

Imunidade de Mucosa



Denise Moraes da Fonseca

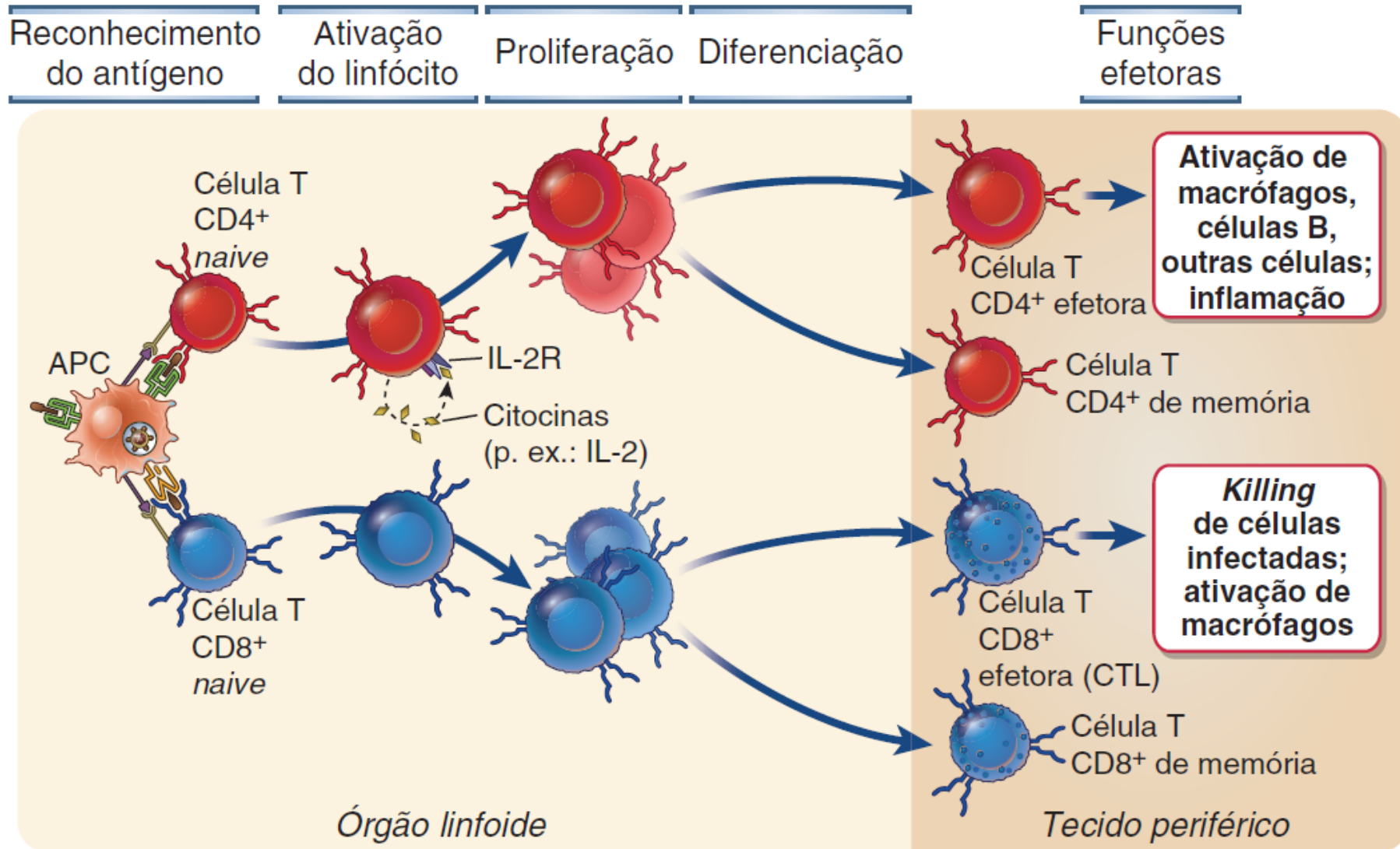
Disciplina BMI0277

Instituto de Ciências Biomédicas - USP / 2019

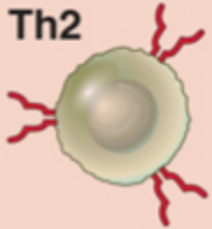
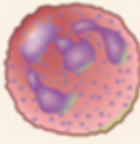
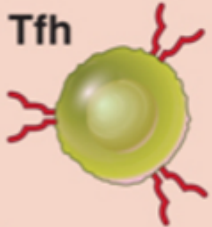
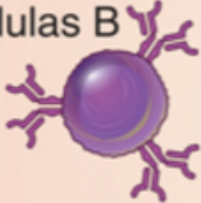
Tópicos da aula...

- ✓ Conceito de Sistema Imune de Mucosa e Barreiras
- ✓ Componentes:
 - ✓ Barreiras físicas
 - ✓ Componentes químicos
 - ✓ Componentes celulares
 - ✓ Microbiota
- ✓ Mecanismos de respostas de mucosa canonicas
- ✓ Imunidade na mucosa da cavidade oral
- ✓ Estratégias de intervenção e modulação da resposta imunológica via sistema imune de mucosa
 - ✓ Mecanismos de tolerância Oral
 - ✓ Imunidade a vacinas
 - ✓ Comunicação entre os tecidos de mucosa

Revisando ... Imunidade Adquirida



Revisando ... Imunidade Adquirida

Células T efetoras	Citocinas definidoras	Principais células-alvo	Principais reações imunes	Defesa do hospedeiro	Papel na doença
Th1 	IFN- γ	Macrófagos 	Ativação de macrófago	Patógenos intracelulares	Autoimunidade; inflamação crônica
Th2 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinófilos 	Ativação de eosinófilos e mastócitos; ativação alternativa de macrófagos	Helmintos	Alergia
Th17 	IL-17 IL-22	Neutrófilos 	Recrutamento e ativação de neutrófilos	Bactérias e fungos extracelulares	Autoimunidade; inflamação
Tfh 	IL-21 (e IFN- γ ou IL-4)	Células B 	Produção de anticorpos	Patógenos extracelulares	Autoimunidade (autoanticorpos)

Como está organizado o sistema imunológico pelo corpo ?

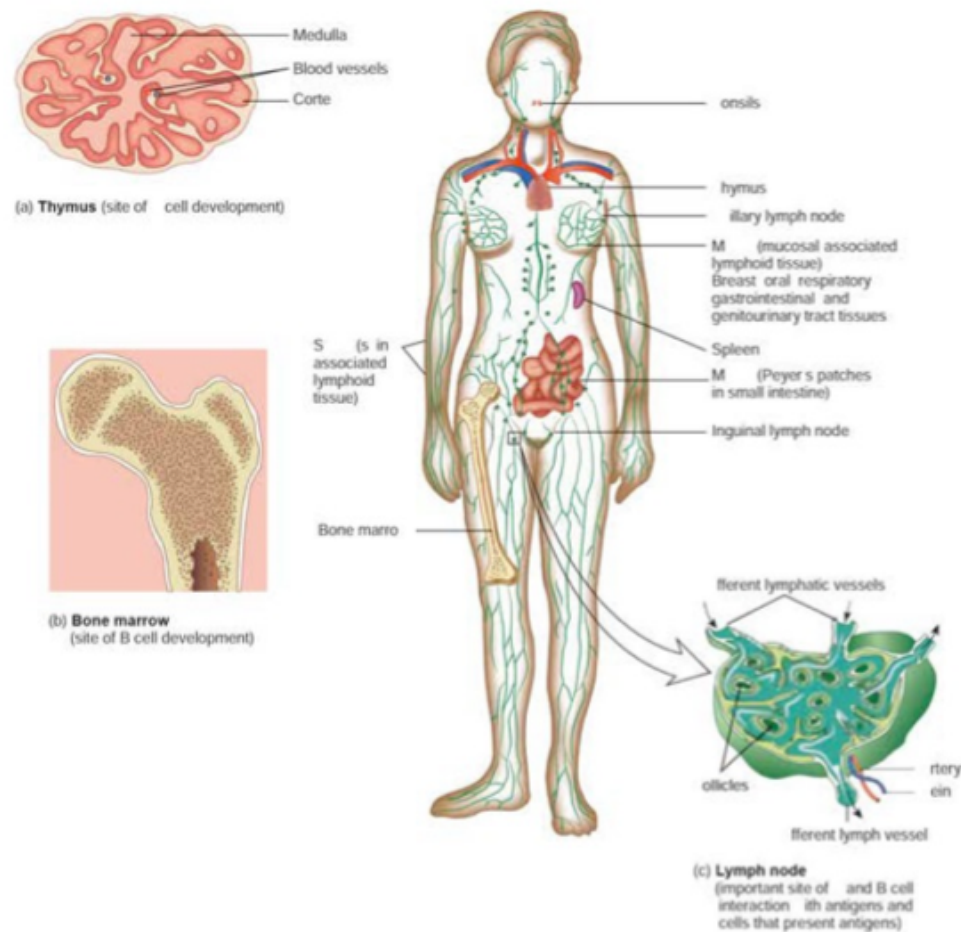
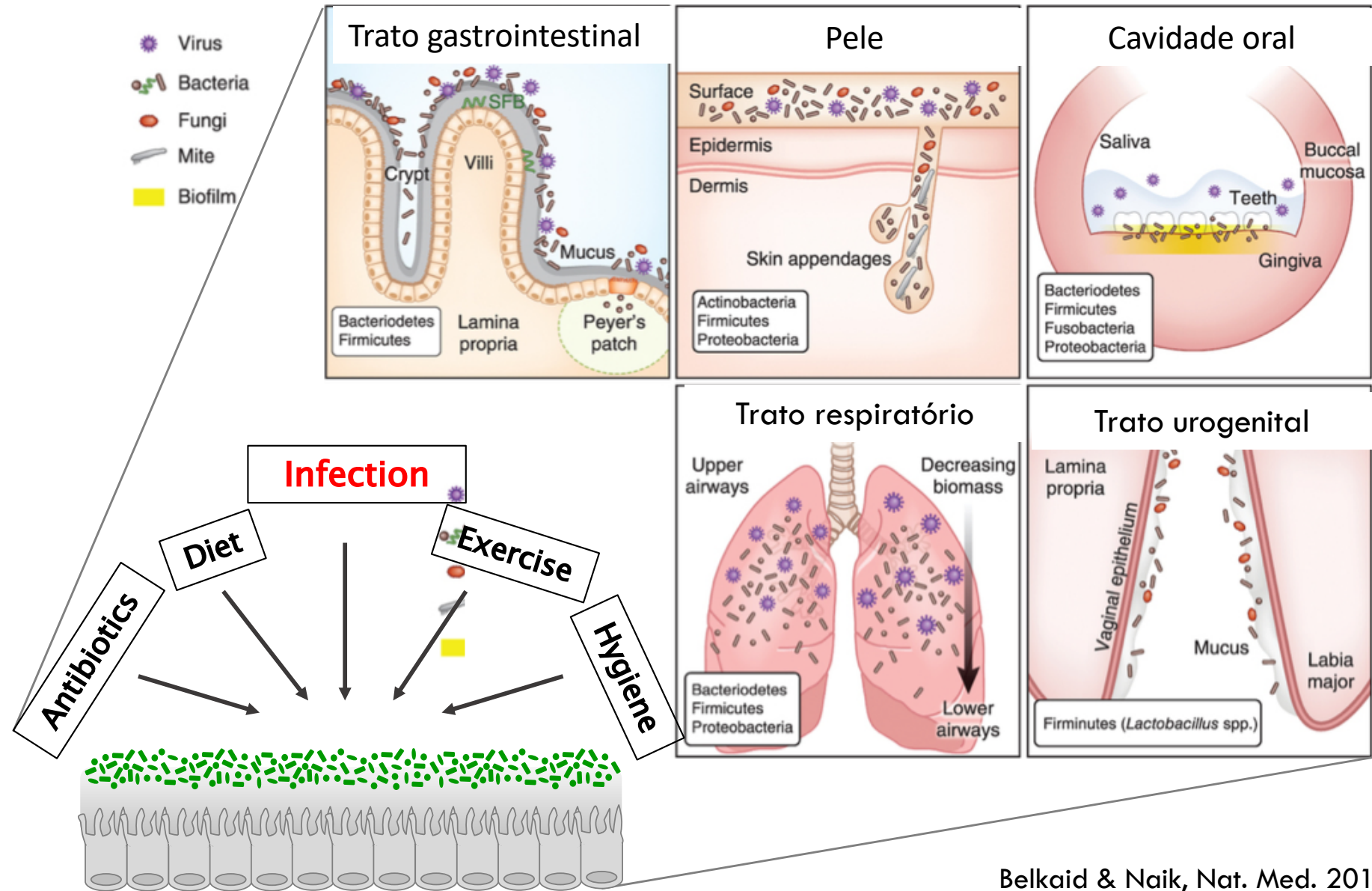
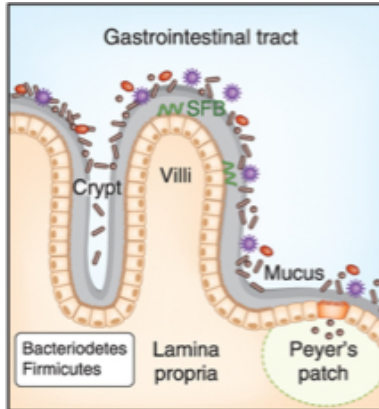


Figure 13.2: The distribution of Lymphoid tissues in the body

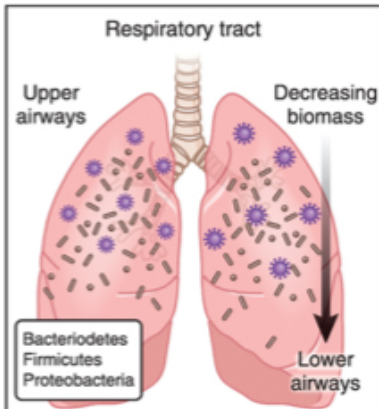
Tecidos de barreira



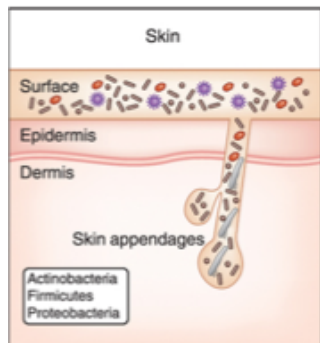
Porque estudar o Sistema Imune de mucosa?



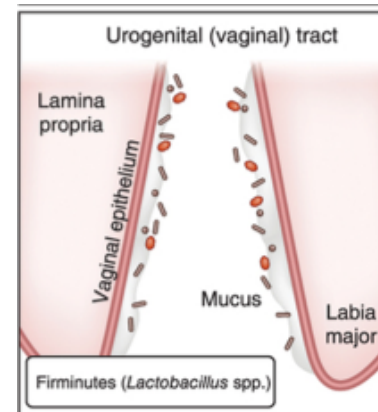
- Absorção de nutrientes
- Tolerância
- Superfície (200m²)



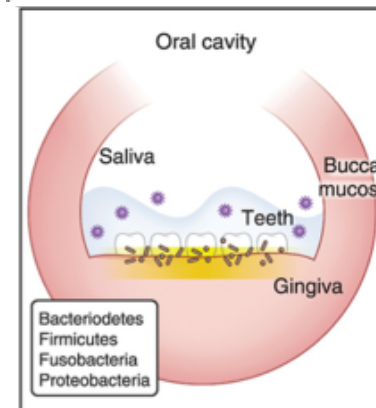
- Respiração
- Exposição a antígenos ambientais



- Superfície
- Exposição ambiental

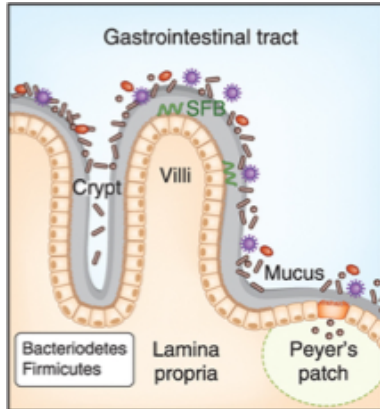


- Reprodução
- Exposição ambiental

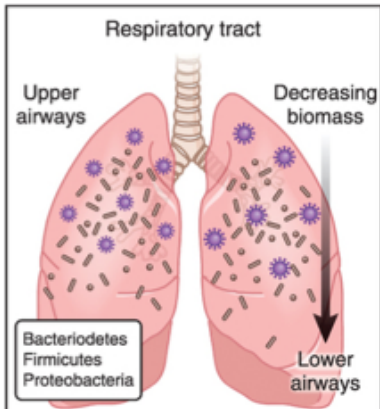


- Digestão
- Exposição ambiental

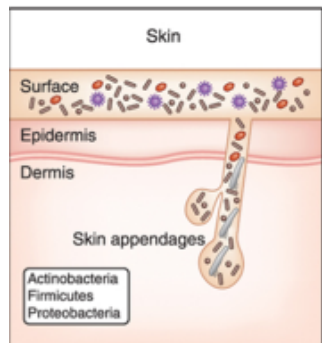
Porque estudar o Sistema Imune de mucosa?



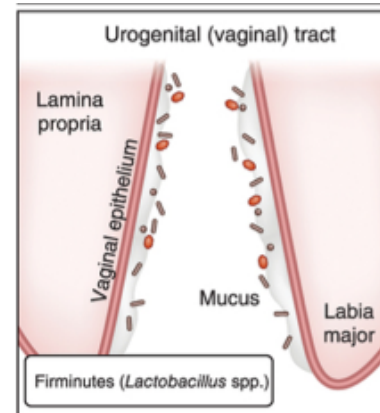
- Absorção de nutrientes
- Tolerância
- Superfície (200m²)
- Tonsilas, linfonodos dren.
- Placas de Peyer
- Lâmina própria, GALT



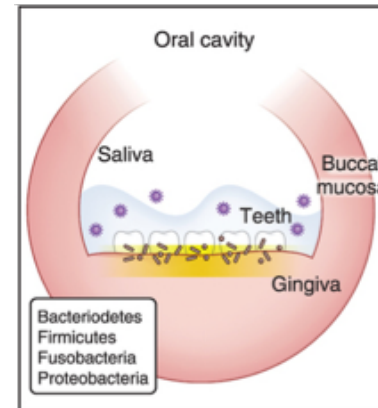
- Respiração
- Exposição a antígenos ambientais
- Tonsilas
- Adenóides
- Foliculos linfóides associados



- Superfície
- Exposição ambiental
- Epitélio estratificado queratinizado
- Aglomerados celulares



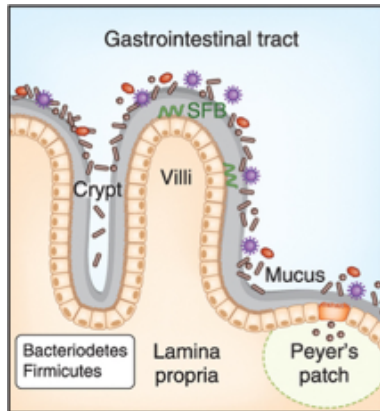
- Reprodução
- Exposição ambiental



- Digestão
- Exposição ambiental

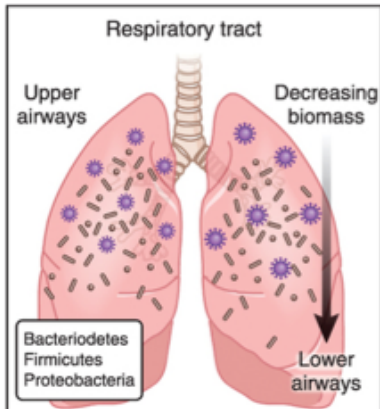
GALT: Gut-associated lymphoid tissue

Porque estudar o Sistema Imune de mucosa?



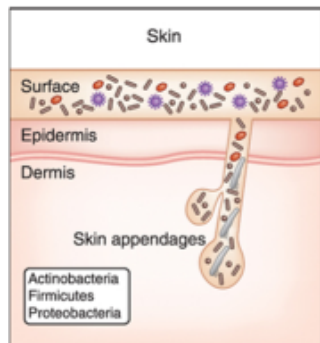
- Absorção de nutrientes
- Tolerância
- Superfície (200m²)
- Tonsilas
- Placas de Peyer
- Lâmina própria, GALT

- Epitélio
- Muco e peptídeos antimicrobianos
- Células M
- Células de Paneth
- Células B (IgA e IgM)
- Células Dendríticas especializadas



- Respiração
- Exposição a antígenos ambientais
- Tonsilas
- Adenóides
- Folículos linfóides associados

- Epitélio ciliado
- Muco e defensinas
- Células M
- Células B (IgA, IgM e IgG)



- Superfície
- Exposição ambiental
- Epitélio estratificado queratinizado
- Aglomerados celulares

- Queratinócitos
- Células de Langerhans
- Células Dendríticas especializadas

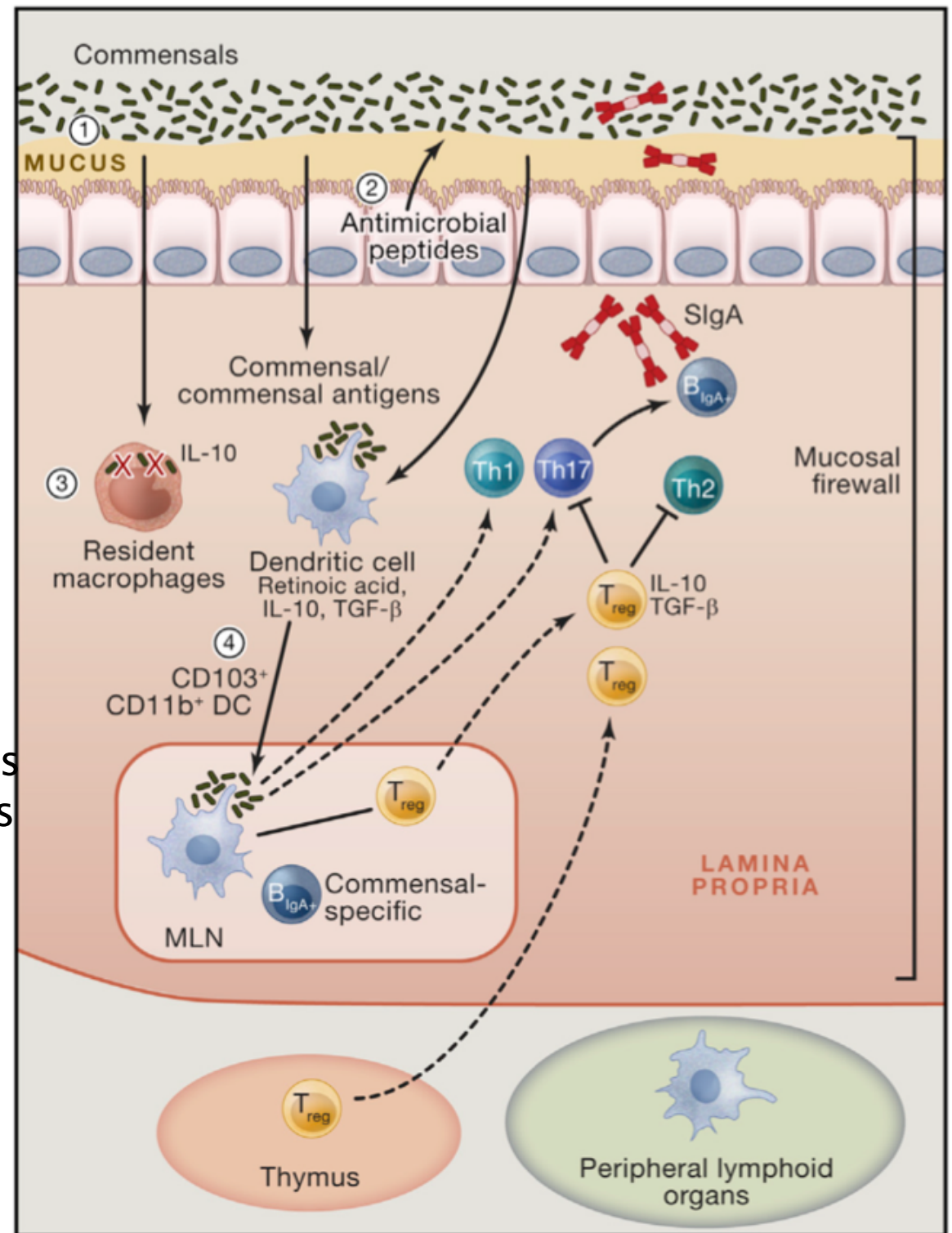
Porque estudar o Sistema Imune de mucosa?

