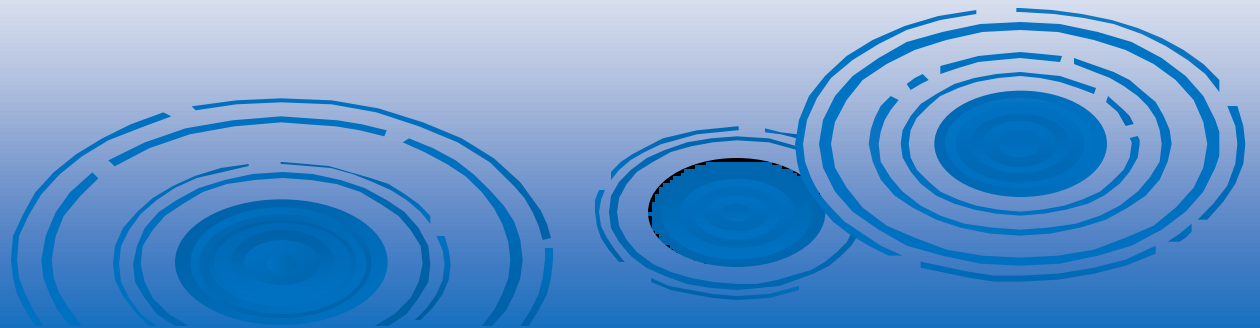
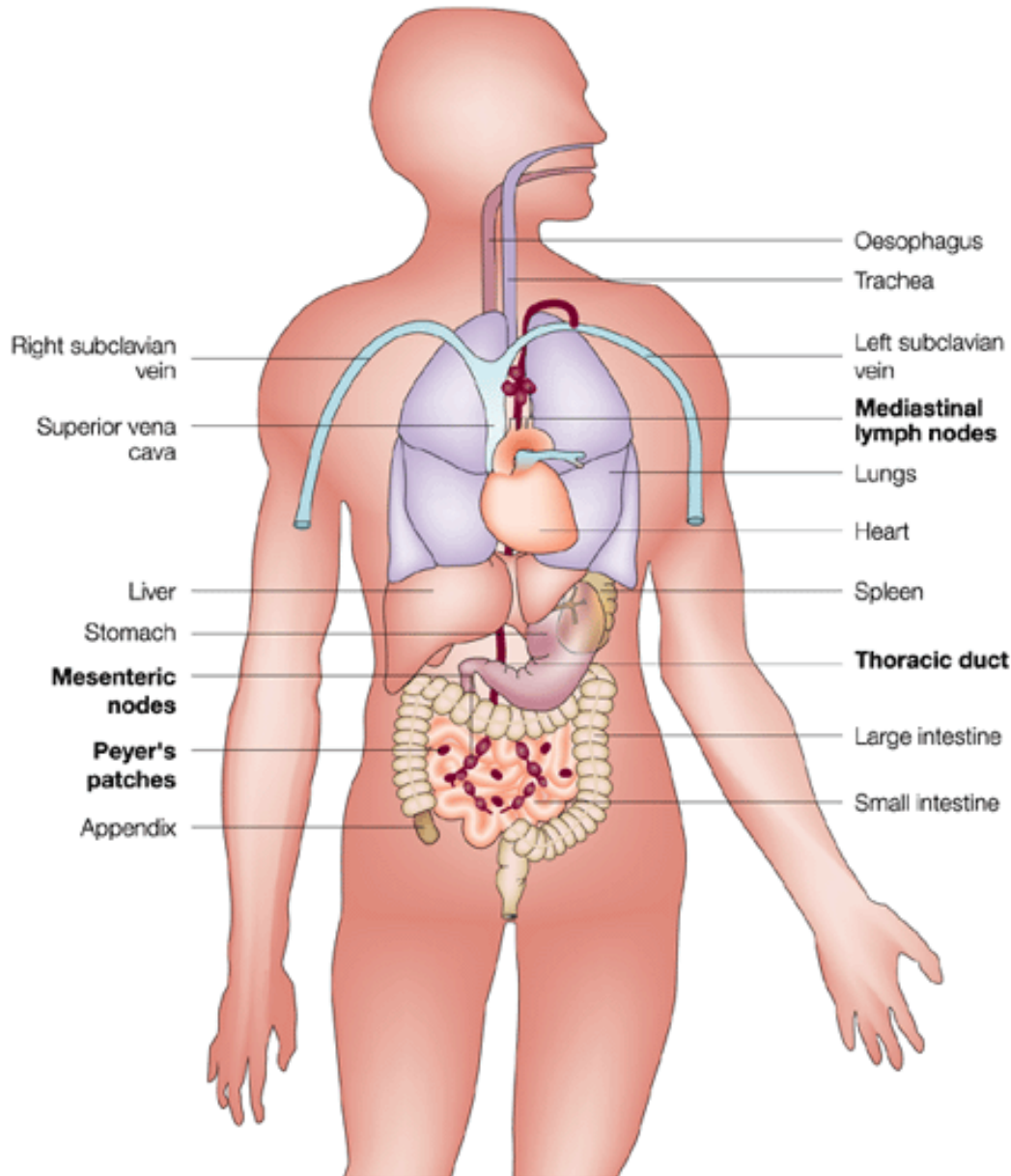


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Morella Bouchard
IDIC-ULA



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

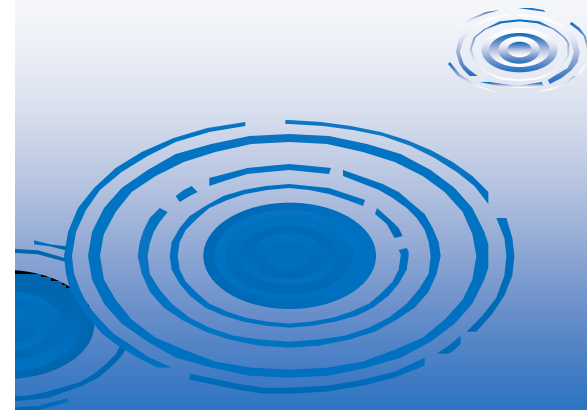


Tejido linfoide
relacionado
con mucosas
de aparatos:

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 origen linfoide específicas de mucosa
- Sistema de residencia (*homing*) hacia mucosa

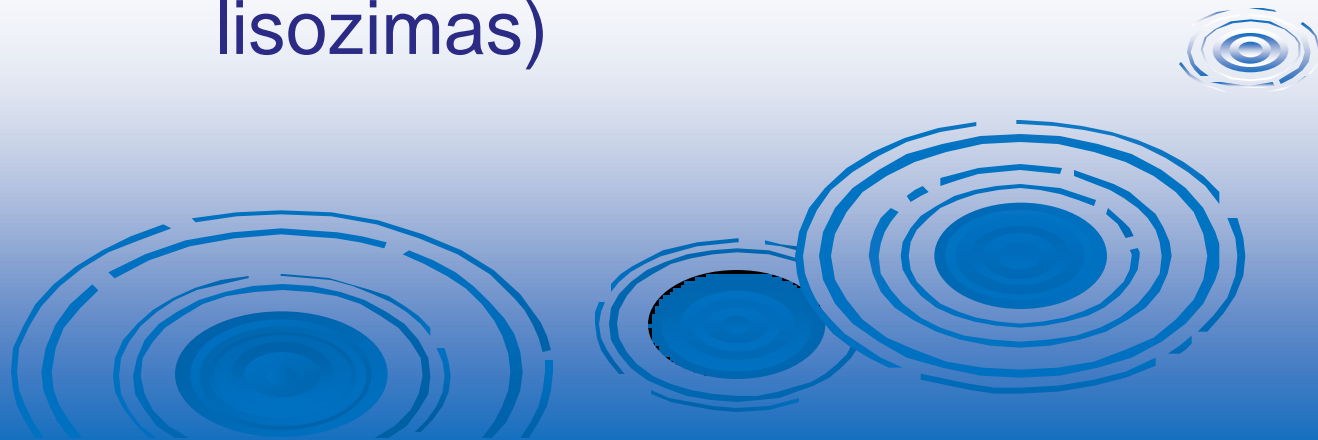
CONTACTO CON Ags DE LA DIETA Y MICROORGANISMOS DE LA FLORA
INTESTINAL NORMAL RESPUESTA TOLEROGÉNICA

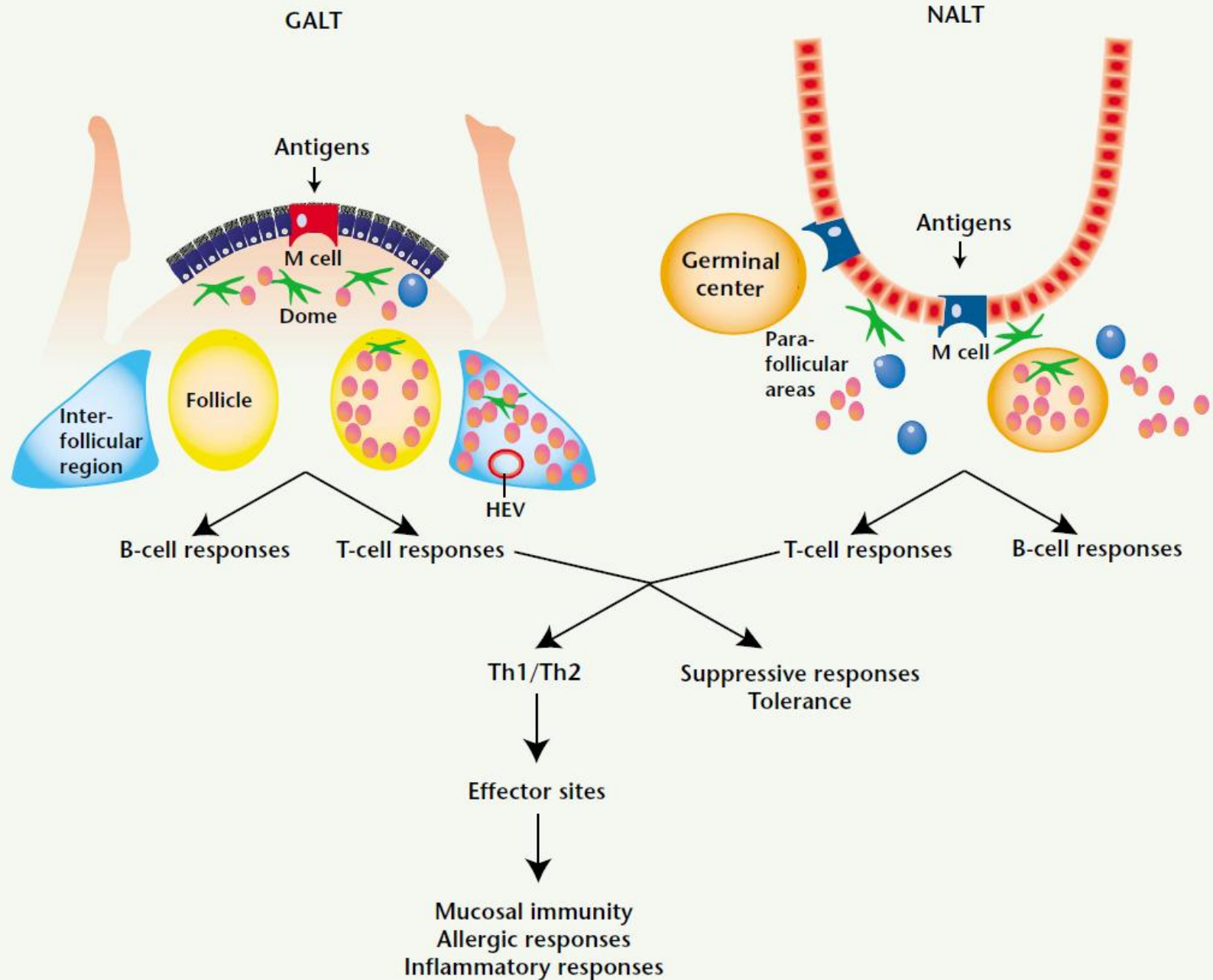
CONTACTO CON Ags INFECCIOSOS RESPUESTA INMUNOGÉNICA

SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Factores protectores no inmunitarios:

- Microbiota 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

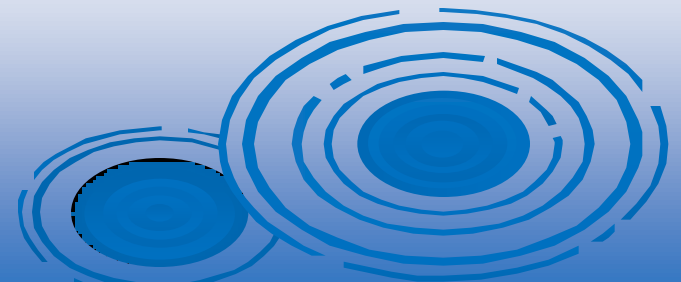
Folículos linfoides aislados

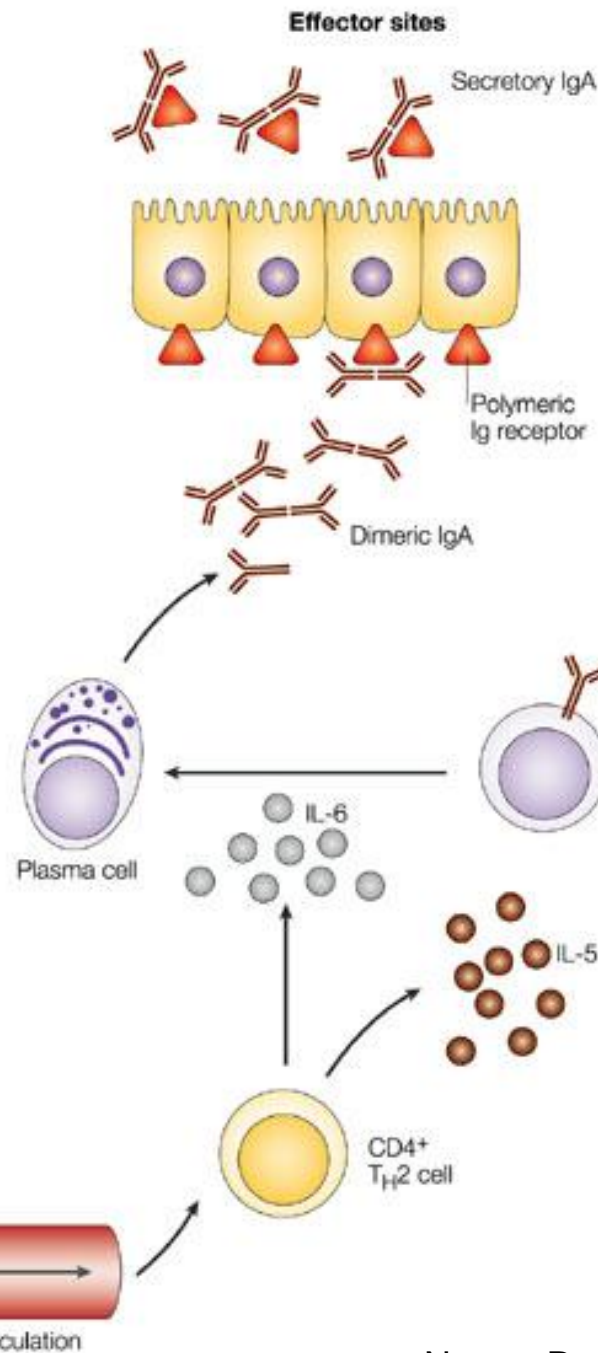
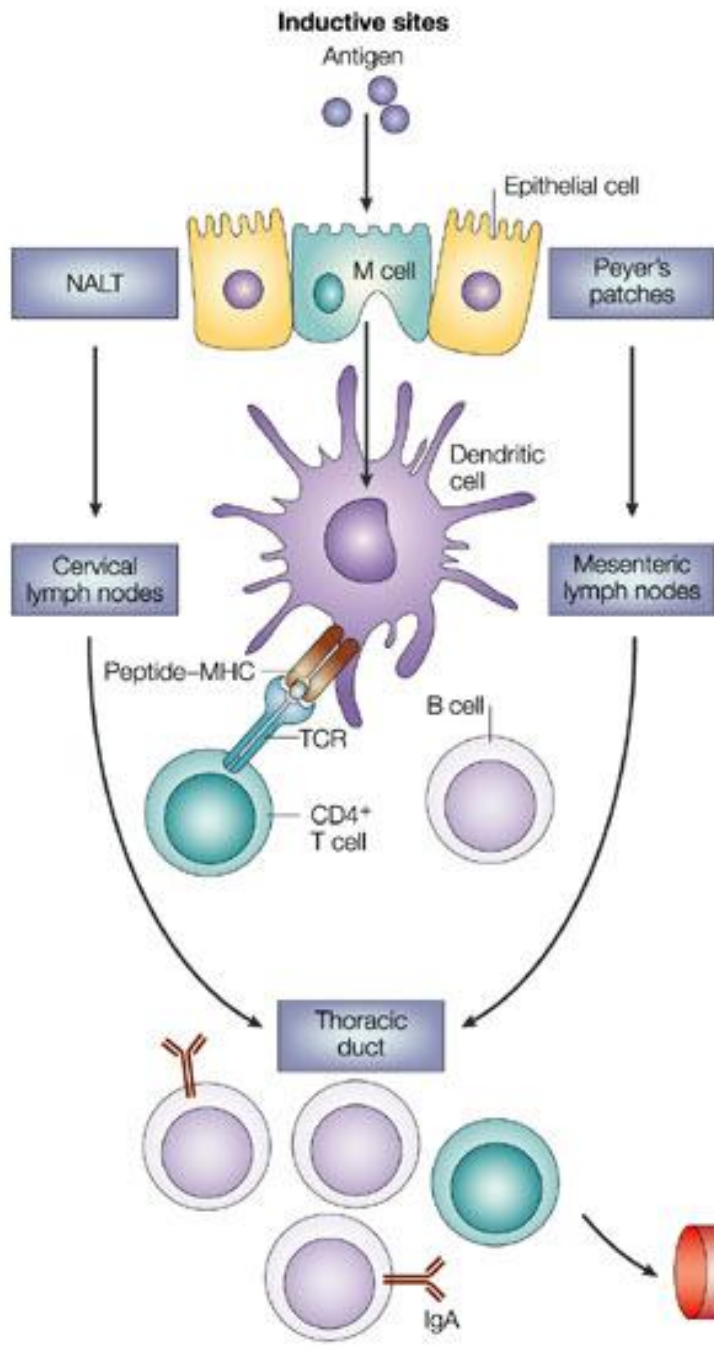
➤ SITIOS EFECTORES

Lámina propia

Epitelio intestinal

Estroma de glándulas
exocrinas





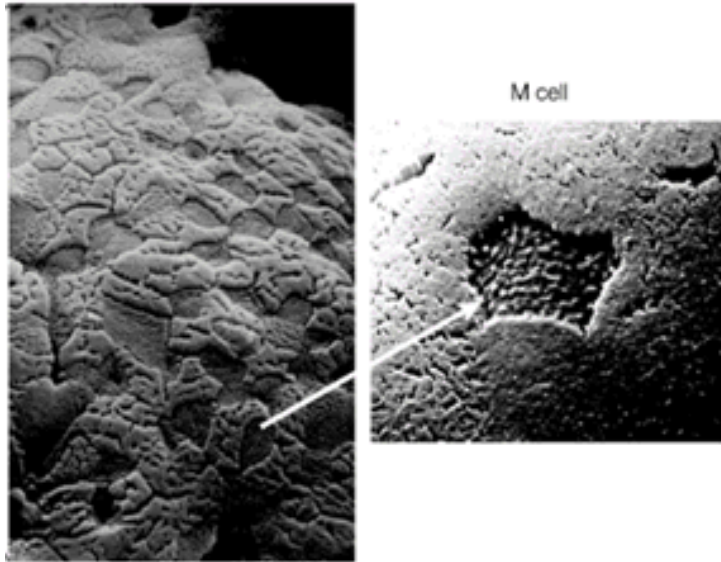
SITIOS DE INDUCCIÓN:
Presentación de
Ags a Linfocitos
T y B *naive*

SITIOS EFECTORES:
Células
efectoras se
diferencian y
cumplen su
función

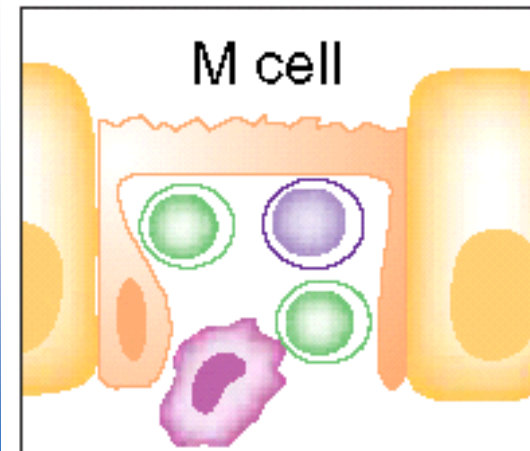
GALT

SITIOS DE INDUCCIÓN

Células M

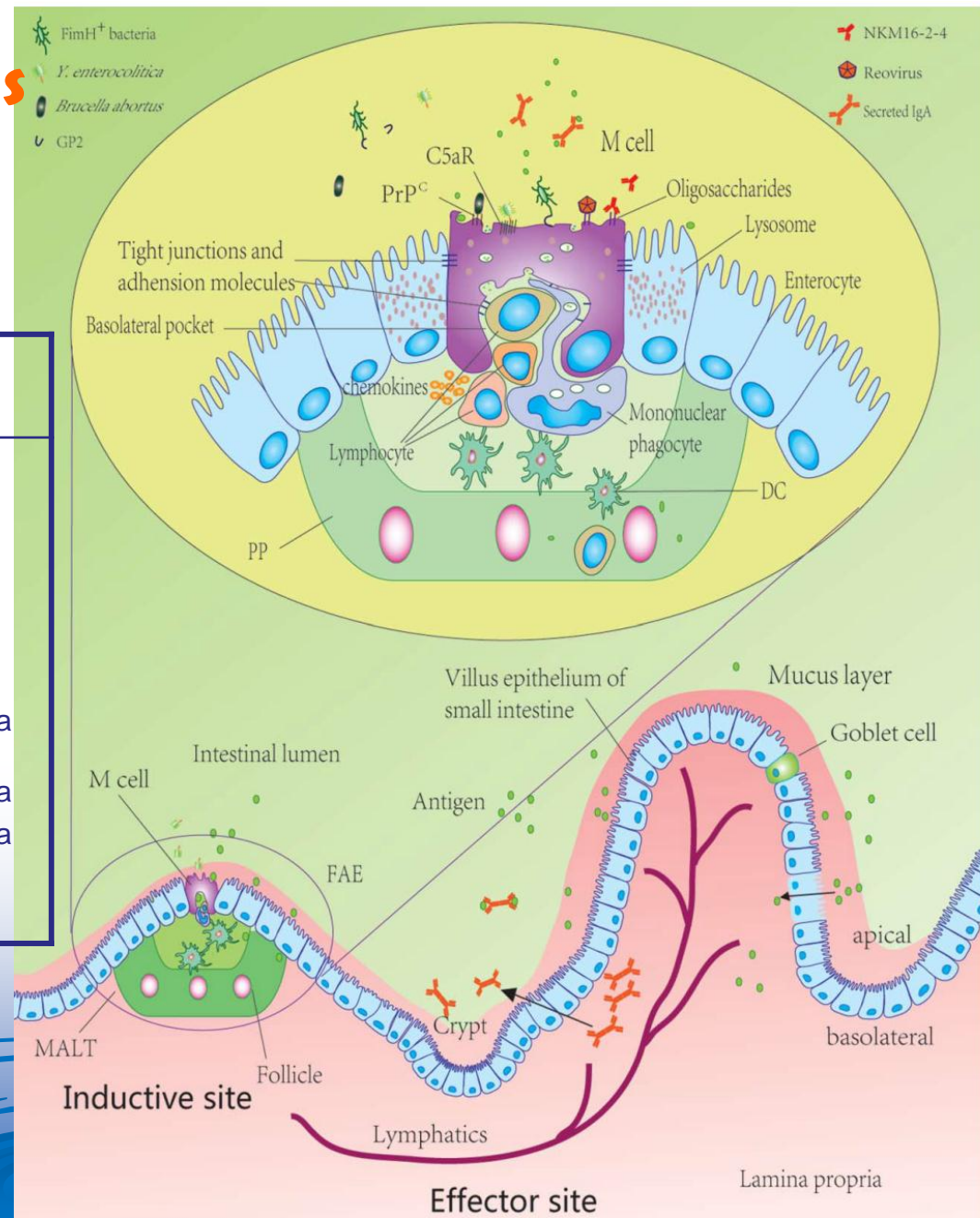


- Células epiteliales especializadas en la captura de Ag
- Transportan el Ag sin procesarlo
- Bolsillo: CD y linfocitos
- Superficie apical: clatrina, patrones de glicosilación (sialyl Lewis A)
- No expresan MHC clase II



Características distintivas del epitelio mucoso intestinal

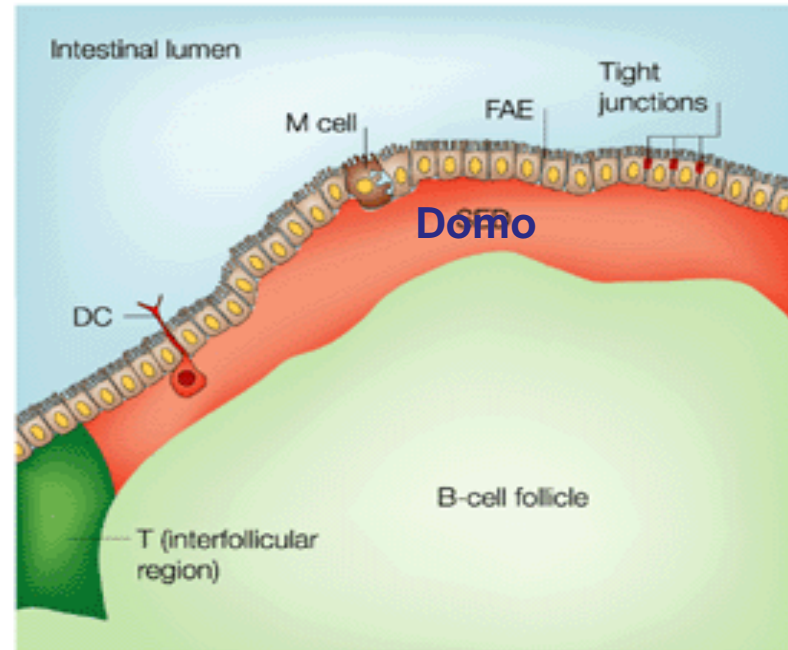
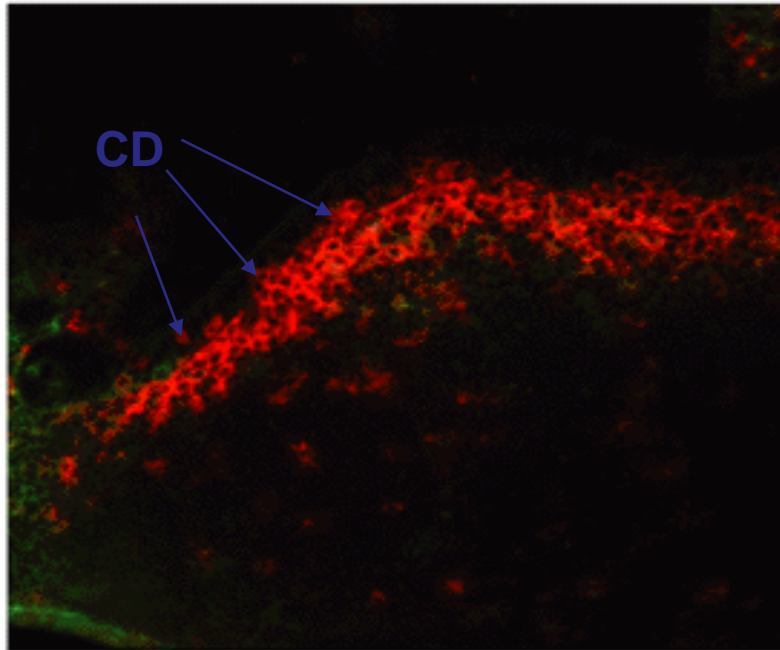
	Epitelio veloso	FAE
Polarización y formación de uniones estrechas	Si	Si
Membrana basolateral	Sin bolsa	Con bolsa
Borde apical en cepillo	Presente	Reducido
Glicocalix	Presente	Reducido
Clatrina	No	Si
Hidrolasas asoc a membrana	Presente	Poco o nada
Producción de moco	Presente	Poco o nada
Celulas Paneth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



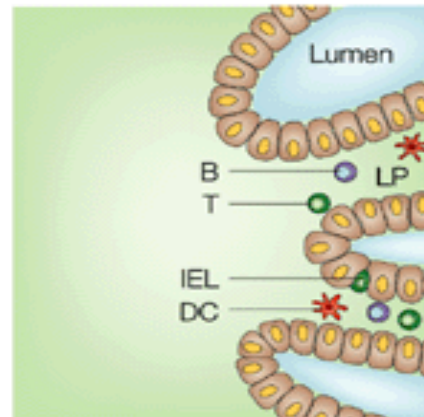
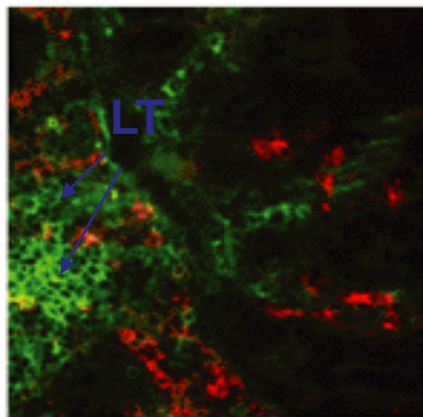
GALT

