



Respuesta inmunitaria de las mucosas

Dra. Diana Ortiz Princz
Cátedra de Inmunología
EJMV



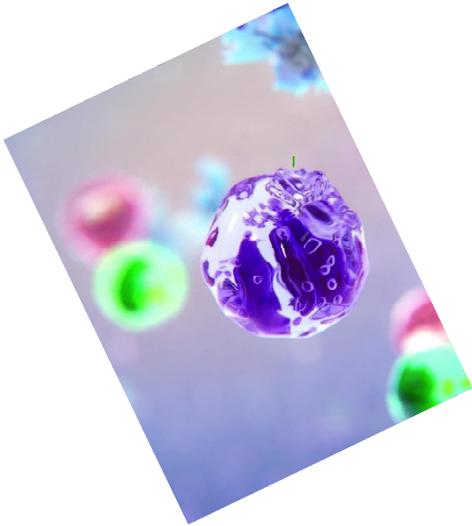
Objetivos

1. Describir los componentes del sistema inmunitario de las mucosas.
2. Definir las funciones del sistema inmunitario de las mucosas y sus componentes.
3. Describir los sitios inductores y efectores de la respuesta inmunitaria de las mucosas.
4. Describir las funciones de la IgA secretora, sus propiedades y función como principal componente efector de la respuesta del sistema inmunitario de las mucosas. Papel en la modulación y tolerancia.

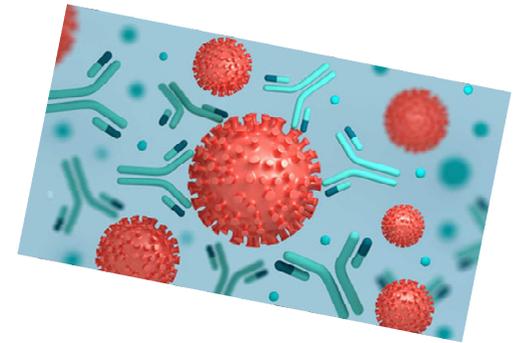
Características de la inmunidad regional

| REGIÓN | DESAFÍOS | CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS ESPECIALES | CÉLULAS O MOLÉCULAS ESPECIALIZADAS: FUNCIONES |
|-----------------------------|---|--|---|
| TUBO DIGESTIVO | Tolerancia: Ag alimentarios, microbiota habitual, respuesta a patógenos | Amígdalas, Placas de Peyer, folículos en la lámina propia. | Células ep.intestinales: secreción de moco. Células M: captación de Ag luminal. Células de Paneth: producción de defensinas. IgAs , IgMs: neutralización de Ag. Subgrupos de CD: captación de ag, inducción de tolerancia de LT y activación de LT, inducción de cambio de clase a IgA en LB. |
| SISTEMA RESPIRATORIO | Exposición a mezcla de microorganismos patógenos e ino cuos de transmisión aérea. | Adenoides | Células epiteliales respiratorias ciliadas: producción de moco y defensinas. IgAs, IgMs: neutralización |
| SISTEMA INMUNITARIO CUTÁNEO | Gran área de superficie | Barrera epitelial escamosa, estratificada queratinizante. | Queratinocito: producción de queratina, secreción de citocinas y defensinas. Células de Langerhans: captación de Ag epidérmicos. Subgrupos de CD: captación de ag, inducción de tolerancia de LT y activación de LT, adquisición del fenotipo de alojamiento cutáneo. |

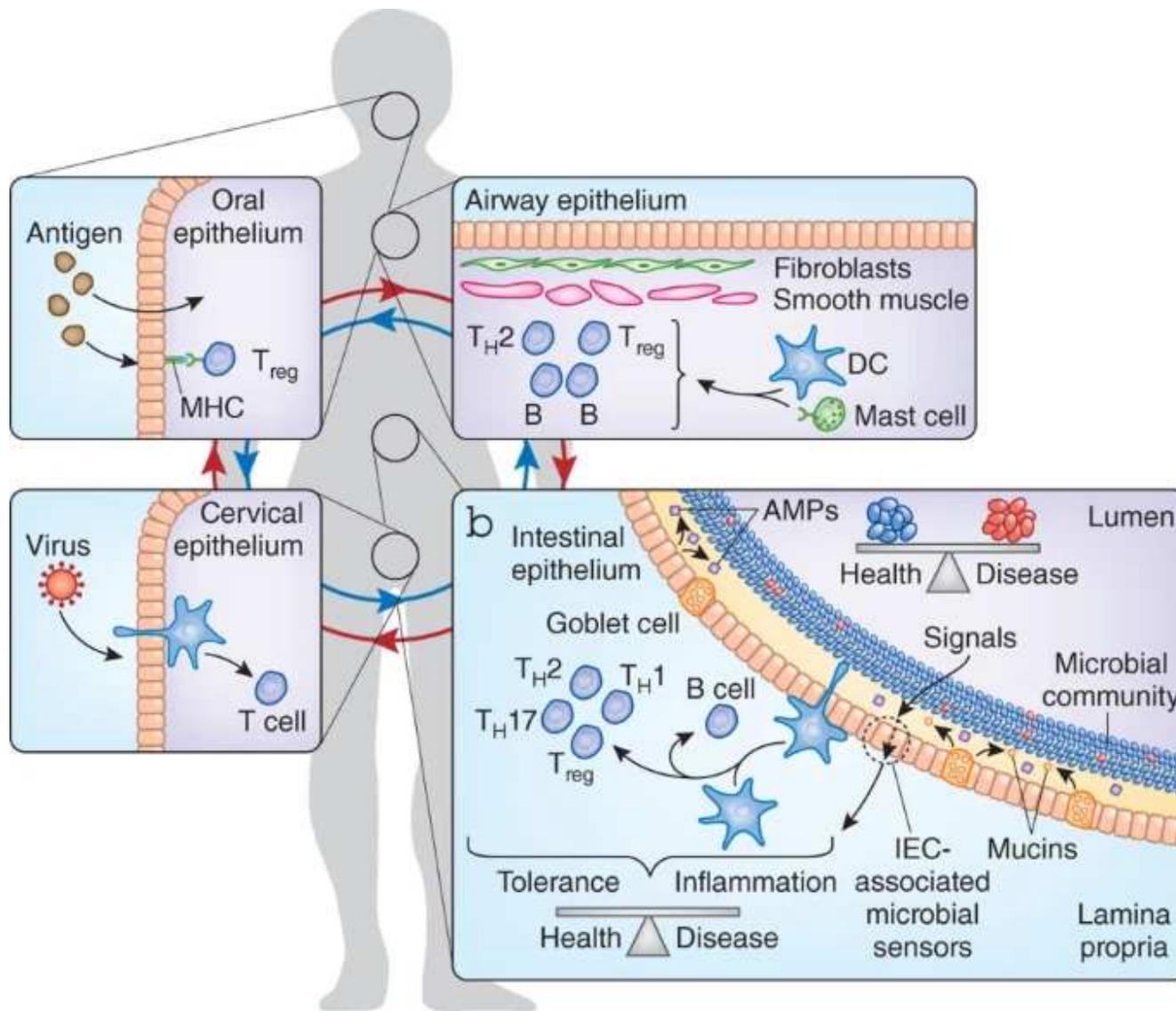
Tolerancia



Regulación



Defensa



Número aproximado de linfocitos en diferentes tejidos

| Tejido | Número de linfocitos aprox. |
|----------------|-----------------------------|
| Bazo | 72×10^9 |
| Médula Ósea | 50×10^9 |
| Sangre | 10×10^9 |
| Piel | 20×10^9 |
| Tubo digestivo | 50×10^9 |

Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)

Organización del Sistema Inmunitario Secretor (SIS)

Sitios inductores: Zonas de procesamiento e inicio de la respuesta inmune

Sitios efectores:
Zonas de respuesta (humoral y celular)

Tejido linfoide organizado (folículos)
Placas de Peyer: células M Células epiteliales diferenciadas, CD sub epiteliales

Tejido linfoide difuso

BALT

GALT

NALT

Células de amplia distribución localizadas en la lámina propia de la mucosa

Activación

Tejido
linfoide
organizado

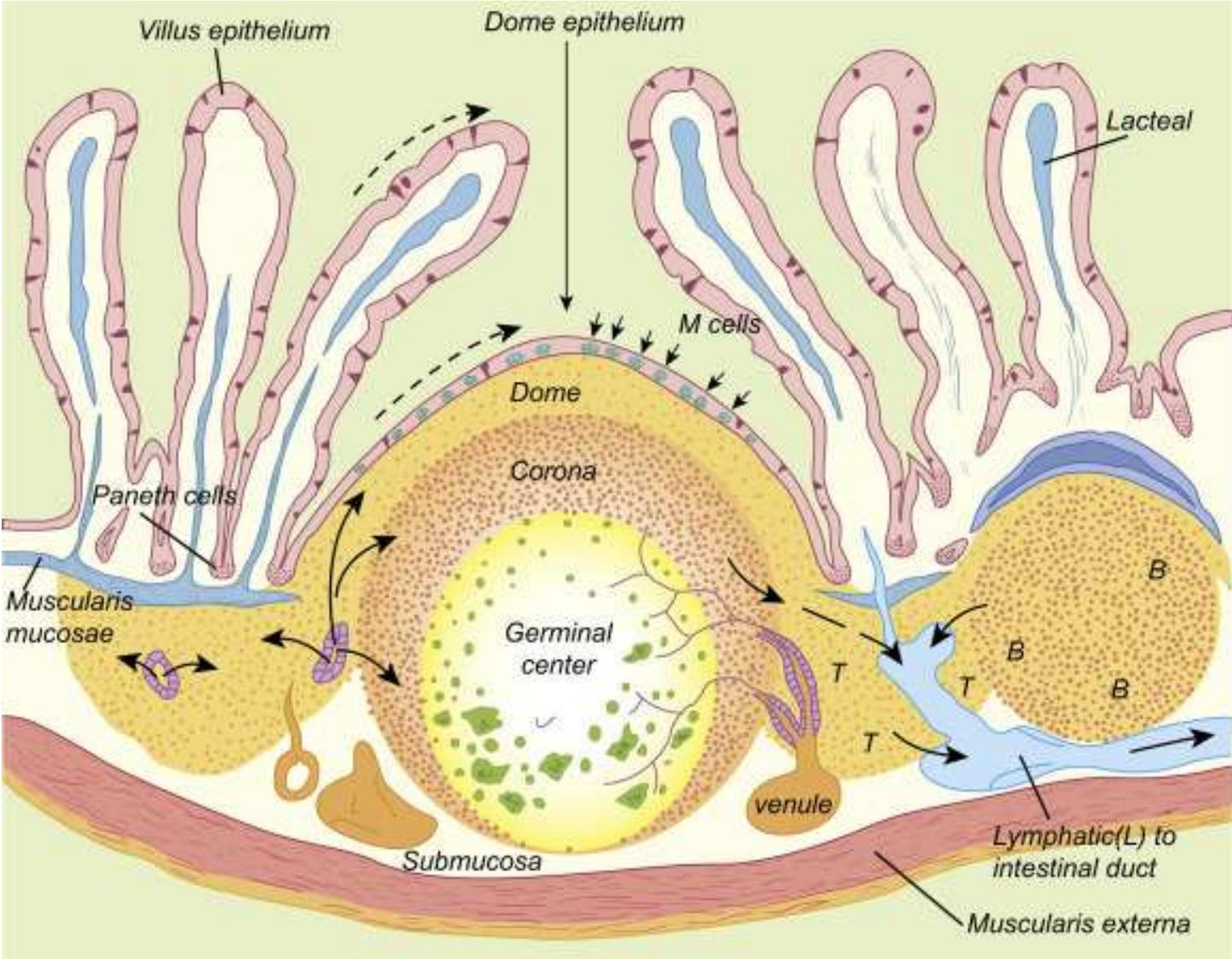
- Sitios de **entrada** de antígenos
- **Inducción** de respuestas inmunitarias

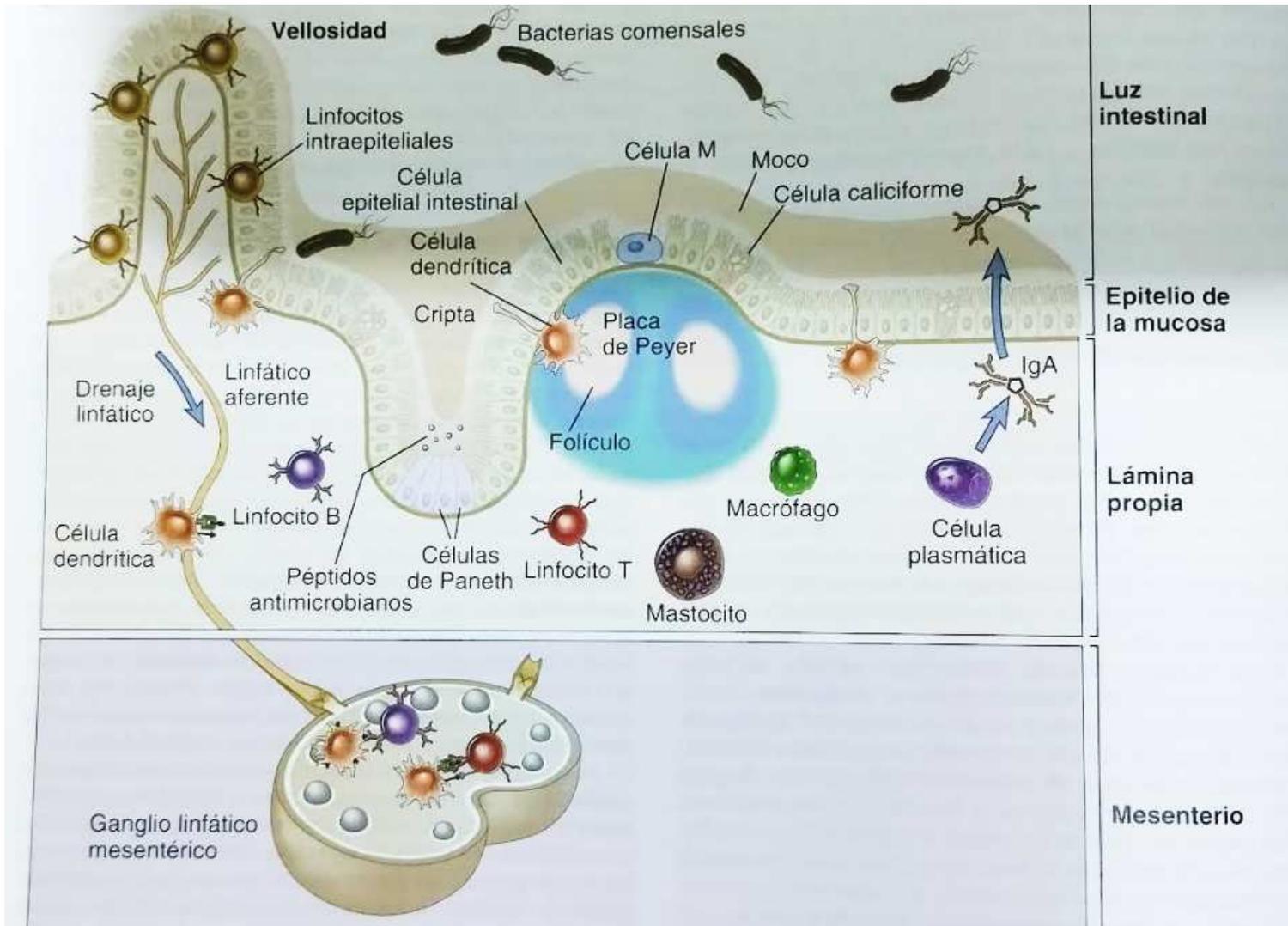
Tejido
linfoide
difuso

- Sitios donde los **antígenos interactúan** con las **células diferenciadas**
- **Liberación de AB's** por LB
- Inducción de **reacciones citotóxicas o colaboradoras** por LT

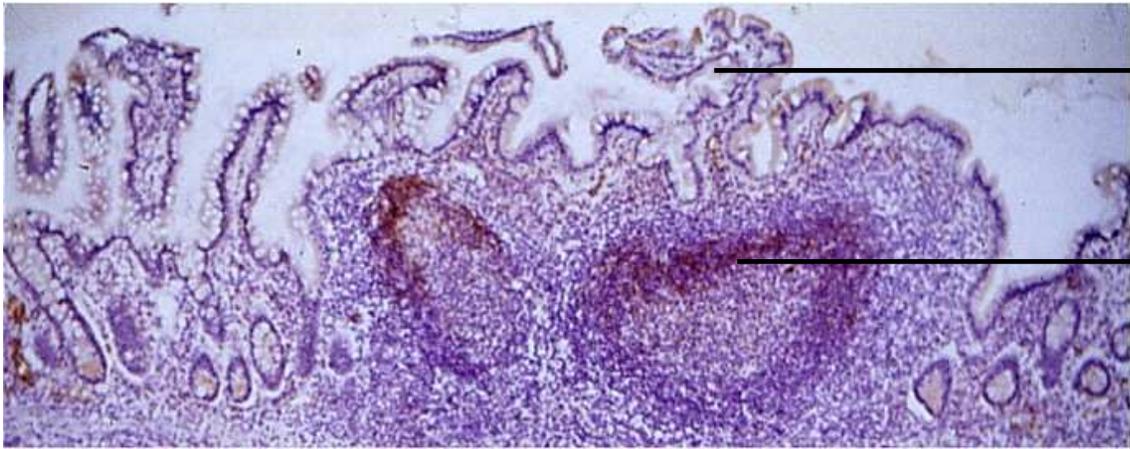
Características anatómicas comunes a los sistemas inmunitarios regionales

- ✓ Barrera epitelial externa.
- ✓ Tejido conjuntivo subyacente. Contiene células de diversos tipos distribuidas de forma difusa, necesarias para la RI innata y adaptativa.
- ✓ Ganglios linfáticos de drenaje, inicio y amplificación de las respuestas inmunitarias adaptativas.





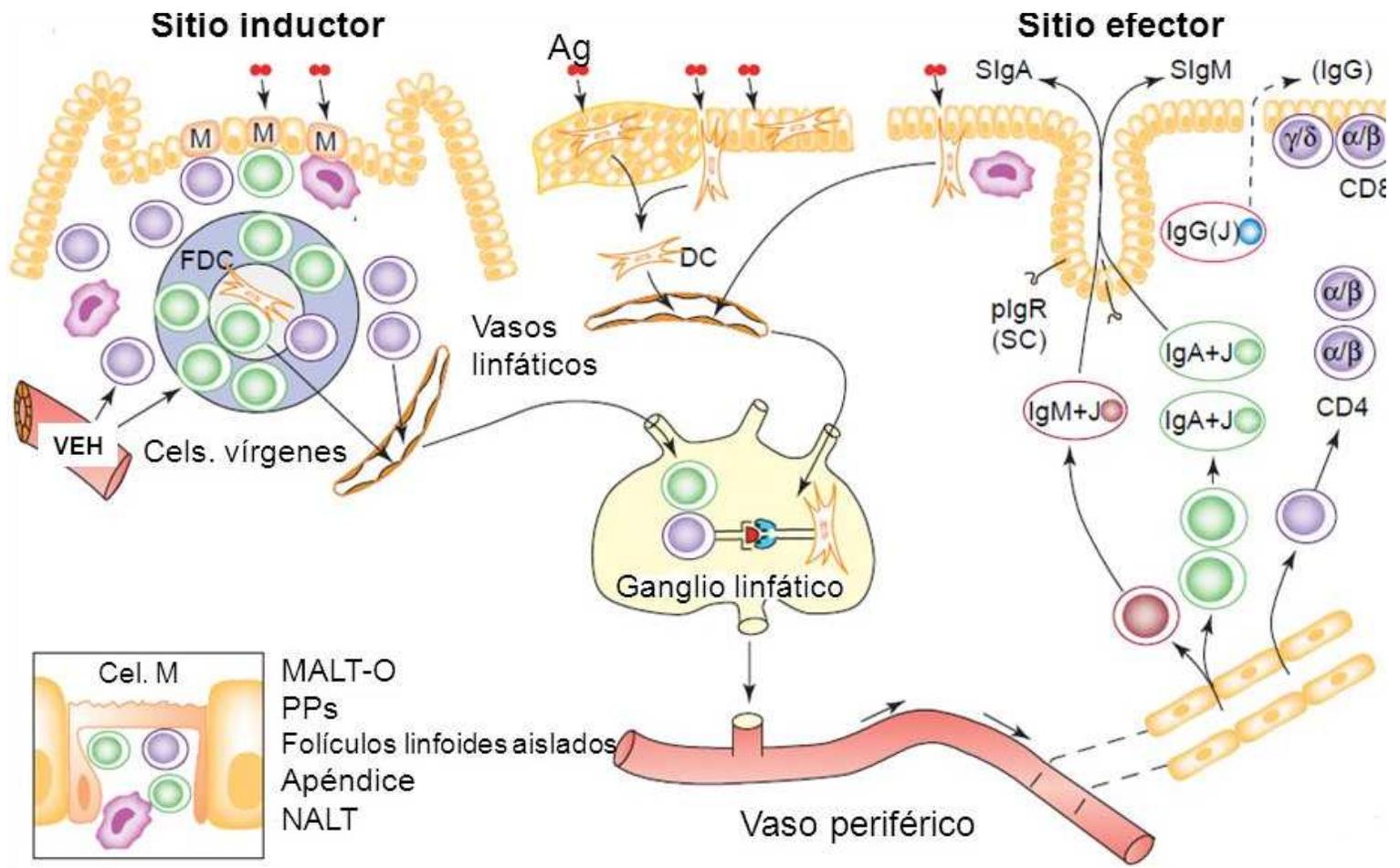
Sistema inmunitario intestinal, componentes celulares del SI mucoso intestinal.