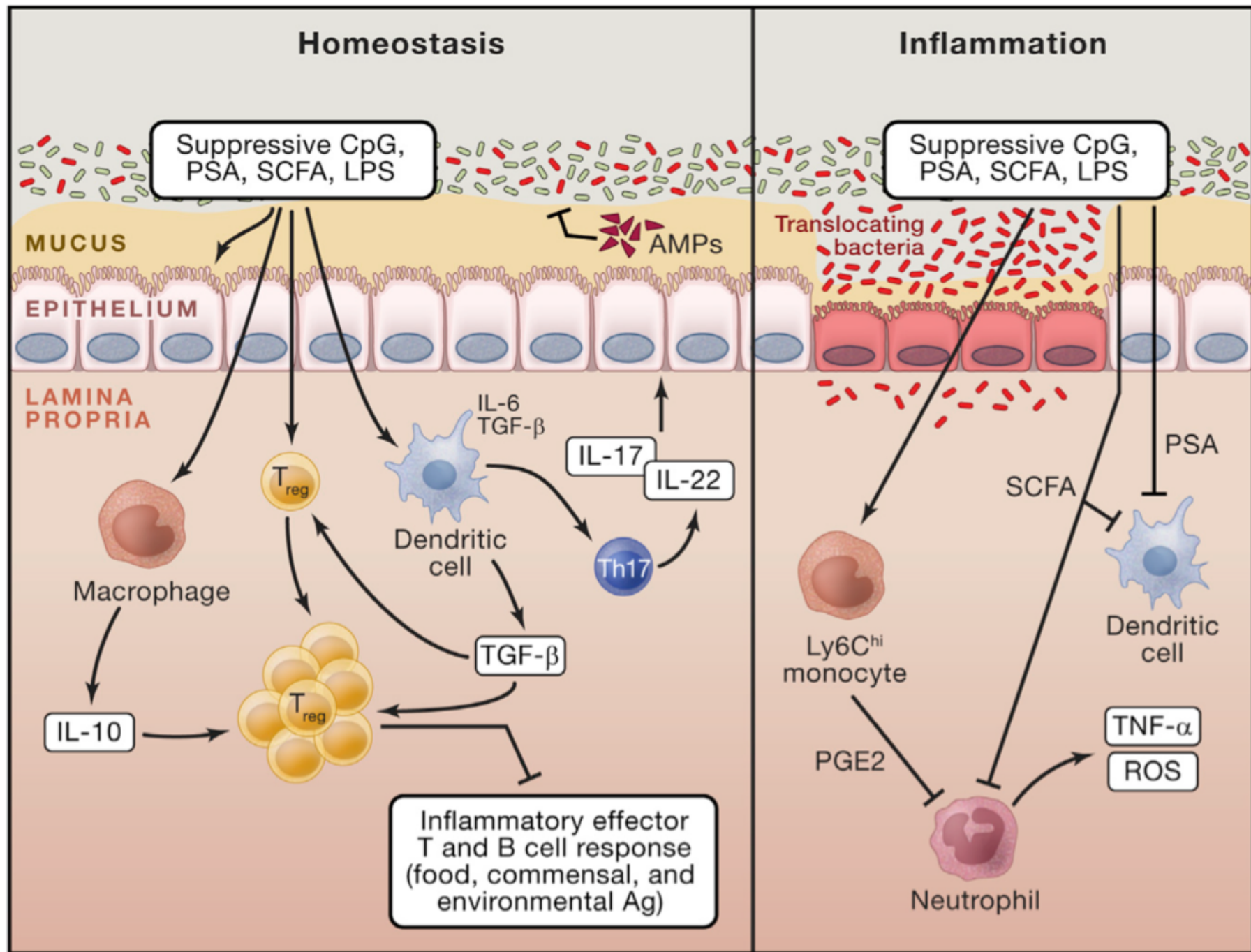
Números de Linfócitos em Diferentes Tecidos

Baço	70×10^9
Linfonodos	190×10^9
Medula óssea	50×10^9
Sangue	10×10^9
Pele	20×10^9
Intestinos	50×10^9
Fígado	10×10^9
Pulmões	30×10^9

- Epitélio/ Junções celulares
- Muco
- Peptídeos antimicrobianos
- *Epitélio Ciliado
- *pH

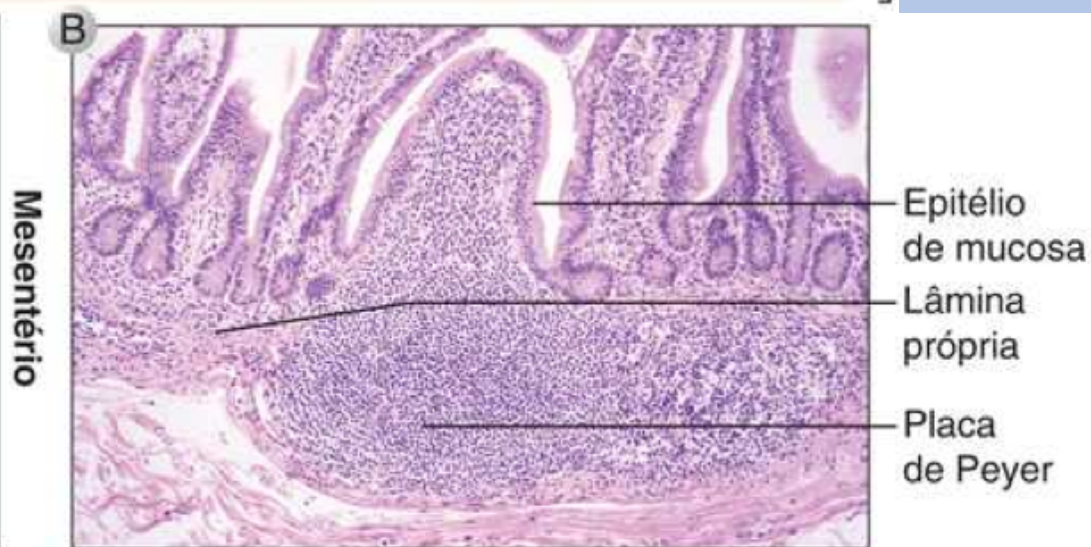
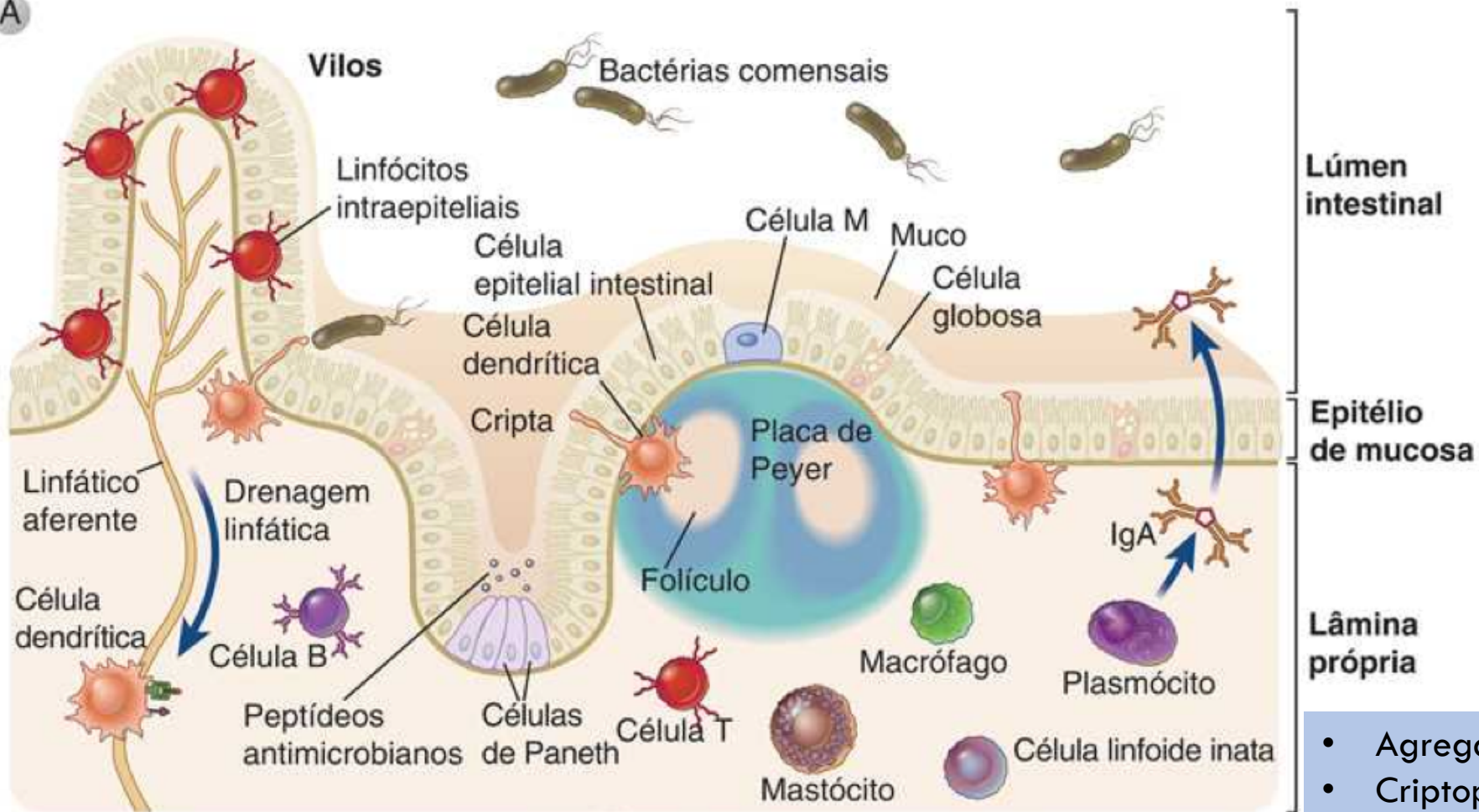
- Células dendríticas especializadas
- Células T efetoras especializadas (Th17 e Treg)
- IgA
- Células Inatas (macrófagos e ILCs)
- Microbiota





AMP: Anti-microbial peptides
SCFA: Short chain fatty acids

A

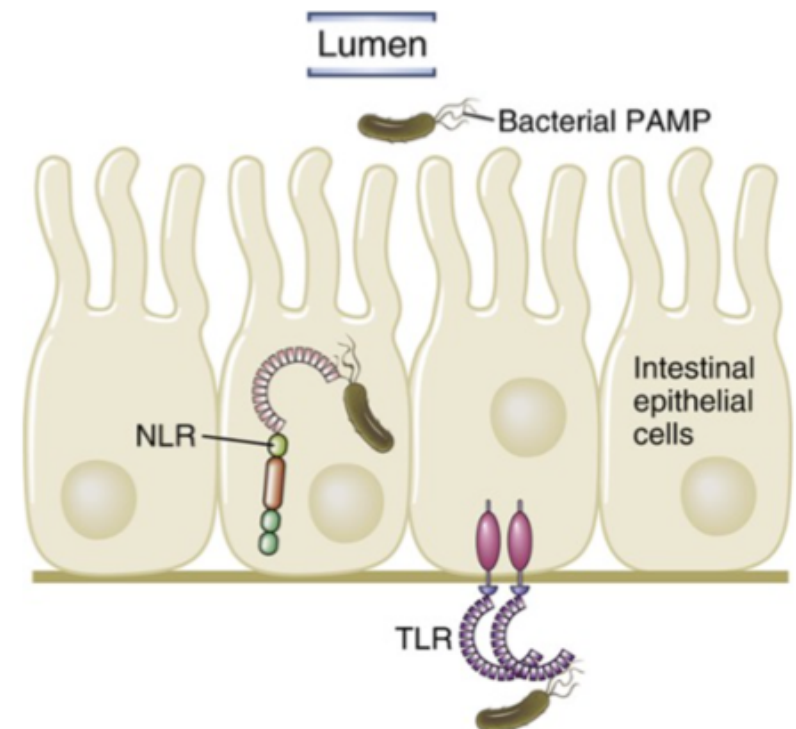


Barreira Física

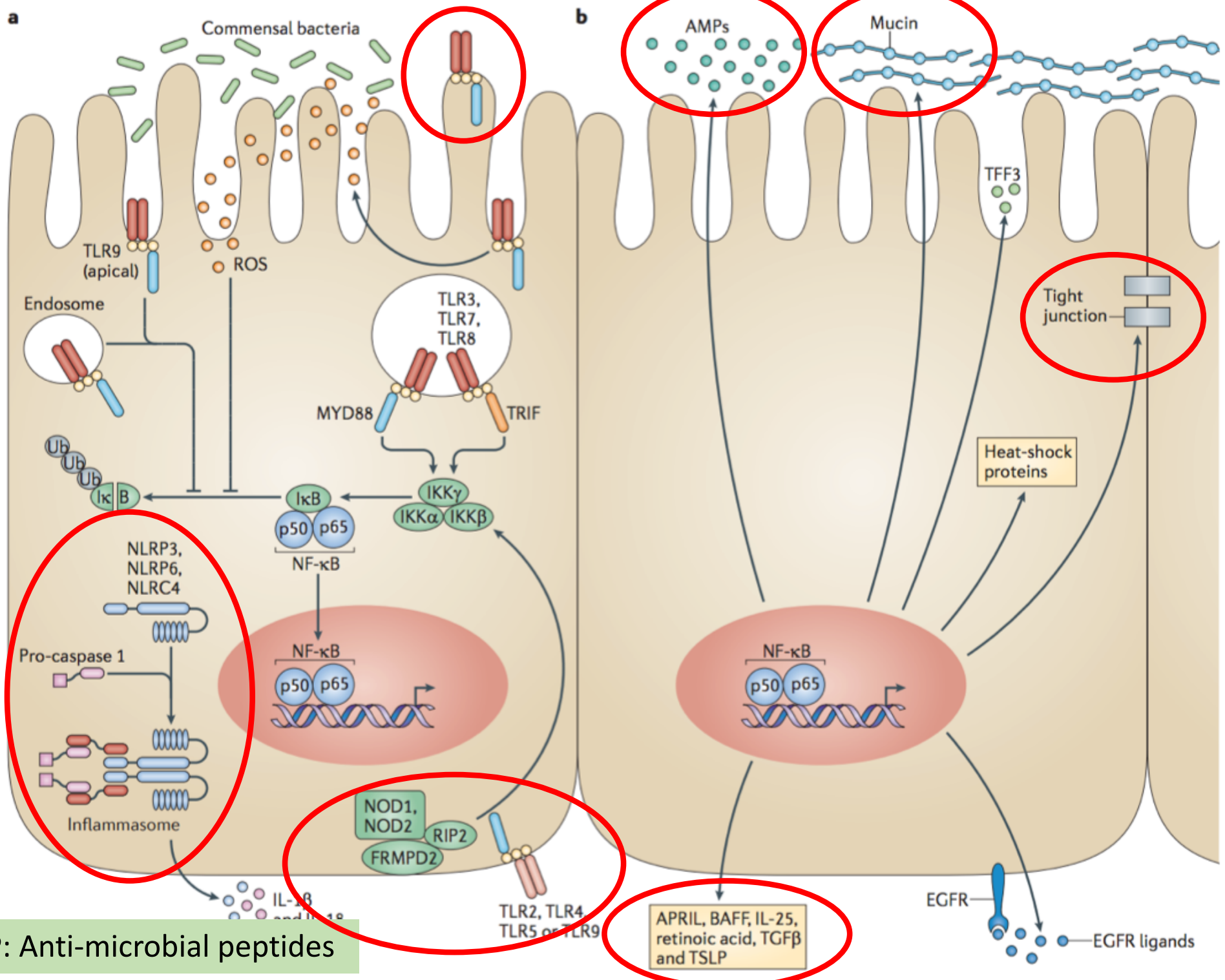


Epitélios

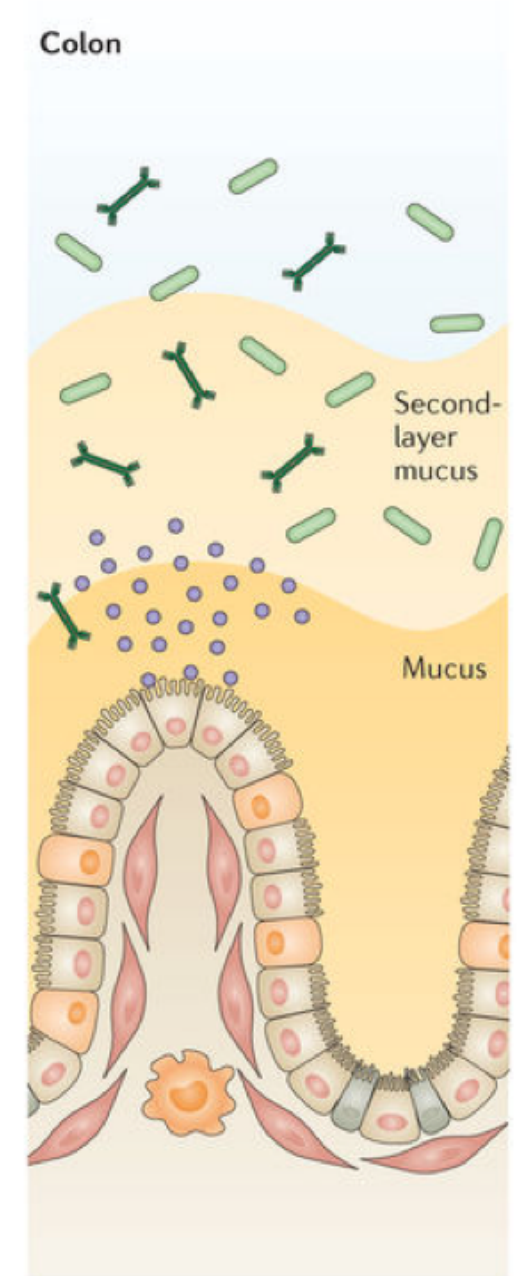
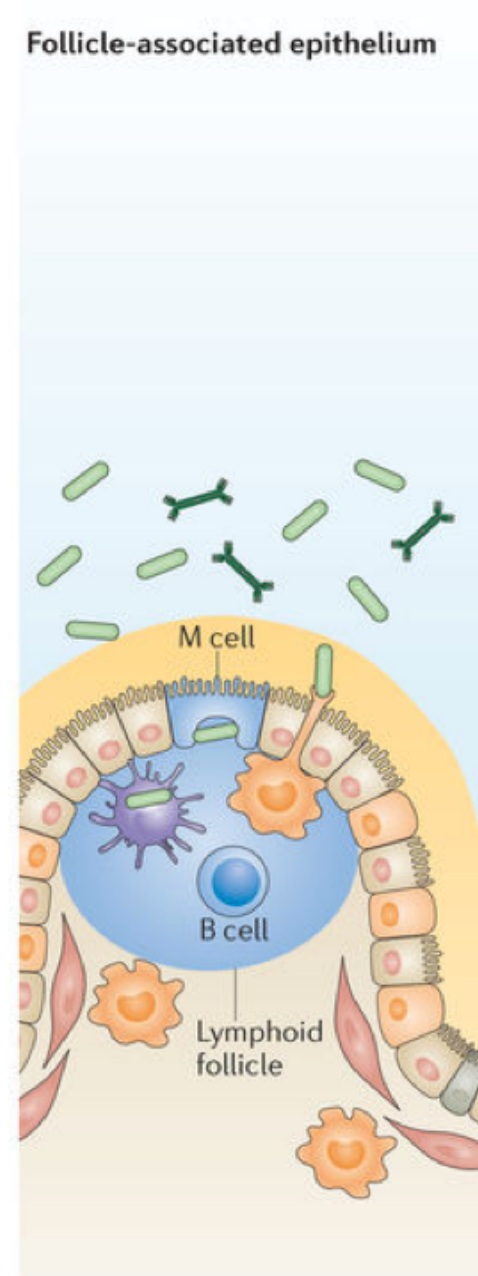
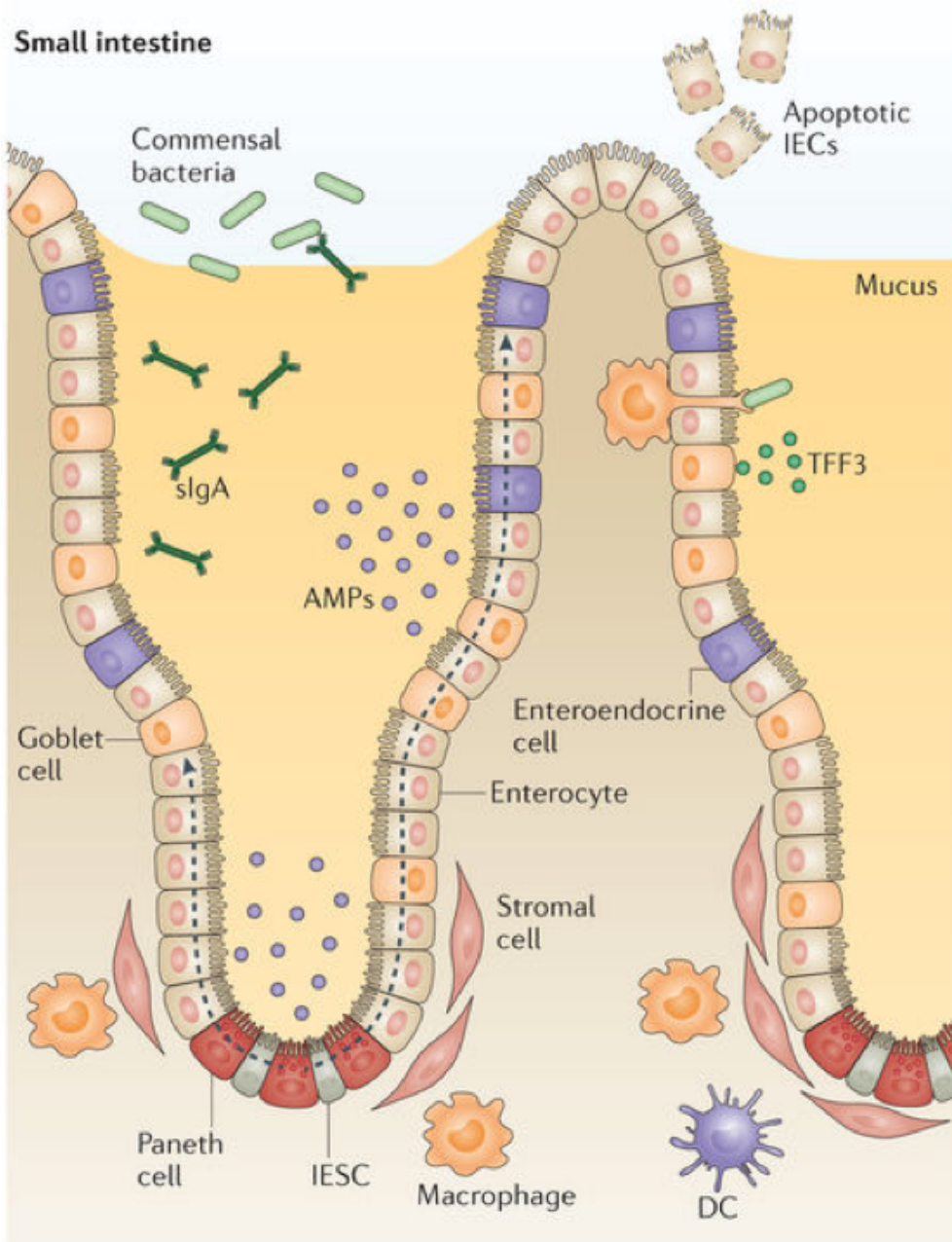
- Simples, estratificado ou pseudoestratificado
- Junções
- Microvilosidades
- Cílios
- Células especializadas: M, Paneth, globulares/caliciformes...
- Produção de peptídeos antimicrobianos, defensinas, catelicidinas e lectina tipo C
- Surfactantes (pulmão)



