

SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Morella Bouchard
IDIC-ULA

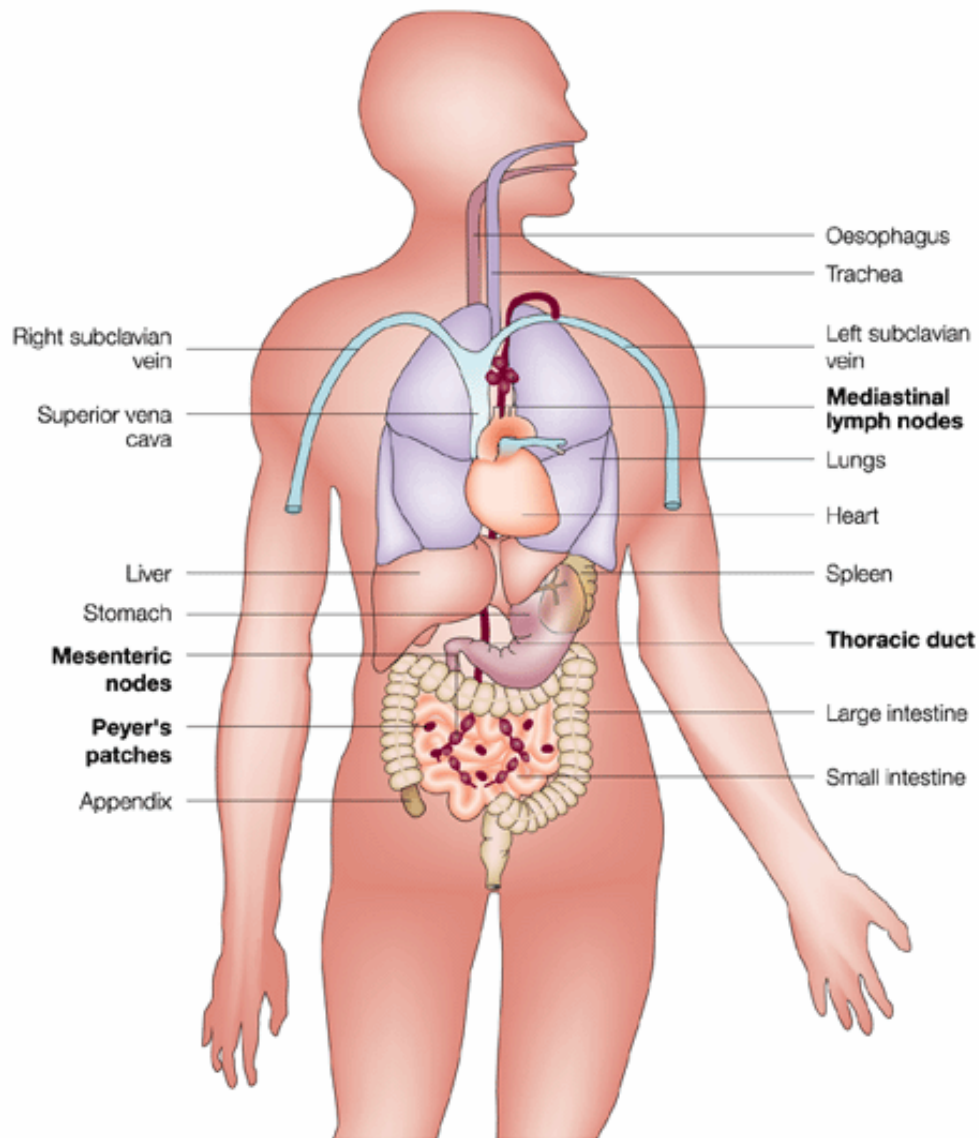


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)
- Clasificar las diferentes poblaciones de células linfoides y accesorias que controlan la respuesta a nivel de las mucosas
- Enumerar los mediadores solubles liberados en el tejido linfoide asociado a las mucosas
- Describir los mecanismos que controlan la invasión de microorganismos
- Detallar los eventos que controlan la liberación de IgAs
- Describir los eventos que regulan la tolerancia a nivel de las mucosas.

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

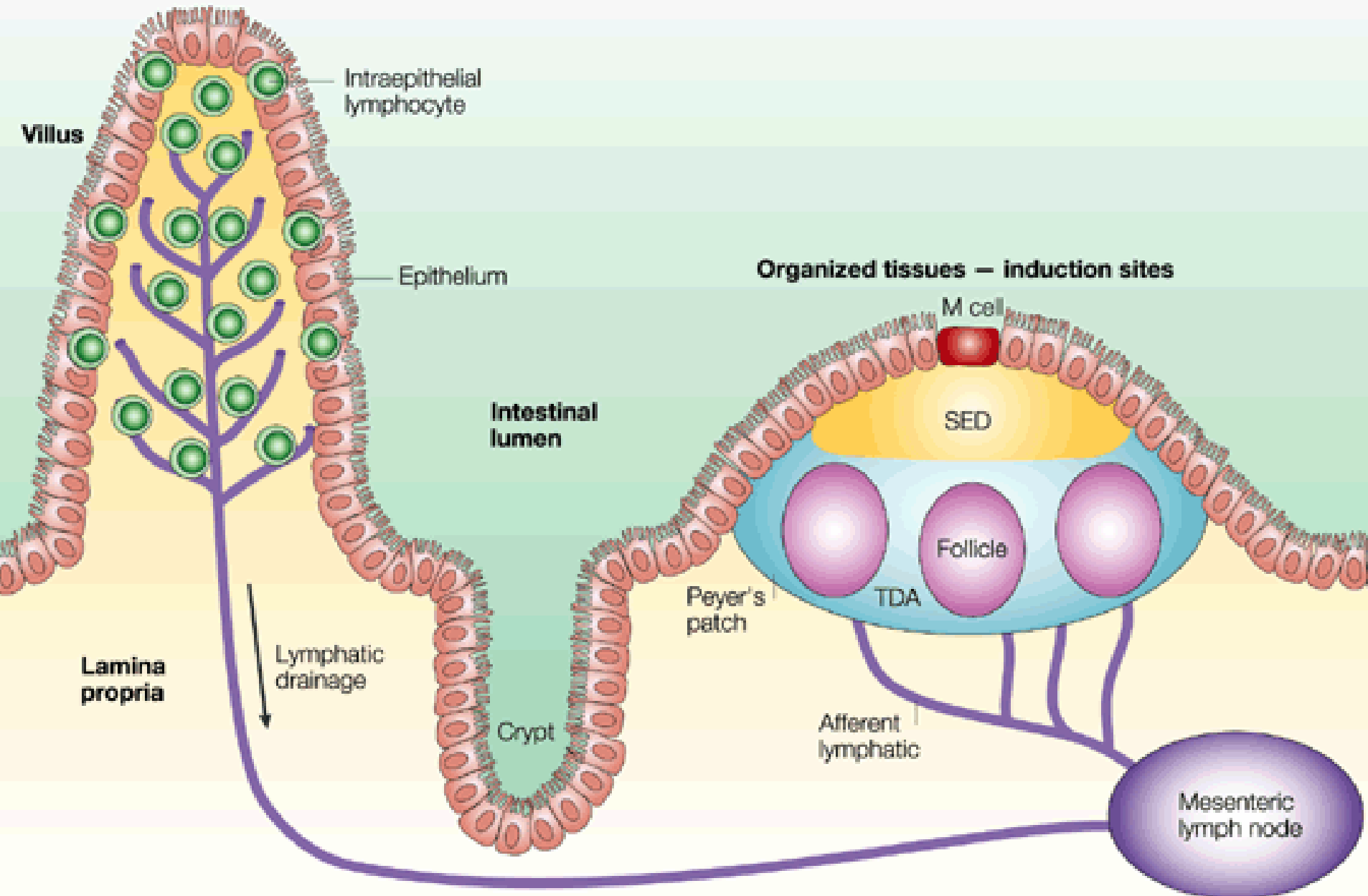
**CONTACTO CON Ags DE LA DIETA Y MICROORGANISMOS DE LA FLORA
INTESTINAL NORMAL RESPUESTA TOLEROGÉNICA**

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

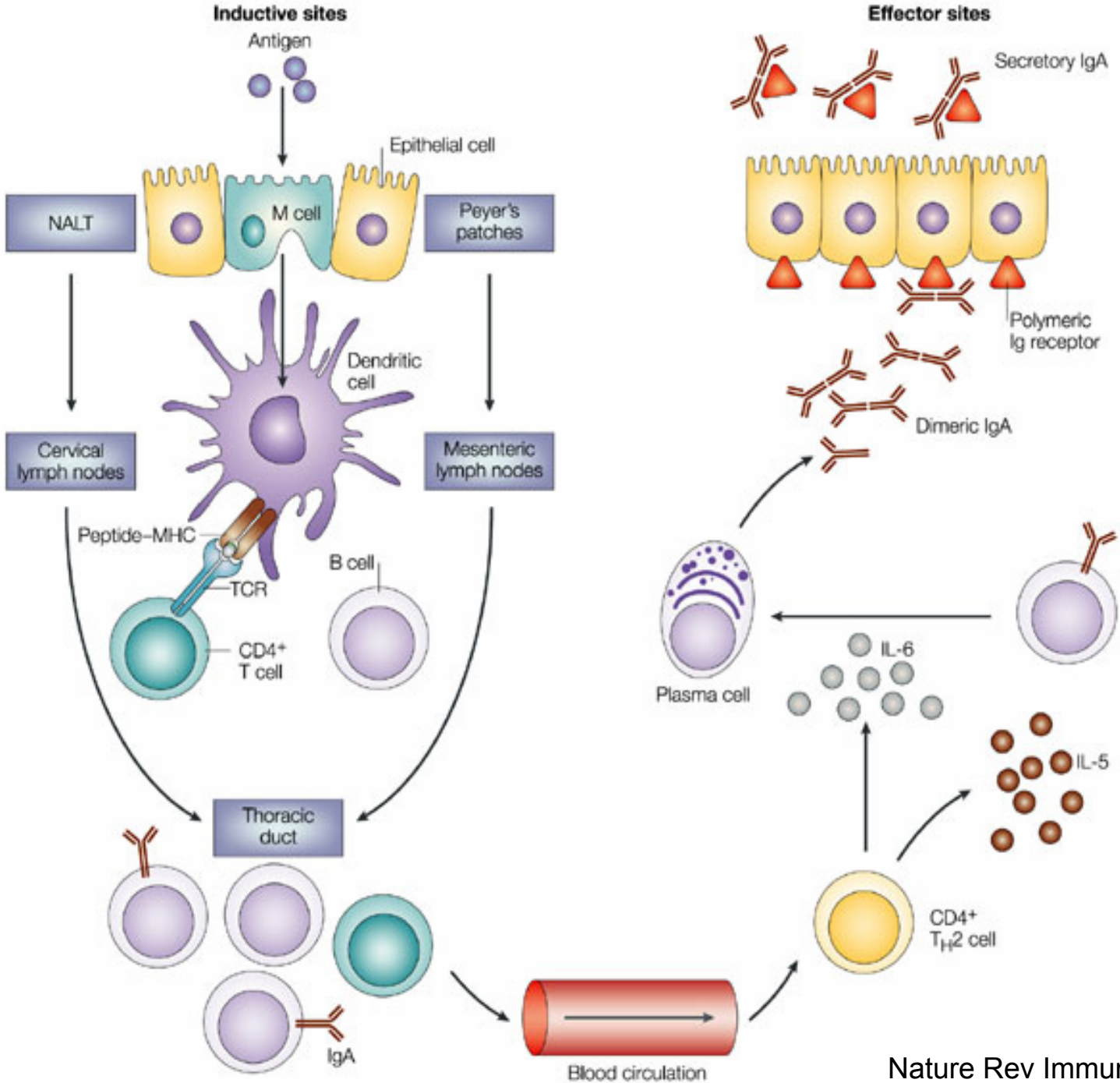
Nódulos linfáticos regionales y locales

➤ SITIOS EFECTORES

Lámina propia

Epitelio intestinal

Estroma de glándulas
exocrinas

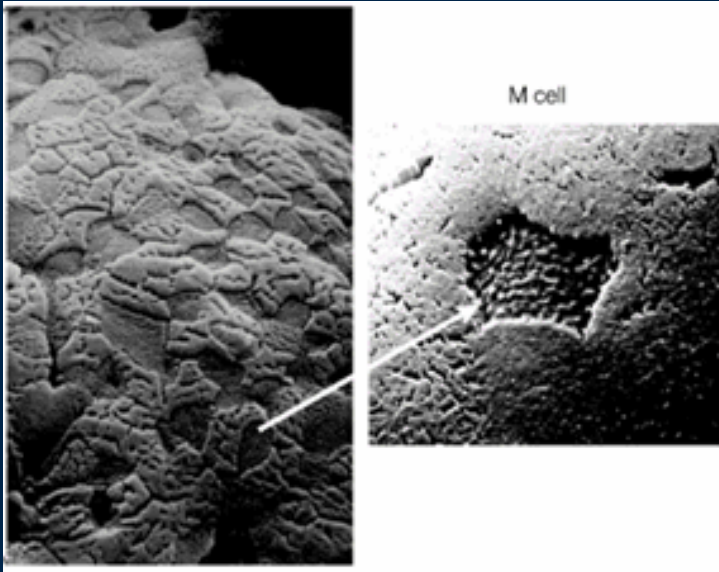


SITIOS DE INDUCCIÓN:
 Presentación de Ags a Linfocitos T y B *naive*

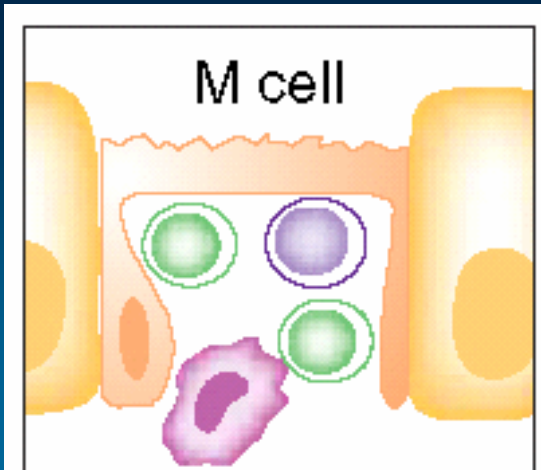
SITIOS EFECTORES:
 Células efectoras se diferencian y cumplen su función