Epitelio de la mucosas

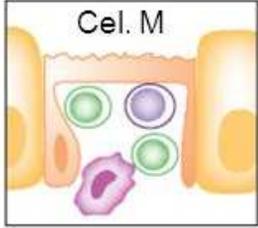
Placas de Peyer

Tejido linfático mucoso en el intestino.



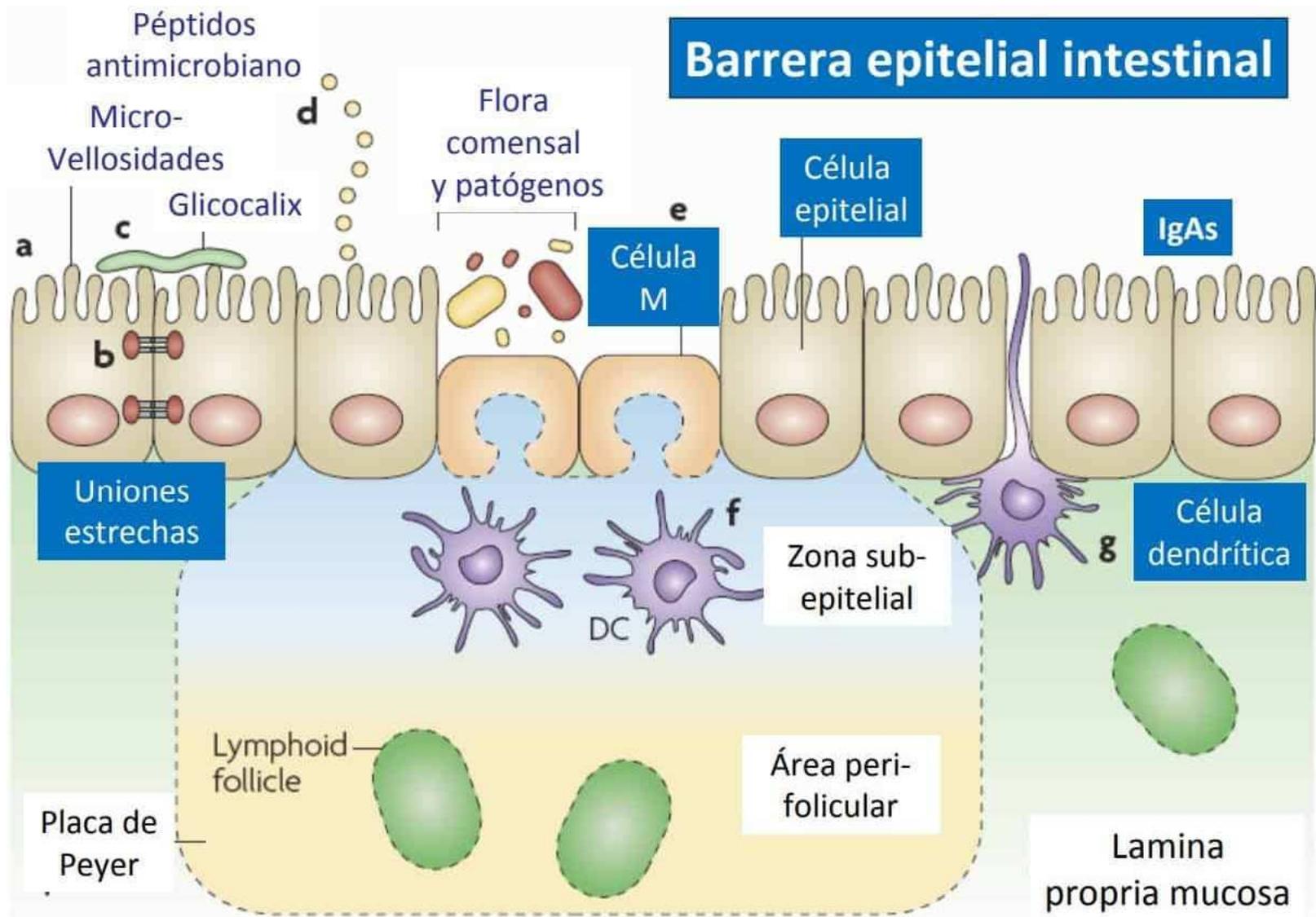
Sitio inductor

Sitio efector

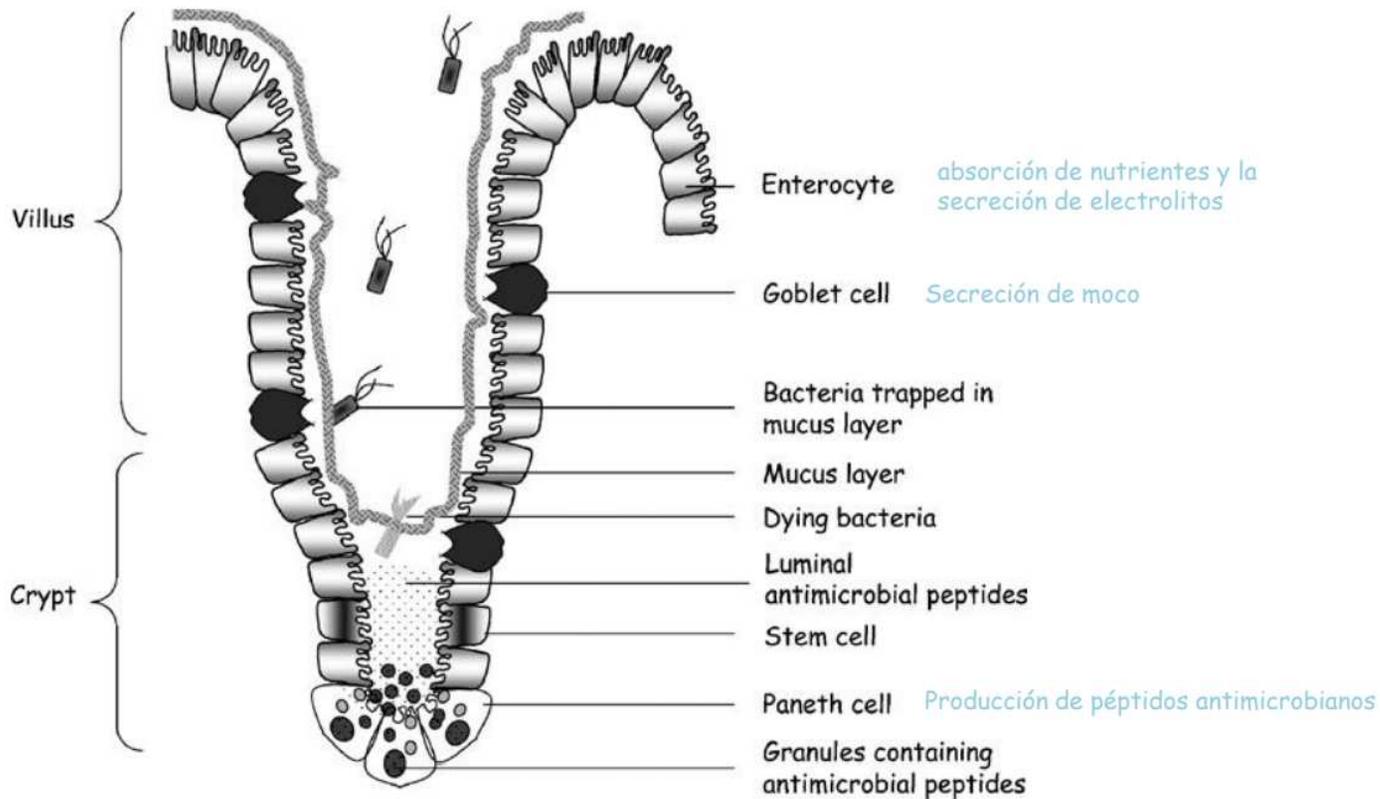


- MALT-O
- PPs
- Folículos linfoides aislados
- Apéndice
- NALT

Vaso periférico



Epitelio intestinal



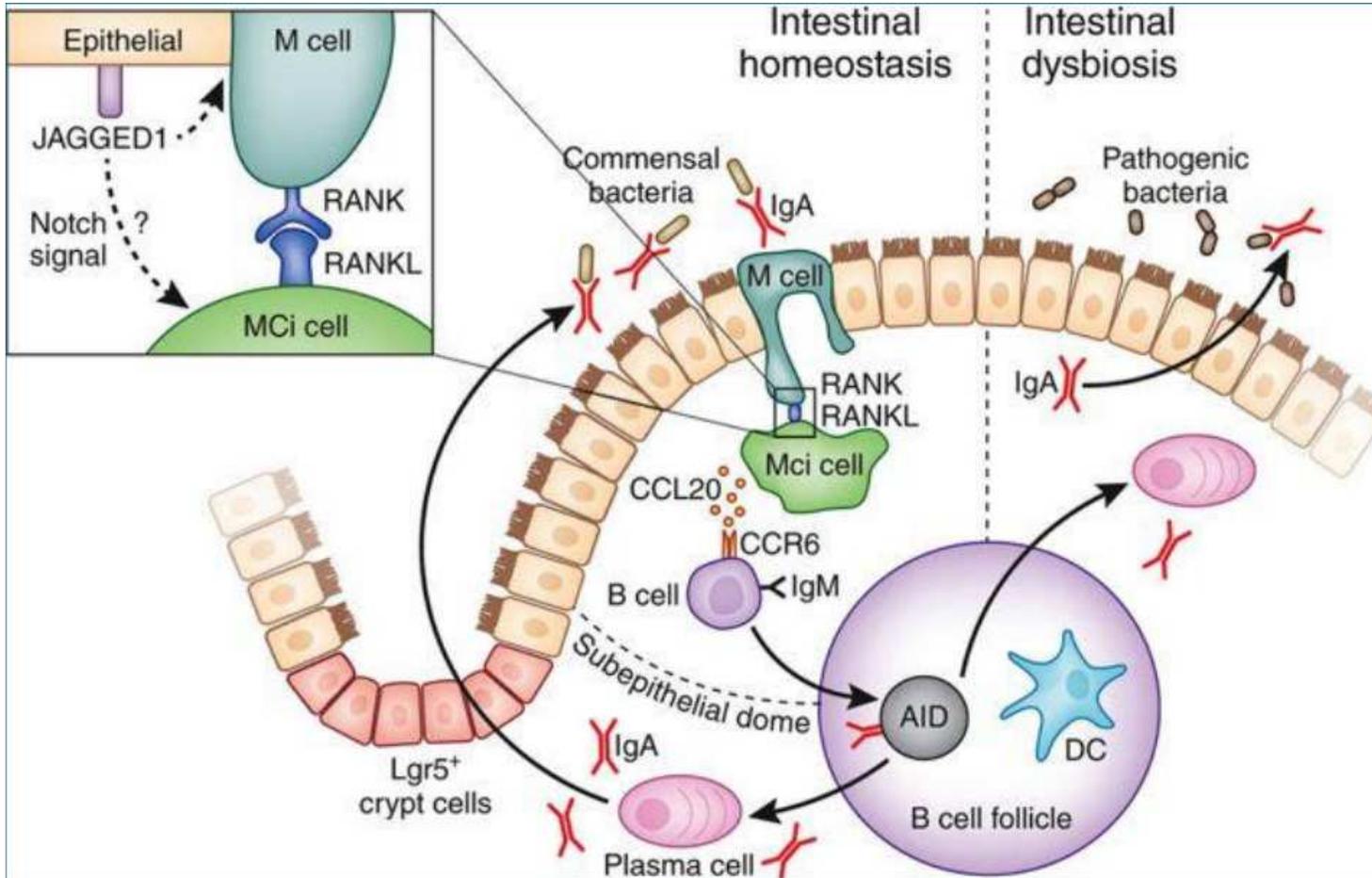
Son células no fagocíticas que pueden prevenir la invasión

Expresan TLRs como sensores de agentes infecciosos.

Tienen función de CPA NO profesionales.
NO expresan B7.1 ni B7.2 ni ICAM-1

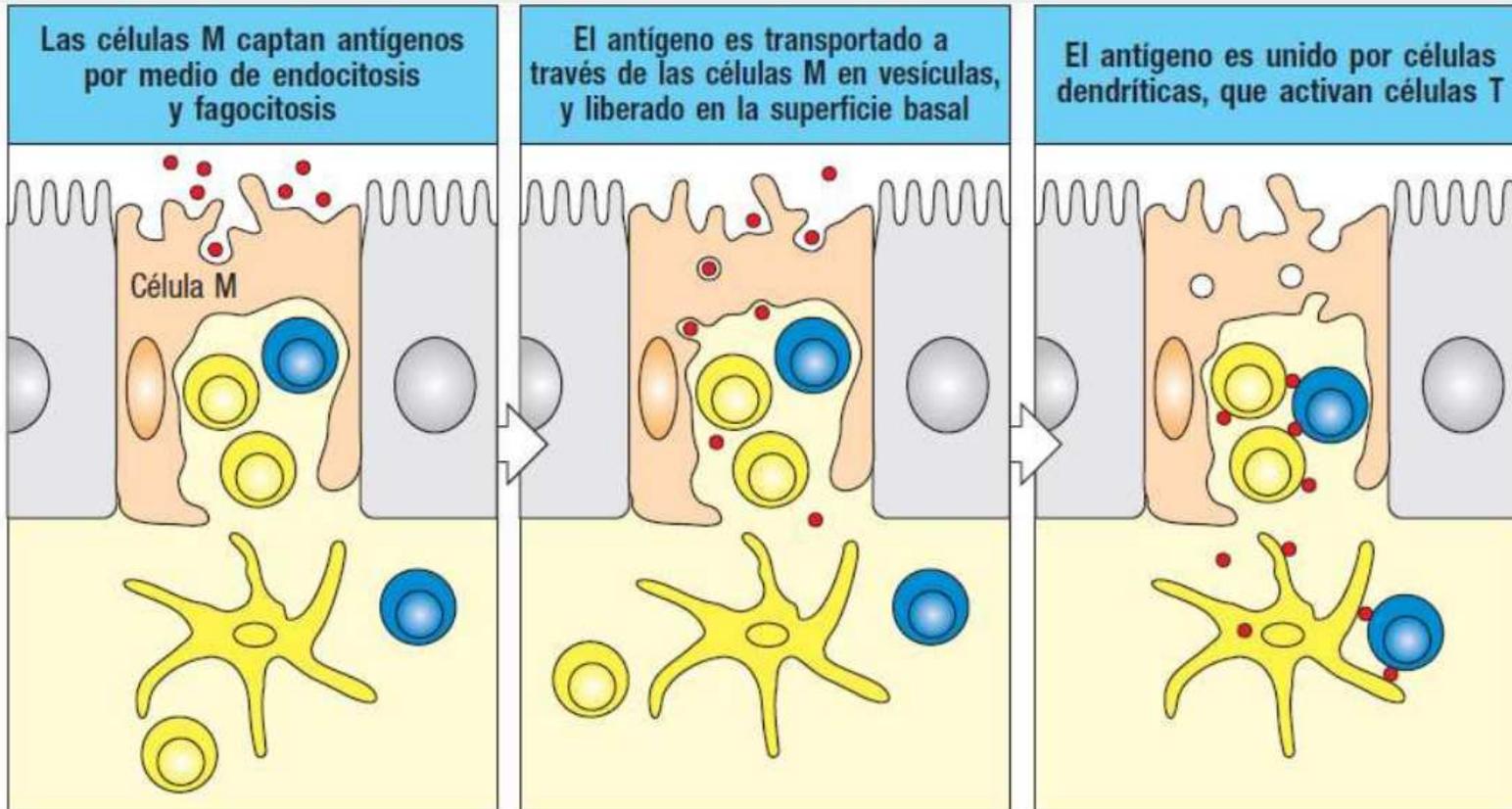
Ausencia de adecuadas moléculas co-estimuladoras

Célula M



Se ubican en el epitelio asociado a los sitios inductores Organizados.

- Son células epiteliales Diferenciadas.
- Se caracterizan por la ausencia de vellosidades en la membrana apical y por largas invaginaciones formando bolsillos de la membrana basolateral.
- Expresan carbohidratos en su superficie que les permiten interactuar con distintos agentes patógenos.