✓ Doença inflamatória intestinal / Crohn

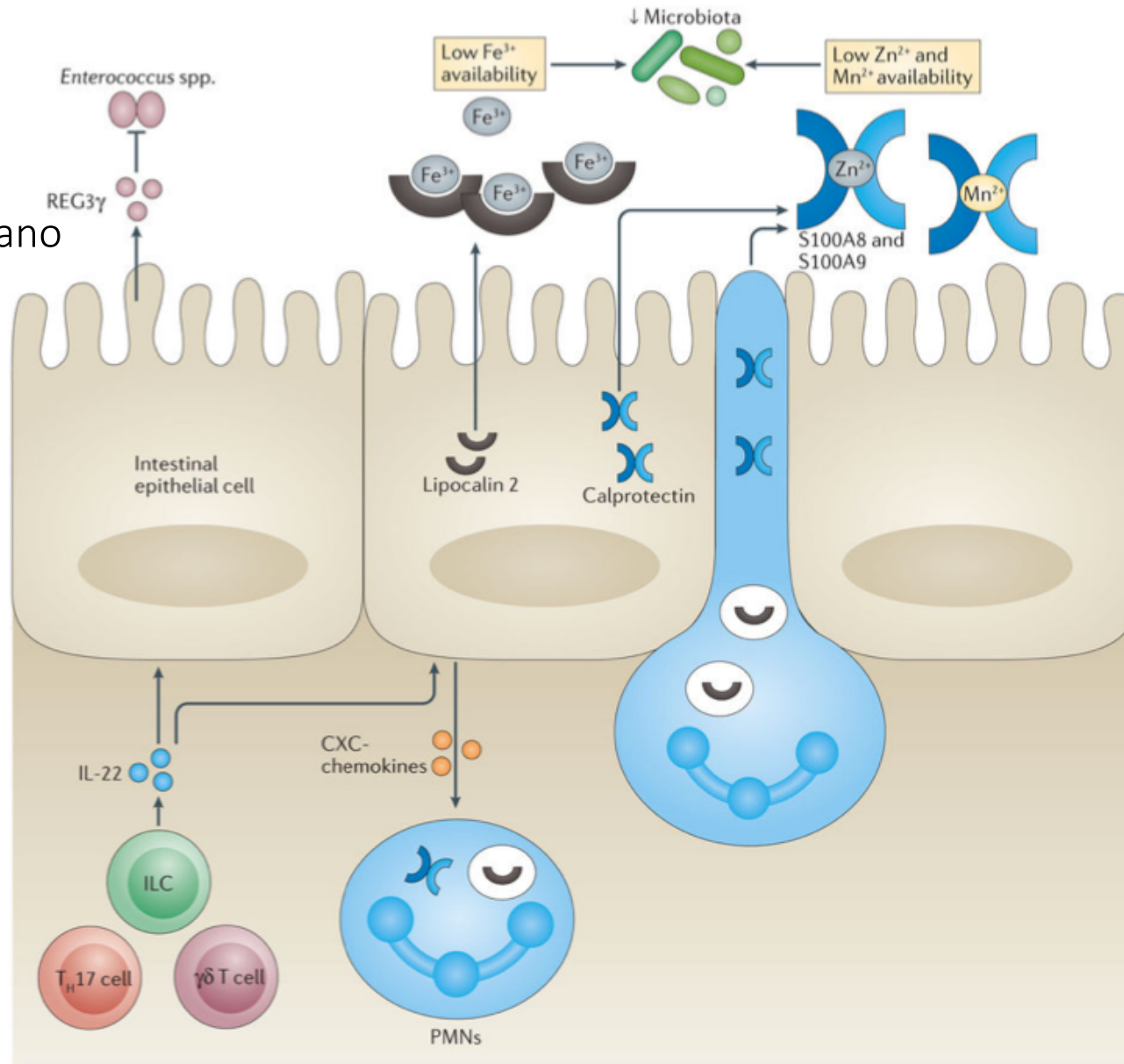


AMP: Anti-microbial peptides

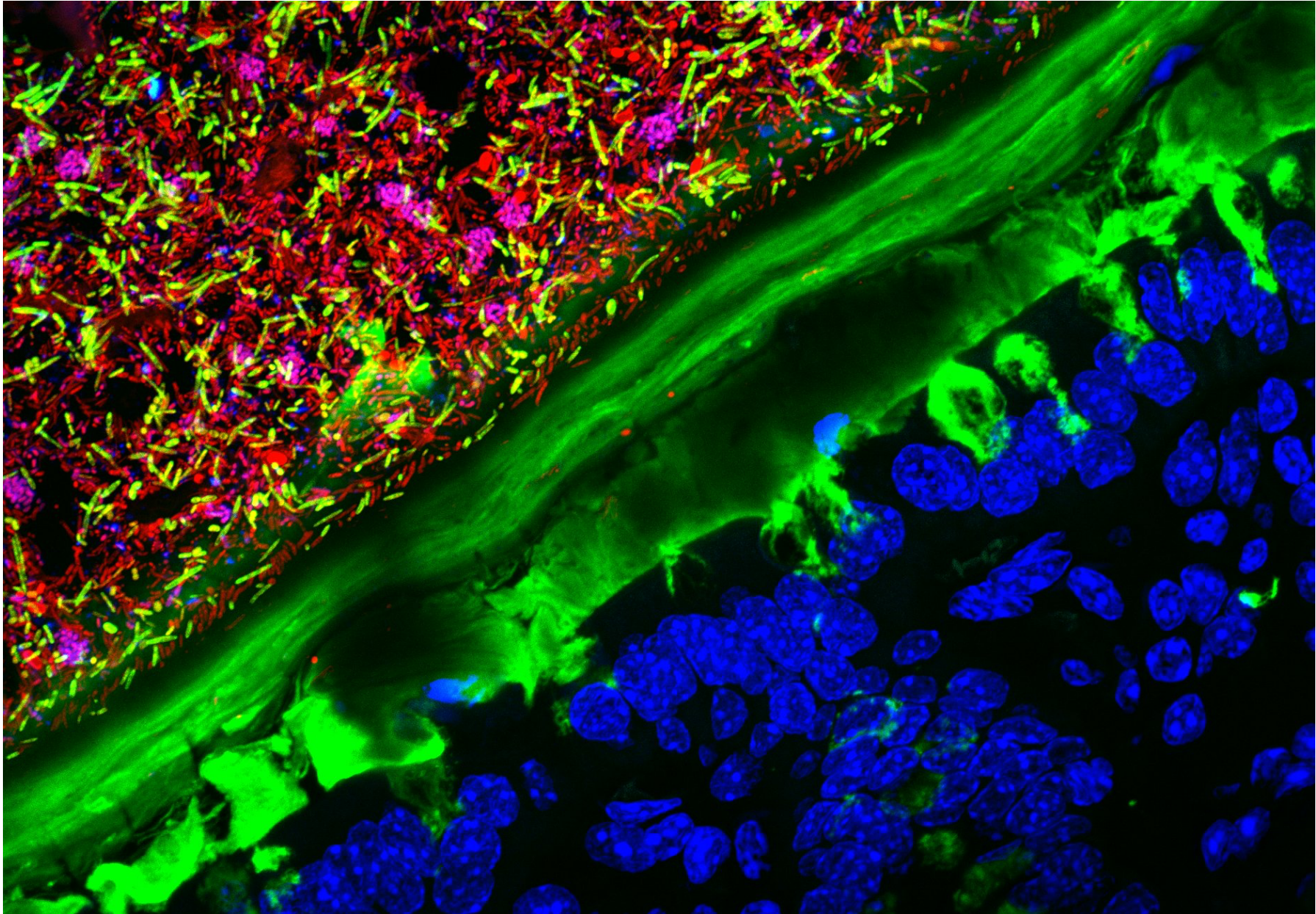


Peptídeos antimicrobianos

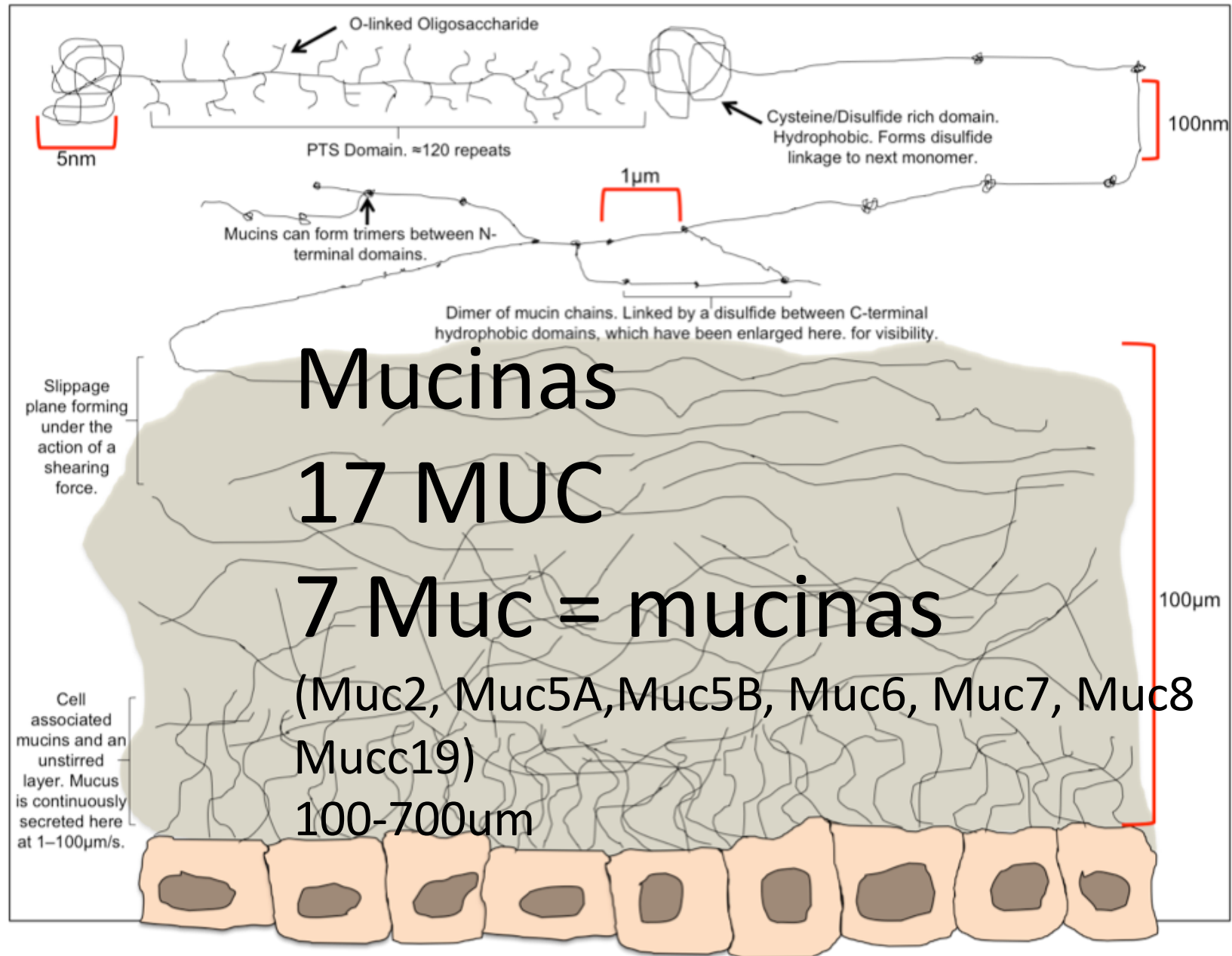
Liga
peptideoglicano



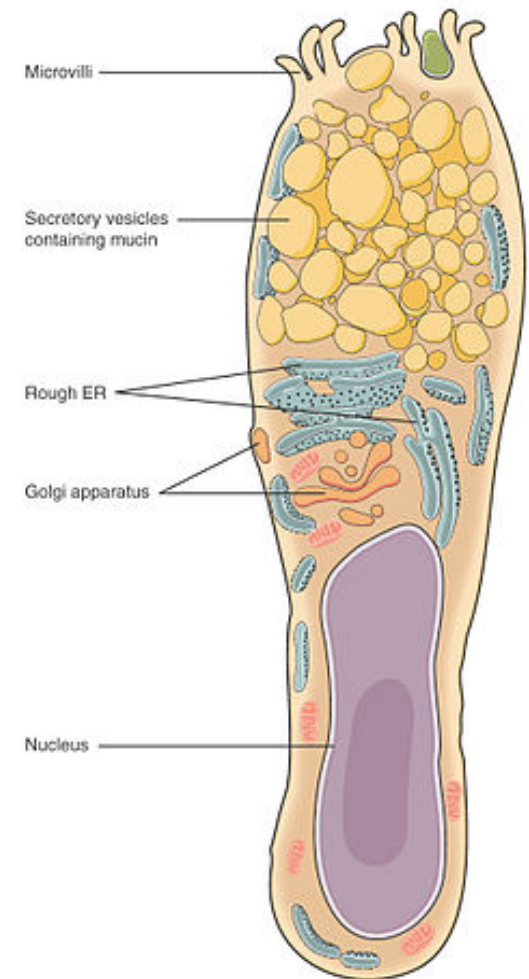
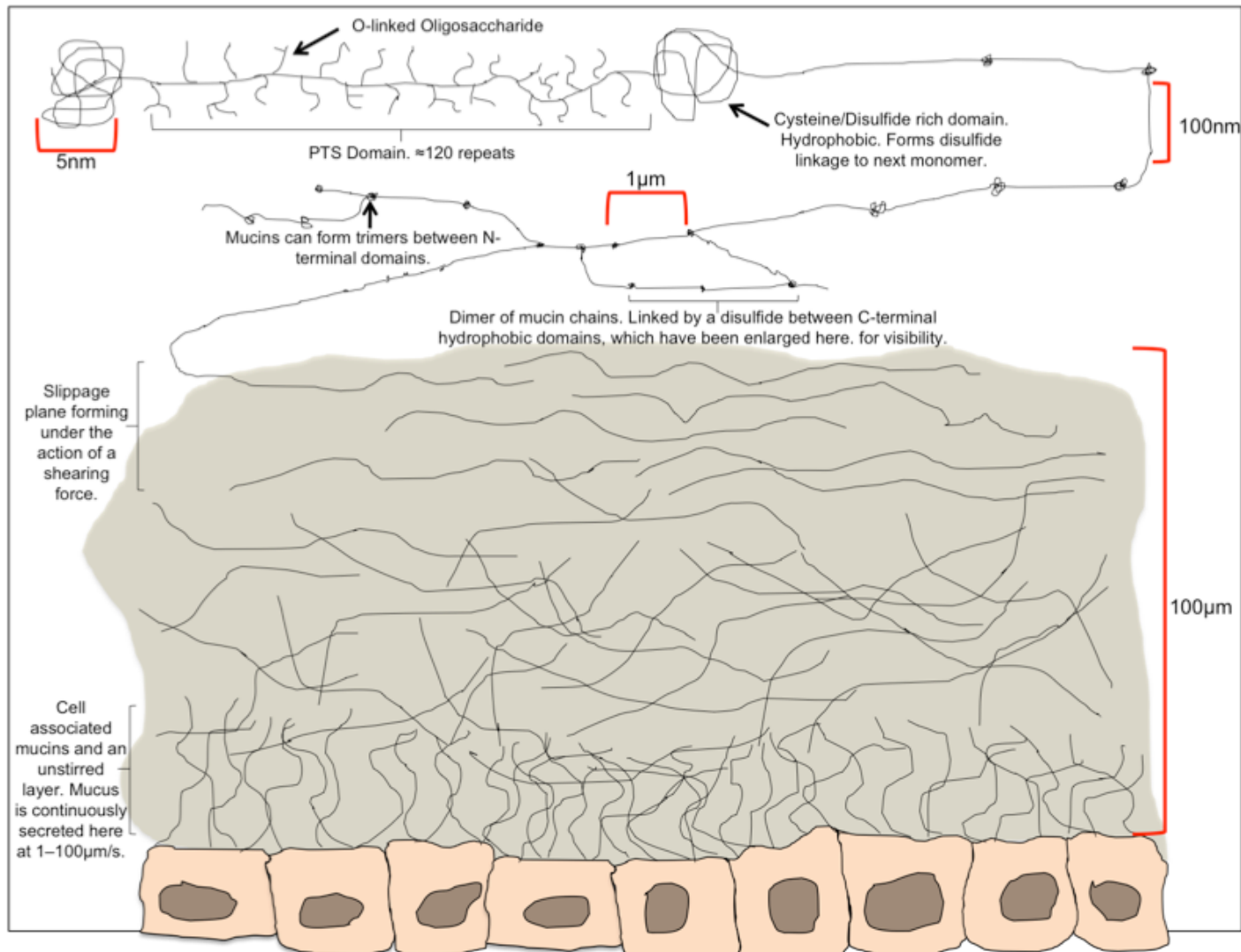
Muco



Muco

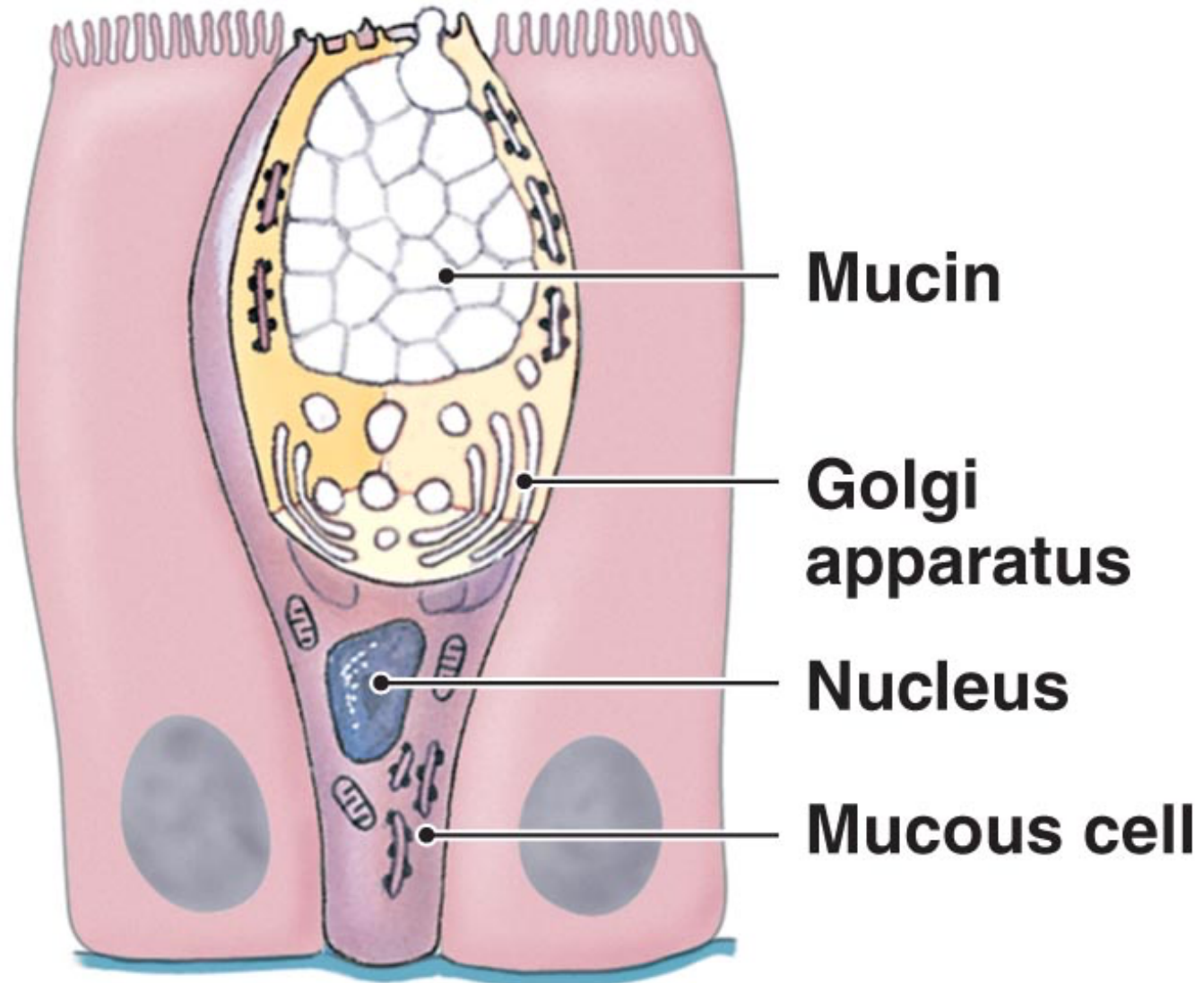


Muco



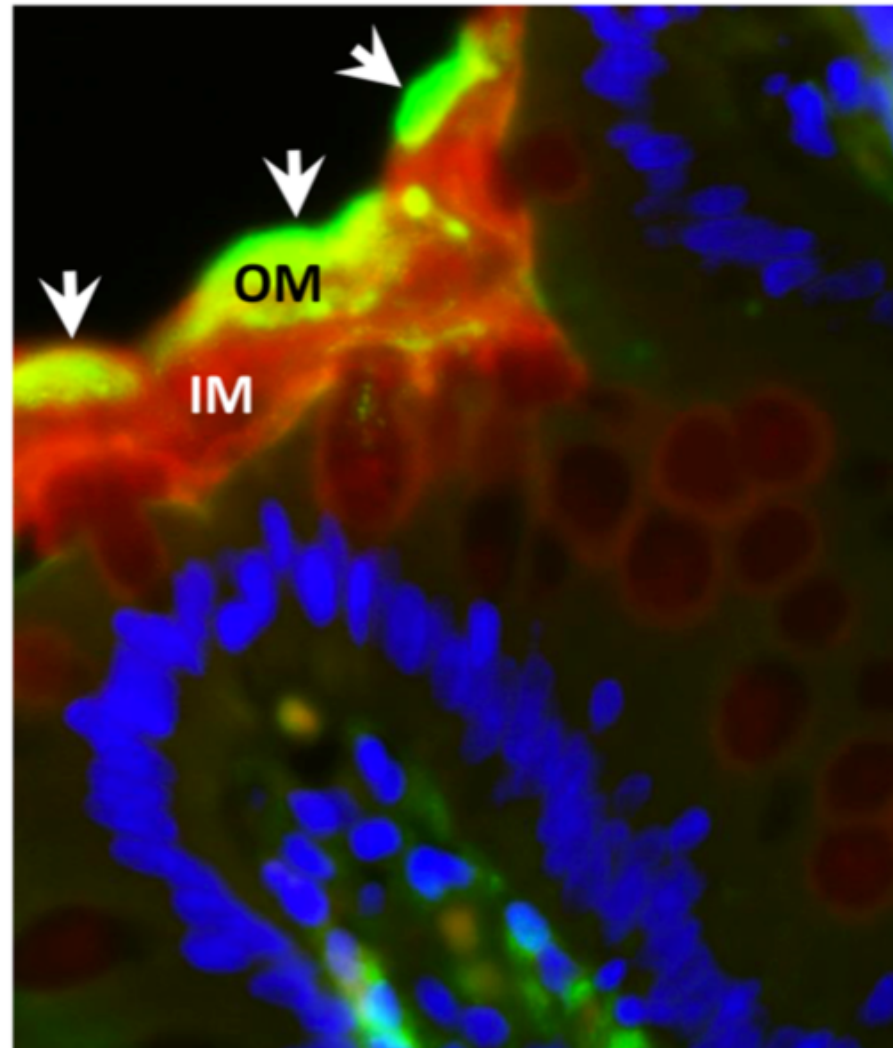
Produzido por células caliciformes / globulares
Induzido por respostas Th2 (IL-13)

Células Globulares / Caliciformes

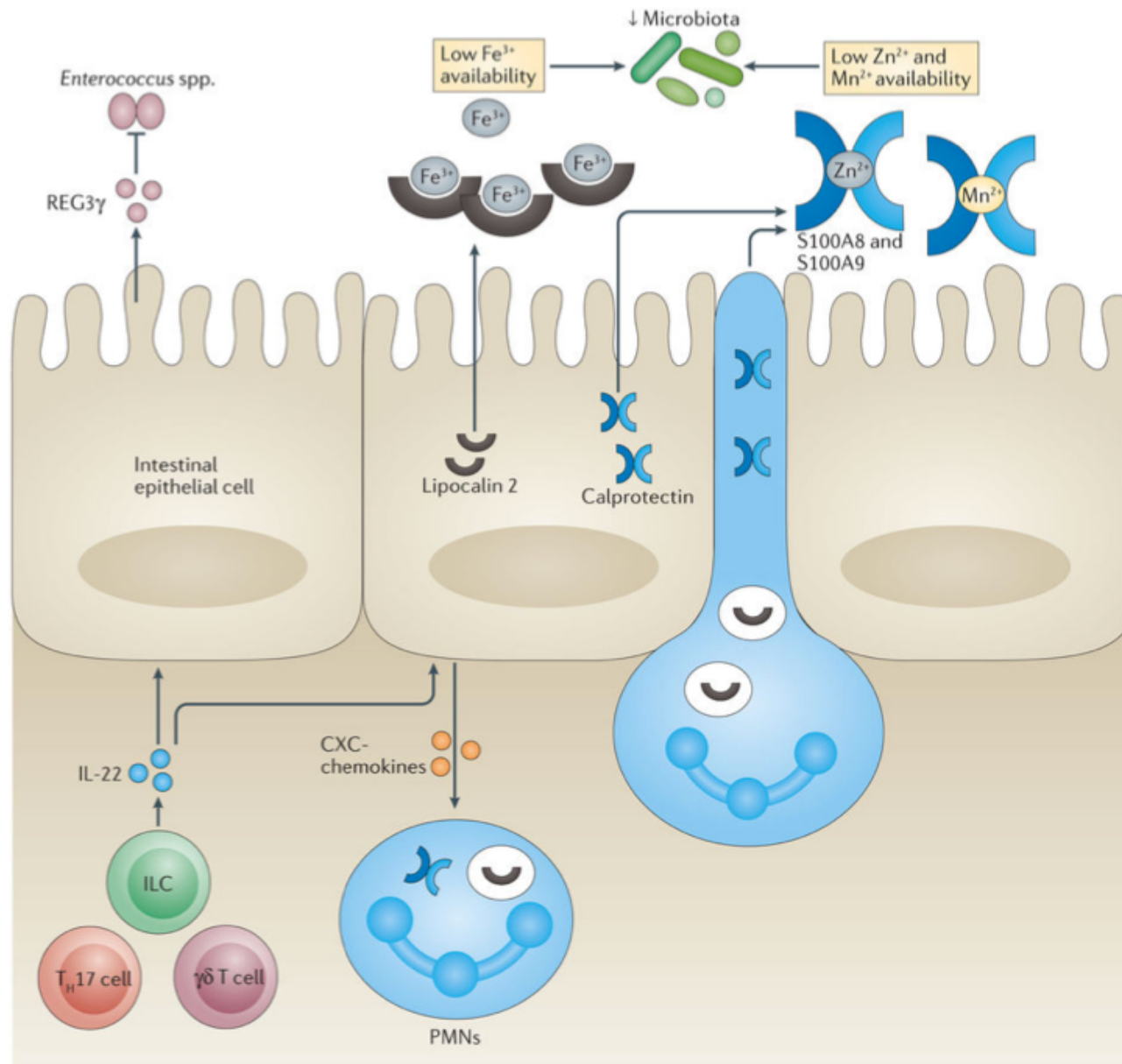


Muco

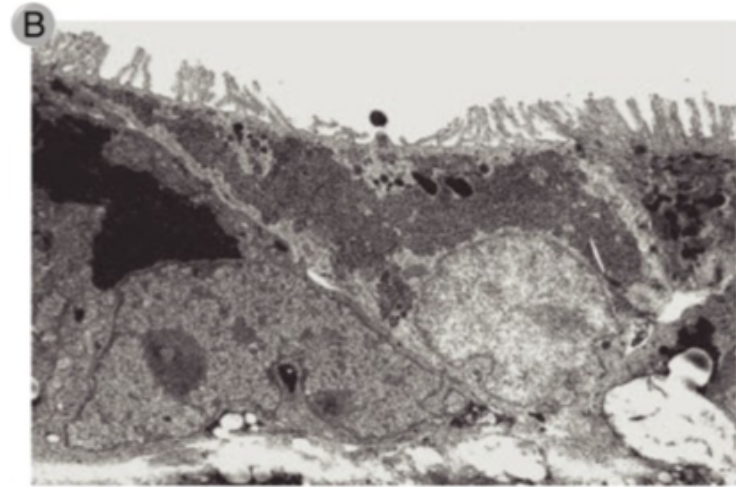
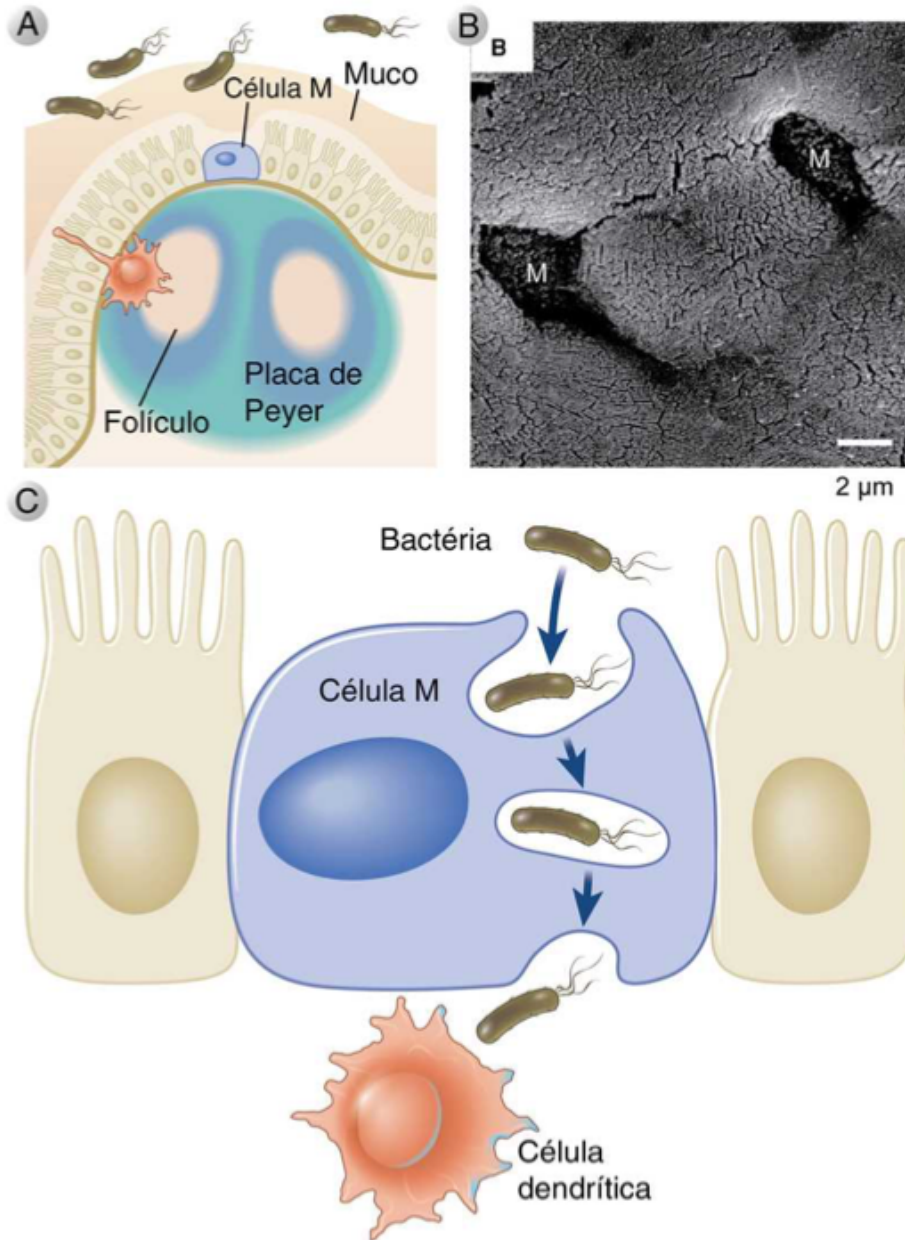
Muc2 IgA DNA



