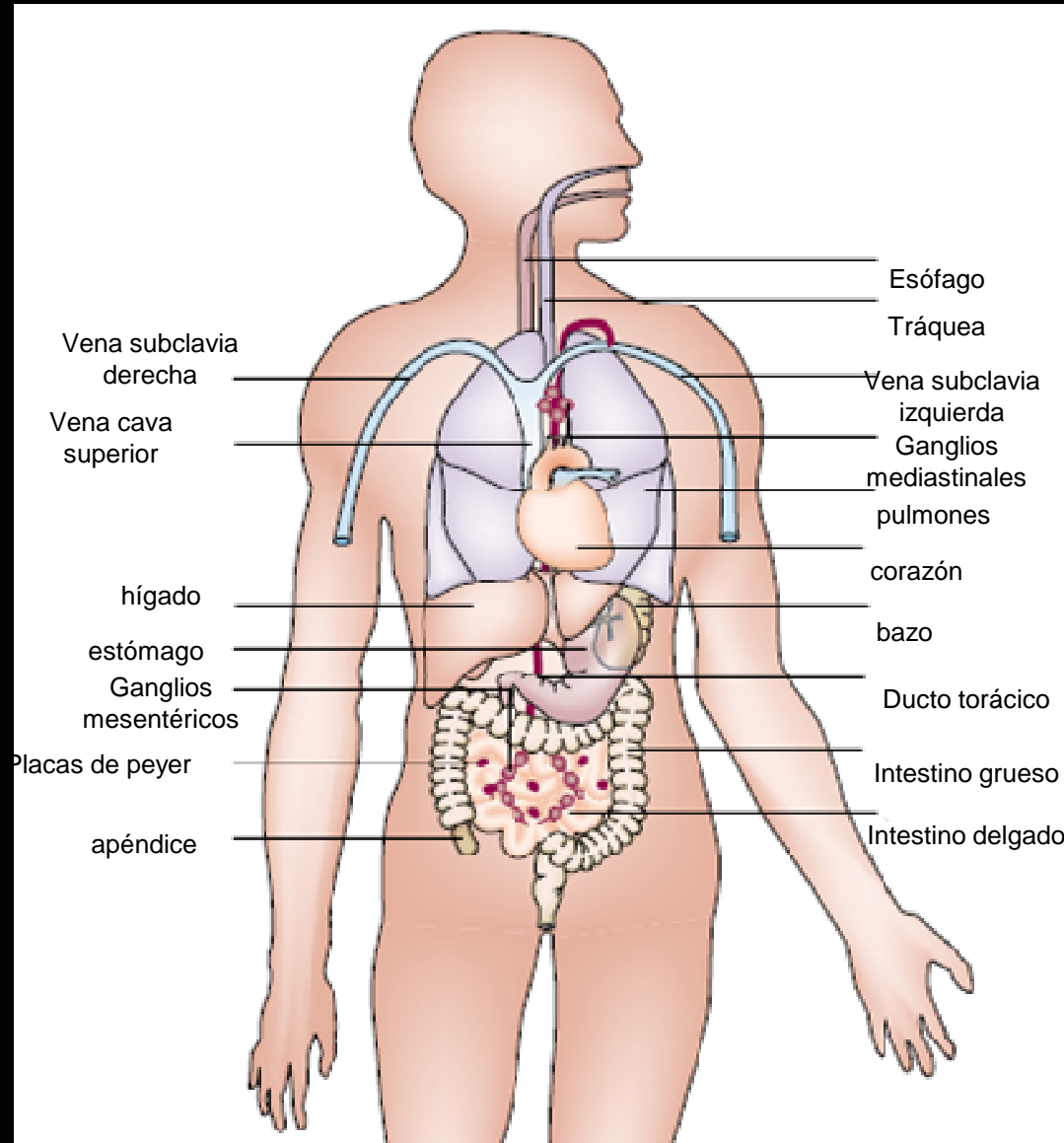


Seminario 9 2017

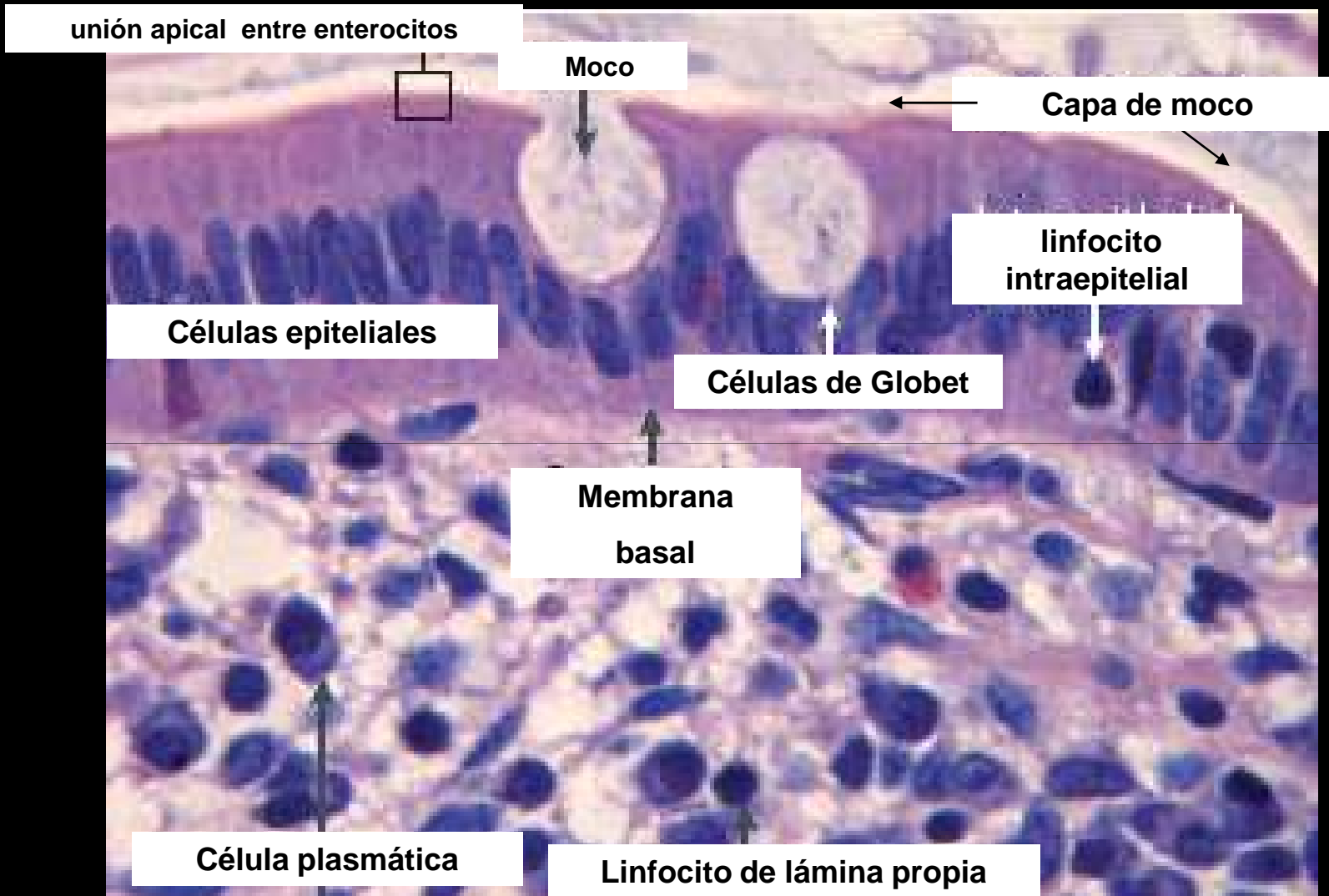
Inmunidad en las mucosas

Inmunidad en las mucosas



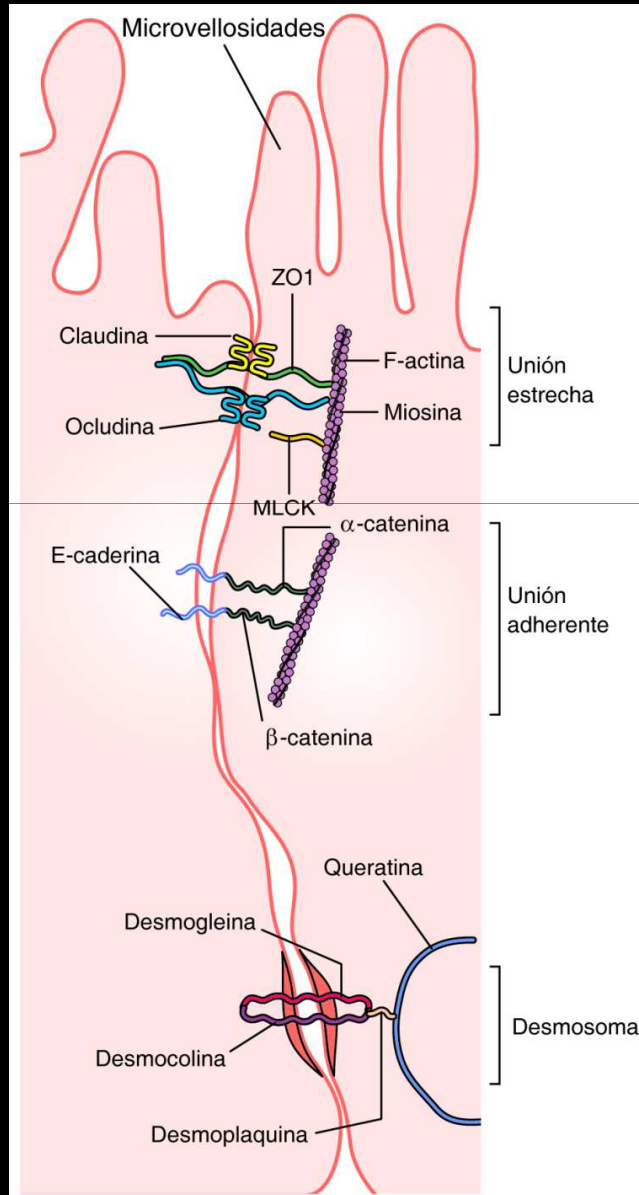
En las mucosas se establece una modulación fina de la respuesta inmune cuyo objetivo principal es la inducción de **tolerancia local** frente a antígenos inocuos y la generación de una **vigorosa respuesta inmune** frente a los microorganismos patógenos.

La superficie mucosa es extensa (~ 400 m²) y está cubierta por células epiteliales



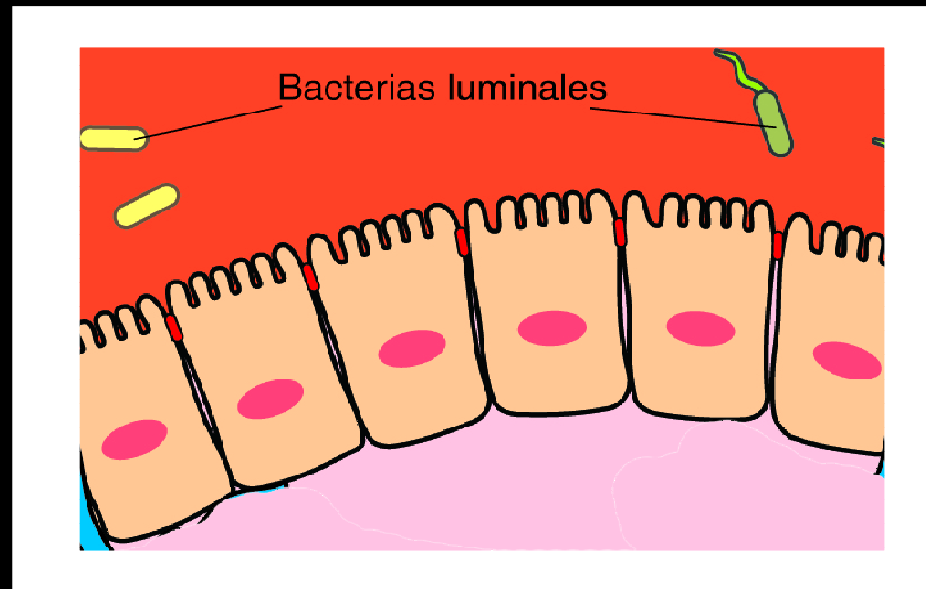
La continuidad del epitelio constituye una formidable primer barrera frente a los microorganismos presentes en la luz.

