

Materia Inmunología

Seminario 9.

Inmunidad en las mucosas

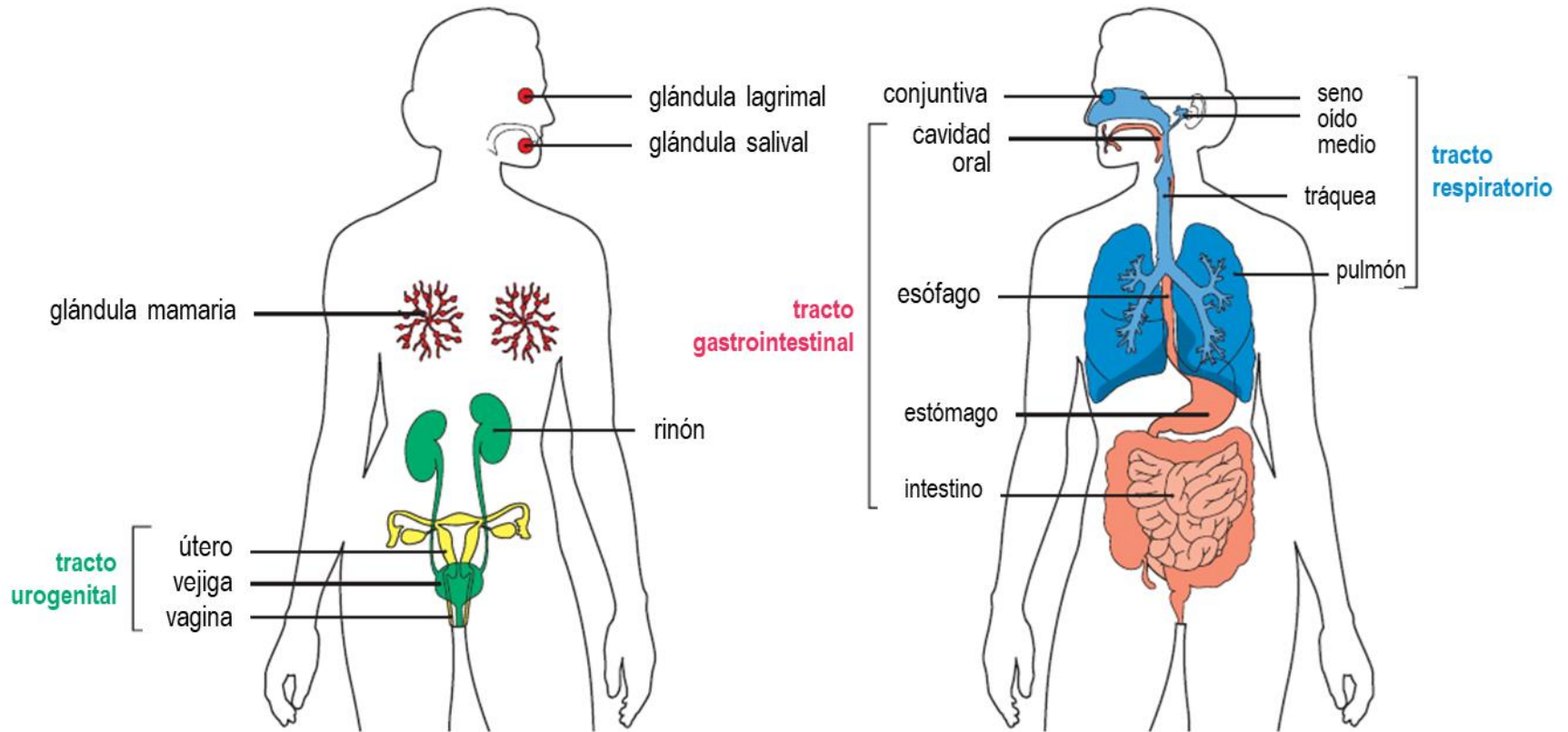
Año: 2024



*Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina*

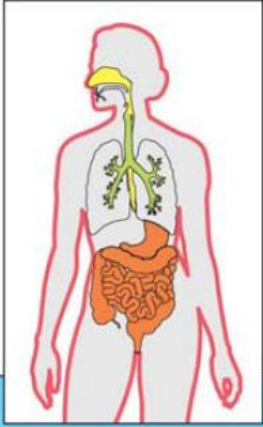
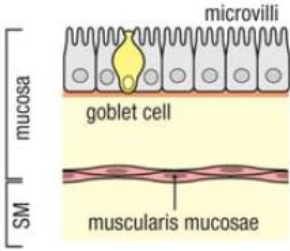
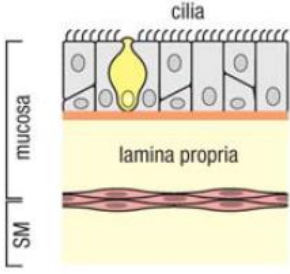
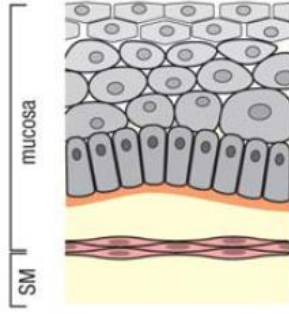
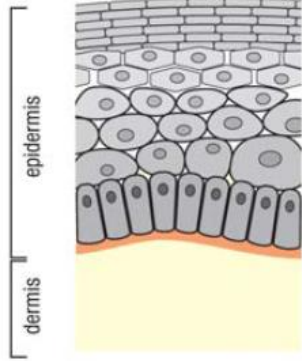
El sistema inmune de las mucosas

Tejido mucoso en el cuerpo humano



El **sistema inmune de las mucosas** está formado por los **órganos y células del sistema inmune asociadas a los epitelios mucosos** del intestino, el tracto respiratorio y el tracto urogenital, así como la cavidad bucal, la faringe, el oído medio y las glándulas asociadas a estos tejidos, como las glándulas salivales y lagrimales, y también las glándulas mamarias.

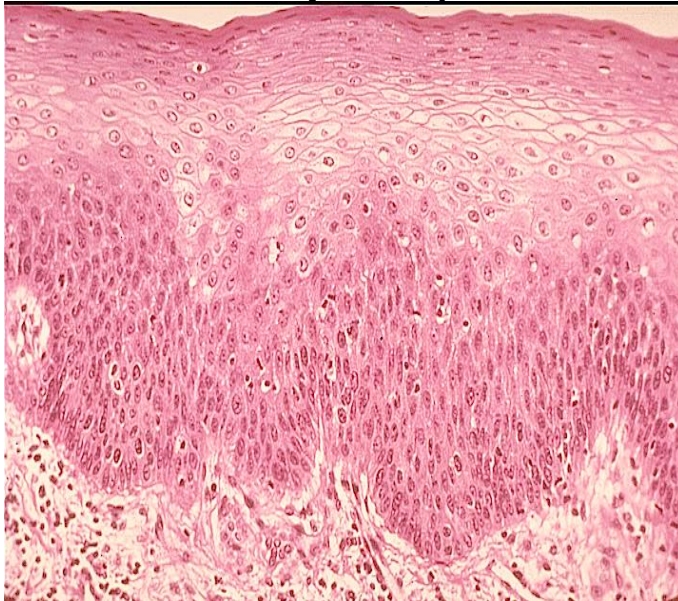
Tipos de epitelios mucosos

			Mucosa		Piel
Simple columnar epithelium	Pseudostratified columnar epithelium	Nonkeratinized stratified squamous epithelium	Keratinized stratified squamous epithelium		
					
Ej: estómago, intestinos, vías biliares.	Ej: tráquea, bronquios, bronquiolos.	Ej: cavidad oral, esófago y recto.			

Los epitelios se presentan con distintos tipos de organización celular

Ejemplos de epitelios mucosos

**Epitelios estratificados:
multicapa de células epiteliales
(boca, nariz, esófago)**

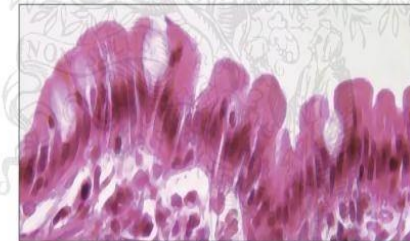


**Epitelios simples:
monocapa de
células epiteliales**

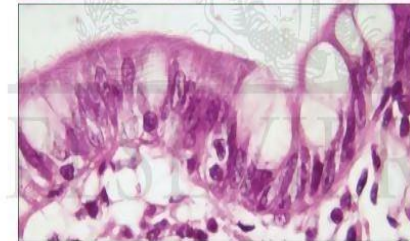
Duodeno



Yeyuno



Ileon

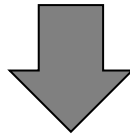


© ELSEVIER, INC. - NETTERIMAGES.COM

**Los epitelios mucosos pueden ser simples, pseudo-
estratificados o estratificados**

Mucosas e infecciones

- Las **superficies mucosas** representan un **área enorme a proteger**.
En seres humanos: 400 m² (200X la superficie de la piel).
- Debido a sus **funciones fisiológicas** como la absorción de alimentos (en los intestinos), el intercambio de gases (en los pulmones), las actividades sensoriales (en ojos, nariz, boca y garganta) y la reproducción (útero y vagina), **muchas superficies mucosas son delgadas y permeables**.

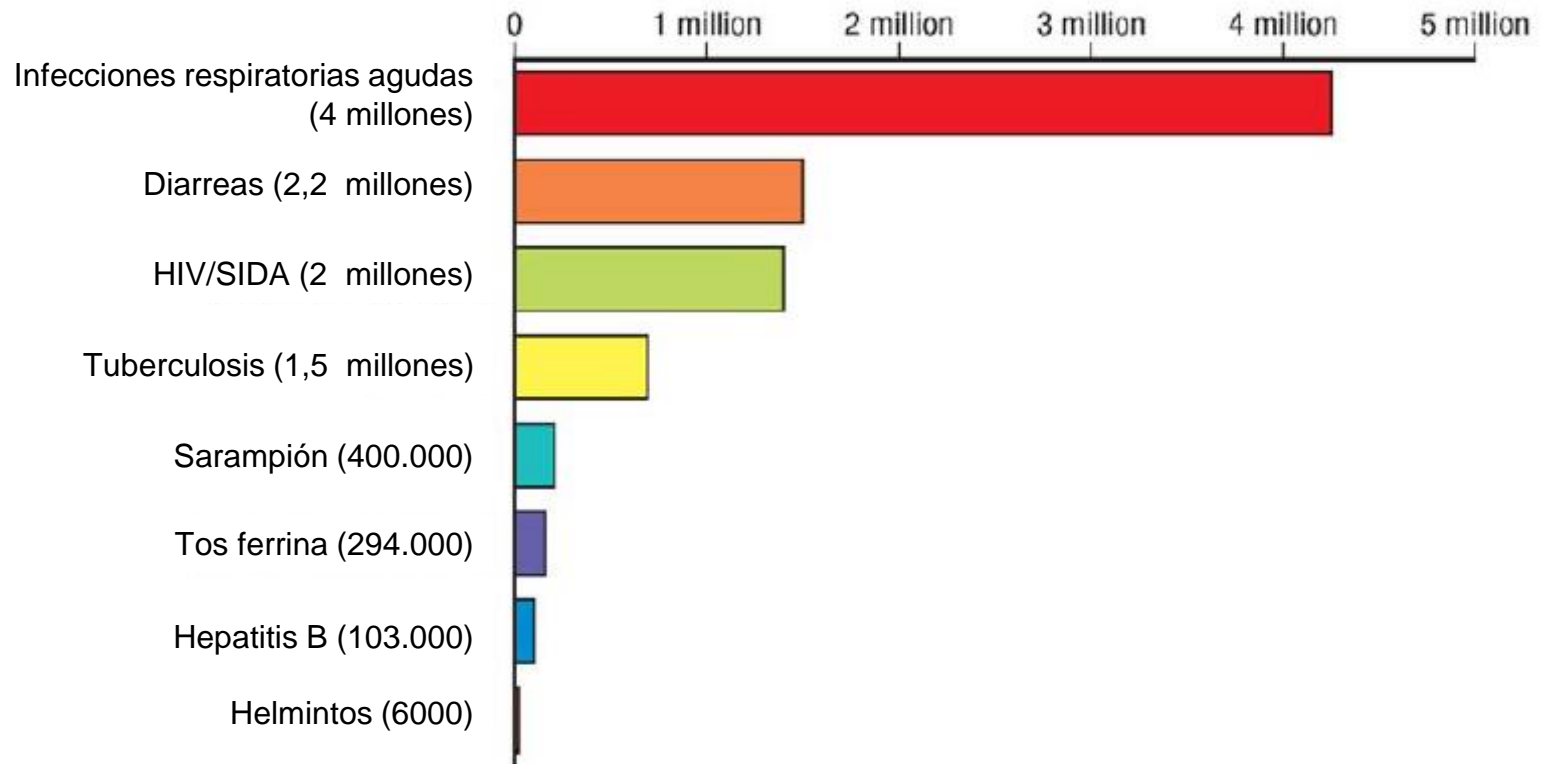


Barrera más vulnerable

- La gran mayoría de los agentes infecciosos invaden el organismo a través de las mucosas.
- Infecciones a través de mucosas, causas principales de muerte en el mundo y especialmente entre los lactantes de los países en desarrollo.

Impacto de las infecciones a través de mucosas

Muertes anuales en todo el mundo por infecciones mucosas



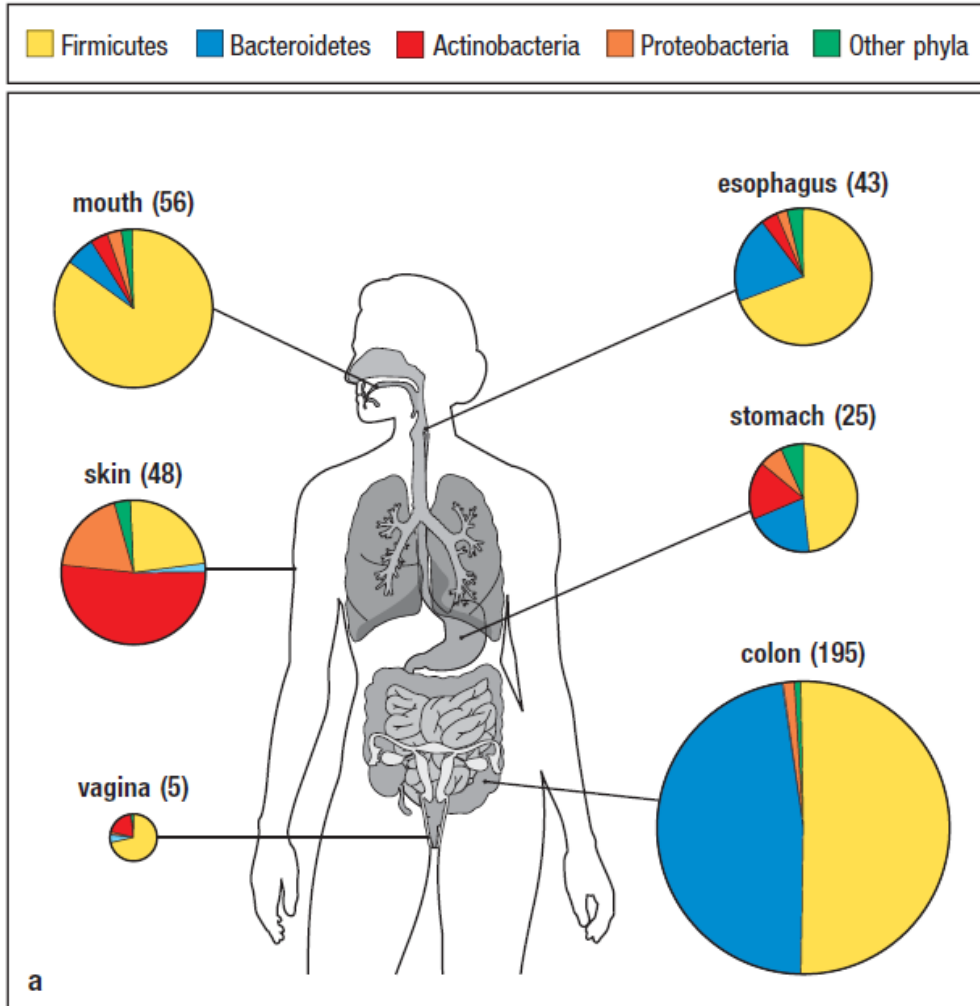
Janeway 10th Edition. Los datos fueron tomados antes de la pandemia SARS-CoV-2

Mucosas y microbiota asociada

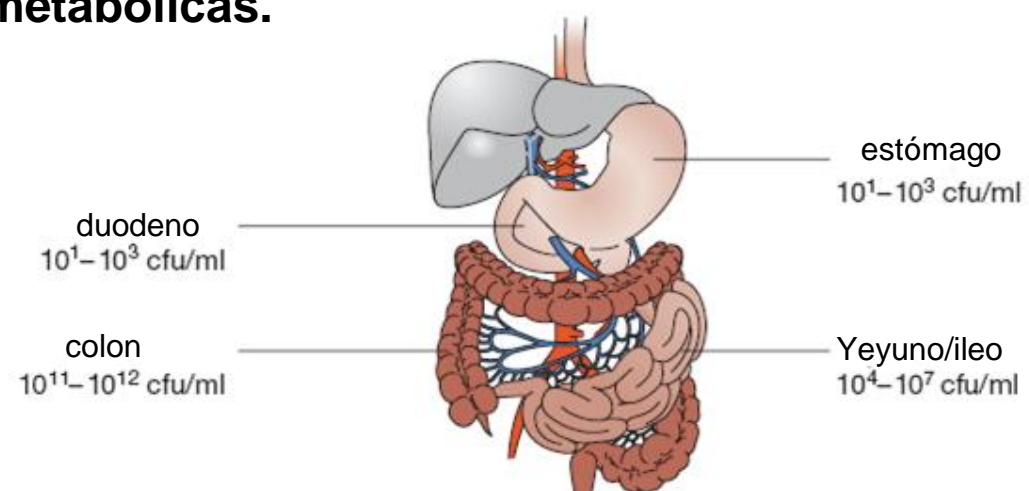
Composición de la microbiota comensal en diferentes superficies epiteliales en humanos sanos

Las mucosas coexisten con una extensa microbiota comensal compuesta por distintos microorganismos que han coevolucionado con sus huéspedes mamíferos durante cientos de millones de años.

Ejemplo: Colon de un individuo adulto sano: 10^{13} bacterias; superando al número total de células del individuo.



La flora comensal en el intestino cumple funciones protectoras, estructurales y metabólicas.