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



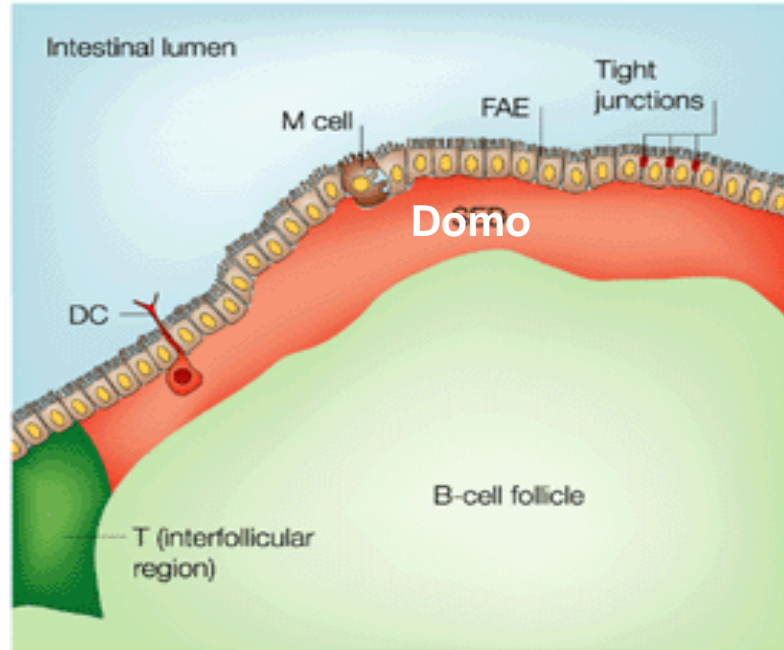
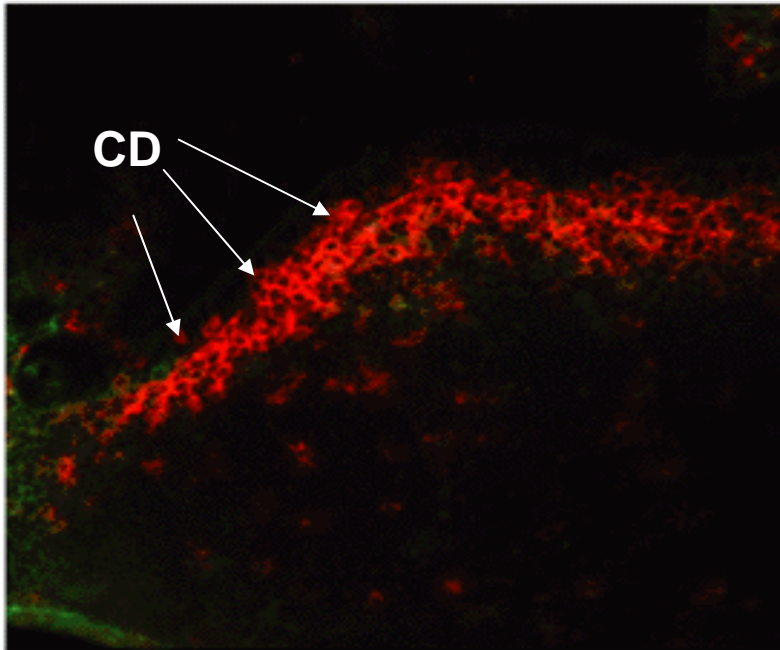
Características distintivas del epitelio mucoso intestinal

| | 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 |

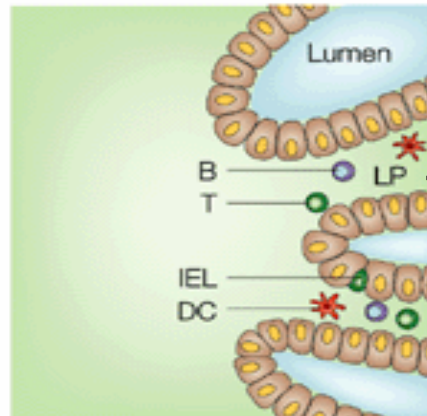
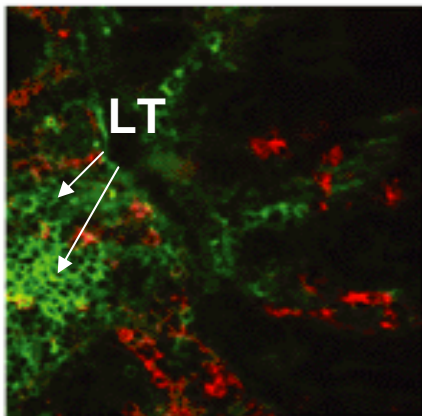
GALT

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 en mucosa depende de interacción CCR6 - CCL20, CCR1-CCL19

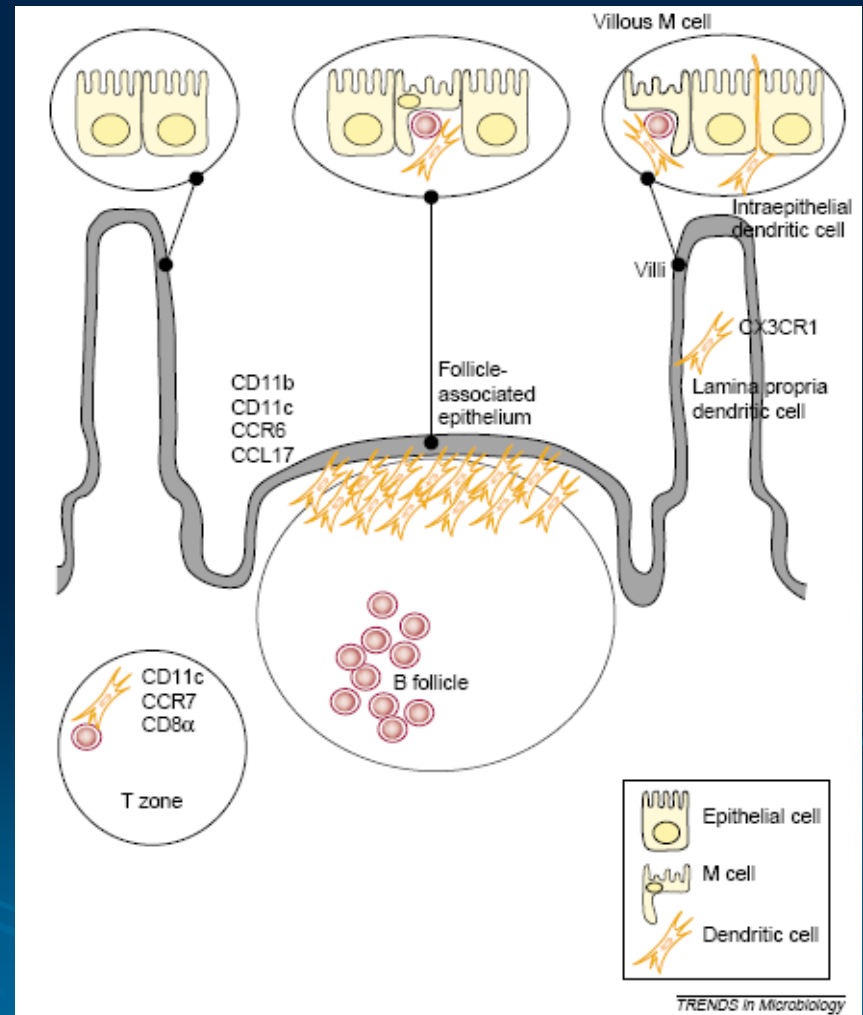
- Localización en NLM depende de CCR7

- Se ubican:

