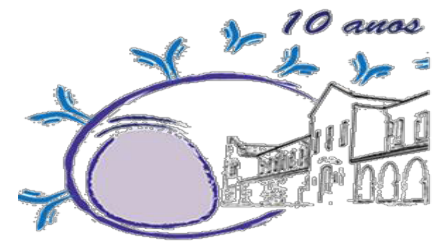
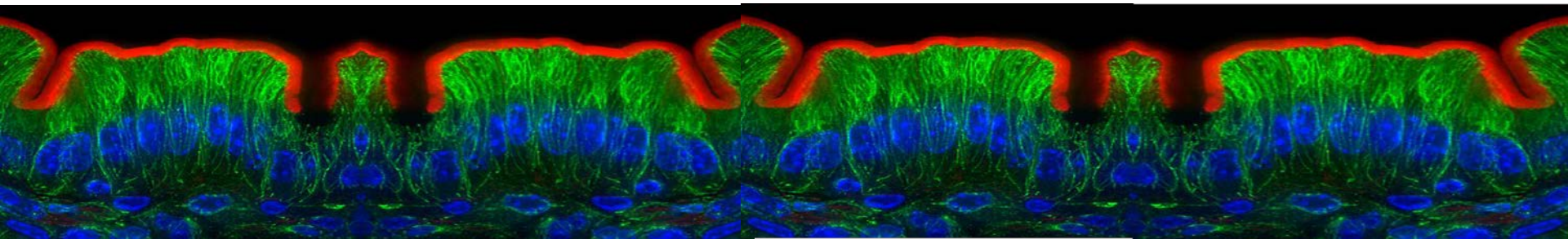


FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E IMUNOLOGIA
PROGRAMA DE IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA

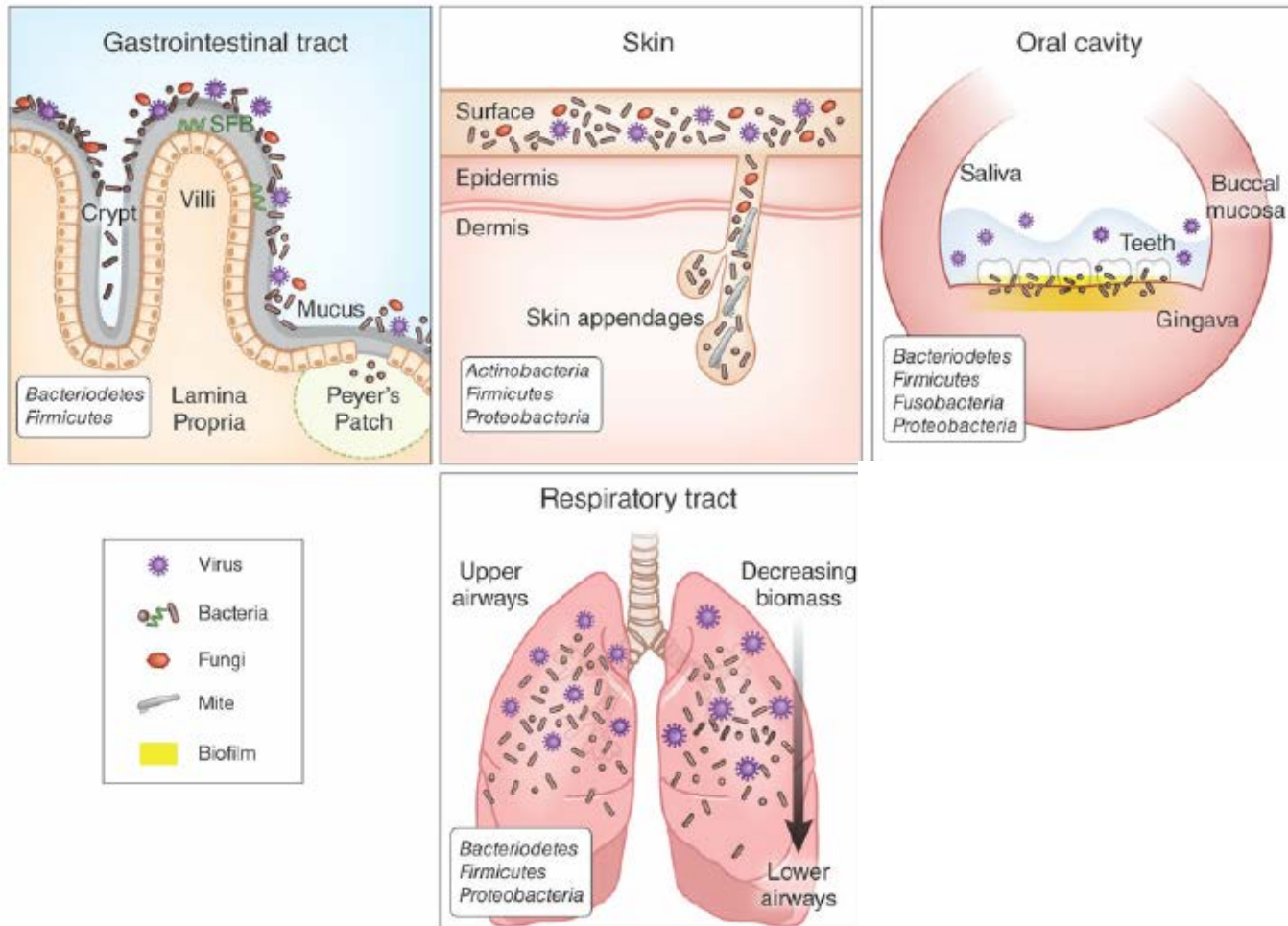


Imunidade de mucosa

Dra. Daniela Carlos Sartori

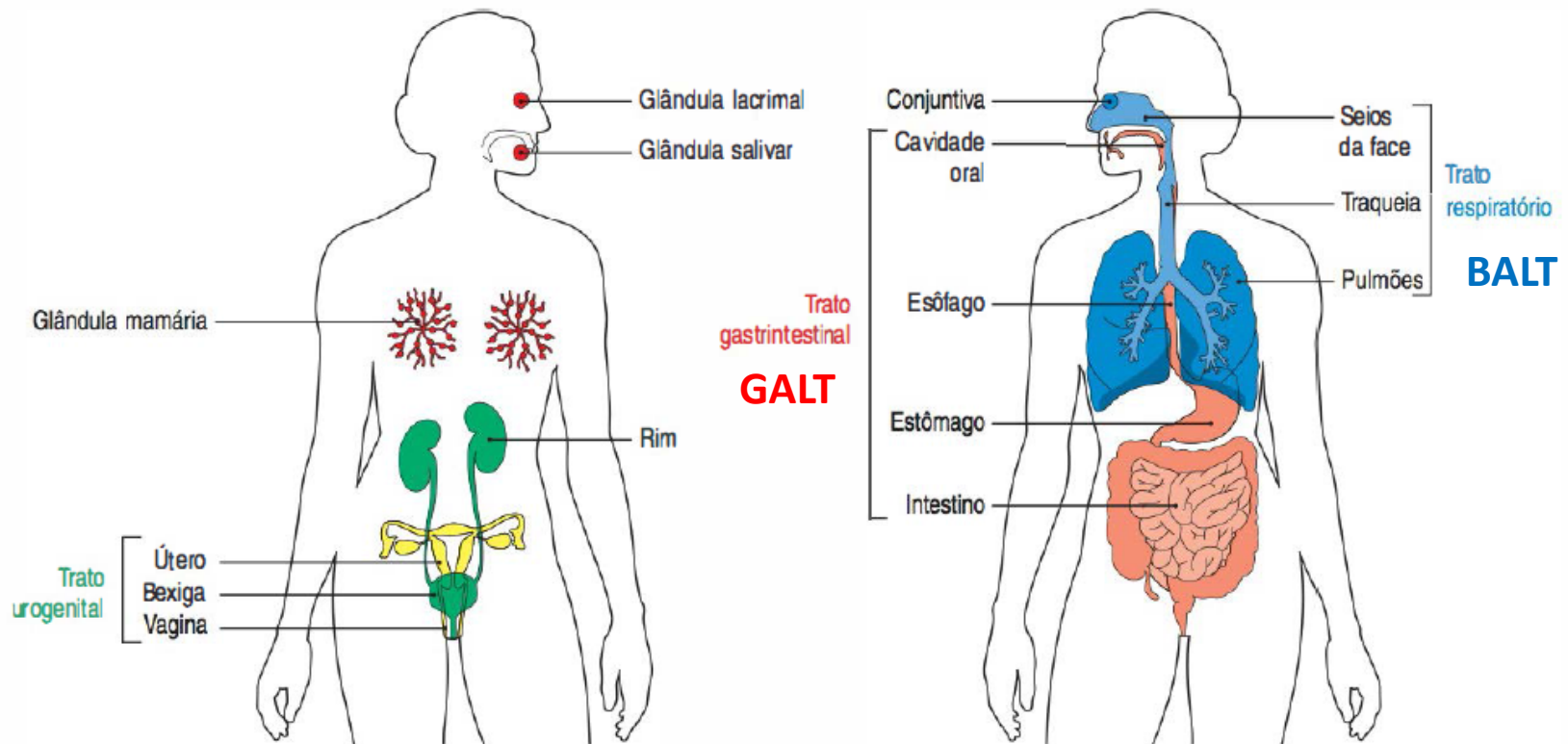


SUPERFÍCIES MUCOSAS



SISTEMA IMUNE DE MUCOSA

Tecidos de mucosa do corpo humano



SISTEMA IMUNE DE MUCOSA

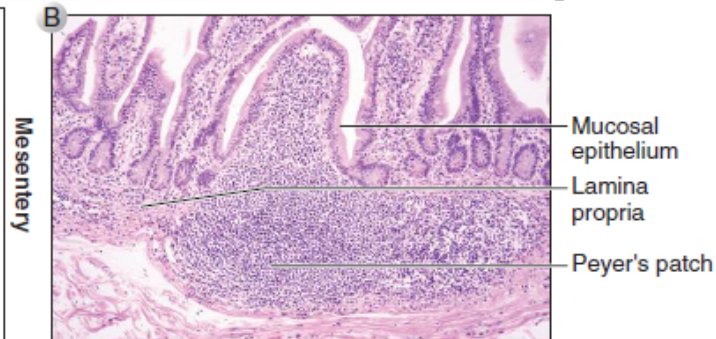
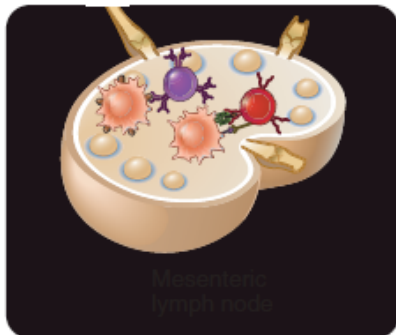
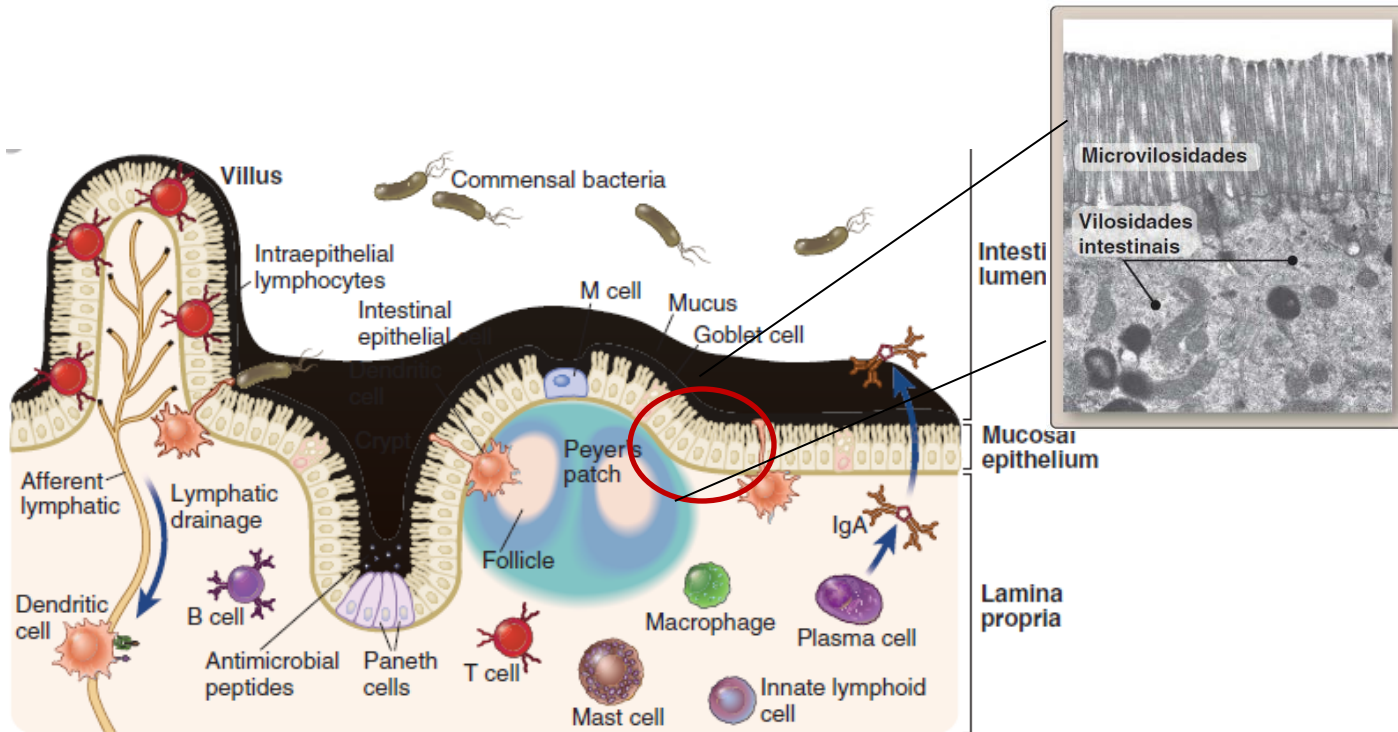
1. **Epitélio:** composto por uma única camada de células

2. **Tecidos linfóides associados a mucosa (GALT ou BALT):**
Placas de peyer, folículos difusos e o apêndice

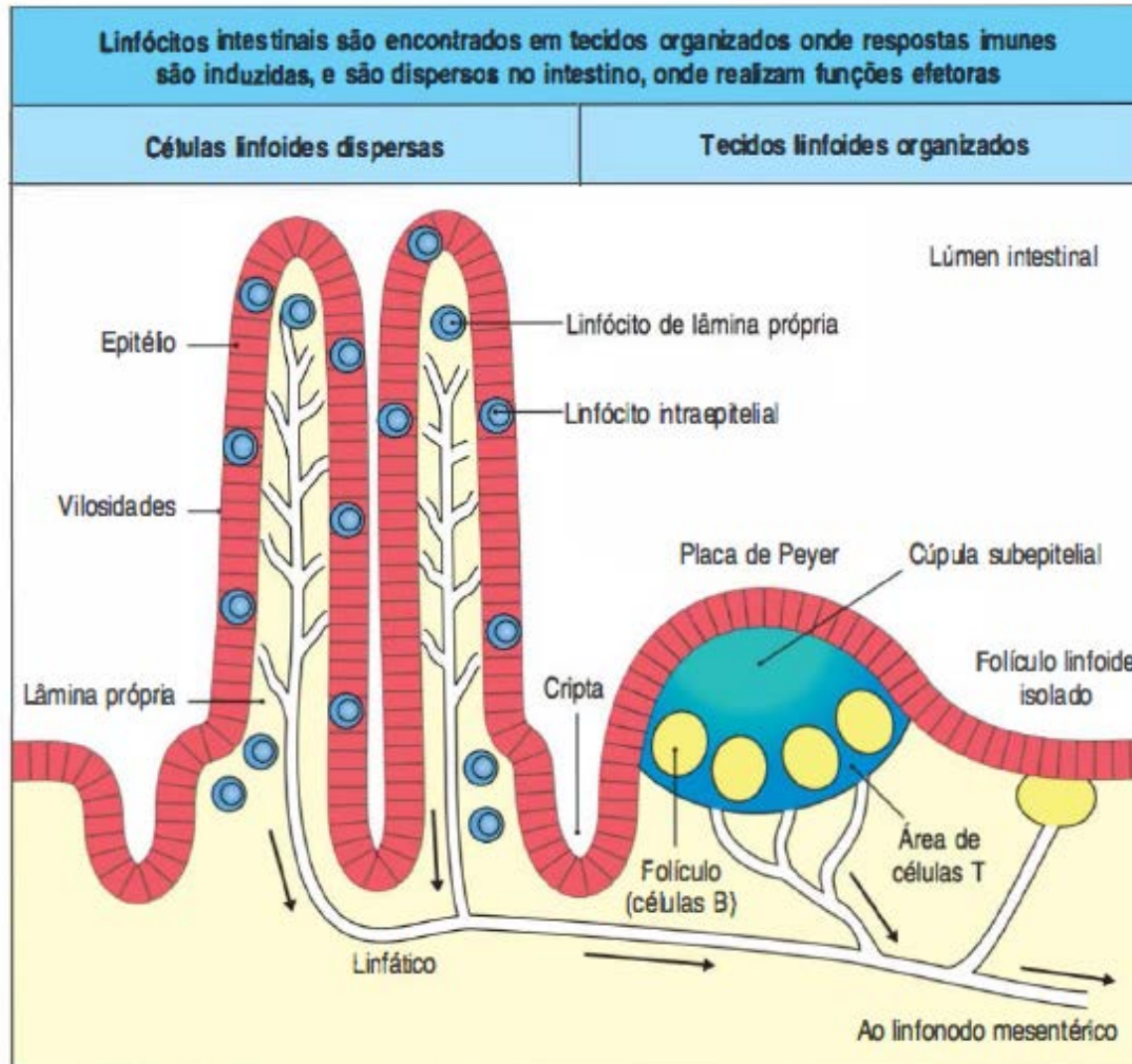
3. **Linfonodos drenantes**

4. **Tecido conjuntivo subjacente (lâmina própria):**
contém numerosos e dispersos linfócitos,
células dendríticas, macrófagos e mastócitos.