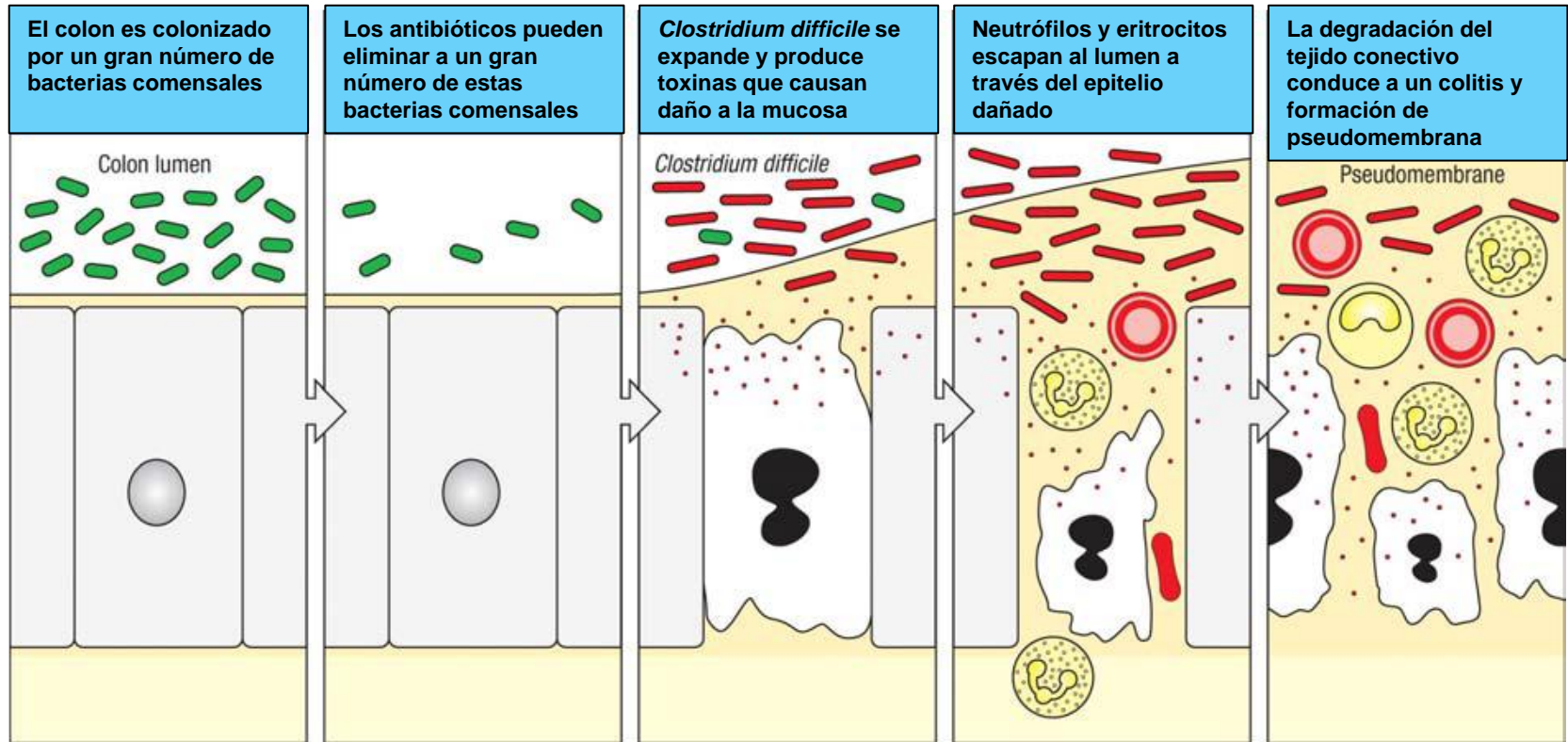


Anaerobic genera	Aerobic genera
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Escherichia</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Enterococcus</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Eubacterium</i>	<i>Klebsiella</i>

La flora comensal o microbiota está formada por virus, protozoos y hongos, además de bacterias aeróbicas y anaeróbicas

Funciones protectoras	Funciones estructurales	Funciones metabólicas e inmunomoduladoras
<ul style="list-style-type: none">• compiten con patógenos por nutrientes y por receptores de colonización.• producen factores antimicrobianos, etc.	<ul style="list-style-type: none">• necesarias para el desarrollo normal del GALT.• fortifican la barrera natural.• promueven la producción de IgAs	<ul style="list-style-type: none">• controlan la proliferación y diferenciación de las células del epitelio intestinal• contribuyen al metabolismo de antígenos dietarios.• Producen cofactores: Ej. Vitamina K1.• Producen ác. grasos de cadena corta (ej. Butirato), que promueven un perfil tolerogénico en las CDs.
<p>Bacterias comensales</p>	<p>IgA</p>	<p>Ácidos grasos de cadena corta</p> <p>Mg²⁺ Ca²⁺ Fe²⁺</p> <p>Vitamina K Biotina Folato</p>

La relevancia de la microbiota en la protección de la mucosa se evidencia por el impacto de ciertos tratamientos antibióticos que inducen disbiosis



Disbiosis: Expansión desproporcionada de componentes relativamente menores de la microbiota, cuya presencia es normalmente restringida por el colectivo de otras especies. La disbiosis puede alterar la función metabólica normal del intestino e incluso provocar enfermedades graves.

Las superficies mucosas al mismo tiempo:

Constituyen la principal vía de entrada de microorganismo infecciosos.

Están continuamente expuestas a antígenos ambientales, dietarios y microbiota comensal.

El sistema inmune de las mucosas debe ser capaz de:

Montar una efectiva respuesta inmune que nos proteja continuamente frente microorganismos patógenos y también microorganismos que conforman la flora normal.

Ser tolerante a algunos antígenos extraños con los que contacta diariamente para prevenir una activación exacerbada y el daño de los tejidos.

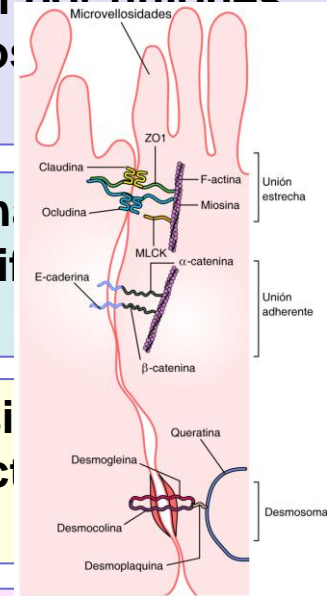
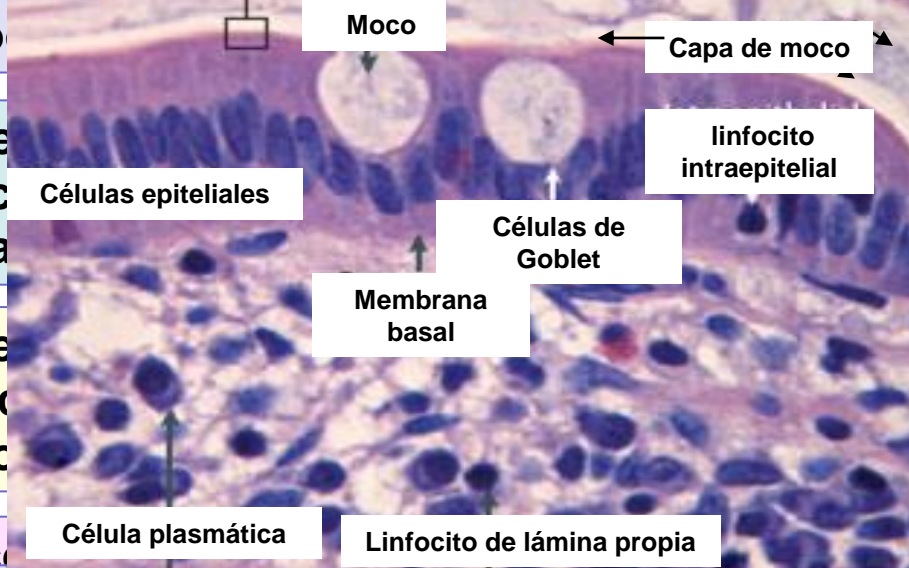
¿Cómo logra el sistema inmune de las mucosas desarrollar esta compleja tarea?

1. Los **epitelios mucosos** disponen de mecanismos asociados (físicos, químicos, etc) que intentan impedir el ingreso de microorganismos: **Primera línea de defensa** contra las infecciones (junto con la piel constituyen las barreras naturales).
2. El **sistema inmune de las mucosas tiene características anatómicas particulares**:
 - presenta tejidos linfoides organizados en íntimo contacto con el epitelio mucoso permitiendo un contacto directo de mismo con los antígenos;
 - **representa el sistema inmune más extenso del cuerpo**. Aproximadamente el 75% de todos los linfocitos del organismo se encuentran en las mucosas y producen la mayoría de las inmunoglobulinas en individuos sanos.
3. En **condiciones homeostáticas acciona una respuesta inmune tolerogénica** frente a ciertos antígenos (p. ej., a los alimentos y otros antígenos inocuos), gracias a la actividad de un alto número de poblaciones celulares regulatorias (linfocitos T_{REG}, macrófagos antiinflamatorios y CDs inductoras de perfiles reguladores).

- 1. Epitelio mucoso como primera línea de defensa contra las infecciones (barreras naturales)**

Características de las superficies mucosas

- Epitelio continuo: Los enterocitos se unen en su porción apical por uniones estrechas, por ello, el epitelio constituye una barrera frente a los microorganismos.



- Posee células que secretan moco (células de Goblet), que constituyen la capa de moco.
- Posee células que secretan anticuerpos (células plasmáticas), que constituyen la inmunoglobulina A (IgA) secretoria.
- Sus células se renuevan a una velocidad de 10^{11} células/día sólo en intestino.
- Epitelio continuo: Los enterocitos se unen en su porción apical por uniones estrechas, por ello, el epitelio constituye una barrera frente a los microorganismos.
- Poseen células que secretan moco constituido por glicoproteínas de alto peso molecular (mucinas).
- En su mayoría median el transporte transepitelial de IgA secretoria para proteger el lumen que revisten.
- Las células epiteliales producen citoquinas y expresan RRP, lo que permite mantener la integridad en condiciones homeostáticas y alertar al sistema inmune cuando los patógenos subvierten las barreras.
- Los mecanismos de defensa incluyen la producción de citoquinas y la expresión de RRP, lo que permite mantener la integridad en condiciones homeostáticas y alertar al sistema inmune cuando los patógenos subvierten las barreras.

2. Organización del sistema inmune de las mucosas

Compartimentos inmunes de las mucosas

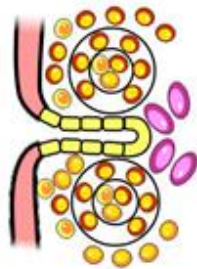
Sitios
inductivos

Tejidos linfáticos
donde transcurre la
activación de los
linfocitos T y B
vírgenes en
respuesta a Ag que
ingresan por
mucosas

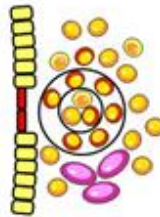
Sitios
efectores

Donde se reclutan
los linfocitos T
efectores y de
memoria y los
plasmoblastos

Amígdalas
adenoides
(NALT)



BALT

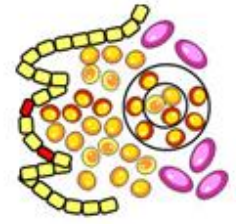


Placas de
Peyer
(GALT)



Apéndice
(GALT)

Ganglios
mesentéricos



Glándulas:
salival, nasal
y lacrimal



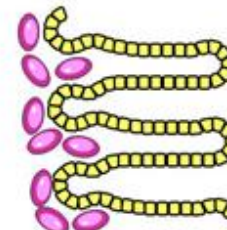
Glándulas
bronquiales



Glándulas
mamarias



Intestino
delgado



Intestino
grosso



Tracto
urogenital



¿Dónde se activan los linfocitos en respuesta a los antígenos que ingresan a través de las mucosas?

- En el **MALT (tejidos linfoides asociados a las mucosas)**: conjunto de tejidos linfoides organizados que se encuentran en íntimo contacto con los epitelios mucosos y que a diferencia de los ganglios linfáticos, carecen de cápsula ni vasos linfáticos aferentes.
- También, como en cualquier tejido del organismo, en **los ganglios linfáticos que drenan esa mucosa en particular**.

En conjunto, a los sitios donde se activan los linfocitos en respuesta a los antígenos que ingresan a través de las mucosas, se los denomina **sitios inductivos**.

Tejidos linfoides asociados a las mucosas (MALT)

GALT (Tejido linfoideo asociado a la mucosa gastrointestinal).

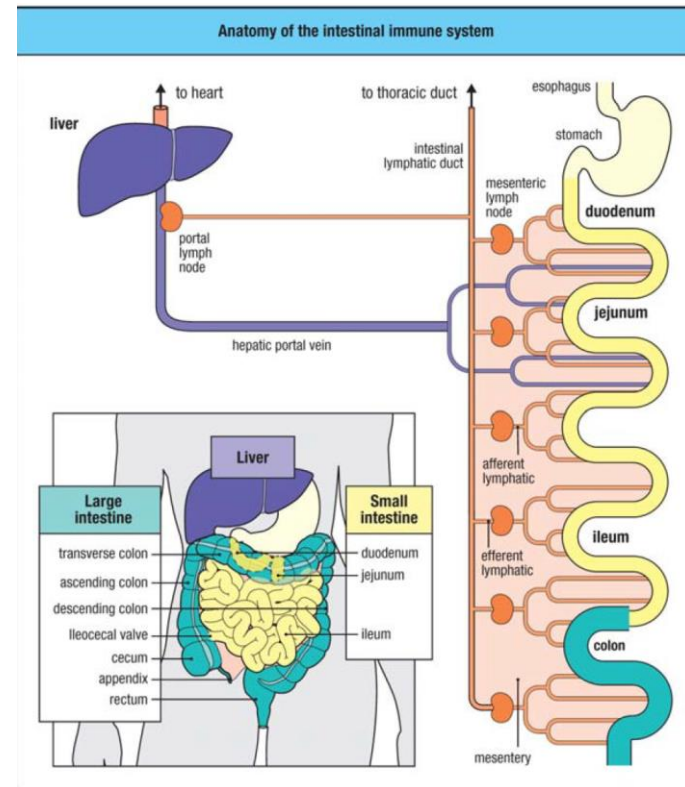
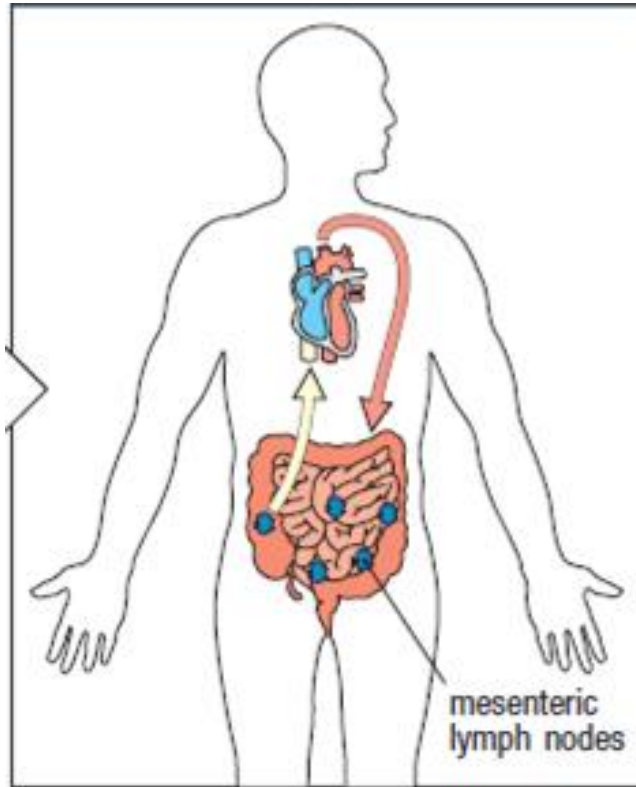
NALT (Tejido linfoideo asociado a la mucosa naso-faringe).

BALT (Tejido linfoideo asociado a la mucosa bronquial).

MALT	Componentes	Ganglios linfáticos regionales
GALT	Placas de Peyer (en el intestino delgado), Apéndice, Folículos linfoides aislados (en el intestino delgado y grueso).	Ganglios linfáticos mesentéricos e ilíacos
NALT	Amígdalas del anillo de <i>Waldeyer</i> y Folículos linfoides aislados.	Ganglios linfáticos cervicales
BALT	Se pueden desarrollar durante infecciones respiratorias, no suelen estar presente en condiciones homeostáticas.	Ganglios linfáticos mediastinales y peri-bronquiales

El GALT constituye el componente del MALT más extenso y más estudiado, por lo que será tomado como ejemplo prototípico durante este seminario.

Tráfico de linfocitos entre los sitios inductivos y efectores de las mucosas



1. Los antígenos ingresarán a través de la superficie mucosa a los sitios inductivos asociados a la misma. Podrán también ser transportados a los ganglios drenantes de esas mucosas (mesentéricos para mucosa de intestino delgado y colon proximal, cervicales para la mucosa oral y cavidad nasal, etc).
2. Los linfocitos se activarán en los sitios inductivos. Luego las células efectoras saldrán de estos sitios a través de la linfa y pasarán a circulación sanguínea a través del ducto torácico. Los linfocitos efectores generados en Placas de Peyer, pasarán por ganglios mesentéricos antes de alcanzar la circulación a través del ducto torácico.
3. Una vez en sangre los linfocitos efectores harán *homing* a los sitios efectores de la mucosa.