Los enterocitos se unen en su porción apical por uniones estrechas.



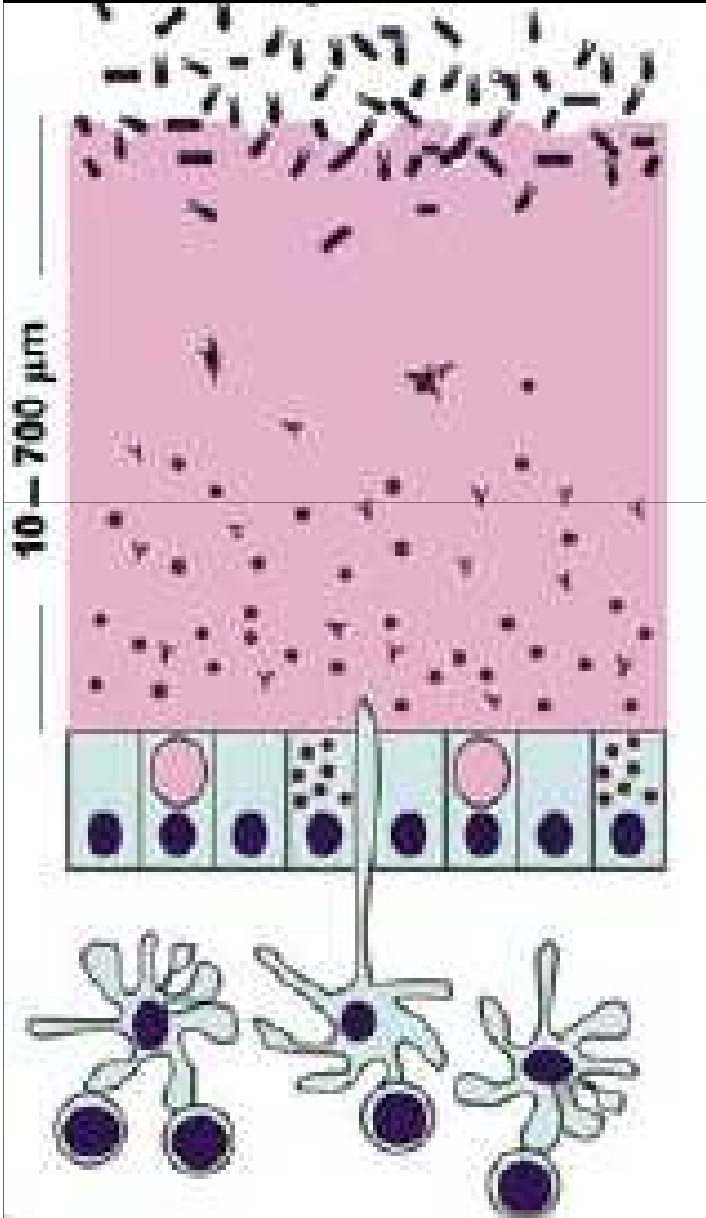
Citoquinas inflamatorias como el $\text{TNF-}\alpha$ y el interferón- γ “relajan” las uniones estrechas incrementando su permeabilidad. Las citoquinas IL-10 y TGF- β , por el contrario, incrementan la resistencia al pasaje de macromoléculas

Otras características de las células epiteliales:



1. Los enterocitos expresan RRP y receptores de citoquinas.
2. Producen citoquinas y quimiocinas en respuesta a la infección.
3. Promueven el reclutamiento de neutrófilos gracias a su capacidad de producir IL-8.
4. Producen péptidos anti-microbianos (principalmente las células de Paneth), lisozima, lactoferrina, componentes del sistema complemento, etc.
5. Producen mucinas (células de Goblet).

¿Cómo se previene el acceso de los patógenos a la superficie apical de los epitelios mucosos?



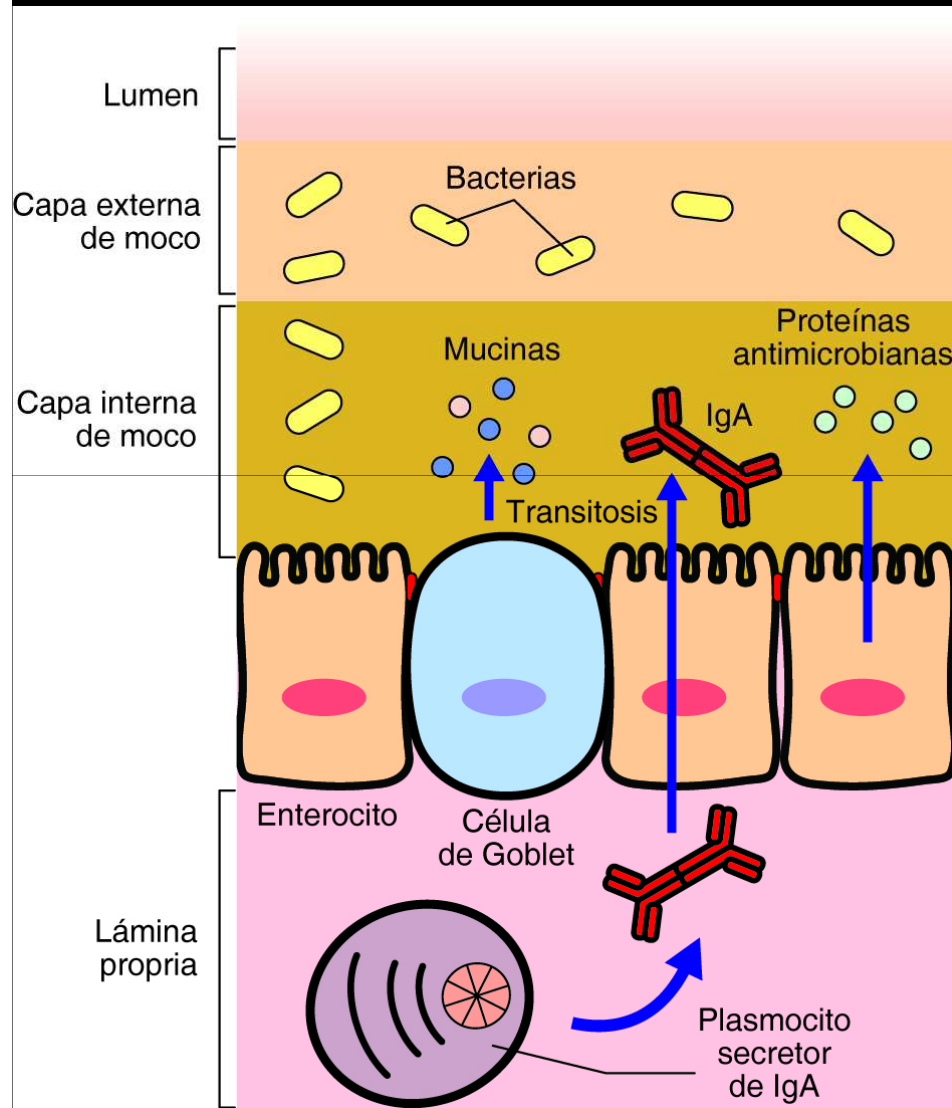
1. Secreciones mucosas (moco):

- Producido por las células de Globet.
- posee 10-700 μm de espesor
- se encuentra constituido por glico-proteínas de alto peso molecular (mucinas)
- Las mucinas se integran a la cara apical del epitelio junto con enzimas degradativas (glucocálix)

FUNCIONES:

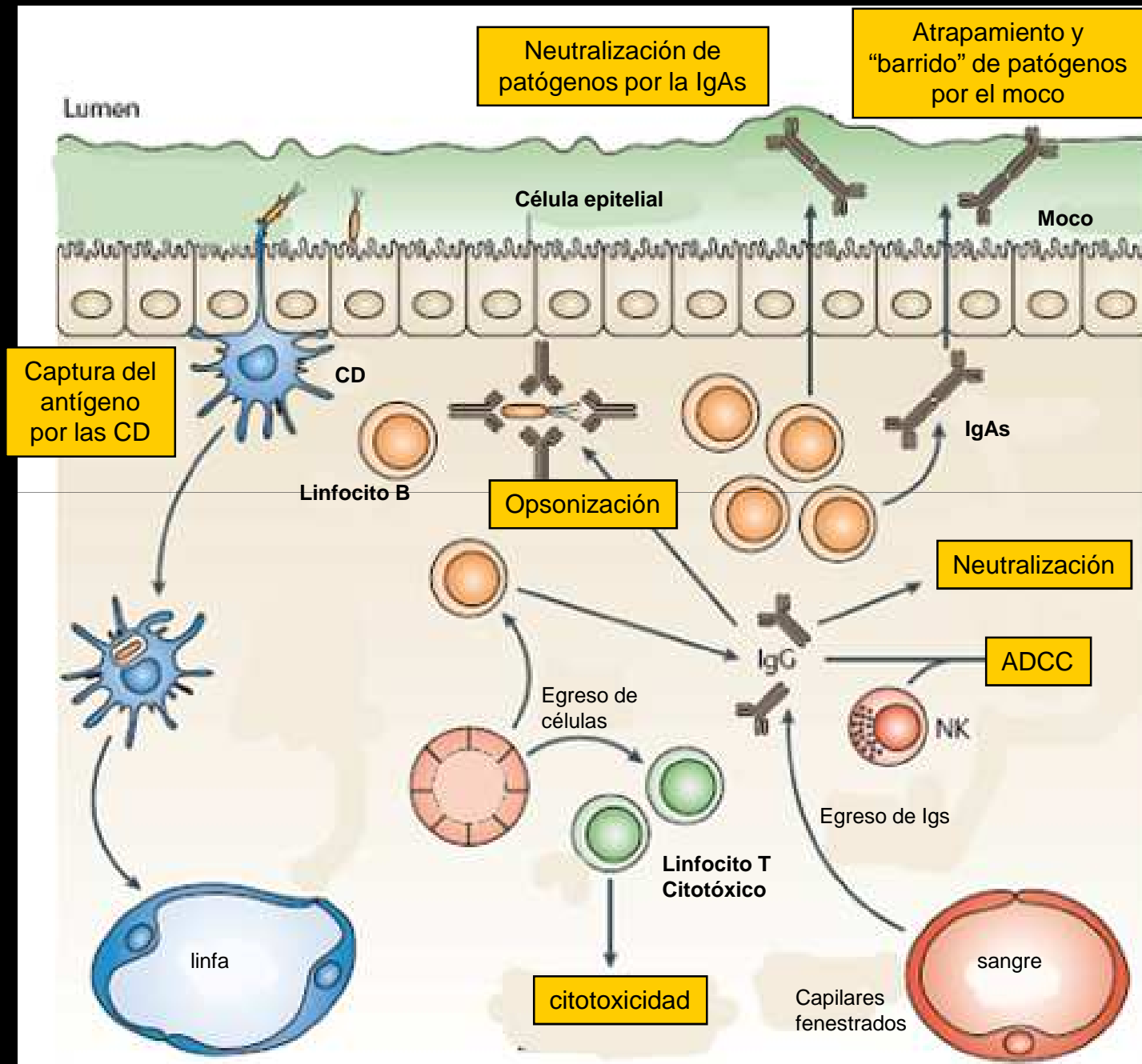
- a) Dificultar el acceso del patógeno a la células epitelial.
- b) “Barrer” el patógeno al exterior.
- c) Bloquear receptores expresados por los patógenos.

