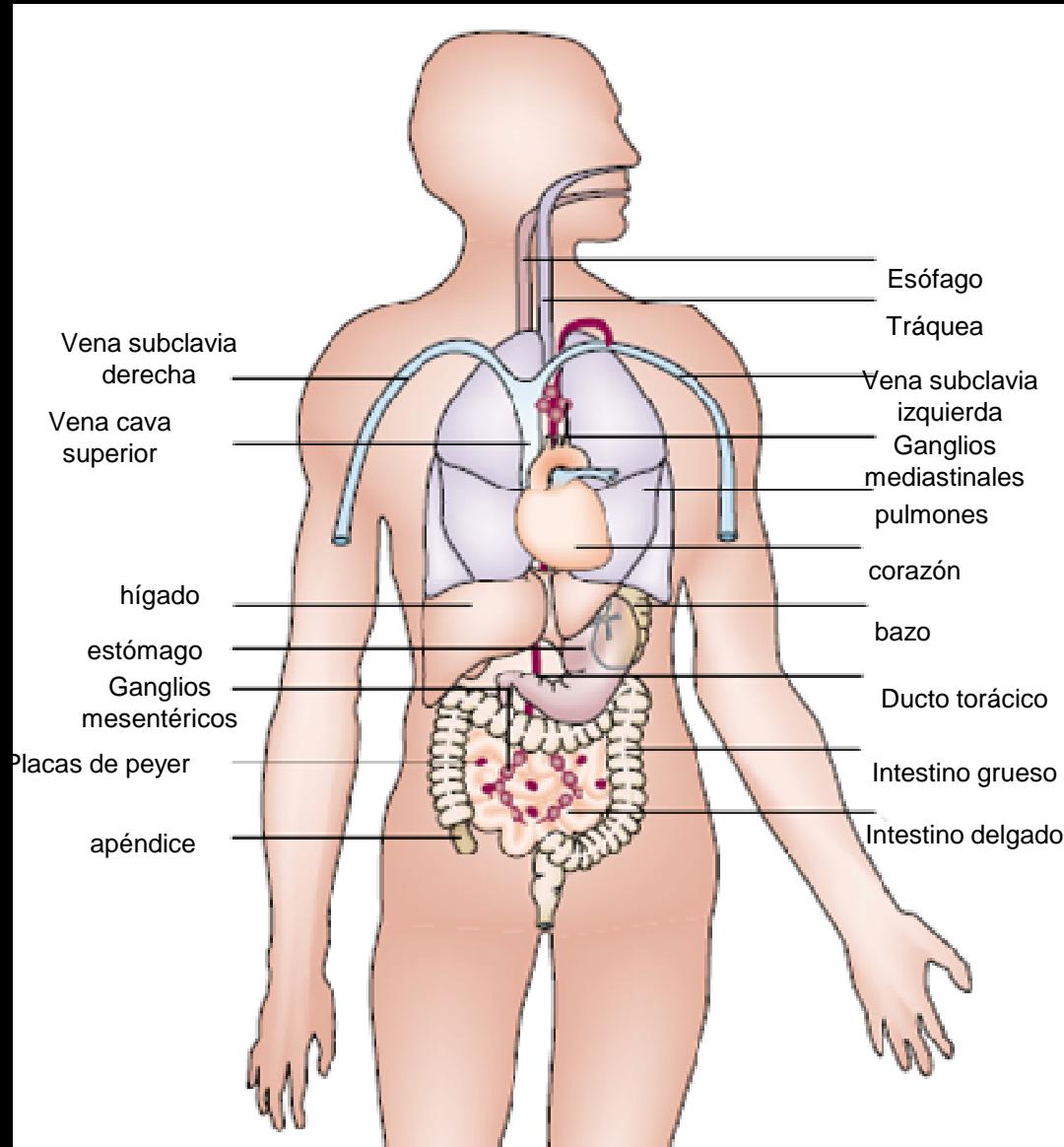


Seminario 9
2017

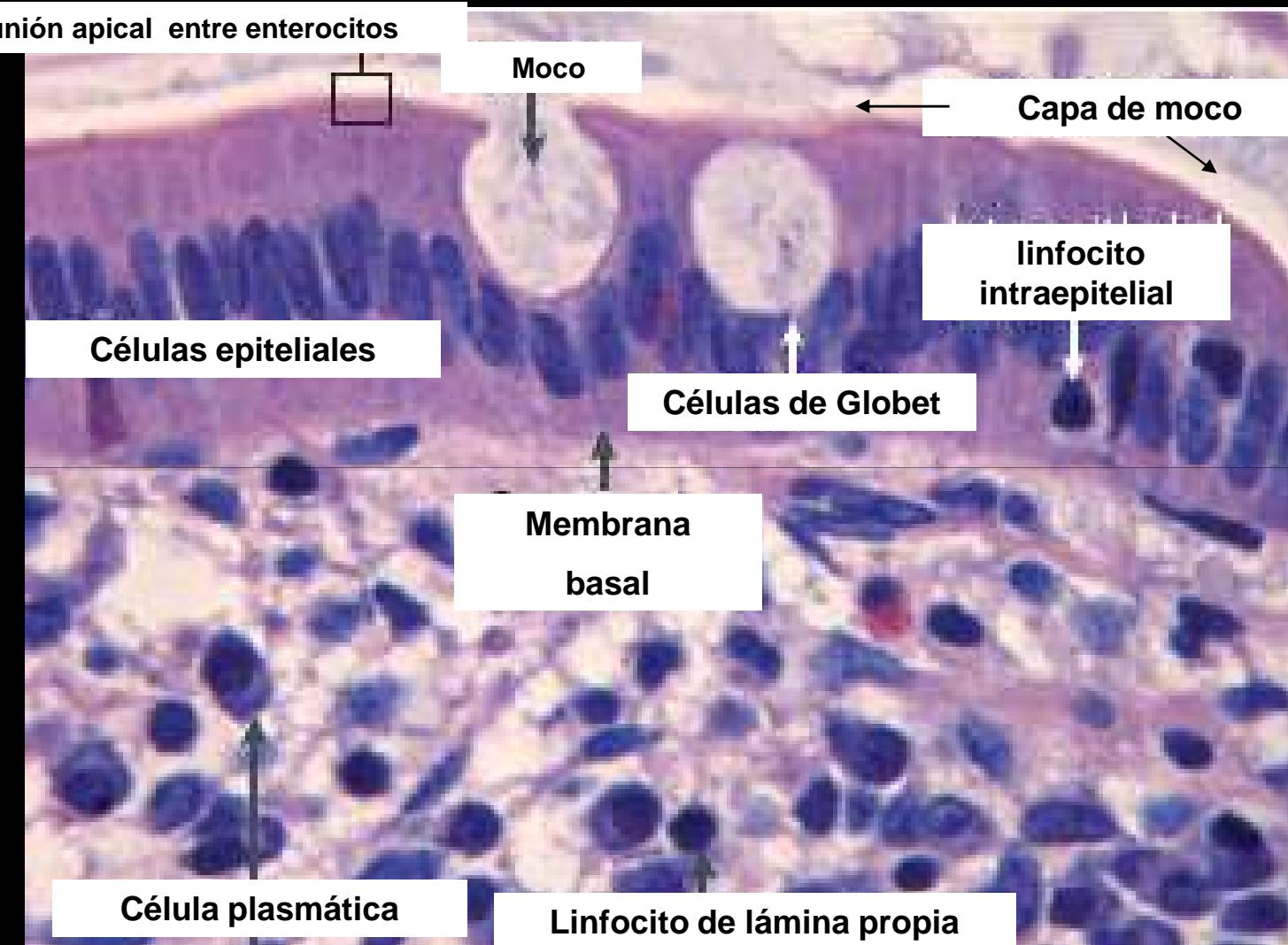
Inmunidad en las mucosas

Inmunidad en las mucosas



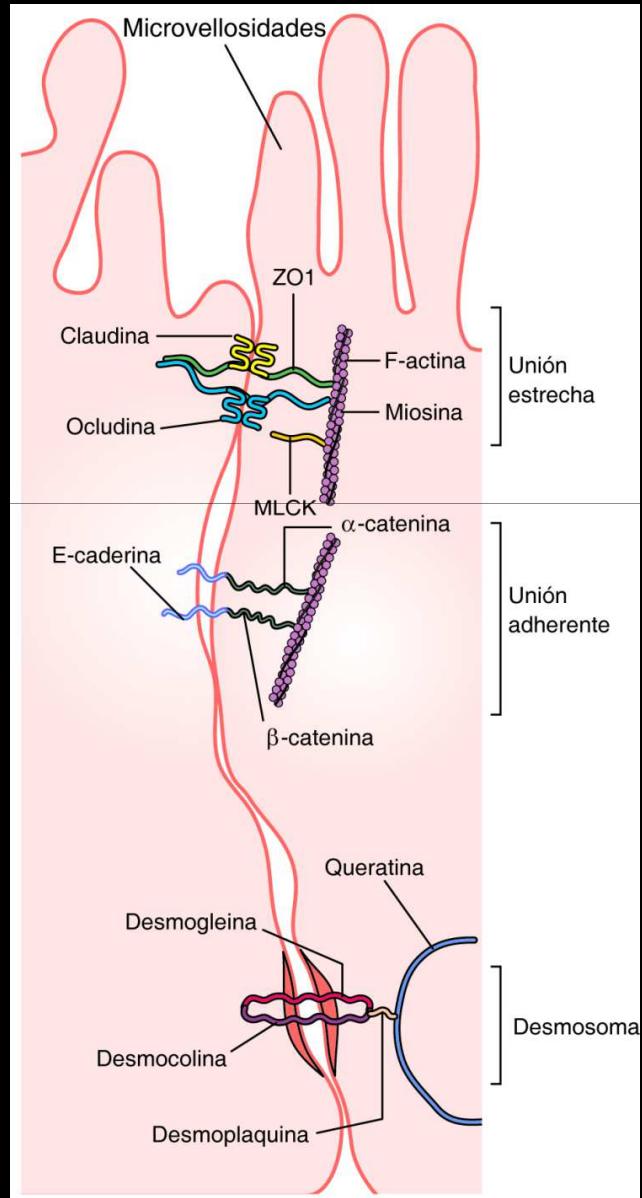
En las mucosas se establece una modulación fina de la respuesta inmune cuyo objetivo principal es la inducción de **tolerancia local** frente a antígenos inocuos y la generación de una **vigorosa respuesta inmune** frente a los microorganismos patógenos.