Organización del sistema inmune de la mucosa intestinal

Organización del sistema inmune de la mucosa intestinal

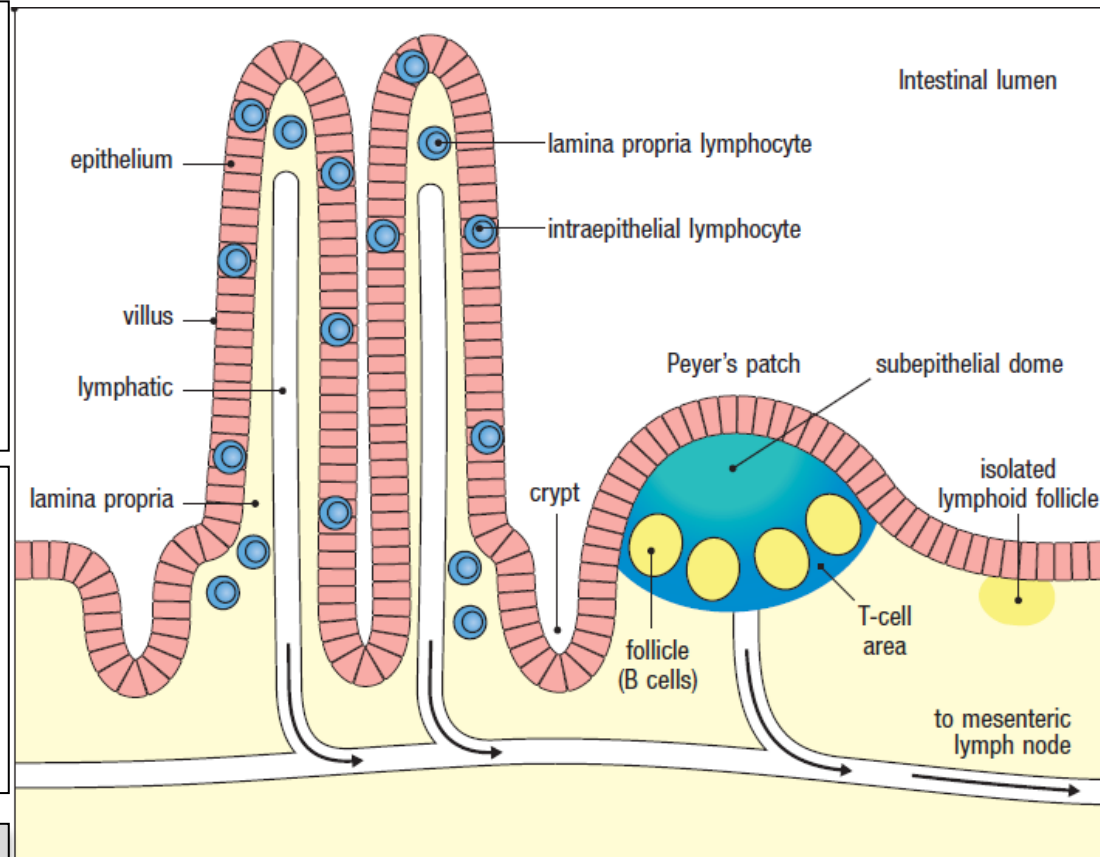
Sitios inductivos

GALT:

- Placas de Peyer (en el intestino delgado)
 - Folicúlos linfoides aislados (en el intestino delgado y grueso)
 - Apéndice
-
- Ganglios linfáticos mesentéricos (intestino delgado, ciego, colon proximal y medio) e iliacos (colon distal).

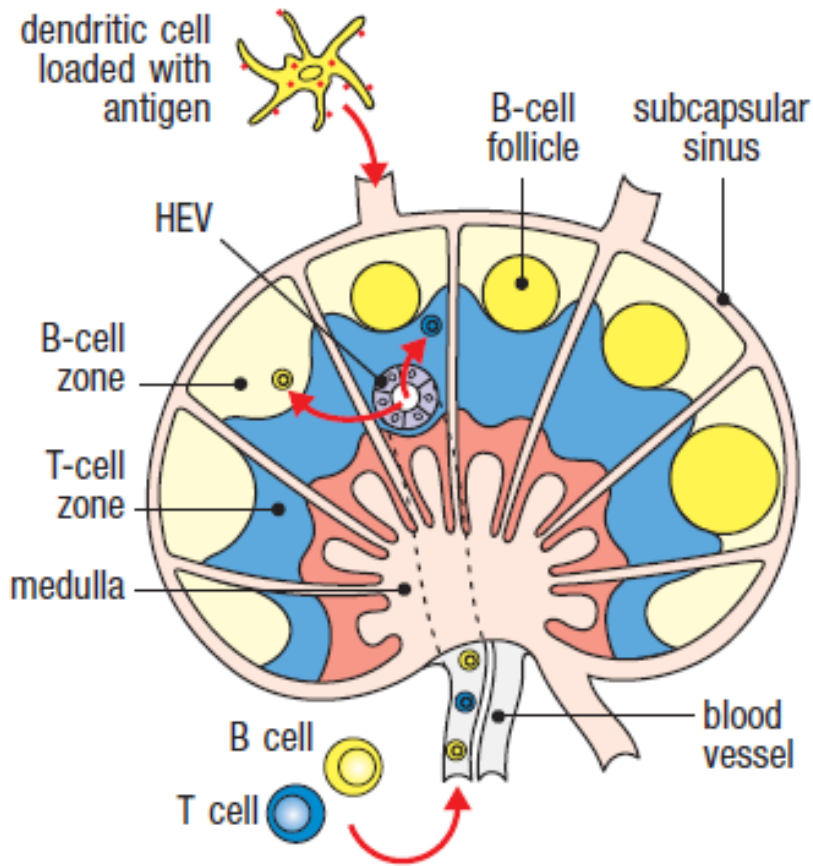
Sitios efectores

- Lámina propia, epitelio mucoso

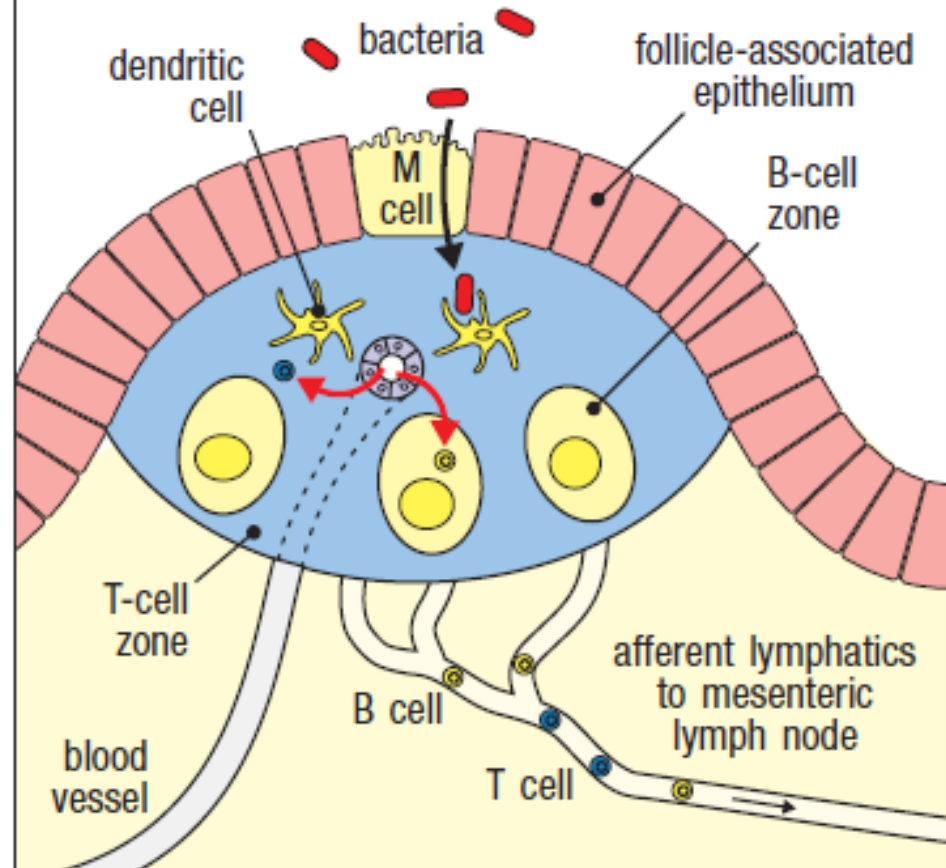


Estructura de ganglios mesentéricos y placas de peyer

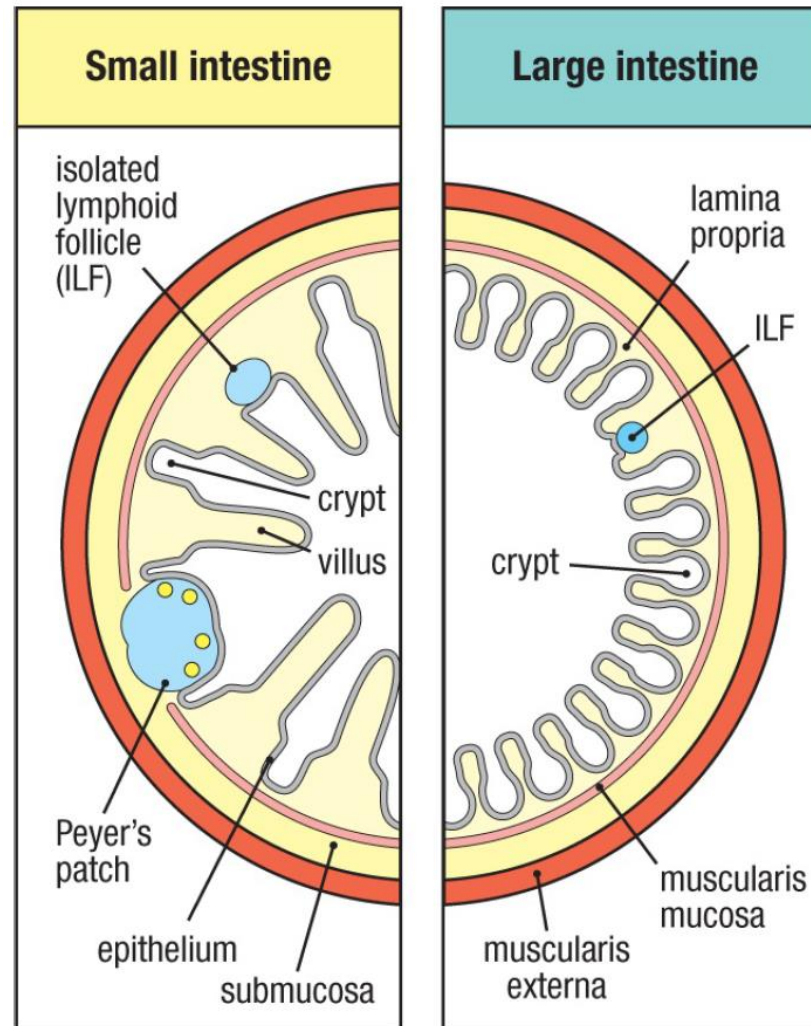
Lymph node



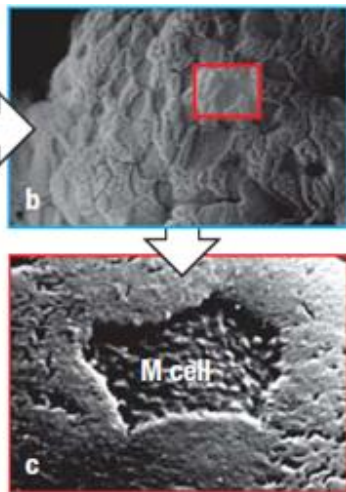
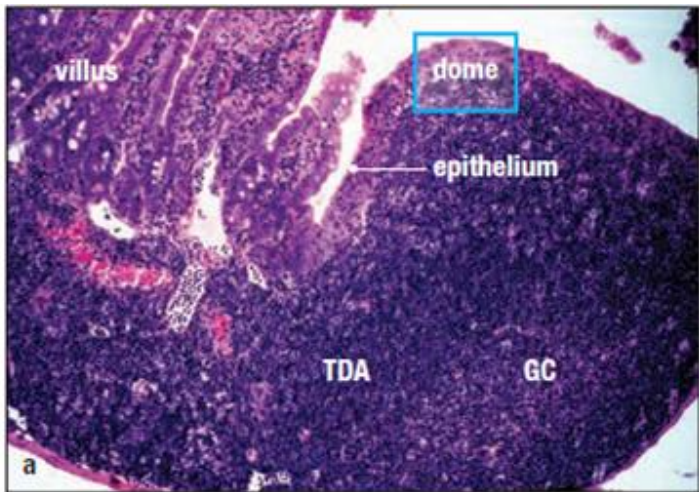
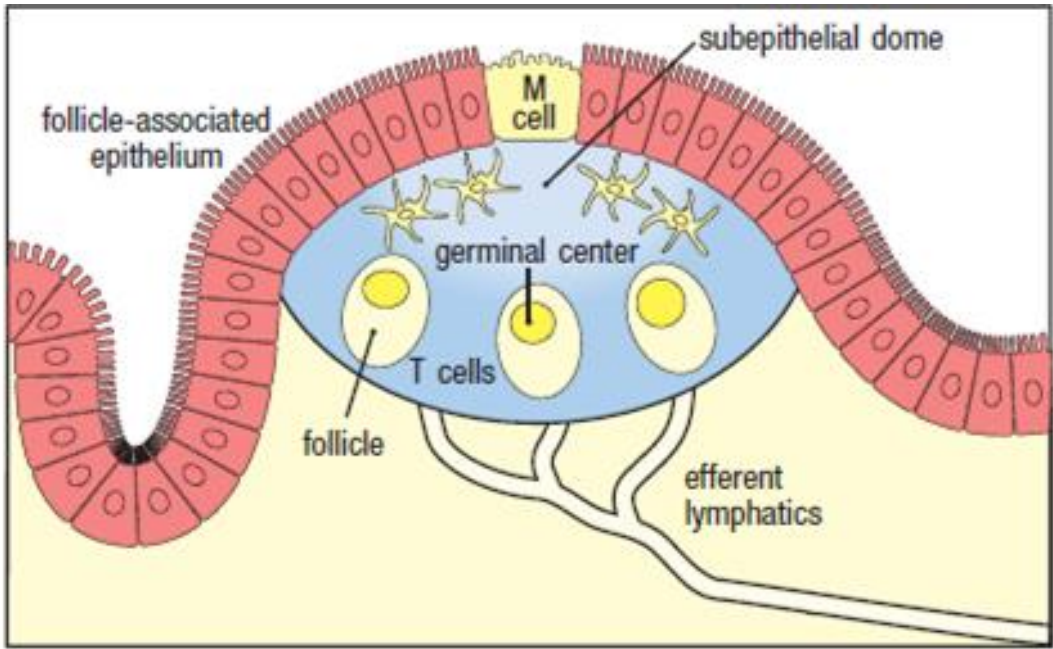
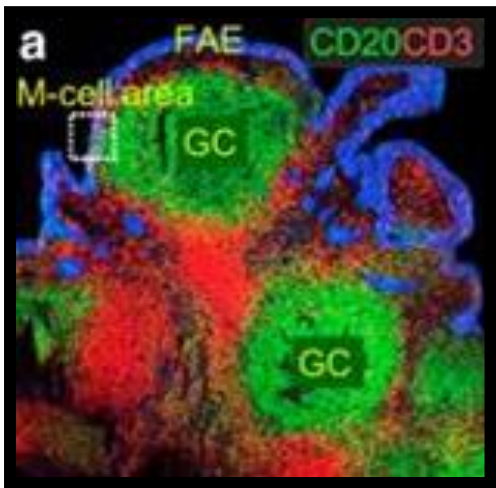
Peyer's patch



Distribución de placas de Peyer y folículos linfoides aislados en intestino

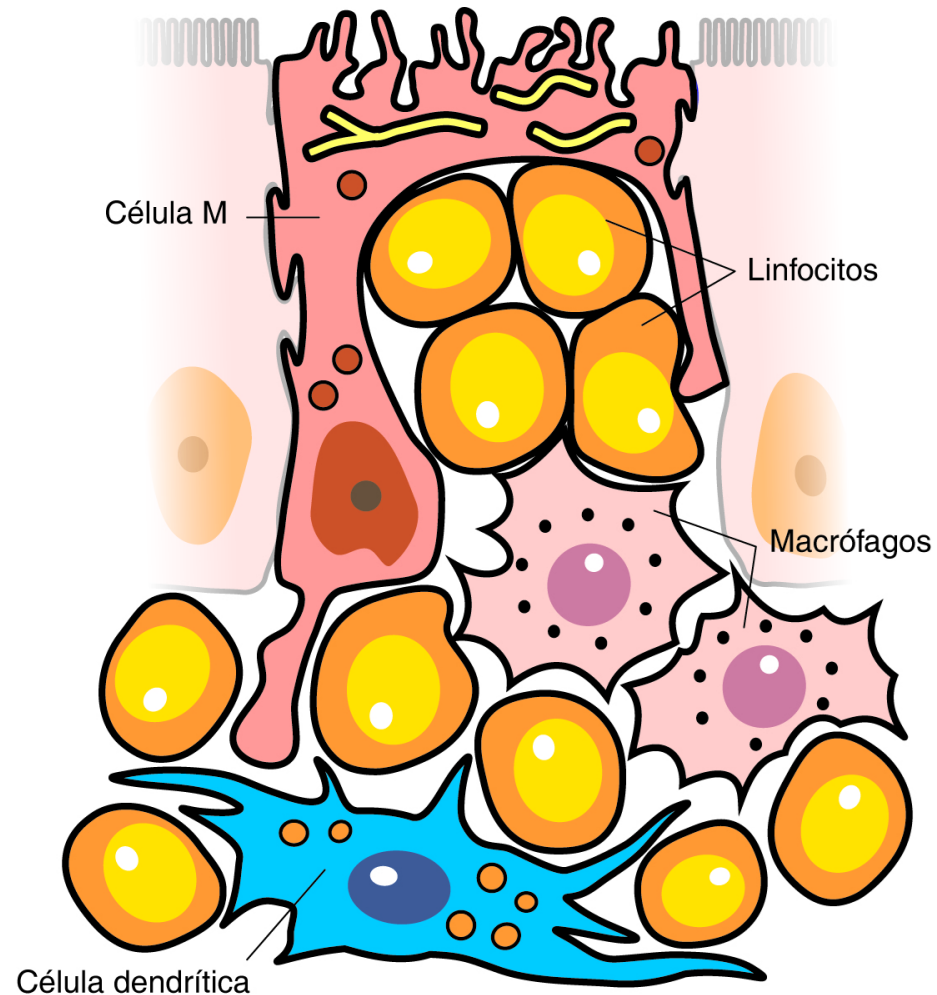


El epitelio que está por encima de las placas de *Peyer* en el intestino delgado y sobre los folículos aislados a lo largo del intestino, contiene un tipo particular de células epiteliales: **Células M**. A este epitelio se lo denomina: **FAE** (*Follicle-associated epithelium*).



