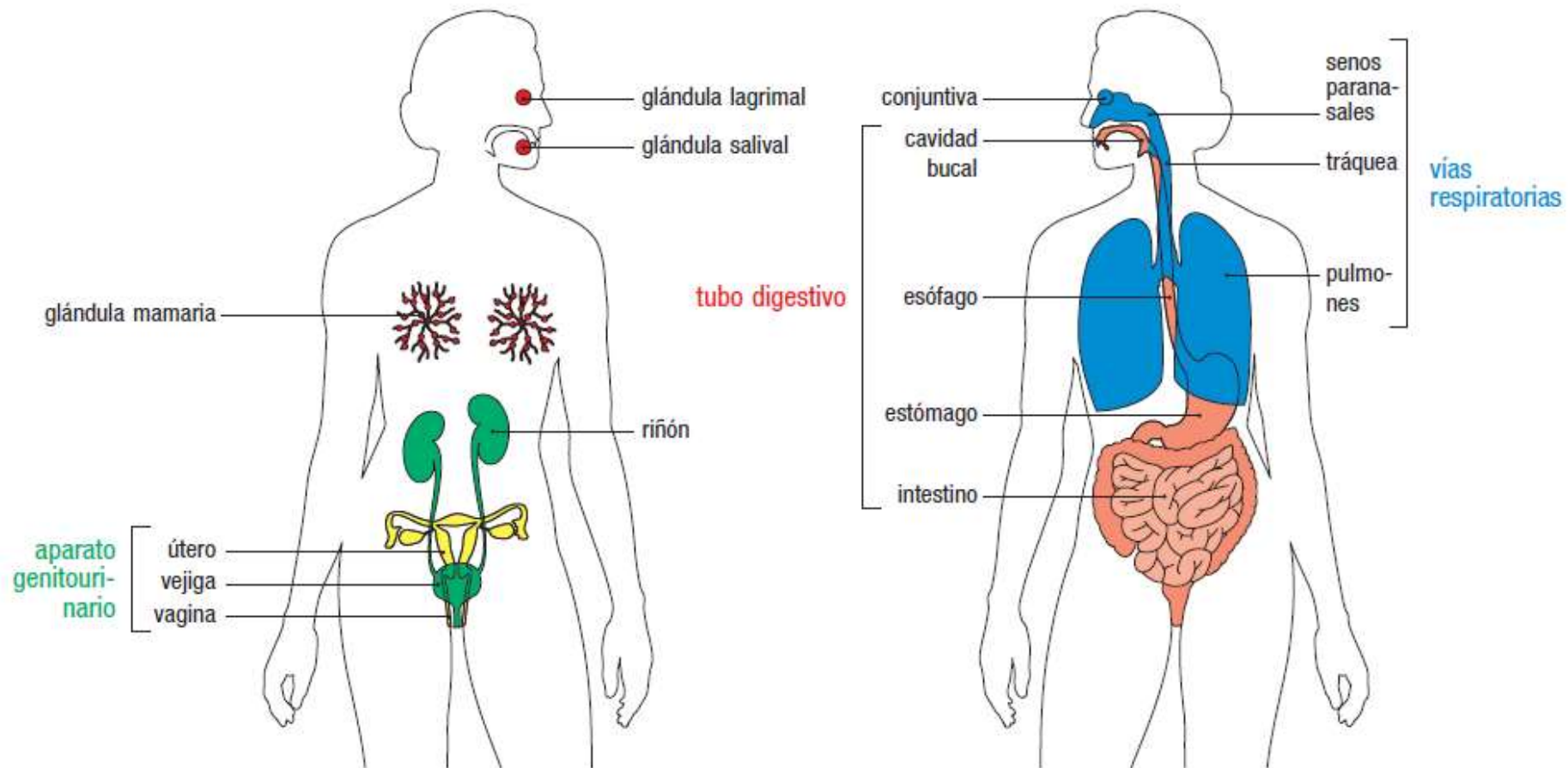




Inmunidad en mucosas

Tejidos de mucosas del cuerpo humano

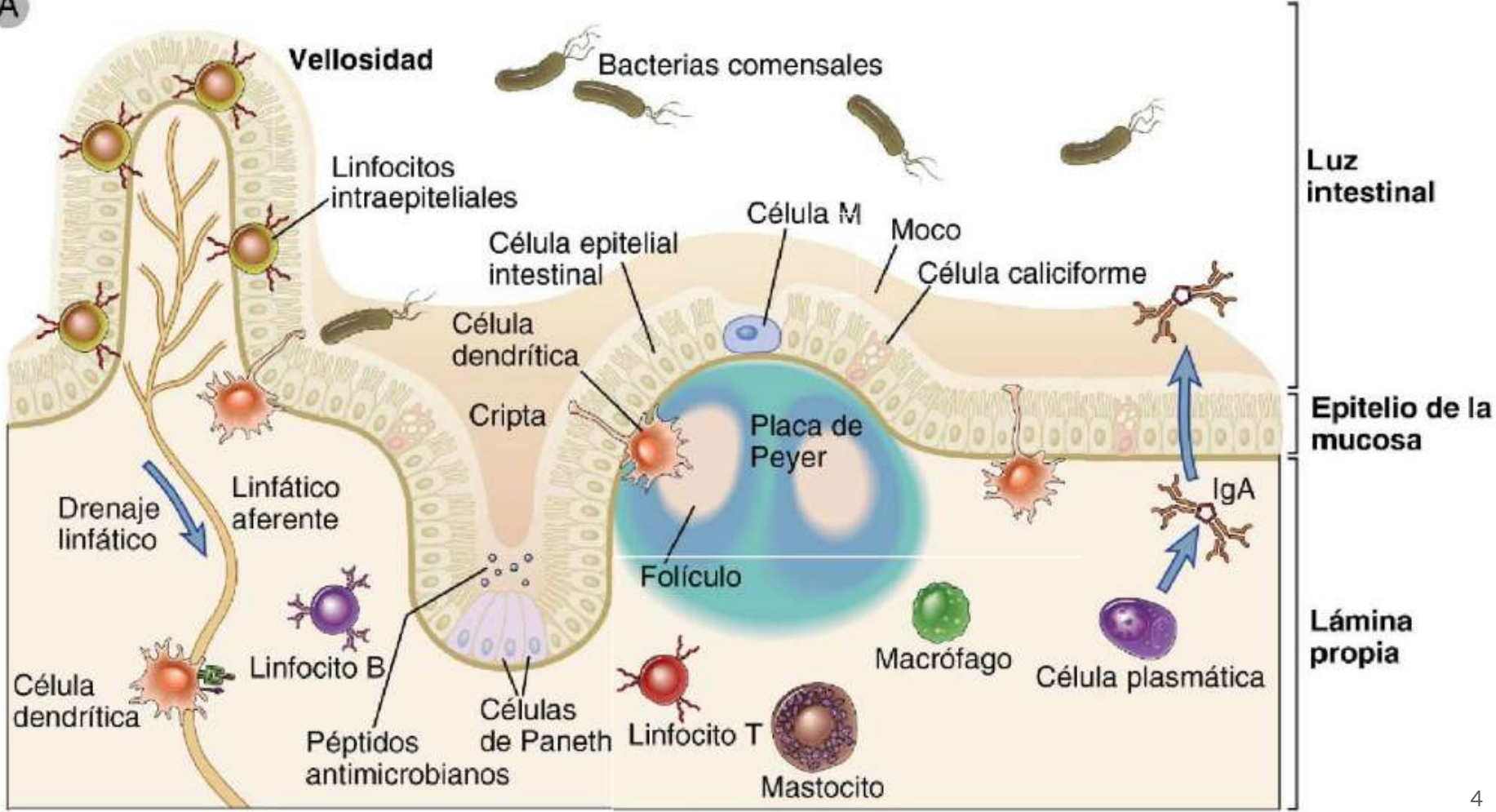




Objetivos:

- Péptidos antimicrobianos
- Interleuquinas (TNFalfa e INFgamma ; IL-10 y TGFB ; IL 8, IL1, IL6, IL7 e IL15)
- TLRs (3, 4, 5)
- GALT (tejido linfoide asociado al tracto gastrointestinal)
- Placas de Peyer
- Células M
- Células linfoides innatas (ICL)
- IgA

A





Inmunidad Innata en el tubo digestivo:

- La mucina secretada forma una barrera física, al igual que la superficie epitelial (**glucocáliz**).
- Células epiteliales (secretan citocinas como la IL8)
- Células de Paneth (secretan péptidos antimicrobianos)
- Epitelio activo, las células tienen TLRs y a través de ellos reconocen a los patógenos.