Peptídeos antimicrobianos

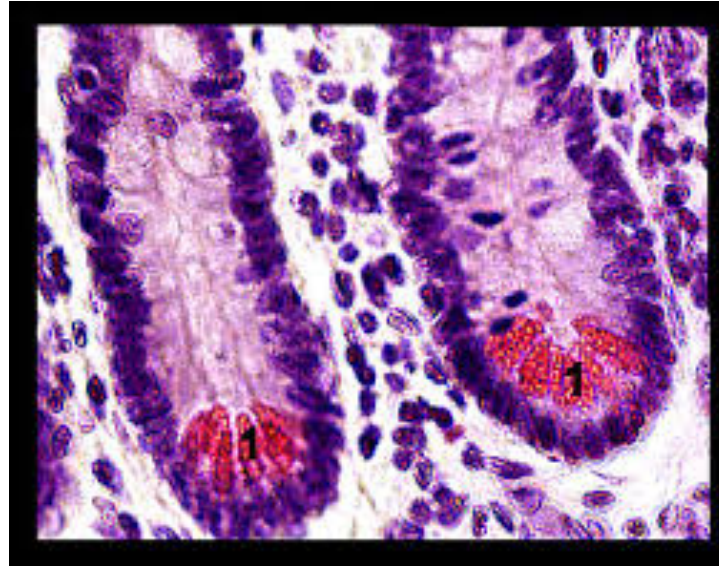
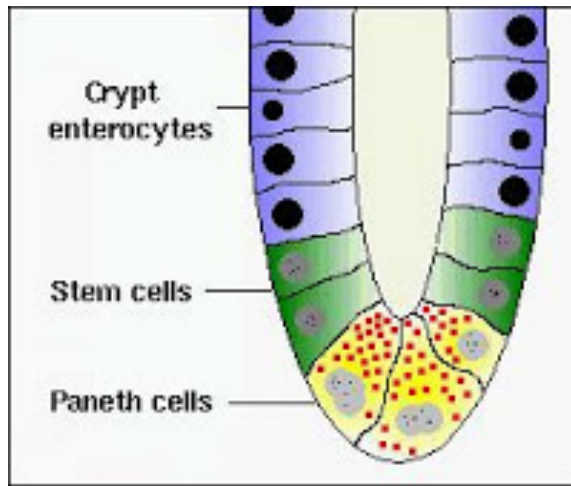


Células M (Microfold/Microfrenestrada)

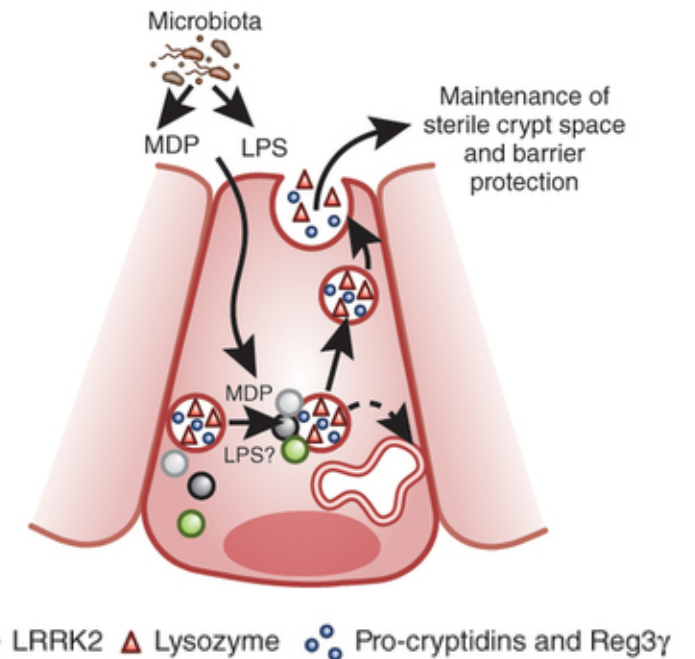


Epitélio intestinal e pulmonar

Células de Paneth

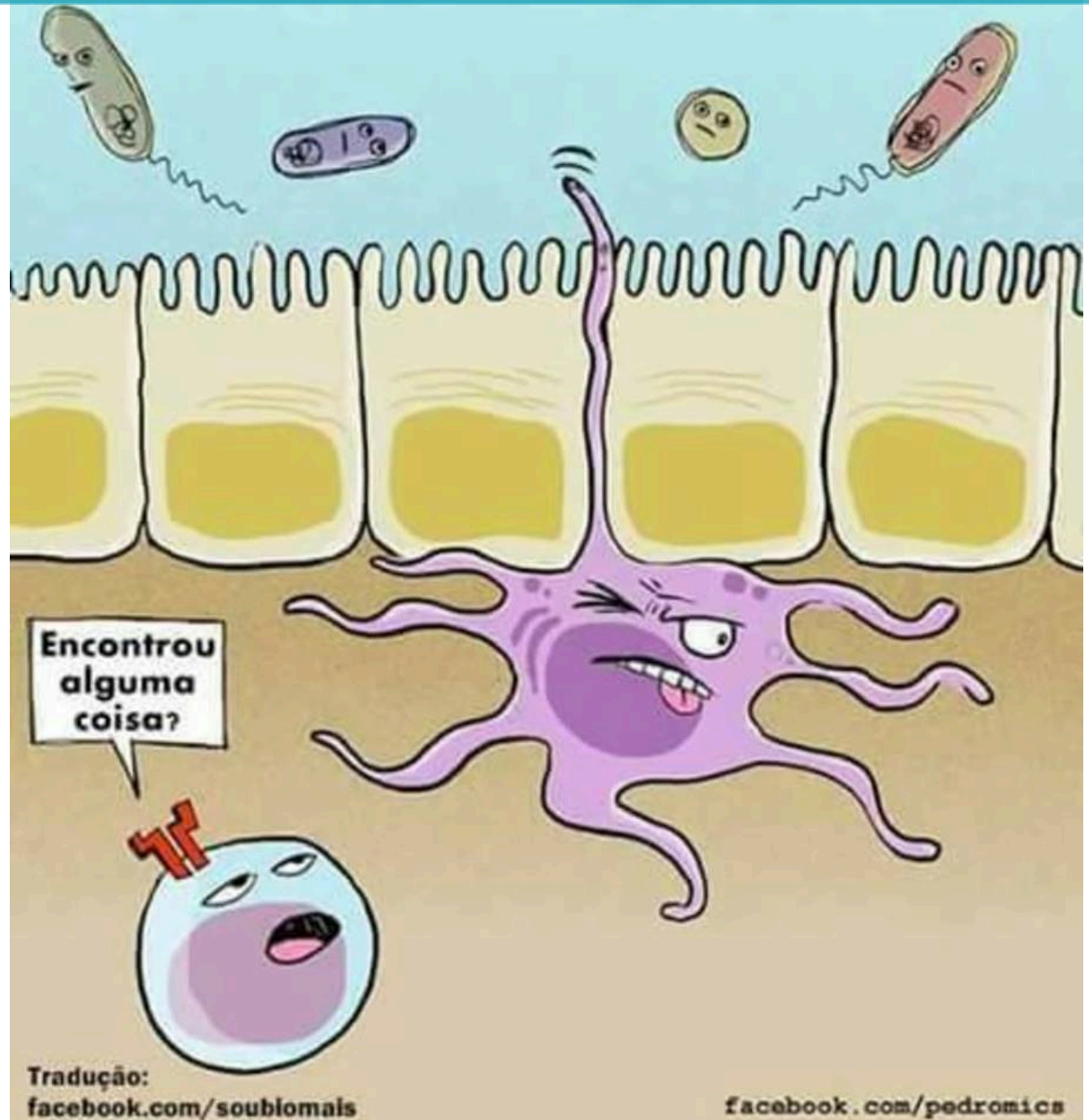


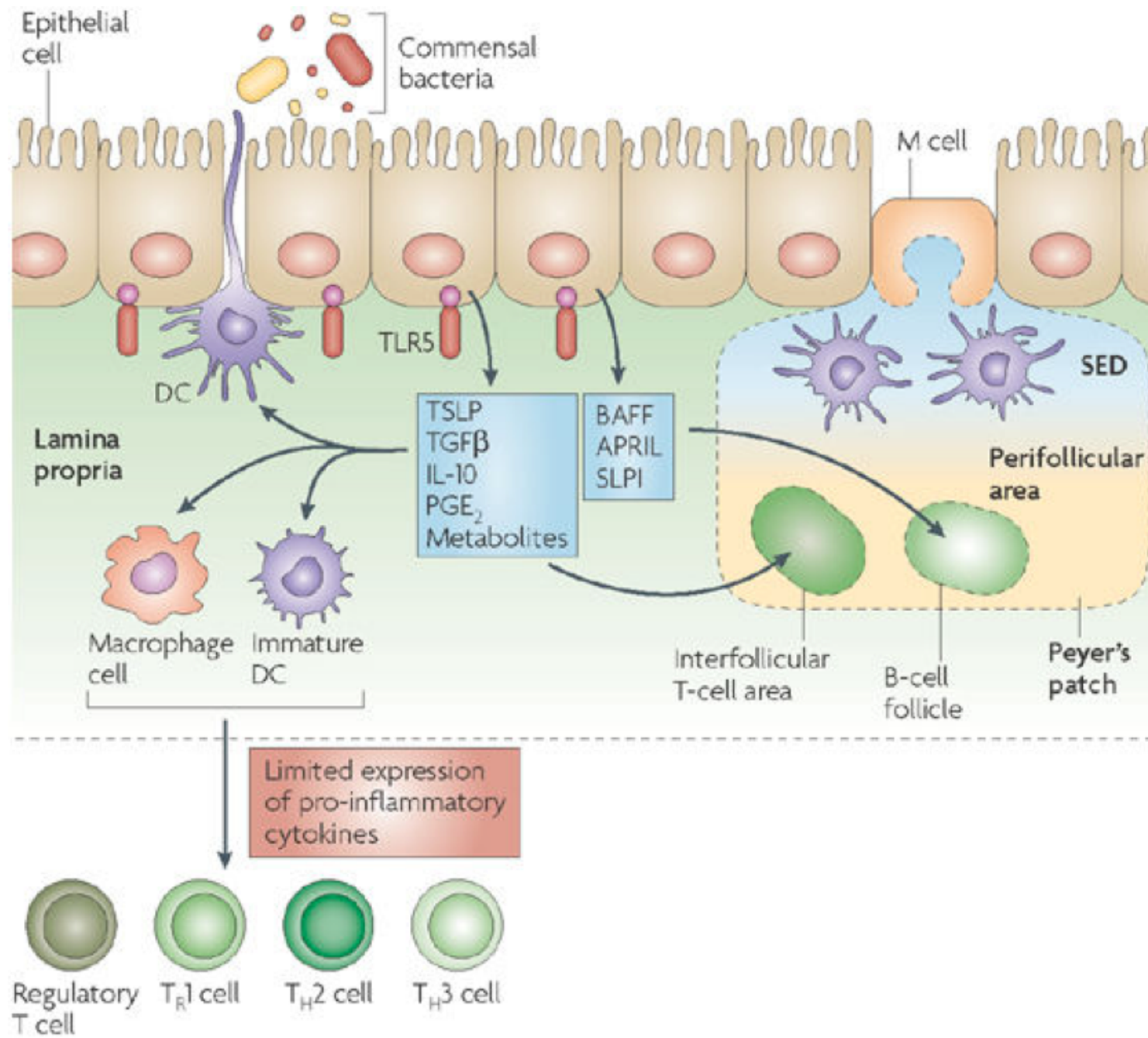
- Produção de peptídeos antimicrobianos: defensinas, catalecidinas e lectinas do tipo C