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



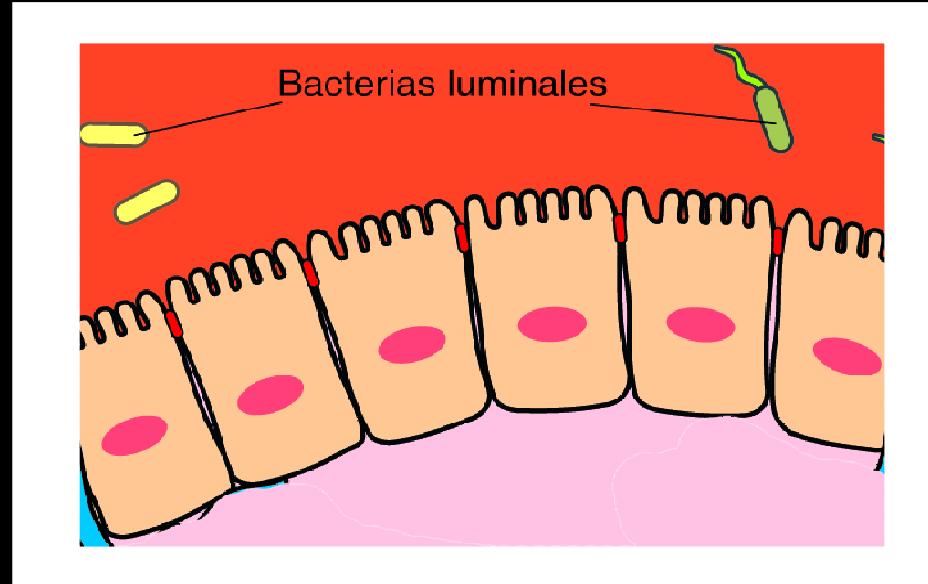
La continuidad del epitelio constituye una formidable primer barrera frente a los microorganismos presentes en la luz.

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



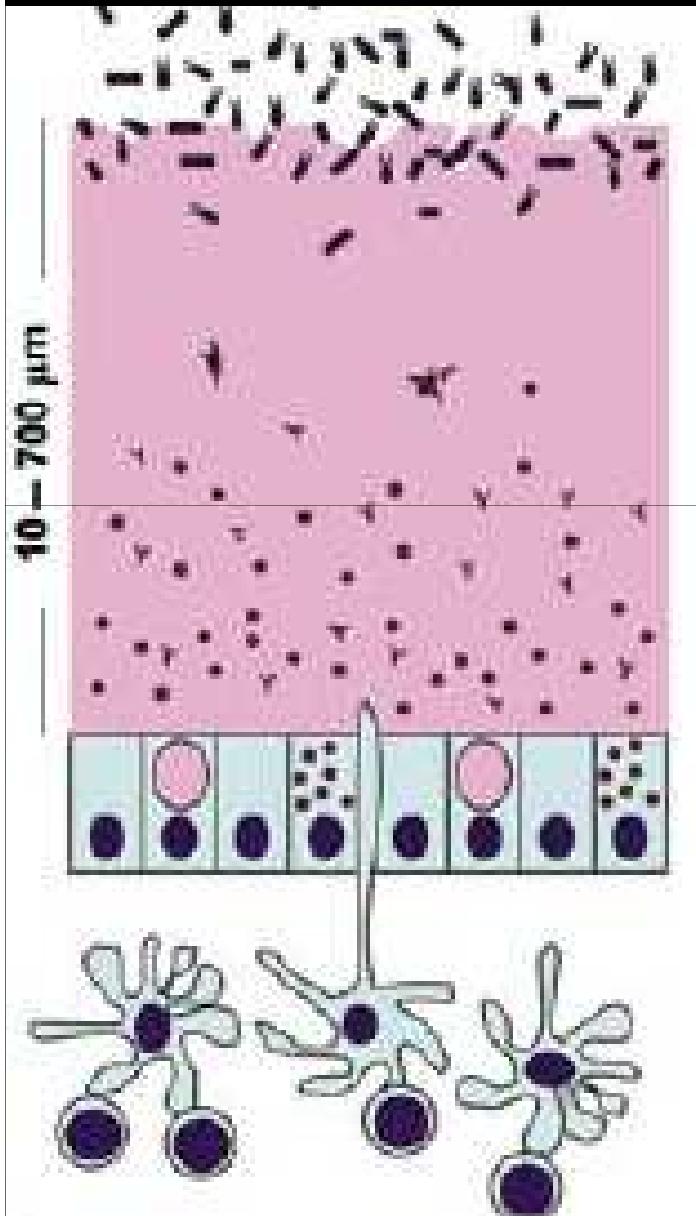
Citoquinas inflamatorias como el TNF- α y el interferón- γ “relajan” las uniones estrechas incrementando su permeabilidad. Las citoquinas IL-10 y TGF- β , por el contrario, incrementan la resistencia al pasaje de macromoléculas

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 Globet).

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



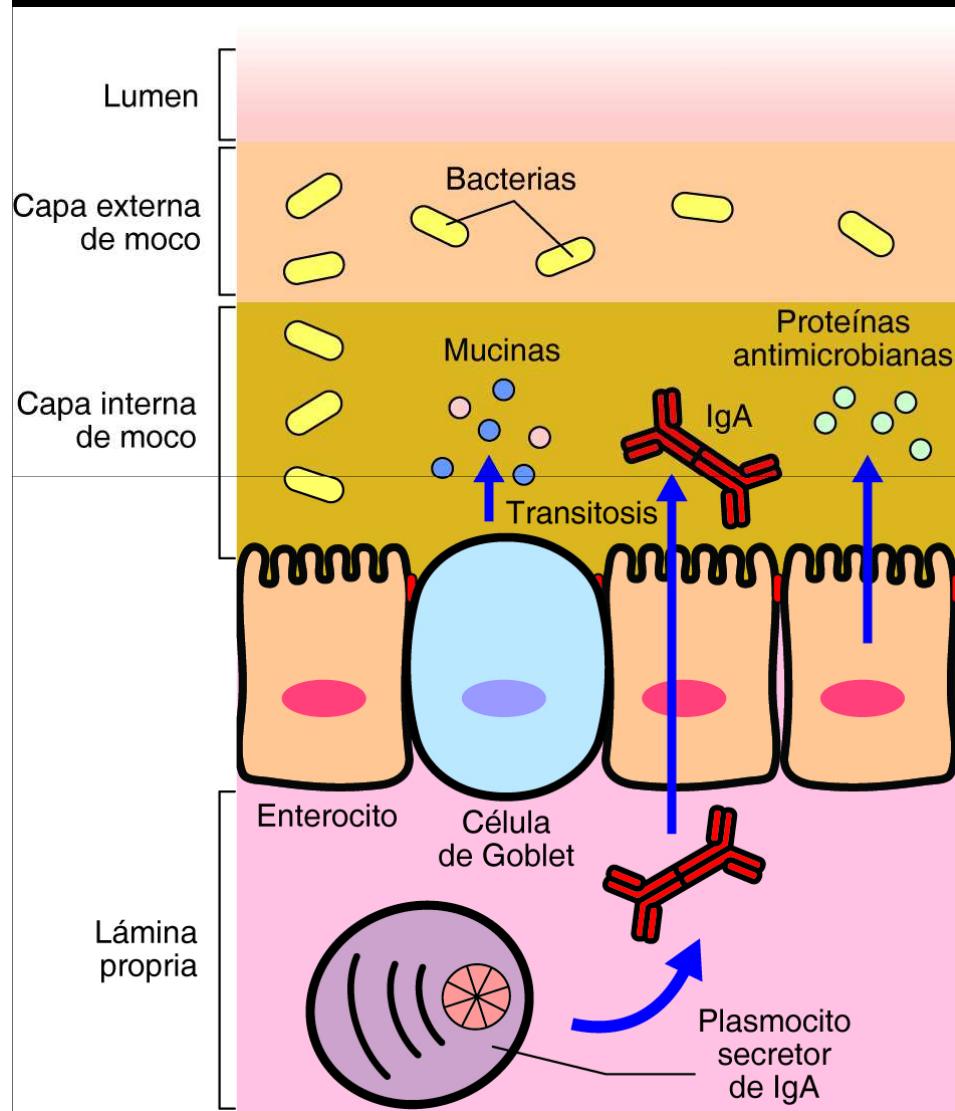
1. Secreciones mucosas (moco):

- 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:

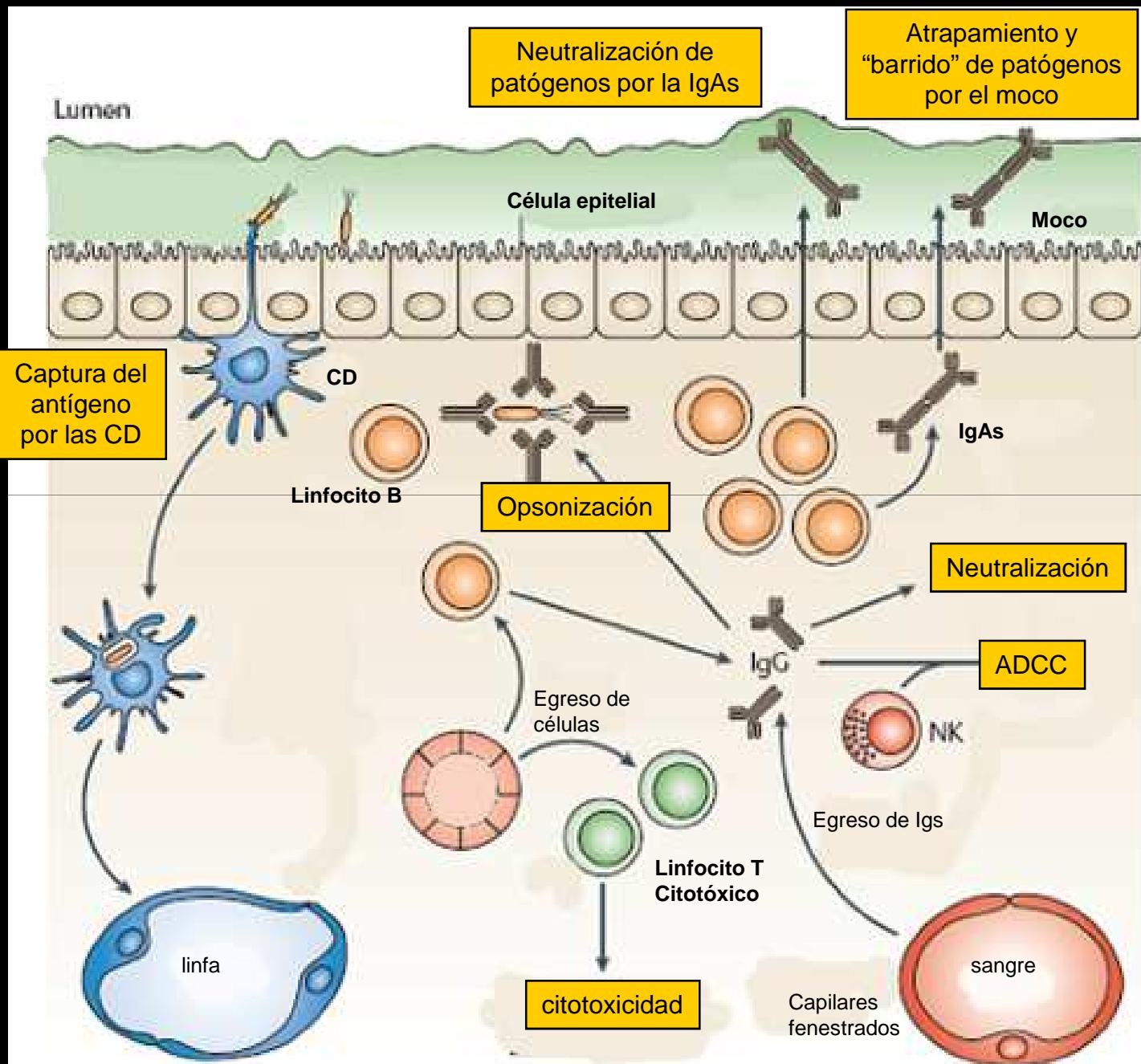
- a) Dificultar el acceso del patógeno a la células epitelial.
- b) “Barrer” el patógeno al exterior.
- c) Bloquear receptores expresados por los patógenos.

