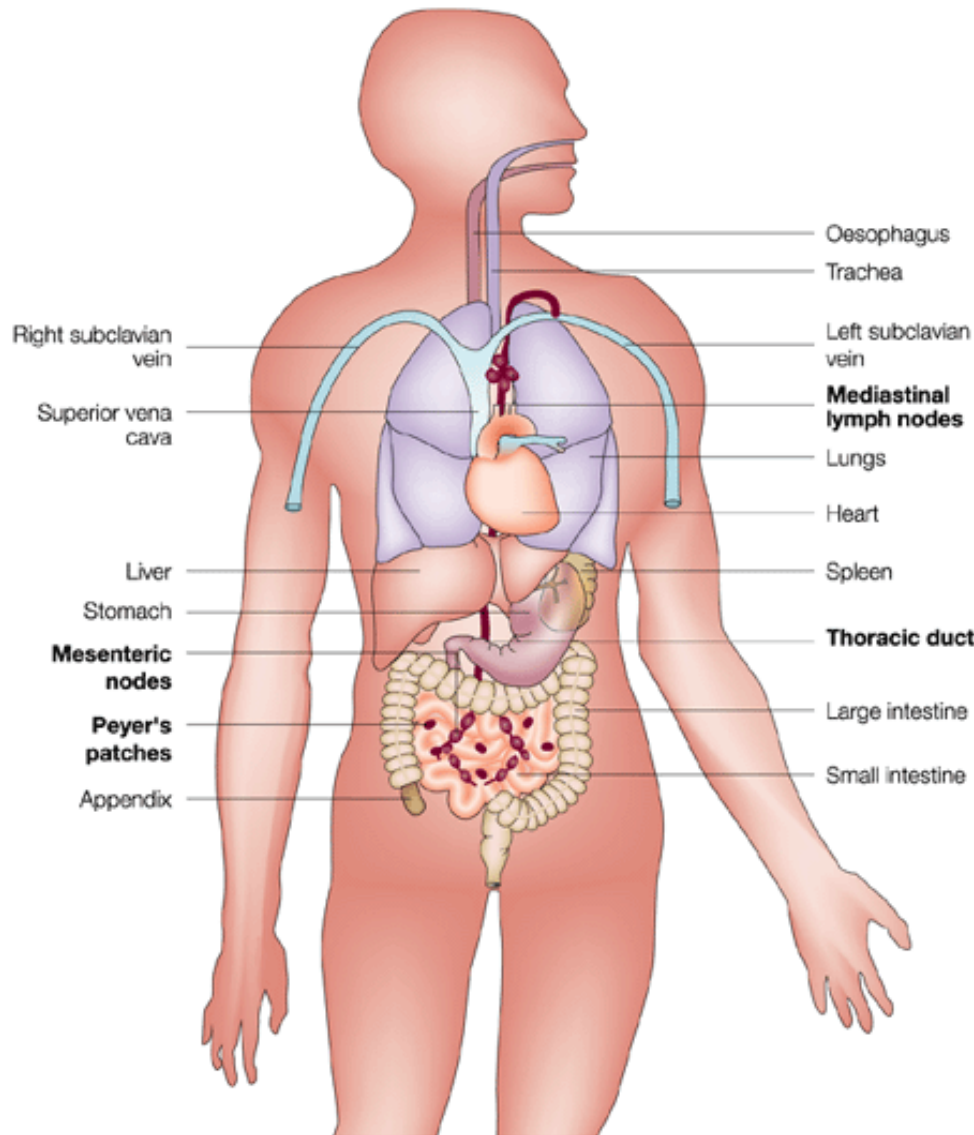


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

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

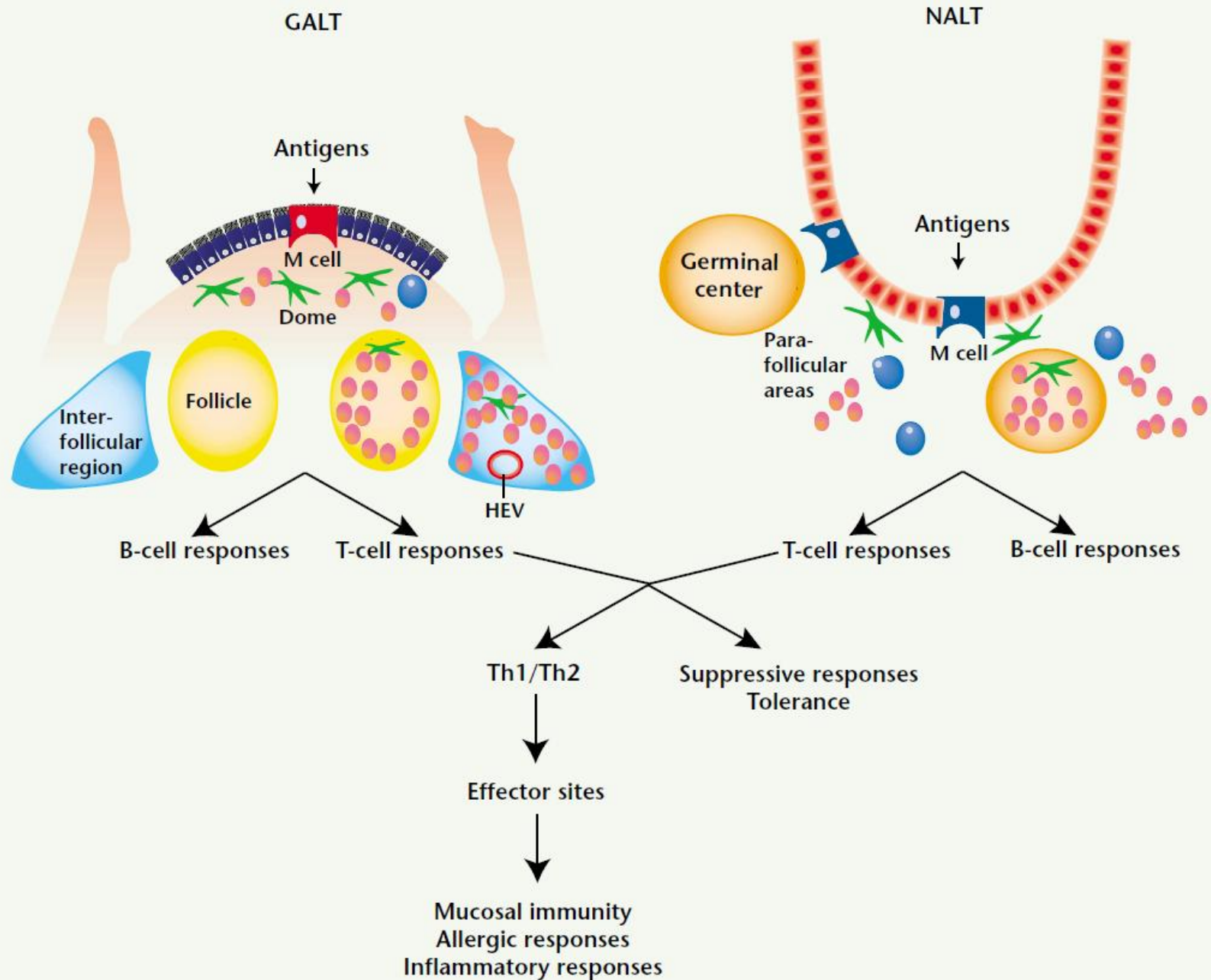
CONTACTO CON Ags INFECCIOSOS RESPUESTA INMUNOGÉNICA

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

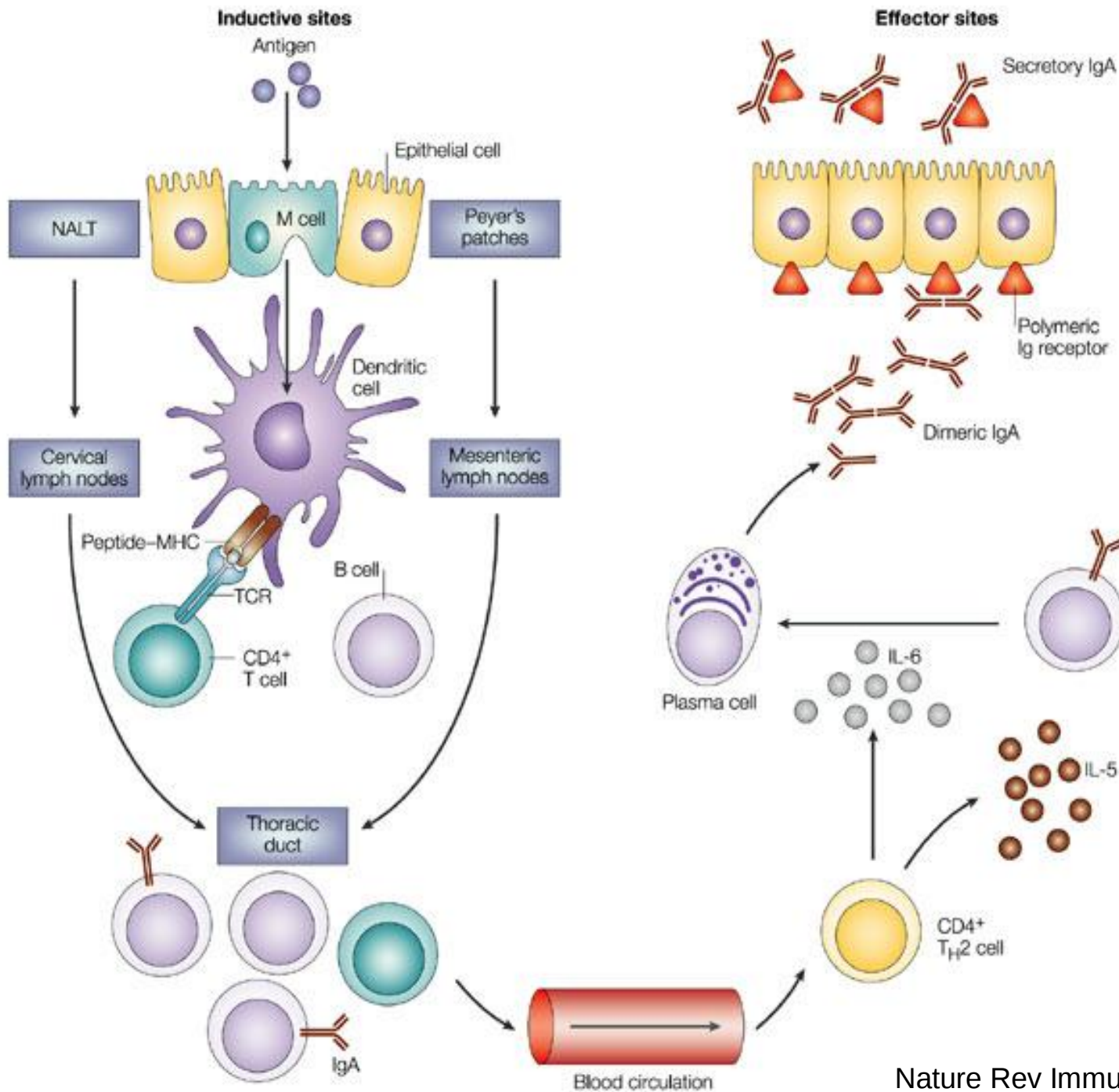
Nódulos linfáticos regionales y locales

➤ SITIOS EFECTORES

Lámina propia

Epitelio intestinal

Estroma de glándulas
exocrinas



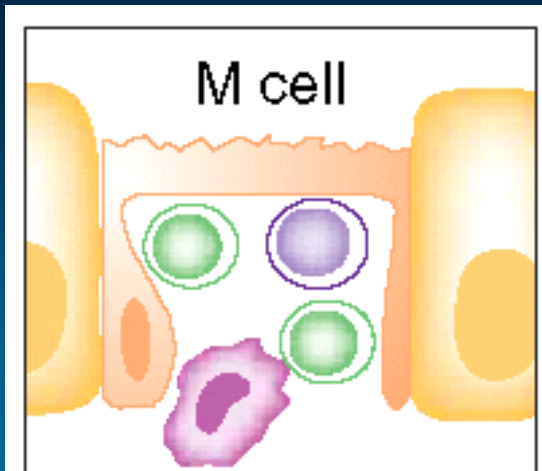
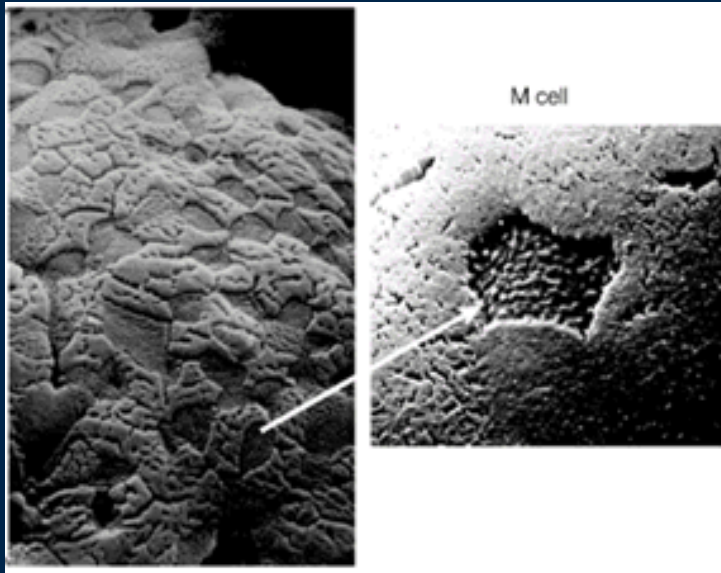
SITIOS DE INDUCCIÓN:
Presentación de
Ags a Linfocitos
T y B *naive*