Toman y liberan antígenos directamente a folículos adyacentes

- Transporte vesicular de antígenos
- Partículas activan Respuesta Inmunitaria en Placas de Peyer

Alicuotas pequeñas de Antígenos de la dieta inducen tolerancia (Favorecen Células T CD4 supresoras, productoras de TGF- β), supresión de respuestas pro- inflamatorias

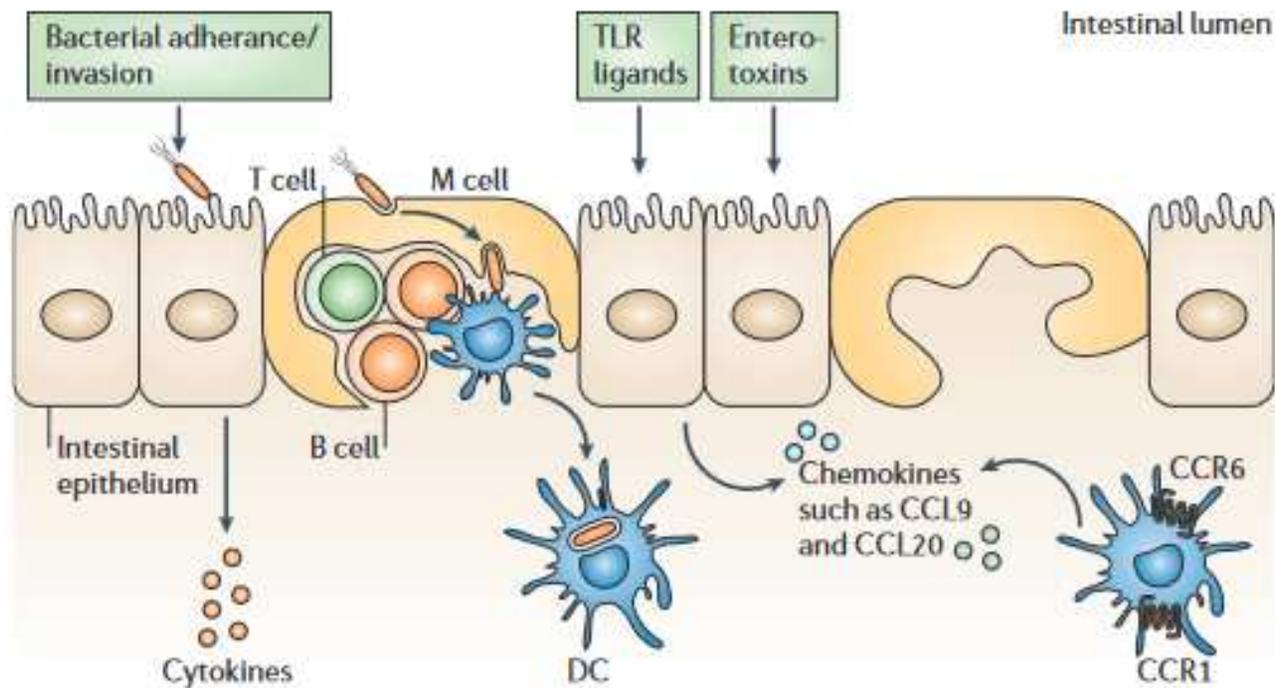
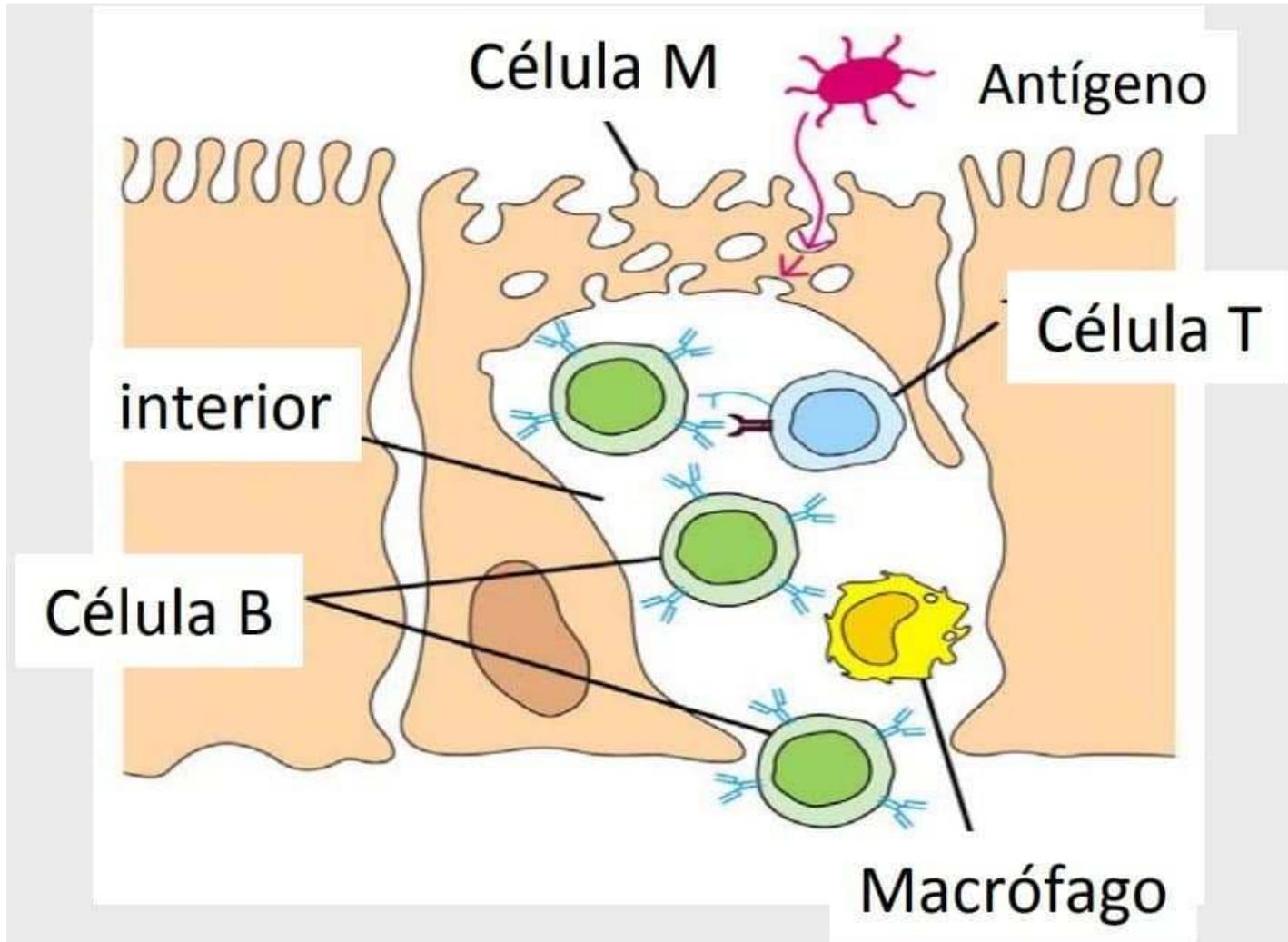


Figure 3 | Functions of the follicle-associated epithelium. The follicle-associated epithelium (FAE) contains microfold (M) cells that are specialized for endocytosis and rapid transepithelial transport of intact antigens and microorganisms into intraepithelial pockets that contain B and T cells and occasional dendritic cells (DCs). The majority of FAE cells are enterocytes with apical microvilli coated by a thick brush border glycocalyx. FAE enterocytes do not transport antigens, but they might contribute to antigen sampling by sensing luminal pathogens and their products and releasing cytokine and chemokine signals that attract and activate DCs. CCL, CC-chemokine ligand; CCR, CC-chemokine receptor; TLR, Toll-like receptor.

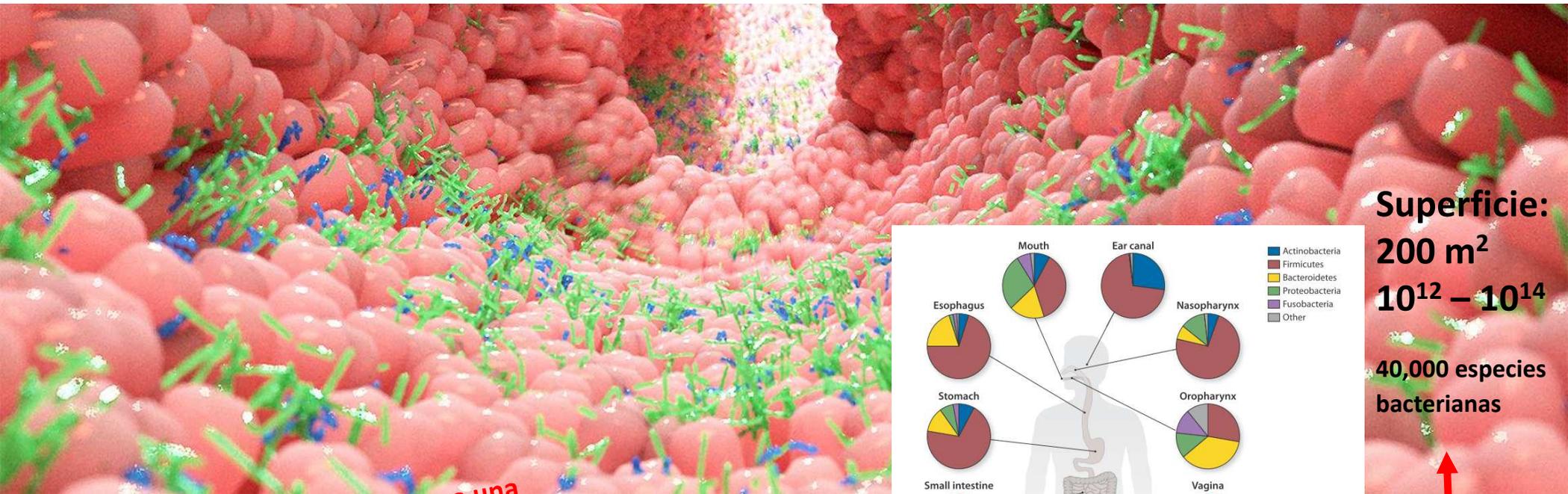
Células M

- Secretan CCL9 y CCL20 para promover el reclutamiento de células dendríticas a las placas de Peyer o folículos linfoides aislados y promover la subsecuente presentación antigénica
- Sitio ideal para la entrada de microorganismos (*Salmonella*, VIH, priones)



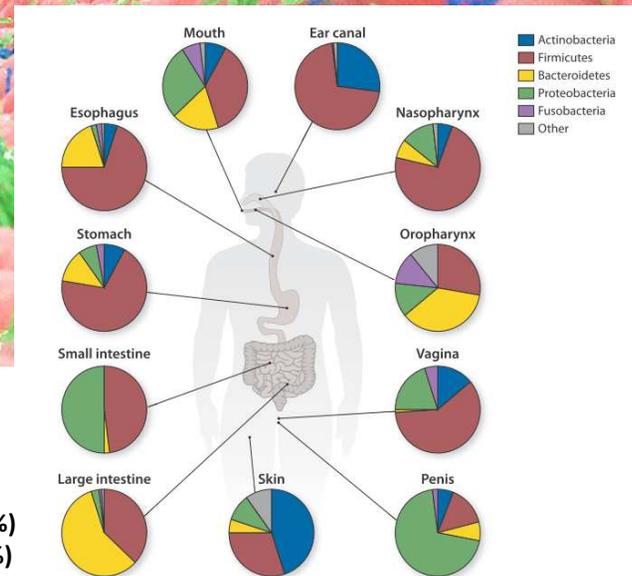
Los microorganismos han co-evolucionado con el ser humano y éste necesita a su microbiota.

En el cuerpo humano viven aproximadamente 100 billones de microorganismos



¿Modulación de la microbiota para una mejor evolución de las enfermedades?

Firmicutes (Abundancia relativa = 65%)
Bacteroidetes (Abundancia relativa = 23%)
Actinobacteria (Abundancia relativa = 5%)

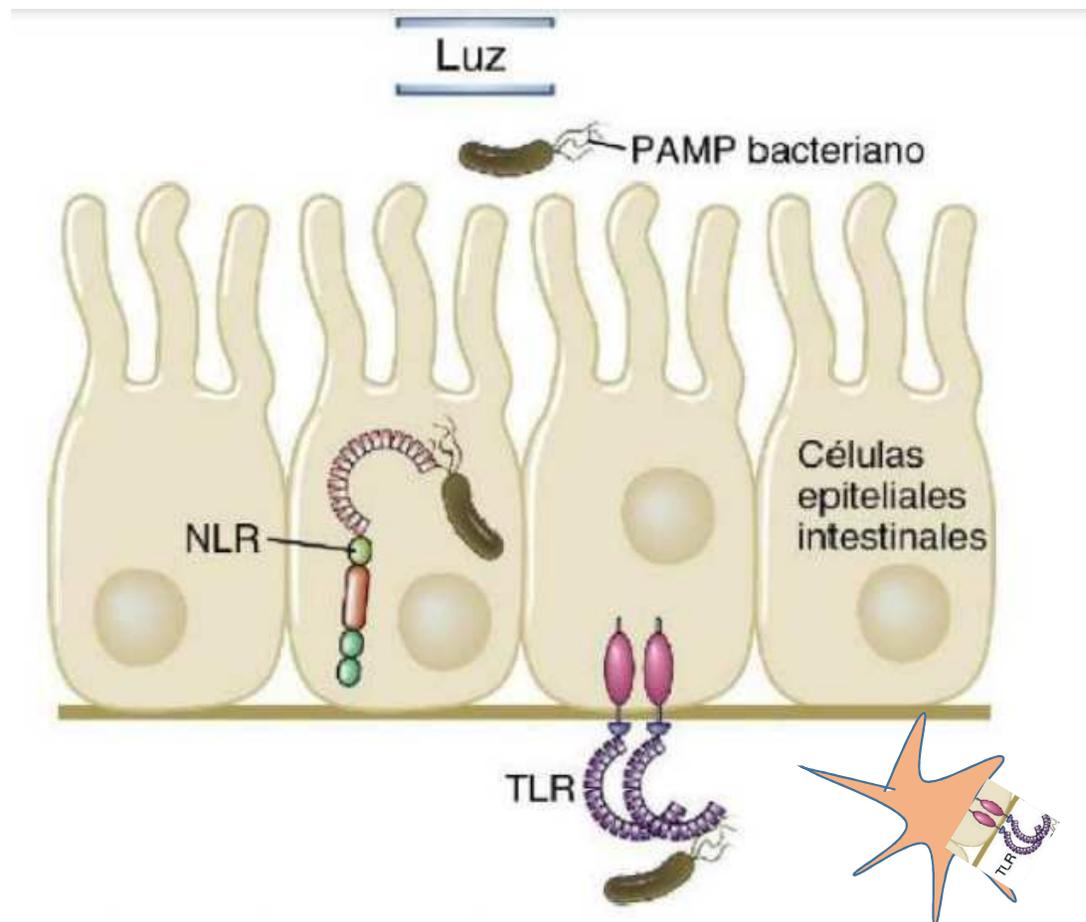


Superficie:
200 m²
10¹² – 10¹⁴
40,000 especies bacterianas

Intestinal
Ocular
Cutánea
Respiratoria
Genital

RI Innata en el tubo digestivo

- ✓ Barrera física y química “inespecífica”: células epiteliales, producción de moco,, uniones intercelulares, sustancias antimicrobianas, CD, macrófagos.
- ✓ La mucina secretada (proteínas glicosiladas) forma una barrera física, restringe el contacto Ag-células. Epitelial. IL-1, IL-4, IL-6, IL-9, IL-13, TNF, inducen la producción de mucinas.
- ✓ Defensinas producidas por las células epiteliales.
- ✓ Células epiteliales (secretan citocinas como la IL8) - Células de Paneth (secretan péptidos antimicrobianos) - Epitelio activo, las células expresan TLRs y NODs y a través de ellos reconocen a los patógenos.



Receptores para PAMP expresados en el citoplasma y en la membrana basolateral de la célula epitelial.

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.

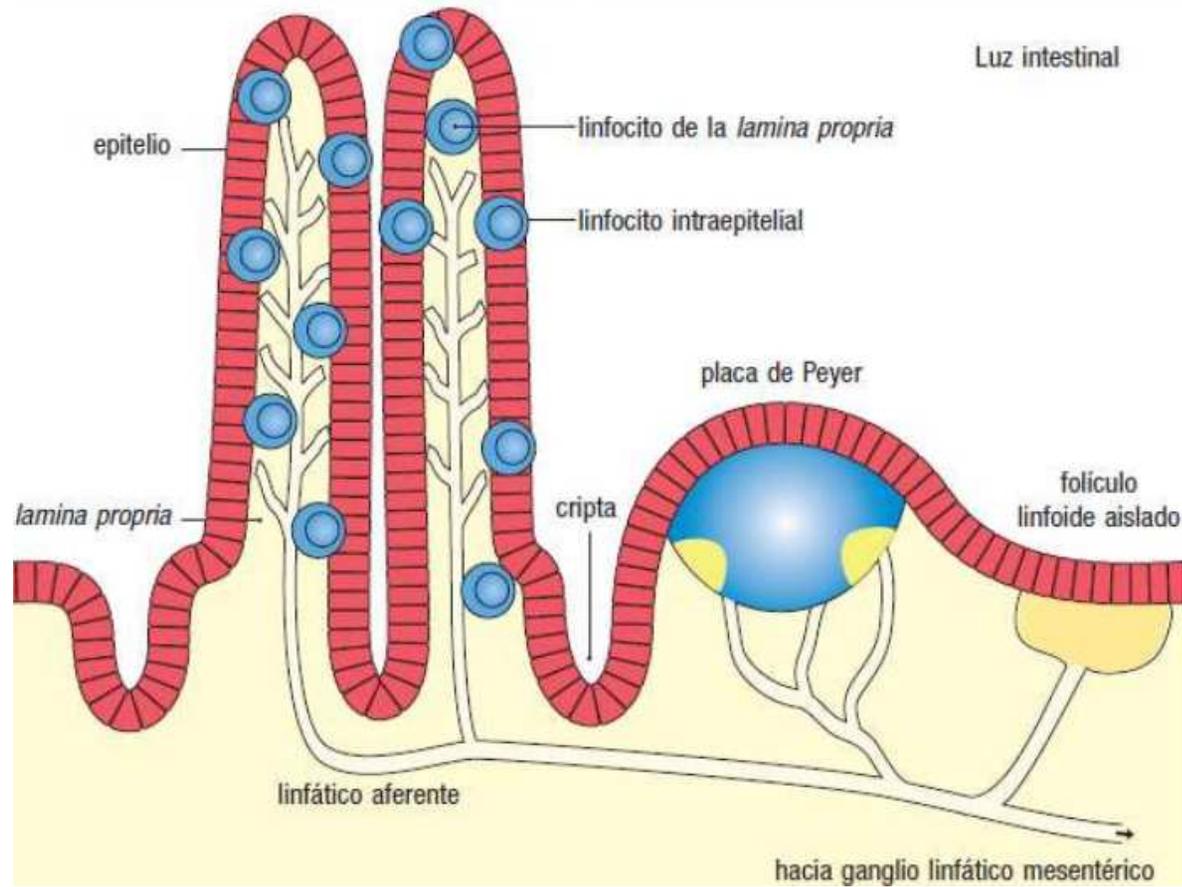
RI adaptativa en el tubo digestivo

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

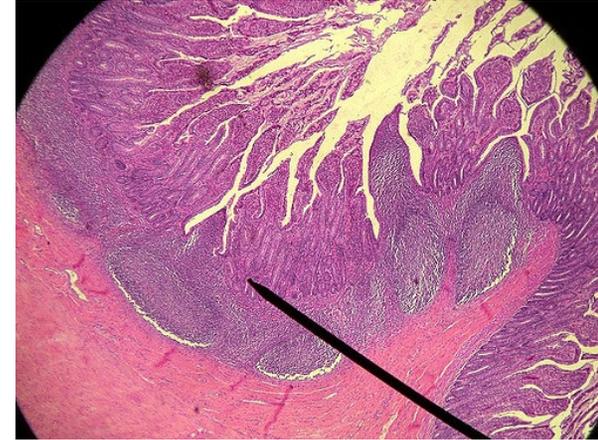
Los linfocitos intestinales se encuentran en tejidos organizados donde se inducen respuestas inmunitarias, y dispersos en todo el intestino, donde llevan a cabo funciones efectoras

Células linfoides dispersas

Tejidos linfoides organizados

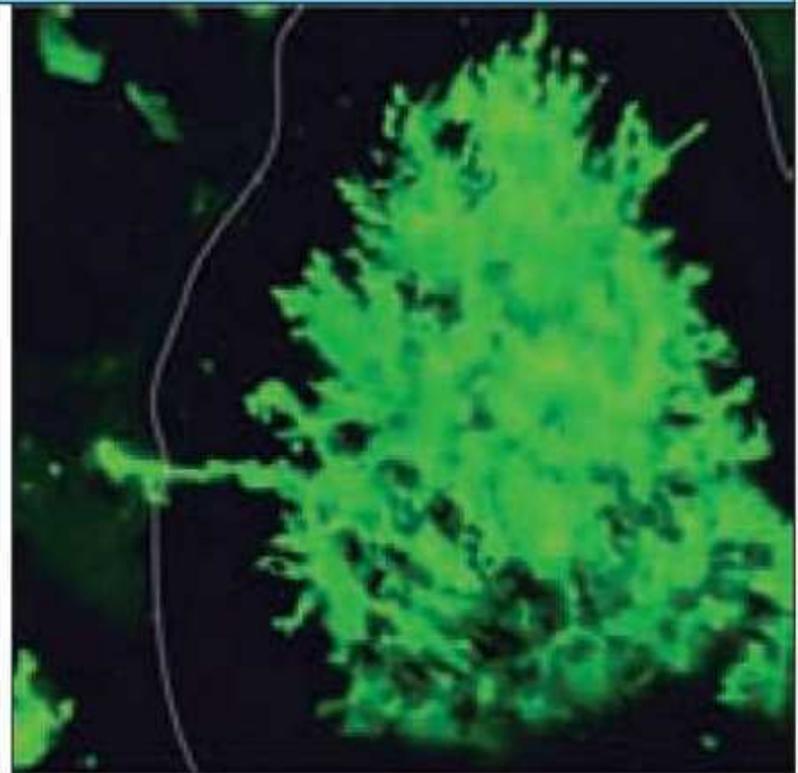
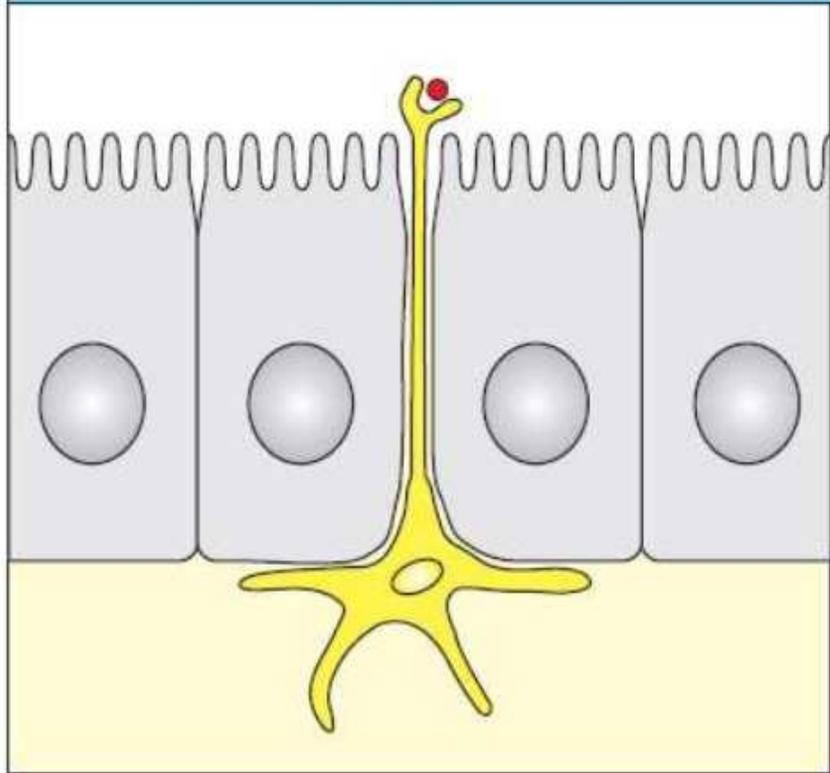


