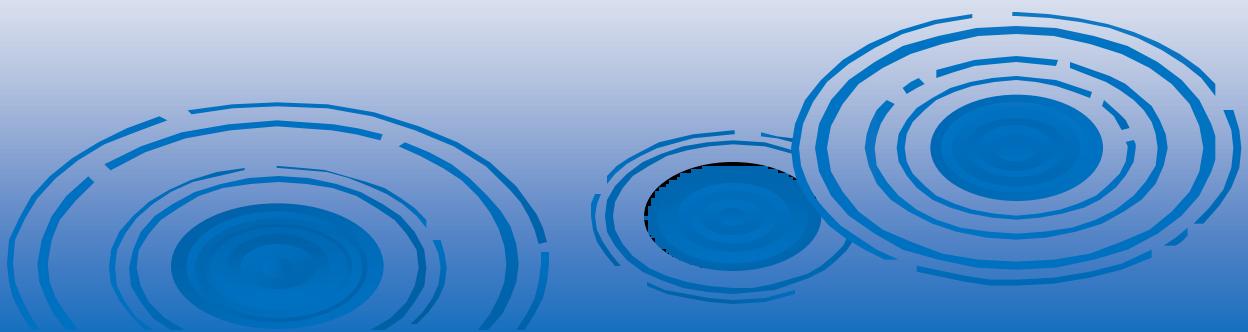
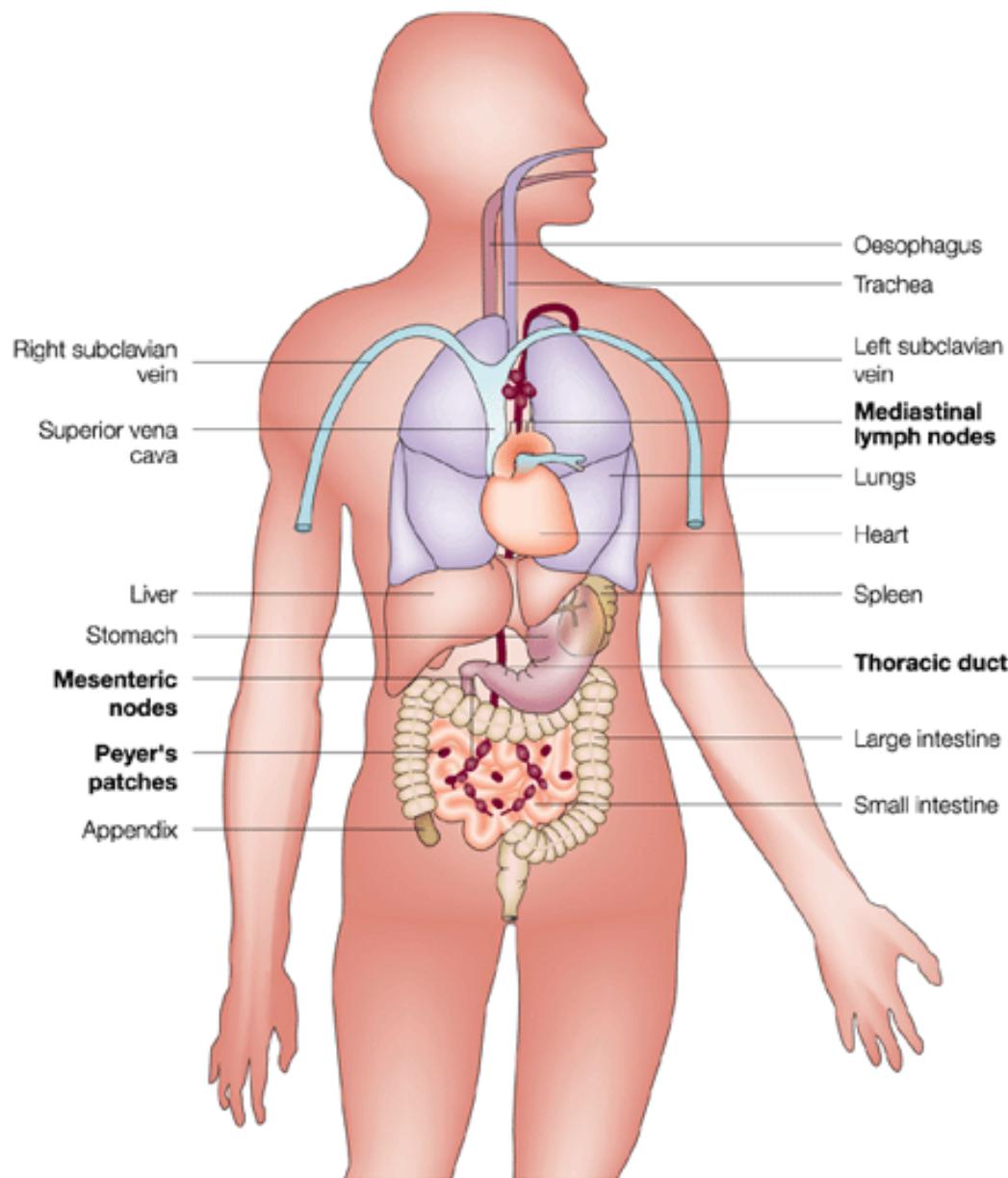


SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

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 linfoides específicas de mucosa
- Sistema de residencia (*homing*) hacia mucosa

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

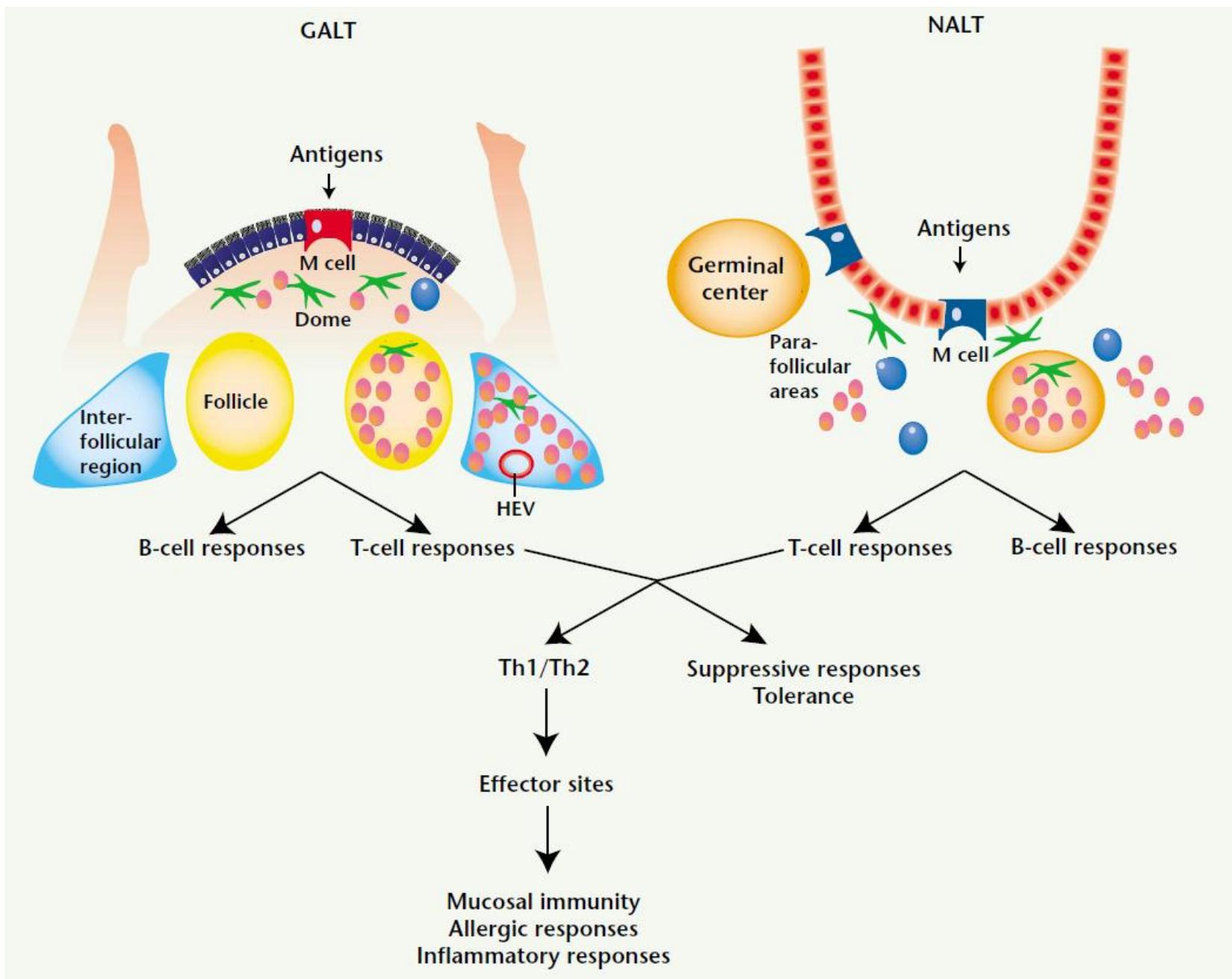
CONTACTO CON Ags INFECCIOSOS RESPUESTA INMUNOGÉNICA

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

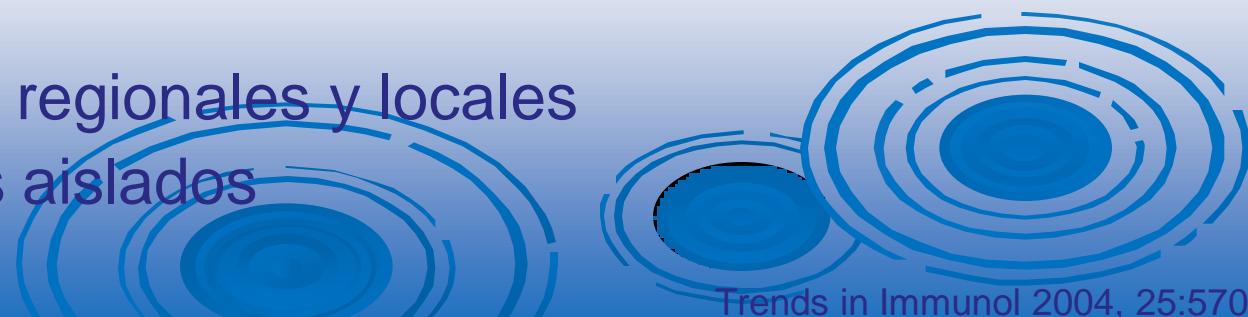
Folículos linfoides aislados

➤ SITIOS EFECTORES

Lámina propia

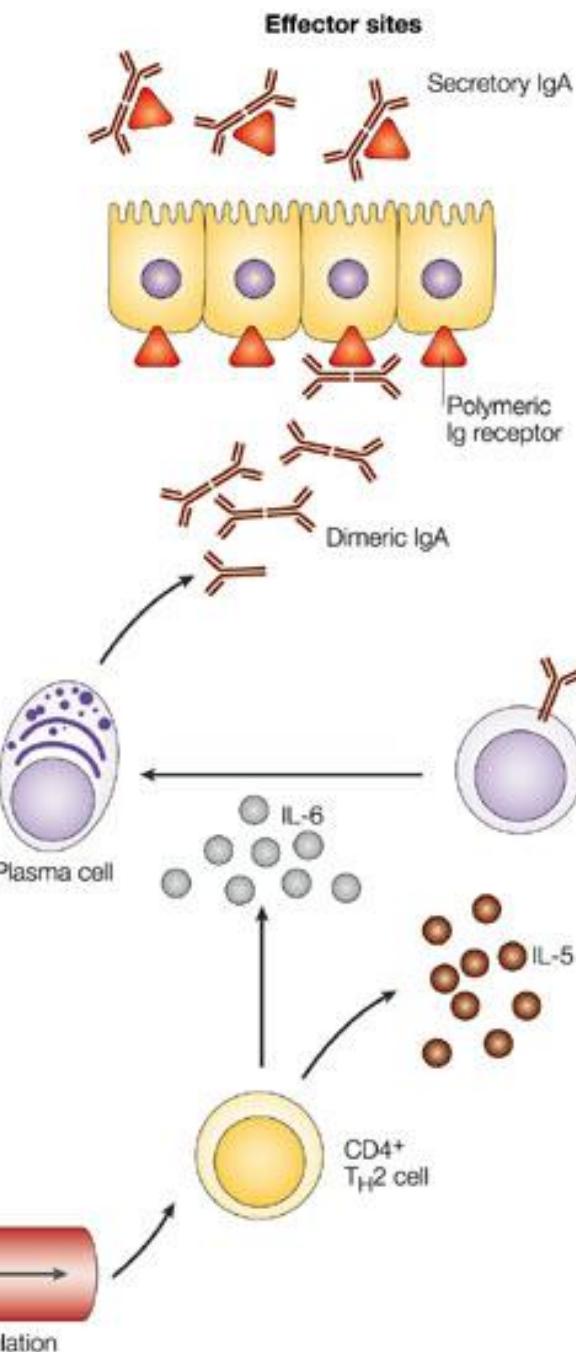
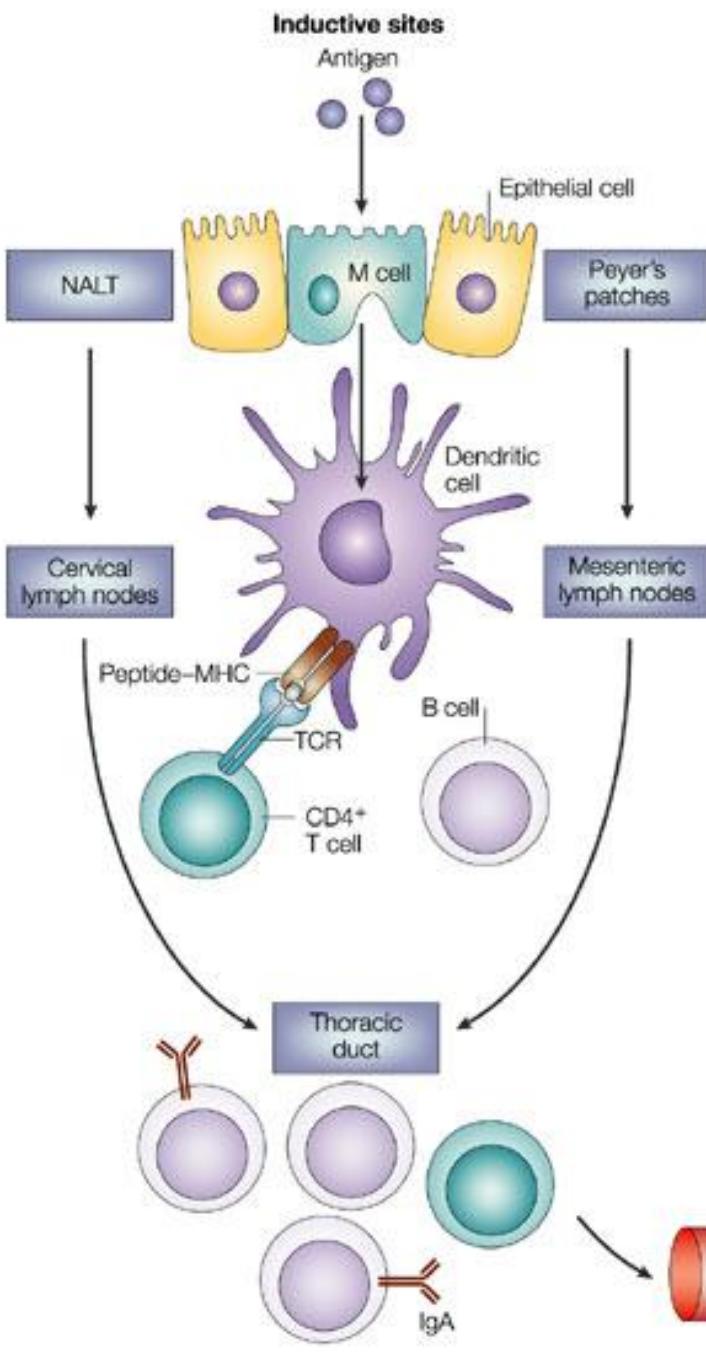
Epitelio intestinal