SITIOS EFECTORES:
Células
efectoras se
diferencian y
cumplen su
función

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

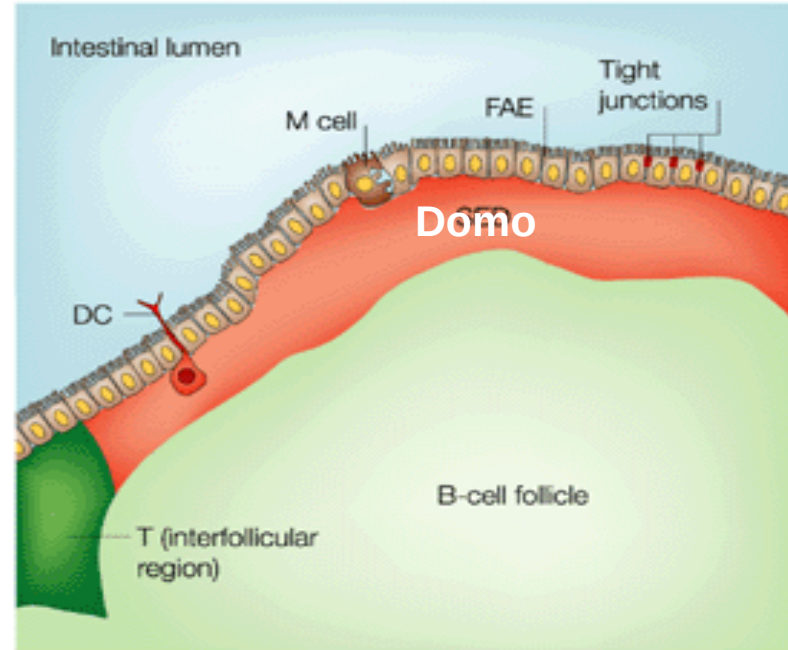
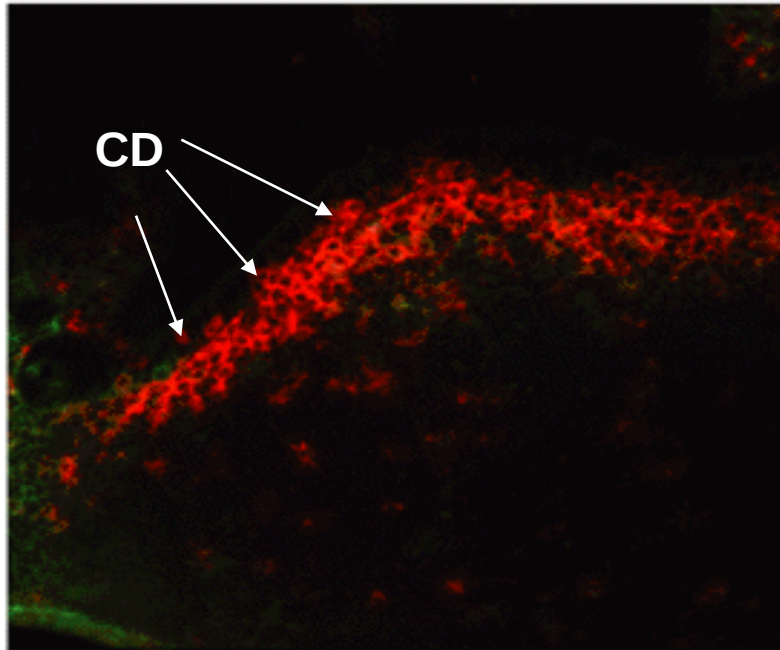
Características distintivas del epitelio mucoso intestinal

	Epitelio 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

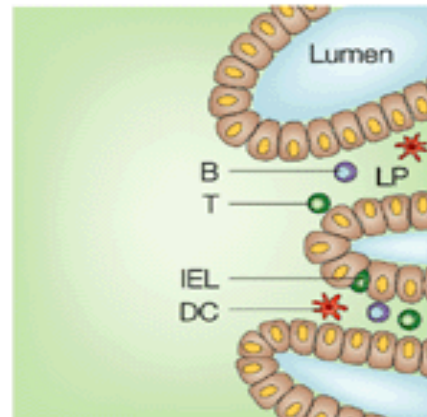
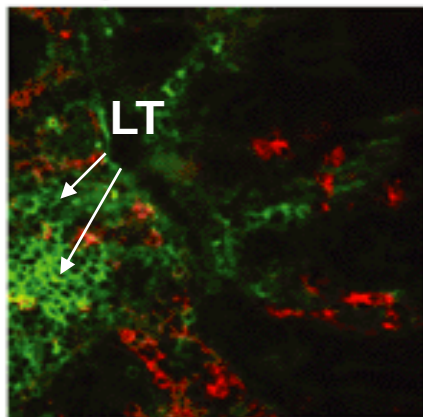
GALT

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

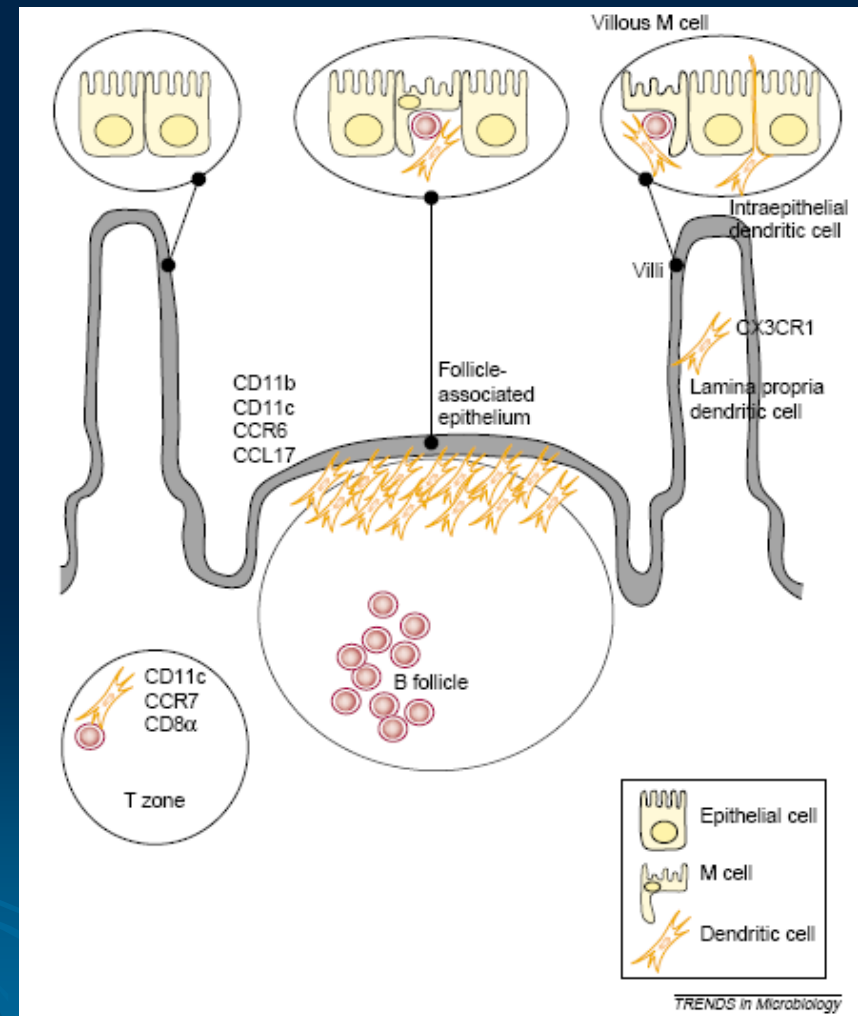
GALT

SITIOS DE INDUCCIÓN

CÉLULAS DENDRÍTICAS

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

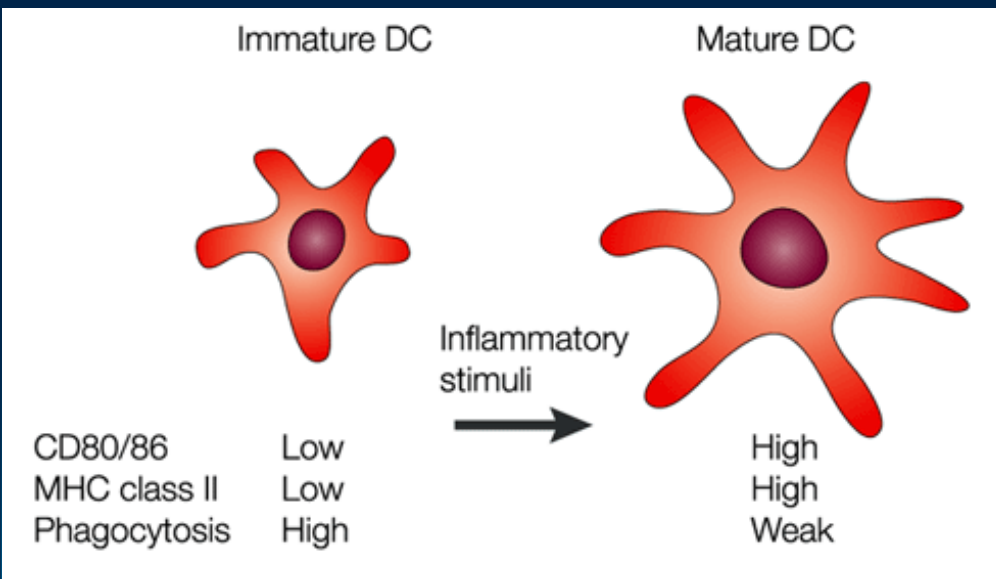
- Se ubican:
 - Subepitelial en la Placa de Peyer
 - Zonas de células T y NLM
 - Intraepiteliales en la lámina propia
 - Lámina propia