ANATOMIA DO TRATO GASTROINTESTINAL



TRANSPORTE DE ANTÍGENO



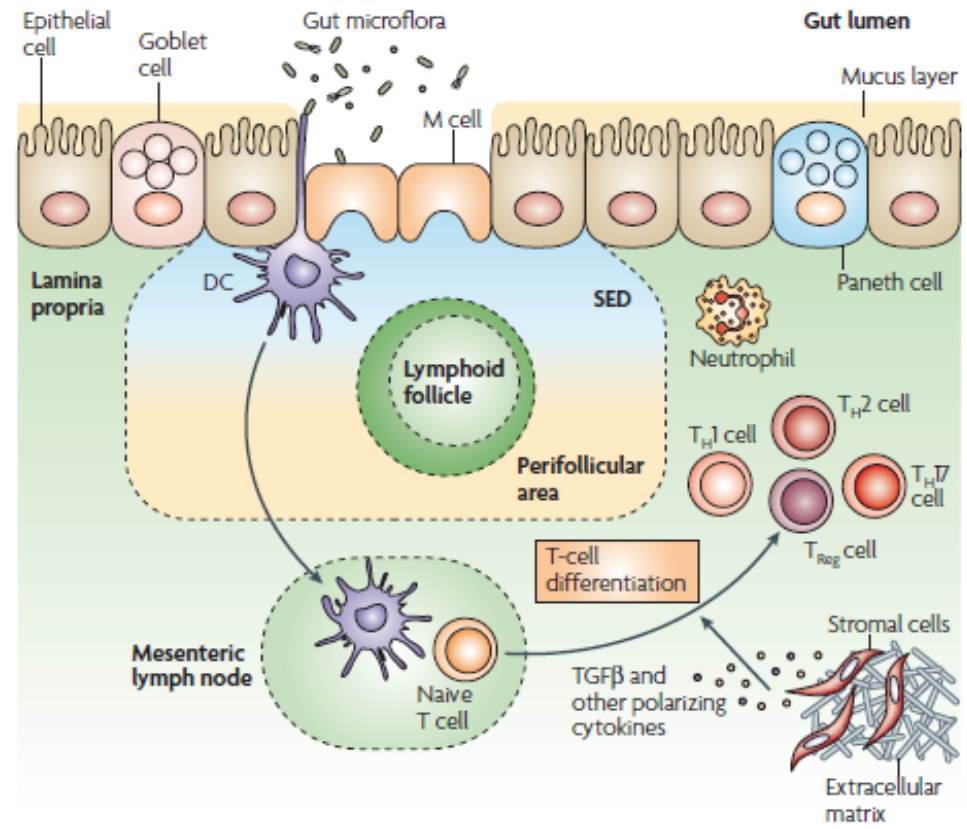
CÉLULAS EPITELIAIS ESPECIALIZADAS

1. Células epiteliais absorptivas (enterócitos): absorção de nutrientes e secreção de enzimas digestivas

2. Células caliciformes: secretoras de muco que residem no ápice das vilosidades.

3. Células M: encontradas na cúpula das placas de Peyer.

4. Células de Paneth: são encontradas na base das criptas e secretoras de peptídeos antimicrobianos.

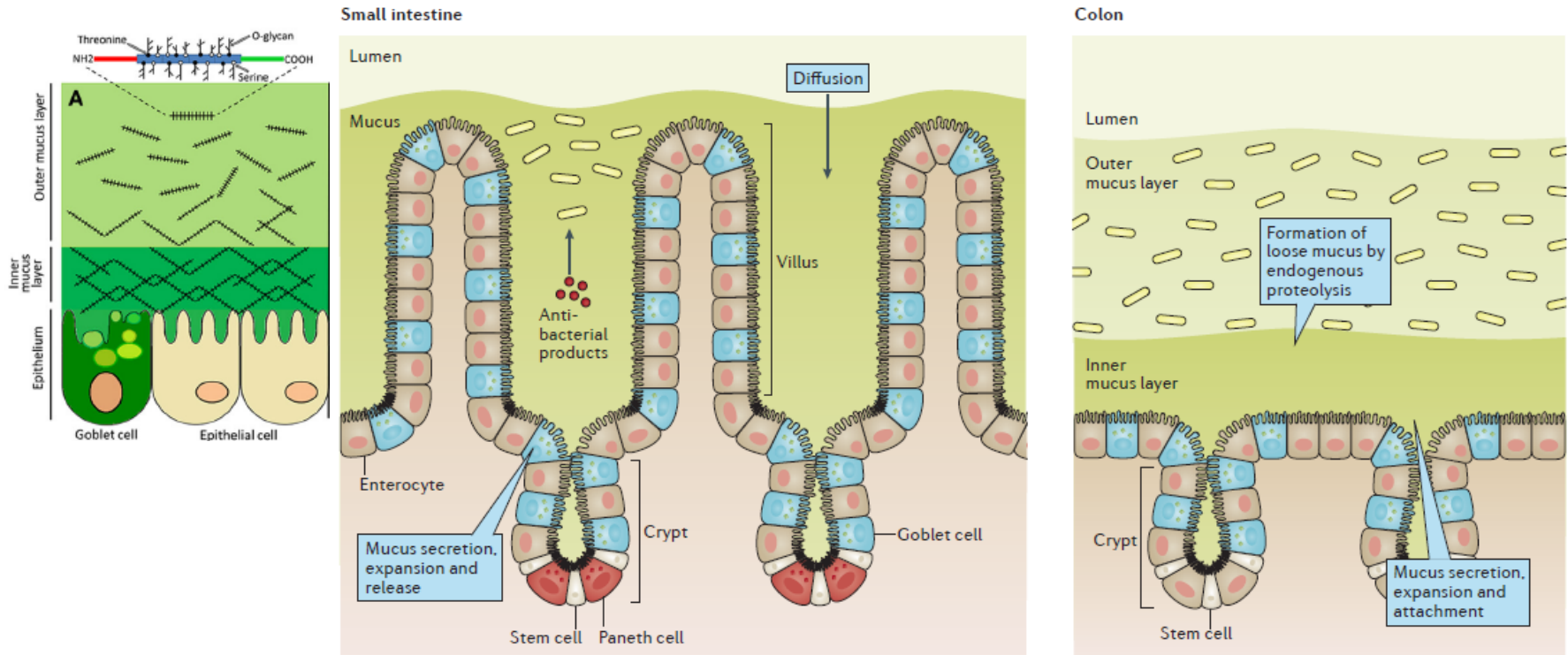


BARREIRAS FÍSICAS

(MUCO)

✓ **Muco (células caliciformes):** fluido viscoso contendo proteínas mucinas MUC2 (adesinas e nutrientes)

✓ **Glicocálice:** composto de mucinas ligadas à membrana (proteção mecânica e química)

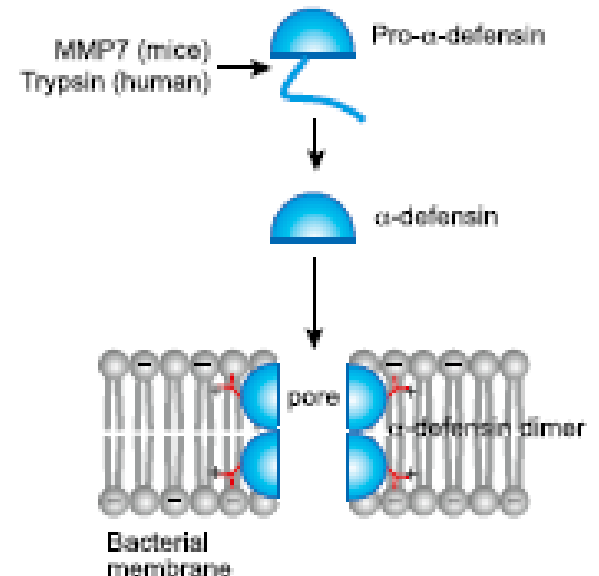
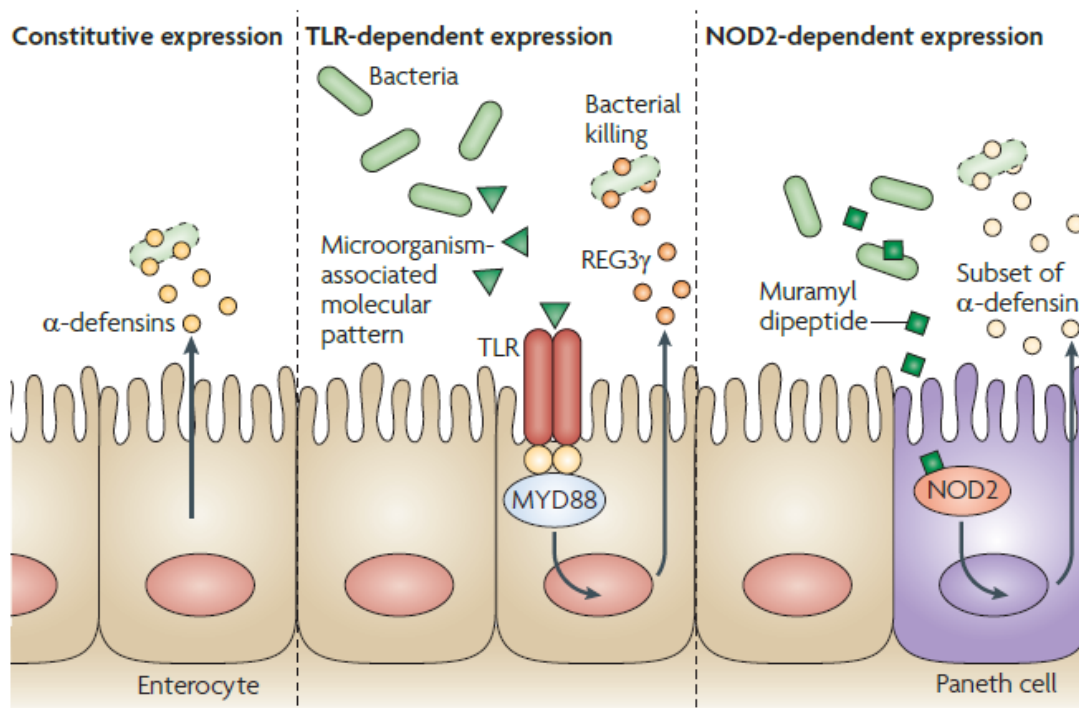


BARREIRAS QUÍMICAS (PEPTÍDEOS)

✓ **Alfa-defensinas**
(intestino delgado):
constitutiva por
células de Paneth

✓ **Beta-defensinas**
(cólon): constitutiva ou
induzida por células
epiteliais via IL-1

✓ **REG3g**: induzido por
sinais via TLR

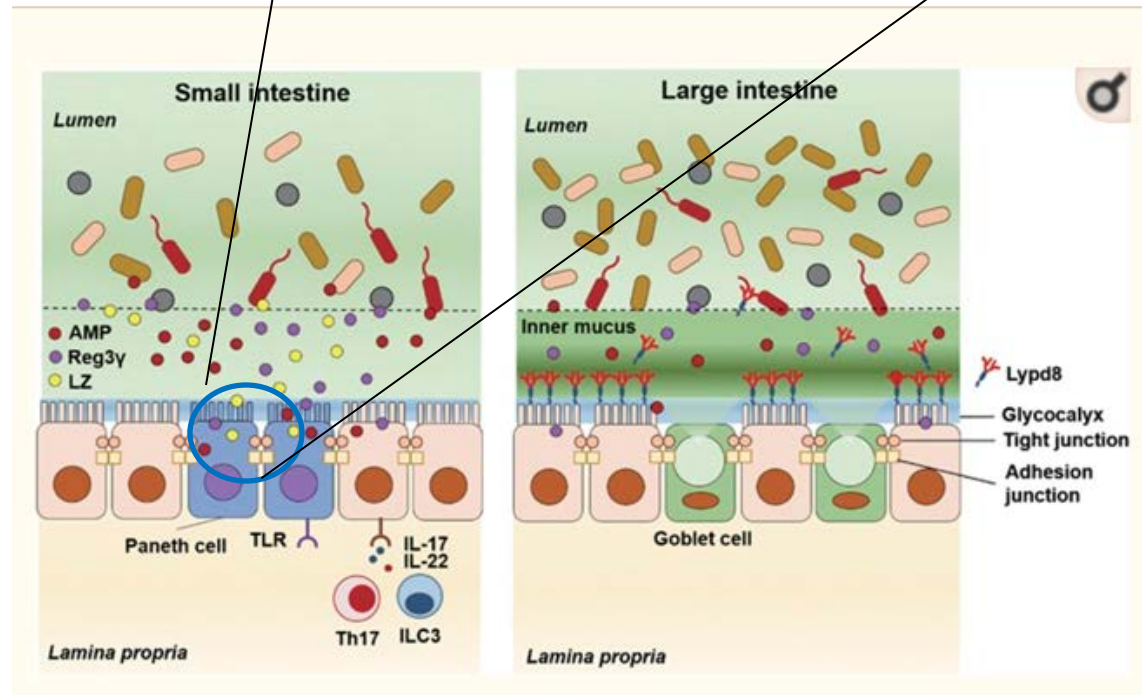
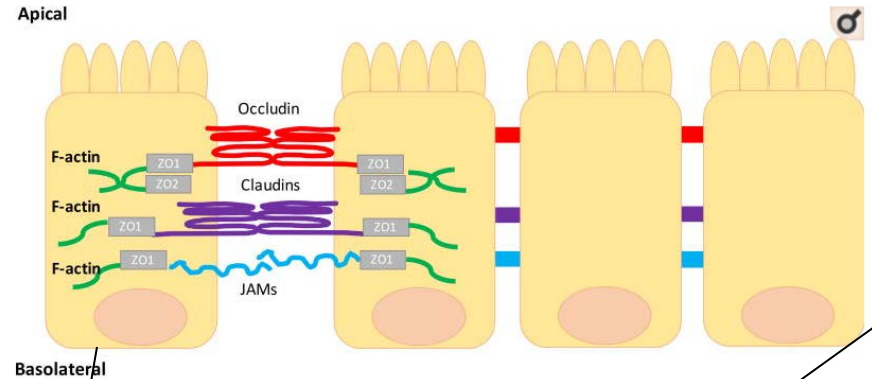


PROTEÍNAS DE JUNÇÃO CELULAR

✓ **Junções oclusivas:**
Ocludinas e claudinas

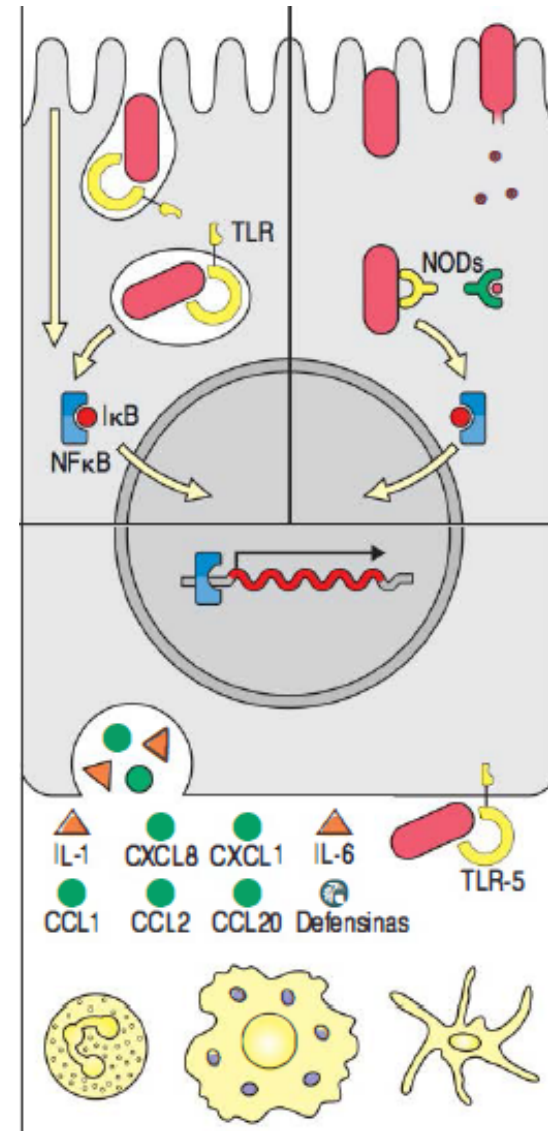
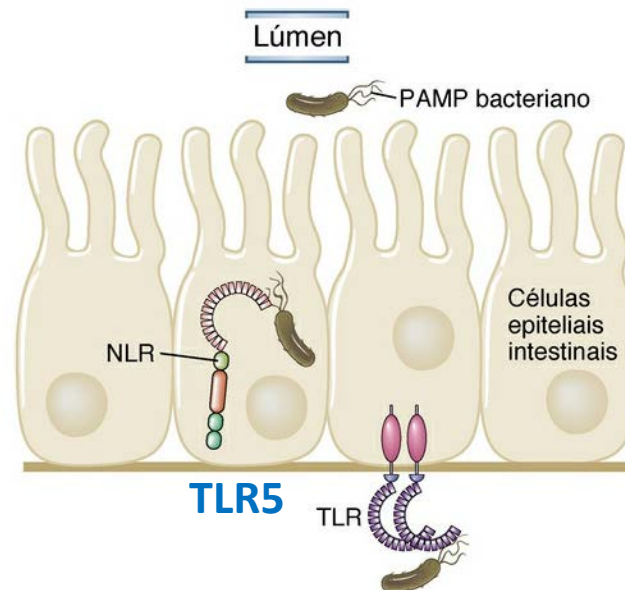
✓ **Junções aderentes:**
Zona occludens (ZO-1)
E-caderina

