensinas, catelicidinas, lisozimas

- TLR: receptores Toll
- NOD: Dominios de oligomerización de nucleótidos

# SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI



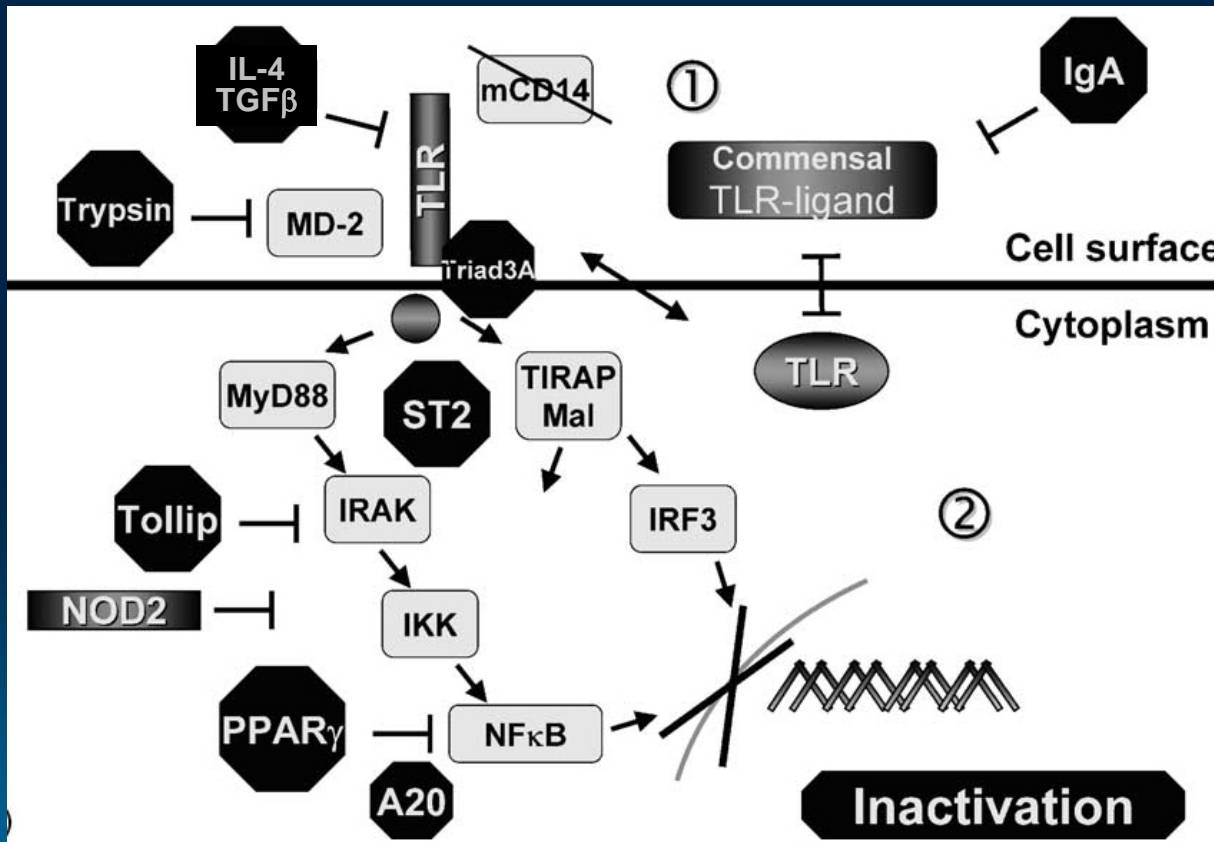
TLR

# 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 (supresor de señalización de TLR), ST2

✓ Inhibidores de la actividad NFκB: PPARγ y A20

# SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI

## Nod

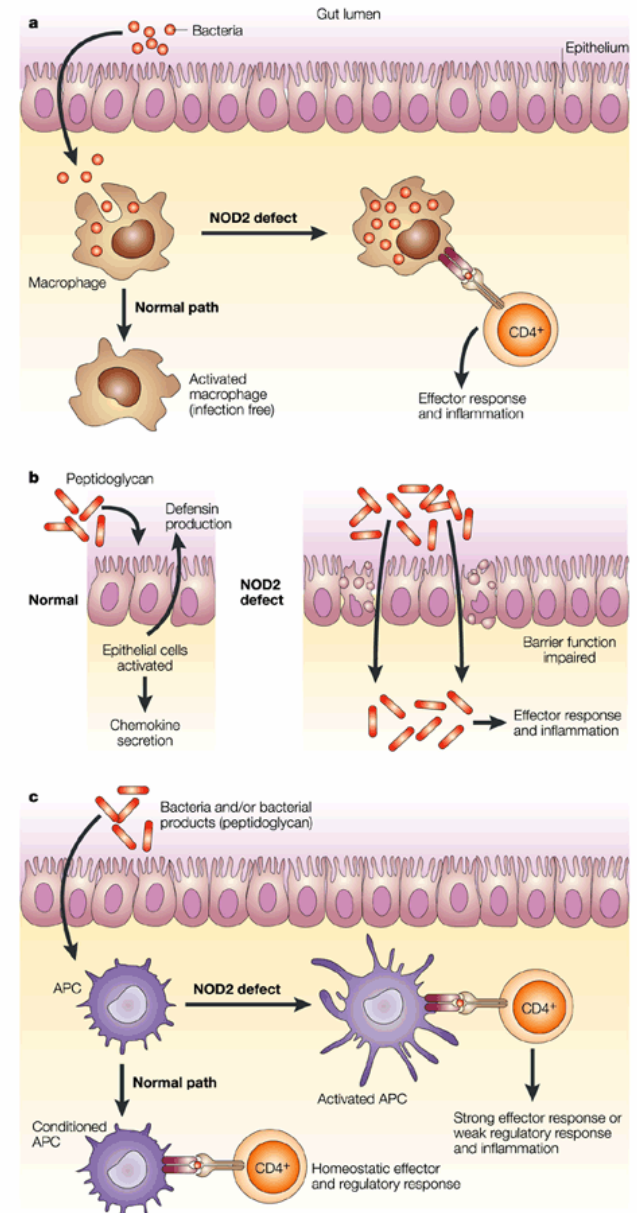
Nod1 RECEPTORES  
INTRACELULARES DE  
Nod2 PEPTIDOGLICANOS

Poseen CARD (dominios de reclutamiento y activación de caspasas)

Pueden interactuar con caspasa 9 y promover apoptosis

Se unen al complejo IKK

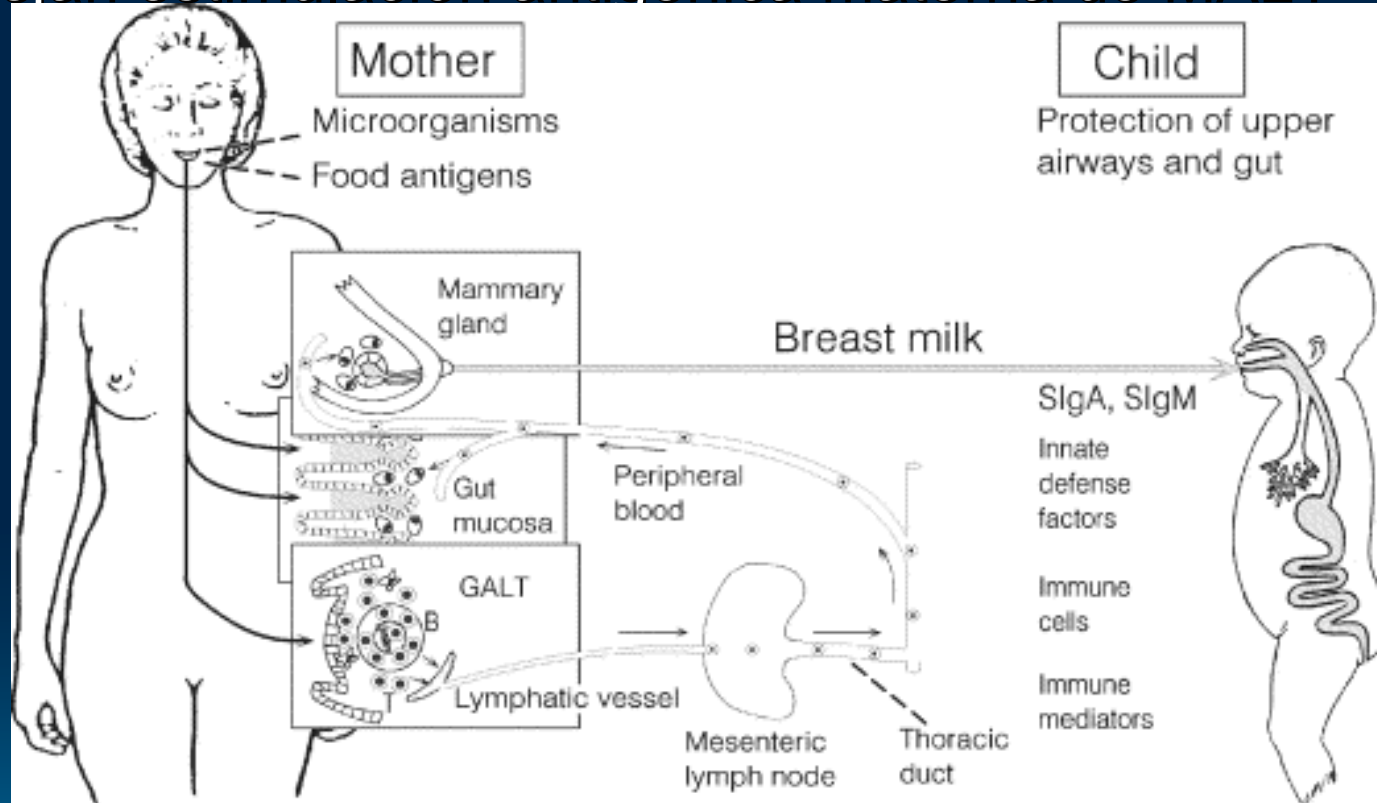
Mutaciones en el gen que codifica para Nod2 identificado en Enfermedad de Crohn



# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## Lactancia Materna

- Anticuerpos reflejan estimulación antigénica materna de MALT (respiratorio y digestivo)
- Presencia de IgAs, IgMs
- RI innata : lisozimas, lactoferrina, peroxidasa, mucinas
- Calostro:



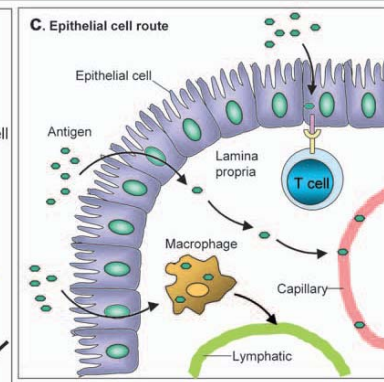
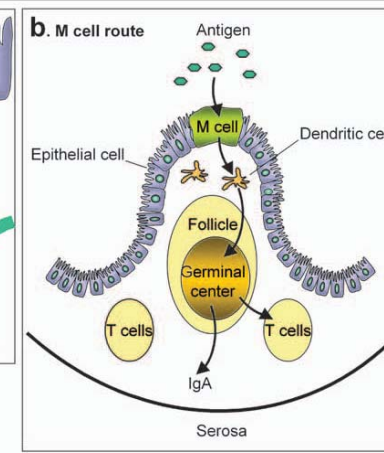
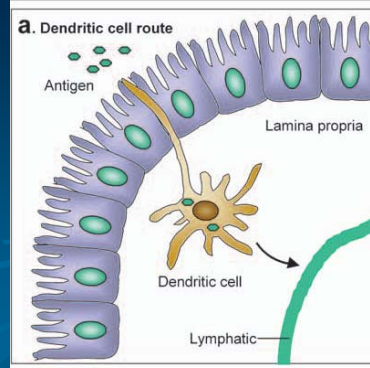
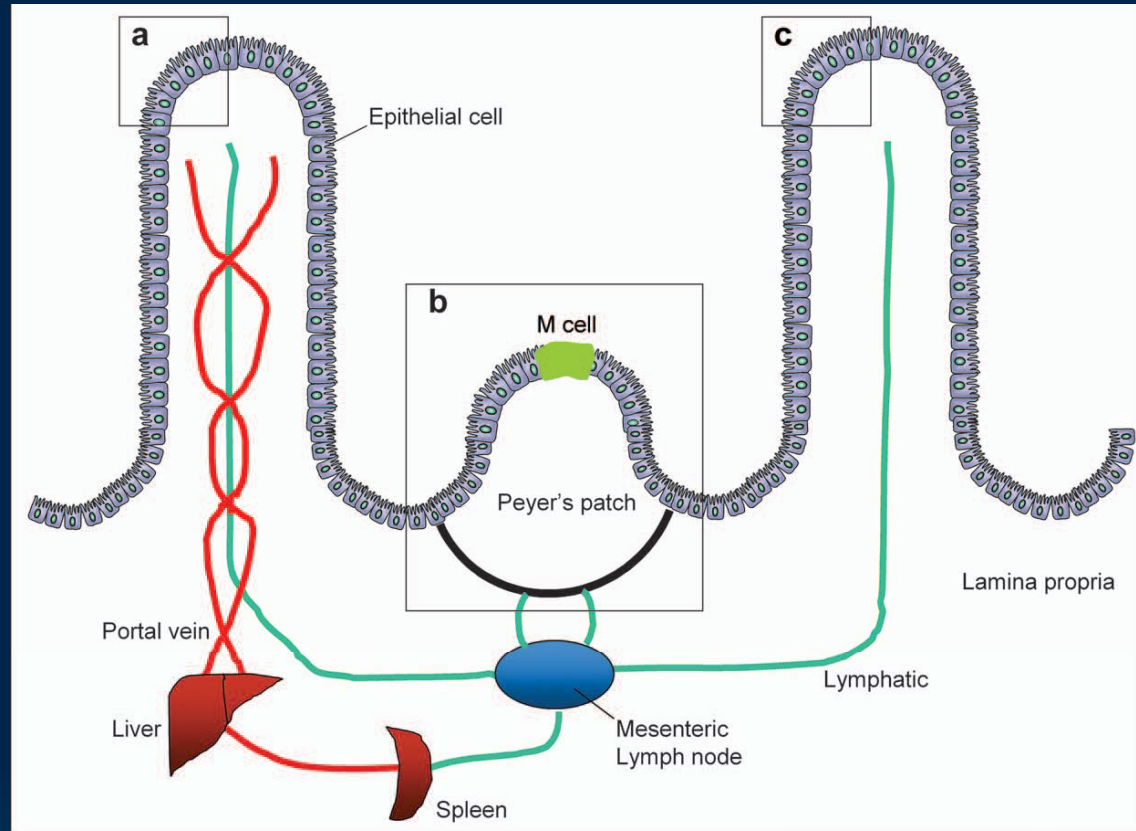
macrófagos 55-60% y neutrófilos 40% predominan sobre LT 5-10%

