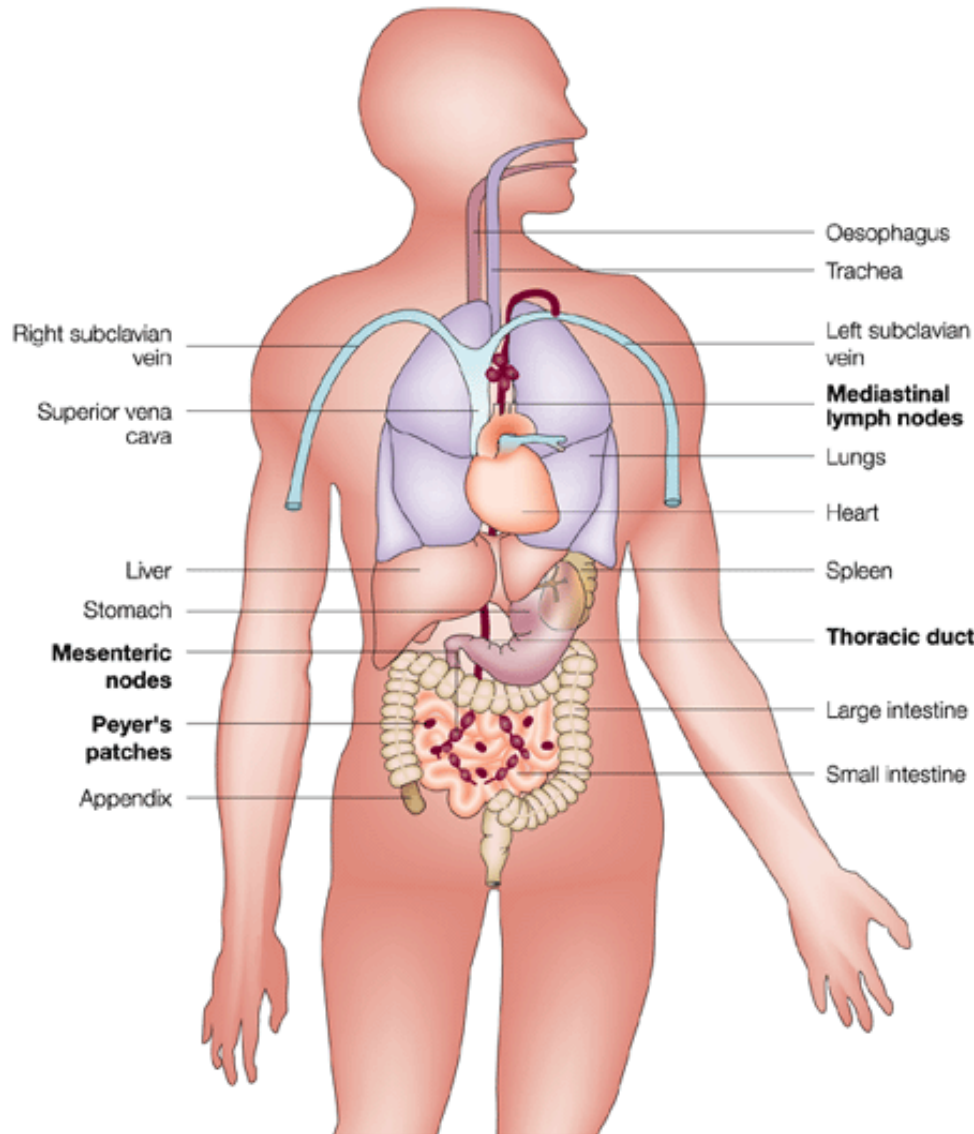


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

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

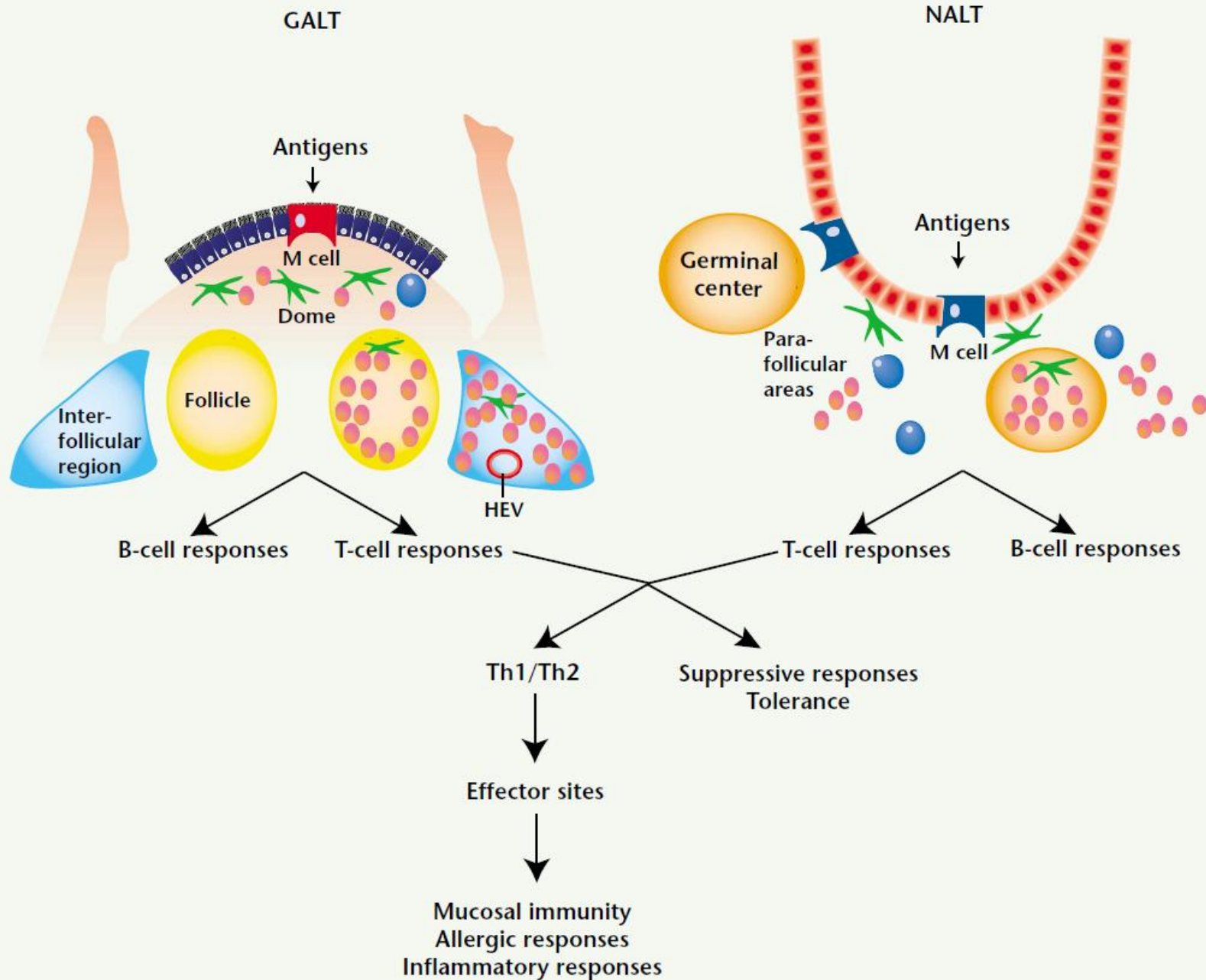
CONTACTO CON Ags DE LA DIETA Y MICROORGANISMOS DE LA FLORA INTESTINAL NORMAL RESPUESTA TOLEROGÉNICA

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)



Tolerancia vs Inflamación

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

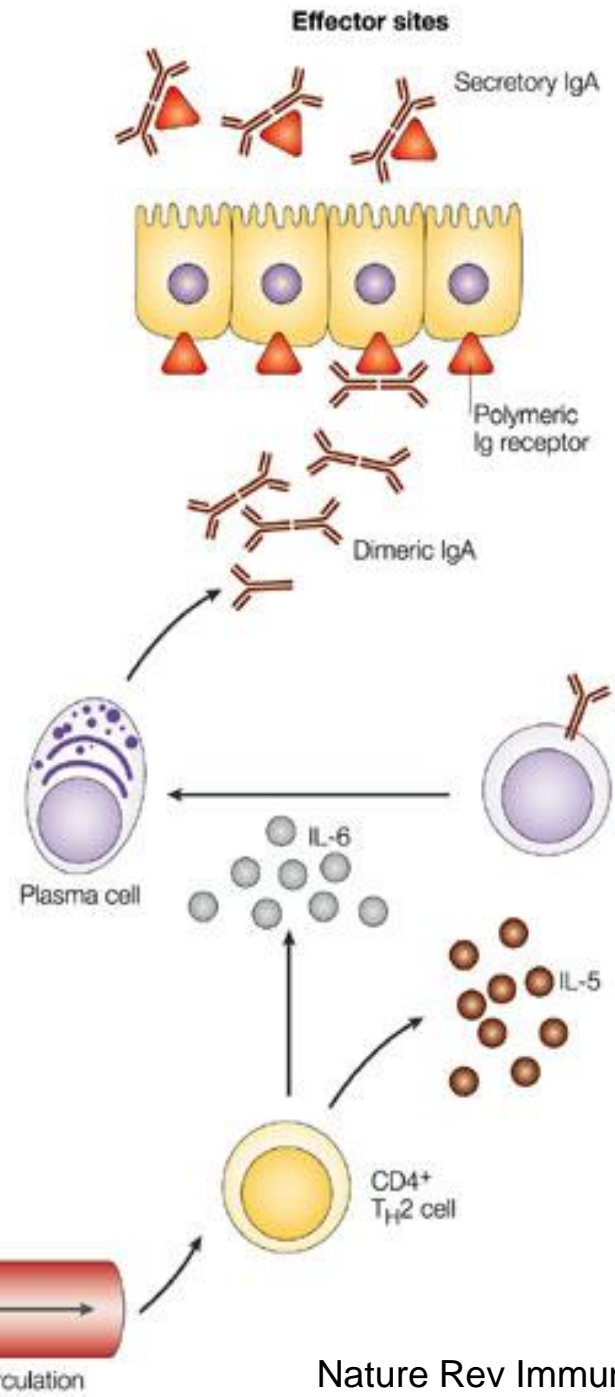
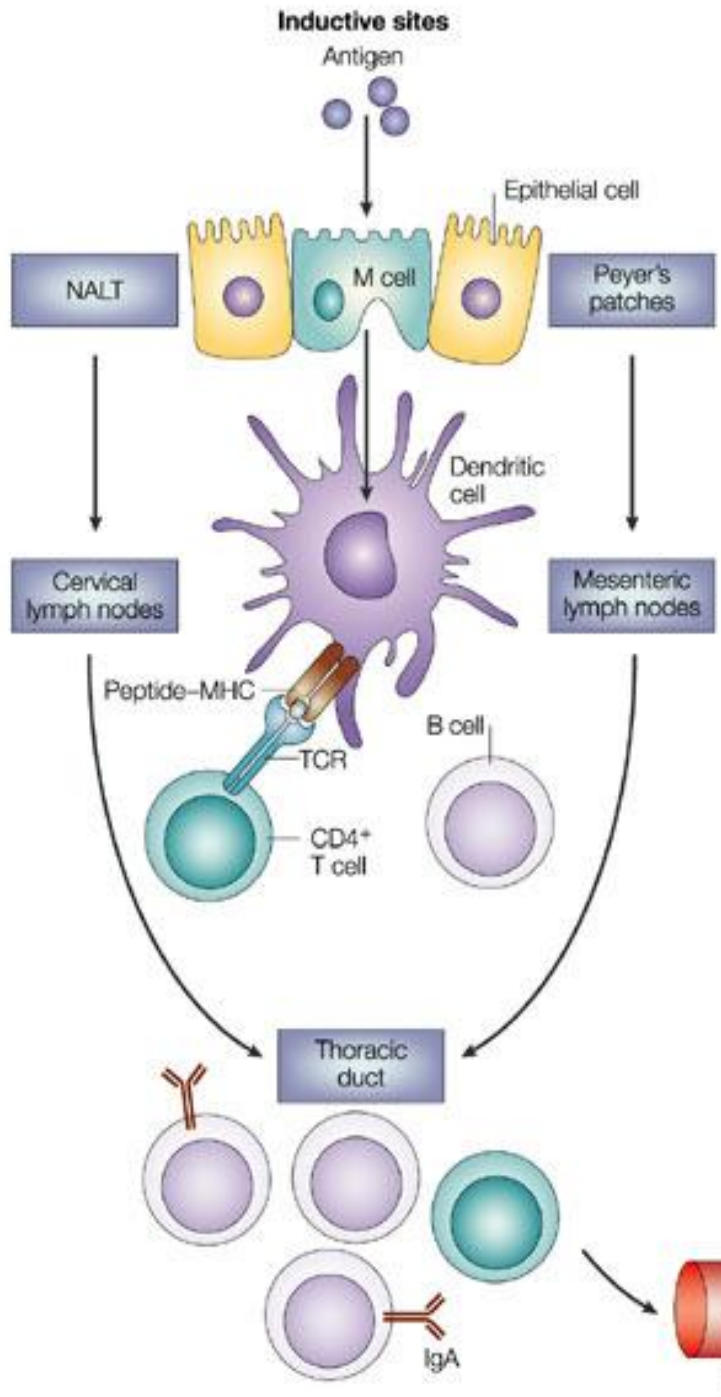
Nódulos linfáticos regionales y locales

