



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
CATEDRA DE INMUNOLOGÍA

La Respuesta Inmune en las Mucosas.

César Pérez-Maldonado, PhD.

2009.

La Respuesta Inmune en las Mucosas.

Membranas Mucosas: 300-400 m²

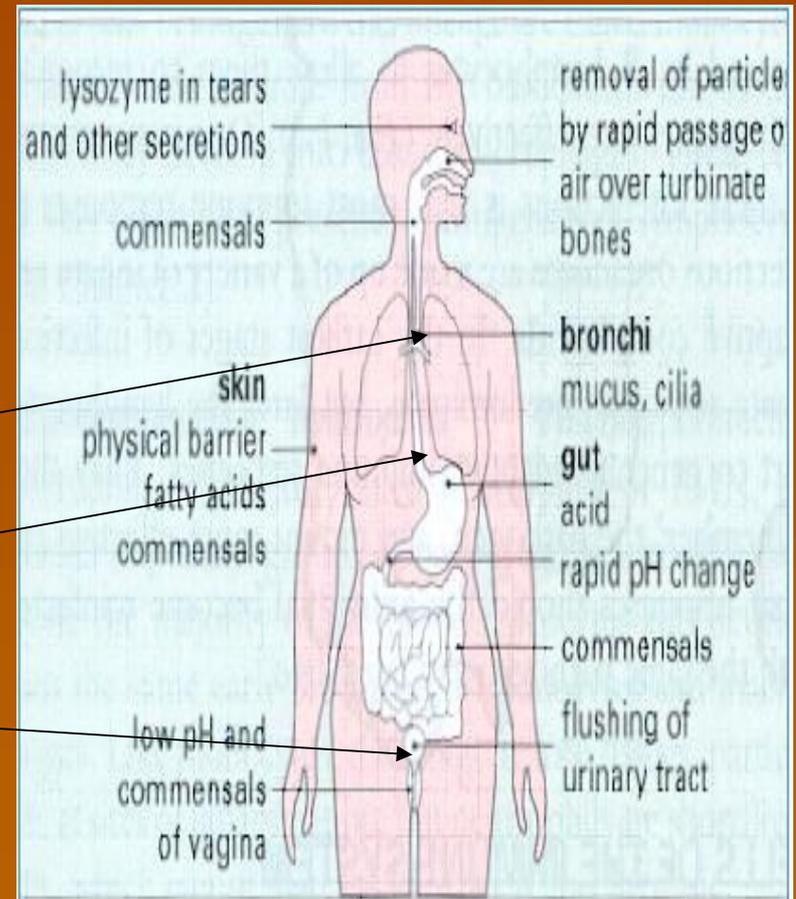


EPITELIOS DE
REVESTIMIENTO

Sistema Respiratorio

Sistema Digestivo

Sistema Urogenital



La Respuesta Inmune en las Mucosas.

Funciones de las Membranas Mucosas

Protección y Defensa.
Equilibrio con el medio
externo.

Agentes extraños:
Aire.

Alimentos.

Contacto Íntimo.

La Respuesta Inmune en las Mucosas.

FUNCIONES DE LAS MUCOSAS

Transporte de macromoléculas

Absorción

Función secretora y de barrera (primera barrera física e inmune).
(Mucinas, defensinas e Inmunoglobulinas)

Exclusión de antígenos

Prevenir la colonización por microorganismos potencialmente patógenos y evitar la captura de Ag no degradados.

Impiden el paso de péptidos y macromoléculas antigénicas (hasta 2 kDa de tamaño) por sus uniones intercelulares.

La Respuesta Inmune en las Mucosas.

FUNCIONES DE LAS MUCOSAS

Promotoras de la TOLERANCIA.

Previene la aparición de respuesta inflamatoria frente a la flora intestinal y los componentes (antígenos) provenientes de la dieta.

Mediadoras de la relación simbiótica entre los microorganismos comensales y el hospedador.

La Respuesta Inmune en las Mucosas.

Equilibrio con el medio
externo

Exposición constante de antígenos
(500-1000 especies diferentes)



Microorganismos
Patógenos / Comensales



Mecanismos de Defensa



Tolerancia.
(Simbiosis).



La Respuesta Inmune en las Mucosas.

Protección de las Membranas Mucosas

Tejido Linfoide Asociado a las Mucosas.

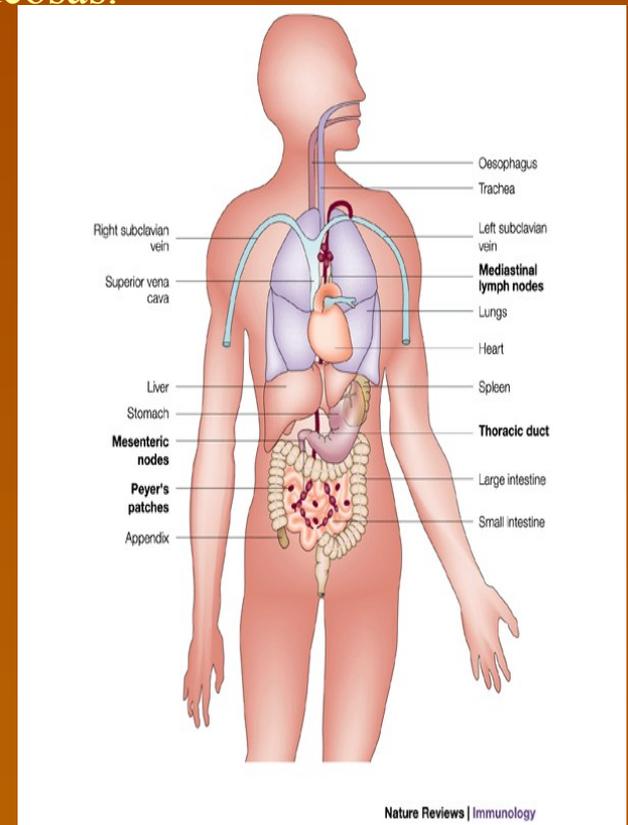
MALT.

Tejido Organizado:

Amígdalas,
Apéndice,
Placas de Peyer.

Tejido Laxo:

Lámina Propria de los “villi” intestinales.

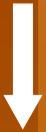


Nature Reviews | Immunology

La Respuesta Inmune en las Mucosas.

Sistema Integrado de las Mucosas (SIM)

Tracto Respiratorio (BALT/NALT)
Tracto Urogenital
Tracto Gastrointestinal (GALT)



NALT

Amígdalas:

Linguales

Palatinas

Parafaríngeas (Adenoides)



GALT

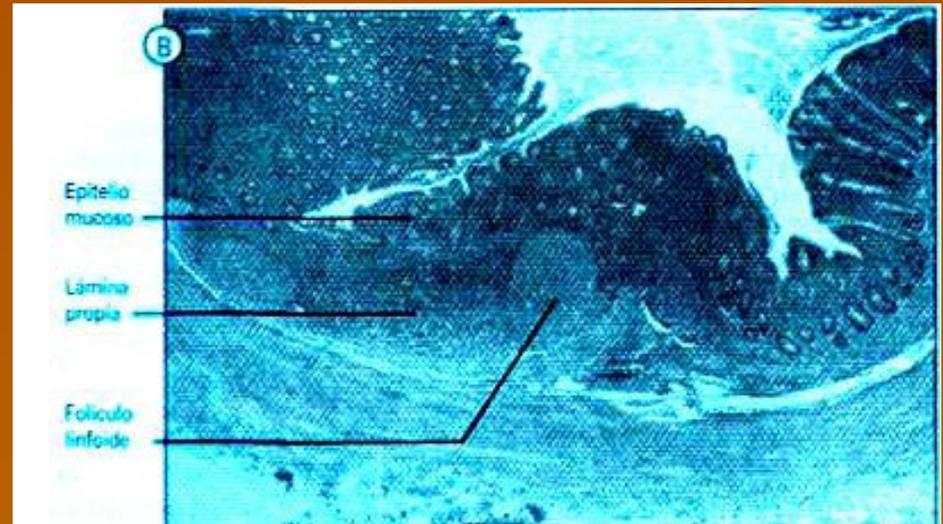
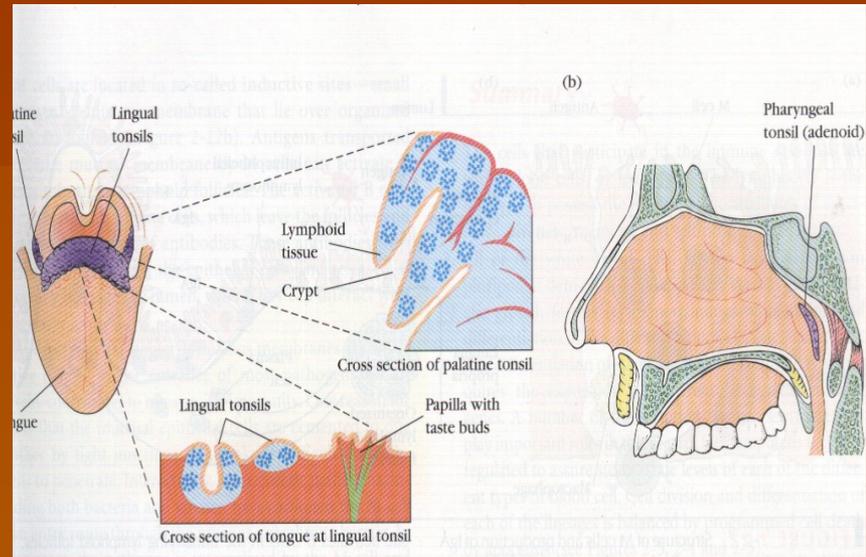
Tracto Gastrointestinal:

Epitelio

Lámina Propria

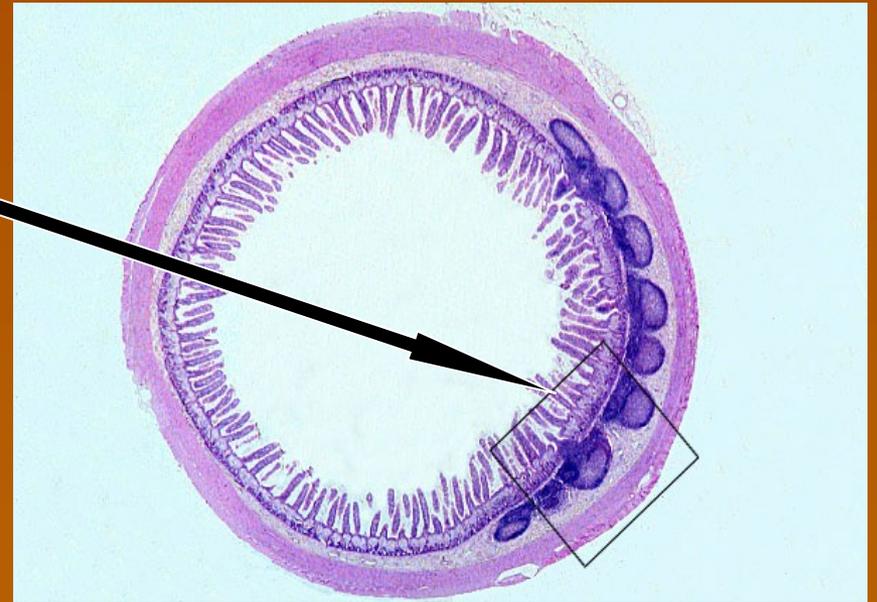
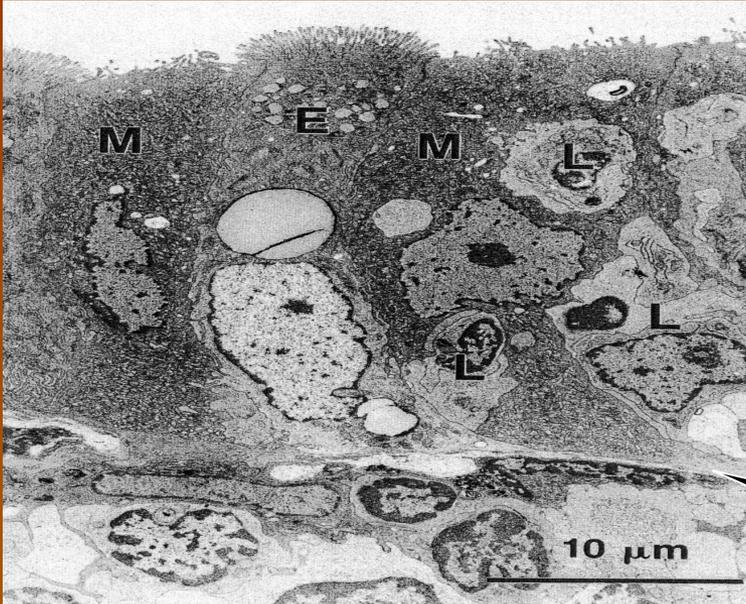
Placas de Peyer

(tejidos linfoides organizados)



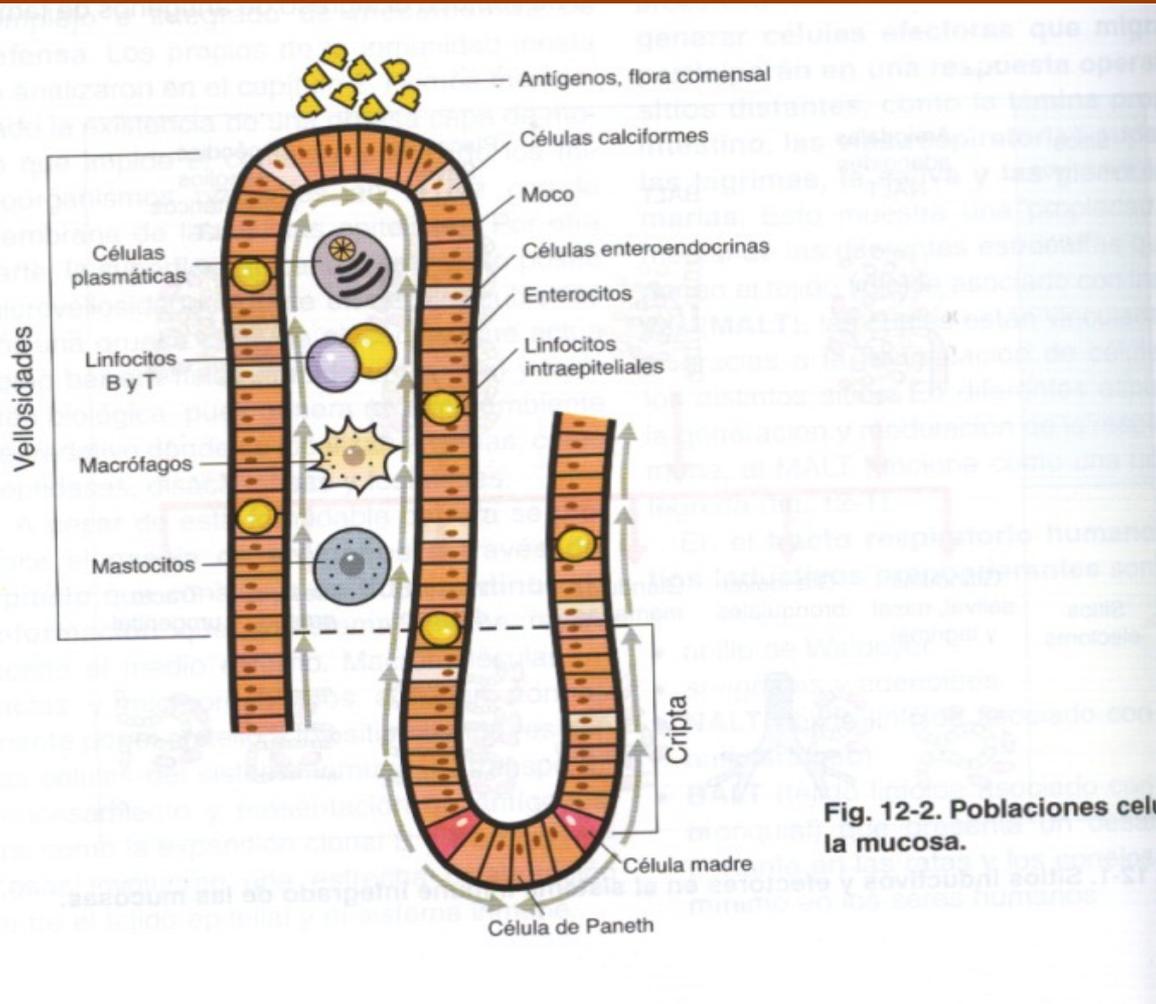
La Respuesta Inmune en las Mucosas.

Ubicación del GALT



La Respuesta Inmune en las Mucosas.

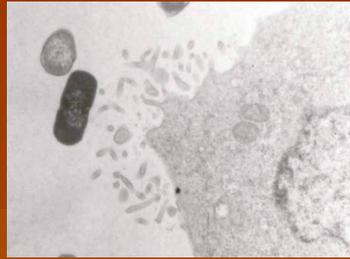
POBLACIONES DE LAS MUCOSAS



GALT/NALT

80% de los linfocitos

La Respuesta Inmune en las Mucosas.



PATÓGENOS

COMENSALES

Mecanismos de **Defensa**

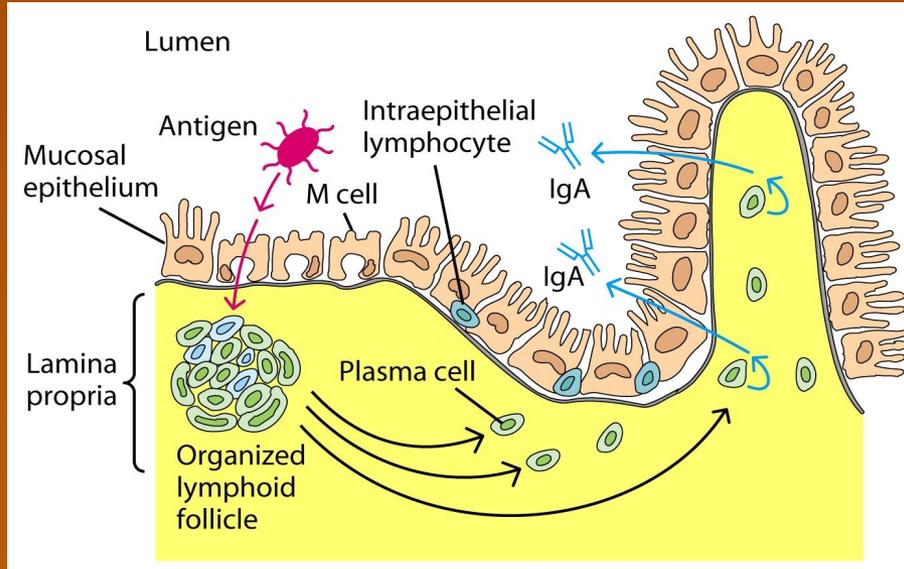
Mecanismos de **Tolerancia**

INESPECÍFICOS

TLR'S
NOD-NLR

INESPECÍFICOS

TLR'S
NOD-NLR



Factores de Transcripción
(NF- κ B, etc)

Citoquinas Inflamatorias

Factores de Transcripción
(NF- κ B, etc)

Citoquinas Regulatoras

La Respuesta Inmune en las Mucosas.