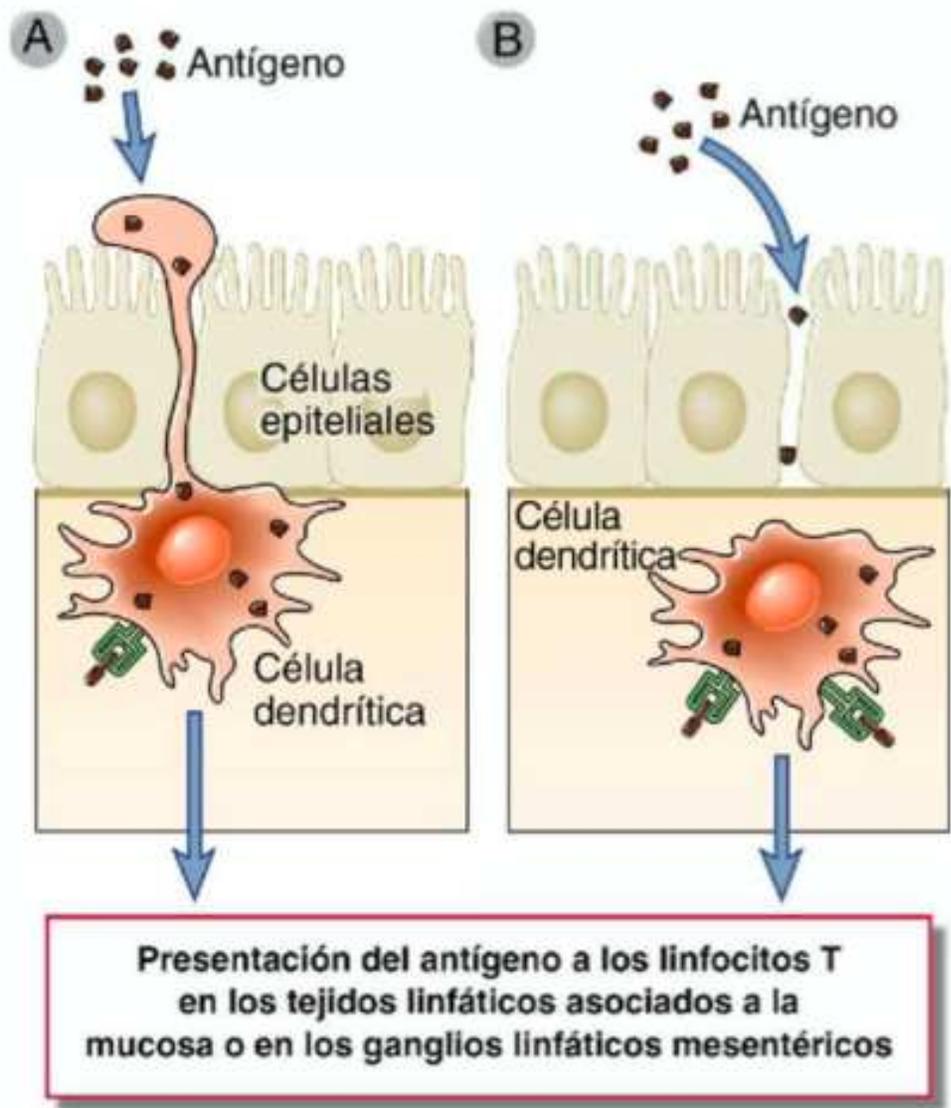
Placas de Peyer



- ✓ 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.

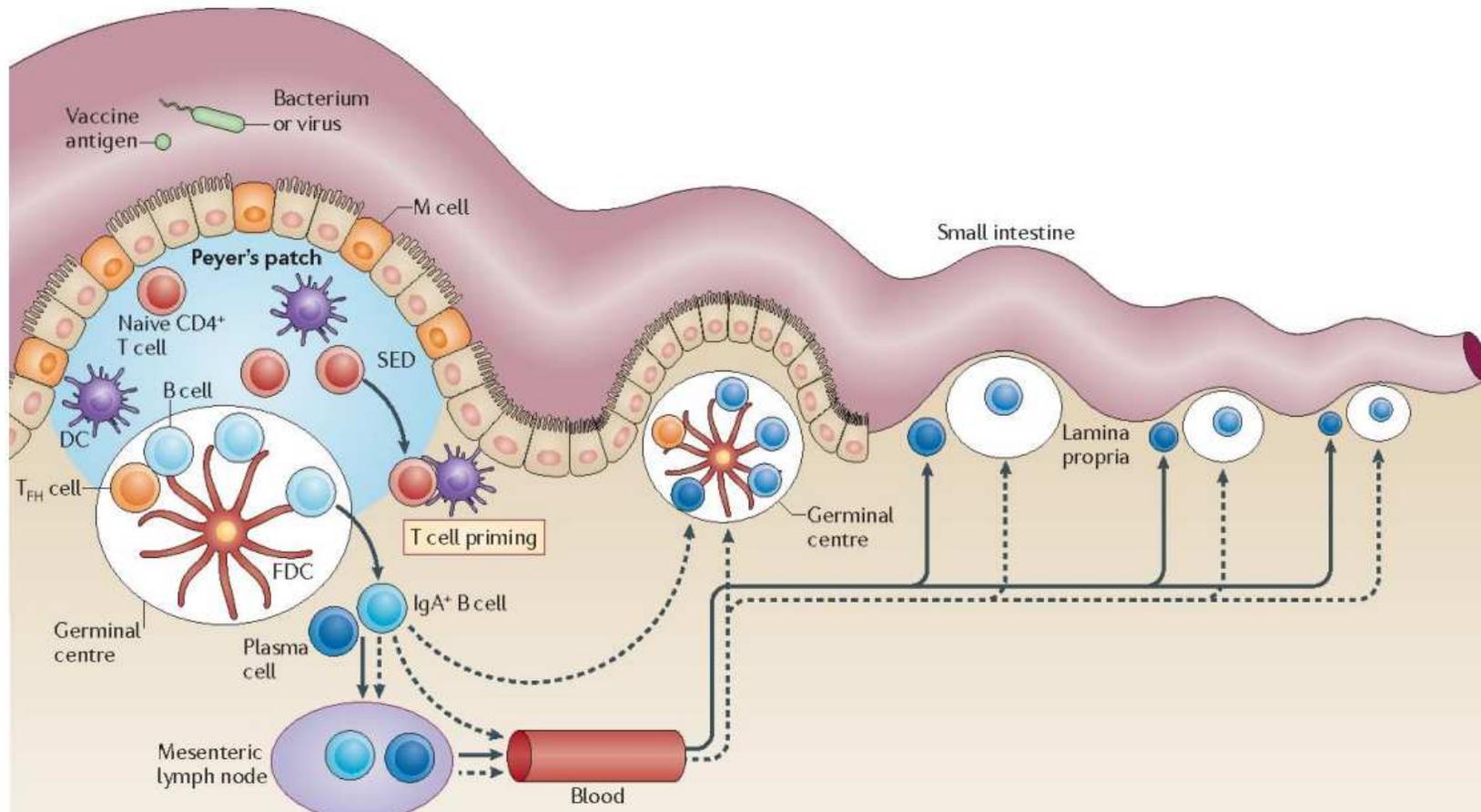
Las células dendríticas pueden extender prolongaciones a través de la capa epitelial para captar antígenos de la luz del intestino

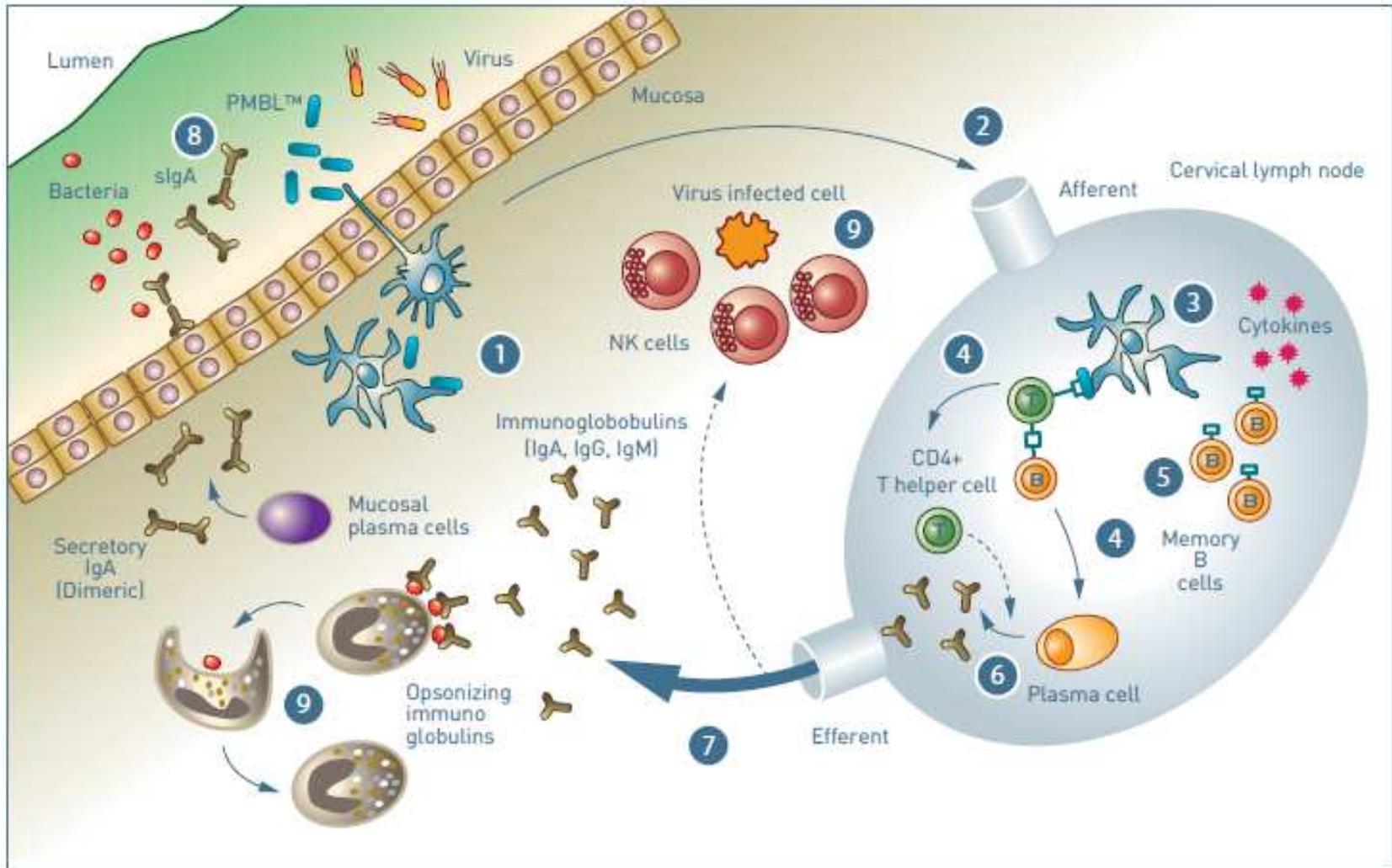




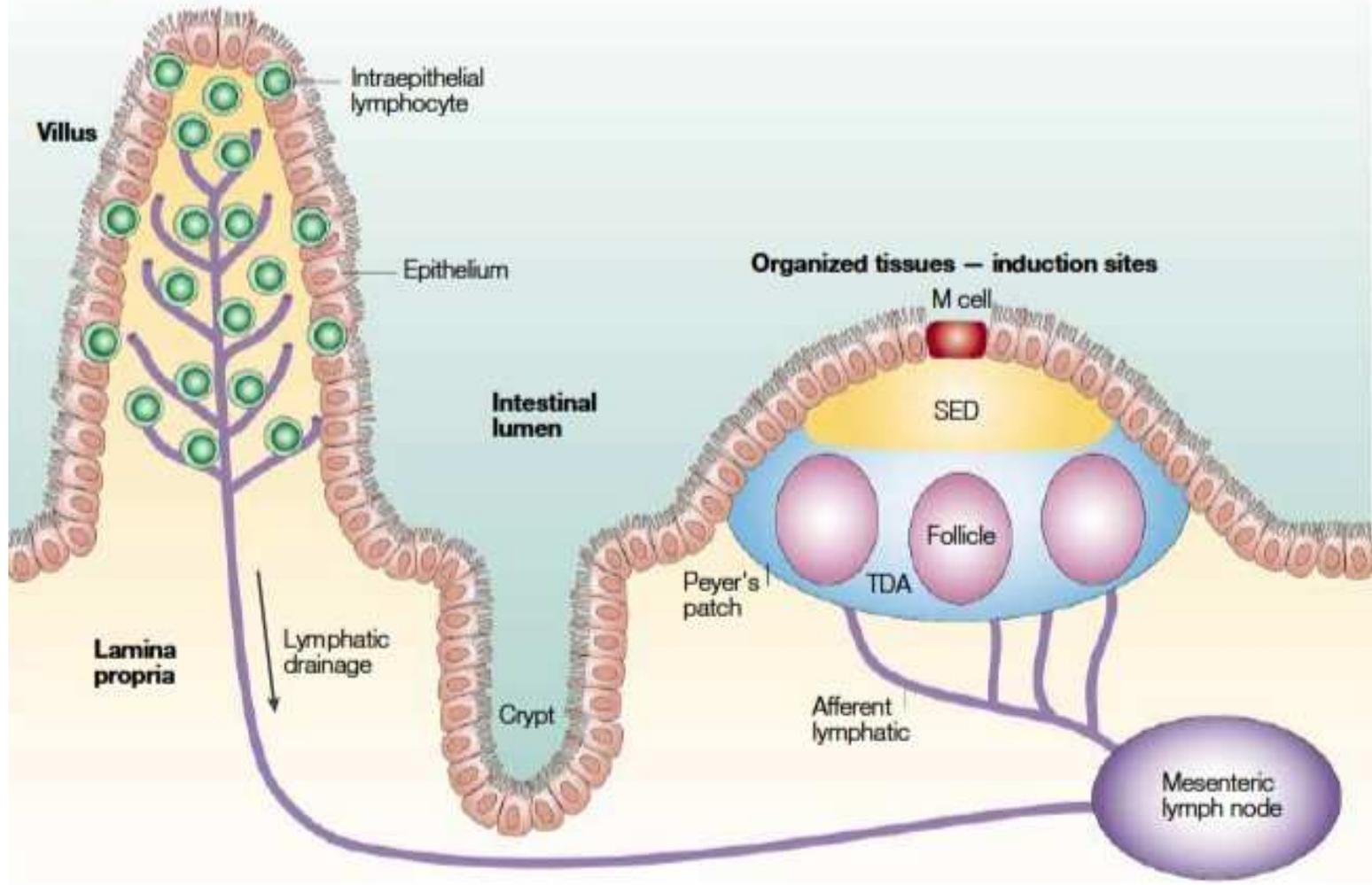
DC sub-epiteliales: en las placas de Peyer, zonas de células T
 Nódulos mesentéricos
 DC intraepiteliales: en la lámina propia

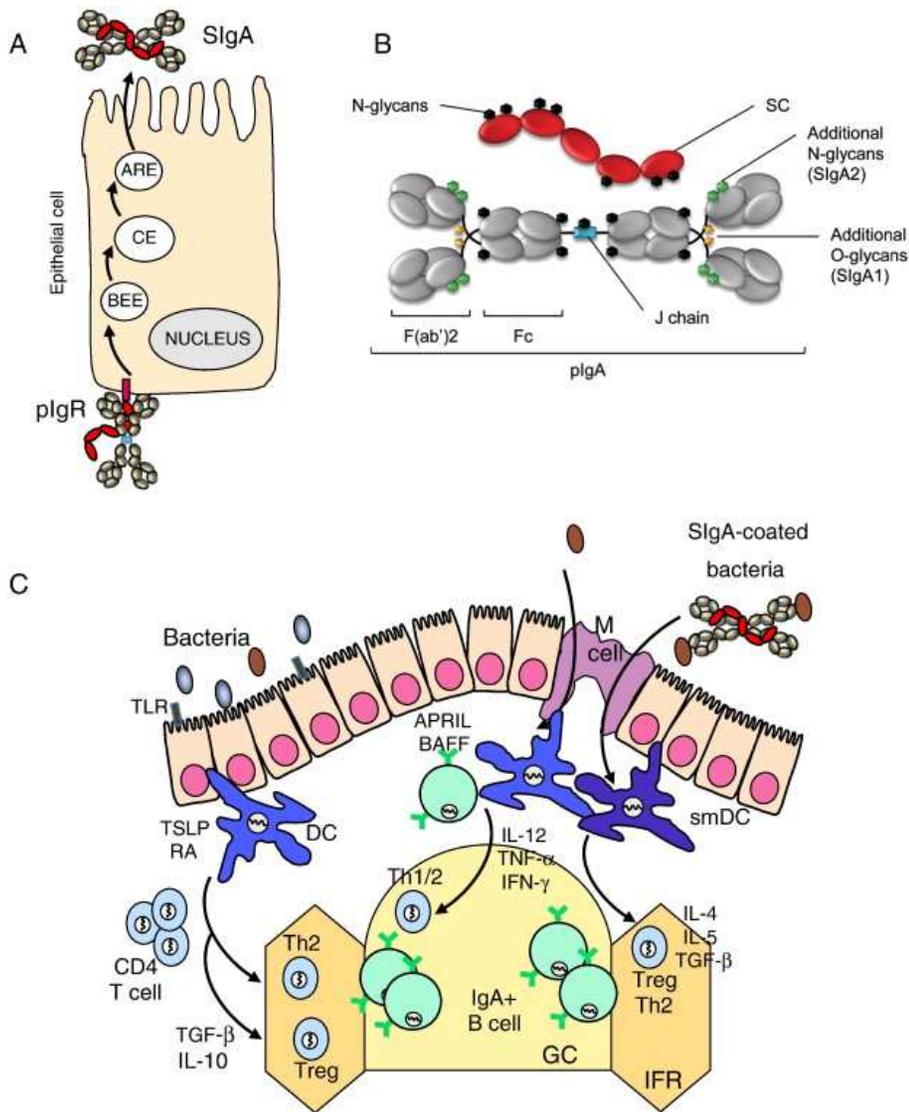
Células Dendríticas en Placas de Peyer





Scattered lymphoid cells – effector sites



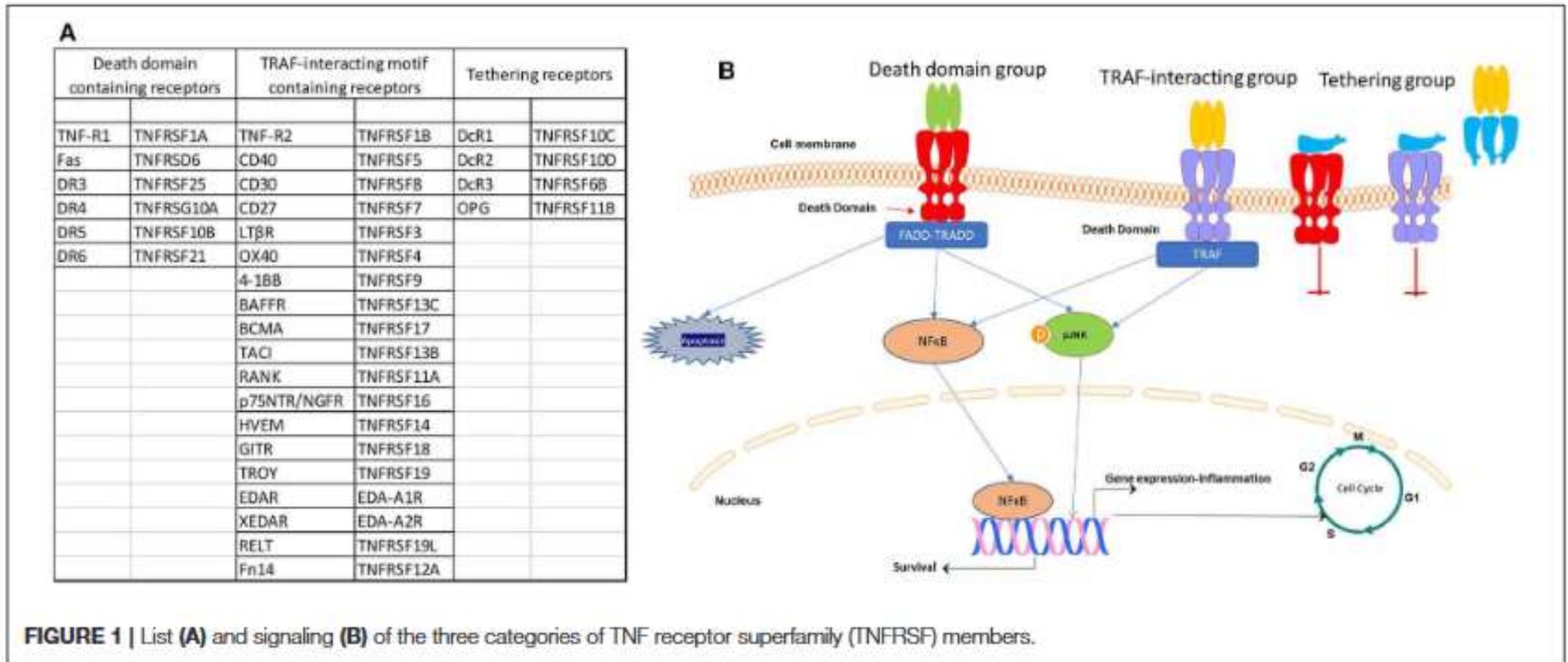


BAFF, APRIL y sus receptores desempeñan funciones inmunológicas importantes, especialmente en el brazo de células B del sistema inmunitario. Se han descrito varias isoformas de empalme tanto para ligandos como para receptores en esta subfamilia,

