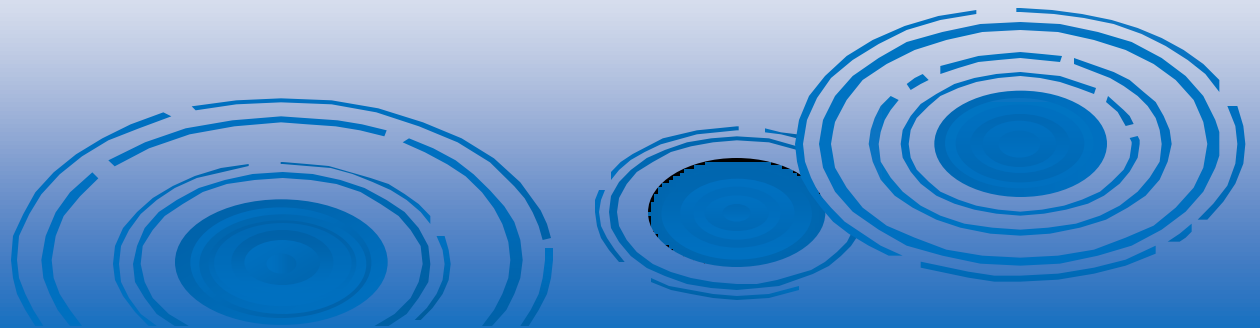
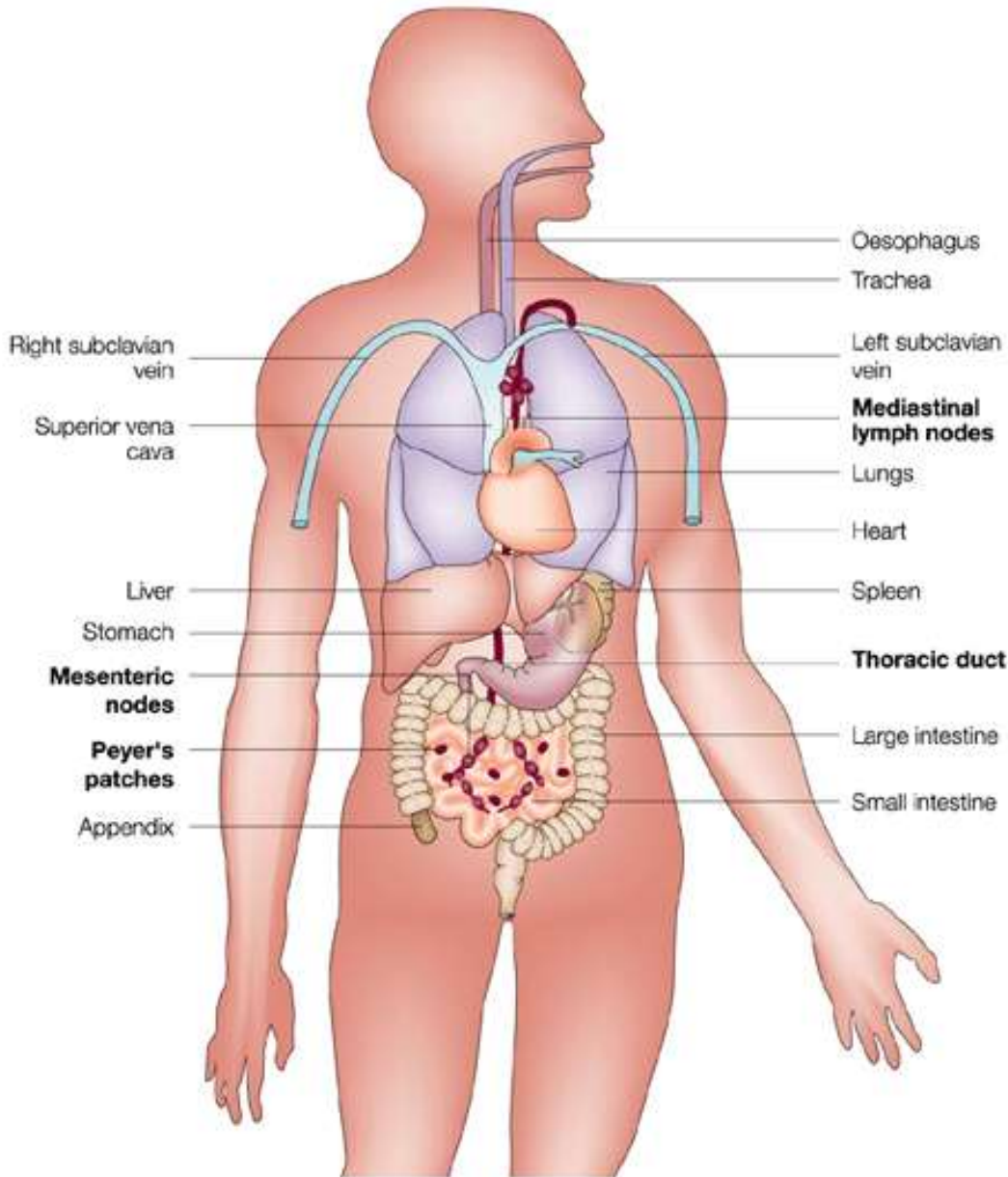


# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

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

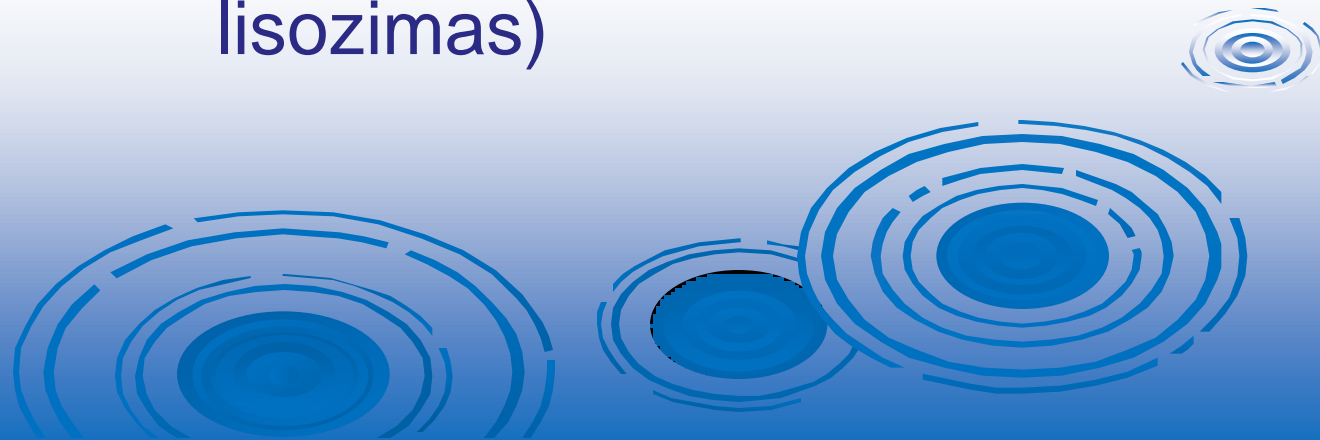
**CONTACTO CON Ags DE LA DIETA Y MICROORGANISMOS DE LA FLORA INTESTINAL NORMAL RESPUESTA TOLEROGÉNICA**

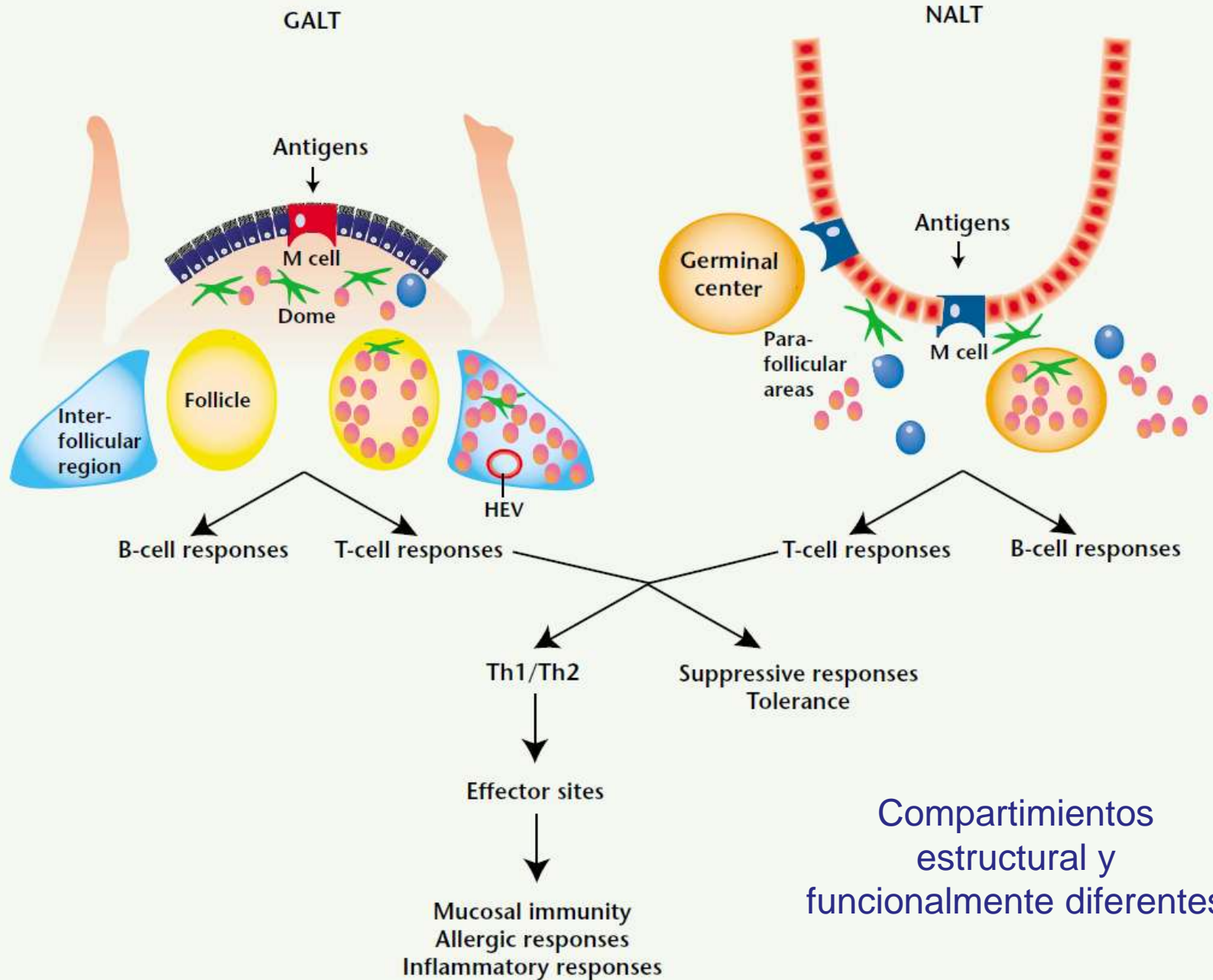
**CONTACTO CON Ags INFECCIOSOS RESPUESTA INMUNOGÉNICA**

# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Factores protectores no inmunitarios:

- 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

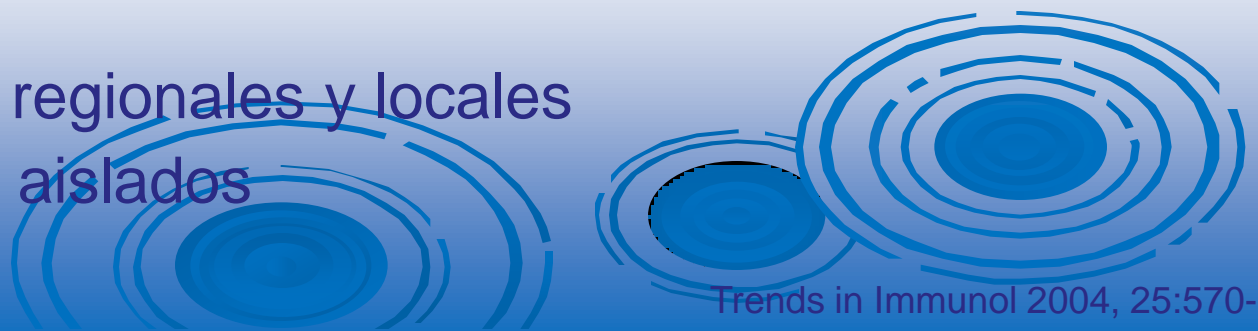
Folículos linfoides aislados

## ➤ SITIOS EFECTORES

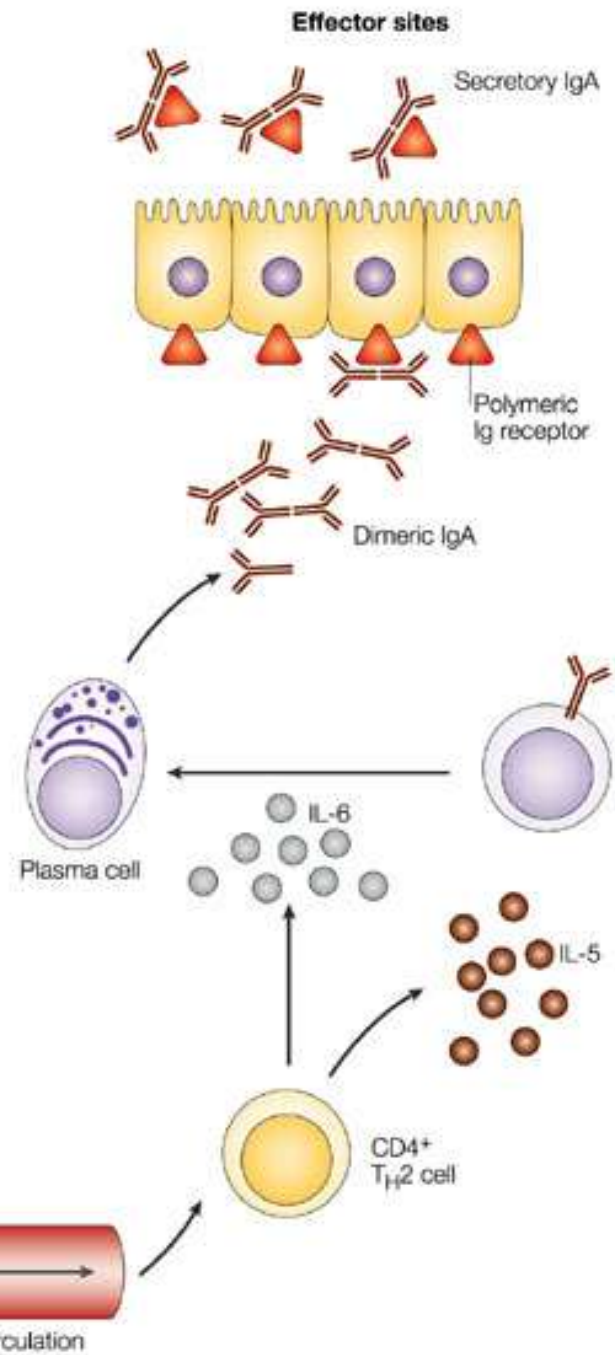
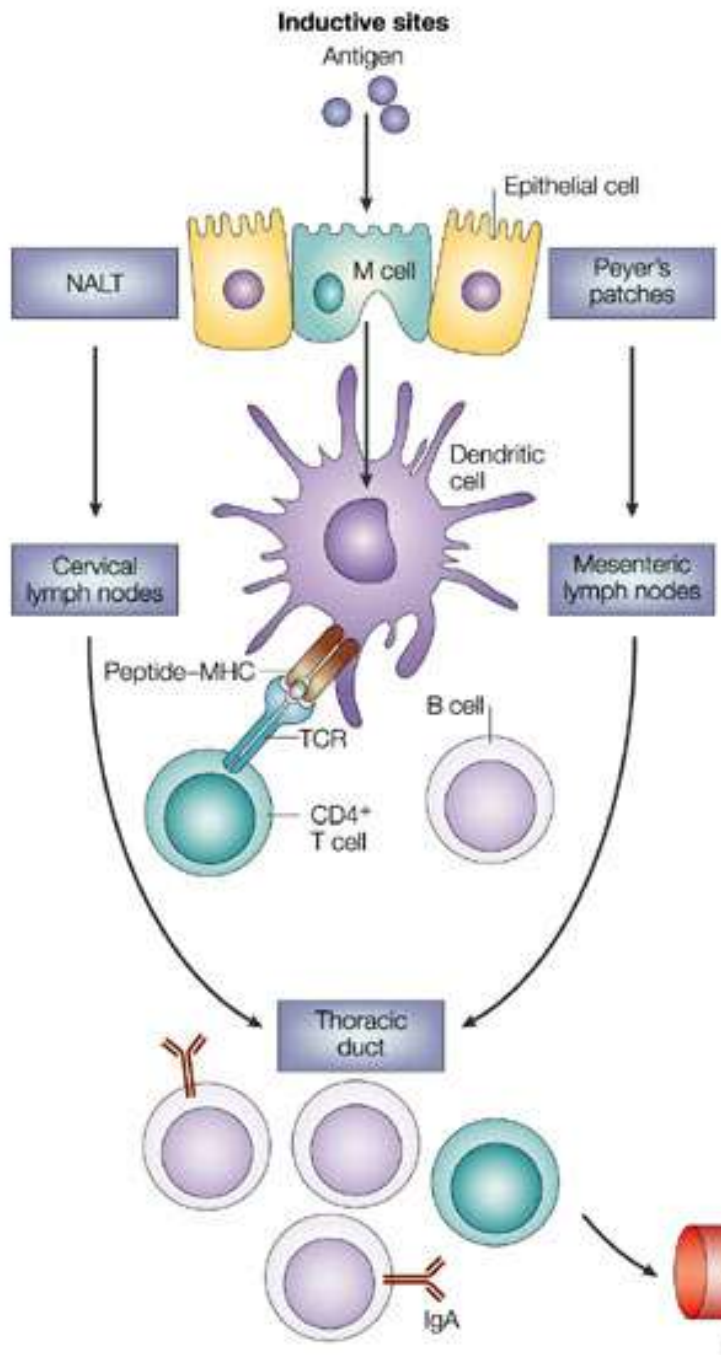
Lámina propia

Epitelio intestinal

Estroma de glándulas  
exocrinas

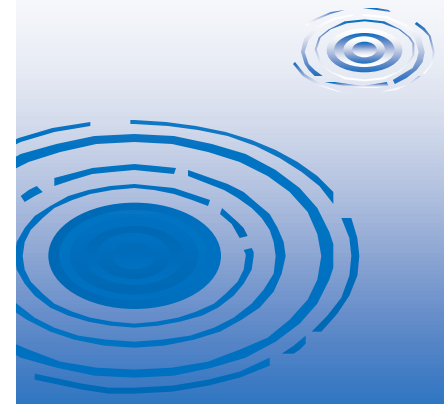






**SITIOS DE INDUCCIÓN:**  
Presentación de Ags a Linfocitos T y B *naive*

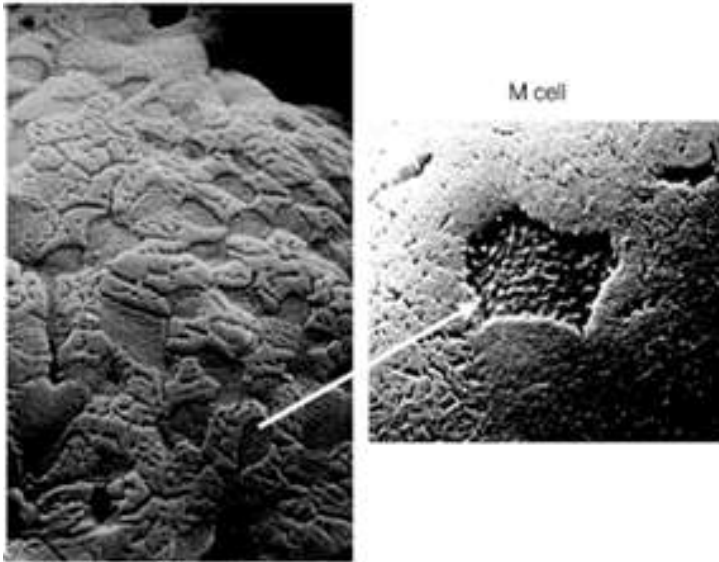
**SITIOS EFECTORES:**  
Células efectoras se diferencian y cumplen su función



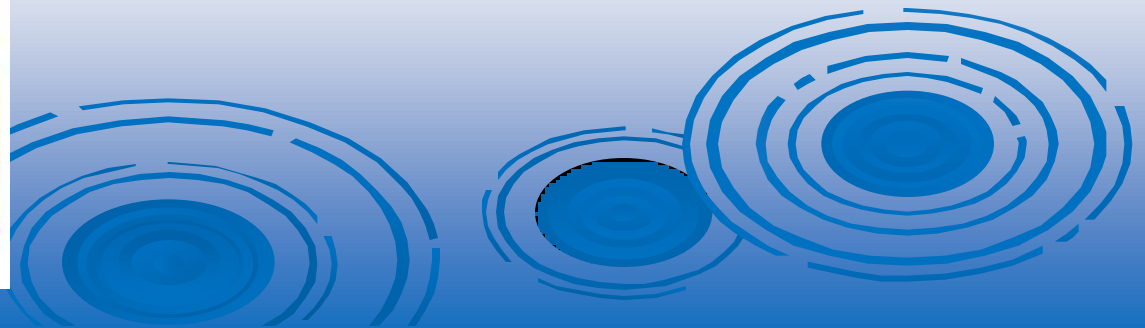
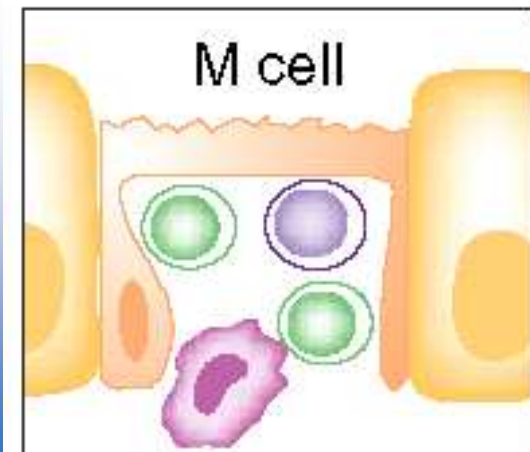
# GALT

## SITIOS DE INDUCCIÓN

### Células M



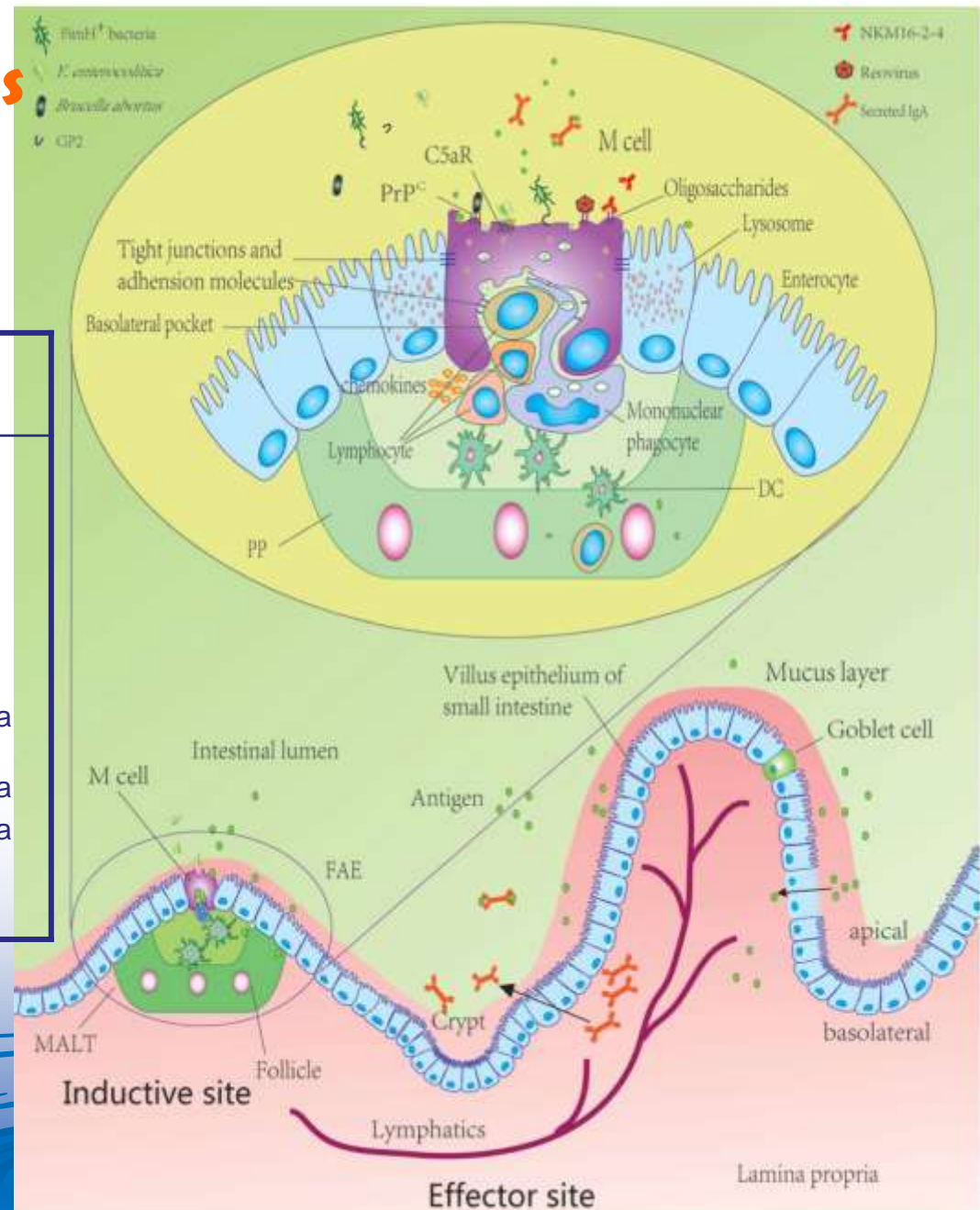
- Células epiteliales especializadas en la captura de Ag
- Transportan el Ag sin procesarlo
- Bolsillo: CD y linfocitos
- Superficie apical: clatrina, patrones de glicosilación (sialyl Lewis A)
- No expresan MHC clase II





# Características distintivas del epitelio mucoso intestinal

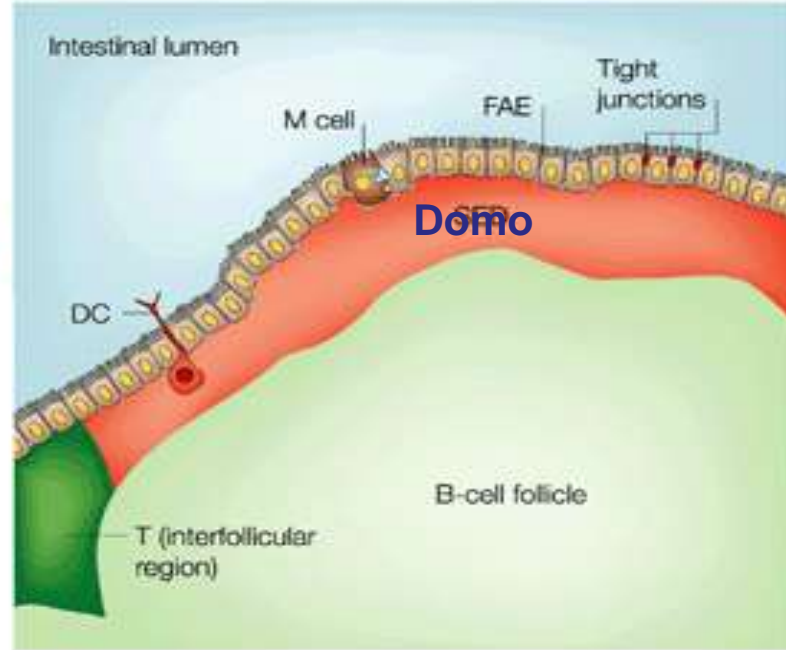
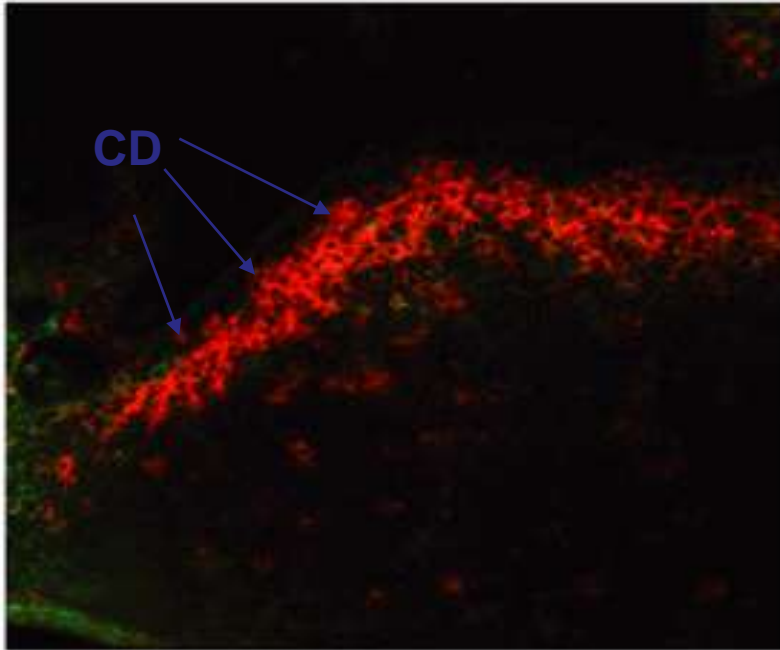
	Epitelio veloso	FAE
Polarización y formación de uniones estrechas	Si	Si
Membrana basolateral	Sin bolsa	Con bolsa
Borde apical en cepillo	Presente	Reducido
Glicocalix	Presente	Reducido
Clatrina	No	Si
Hidrolasas asoc a membrana	Presente	Poco o nada
Producción de moco	Presente	Poco o nada
Celulas Paneth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