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

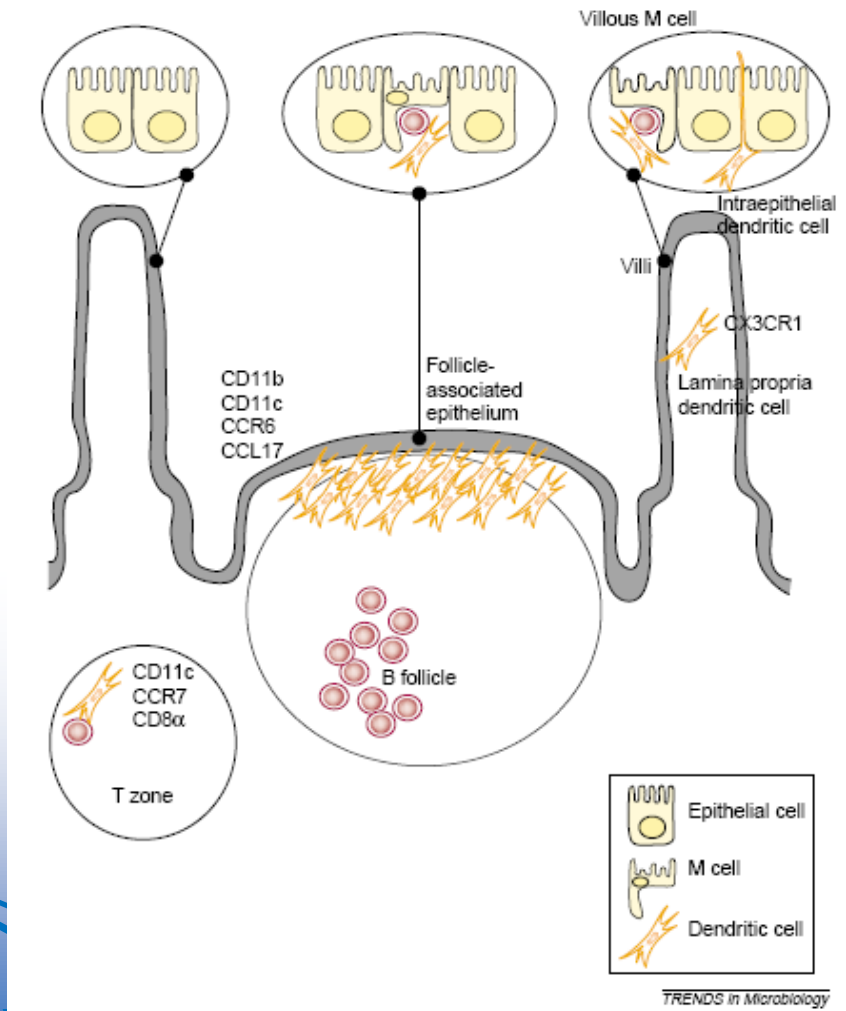
- Localización PP depende de interacción CCR6 - CCL20, CCR1-CCL19
- Localización en NLM depende de CCR7
- Se ubican:

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:

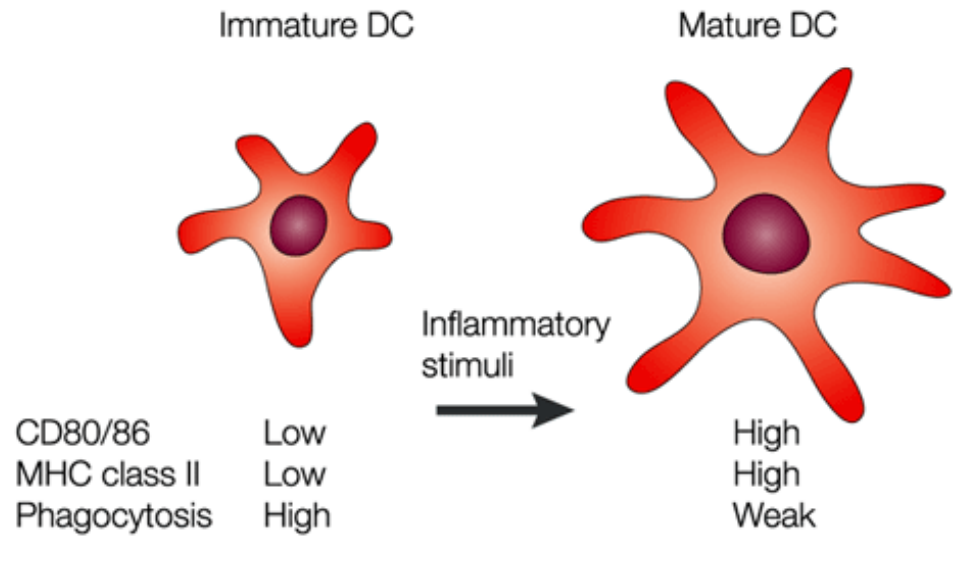
- CD11b+/IDO+ (Indoleamine 2,3-dioxygenase), productoras de IL-10 (región sub-epitelial), inductoras de Treg
- CD8+ (región interfolicular) y CD11b-/CD8, productoras de IL-12, inductoras de respuesta Th1

Lámina propia

- CD103+, inductoras de Treg

Nódulos Linfáticos Mesentéricos

- CD103+ migran de la lámina propia

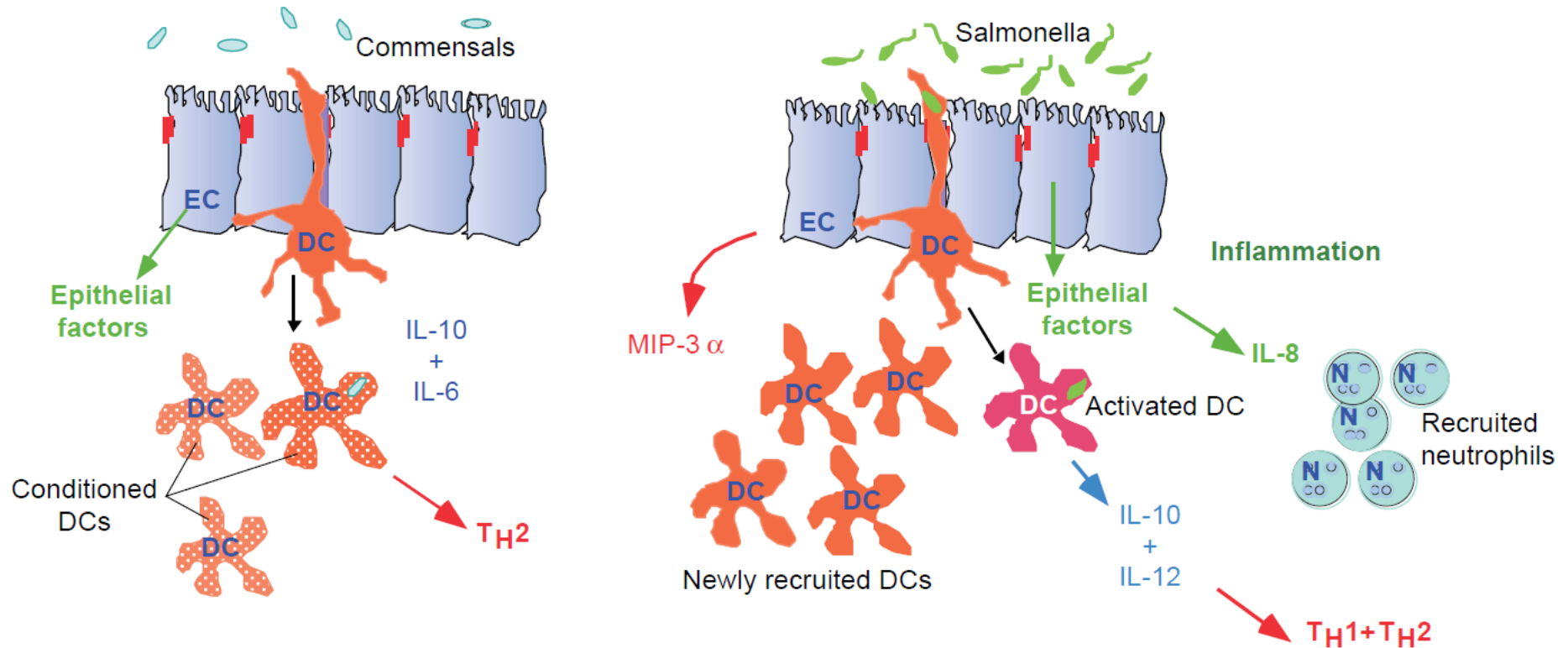


GALT

SITIOS DE INDUCCIÓN

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Responses to commensal and pathogenic bacteria

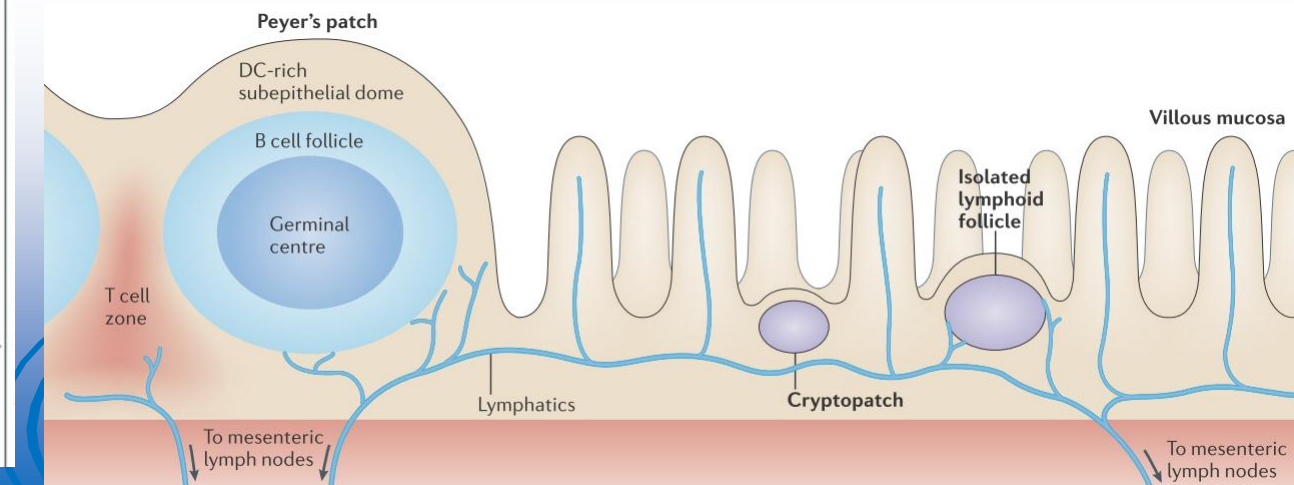
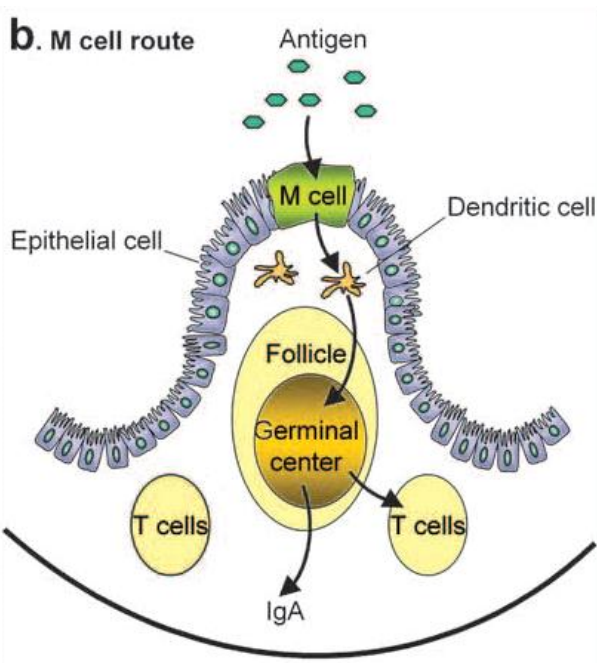
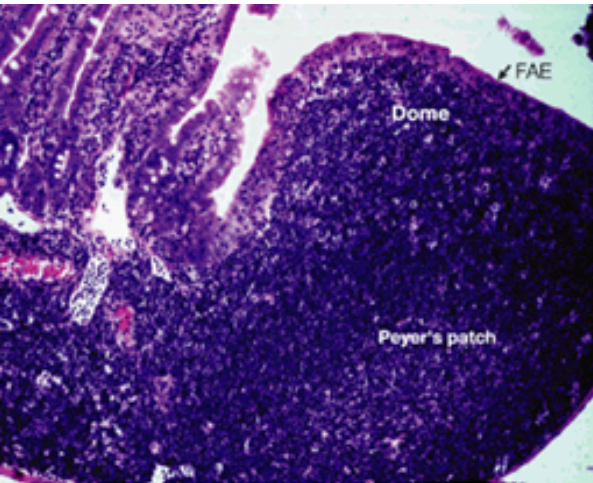


GALT

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

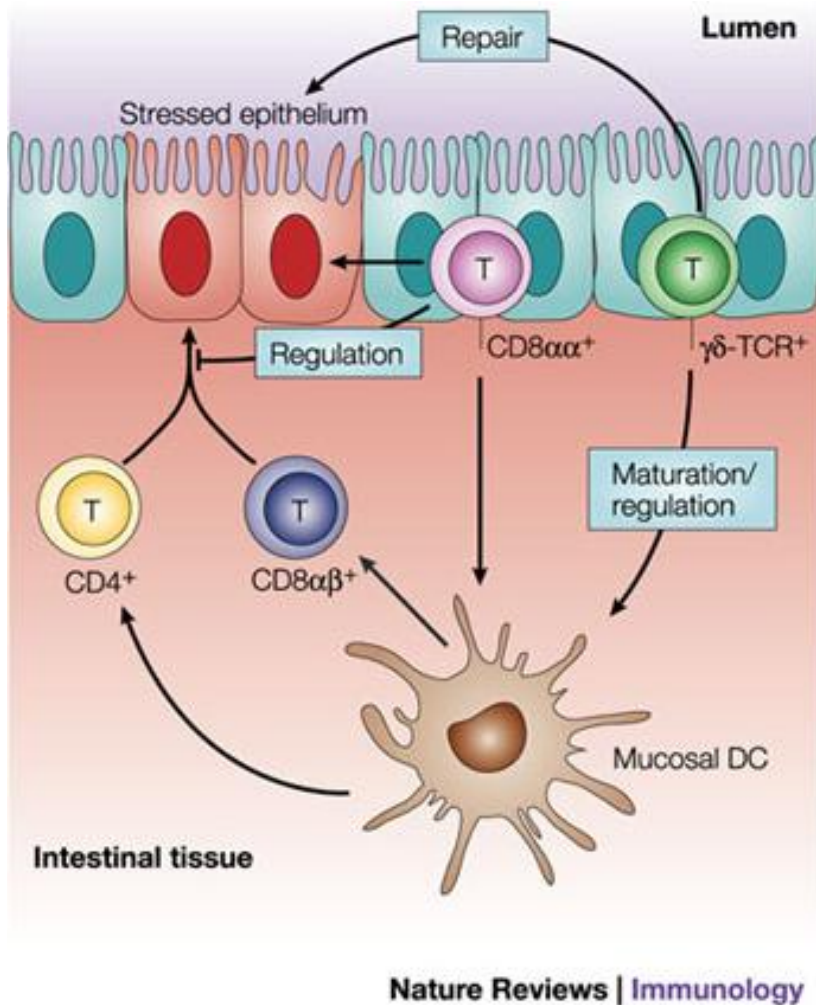


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

SITIOS EFECTORES

LINOCITOS 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 R1
- 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