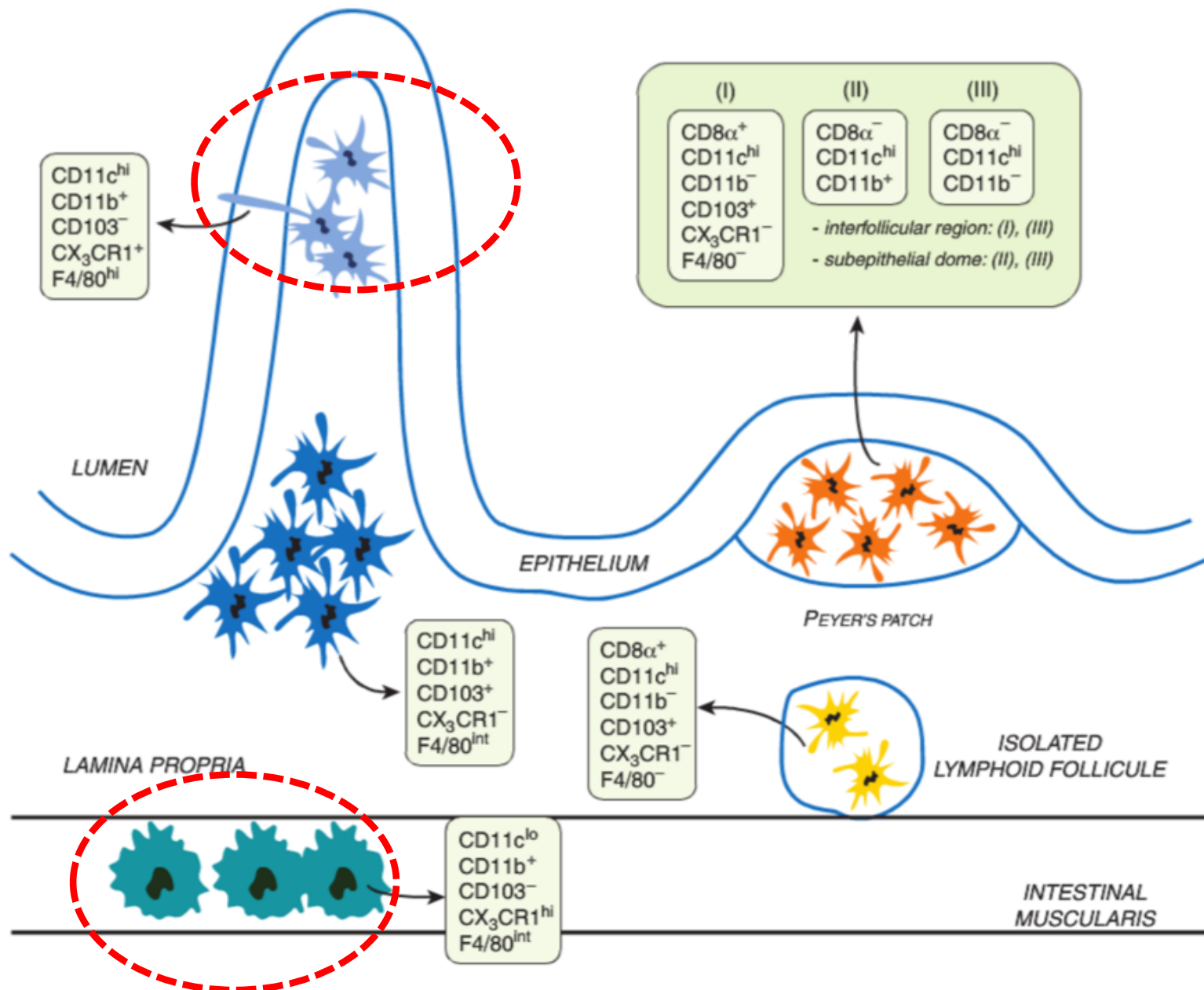
Sistema Fagocítico Mononuclear

Células
dendríticas e
Macrófagos

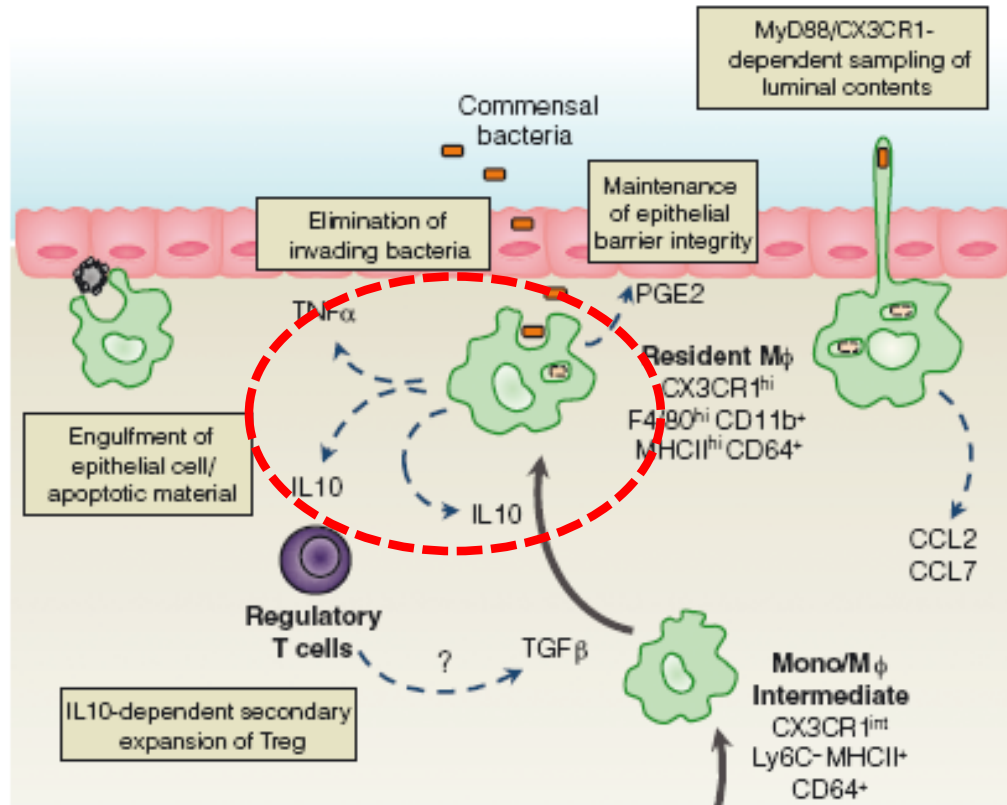




Sistema fagocítico mononuclear

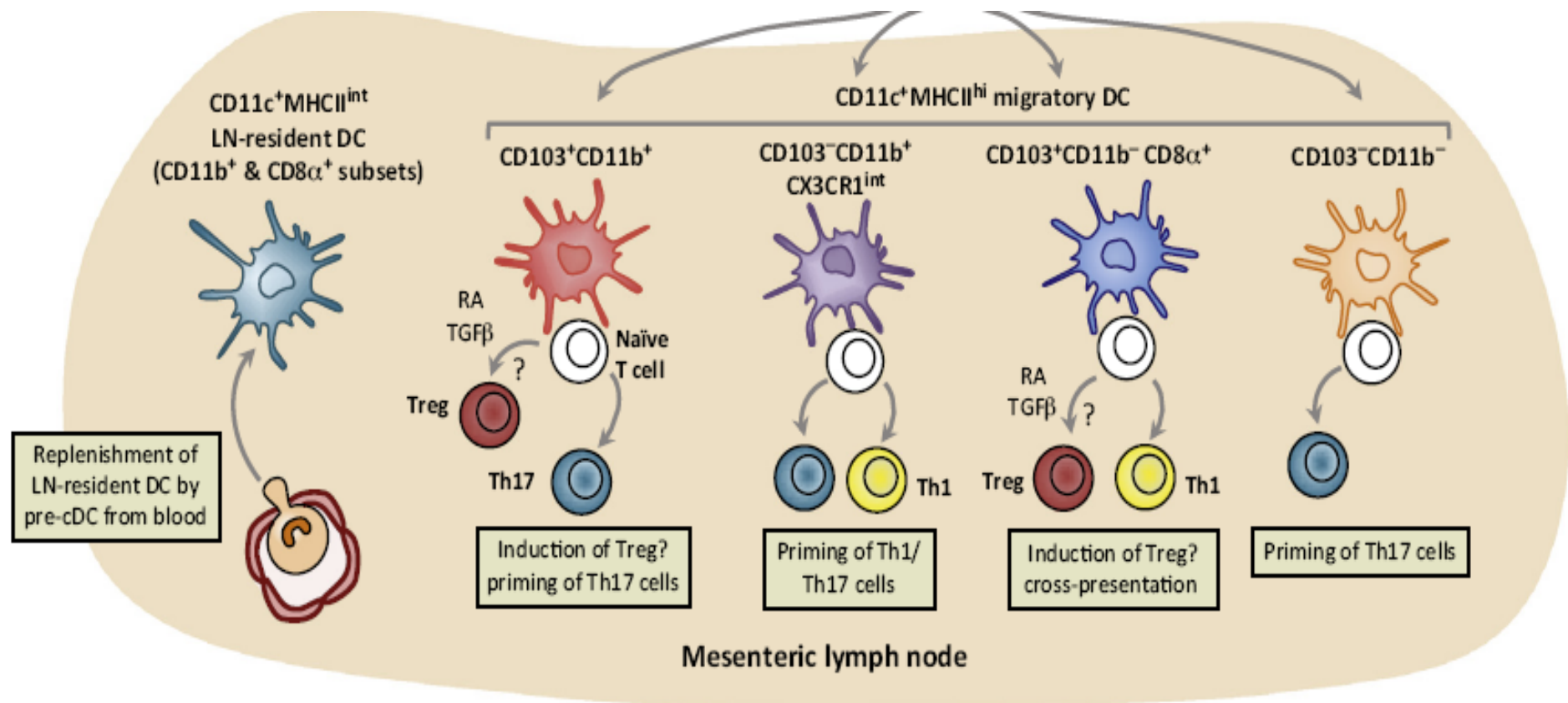


Macrófagos intestinais e alveolares: Regulação da Resposta Imunológica

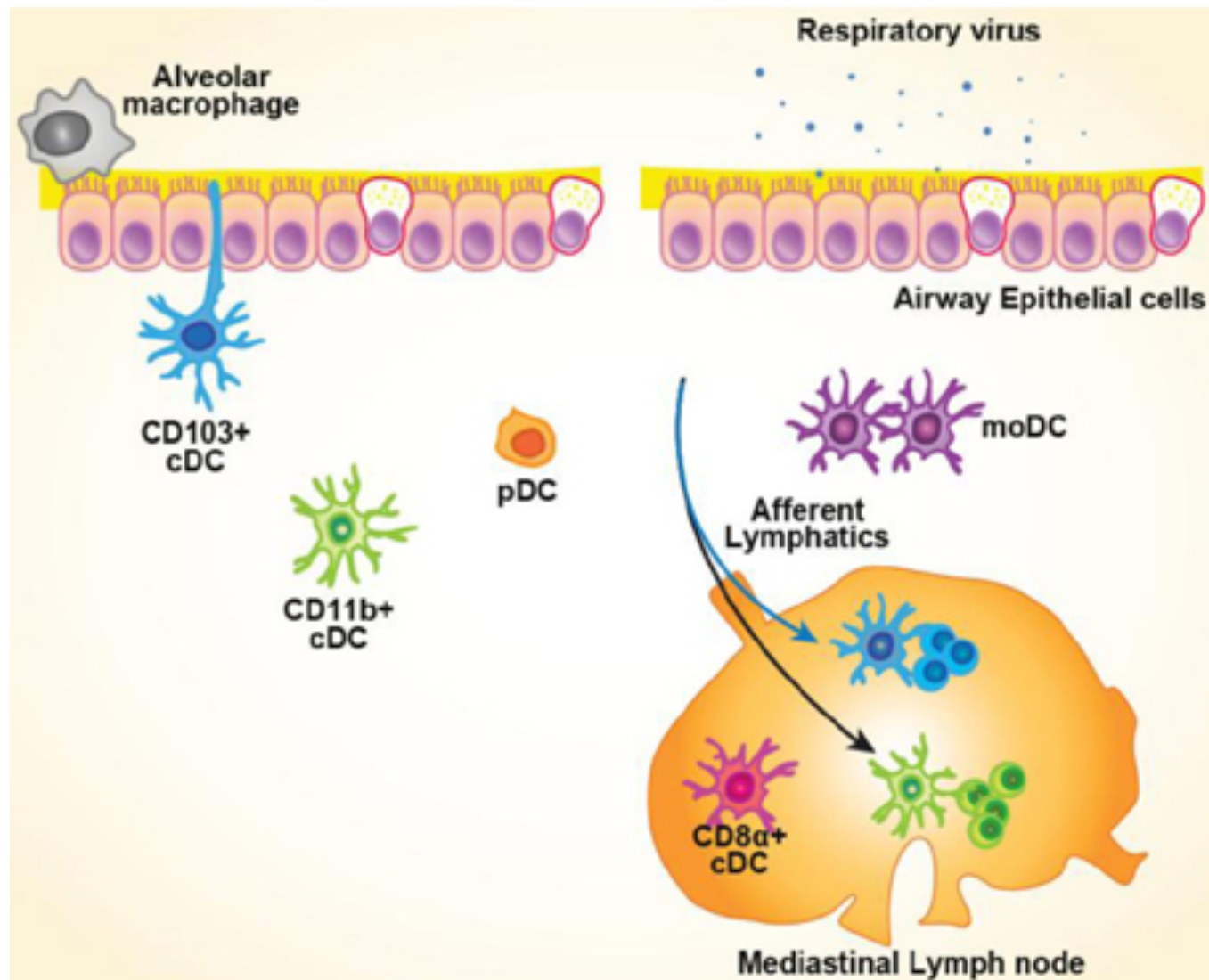


Macrófagos alveolares

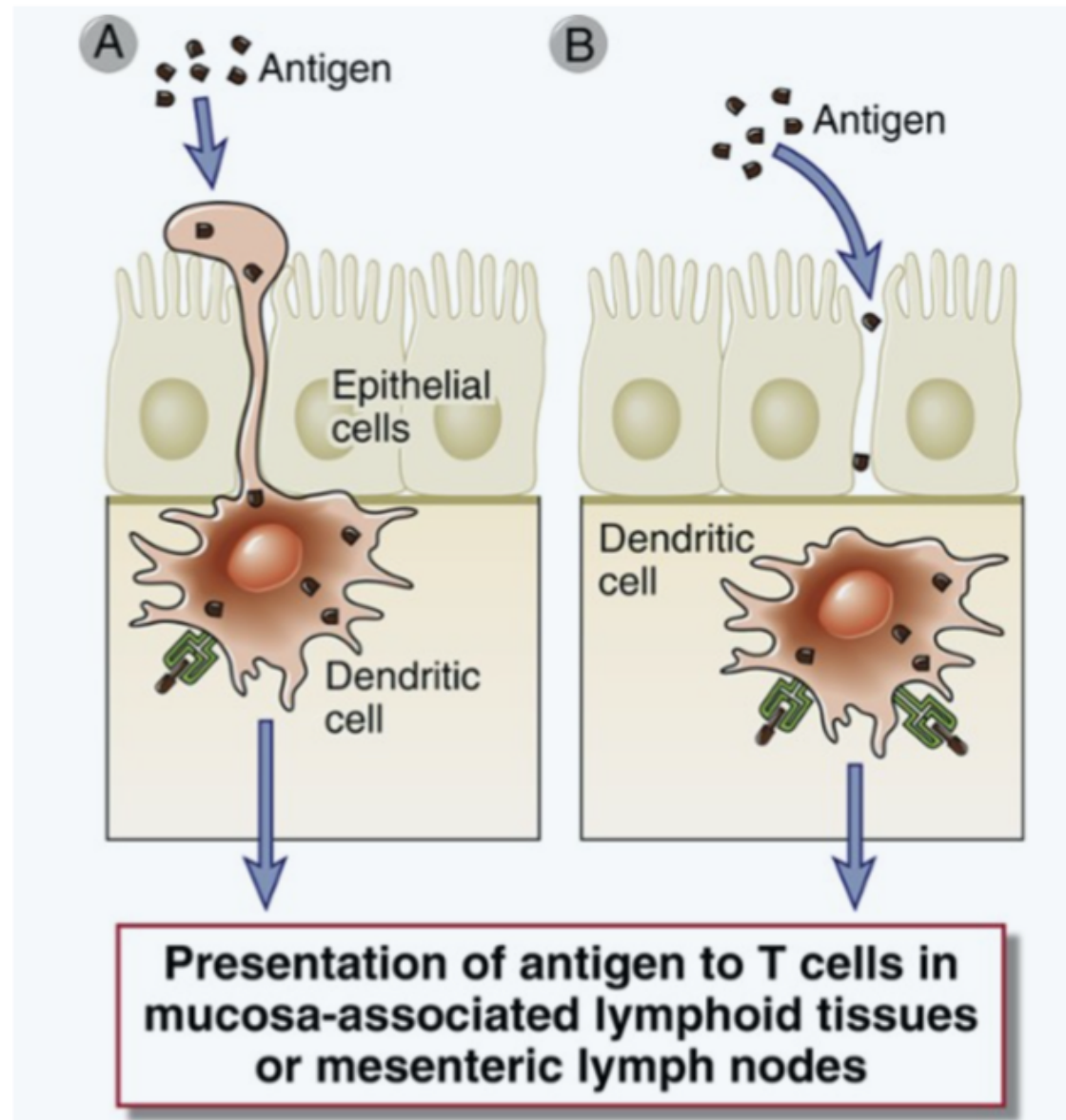
Os diferentes subtipos de DCs intestinais possuem funções especializadas



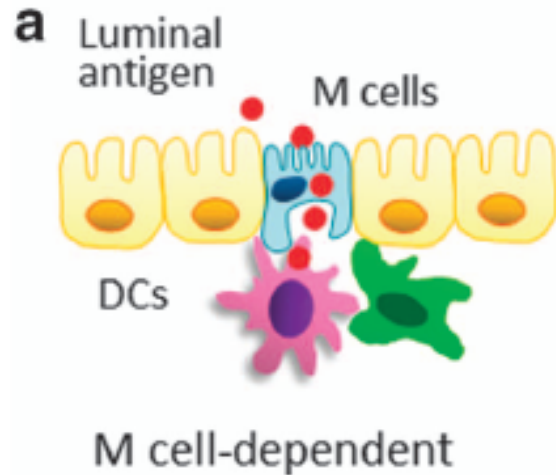
Fagócitos mononucleares no pulmão



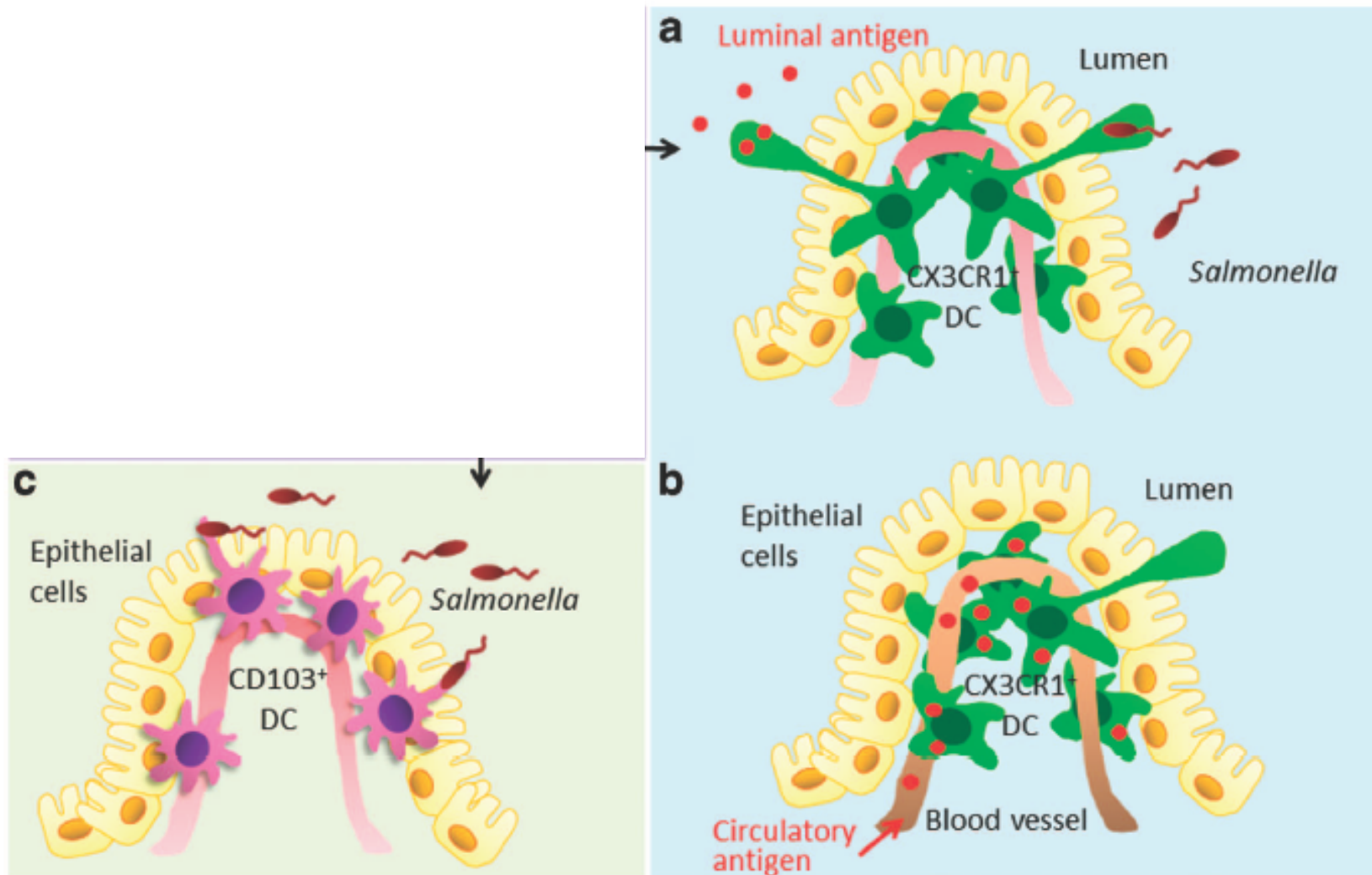
Captura de antígenos pela DCs intestinais



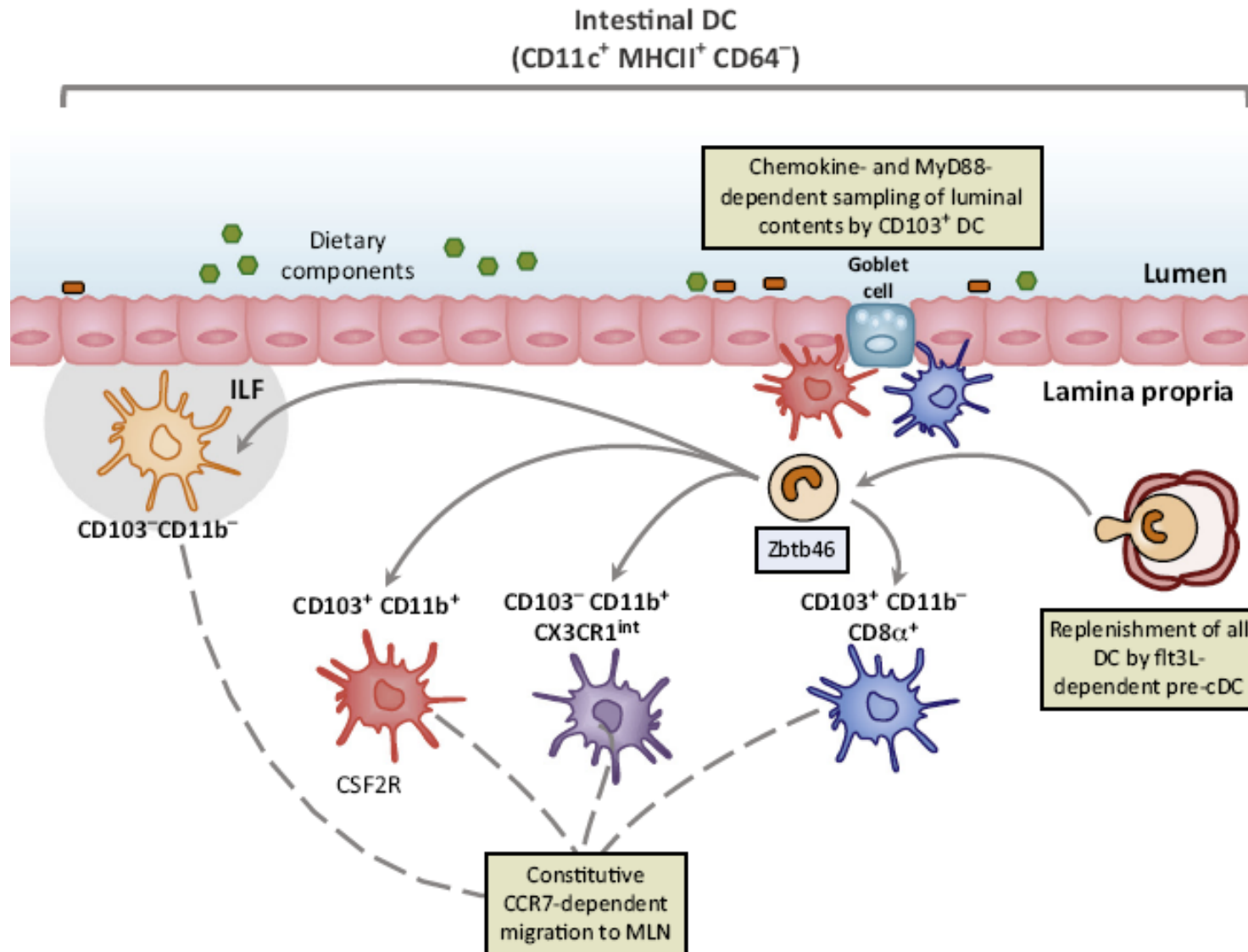
Via indireta de captação de antígenos por DCs



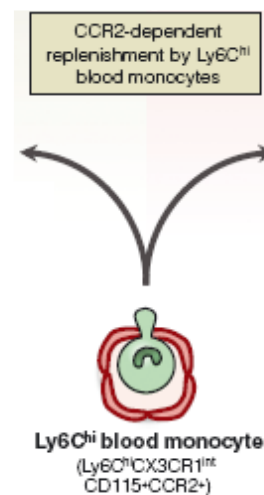
Captação de antígenos via dendrítos intraepiteliais



Ontogenia, fenótipo e função de DCs intestinais



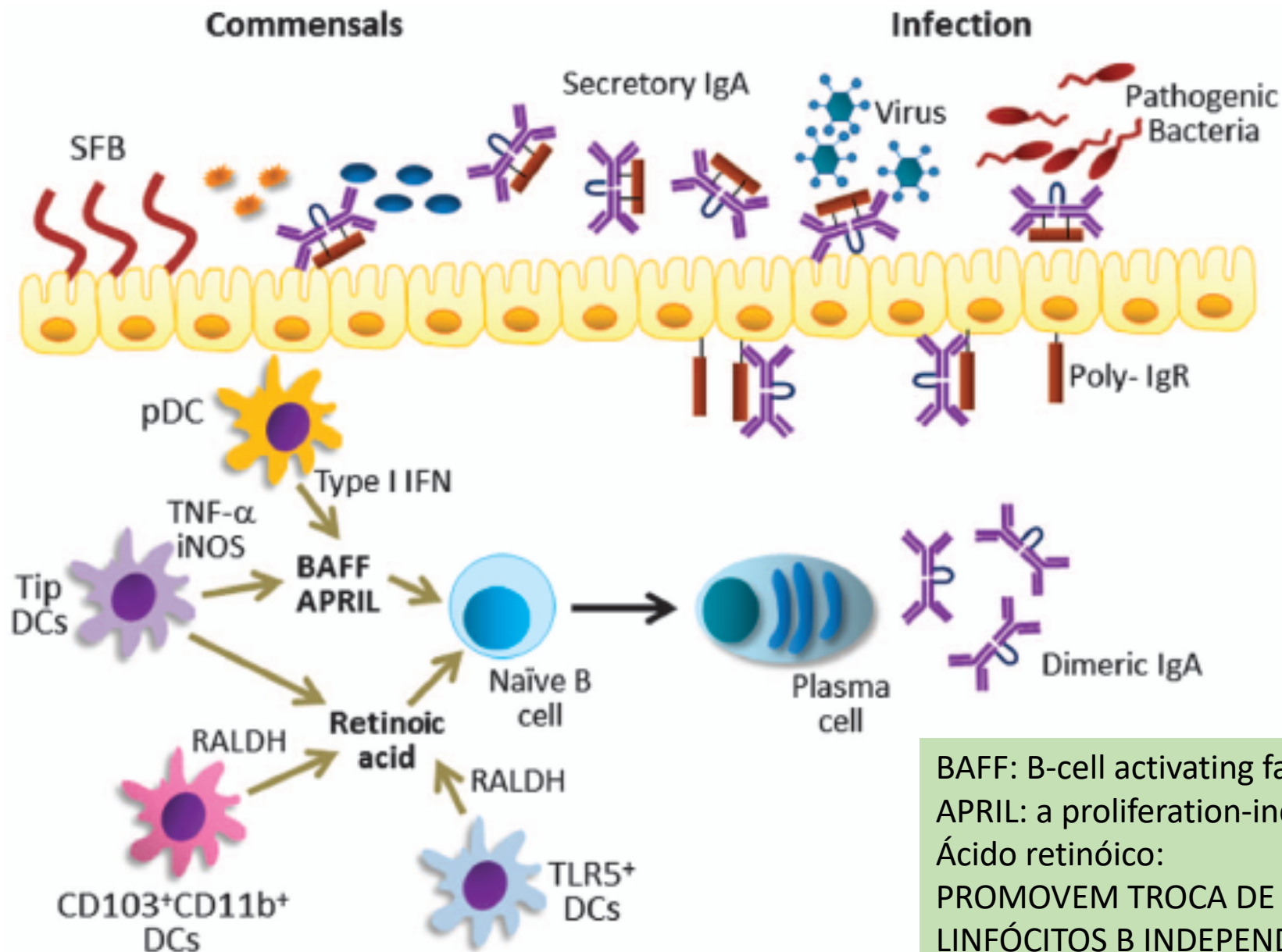
Ontogenia, fenótipo e função de MØ intestinais



Função das células do sistema mononuclear fagocítico da mucosa

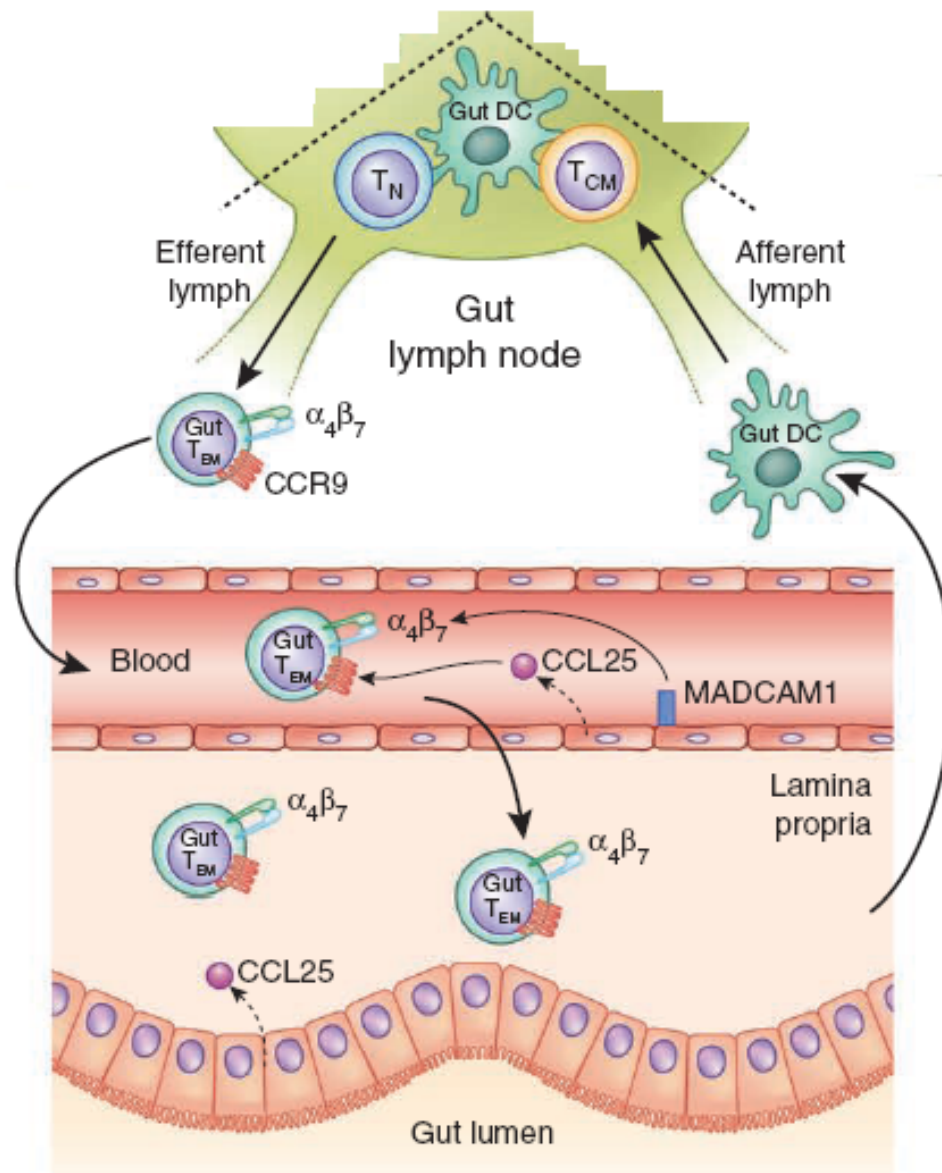
- Reparo tecidual
- Vigilância do tecido de barreira
- Ativação de linfócitos especializados com capacidade de migração para a mucosa

Indução da produção de IgA por células dendríticas



BAFF: B-cell activating factor
APRIL: a proliferation-inducing ligand
Ácido retinóico:
PROMOVEM TROCA DE ISOTIPO POR
LINFÓCITOS B INDEPENDENTE DE T

Formação de células T com tropismo para o intestino



DCs → ácido retinóico



CCR9 e $\alpha_4\beta_7$
em linfócitos T

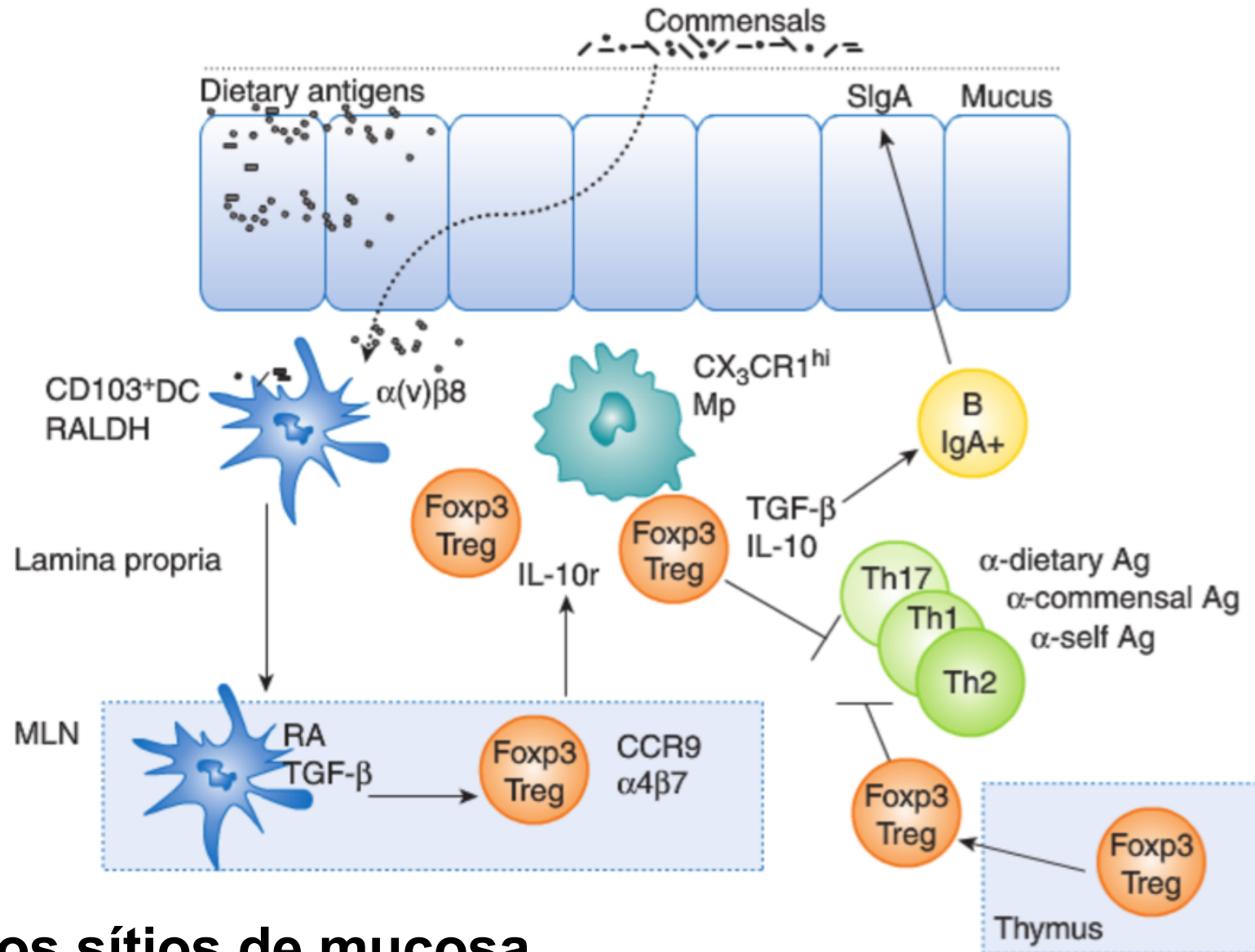
✓ Falta de evidências *in vivo*

✓ Camundongos deficientes para DCs 103+ possuem Linf. T CCR9+ $\alpha_4\beta_7$ +

✓ Papel de células do estroma?