Características de las células M

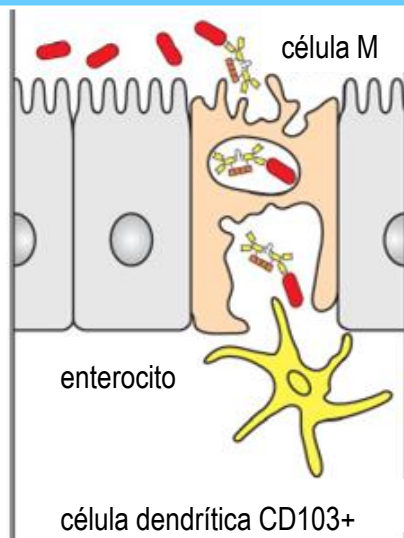
- Carecen de microvellosidades y poseen glicocáliz escaso.
- Están en zonas del epitelio con bajo contenido de moco (FAE).
- Poseen profundas invaginaciones de su membrana celular basolateral (mayor contacto con LT, LB y CDs).
- Poseen alta capacidad endocítica.
- Poseen baja capacidad degradativa
- No expresan el receptor de poli-Ig.
- Función central: transporte transepitelial de Ag.
- Desventaja: constituyen la puerta de entrada a nuestro cuerpo de ciertos patógenos.



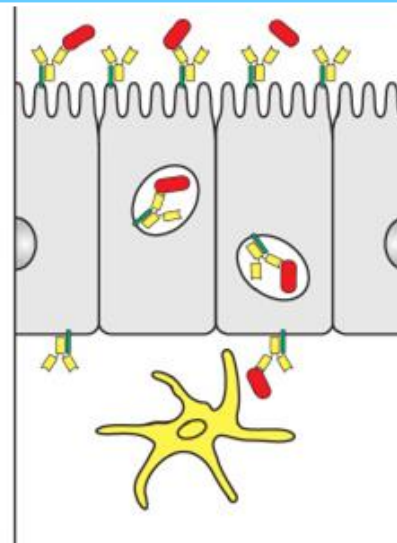
Vías de ingreso del antígeno a través de la mucosa intestinal

1. A través del FAE. Inducirán la activación de células que subyacen al mismo.
2. A través de epitelios que no forman parte del FAE. Serán transportados a los ganglios drenantes (ej: mesenterios) donde podrán inducir la activación de linfocitos T y B.

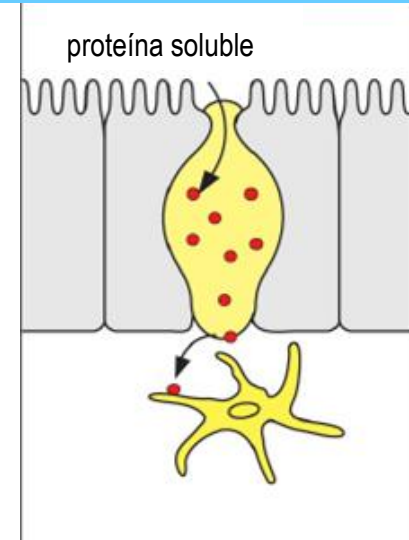
Los Ag pueden ingresar a través de células M de manera libre u opsonizados con IgA. Las células M pueden mediar el transporte de macromoléculas, partículas pequeñas y microorganismos enteros.



Las células epiteliales (no-M) pueden transportar Ag unido a IgG a través del receptor neonatal Fc (nFcR).

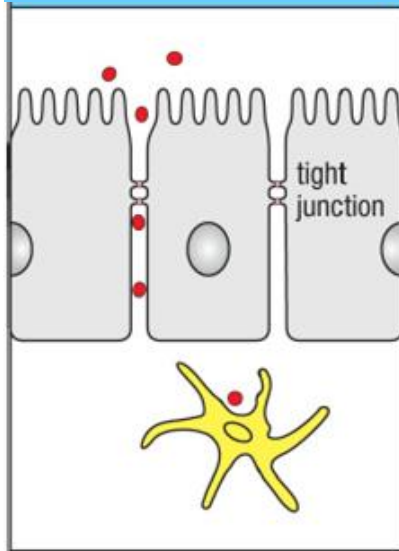


Las células de Goblet son una importante vía de ingreso de Ag solubles (<70 kDa) a través de la mucosa.

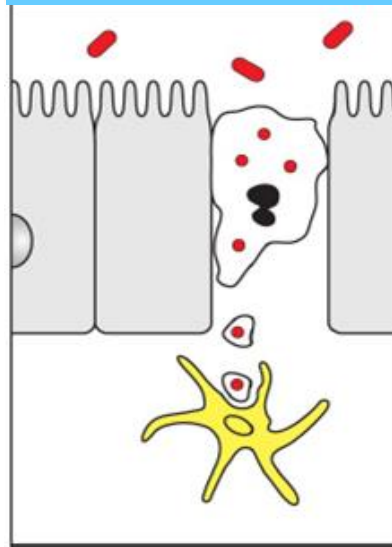


Vías de ingreso del antígeno a través de la mucosa intestinal

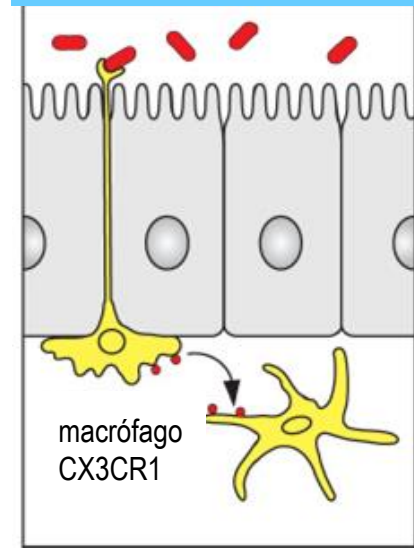
Los Ag pueden ingresar por vía paracelular entre células epiteliales, especialmente cuando las uniones estrechas están relajadas por inflamación.



Los Ag pueden ingresar a través de la fagocitosis de células epiteliales apoptóticas infectadas.



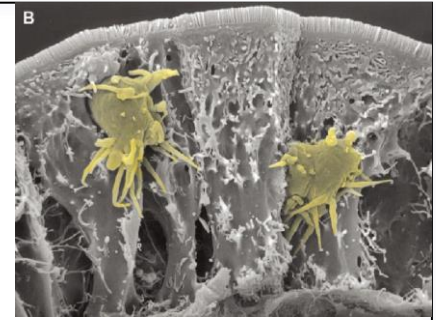
Los macrófagos pueden transportar Ag mediante dendritas transepiteliales (sin afectar la integridad de la barrera epitelial) y transferir esos Ags a CDs. Las CDs también pueden captar Ag directamente del lumen intestinal.



La mucosa intestinal contiene **células T convencionales** ($T_{\alpha\beta}$) y **no convencionales** ($T_{\gamma\delta}$ y $\alpha\beta$ oligoclonales), y **células linfoides innatas** (ILCs) cuyo rol es el mantenimiento y la defensa de la barrera epitelial.

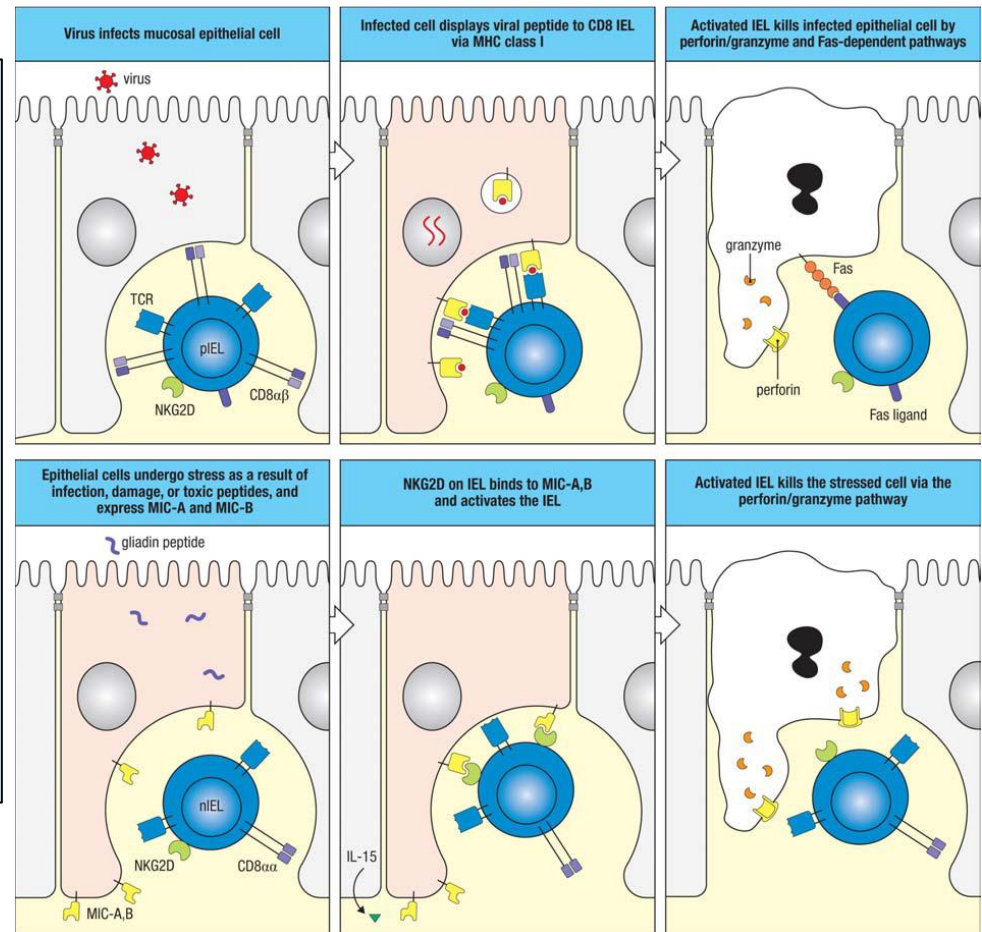
La mucosa intestinal posee linfocitos intraepiteliales (LIEs)

- El 80% corresponden a células CD8+.
- Pueden expresar TCRs con cadenas $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$.
- También existe un número limitado de células linfoides innatas tipo 1

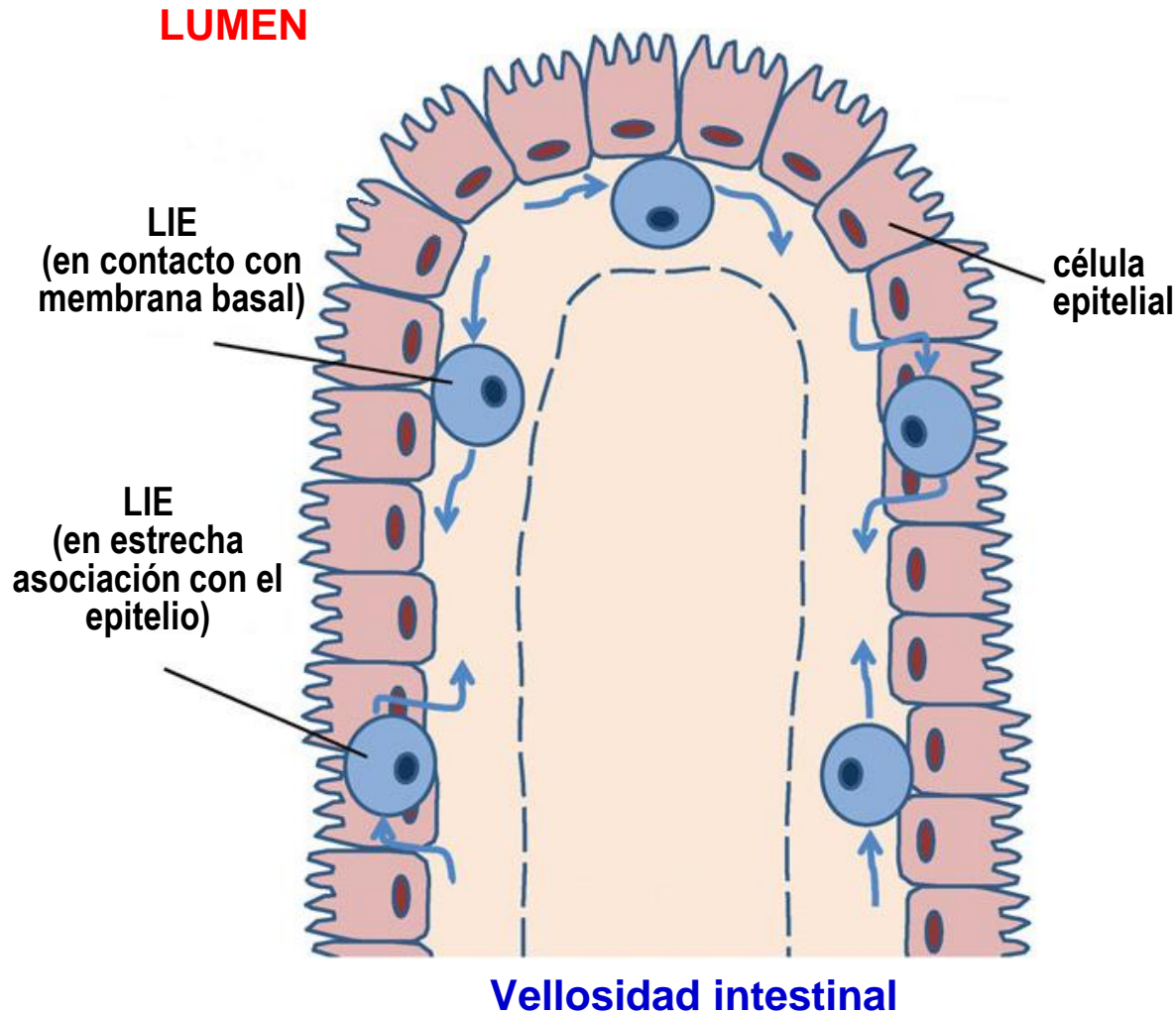


Funciones de los LIEs

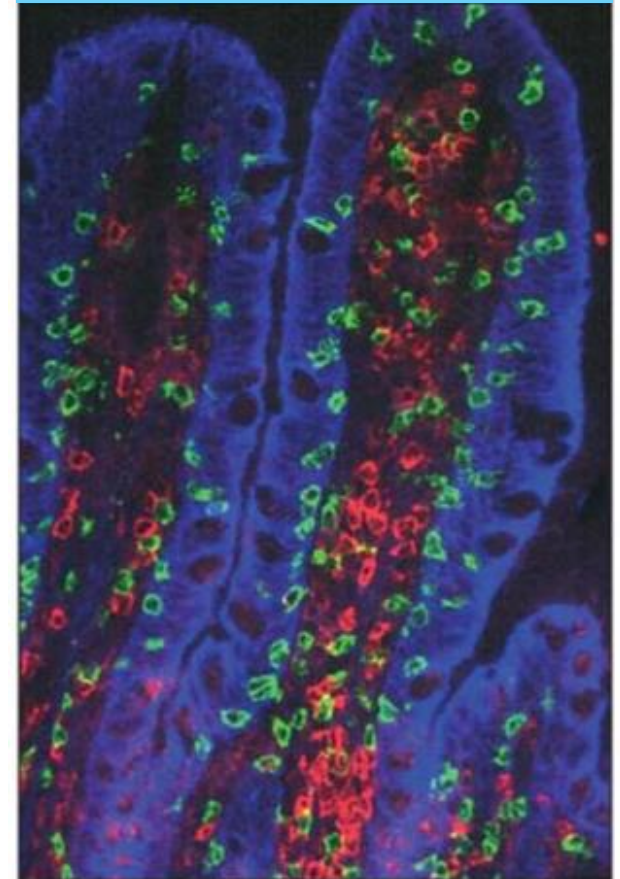
- Representan una primera línea de defensa contra patógenos.
- Poseen capacidad citotóxica contra células epiteliales “estresadas” o dañadas, preservando la integridad del epitelio.
- Participan en la reparación epitelial.
- Secretan citoquinas
- Median un rol en interacciones homeostáticas entre el epitelio, la microbiota y los nutrientes.
- Cumplen un rol regulatorio en la tolerancia a antígenos dietarios a través de la secreción de IL-10



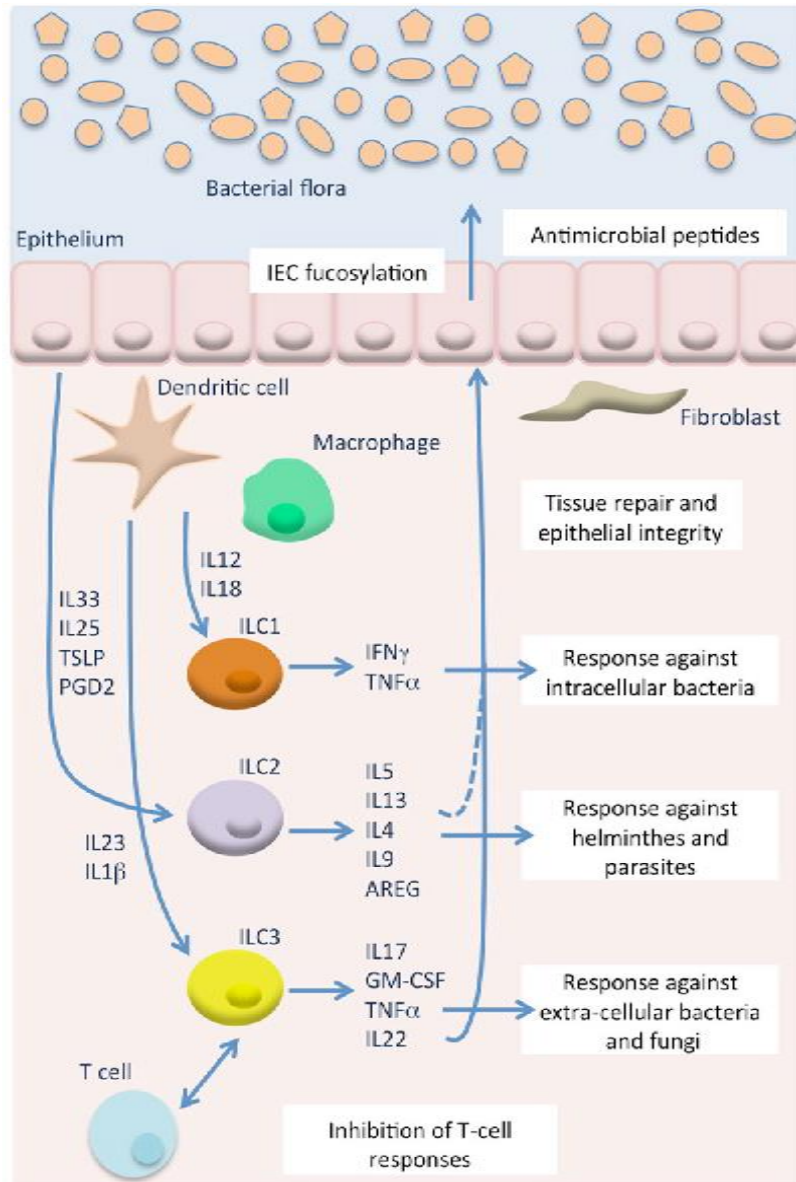
Los LIEs son muy móviles y muestran un patrón de migración estructurado sugiriendo un actividad de vigilancia.