SITIOS INDUCTORES Y EFECTORES EN EL SIM (Sistema Integrado de las Mucosas)

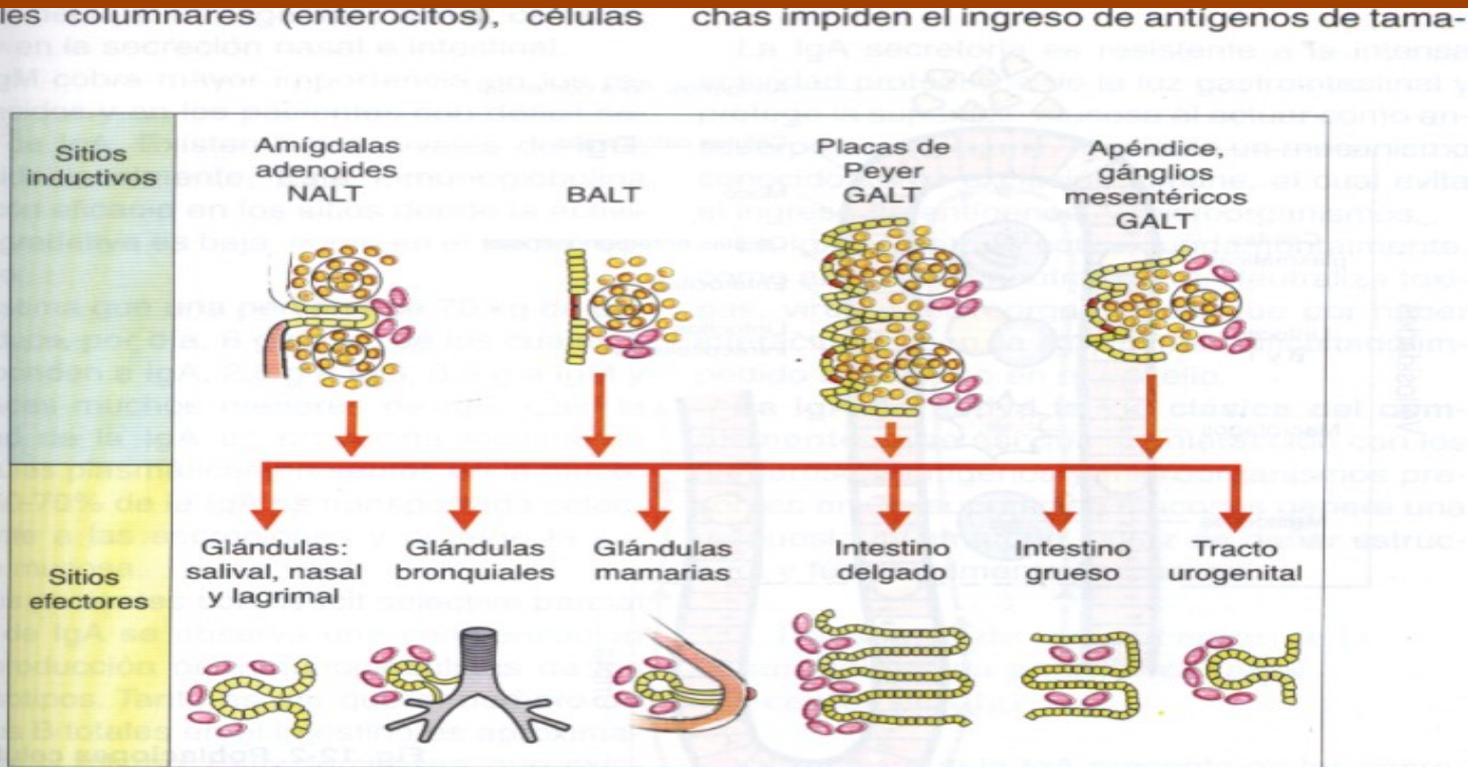
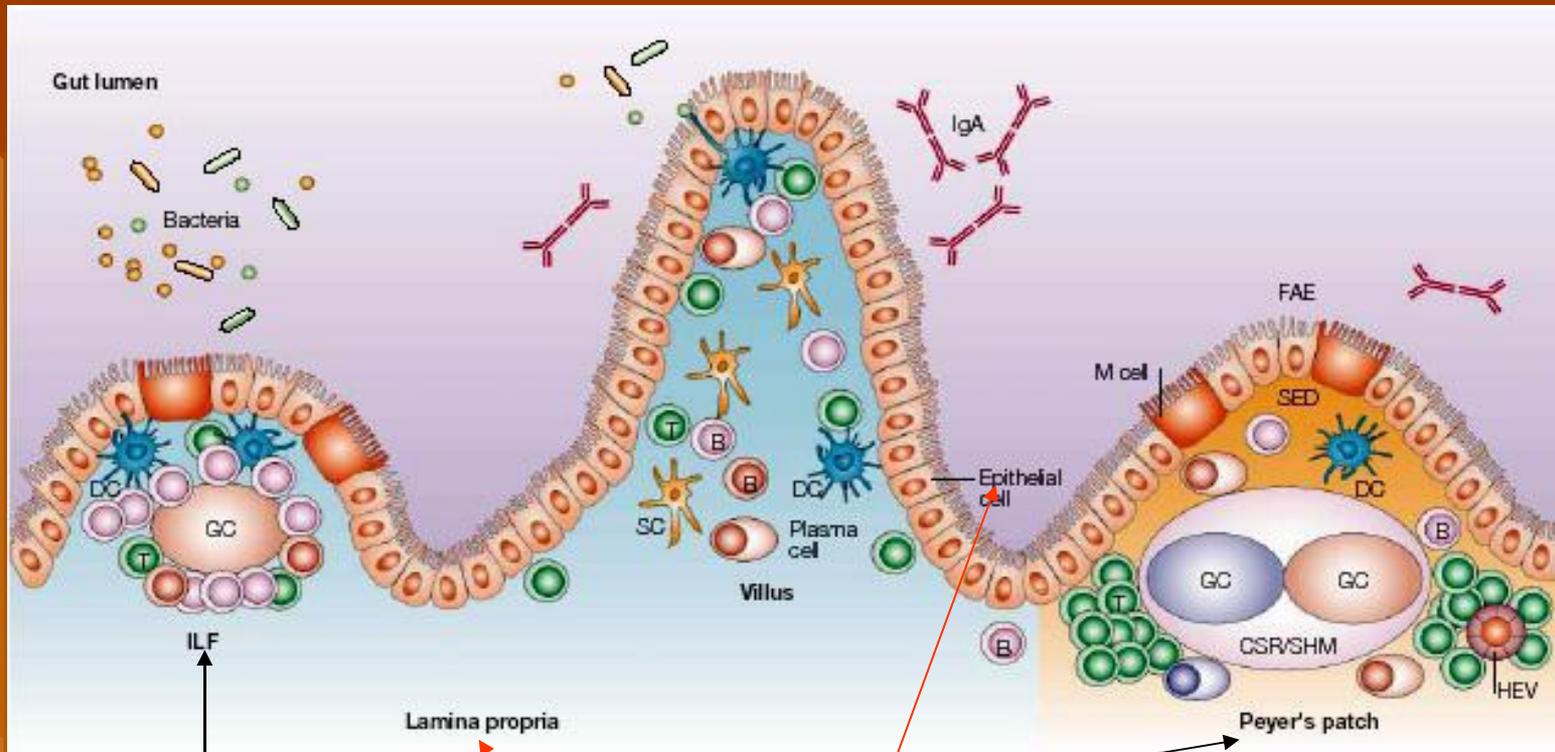


Fig. 12-1. Sitios inductivos y efectores en el sistema inmune integrado de las mucosas.

La Respuesta Inmune en las Mucosas.



Sitios Inductores

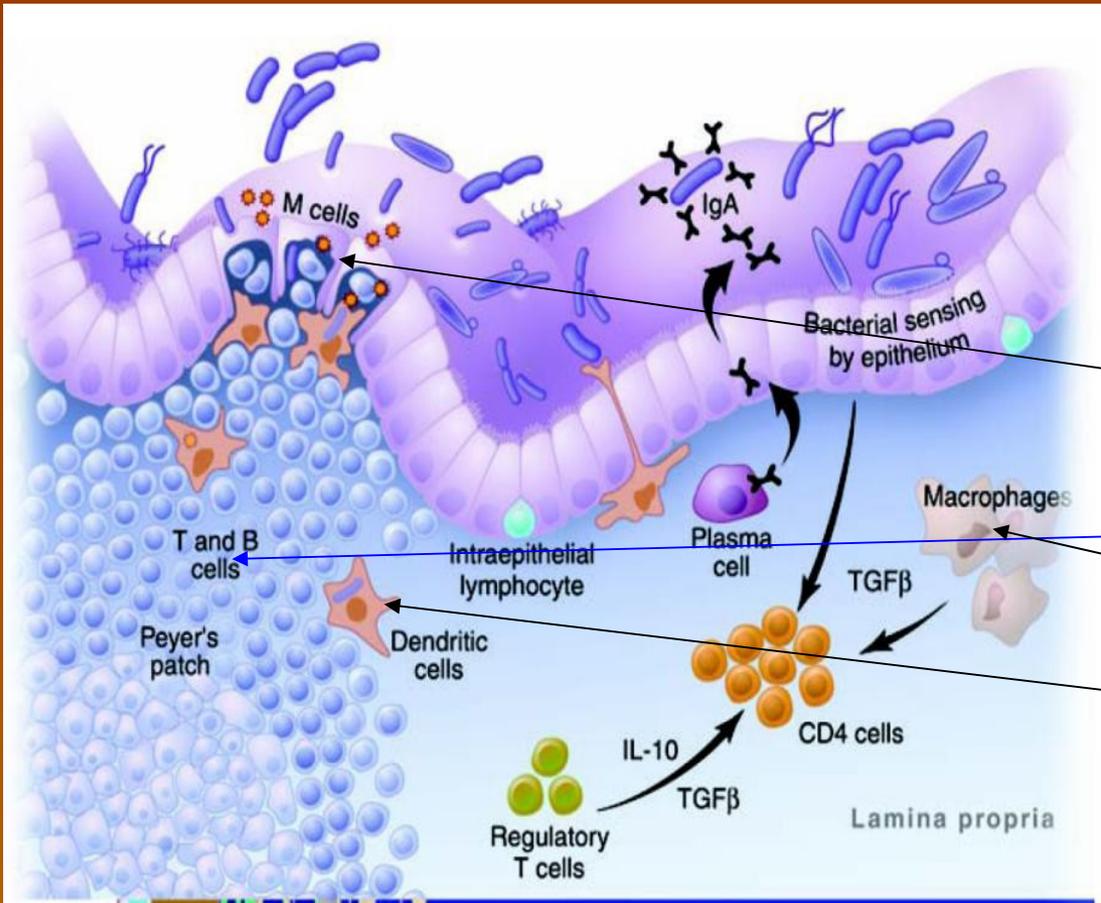
Foliculos Linfoides
Placas de Peyer

Sitios Efectores

Lámina Propia
Epitelio Intestinal

La Respuesta Inmune en las Mucosas.