Subepitelial en la Placa de Peyer

Zonas de células T y NLM

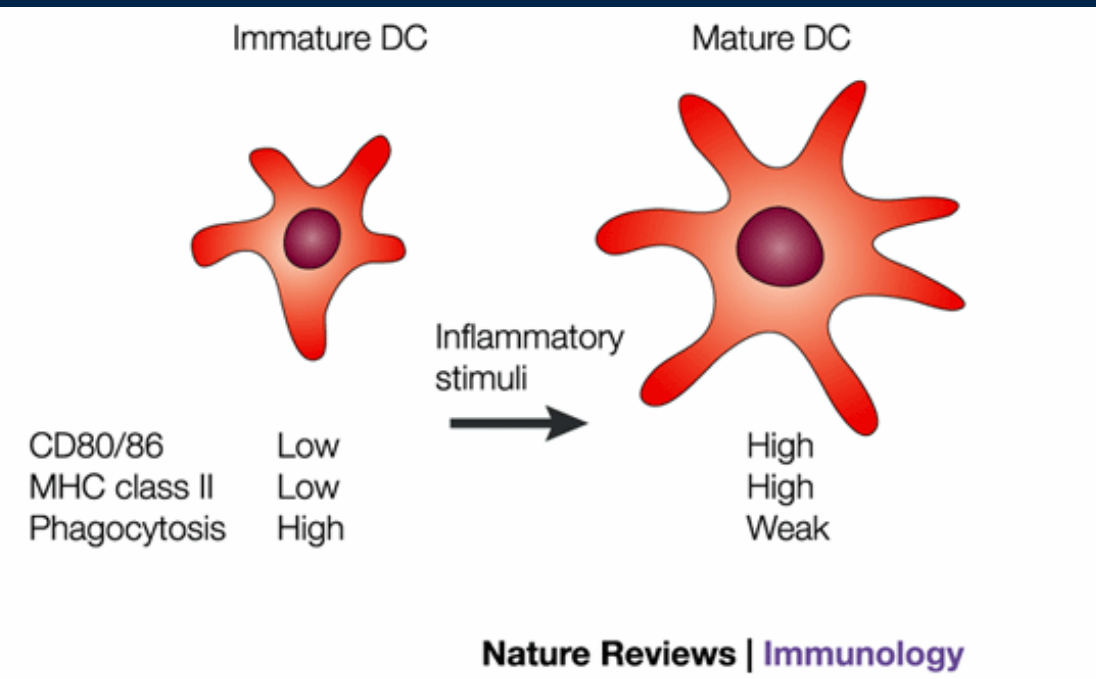
Intraepiteliales en la lámina propia



SITIOS DE INDUCCIÓN

CÉLULAS DENDRÍTICAS

• Principalmente CD inmaduras que inducen anergia en células T

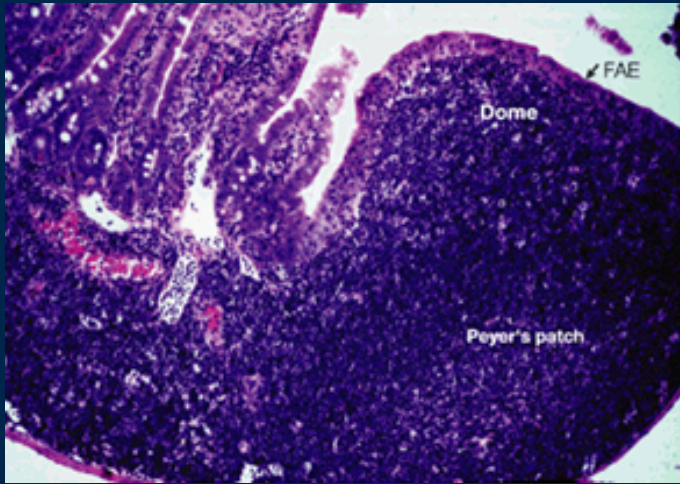


• Fenotipo CD11c+

• CD inmaduras producen IL-10, TGF β

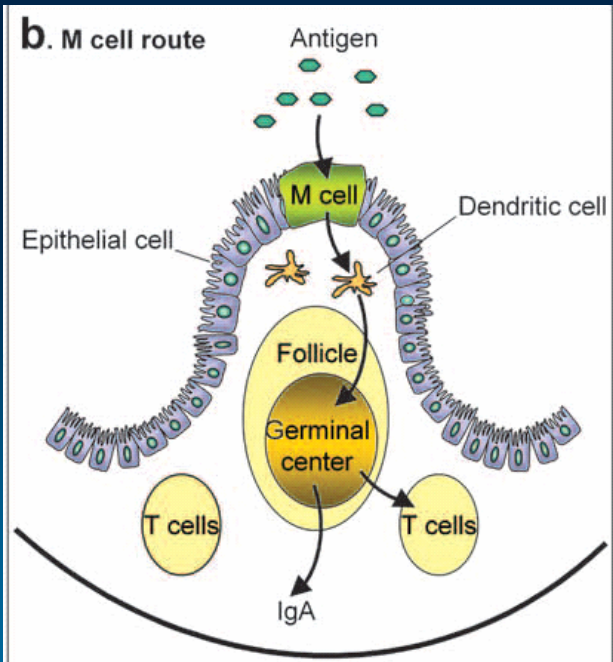
GALT

SITIOS DE INDUCCIÓN



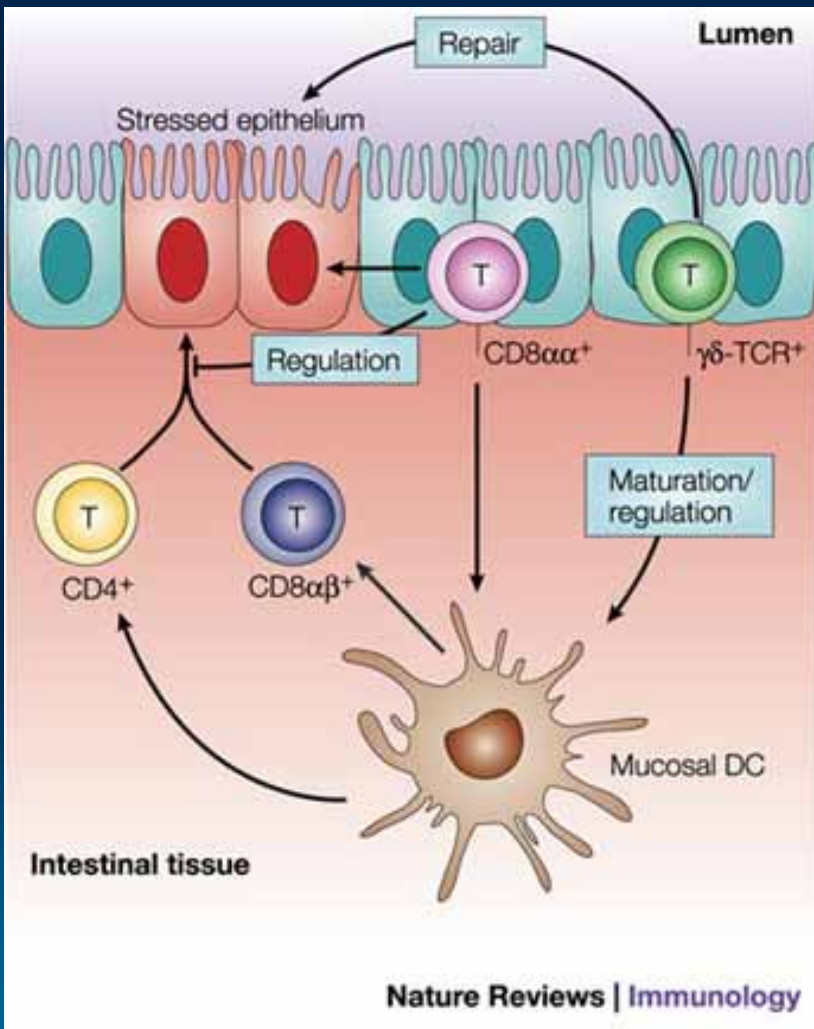
PLACAS DE PEYER

- 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

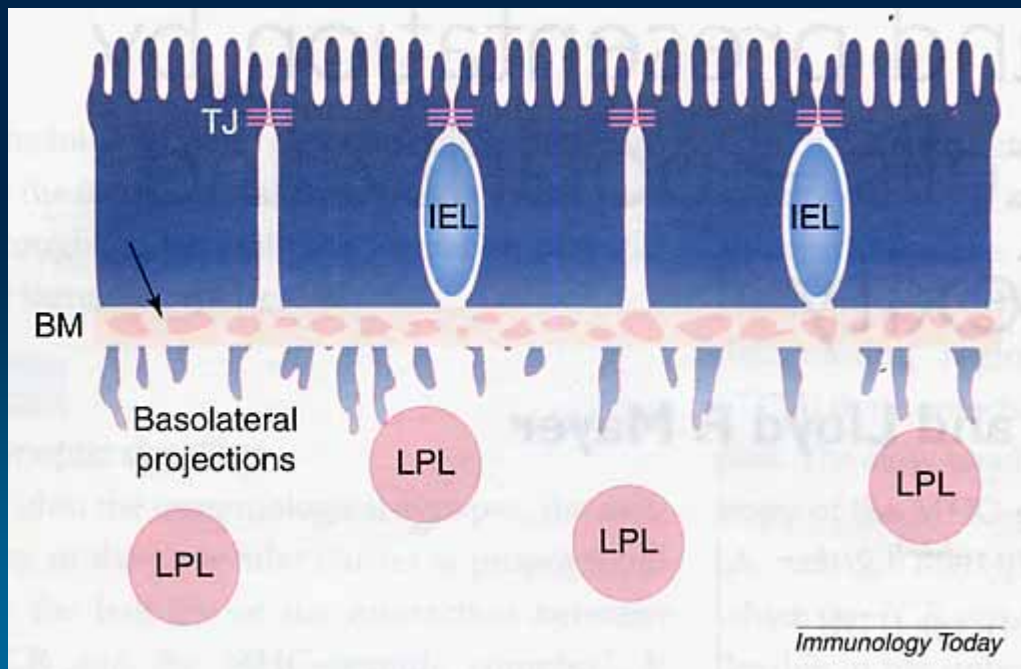
- Expresan $\alpha_E \beta_7$ que interacciona con E-cadherina en CEI
- Linfocitos T CD8+ > CD4+, CD8αβ+, CD8αα+CD3γ del FcεRI
- TCR αβ, TCR γδ (10% ID, 40% colon)
- Origen independiente del timo
- No se activa con facilidad
- Pocos NK
- Defensa innata y vigilancia tumoral

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

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 Velloidades 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+

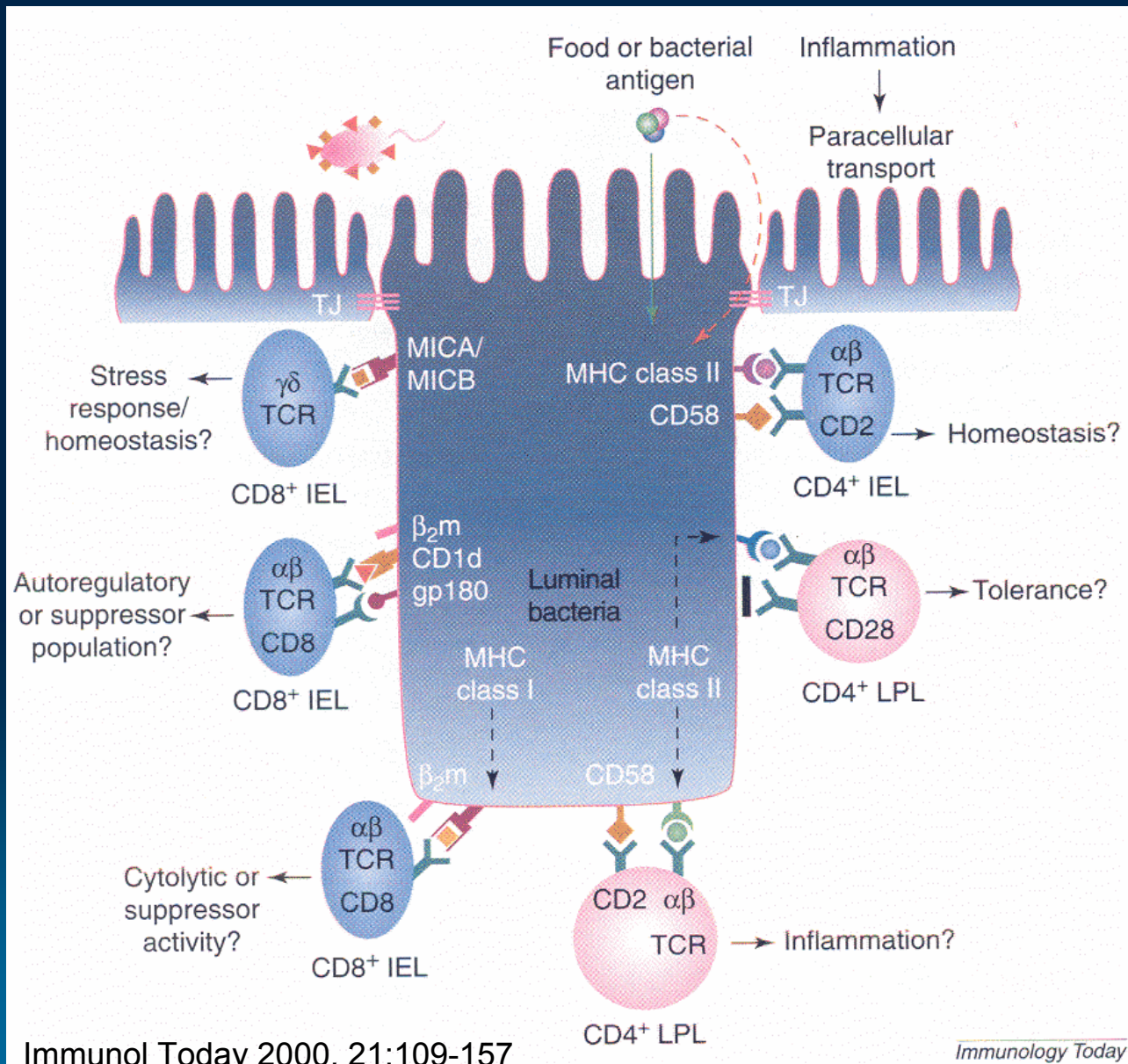
Linfocitos de la Lámina Propia 2/3 partes