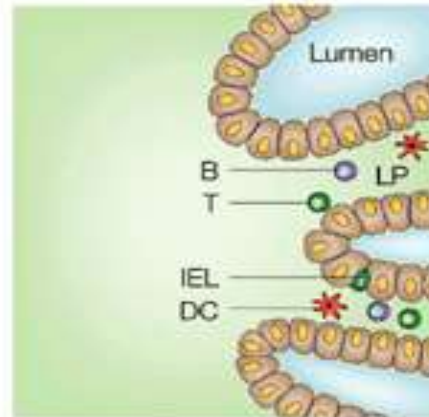
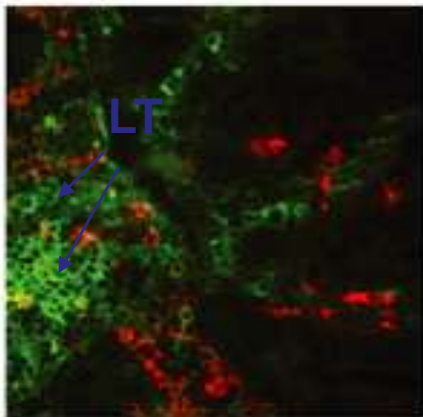
# GALT

## 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

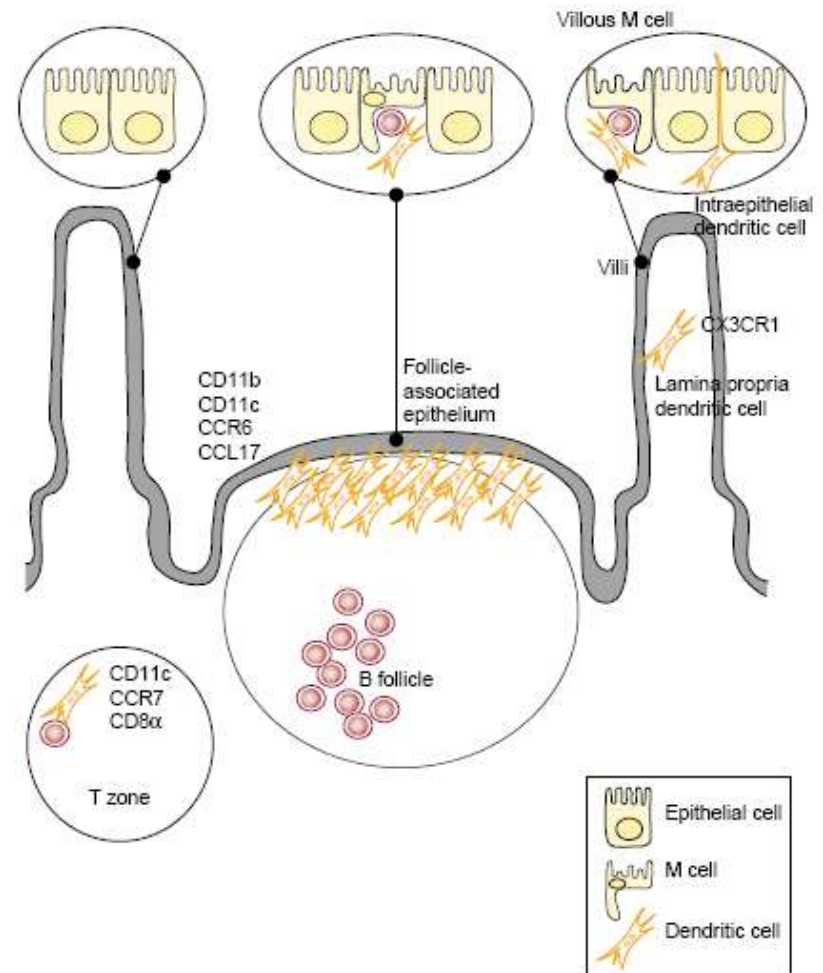
• Se ubican:

Subepitelial en la Placa de Peyer

Zonas de células T y NLM

Intraepiteliales en la lámina propia

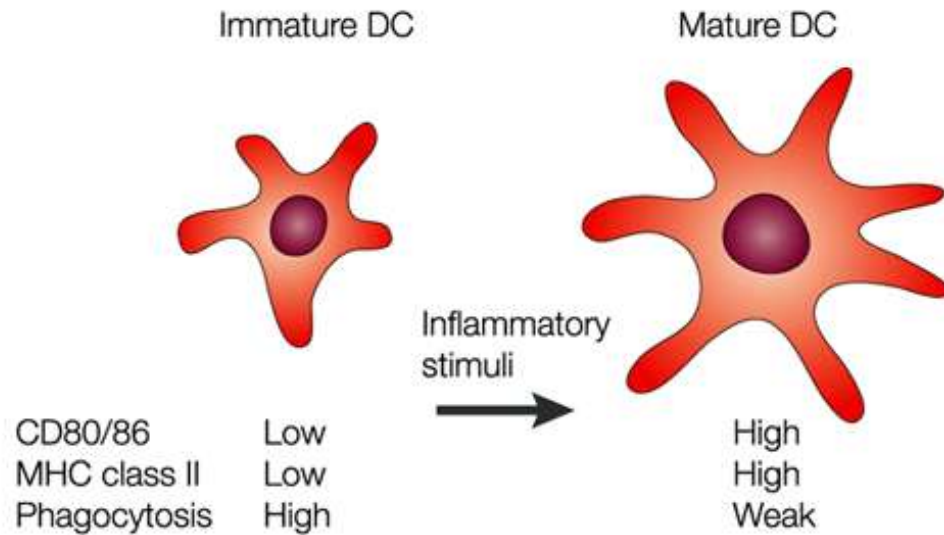
Lámina propia



## 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

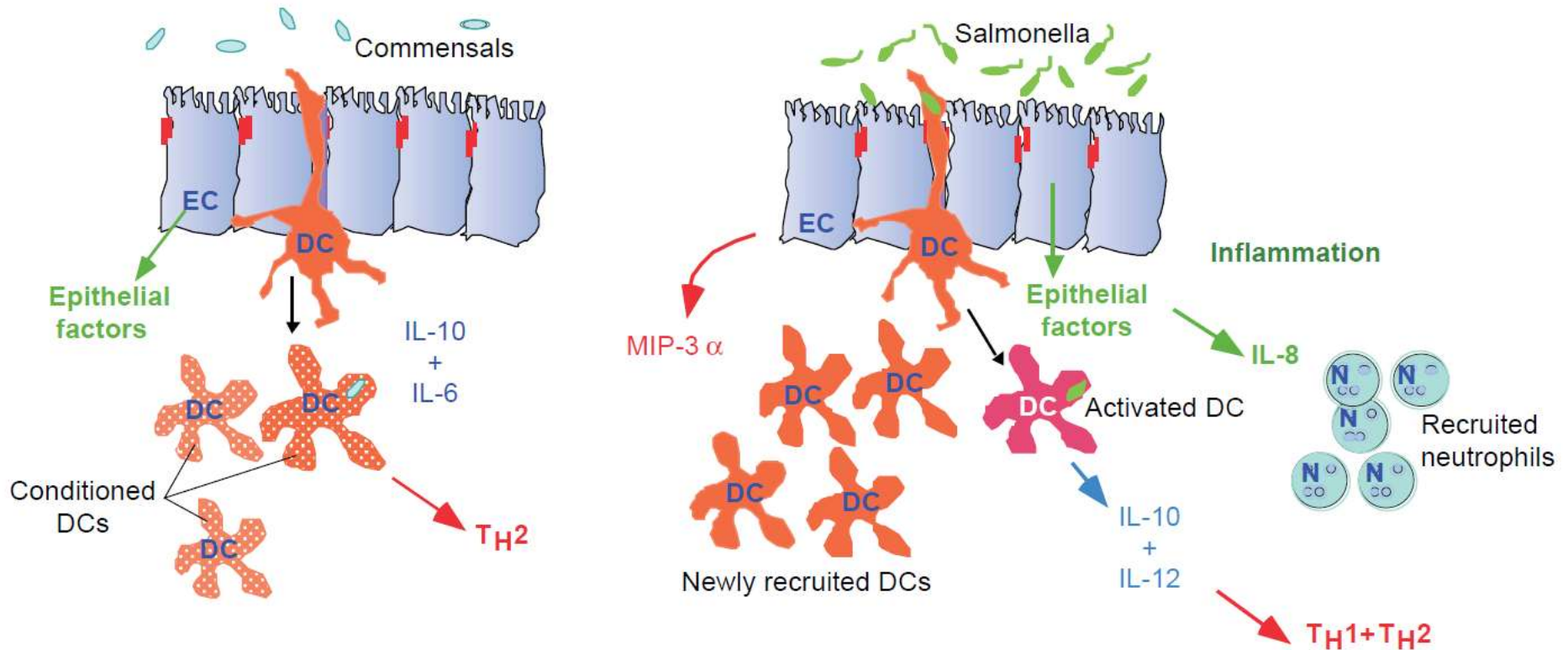


# GALT

## SITIOS DE INDUCCIÓN

### CÉLULAS DENDRÍTICAS

Responses to commensal and pathogenic bacteria

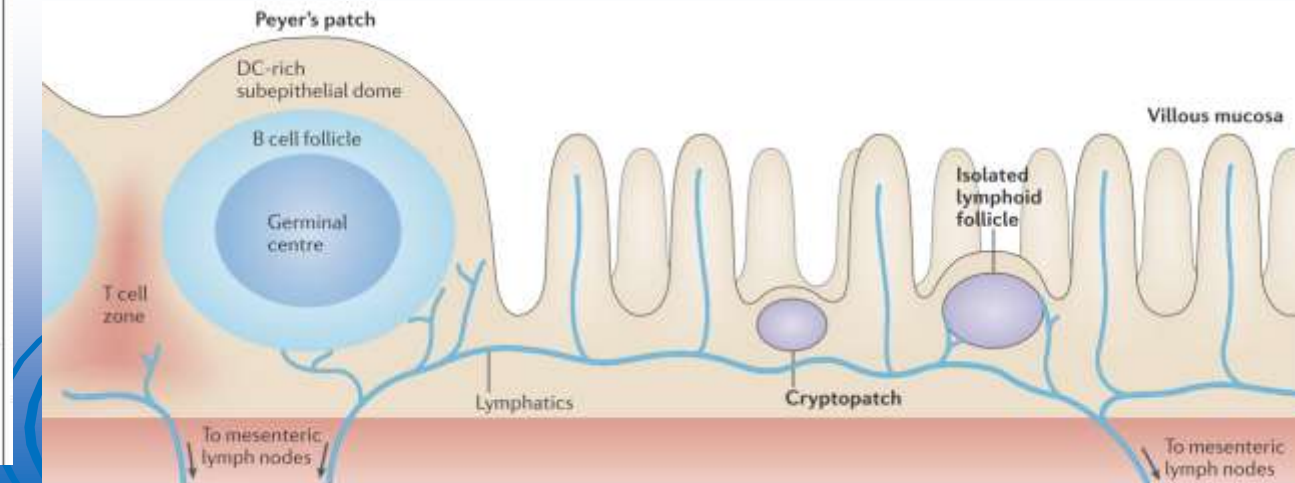
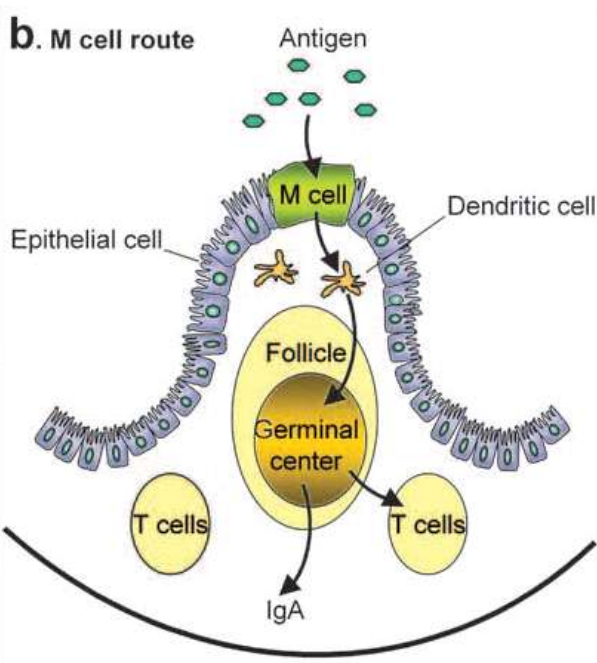
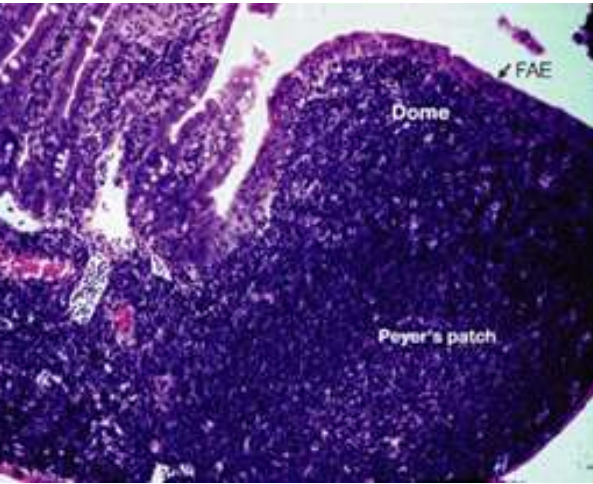


# GALT

## 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



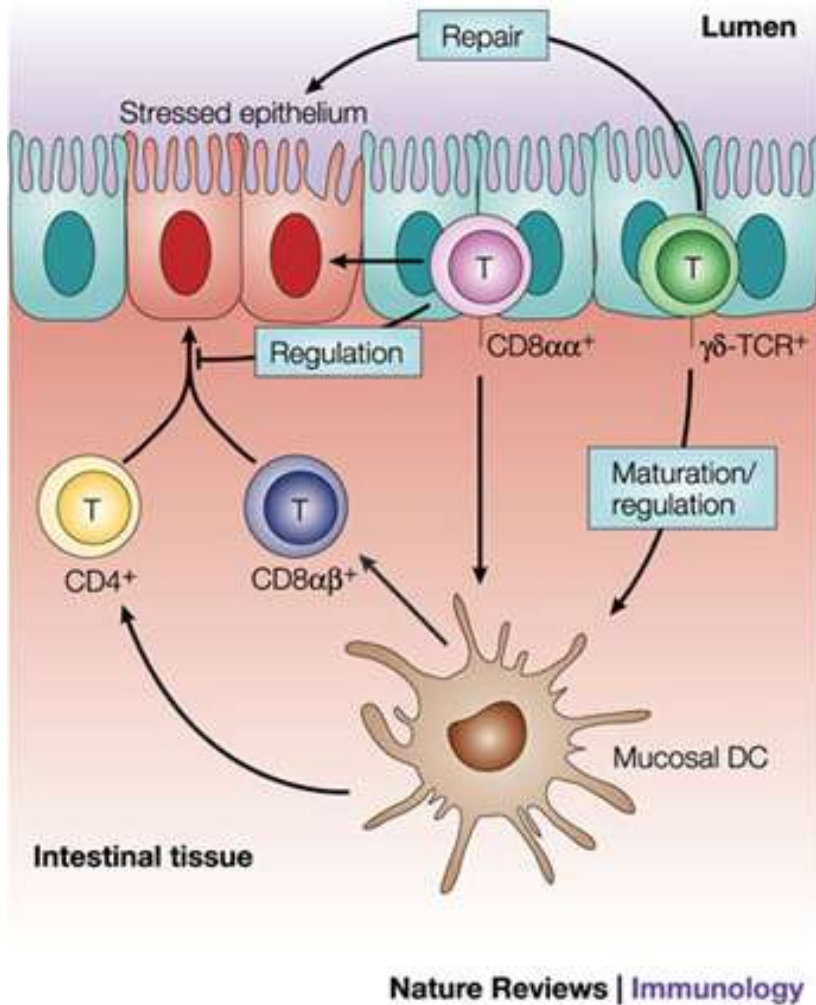


# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## SITIOS EFECTORES

### LINFCITOS INTRAEPITELIALES

- Expresan  $\alpha_E \beta_7$  que interacciona con E-cadherina en CEI
- Linfocitos T CD8+ > CD4+, CD8 $\alpha\beta$ +, CD8 $\alpha\alpha$ +CD3 $\gamma$  del Fc $\epsilon$ 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