SIM (Sistema Integrado de las Mucosas)



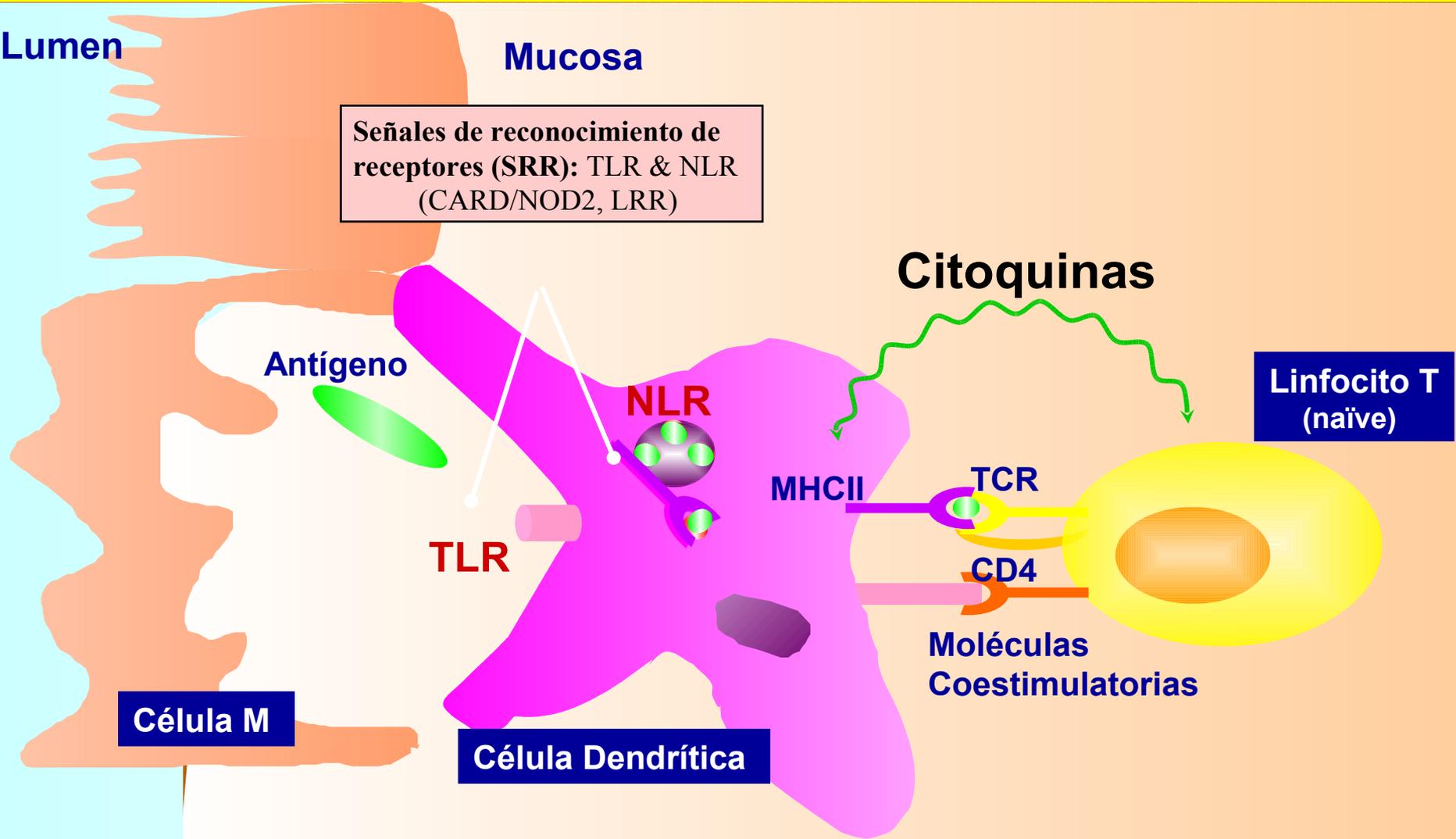
Células M

Linfocitos T y B

Macrófagos

Células dendríticas

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE



Lumen

Mucosa

Señales de reconocimiento de receptores (SRR): TLR & NLR (CARD/NOD2, LRR)

Antígeno

NLR

TLR

MHCII

TCR

CD4

Moléculas Coestimulatorias

Linfocito T (naïve)

Célula M

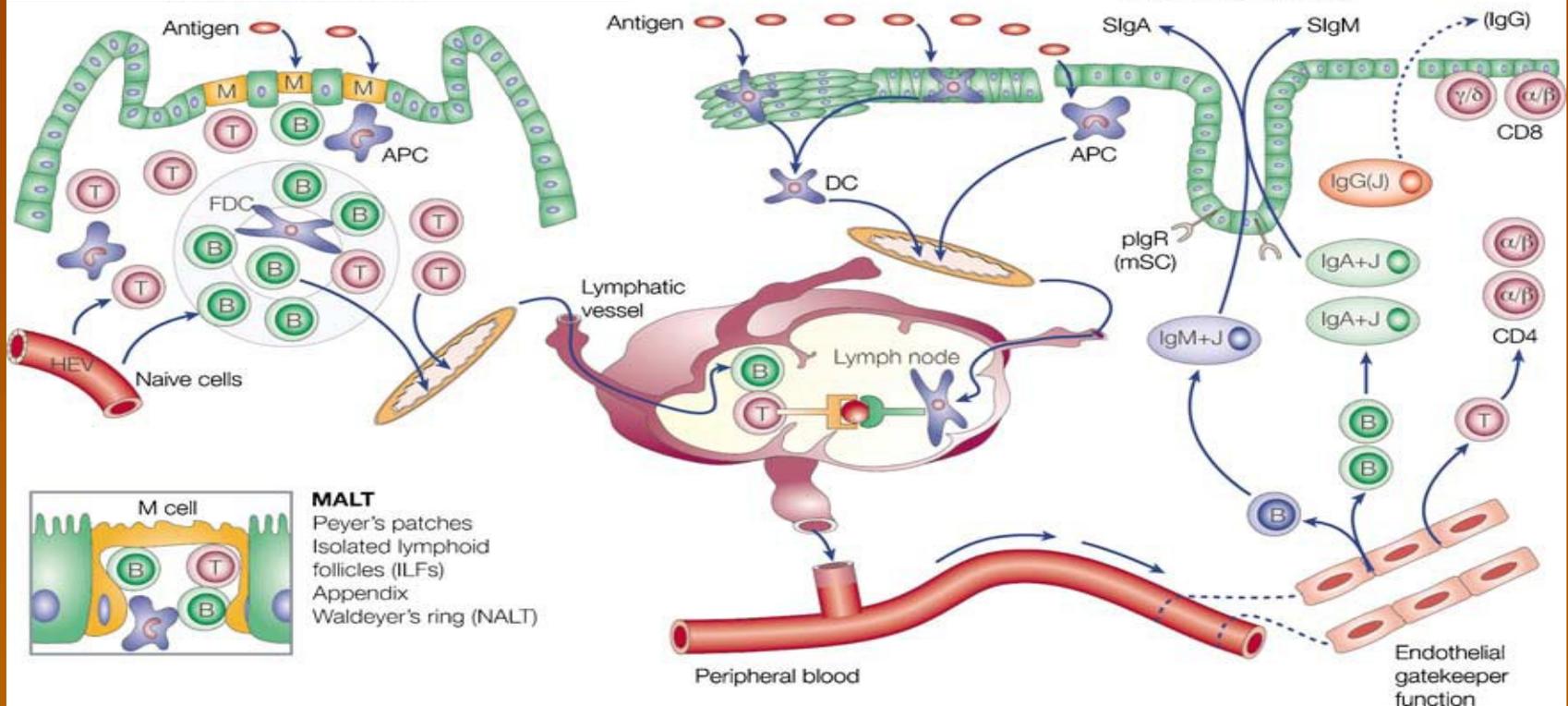
Célula Dendrítica

Citoquinas

La Respuesta Inmune en las Mucosas.

SITIOS INDUCTORES:
Presentación Antigénica a
Linfocitos T y B.

SITIOS EFECTORES:
Diferenciación y Acción de las
células.



La Respuesta Inmune en las Mucosas.

ELEMENTOS DE LOS SITIOS INDUCTORES

CÉLULAS M:

Especializadas en “captar” antígenos y llevarlo “intacto” a las células dendríticas /macrófagos.

Epitelio aplanado y ausente de “villi”.

Invaginación profunda o “bolsillo” en la zona basolateral de la membrana repleto de Linfocitos T y B

NO EXPRESAN MOLECULAS MHC II

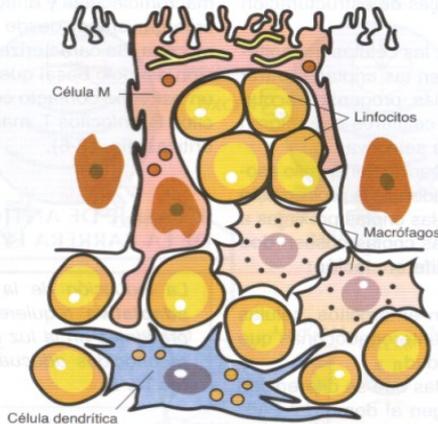


Fig. 12-6. Célula M y su microentorno celular, rico en linfocitos, macrófagos y células dend

La Respuesta Inmune en las Mucosas.