➤ SITIOS EFECTORES

Lámina propia

Epitelio intestinal

Estroma de glándulas exocrinas

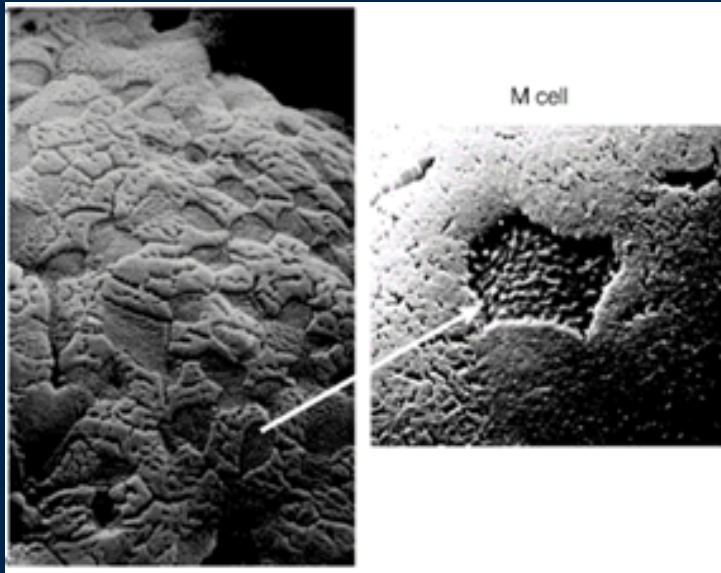


SITIOS DE INDUCCIÓN:
Presentación de Ags a Linfocitos T y B *naive*

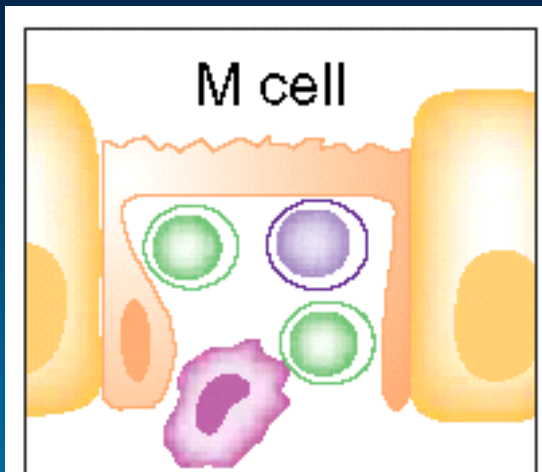
SITIOS EFECTORES:
Células efectoras se diferencian y cumplen su función

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



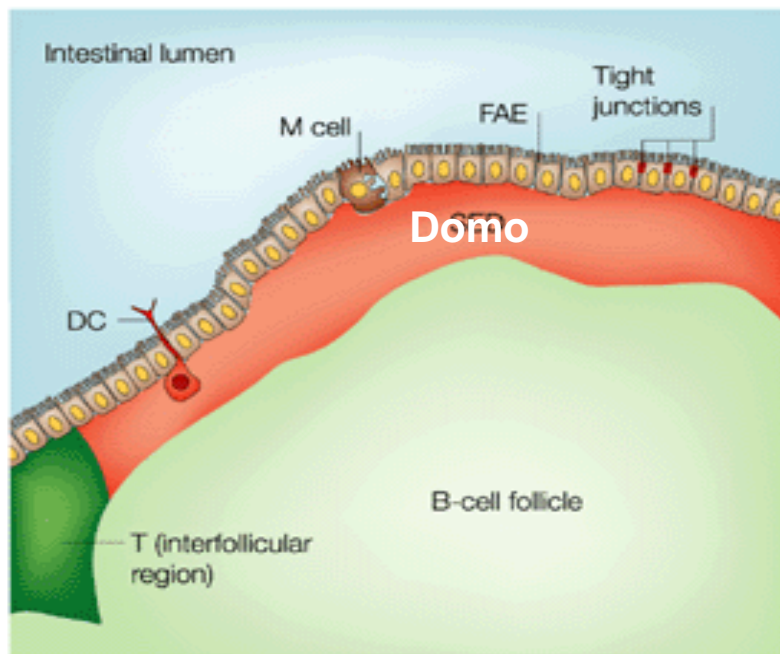
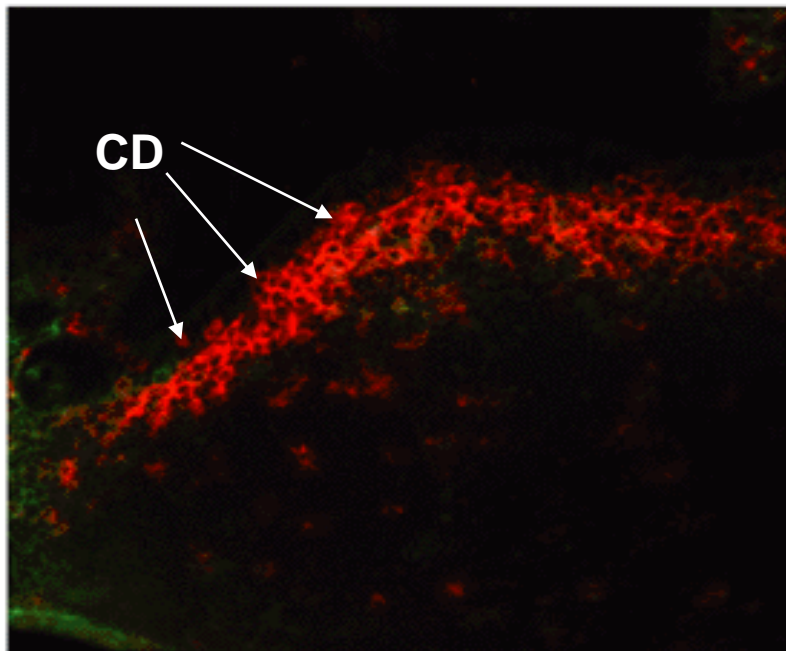
Características distintivas del epitelio mucoso intestinal

	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

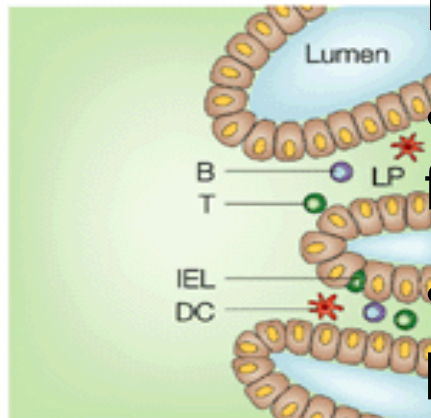
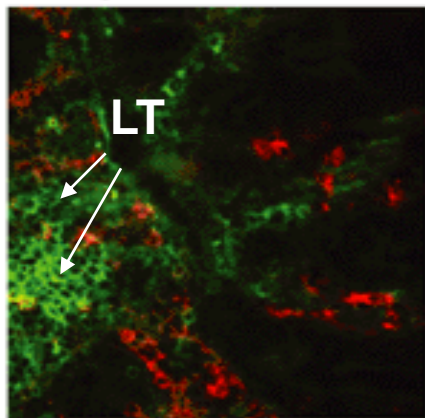
GALT

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

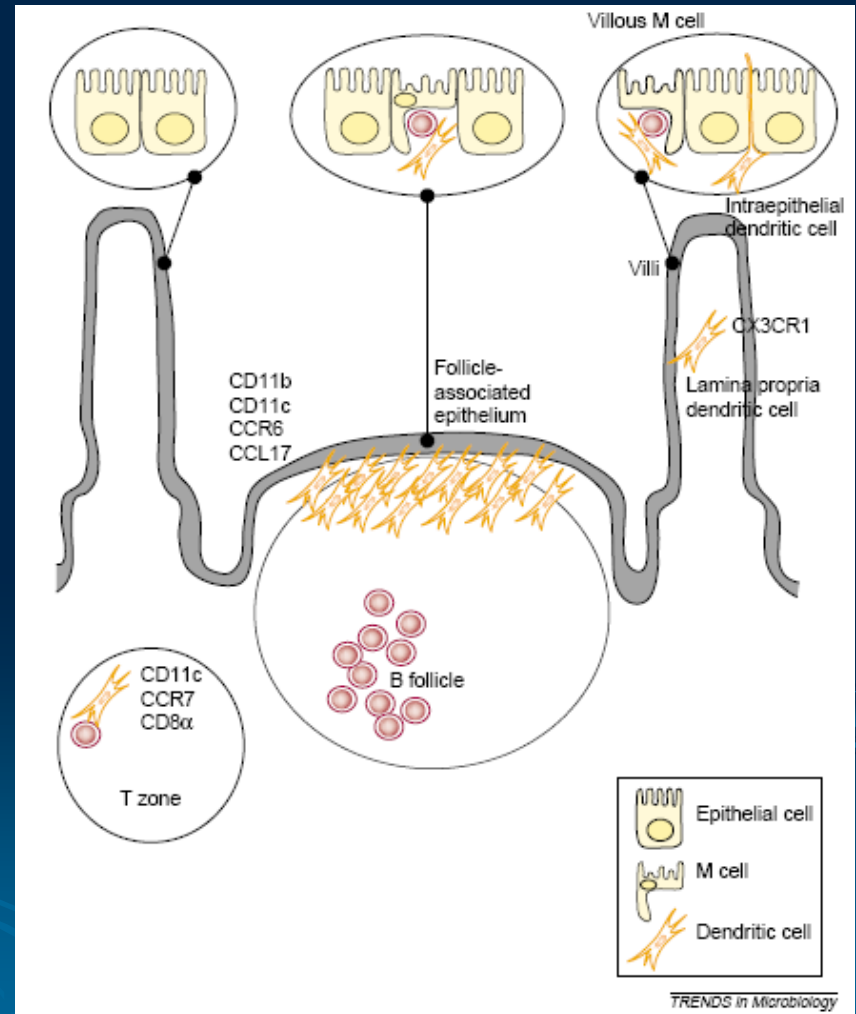
• Se ubican:

Subepitelial en la Placa de Peyer

Zonas de células T y NLM

Intraepiteliales en la lámina propia

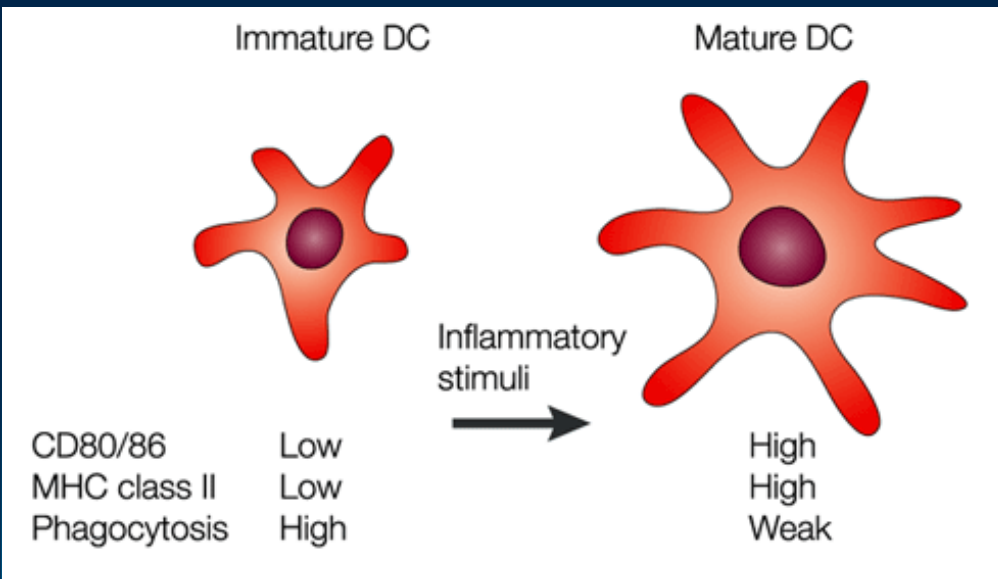
Lámina propia



SITIOS DE INDUCCIÓN

CÉLULAS DENDRÍTICAS

- Principalmente CD inmaduras que inducen anergia en células T



FENOTIPO

Placas de Peyer:

- CD11b+/IDO+ (Indoleamine 2,3-dioxygenase), productoras de IL-10 (región sub-epitelial), inductoras de Treg
- CD8+ (región interfolicular) y CD11b-/CD8, productoras de IL-12, inductoras de respuesta Th1