La mayor parte de LIEs son CD8+ (verde) y la mayoría de las células T en lámina propia son CD4+ (rojo).



La mucosa intestinal también presenta células linfoides innatas (ILCs)



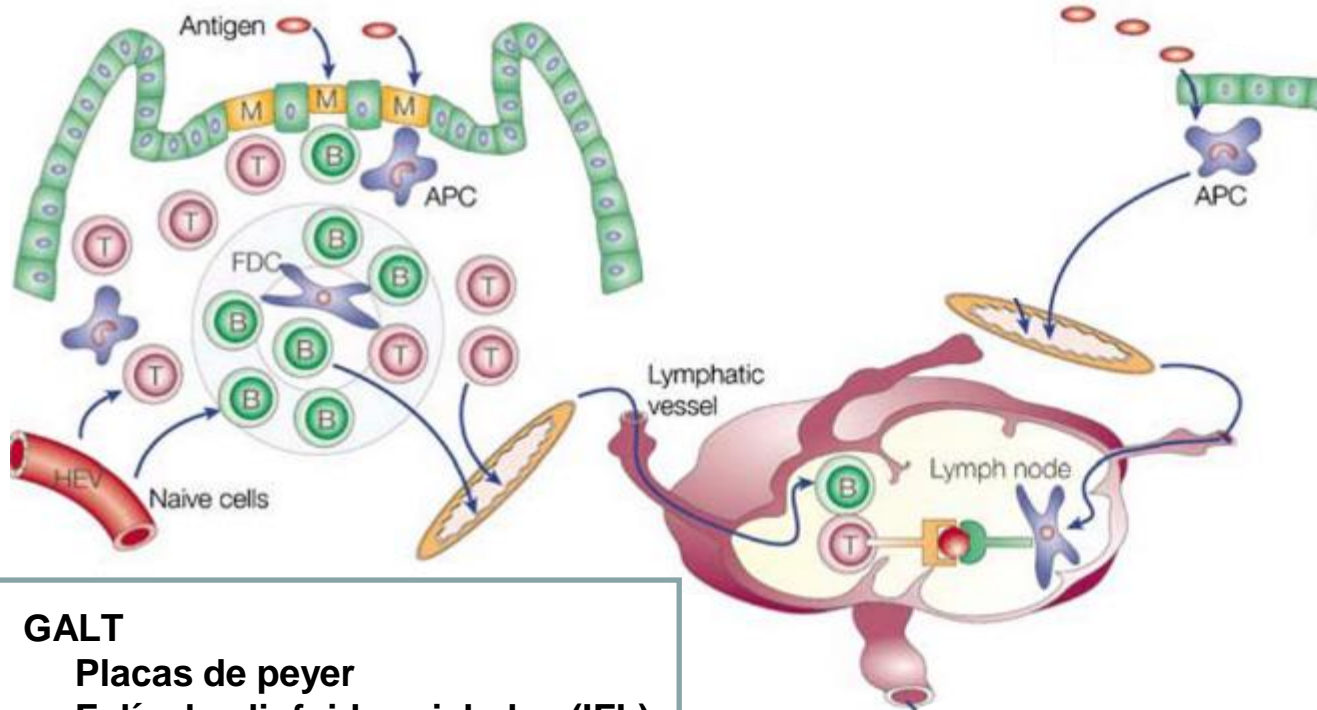
ILC1: responden a estímulos derivados de células dendríticas. Se ubican en lámina propia y pueden localizarse entre los enterocitos.

ILC2: responden a citoquinas derivadas del epitelio como: IL-33, IL-25, y TSLP, también a eicosanoides, como prostaglandin D2 (PGD2) y leucotrieno D4. Secretan citoquinas similares a las Th2, principalmente IL-5, IL-13, IL-4, IL-9.

ILC3: son las más abundantes, en particular en el tracto intestinal. Mantienen la integridad de la barrera epitelial. Responden a citoquinas liberadas por células dendríticas de lámina propia estimuladas por la microbiota. Son la principal fuente de GM-CSF en intestino. Producen IL-17 e IL-22 estimulando a la barrera epitelial. Participan en la modulación de la respuesta inmune.

Tráfico de linfocitos entre los sitios inductivos y efectores de la mucosa intestinal.

Sitios inductivos



GALT

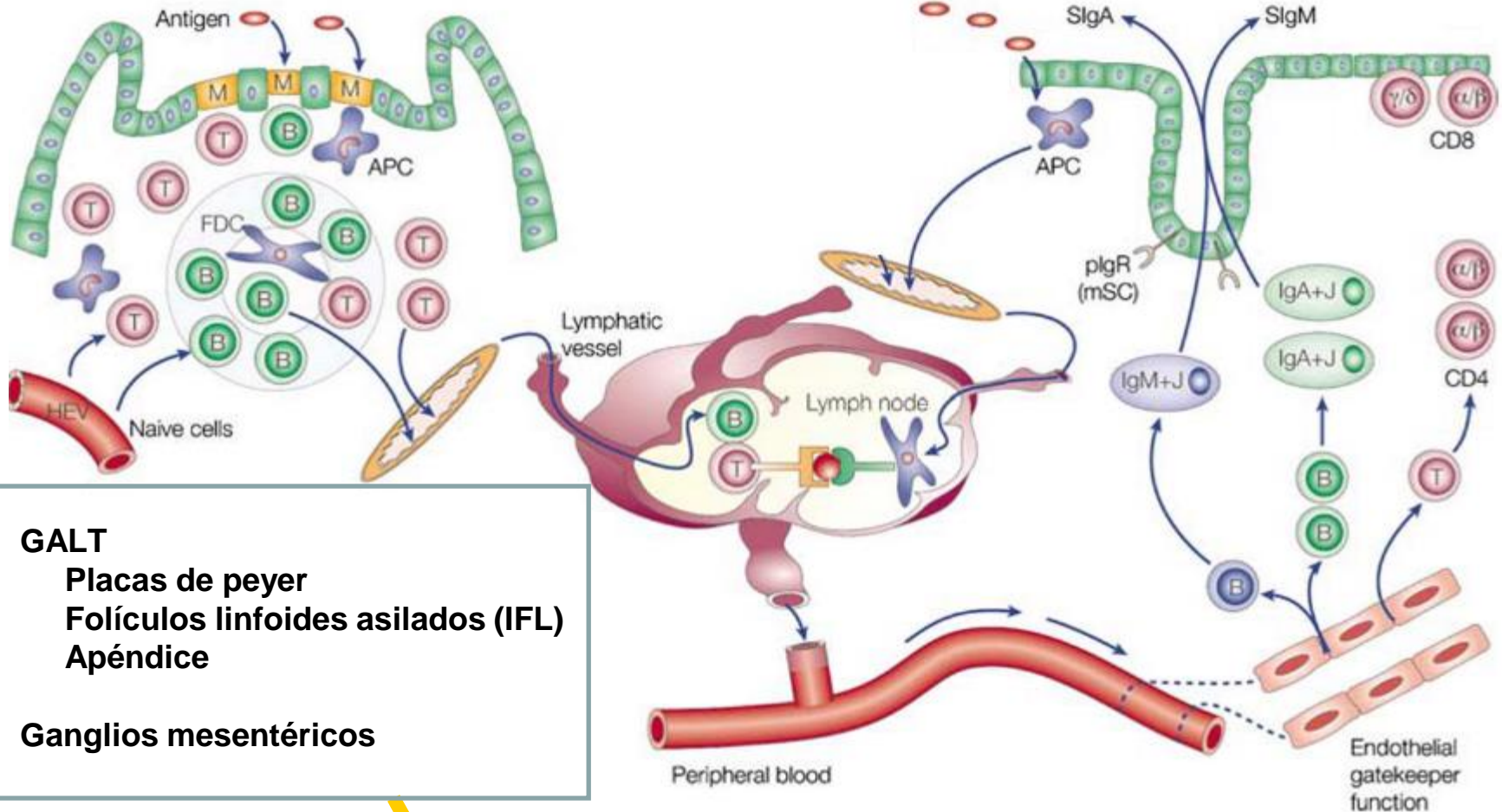
Placas de peyer
Folículos linfoides aislados (IFL)
Apéndice

Ganglios mesentéricos

Tráfico de linfocitos entre los sitios inductivos y efectores de la mucosa intestinal.

Sitios inductivos

Sitios efectores



GALT

Placas de peyer

Folículos linfoides asilados (IFL)

Apéndice

Ganglios mesentéricos

Epitelio mucoso
Lámina propia

¿Cuáles son las moléculas que regulan el tráfico de los linfocitos entre los sitios inductivos y efectores de la mucosa intestinal?

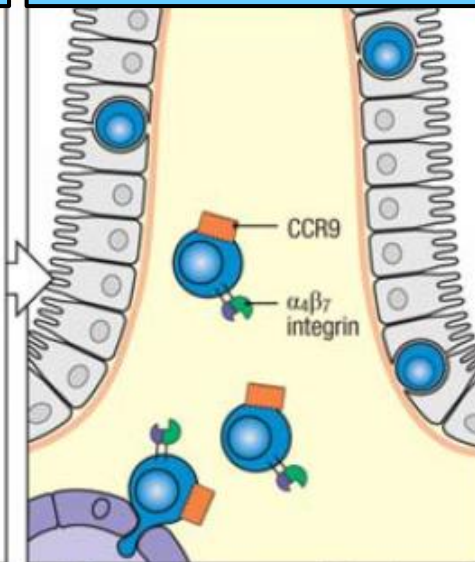
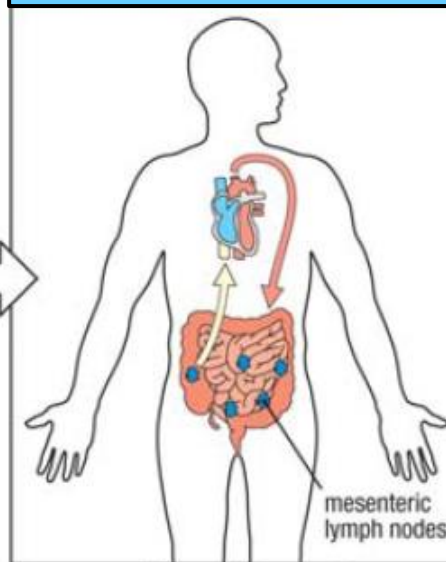
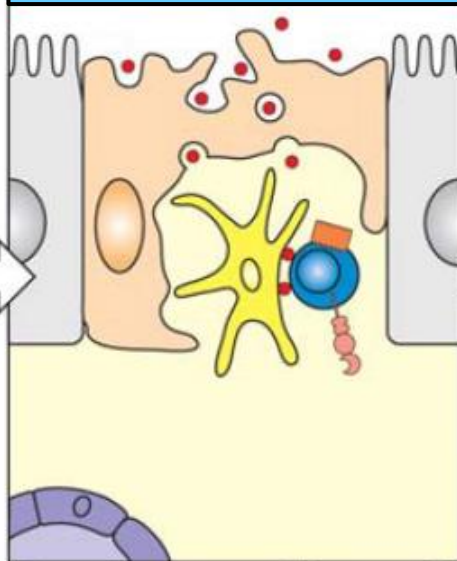
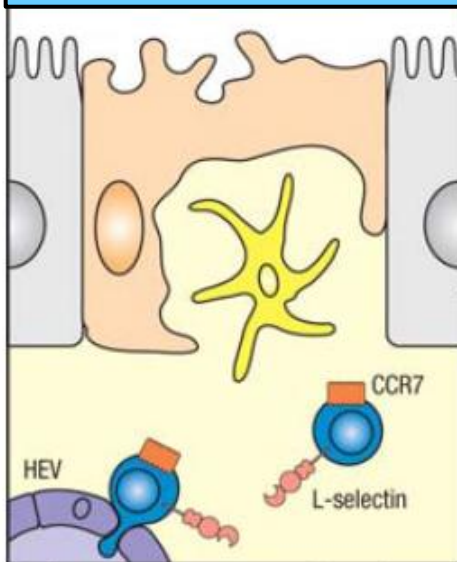
Tráfico de los linfocitos entre los sitios inductivos y efectores de la mucosa intestinal

Los linfocitos T y B vírgenes ingresan al GALT o ganglios mesentéricos a través de las HEV, guiados por CCL19/CCL21

Los linfocitos T y B se activan en el GALT

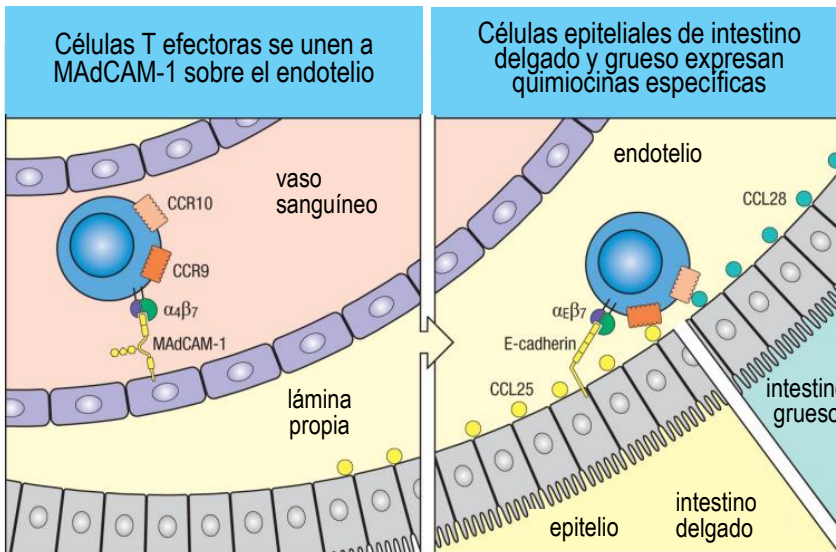
Los linfocitos T activados (efectores y memoria efectores) y los plasmoblastos, egresan vía linfa, pasando por los ganglios drenantes. Luego, a través del ducto torácico acceden a la circulación general

Los linfocitos T efectores, memoria efectores, y los plasmoblastos podrán ingresar desde la sangre a lámina propia del intestino delgado guiados por CCL25 (CCR9) o a lámina propia del intestino grueso guiados por CCL28 (CCR10).

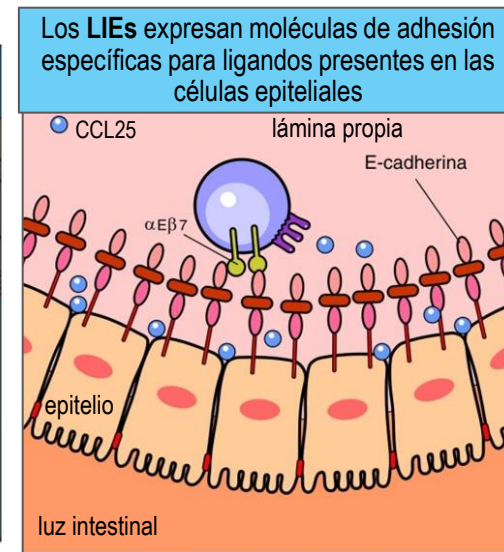


Asentamiento (*homing*) de células linfoides en epitelios

Homing a lámina propia



Homing a espacios intraepiteliaes (LIEs)

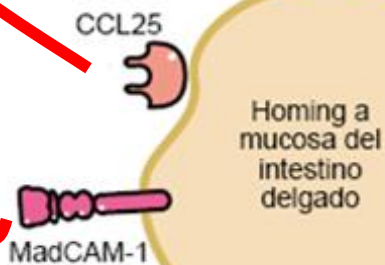
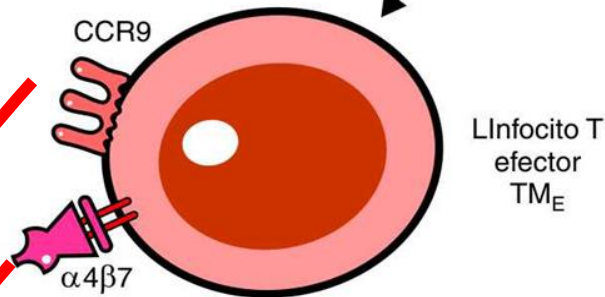
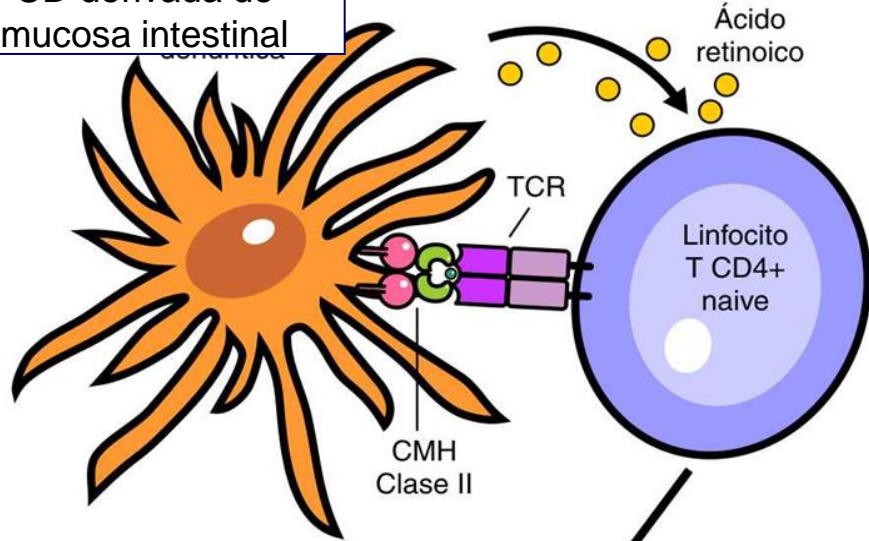


- $\alpha 4\beta 7$ expresada en linfocitos circulantes originados en tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal se une a MAdCAM-1.
- Luego el linfocito emplea CCR9 o CCR10 (que reconocen CCL25 y CCL28, respectivamente), para establecer una adherencia estable, atravesar el endotelio y migrar al intestino delgado o grueso, respectivamente.
- $\alpha E\beta 7$ permite a los LIEs interactuar con los enterocitos.