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

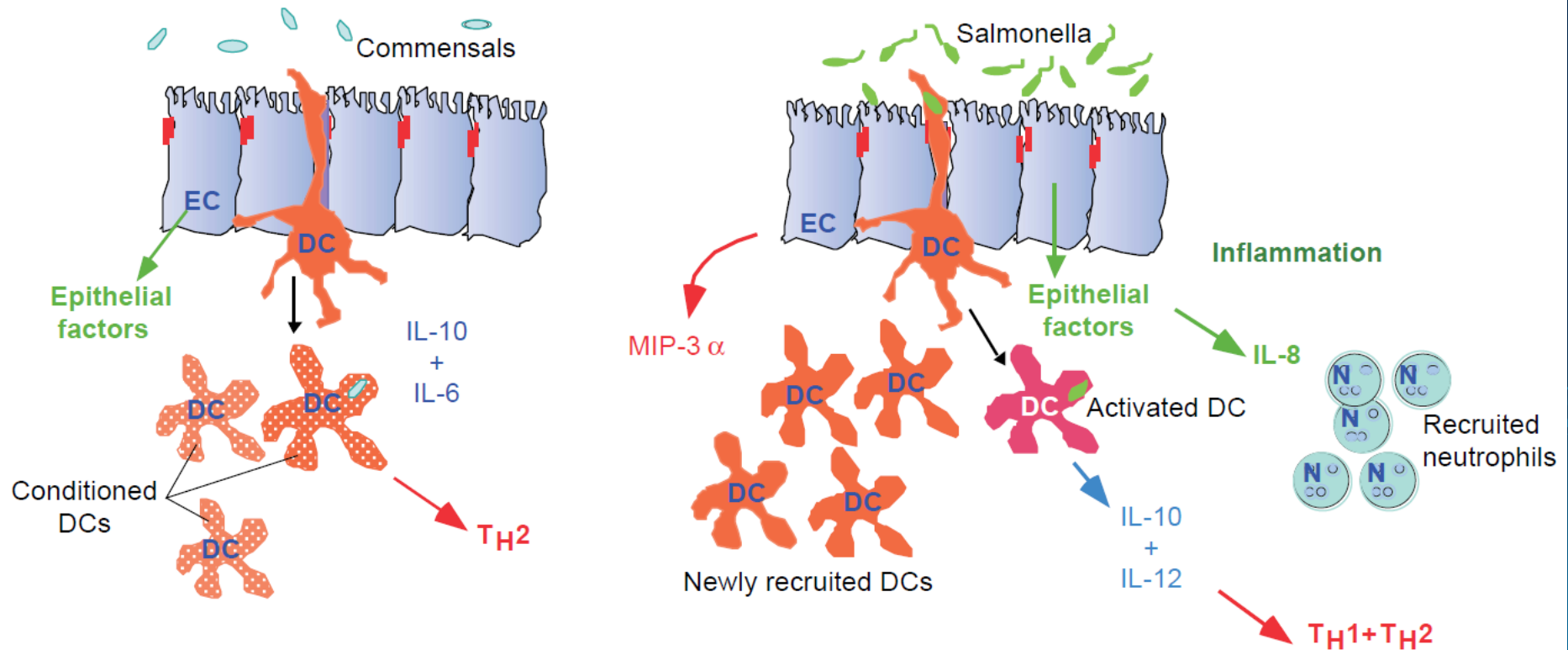
- CD103+ migran de la lámina propia

GALT

SITIOS DE INDUCCIÓN

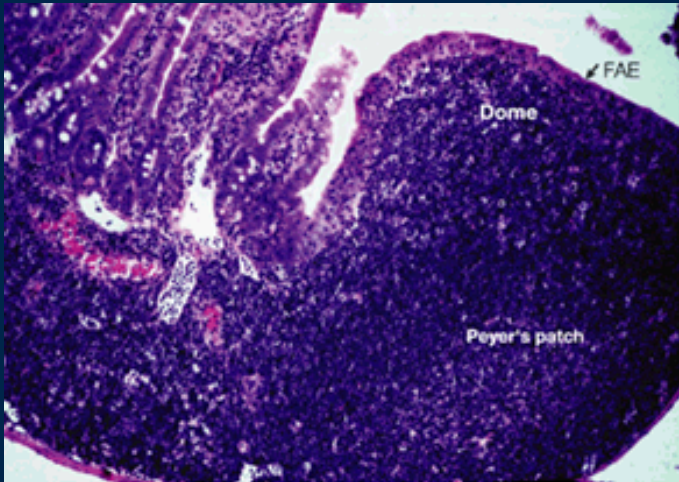
CÉLULAS DENDRÍTICAS

Responses to commensal and pathogenic bacteria



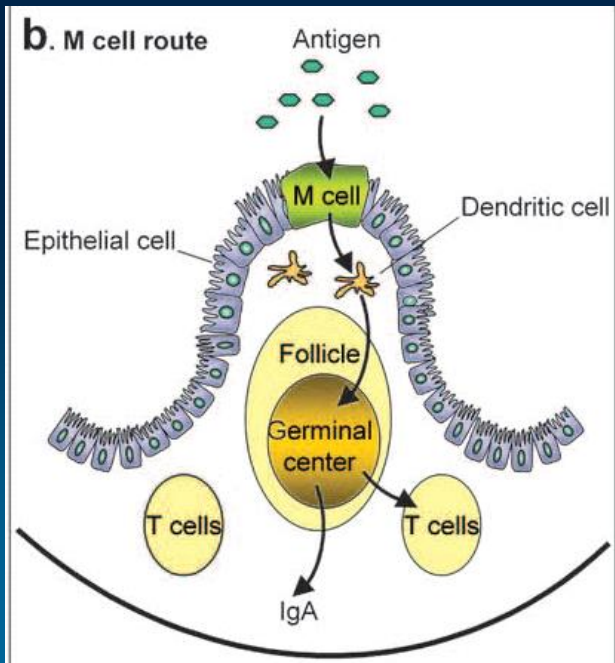
GALT

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

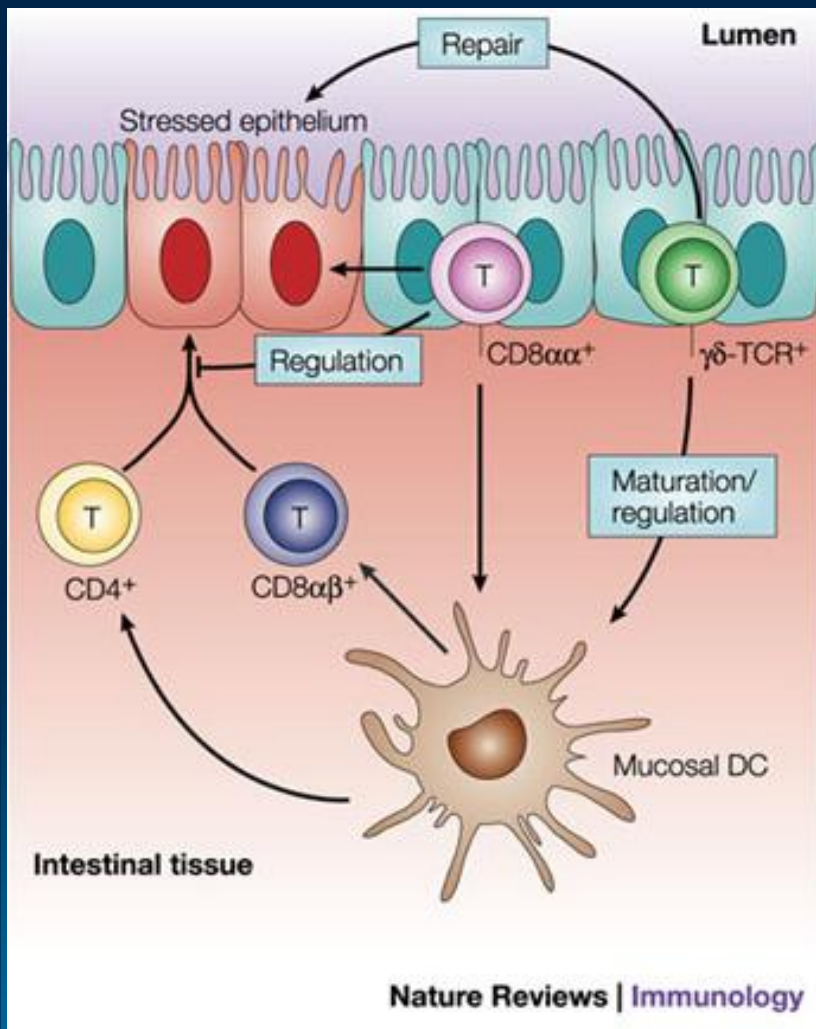


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

SITIOS EFECTORES

LINFOCITOS INTRAEPITELIALES

- Expresan $\alpha_E \beta_7$ que interacciona con E-cadherina en CEI
- Linfocitos T $CD8^+ > CD4^+$, $CD8\alpha\beta^+$, $CD8\alpha\alpha^+CD3\gamma$ del $Fc\epsilon R1$
- 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

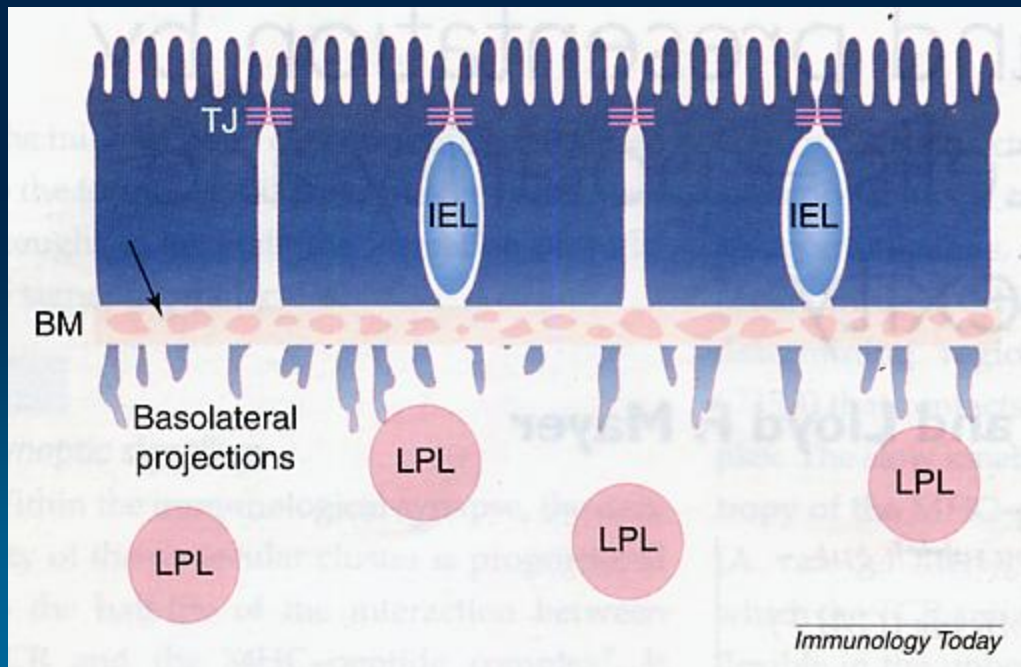


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

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 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+

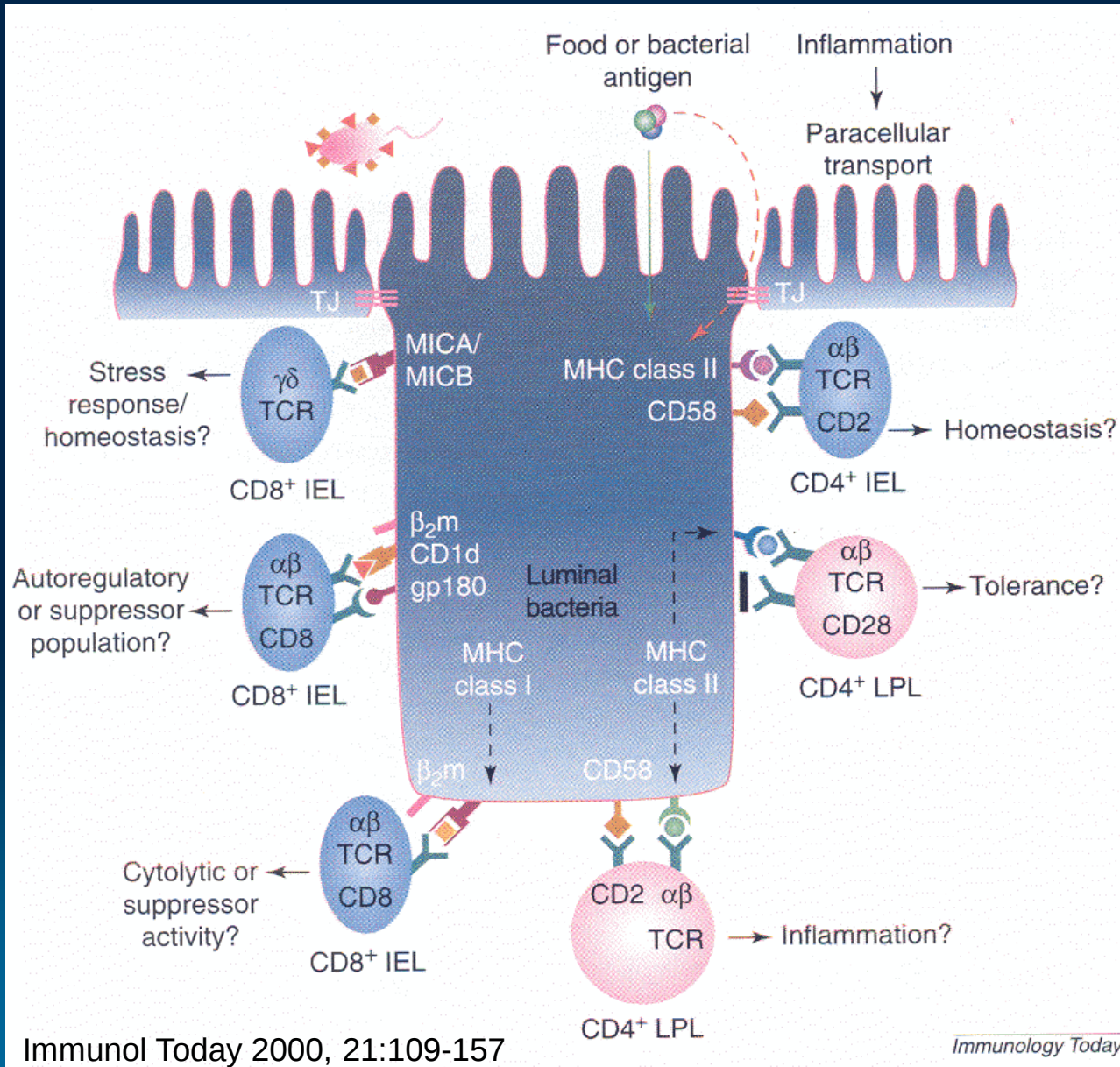
Linfocitos de la Lámina Propia 2/3 partes