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

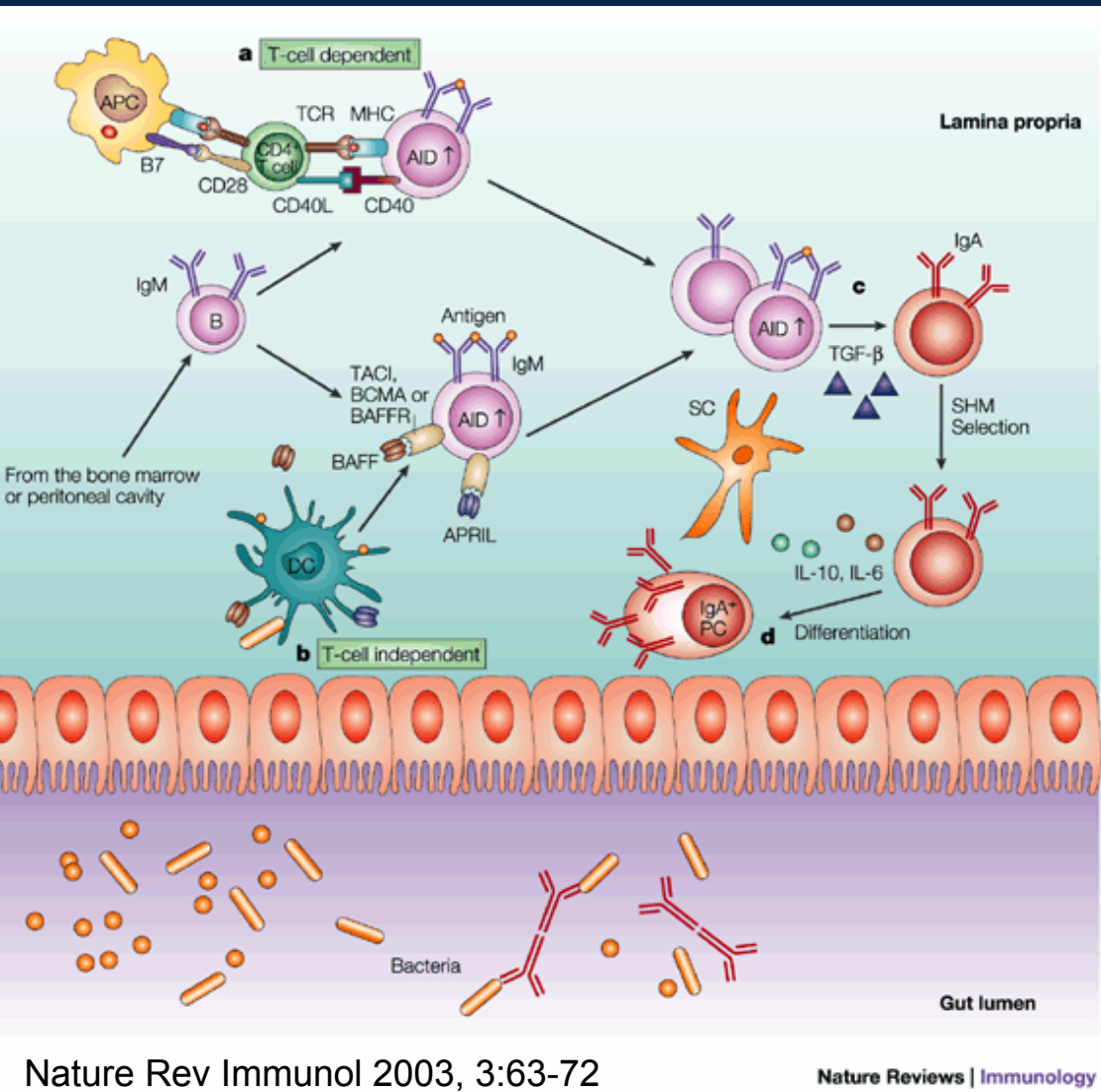


LÁMINA PROPIA

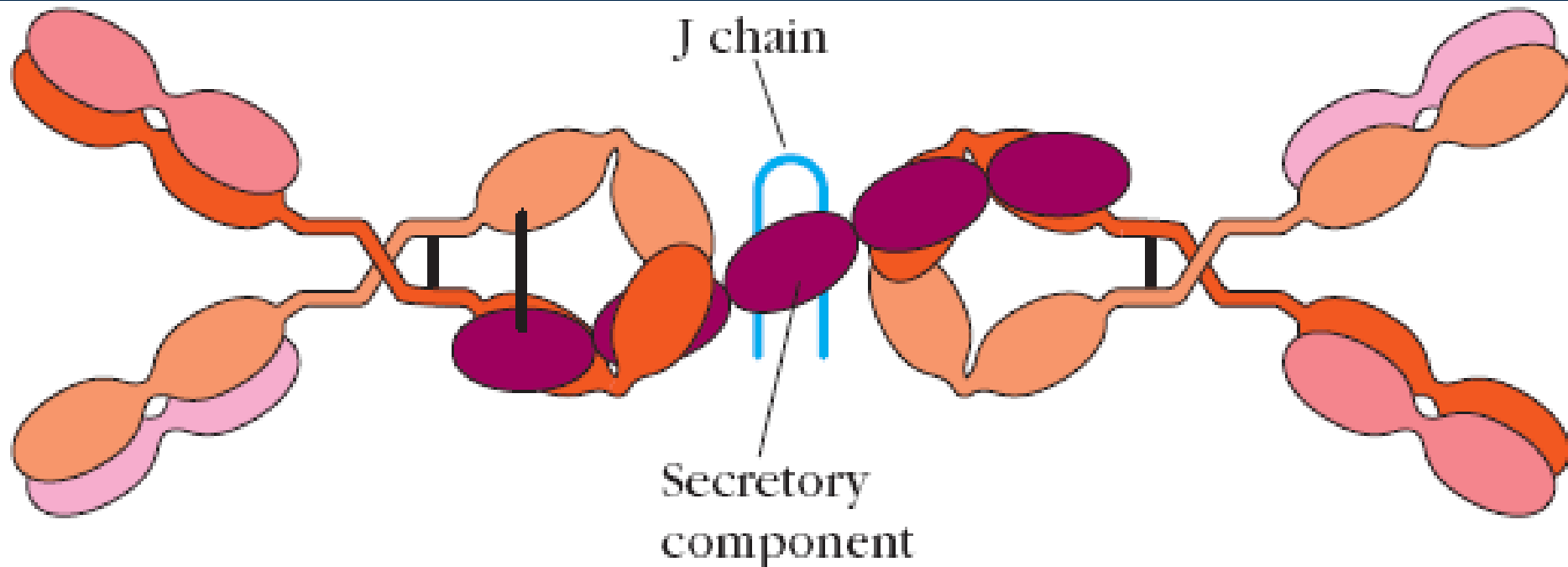
- Células plasmáticas productoras de IgA
- Células T CD4⁺ (60-70%) TCR $\alpha\beta$, CD45RO (>95%), CD69⁺, HLADR⁺, CD25⁺
- Macrófagos, CD, mastocitos y PMN