¿Cómo se previene el acceso de los patógenos a la superficie apical de los epitelios mucosos?



1. Secreciones mucosas (moco).
2. Factores químicos presentes en las secreciones mucosas: péptidos antimicrobianos (defensinas y catelicidinas), lisozima, lactoferrina.
3. Factores físicos: descamación (10^{11} células/día sólo en intestino delgado), oscilaciones ciliares (tracto respiratorio), movimientos peristálticos (tracto GI), etc
4. Flora normal
5. IgA secretoria

Introducción a la protección inmune en las superficies mucosas



¿Cómo se organiza el sistema inmune en las mucosas?

MALT

Tejido linfoideo asociado a mucosas

Es un sistema inmune altamente especializado que protege las superficies mucosas. Es el mayor sistema de órganos linfoides de mamíferos, y en un humano adulto el MALT contiene aproximadamente el 80% de los linfocitos del organismo

Diferentes compartimentos en el MALT

Comprende a:

- **GALT:** tejido linfoideo asociado al tracto gastrointestinal
- **BALT:** tejido linfoideo asociado al árbol bronquial
- **NALT:** tejido linfoideo asociado al tracto nasofaríngeo
- Tejidos linfoides asociados a glándula mamaria
- Tejidos linfoides asociados a glándulas salivares y lagrimales
- Tejidos linfoides asociados a órganos génito-uritarios
- Tejidos linfoides asociados al oído interno

Organización del MALT

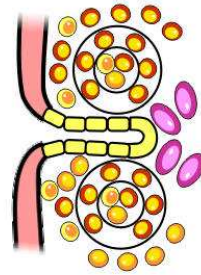
Sitios
inductivos

Donde transcurre
la activación de
los LT y B naïve

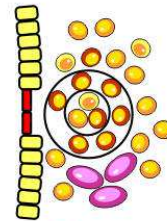
Sitios
efectores

Donde se reclutan
los LT efectores y de
memoria y los
plasmoblastos
productores de IgA

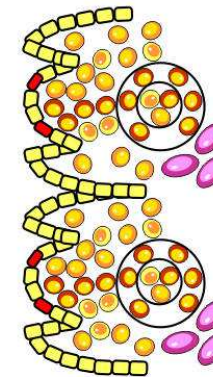
Amígdalas
adenoides
NALT



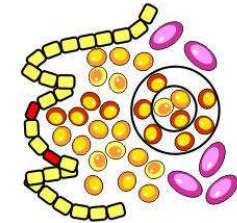
BALT



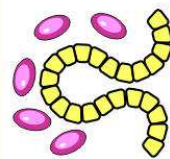
Placas de
Peyer
GALT



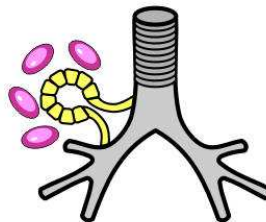
Apéndice,
gánglios
mesentéricos
GALT



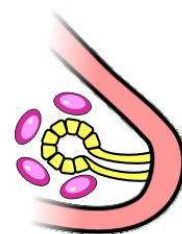
Glándulas:
salival, nasal
y lacrimal



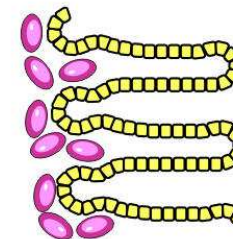
Glándulas
bronquiales



Glándulas
mamarias



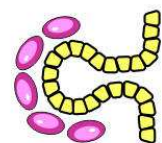
Intestino
delgado



Intestino
grueso



Tracto
urogenital

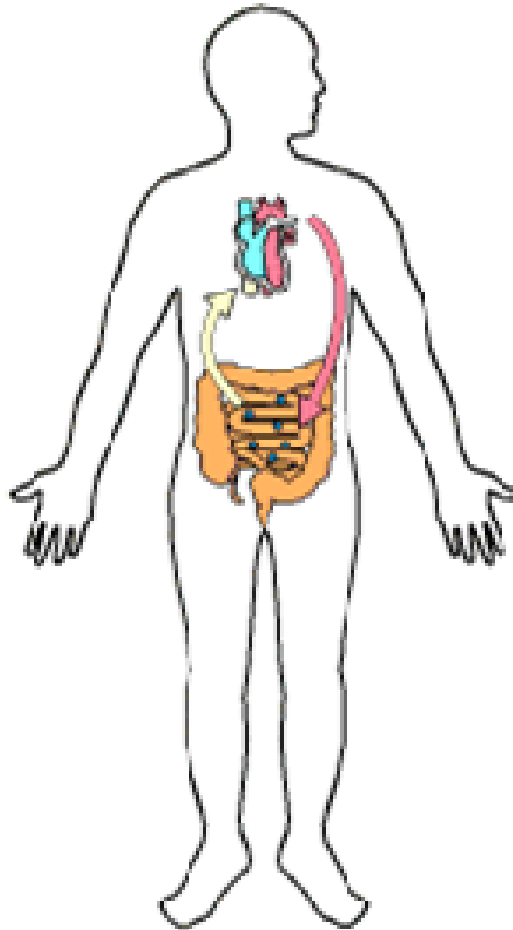


Introducción al tráfico linfocitario en sistemas inmunes asociados a mucosas

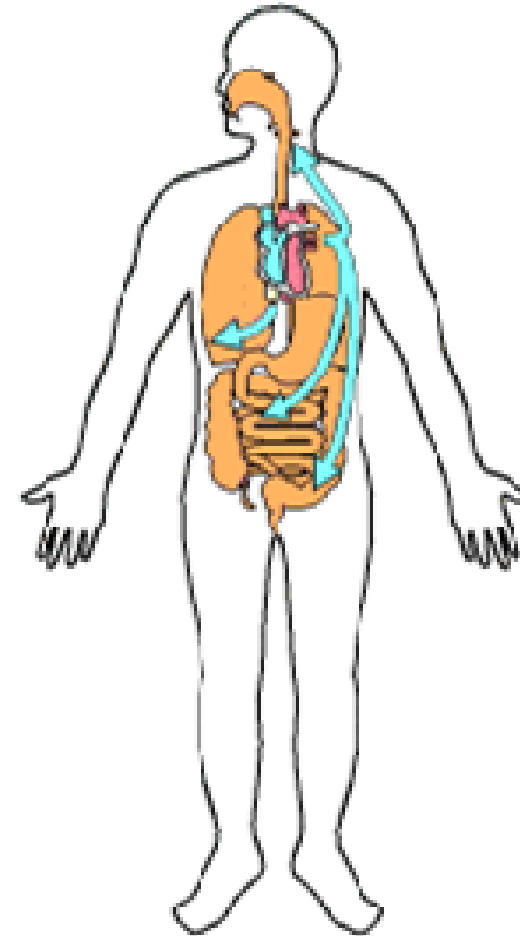
Los linfocitos vuelven a circulación vía ganglios mesentéricos y ducto torácico.

Los linfocitos vírgenes ingresan a la mucosa desde la circulación

Los linfocitos efectores pueden acceder desde circulación hacia la mucosa intestinal, respiratoria y genito-urinaria.

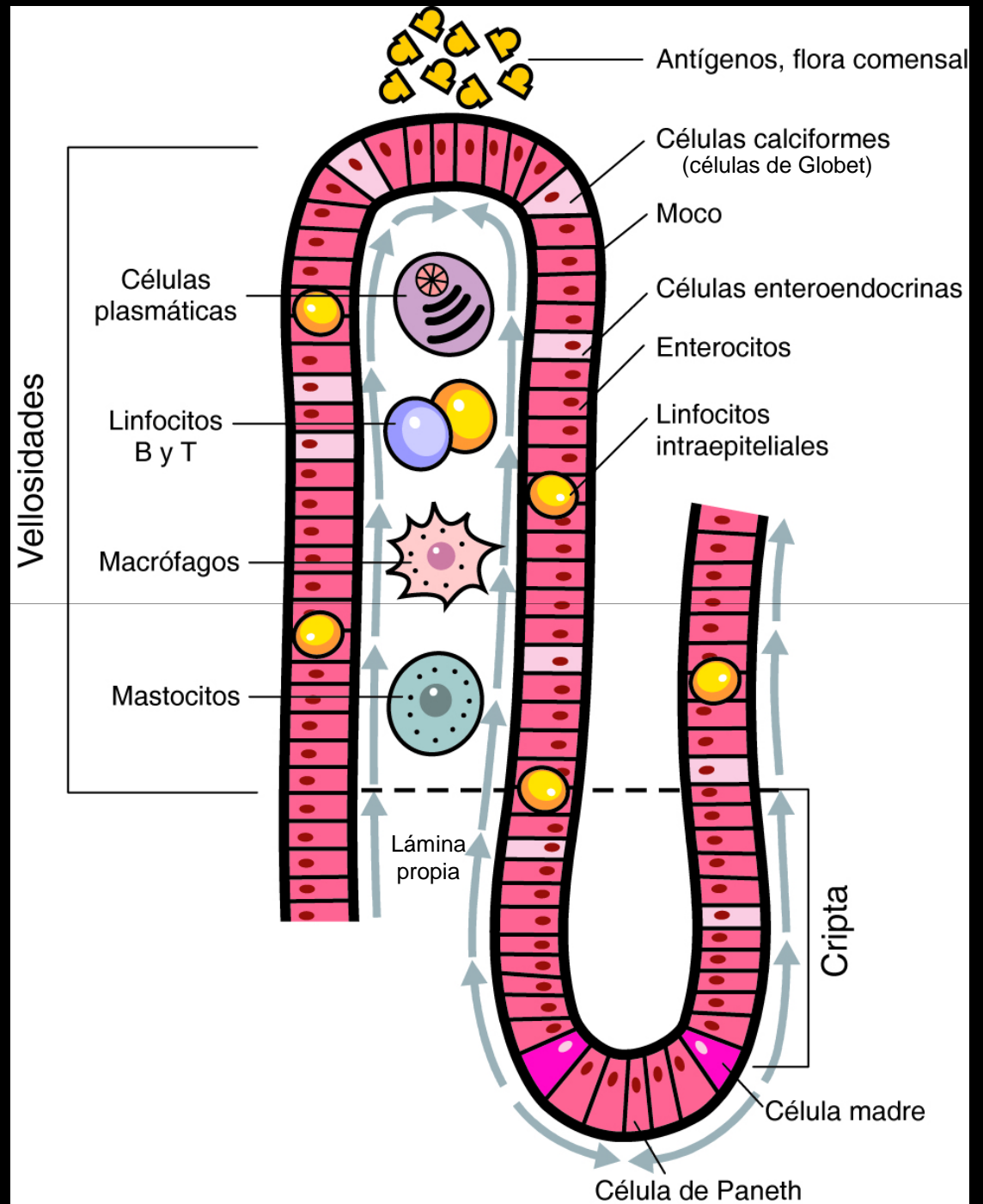


Los antígenos provenientes de los patógenos acceden al tejido submucoso. Los linfocitos se activan en los sitios inductivos.



**Tejido linfoideo asociado al
tracto gastrointestinal (GALT)**

En el GALT
encontramos
diferentes
poblaciones
linfoides.