✓ **Junções comunicantes:**
Tipo gap ou fenda



EXPRESSÃO DIFERENCIAL DE TLR

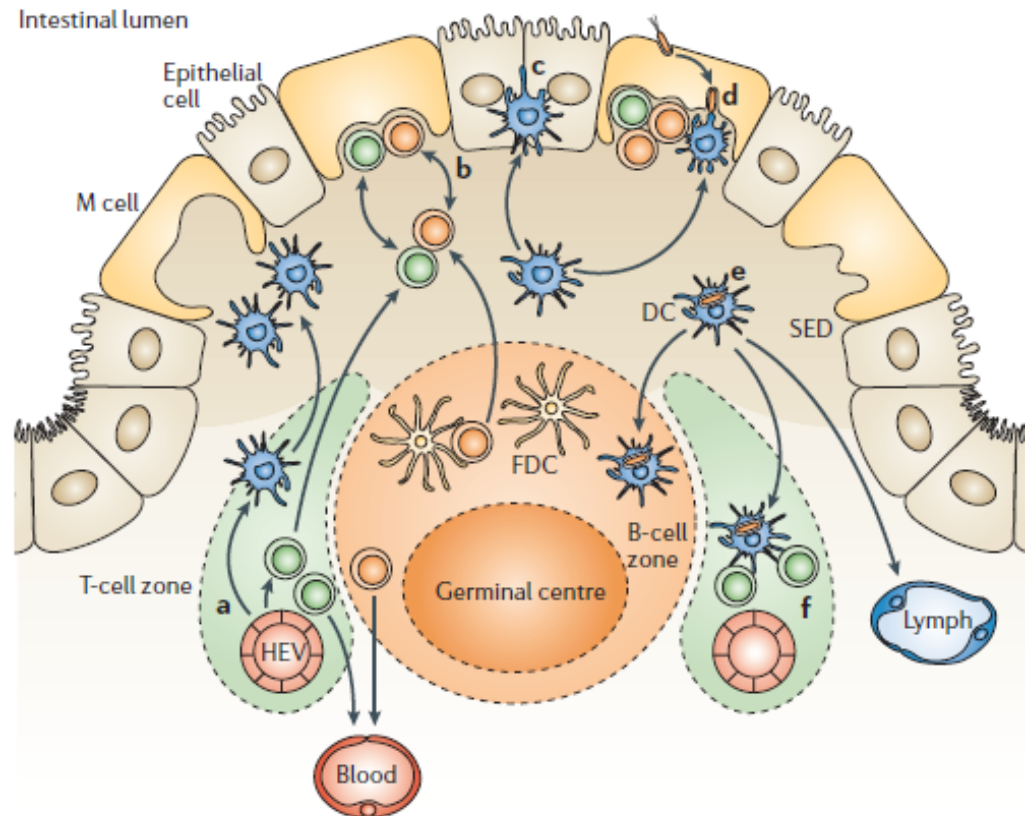
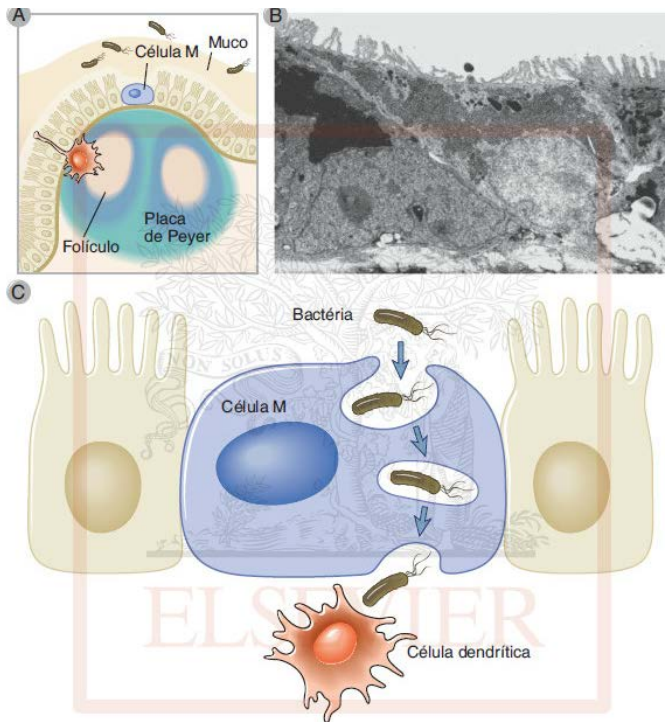
- ✓ **Expressão basolateral (TLR5)**
- ✓ **Expressão fagossomal (TLR9) ou**
- ✓ **Expressão intracelular (NOD1 NOD2)**



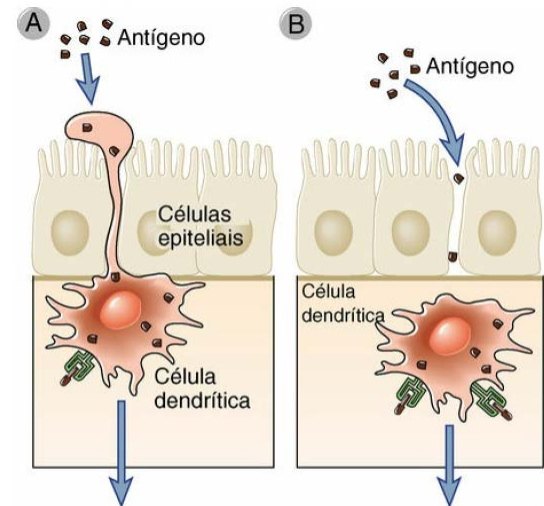
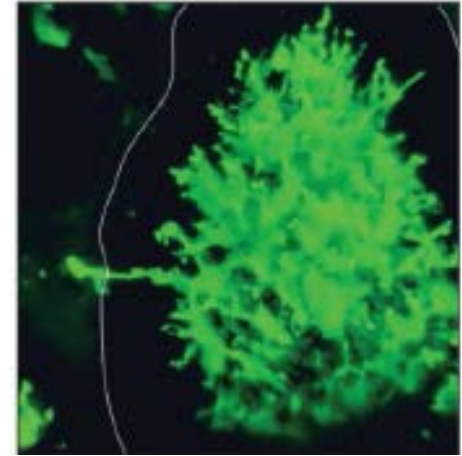
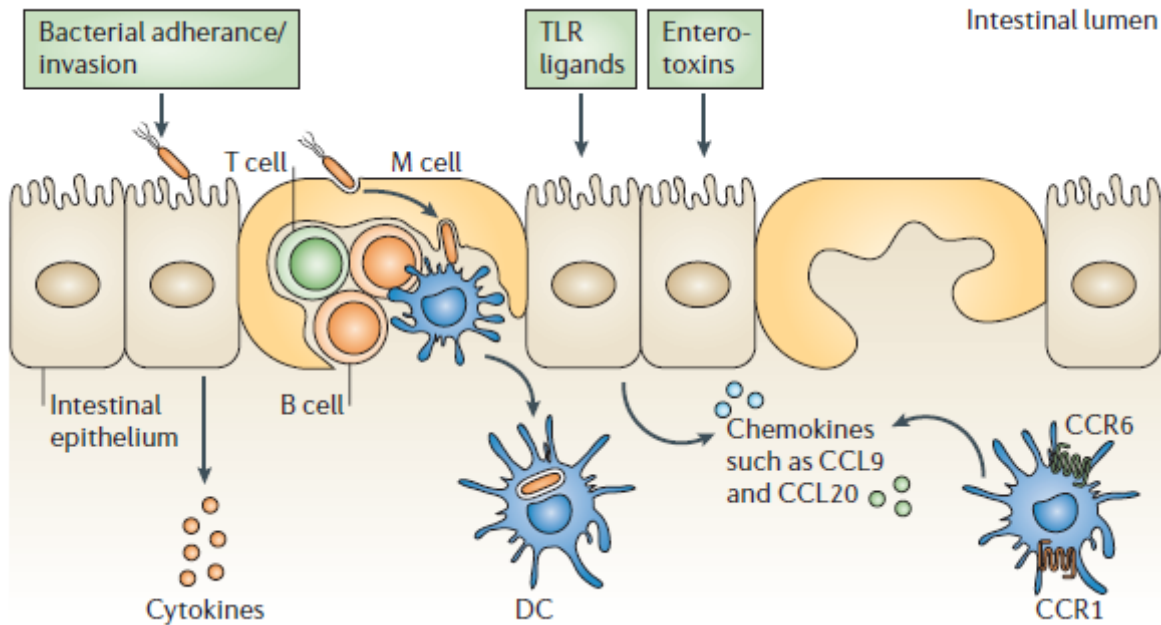
VIAS DE CAPTAÇÃO DE ANTÍGENOS

Células M: multi-fenestradas

Processo seletivo: via GP2



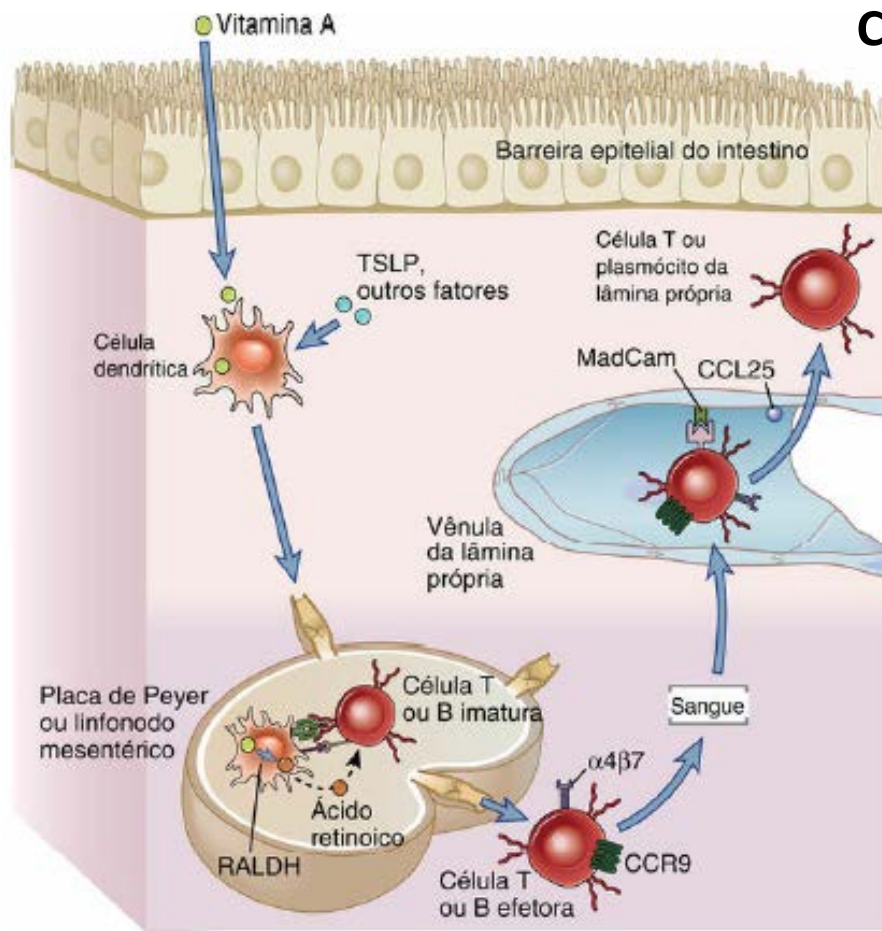
LOCALIZAÇÃO E APRESENTAÇÃO POR DC



Apresentação de antígeno às células T em tecidos linfoides associados à mucosa ou a linfonodos mesentéricos

ATIVACÃO E MIGRAÇÃO DE LINFÓCITOS

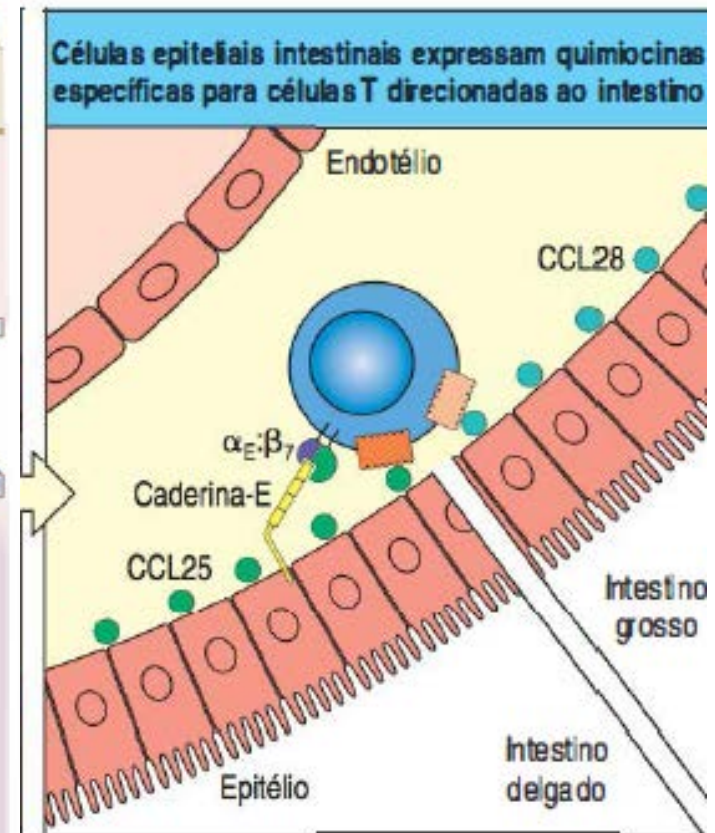
1) **RALDH**: enzima retinaldeído desidrogenase



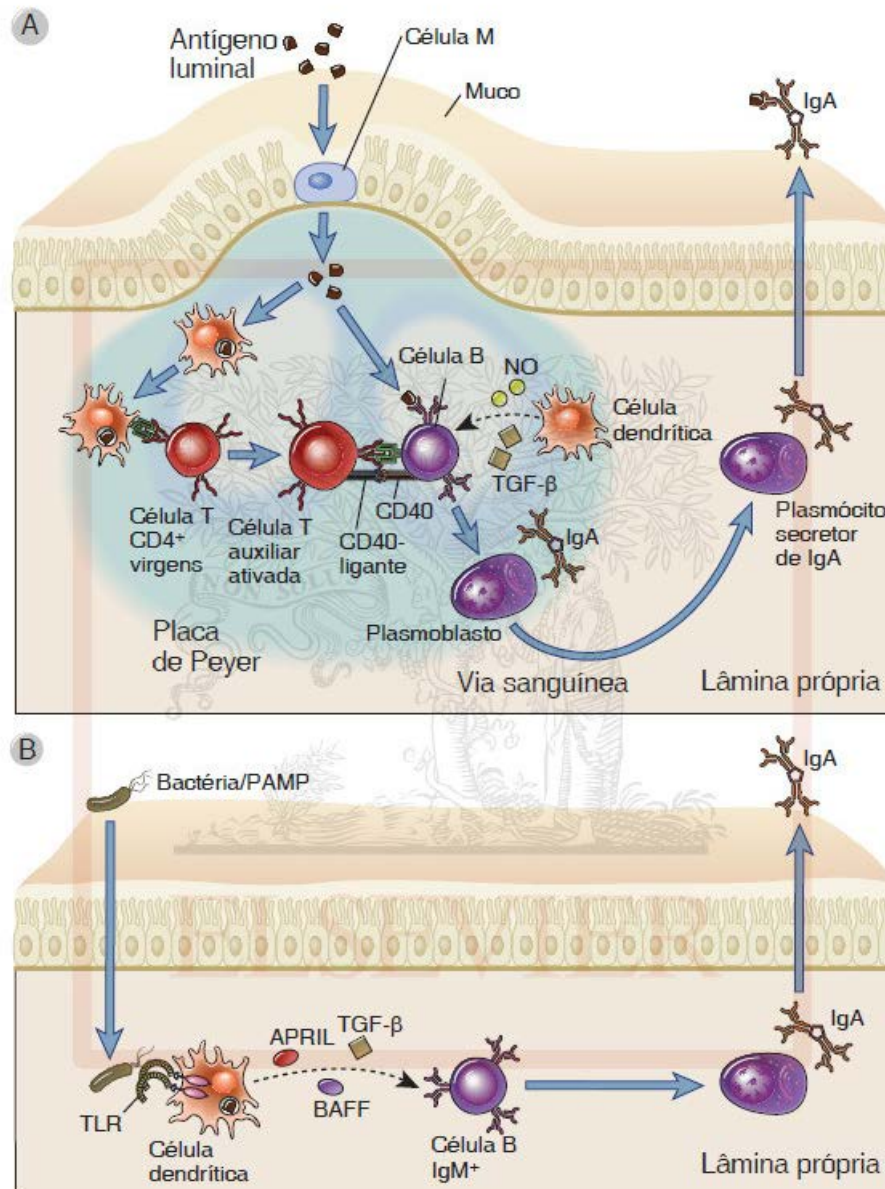
2) Migração sítio-específica de linfócitos intestinais