Rol de las IL en las mucosas:

- La síntesis de TNF alfa e INFgamma estimula a las células a expresar los TLRs
- La síntesis de IL4 e IL13 causan el efecto contrario.
- IL1 e IL6 tienen efecto pro inf. atraen neutrófilos, macrófagos, etc.
- Los TLRs expresados en el intestino son los TLR 3, 4 y 5 (membrana basolateral)
- Los macrófagos tienen la capacidad de sintetizar IL 10 (antiinflamatoria).
- La expresión de TLR4 en macrófagos y CD es menor que en otros tejidos.

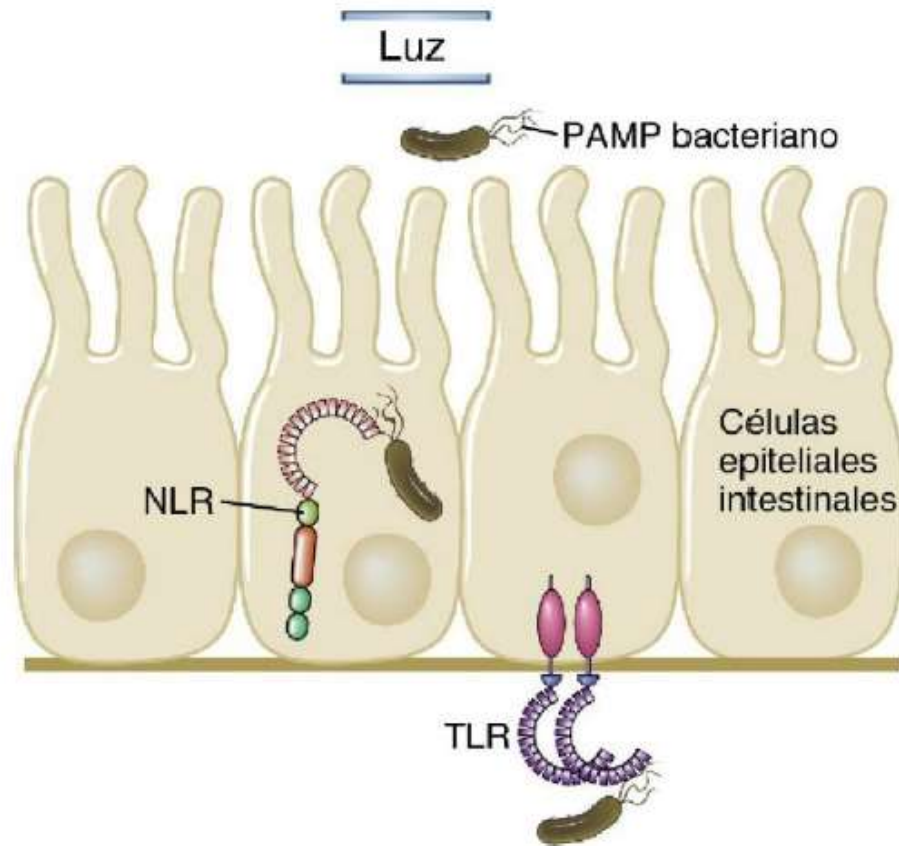


FIGURA 14-2 Expresión de receptores de reconocimiento del patrón en la mucosa intestinal. Los receptores de reconocimiento del patrón que reconocen la flagelina bacteriana se concentran en el citosol (NLR) o en la membrana basal (TLR5) de las células epiteliales intestinales, pero no en la membrana apical/luminal, y así no reconocen los microbios luminales.



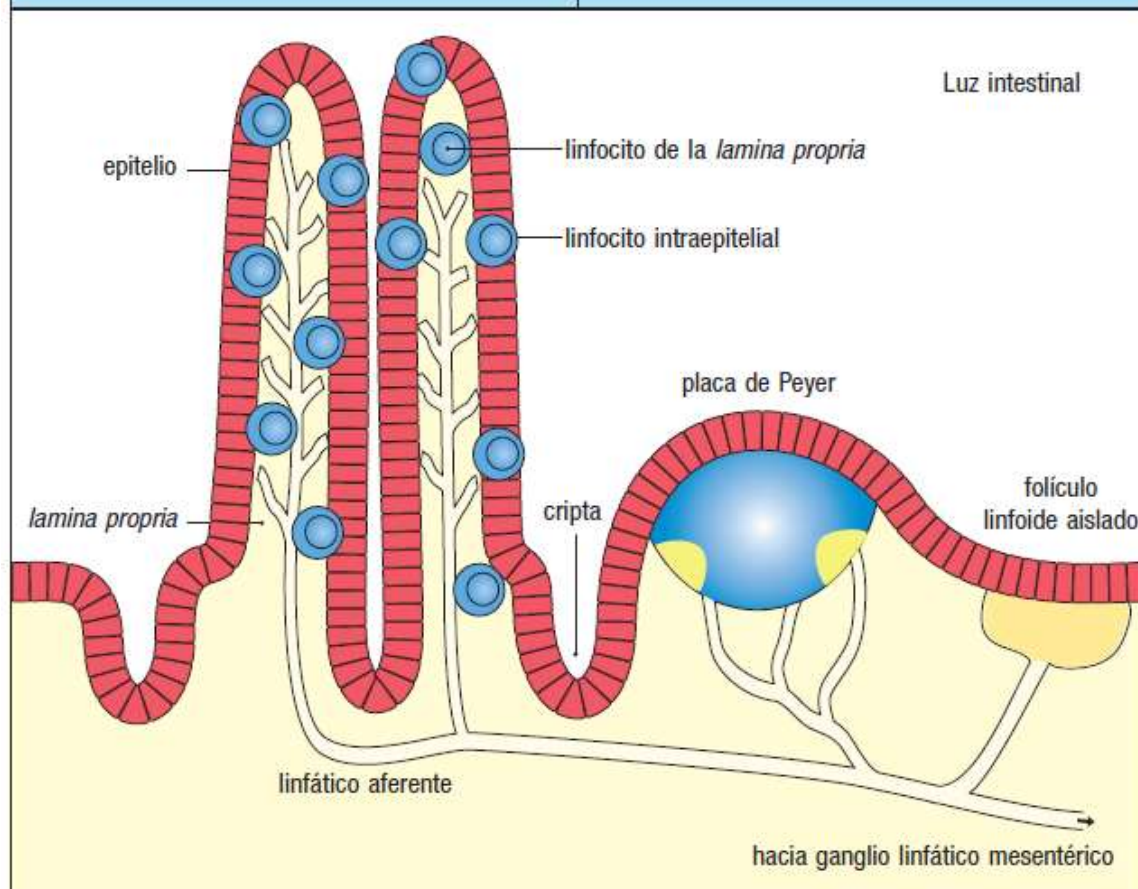
Inmunidad adaptativa:

- Humoral: IgA
- Celular: LT intraepiteliales, CD4 y CD8.
- Treg: Suprimen continuamente respuestas a antígenos de la dieta.