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

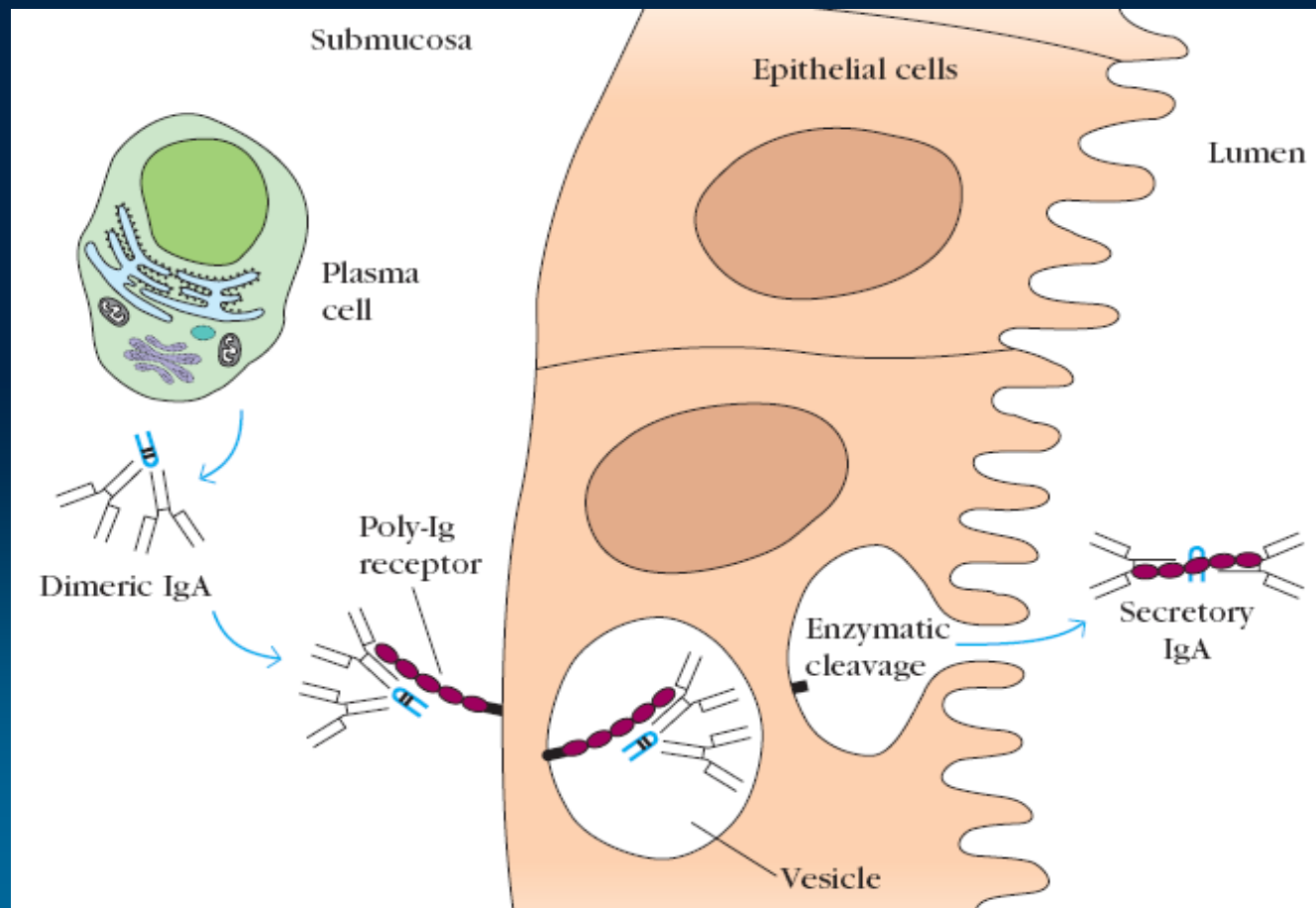


PRODUCCIÓN DE LA IgA SECRETORA

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

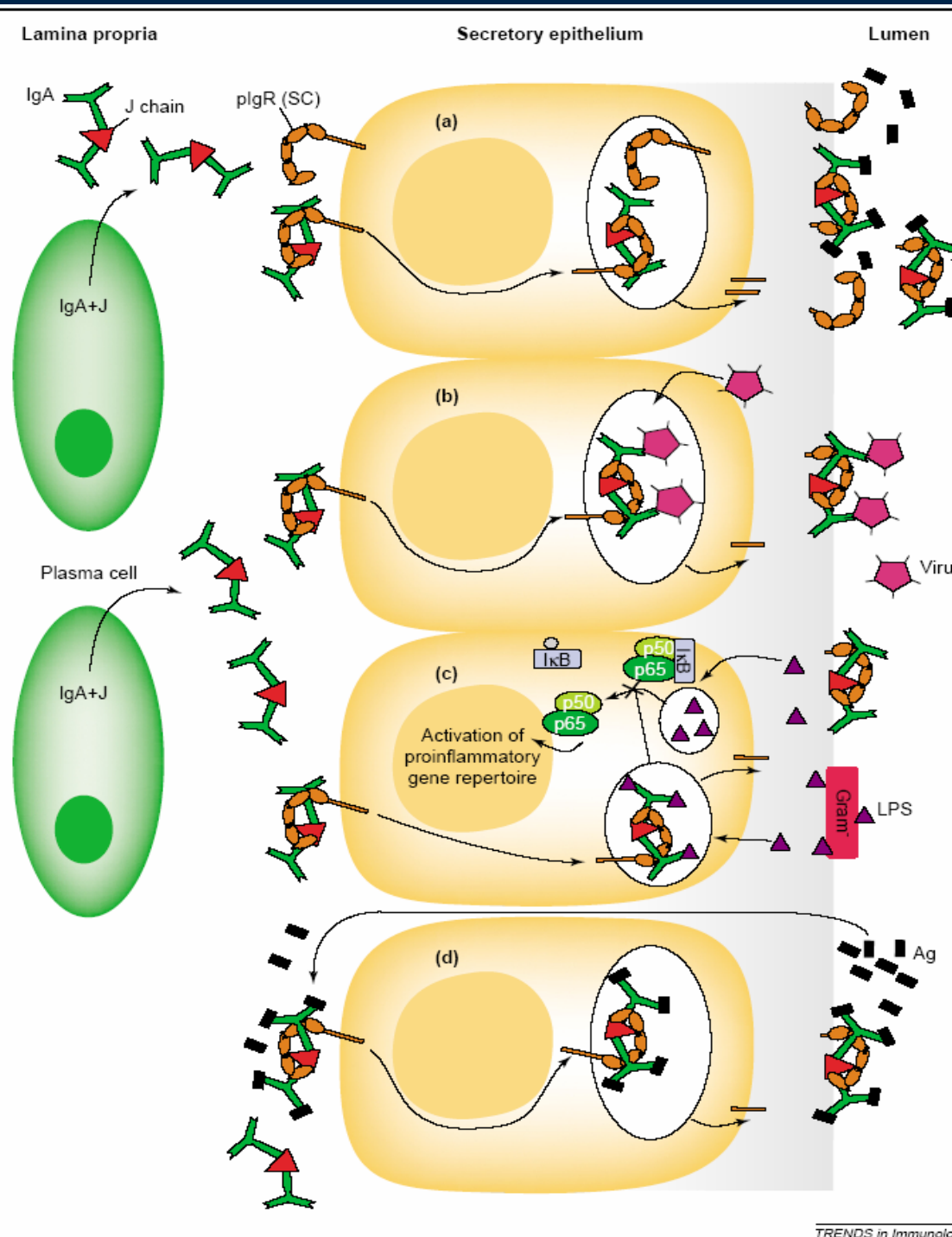
Activa débilmente el complemento

No fija C3b, no recluta células ni mediadores inflamatorios

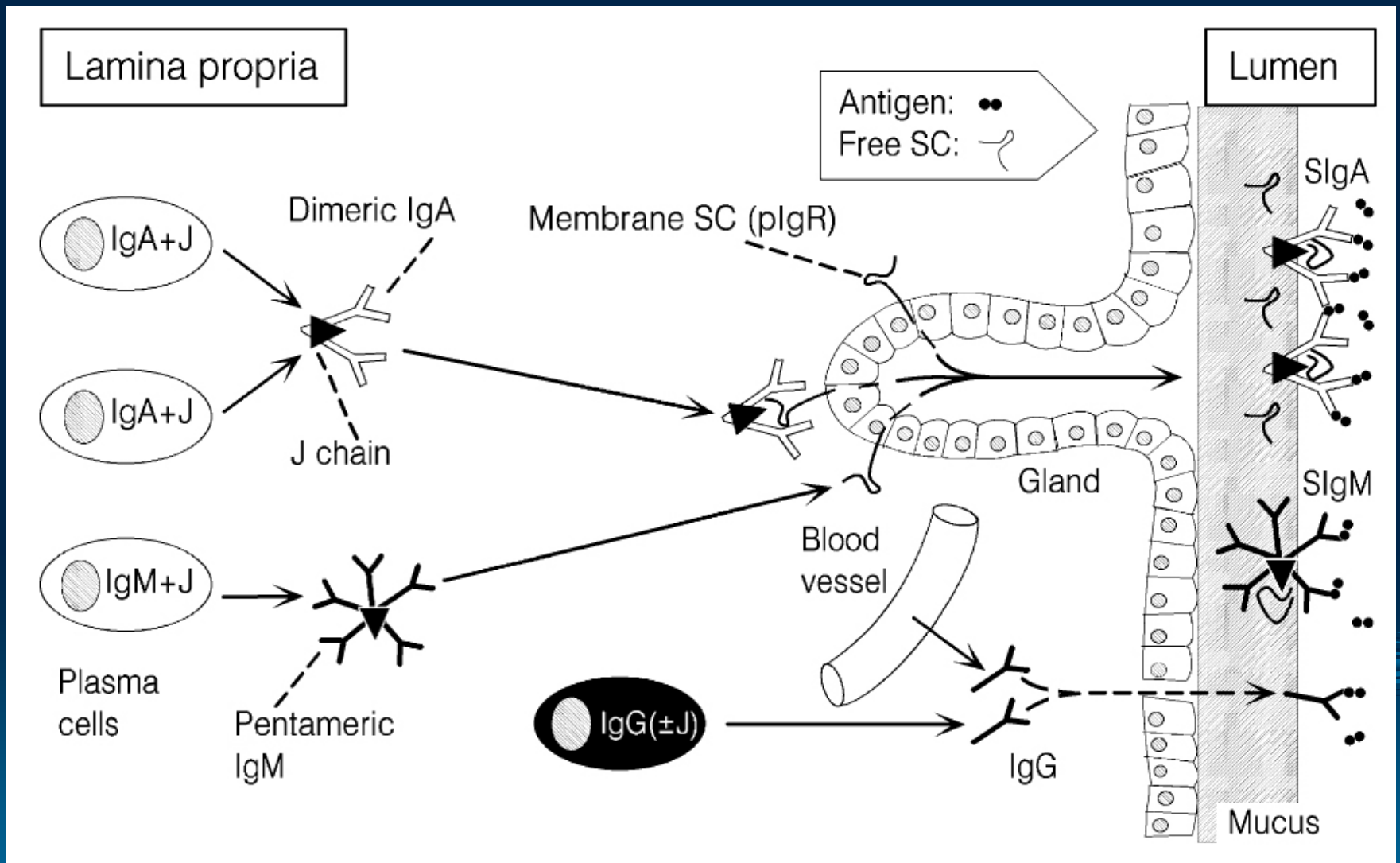
Receptores Fc sobre neutrófilos y macrófagos producen inhibición de la fagocitosis