¿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

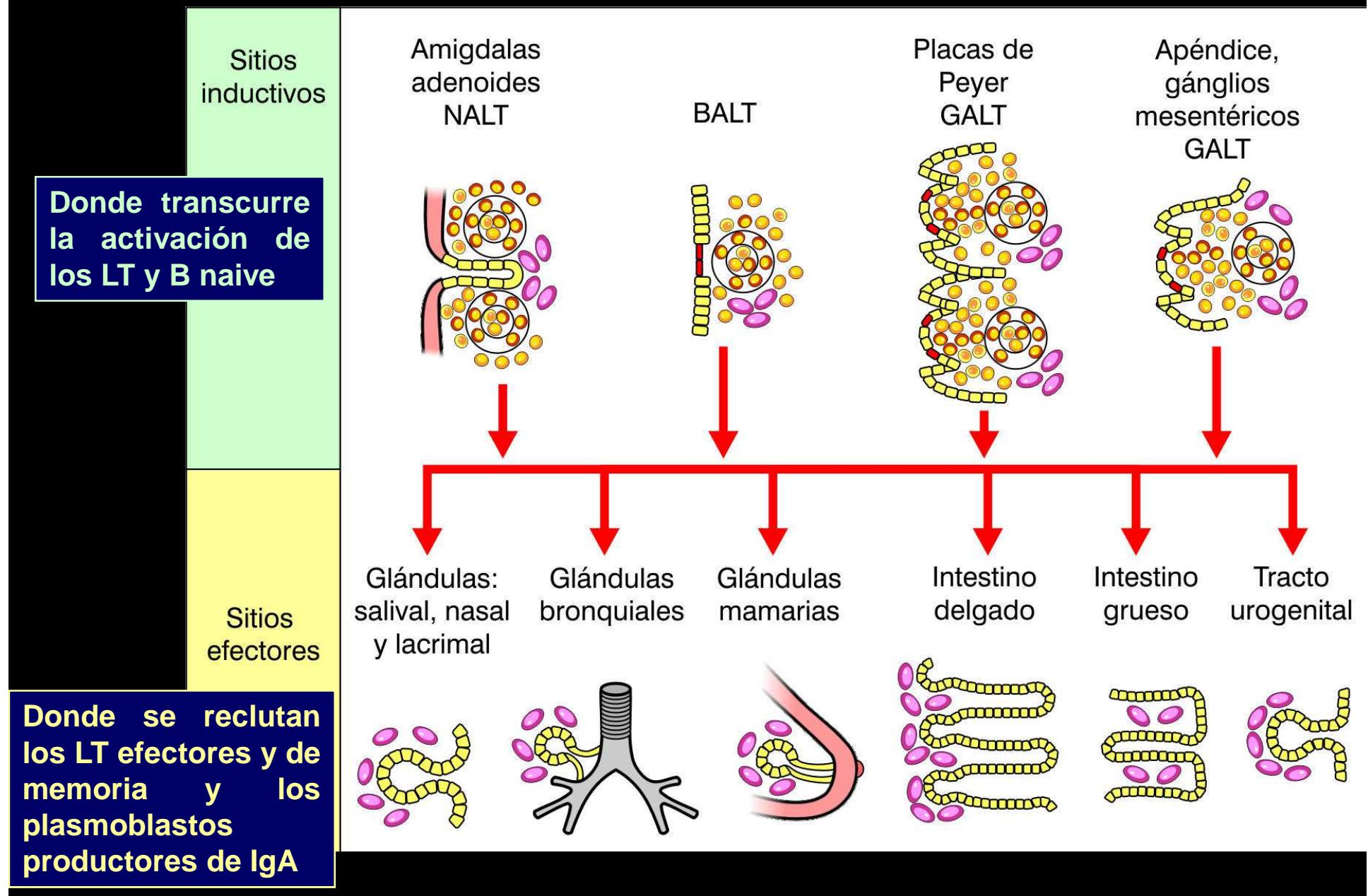
Es un sistema inmune altamente especializado que protege las superficies mucosas. Es el mayor sistema de órganos linfoideos de mamíferos, y en un humano adulto el MALT contiene aproximadamente el 80% de los linfocitos del organismo

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 linfoideos asociados a glándula mamaria
- Tejidos linfoideos asociados a glándulas salivares y lagrimales
- Tejidos linfoideos asociados a órganos génito-urinarios
- Tejidos linfoideos asociados al oído interno

Organización del MALT

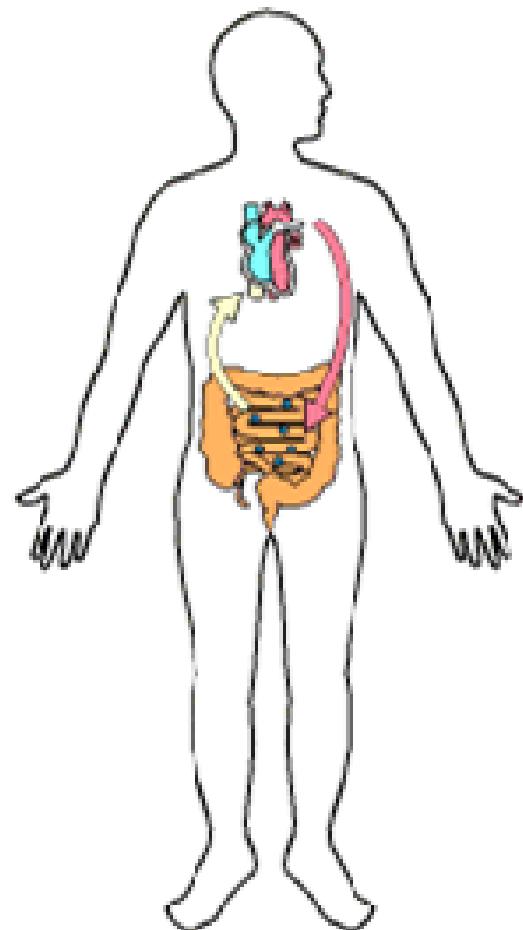


Introducción al tráfico linfocitario en sistemas inmunes asociados a mucosas

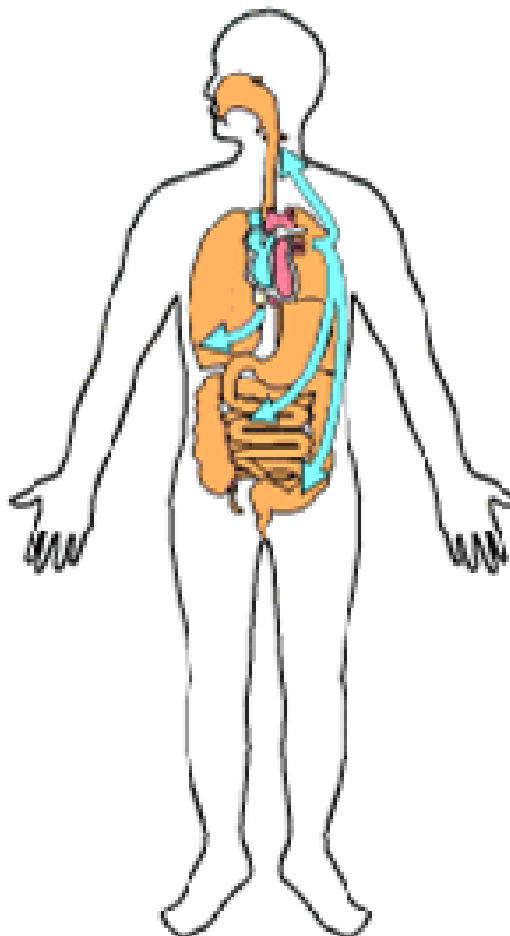
Los linfocitos vuelven a circulación vía ganglios mesentéricos y ducto torácico.

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.

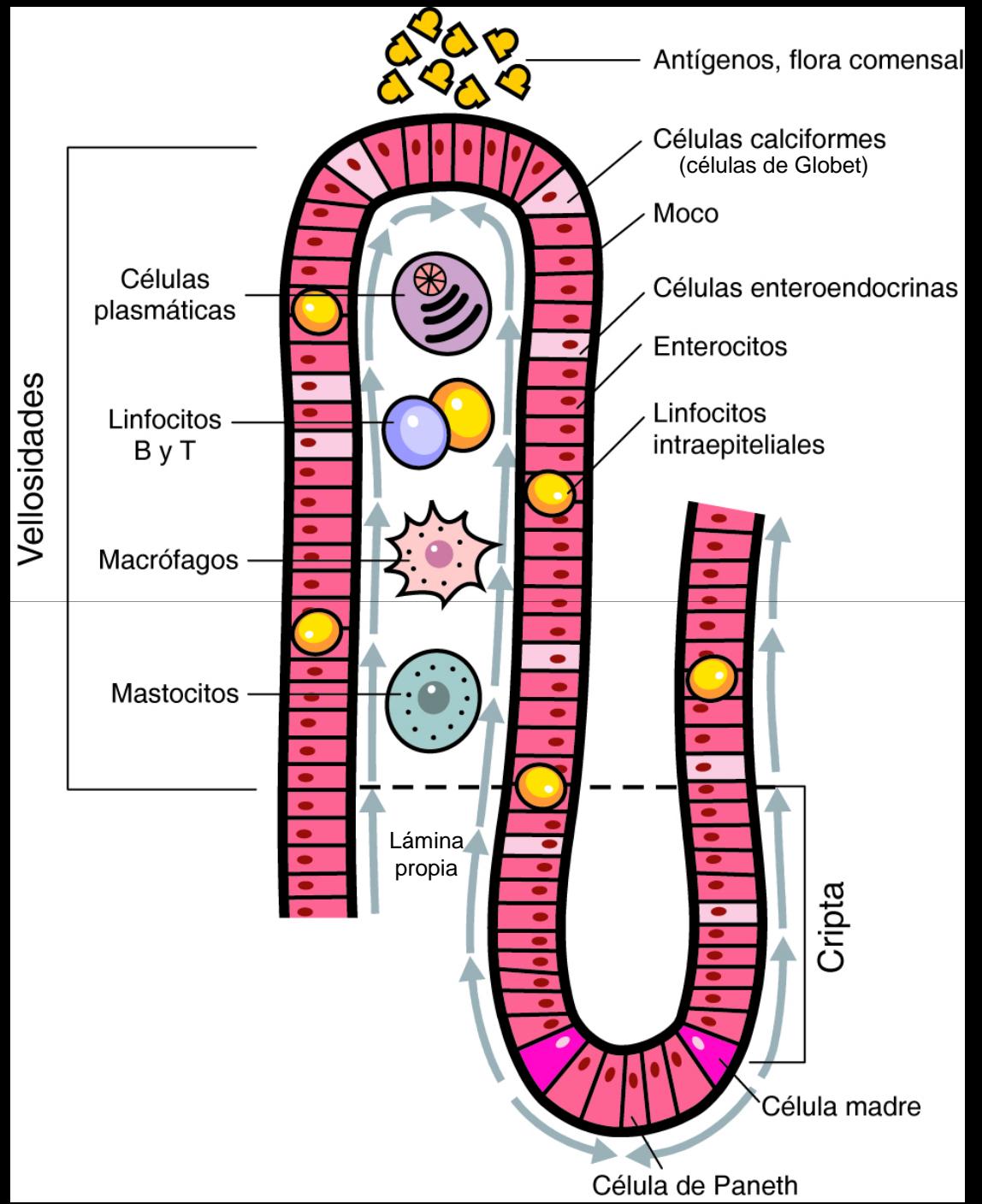


Los antígenos provenientes de los patógenos acceden al tejido submucoso. Los linfocitos se activan en los sitios inductivos.