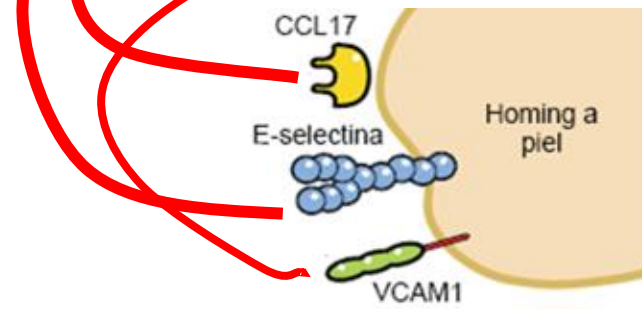
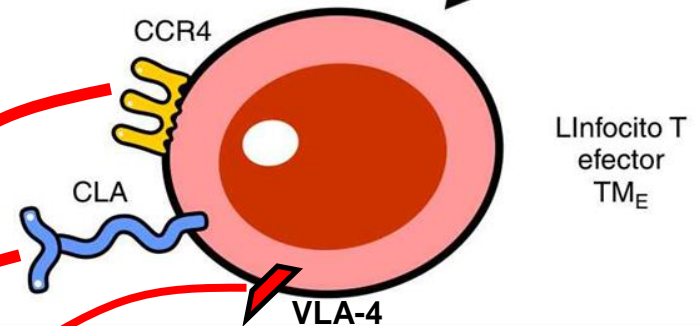
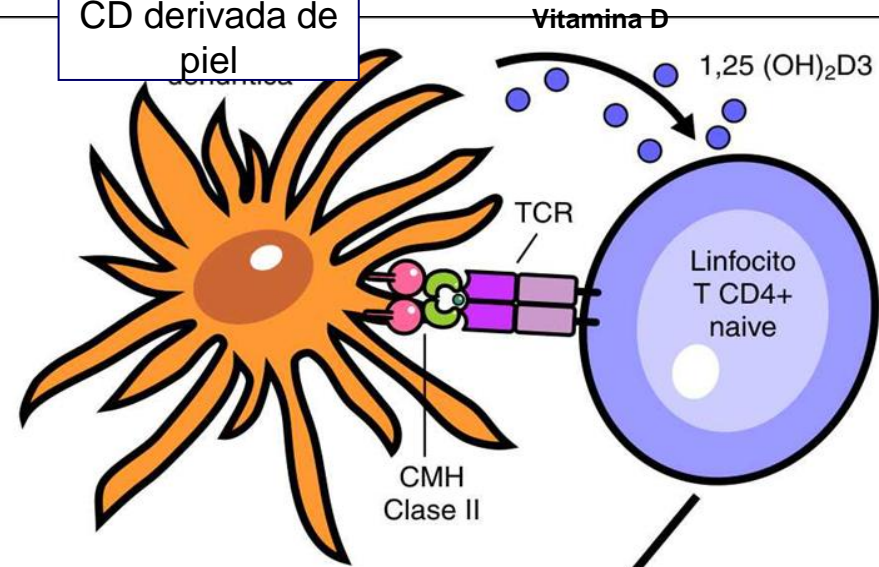
¿Qué determina la expresión de $\alpha 4\beta 7$ y CCR9 en los LT efectores que se activaron en los sitios inductivos de la mucosa intestinal?

Las CD de la mucosa intestinal “imprimen” en los LT efectores un perfil de asentamiento (*homing*) característico

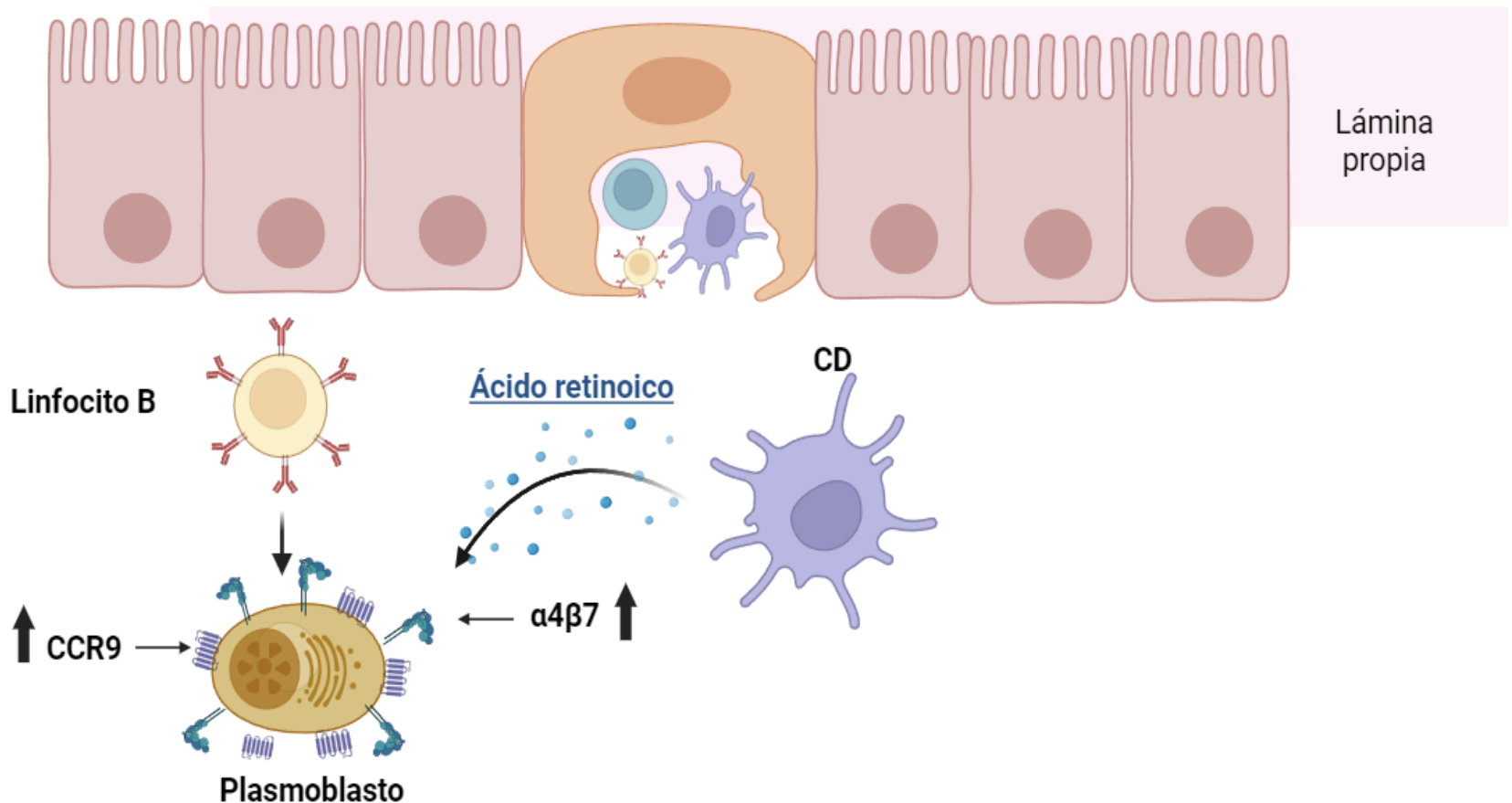
CD derivada de mucosa intestinal



CD derivada de piel



Las CD “imprimen” a los plasmoblastos generados en PP y ganglios linfáticos mesentéricos un perfil de asentamiento característico

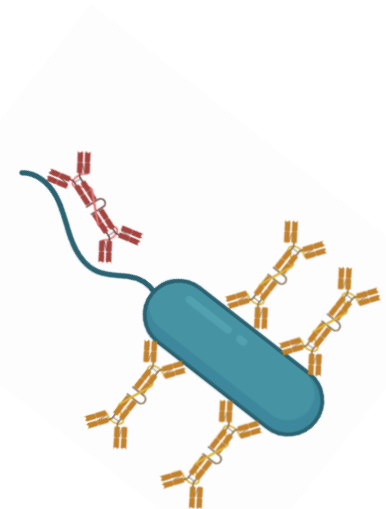


La IgA secretoria es el principal isotipo de anticuerpo presente en las secreciones mucosas en condiciones homeostáticas y una alta proporción de la microbiota exhibe IgA unida a su superficie

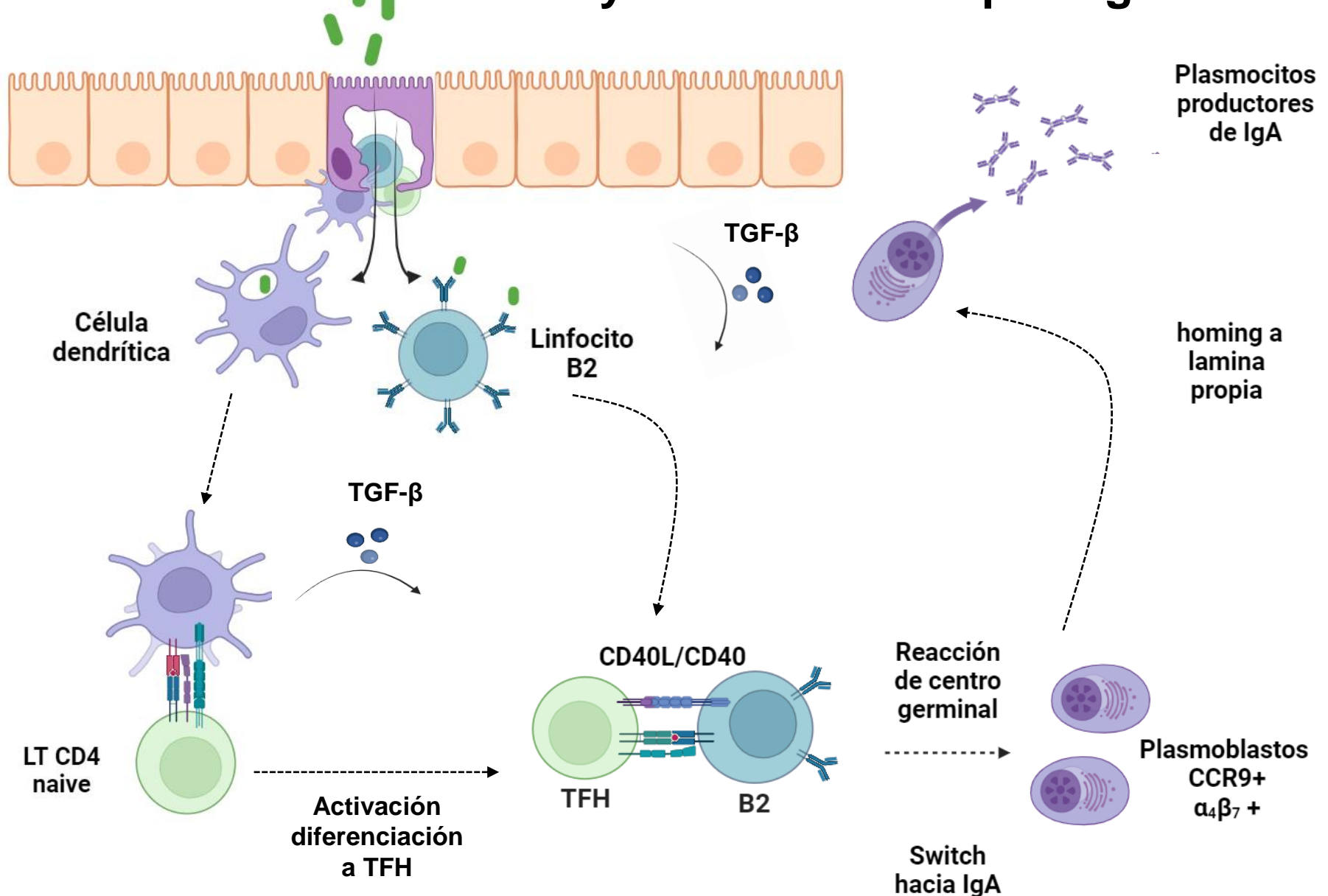
Producida en respuesta a los microorganismos de la flora comensal y a patógenos infectantes por plasmocitos de la lámina propia del intestino delgado y grueso.

Esos plasmocitos provienen de:

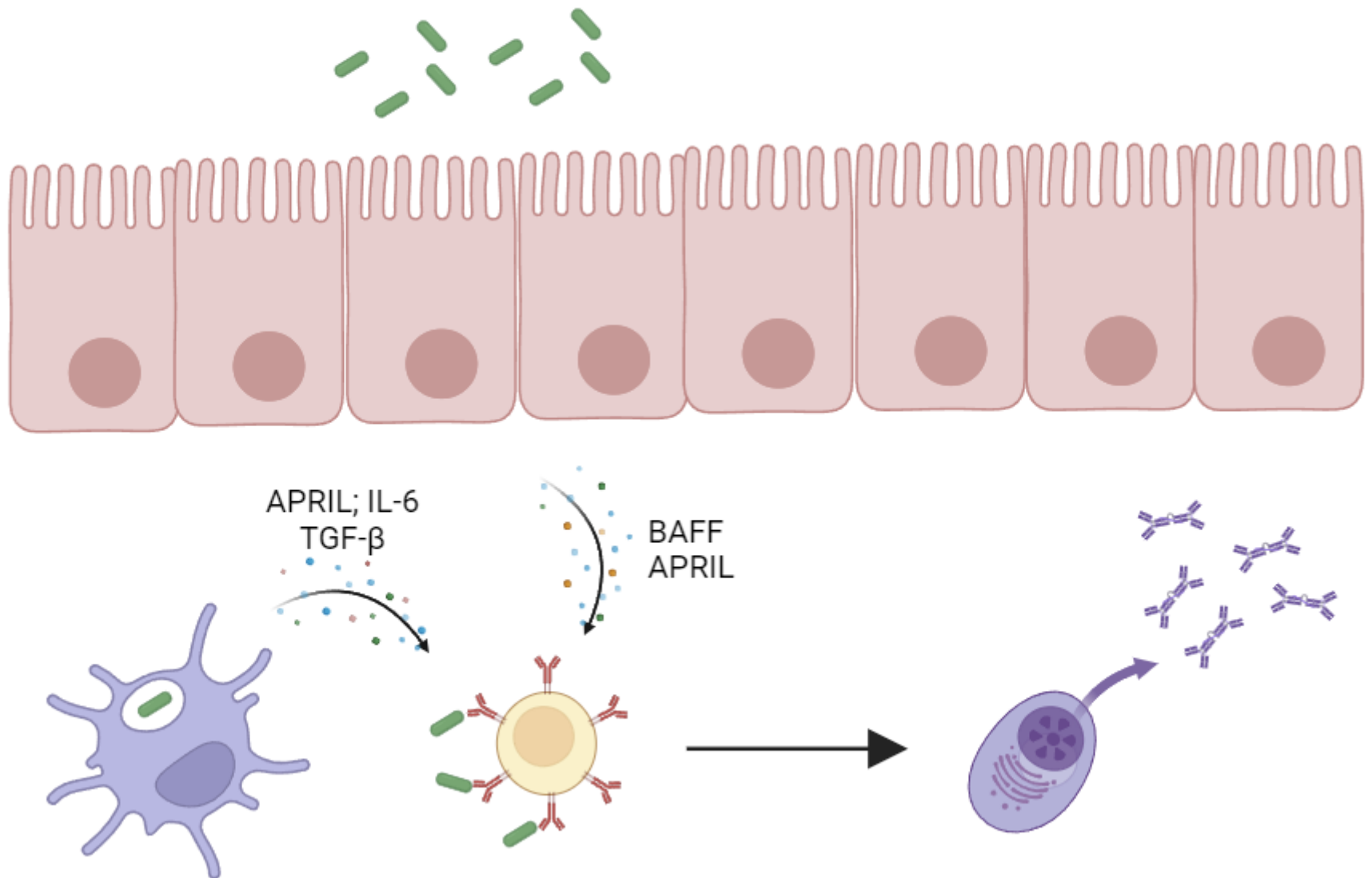
- Linfocitos B2 activados en placas de Peyer, folículos linfoides aislados y ganglios mesentéricos mediante un **mecanismo T-dependiente**.
- También de linfocitos B1 de la cavidad peritoneal que migran a la mucosa intestinal, se activan y sufren cambio de isotipo a IgA inducido por TGF- β . Otros factores locales, como IL-6, ácido retinoico, BAFF y APRIL (estos dos últimos uniéndose a TACI en los linfocitos B), sustituyen las señales que en los B2 aporta la cooperación T-B. Las células epiteliales intestinales producen BAFF y APRIL, mientras que los macrófagos, las CD y los eosinófilos locales pueden contribuir produciendo APRIL, IL-6 y TGF- β .



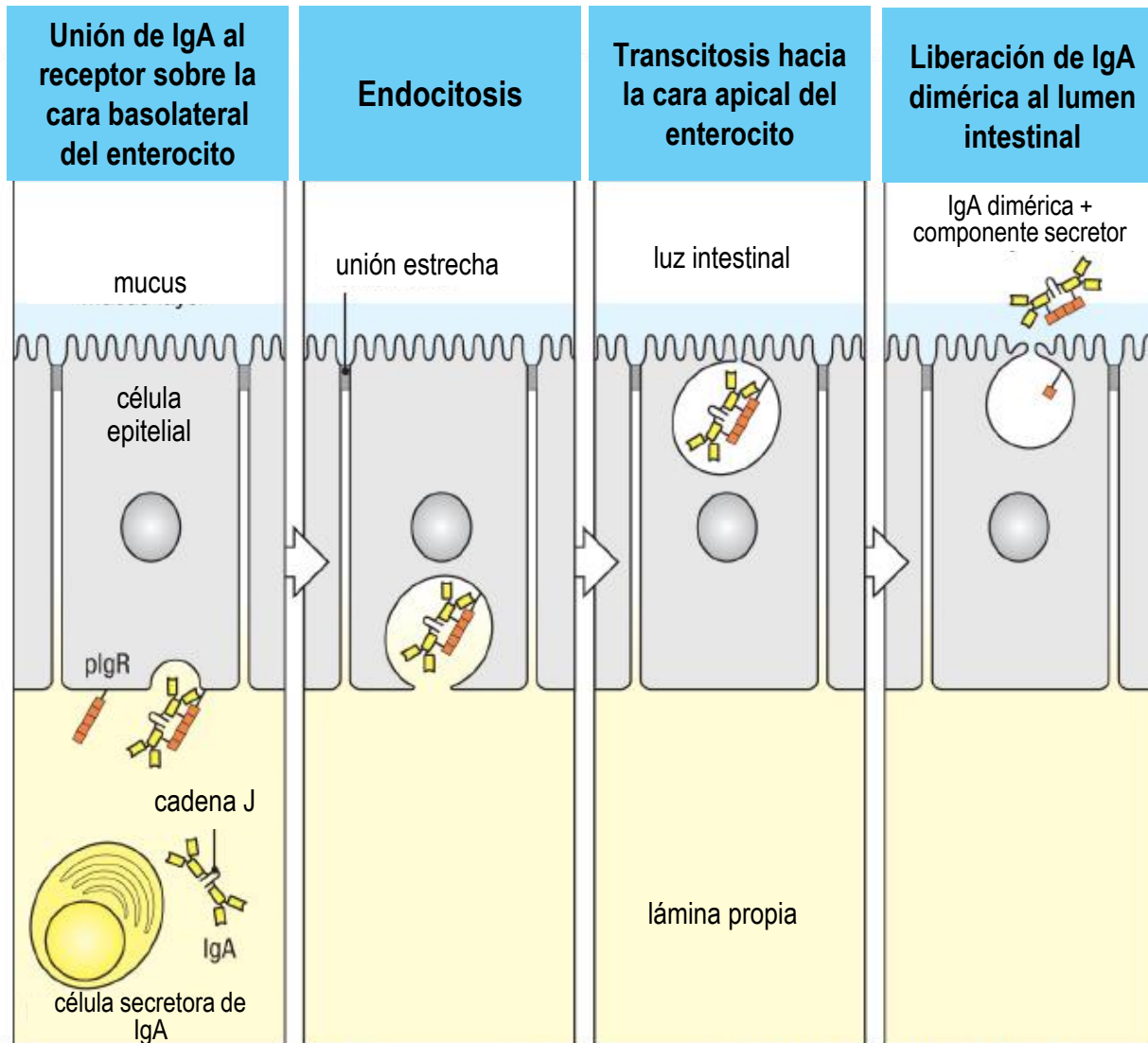
Activación de linfocitos B2 en tejido linfoide asociado a mucosa intestinal y cambio de isotipo a IgA



Producción de IgA por células B1



El transporte de la IgA dimérica a través del epitelio está mediado por el receptor de Ig polimérica (plgR)



El plgR une la cadena J que mantiene a la IgA en estado dimérico.