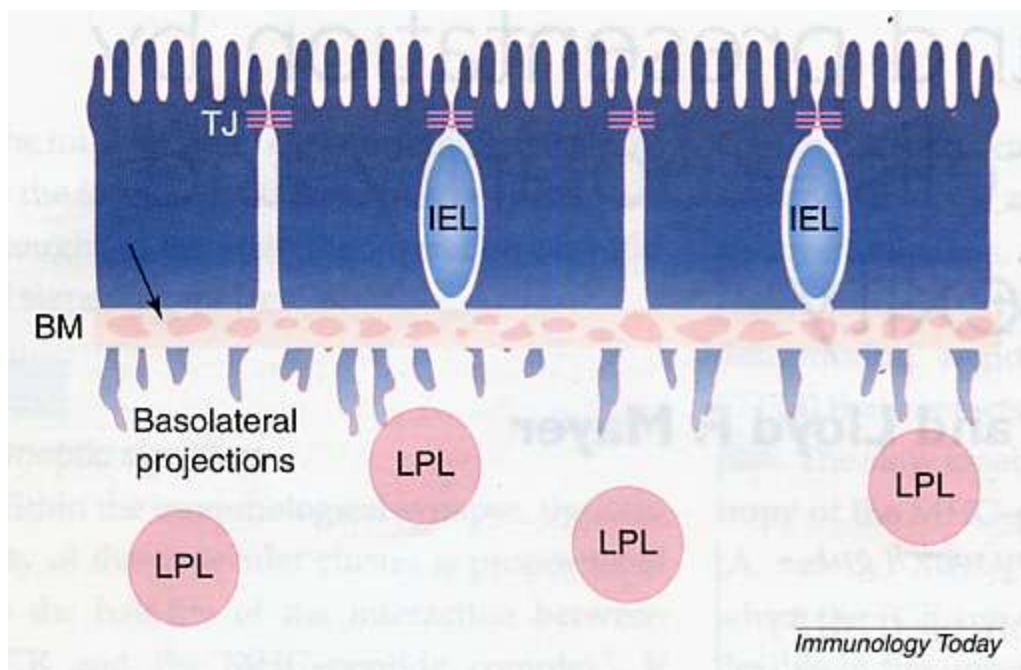


# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## 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**