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

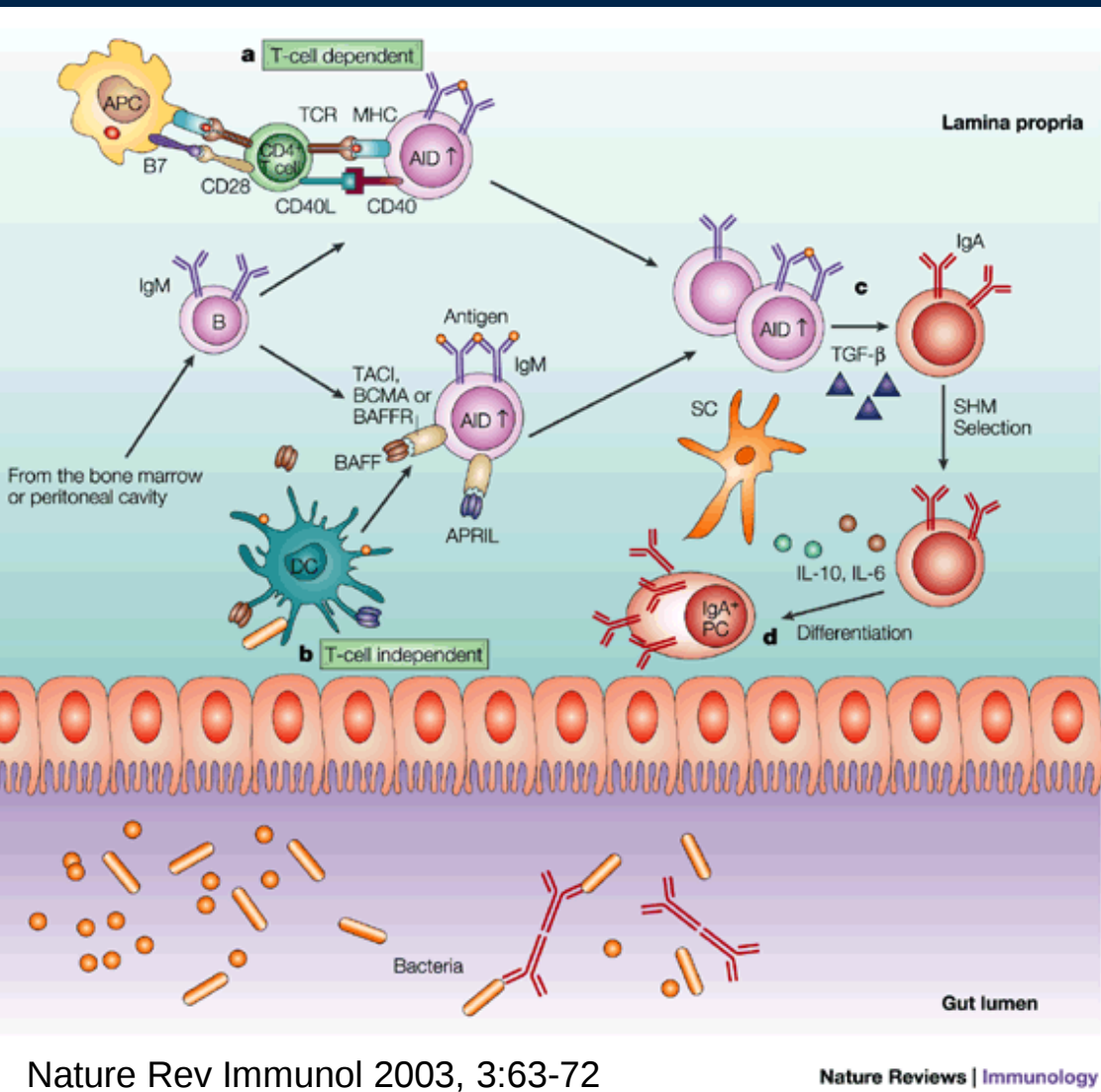


LÁMINA PROPIA

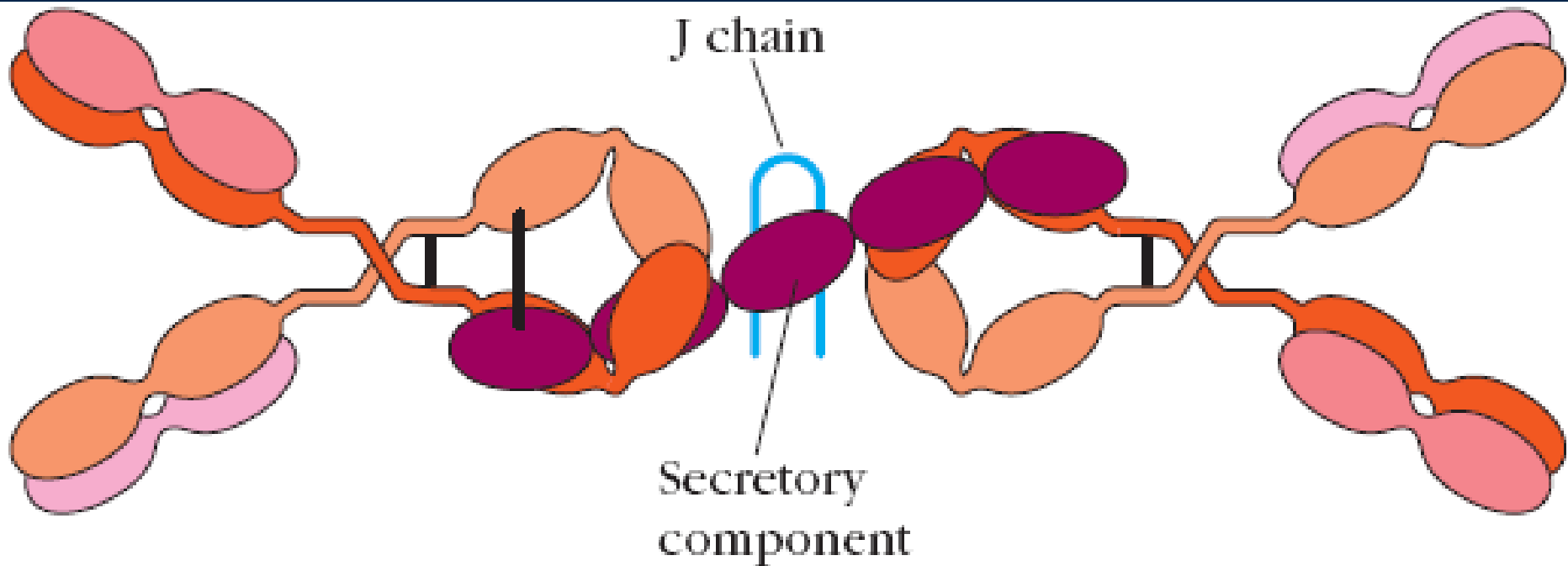
- Células plasmáticas productoras de IgA
- Células T CD4+ (60-70%) TCR $\alpha\beta$, CD45RO (>95%), CD69+, HLADR+, CD25+
- Macrófagos, CD, mastocitos y PMN