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

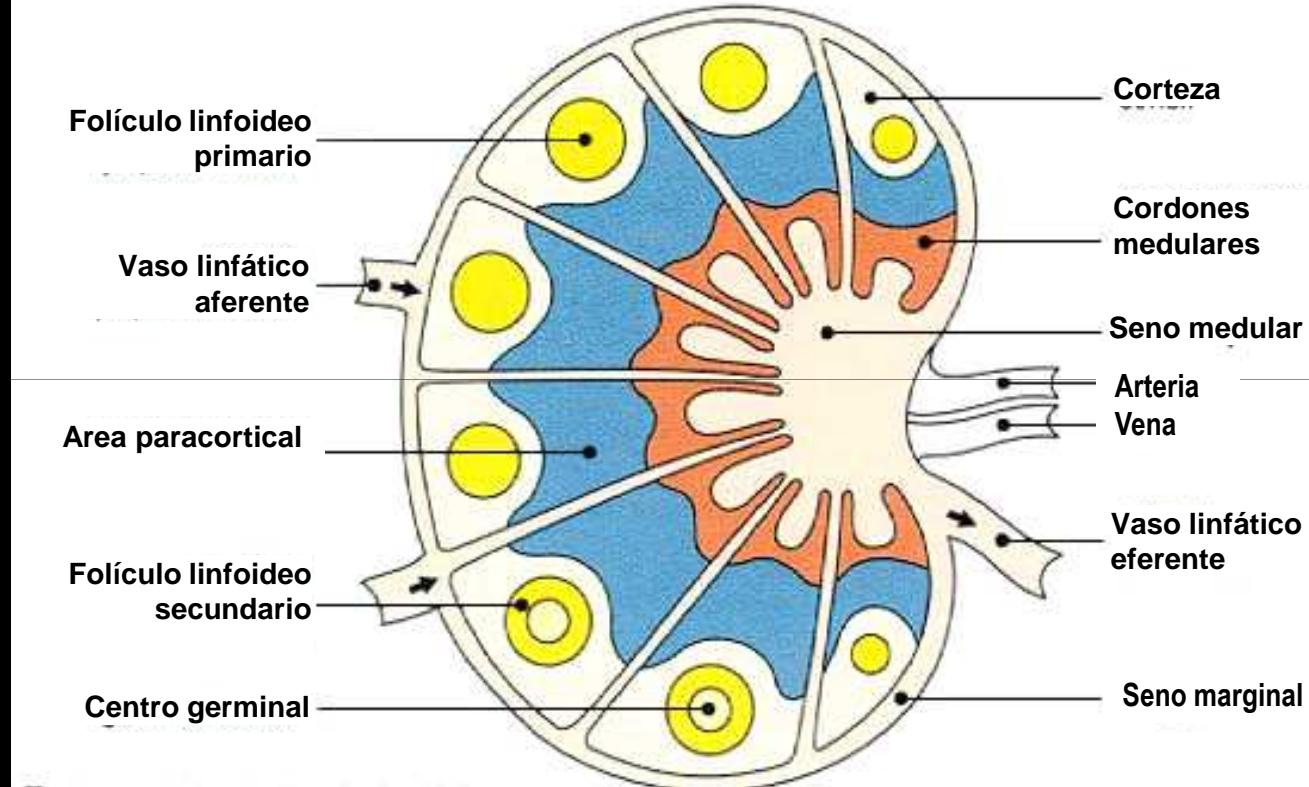
En el GALT
encontramos
diferentes
poblaciones
linfoides.



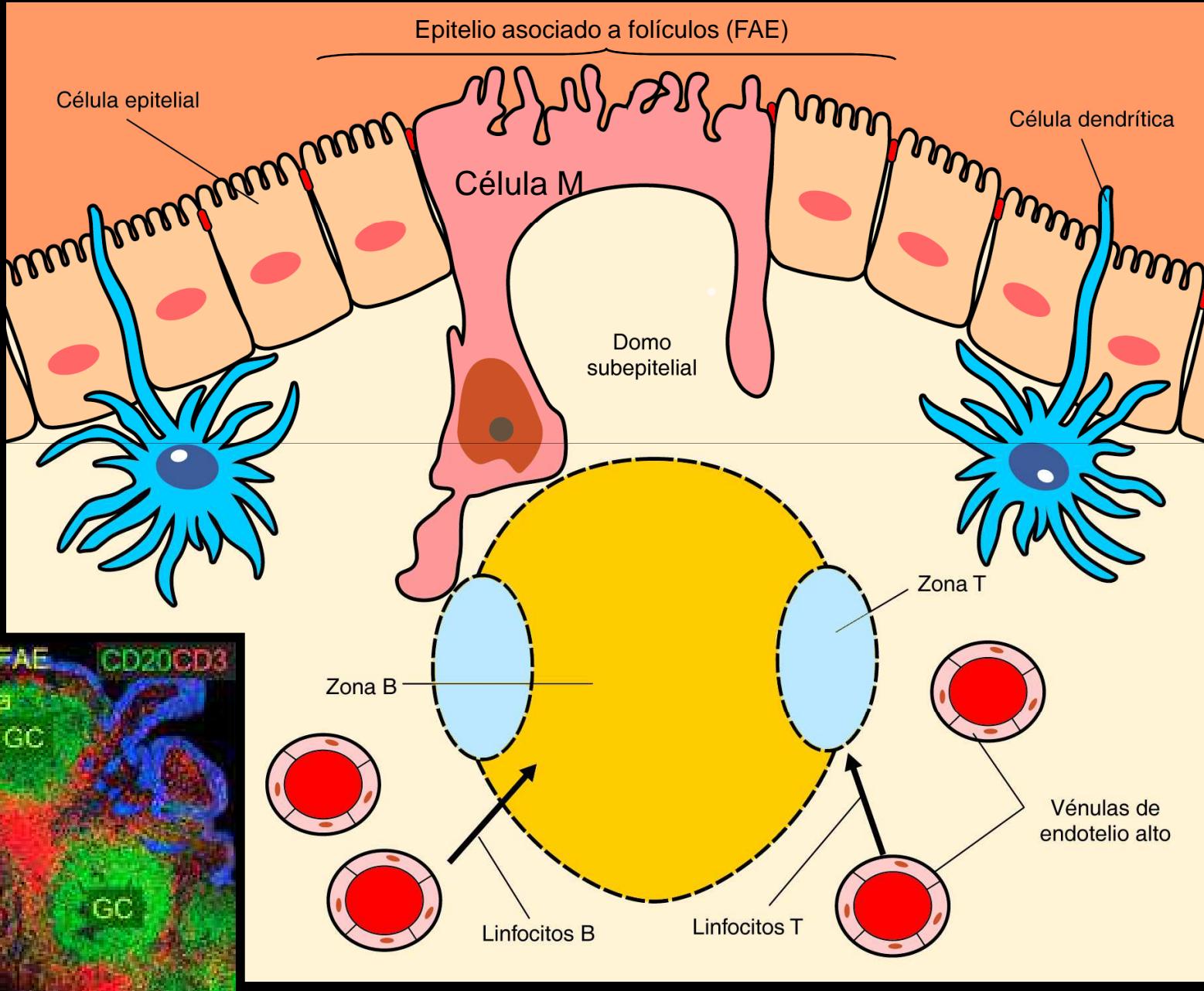
En el GALT encontramos tres sitios inductivos diferentes:

- 1. Placas de Peyer**
 - 2. Ganglios mesentéricos**
 - 3. Folículos linfoides aislados que se encuentran en la lámina propia, a lo largo del intestino.**
- 
- Más relevantes