En el GALT encontramos tres sitios inductivos diferentes:

1. Placas de Peyer

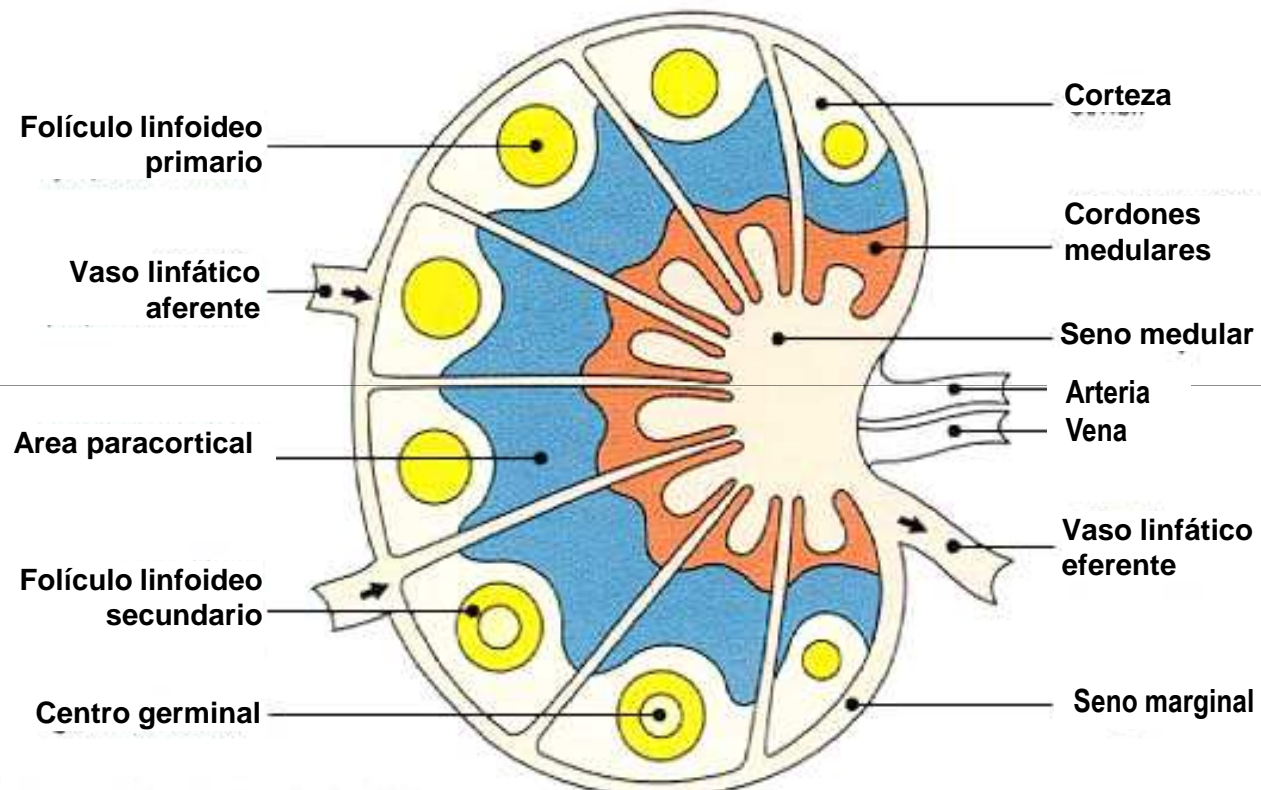
2. Ganglios mesentéricos



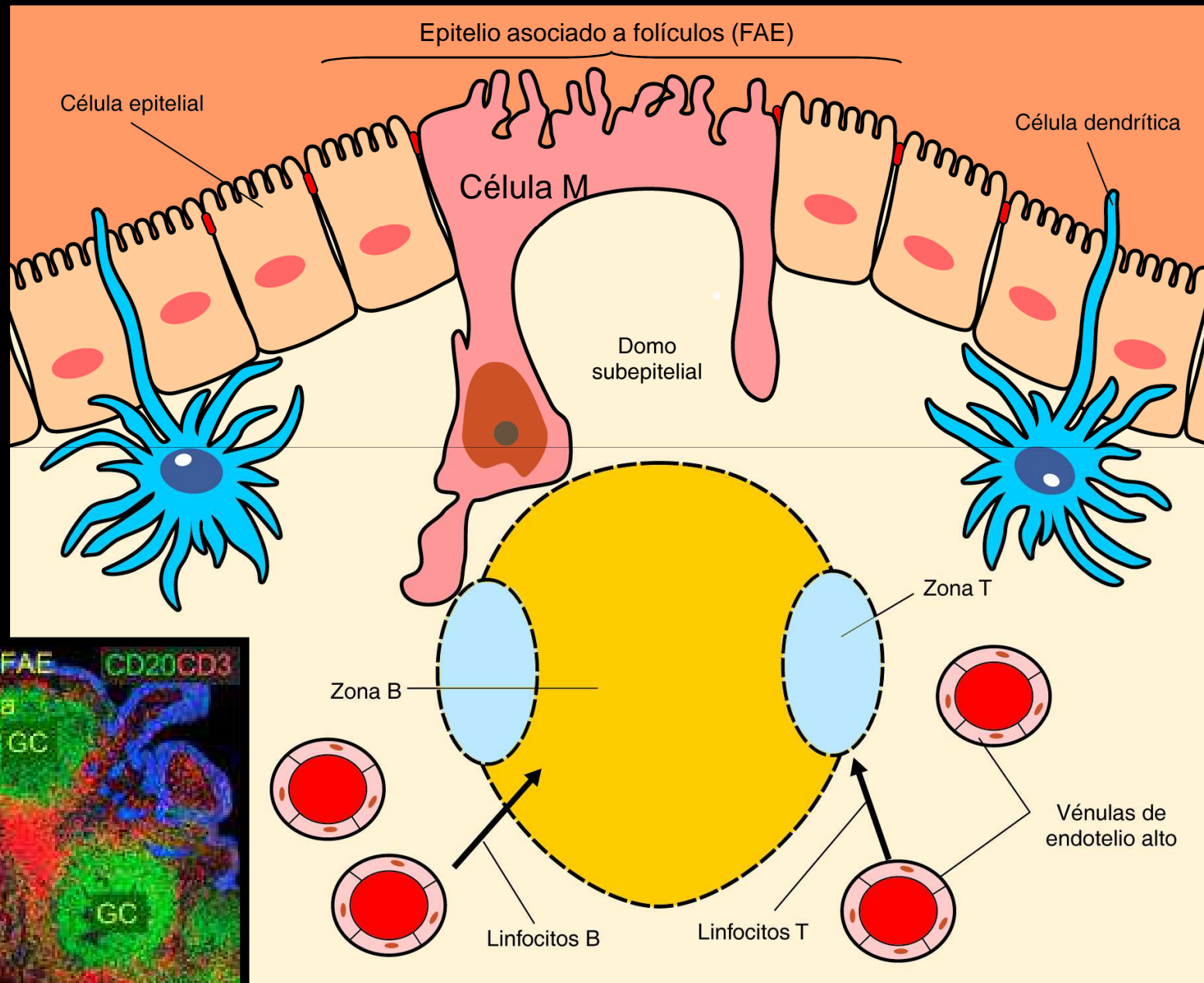
Más relevantes

3. Folículos linfoides aislados que se encuentran en la lámina propia, a lo largo del intestino.

Estructura de los ganglios mesentéricos

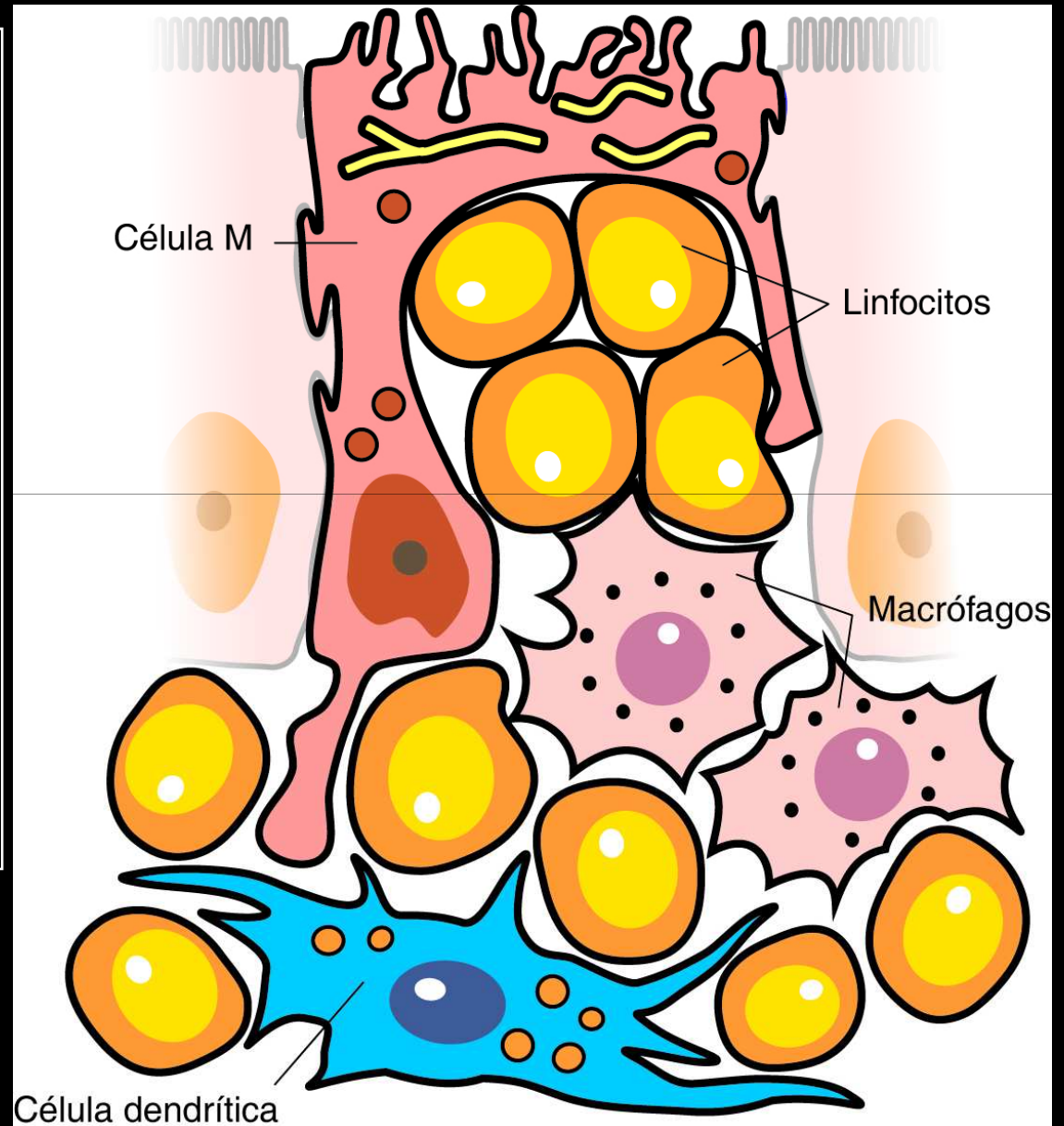


Estructura de las placas de Peyer



Células M

- Alta capacidad endocítica.
- Baja capacidad degradativa
- Glucocáliz escaso
- Sin receptores para IgA
- Profundas invaginaciones de su membrana celular
- Función central: transporte transepitelial.
- Desventaja: puerta de entrada de algunos patógenos.