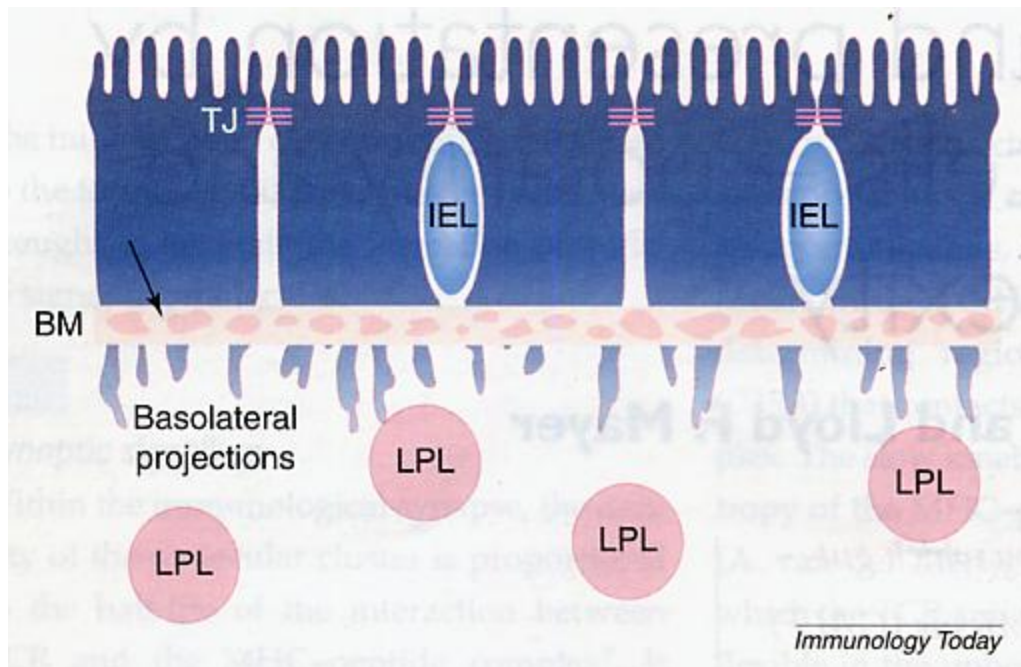


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

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

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 Vello­sidades 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) por LIE

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

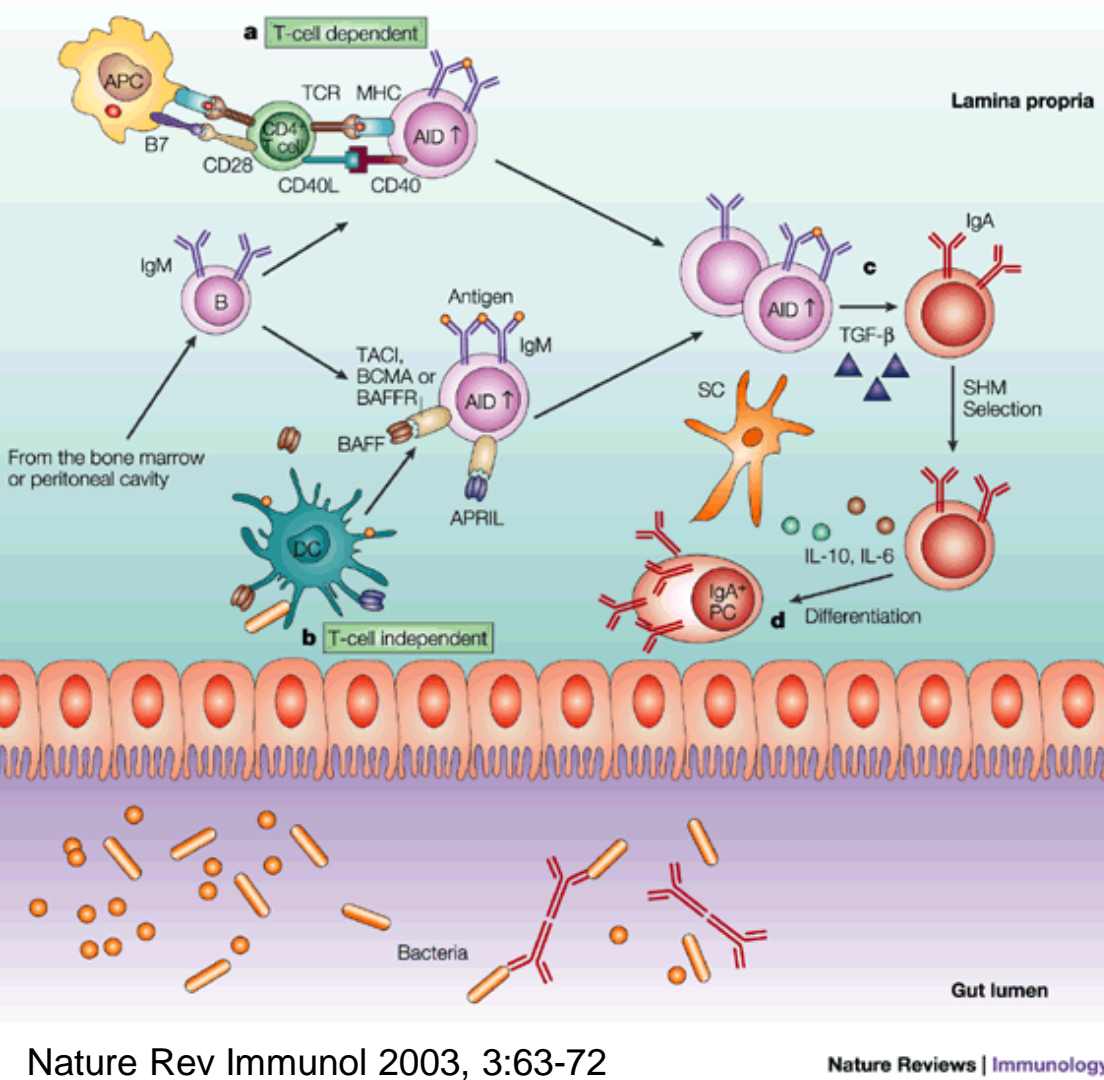
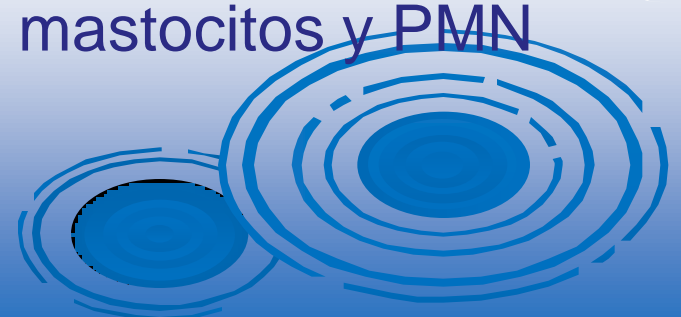


LÁMINA PROPIA

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

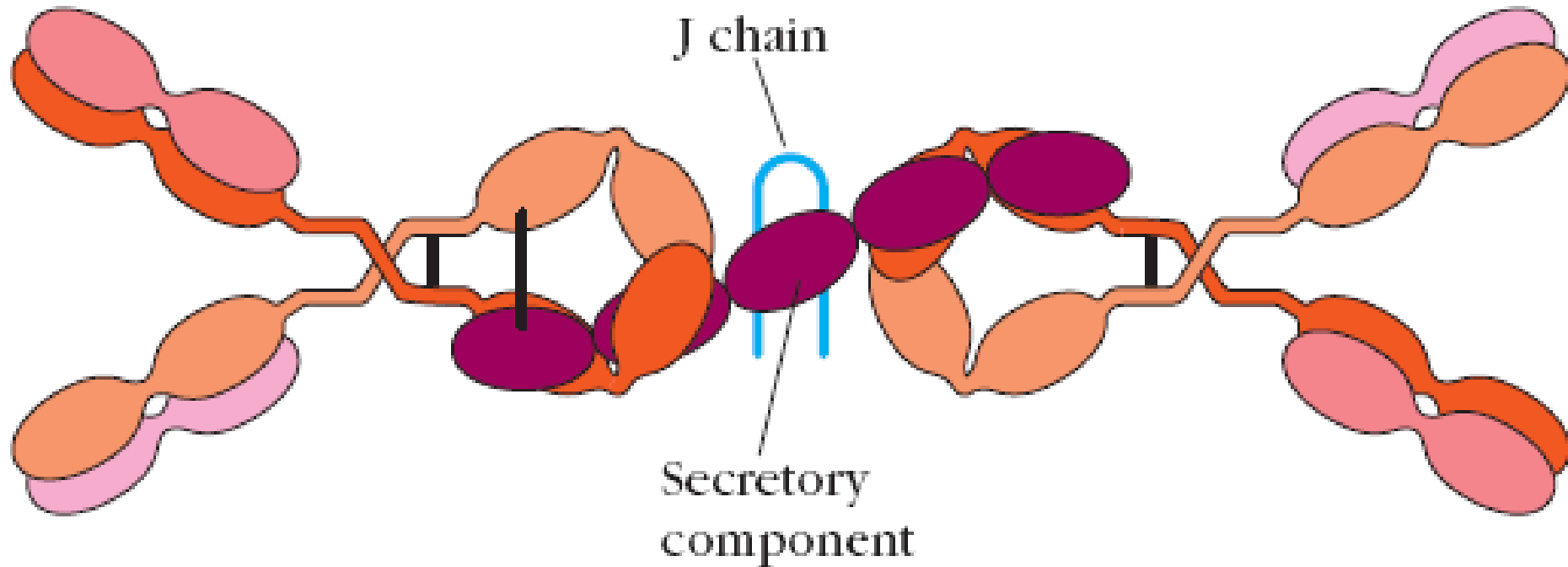


CARACTERÍSTICAS DE LA Ig A

- En forma monomérica en circulación y dimérica en las secreciones

IgA1 80% IgA circulante
Tracto GI superior, vías aéreas
Región de bizagra grande
Rica en prolina