Estroma de glándulas exocrinas



SITIOS DE INDUCCIÓN:

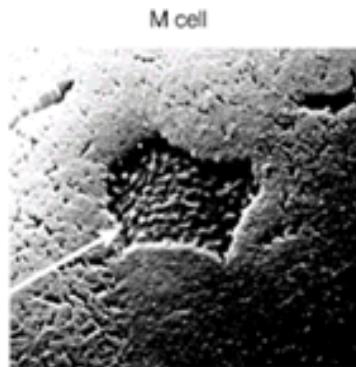
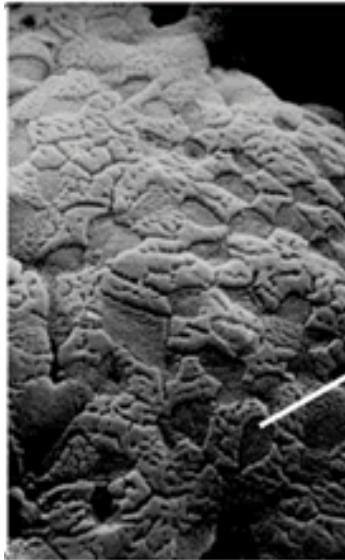
Presentación de Ags a Linfocitos T y B *naive*



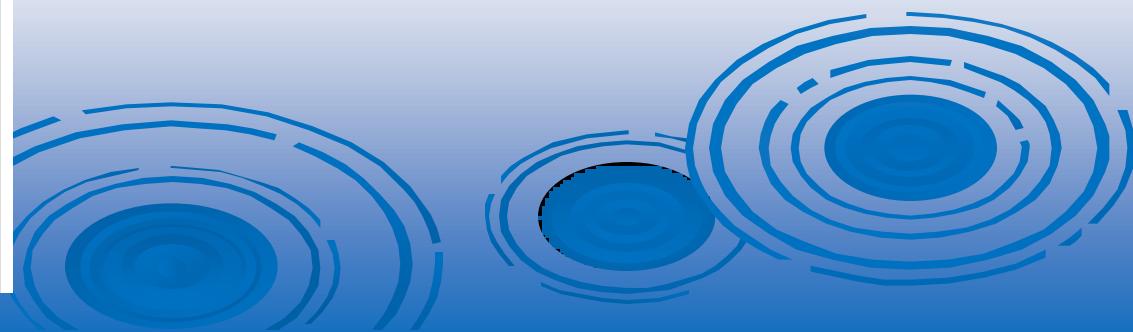
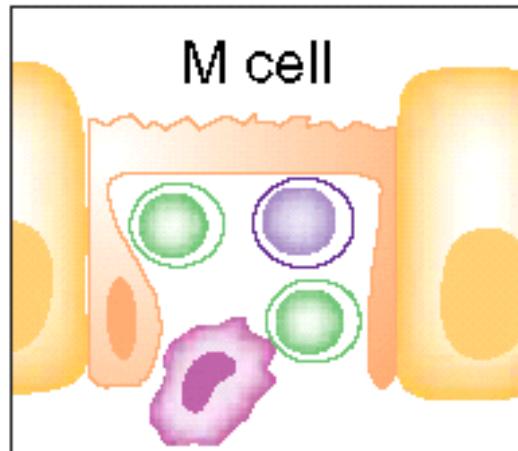
SITIOS EFECTORES:
Células efectoras se diferencian y cumplen su función

SITIOS DE INDUCCIÓN

Células M

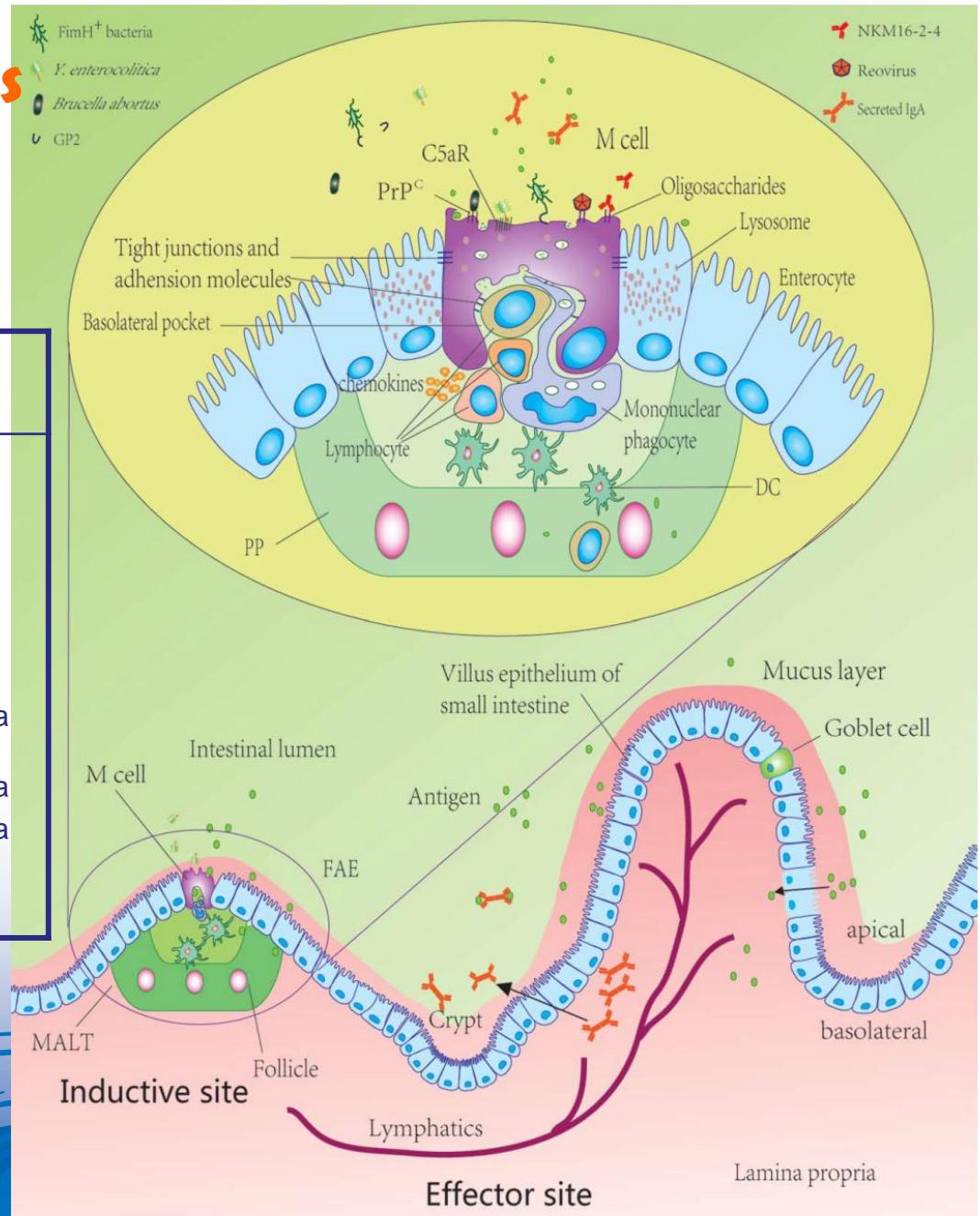


- Células epiteliales especializadas en la captura de Ag
- Transportan el Ag sin procesarlo
- Bolsillo: CD y linfocitos
- Superficie apical: clatrina, patrones de glicosilación (sialyl Lewis A)
- No expresan MHC clase II



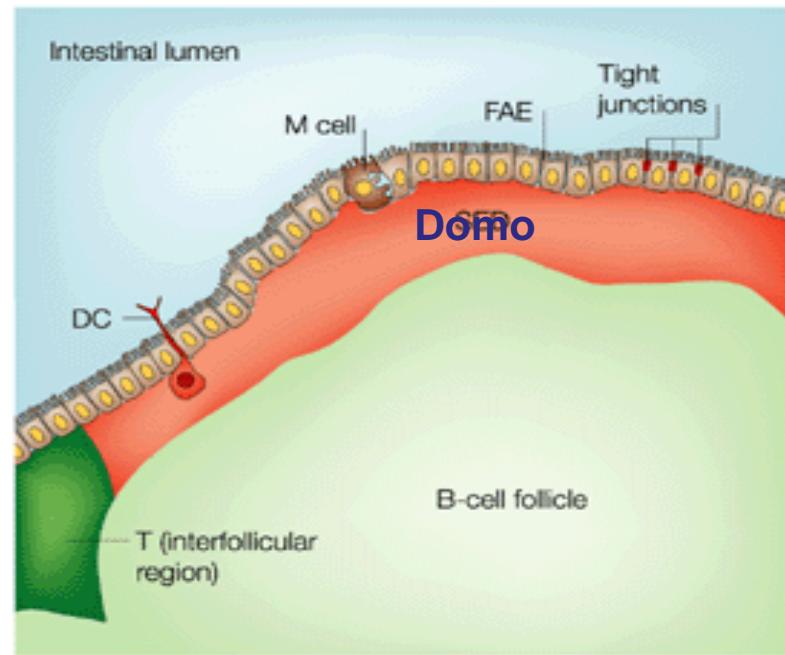
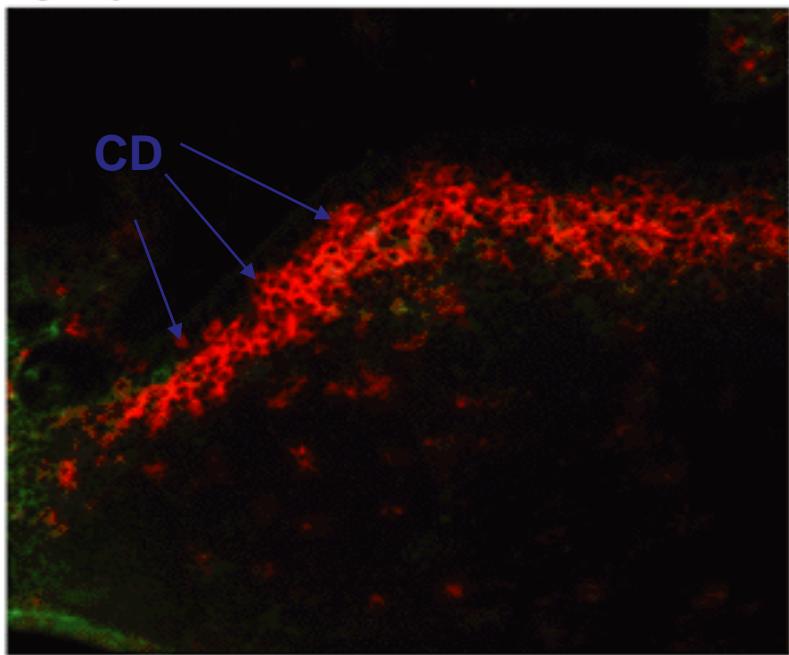
Características distintivas del epitelio mucoso intestinal

	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

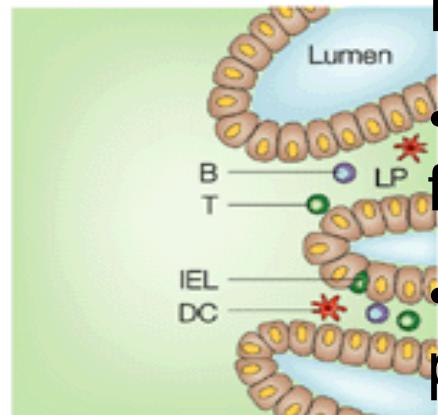
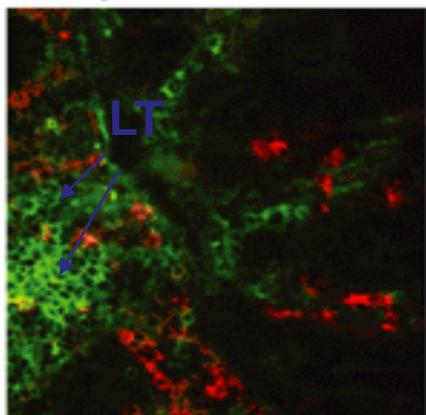


GALT SITIOS DE INDUCCIÓN

a Peyer's patch



b Villus epithelium



Domo

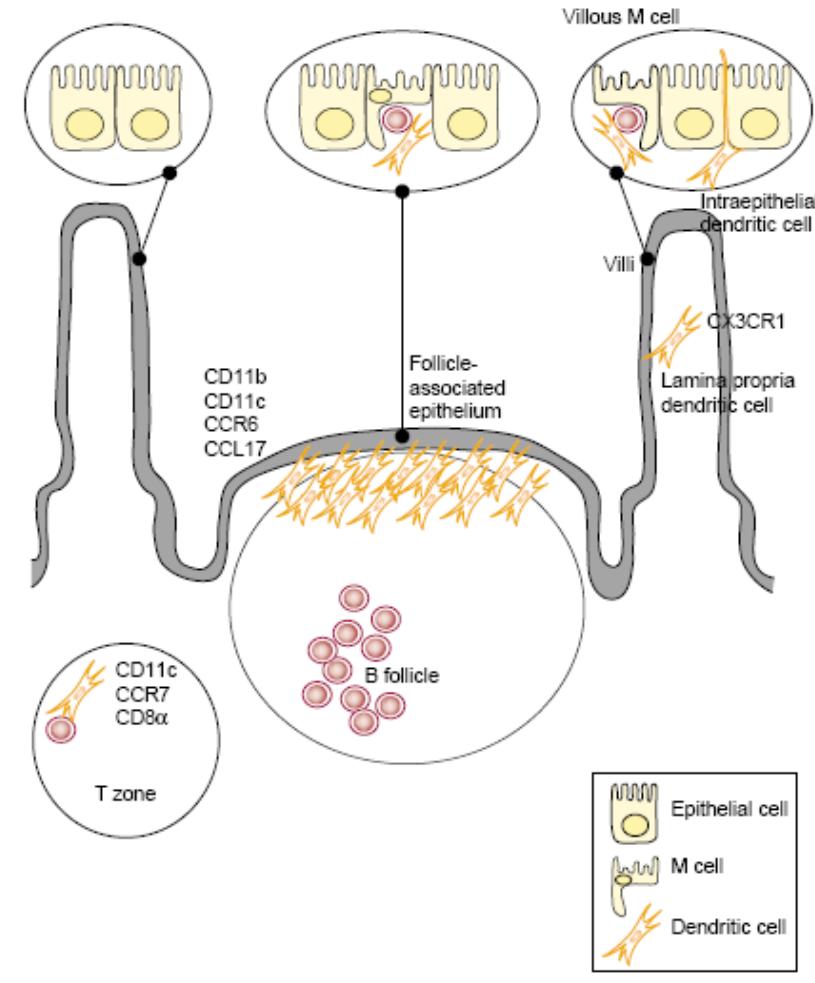
- Área entre FAE y folículo linfoide
- Contiene CD, macrófagos, pocos LTCD4+, CD8+ y LB