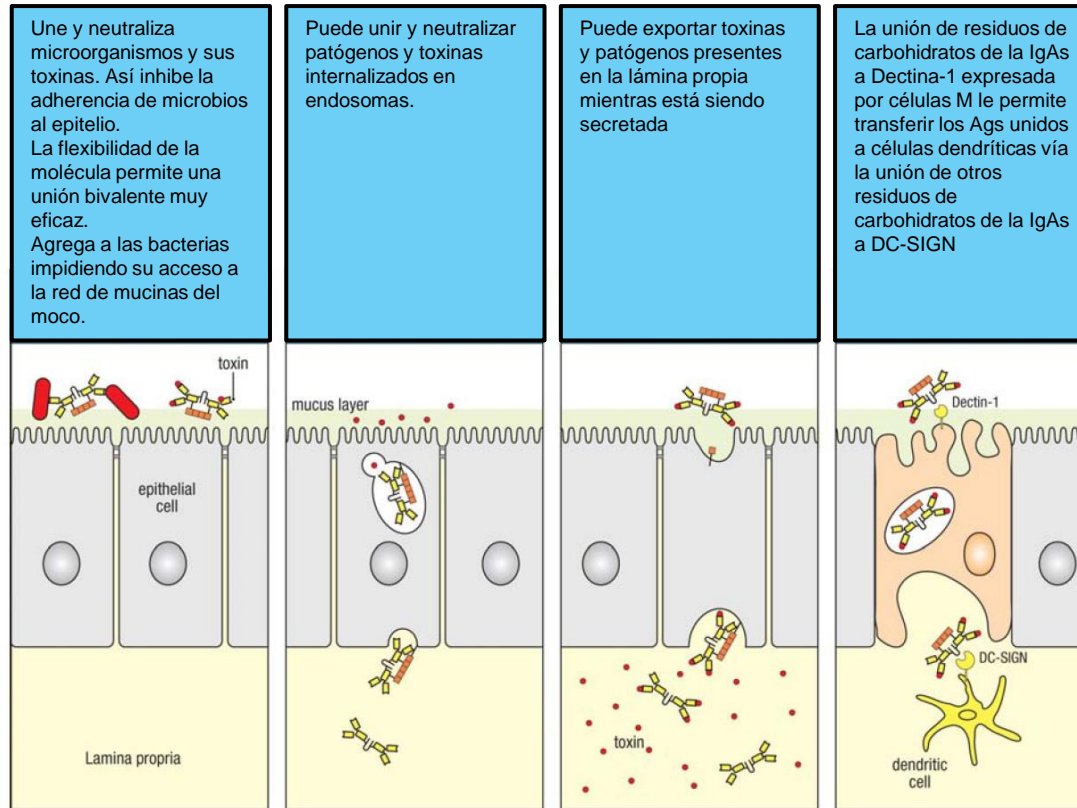
La IgA unida al plgR es transportado desde la lámina propia hacia el lumen.

La unión de la IgA al plgR es covalente, por lo que una vez en la luz intestinal el plgR es clivado por proteasas, liberando a la IgA dimérica unida a una parte del plgR, que se denomina componente secretorio.

El componente secretorio confiere a la IgA resistencia a las proteasas intestinales.

La IgM pentamérica también tiene componente J y por lo tanto también puede ser transportado por el plgR.

Mecanismos de protección de las mucosas mediados por IgA secretoria



IgA secretoria

- IgA Es muy abundante (cc >1mg/ml en secreciones mucosas).
- Es resistente a proteasas intestinales
- No induce inflamación (carece de capacidad de activar complemento)

La IgA representa el isotipo producido en mayores cantidades en el organismo

Tasa de biosíntesis diaria de los distintos isotipos

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

¿Cómo se genera/sostiene a nivel de la mucosa intestinal, una respuesta tolerogénica frente a antígenos inocuos (antígenos dietarios o de la flora comensal) en condiciones homeostáticas?

En condiciones homeostáticas:

1. El microambiente genera condiciones que promueven la diferenciación de los linfocitos T específicos para antígenos (Ags) de la flora comensal y Ags dietarios, hacia un perfil Treg inducible (periférico) y la diferenciación de células B a plasmocitos secretores de IgAs:
 - a) Las CDs se diferencian a un perfil tolerogénico
 - b) Los linfocitos T específicos para Ags dietarios y de la flora comensal, se diferencian a un perfil Treg inducible.
 - c) Los plasmocitos secretan IgA que cumple una función a nivel luminal controlando a la flora comensal
2. Los macrófagos se diferencian a un perfil anti-inflamatorio.
3. Las células linfoides innatas tipo 3 (ILC3) producen citoquinas que mantienen la función de barrera del epitelio, y limitan a la flora comensal.

1.a. Las CD se diferencian a un perfil tolerogénico

Distintos factores que se producen de manera constitutiva en la mucosa intestinal favorecen la diferenciación de CDs a un perfil tolerogénico.

TSLP producido por células epiteliales.

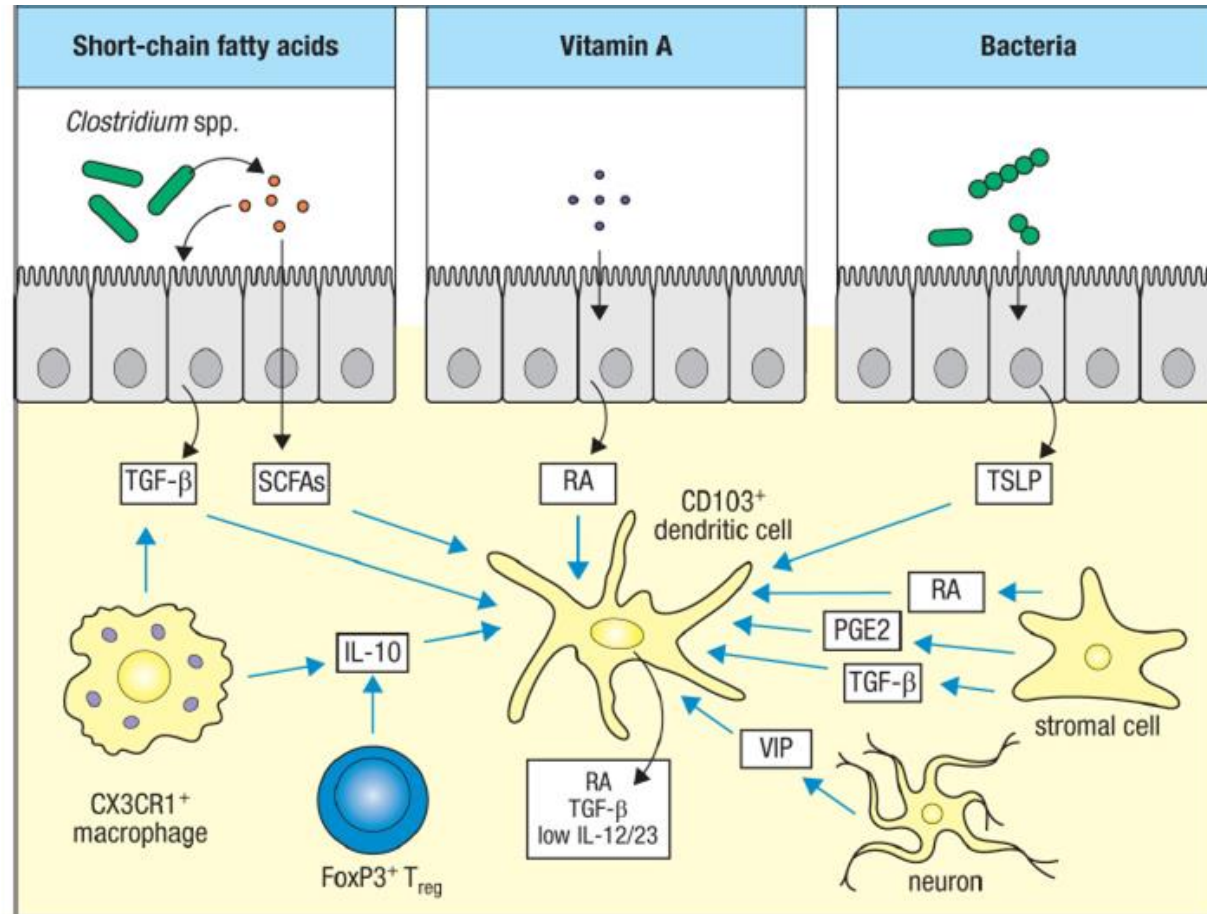
Ácidos grasos de cadena corta como el butirato producido por bacterias comensales (SCFAs).

PGE2 producida por células estromales.

VIP (péptido intestinal vasoactivo) producido por neuronas locales.

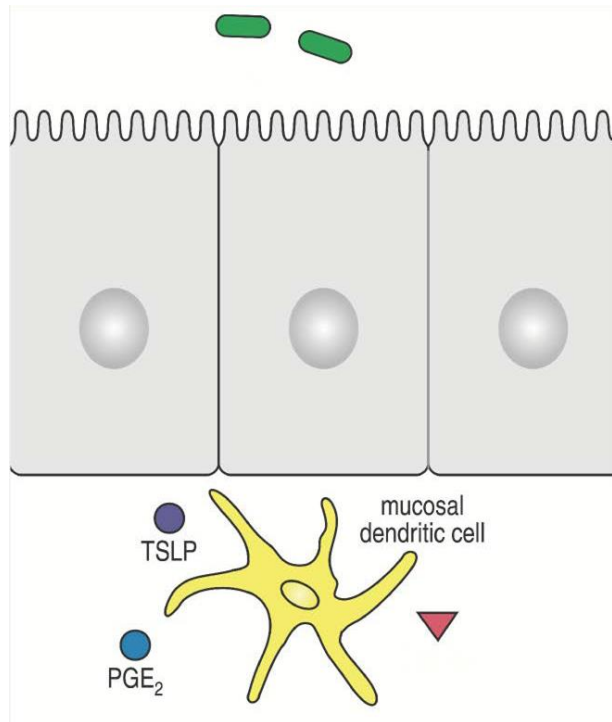
IL-10 producida por macrófagos intestinales y Tregs.

TGF- β y ácido retinoico producido por células epiteliales y estromales.

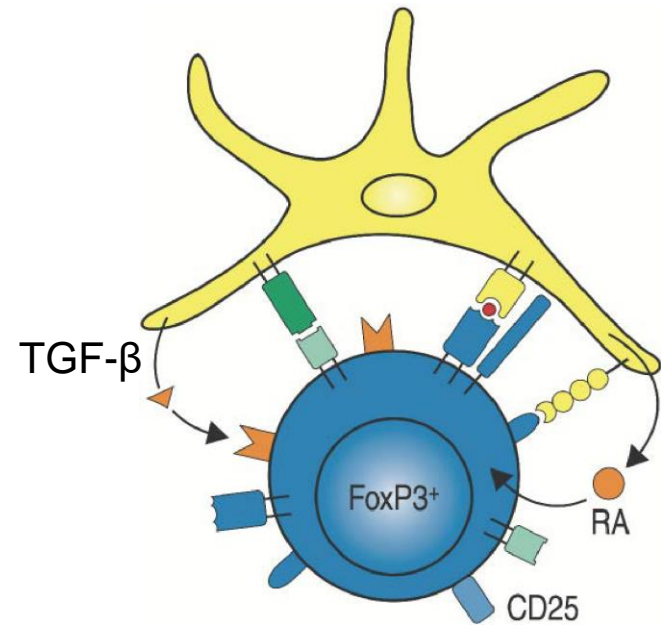


1.b. Los linfocitos T específicos para Ags dietarios y de la flora comensal, se diferencian a un perfil Treg inducible.

Las bacterias comensales estimulan la producción de PGE₂, TGF β y TSLP que inhiben la maduración de las células dendríticas



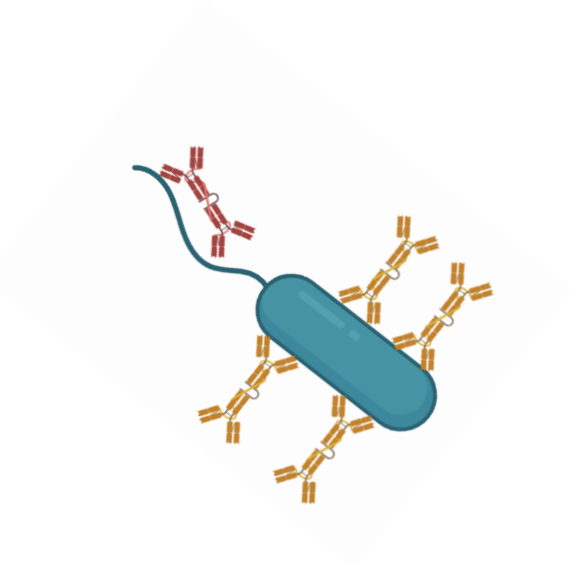
En el ganglio mesentérico las células dendríticas inmaduras con baja expresión de moléculas co-estimuladoras inducen la diferenciación de LT CD4⁺ en Tregs



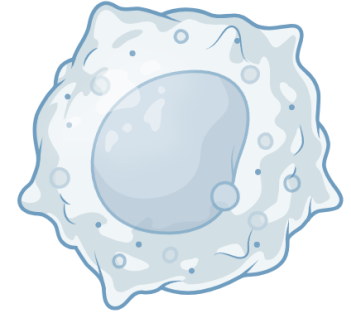
Las células Tregs Foxp3⁺ en lámina propia son las más abundantes respecto de su distribución en cualquier órgano linfoideo!

1.c. Los plasmocitos secretan IgA que cumple una función a nivel luminal controlando a la flora comensal.

La IgA secretoria permite controlar la potencial acción nociva de algunos microorganismos que conforman la microbiota normal, gracias a su capacidad de opsonizar y agregar a los mismos sin promover una respuesta inflamatoria.



2.- Los macrófagos de la mucosa intestinal, en condiciones homeostáticas, se diferencian a un perfil antiinflamatorio.



Distintos factores contribuyen a este perfil

1. La fagocitosis de células epiteliales apoptóticas (eferocitosis) que se encuentran en grandes cantidades en el intestino debido a su alta tasa de recambio, y contribuyen a que el macrófago produzca IL-10 y TGF- β y bajos niveles de citoquinas proinflamatorias.
2. La presencia en la mucosa de TGF- β producido por células epiteliales, células estromales y células Treg.
3. La presencia de componentes dietarios o derivados de la microbiota, como ácidos grasos de cadena corta.
4. La presencia de IL-10 producida por celular Treg FoxP3+ y Treg TR1

3.- Las células linfoides innatas tipo 3 (ILC3) producen citoquinas que mantienen la función de barrera del epitelio, y limitan a la flora comensal.