Lámina propia

- CD103+, inductoras de Treg

Nódulos Linfáticos Mesentéricos

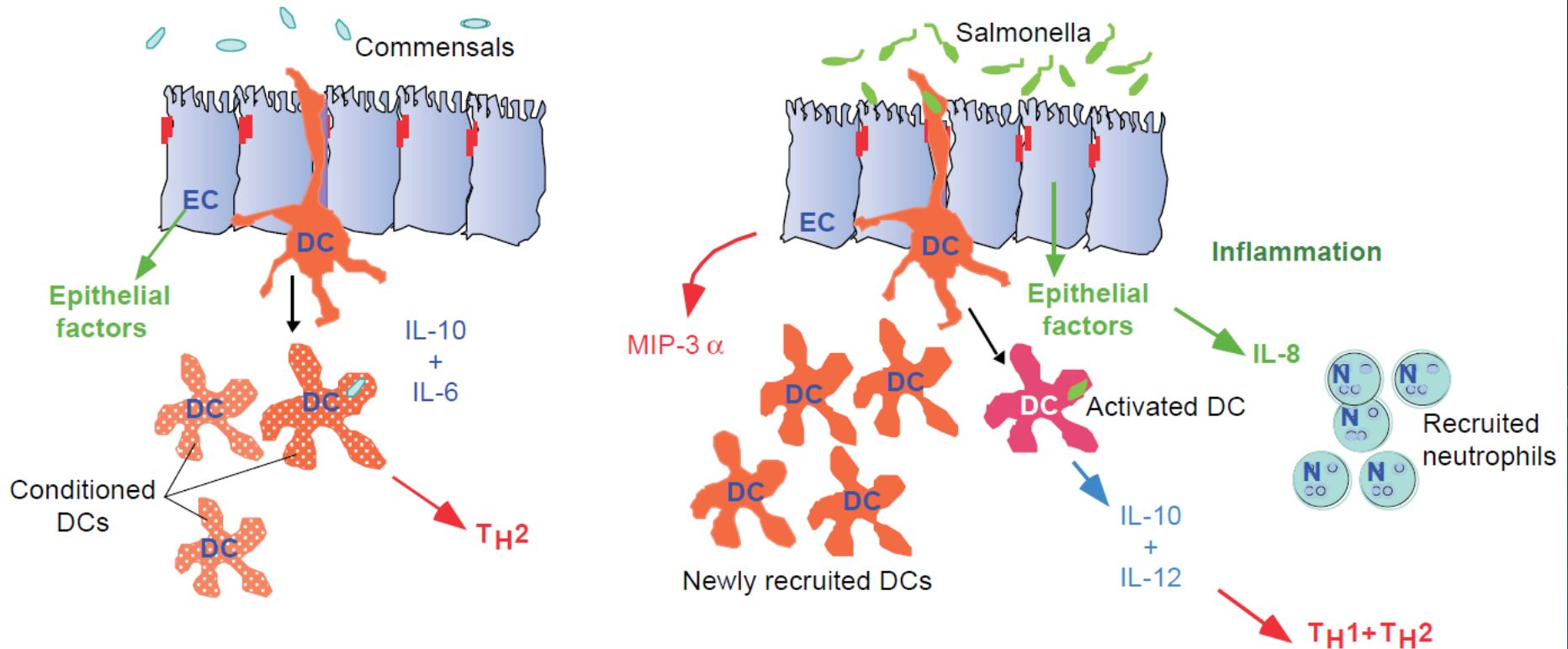
- CD103+ migran de la lámina propia

GALT

SITIOS DE INDUCCIÓN

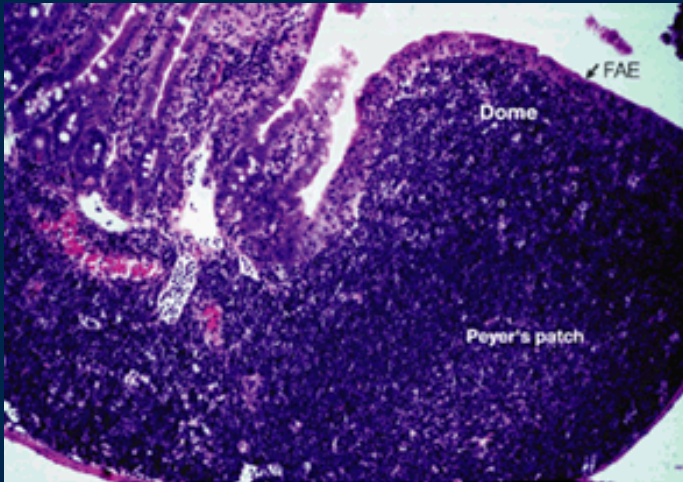
CÉLULAS DENDRÍTICAS

Responses to commensal and pathogenic bacteria



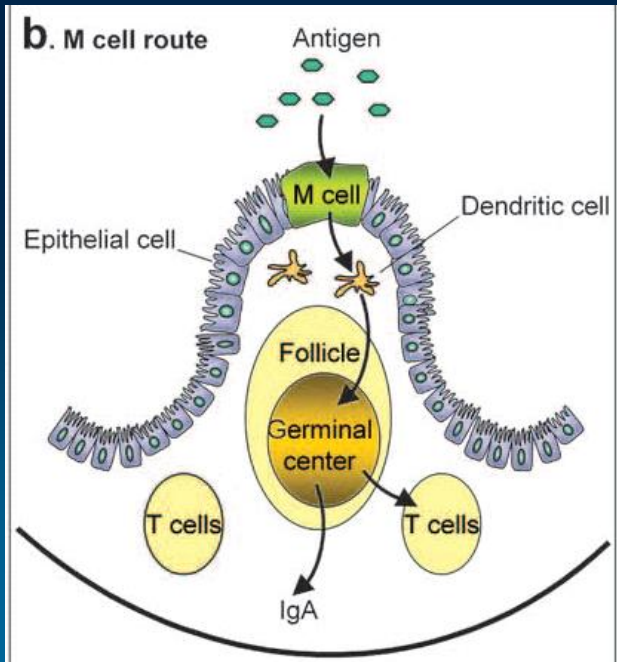
GALT

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

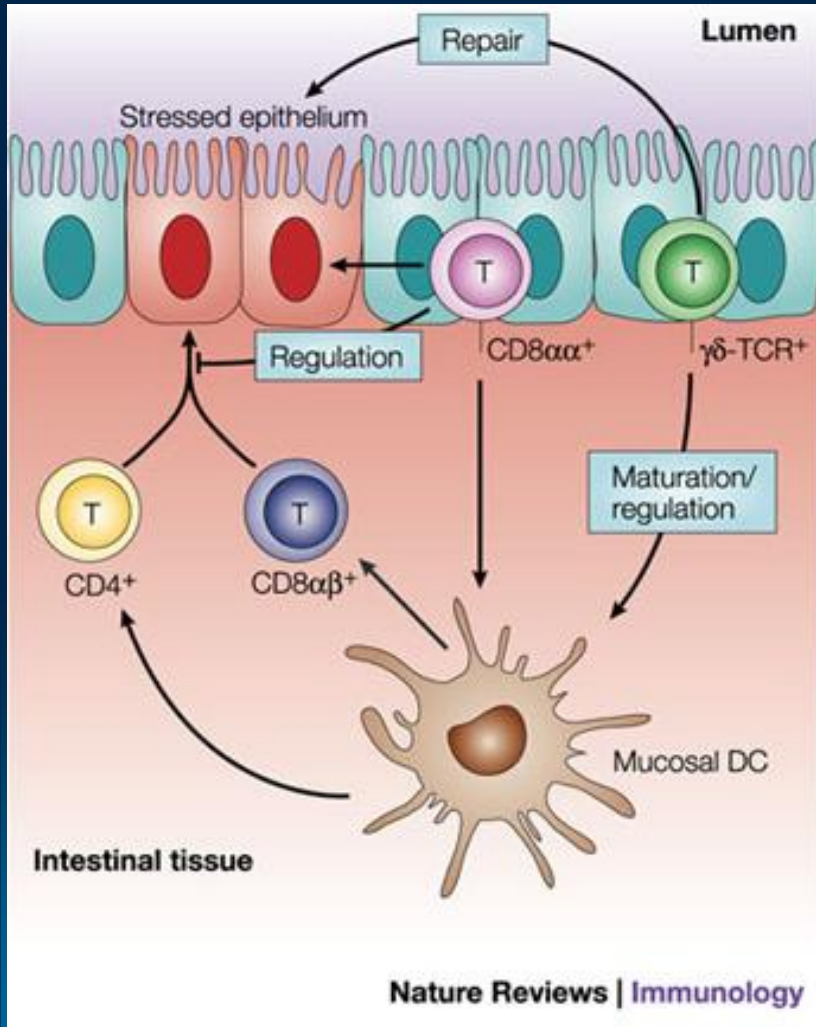


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

SITIOS EFECTORES

LINFOCITOS INTRAEPITELIALES

- Expresan $\alpha_E \beta_7$ que interacciona con E-cadherina en CEI
- Linfocitos T CD8+ > CD4+, CD8 $\alpha\beta$ +, CD8 $\alpha\alpha$ +CD3 γ del Fc ϵ RI
- TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$ (10% ID, 40% colon)
- Origen independiente del timo
- No se activa con facilidad
- Pocos NK
- Defensa innata y vigilancia tumoral

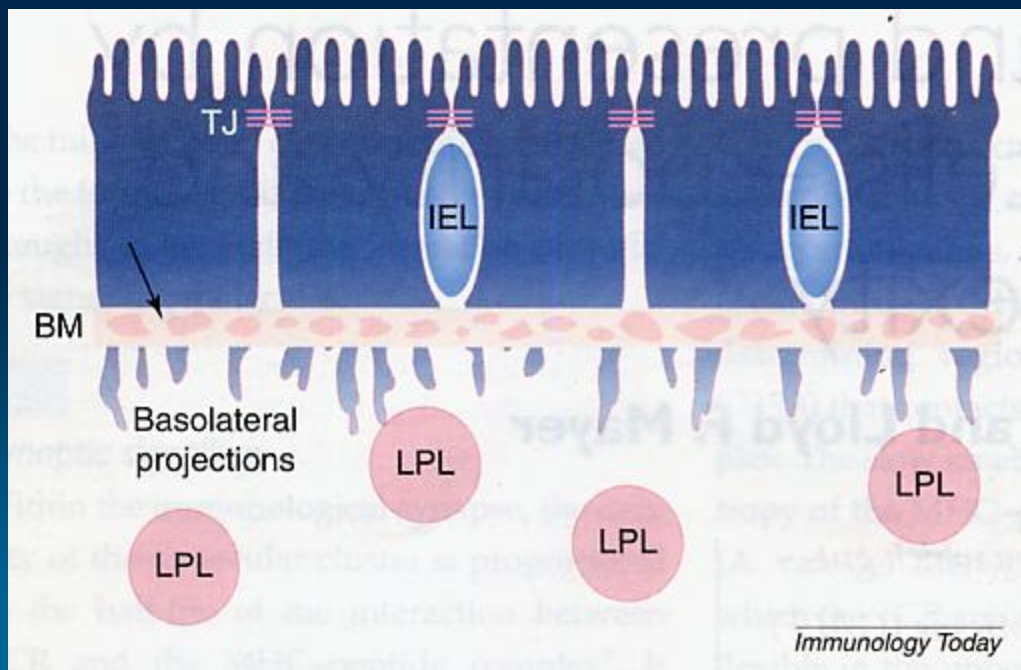


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

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

Immunology Today

Moléculas expresadas en CÉLULAS 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 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+