CCR9-CCL25 (intestino delgado)

CCR10-CCL28 (intestino grosso)



PRODUÇÃO DE IgA



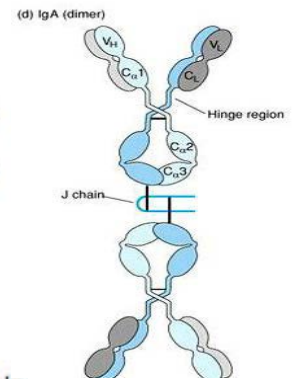
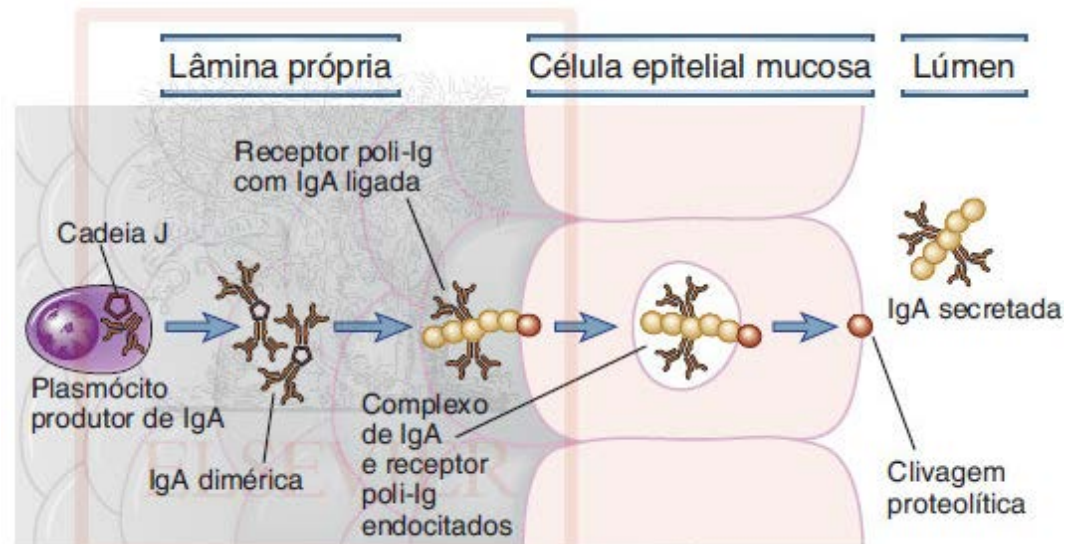
TRANSPORTE DA IGA

A IgA secretada encontra-se sob a forma de dímero que é mantido unido pela cadeia J (ligada de forma covalente a região Fc).

1) Transporte para o lúmen por transcitose: receptor poli-IgR (secreção de IgA na bile, no leite, saliva e suor) .

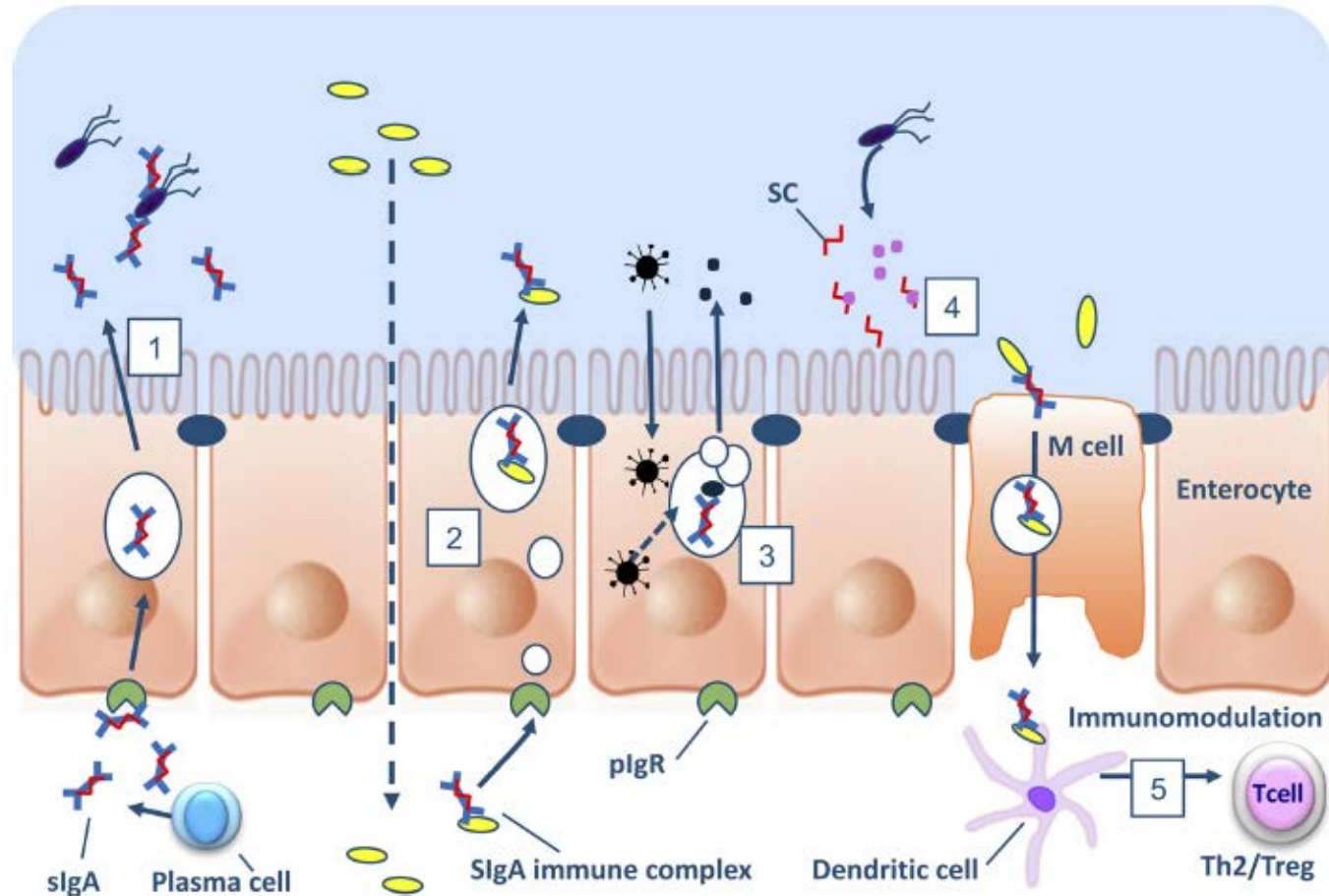
2) A cadeia J: contém um domínio de ligação do receptor.

3) Componente secretor: componente solúvel do receptor associado a IgA e IgM, impede a proteólise por enzimas no lúmen.



MECANISMOS EFETORES DA IGA

- 1) Exclusão imune
- 2) Remoção de microrganismos
- 3) Captação por células M

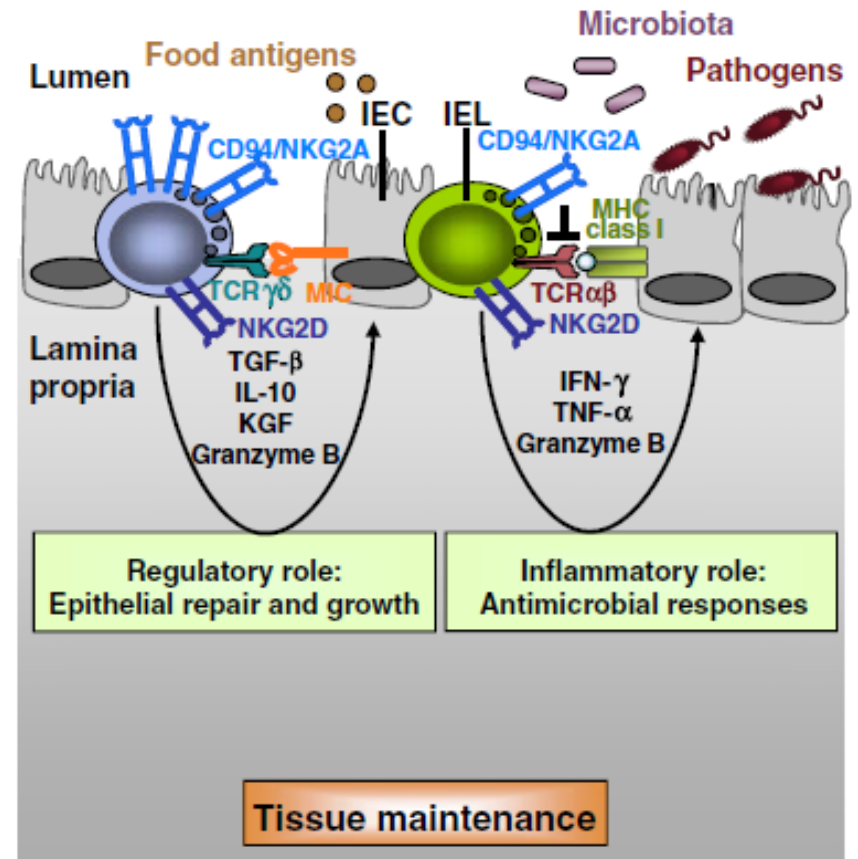
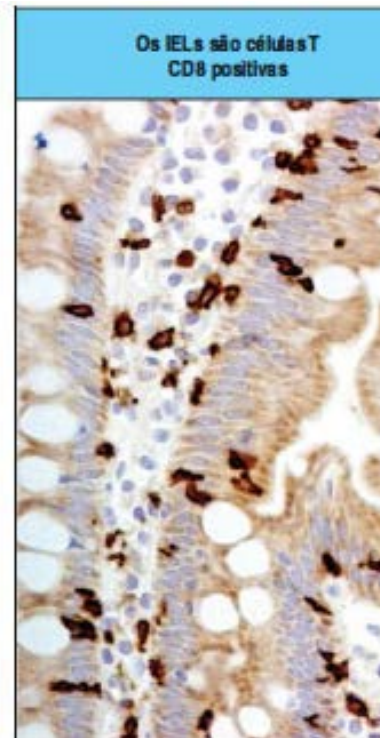
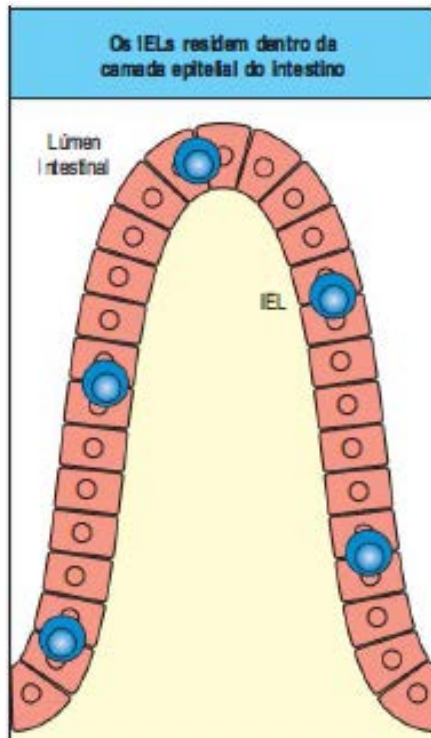


LINFÓCITOS INTRAEPITELIAIS

Existem 2 populações:

1) Tipo A: TCR $\alpha\beta$ CD8 (MHC I)

2) Tipo B: TCR $\gamma\delta$ CD8 (MIC A e B)



PROPRIEDADES DO TRATO GASTROINTESTINAL



A maioria dos antígenos do TGI são derivados de alimentos e bactérias comensais, são altamente benéficos ao hospedeiro.

■ Possui 3 propriedades notáveis:

- 1) **Tolerância a antígenos alimentares:** estado de falta de resposta local e sistêmica específica a um antígeno proteico (tolerância oral).
- 2) **Defesa contra agentes infecciosos:** ativação de mecanismos inatos e adaptativos a fim de evitar a disseminação sistêmica.
- 3) **Relação simbiótica com a microbiota local:** regulação das respostas imunes locais a bactérias comensais de maneira antígeno específica.

TOLERÂNCIA A ANTÍGENOS ALIMENTARES

1) Captura por
DC tolerogênicas:

TGF- β

Ácido retinóico (RA)

2) Linfócitos B:

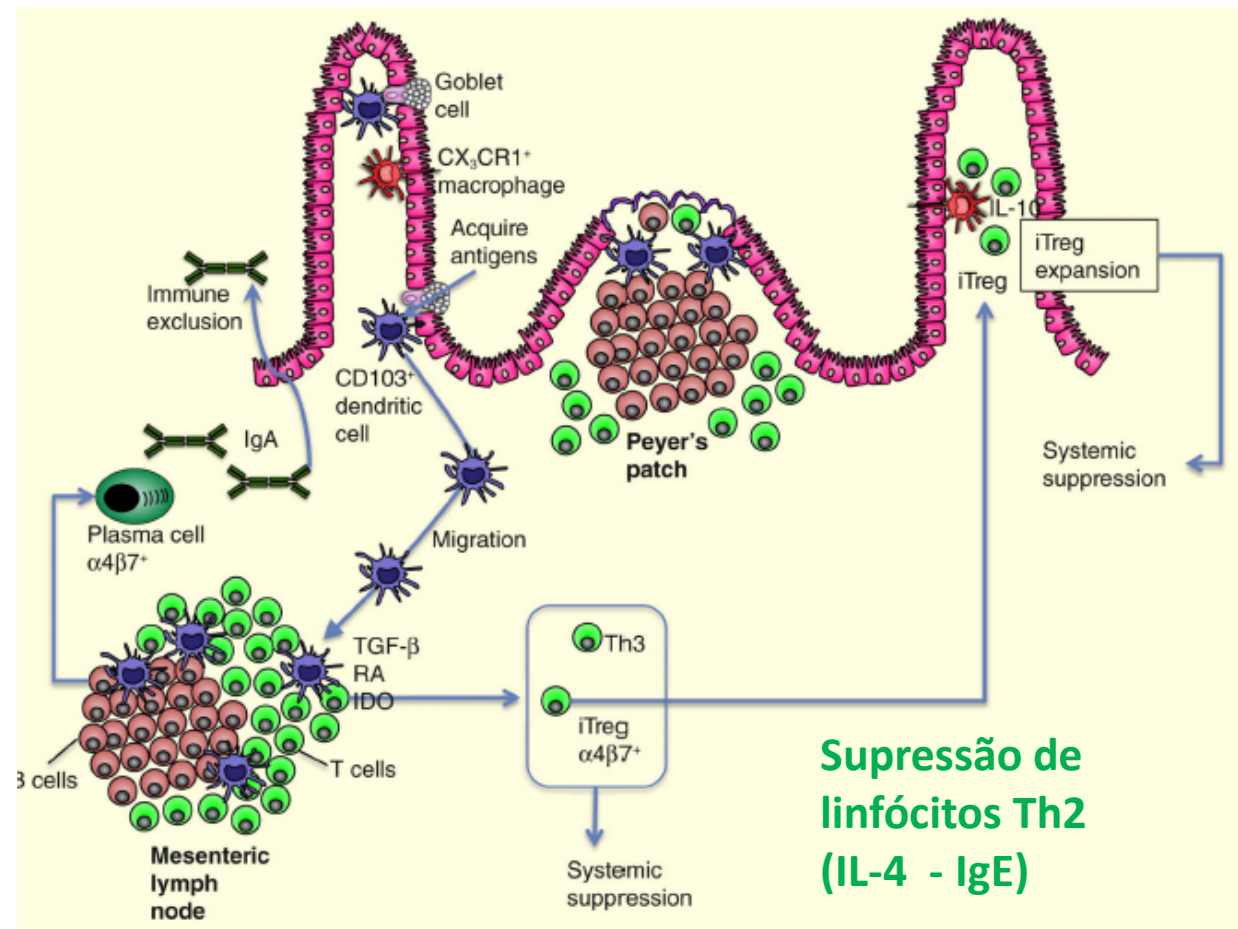
IgA

(neutralizar Ag
alimentares)