Los linfocitos intestinales se encuentran en tejidos organizados donde se inducen respuestas inmunitarias, y dispersos en todo el intestino, donde llevan a cabo funciones efectoras

Células linfoides dispersas

Tejidos linfoides organizados





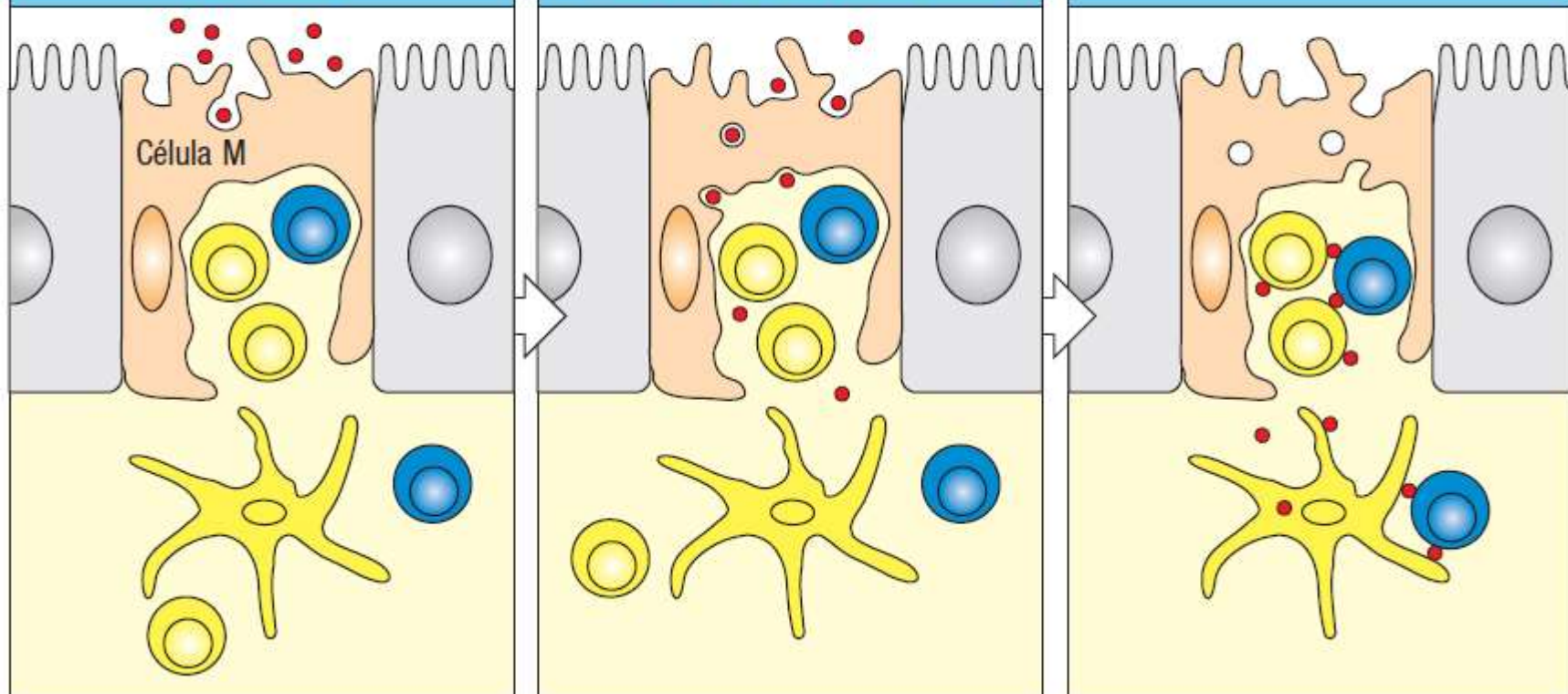
Placas de Peyer:

- Forman parte del GALT
- Están formadas por folículos, centros germinales, etc.
- Se lleva a cabo la presentación antigénica.
- La relación LT y LB es mayor que en los ganglios.
- Contienen a las células M (translocación de Ag)
- Contienen LB, LT, células dendríticas y macrófagos.

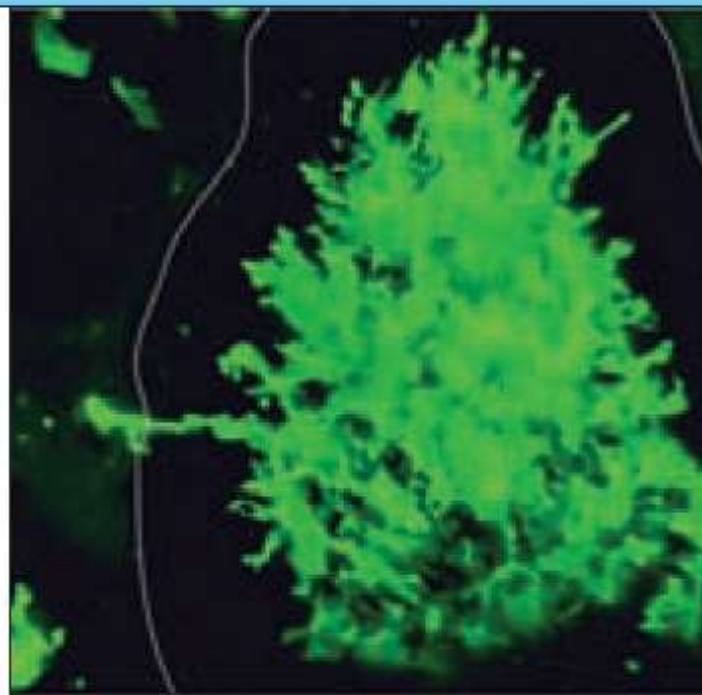
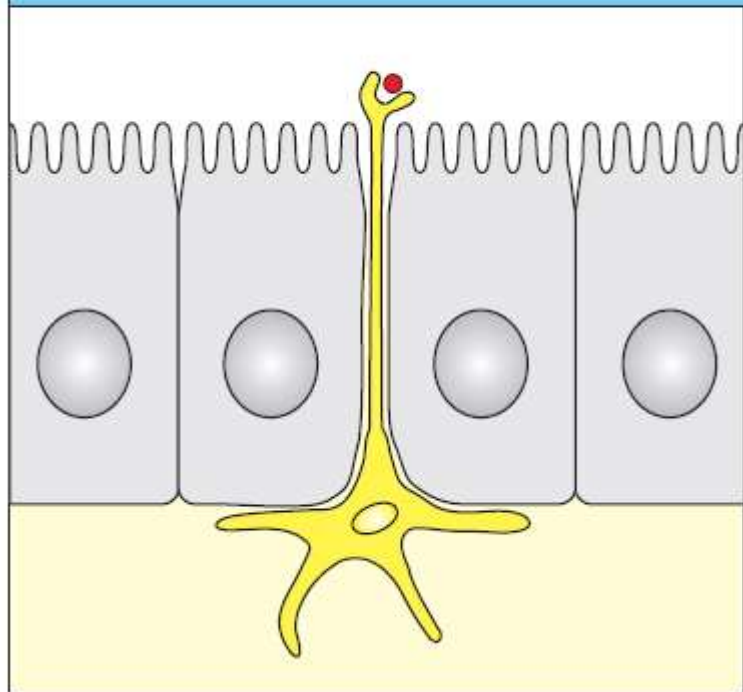
Las células M captan antígenos por medio de endocitosis y fagocitosis

El antígeno es transportado a través de las células M en vesículas, y liberado en la superficie basal

El antígeno es unido por células dendríticas, que activan células T



Las células dendríticas pueden extender prolongaciones a través de la capa epitelial para captar antígenos de la luz del intestino