GALT

SITIOS DE INDUCCIÓN

CÉLULAS DENDRÍTICAS

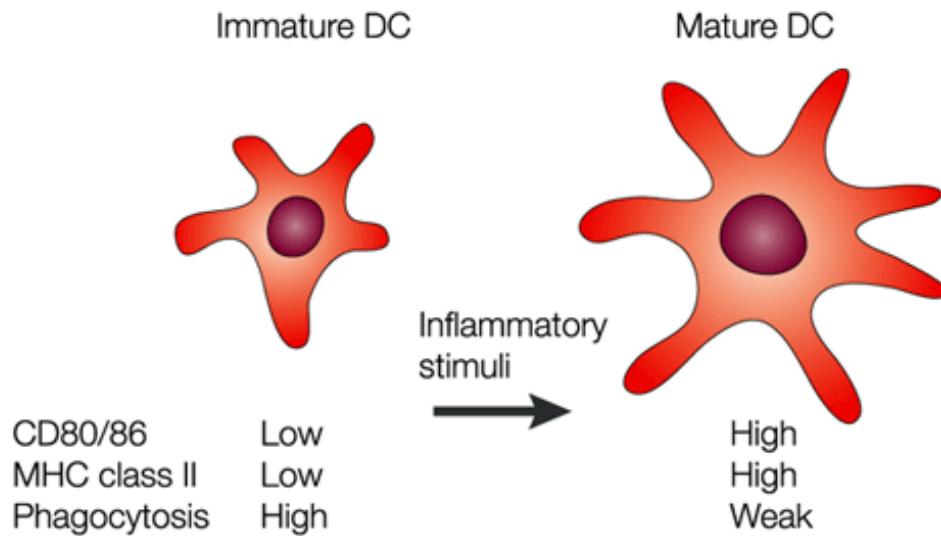
- Localización PP depende de interacción CCR6 - CCL20, CCR1-CCL19
- Localización en NLM depende de CCR7
- Se ubican:
 - Subepitelial en la Placa de Peyer
 - Zonas de células T y NLM
 - Intraepiteliales en la lámina propia
 - Lámina propia



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

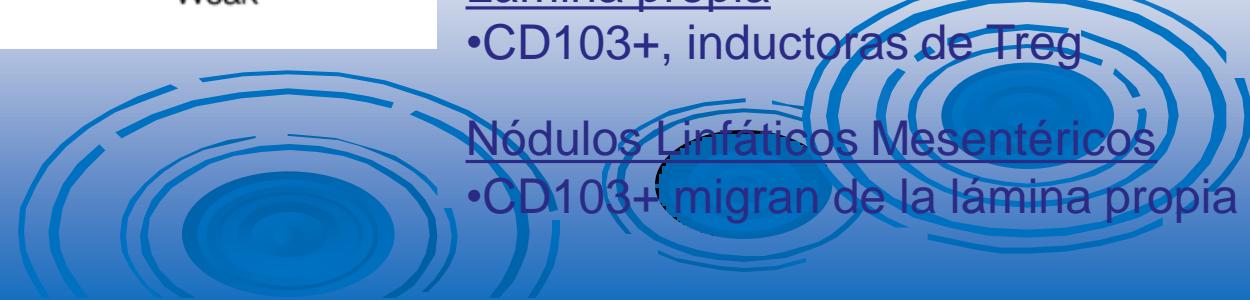


Lámina propia

- CD103+, inductoras de Treg

Nódulos Linfáticos Mesentéricos

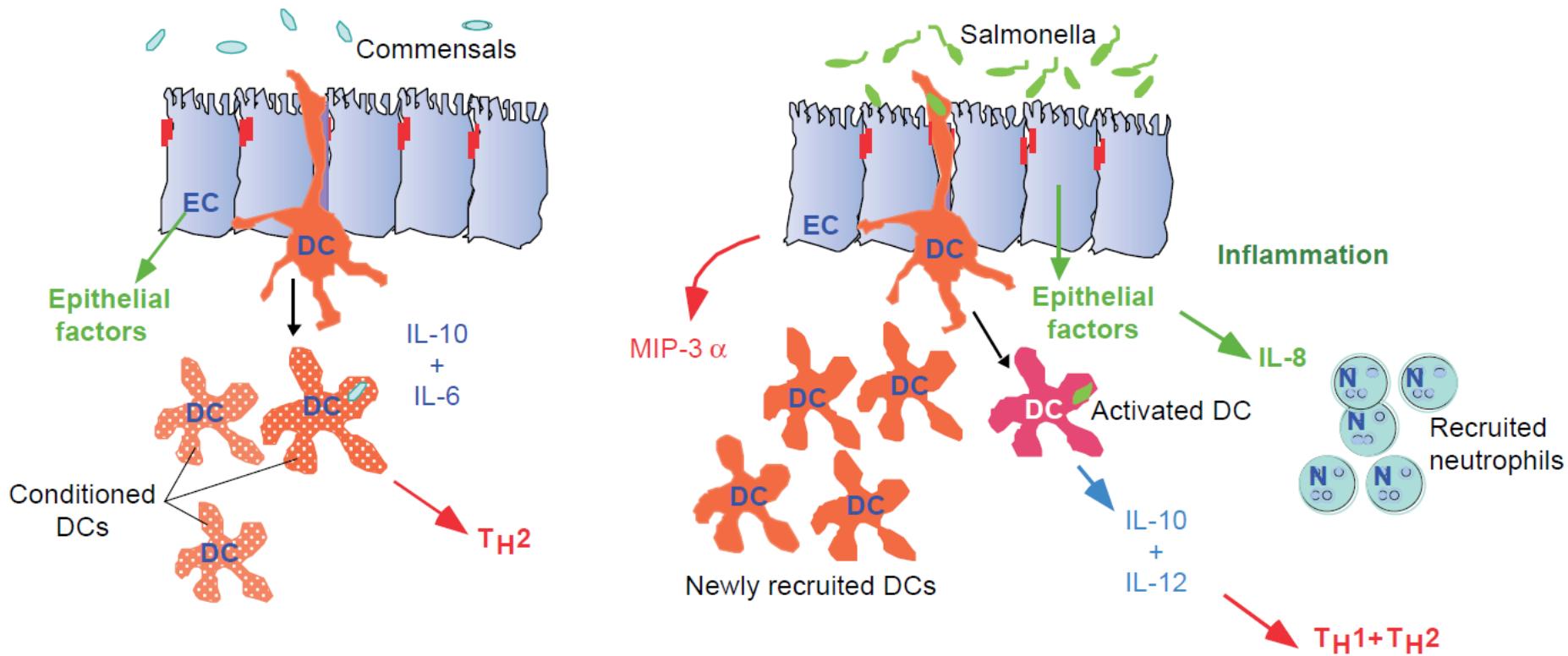
- CD103+ migran de la lámina propia



GALT SITIOS DE INDUCCIÓN

CÉLULAS DENDRÍTICAS

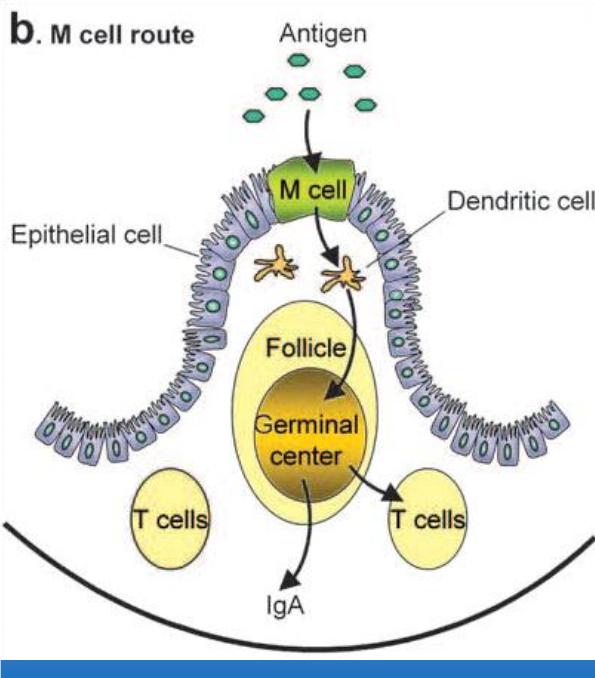
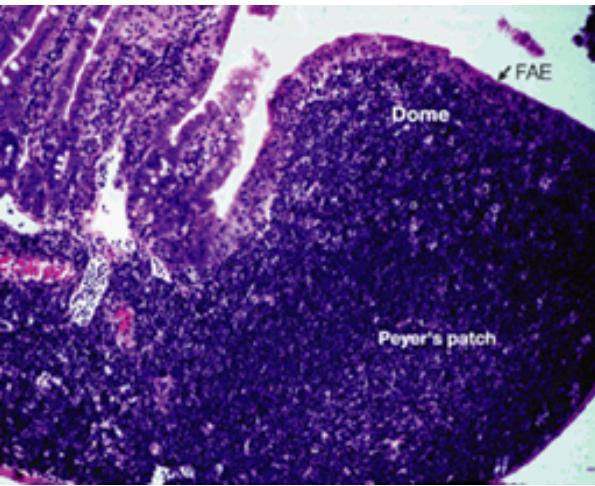
Responses to commensal and pathogenic bacteria



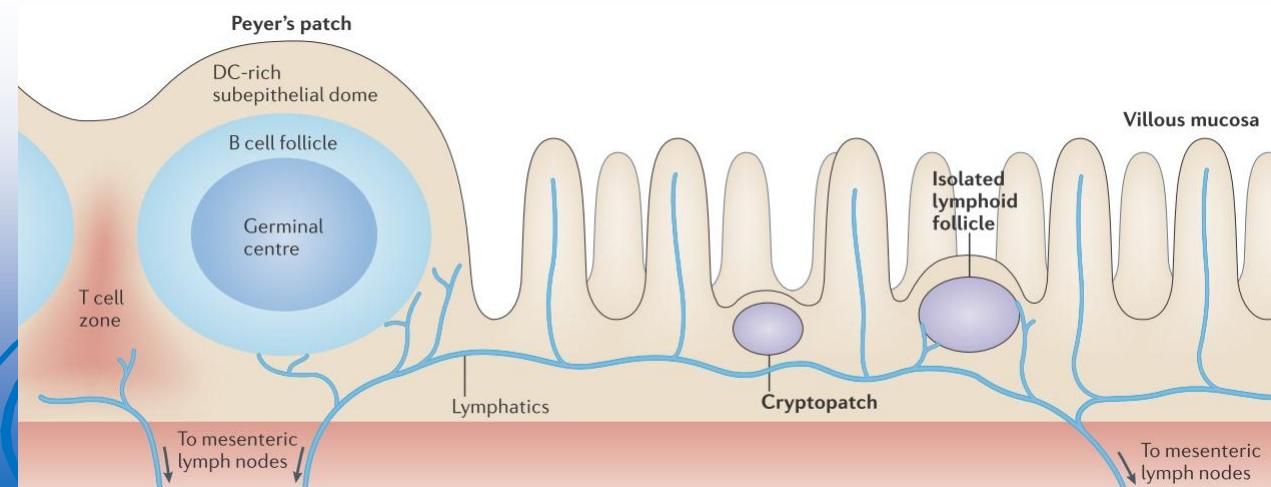
GALT

SITIOS DE INDUCCIÓN

PLACAS DE PEYER

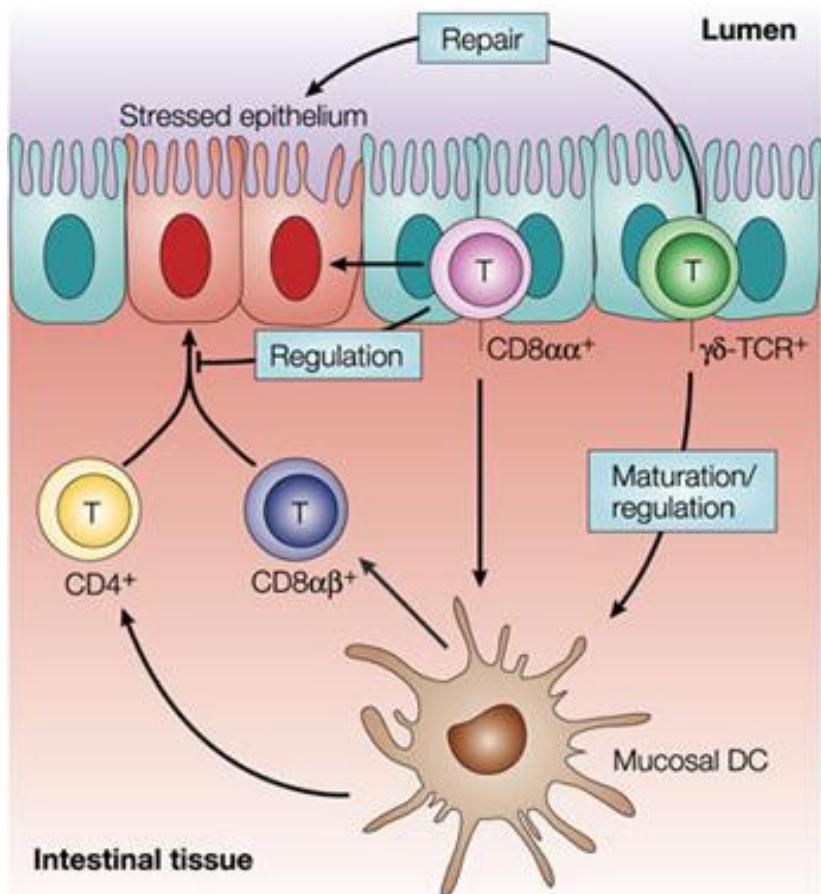


- Linfocitos T en domo, folículo y centros germinales, CD25+. CD4+ en los folículos, CD8+ áreas interfolículares
- Linfocitos B en centros germinales se diferencian en células B con IgA de superficie. Zonas exteriores IgM+IgD+ entremezcladas con células T. Zonas interiores IgA+ y poca IgG+
- Las células plasmáticas migran a los sitios efectores