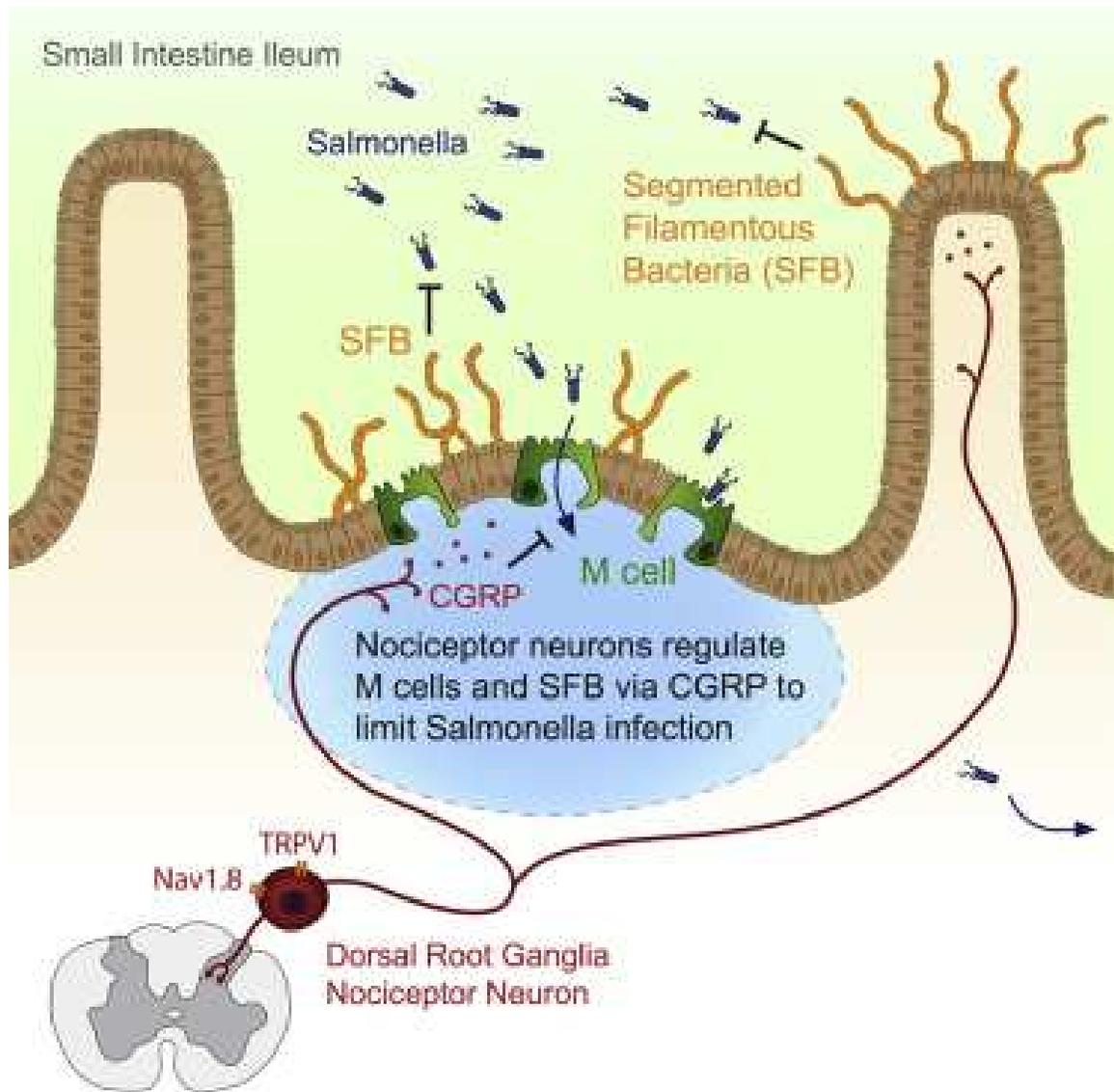
BAFF-R tiene una fuerte selectividad por BAFF; BCMA tiene una mayor afinidad por APRIL que por BAFF, mientras que TACI se une igualmente bien a ambos ligandos.

La supervivencia parece estar mediada por la regulación positiva de los miembros de la familia Bcl-2 a través de la activación de NF-kappaB, la degradación de la proteína Bim proapoptósica y el control de la localización subcelular de PCKdelta.

La participación del receptor por parte de BAFF y APRIL conducen a **la activación de células B o al cambio de Ig independiente de CD40L.**



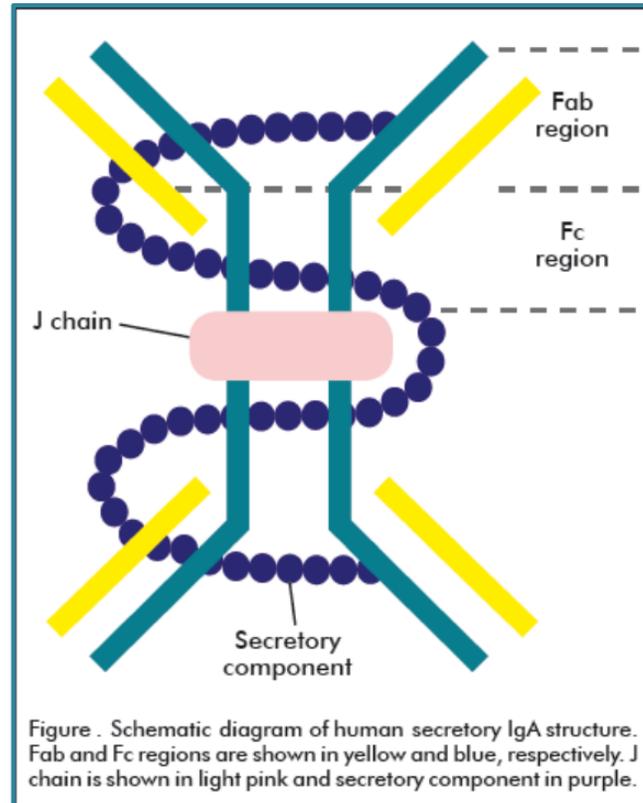
Kampa et al. 2020. APRIL-BAFF in Breast Cancer <https://www.frontiersin.org/journals/oncology>

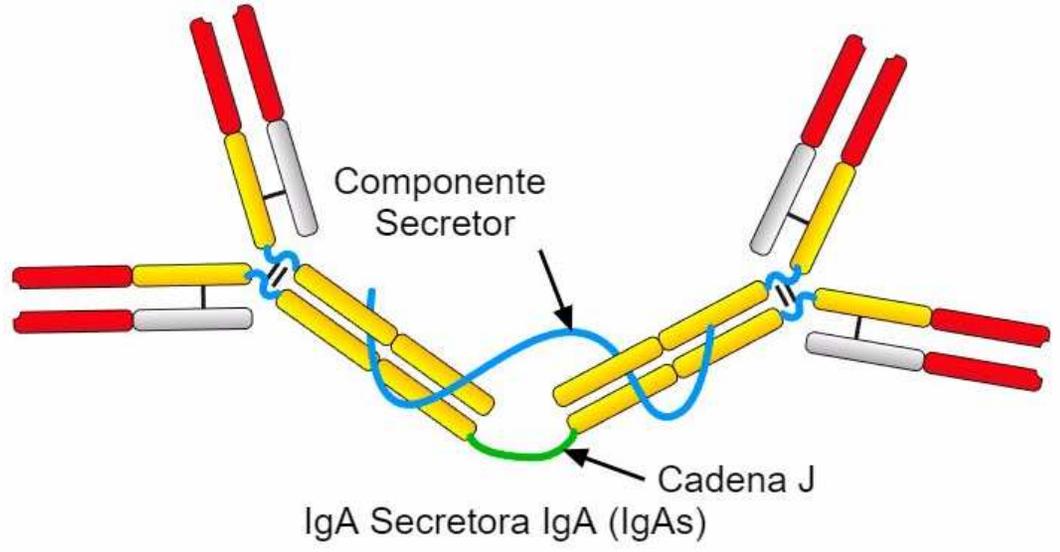
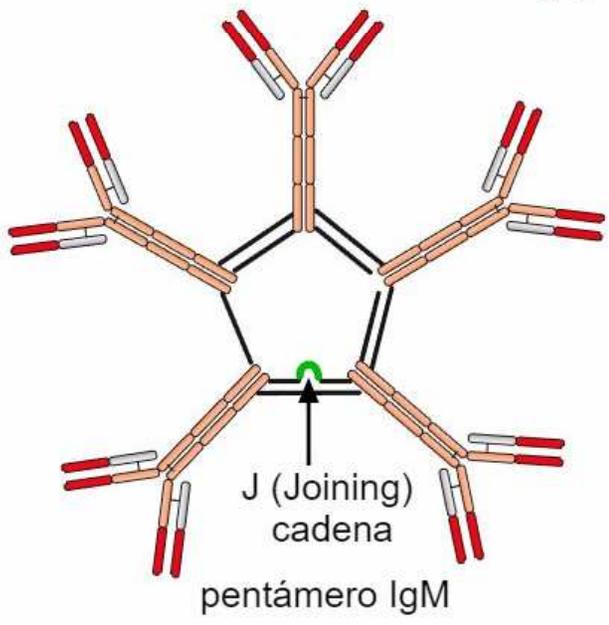
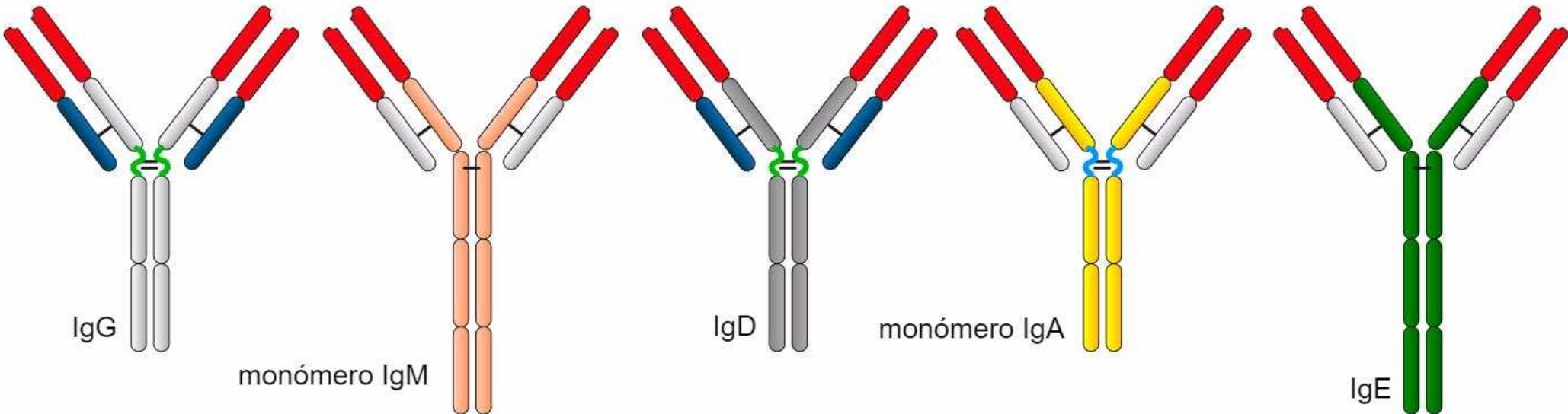


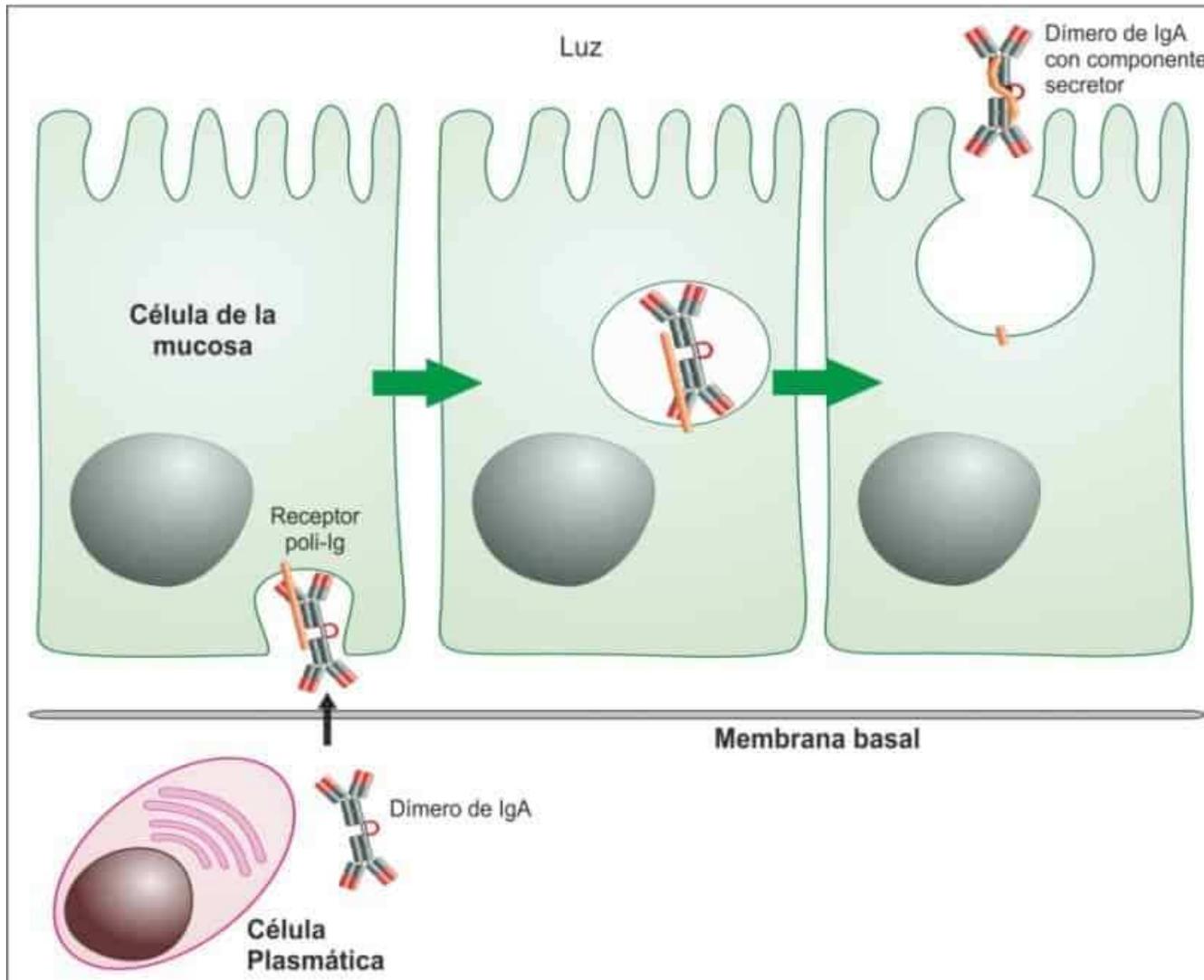
IgA

Inmunoglobulina no inflamatoria

- Abunda en las secreciones
- En la circulación se encuentra en forma monomérica,
- En las secreciones está en forma dimérica
- Componente secretor lo protege de las enzimas proteolíticas