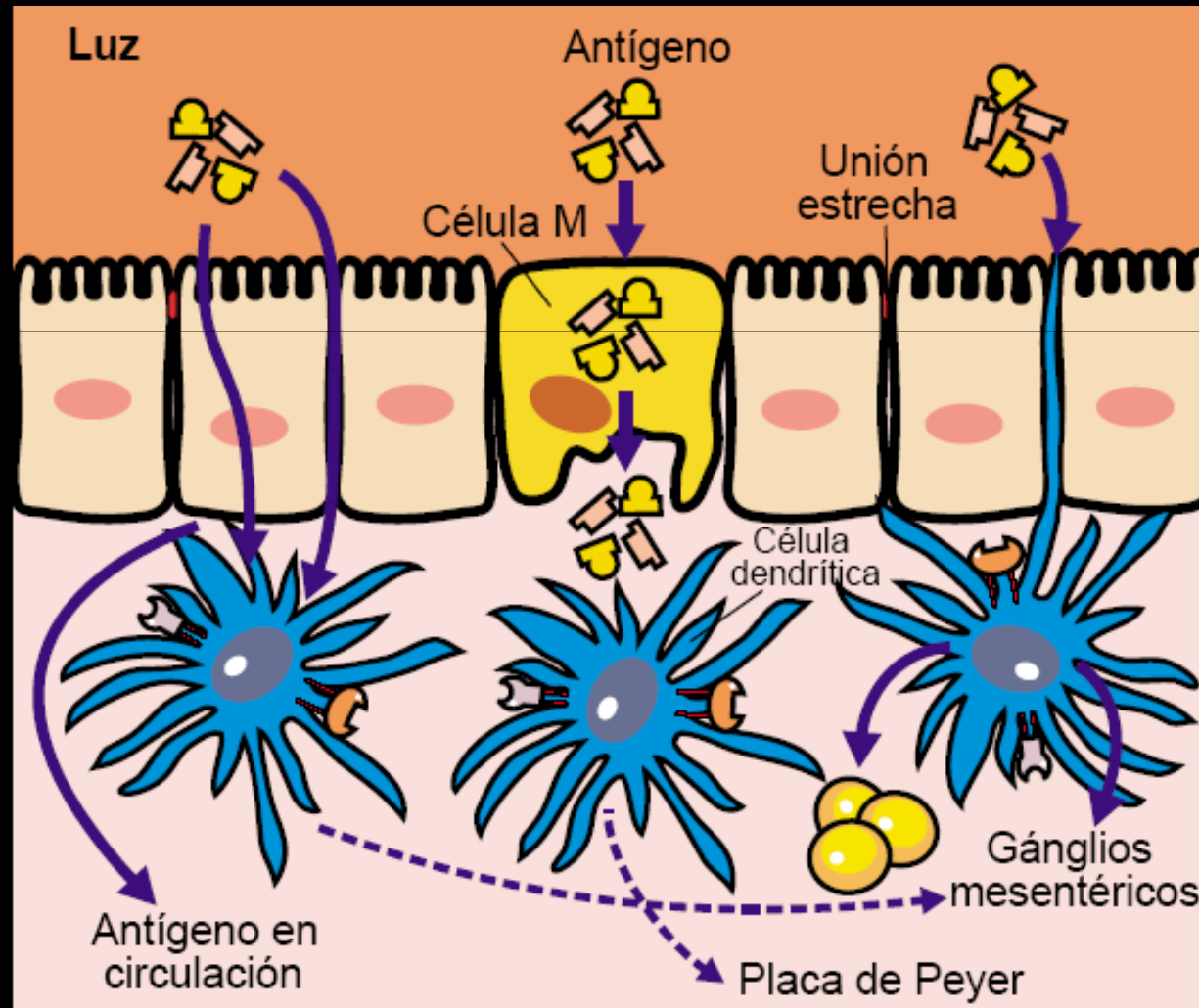
**¿Cómo ingresa el antígeno a través
de la mucosa intestinal?**

Ingreso del antígeno

Por pasaje a través de las células epiteliales (paracelular y transcelular)

A través de las células M

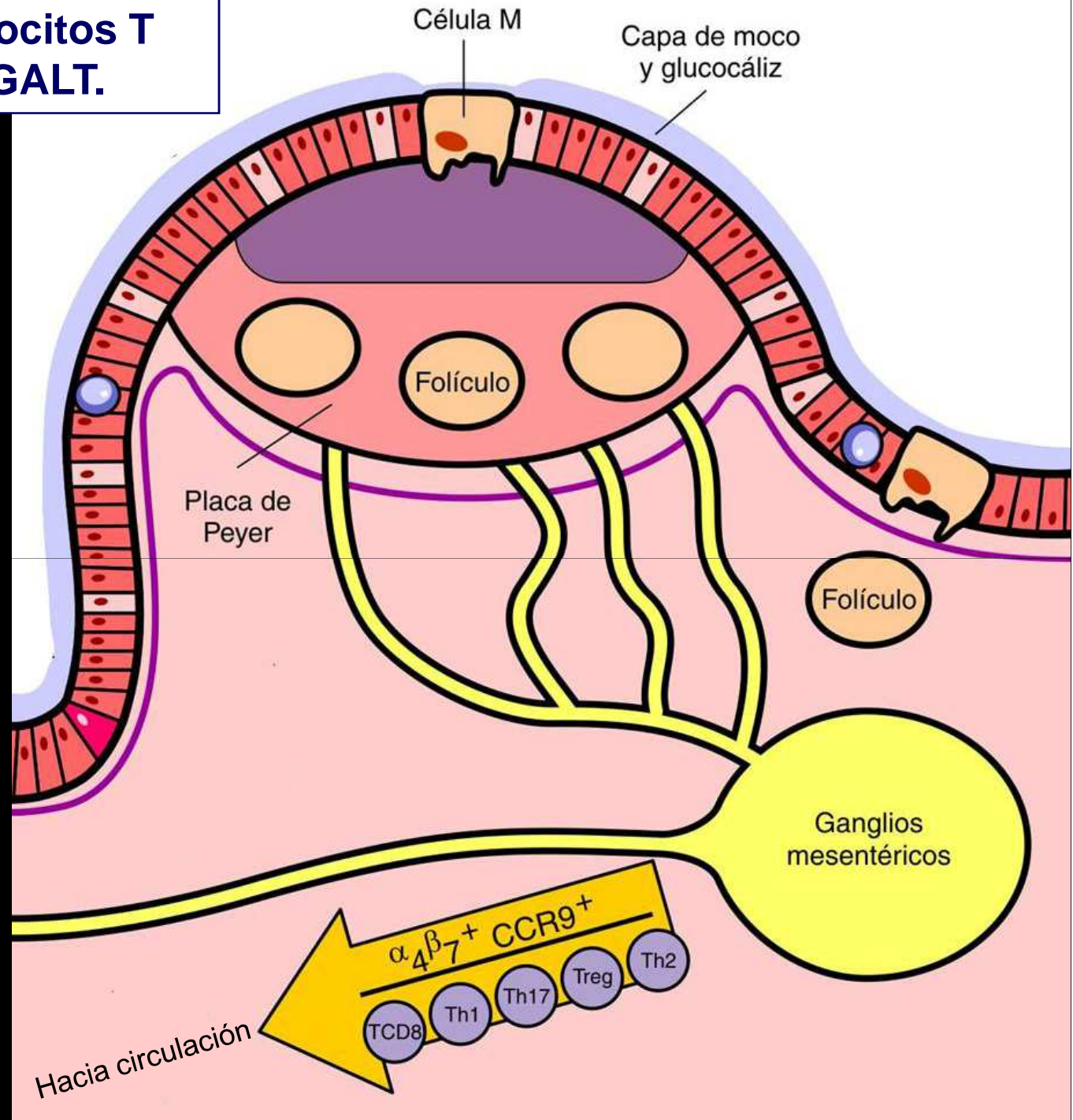
Tomado directamente por proyecciones de las células dendríticas que alcanzan el lumen



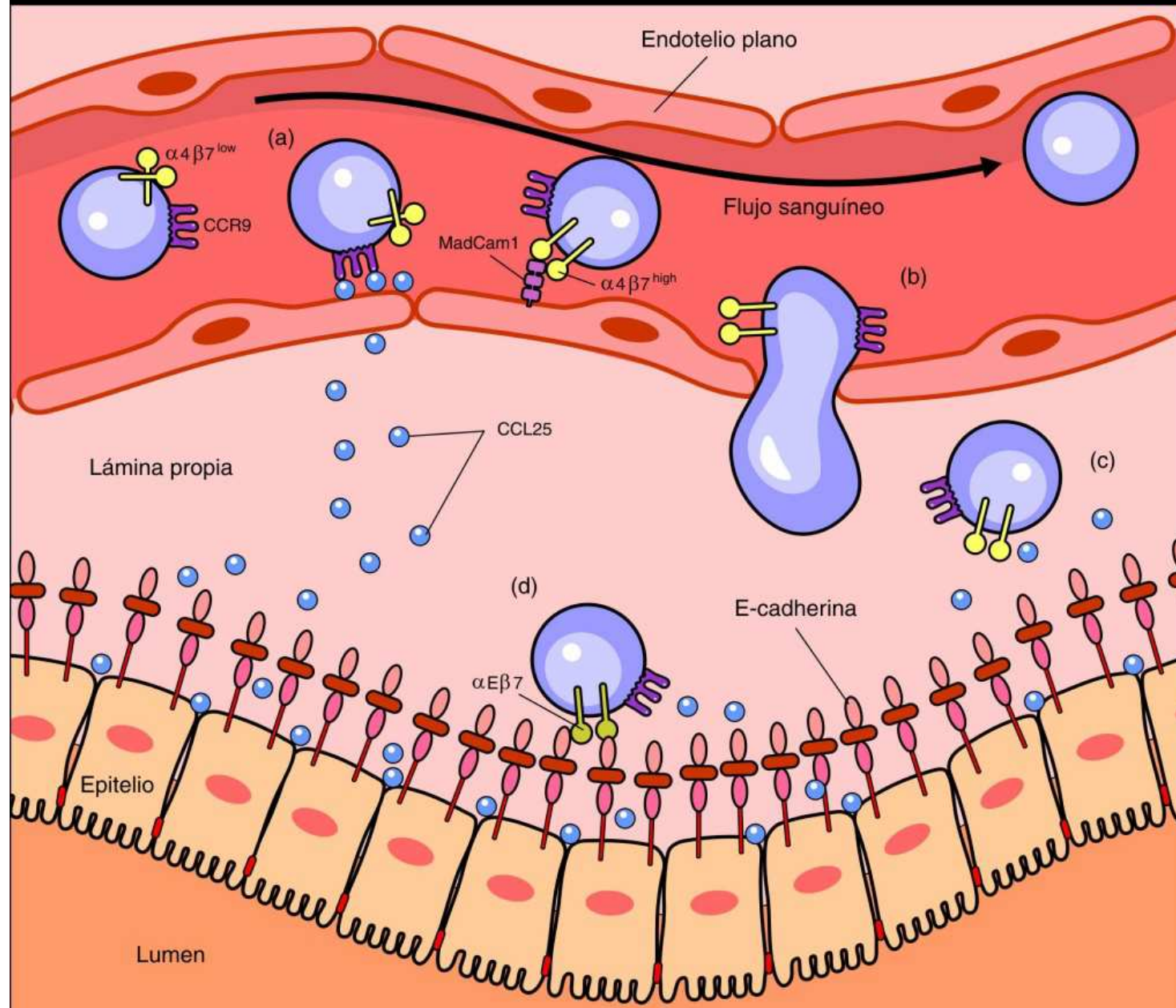
**Activación de linfocitos T vírgenes en el
GALT y asentamiento de células T
efectoras y T de memoria efectoras (T_{ME}) a
lámina propia intestinal**

Activación de linfocitos T vírgenes en el GALT.

- Los LT vírgenes se activan en placas de Peyer o ganglios mesentéricos.
- Pueden diferenciarse en diferentes perfiles efectores.
- Posteriormente se diferenciarán en LT de memoria centrales (LT_{MC}) y efectores (LT_{ME}).
- Las células efectoras y los LT_{ME} expresan $\alpha 4\beta 7$ y CCR9 que permitirá su reclutamiento desde la circulación a lámina propia intestinal.



Los LT efectores y LT_{ME} que se activaron en el GALT acceden desde circulación a la lámina propia intestinal.