3) Linfócitos Treg:

IL-10, TGF- β

Antígeno-inespecífico
(supressão de Th2)

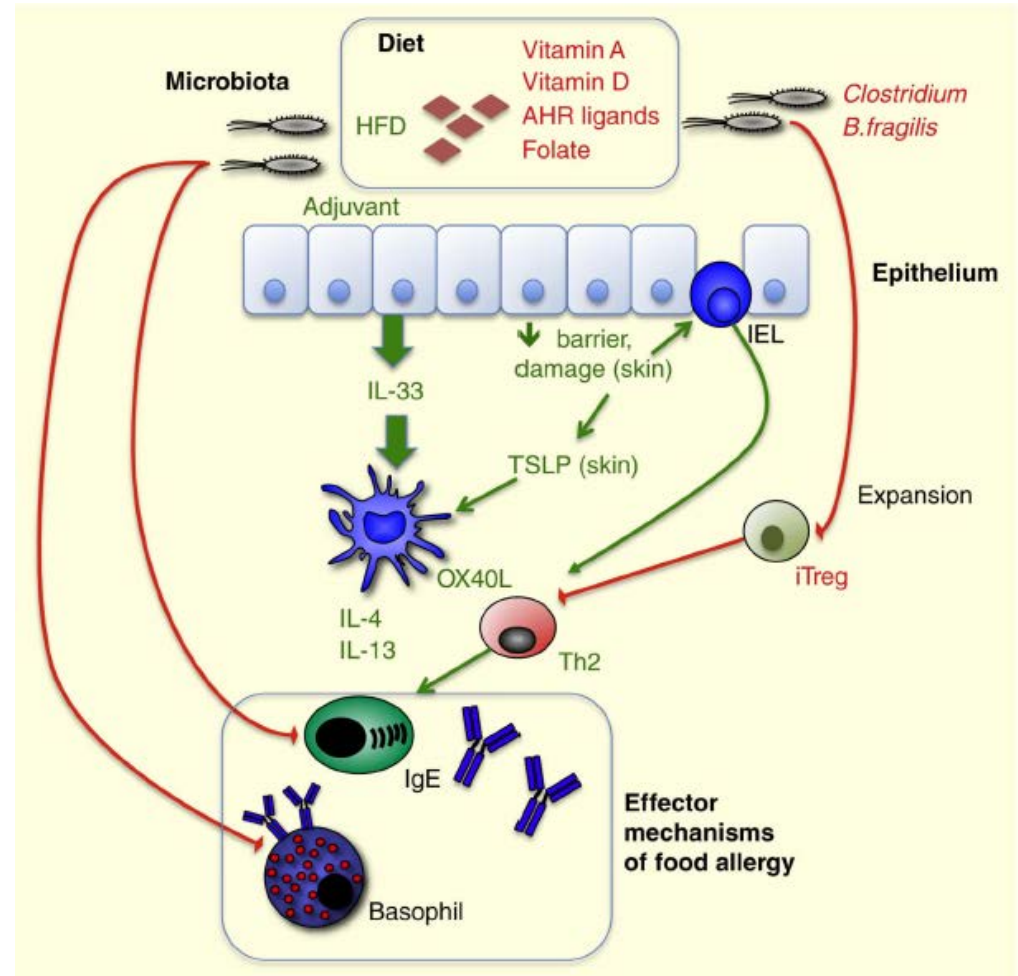


ALERGIA ALIMENTAR

1) Mecanismo: Linfócitos Th2 e produção de IgE específica para antígenos ingeridos

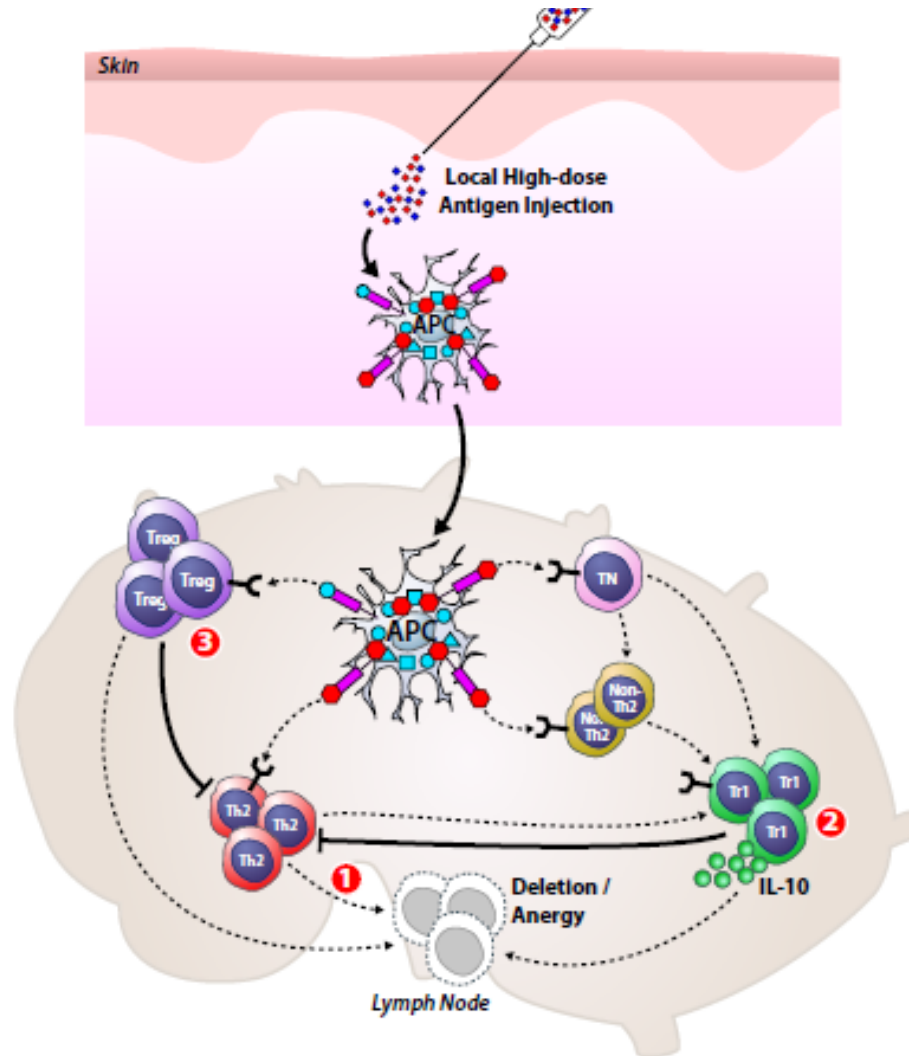
2) Fase de sensibilização: Produção e ligação da IgE
Fase efetora: ativação de mastócitos

3) Manifestações clínicas:
Locais (diarréia e vômito)
Sistêmicas (urticária e anafilaxia)



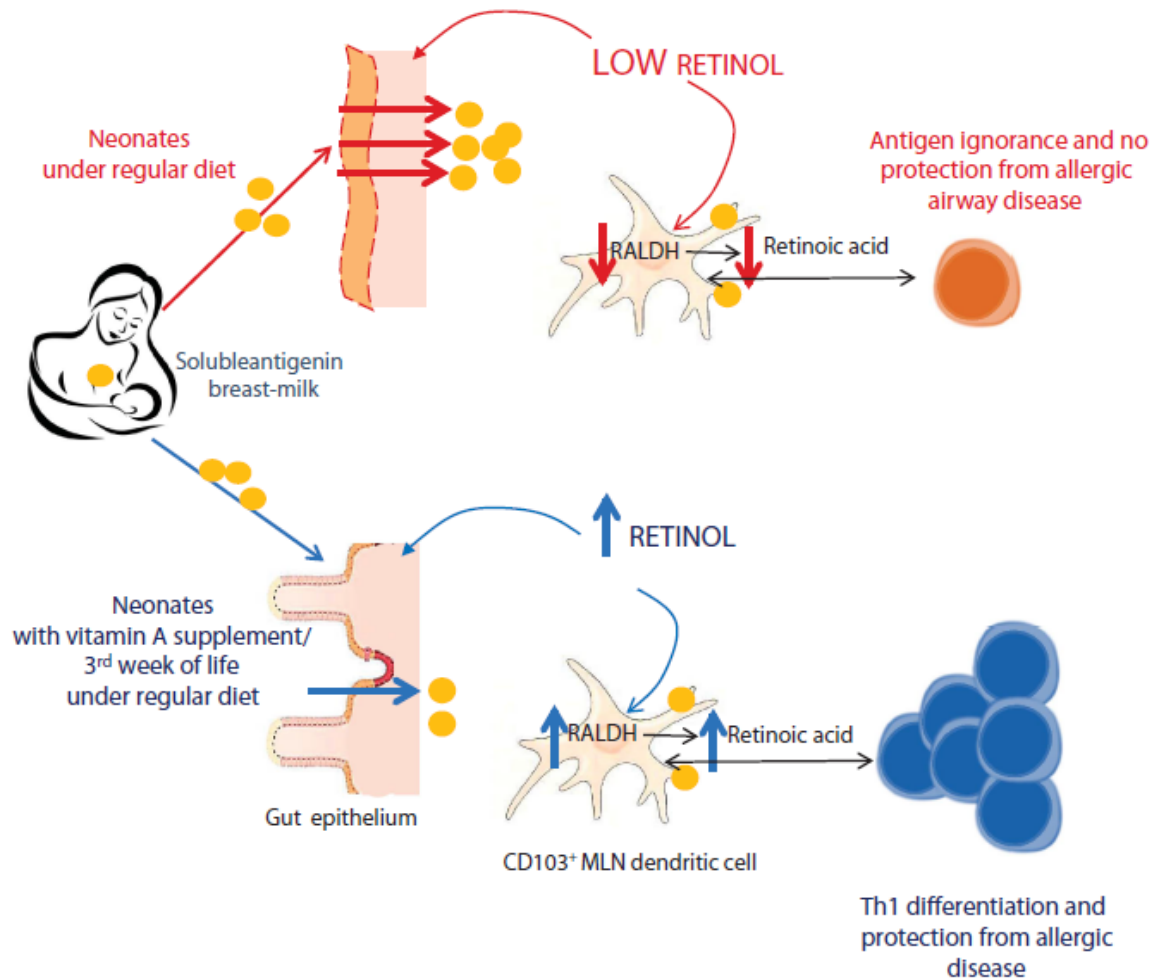
TSLP: linfopoiatina tímica estromal

IMUNOTERAPIA ANTÍGENO-ESPECÍFICA (SIT)



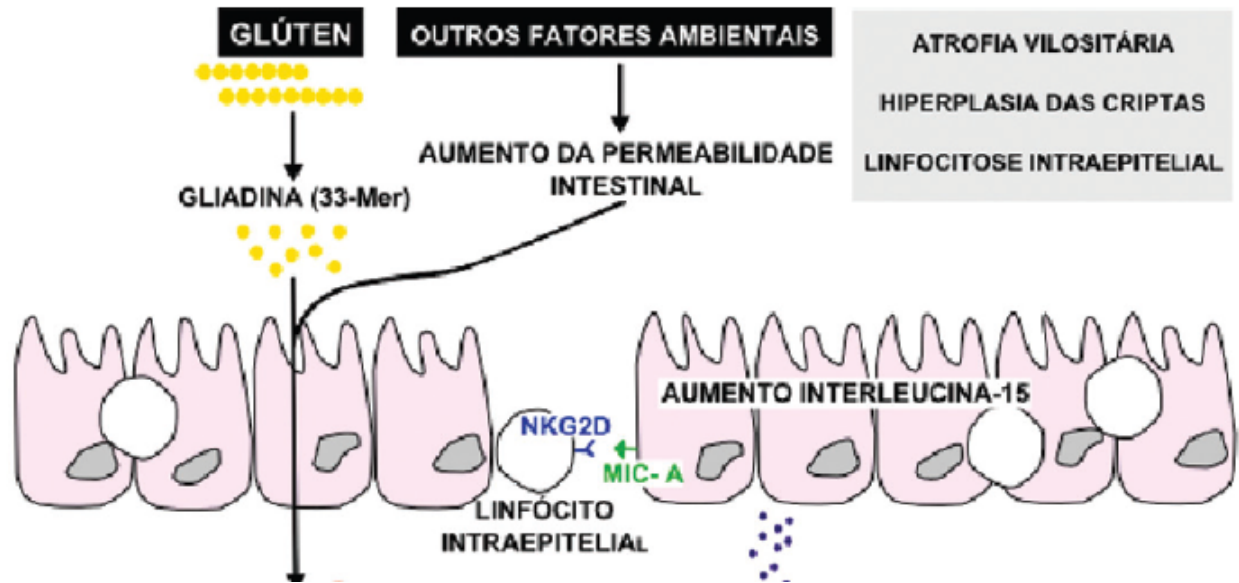
Oral tolerance is inefficient in neonatal mice due to a physiological vitamin A deficiency

M Turfkruyer¹, A Rekima¹, P Macchiaverni², L Le Bourhis¹, V Muncan³, GR van den Brink³, MK Tulic^{1,4} and V Verhasselt^{1,4}

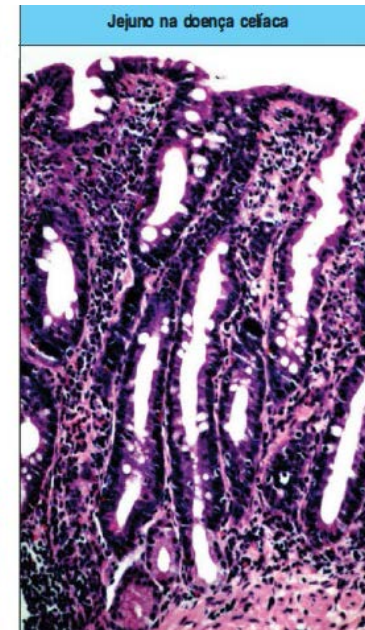


DOENÇA CELÍACA

1) Gliadina, proteína do gluten:
elevado teor de prolina e glutamina (resistência à degradação)



2) Manifestações clínicas:
Dor abdominal,
diarréia e
perda ou dificuldade
para ganhar peso



DOENÇA CELÍACA

1) Mecanismo imunológico:

Anticorpos IgG e IgA
específicos:

-Gliadina

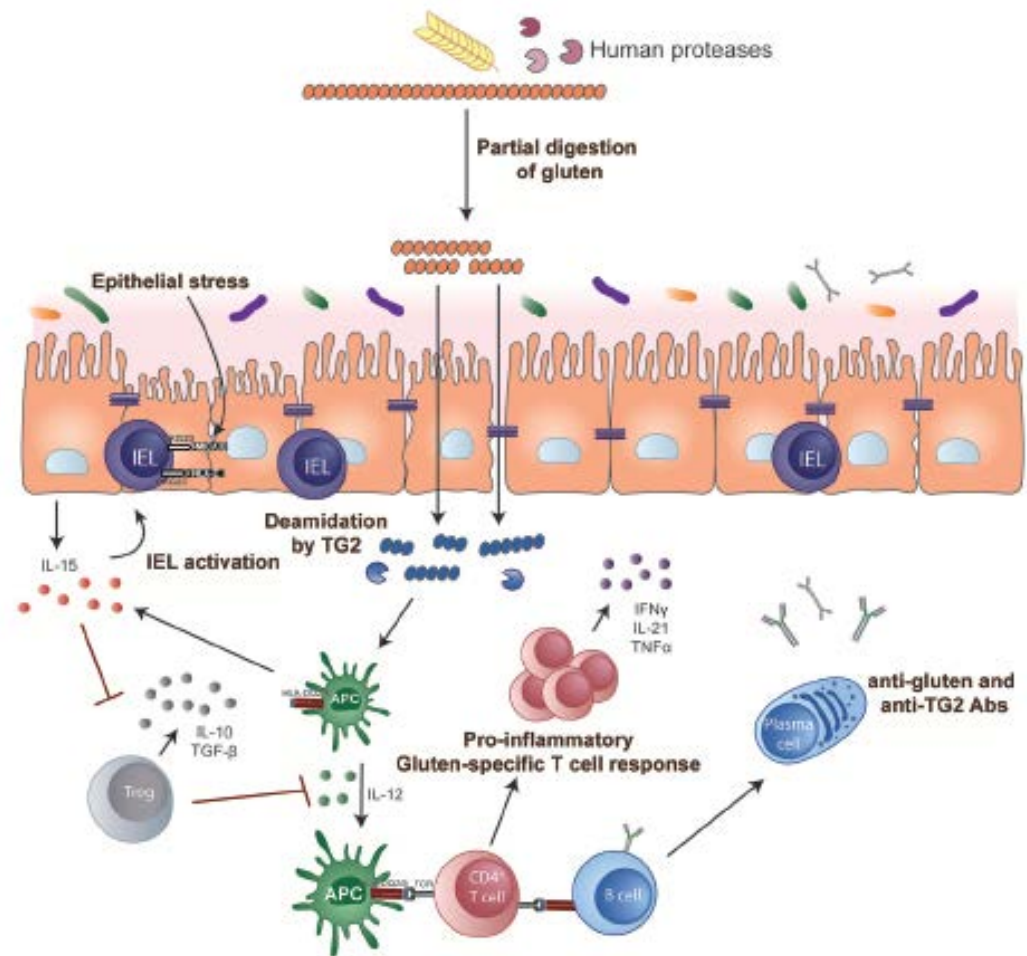
-Transglutaminase 2A, enzima
que modifica a gliadina