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

SITIOS EFECTORES



Nature Reviews | Immunology

LINFOCITOS INTRAEPITELIALES

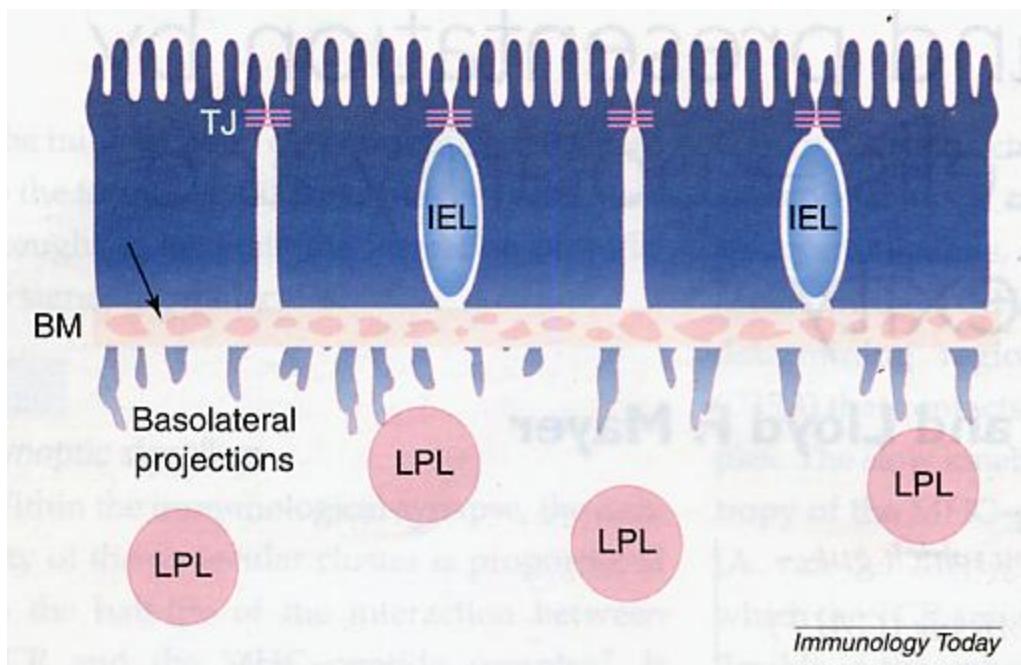
- Expresan $\alpha_E \beta_7$ que interacciona con E-cadherina en CEI
- Linfocitos T CD8+ > CD4+, CD8 $\alpha\beta^+$, CD8 $\alpha\alpha^+$ CD3 γ del Fc ϵ RI
- TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$ (10% ID, 40% colon)
- Origen independiente del timo
- No se activa con facilidad
- Pocos NK
- Defensa innata 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

Moléculas involucradas en la presentación antigenica	Localización
CMH clase I A, B, C	Basolateral>>Apical
CD1d Asociada con 2-m	Basolateral>Apical
No asociada con 2-m	Apical>Basolateral
MICA/MICB	Basolateral>Apical
CMH clase II	
Moléculas coestimuladoras	
CD58	Basolateral
Gp 180 Ligada a GPI	Apical>>Basolateral
Forma transmembrana	Basolateral>>Apical
ICAM-1	Apical
Receptores para la internalización del Ag	
FcRn Velloidades	Apical>>Basolateral
Criptas	Apical=Basolateral
Gangliósido GM1	Apical=Basolateral
Receptor de Ig polimérica	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+

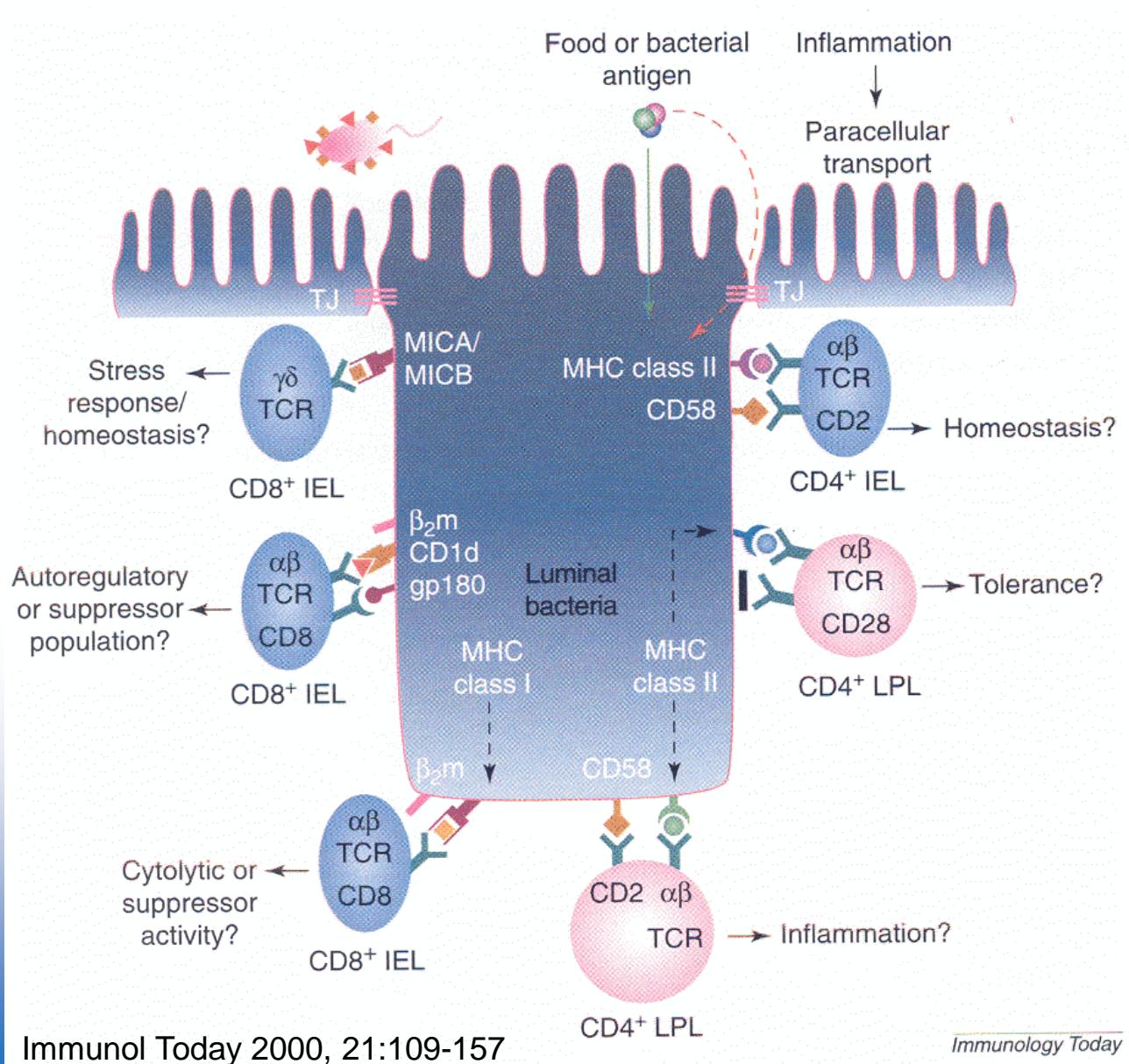
Linfocitos de la Lámina Propia 2/3 partes