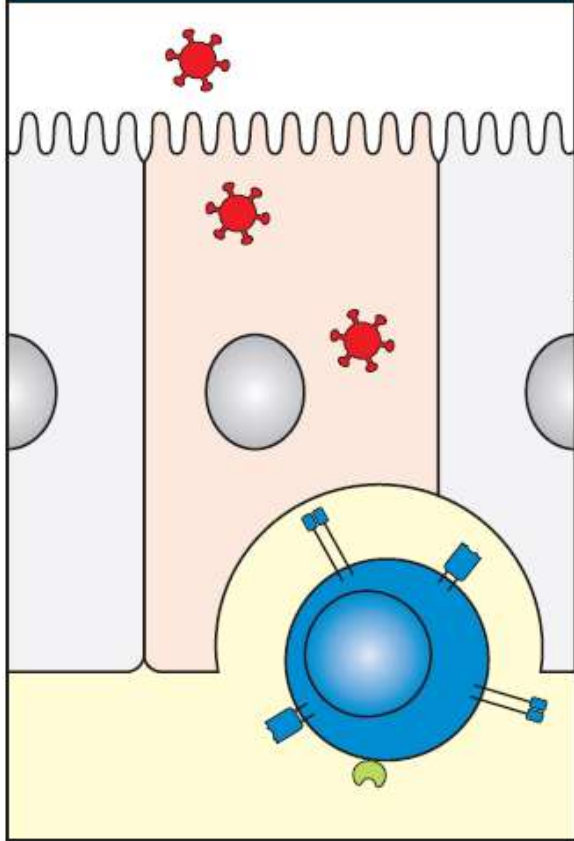




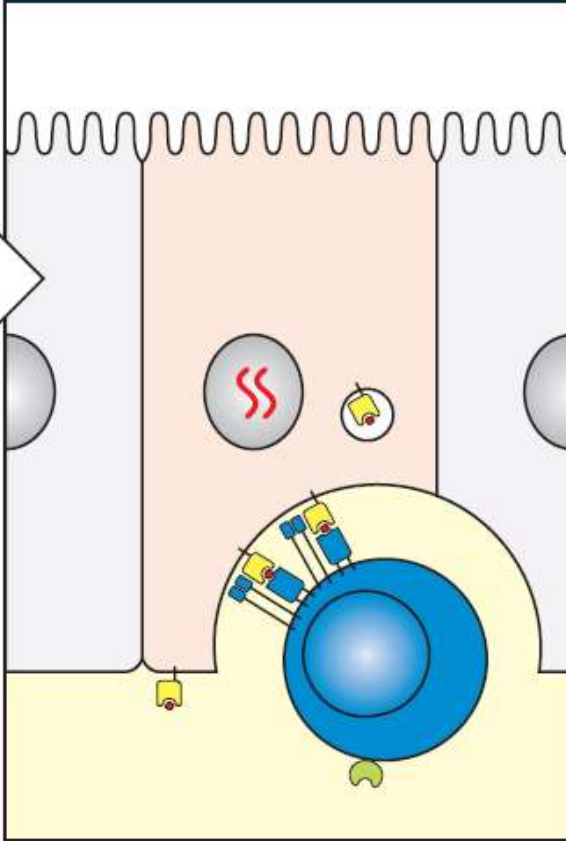
Inmunidad celular:

- El **epitelio** contiene principalmente linfocitos, la mayor parte de los cuales son células T CD8.
- La **lámina propia** contiene grandes números de células TCD4 y CD8, células plasmáticas, macrófagos, células dendríticas, y eosinófilos.

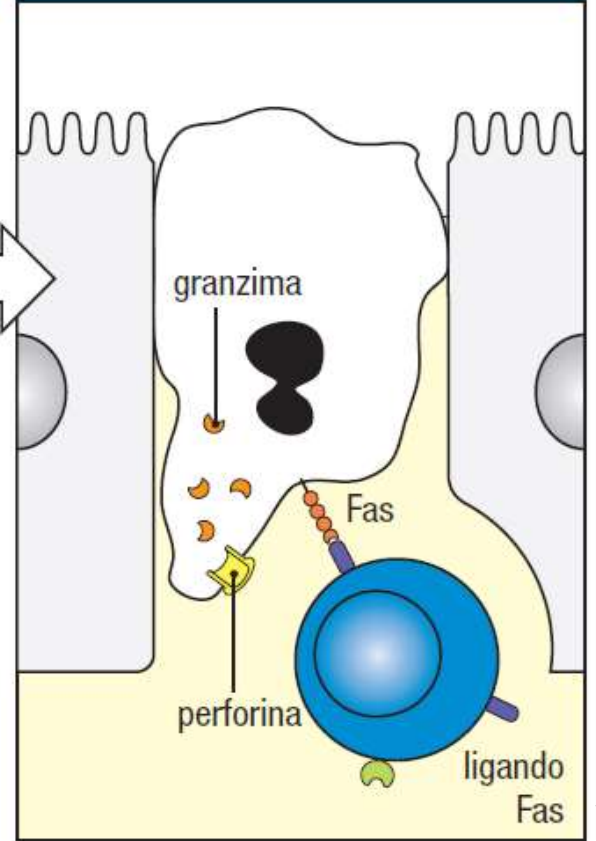
El virus infecta una célula del epitelio de la mucosa



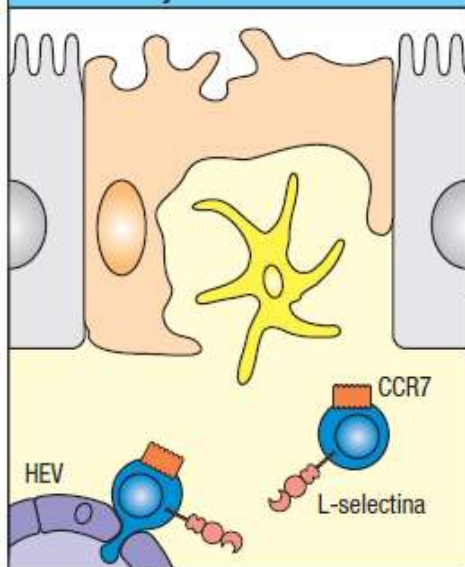
La célula infectada despliega péptido vírico hacia IEL CD8 por medio del MHC de clase I



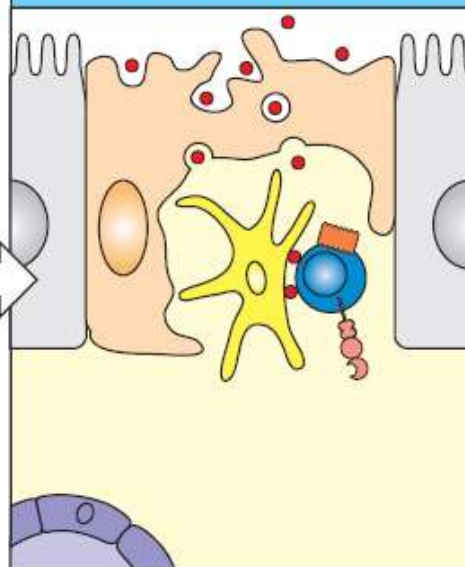
El IEL activado destruye a la célula epitelial infectada mediante perforina/granzima y vías dependientes de Fas



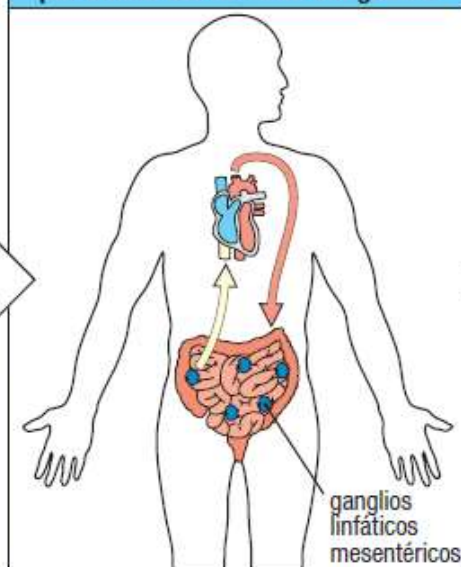
Las células T entran a placas de Peyer desde vasos sanguíneos, dirigidas por los receptores de señales de dirección CCR7 y L-selectina



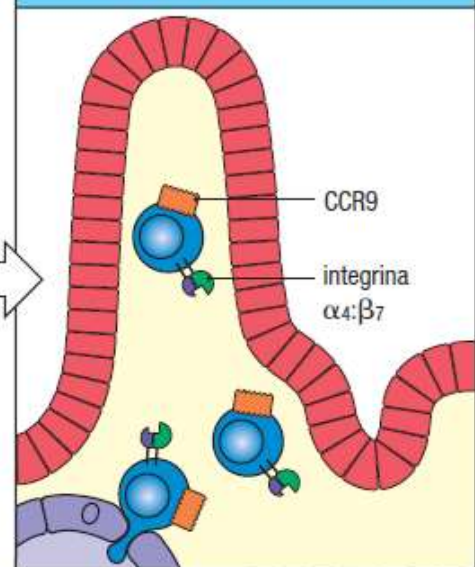
Las células T en la placa de Peyer encuentran antígeno transportado a través de células M y quedan activadas por células dendríticas



Las células T activadas drenan mediante los ganglios linfáticos mesentéricos hacia el conducto torácico y regresan al intestino por medio del torrente sanguíneo



La célula T activada que expresa integrina $\alpha_4\beta_7$ y CCR9 se dirige hacia la lamina propia y el epitelio del intestino delgado