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

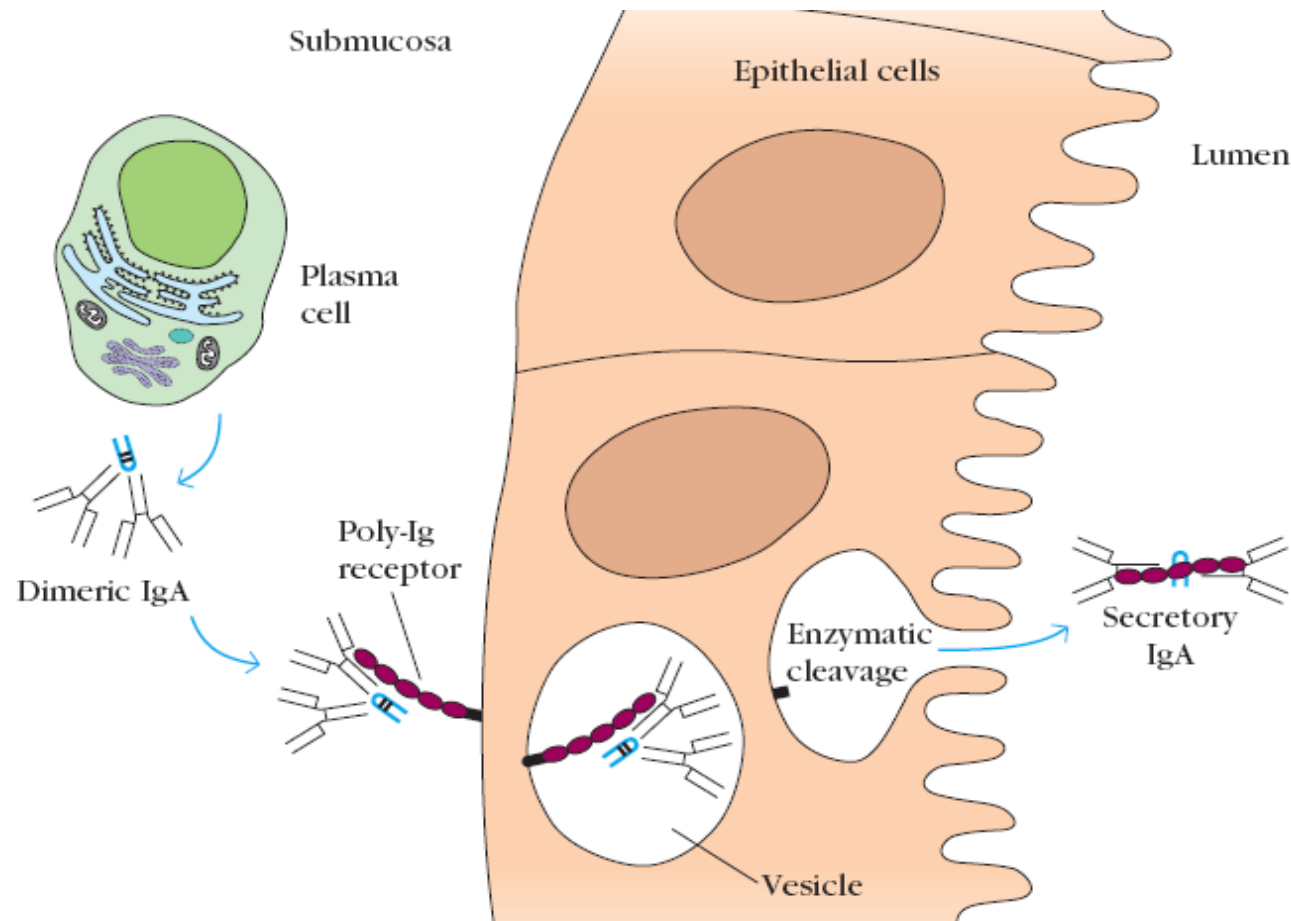


PRODUCCIÓN DE LA IgA SECRETORA

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

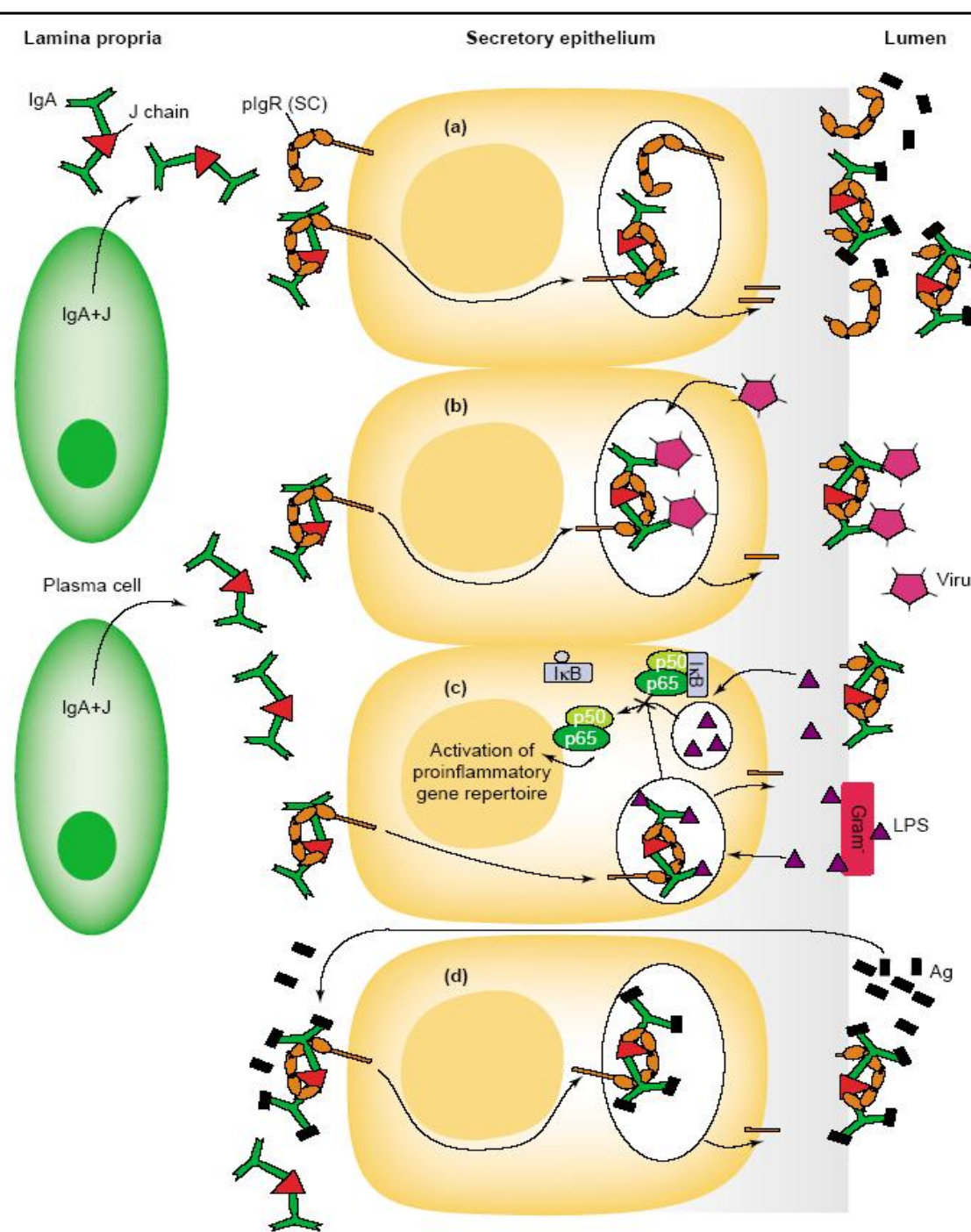
Activa débilmente el complemento

No fija C3b, no recluta células ni mediadores inflamatorios

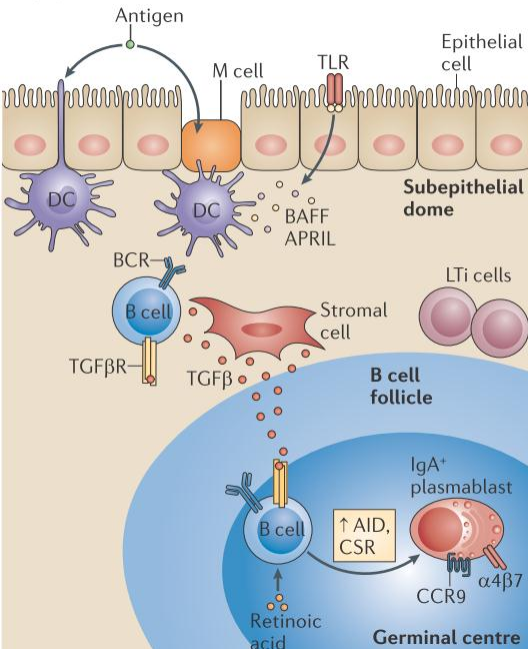
Receptores Fc sobre neutrófilos y macrófagos producen inhibición de la fagocitosis

• Eliminación inmune

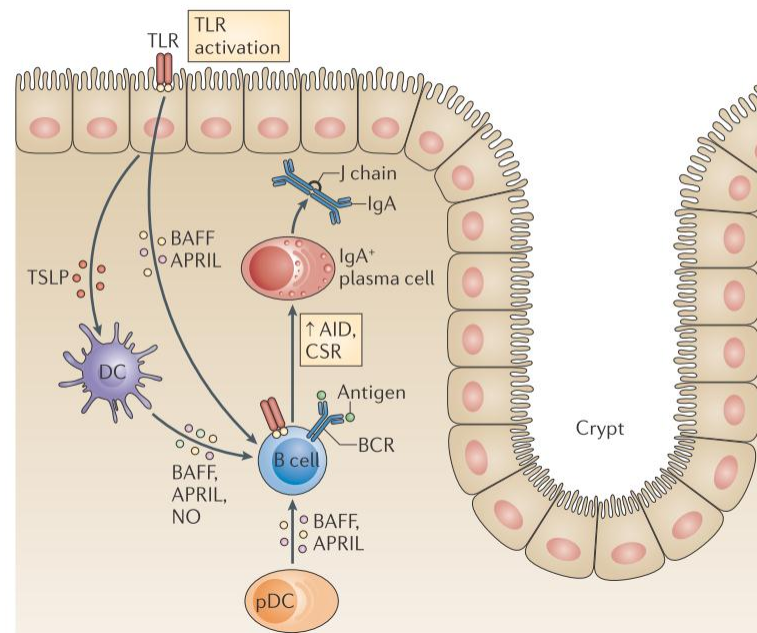
Potencialmente proinflamatoria.
Fagocitosis y citotoxicidad vía $Fc\alpha RI$



a T cell-independent IgA induction in isolated lymphoid follicles



b T cell-independent IgA induction in the lamina propria

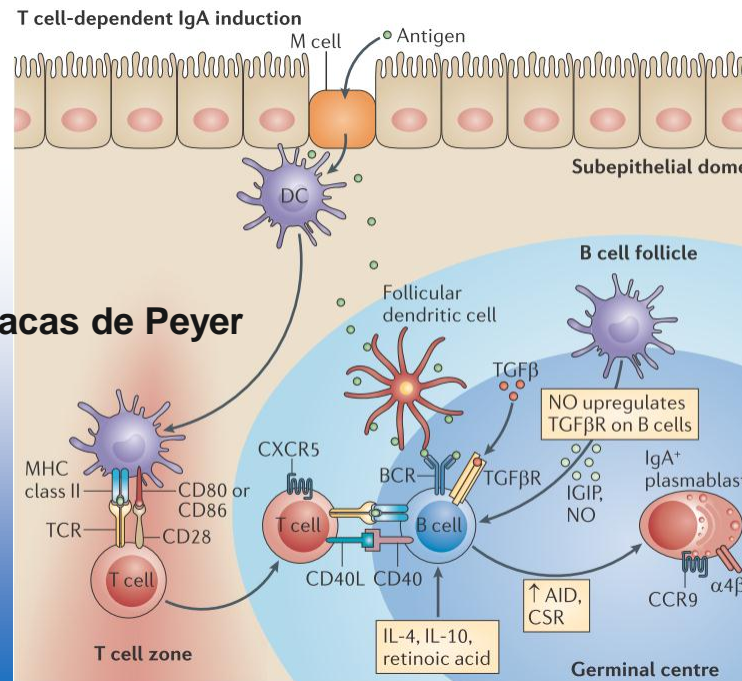


Origen Anatómico de la inducción de IgA

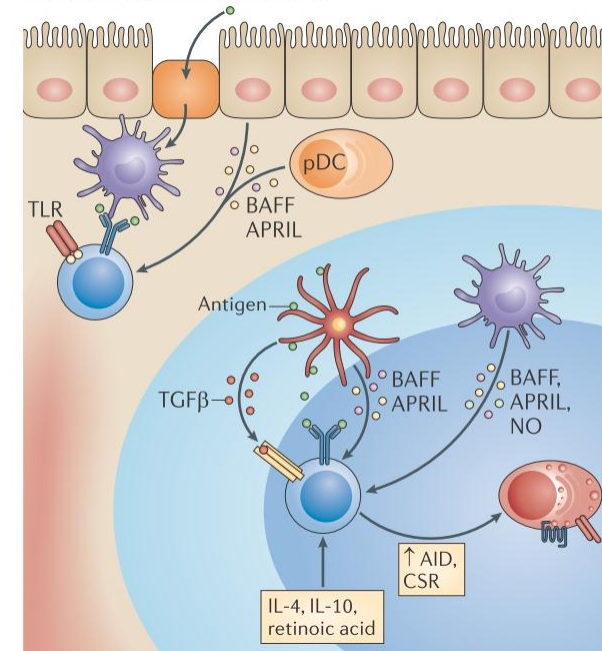
- ✓ Placas de Peyer
- ✓ Folículos linfoides aislados
- ✓ Lamina propia
- ✓ Nódulos periféricos

Inducción de IgA T dependiente y T independiente IgA «naturales»