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

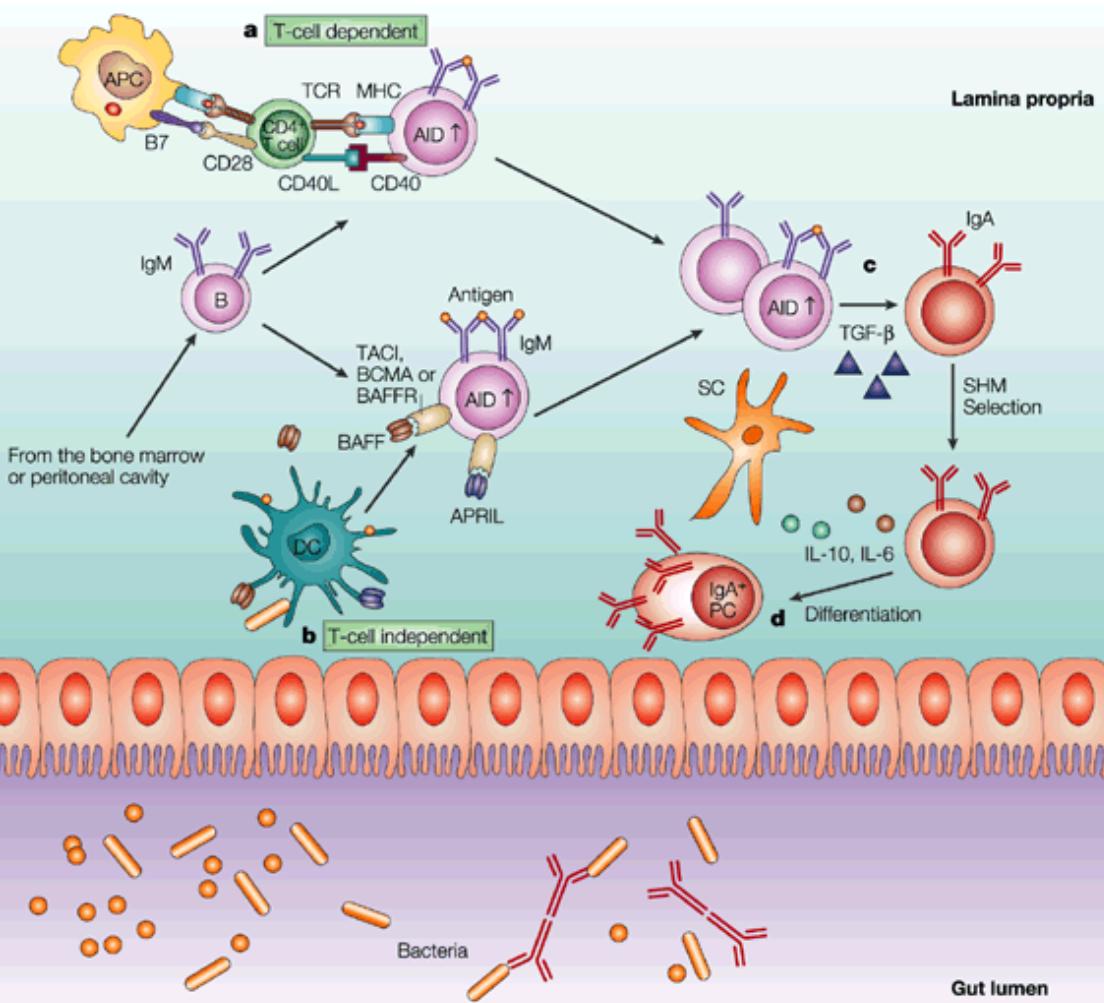


LÁMINA PROPIA

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

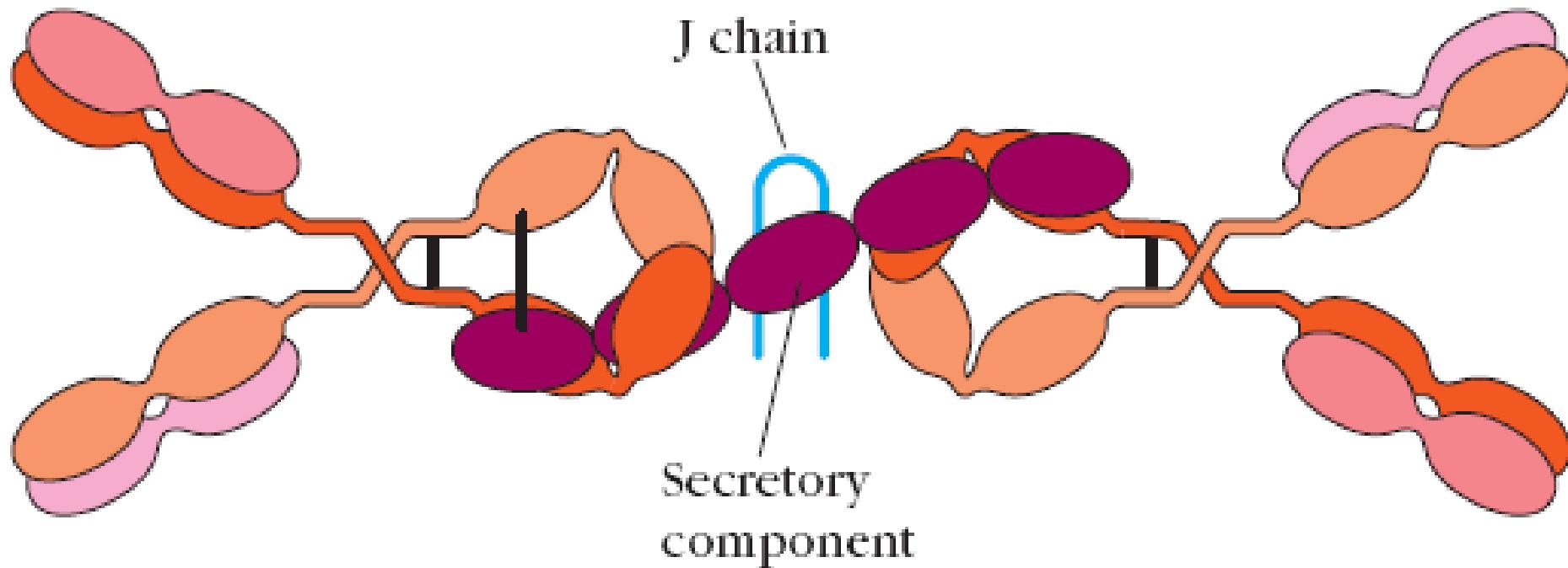


CARACTERÍSTICAS DE LA Ig A

- 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

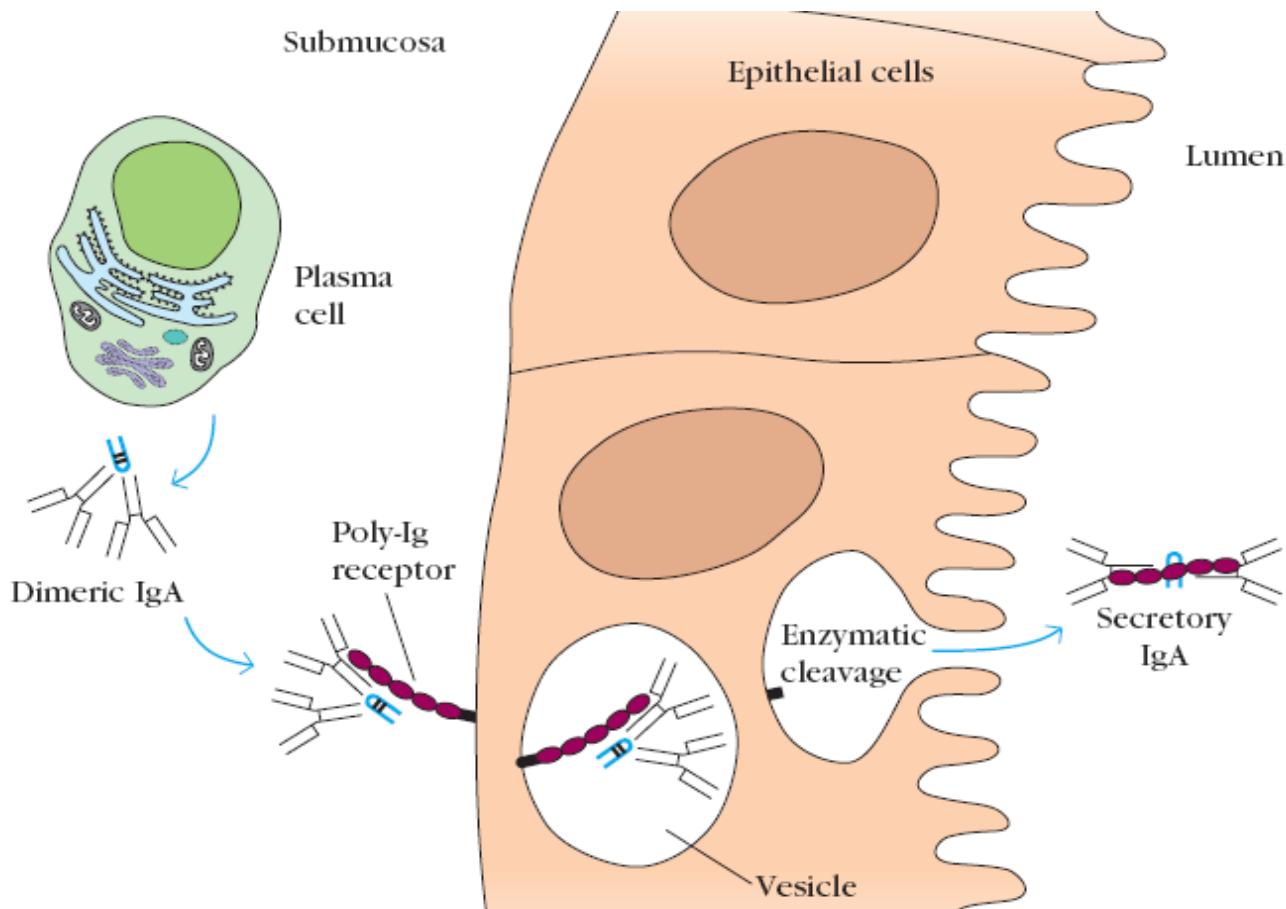


PRODUCCIÓN DE LA IgA SECRETORA

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

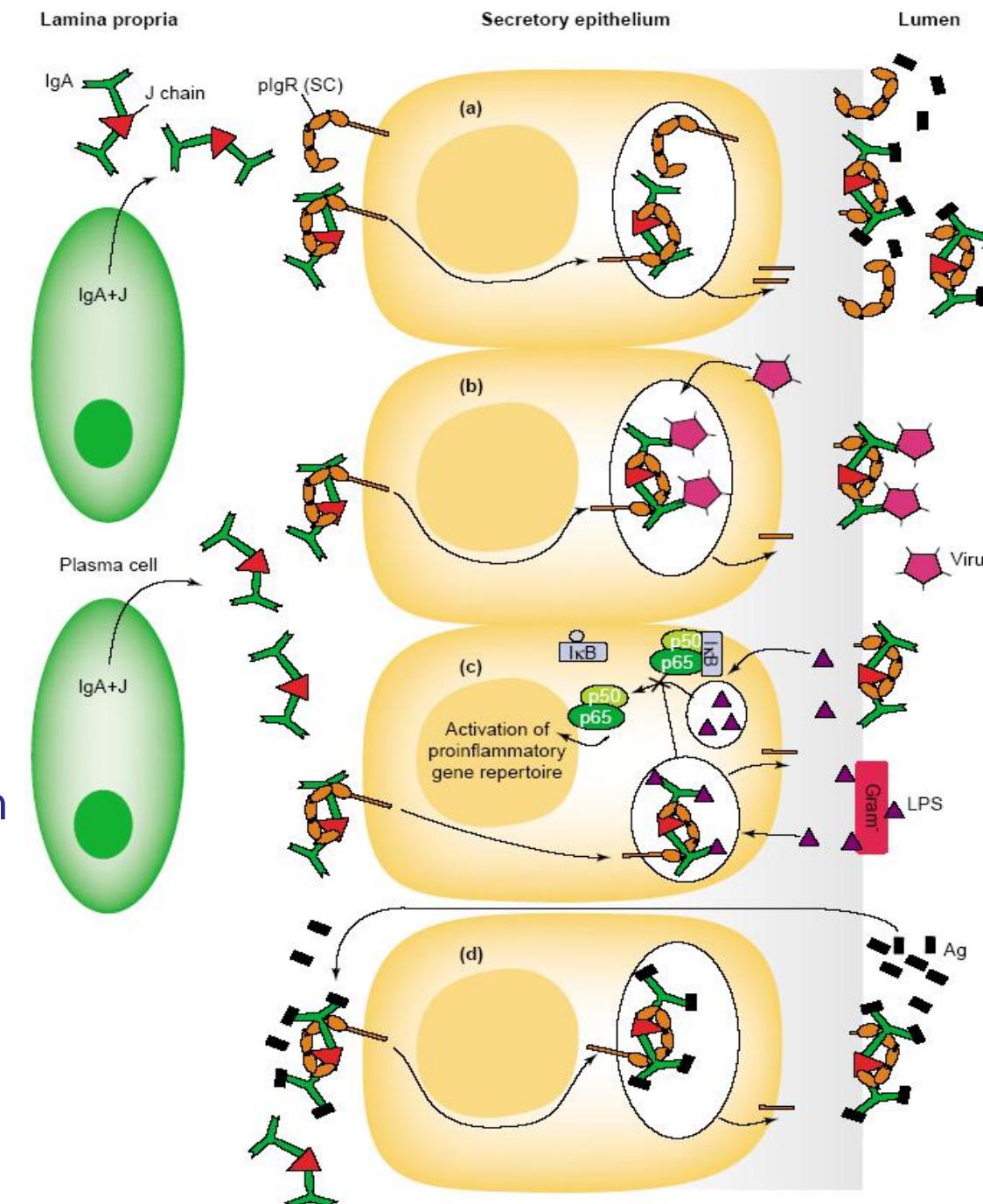
Activa débilmente el complemento

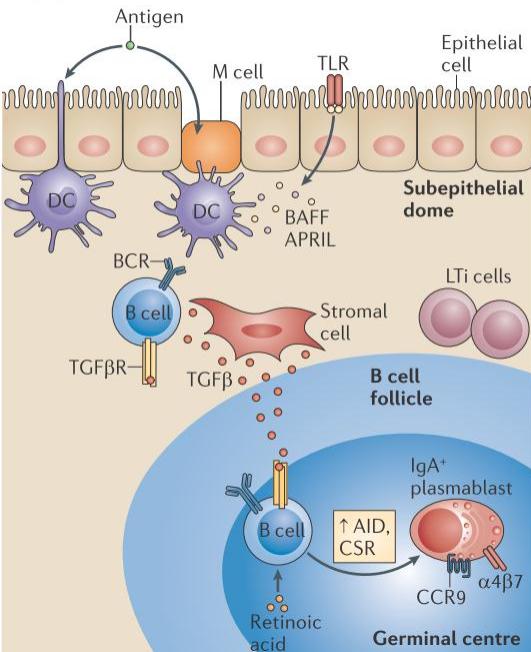
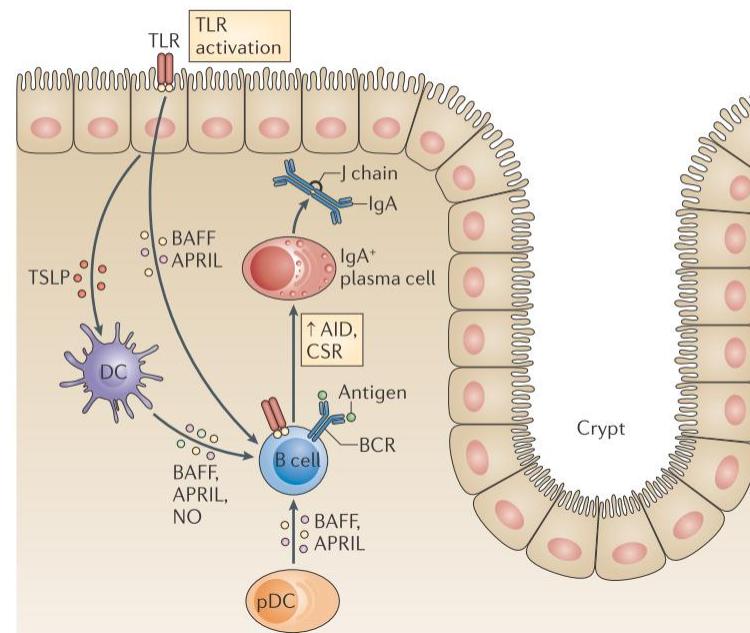
No fija C3b, no recluta células ni mediadores inflamatorios

Receptores Fc sobre neutrófilos y macrófagos producen inhibición de la fagocitosis

• Eliminación inmune

Potencialmente proinflamatoria.
Fagocitosis y citotoxicidad vía Fc α RI

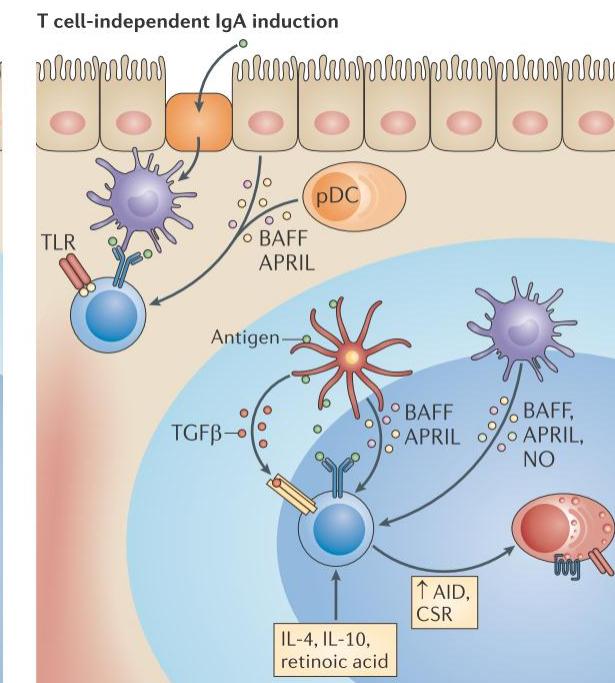
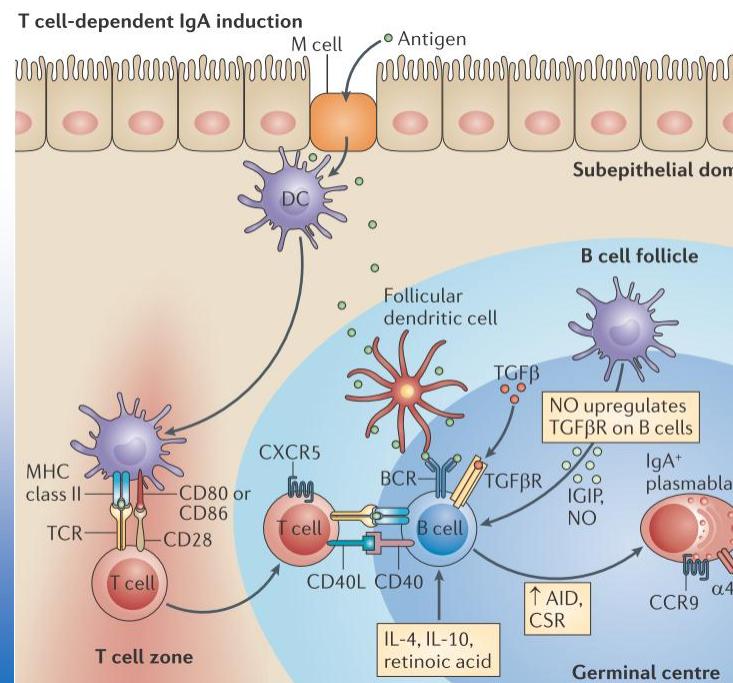


a T cell-independent IgA induction in isolated lymphoid follicles**b T cell-independent IgA induction in the lamina propria****Origen Anatómico de la inducción de IgA**

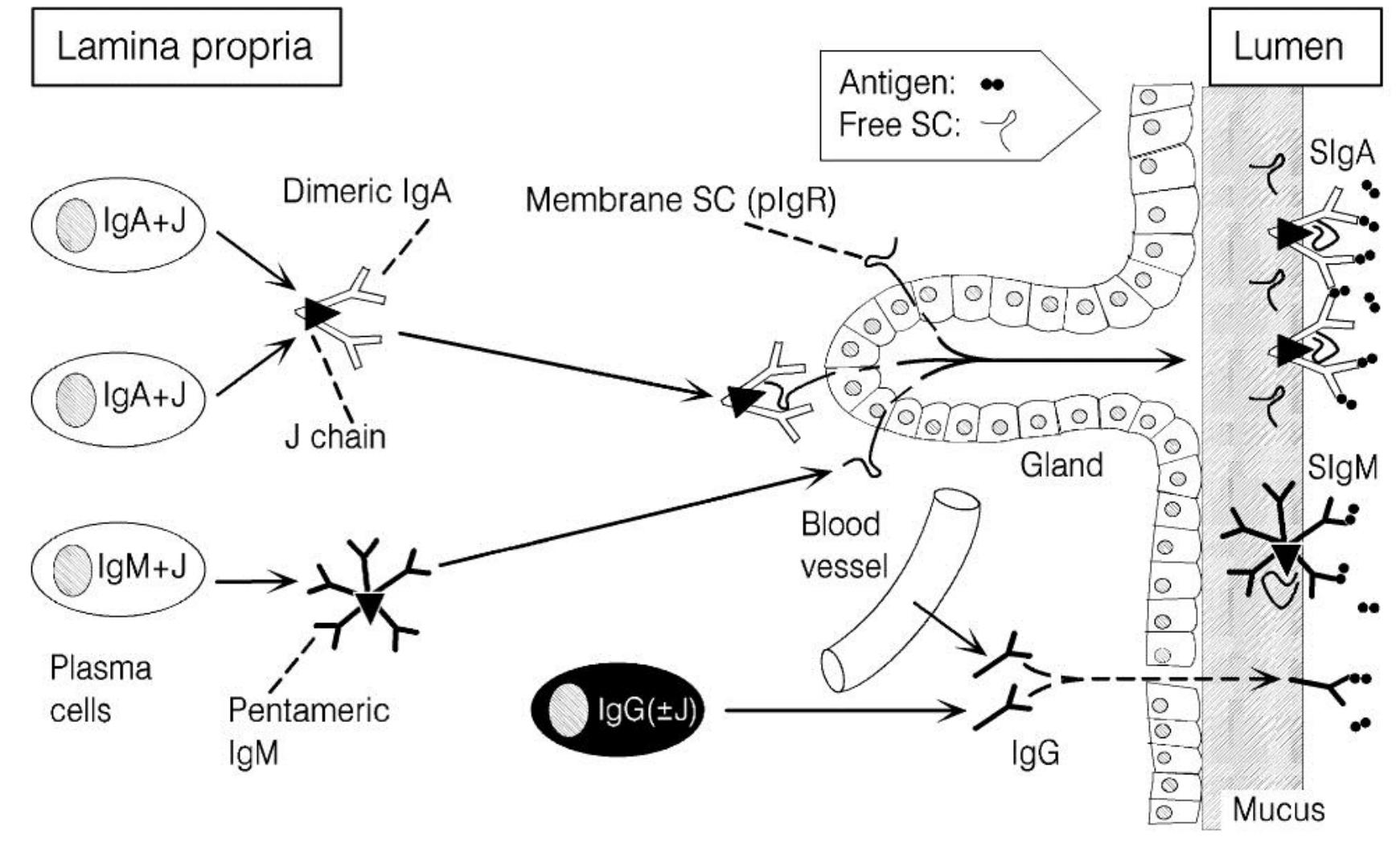
- ✓ Placas de Peyer
- ✓ Folículos linfoides aislados
- ✓ Lamina propria

**Inducción de IgA
T dependiente y
T independiente**

Linfocitos B1:
IgA «naturales»