Las ILC3 son activadas por citoquinas como la IL-23 producida por CD4 que han capturado bacterias de la microbiota y producen IL-17 e IL-22:

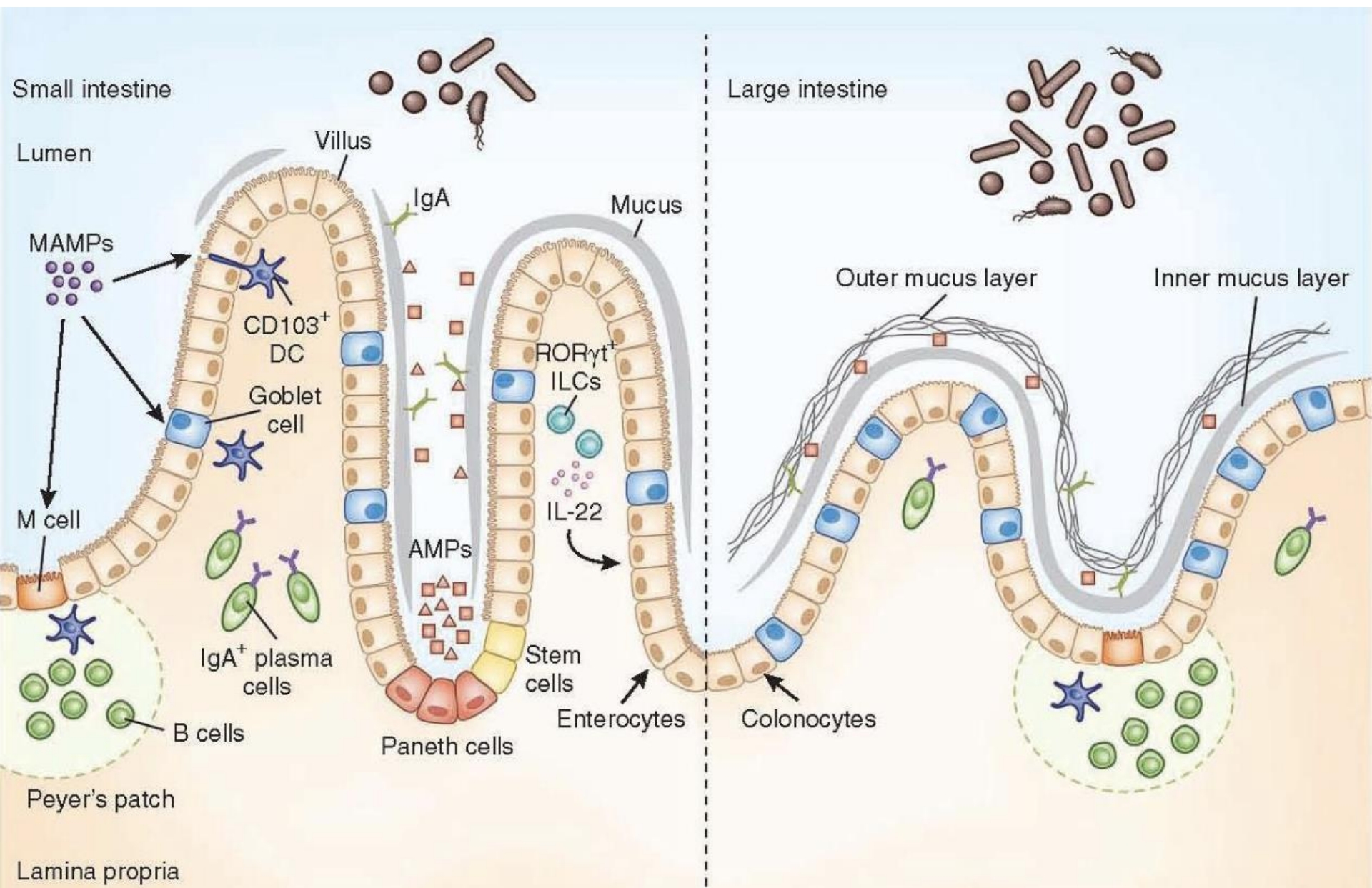
- La IL-17 induce la expresión del receptor de poli-Ig en las células epiteliales favoreciendo la translocación de IgAs al lumen y promueve la integridad de la barrera epitelial fortaleciendo uniones estrechas.
- Ambas citoquinas estimulan la producción de péptidos antimicrobianos y mucinas por células epiteliales.

Sin embargo, una producción exagerada de IL-17A, puede ser proinflamatoria, al promover el reclutamiento de neutrófilos en la mucosa. En condiciones homeostáticas, su producción es regulada, por citoquinas como la IL-10 liberada por células Tregs y macrófagos.

¿Por qué la flora comensal no induce una respuesta proinflamatoria exacerbada en el intestino?

Las bacterias de la flora comensal:

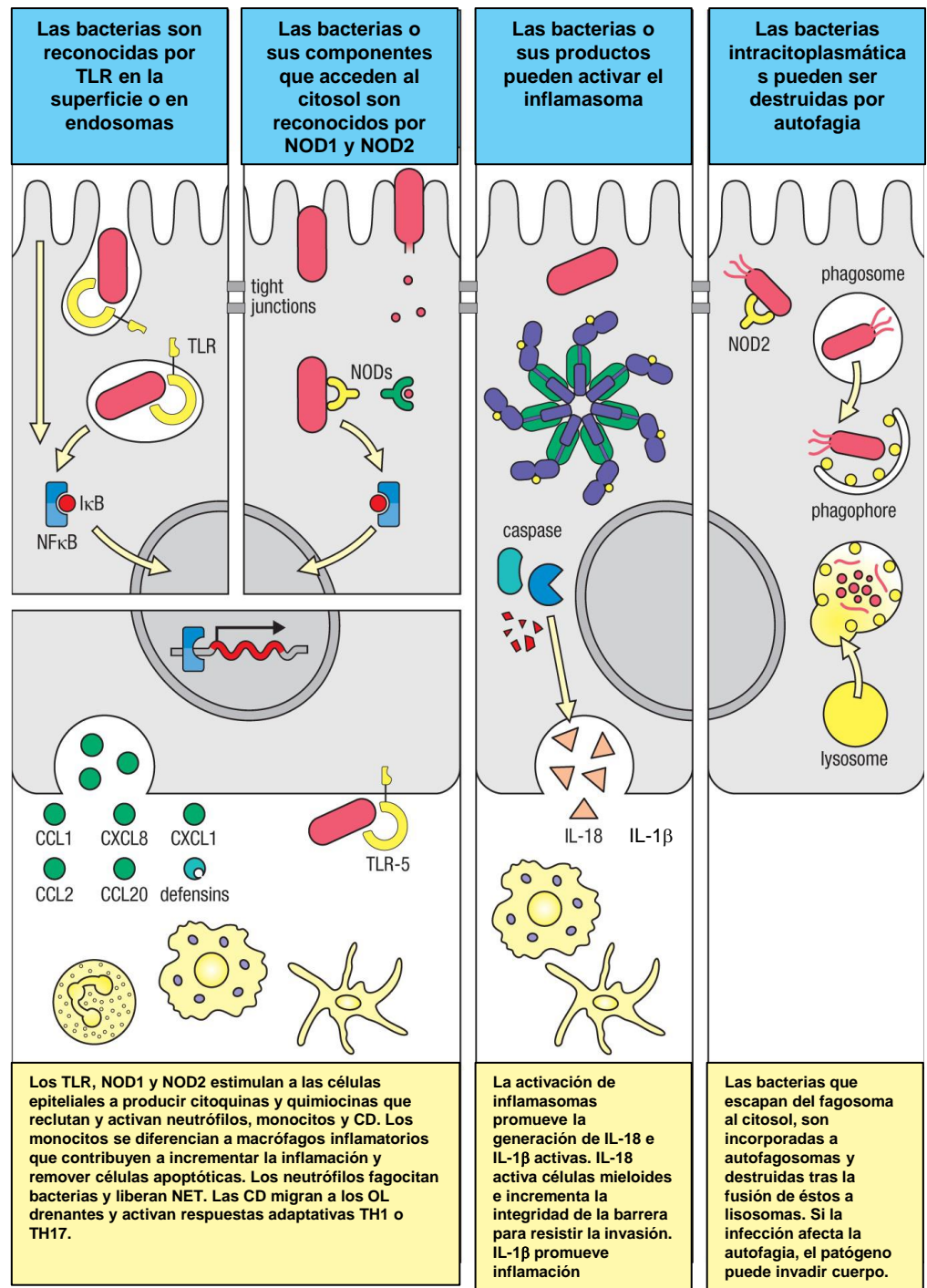
- No suelen alcanzar la membrana basolateral del epitelio (ver diaposiguiente).
- Algunas bacterias pueden regular la expresión de proteínas inhibitorias de vías transduccionales de los TLRs.
- Otras pueden inhibir la transcripción de genes proinflamatorios regulados por NF- κ B en las células del sistema inmune.
- Favorecen una respuesta adaptativa tolerogénica (TSLP, PgE2,etc.), en equilibrio con una respuesta inflamatoria.



¿Qué sucede cuando la mucosa intestinal se enfrenta a un microorganismo patógeno?

Los patógenos, a diferencia de los organismos comensales, pueden dañar a las células epiteliales o infectarlas, y en algunos casos, atravesar la barrera epitelial.

Sus PAMP pueden ser reconocidos por RRP que en condiciones homeostáticas no se expresan en la superficie apical o lo hacen de manera muy reducida, pero sí se expresan en las membranas basolaterales o en vesículas intracelulares y citoplasma. El reconocimiento dispara una respuesta inflamatoria y una respuesta adaptativa efectora.



¿Qué sucede cuando la mucosa intestinal se enfrenta a un microorganismo patógeno?

**Infección y daño
del
epitelio mucoso**

La activación de las células
epiteliales por microorganismos
patogénicos llevará a la
producción de citoquinas y
quimiocinas inflamatorias.

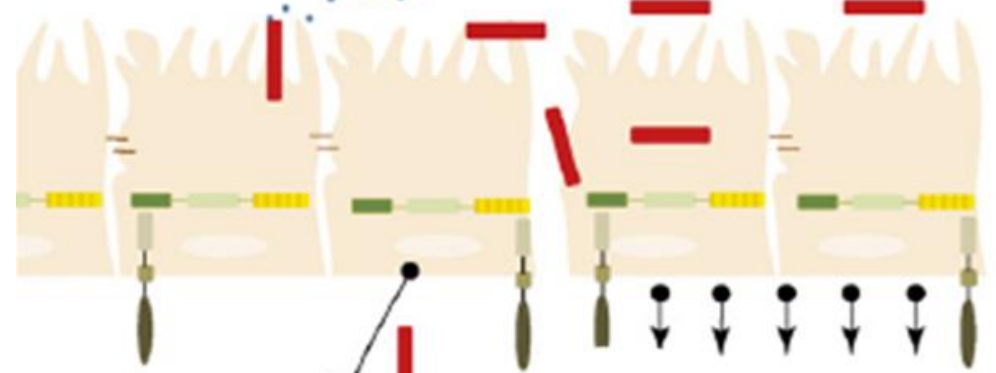


INFLAMACIÓN

**Aumento de perfiles
inflamatorios**

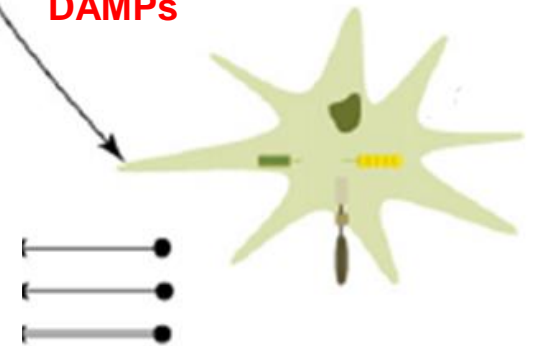
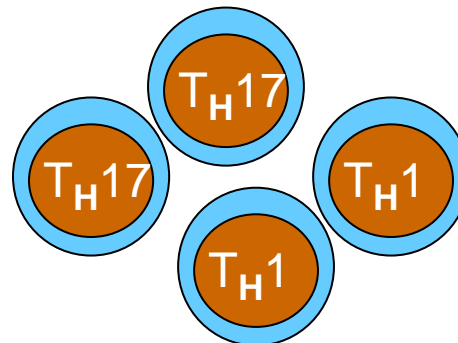
Péptidos antimicrobianos

Patógenos



**Quimiocinas y
citoquinas
proinflamatorias**

**PAMPs y
DAMPs**



**Célula dendrítica
“perfil inflamatorio”**

Ejemplo de las respuestas innata y adaptativa frente a una infección con un patógeno entérico no invasivo

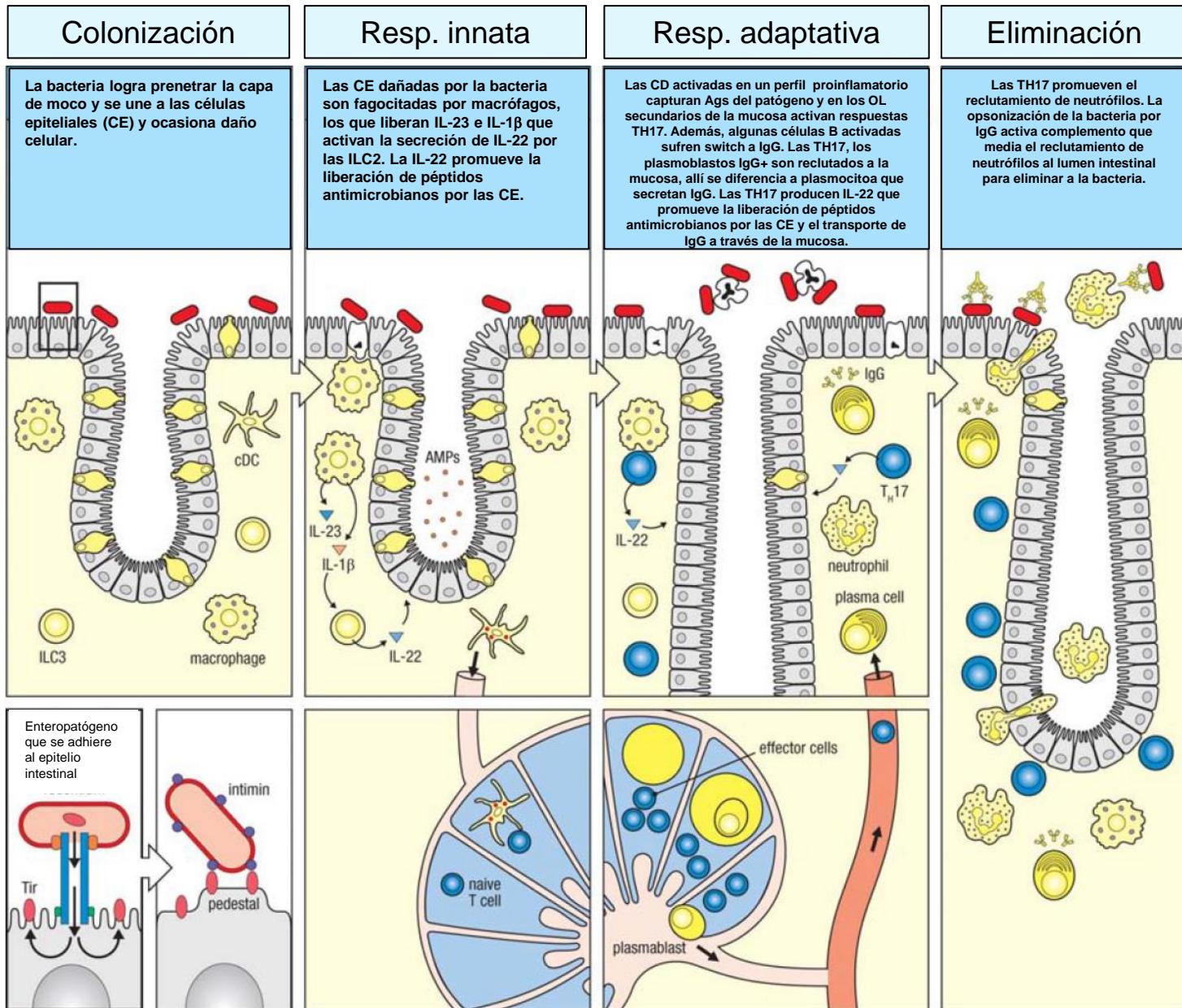
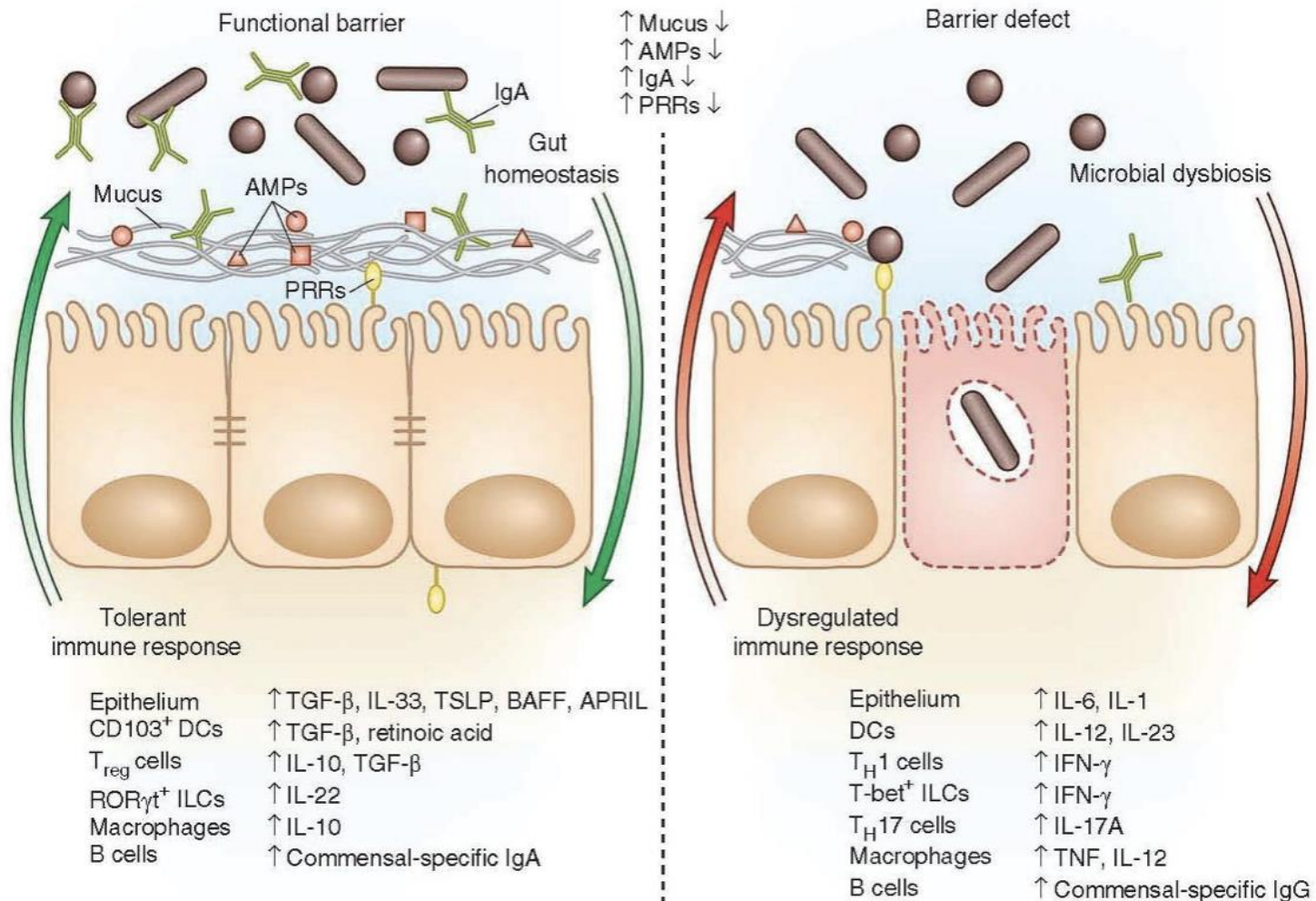


Imagen modificada de Janeway 10 Ed.

Comparación de los factores inmunes que mantienen una barrera funcional en el tracto intestinal y permiten la coexistencia de bacterias comensales, y aquellos producidos cuando la barrera se encuentra afectada, lo que da lugar a disbiosis y respuestas inmune desreguladas.



Gracias