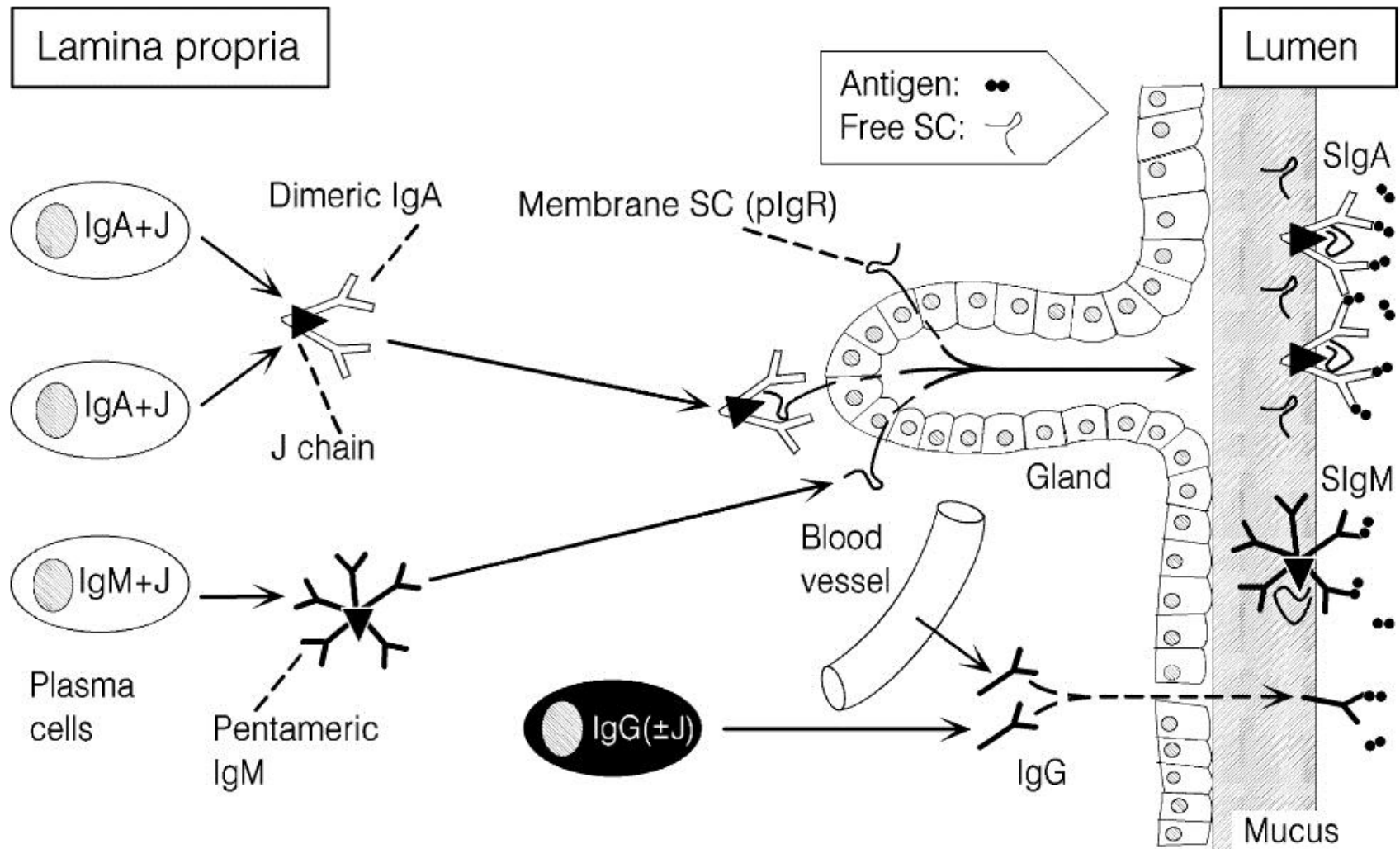
Placas de Peyer



T cell-independent IgA induction



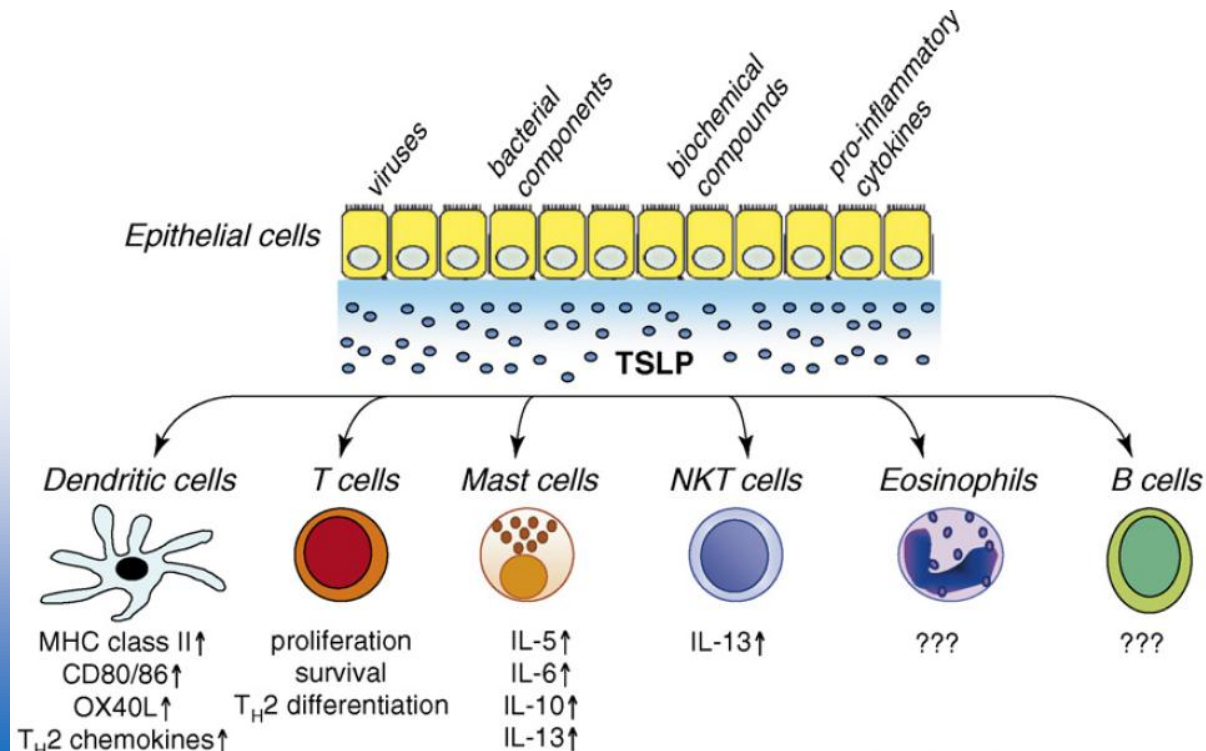
OTRAS INMUNOGLOBULINAS EN LA MUCOSA



Linfopoyetina del estroma tímico

TSLP

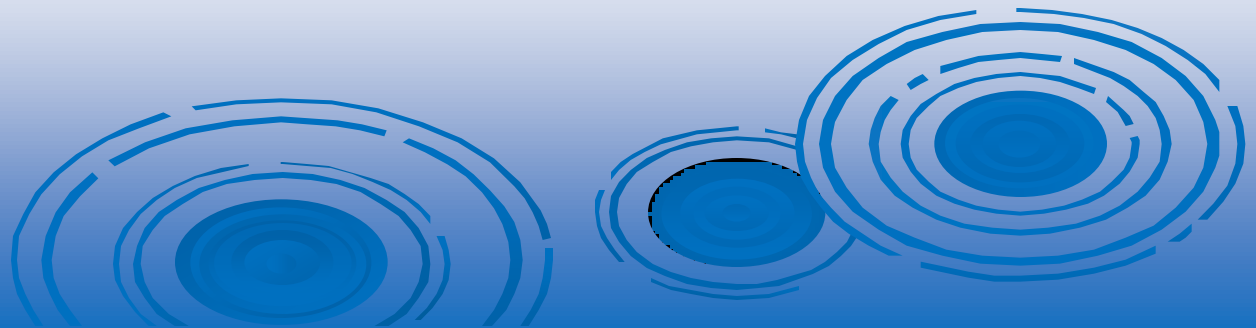
- Citocina tipo 1 relacionada a IL-7
- Induce maduración de CD
- Promueve respuesta tipo Th2
- Implicada en alergia: asma, rinitis, dermatitis atópica
- Secretada por CEI, promueve homeostasis intestinal



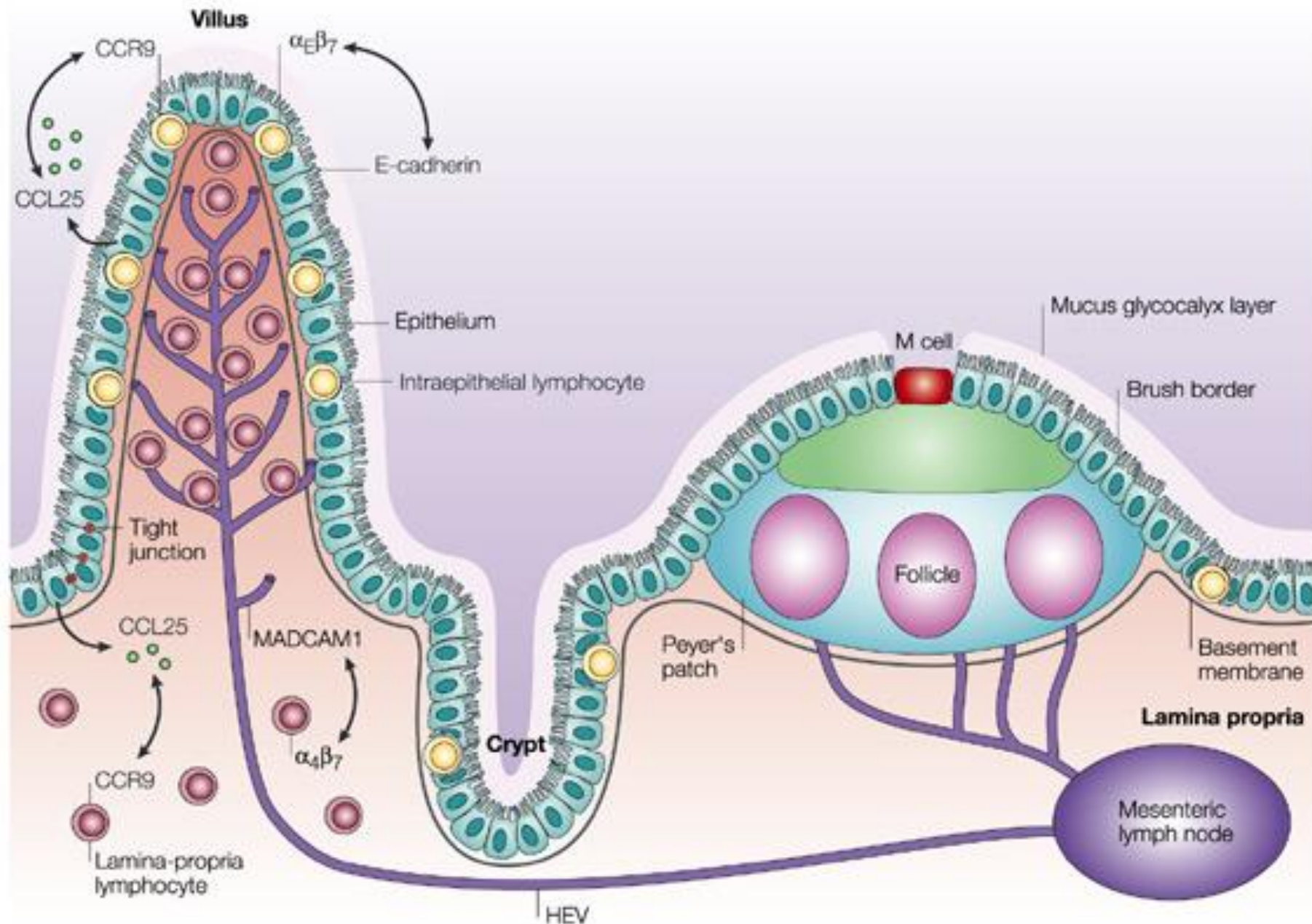
Homing

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

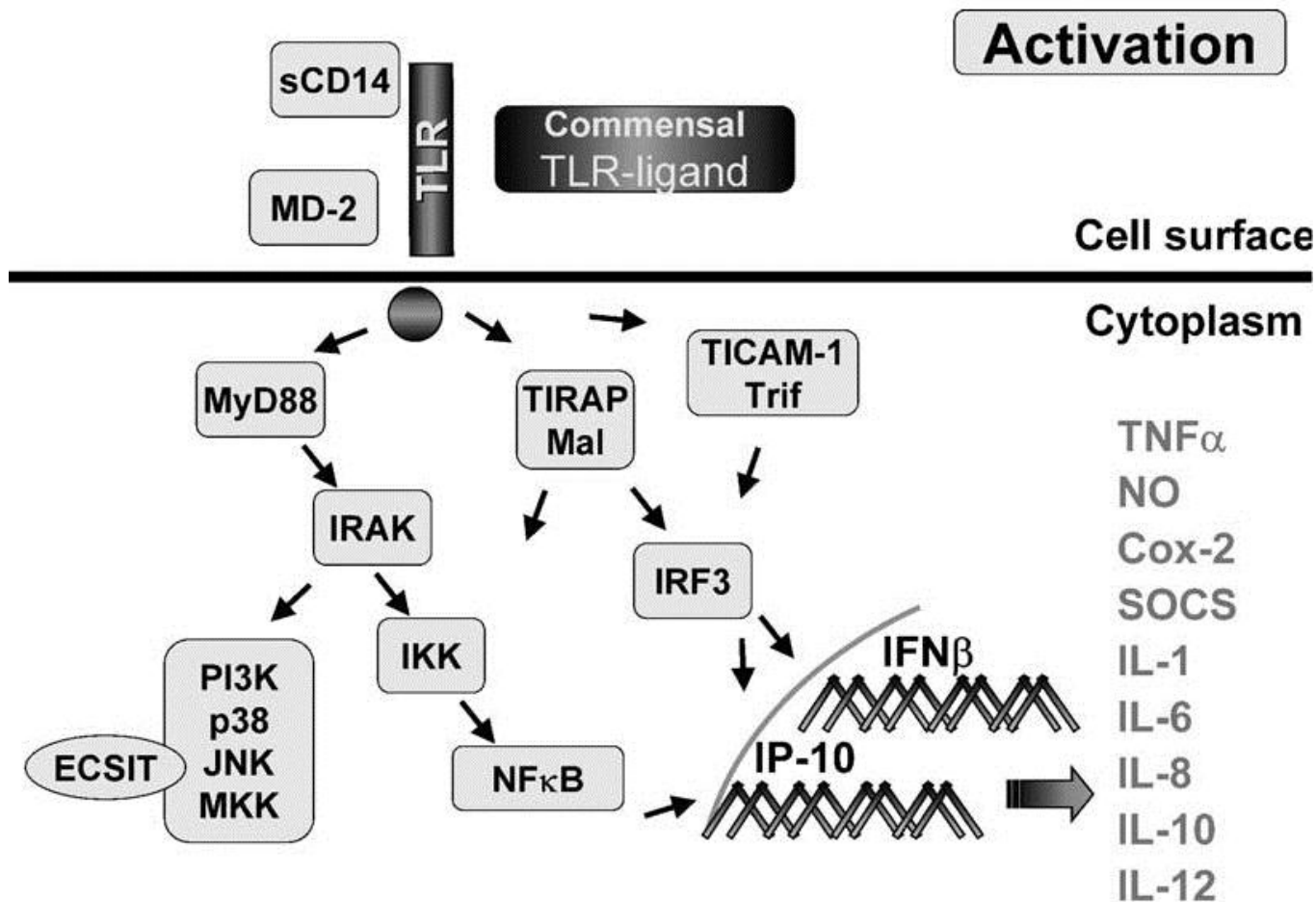
- AMPs: péptidos antimicrobianos derivados del epitelio