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

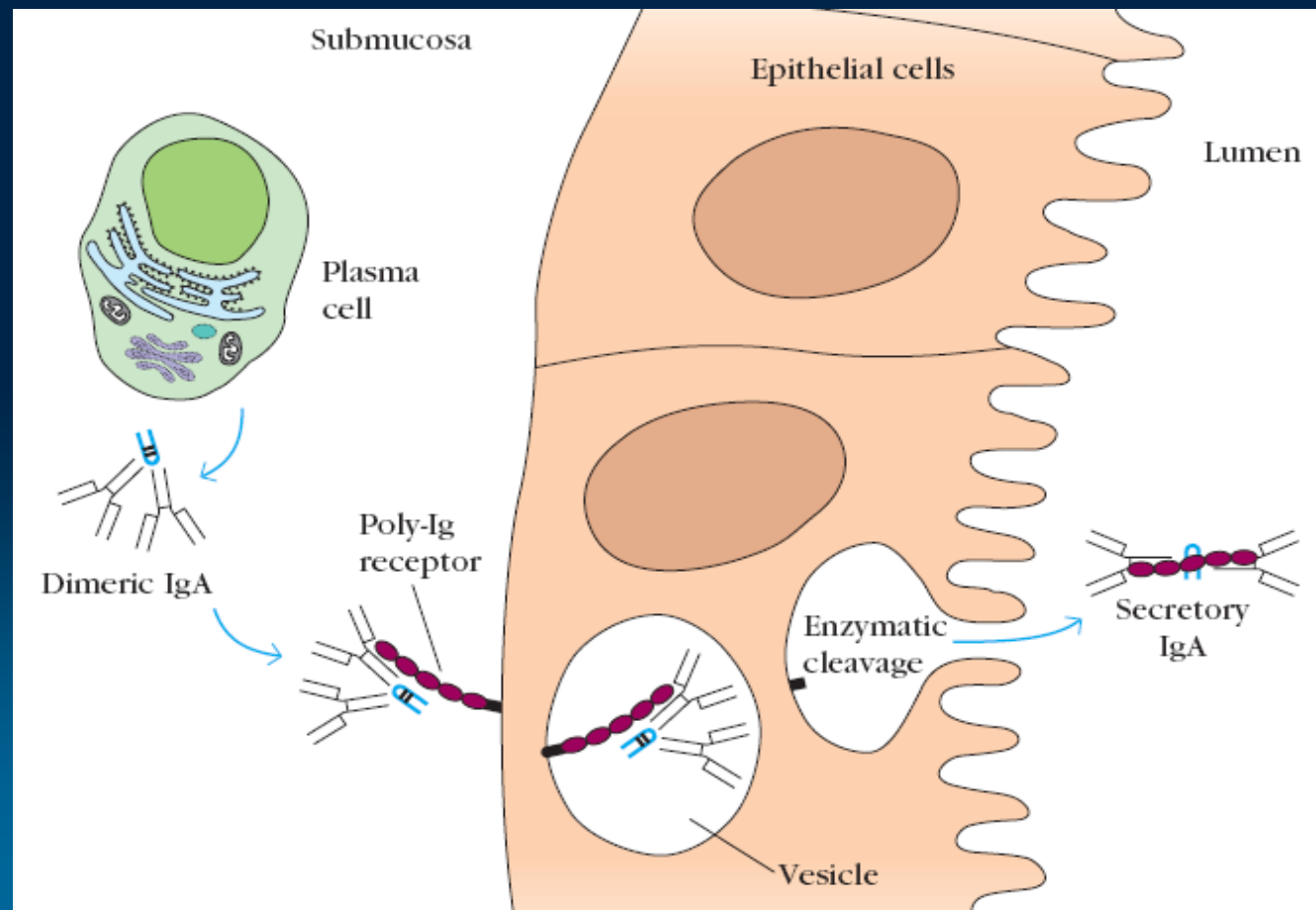


PRODUCCIÓN DE LA IgA SECRETORA

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**

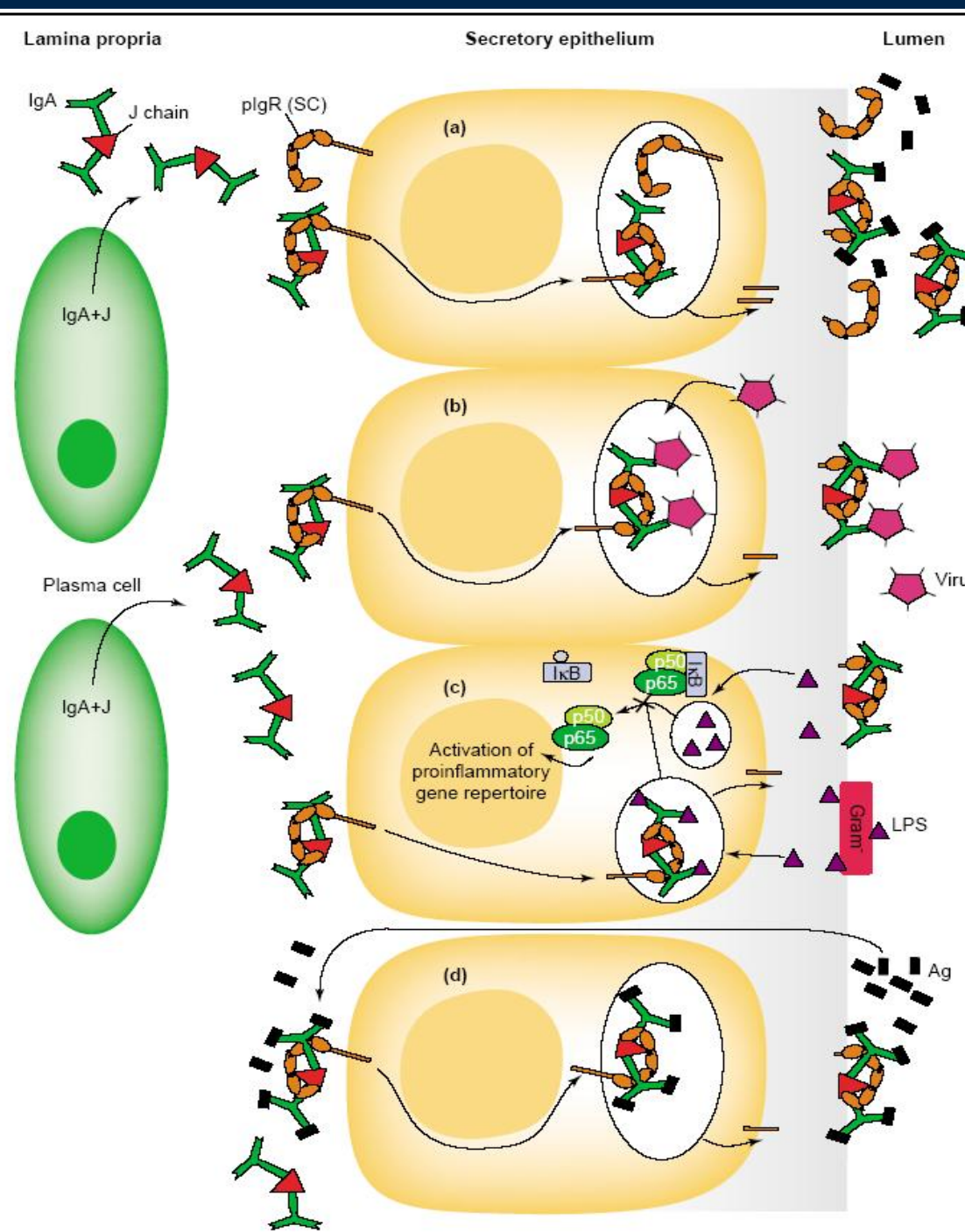
Activa débilmente el complemento

No fija C3b, no recluta células ni mediadores inflamatorios

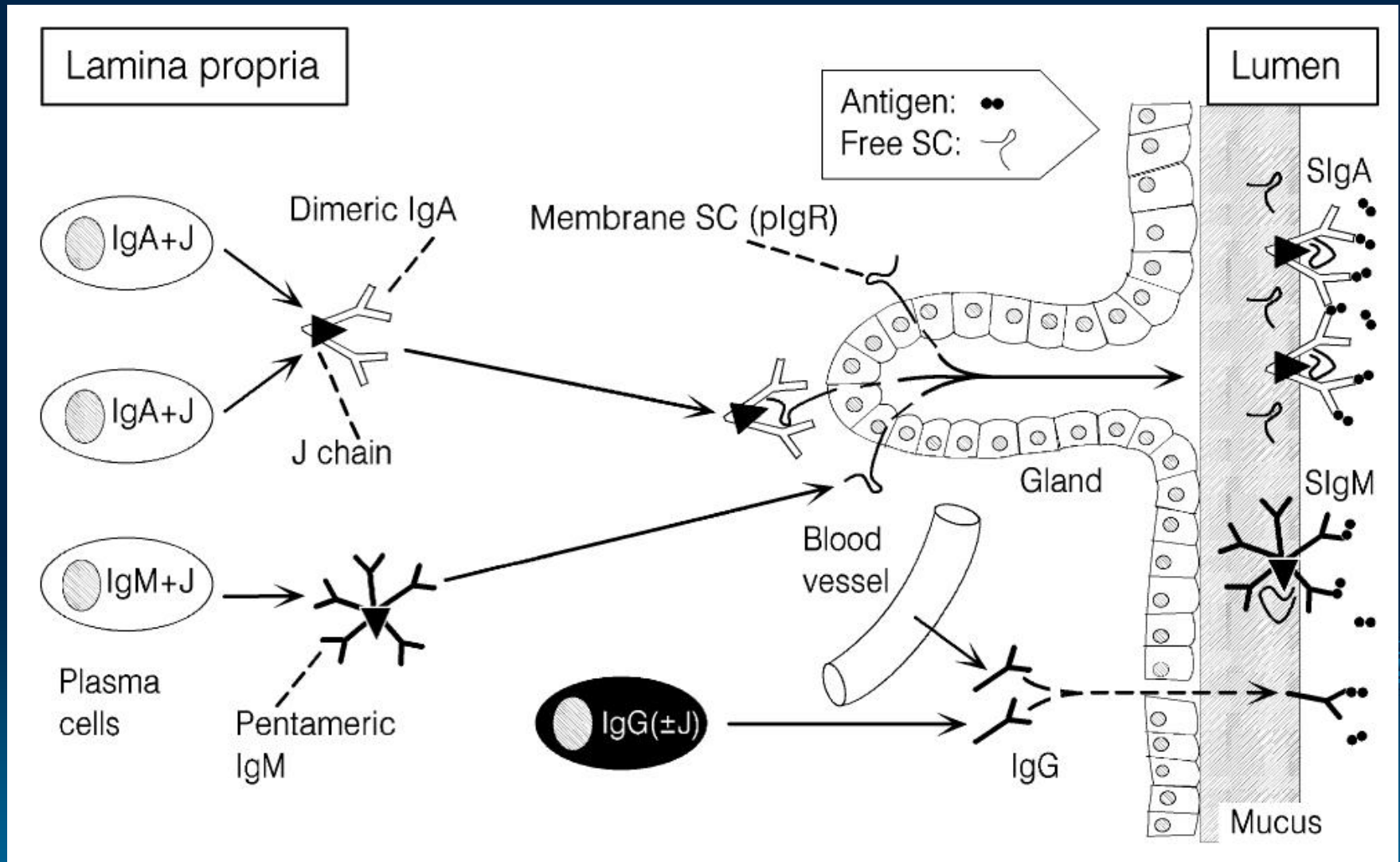
Receptores Fc sobre neutrófilos y macrófagos producen inhibición de la fagocitosis

- **Eliminación inmune**

Potencialmente proinflamatoria.
Fagocitosis y citotoxicidad vía Fc α R1

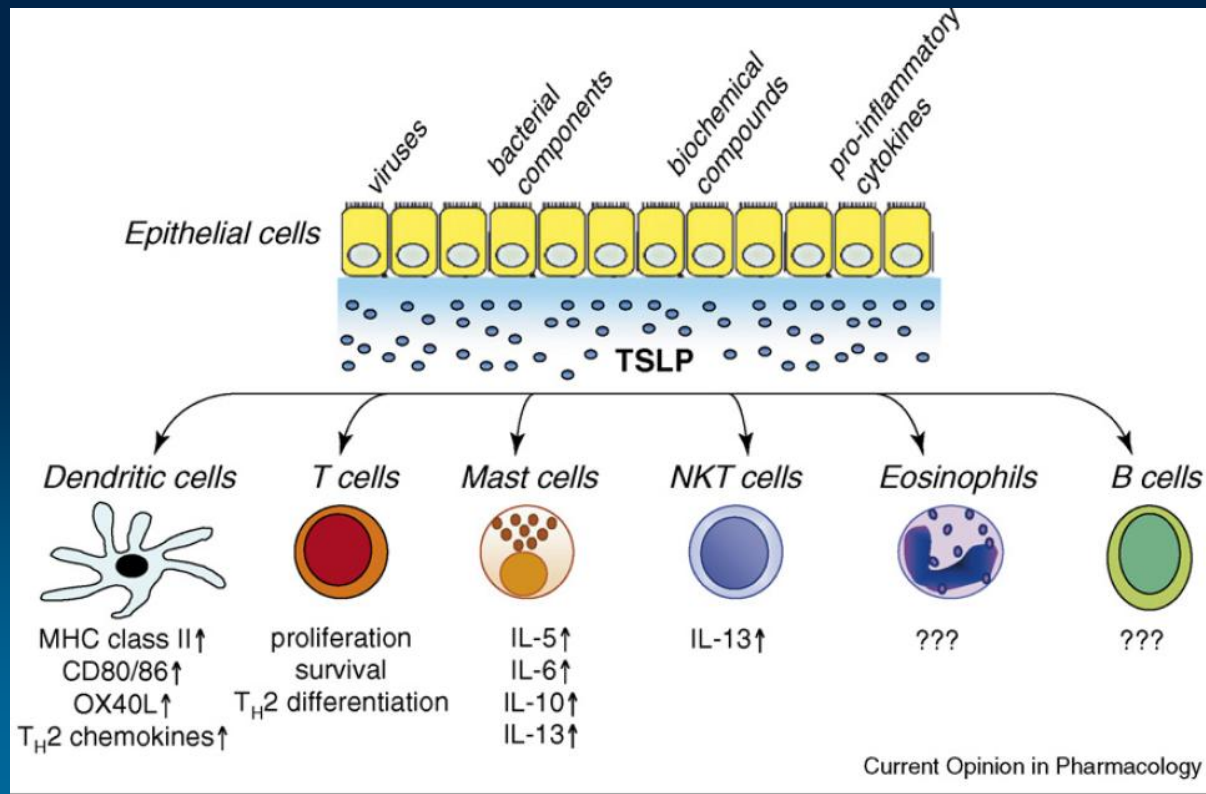


OTRAS INMUNOGLOBULINAS EN LA MUCOSA



Linfopoyetina del estroma tímico TSLP

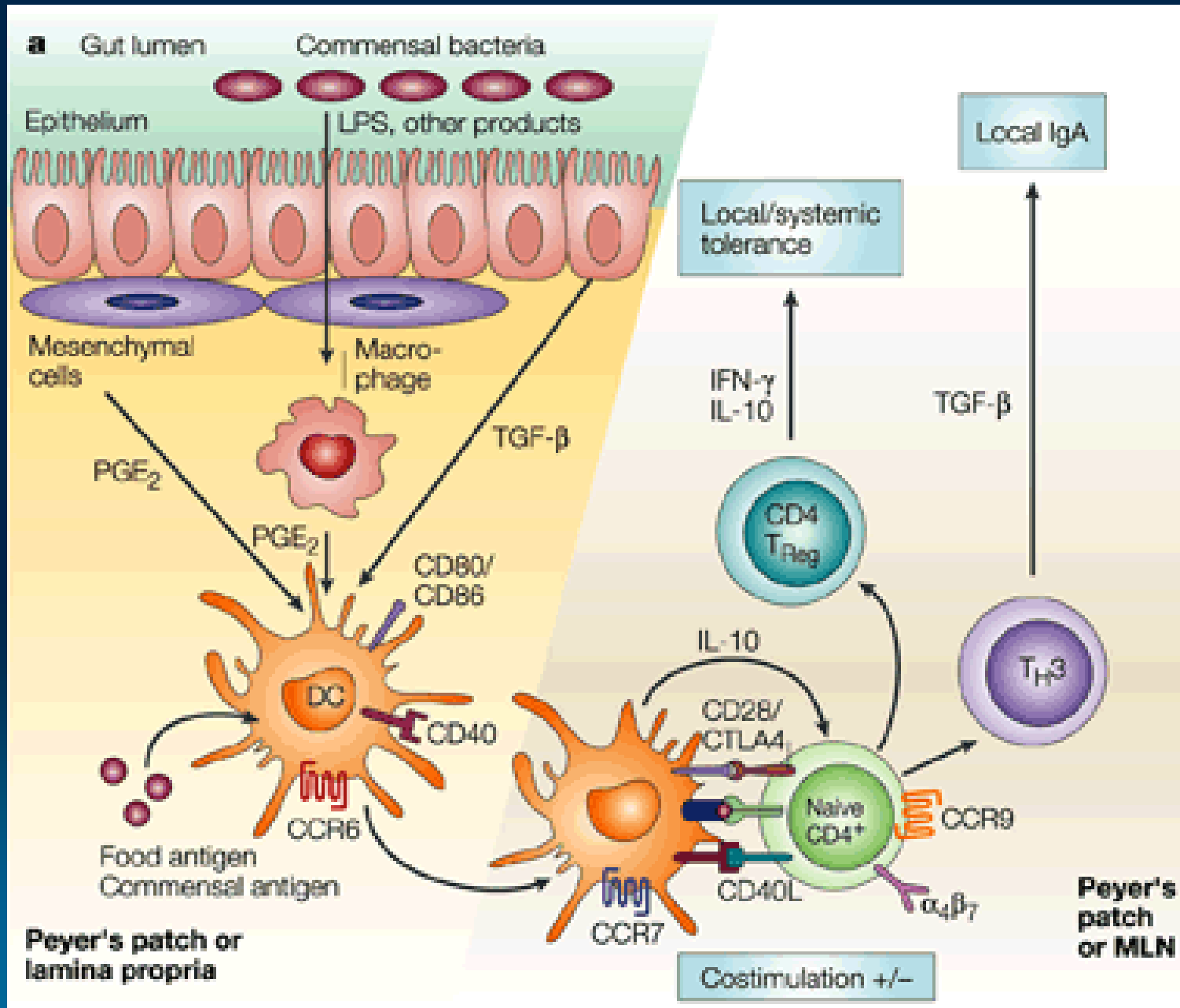
- Citoquina tipo 1 relacionada a IL-7
- Induce maduración de CD
- Promueve respuesta tipo Th2
- Implicada en alergia, principalmente asma