Estructura de los ganglios mesentéricos

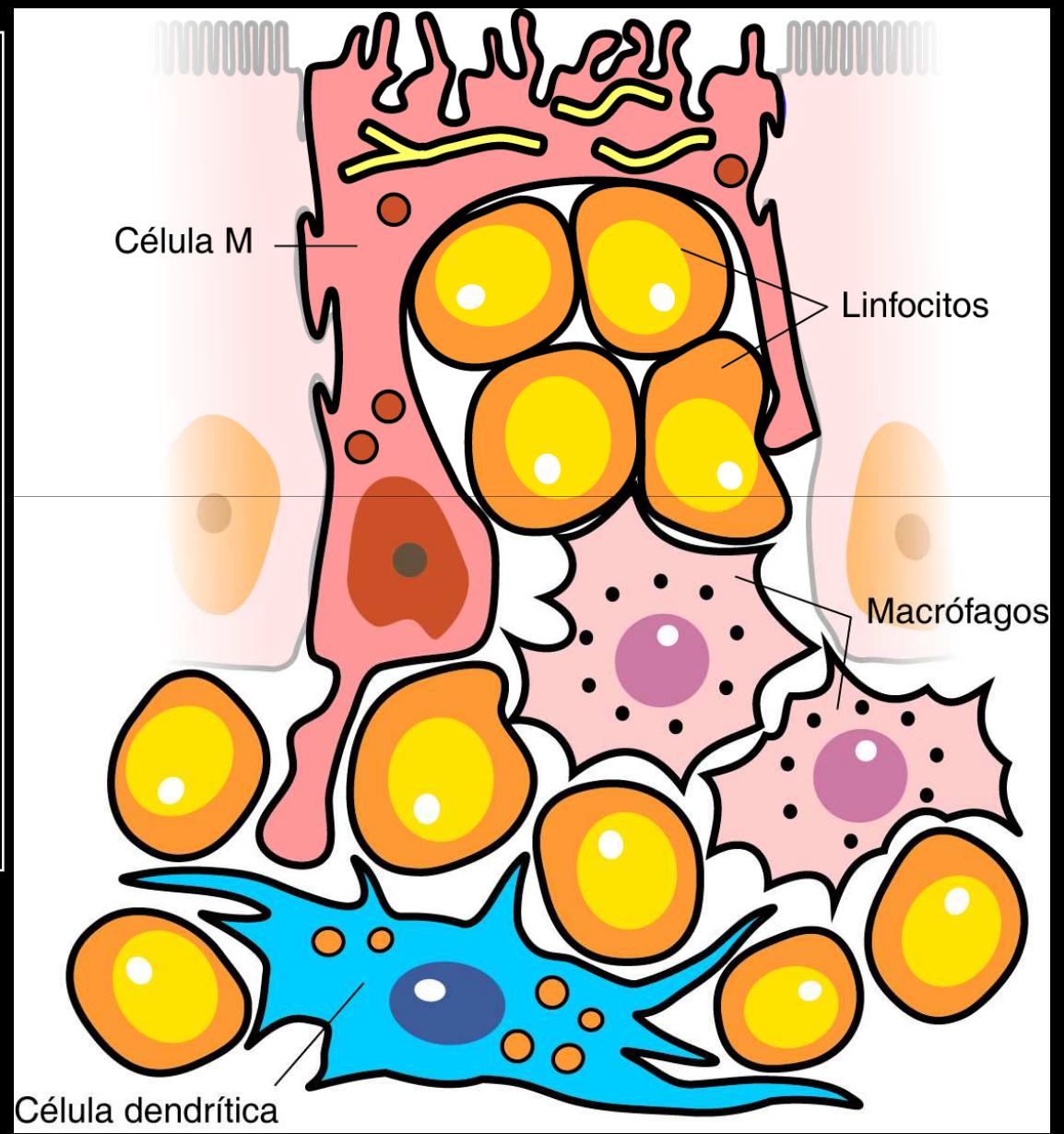


Estructura de las placas de Peyer



Células M

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



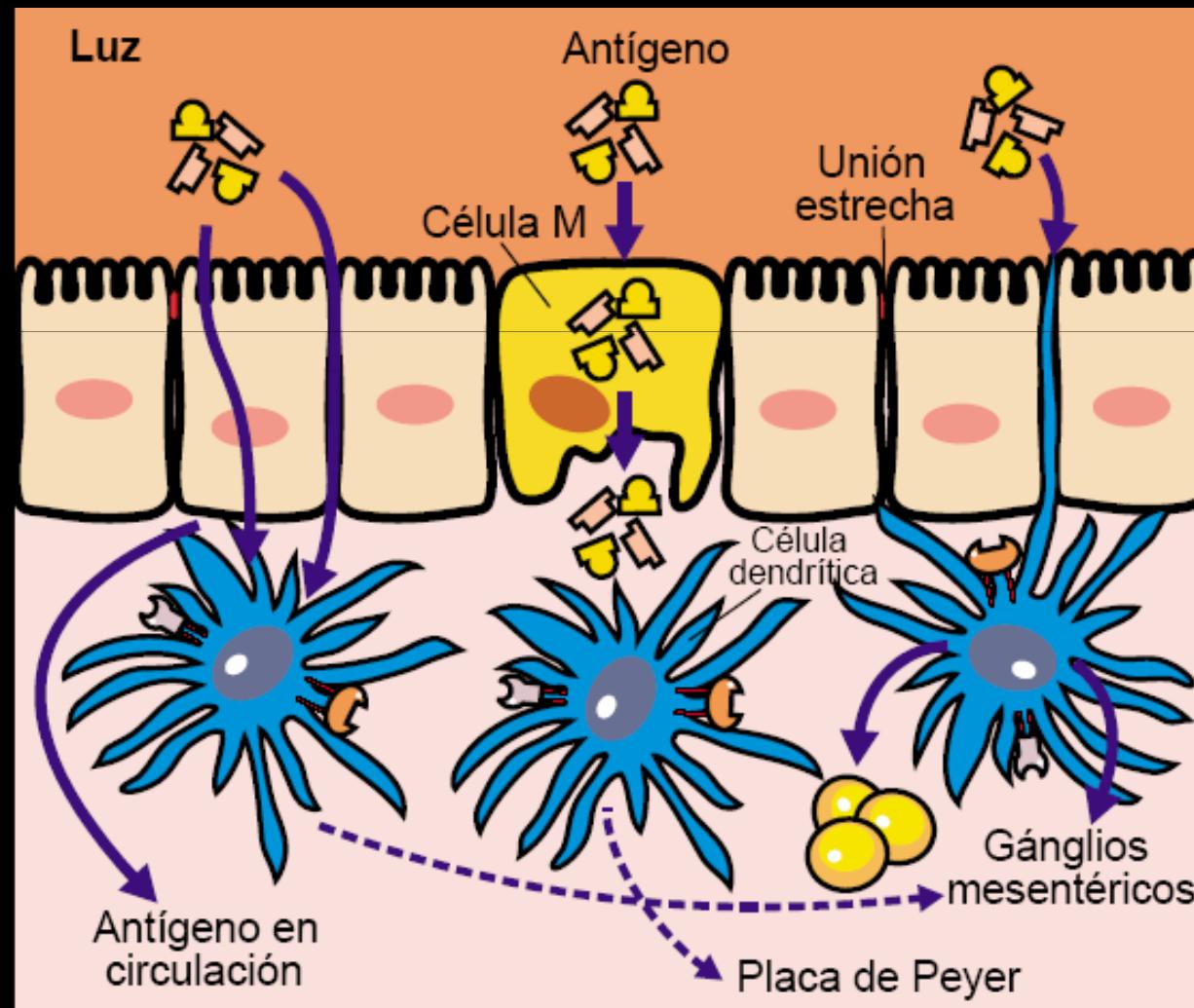
**¿Cómo ingresa el antígeno a través
de la mucosa intestinal?**

Ingreso del antígeno

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

A través de las células M

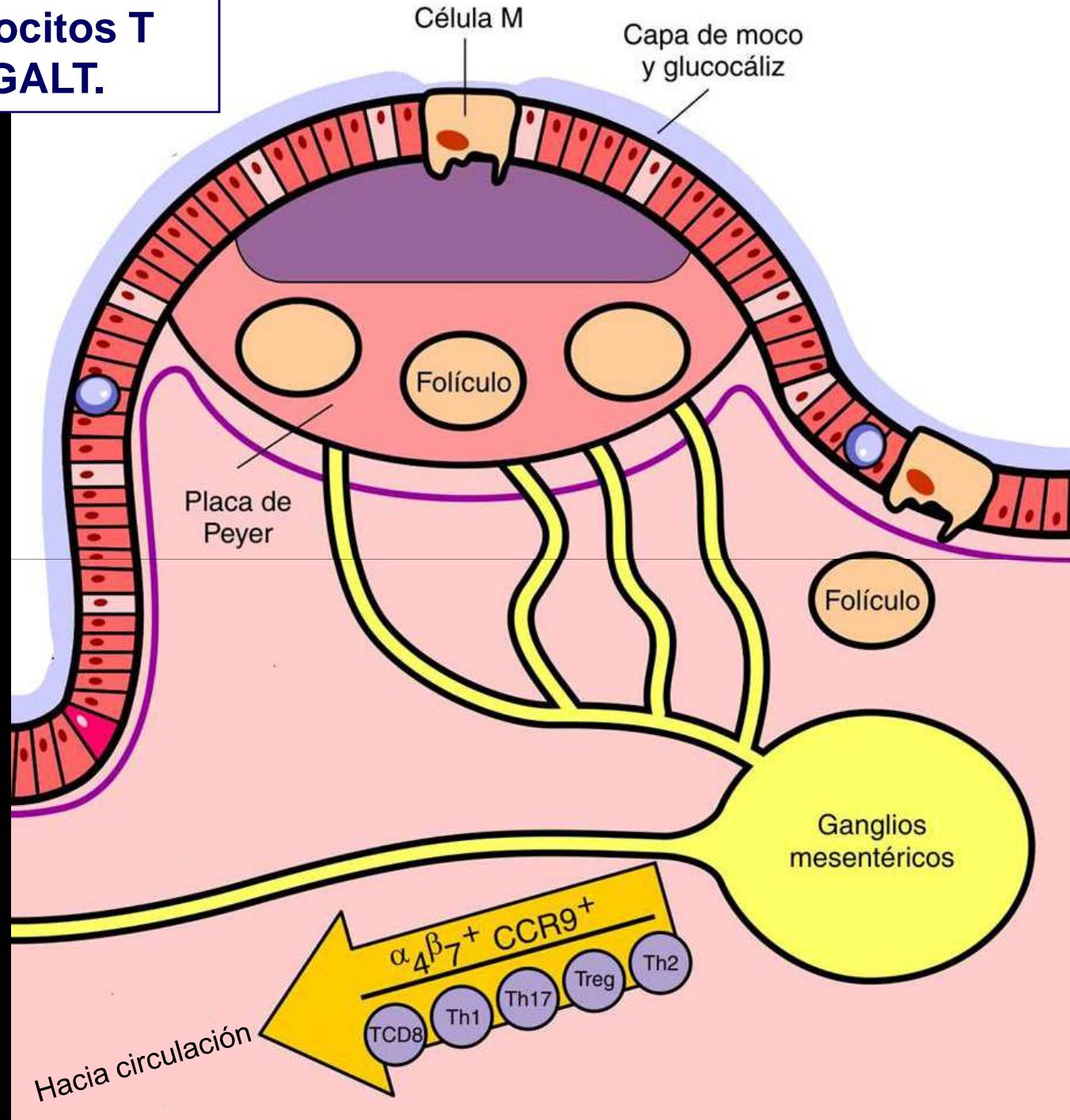
Tomado directamente por proyecciones de las células dendríticas que alcanzan el lumen