• Eliminación inmune

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



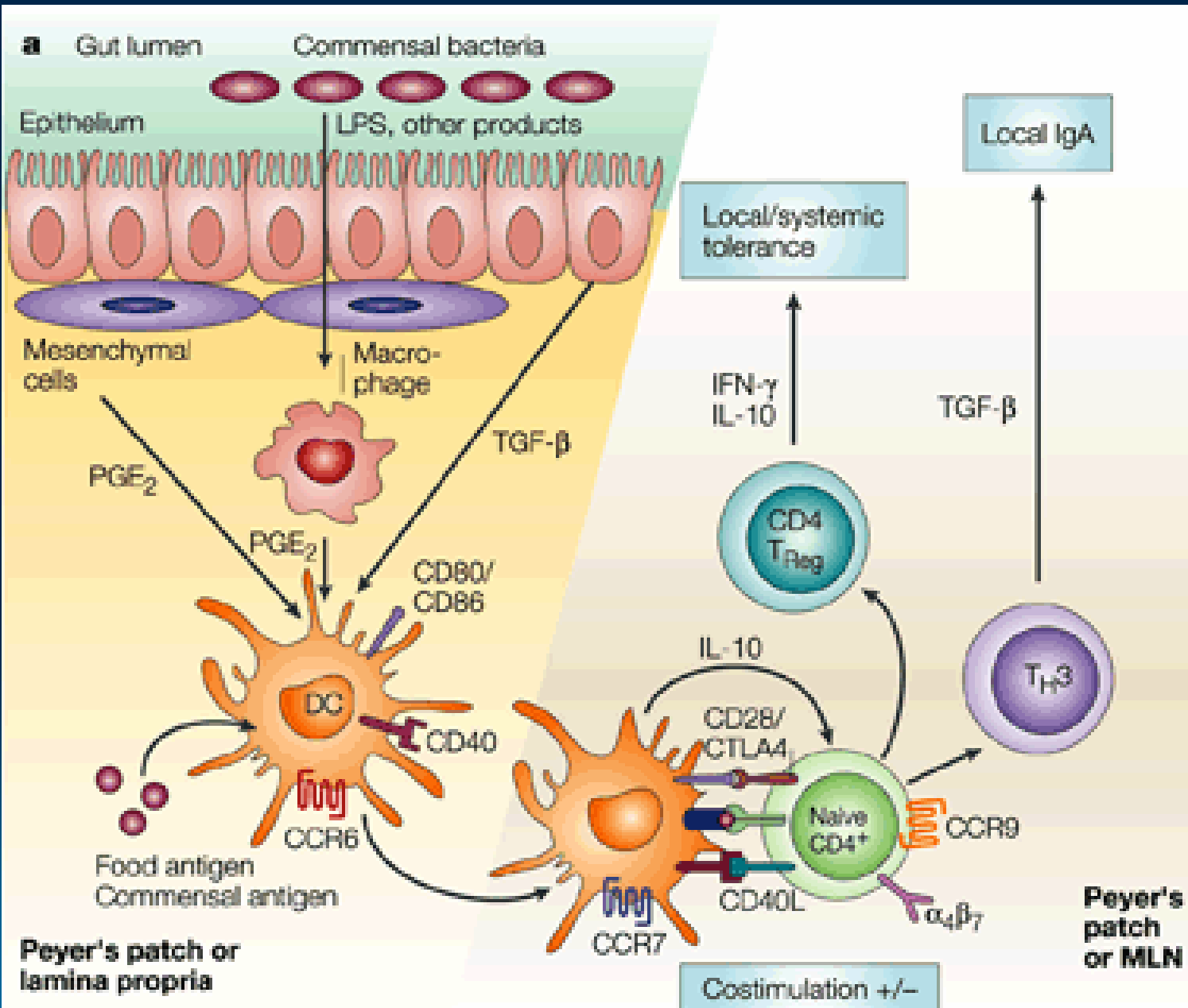
OTRAS INMUNOGLOBULINAS EN LA MUCOSA



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen

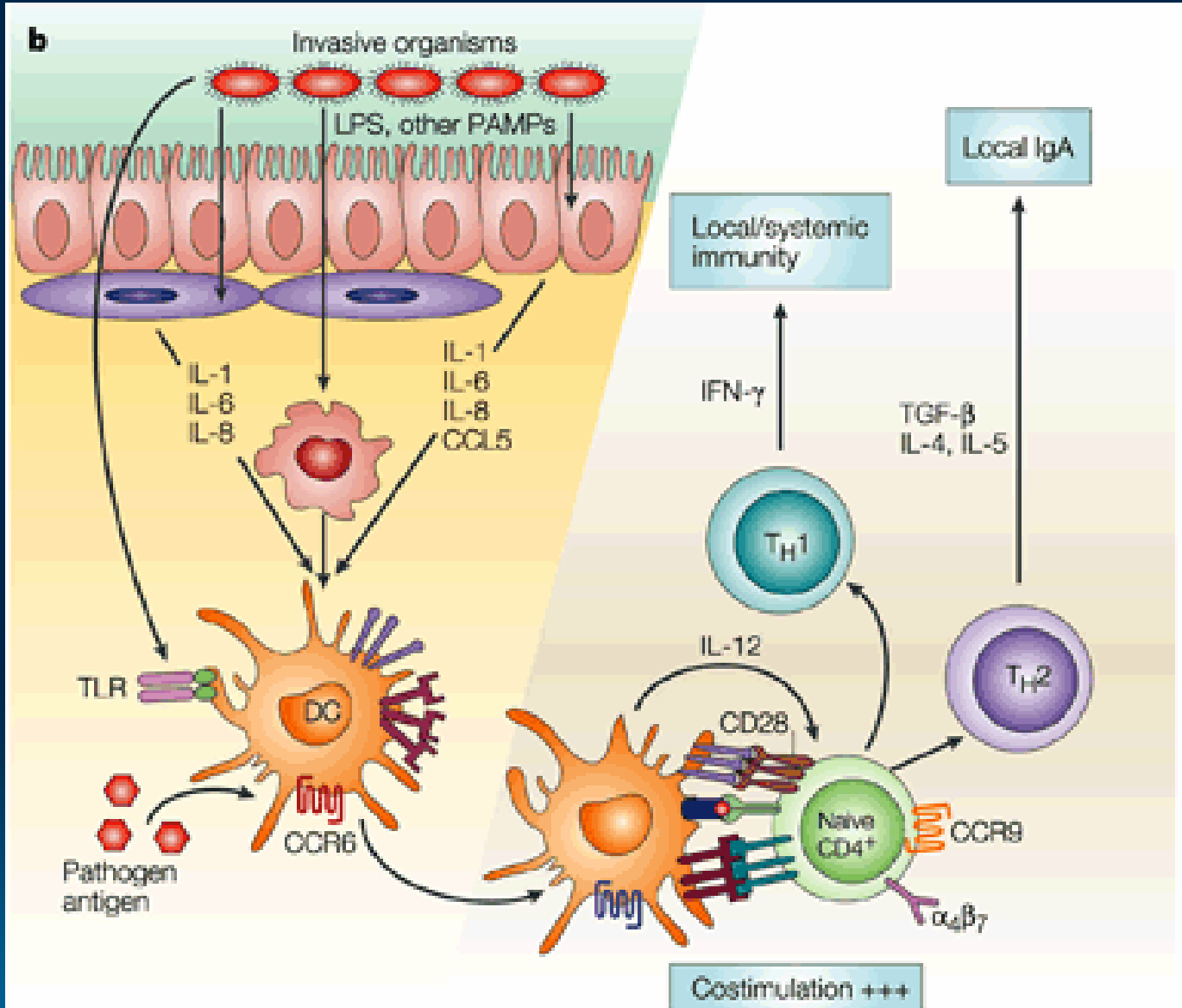
Tolerancia



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen

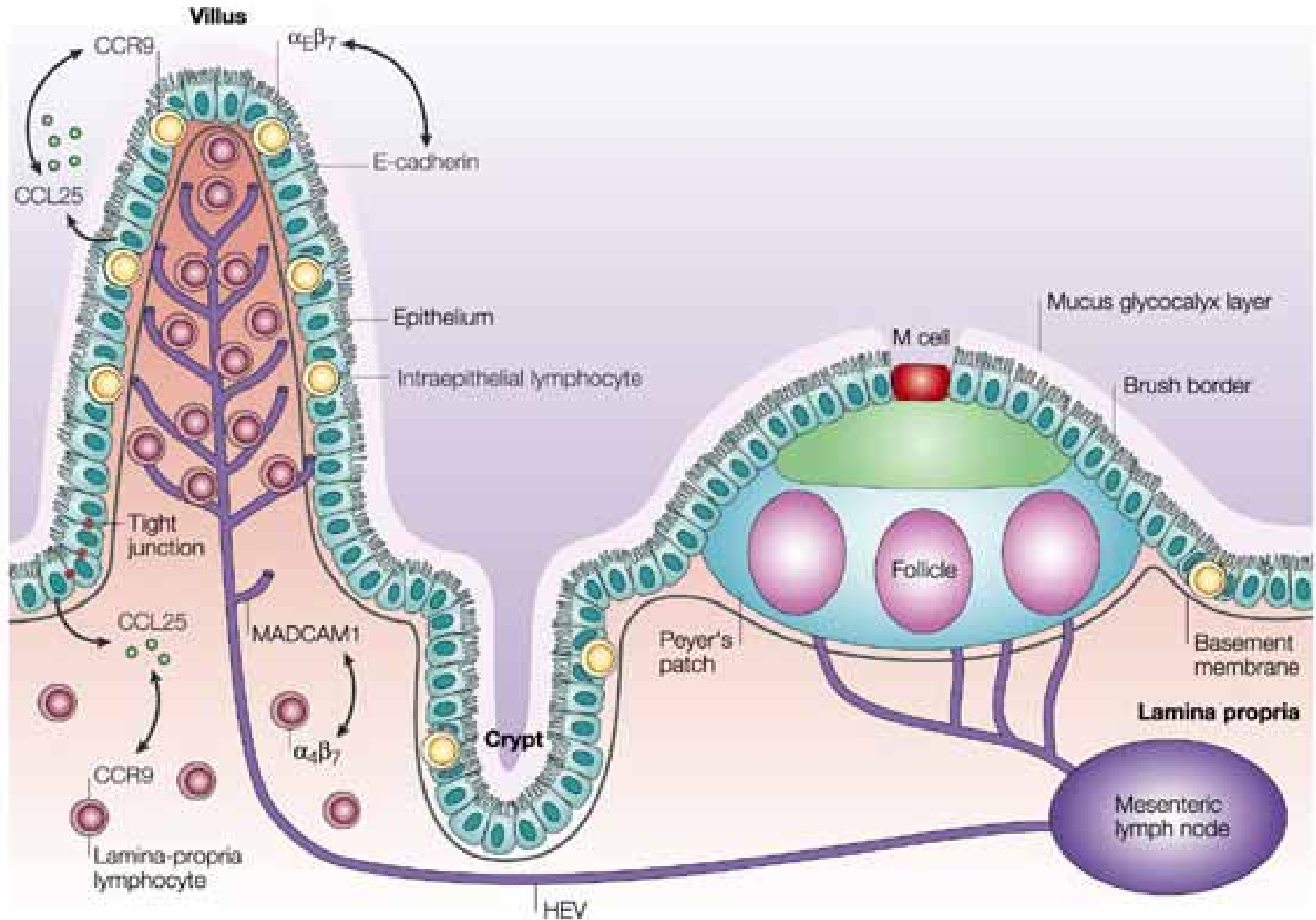
Inflamación



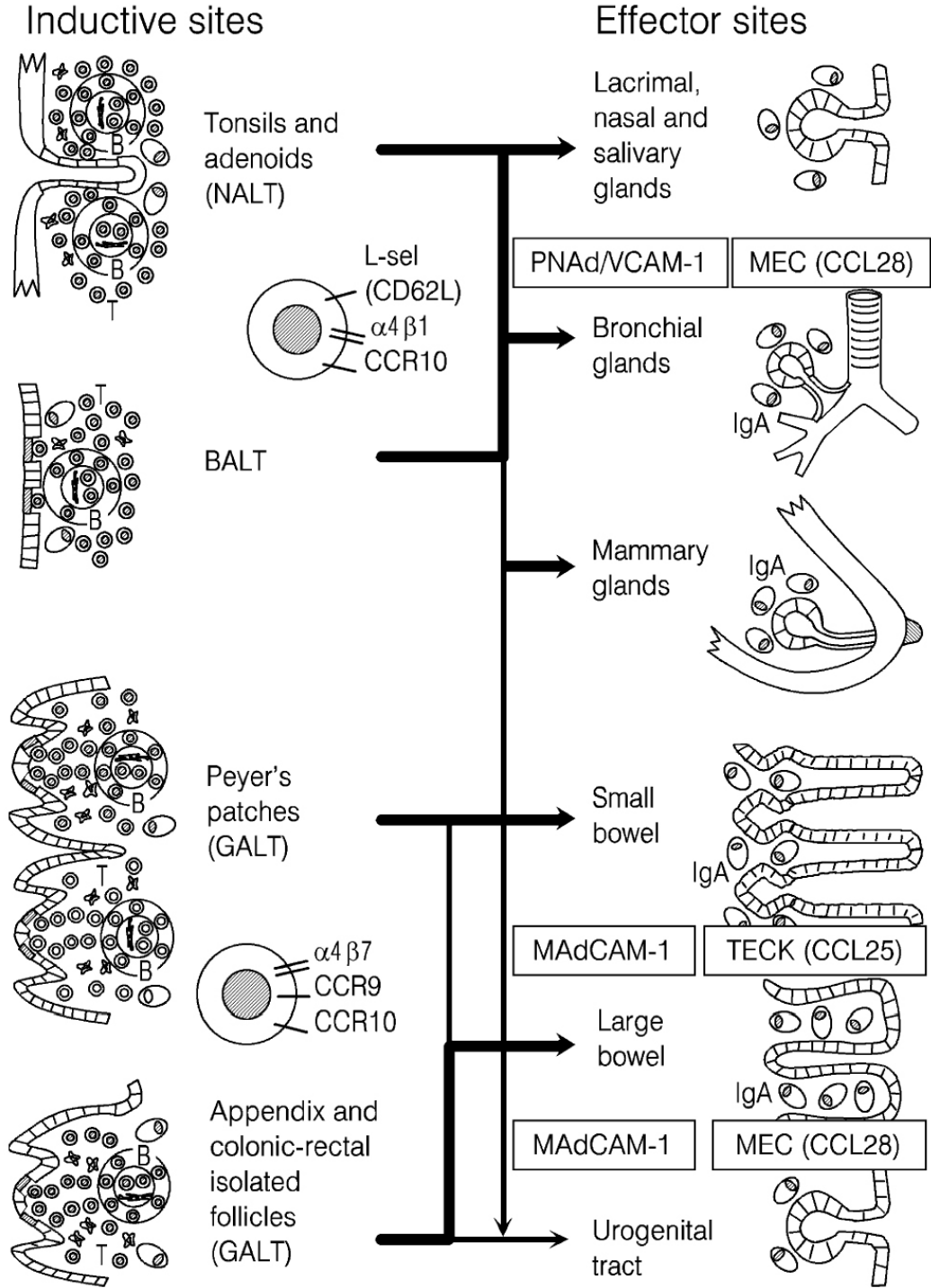
Homing RESIDENCIA EN MUCOSA

- 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



RESIDENCIA EN MUCOSA Células B



- CCR10 sobre LB de mucosa interactúa con CCL28 producido por CE de tracto aerodigestivo superior