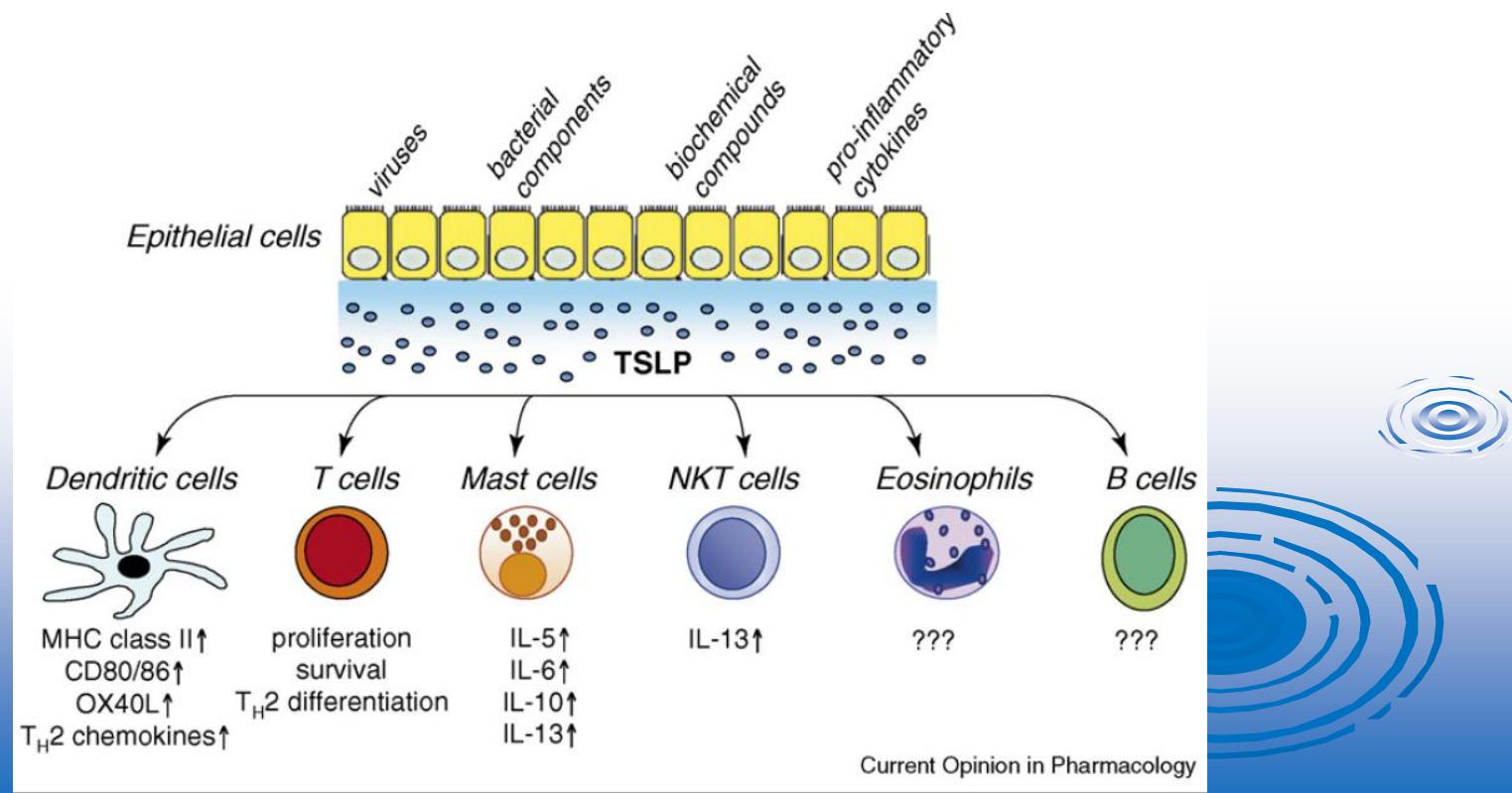


OTRAS INMUNOGLOBULINAS EN LA MUCOSA



Linfopoyetina del estroma tímico TSLP

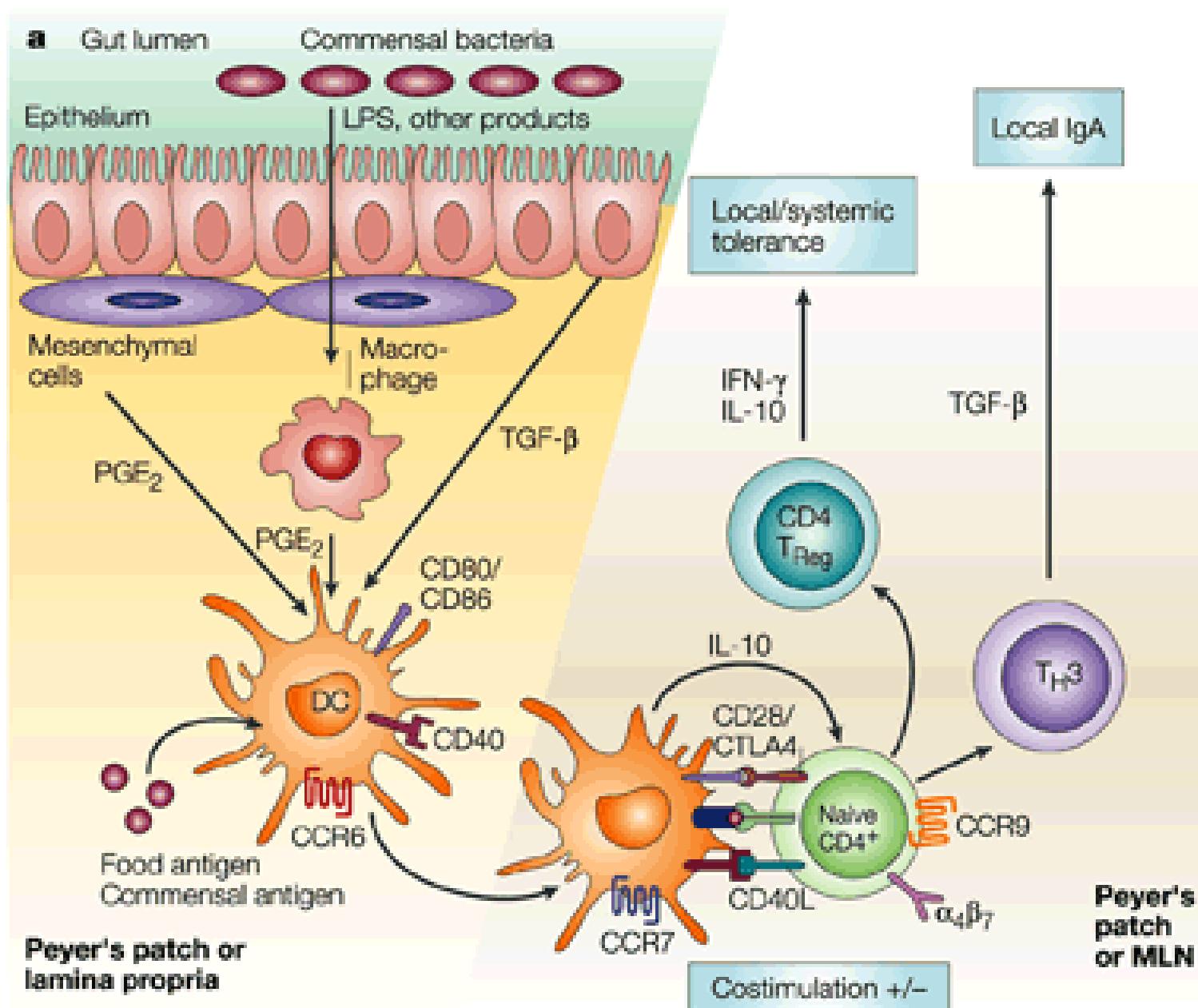
- Citoquina tipo 1 relacionada a IL-7
- Induce maduración de CDs
- Promueve respuesta tipo Th2
- Implicada en alergia, principalmente asma



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen

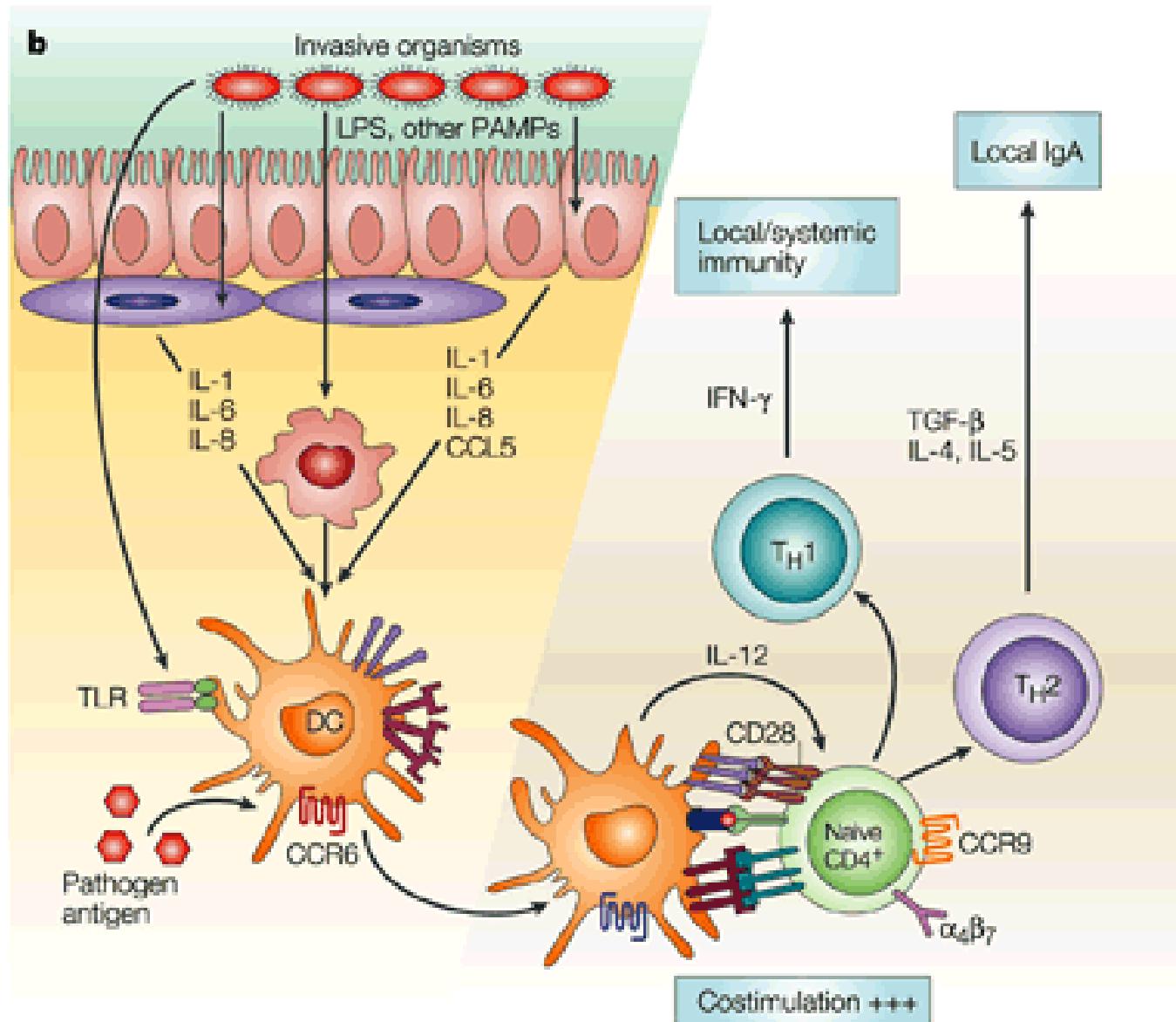
Tolerancia



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen

Inflamación

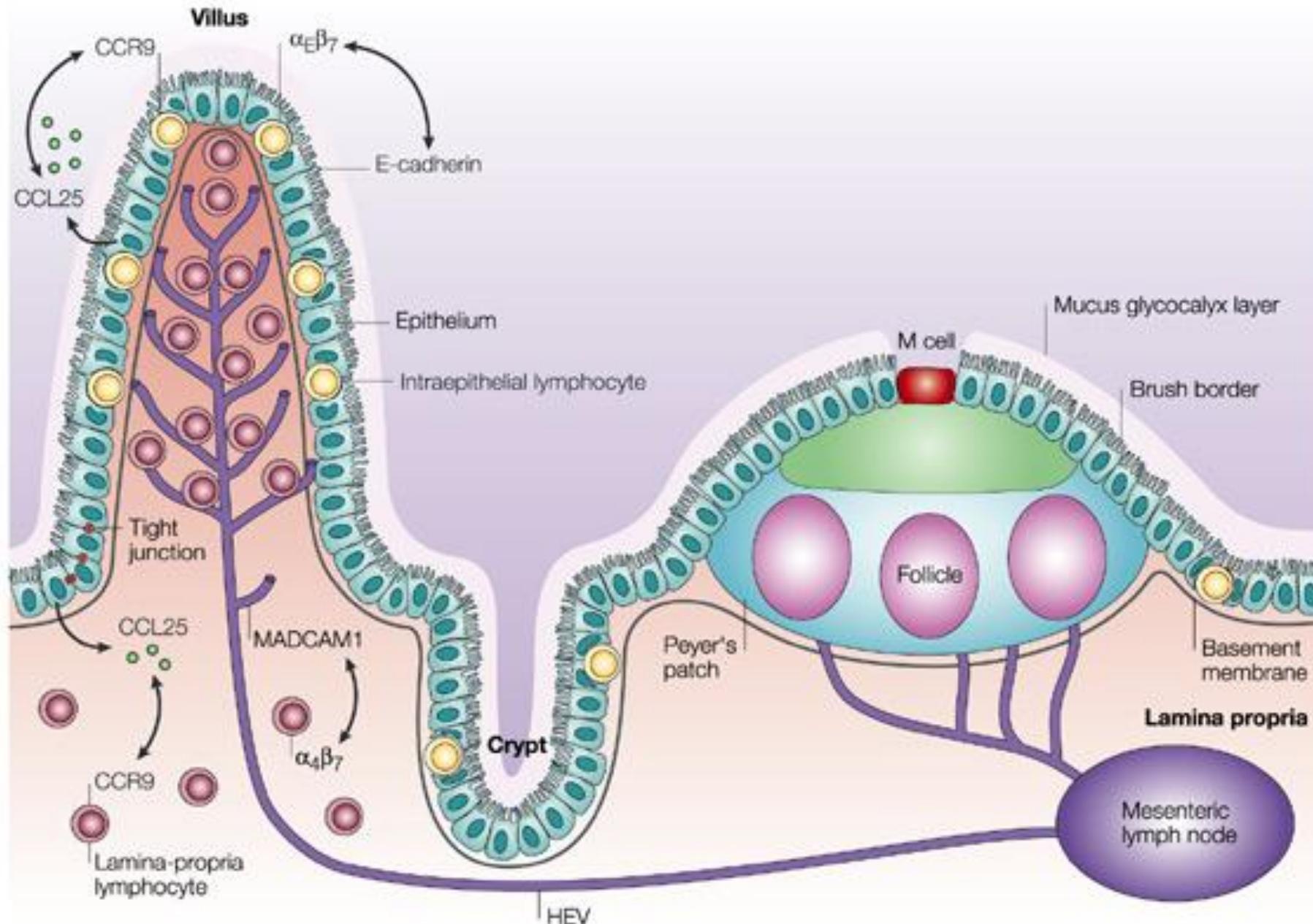


Homing RESIDENCIA EN MUCOSA

- RI inducida en mucosa se expresa en mucosa
- LT naïve 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