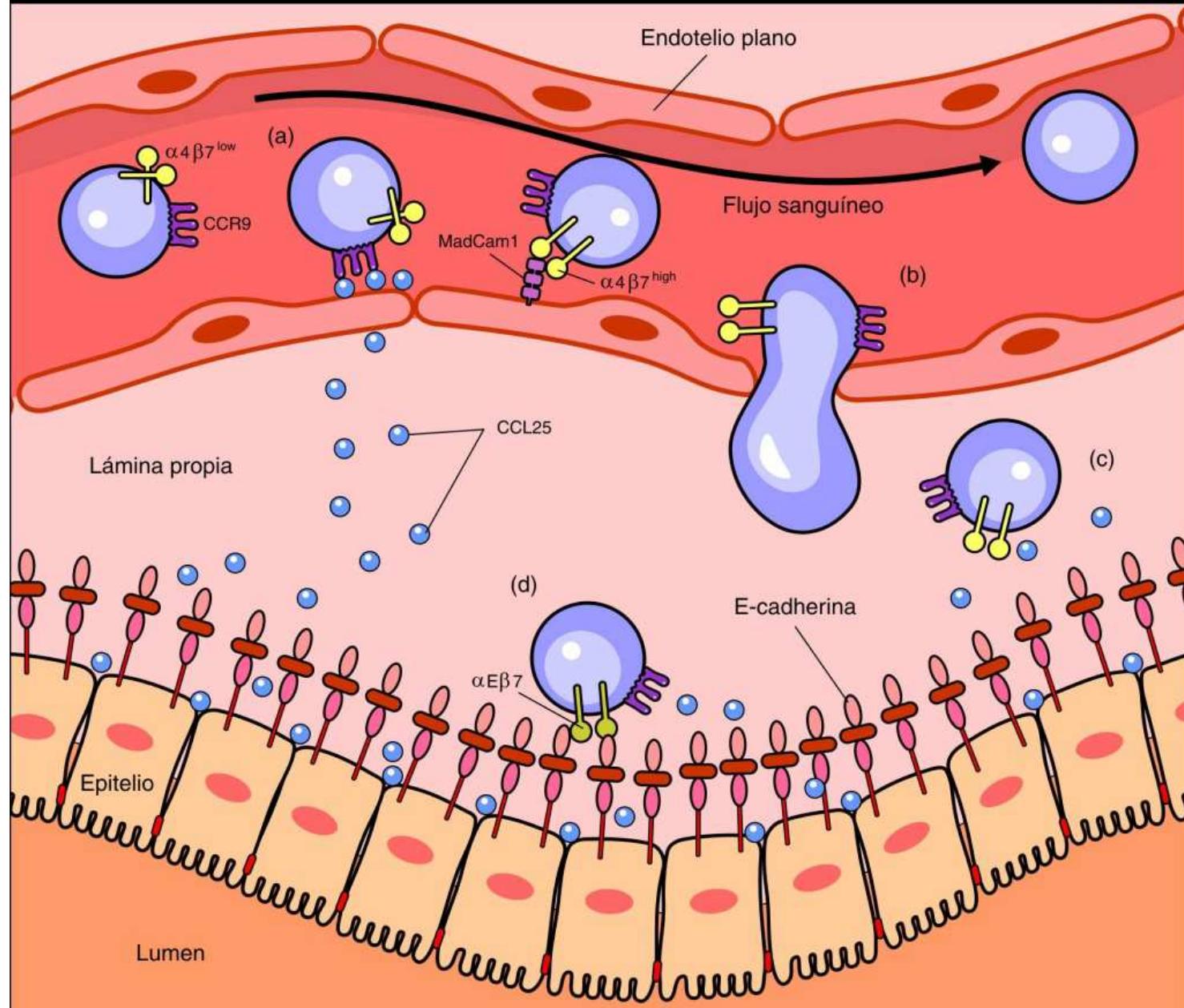
**Activación de linfocitos T vírgenes en el
GALT y asentamiento de células T
efectoras y T de memoria efectoras (T_{ME}) a
lámina propia intestinal**

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.



$\alpha_4\beta_7$

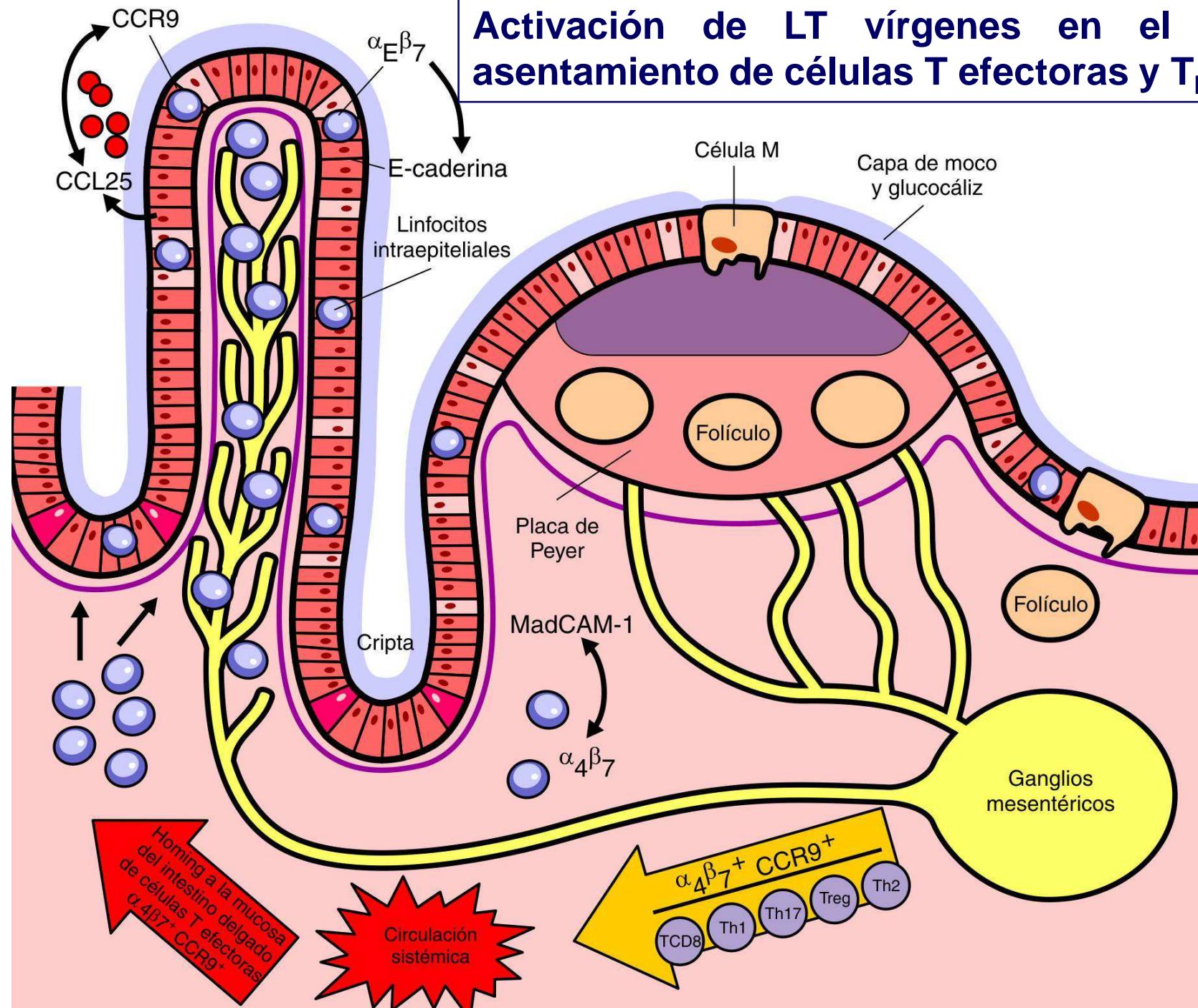
integrina que actúa como receptor de homing de linfocitos T. Interactúa con la adresina vascular MadCAM-1 del endotelio vascular de la lámina propia.

CCR9

receptor de la quimiocina CCL25, producida por los enterocitos.

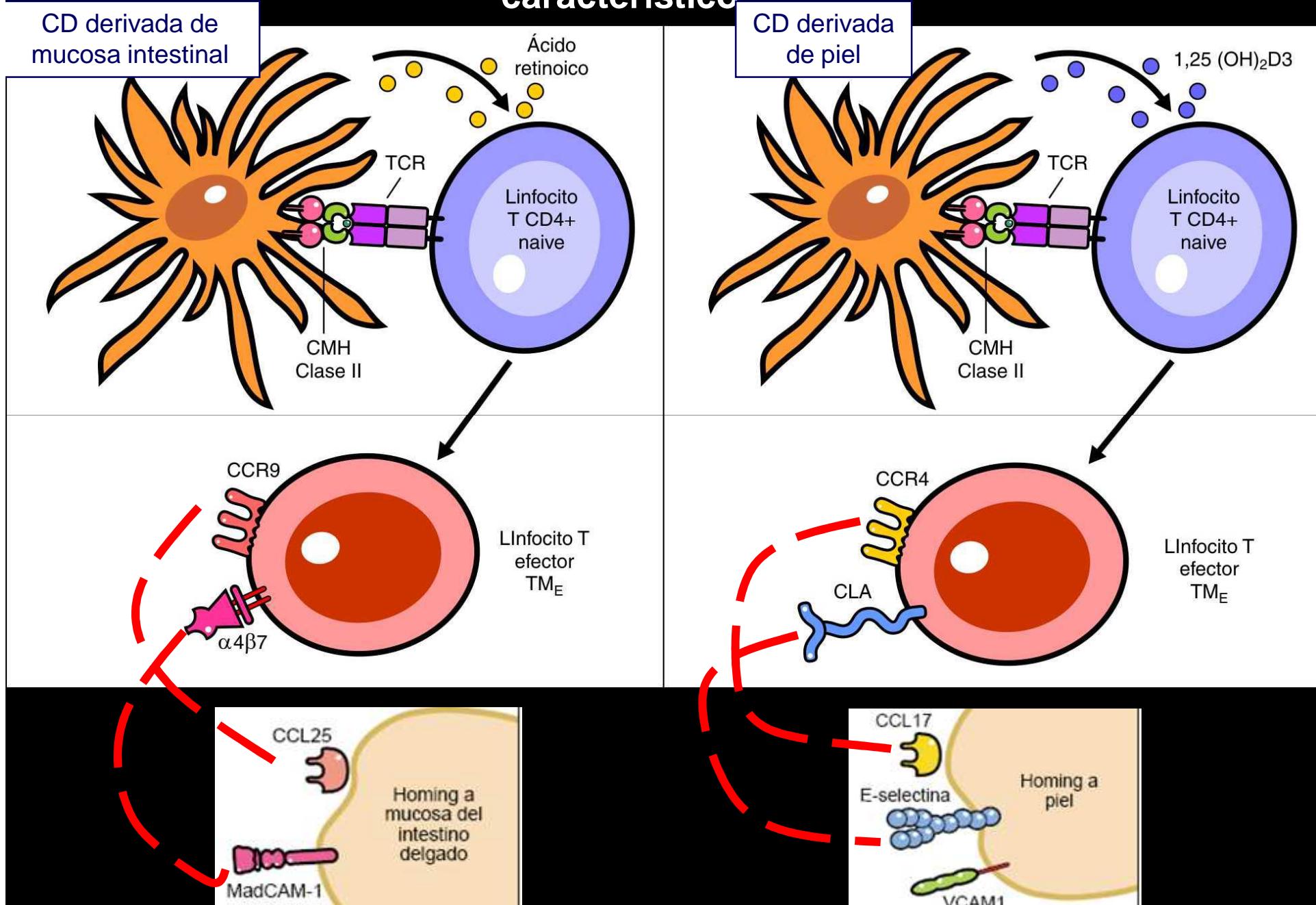
Los LT intraepiteliales (LIEs) expresan $\alpha_E\beta_7$ que se asocia con la E-cadherina de la superficie basolateral del enterocito.