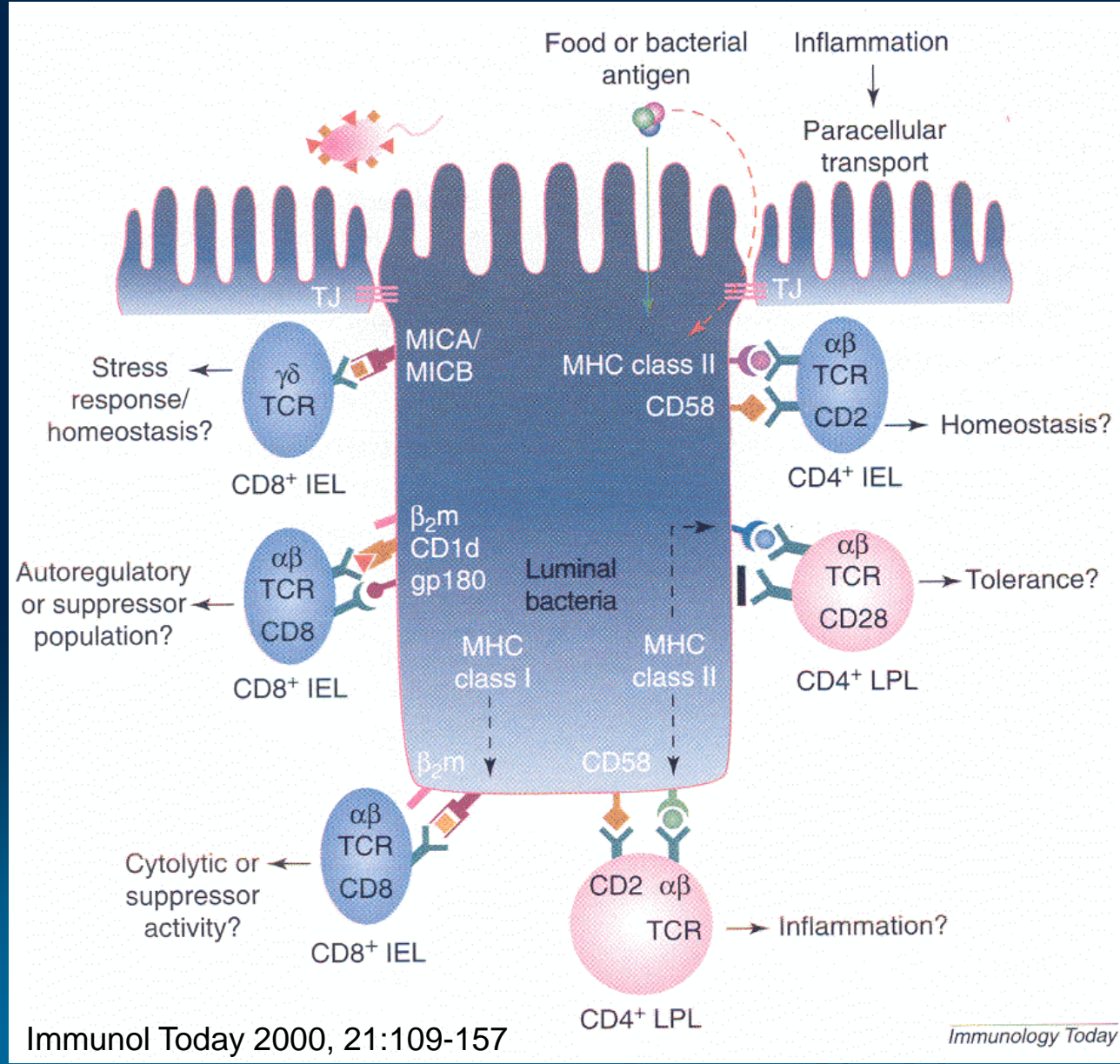
Linfocitos de la Lámina Propia 2/3 partes

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

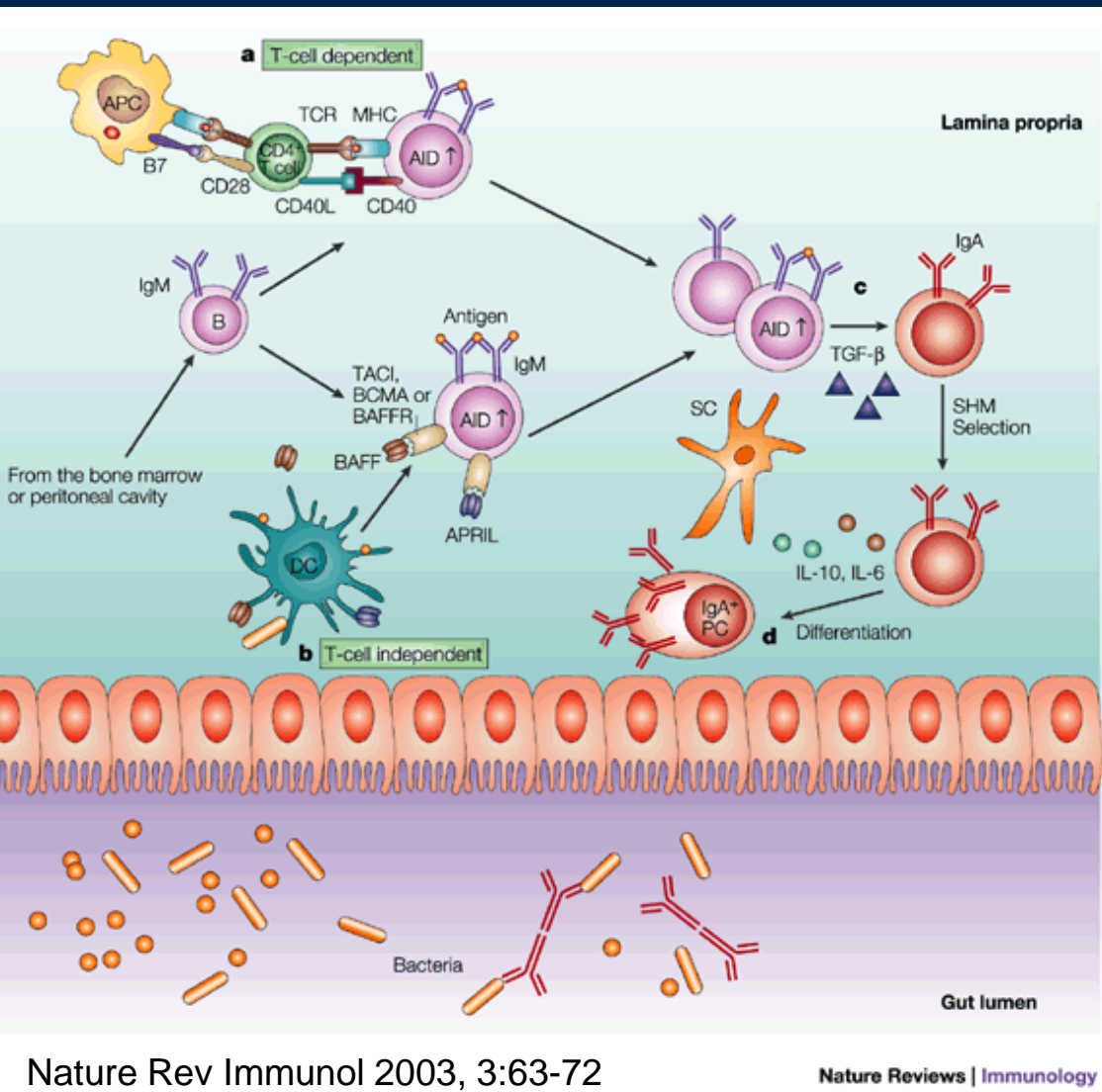


LÁMINA PROPIA

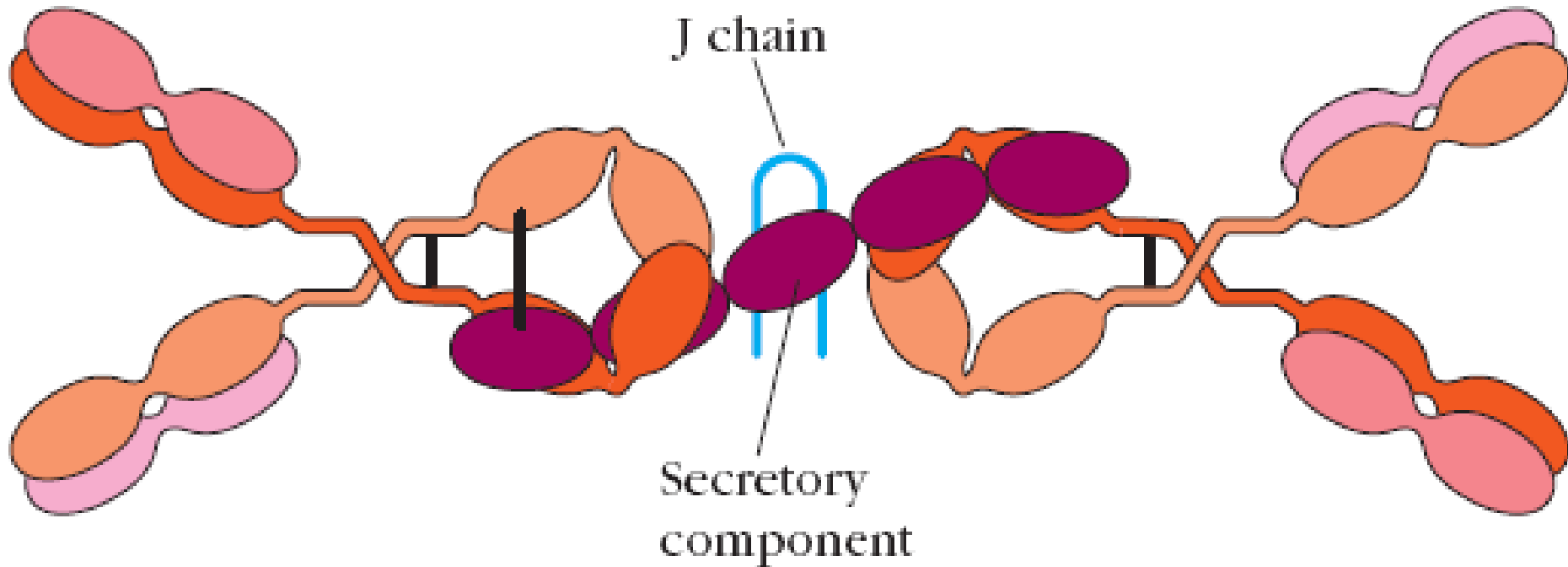
- Células plasmáticas productoras de IgA
- Células T CD4⁺ (60-70%) TCR $\alpha\beta$, CD45RO (>95%), CD69⁺, HLADR⁺, CD25⁺
- Macrófagos, CD, mastocitos y PMN

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

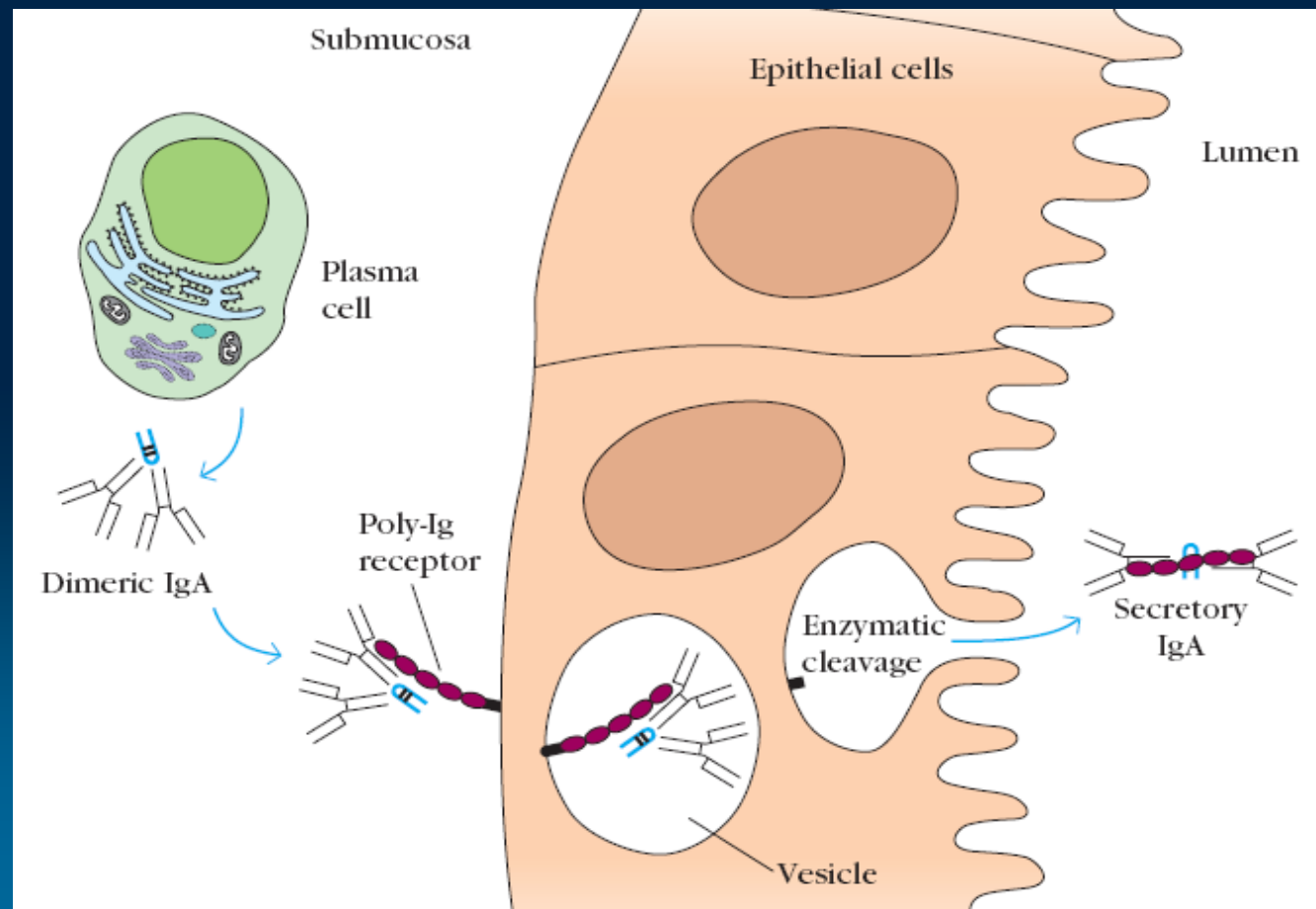
IgA2 60% IgA secretora
Tracto GI inferior y recto
Posee oligosacáridos
con residuos de manosa