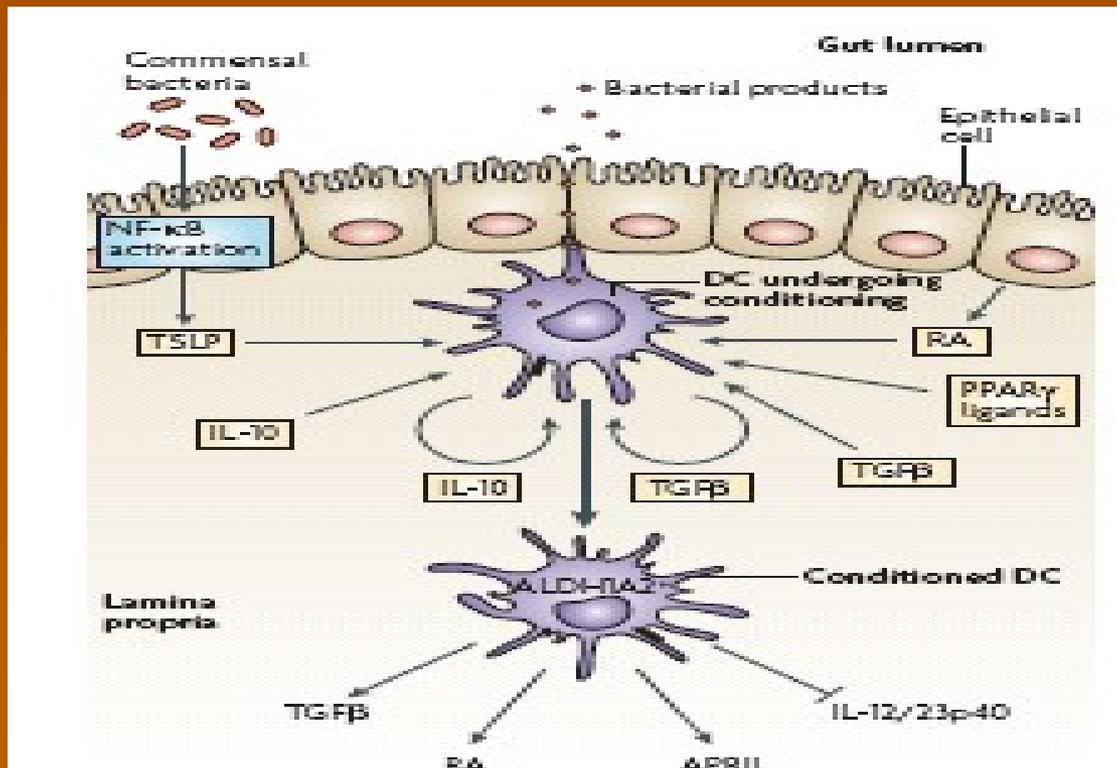
ELEMENTOS DE LOS SITIOS INDUCTORES

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Ubicación Subepitelial de la Placa de Peyer

Zonas de células T en la lámina propia

Reconocen receptores Toll TLR/NLR (NO2/CARD5)



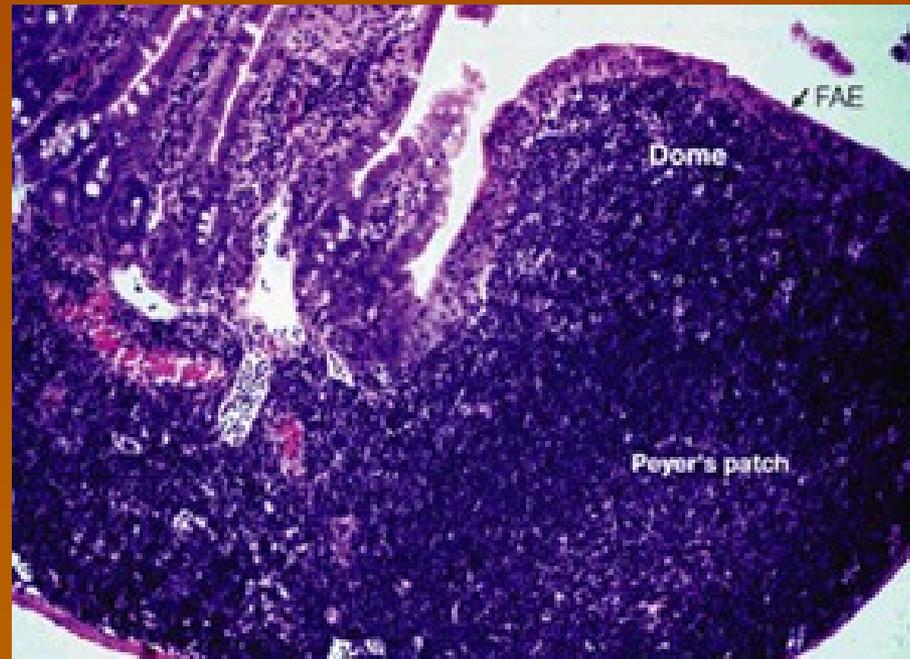
La Respuesta Inmune en las Mucosas.

ELEMENTOS DE LOS SITIOS EFECTORES

PLACAS DE PEYER:

Presencia de Linfocitos B en centro germinal.
Hay síntesis de la IgA.

Células Plasmáticas migran a sitios efectores



La Respuesta Inmune en las Mucosas.

ELEMENTOS DE LOS SITIOS EFECTORES

LINFOCITOS INTRAEPITELIALES (IELs)

Linfocitos T-TCR $\gamma\delta$.

Poseen diversidad limitada a los antígenos.

Origen independiente del timo.

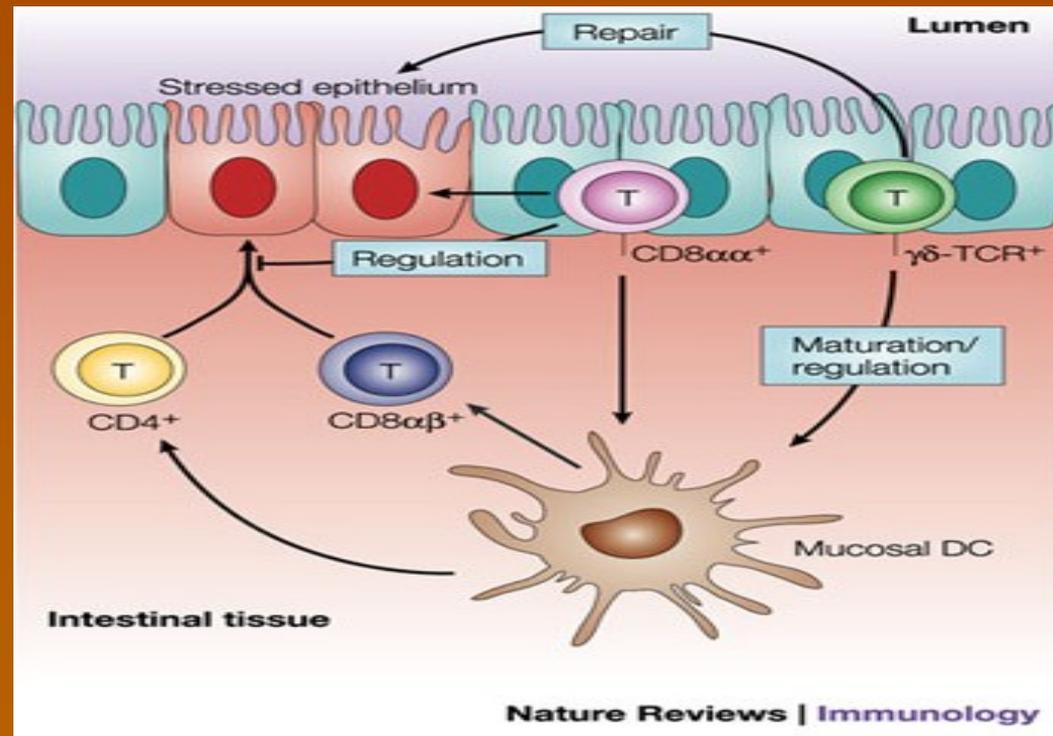
No se activan con facilidad

Defensa innata y vigilancia tumoral

Regulan la síntesis de la IgA.

Previenen la **AUTOINMUNIDAD**.

Reparan tejido dañado.



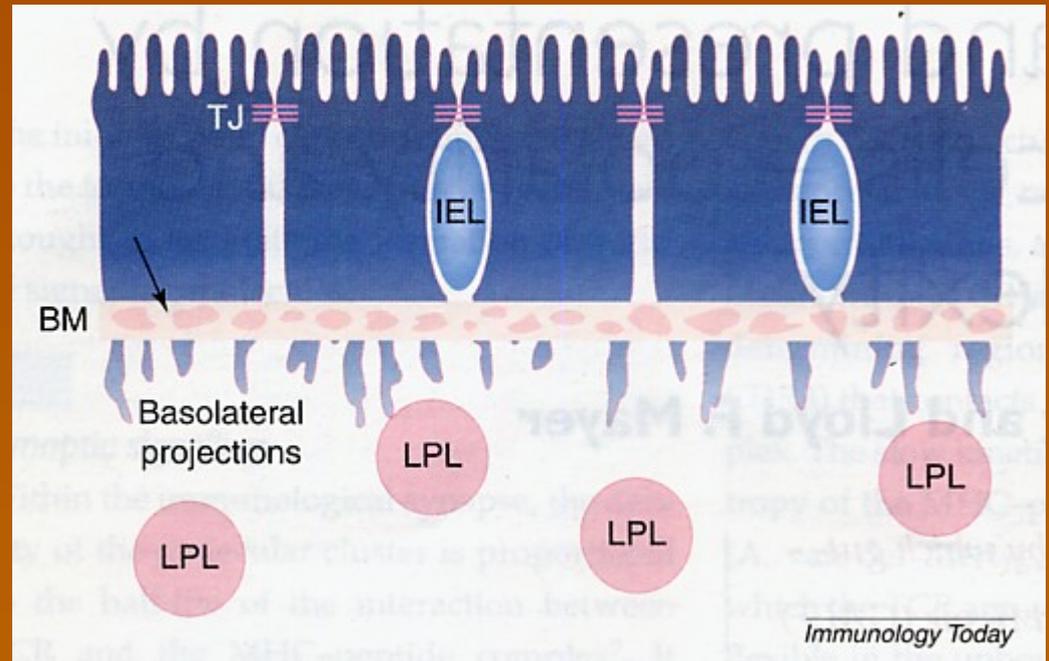
La Respuesta Inmune en las Mucosas.