# 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

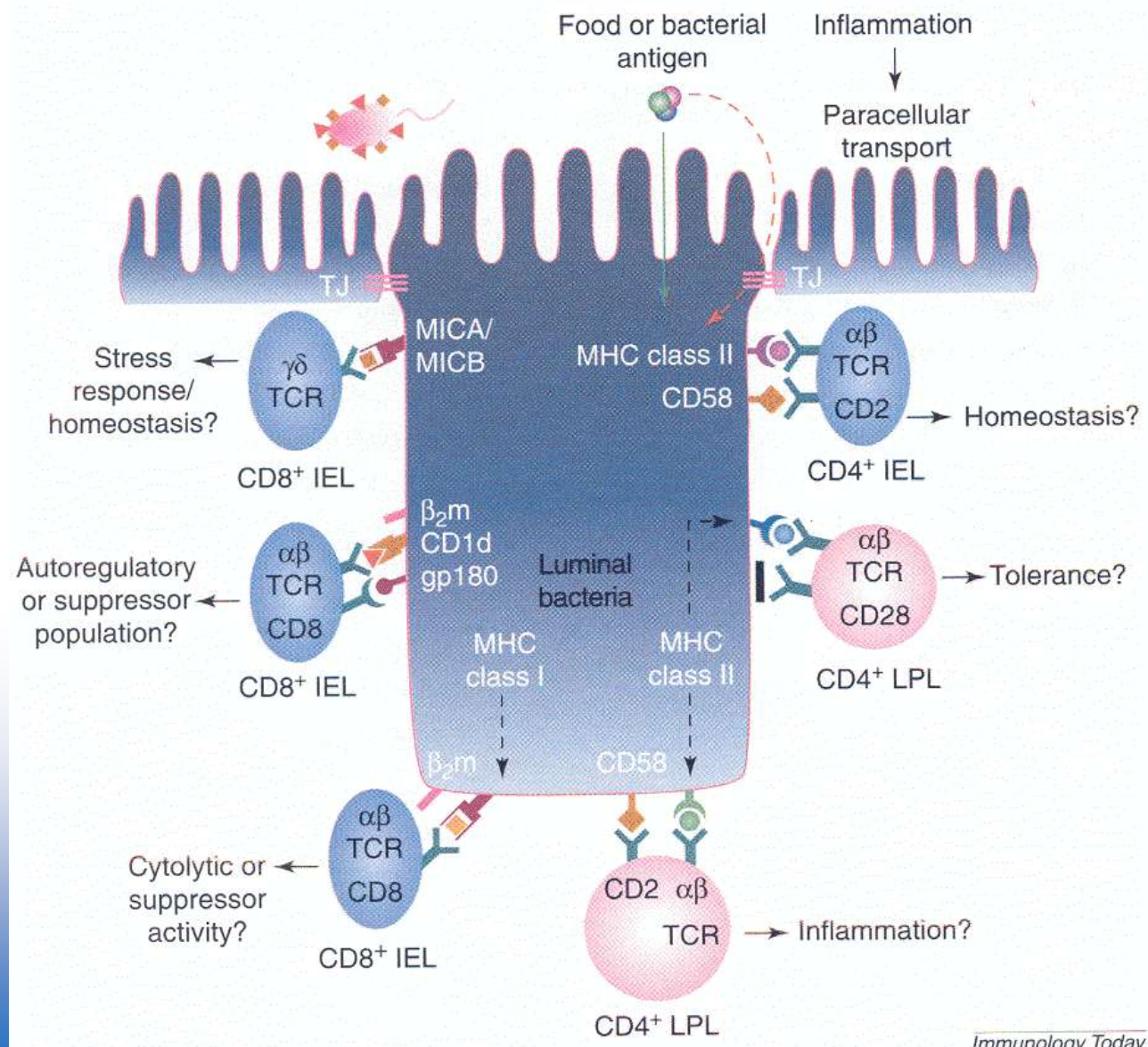
LIE

A través de CMH clase II, promueve inflamación



# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## SITIOS EFECTORES

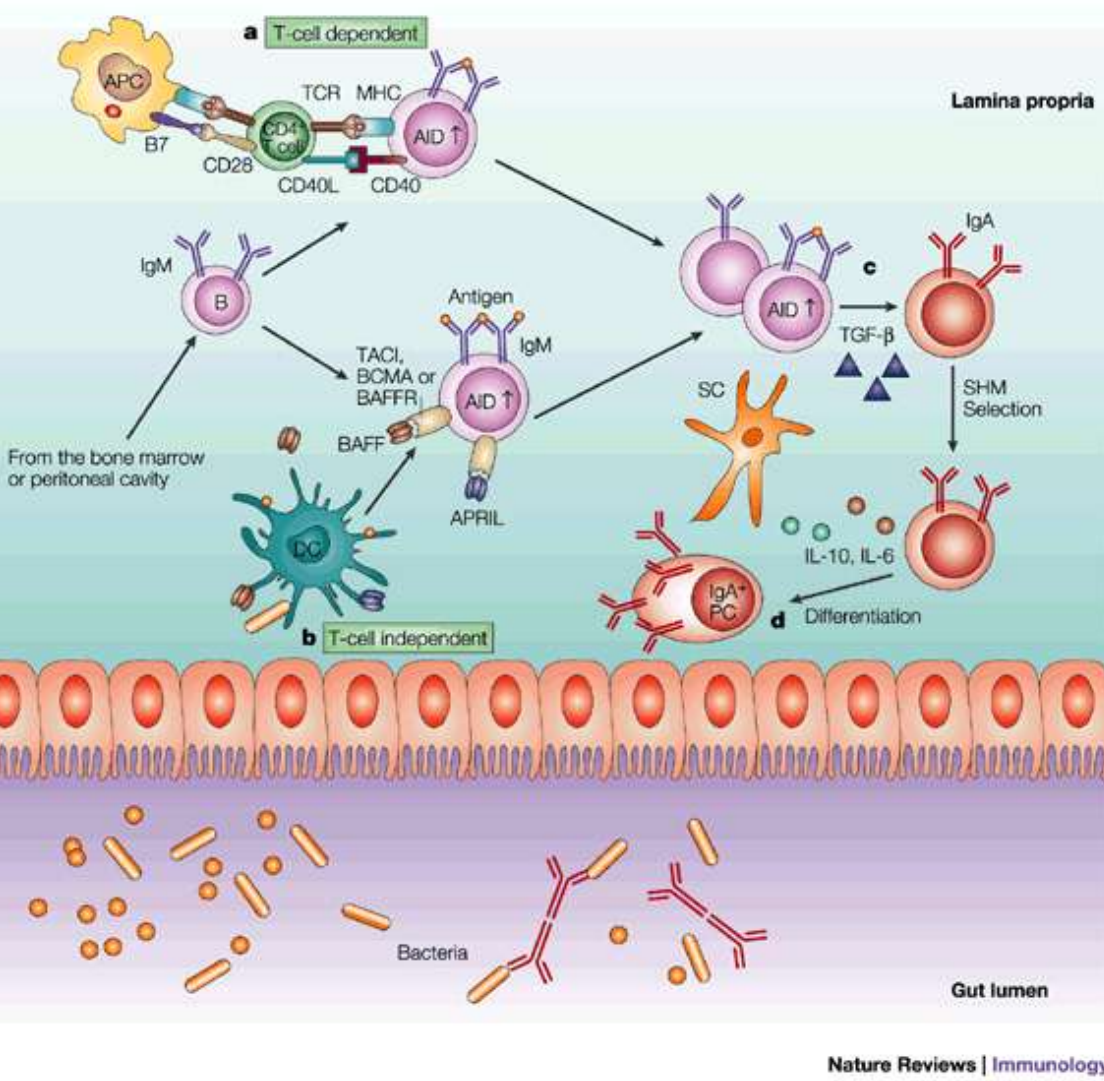


# CÉLULAS EPITELIALES INTESTINALES



# 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, DC, mastocitos y PMN



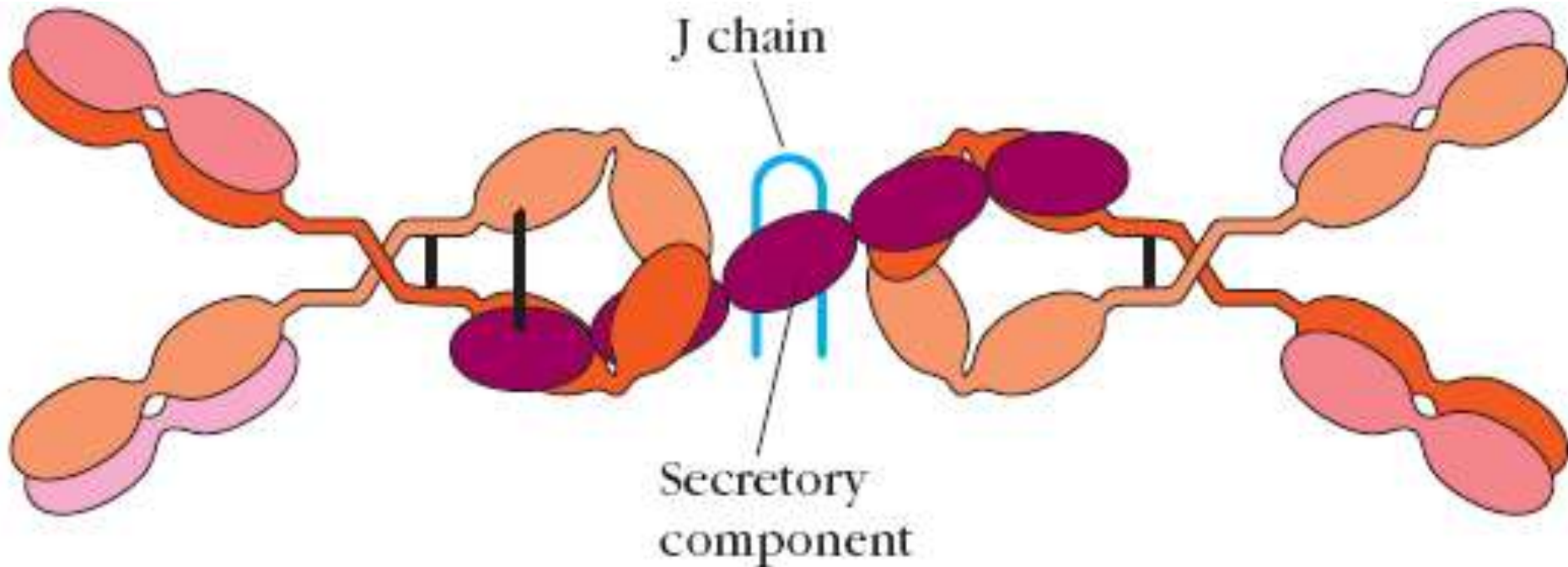


# CARACTERÍSTICAS DE LA Ig A

- 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

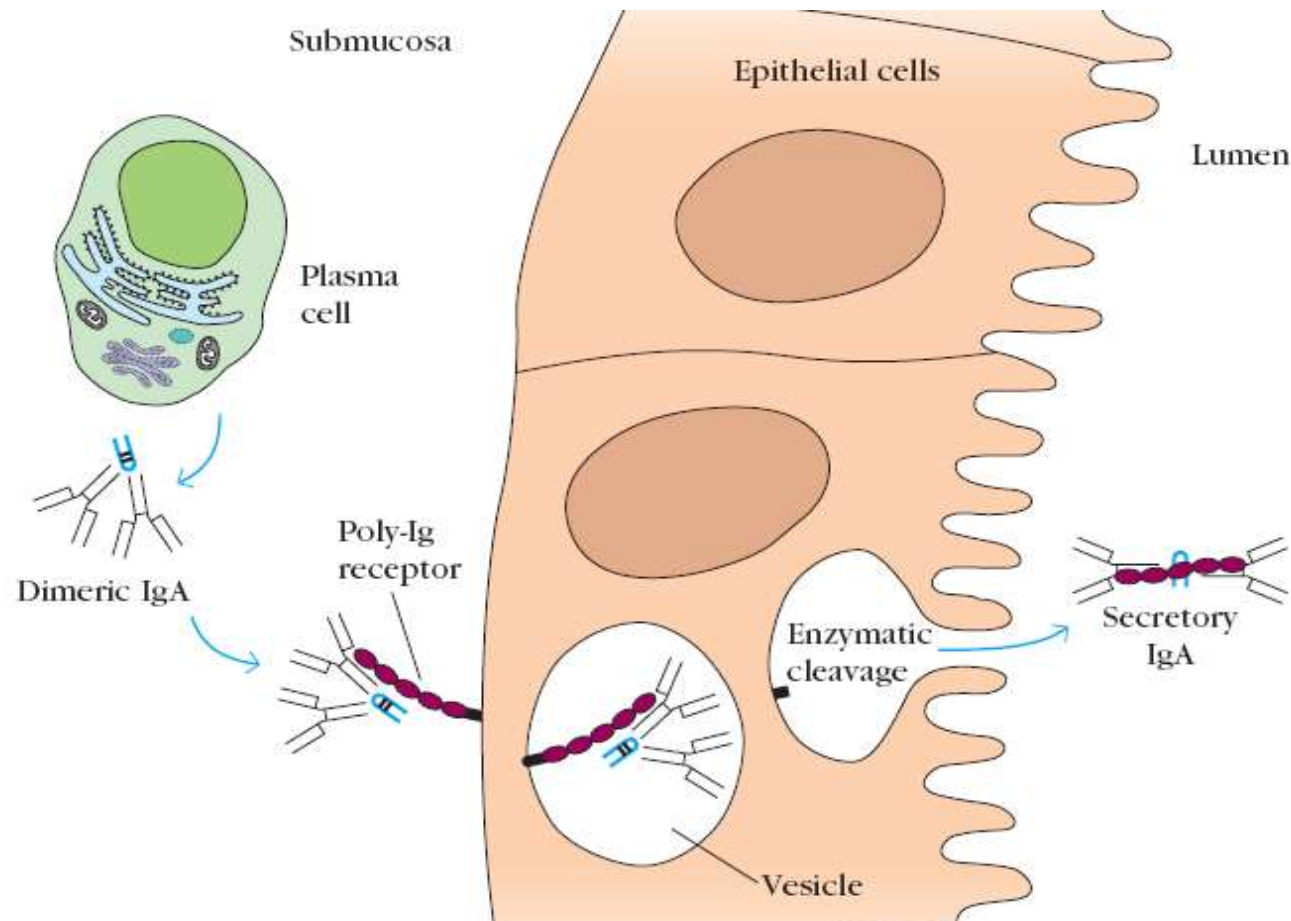


# PRODUCCIÓN DE LA IgA SECRETORA

## Citoquinas

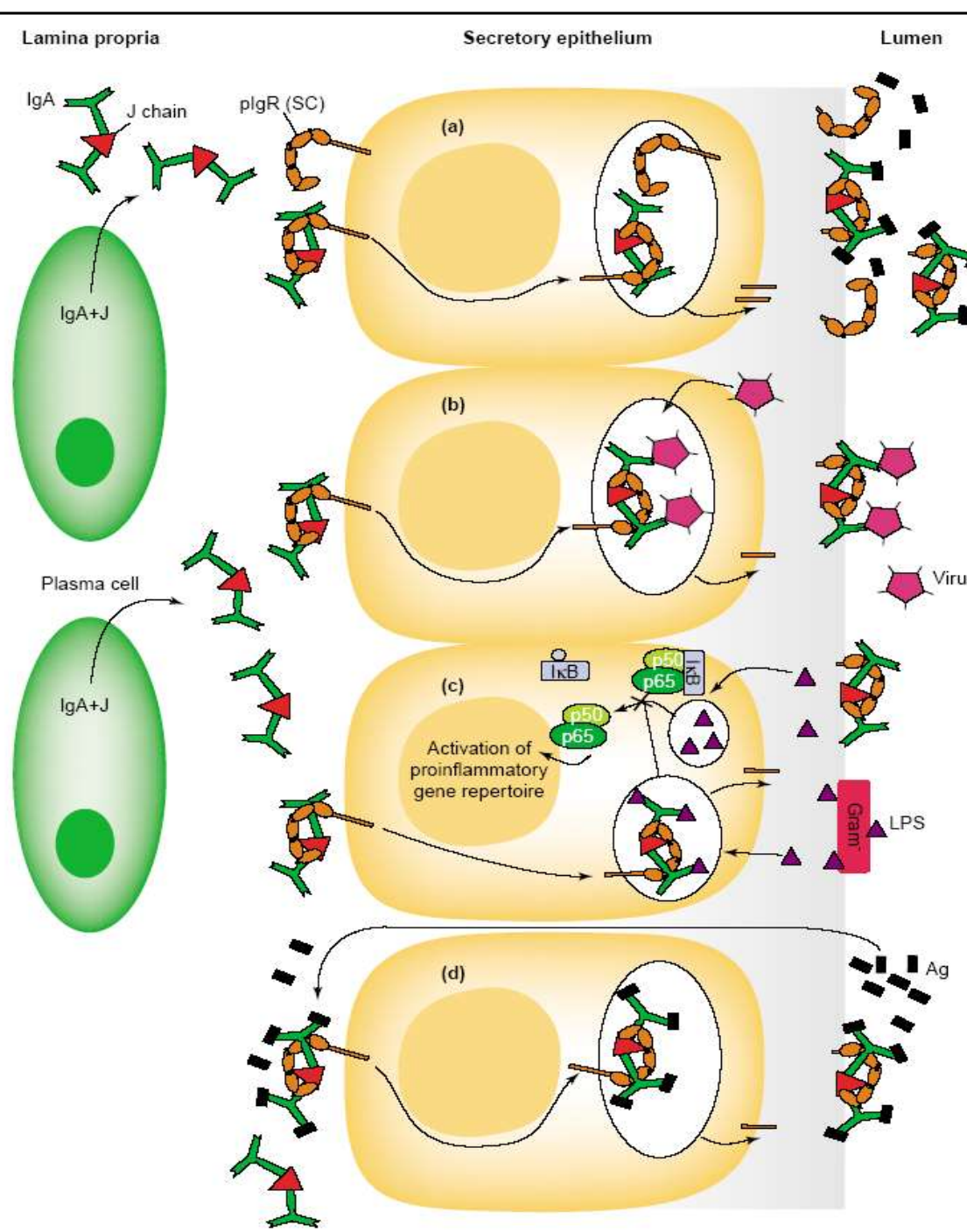
- TGF $\beta$  cambio de isotipo a IgA
- IL-2, IL-5, IL-10 expansión clonal
  - IL-6 favorece IgA2>IgA1
- Linfocito TCR  $\gamma\delta$  promueve IgA

## 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



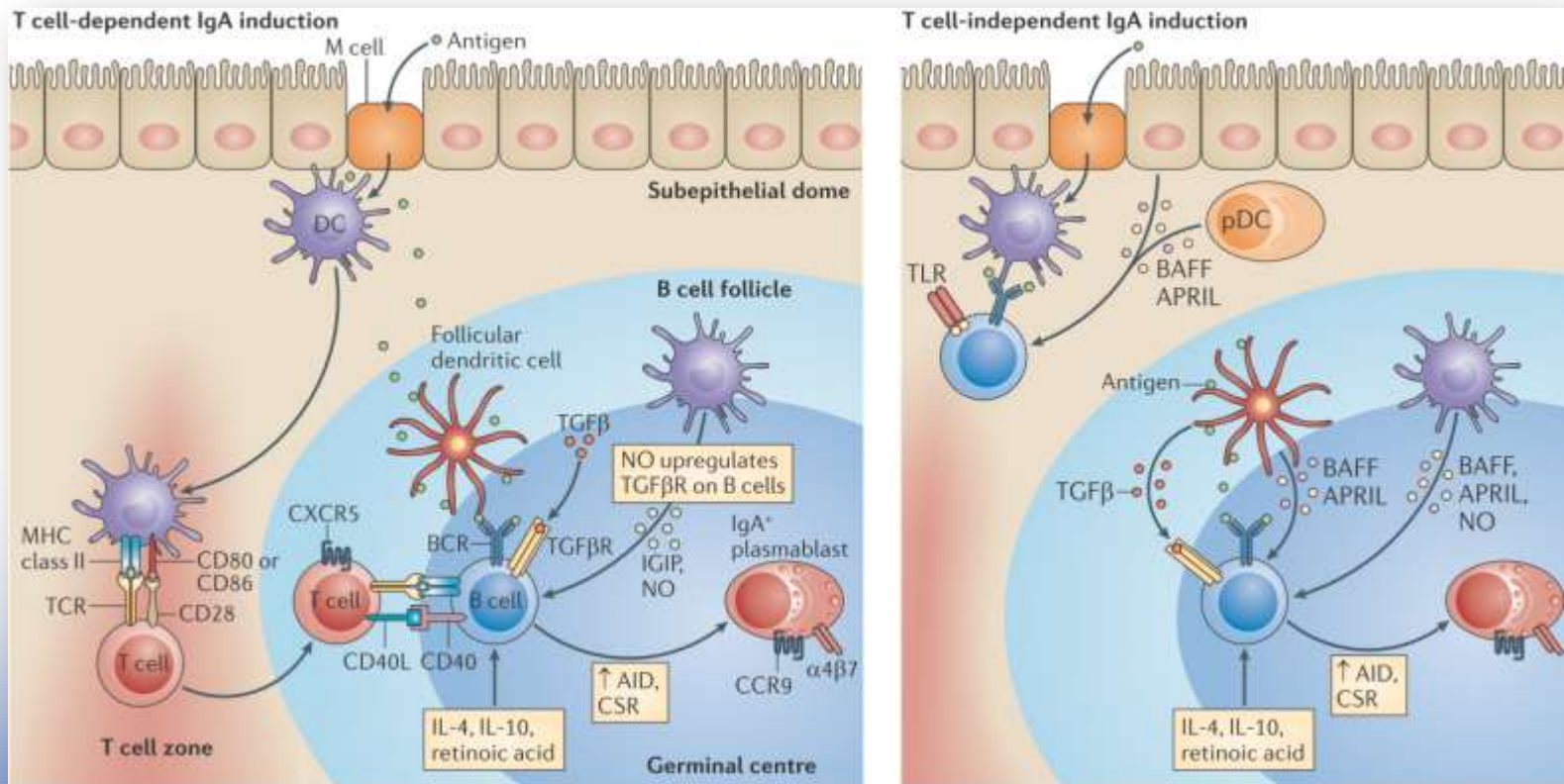


# Inducción de IgA T dependiente y T independiente

Linfocitos B1:  
IgA «naturales»

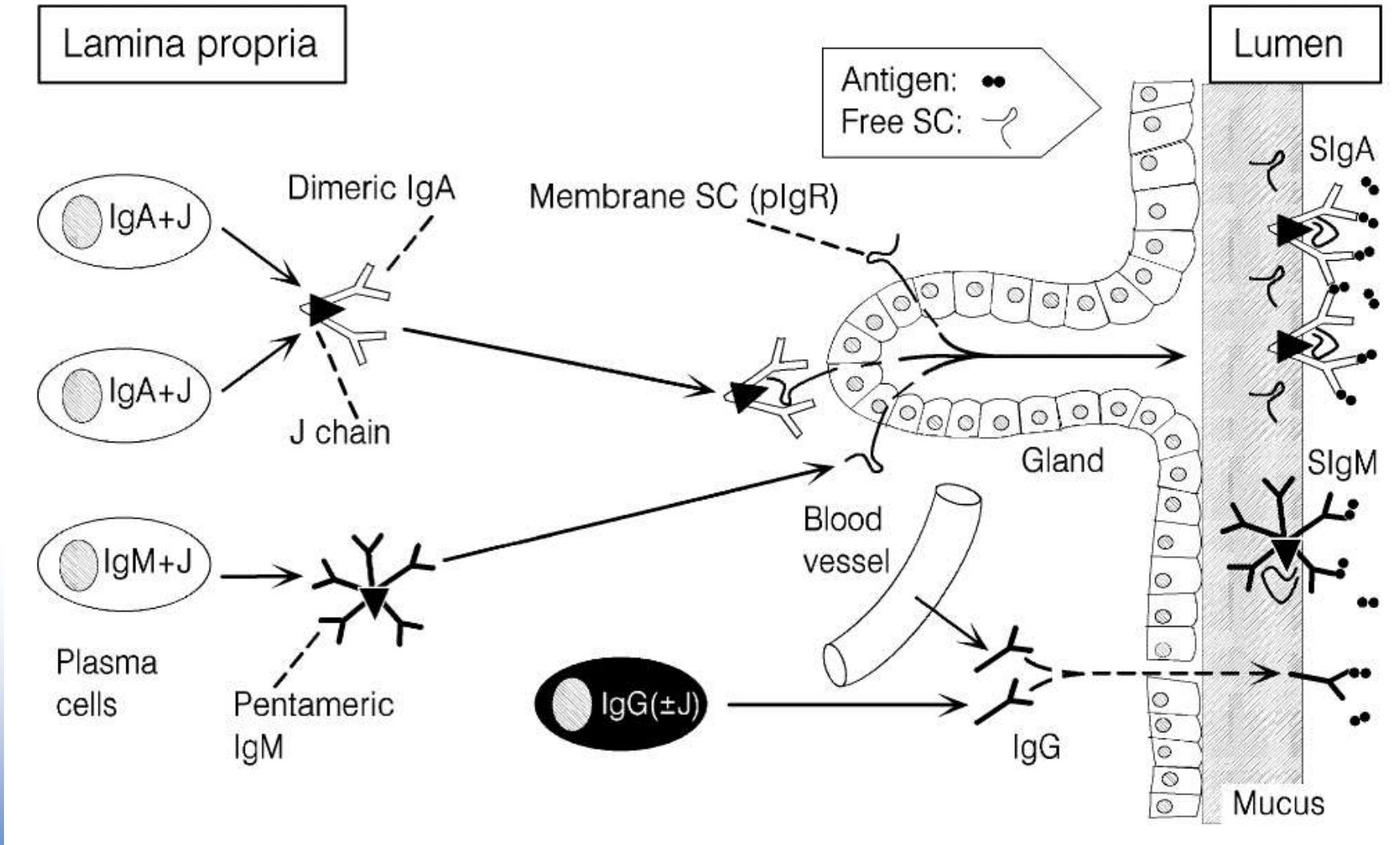
## Origen Anatómico de la inducción de IgA