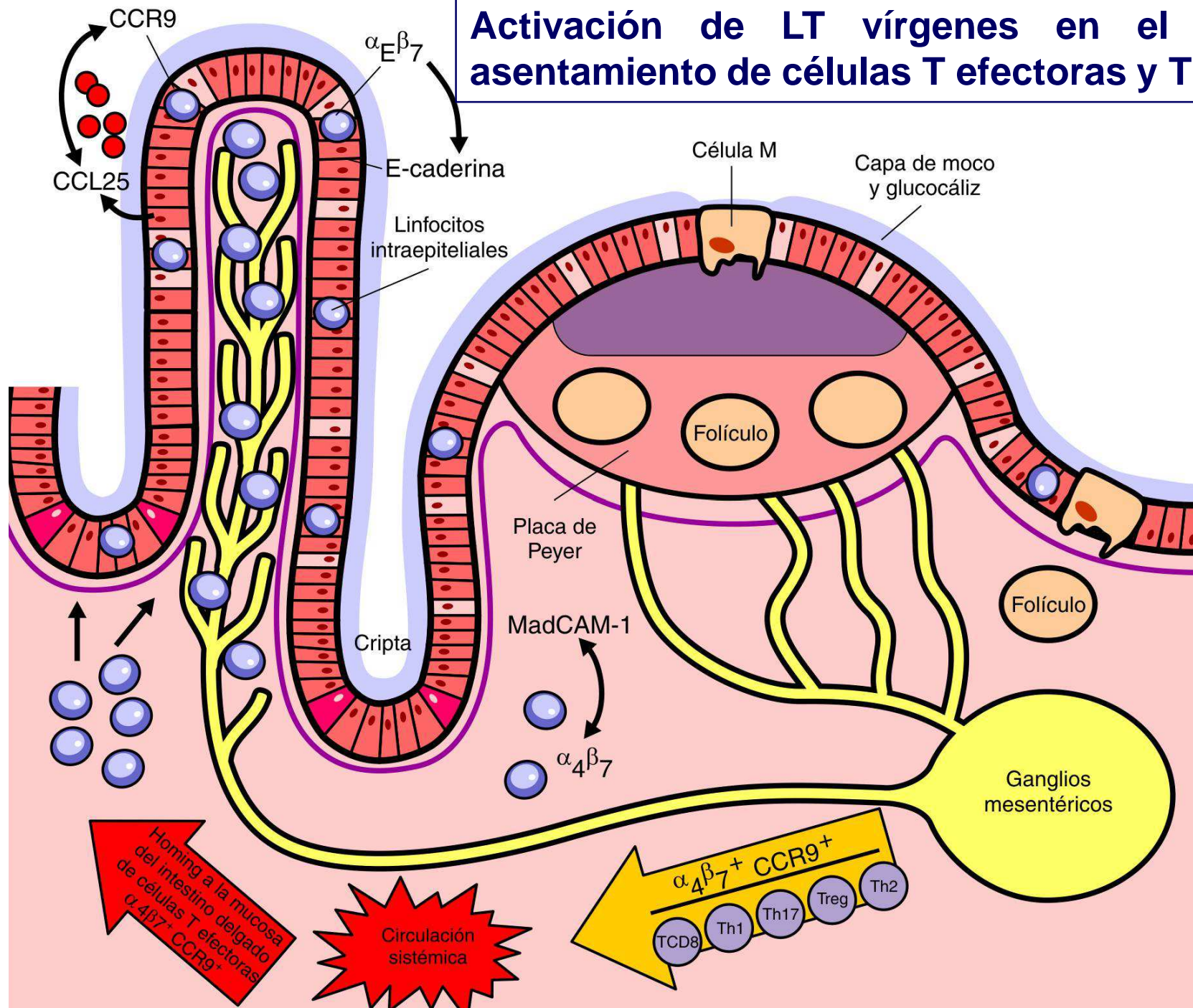


$\alpha_4\beta_7$
integrina que actúa como receptor de homing de linfocitos T. Interactúa con la adhesina vascular MadCAM-1 del endotelio vascular de la lámina propia.

CCR9
receptor de la quimiocina CCL25, producida por los enterocitos.

Los LT intraepiteliales (LIEs) expresan $\alpha_E\beta_7$ que se asocia con la E-cadherina de la superficie basolateral del enterocito.

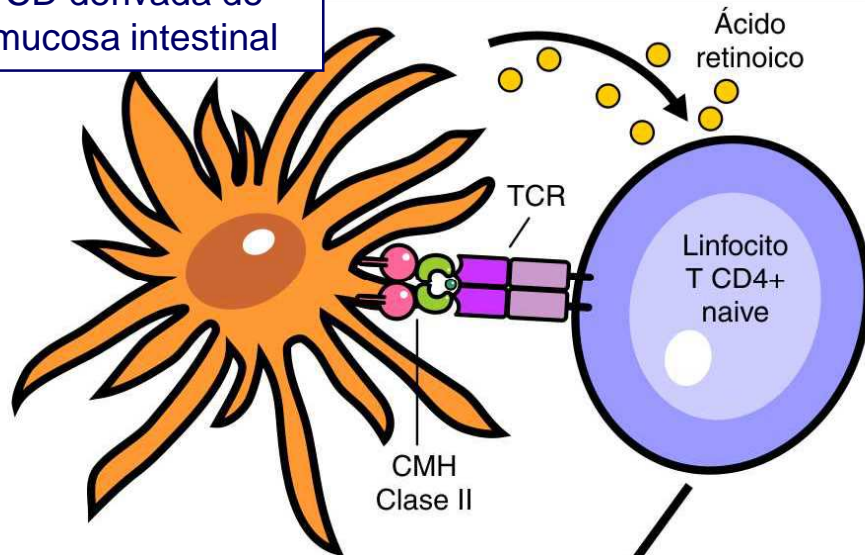
Activación de LT vírgenes en el GALT y asentamiento de células T efectoras y T_{ME}



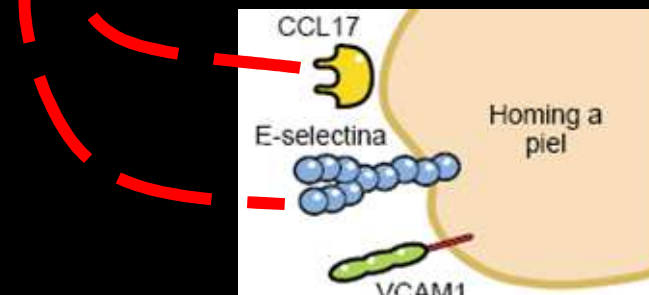
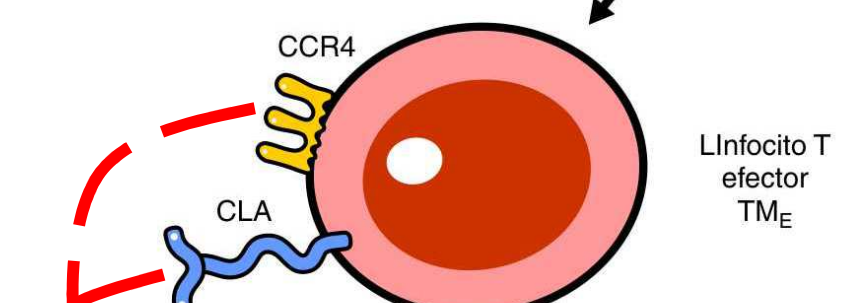
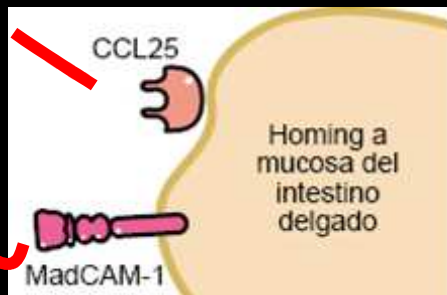
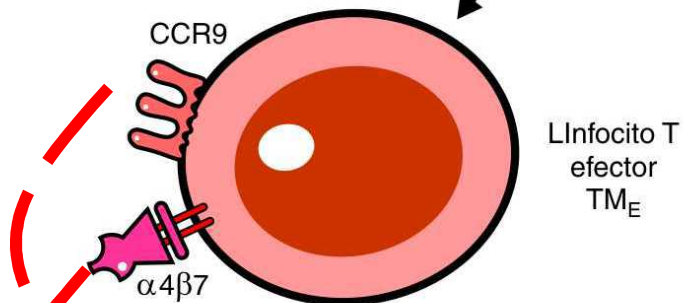
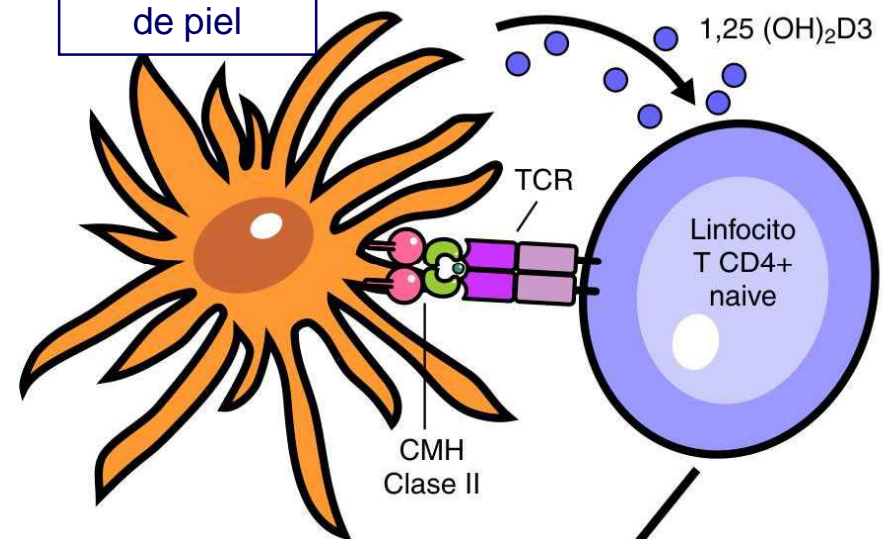
¿ Qué es lo que determina la expresión de $\alpha 4\beta 7$ y CCR9 en los LT efectores que se activaron en el GALT?

Las CD “imprimen” en los LT efectores un perfil de asentamiento característico

CD derivada de mucosa intestinal



CD derivada de piel

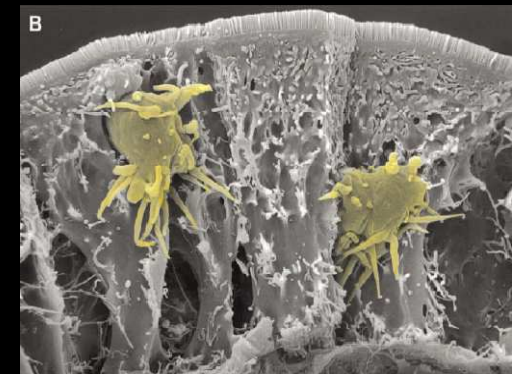


Linfocitos intraepiteliales (LIEs)

- El 80% corresponden a LIEs CD8+.
- Pueden expresar TCRs con cadenas $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$.
- El correceptor CD8 puede expresarse en forma clásica (heterodímero $\alpha\beta$) o estar constituido por dos cadenas α .