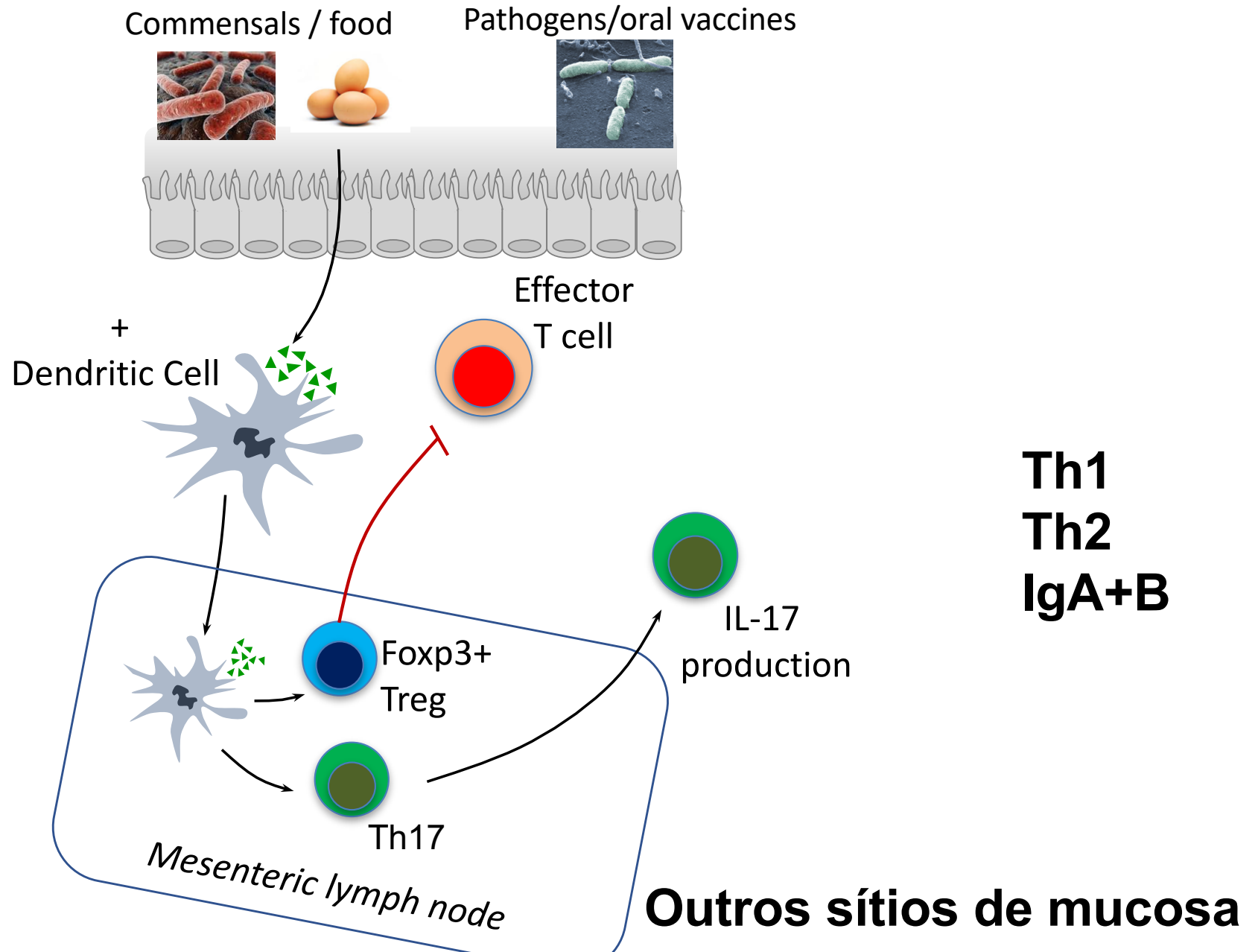
✓ **Outros tecidos de barreira**

Ativação de linfócitos especializados

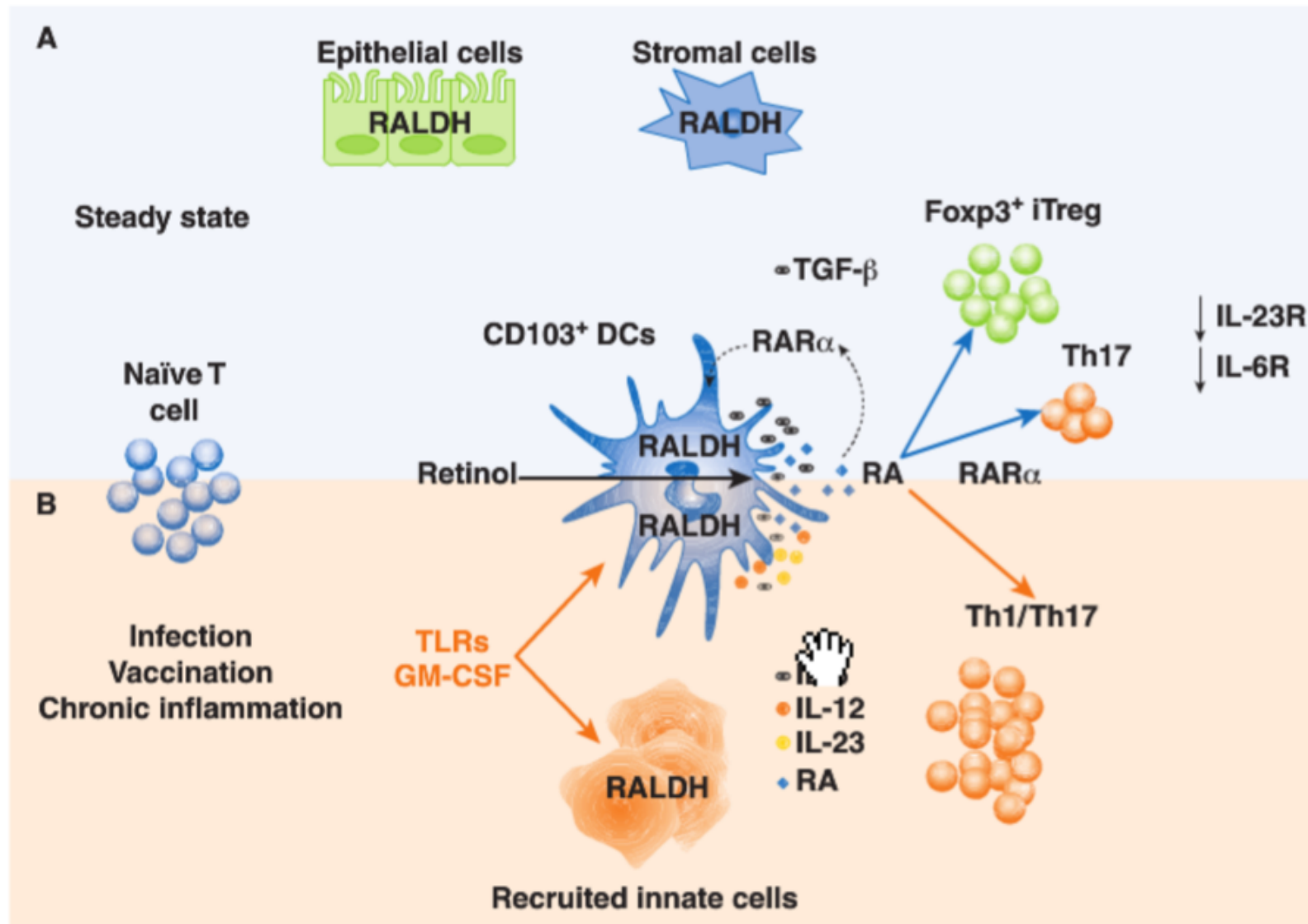


Outros sítios de mucosa

Ativação de linfócitos especializados



Ácido retinóico na imunidade da mucosa intestinal



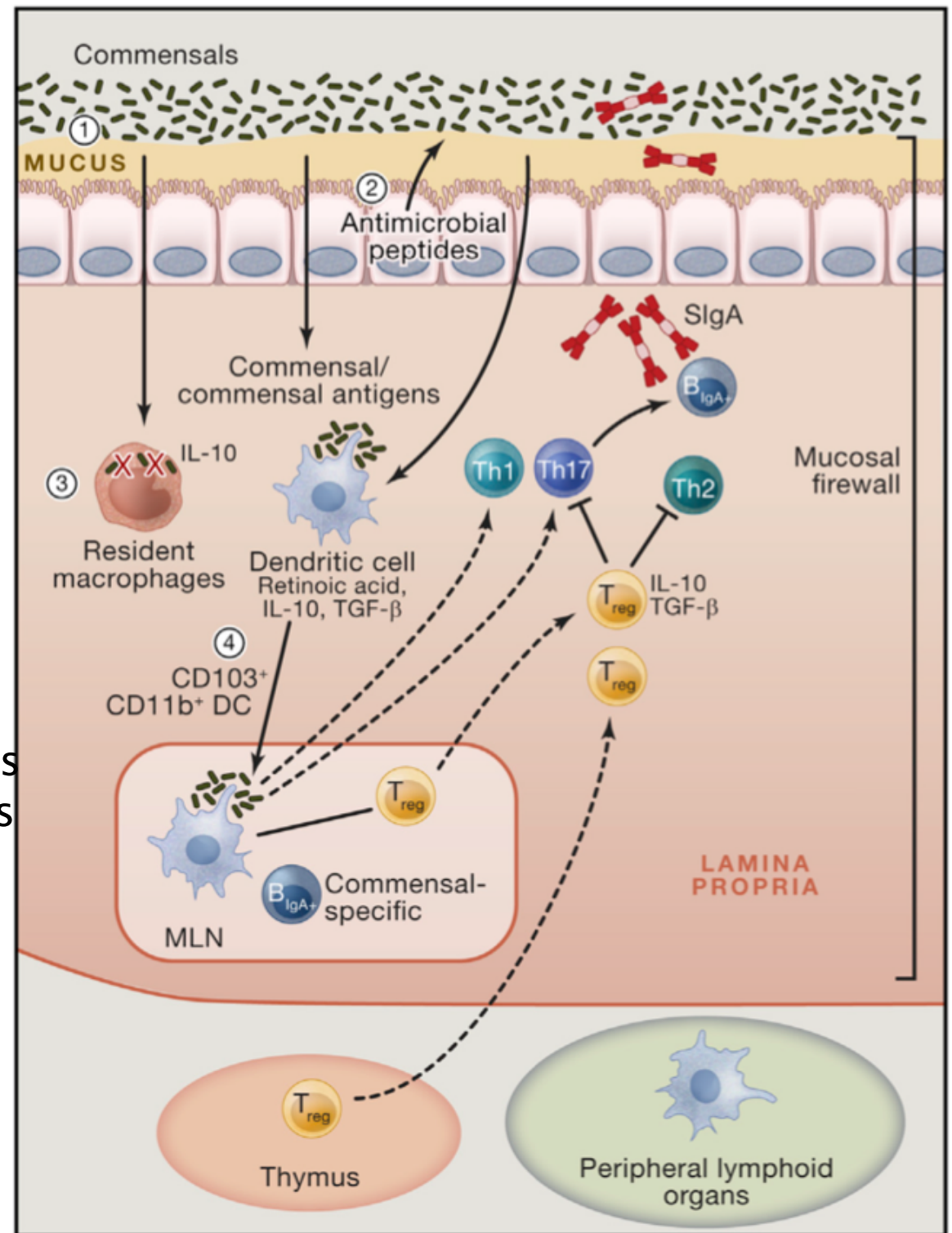
Revisando...

Barreira Física

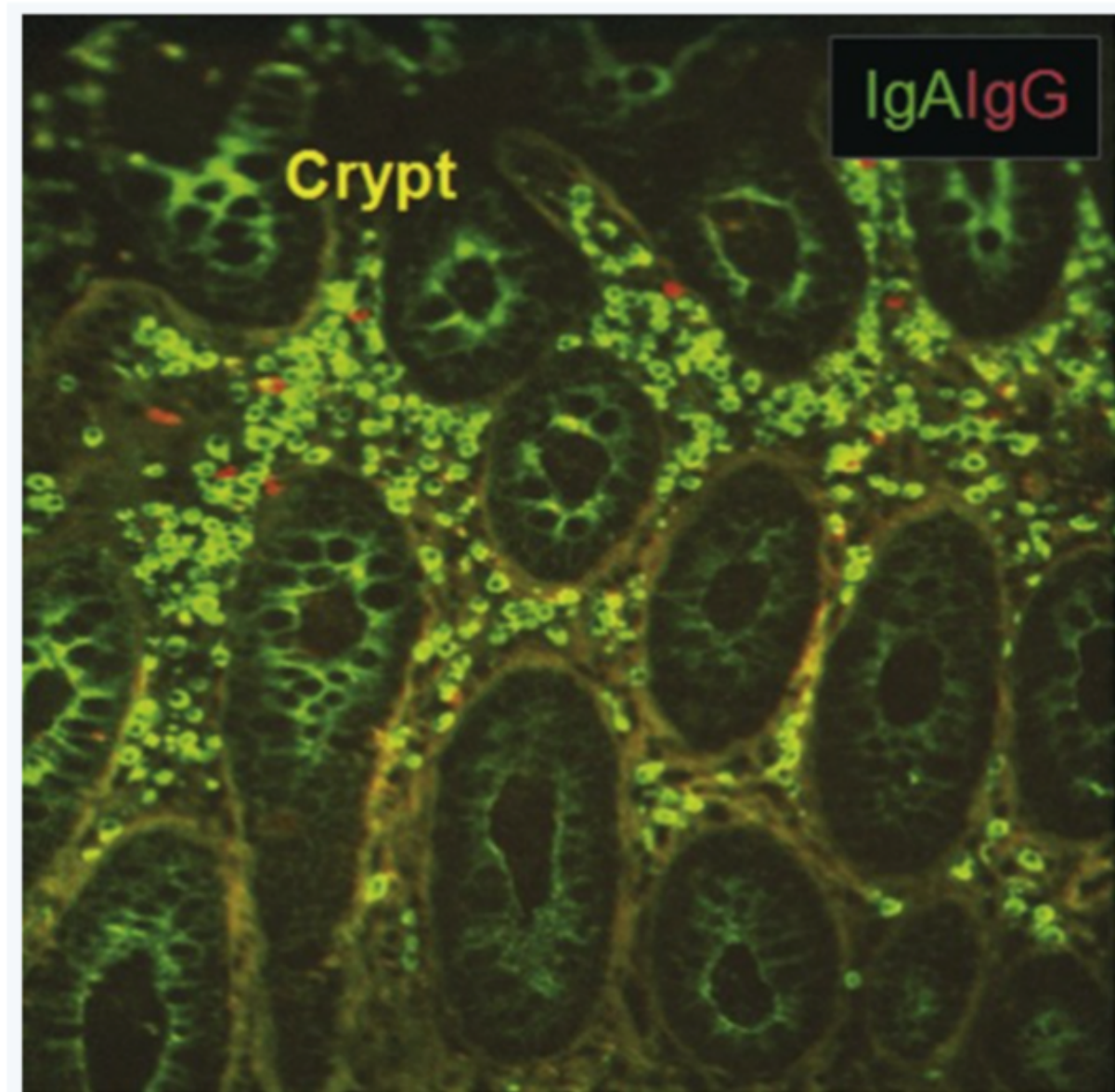
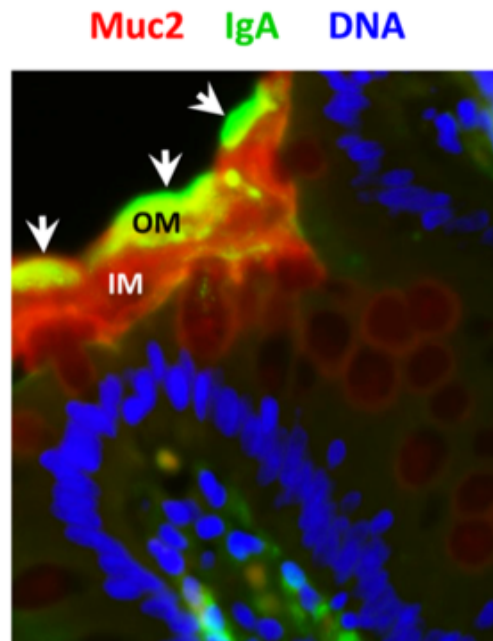
- Epitélio/ Junções celulares
- Muco
- Peptídeos antimicrobianos
- *Epitélio Ciliado
- *pH

Barreira ativa

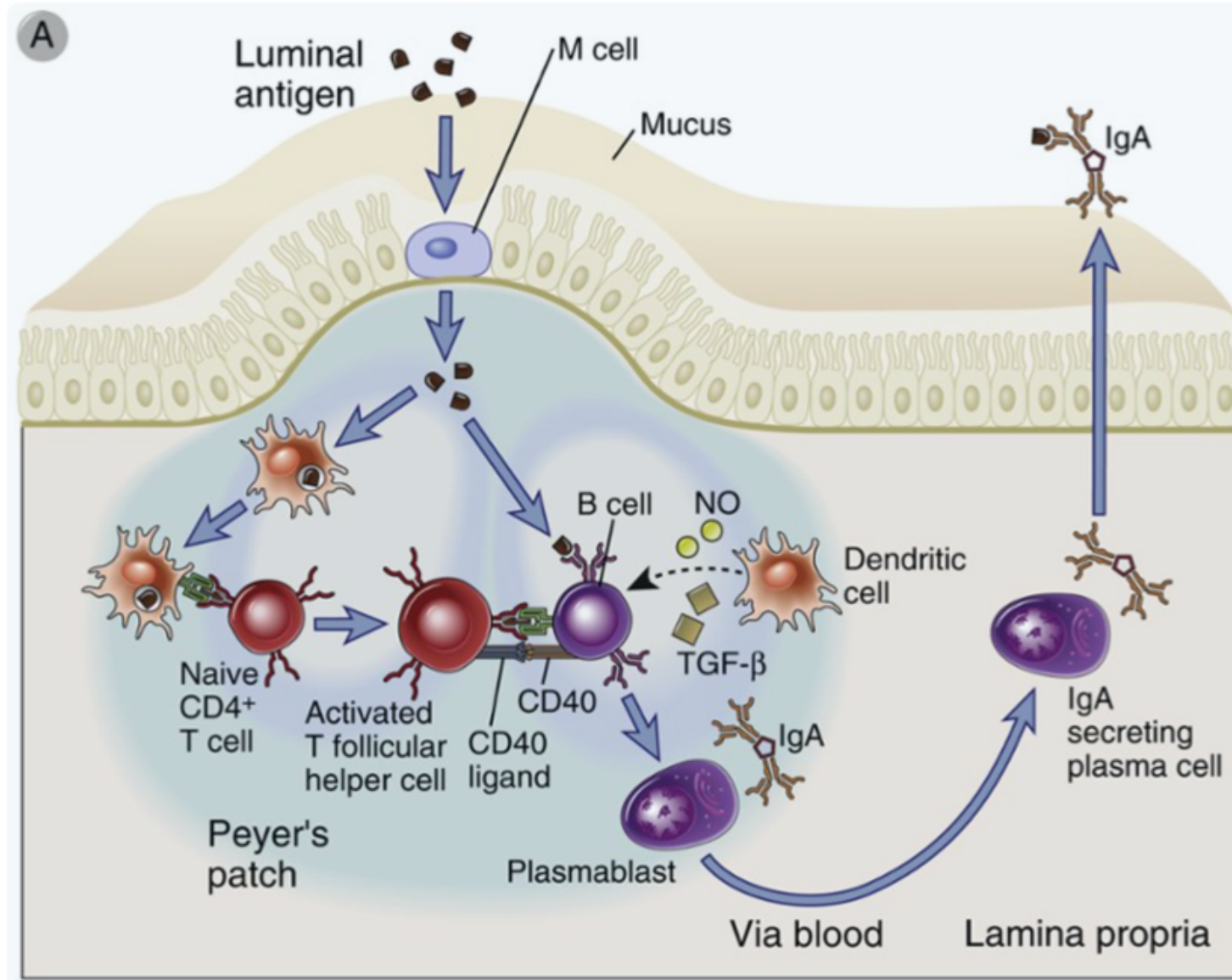
- Células dendríticas especializadas
- Células T efetoras especializadas (Th17 e Treg)
- IgA
- Células Inatas (macrófagos e ILCs)
- Microbiota