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



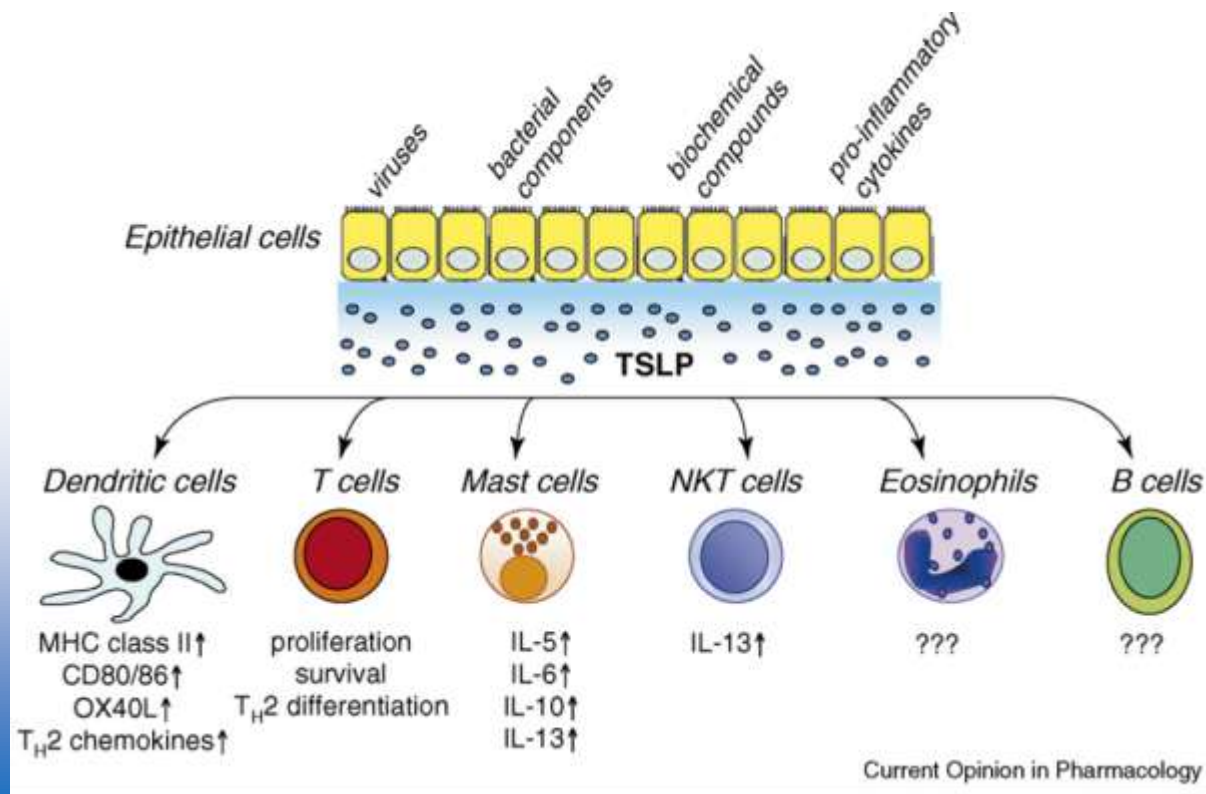
BAFF: B cell-activating factor  
 APRIL: proliferation-inducing ligand  
 AID: activation-induced cytidine deaminase  
 CSR: class-switch recombination