PRODUCCIÓN DE LA IgA SECRETORA

Citoquinas

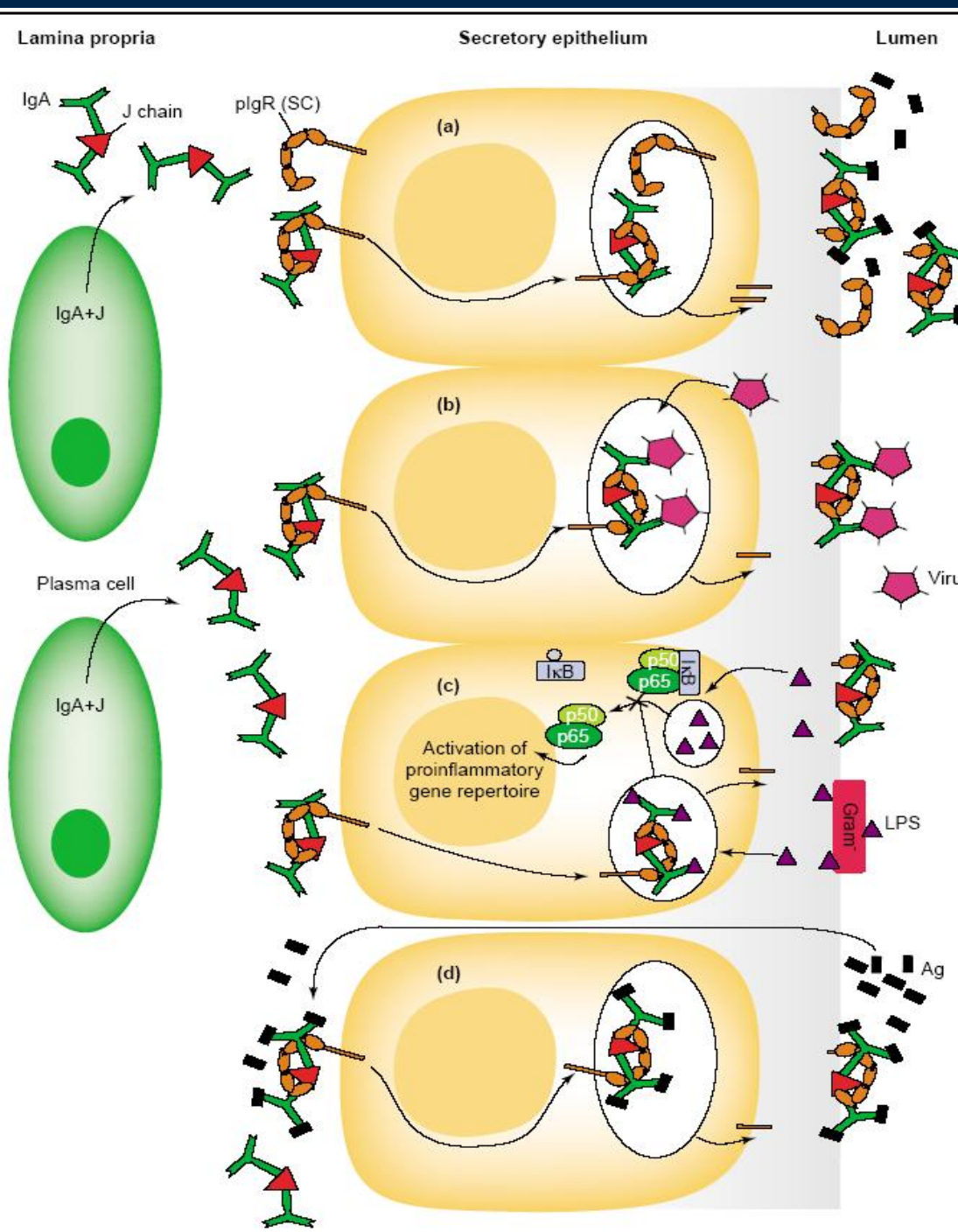
- TGF β cambio de isotipo a IgA
- IL-2, IL-5, IL-10 expansión clonal
 - IL-6 favorece IgA2>IgA1
- Linfocito TCR $\gamma\delta$ promueve IgA