- CCR9 interactúa con CCL25 producida por epitelio del intestino delgado

- L-selectina y $\alpha 4 \beta 1$ se unen a PNAAd y VCAM1

SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI

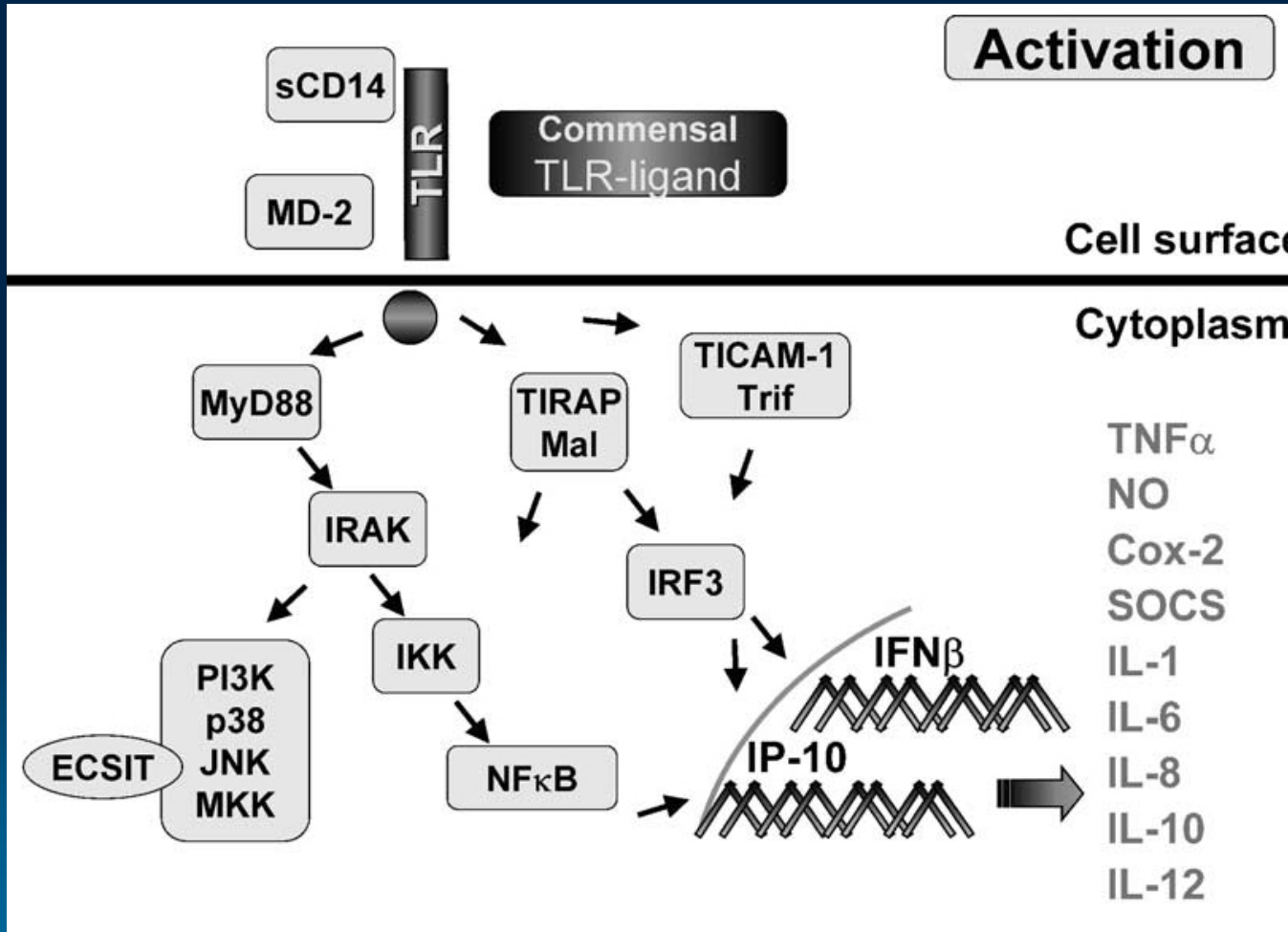
Moléculas claves en RI innata

- AMPs: péptidos antimicrobianos derivados del epitelio

Defensinas, catelicidinas, lisozimas

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

SISTEMA IMMUNE INNATO EN TRACTO GI

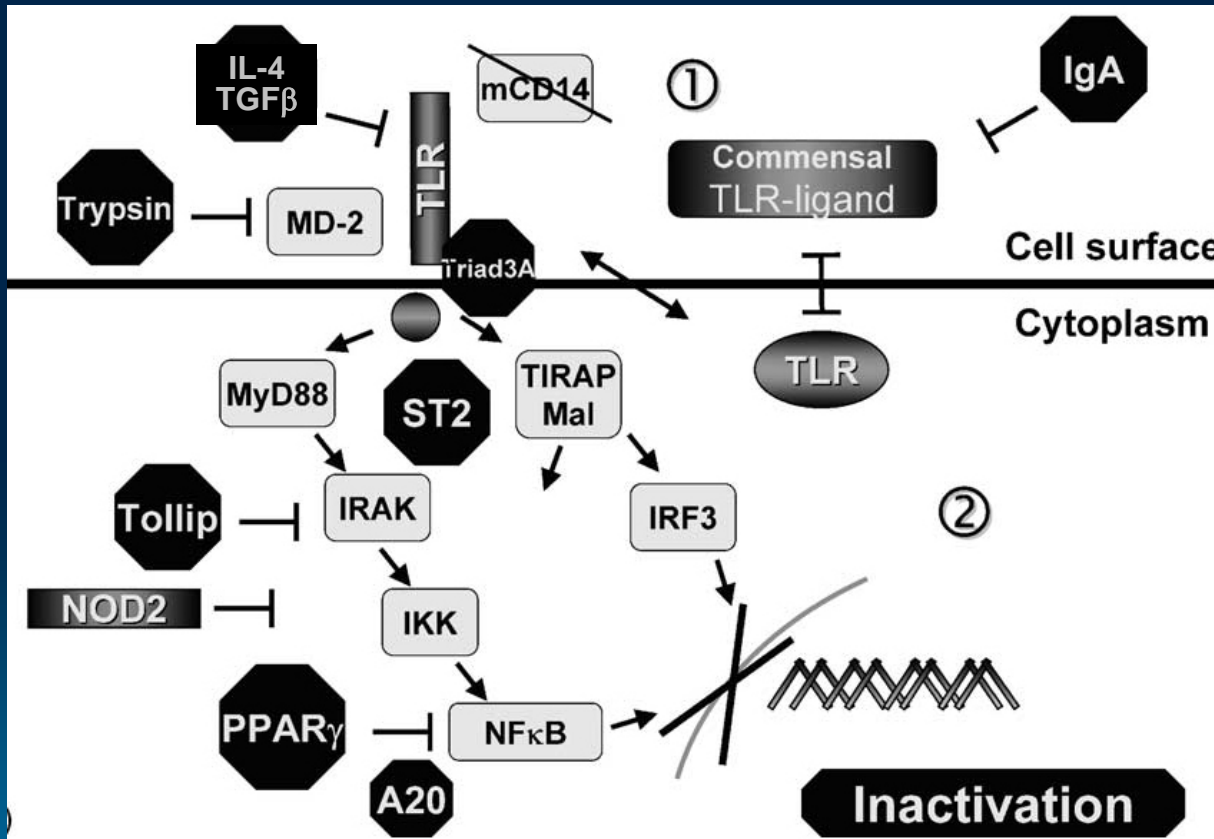


TLR

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

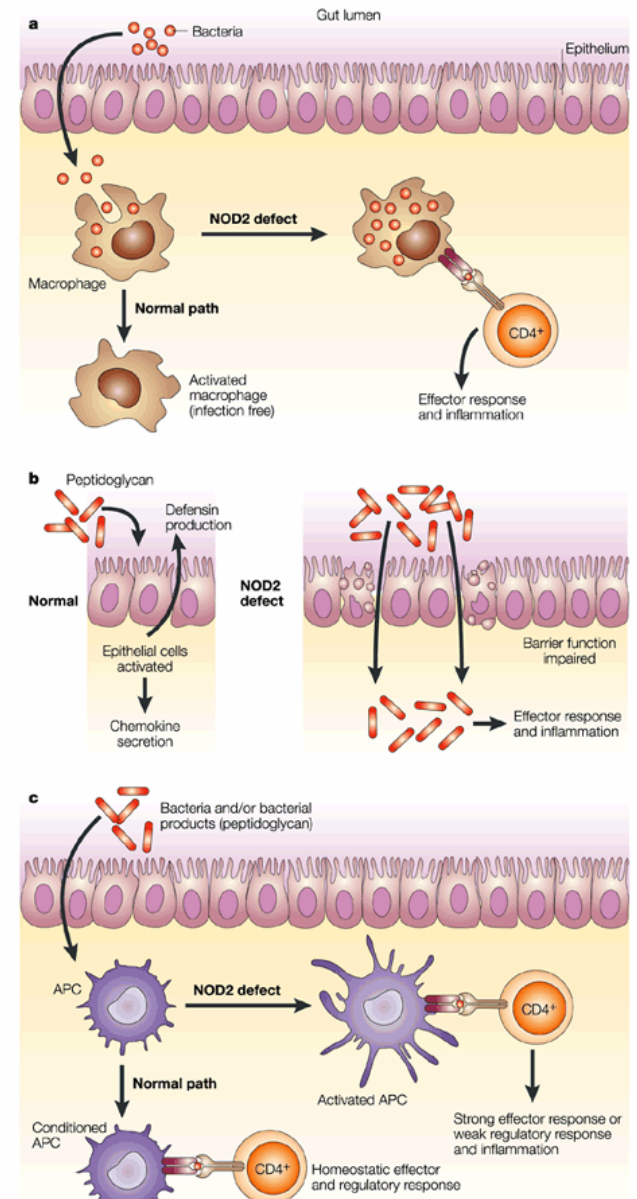
Nod1 RECEPTORES
INTRACELULARES DE
Nod2 PEPTIDOGLICANOS

Poseen CARD (dominios de reclutamiento y activación de caspasas)

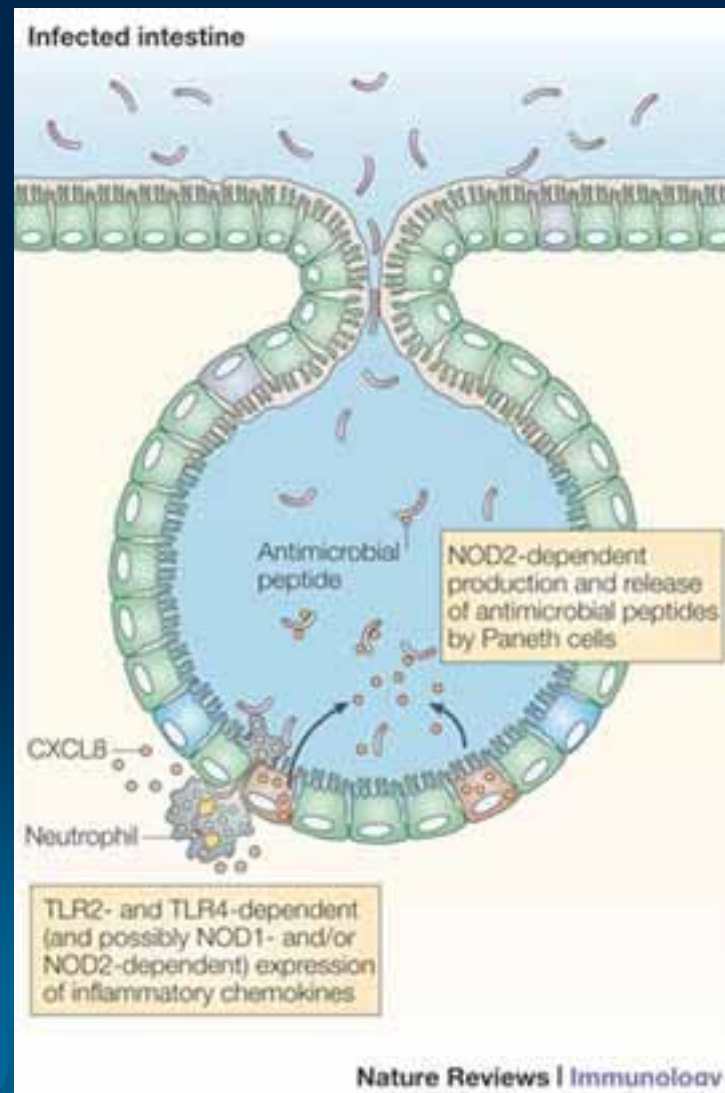
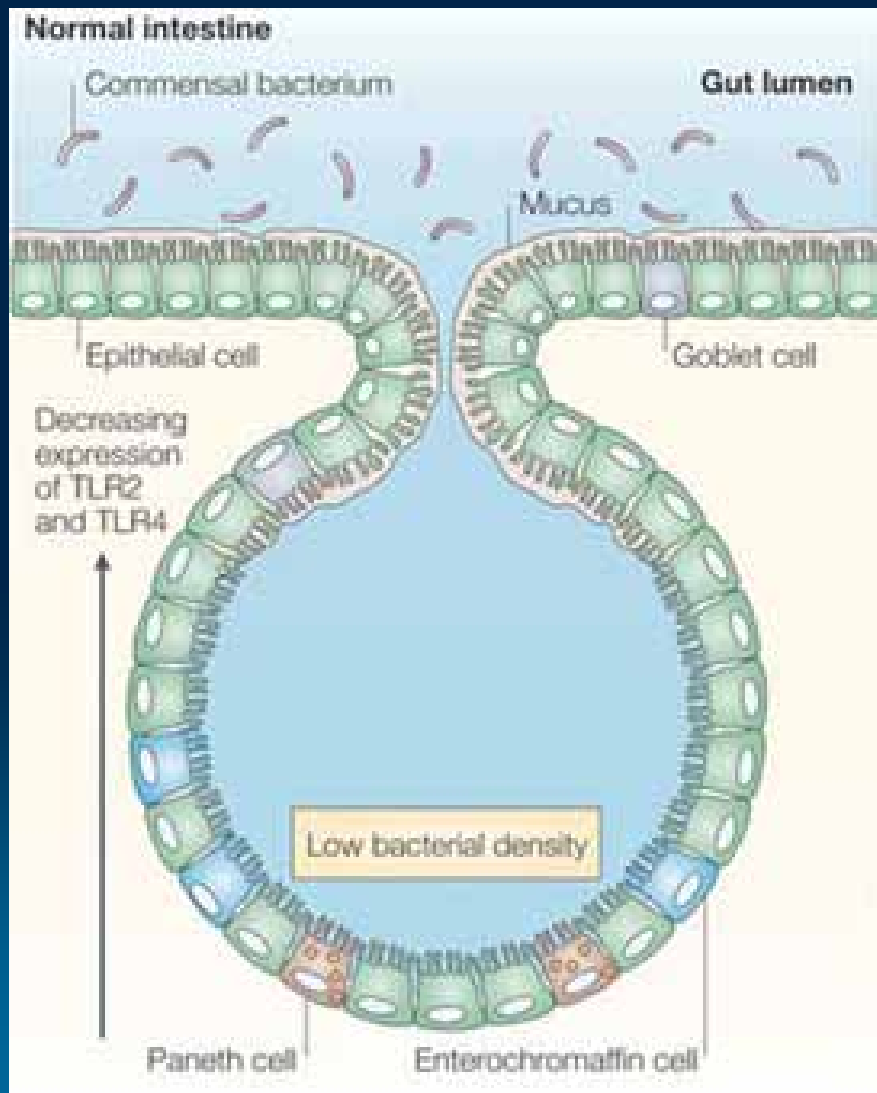
Pueden interactuar con caspasa 9 y promover apoptosis