# 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, principalmente asma

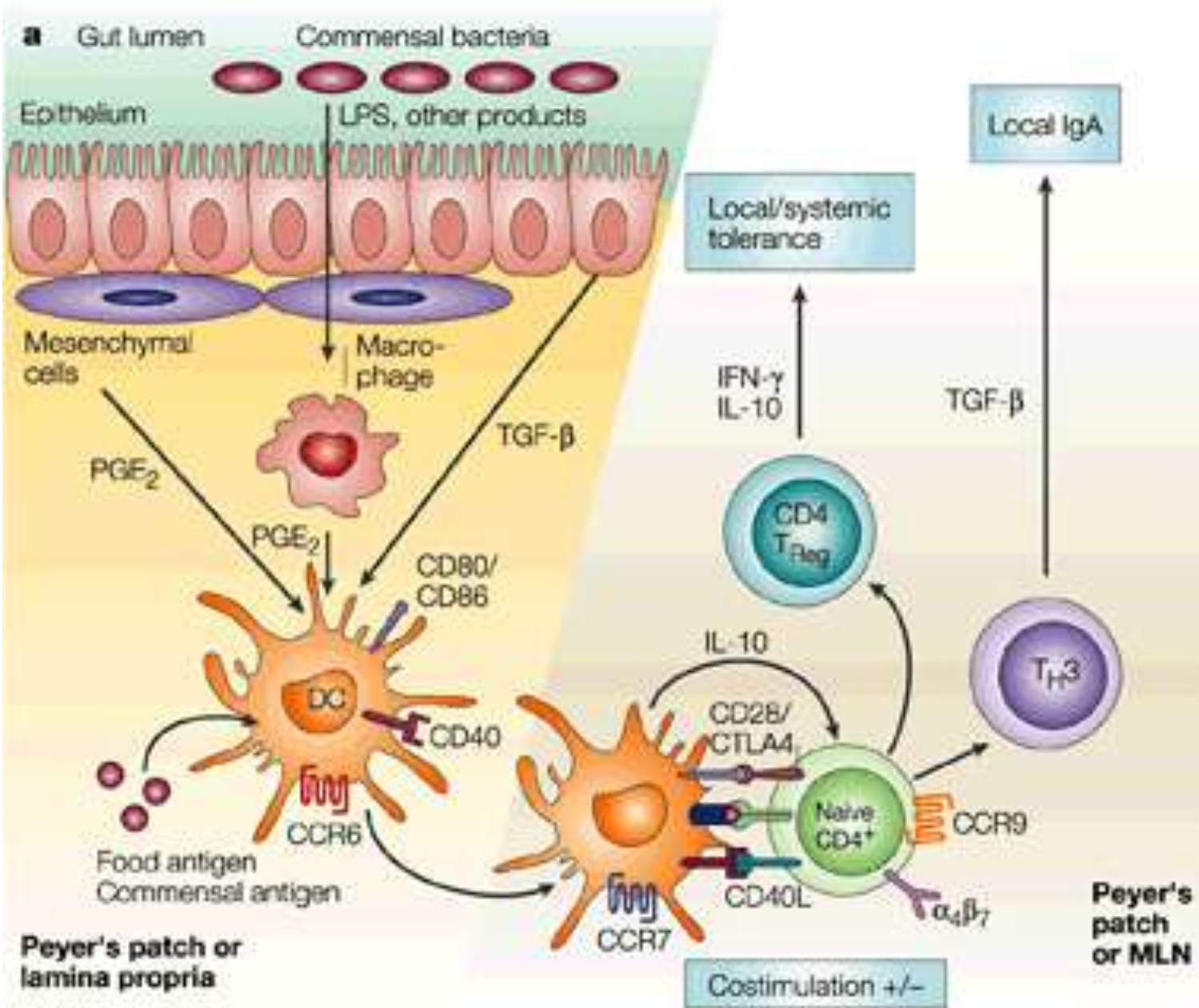




# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## Resumen

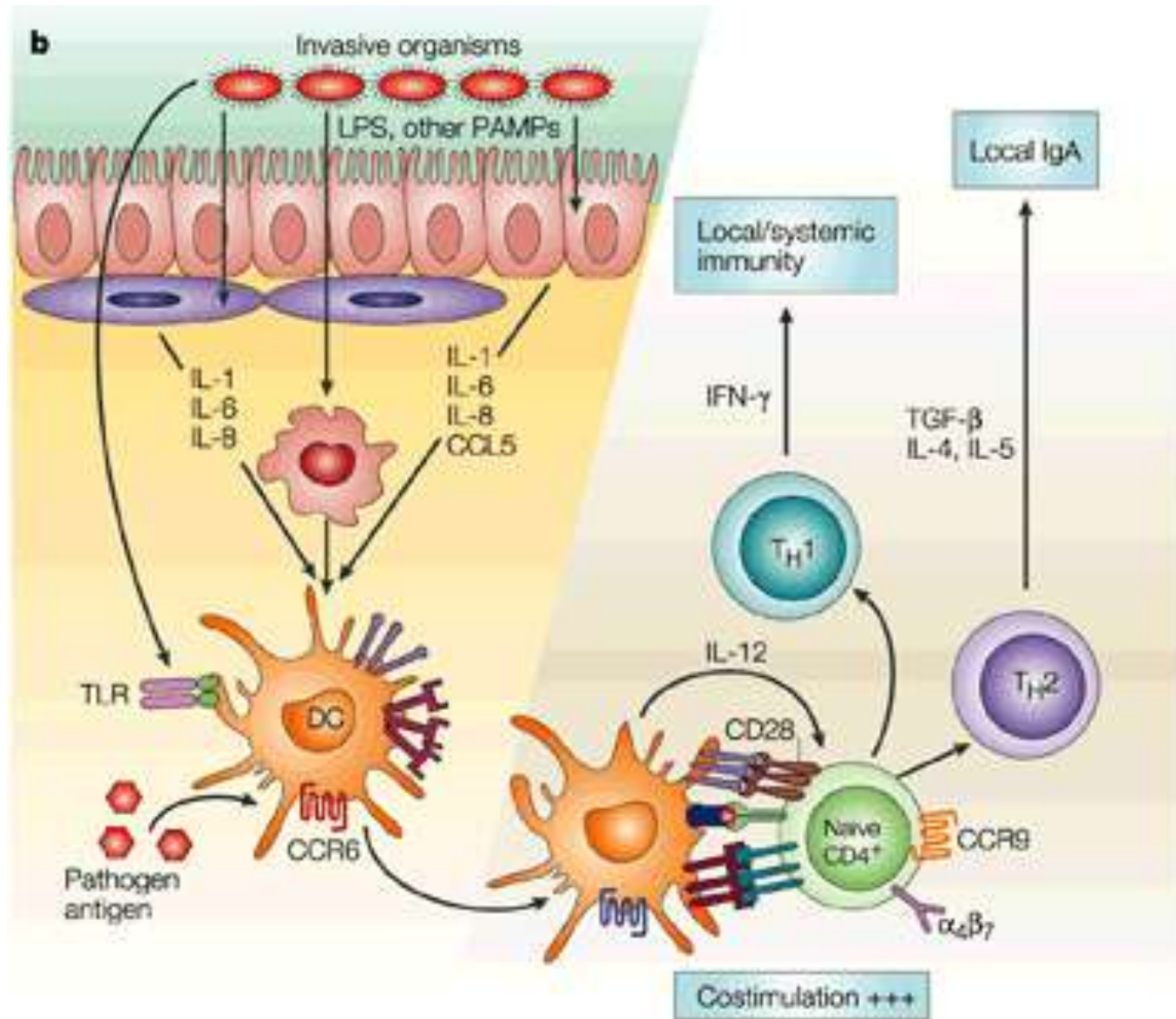
## Tolerancia



# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## Resumen

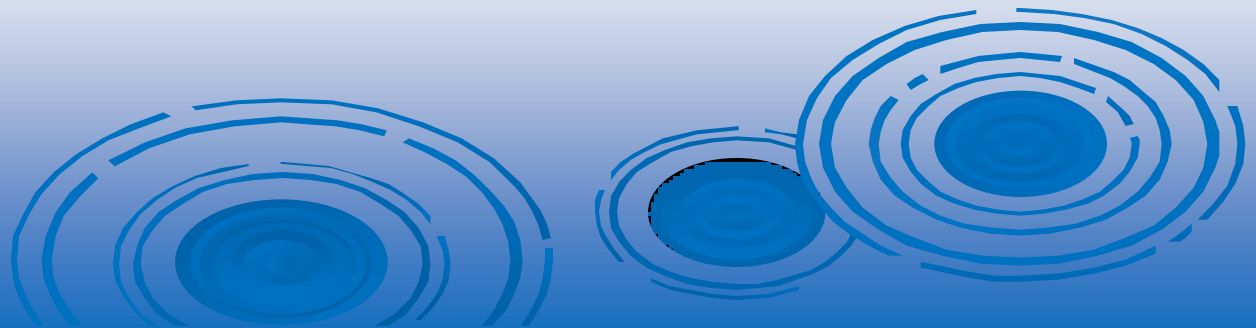
## Inflamación



# *Homing*

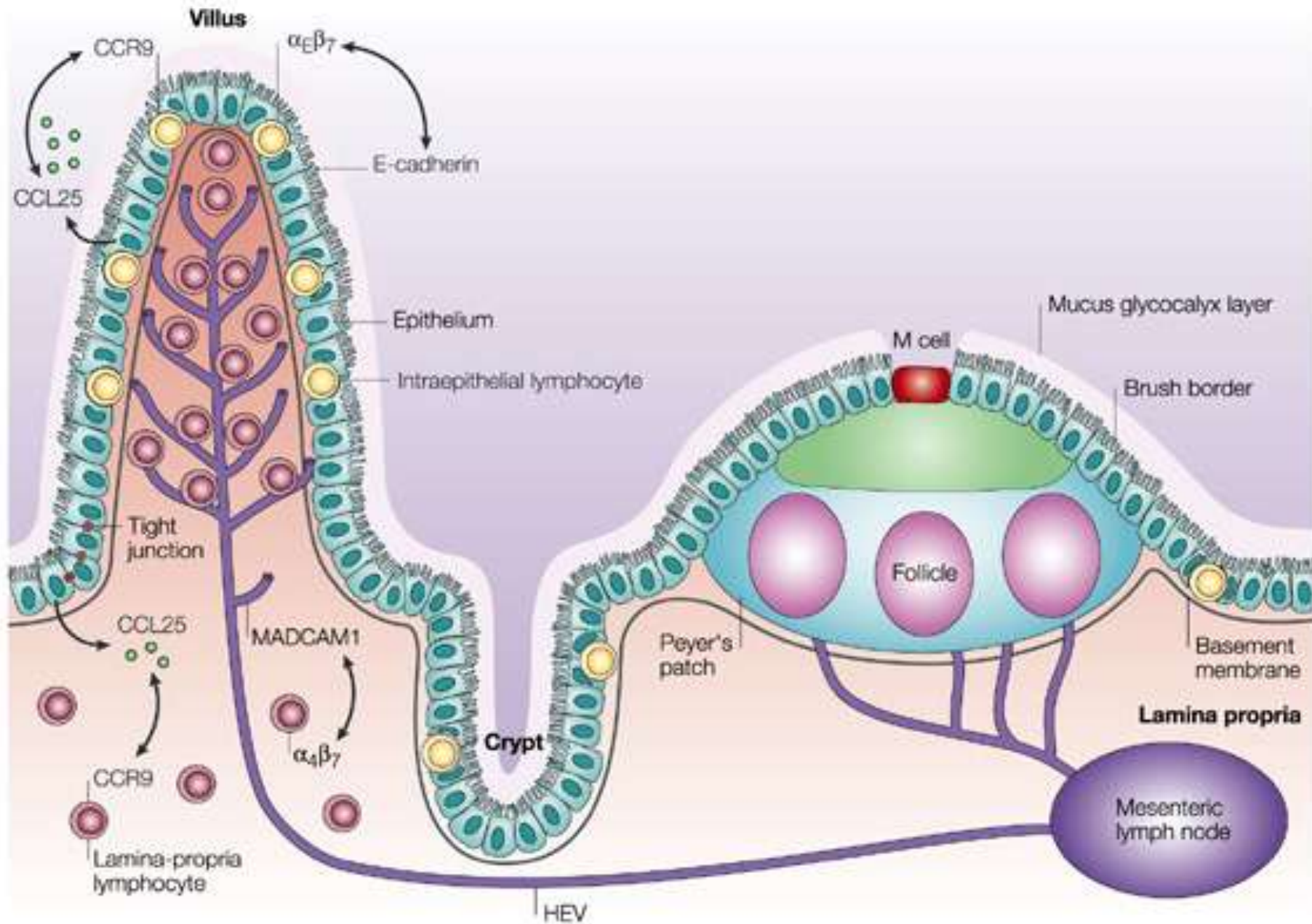
## **RESIDENCIA EN MUCOSA**

- 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

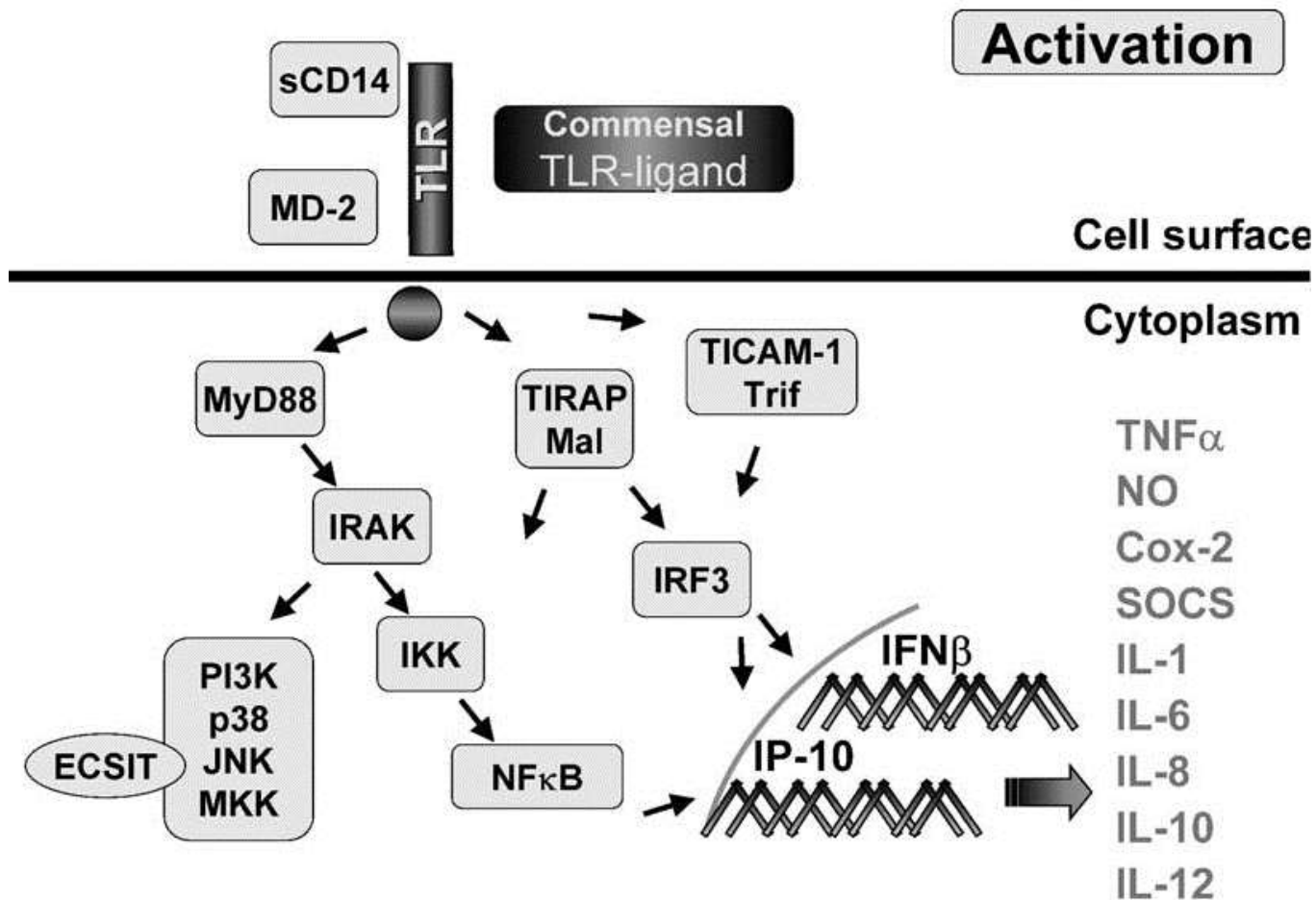
➤ TLR: receptores Toll

➤ NOD: Dominios de oligomerización de nucleótidos





# SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI

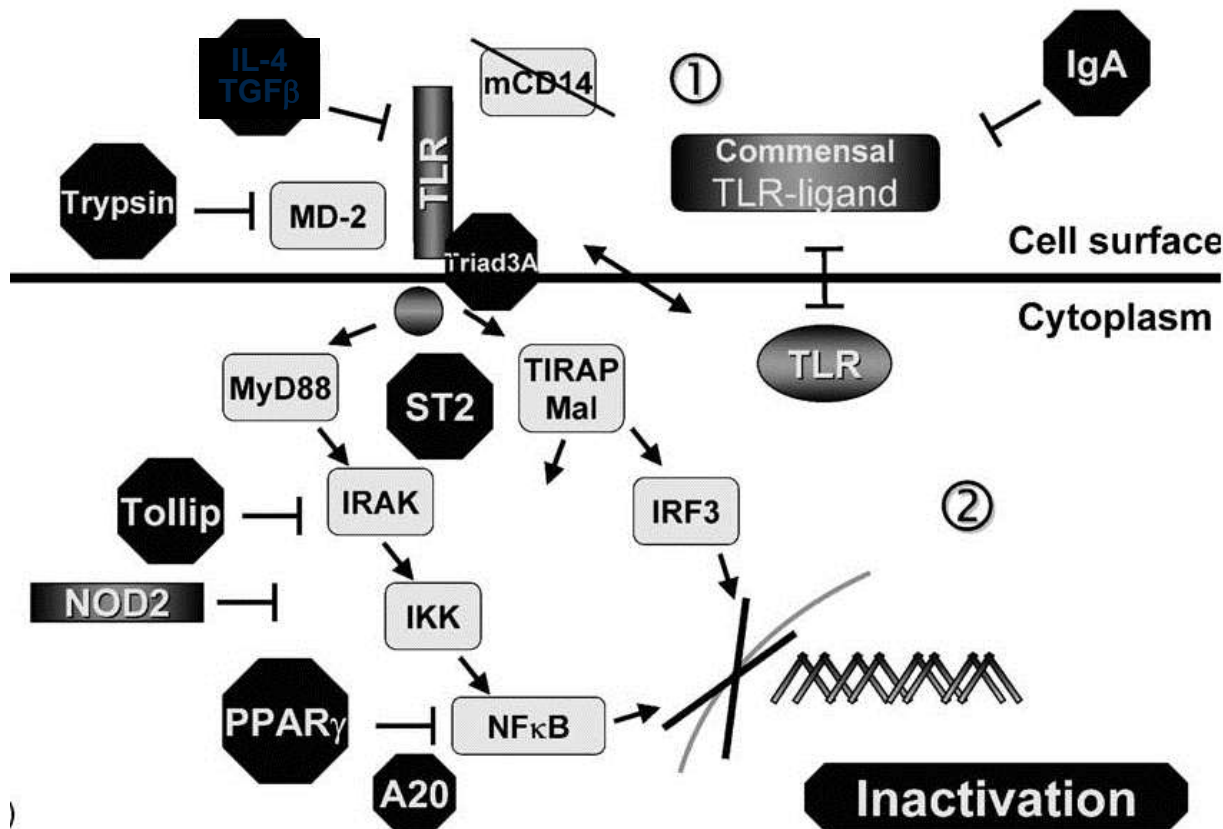


TLR

# 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

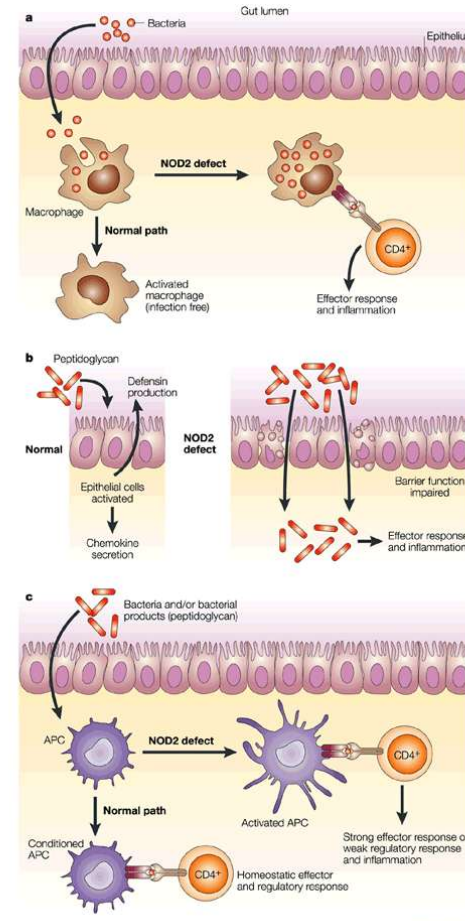
Nod1 RECEPTORES  
INTRACELULARES DE  
Nod2 PEPTIDOGLICANOS

Poseen CARD (dominios de reclutamiento y activación de caspasas)

Pueden interactuar con caspasa 9 y promover apoptosis

Se unen al complejo IKK

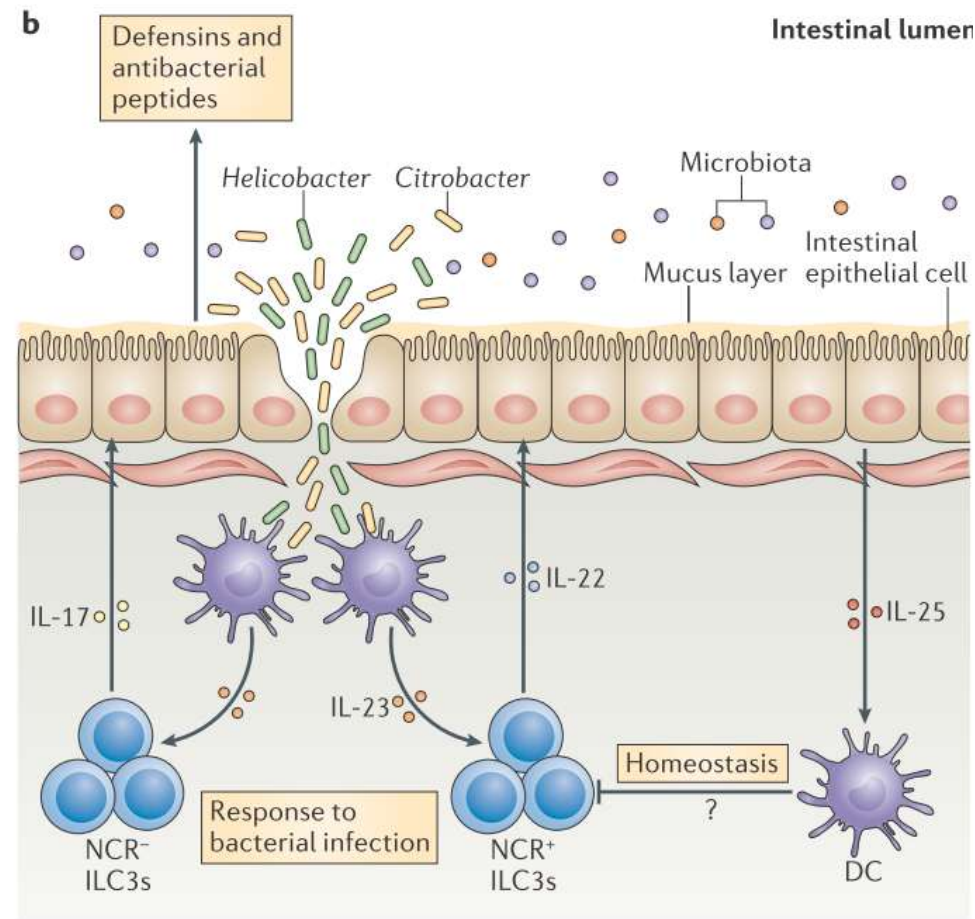
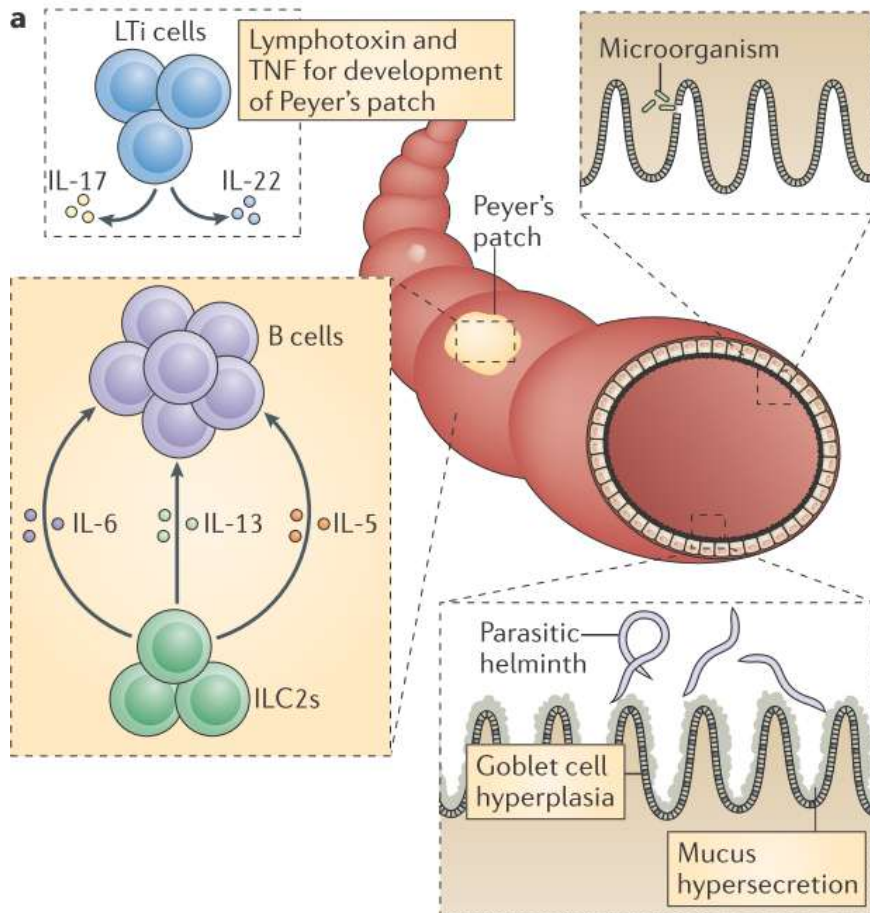
Mutaciones en el gen que codifica para Nod2 identificado en Enfermedad de Crohn