Defensinas, catelicidinas, lisozimas

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



SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI

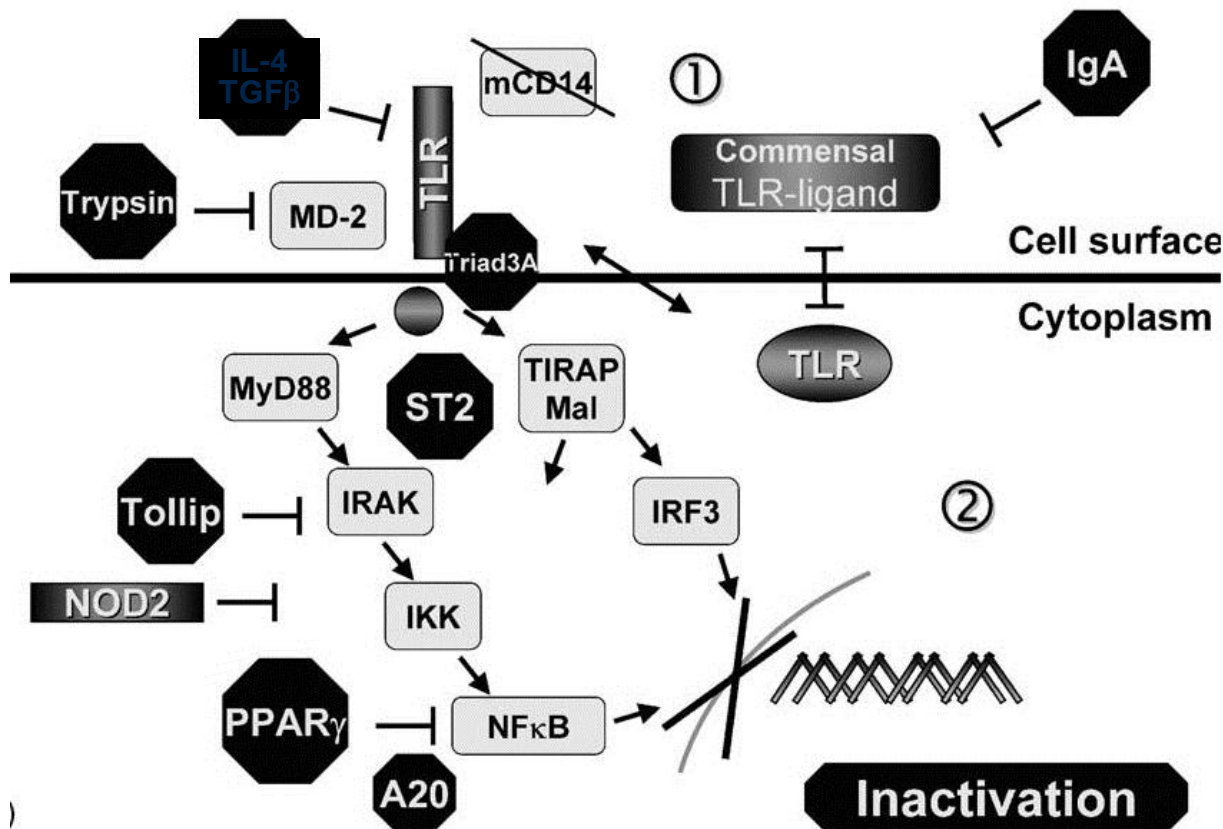


TLR

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

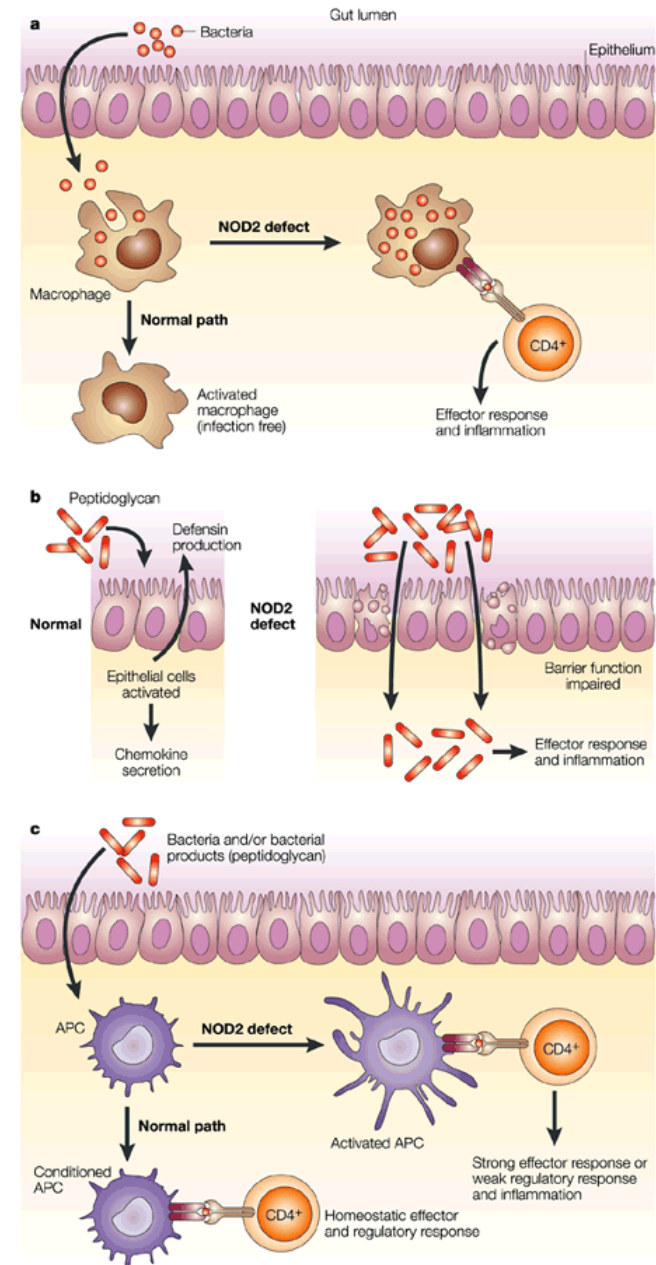
Nod1 RECEPTORES
Nod2 INTRACELULARES DE
PEPTIDOGLICANOS

Poseen CARD (dominios de reclutamiento y activación de caspasas)

Pueden interactuar con caspasa 9 y promover apoptosis

Se unen al complejo IKK

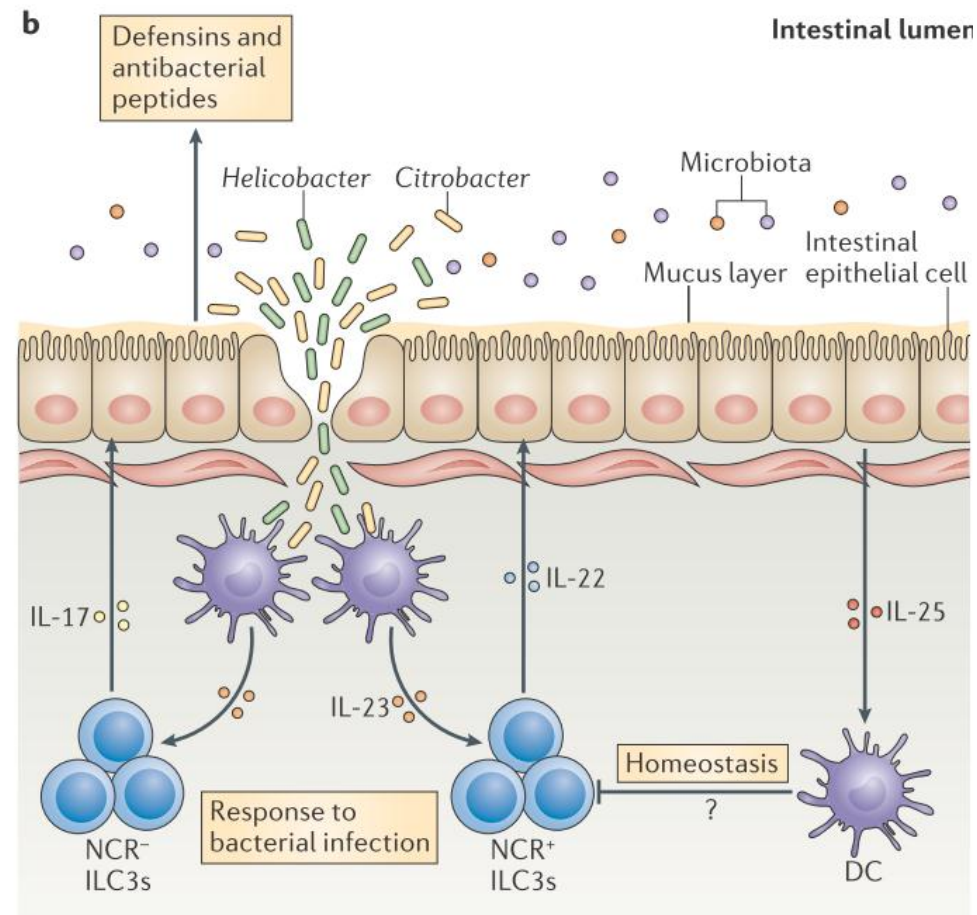
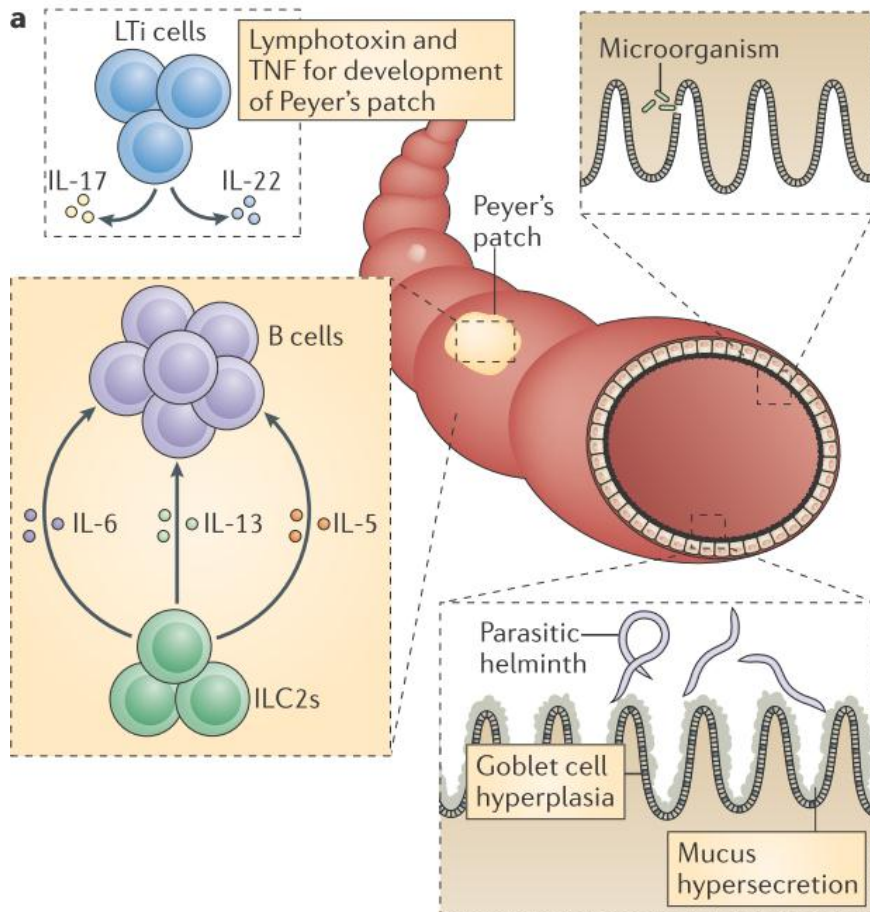
Mutaciones en el gen que codifica para Nod2 identificado en Enfermedad de Crohn



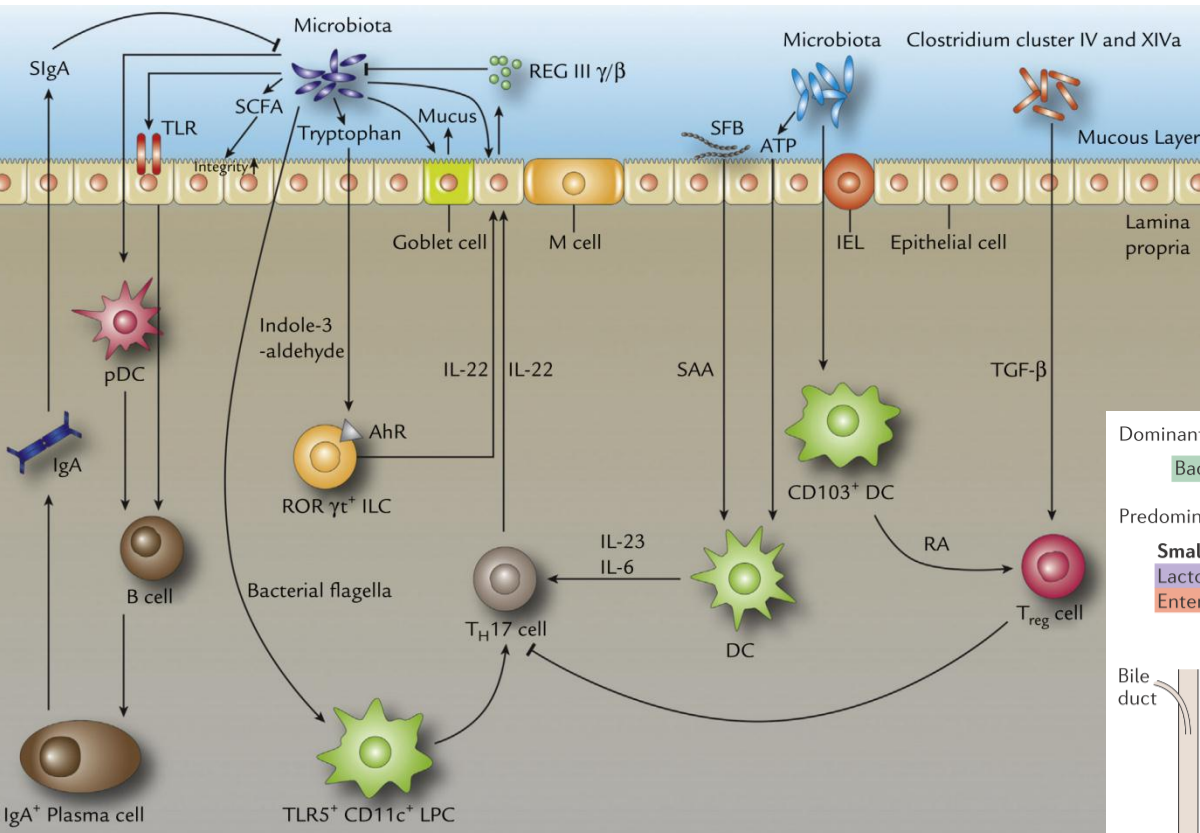
Células Linfoides Innatas

Table 1 | Defining ILCs

ILC group	ILC lineage	Signature cytokines
Group 1 ILCs	ILC1s	IFN γ
	NK cells	IFN γ , TNF, cytotoxic effectors
Group 2 ILCs	ILC2s	IL-5, IL-9, IL-13 and small amounts of IL-4
Group 3 ILCs	ILC3s	IL-22
	LTi cells	LT α , LT β , IL-17A, IL-22



Rol de la microbiota en la Inmunología GI



Dominant gut phyla:

Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia

Predominant families in the:

Small intestine

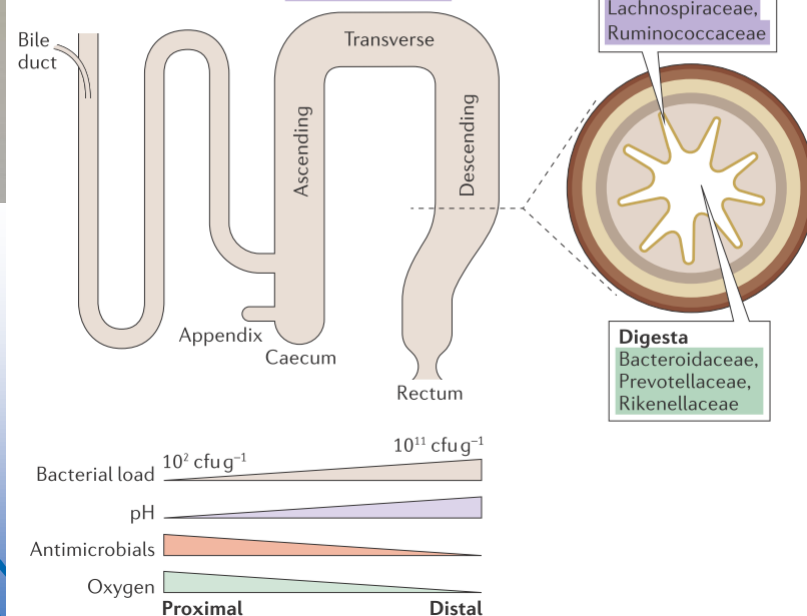
Lactobacillaceae,
 Enterobacteriaceae

Colon

Bacteroidaceae, Prevotellaceae,
 Rikenellaceae, Lachnospiraceae,
 Ruminococcaceae