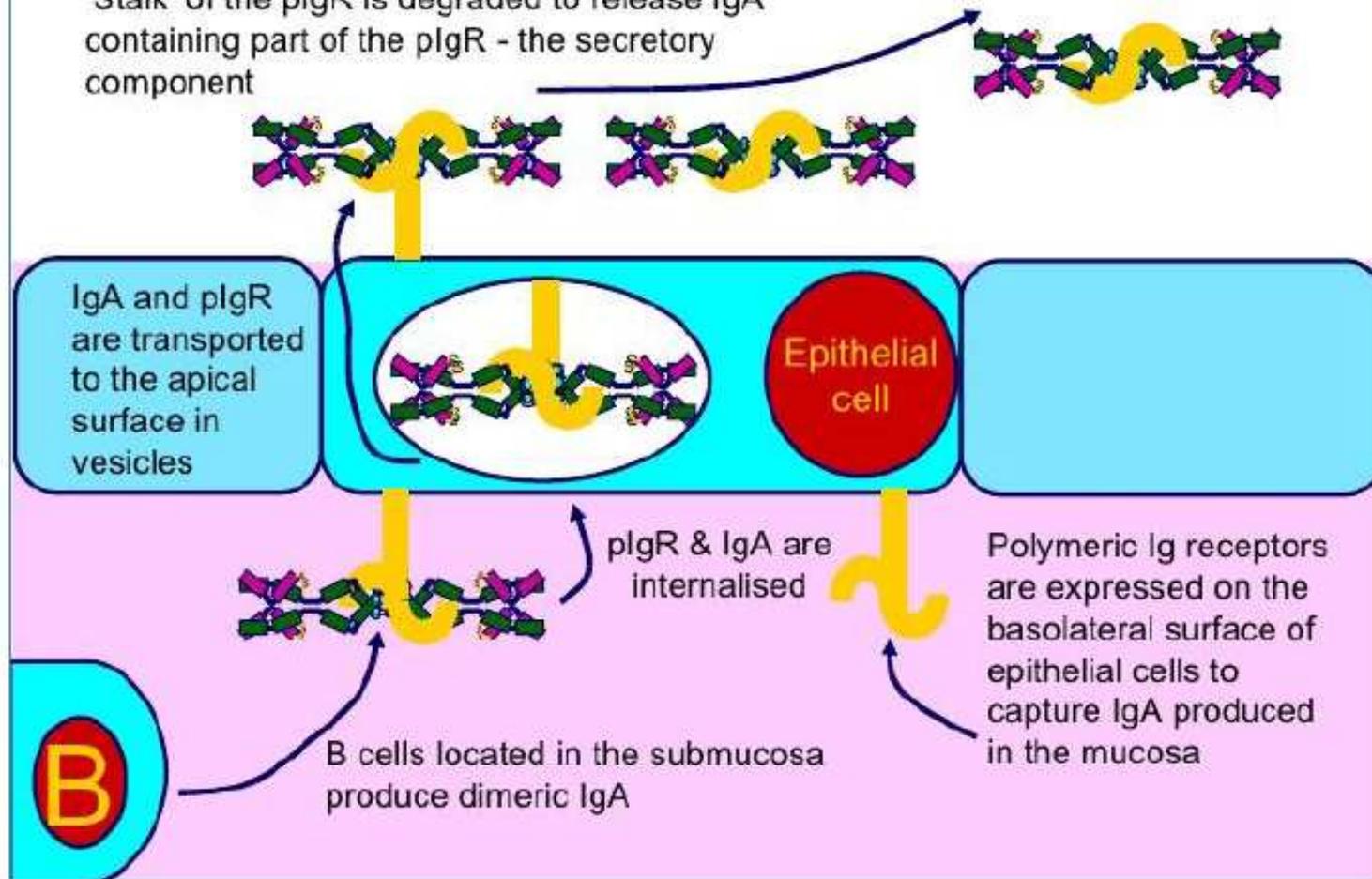


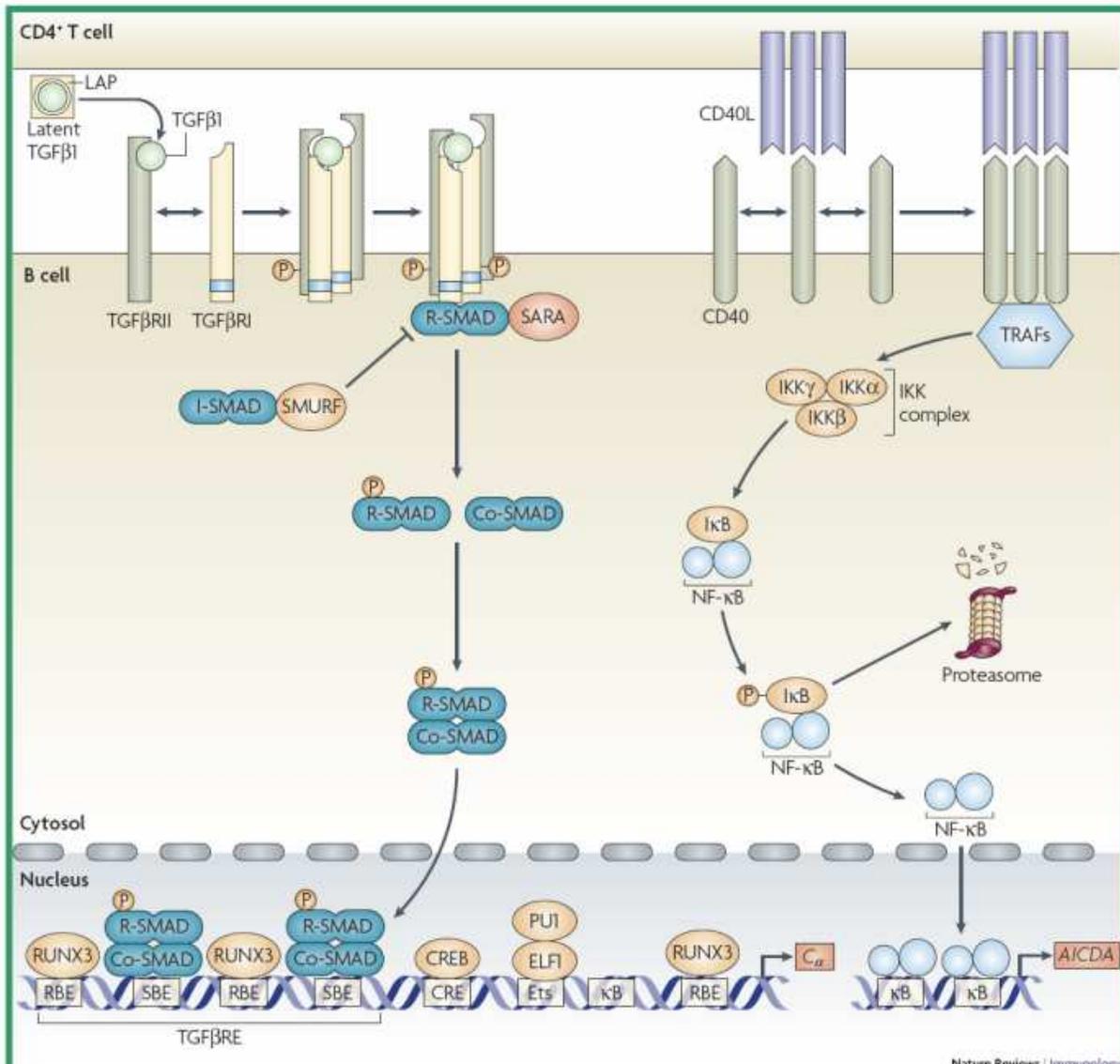




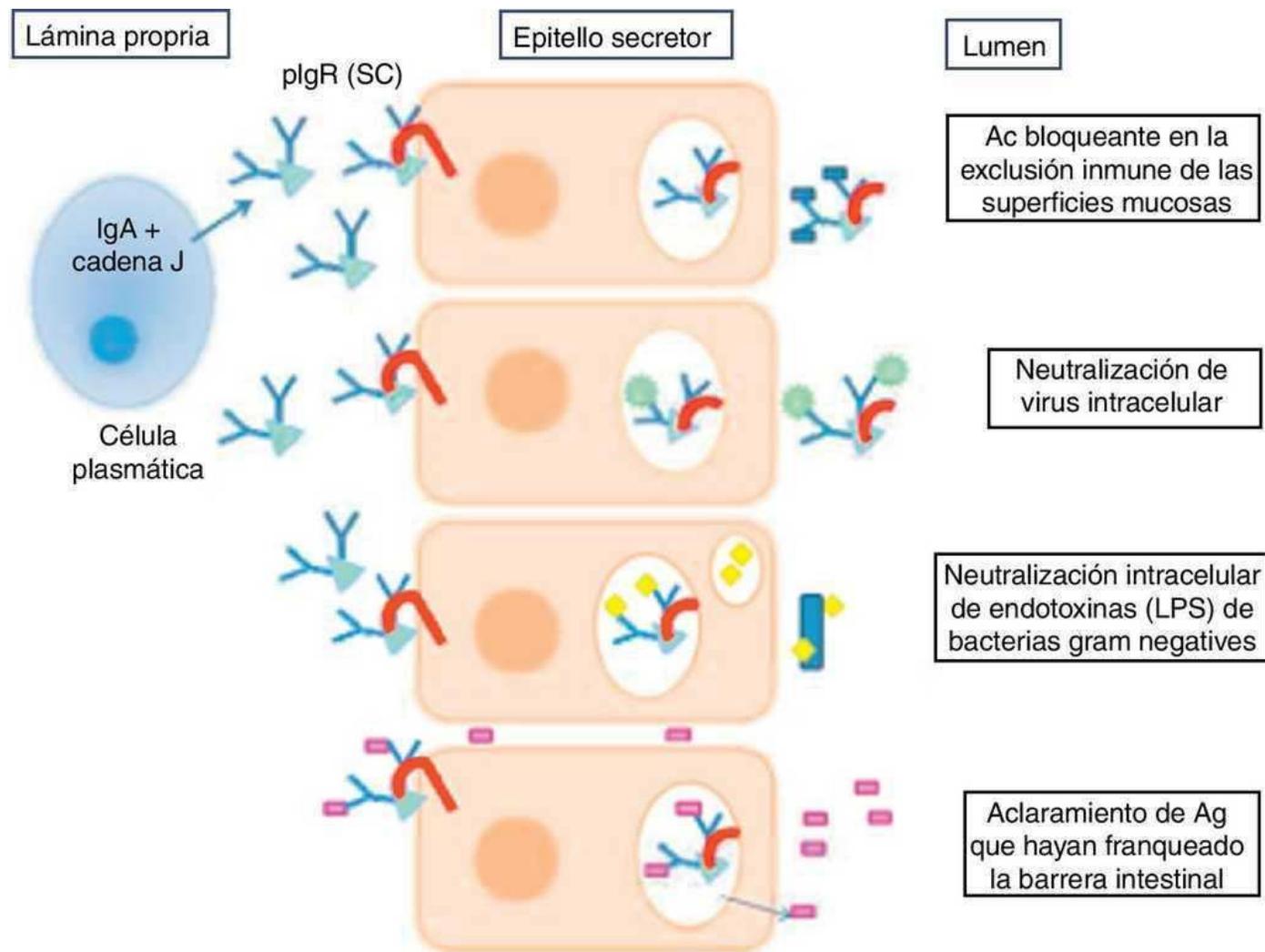
Secretory IgA and transcytosis

'Stalk' of the pIgR is degraded to release IgA containing part of the pIgR - the secretory component



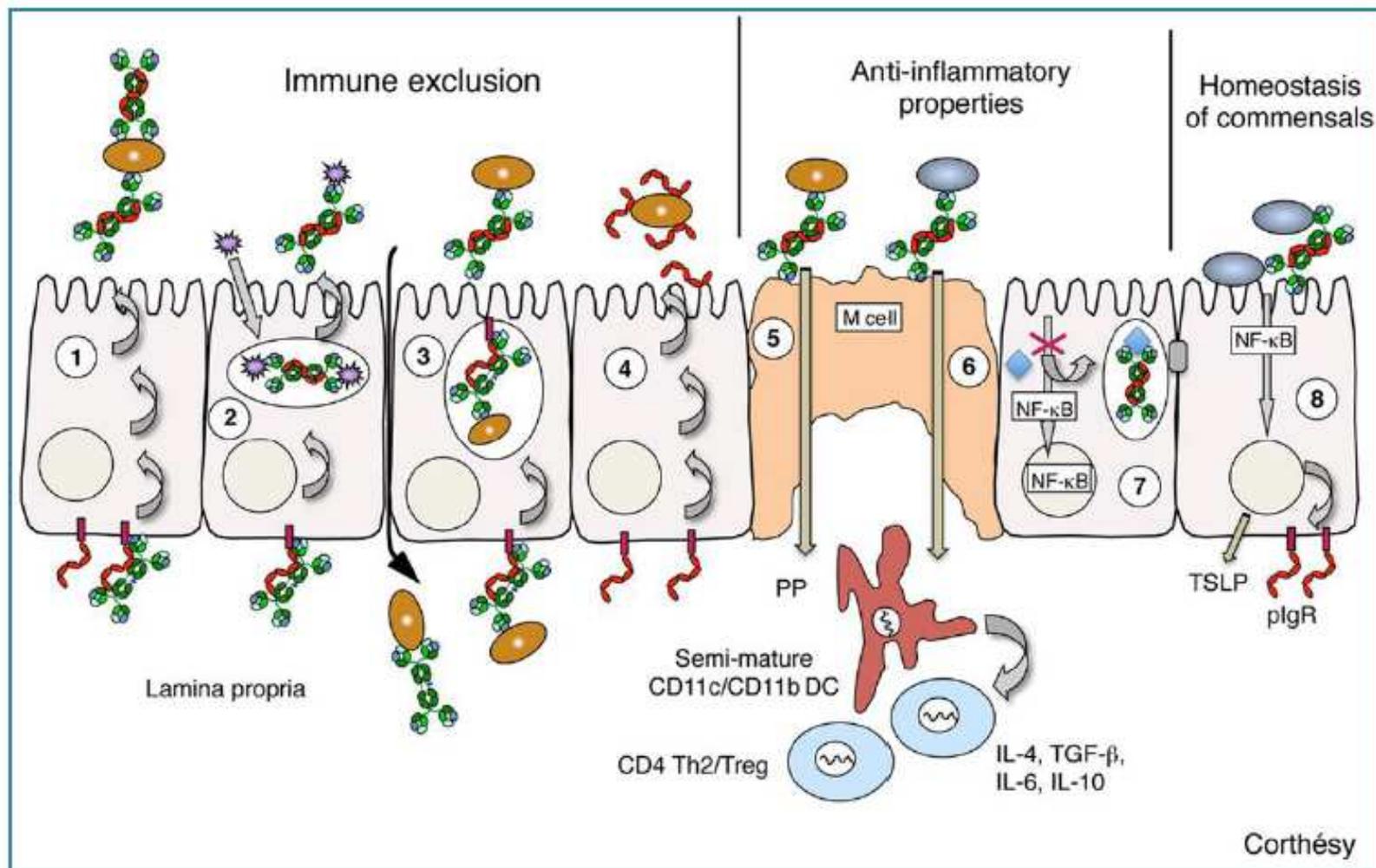


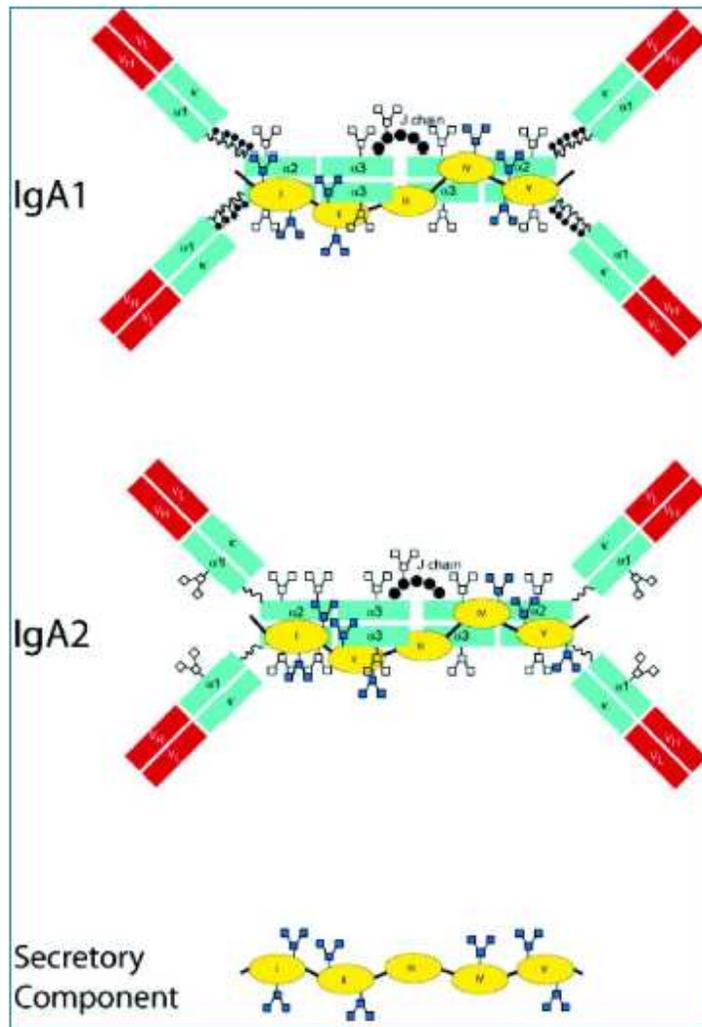
El cambio de isotipo T dependiente se lleva a cabo en las Placas de Peyer y es inducido por TGF-β y la interacción CD40-CD40L



Funciones de la IgA secretora

- Promueve mecanismos de exclusión inmunológica atrapando antígenos de microbios y de la dieta en el moco intestinal
- Regula la expresión de epitopes pro-inflamatorios en bacterias comensales
- Transporta antígenos y bacterias, a través de su interacción con el receptor del componente secretor, de vuelta a lumen intestinal
- Promueve la fagocitosis de microorganismos a través de su receptor Fc alfa ($Fc\alpha R$) en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas
- Mantiene a la microbiota intestinal en compartimientos adecuados
- Elimina agentes patógenos con capacidad invasiva a la mucosa sin estimular procesos inflamatorios.





Los oligosacáridos de la región constante y del componente secretor (CS) funcionan como ligandos para las adhesinas de las bacterias.

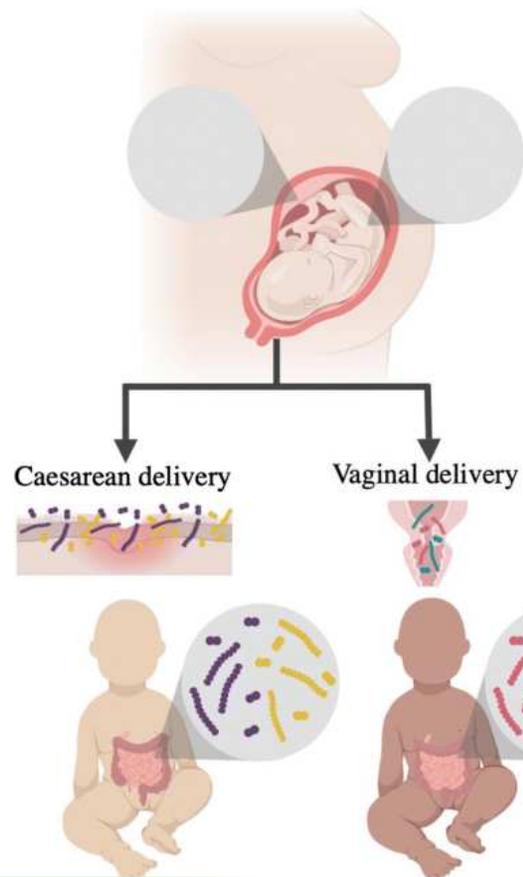
Por ejemplo:

- Los carbohidratos del CS de IgA, independientemente de su especificidad, se unen a la toxina de *C. difficile*, inhibiendo el enlace de las toxinas al epitelio intestinal.

- Oligosacáridos del CS de IgA se unen a la intimina de EPEC inhibiendo su adhesión al epitelio.