(desaminação em
ácido glutâmico)

2) Linfócitos T CD4+ específicos para

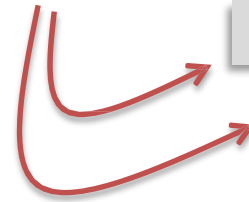
Gliadina:

produtores de
IFN- γ



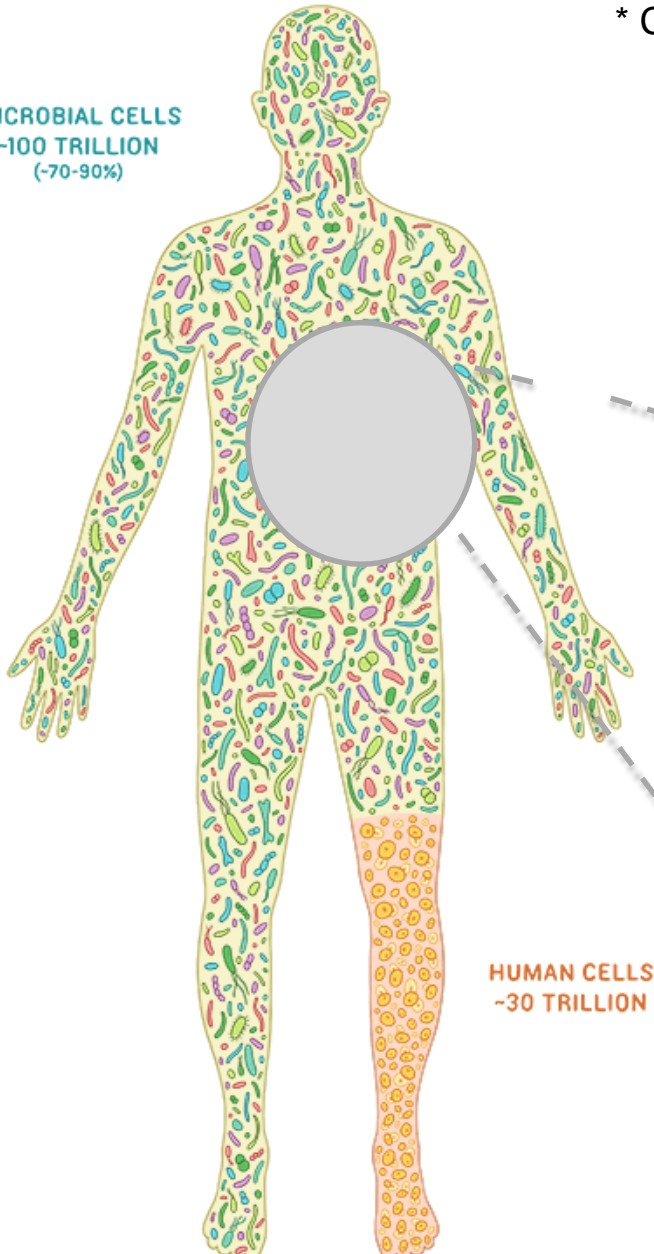
MICROBIOTA INTESTINAL

* COMPOSIÇÃO: BACTÉRIAS, PROTOZOÁRIOS, FUNGOS E VÍRUS



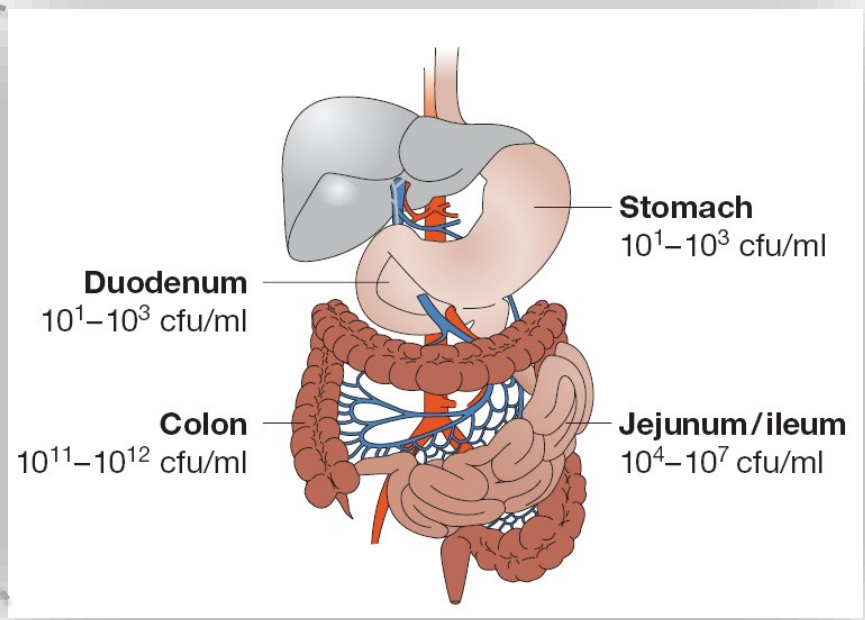
+ de 1000 espécies

Comensais e patobiontes



MICROBIAL CELLS
-100 TRILLION
(-70-90%)

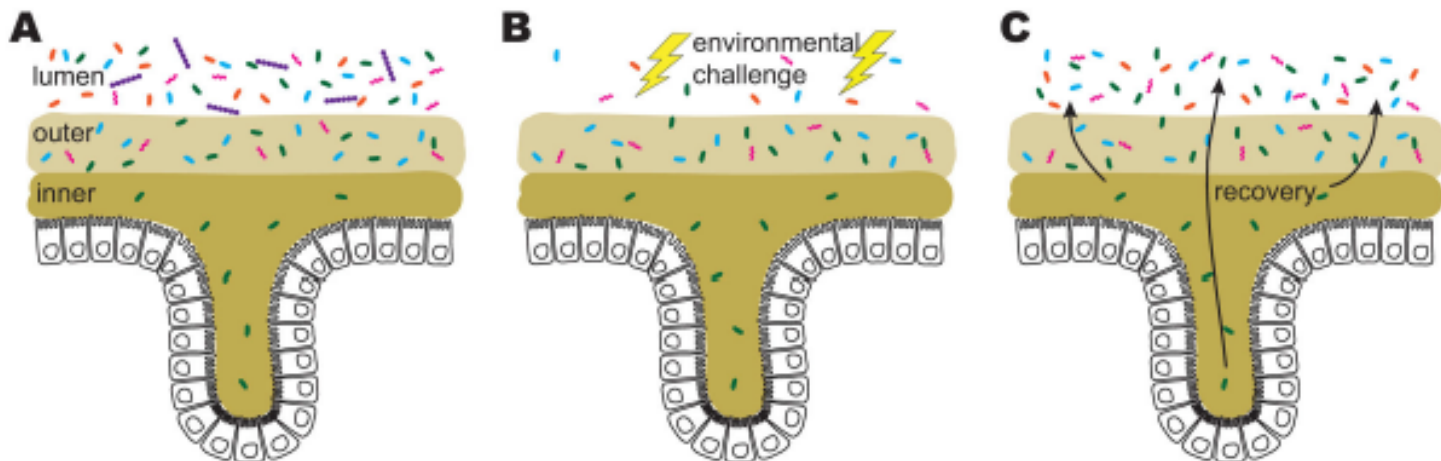
HUMAN CELLS
-30 TRILLION



COMENSALISMO X PATOGENICIDADE

■ As interações entre a microbiota e o hospedeiro:

- 1) **Residentes:** microrganismos colonizadores nativos de uma pessoa.
- 2) **Temporários:** microrganismos de passagem. Ex: Probióticos (*Bifidobacterium e Lactobacillus*)
- 3) **Patobiontes:** microrganismos com potencial patogênico (oportunistas). Ex: *Clostridium difficile e Escherichia coli*



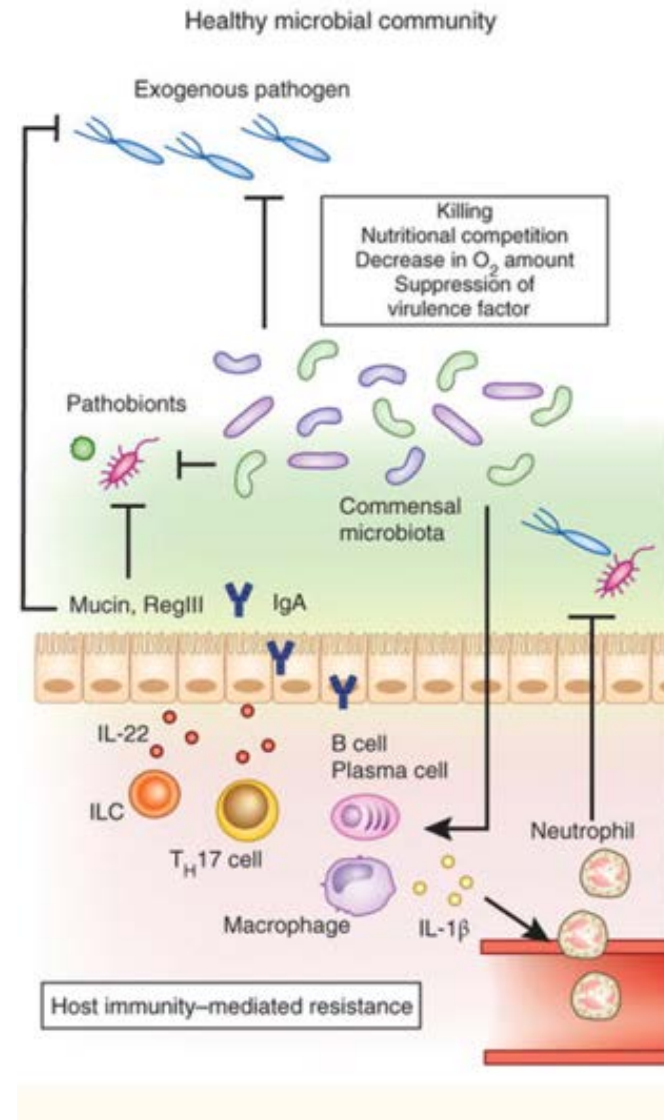
EFEITOS PROTETORES SOB PATÓGENOS

1) Mecanismos efetores:

a) Bactericinas (*E.coli*): *inibição da EHEC*
(*E.coli* enterohemorrágica)

b) Produção de SCFA (*Bifidobacterium*):
Diminuição do pH

c) Consumo de oxigênio (*Enterobacteriaceae*)
Modificação de fatores de virulência



Infeção por Clostridium difficile

✓ Bactéria gram-positiva
do gênero
Clostridium

✓ Fatores de virulência:
Toxinas A e B

1) Mecanismo imunológico:

Produção de citocinas (inflamação)

Permeabilidade intestinal

Translocação bacteriana

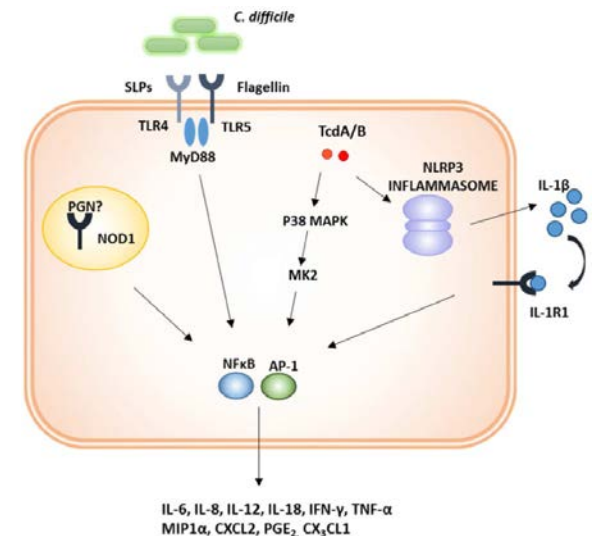
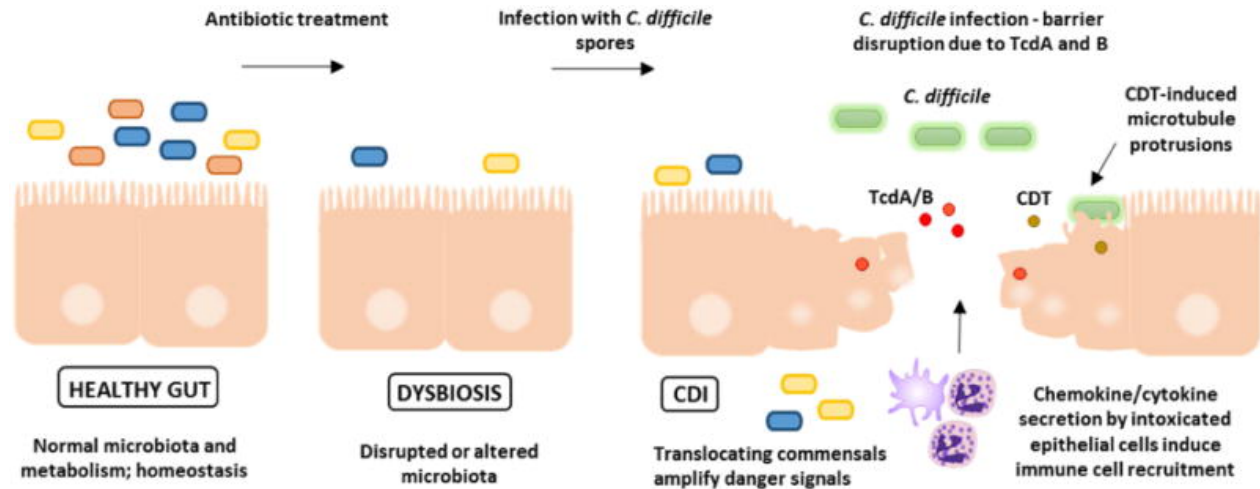
Migração de neutrófilos (lesão)

2) Manifestações clínicas:

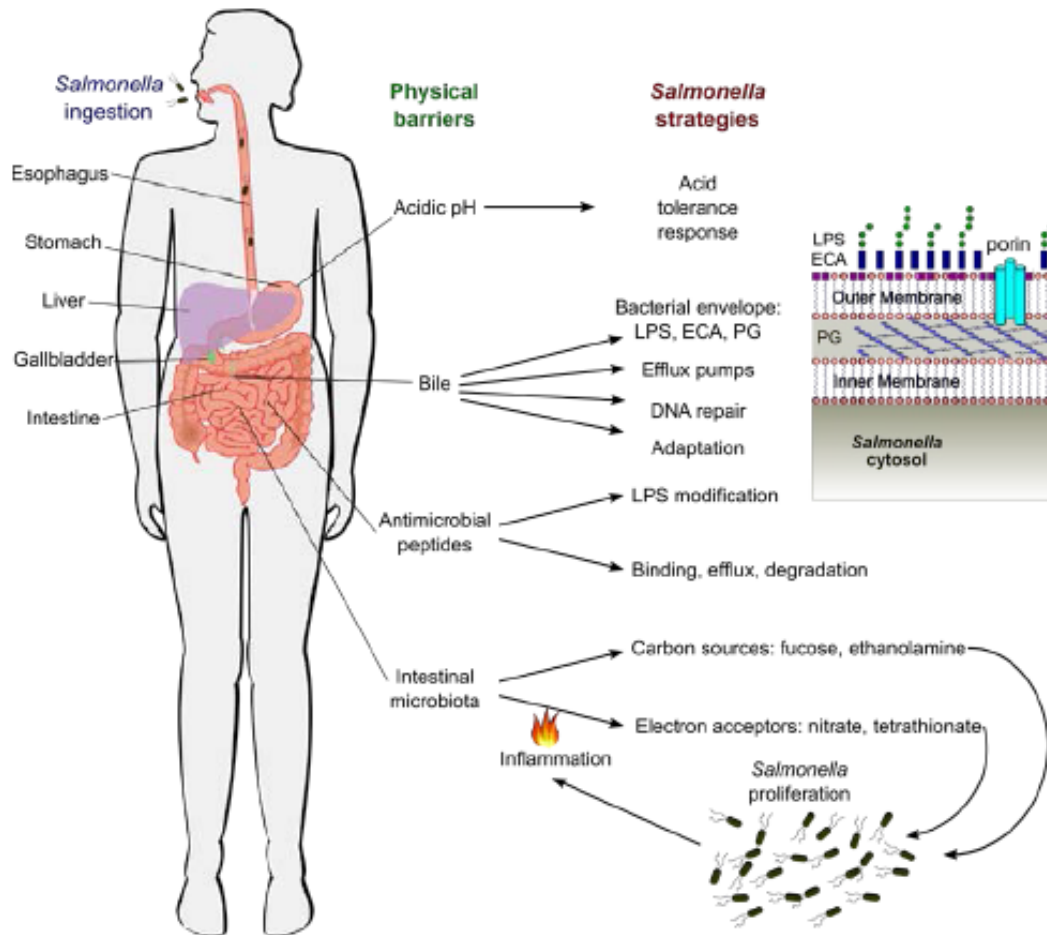
Diarréia sanguínea,

algumas vezes

associadas a cólicas



Infecção por Salmonella enterica



✓ Bactéria gram-negativa da família Enterobacteriaceae

✓ *S. typhi*: febre tifóide

✓ *S. enterica*: inflamação gastrointestinal

✓ **Barreiras:**

- pH ácido
- Bile
- Peptídeos antimicrobianos

MECANISMOS DE SUBVERSÃO

✓ **Fatores de virulência:**

✓ **NanH e MalS**
(Hidrolases glicosil):
Degradação do muco

✓ **T3SS-SP1:**
Apoptose
de células M

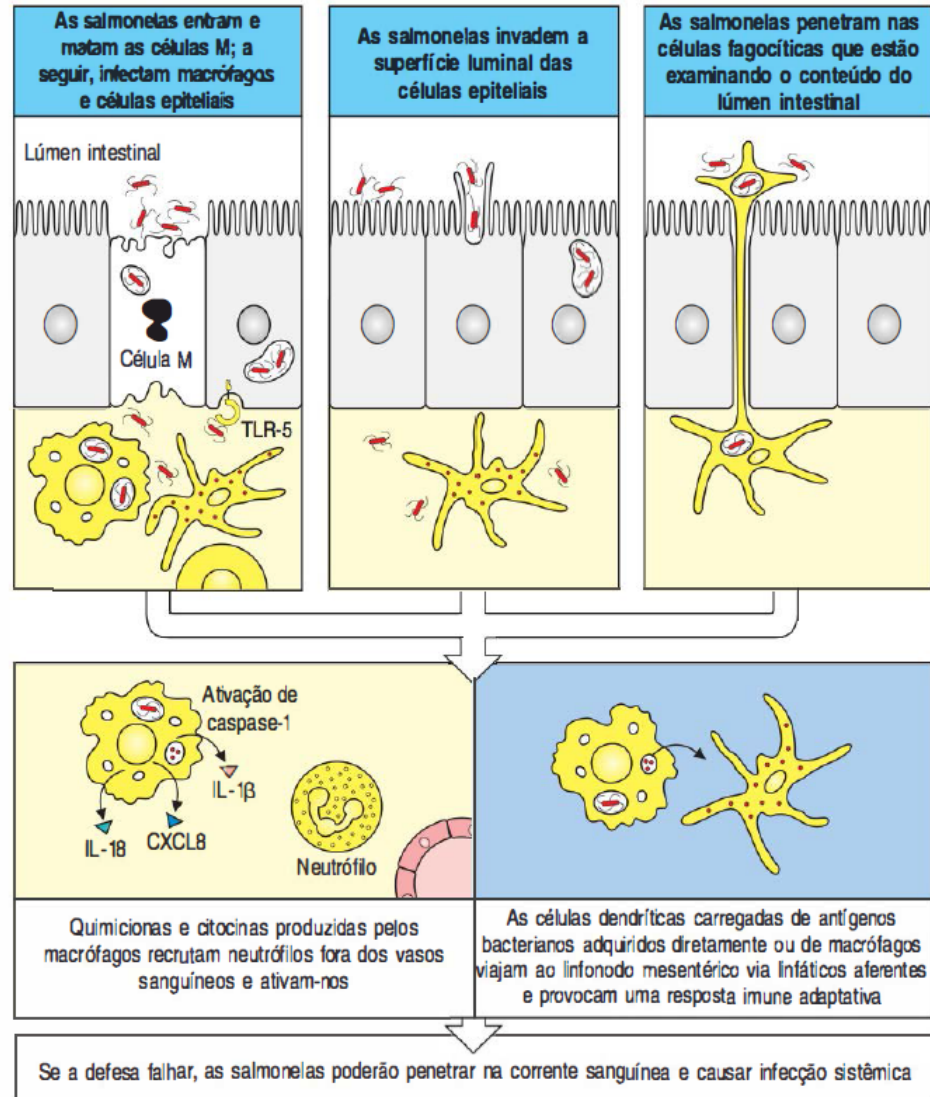
✓ **T3SS-SP2:**
Inibição da fusão
do lisossomo

1) Mecanismo imunológico:

Produção de citocinas
Inflamação
Necrose tecidual

2) Manifestações clínicas:

Febre, diarreia
e vômitos



LOCALIZAÇÃO INTESTINAL

1) Intestino delgado (mono e dissacarídeos)

Proteobacteria:

Estafilococos

Streptococos

E. coli

Firmicutes: *Lactobacillus*

2) Intestino grosso (polissacarídeos

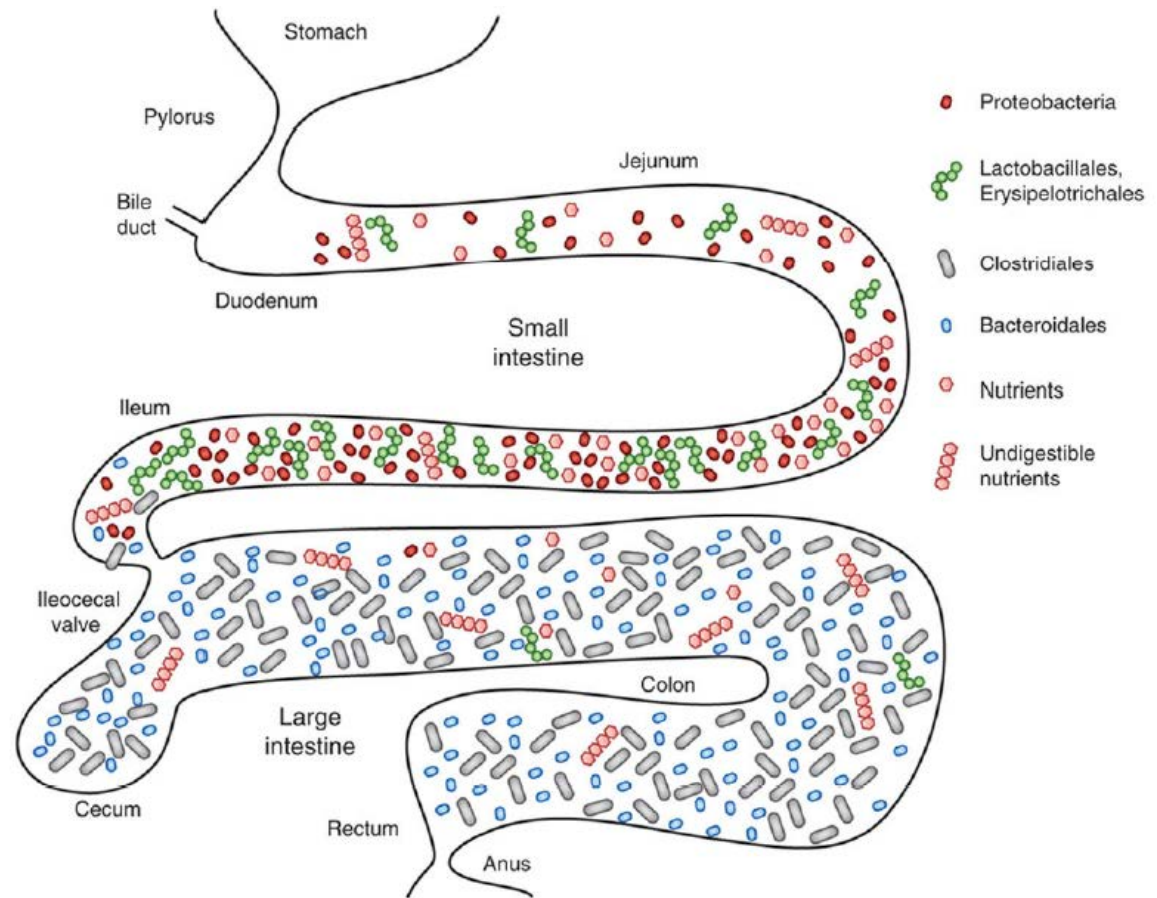
de plantas ou hospedeiro):

Bacteroidetes: *Bacteroides*

Firmicutes: *Clostridium*

Actinobacteria:

Bifidobacterium



GERAÇÃO DE METABÓLITOS

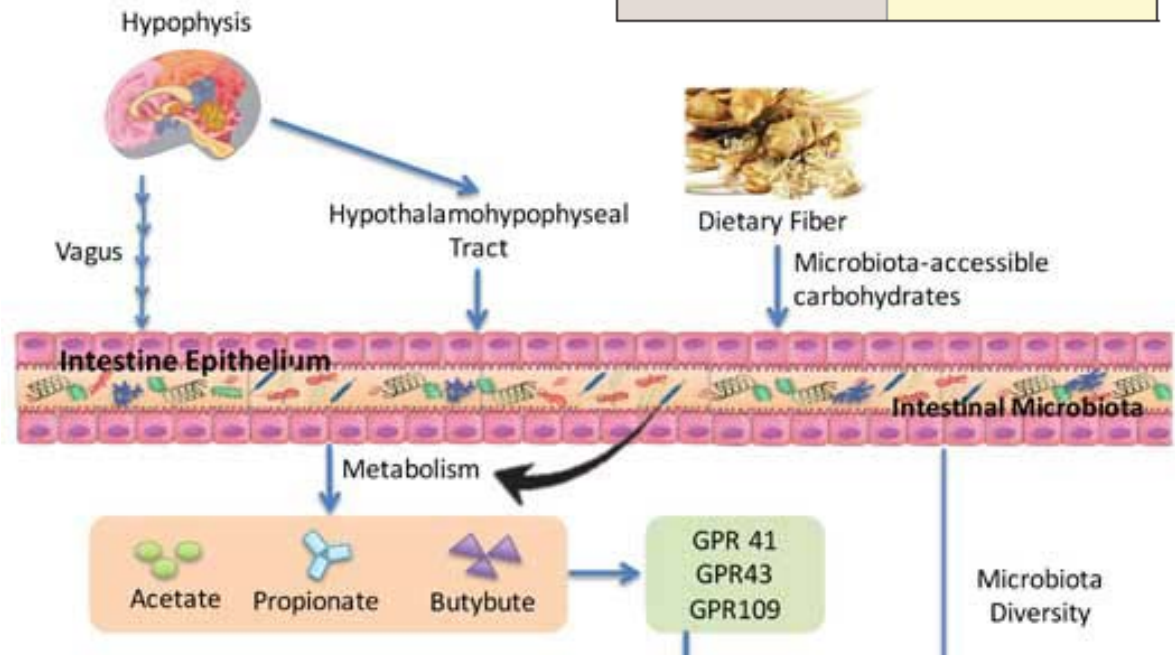
SCFAs:

Fermentação de Fibras alimentares

- ✓ **Butirato:**
↑Linfócitos Treg
- ✓ **Acetato**
- ✓ **Propionato**

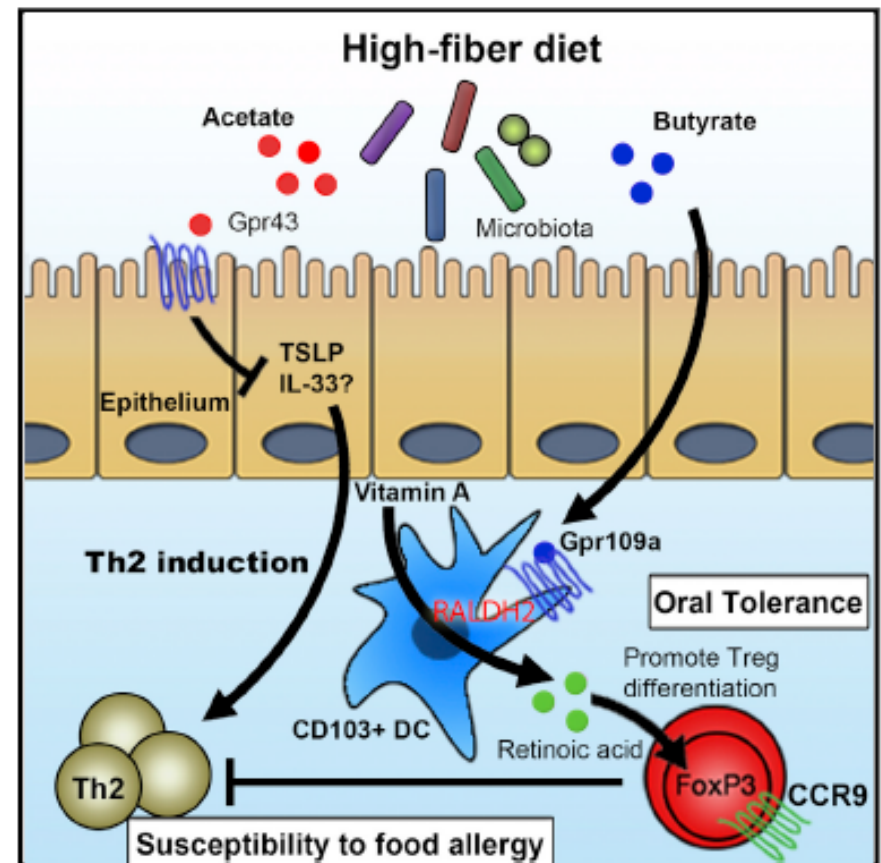
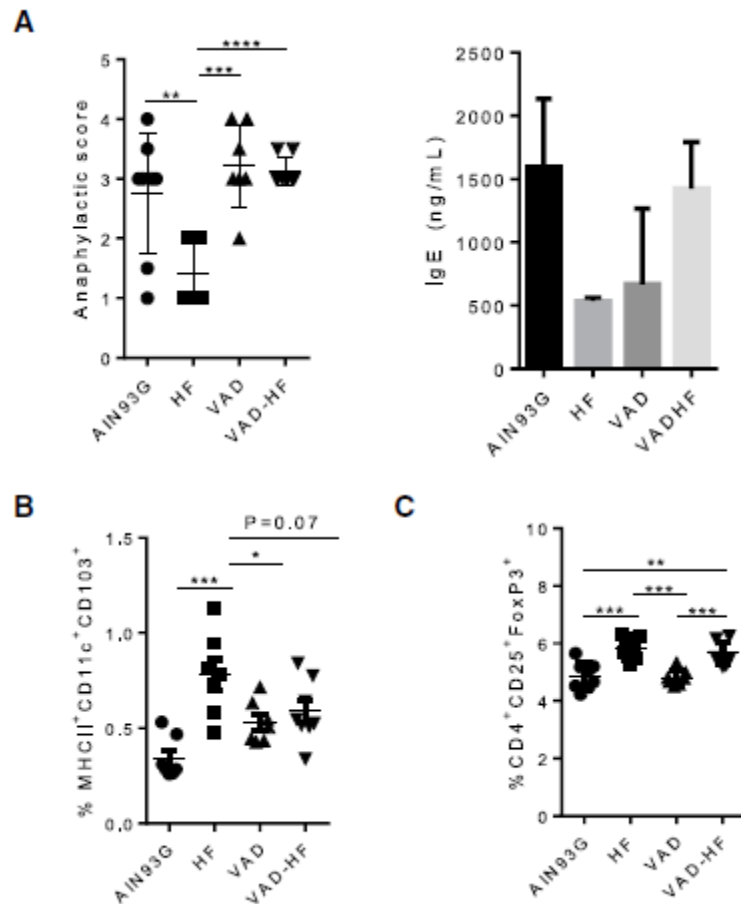
Tabela 31.1 Classificações das fibras alimentares

Tipos	Solubilidade
Celulose	Insolúvel
Hemicelulose	Insolúvel
Lignina	Insolúvel
Gomas	Solúvel
Pectinas	Solúvel