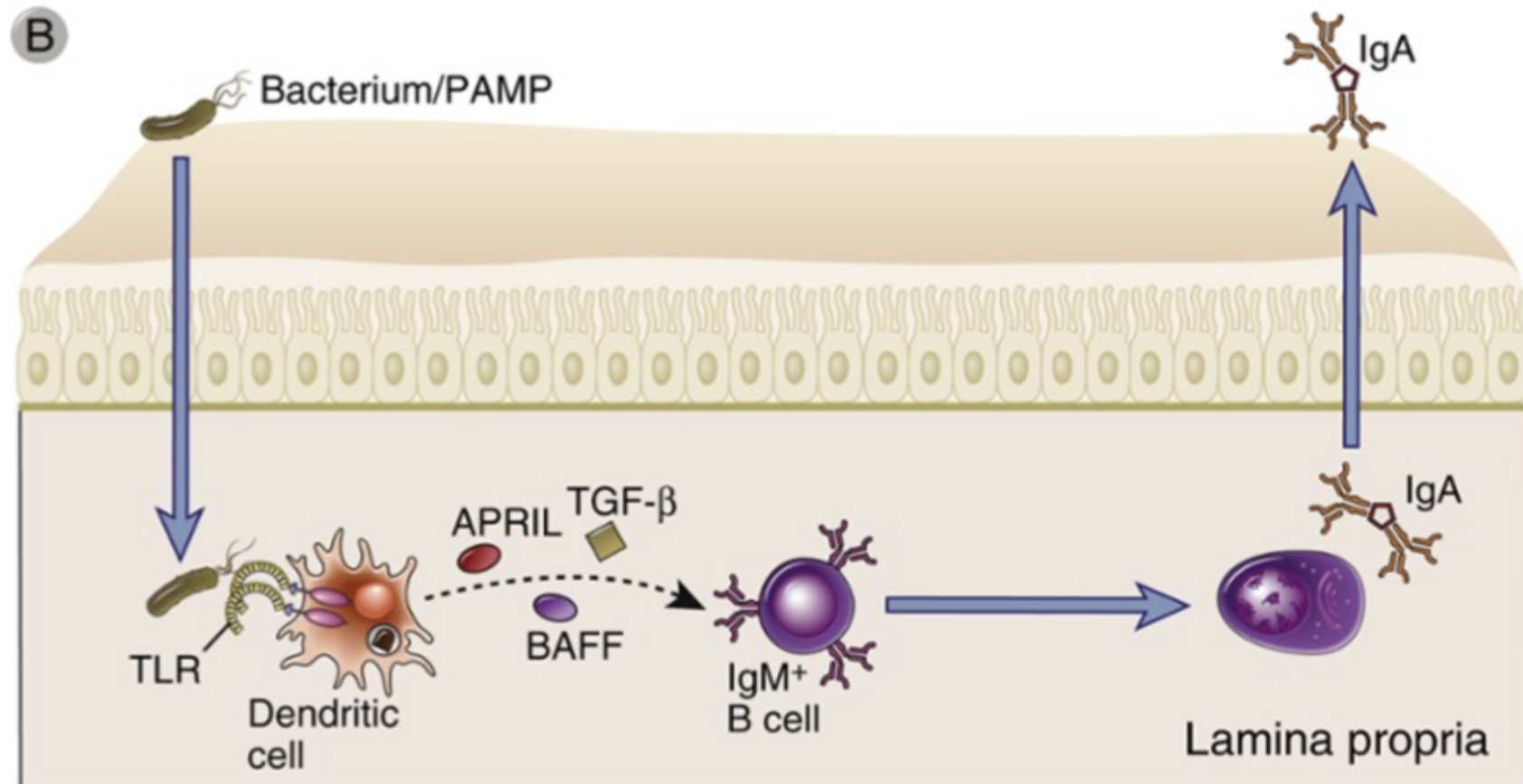
Células produtoras e IgA



Células produtoras e IgA: T-Dependente

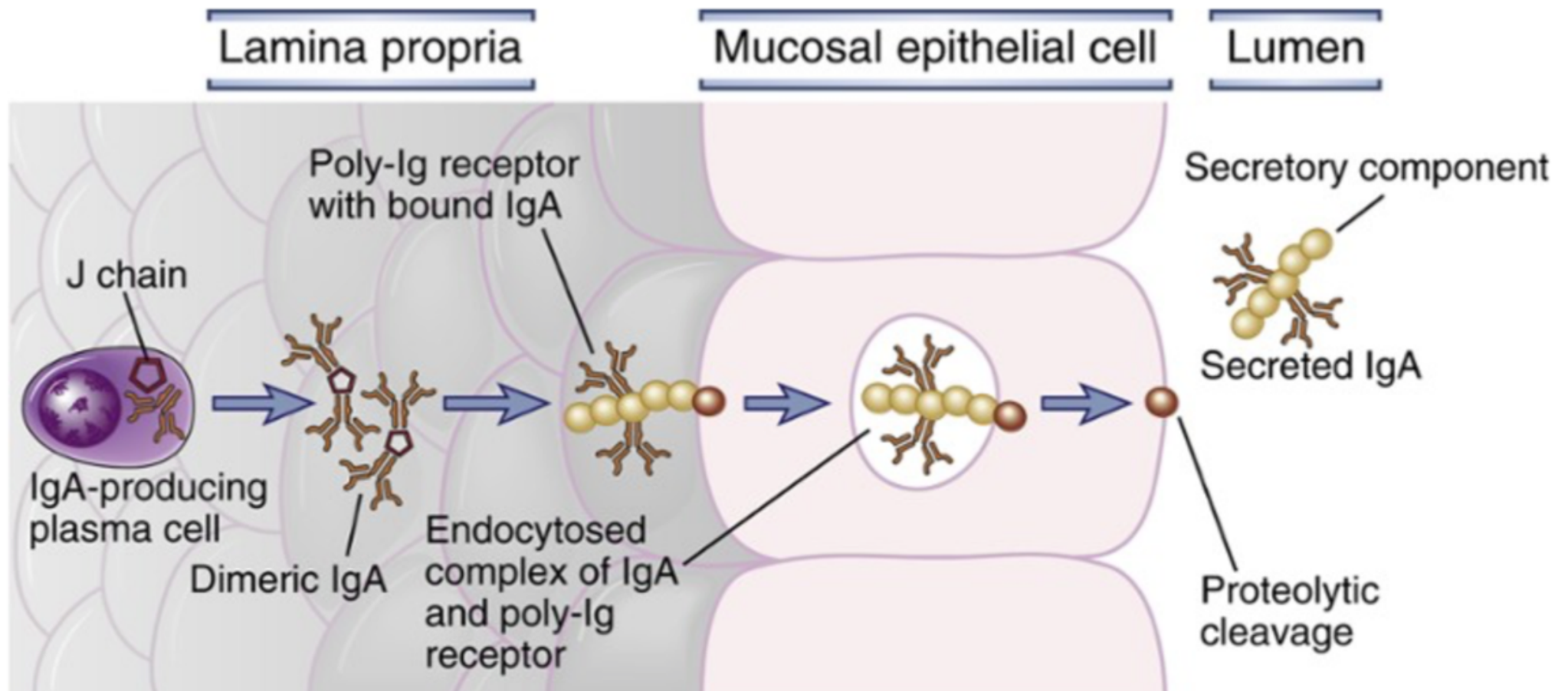


Células produtoras e IgA: T-Independente



- Pulmão, troca de classe acontece nas tonsilas
- Trato urogenital: IgG

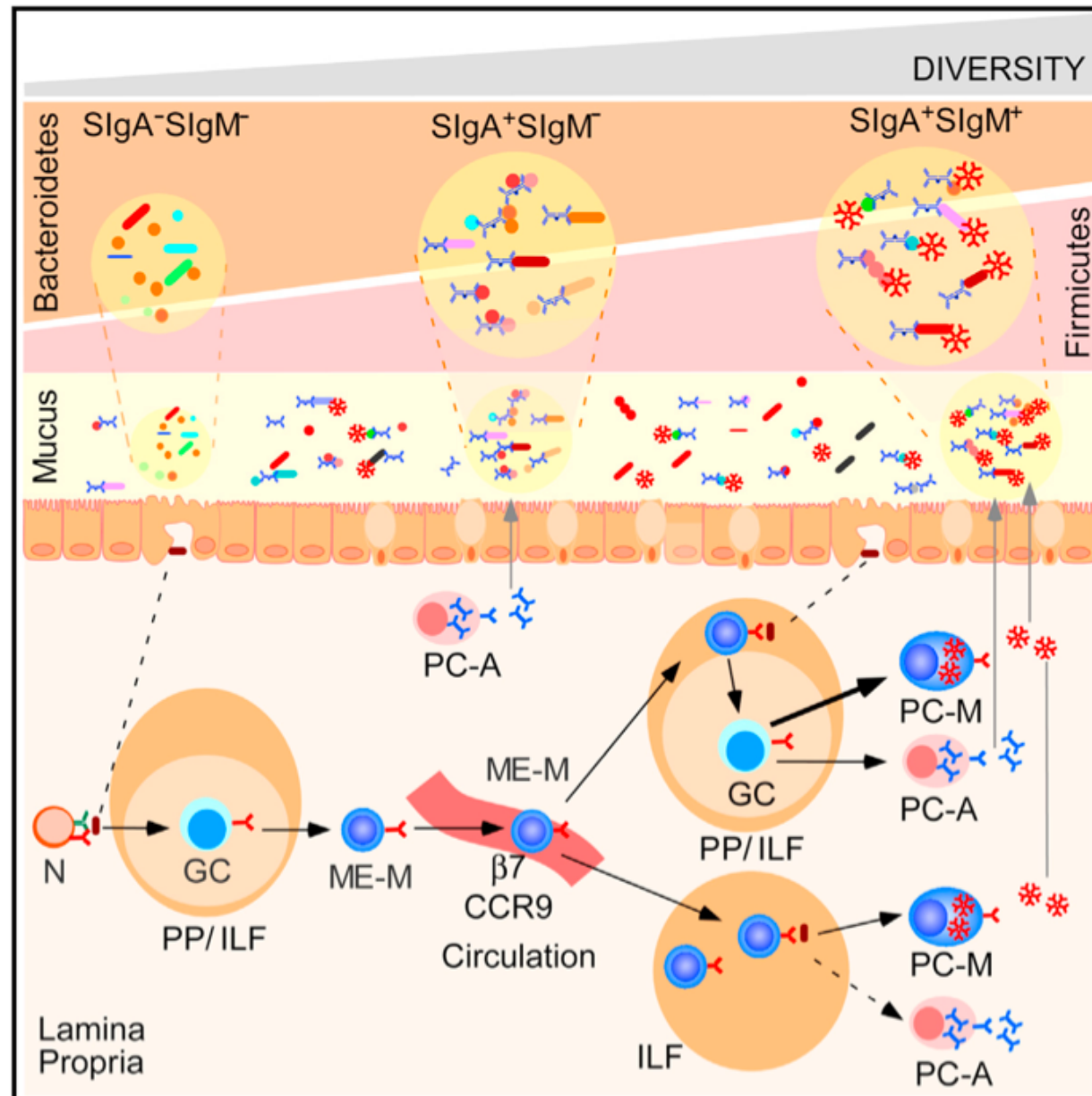
Secreção de IgA



*Leite Materno

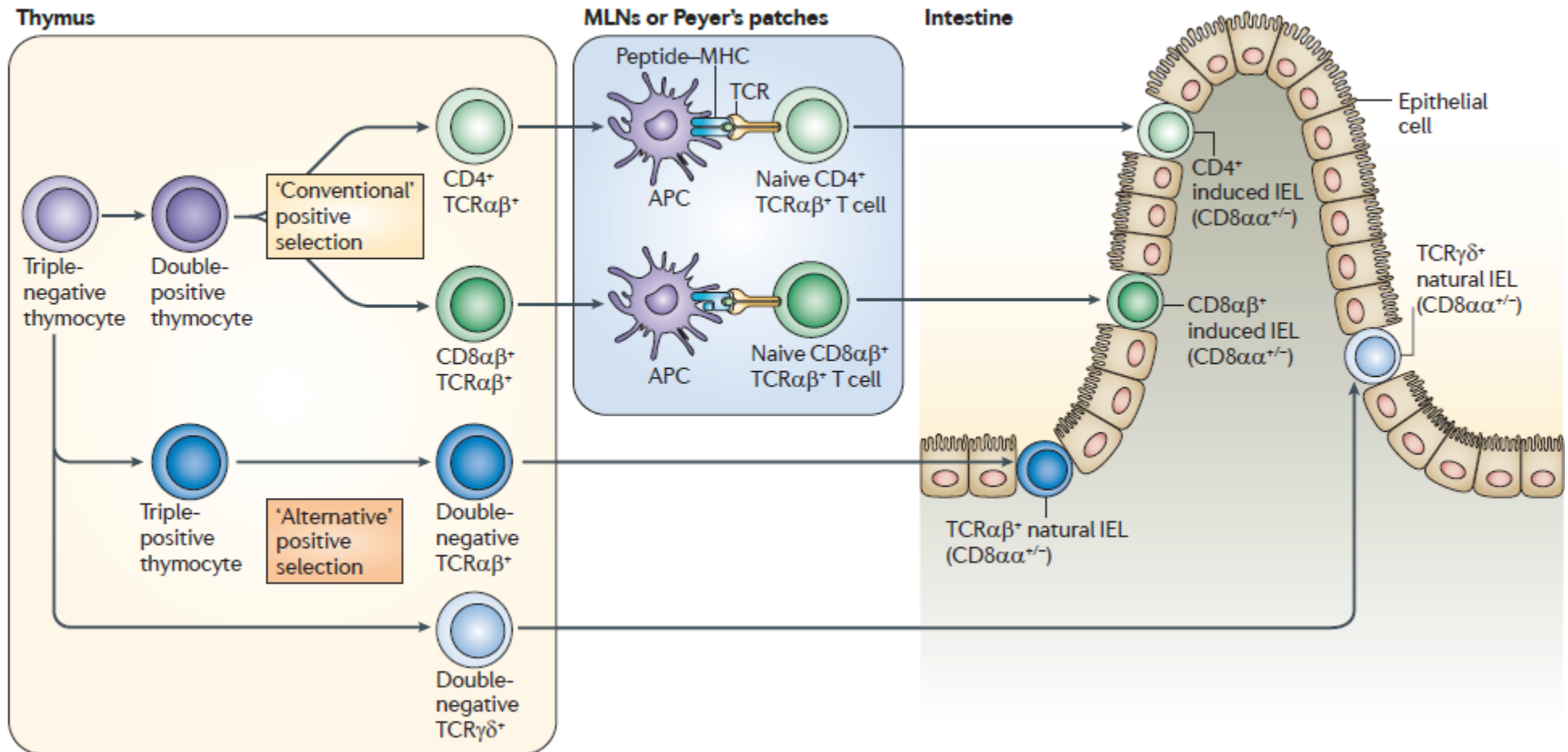
* Pele???