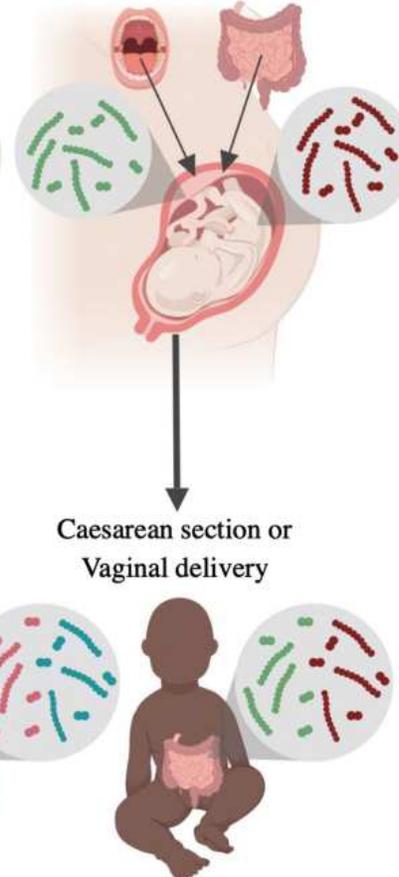
a Sterile womb hypothesis

Uterine cavity and foetus are sterile. The foetus is colonized after birth



b *In utero* colonization hypothesis

Mother's oral and intestinal microbiota are transported to the placenta. The foetus is born with a microbiota



Window of opportunity for microbiota modulation

Prenatal factors:

- Placenta

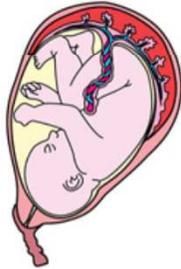
Neonatal factors:

- Mode of delivery
- Gestational age

Postnatal factors:

- Feeding: breast-milk vs. formula
- Geographical location
- Family members
- Host interactions
- Maternal diet
- Weaning

Gestation



Birth

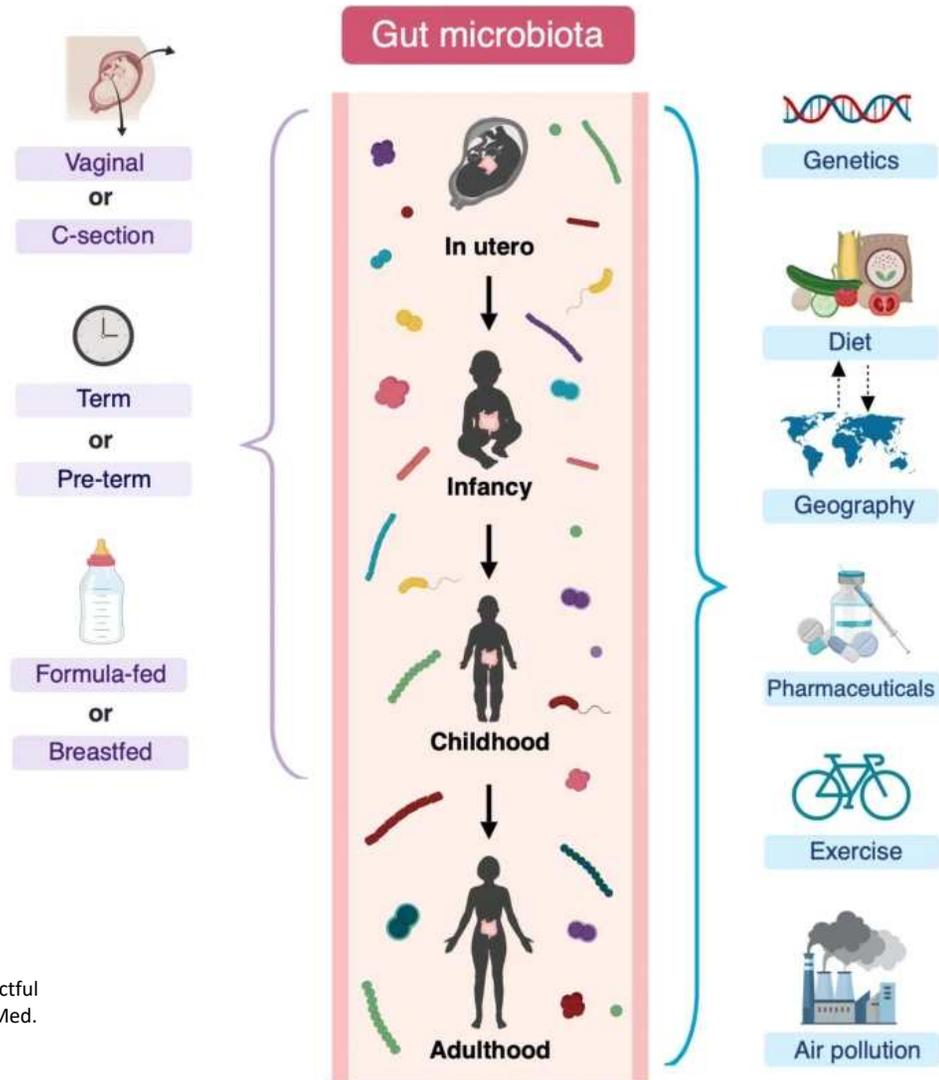


Infancy



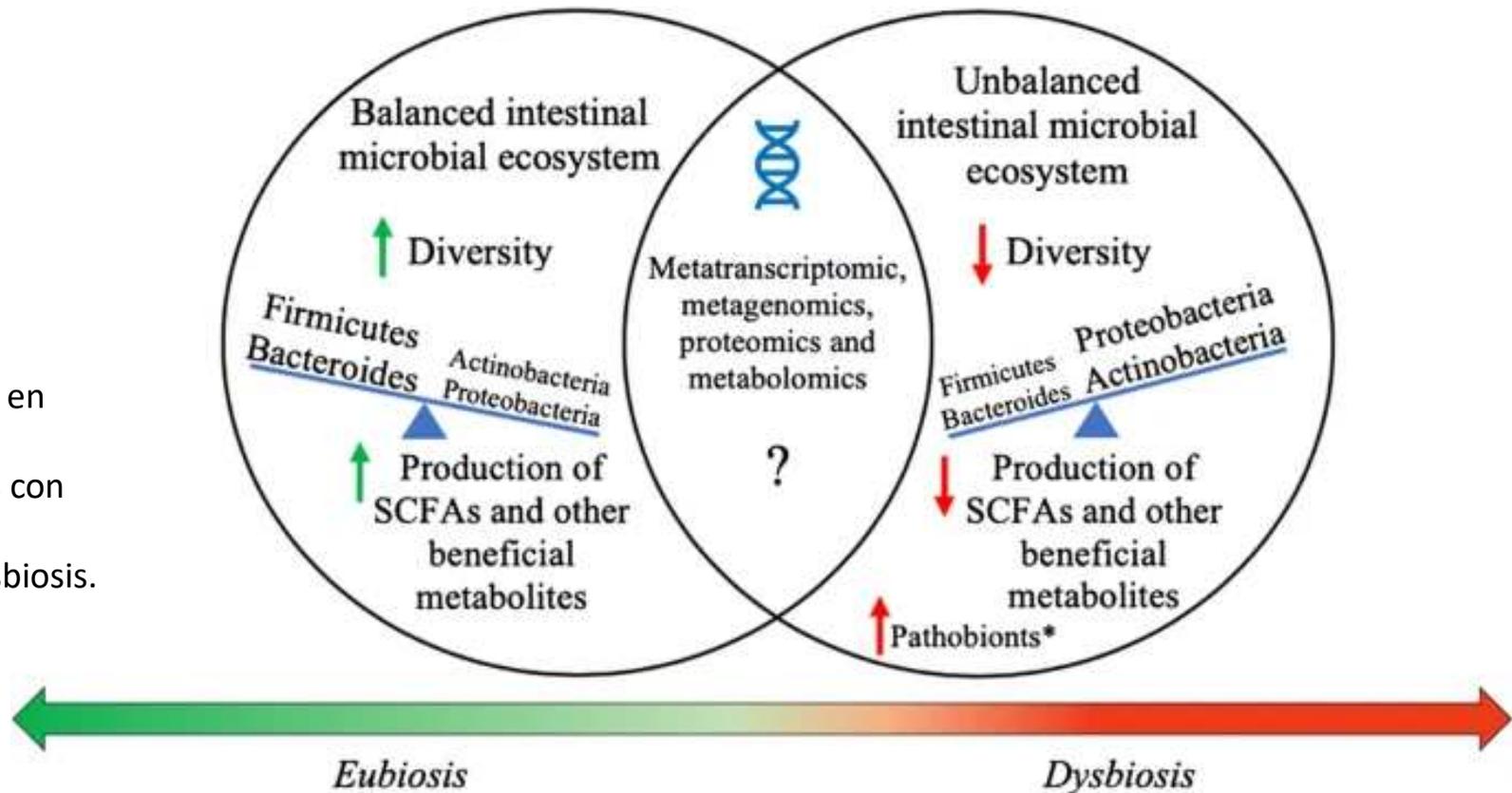
Toddler & childhood





Rodríguez et al. 2019. The Gut Microbiota: A Clinically Impactful Factor in Patient. Health and Disease. SN Compr. 189 Clin. Med. (2019) 1:188–199

Pueden diferir en ciertos enfermedades con las que se ha asociado la disbiosis.



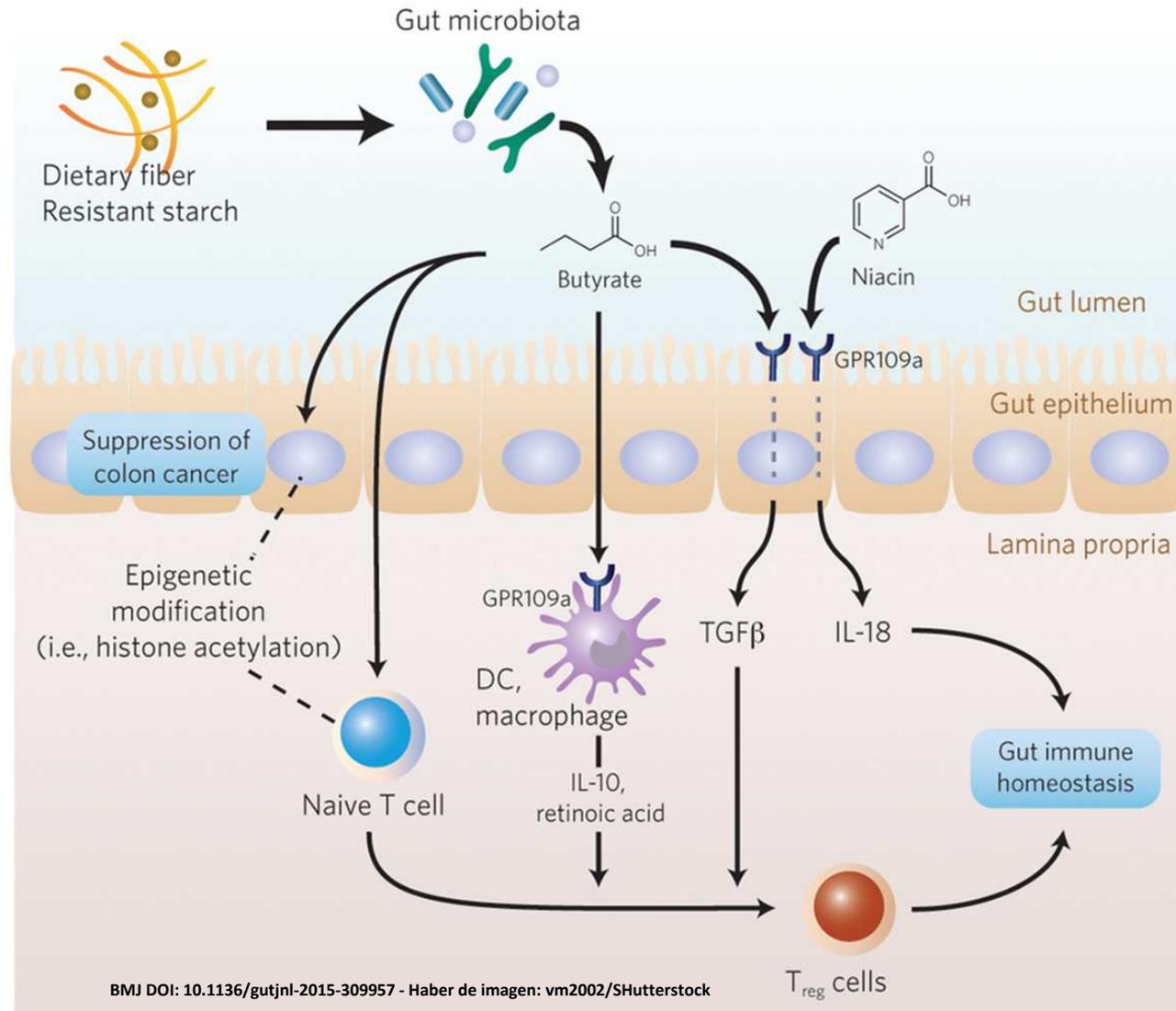
Esquema General a nivel de Fila de la comprensión actual Eubiosis Vs. Disbiosis en cuanto a la relación Firmicutes, Bacteroides / Proteobacteria y Actinobacteria

Papel de la Microbiota en la inflamación

AGCC (butirato, efectos importantes en el SI: Inducen la diferenciación de células T-reguladoras vía la inhibición de la deacetylase de la histona (HDAC). (empaquetamiento de la cromatina).

- ✓ Efecto antiproliferativo.
- ✓ Modular la adherencia celular, producción de citoquinas proinflamatorias, quimioatracción celular y sobrerregulación de COX-2.
- ✓ Acción antiinflamatoria.
- ✓ Mantenimiento del equilibrio de la barrera epitelial.

Prevencción de enfermedades de cólon

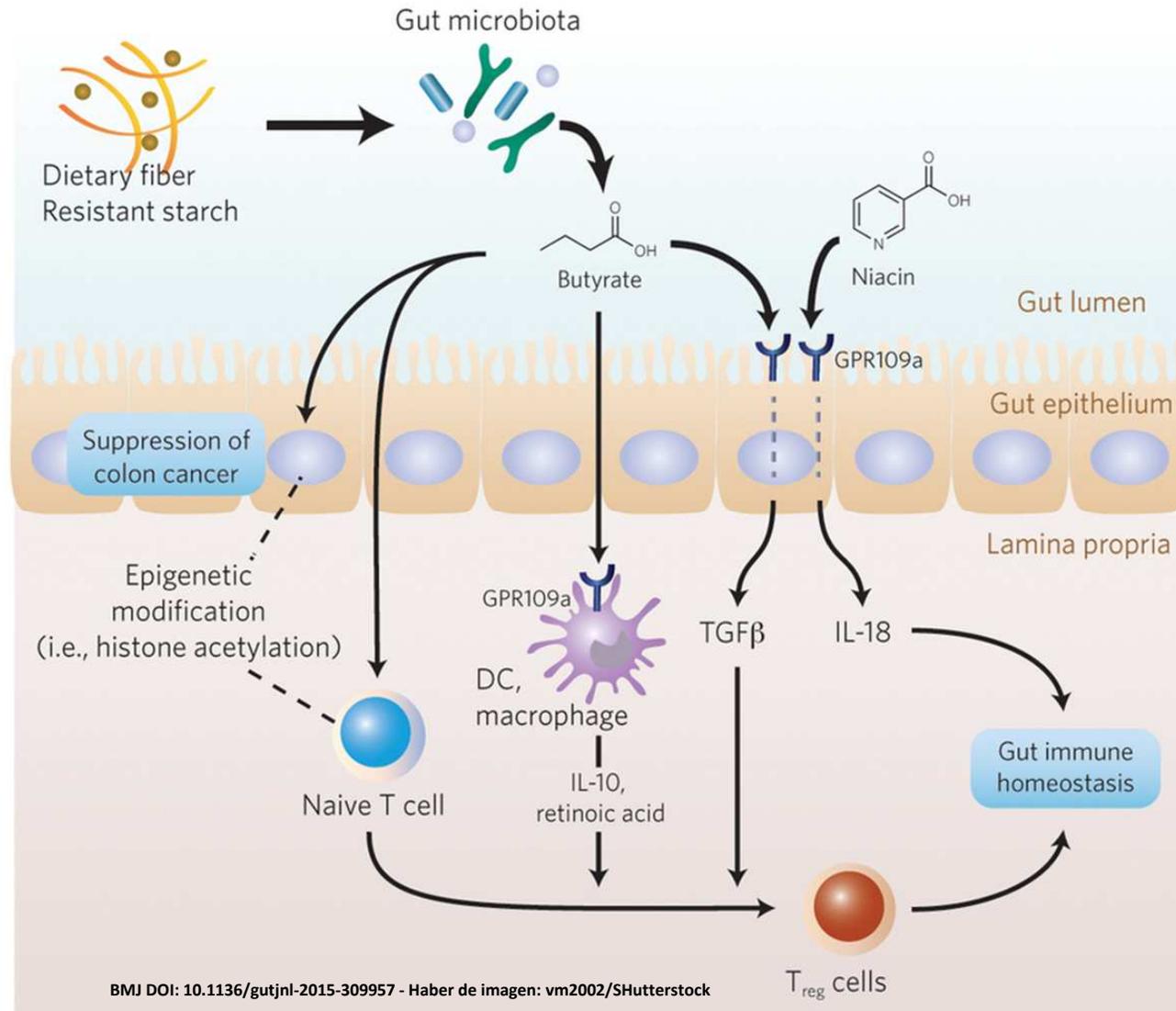


Papel de la Microbiota en la inflamación

AGCC (butirato, efectos importantes en el SI: Inducen la diferenciación de células T-reguladoras vía la inhibición de la deacetylase de la histona (HDAC). (empaquetamiento de la cromatina).

- ✓ Efecto antiproliferativo.
- ✓ Modular la adherencia celular, producción de citoquinas proinflamatorias, quimioatracción celular y sobrerregulación de COX-2.
- ✓ Acción antiinflamatoria.
- ✓ Mantenimiento del equilibrio de la barrera epitelial.

Prevencción de enfermedades de cólon

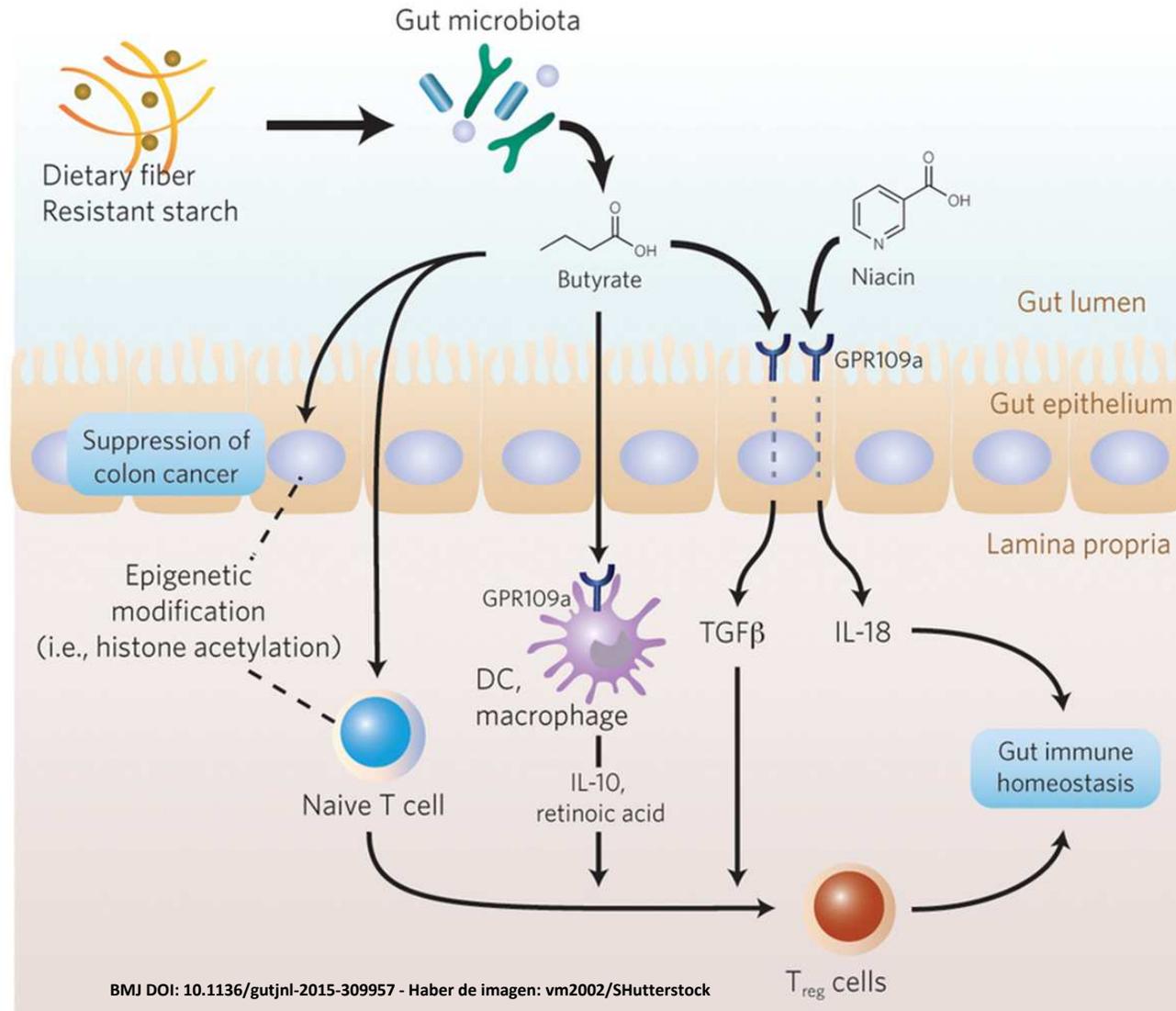


Papel de la Microbiota en la inflamación

AGCC (butirato, efectos importantes en el SI: Inducen la diferenciación de células T-reguladoras vía la inhibición de la deacetylase de la histona (HDAC). (empaquetamiento de la cromatina).

- ✓ Efecto antiproliferativo.
- ✓ Modular la adherencia celular, producción de citoquinas proinflamatorias, quimioatracción celular y sobrerregulación de COX-2.
- ✓ Acción antiinflamatoria.
- ✓ Mantenimiento del equilibrio de la barrera epitelial.