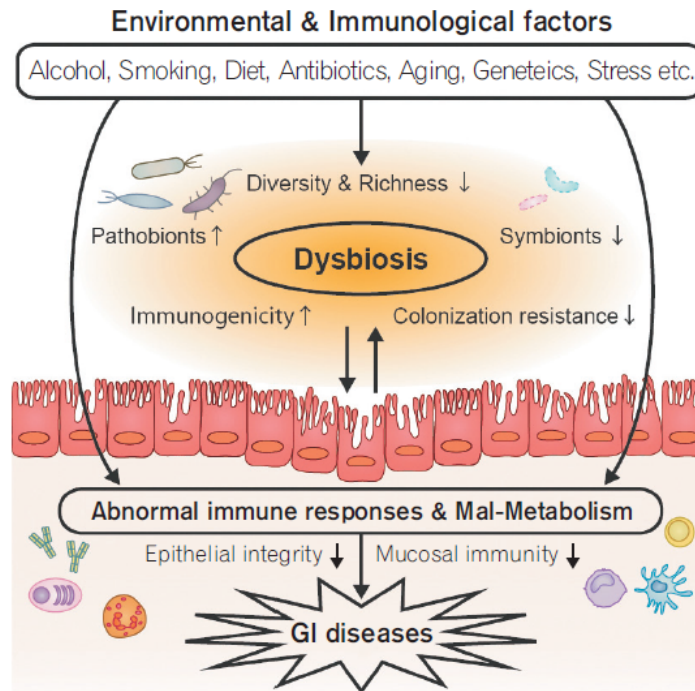
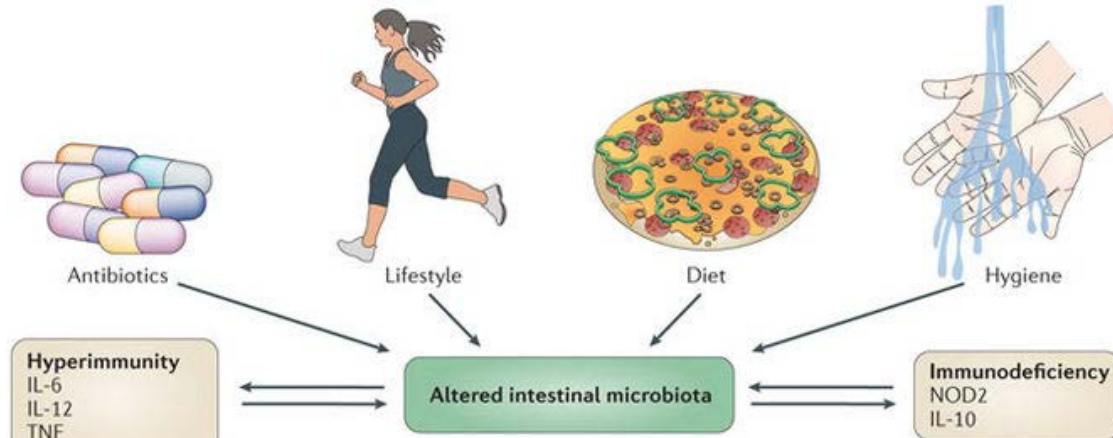


Cell Reports

Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways



DISBIOSE INTESTINAL E DOENÇAS

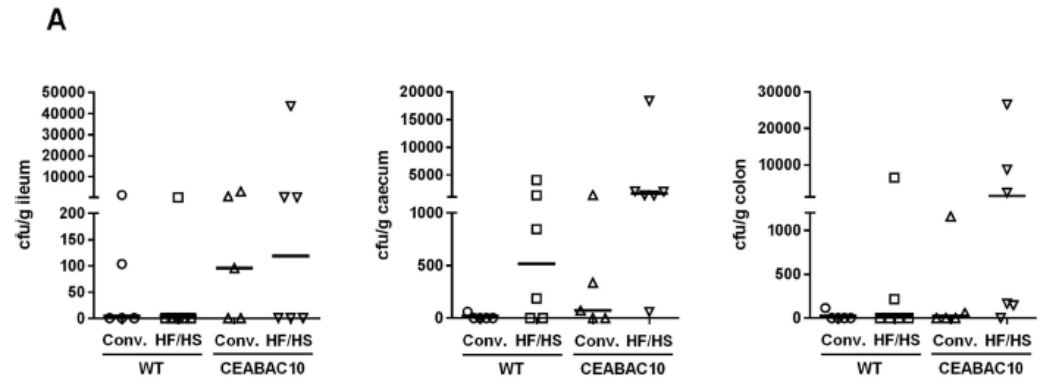


OPEN Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive *E. coli* infection and intestinal inflammation.

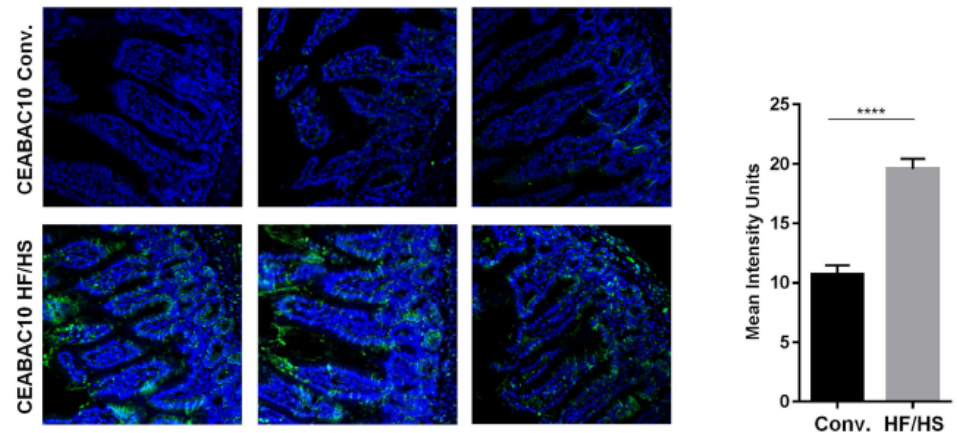
Received: 30 July 2015
Accepted: 02 December 2015
Published: 08 January 2016

HF/HS:
High-Fat/High-Sugar diet

Colite induzida por DSS:
Maior suscetibilidade



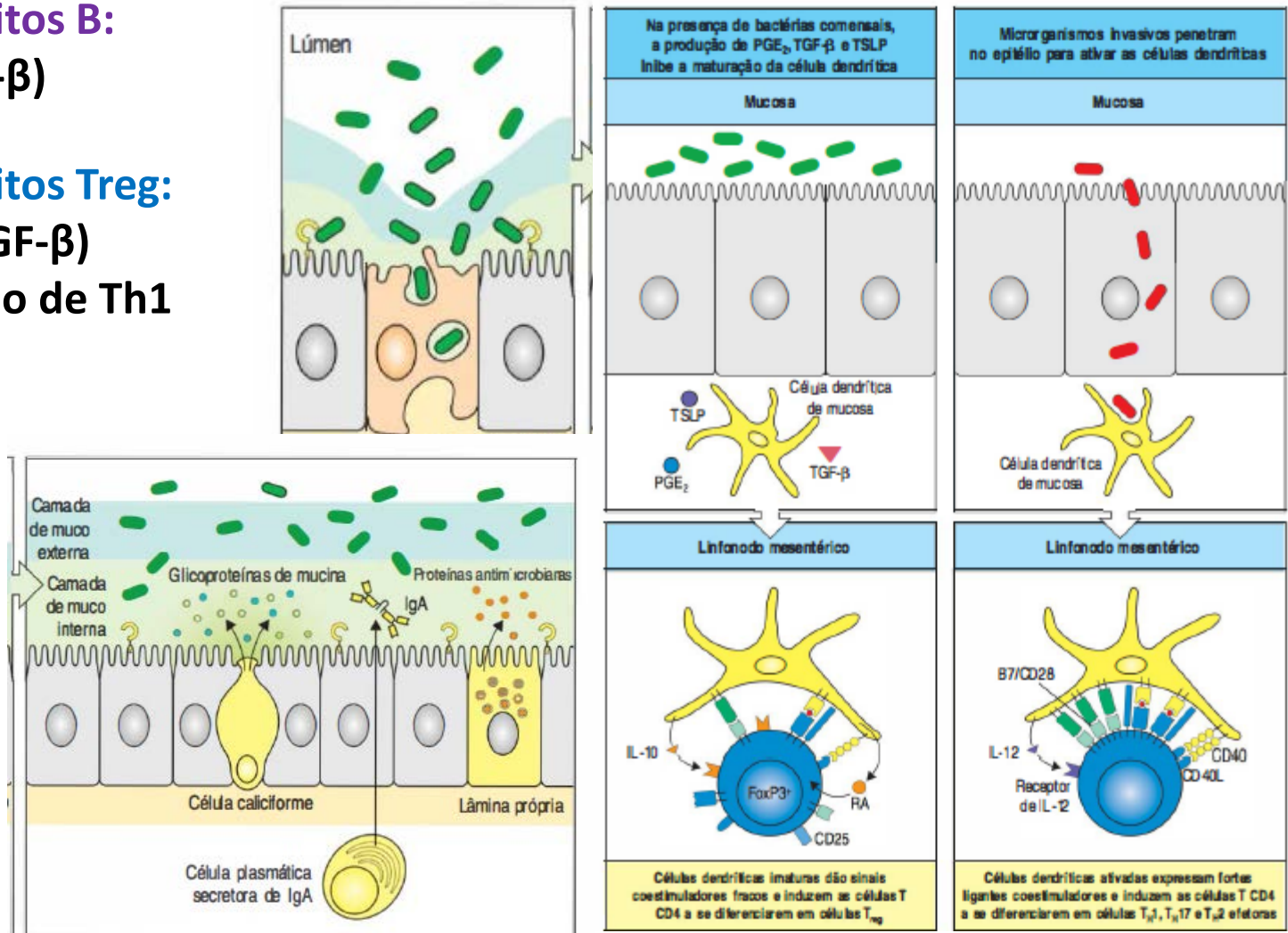
B



RECONHECIMENTO DE BACTÉRIAS COMENSAIS

1) Linfócitos B:
IgA (TGF- β)

2) Linfócitos Treg:
(IL-10, TGF- β)
Supressão de Th1
e Th17

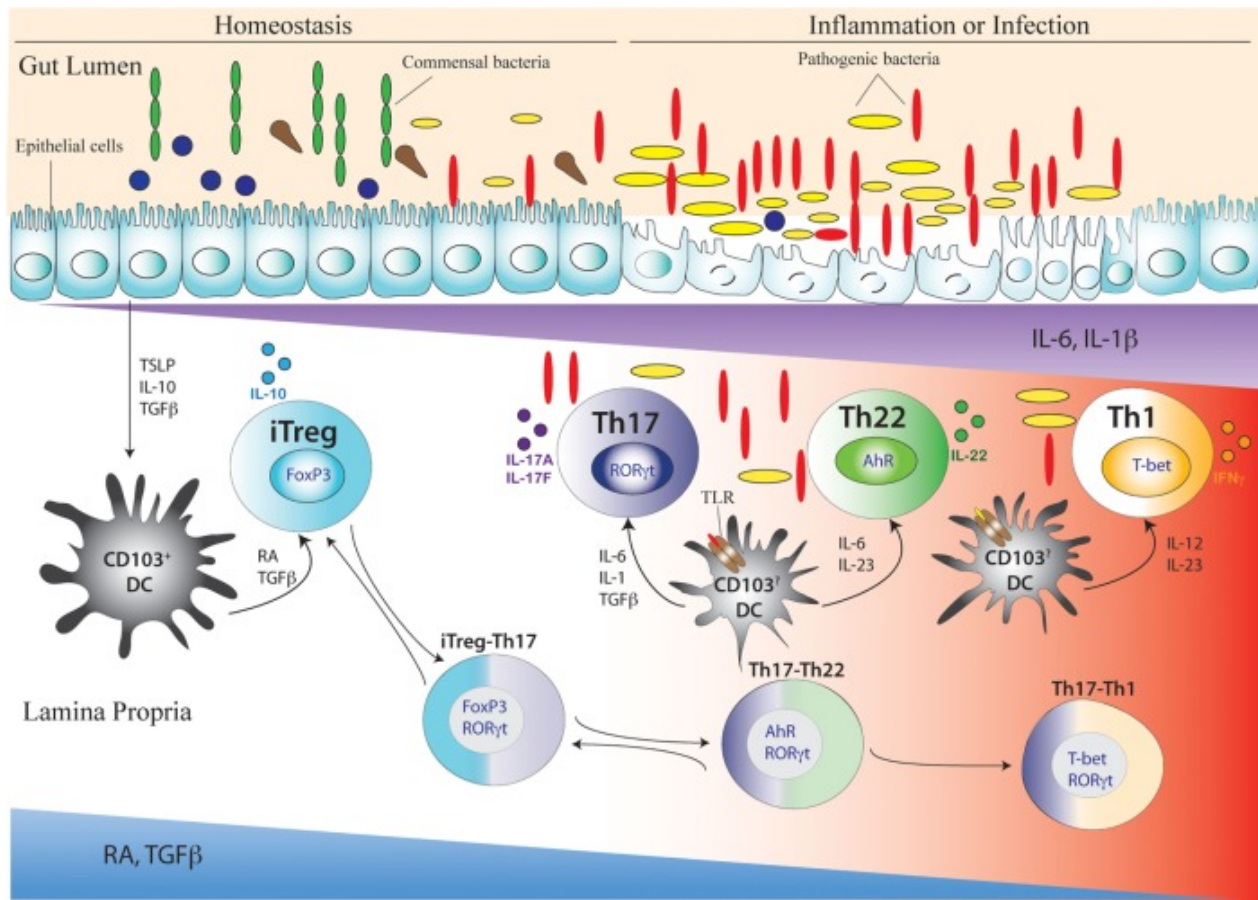


PGE₂: prostaglandina E₂

DIFERENCIAÇÃO TREG/ Th1/Th17

Bacteroides fragilis

Citrobacter rodentium ou *E. coli*

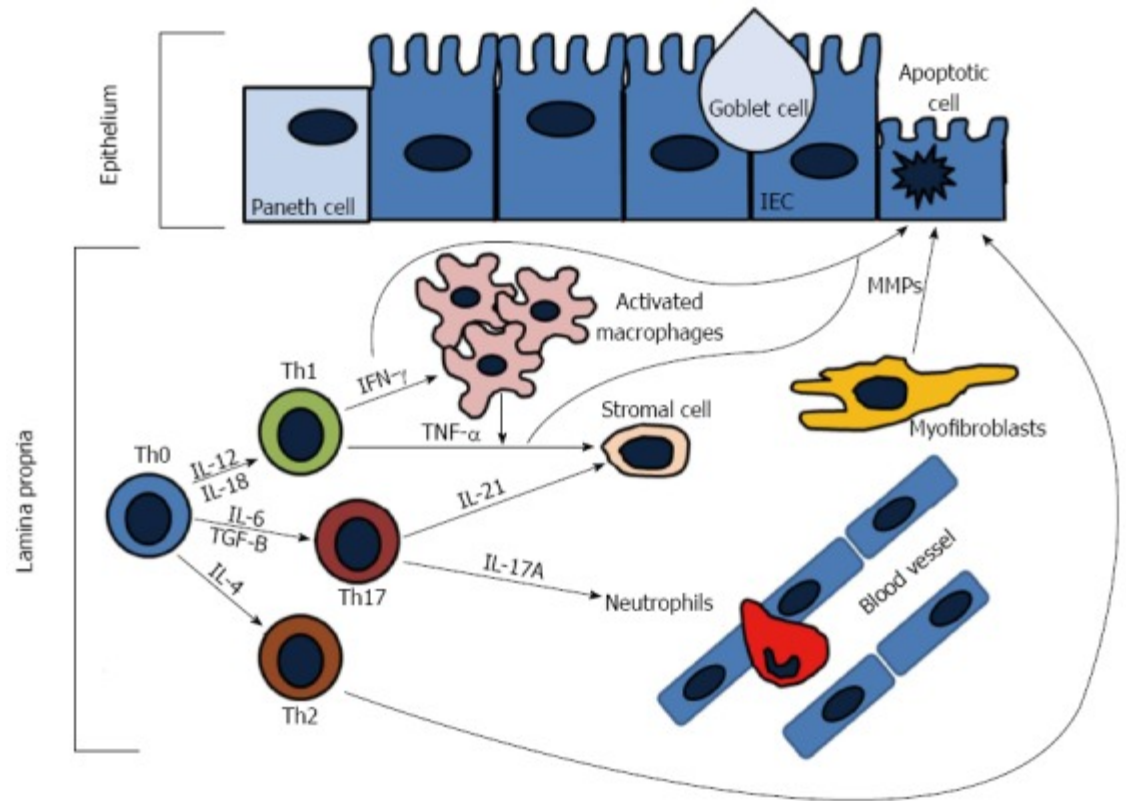
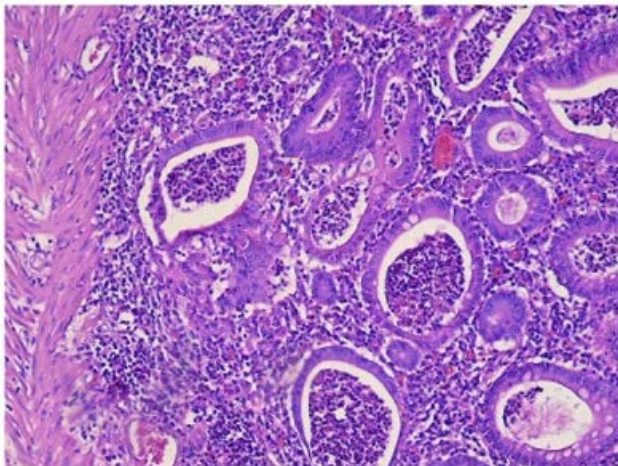


DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (IBD)

1) **Fatores genéticos:** Deficiência de NOD2 (MDP-defensinas)

2) **Mecanismo imunológico:** Perfil de resposta Th17/Th1 em detrimento de Treg (lesões intestinais)

3) **Manifestações clínicas:** Diarréia, dor abdominal vômitos e perda de peso



Doença de Crohn: íleo terminal
Colite ulcerativa: mucosa do cólon

Macrophage β 2-Integrins Regulate IL-22 by ILC3s and Protect from Lethal *Citrobacter rodentium*-Induced Colitis

LAD: Deficiência de adesão leucocitária (CD18)