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen

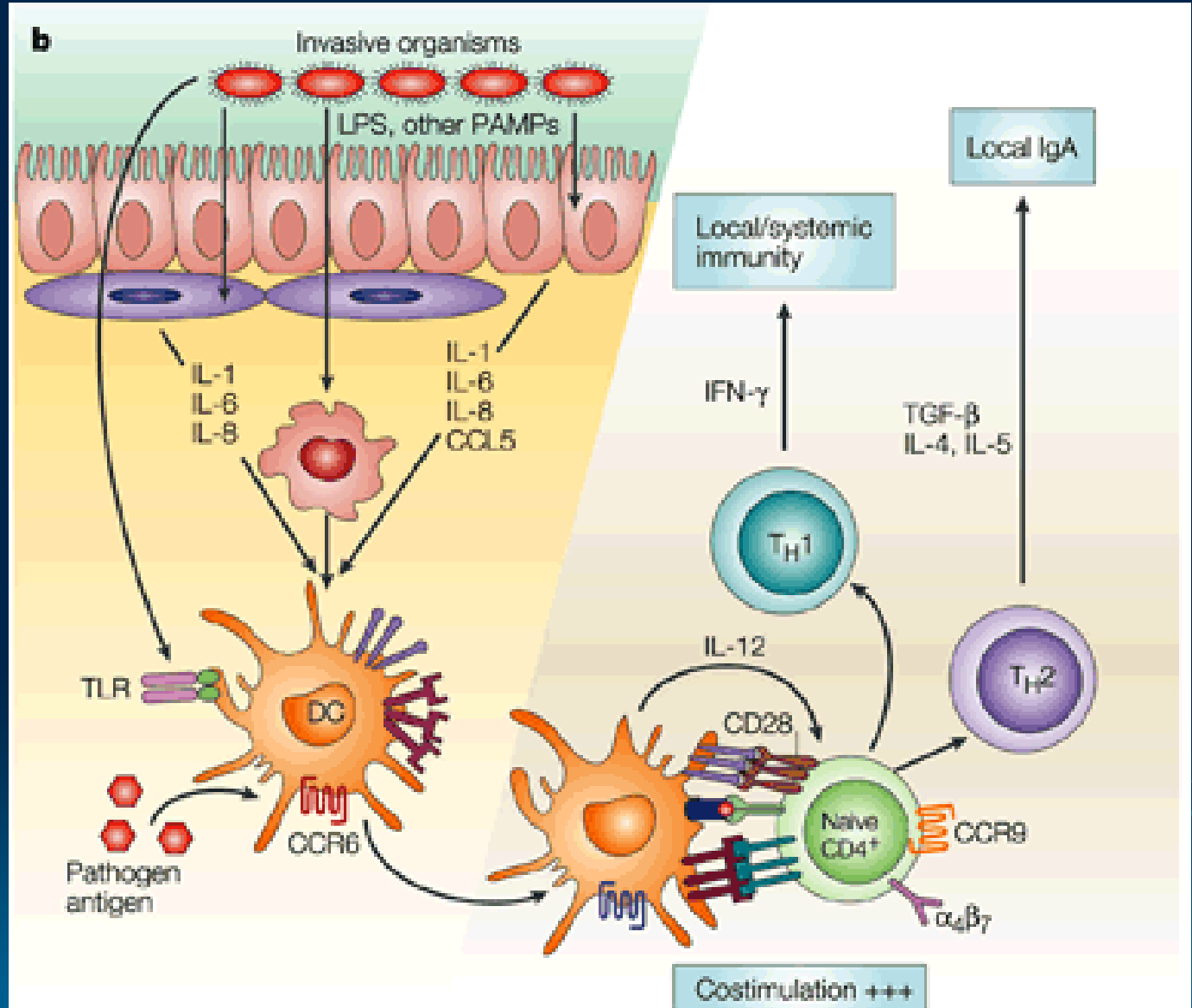
Tolerancia



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen

Inflamación

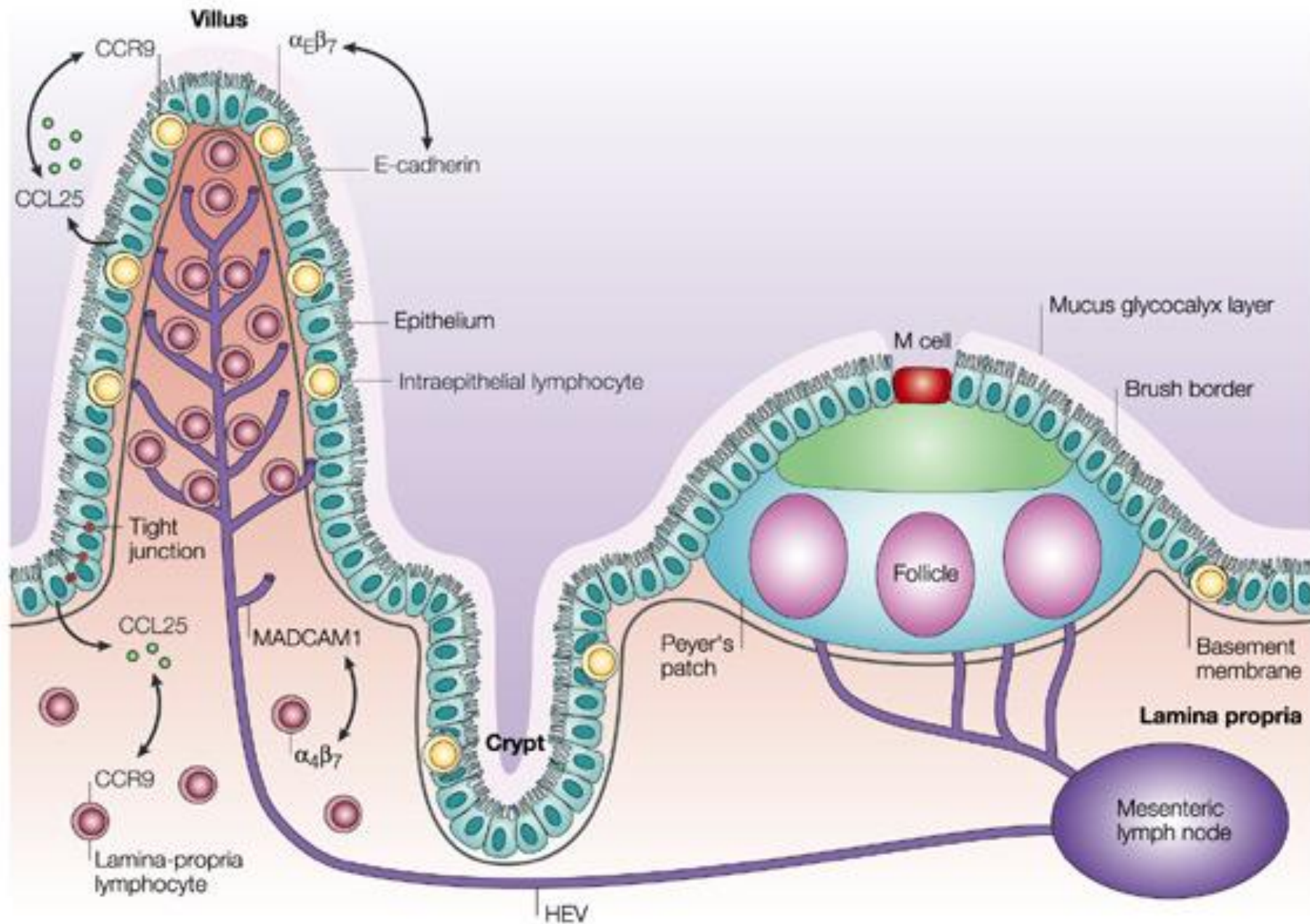


Homing

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

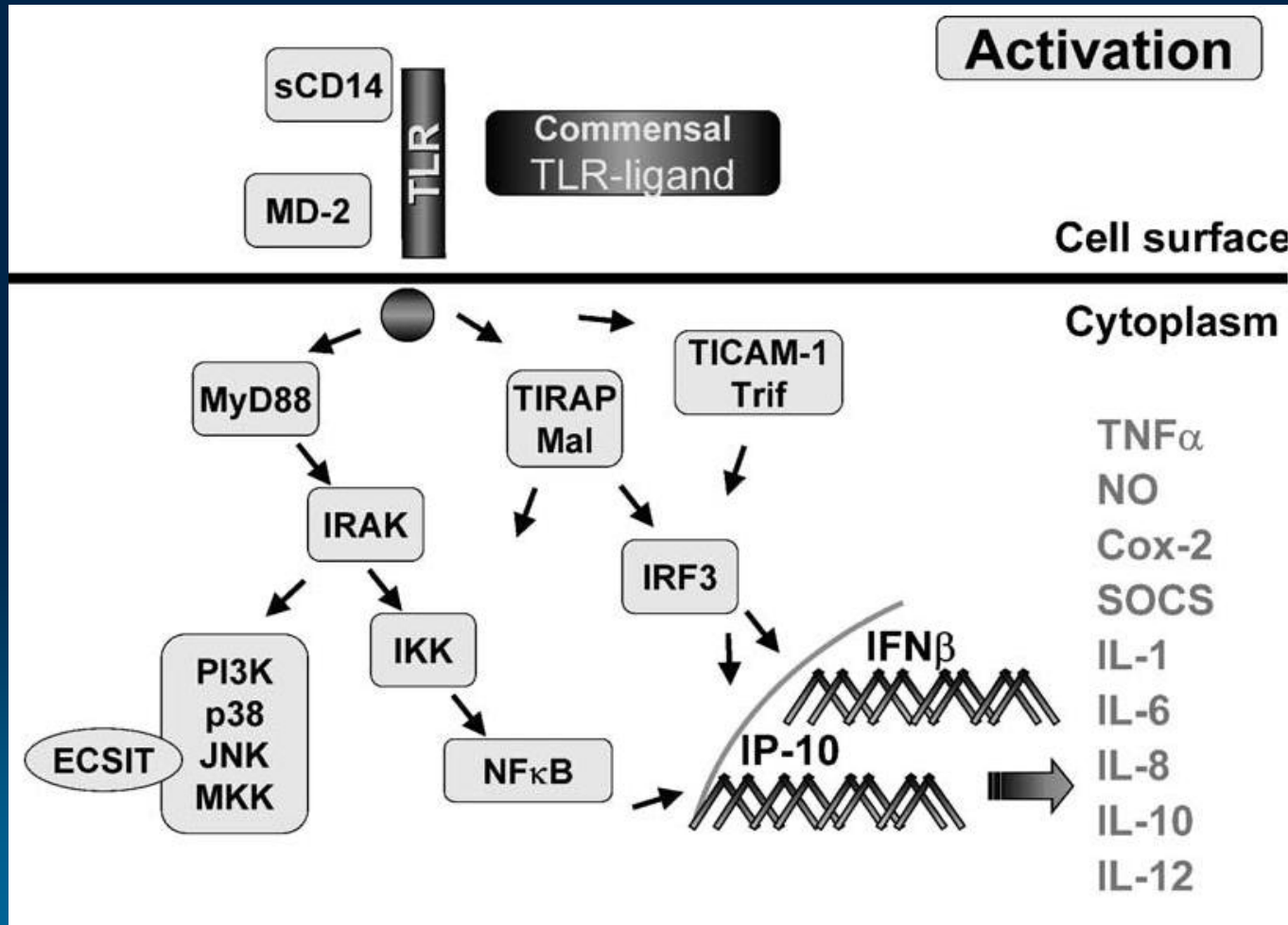
Moléculas claves en RI innata

- AMPs: péptidos antimicrobianos derivados del epitelio

Defensinas, catelicidinas, lisozimas

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

SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI

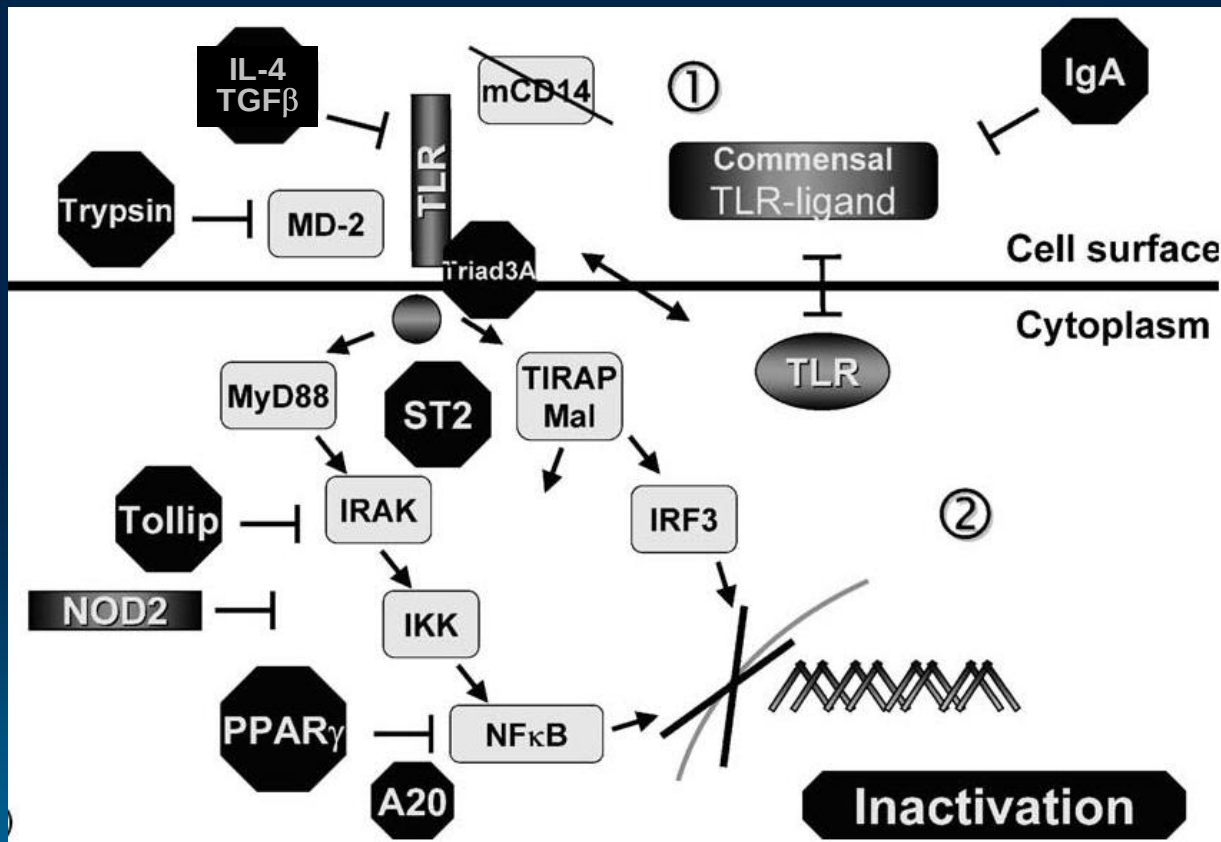


TLR

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

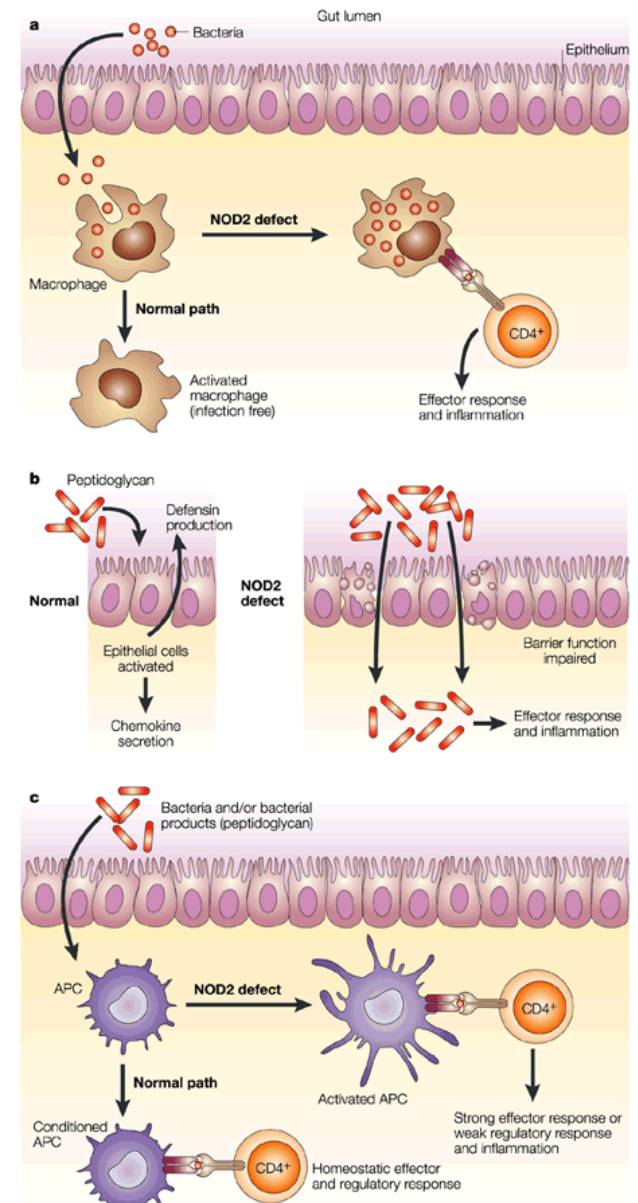
Nod1 RECEPTORES
Nod2 INTRACELULARES DE
 PEPTIDOGLICANOS

Poseen CARD (dominios de reclutamiento y activación de caspasas)

Pueden interactuar con caspasa 9 y promover apoptosis

Se unen al complejo IKK

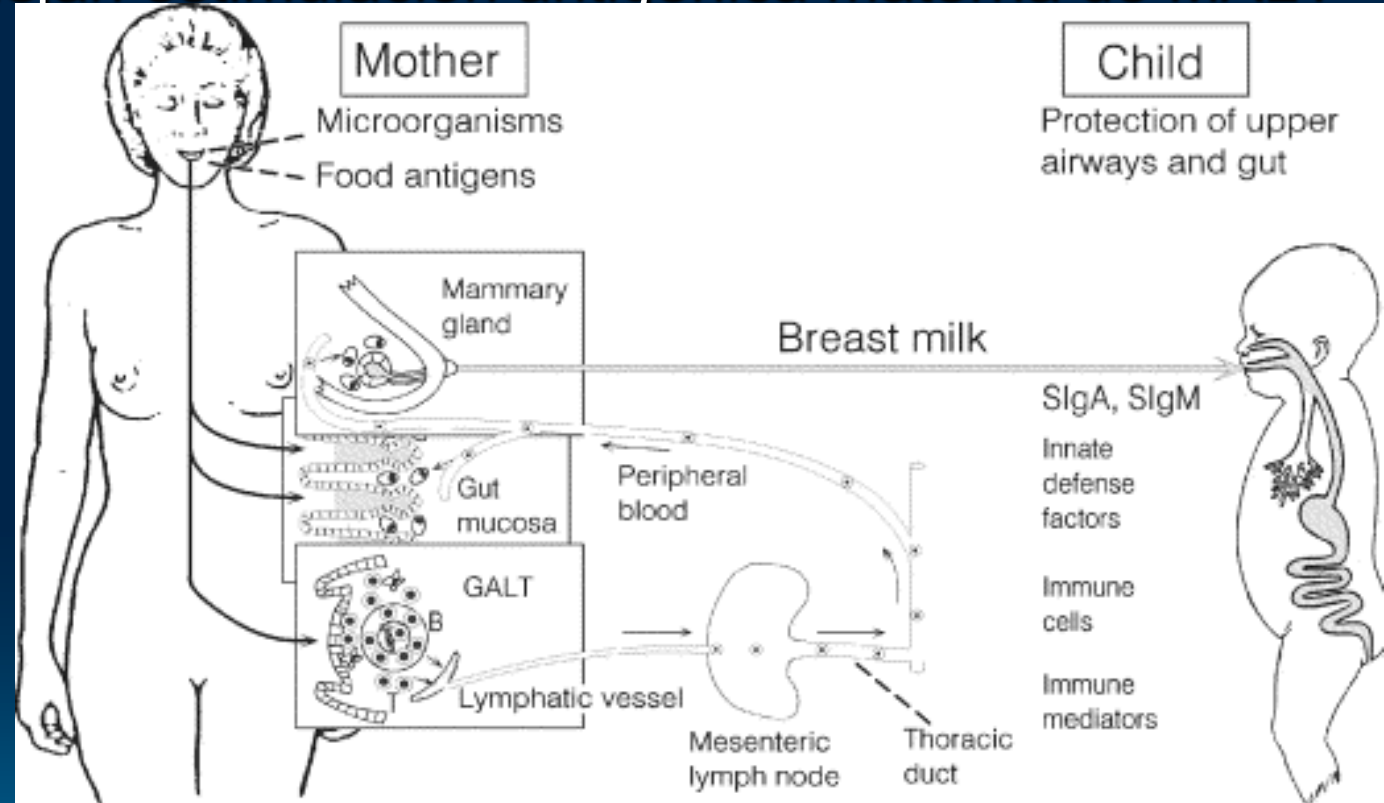
Mutaciones en el gen que codifica para Nod2 identificado en Enfermedad de Crohn