# Células Linfoides Innatas

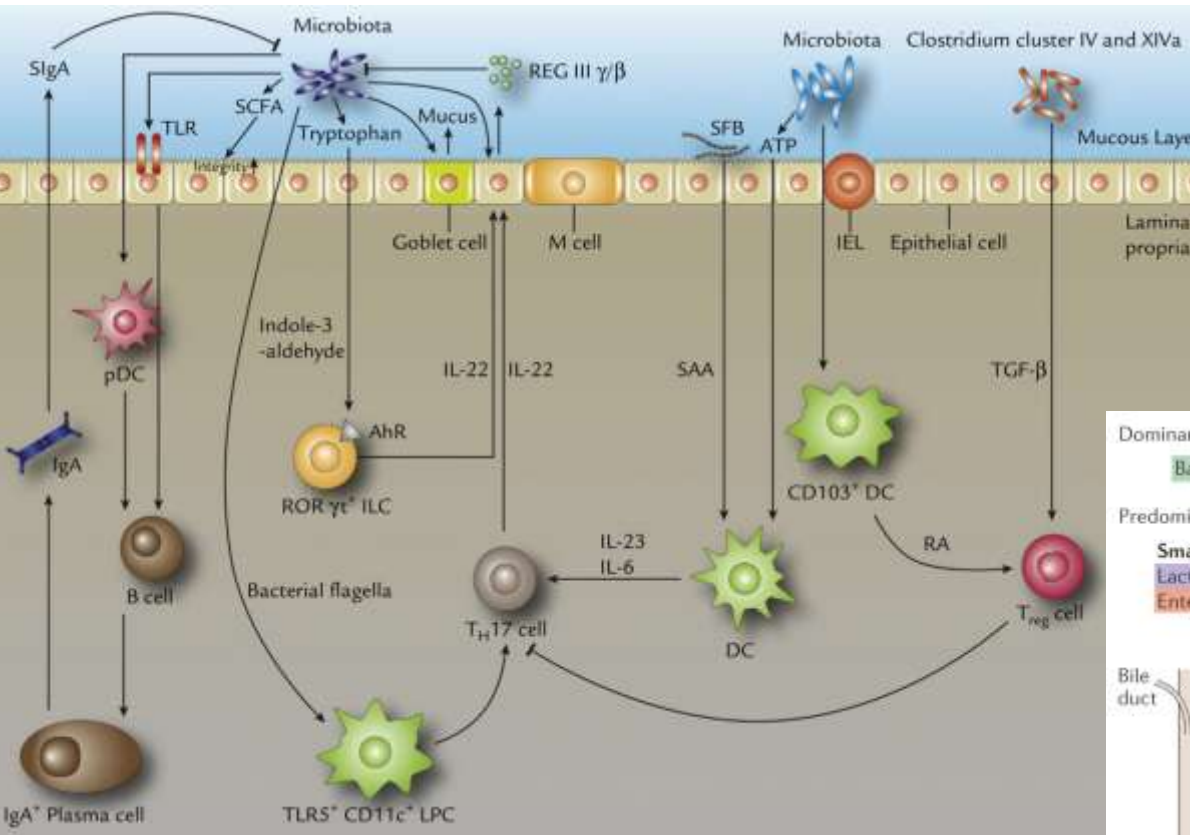
- Producen citocinas de las subpoblaciones Th
- No poseen TCR
- No son específicas

Table 1   Defining ILCs		
ILC group	ILC lineage	Signature cytokines
Group 1 ILCs	ILC1s	IFN $\gamma$
	NK cells	IFN $\gamma$ , 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 $\alpha$ , LT $\beta$ , 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**

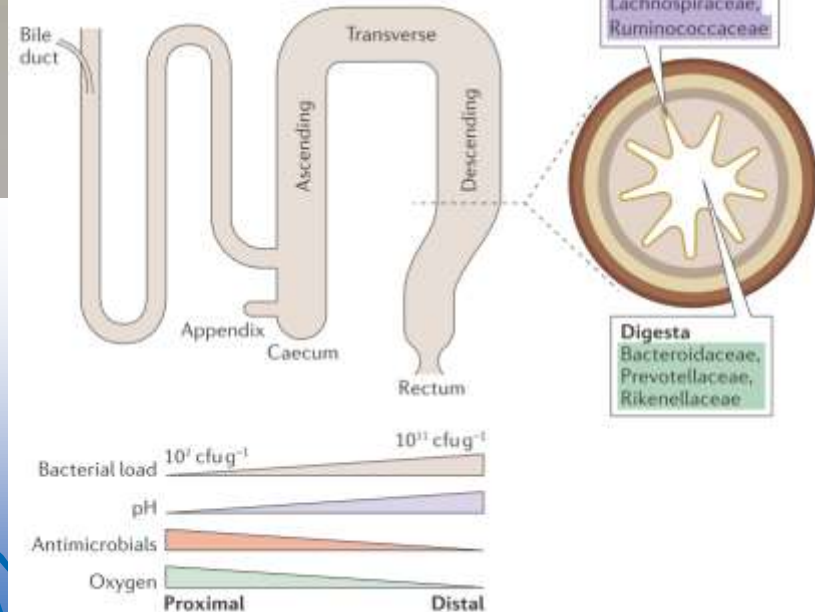
Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Rikenellaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae

**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)

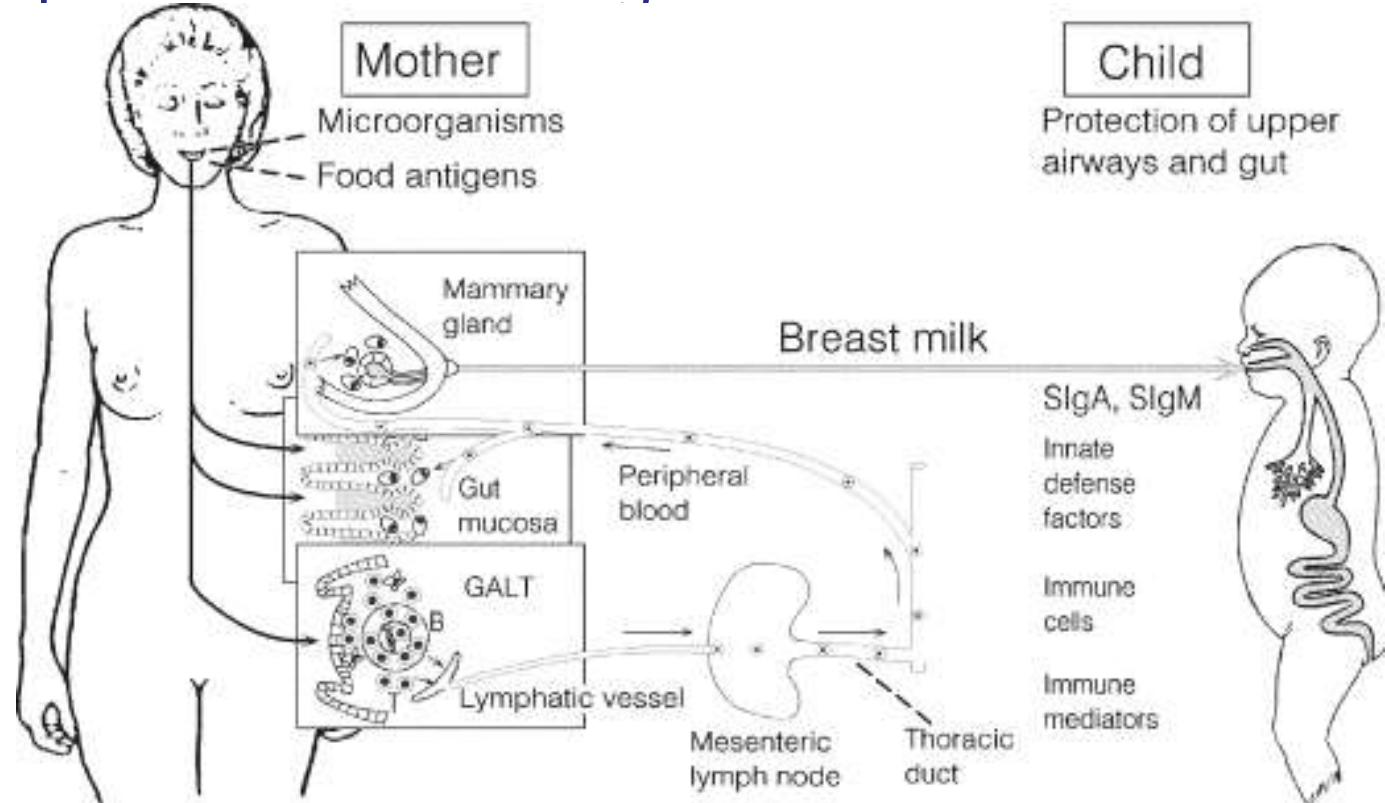
➤ Presencia de IgAs, IgMs

➤ RI innata :  
lisozimas,  
lactoferrina,  
peroxidasa,  
mucinas

➤ Calostro:

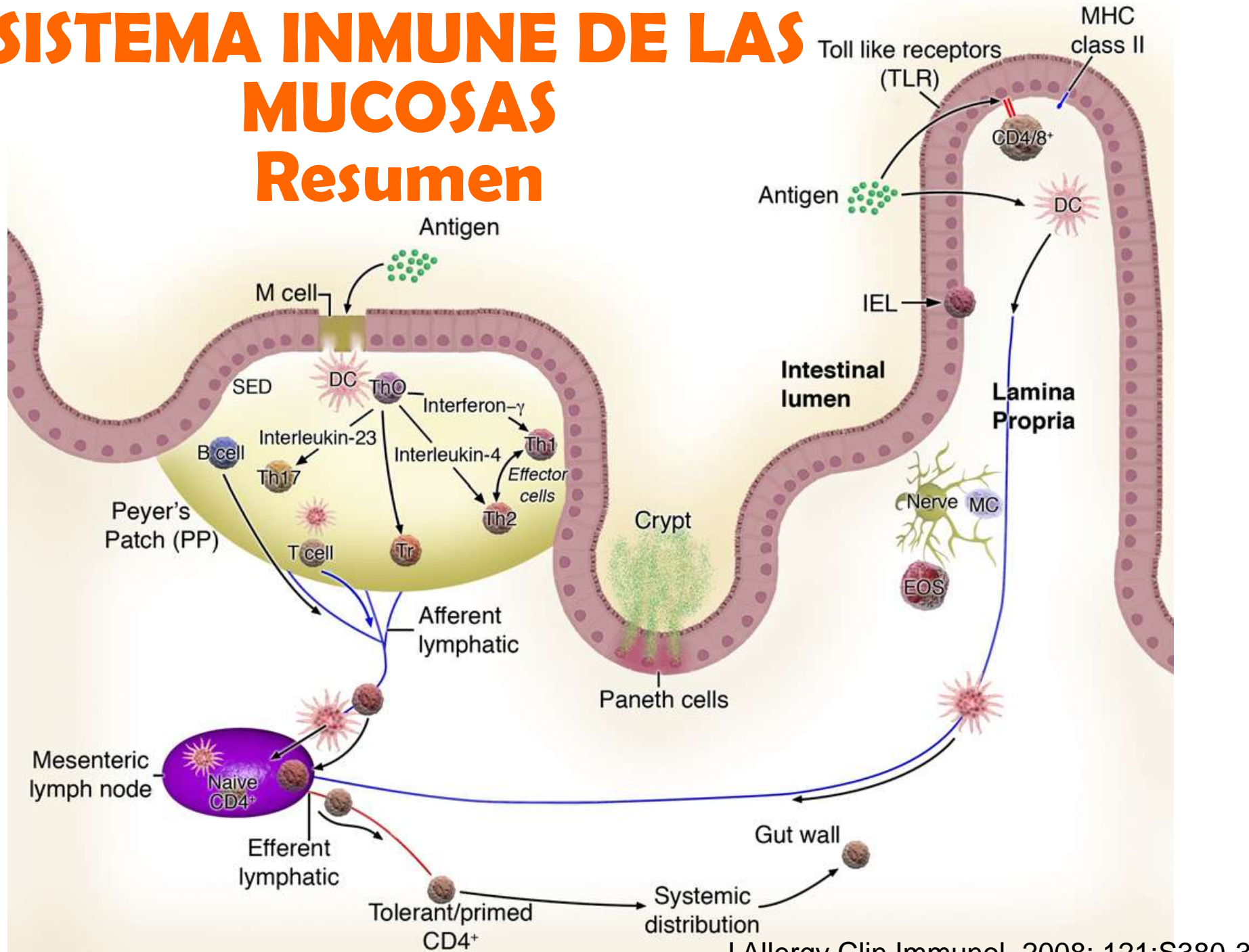
macrófagos 55-60% y neutrófilos 40% predominan sobre LT 5-10%

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



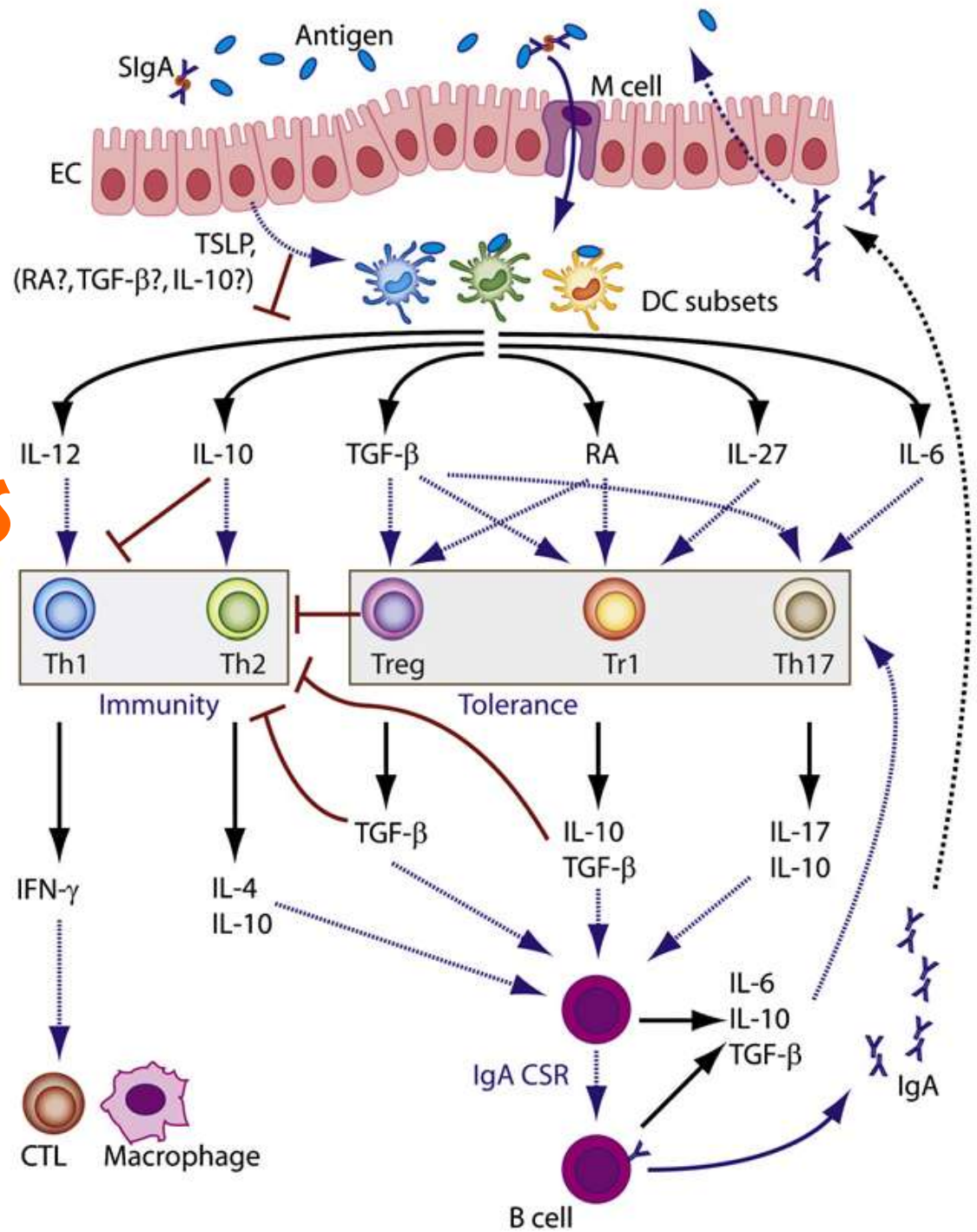
# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

## Resumen





# SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS Resumen





# BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Murphy K. Inmunobiología de Janeway. Séptima edición. Mc Graw Hill. Capítulo 11
- 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