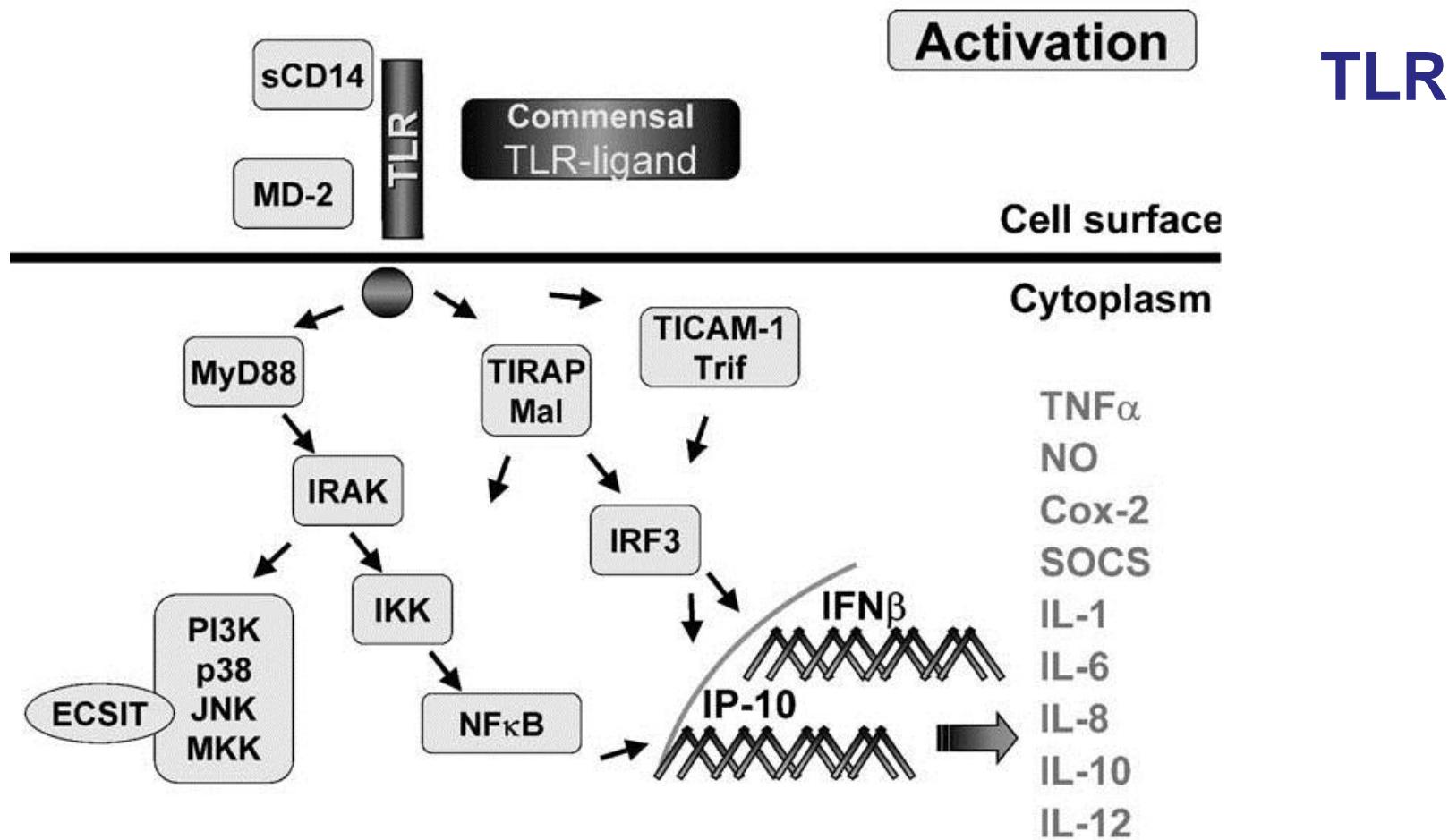


SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI

Moléculas claves en RI innata

- AMPs: péptidos antimicrobianos derivados del epitelio
 - Defensinas, catelicidinas, lisozimas
- TLR: receptores Toll
- NOD: Dominios de oligomerización de nucleótidos

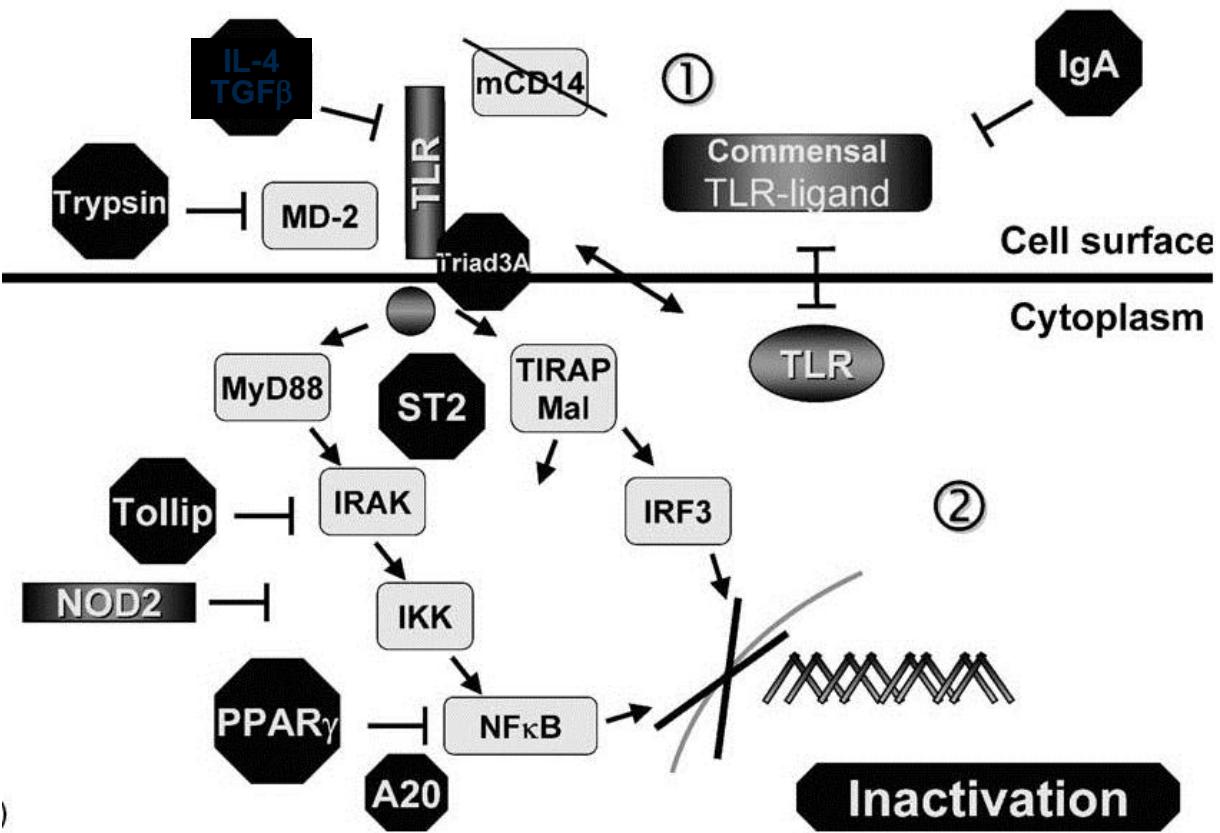
SISTEMA INMUNE INNATO EN TRACTO GI



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: PPAR γ 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

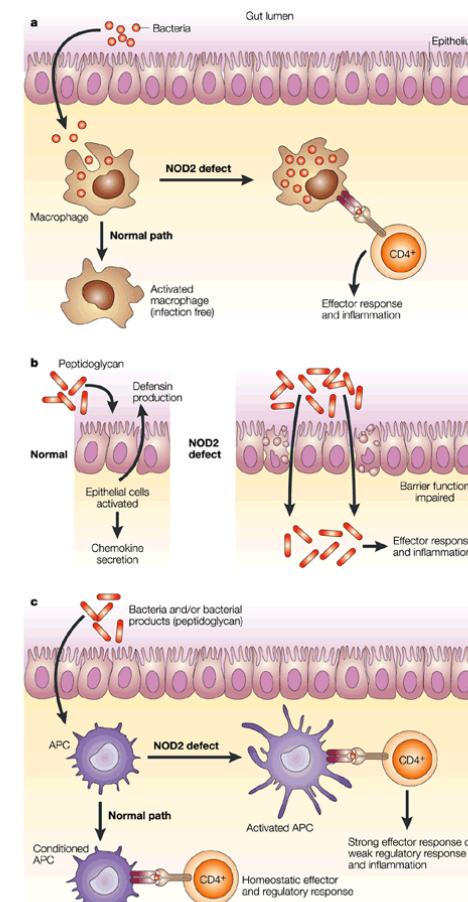
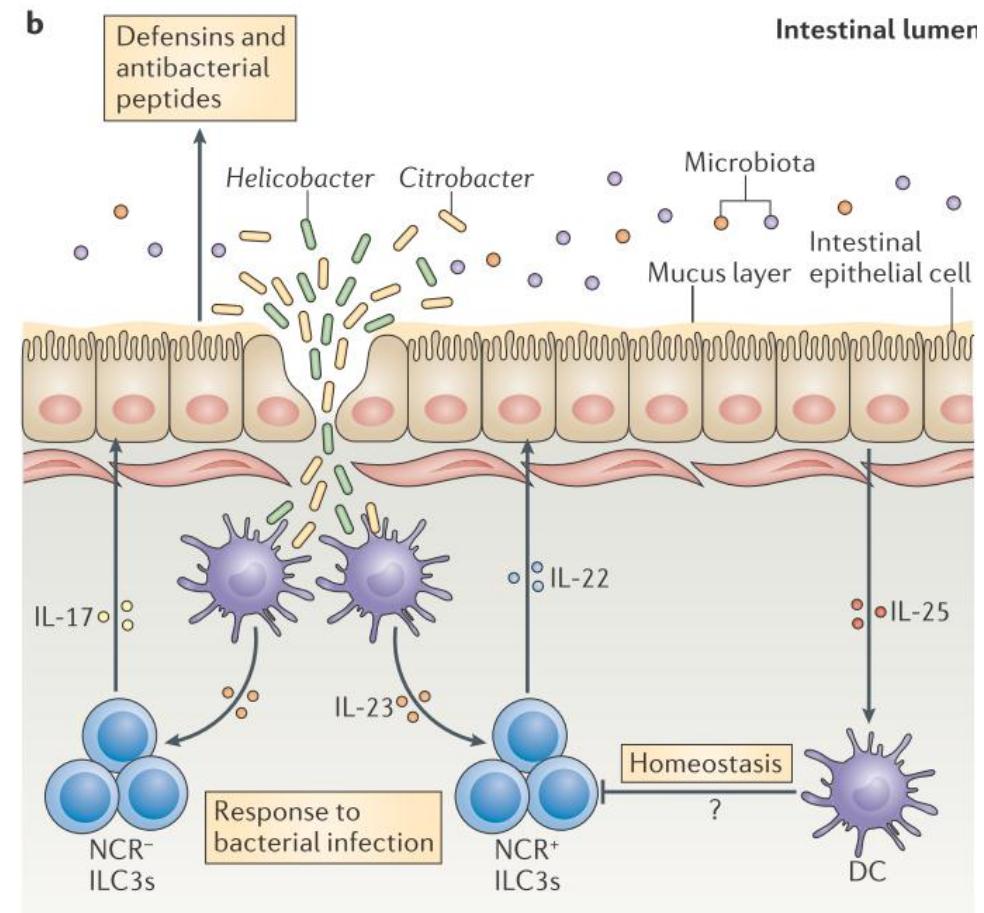
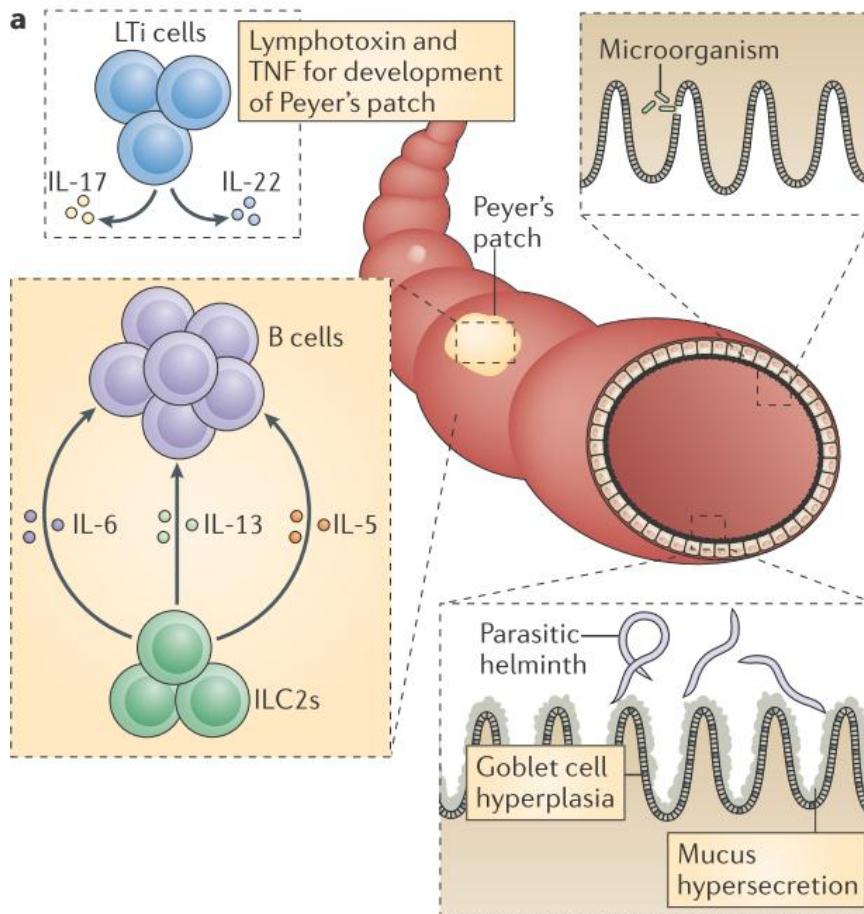