ELEMENTOS DE LOS SITIOS EFECTORES

LINFOCITOS INTRAEPITELIALES (IELs)

Entrada Ag

TOLERANCIA

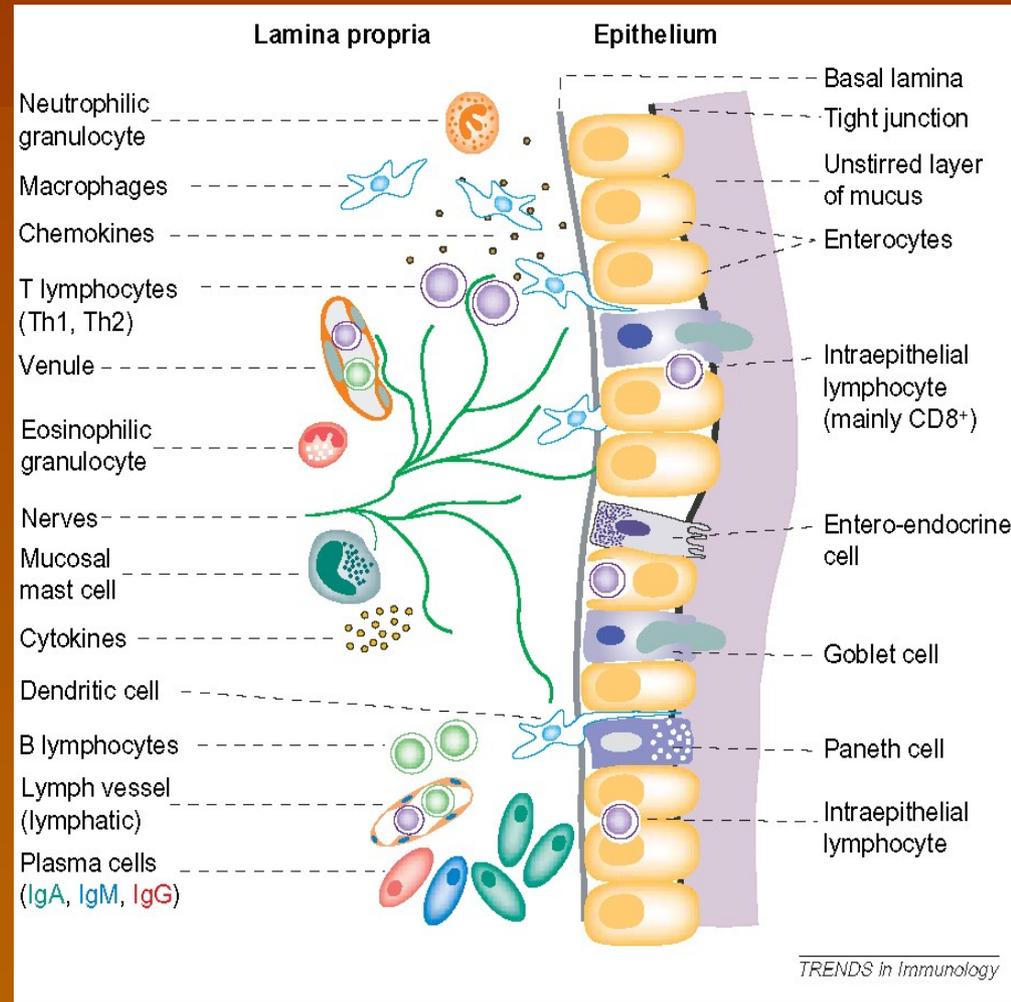


La Respuesta Inmune en las Mucosas.

ELEMENTOS DE LOS SITIOS EFECTORES

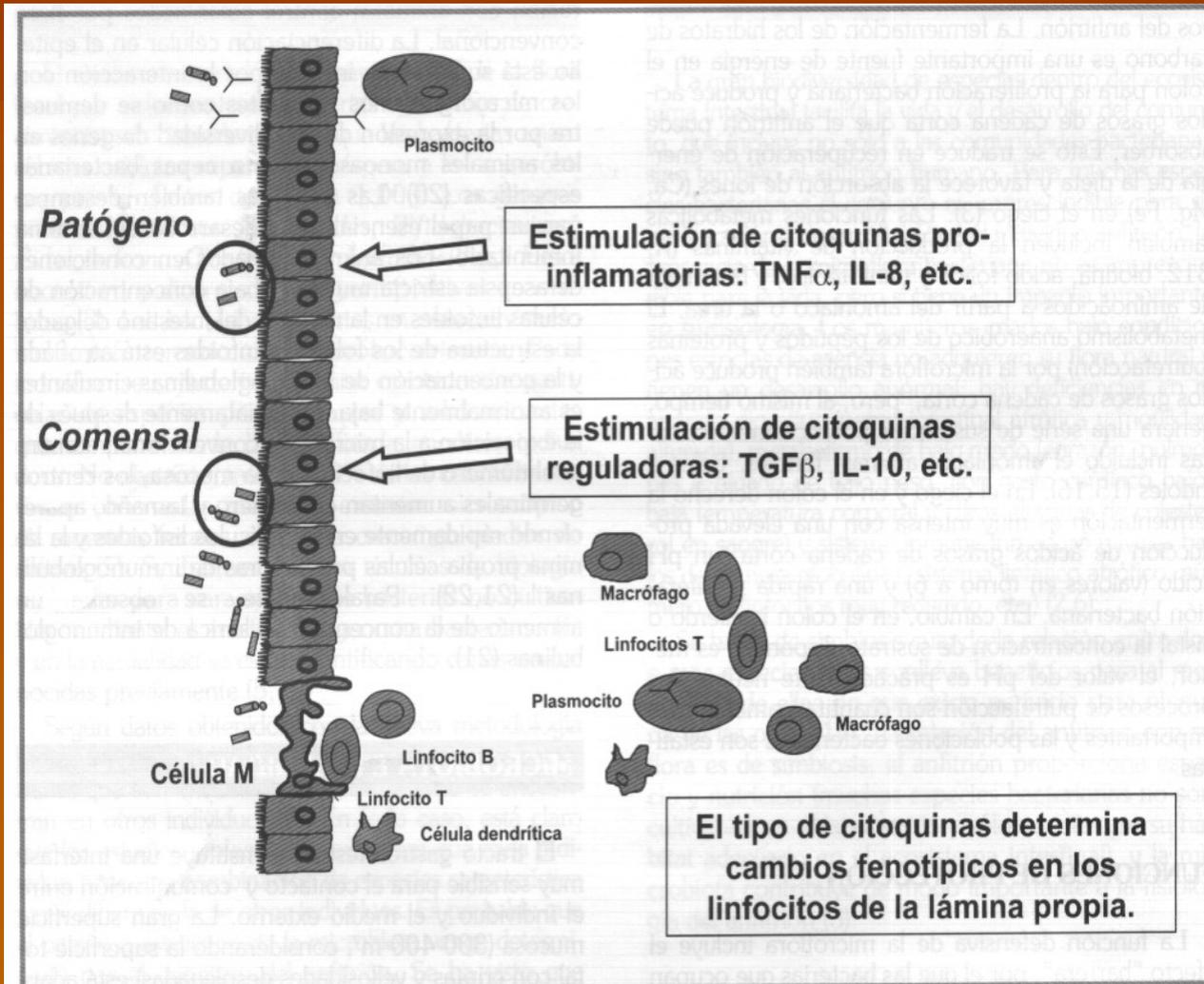
LÁMINA PROPRIA.

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



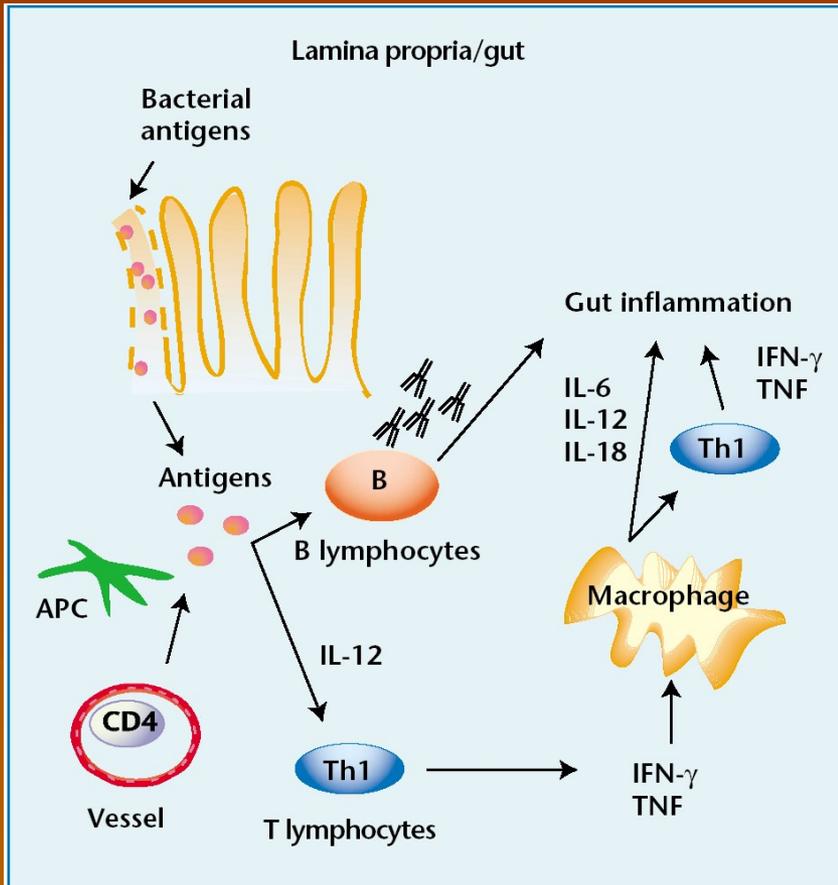
La Respuesta Inmune en las Mucosas.