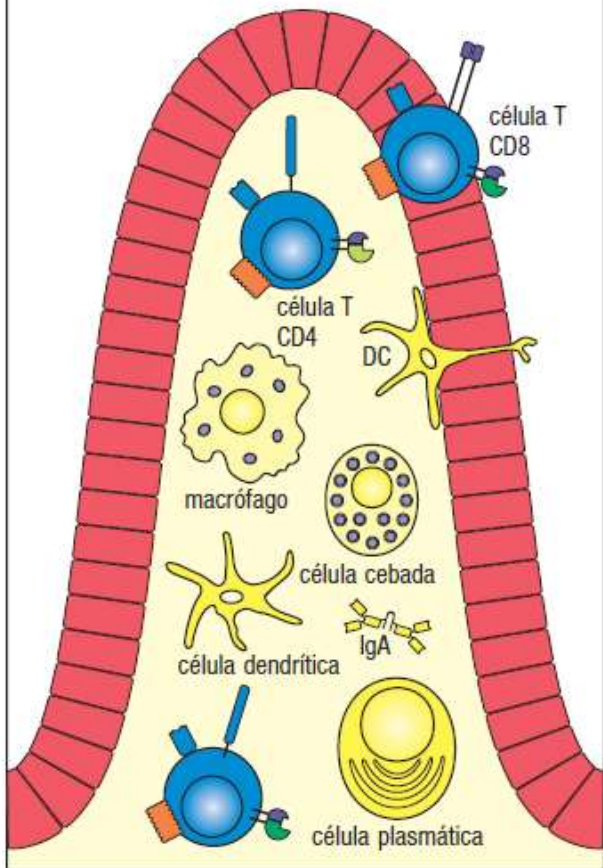




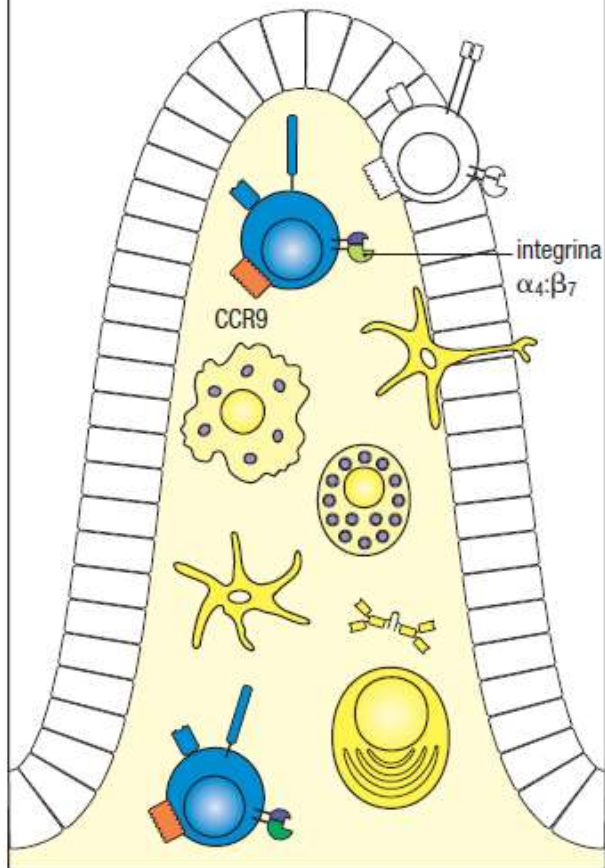
Circulación linfocitaria:

- Controlada por determinadas quimiocinas y moléculas de adhesión como integrinas (señales de “homing”)
 - La principal integrina de los linfocitos B y T es **$\alpha 4:\beta 7$** que se une a **MadCAM - 1** expresada en células endoteliales de los vasos intestinales.
 - Los linfocitos B y T también expresan **CCR9** que se une a su ligando **CCL25** producido por las células epiteliales intestinales.
 - Los linfocitos que van al epitelio (linf. Intraep.) dejan de expresar **$\alpha 4:\beta 7$** para expresar **$\alpha E:\beta 7$** que se une a la **E-cadherina** expresada por las células epiteliales.
 - Siempre recordar que el **CCR7** lleva a los linfocitos a los órganos linfoides secundarios uniéndose a sus ligandos **CCL19** y **CCL21**.

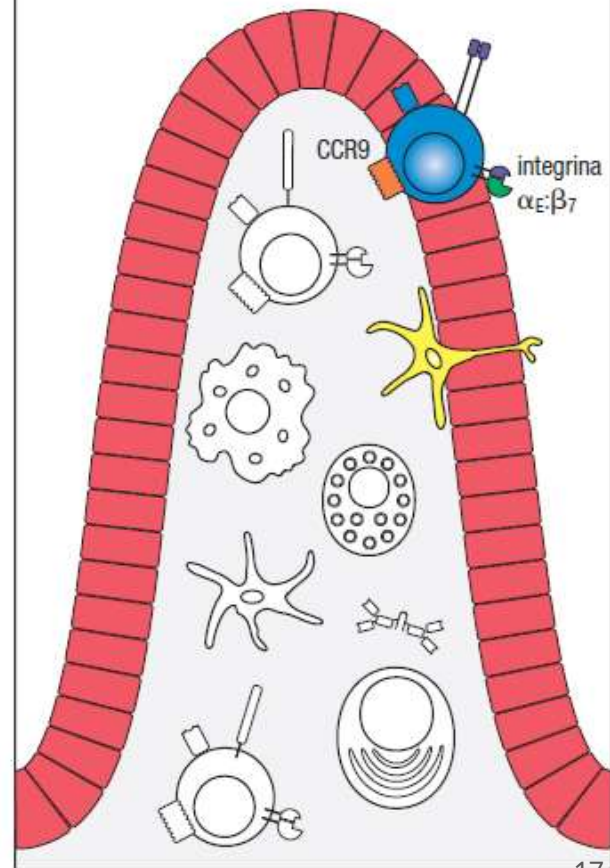
El sistema inmunitario de mucosas consta de dos compartimientos, el epitelio y la *lamina propia*



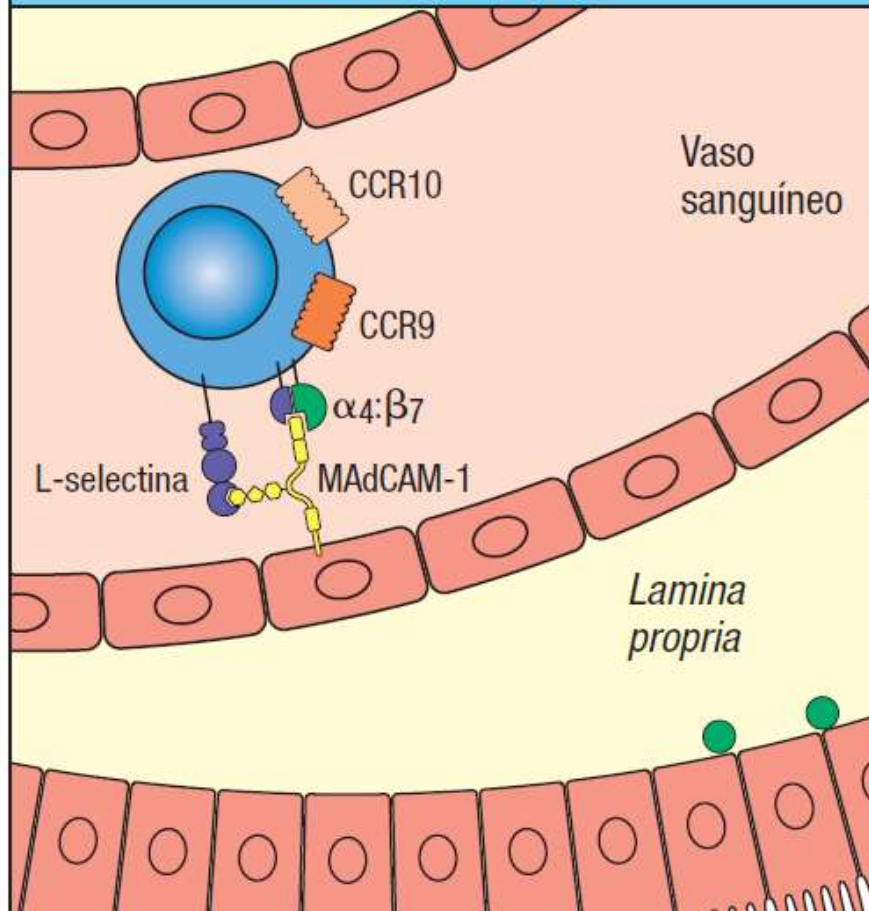
Las células inmunitarias de la *lamina propia*