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

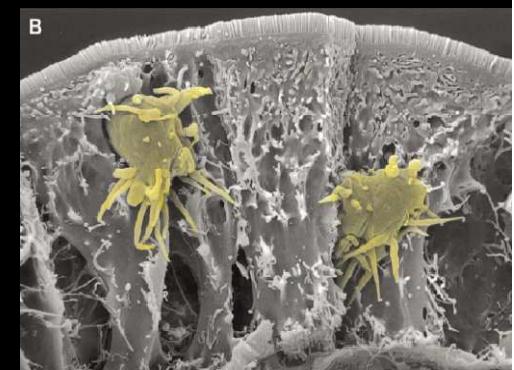


Linfocitos intraepiteliales (LIEs)

- El 80% corresponden a LIEs CD8+.
- Pueden expresar TCRs con cadenas $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$.
- El coreceptor 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

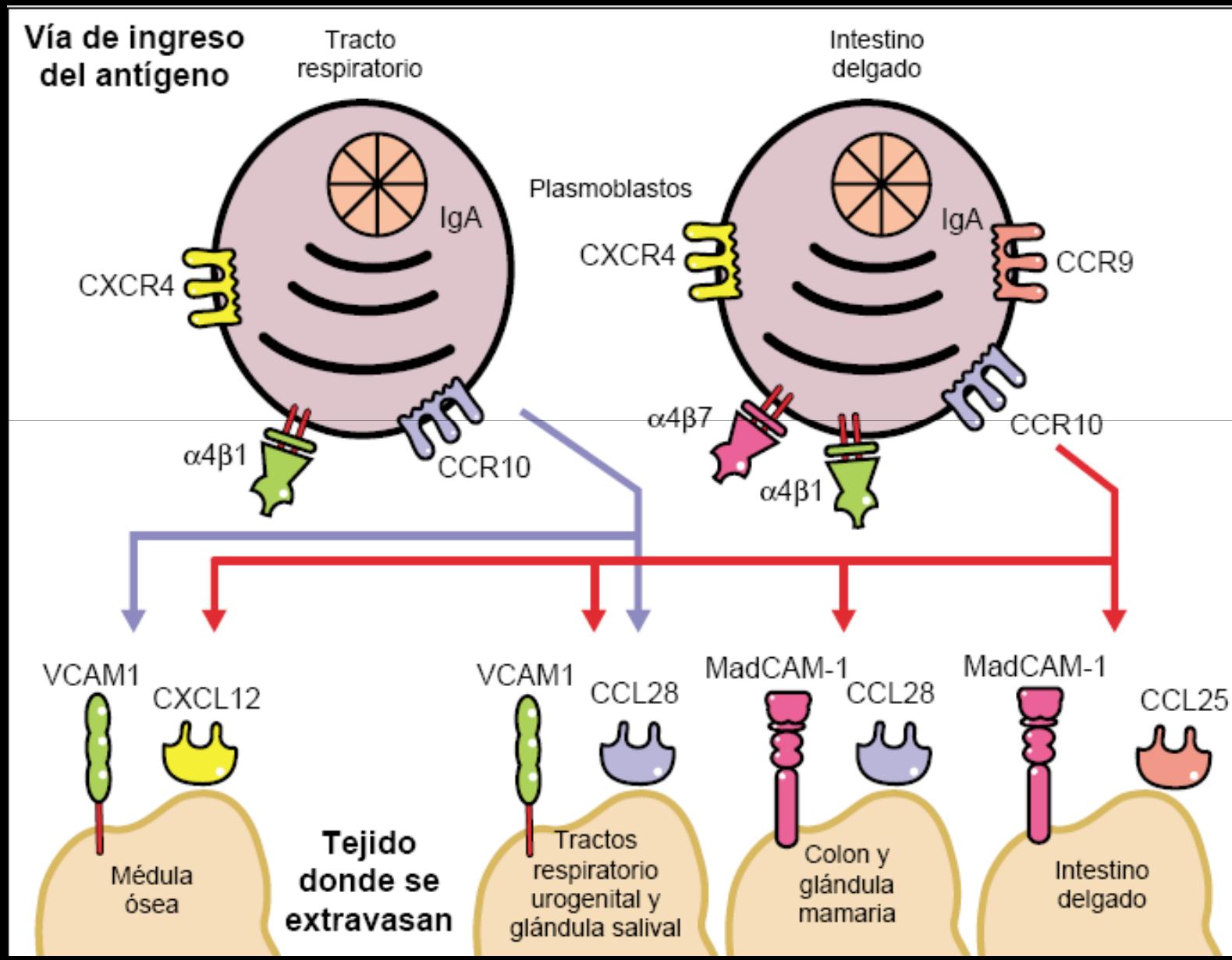


Activación de linfocitos B vírgenes en el GALT y asentamiento de plasmoblastos a lámina propia intestinal

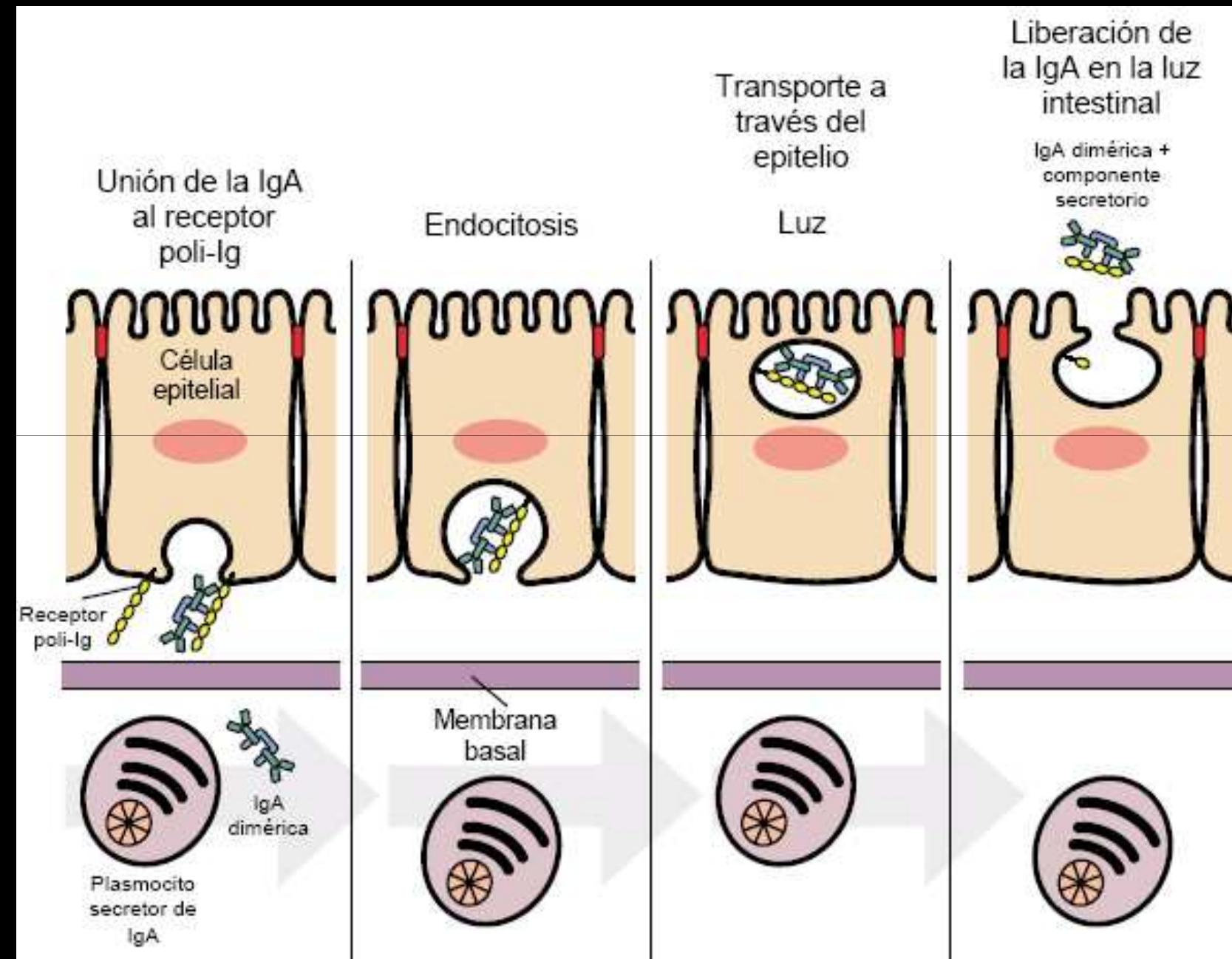
Activación de linfocitos B vírgenes en el GALT.

- 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

Carácterísticas 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 alergenos
- Inhibe las acciones inflamatorias de anticuerpos IgG e IgM
- cc >1 mg/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