RESPUESTA DEL SIM

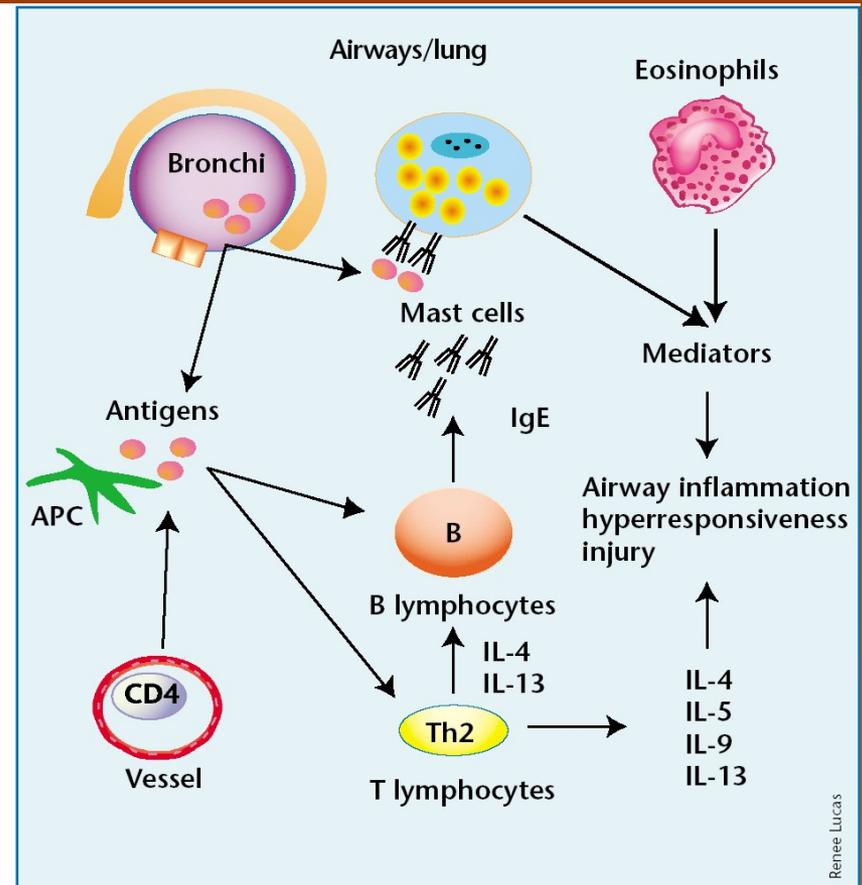


La Respuesta Inmune en las Mucosas.

RESPUESTA DEL SIM



Respuesta Inflamatoria



Respuesta Anafiláctica

La Respuesta Inmune en las Mucosas.

SINTESIS DE IgA

CARACTERÍSTICAS DE LA IgA:

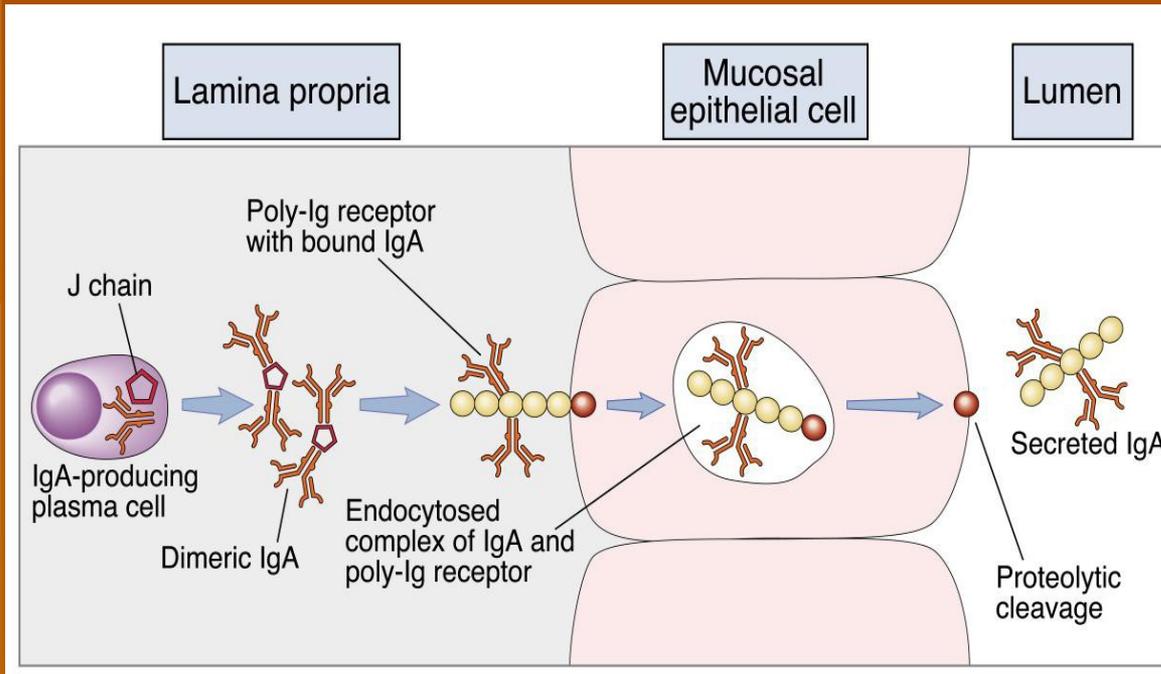
Immunoglobulina NO-INFLAMATORIA

Une “débilmente” al COMPLEMENTO.

En forma monomérica en plasma.

Abundante en secreciones en forma dimérica.

(Componente “secretor” la protege de acción enzimática)



La Respuesta Inmune en las Mucosas.

SINTESIS DE IgA

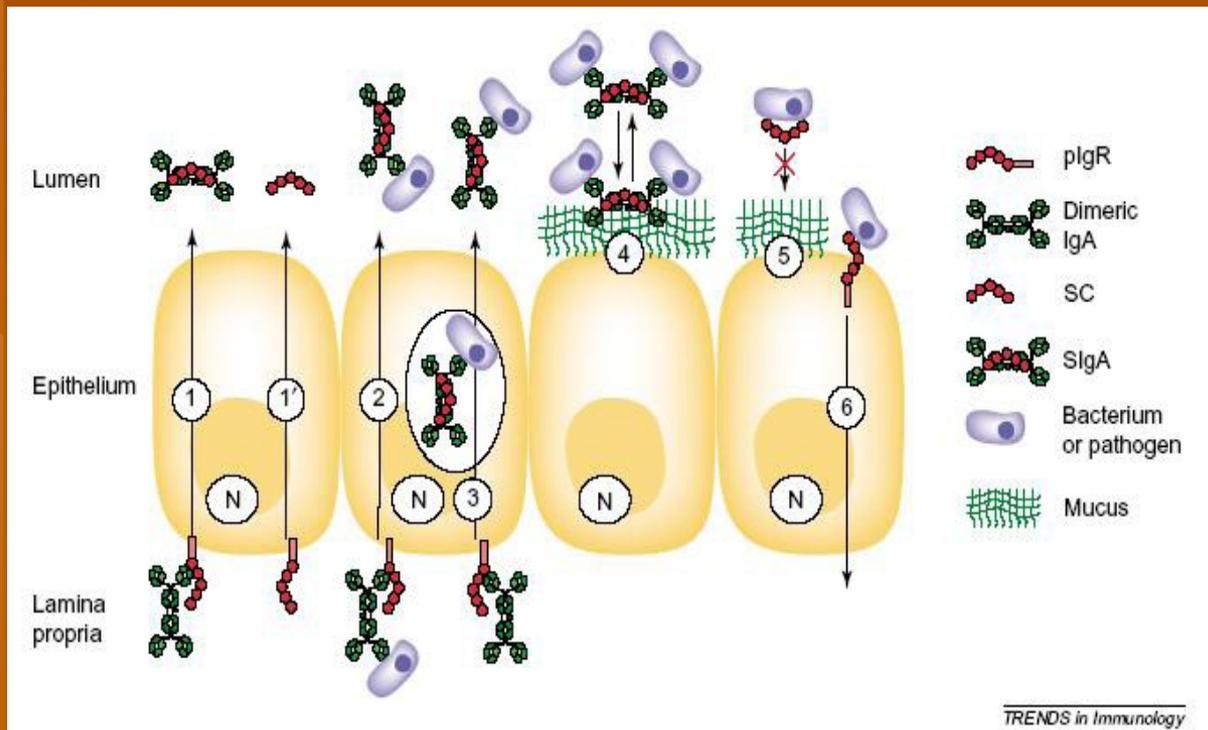
Funciones de la IgA Secretoria (IgAS):

Impide la entrada de Antígenos.

Expulsa Antígenos de la Lámina Propria. (Transporte por receptor de Ig Polimérica)

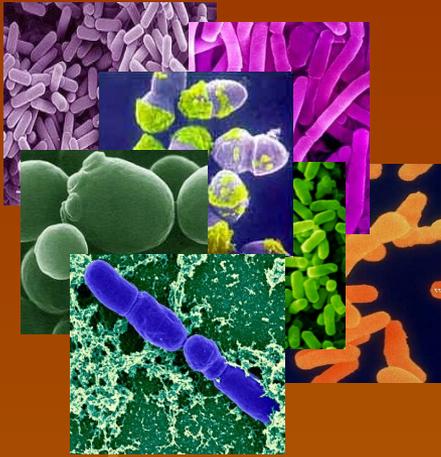
Neutraliza replicación viral y antígenos pro-inflamatorios

Favorece aparición de “biofilm” para inducir crecimiento de comensales y limitación de patógenos



La Respuesta Inmune en las Mucosas.