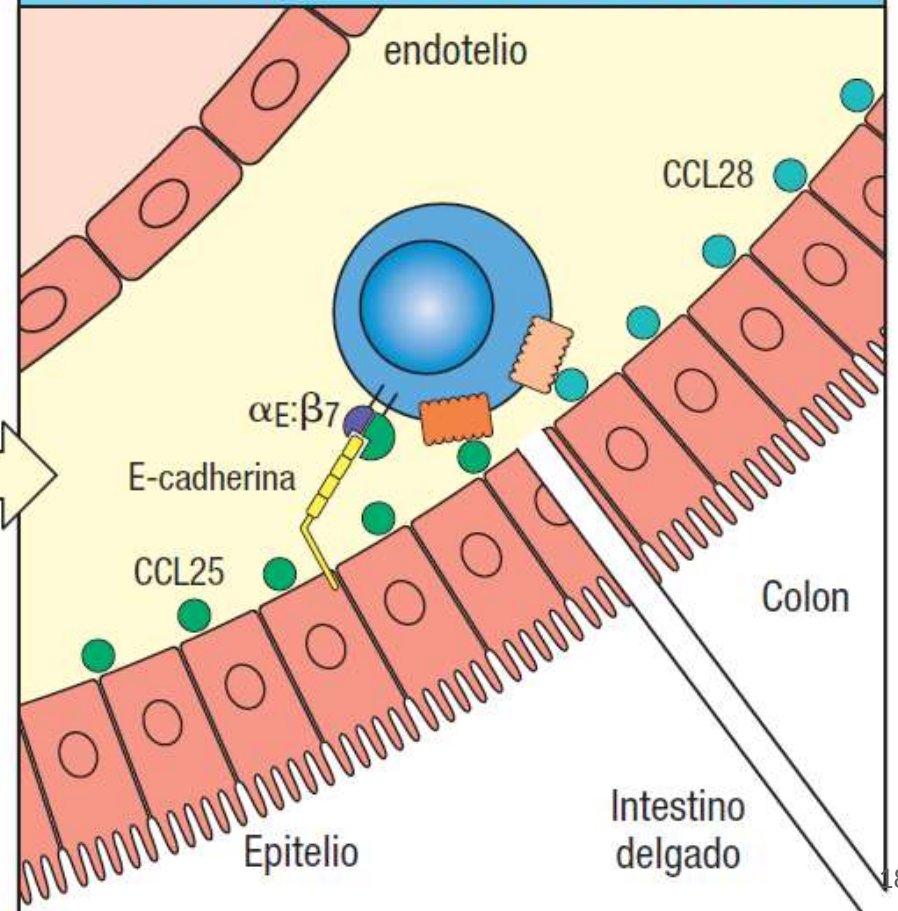
Células inmunitarias de la capa epitelial



Las células T efectoras que se dirigen hacia el intestino se unen a MAdCAM-1 sobre el endotelio



Las células epiteliales del intestino expresan quimiocinas específicas para células T que se dirigen hacia el intestino