Se unen al complejo IKK

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



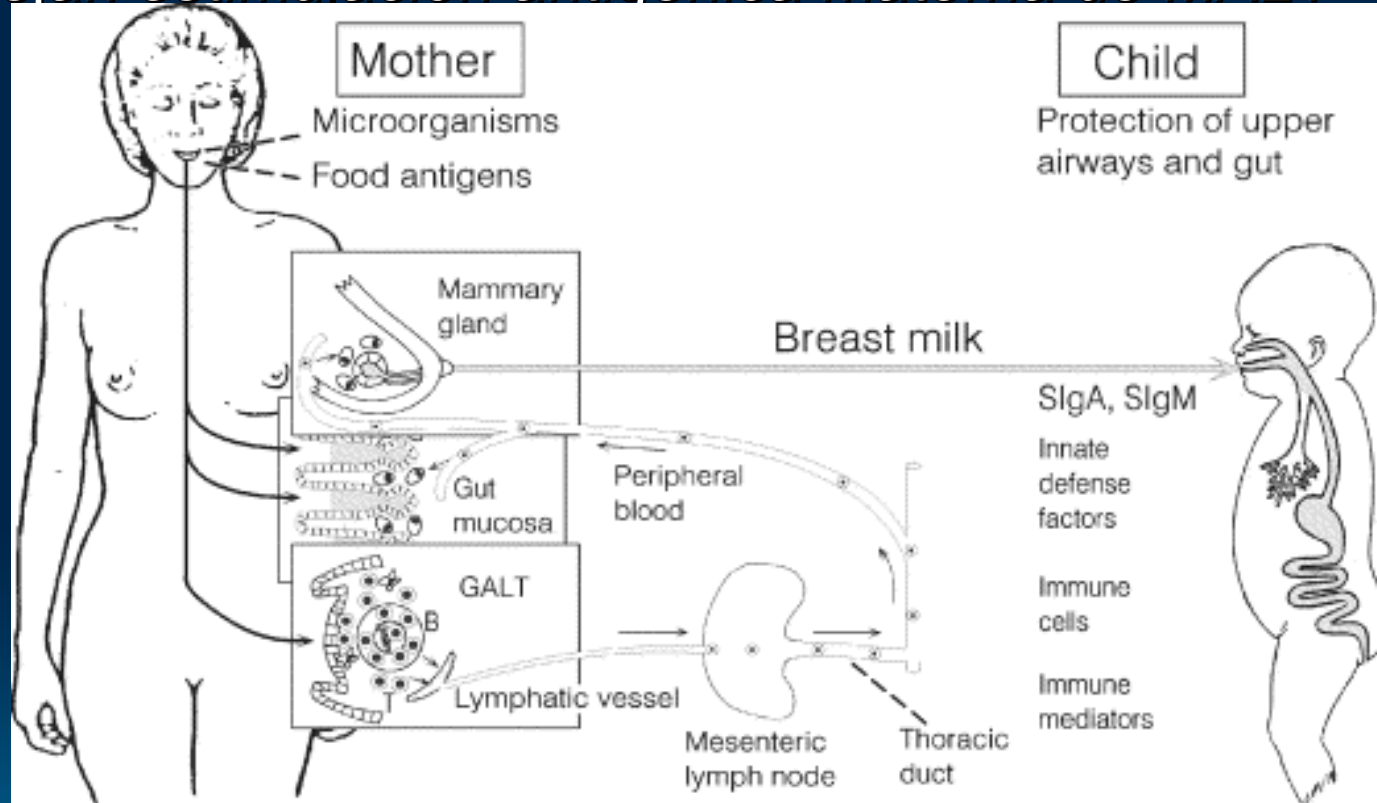
SISTEMA IMMUNE INNATO EN TRACTO GI



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



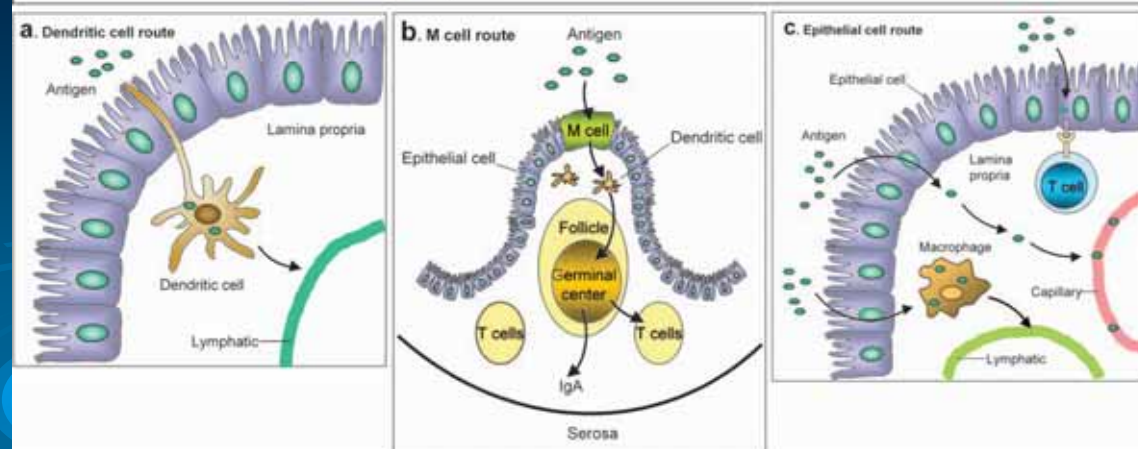
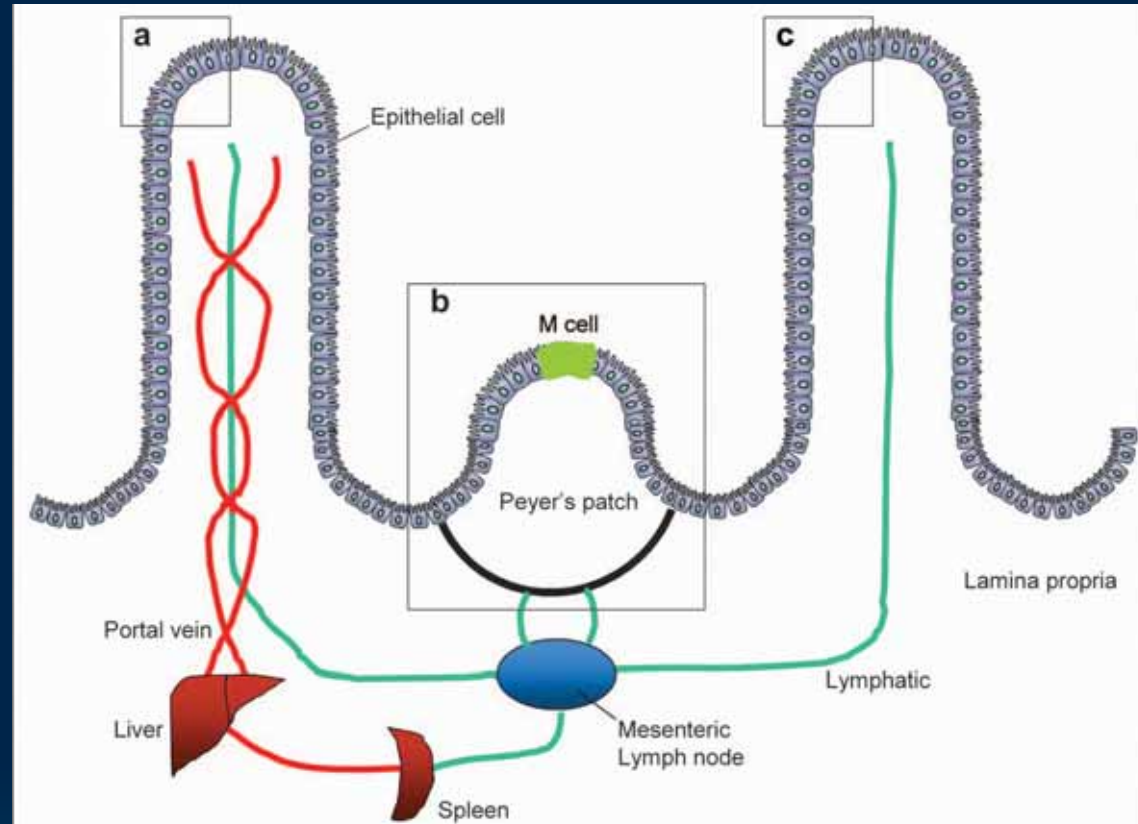
- Calostro:

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

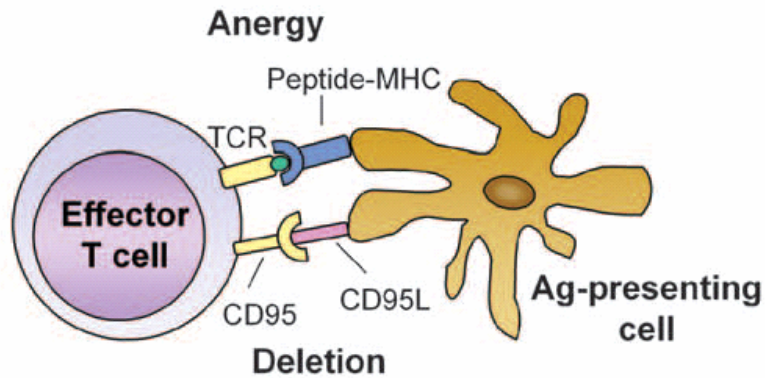
- Citoquinas TGF β , IL-6, IL-10

TOLERANCIA ORAL

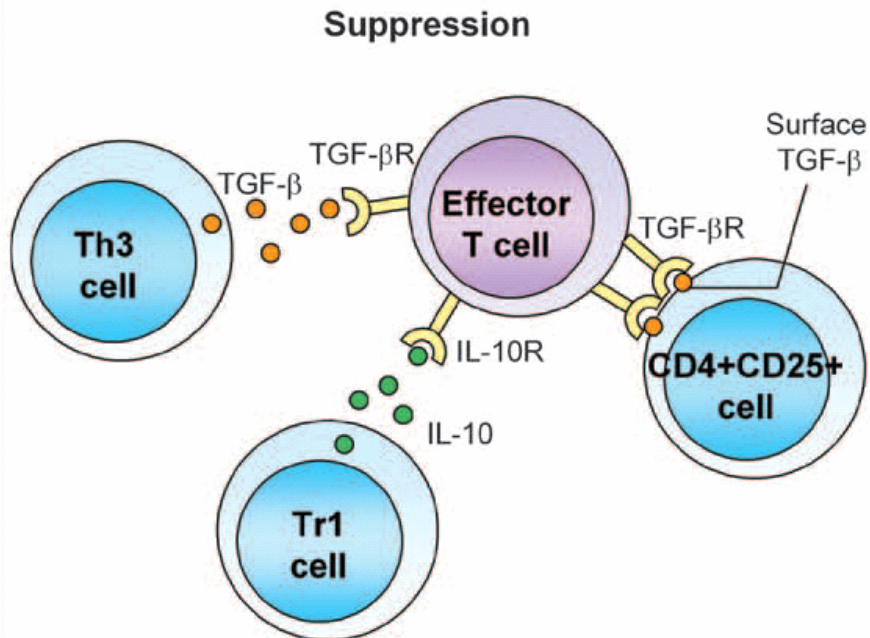
Ingestión o inhalación de un Ag que genera un estado refractario o disminución de la capacidad de respuesta hacia ese Ag, cuando se hace un desafío con ese mismo Ag por vía sistémica



b. High-dose Tolerance



c. Low-dose Tolerance



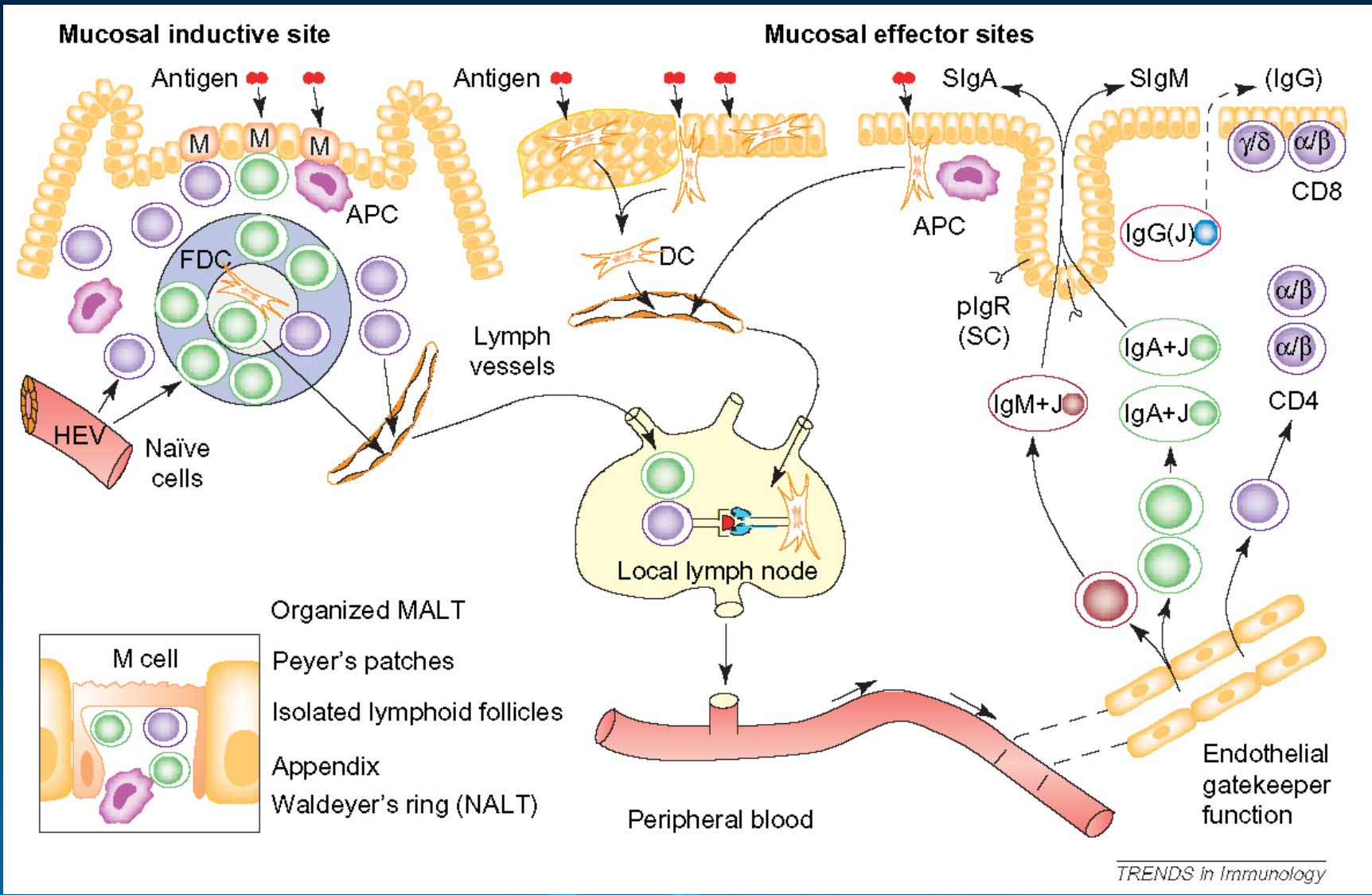
TOLERANCIA ORAL

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