Prevencción de enfermedades de cólon

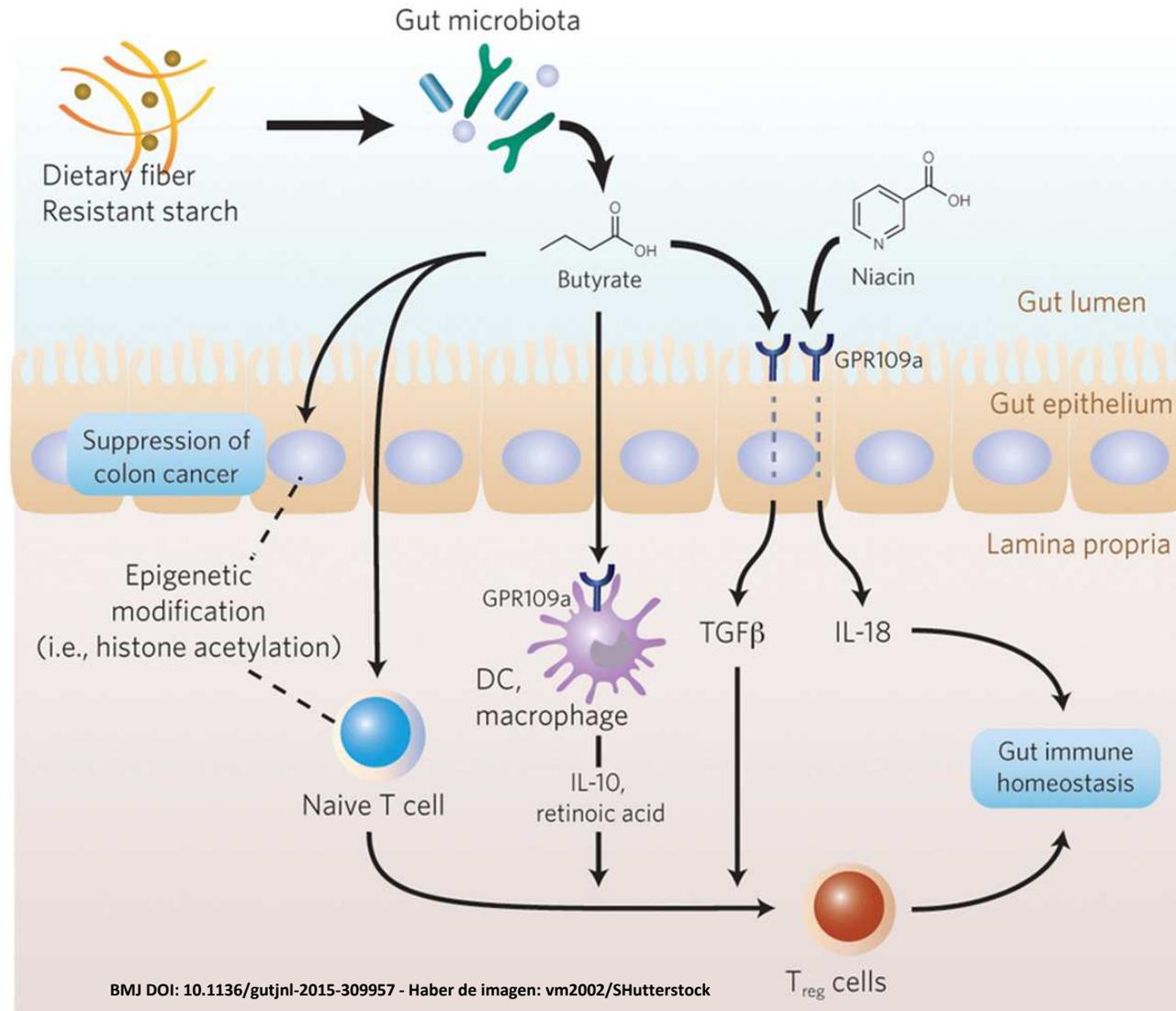


Papel de la Microbiota en la inflamación

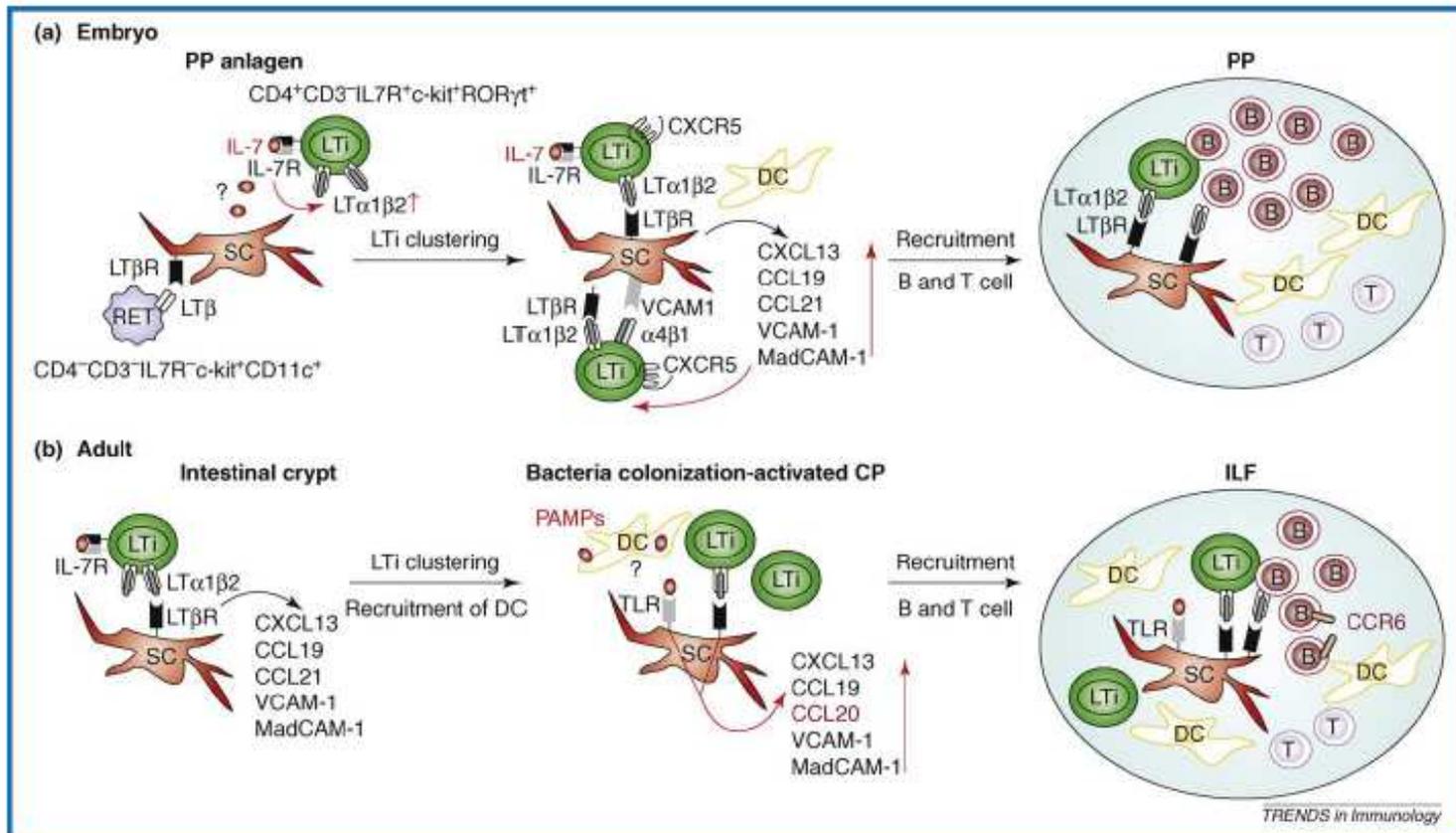
AGCC (butirato, efectos importantes en el SI: Inducen la diferenciación de células T-reguladoras vía la inhibición de la deacetylase de la histona (HDAC). (empaquetamiento de la cromatina).

- ✓ Efecto antiproliferativo.
- ✓ Modular la adherencia celular, producción de citoquinas proinflamatorias, quimioatracción celular y sobrerregulación de COX-2.
- ✓ Acción antiinflamatoria.
- ✓ Mantenimiento del equilibrio de la barrera epitelial.

Prevencción de enfermedades de cólon

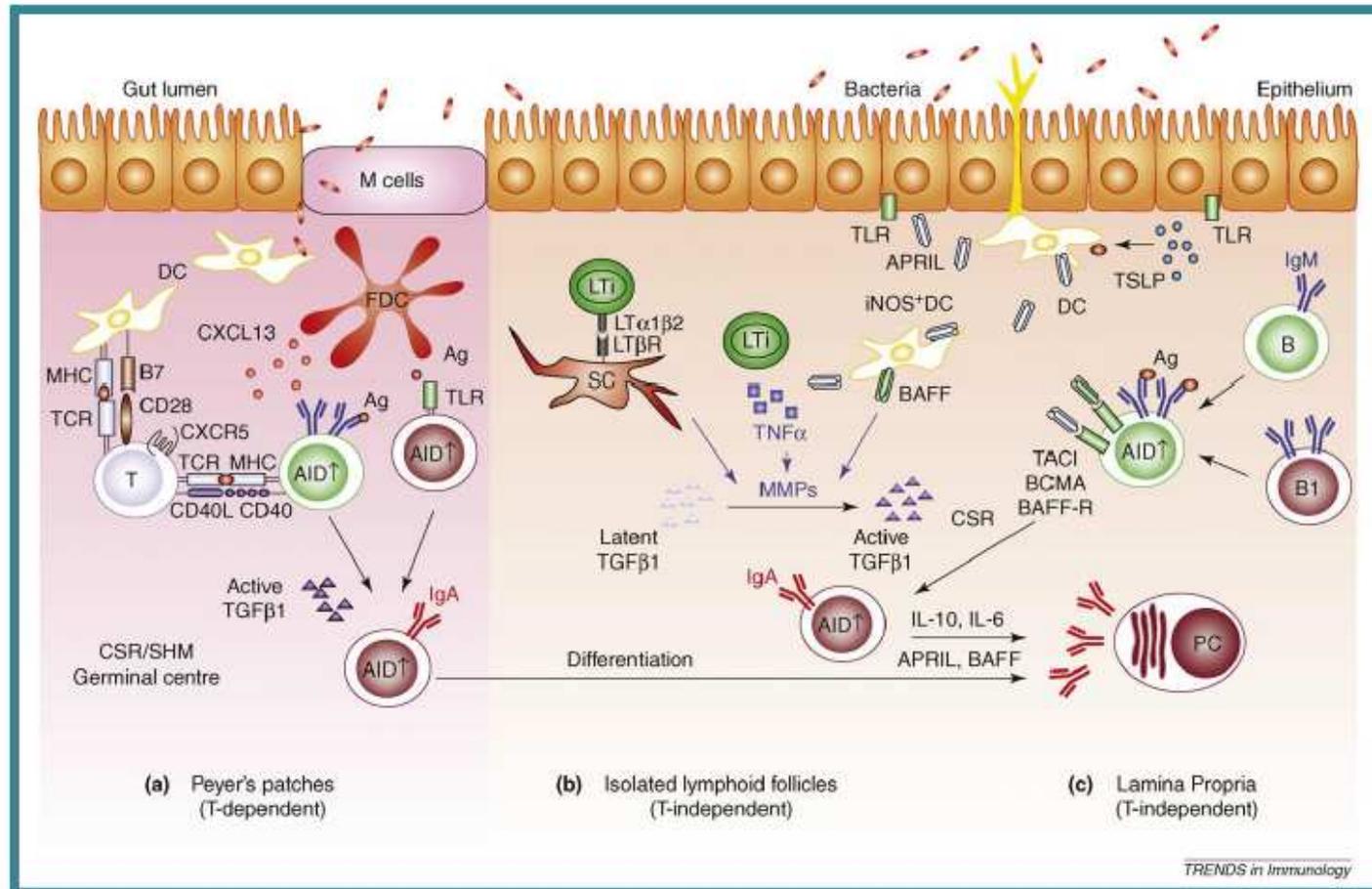


1.- Las bacterias promueven la organogénesis del sistema inmune de las mucosas induciendo directamente la formación de los folículos linfoides aislados



Susuki y Fagarasan, 2008. *Trends in Immunology*, 29(11):523-530

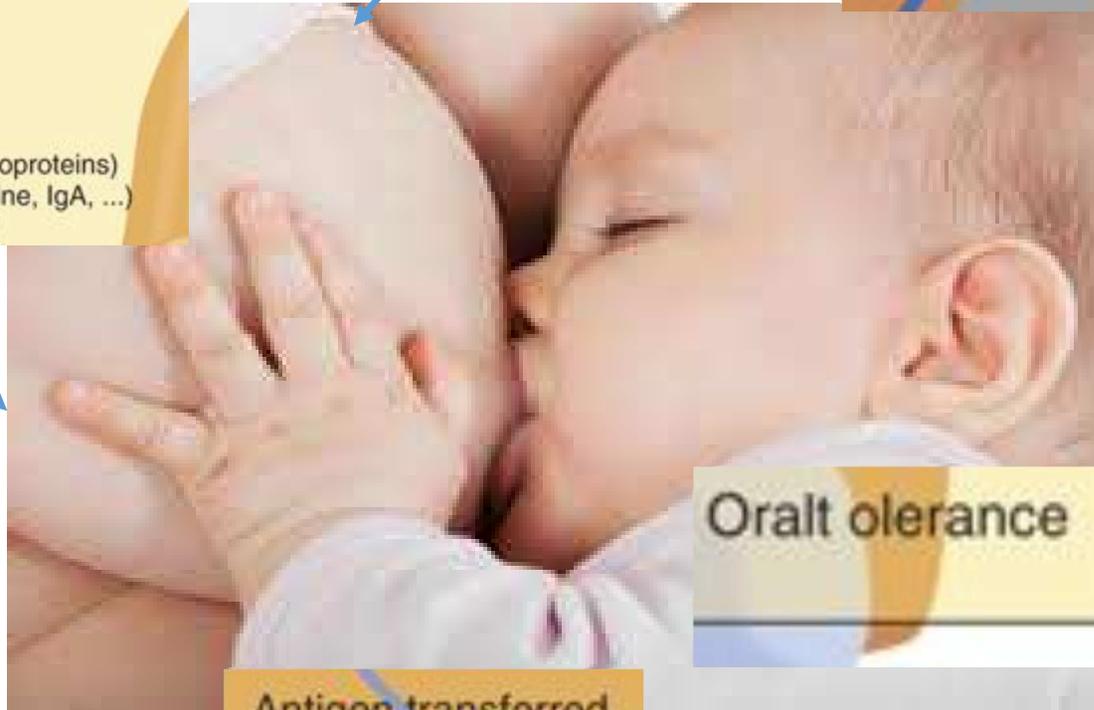
2.- Las bacterias comensales estimulan el cambio de isotipo de forma T dependiente y T independiente



Food or environmental antigen

Antigen handling by maternal digestive system

Maternal Milk:
Antigen
Free
Complexed to IgA
Complexed to IgG
Tolerogenic immune mediators
TGF- β , IL10, Vit A, ...
Microbiota modulating factors
Prebiotics (oligosaccharides, glycoproteins)
Antimicrobial (lysozyme, lactoferrin, IgA, ...)
Gut growth factors (EGF, TGF- β , ...)

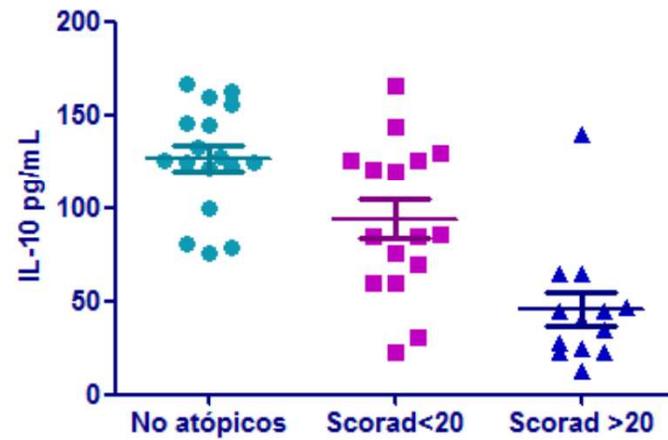


Oral tolerance

Antigen transferred across gut barrier



VALORES DE IL-10 MEDIDOS EN LECHE MATERNA DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA EN NIÑOS LACTANTES VENEZOLANOS



Ingrid Rivera & María Mercedes Hernández, 2013. Servicio de Dermatología/ Laboratorio de Inmunoquímica Instituto de Biomedicina “Doctor Jacinto Convit”.

Citocinas en leche materna

- **Madres alérgicas :**

IL-4 en calostro

IL-13 en calostro

IL-5 (quimiotaxis eosinófilos)

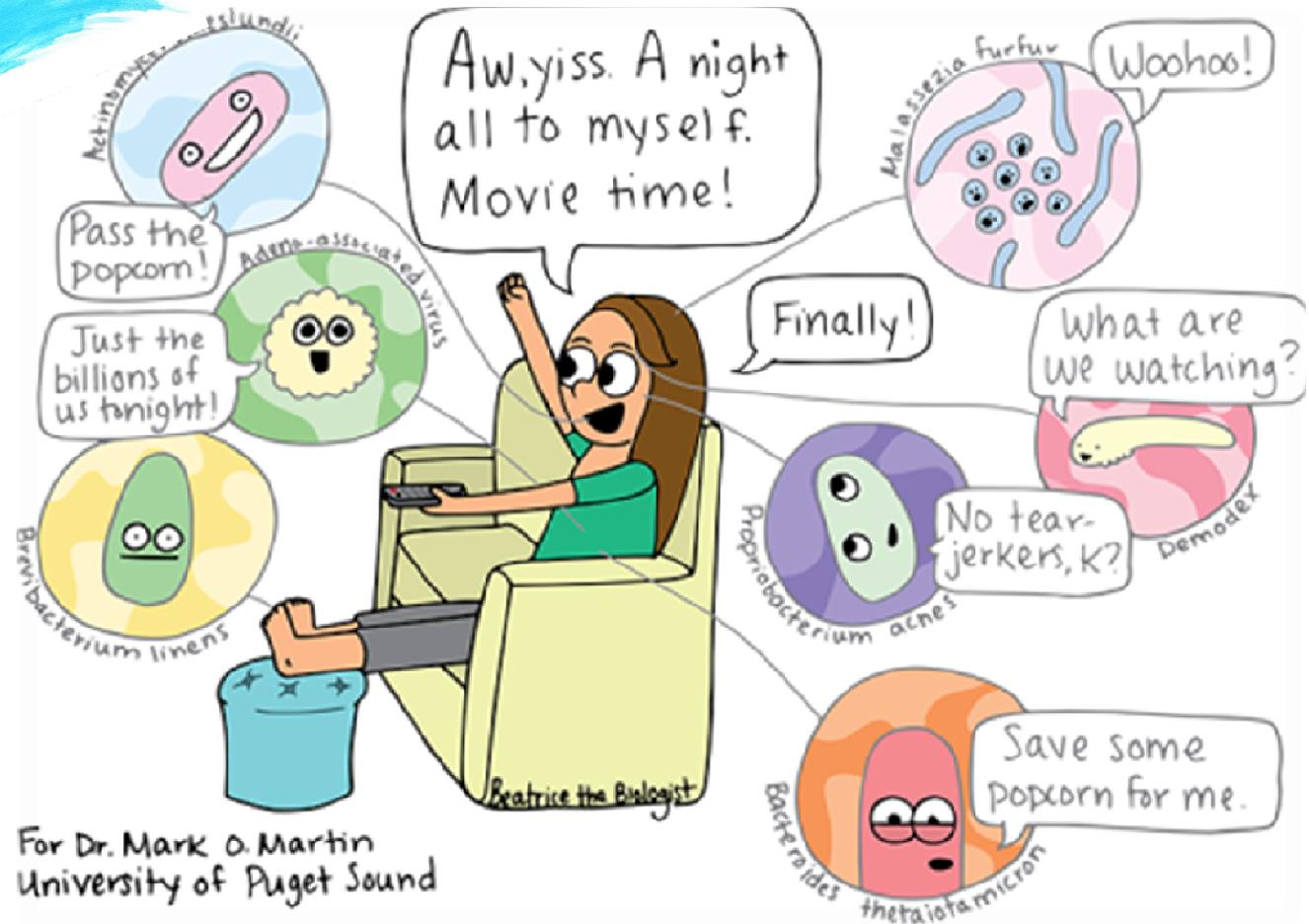
Eosinófilos

IL-8

RANTES



¡Gracias por su atención!



For Dr. Mark A. Martin
University of Puget Sound