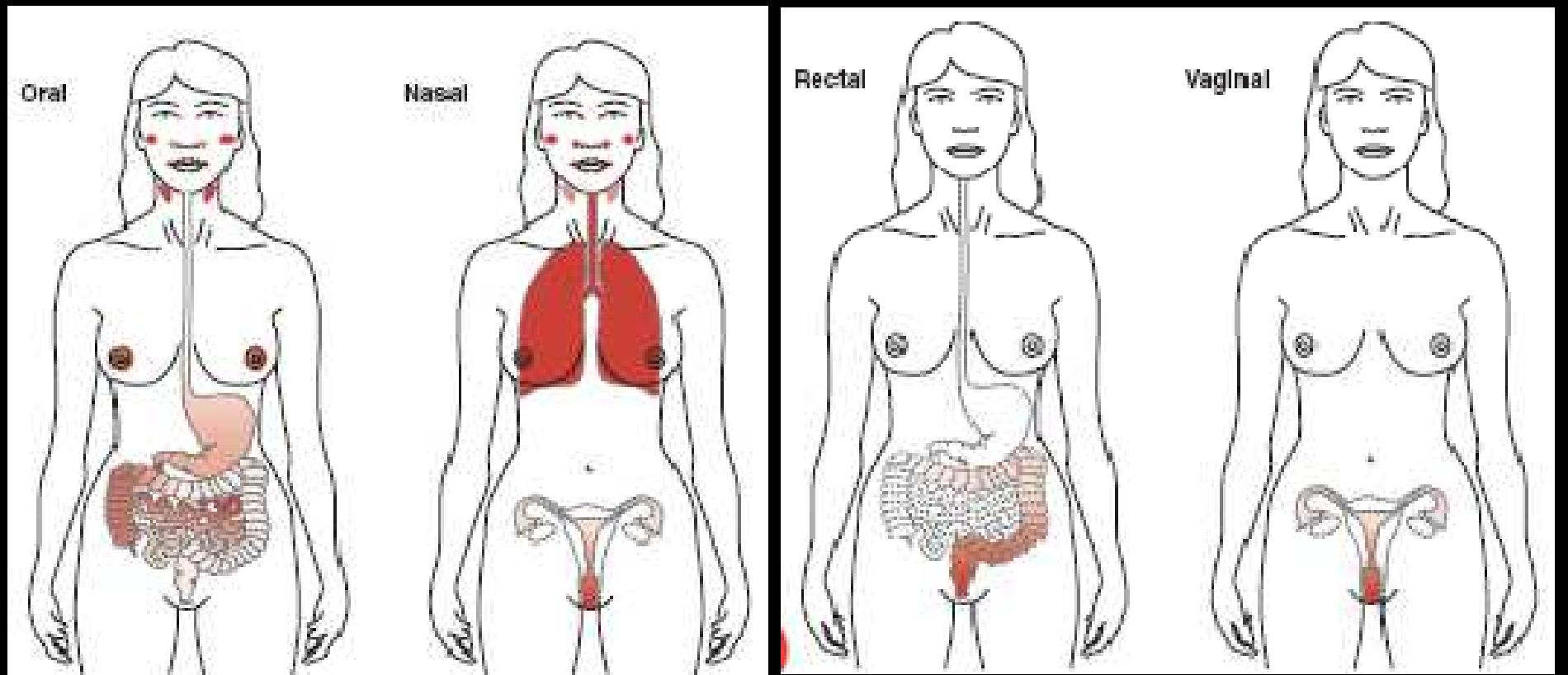
IgG: 34 mg/kg de peso

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



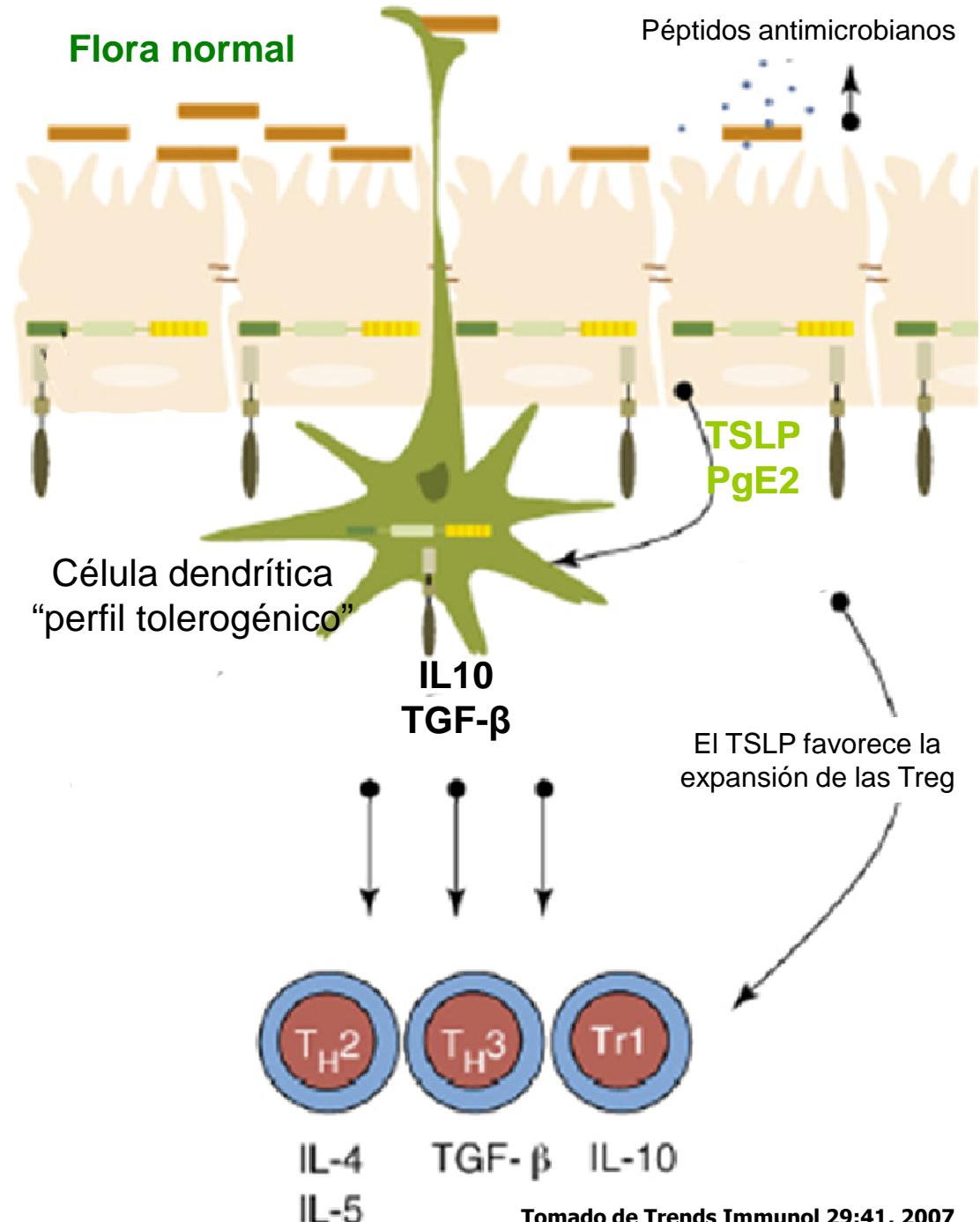
Nat Med. 11(4 Suppl):S45-53.; 2005

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)



Tomado de Trends Immunol 29:41, 2007

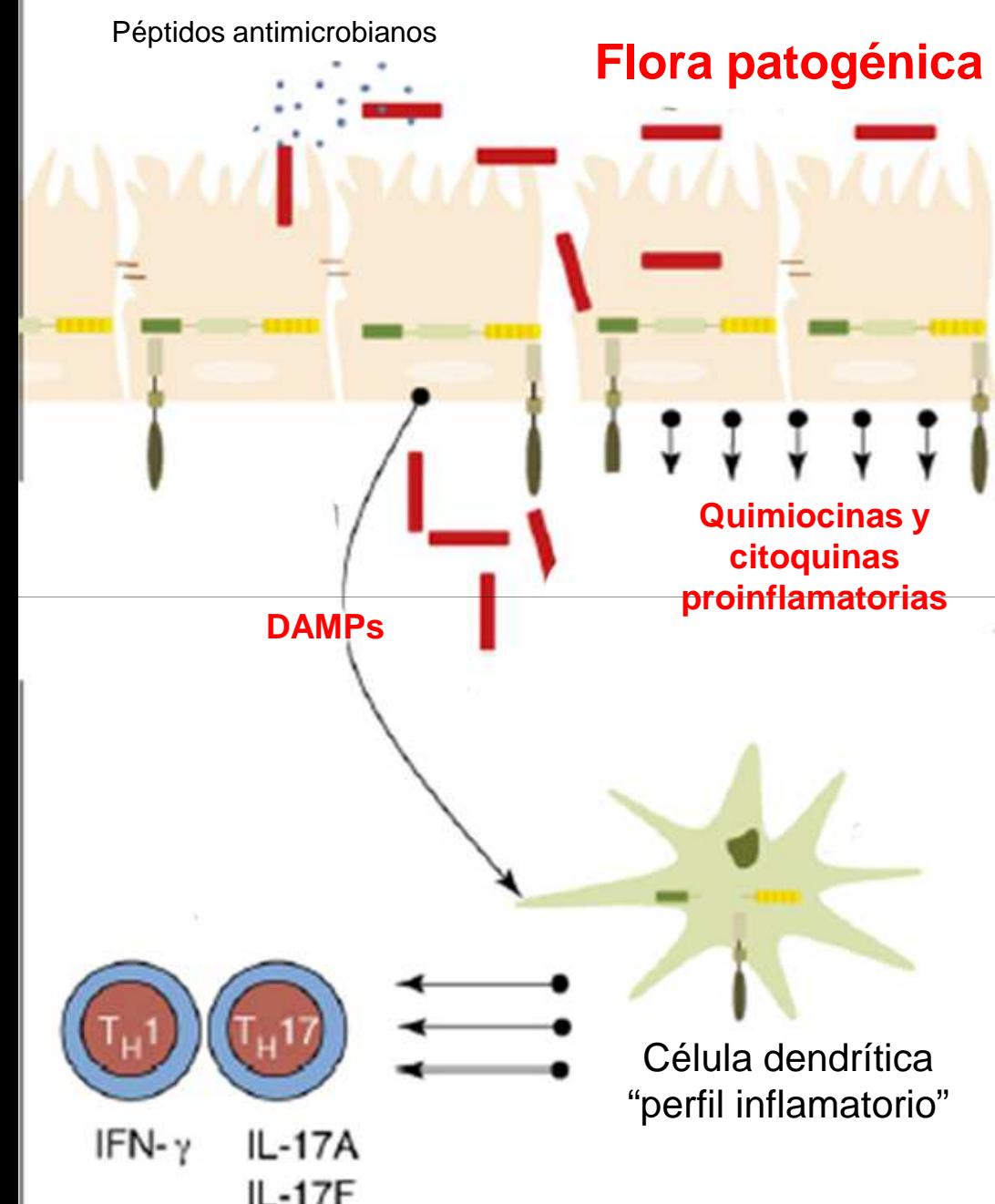
El epitelio condiciona la funcionalidad de las CD y el perfil de los LT que se diferencian en el GALT.

Infección y daño del epitelio mucoso

El endotelio produce quimicinas y citoquinas proinflamatorias.



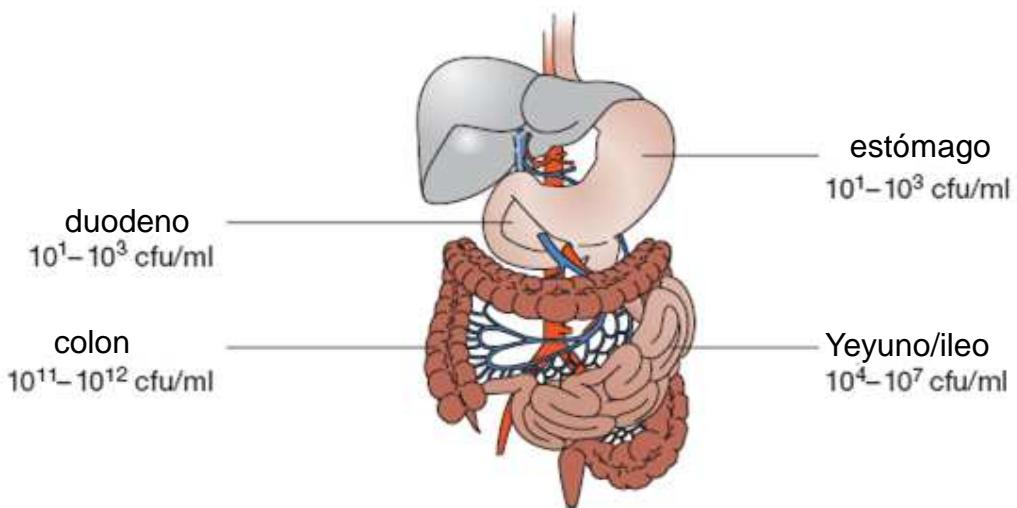
**INFLAMACIÓN
(TH1, TH17)**



Tomado de Trends Immunol 29:41, 2007

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 protectivas	Funciones estructurales	Funciones metabólicas
<ul style="list-style-type: none"> • competencia por nutrientes. • competencia por receptores. • producción de factores antimicrobianos, etc. <p>Bacterias comensales</p>	<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.

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

Los RRP 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- κ B en las células del sistema inmune.**
- ▶ Favorece la una respuestas adaptativa tolerogénicas (TSLP, PgE2,etc.)