Propiedades funcionales de los LIEs

- Primera línea de defensa en el intestino
- Exhiben actividad citotóxica: destruyen células epiteliales “estresadas” o dañadas, preservando la integridad del epitelio.
- Modulan la cinética de renovación de células epiteliales
- Secretan citoquinas
- Juegan un rol regulatorio en la tolerancia a antígenos dietarios

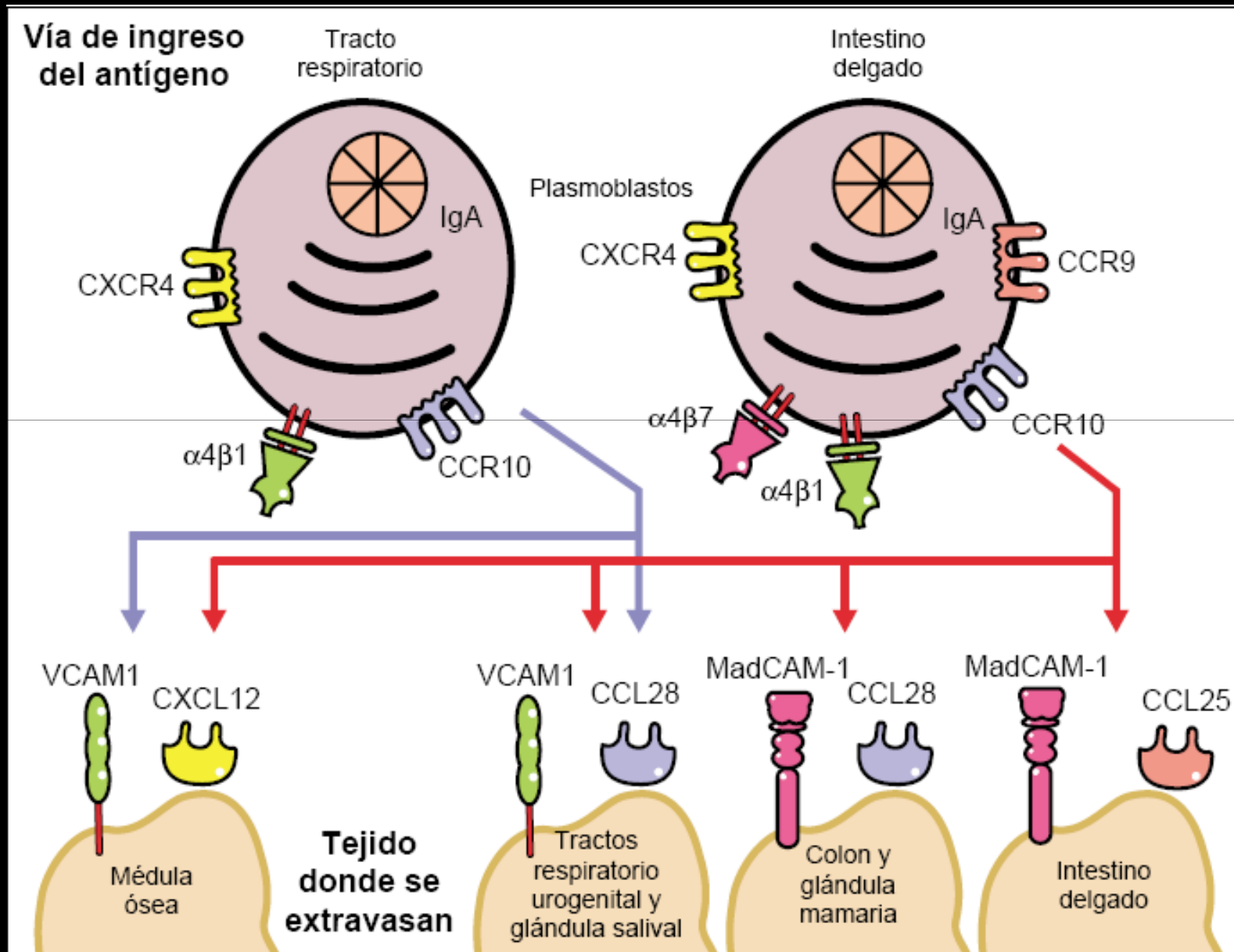


**Activación de linfocitos B vírgenes en el
GALT y asentamiento de plasmoblastos a
lámina propia intestinal**

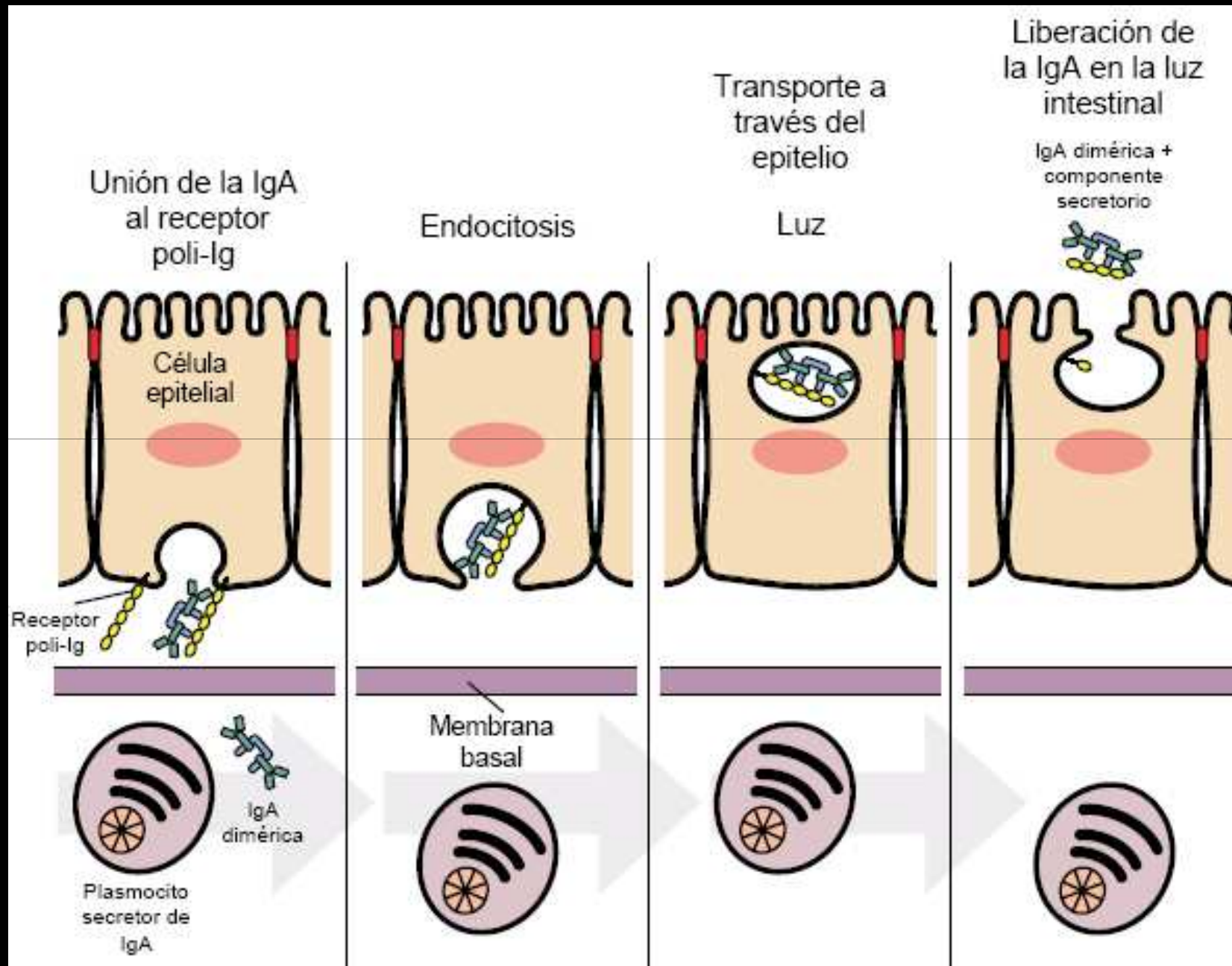
Activación de linfocitos B vírgenes en el GALT.

- Los LB2 se activan en las placas de Peyer o ganglios mesentéricos.
- Los LB1 peritoneales se activan en los ganglios mesentéricos.
- La activación de LB en el GALT favorece el cambio de isotipo a IgA.
- Los plasmoblastos provenientes de LB que se activaron en el GALT expresan $\alpha 4\beta 7$ y CCR9.

Homing de plasmoblastos



Transporte de IgA en el epitelio



IgA secretoria

Características relevantes de la IgA secretoria

- Resistencia a proteasas intestinales
- No efectora de inflamación
- Una fracción significativa (20-40%) de la IgA secretoria en mucosas proviene de células B1 de peritoneo

Mecanismos de protección por IgA secretoria en las mucosas

- Neutraliza receptores virales y bacterianos previniendo la infección
- Neutraliza toxinas
- Inhibe la absorción de antígenos y alérgenos
- Inhibe las acciones inflamatorias de anticuerpos IgG e IgM
- cc >1mg/ml en secreciones mucosas