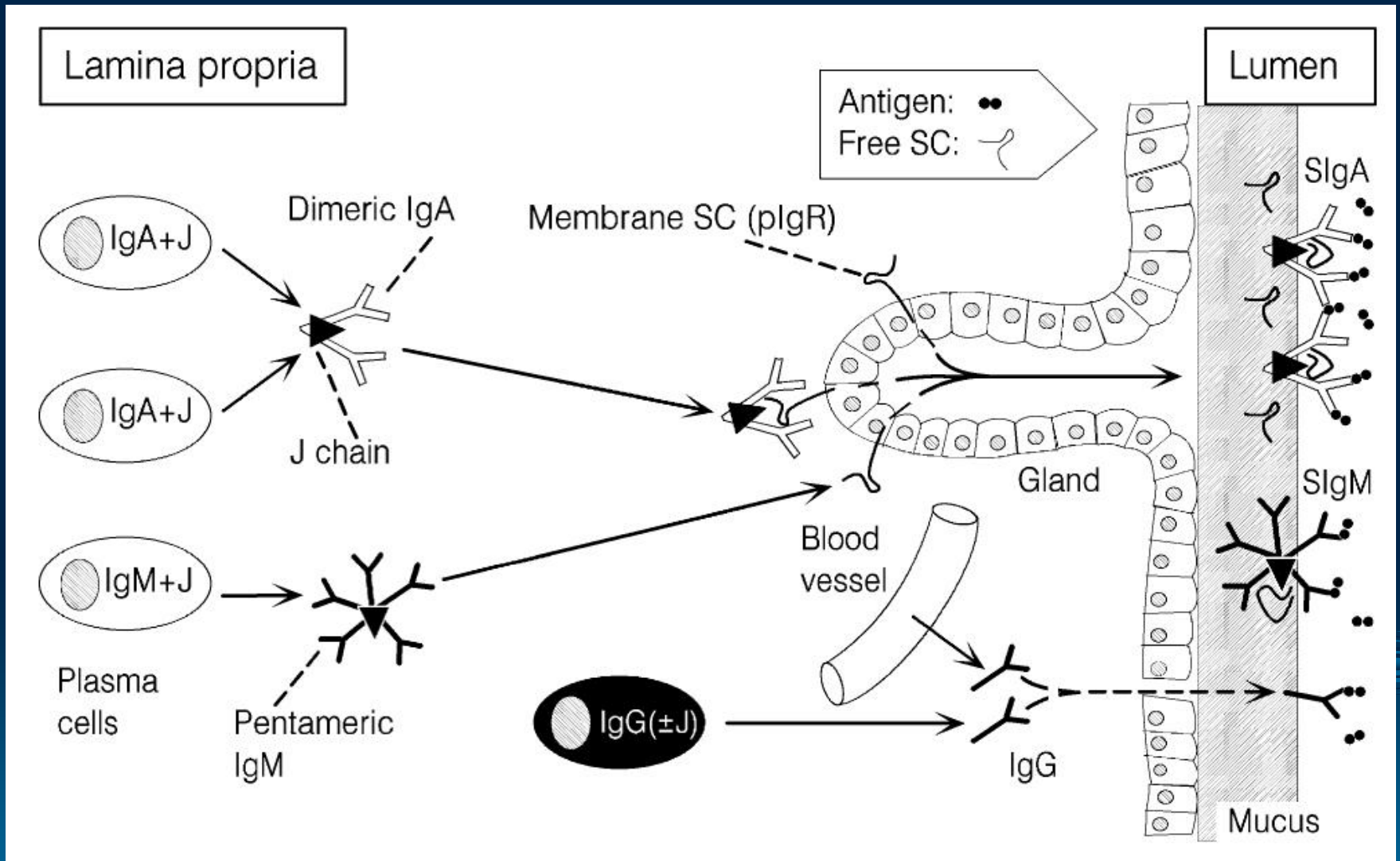
Transporte

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 α RI

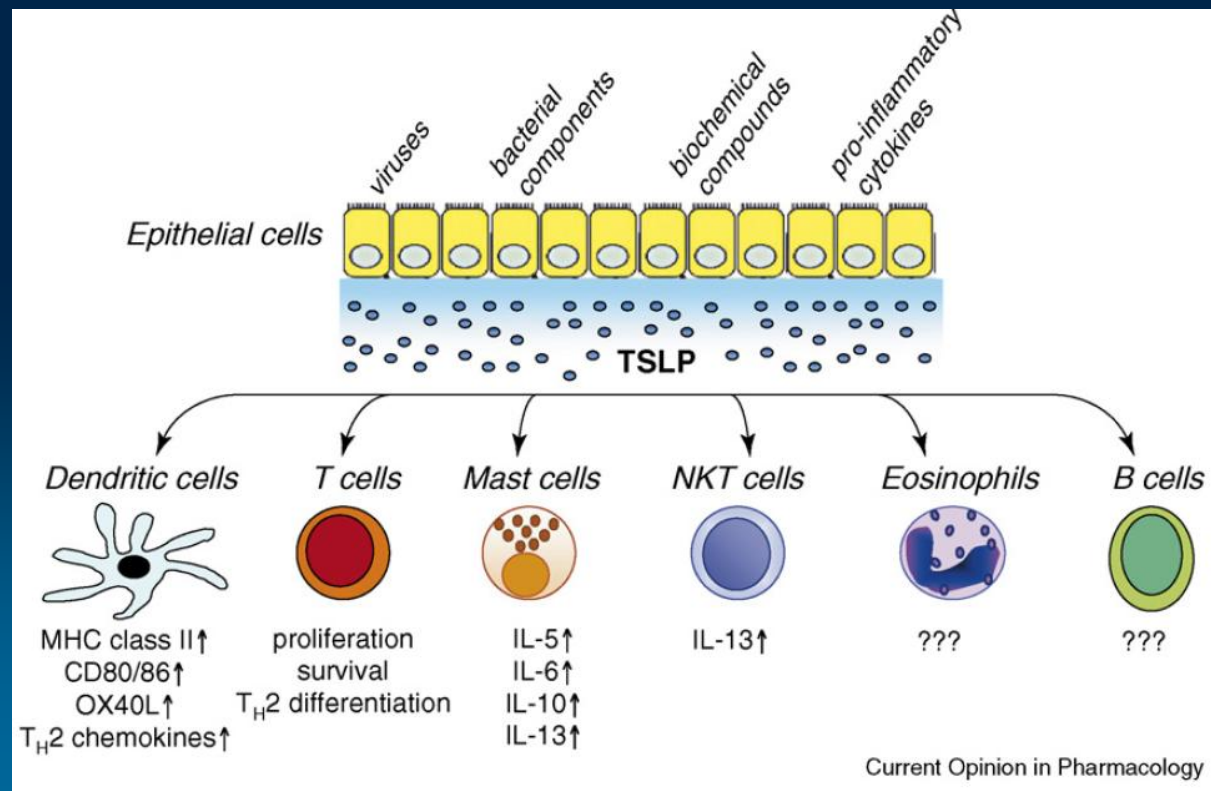


OTRAS INMUNOGLOBULINAS EN LA MUCOSA



Linfopoyetina del estroma tímico TSLP

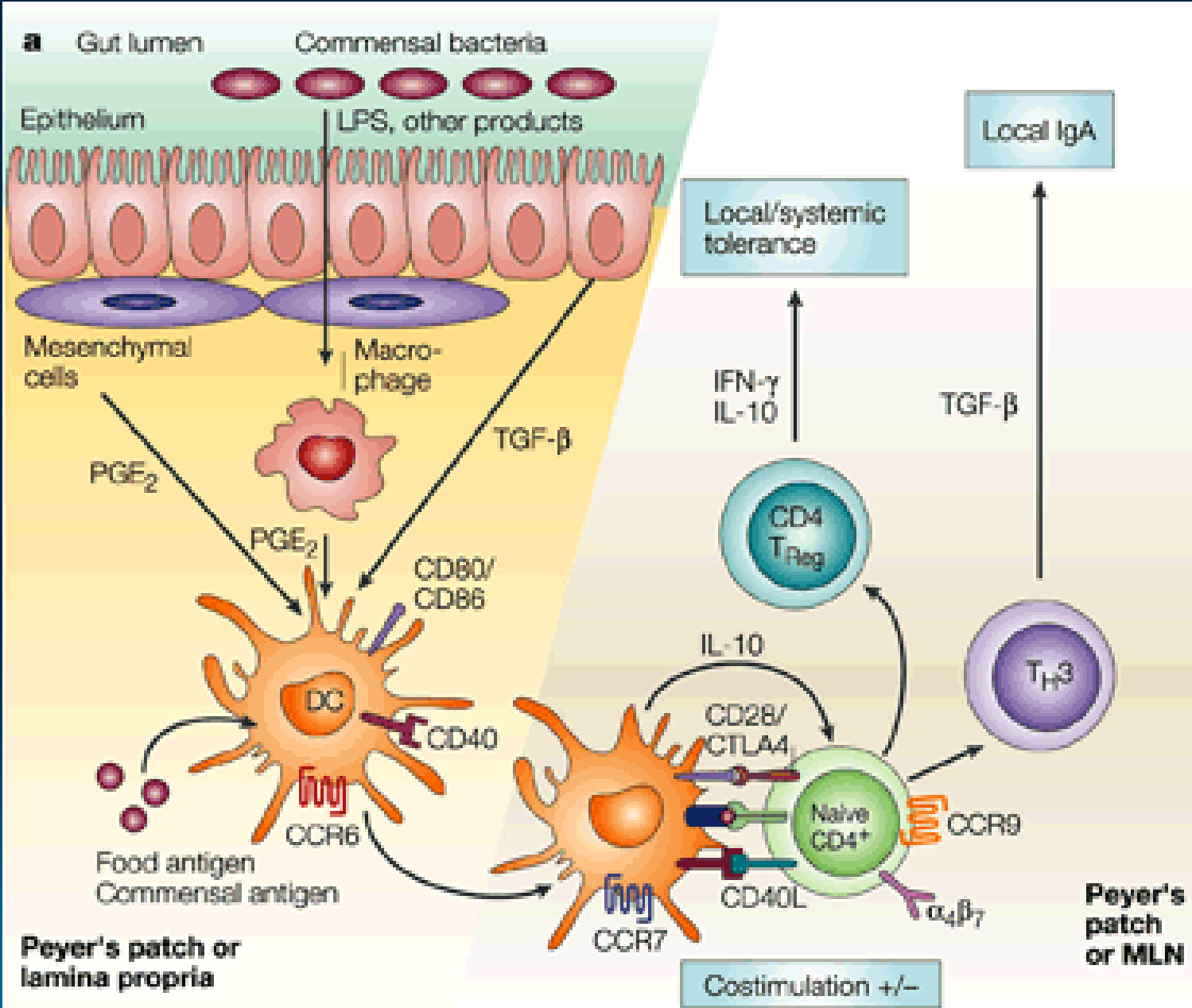
- Citoquina tipo 1 relacionada a IL-7
- Induce maduración de CD
- Promueve respuesta tipo Th2
- Implicada en alergia, principalmente asma