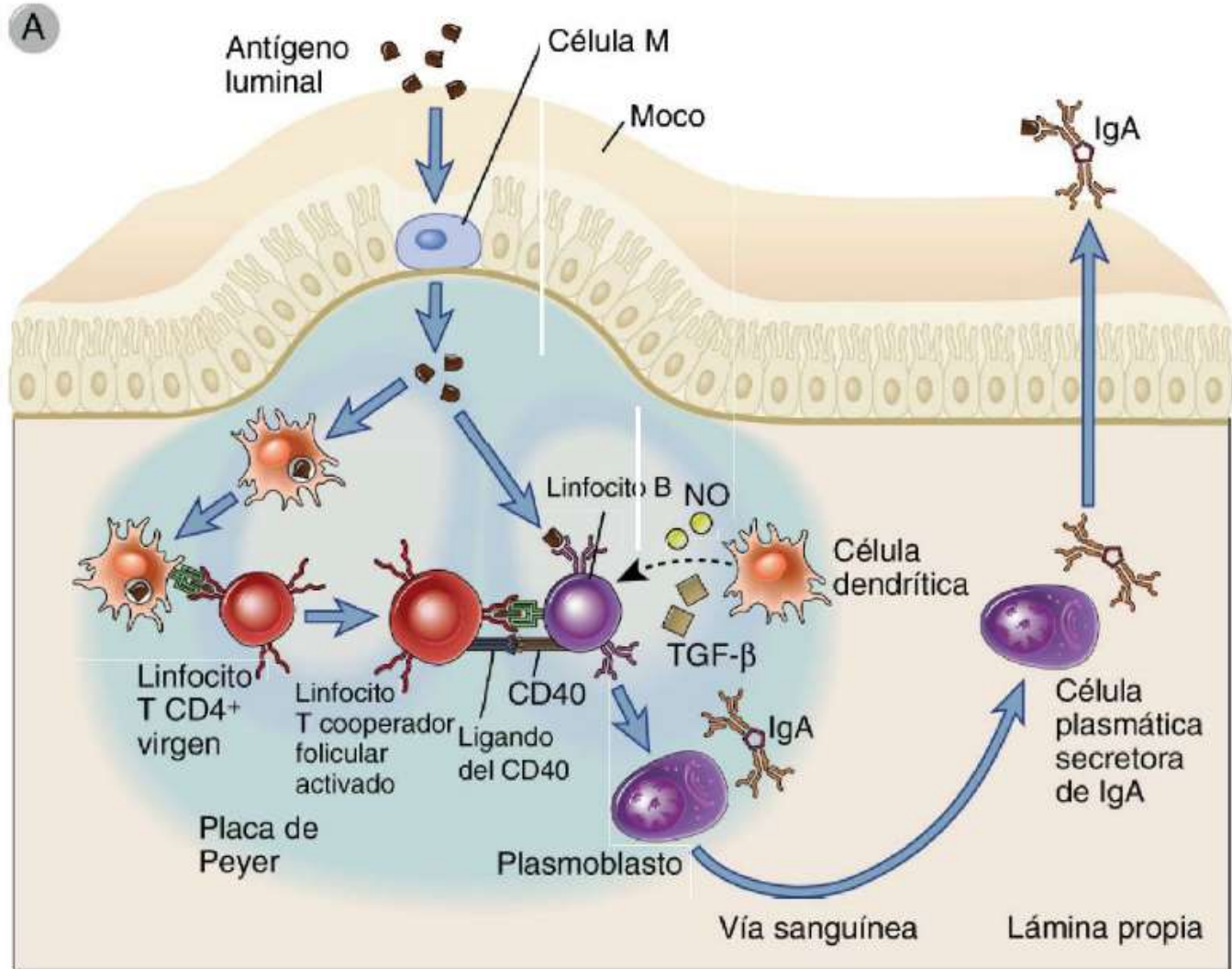


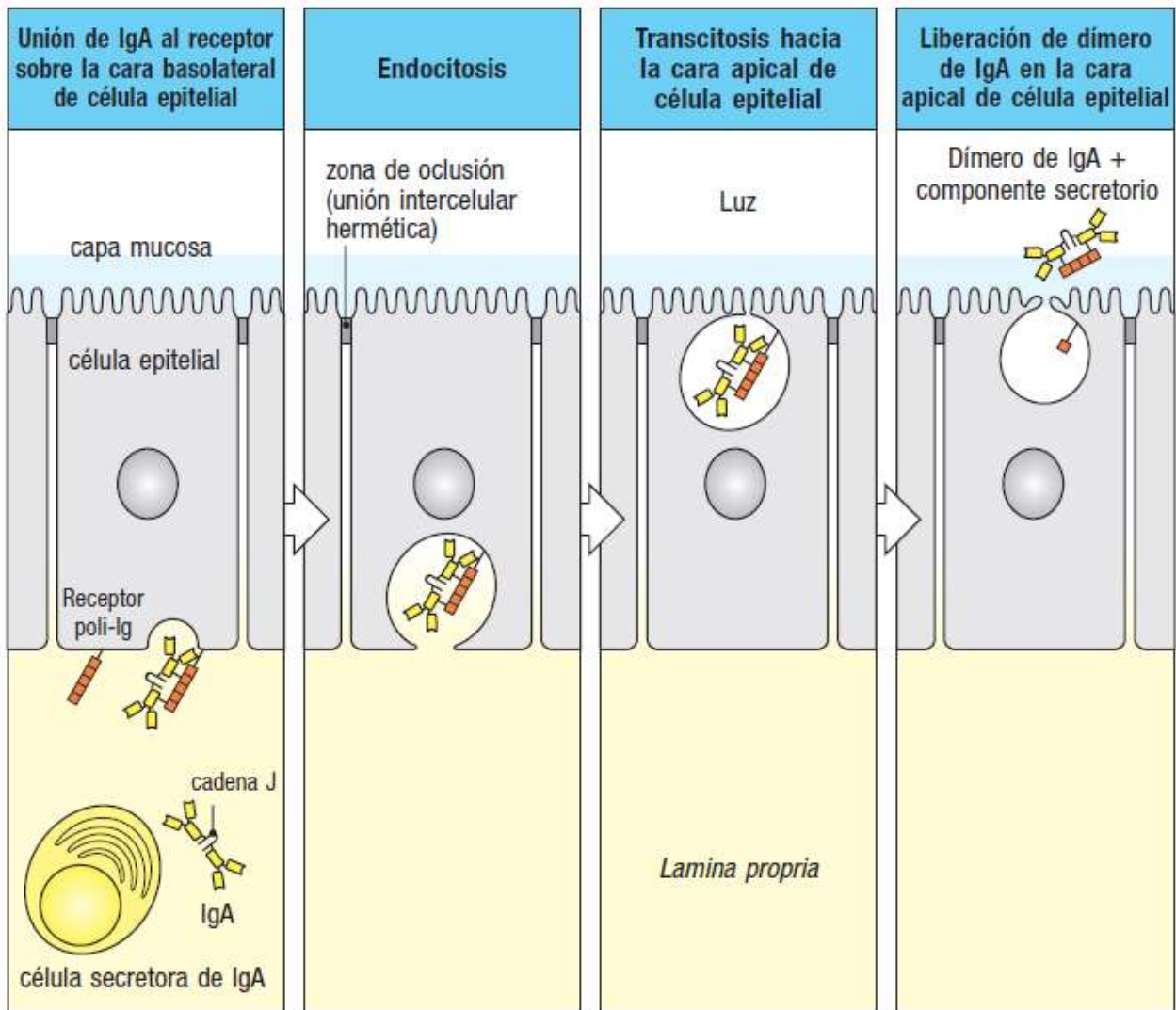


Inmunidad humoral:

- La IgA secretada neutraliza los microbios luminales del tubo digestivo (también hay secreción de IgM e IgG)
- Los linfocitos B activados en el GALT sufren el cambio de isotipo (inducido por TGFbeta) para secretar IgA.
- Se transporta a la luz gracias al receptor poli-Ig (de tipo Fc)

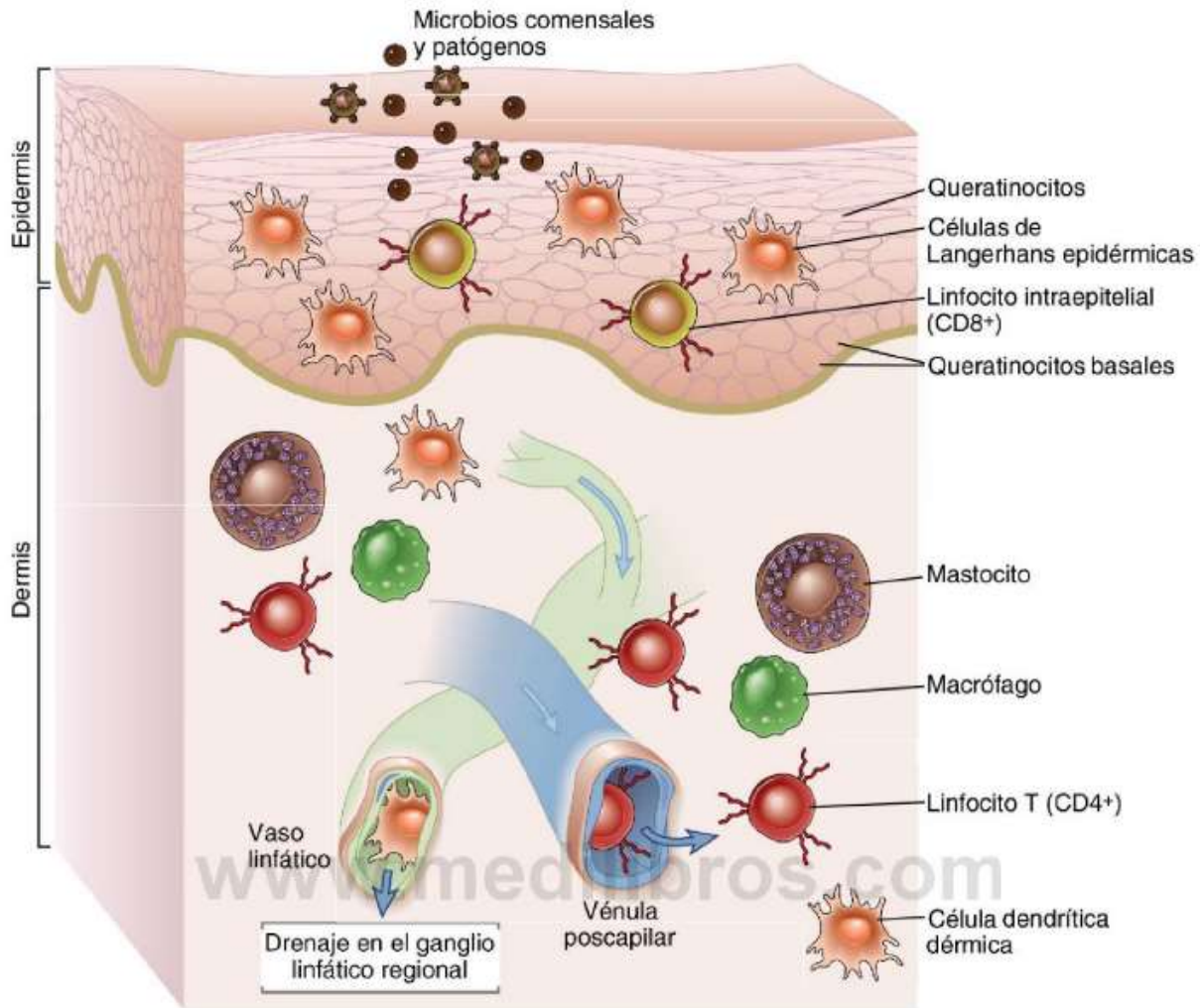
A







Sistema Inmune cutáneo





Componentes:

- Queratinocitos
- Células de Langerhans (Cel. Dendrítica)
- Linfocitos TCD8 intraep. y CD4
- Mastocitos
- Macrófagos (histiocitos)
- Melanocitos



Queratinocitos:

- Es una eficiente barrera mecánica que evita el ingreso de los microorganismos.
- Esta eficiencia se debe a los desmosomas que unen las células, a través de varias proteínas como: Desmocolina, Desmogleínas, etc.
- Producen péptidos antimicrobianos como defensinas y catelicidinas (**LL37 inducida por la Vit. D**)
- Producen citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 y TNF.
- Pueden presentar antígenos.
- **TLRs** (pueden estimular la síntesis de def. y catelicidinas)
- **NLRs** (activan a través del Inflamosoma a la IL1 Beta)
- RUV también activan el Inflamosoma