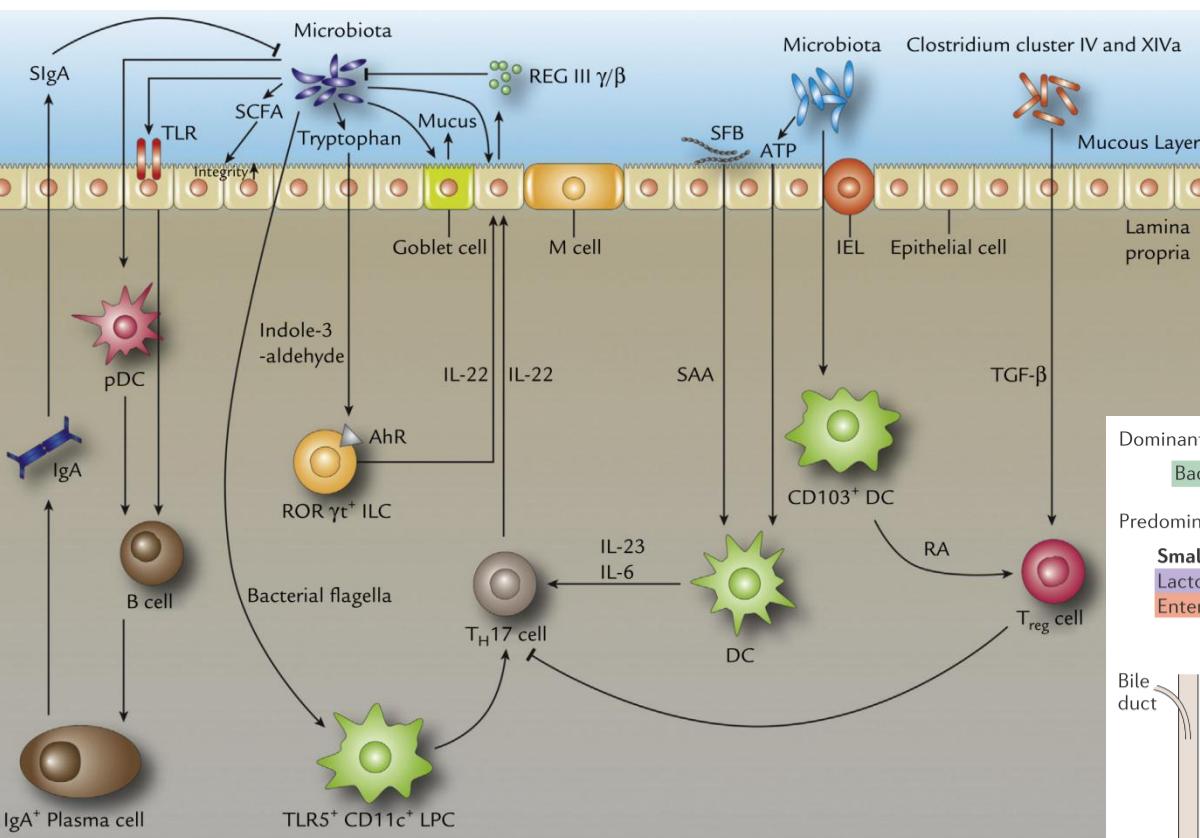
Table 1 | Defining ILCs

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

Células Linfoides Innatas



Rol de la microbiota en la Inmunología GI



REGIII β regenerating islet-derived protein 3 β
 SCFAs short chain fatty acids
 SFB Segmented filamentous bacteria
 SAA serum amyloid A
 RA retinoic acid

Dominant gut phyla:
 Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia

Predominant families in the:

Small intestine

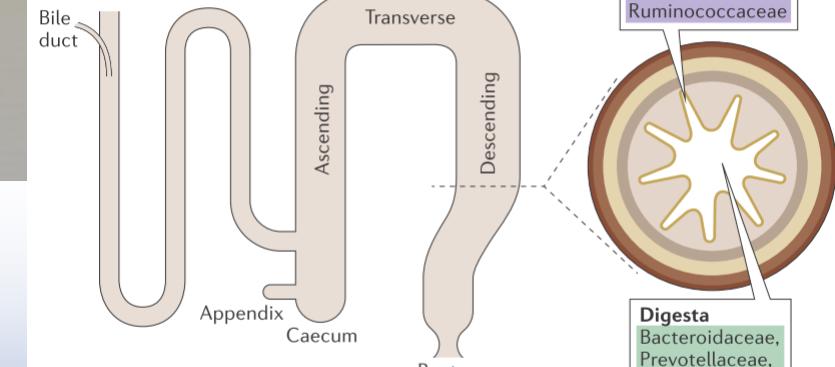
Lactobacillaceae,
 Enterobacteriaceae

Colon

Bacteroidaceae, Prevotellaceae,
 Rikenellaceae, Lachnospiraceae,
 Ruminococcaceae

Inter-fold regions

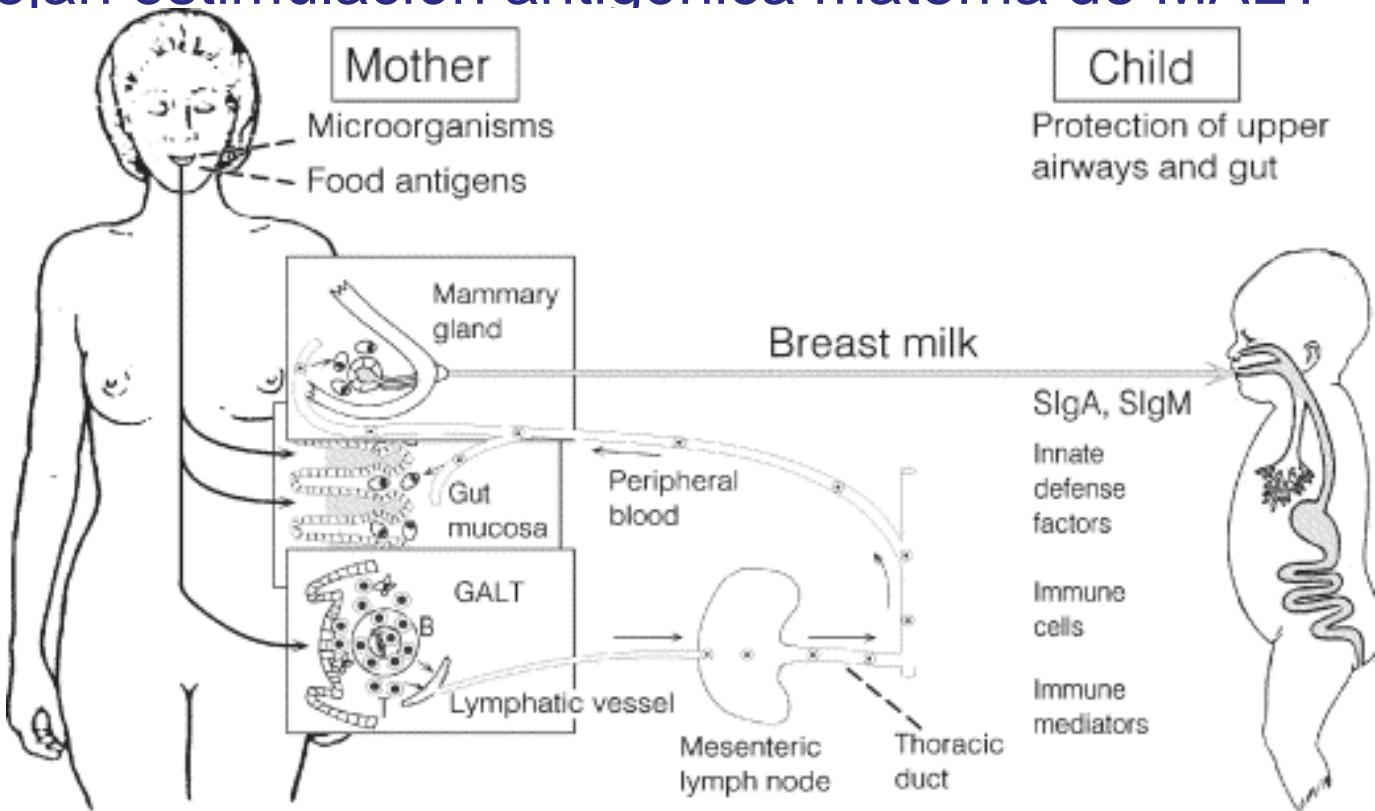
Lachnospiraceae,
 Ruminococcaceae



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

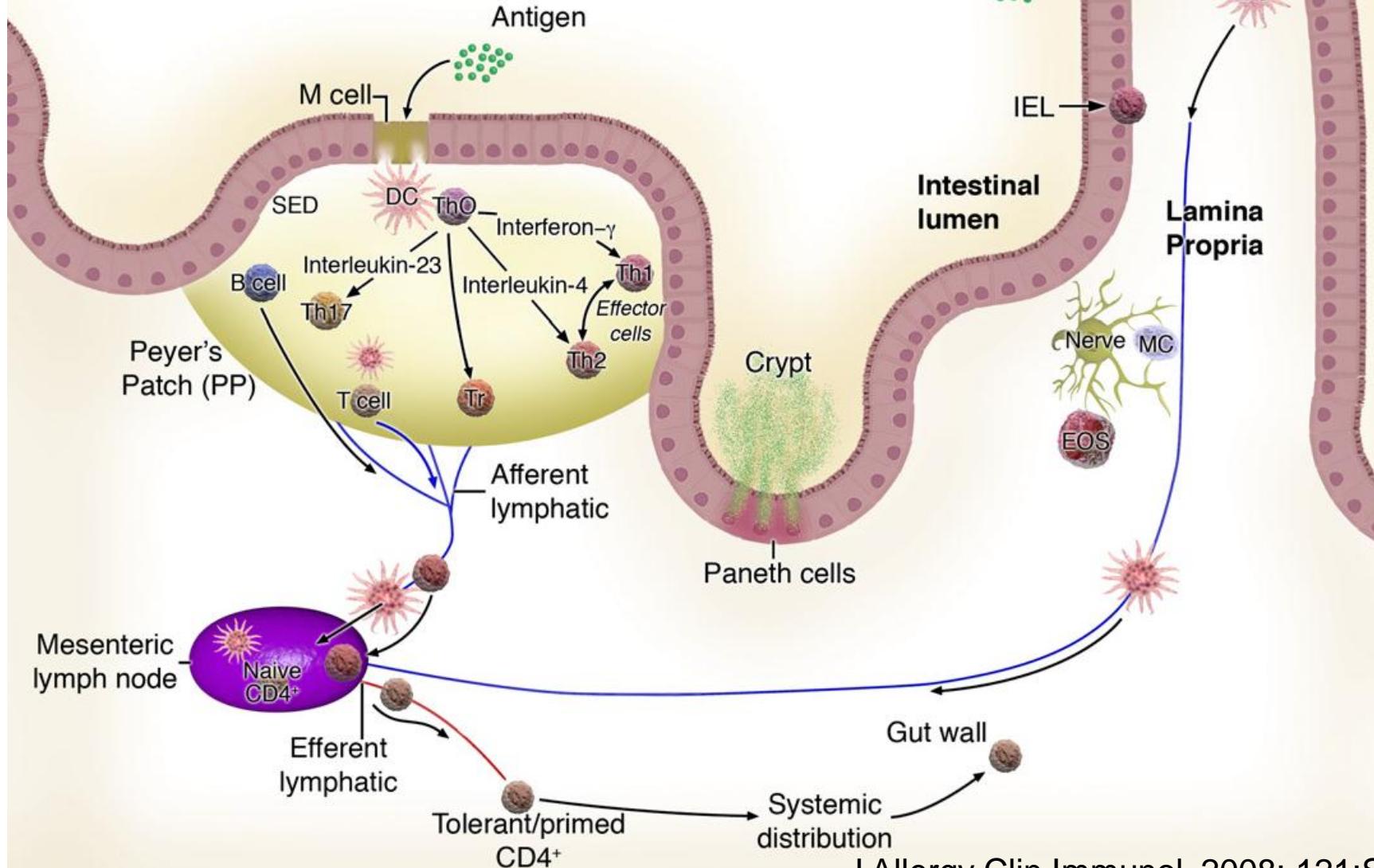
Lactancia Materna

- Anticuerpos reflejan estimulación antiqénica 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



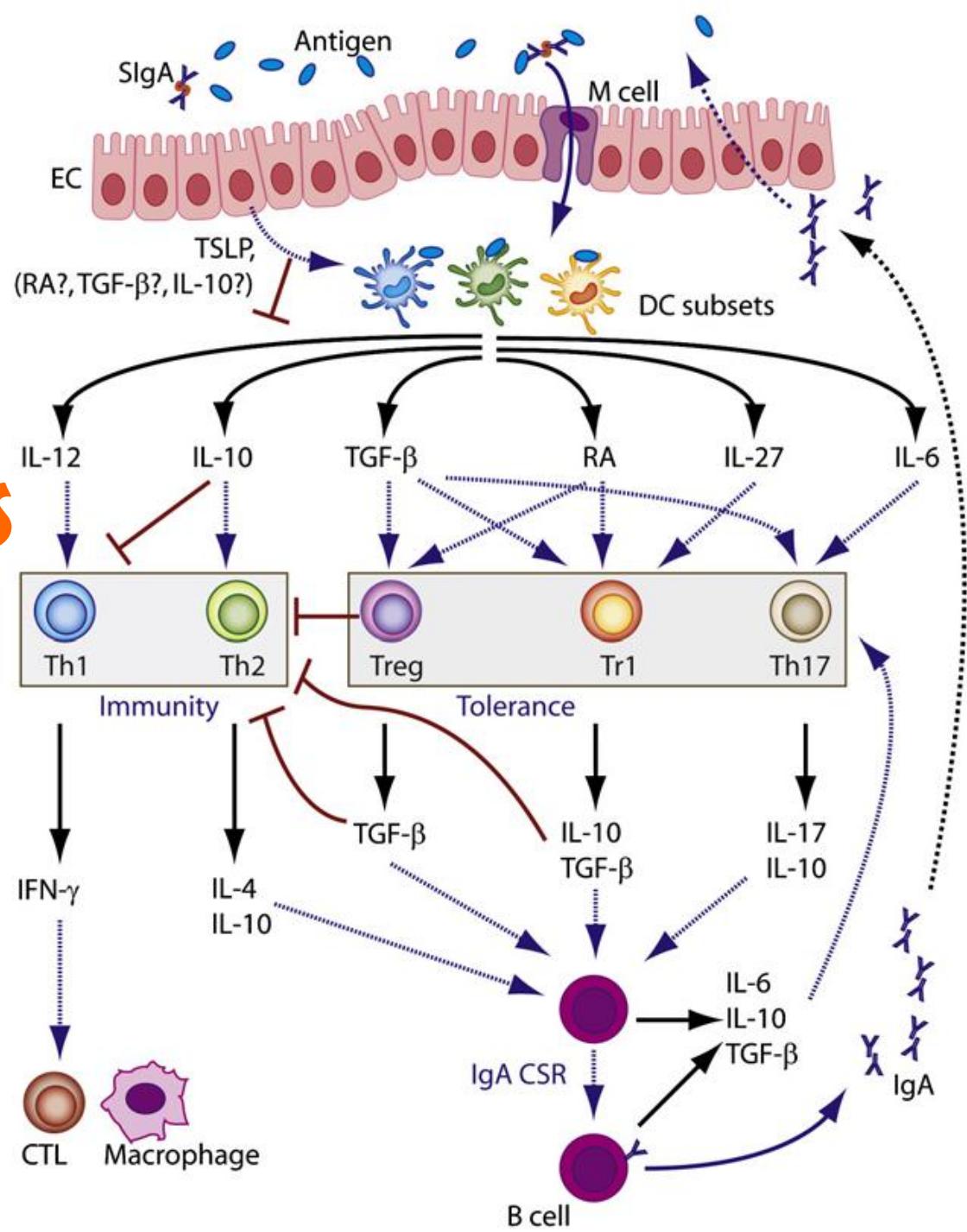
SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen



SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Resumen



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Rabinovich A. Inmunopatología Molecular.
Capítulo 16. 1^a Edición - Editorial Medica Panamericana, S. A. - 2004
- Wershil B and Furuta G. Gastrointestinal mucosal immunity. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121:S380-3