Inter-fold regions

Lachnospiraceae,
 Ruminococcaceae



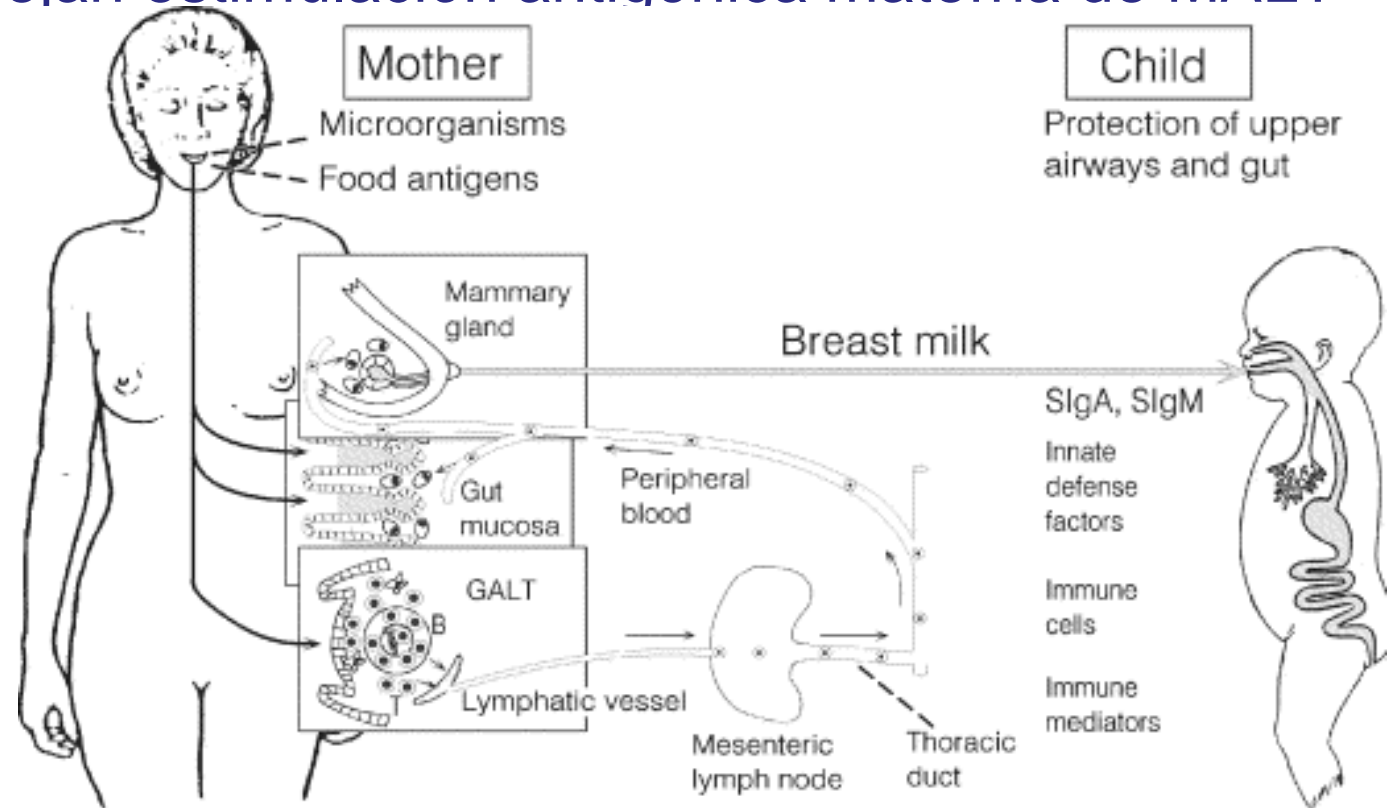
Digesta

Bacteroidaceae,
 Prevotellaceae,
 Rikenellaceae

SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Lactancia Materna

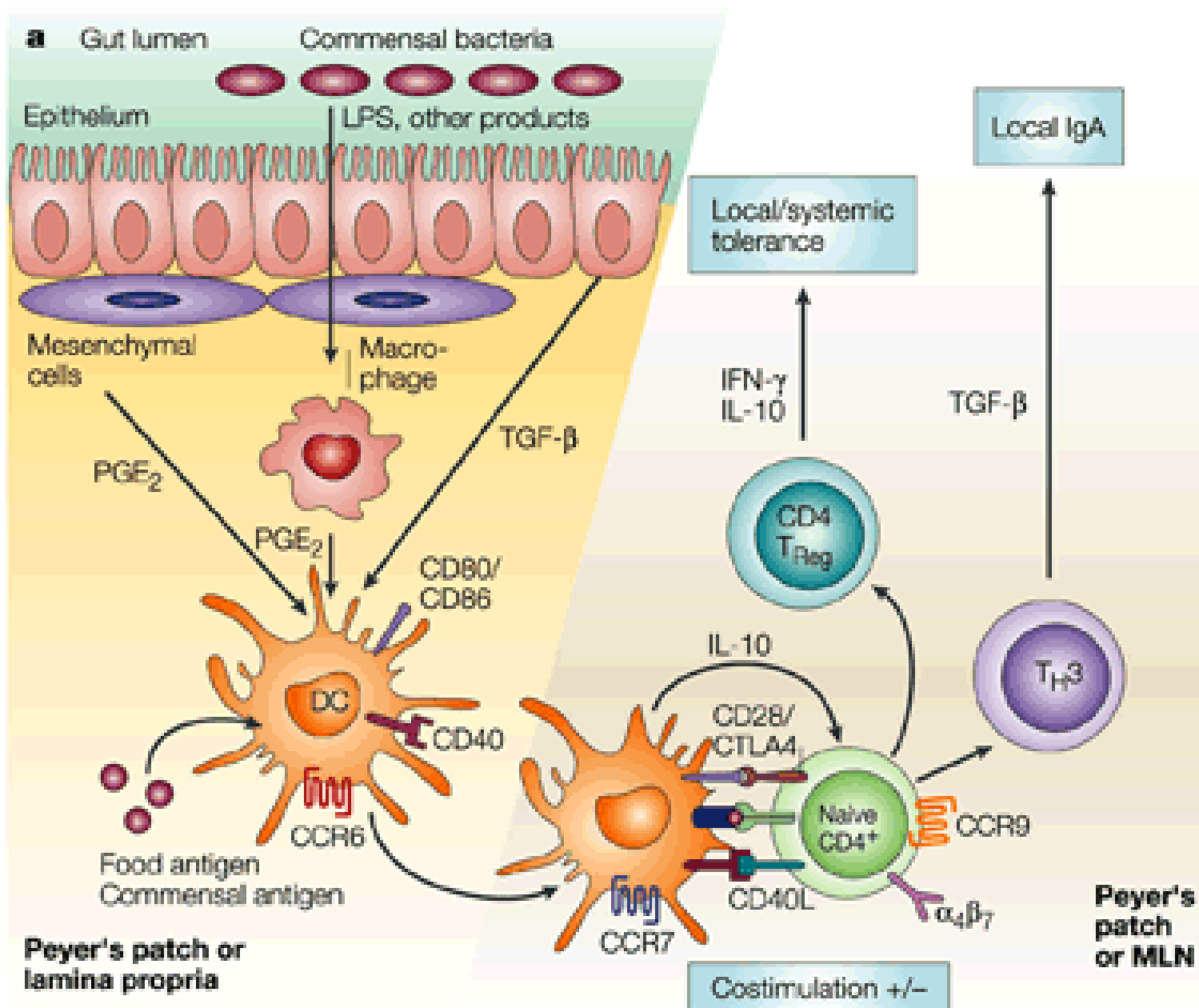
- Anticuerpos reflejan estimulación antigénica materna de MALT (respiratorio y digestivo)
- Presencia de IgAs, IgMs
- RI innata : lisozimas, lactoferrina, peroxidasa, mucinas
- Calostro: macrófagos 55-60% y neutrófilos 40% predominan sobre LT 5-10%
- Citoquinas TGF β , IL-6, IL-10



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen

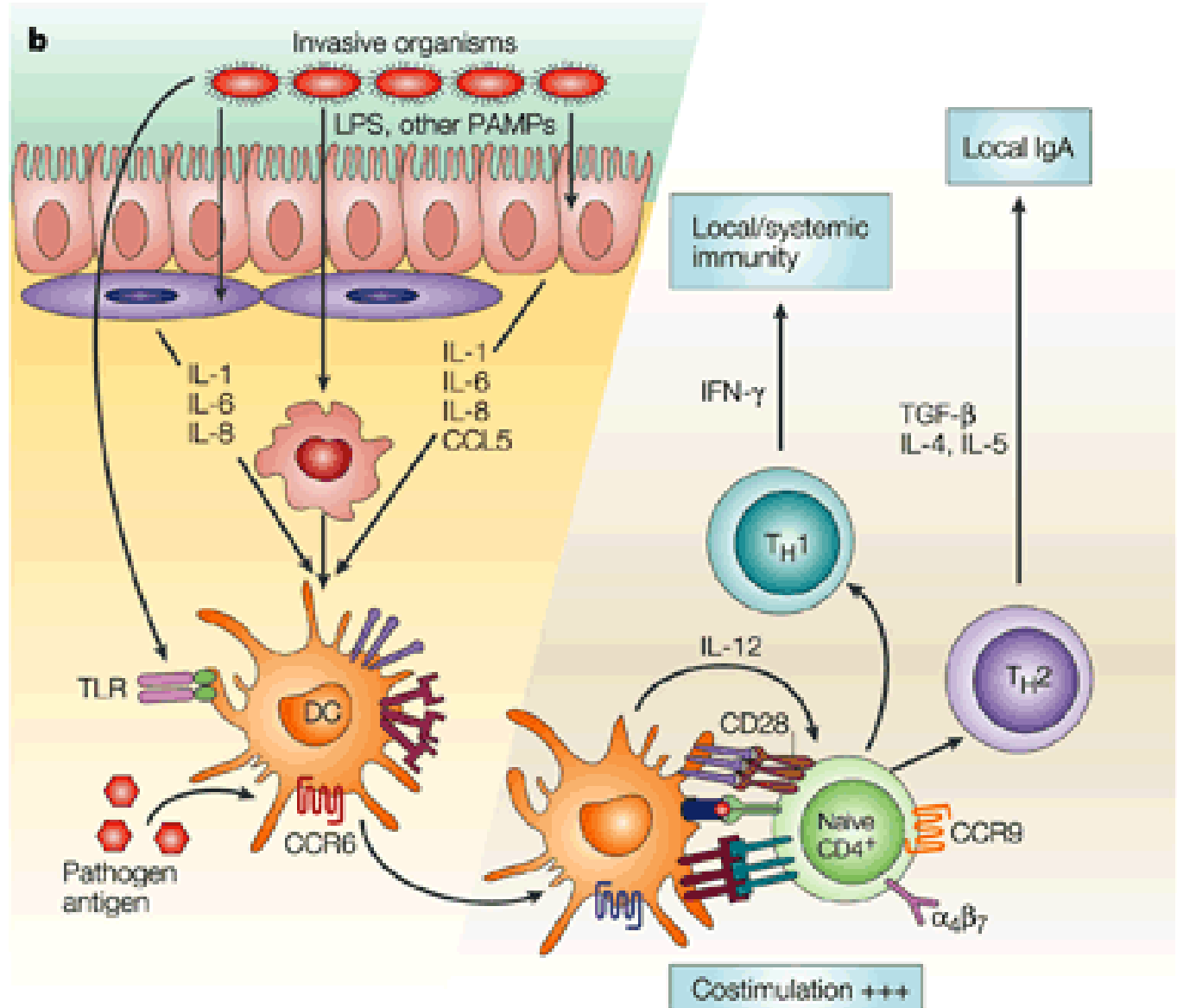
Tolerancia



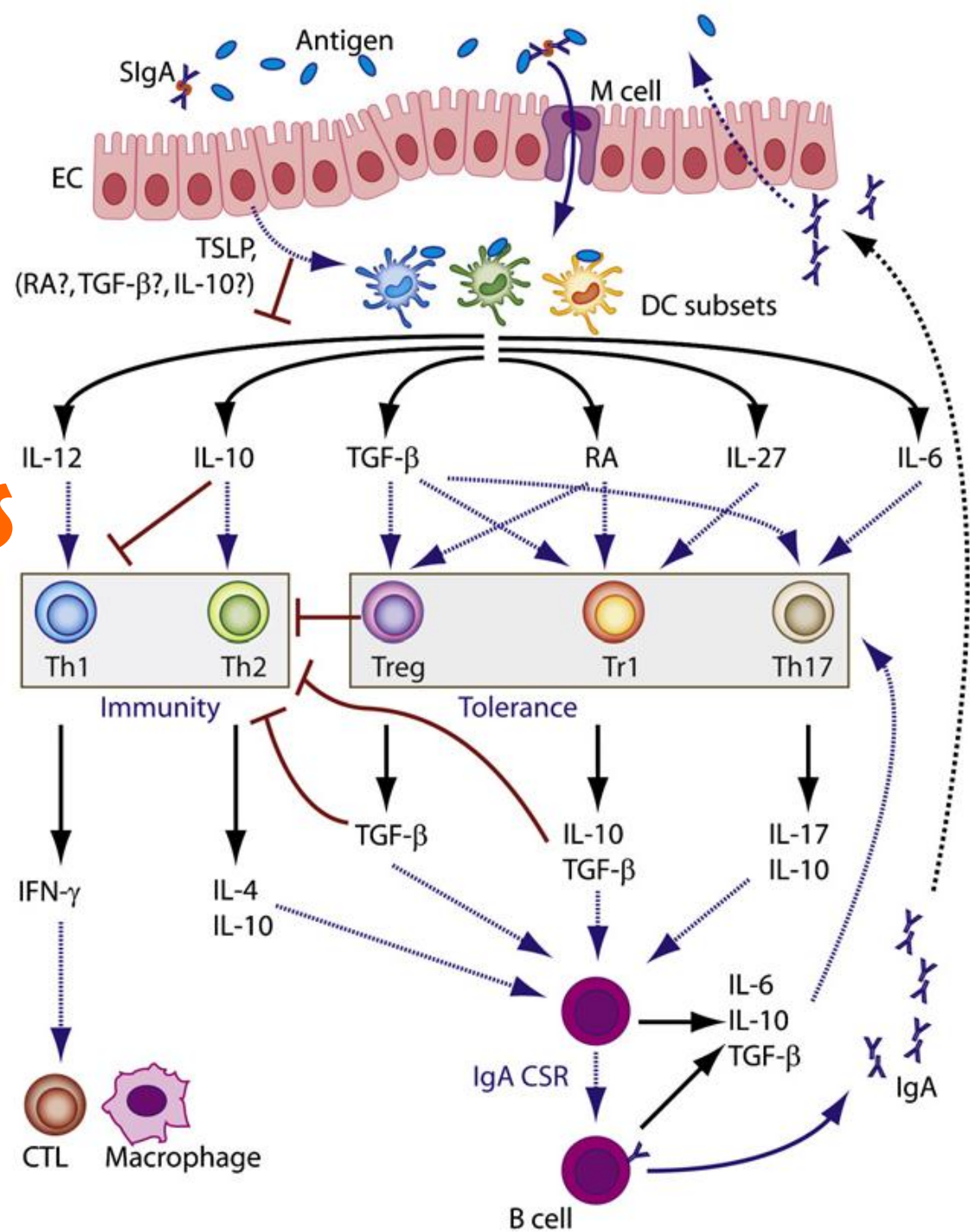
SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen

Inflamación



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS Resumen



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- 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