LA MICROBIOTA INTESTINAL



Comunidades de microorganismos que pueblan las superficies mucosas y la luz del tracto gastrointestinal.

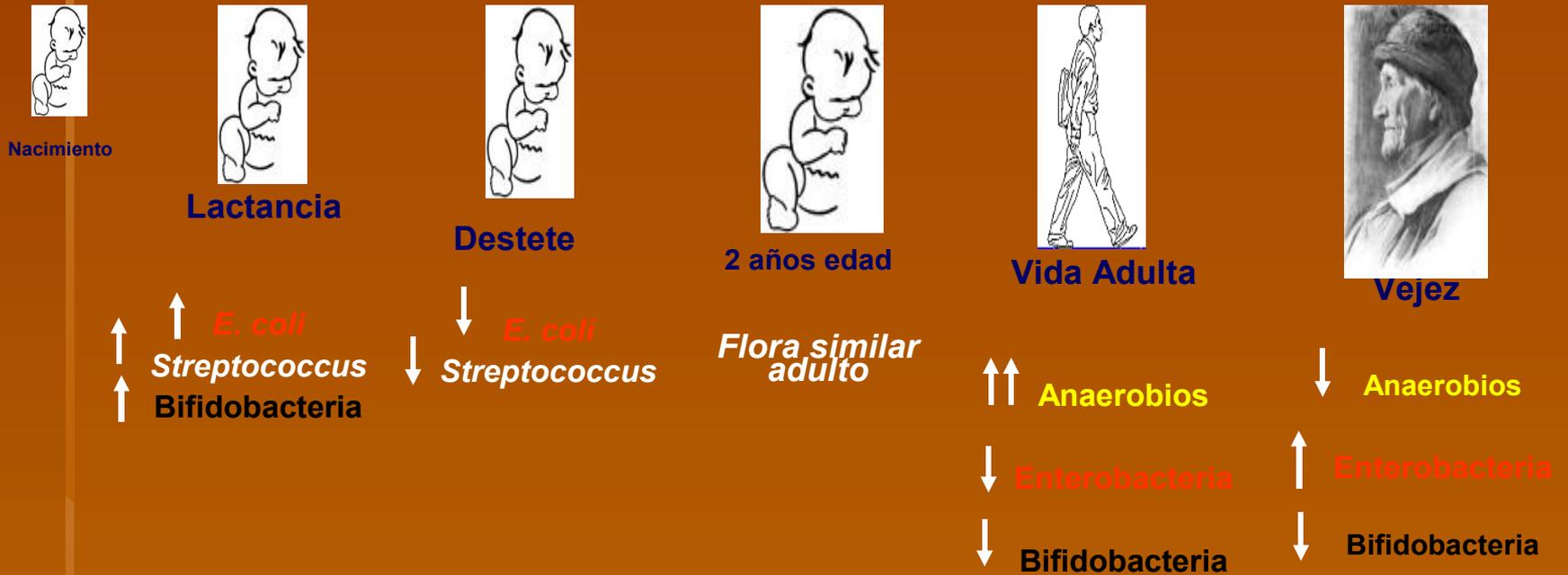
Especies nativas que colonizan permanentemente el intestino y un número variable de microorganismos **en tránsito**.

Se adquieren **de la madre**, después del nacimiento y durante el primer año | de vida, y del entorno ambiental.

Se ingieren de **modo continuo** a lo largo de toda la vida.

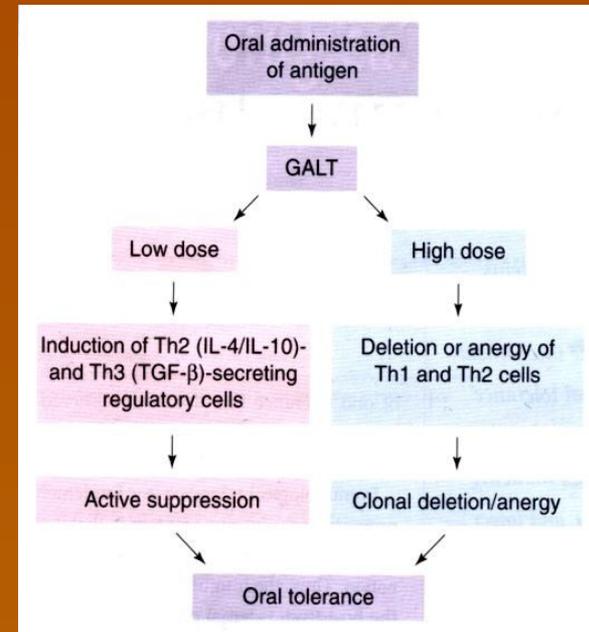
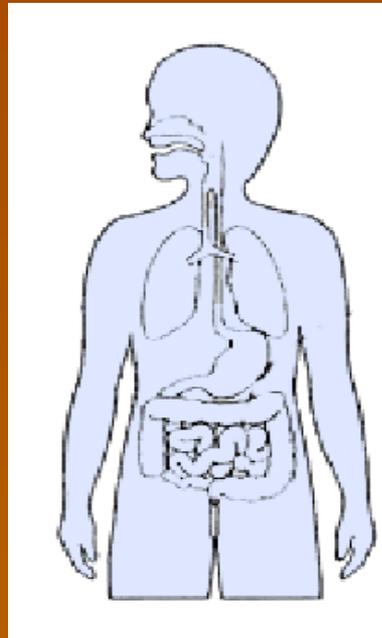
La Respuesta Inmune en las Mucosas.

LA MICROBIOTA INTESTINAL



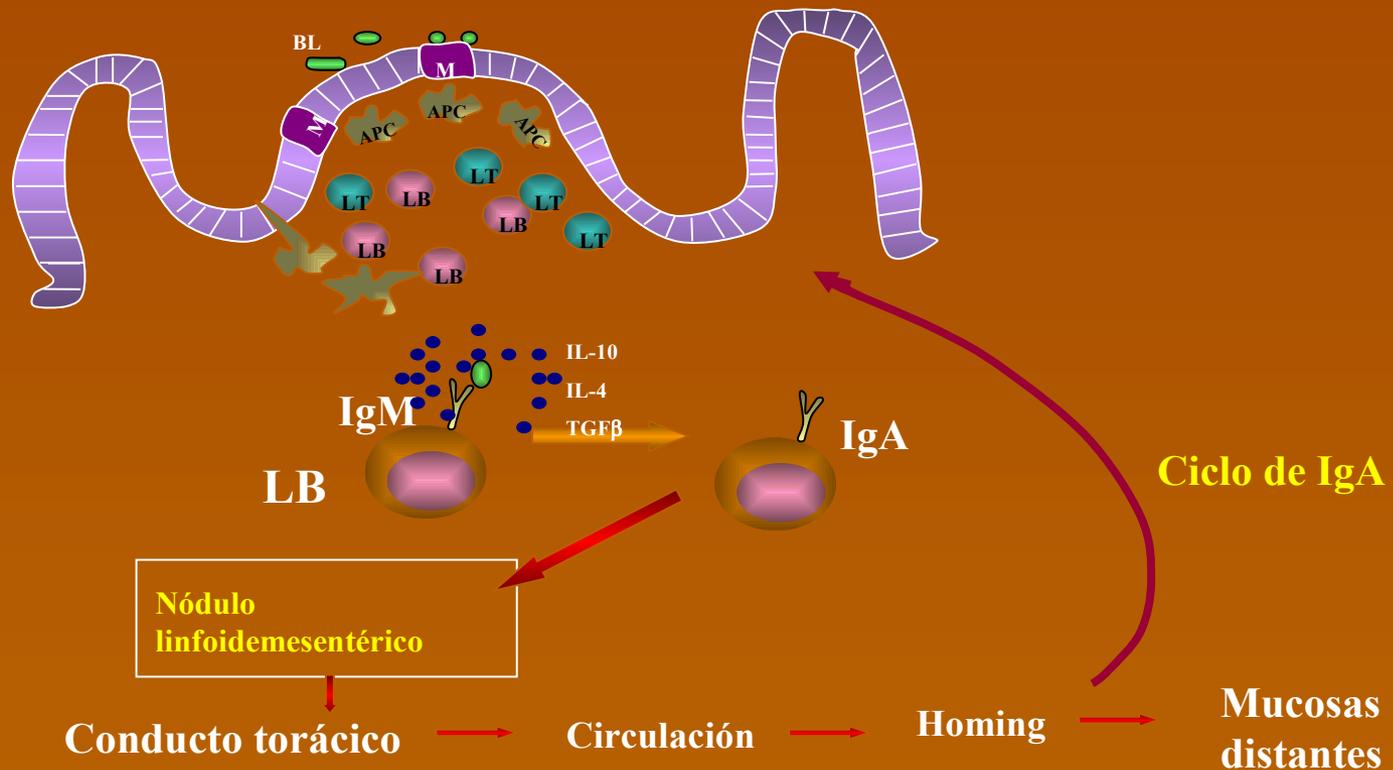
La Respuesta Inmune en las Mucosas.

LA MICROBIOTA INTESTINAL



La Respuesta Inmune en las Mucosas.

Mecanismos de interacción: de los Bacilos Acidolácticos (BAL),
Células Epiteliales y las células inmunes asociadas a Intestino



La Respuesta Inmune en las Mucosas.

El más COMPLEJO y NUMEROSO del Sistema Inmune.

Es un sitio de ALTISIMA ACTIVIDAD INMUNITARIA.

El estímulo antigénico de la FLORA COMENSAL induce su desarrollo.

La MODULACIÓN FINA de la respuesta inmune tiene como objetivos:

La inducción de la TOLERANCIA.

La VIGILANCIA frente a patógenos.



**Gracias por su
atención ...**