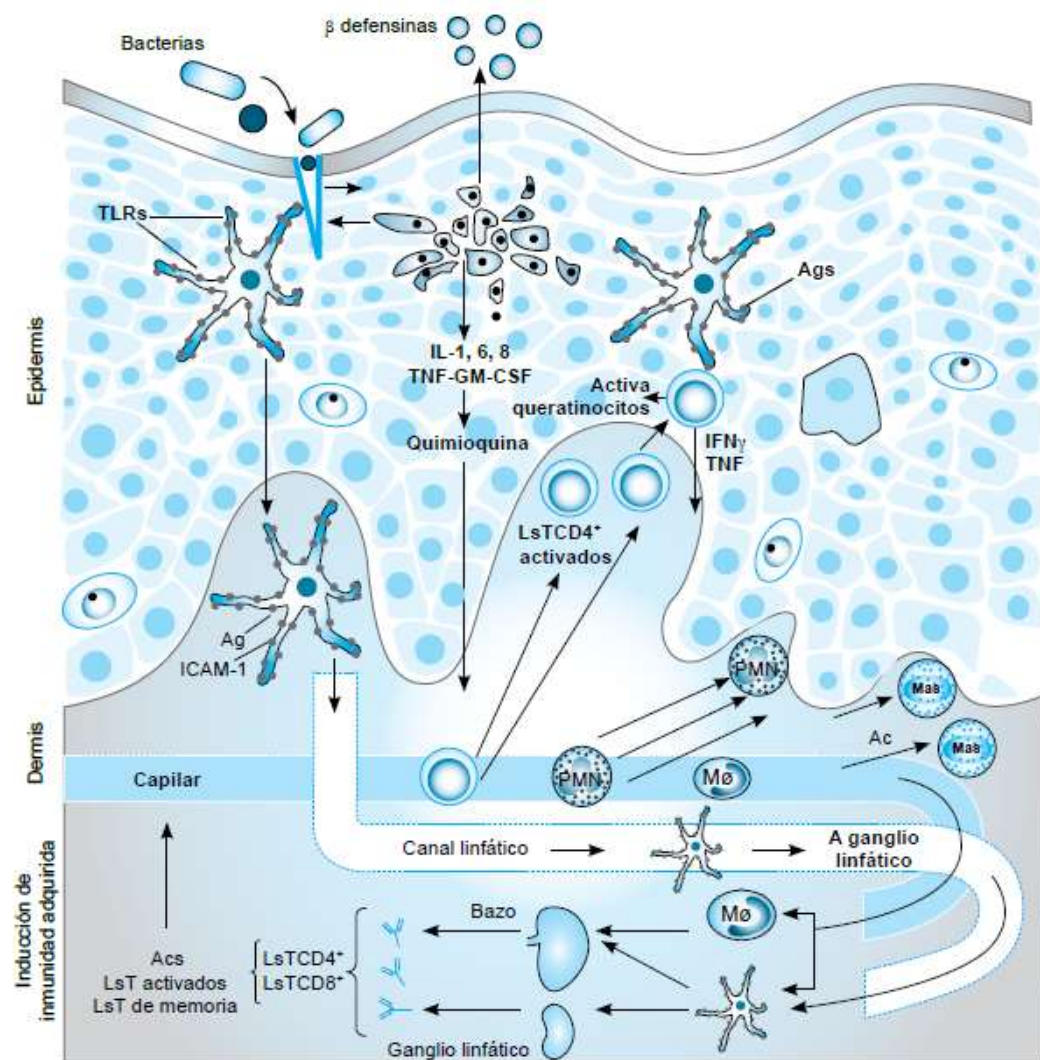
Células dendríticas:

- Células dendríticas epidérmicas o de Langerhans
- Células dendríticas de la dermis
- Las CD de la dermis expresan vitamina D3 -hidroxilasa, que convierte a la previtamina D3 en la forma activa.
- Van madurando conforme van transportando el Ag hacia los ganglios (ICAM-1, CCR7)
 - Monocitos: Tienen propiedades pro y anti inflamatorias.
 - Macrófagos: Mantienen sus funciones características.



Linfocitos T:

- La gran mayoría son LT memoria tanto CD4 como CD8 y linfocitos T $\gamma\delta$ dérmicos.
- Para localizarse en la piel los LT deben expresar el antígeno CLA cuyo ligando es la E-selectina.
- También podemos encontrar un número discreto de Ltreg (Foxp3+)





Psoriasis:

- Enfermedad inflamatoria crónica, donde falla la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa.
- Se produce una secuencia de eventos que colaboran con la inflamación y la activación del SI.
- Aumento de la catelicidina **LL37** que activa cél. del SII a través del **TLR9**.
- Esto genera abundante INF-1 (alfa) que activa la inflamación y la migración de células dendríticas a presentar antígenos.




Dermatitis atópica:

- Enf. Inflamatoria crónica.
- Inmunopatología basada en una respuesta Th2.
- Síntesis exagerada de IgE
- Entrada patológica de Ags a través de la piel por un defecto en la barre epitelial.



Inmunología del embarazo

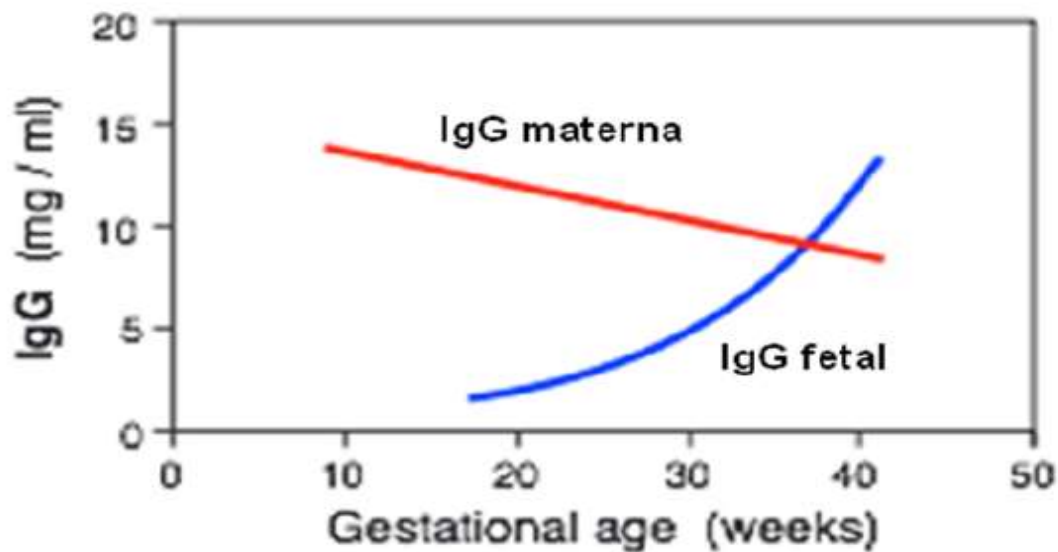
- 
- *El feto sobrevive en la vida intrauterina a pesar de poseer Ags paternos que difieren de los de la madre, gracias a los mecanismos con los que regula la respuesta inmune materna.*
 - La madre genera Acs IgG frente a antígenos fetales que pasan a la circulación (fetal) a través de un receptor Fc. (FcRn)
 - Existen diversos mecanismos de tolerancia inmunológica que ayudan a que el SI materno no reaccione contra los Ags fetales y condicione la normal terminación del embarazo.

- **Esos mecanismos son:**

- Incremento de los LTreg maternos.
- **Progesterona** como factor inmunosupresor.
- Expresión de HLA-G por cél. trofoblásticas (se únen a las NK inhibiendo su función)
- Modulación de síntesis de IL pro inflamatorias.
- **NK** uterinas (dirigen la implantación del trofoblasto – No responden eliminando a las células – baja expresión de CD16 – se diferencian a partir de IL anti infl.)
- La función de **Treg y Th2** favorecen al normal curso del embarazo.
- La función de **Th1 y de IL** pro inflamatorias siempre van a provocar el rechazo del feto y por consiguiente alteran el curso normal de la gestación.
- Estricta regulación del sistema de complemento.
- Restricción del triptofano (esencial para los LT)



- Infecciones alteran el curso normal de la gestación (IL pro infl.)
- Células del trofoblasto expresan baja concentración de MHCII para evitar la activación del SI.
- Alta producción de TGFbeta.



Indique lo correcto:

- a)- Aproximadamente el 50% de las IgG fetales fueron producidas por la madre.
- b)- Dentro de las IgG fetales hay anticuerpos que pueden reconocer a los antígenos HLA de origen paterno.
- c)- El descenso de las IgG maternas frecuentemente ocasiona susceptibilidad aumentada a infecciones por microorganismos oportunistas en el parto.
- d)- Si a nivel materno se evalúan los niveles de IgM se obtendría un perfil muy similar al que se muestra para la IgG.
- e)- Todas las opciones anteriores son incorrectas.