Switch a IgA promovido por TGF- β , IL-5 e IL-10

Tasa de biosíntesis diaria

IgA: 66 mg/kg de peso

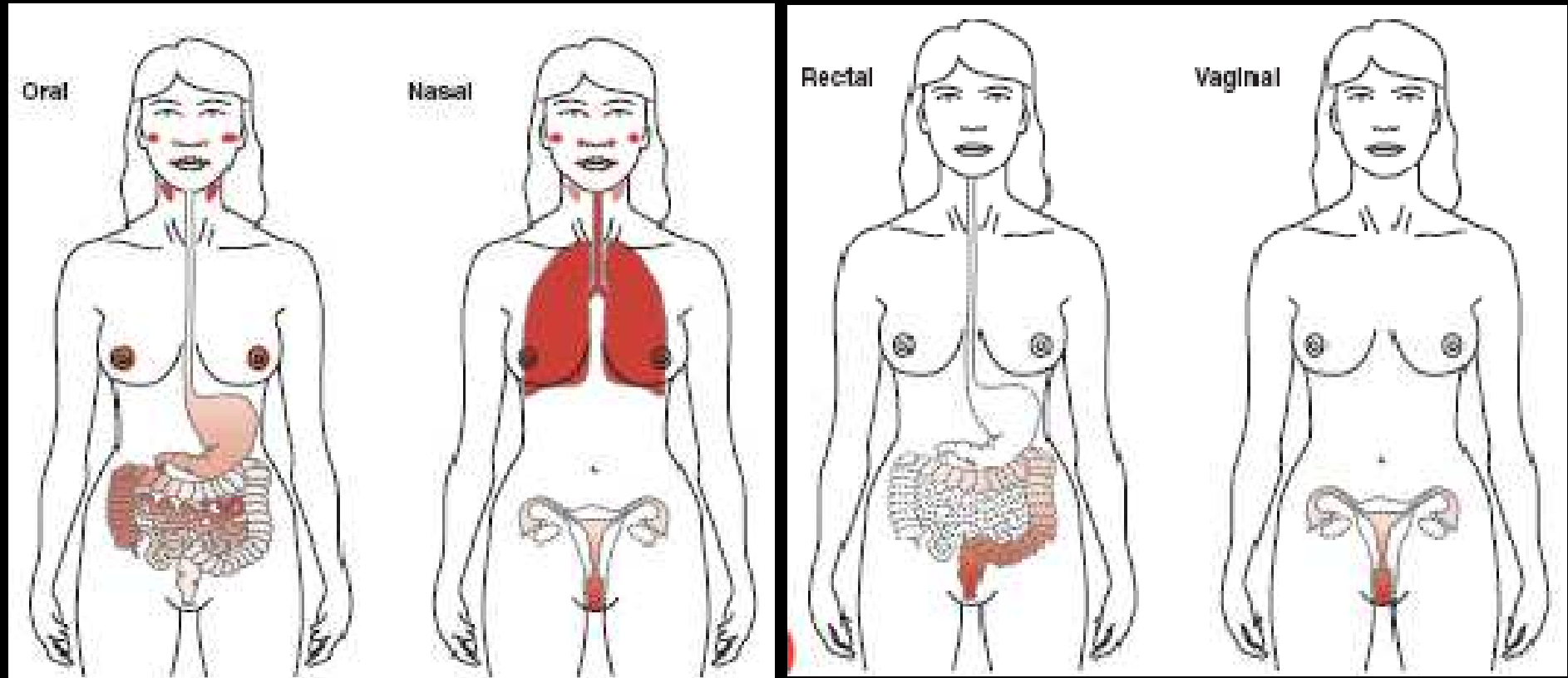
IgG: 34 mg/kg de peso

IgM: 8 mg/kg de peso

IgD: 0,4 mg/kg de peso

IgE: 0,0016 mg/kg de peso

Inducción de IgA secretoria luego de diferentes rutas de inmunización



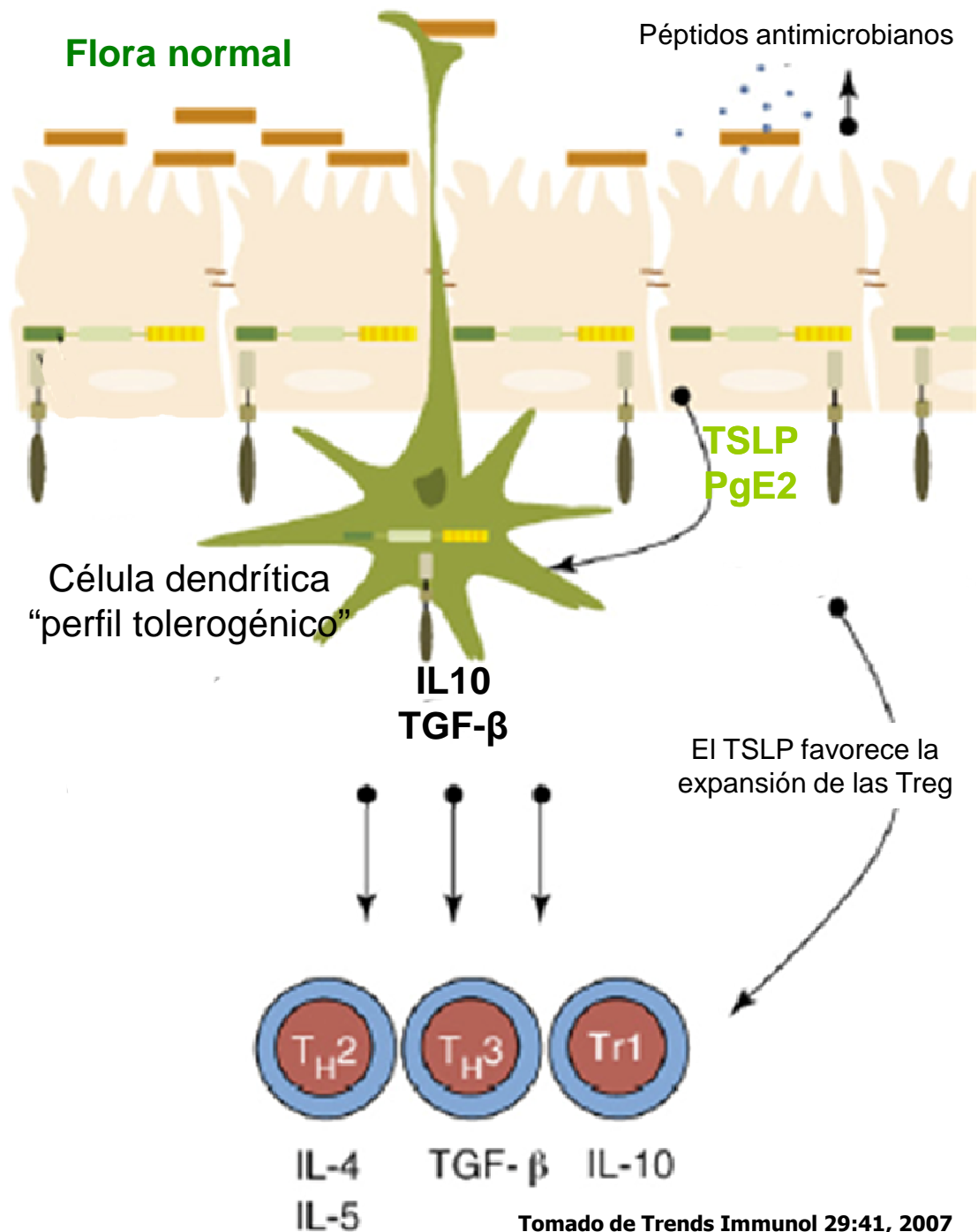
El epitelio condiciona la funcionalidad de las CD y el perfil de los LT que se diferencian en el GALT.

Condiciones homeostáticas

El endotelio produce
TSLP y PgE2



**Ambiente anti-inflamatorio
(TH2, Treg)**

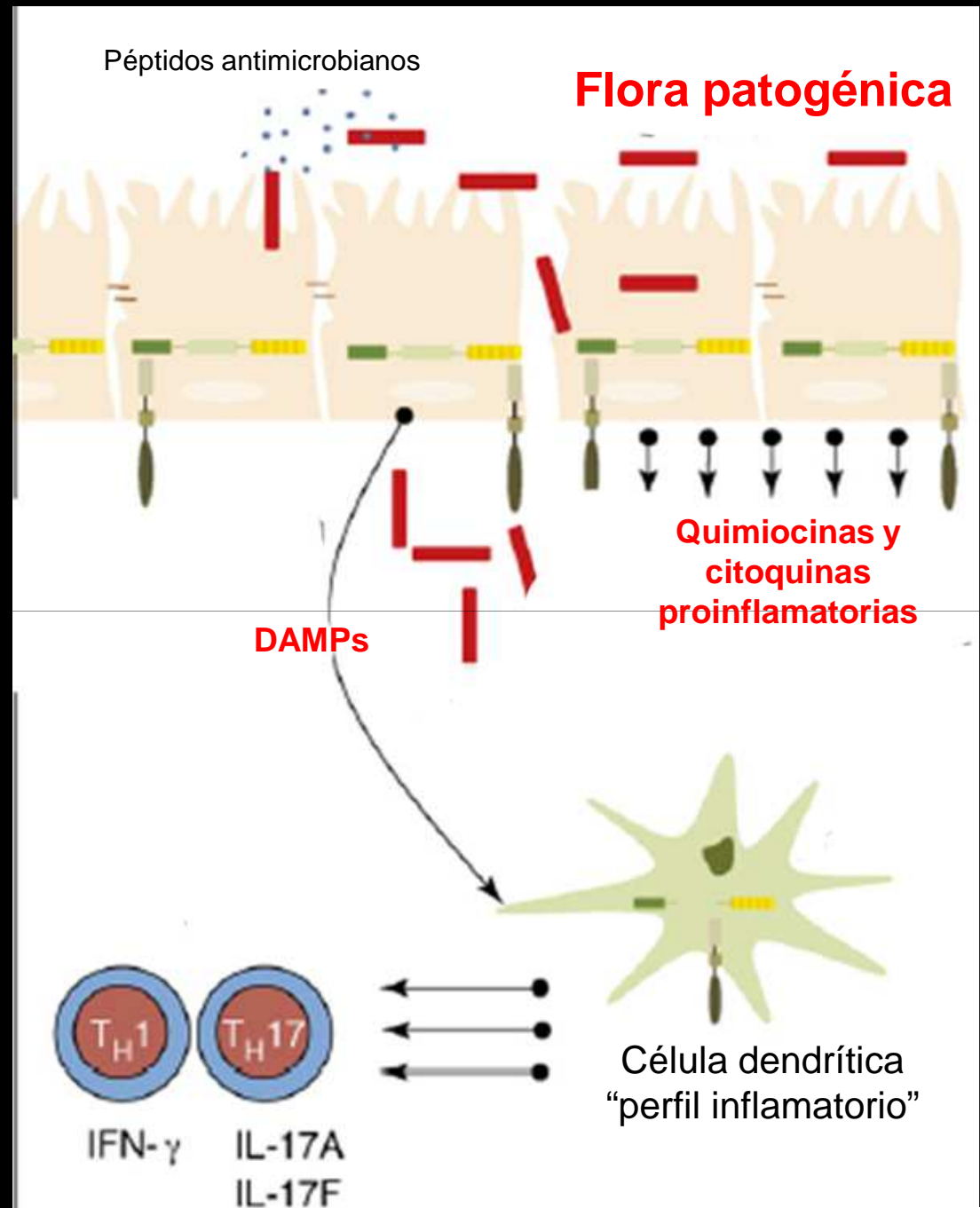


El epitelio condiciona la funcionalidad de las CD y el perfil de los LT que se diferencian en el GALT.

Infección y daño del epitelio mucoso

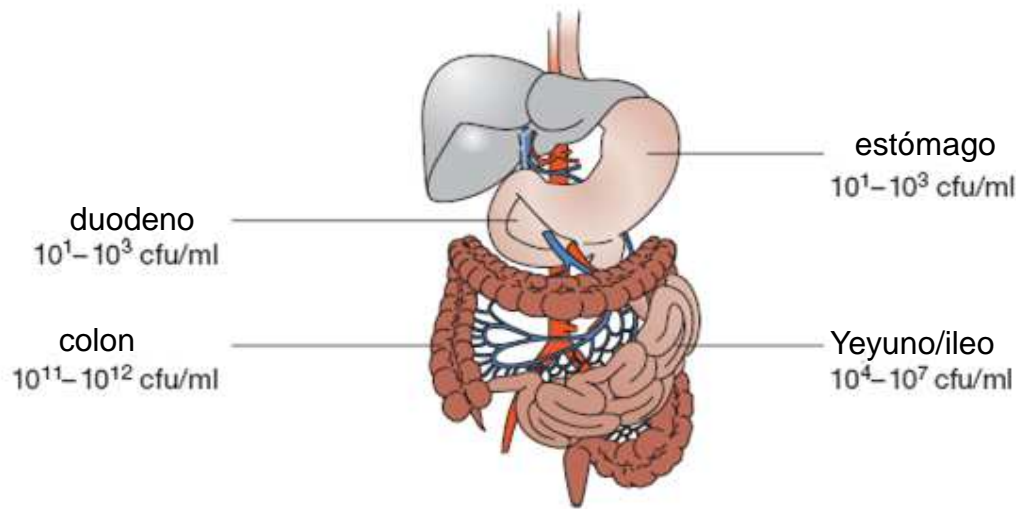
El endotelio produce quimionas y citoquinas proinflamatorias.

**INFLAMACIÓN
(TH1, TH17)**



FLORA COMENSAL

EMBO reports (2006) 7, 688–693



Anaerobic genera	Aerobic genera
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Escherichia</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Enterococcus</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Eubacterium</i>	<i>Klebsiella</i>

Seminars in Immunology 19 (2007) 94–105

Funciones protectoras	Funciones estructurales	Funciones metabólicas
<ul style="list-style-type: none"> • competencia por nutrientes. • competencia por receptores. • producción de factores anti-microbianos, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • fortificación de la barrera natural. • producción de IgA • desarrollo del sistema inmune, etc 	<ul style="list-style-type: none"> • control de la proliferación y diferenciación de las células del epitelio intestinal • metabolismo de antígenos dietarios. • síntesis de vitaminas. • adsorción de iones, etc.
<p>Bacterias comensales</p>	<p>IgA</p>	<p>Ácidos grasos de cadena corta</p> <p>Mg^{2+} Ca^{2+} Fe^{2+}</p> <p>Vitamina K Biotina Folato</p>

¿Por qué la flora comensal no induce una respuesta pro-inflamatoria en el intestino?

Los RRP's de los enterocitos:

- ➔ poseen un perfil de expresión polarizado: se expresan en membrana basolateral y en muy bajas concentraciones en membrana apical del epitelio.
- ➔ poseen un perfil de funcionalidad polarizado (producción de IL8 por activación del TLR9 en membrana basolateral y no en apical).

La flora comensal:

- ➔ no logra alcanzar la membrana basolateral del epitelio
- ➔ Puede regular la expresión de proteínas inhibitorias de vías transduccionales de los TLRs.
- ➔ inhibe la transcripción de genes pro-inflamatorios regulados por NF-kB en las células del sistema inmune.
- ➔ Favorece la una respuestas adaptativa tolerogénicas (TSLP, PgE2,etc.)