- Citoquinas TGF $\beta$ , IL-6, IL-10

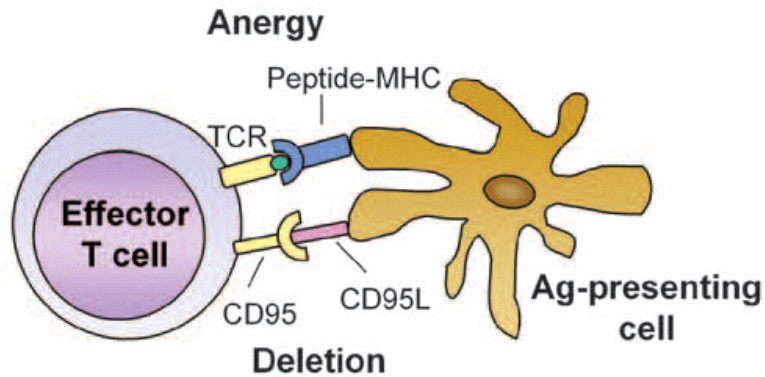


# TOLERANCIA ORAL

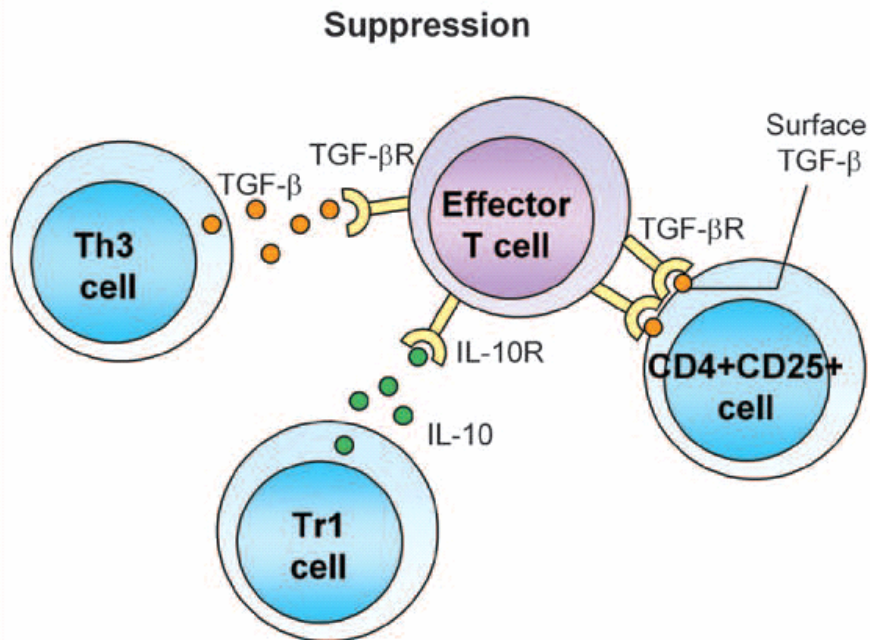
Ingestión o inhalación de un Ag que genera un estado refractario o disminución de la capacidad de respuesta hacia ese Ag, cuando se hace un desafío con ese mismo Ag por vía sistémica