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen

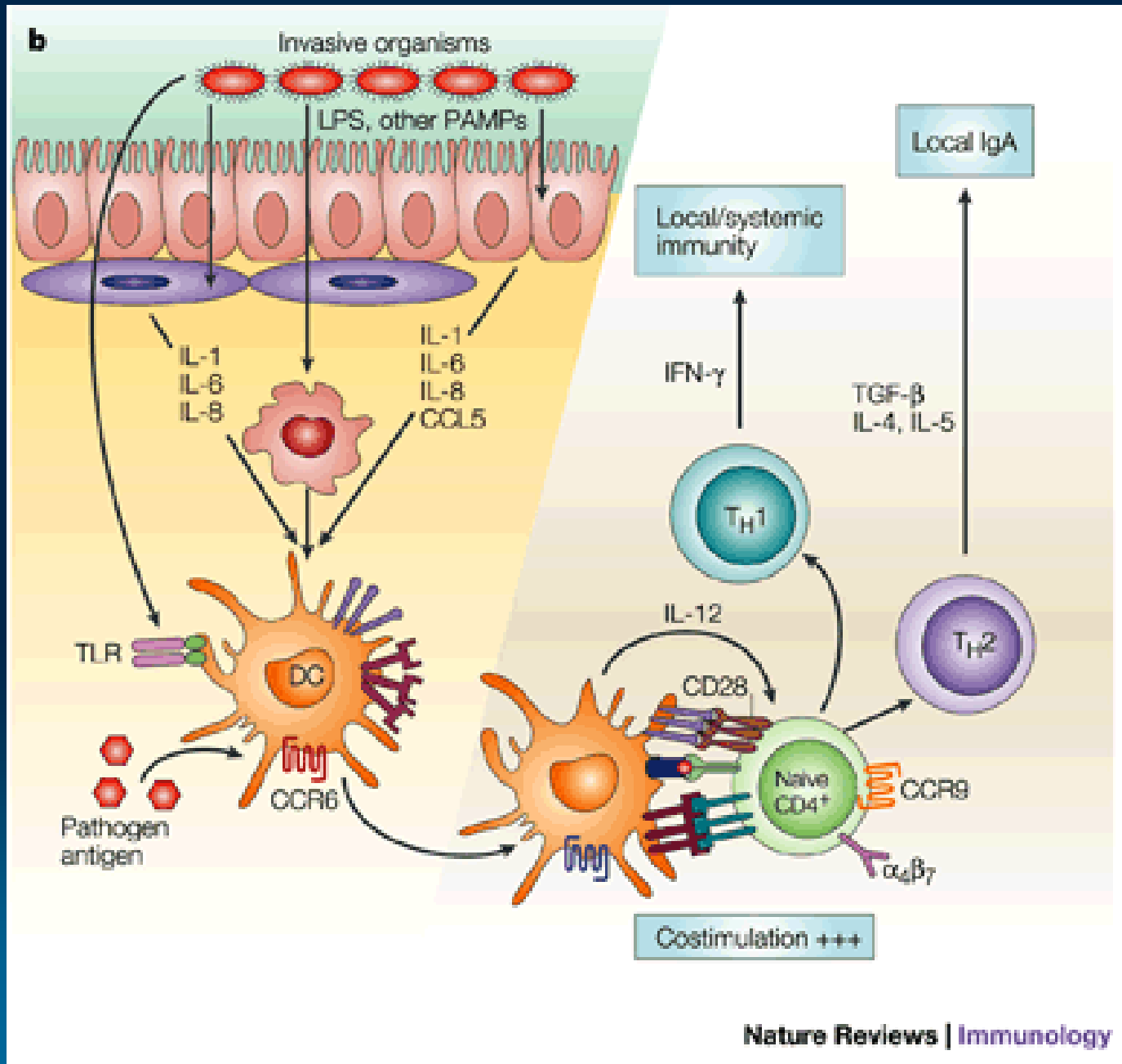
Tolerancia



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen

Inflamación

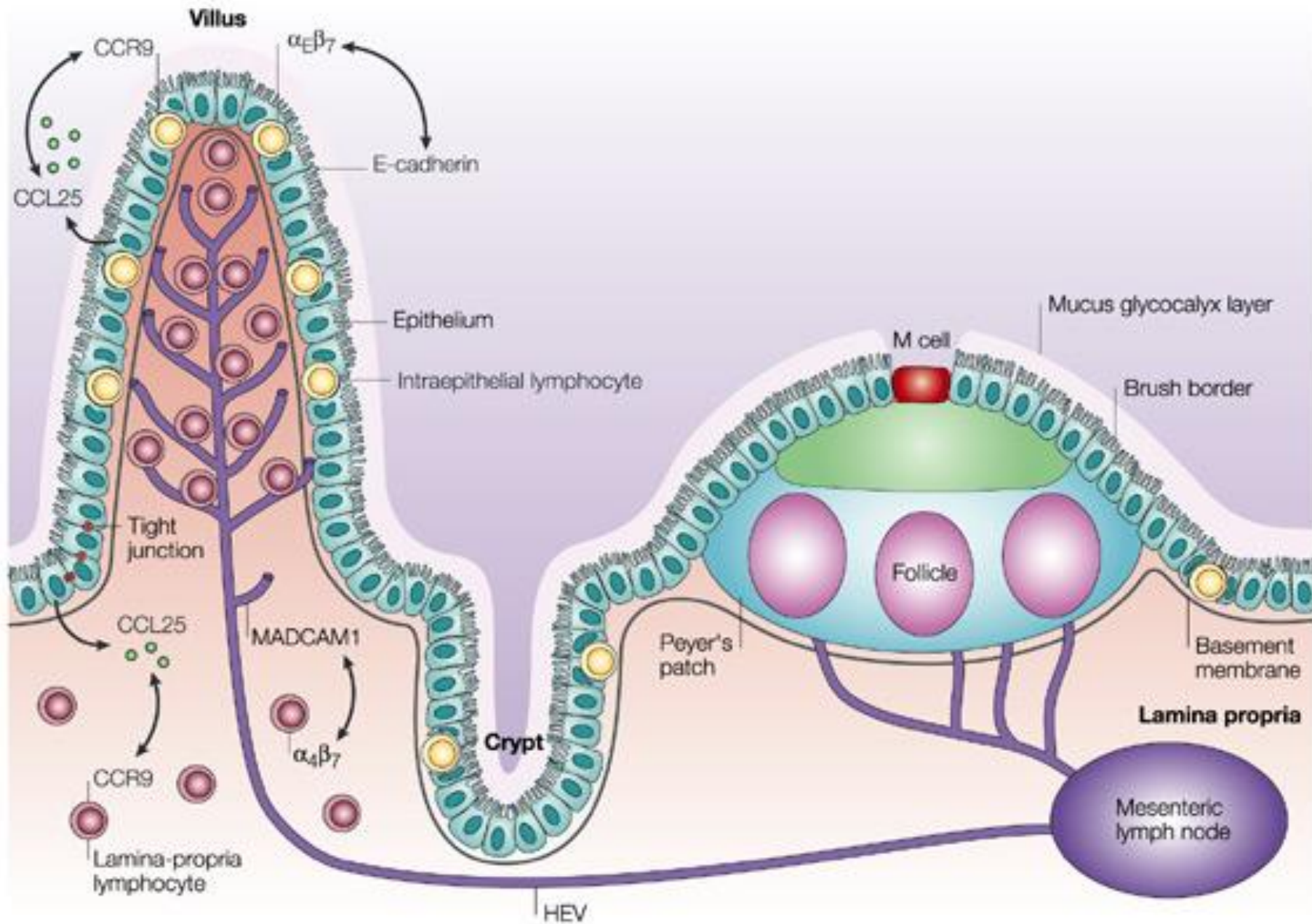


Homing

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

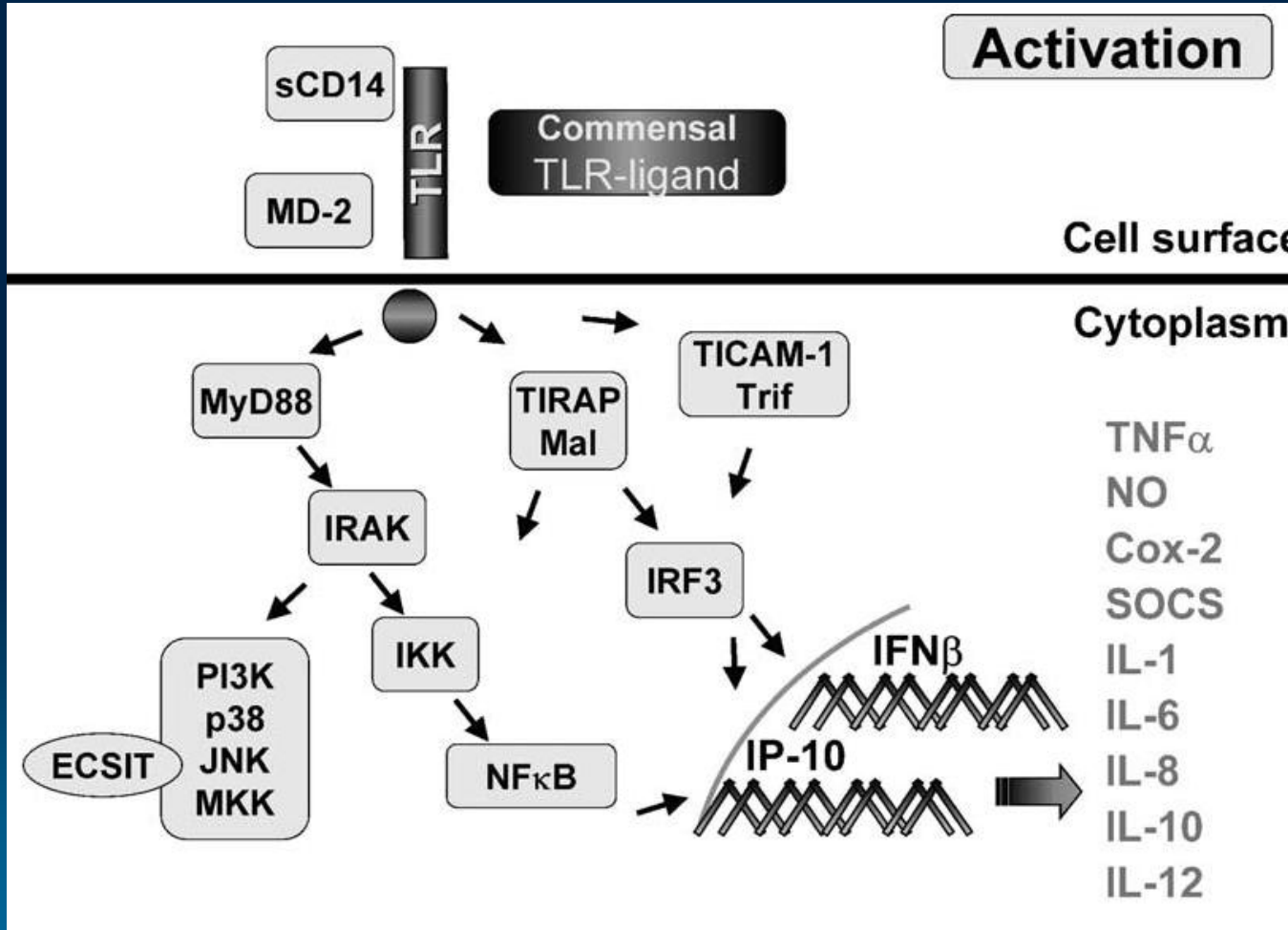
Moléculas claves en RI innata

- AMPs: péptidos antimicrobianos derivados del epitelio

Defensinas, catelicidinas, lisozimas

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

SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI



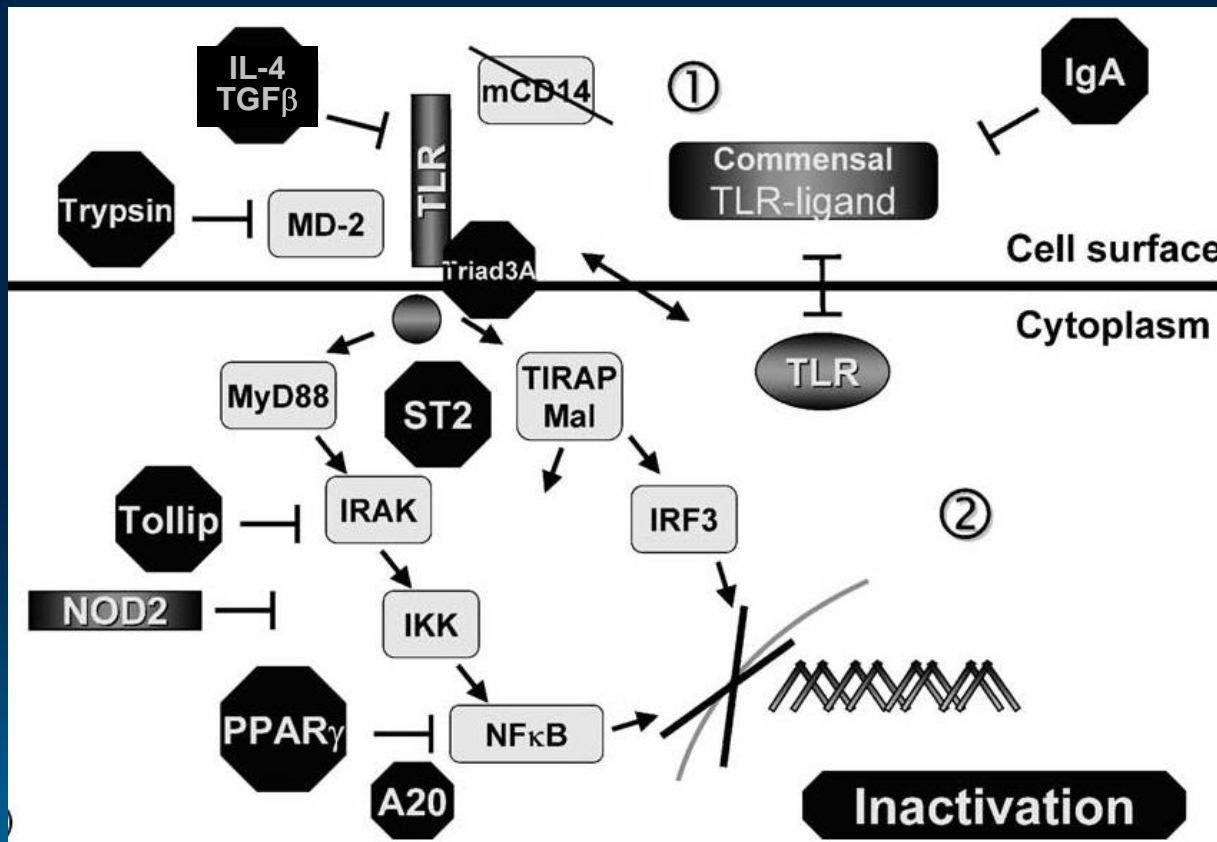
TLR

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

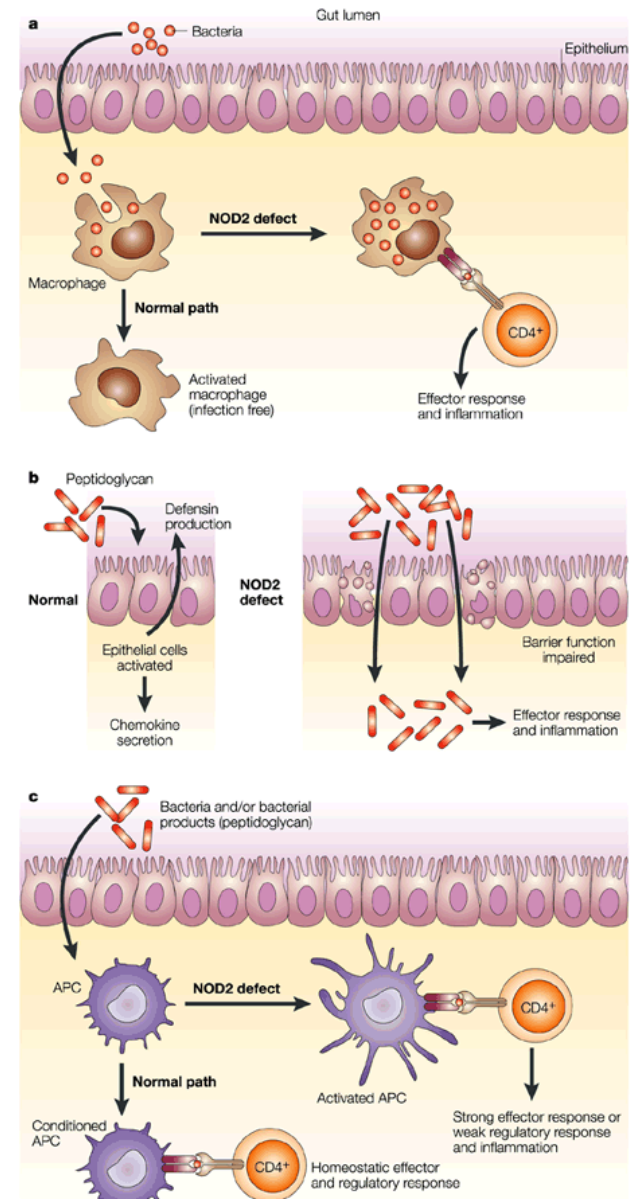
Nod1 RECEPTORES
INTRACELULARES DE
Nod2 PEPTIDOGUCANOS

Poseen CARD (dominios de reclutamiento y activación de caspasas)

Pueden interactuar con caspasa 9 y promover apoptosis

Se unen al complejo IKK

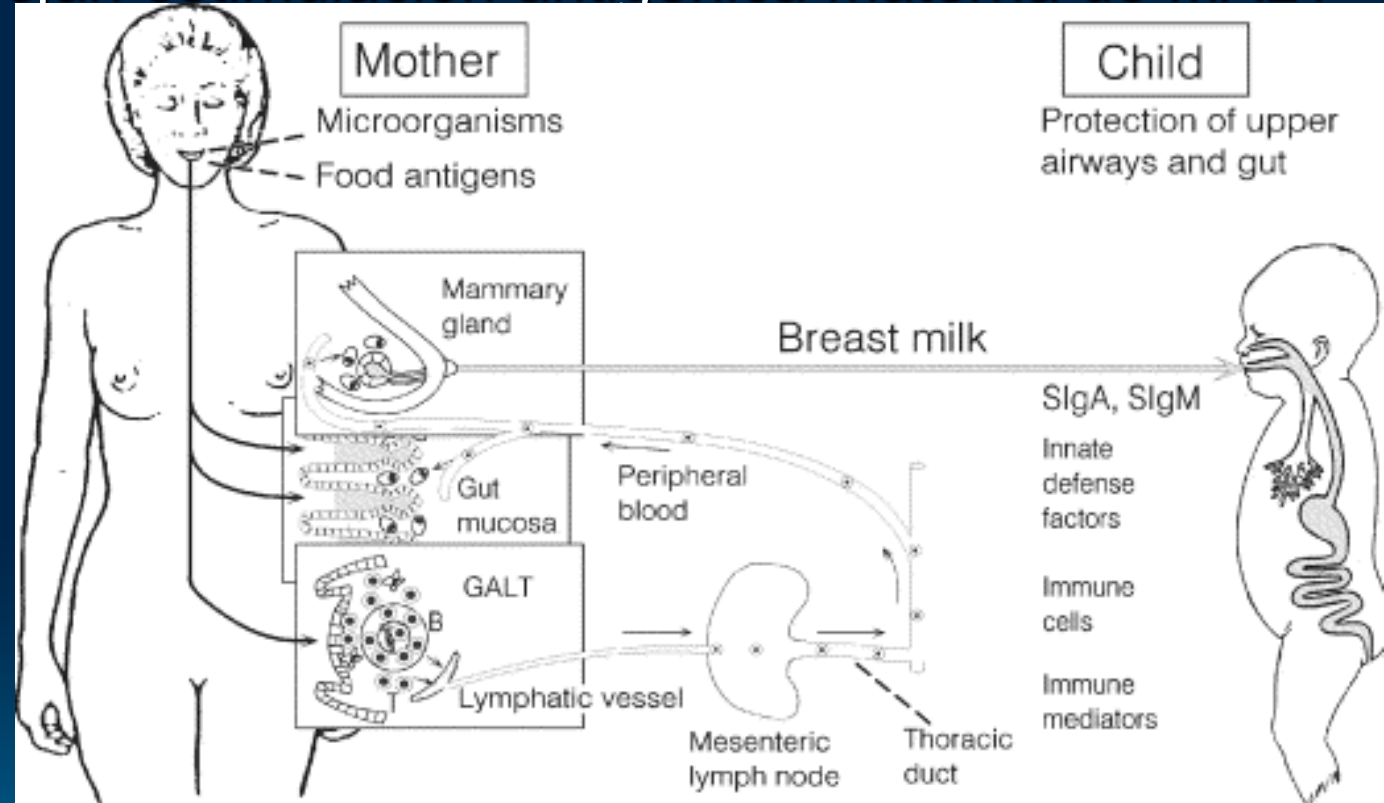
Mutaciones en el gen que codifica para Nod2 identificado en Enfermedad de Crohn



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:

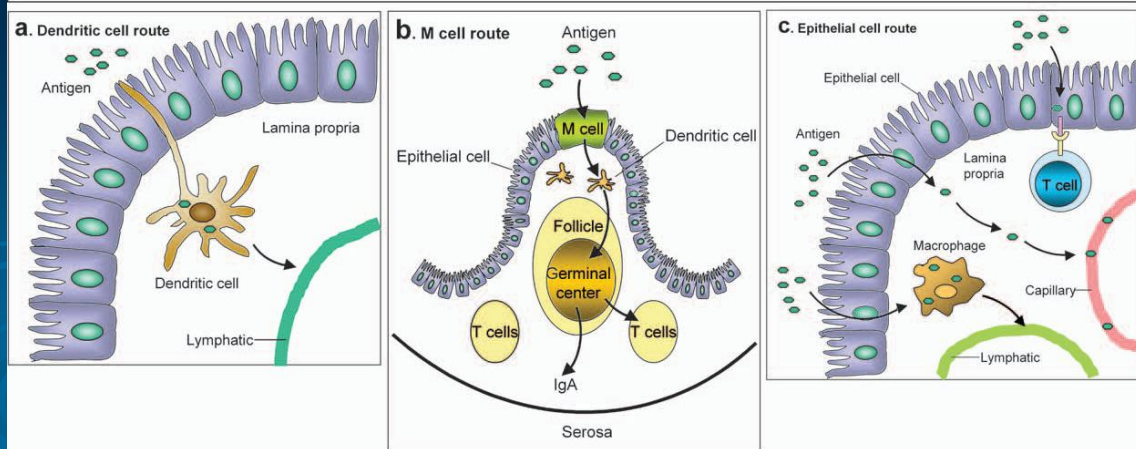
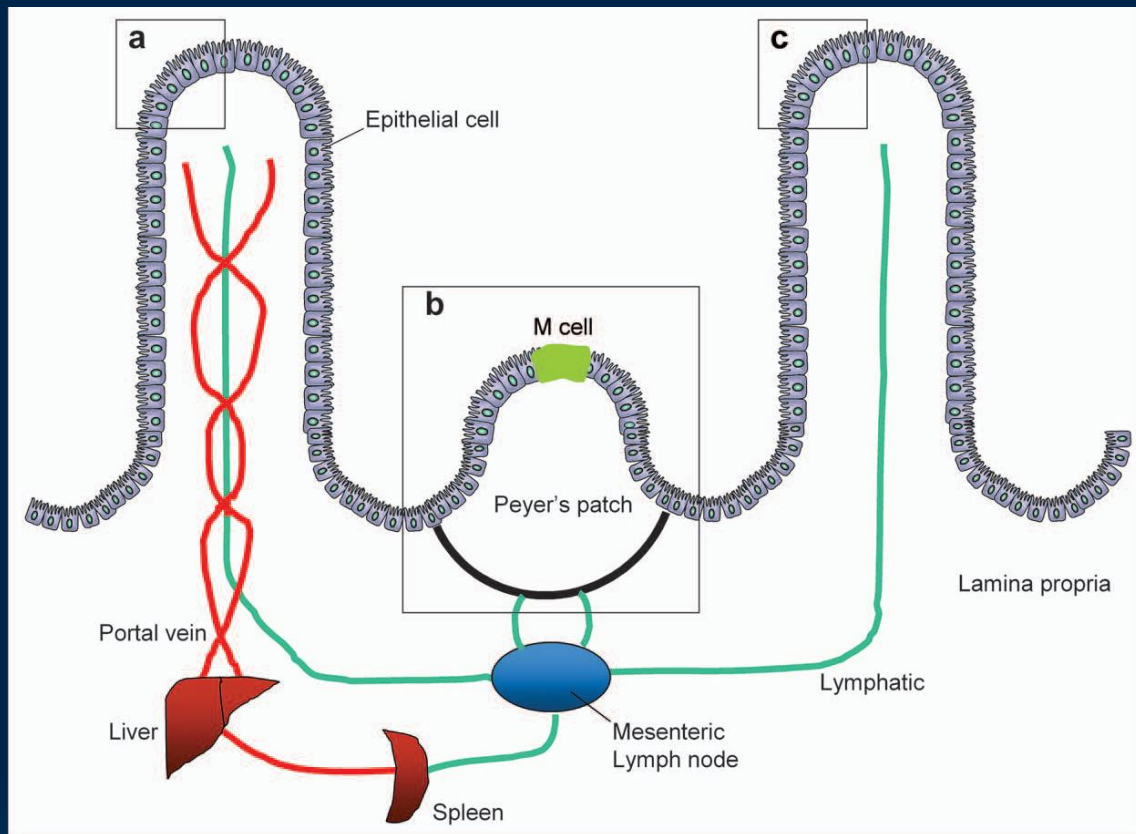


macrófagos 55-60% y neutrófilos 40% predominan sobre LT 5-10%

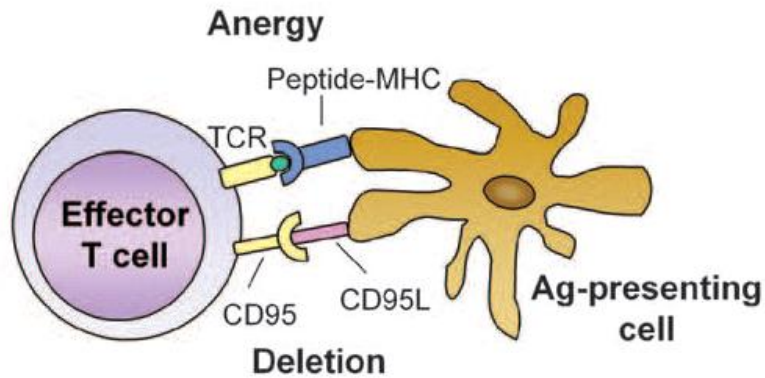
- Citoquinas TGF β , IL-6, IL-10

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

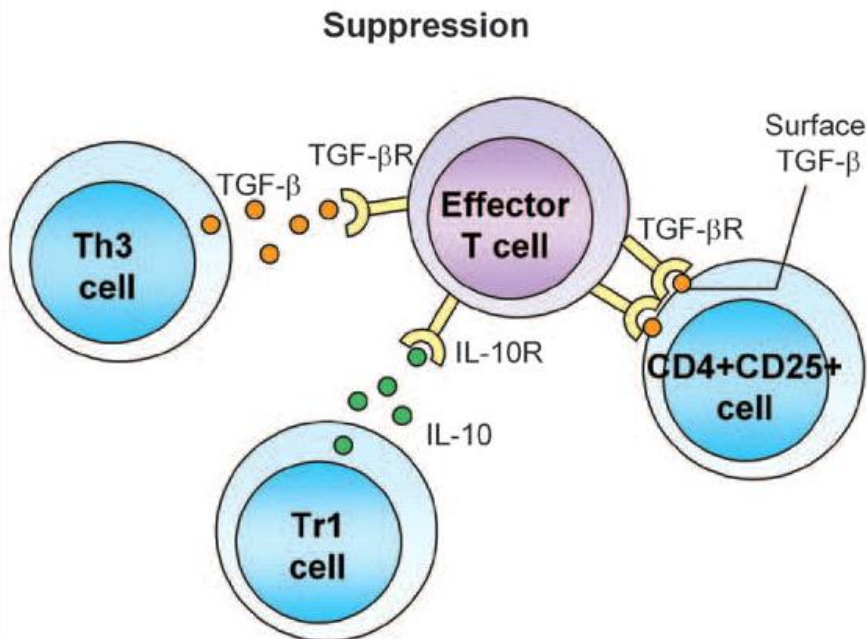


TOLERANCIA ORAL

Mecanismos:

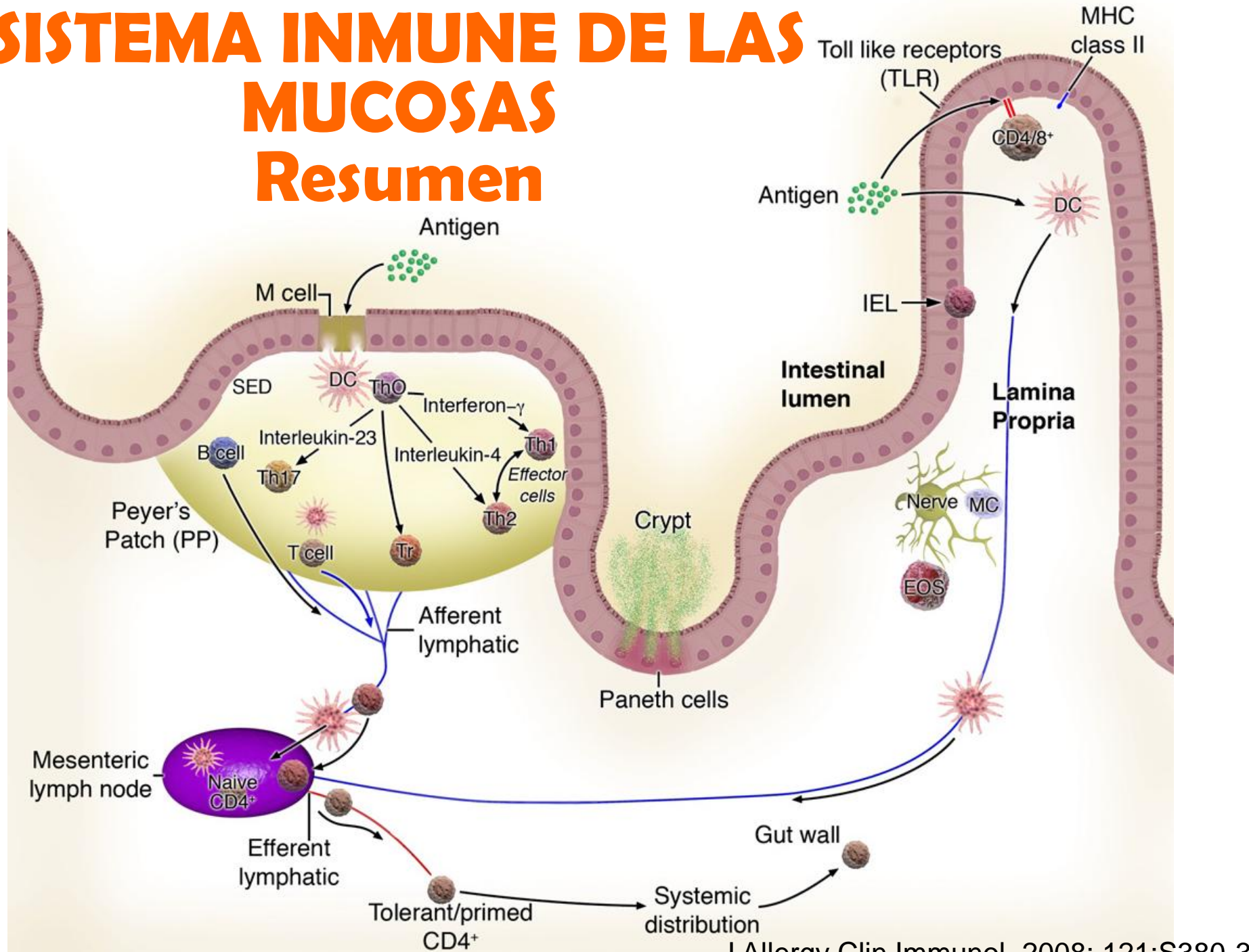
- Anergia clonal
- Eliminación clonal
- Supresión activa

c. Low-dose Tolerance

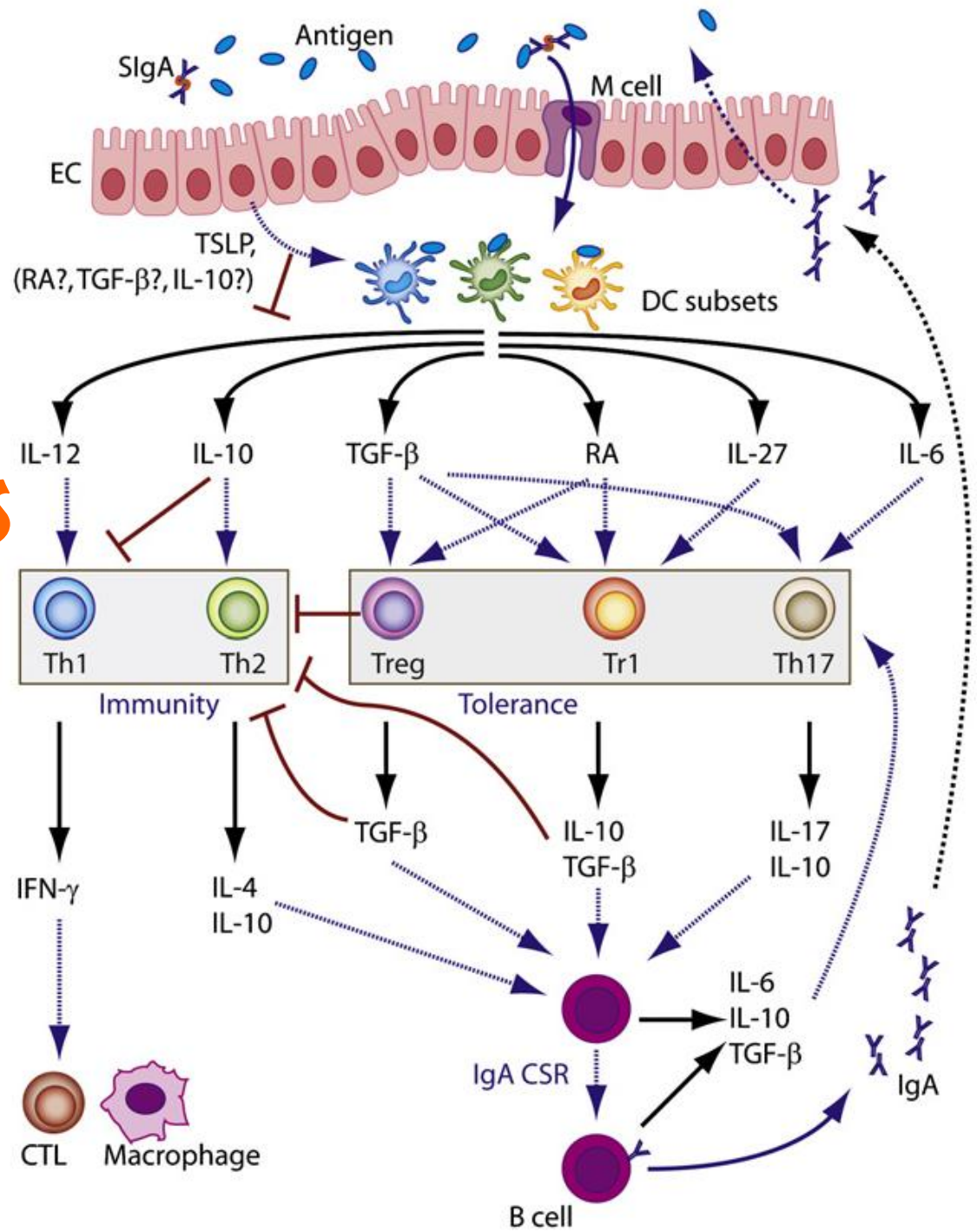


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen



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