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

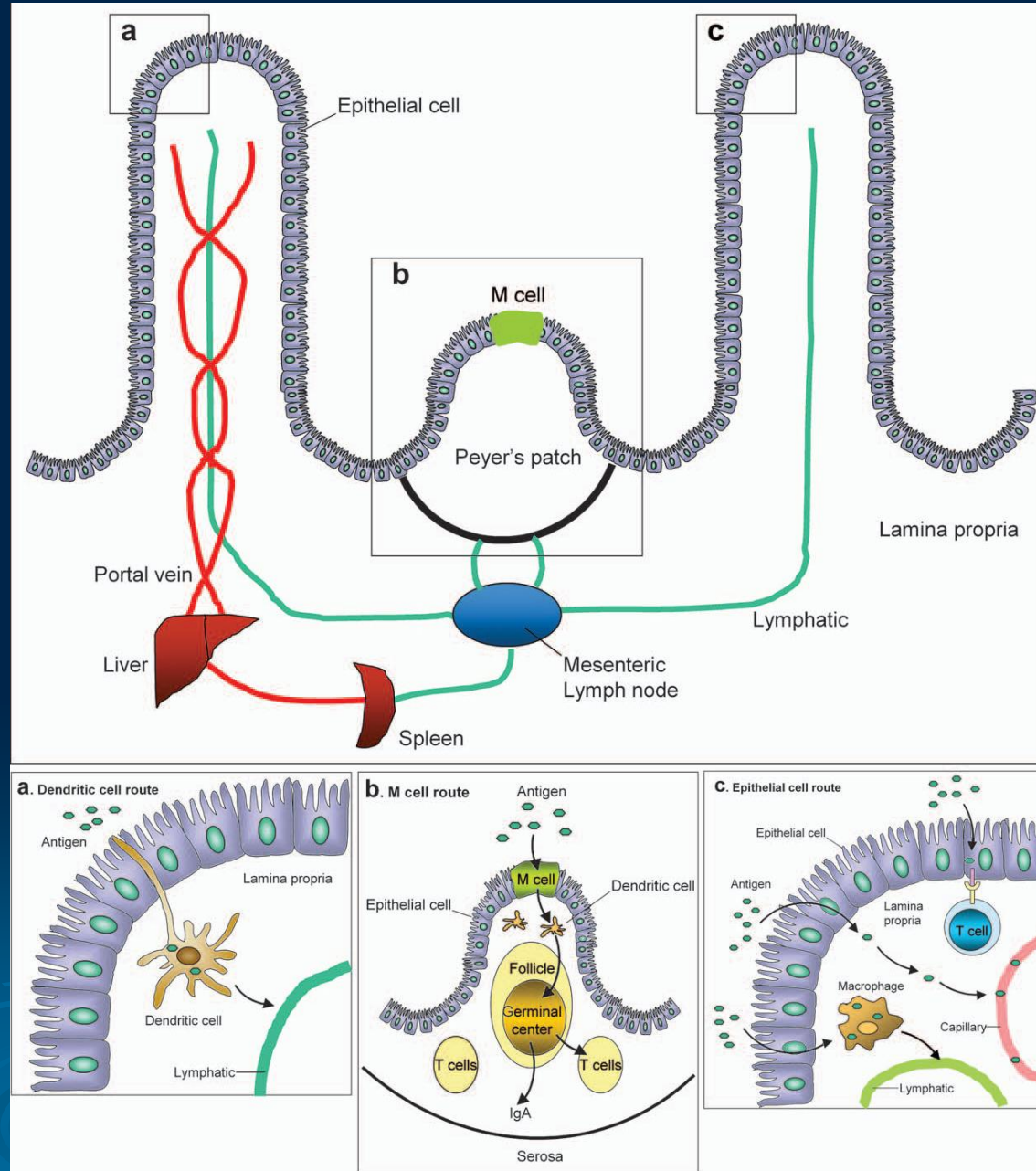
Lactancia Materna

- 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

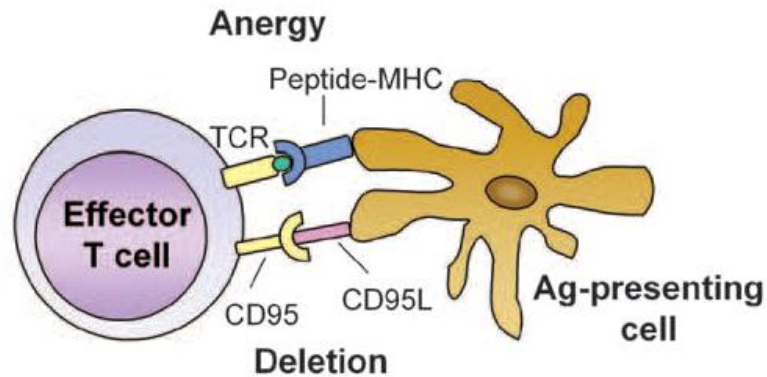


TOLERANCIA ORAL

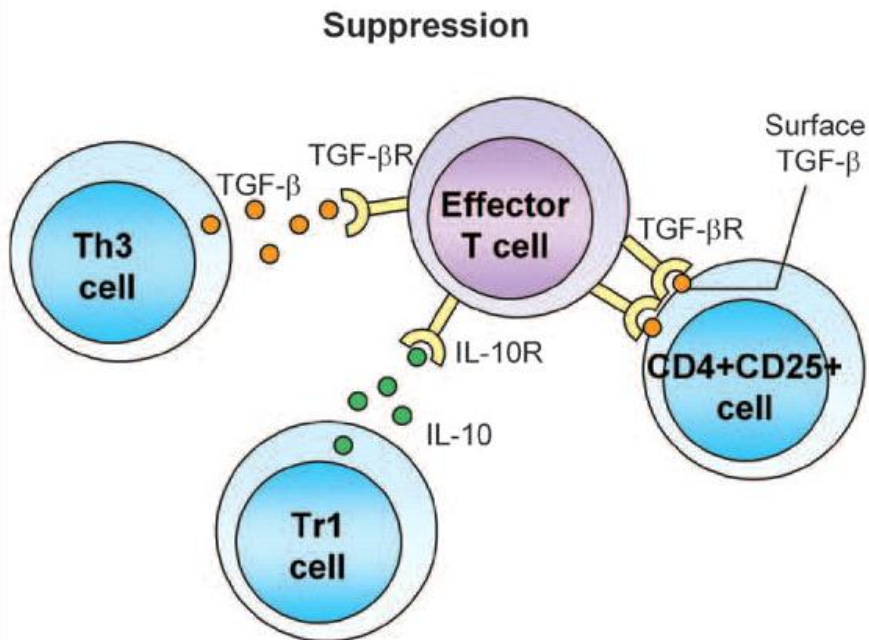
Ingestión o inhalación de un Ag que genera un estado refractario o disminución de la capacidad de respuesta hacia ese Ag, cuando se hace un desafío con ese mismo Ag por vía sistémica



b. High-dose Tolerance



c. Low-dose Tolerance



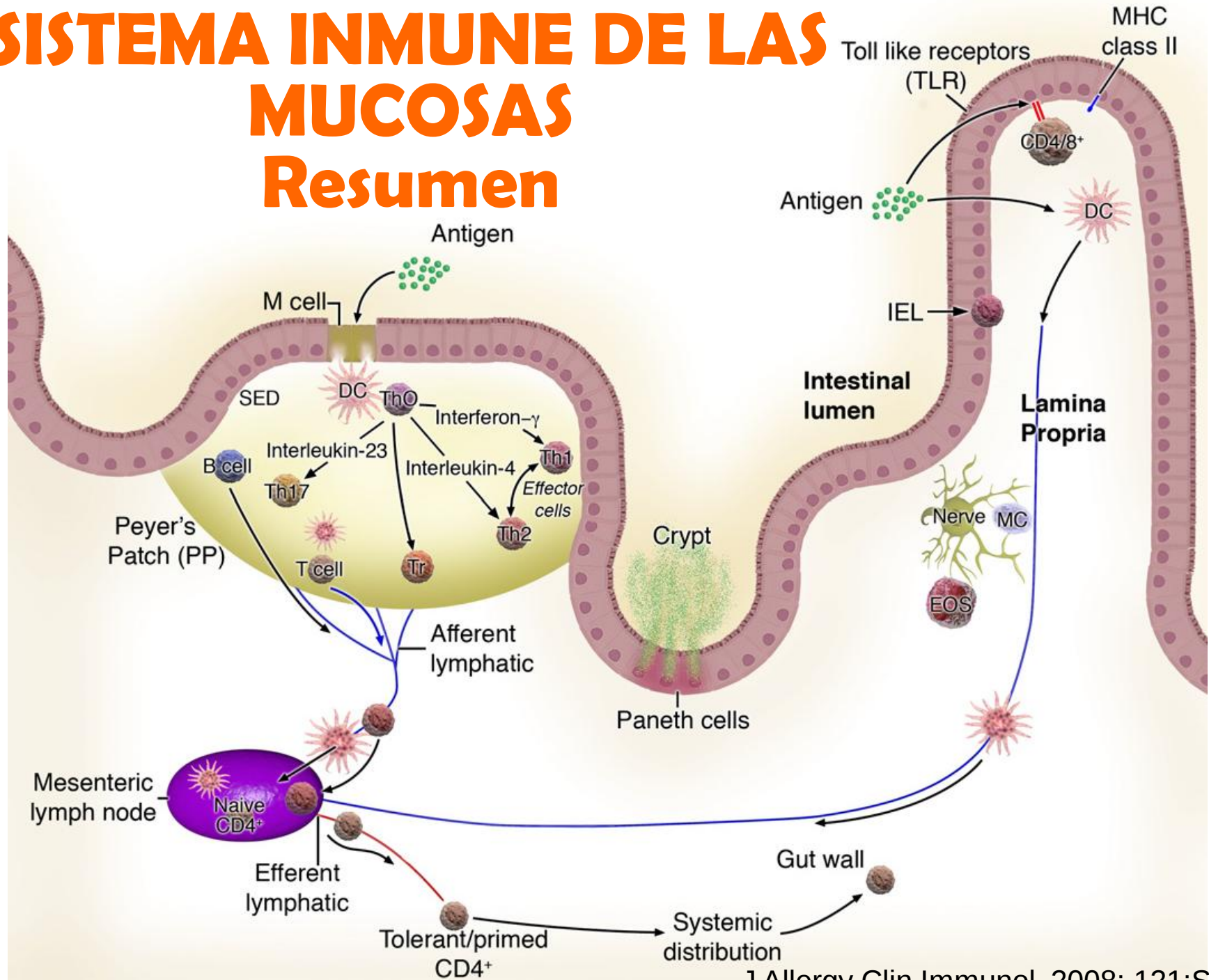
TOLERANCIA ORAL

Mecanismos:

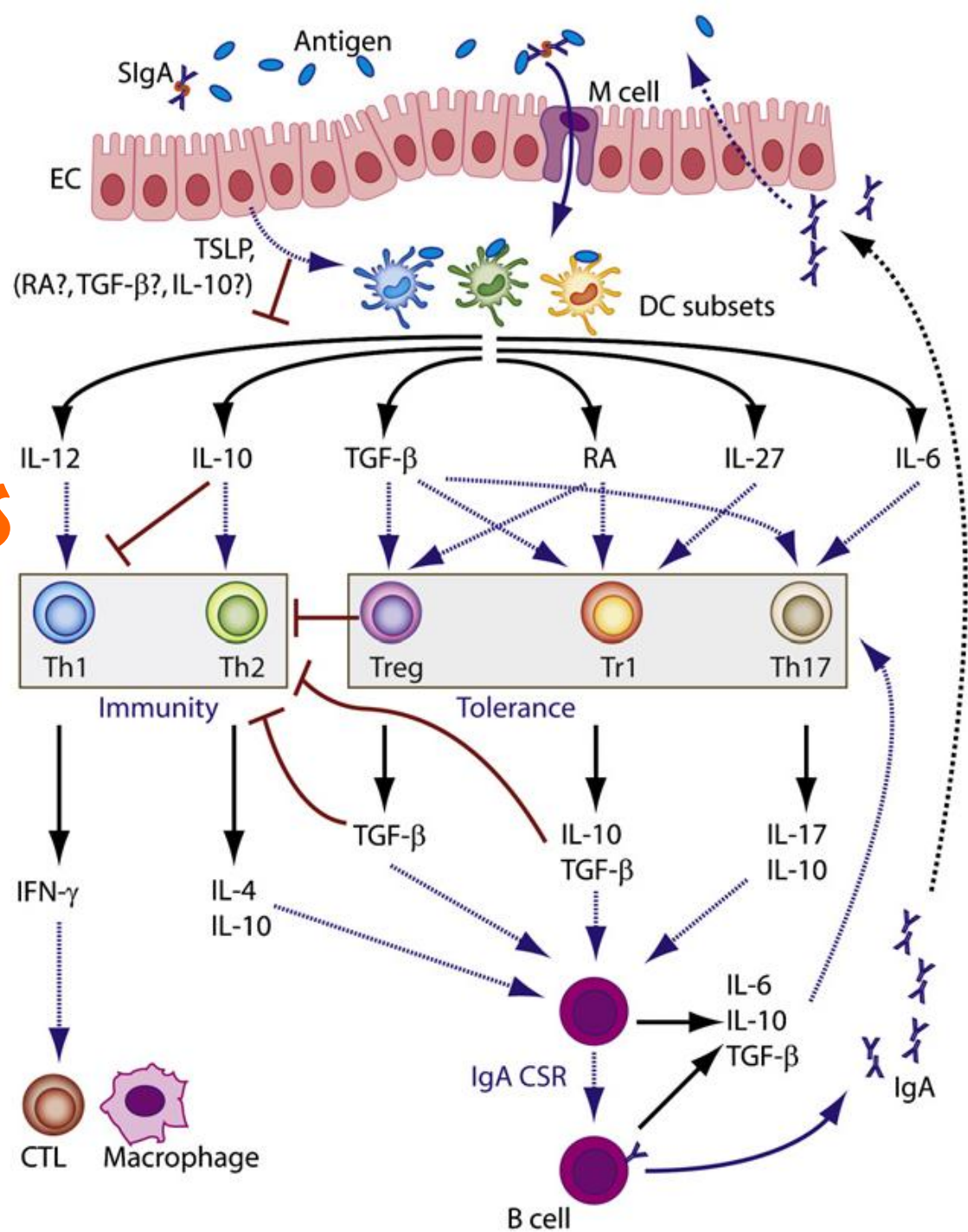
- Anergia clonal
- Eliminación clonal
- Supresión activa

SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen



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