## b. High-dose Tolerance



## c. Low-dose Tolerance



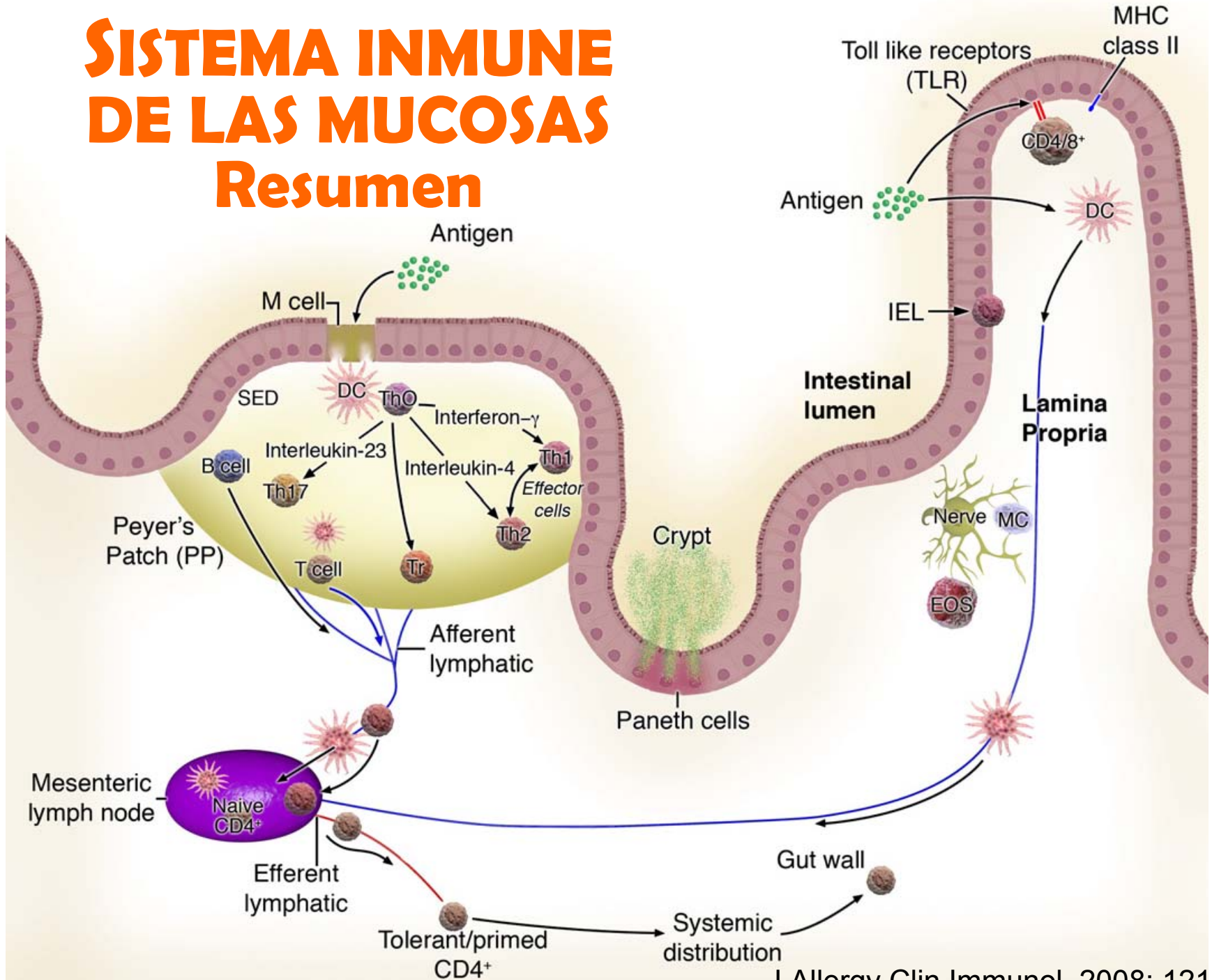
# TOLERANCIA ORAL

Mecanismos:

- Anergia clonal
- Eliminación clonal
- Supresión activa

# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## Resumen



# BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Parslow T, Stites D et al. Inmunología Básica y Clínica. Capítulo 14. 10ma Edición. Manual Moderno. 2002.
- Rabinovich A. Inmunopatología Molecular. Capítulo 16. 1ª Edición - Editorial Medica Panamericana, S. A. - 2004
- Wershil B and Furuta G. Gastrointestinal mucosal immunity. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121:S380-3