Células produtoras de IgM



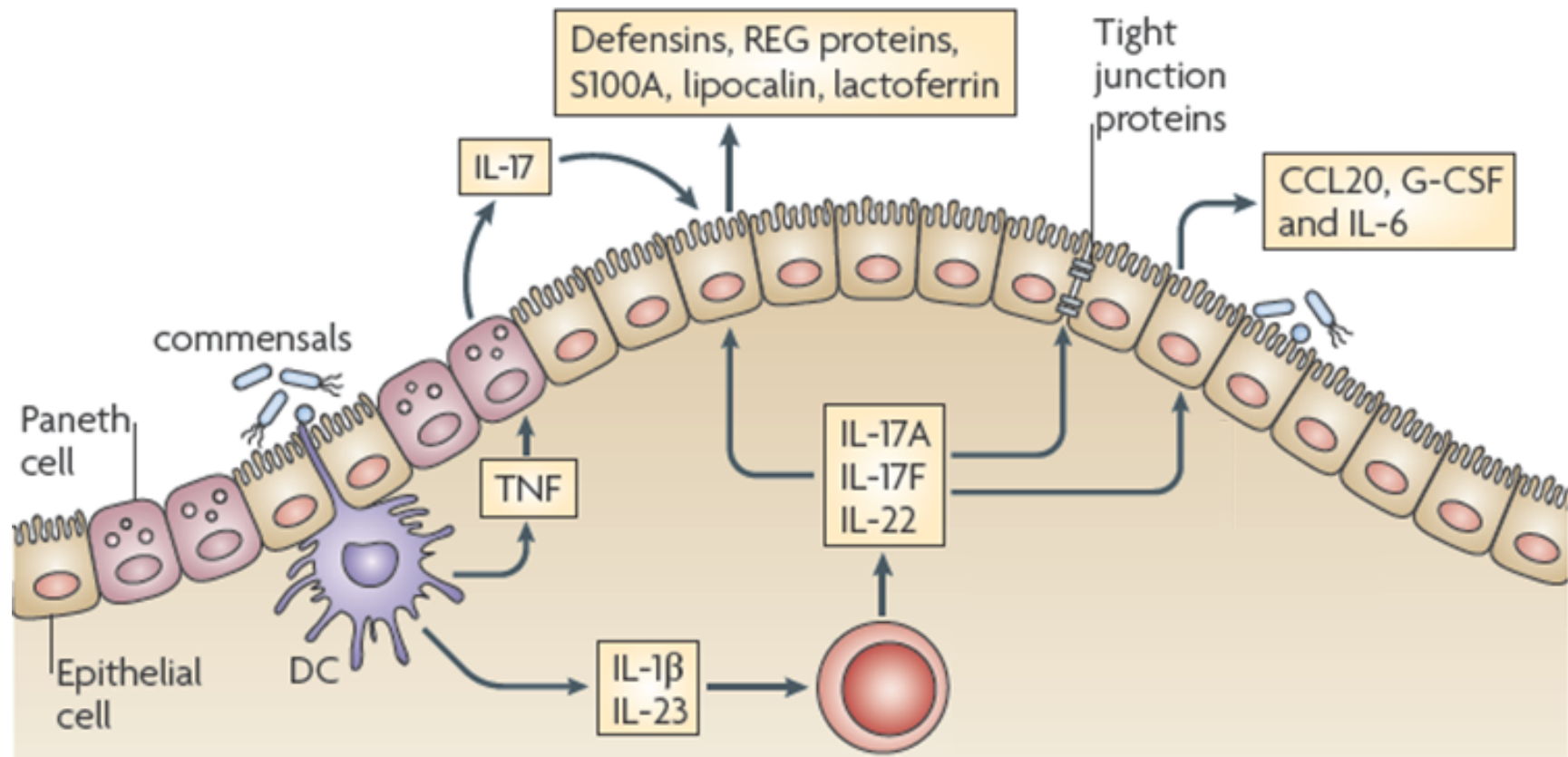
Células T intraepiteliais - IELs

Linfócitos intraepiteliais



**Células Th17, células TFH e
células B produtoras de IgA**

Papel das células Th17 na homeostase intestinal

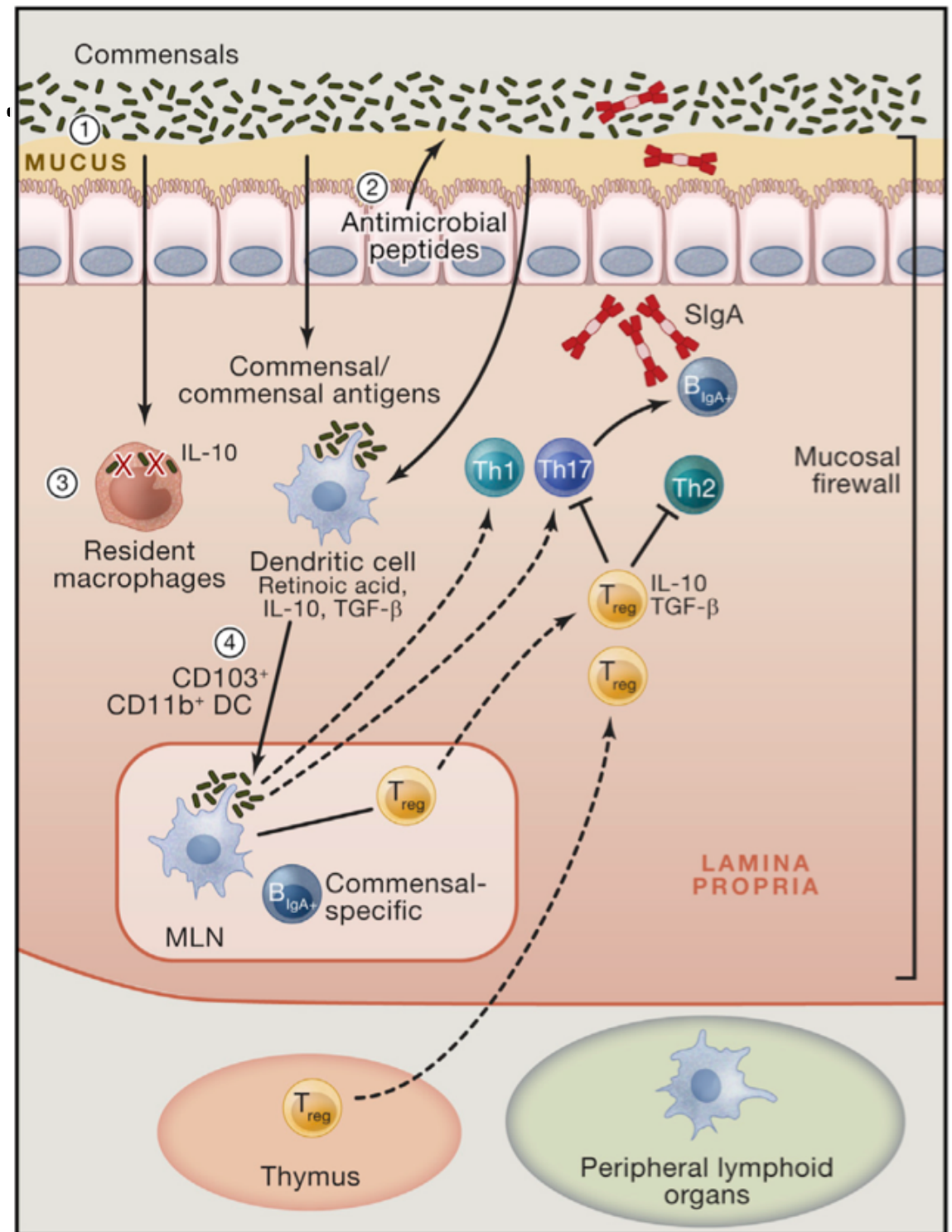


Patógenos extracelulares
Vacinas

Células T reguladoras

Função das Tregs

- Tolerância
- Alergias
- Alergias alimentares
- Controle imunopatologia

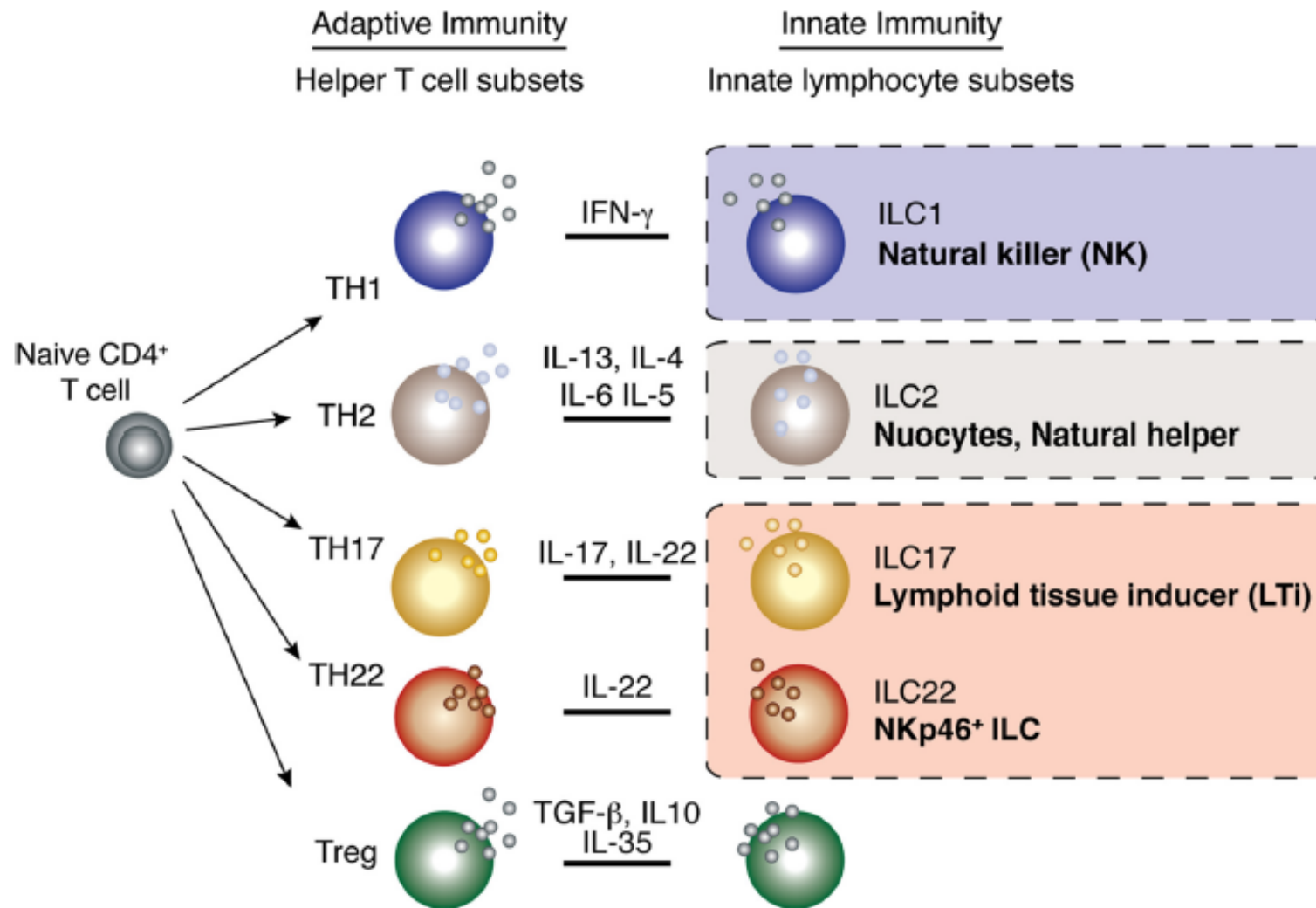


Tolerância versus Vacinação

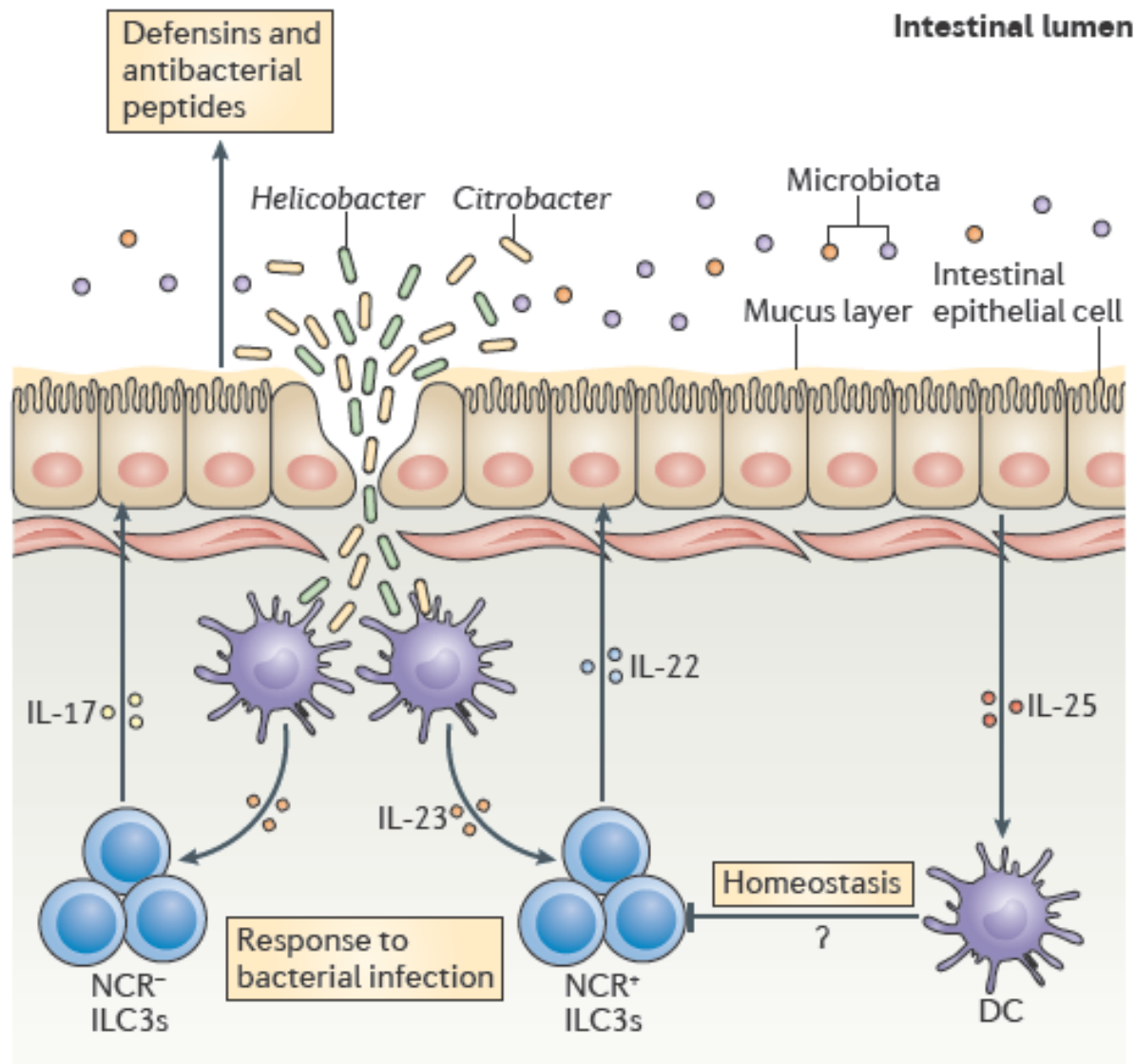
Células linfóides inatas – ILC

Innate lymphoid cells

ILCs vs células T auxiliares - citocinas



ILCs – Função no intestino e pulmão

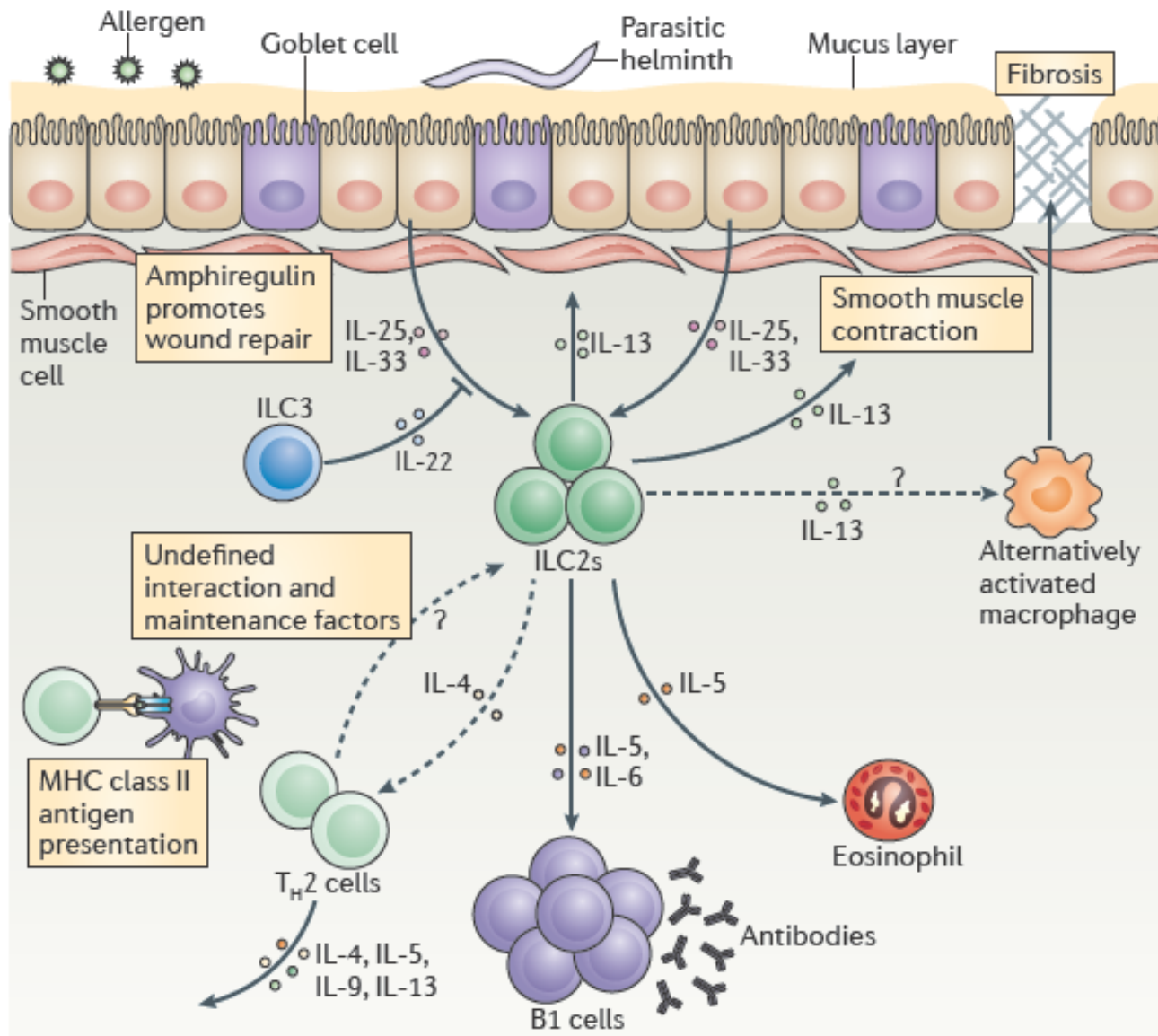


ILC1: imunidade contra bactérias intracelulares

ILC2: indução da produção de muco, recrutamento de eosinófilos

ILC3: Produção de peptídeos antimicrobianos, Reforço da barreira

ILCs – Função no intestino e pulmão



Diferentes subtipos de ILC colonizam diferentes tecidos de barreira:

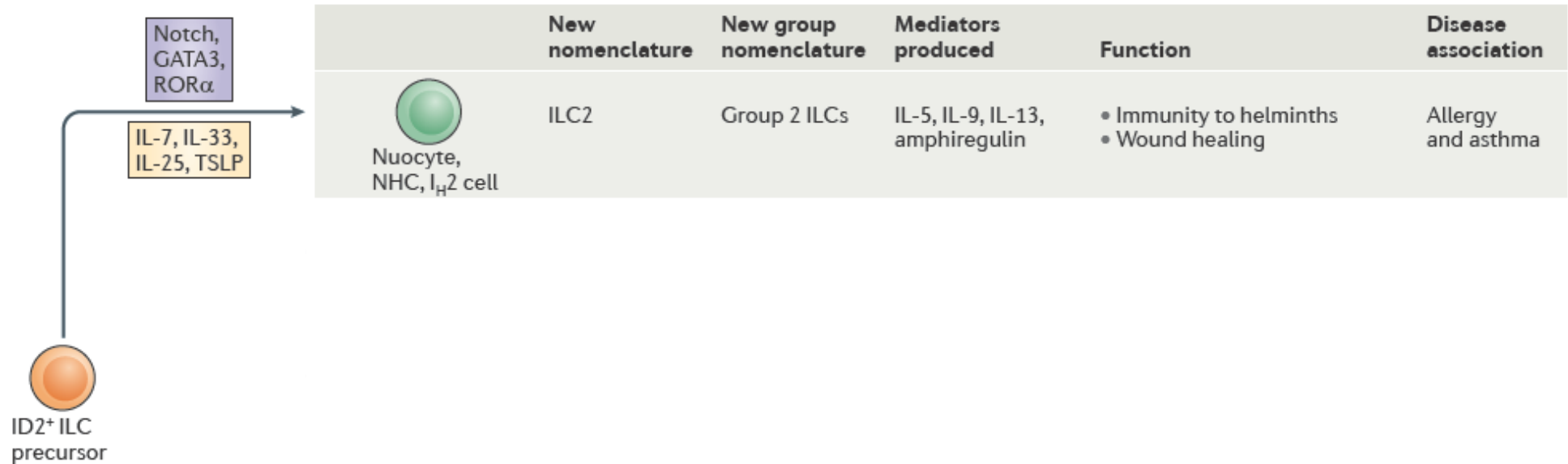
Pulmão

Pele

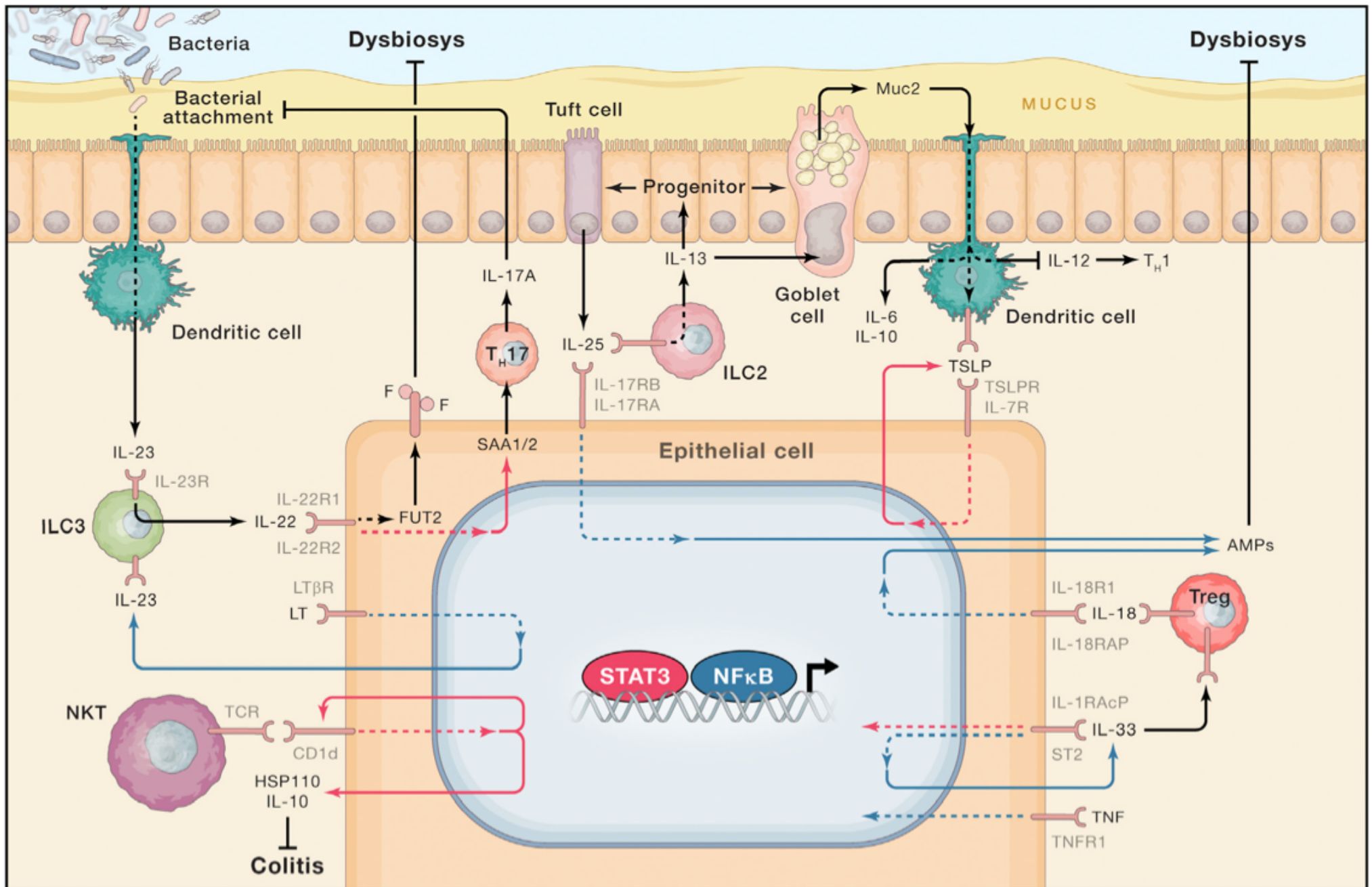
Intestino

Trato urogenital

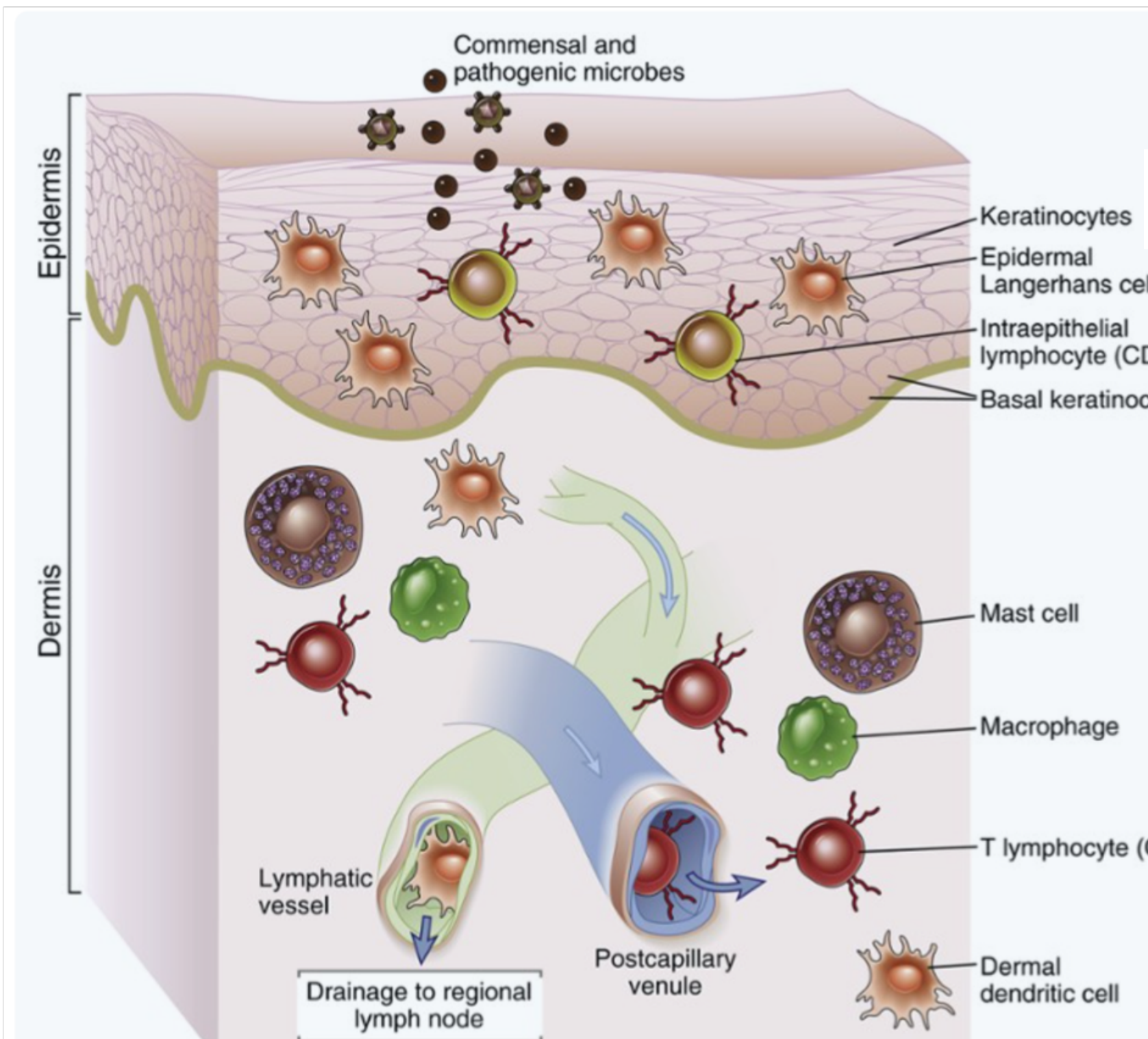
Função de linfócitos inatos e adaptativos e associação com doença



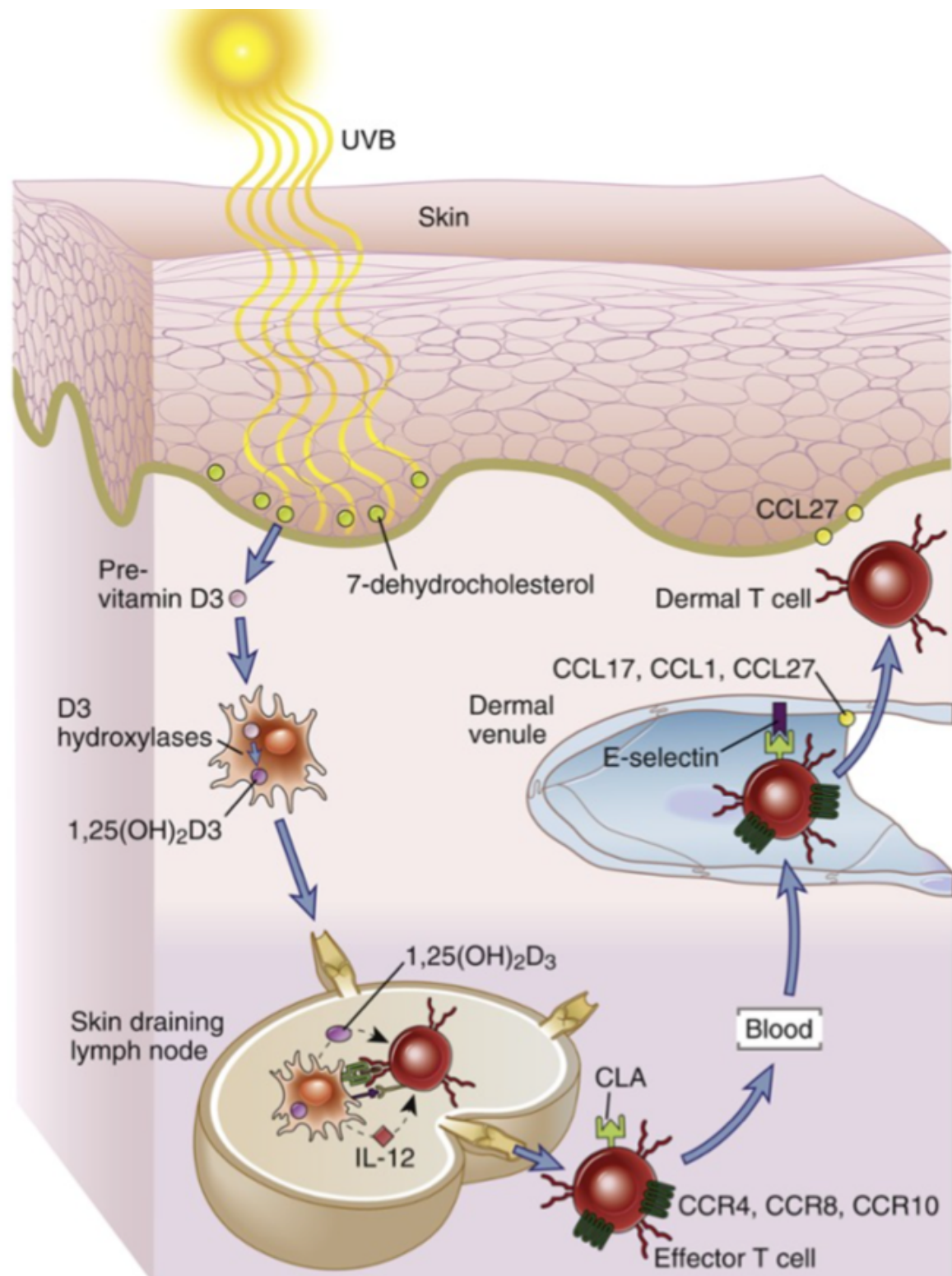
Integrando os componentes



Sistema Imune cutâneo



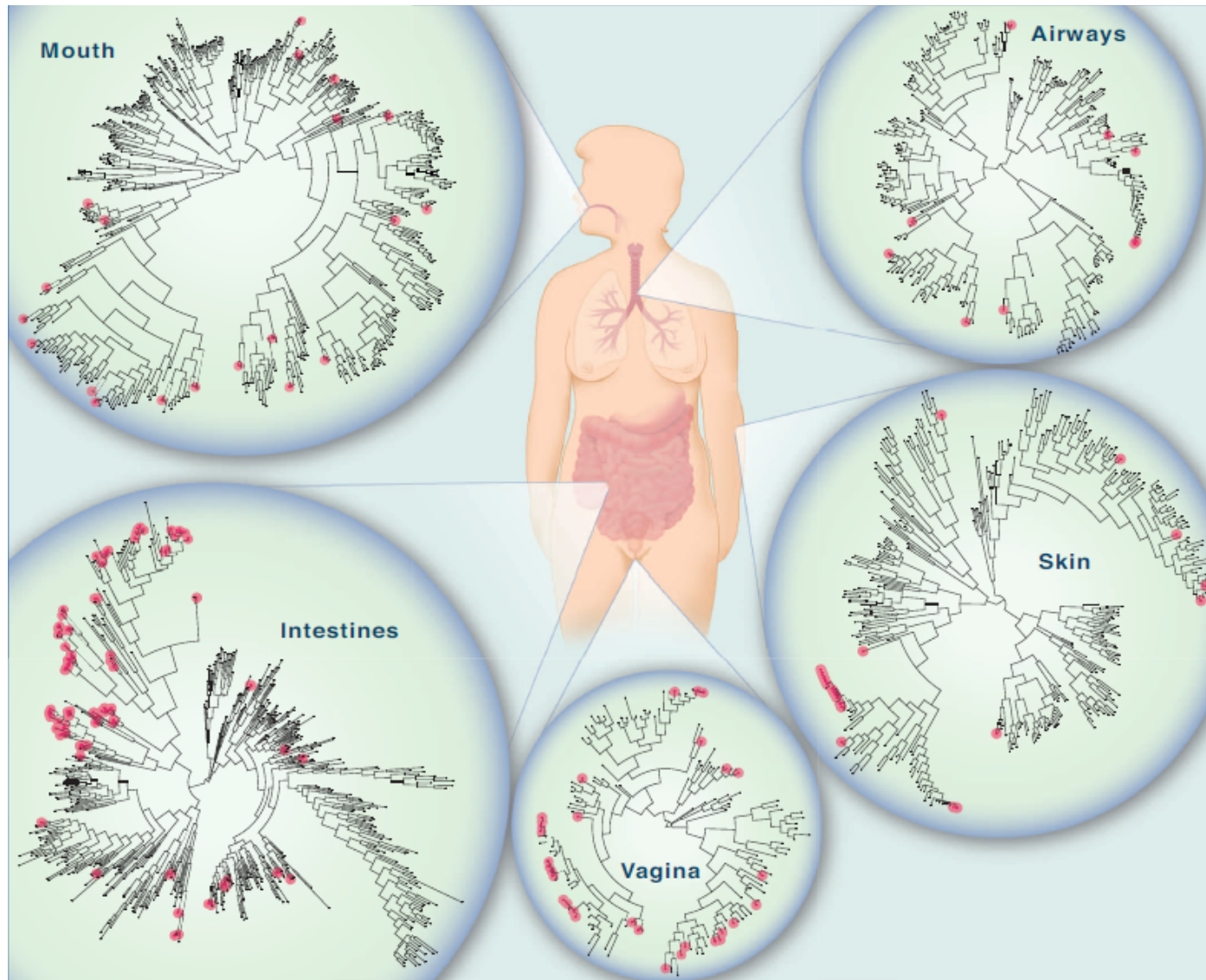
Defensinas
Calatecidinas



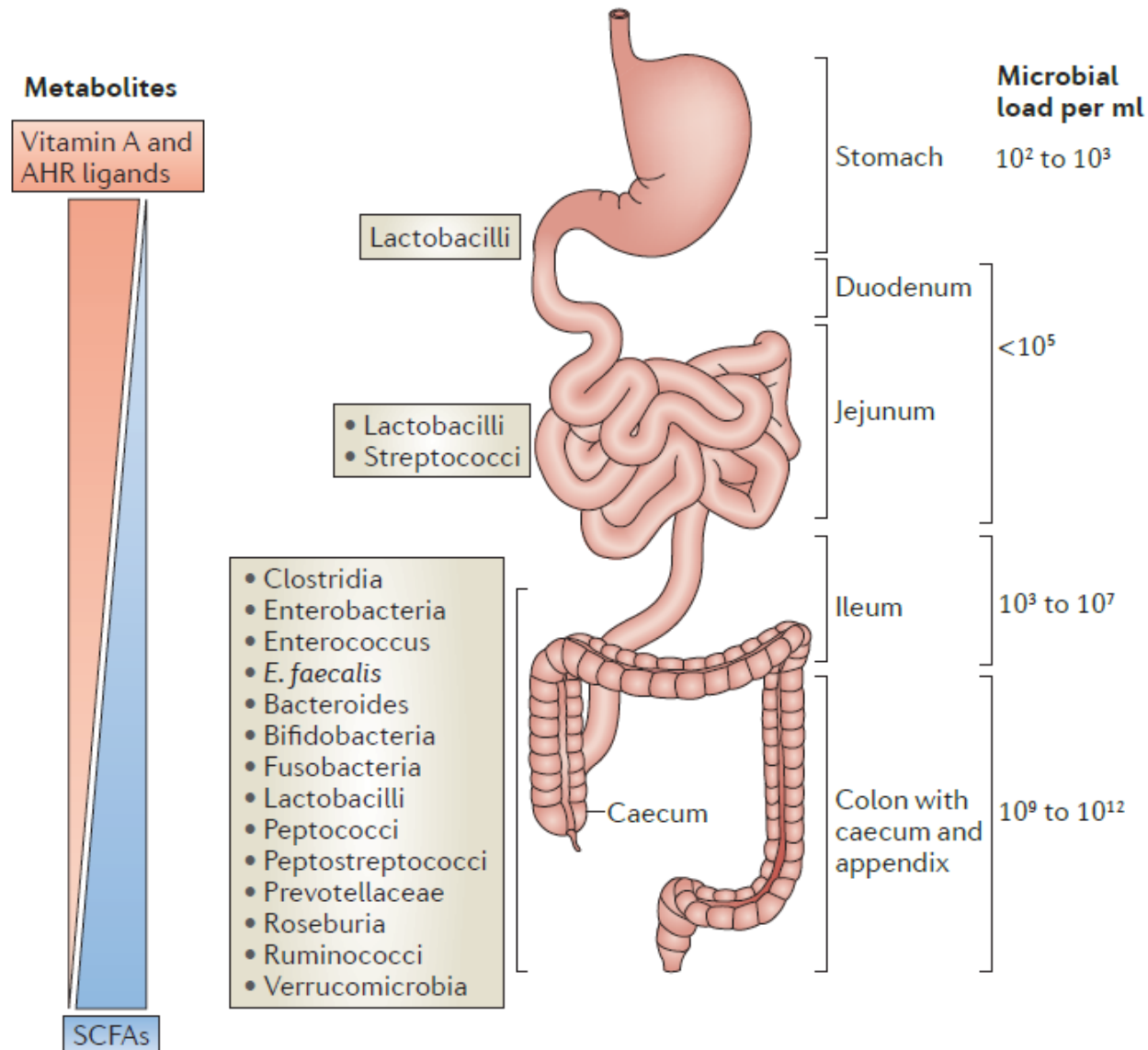
Microbiota e imunidade de mucosa



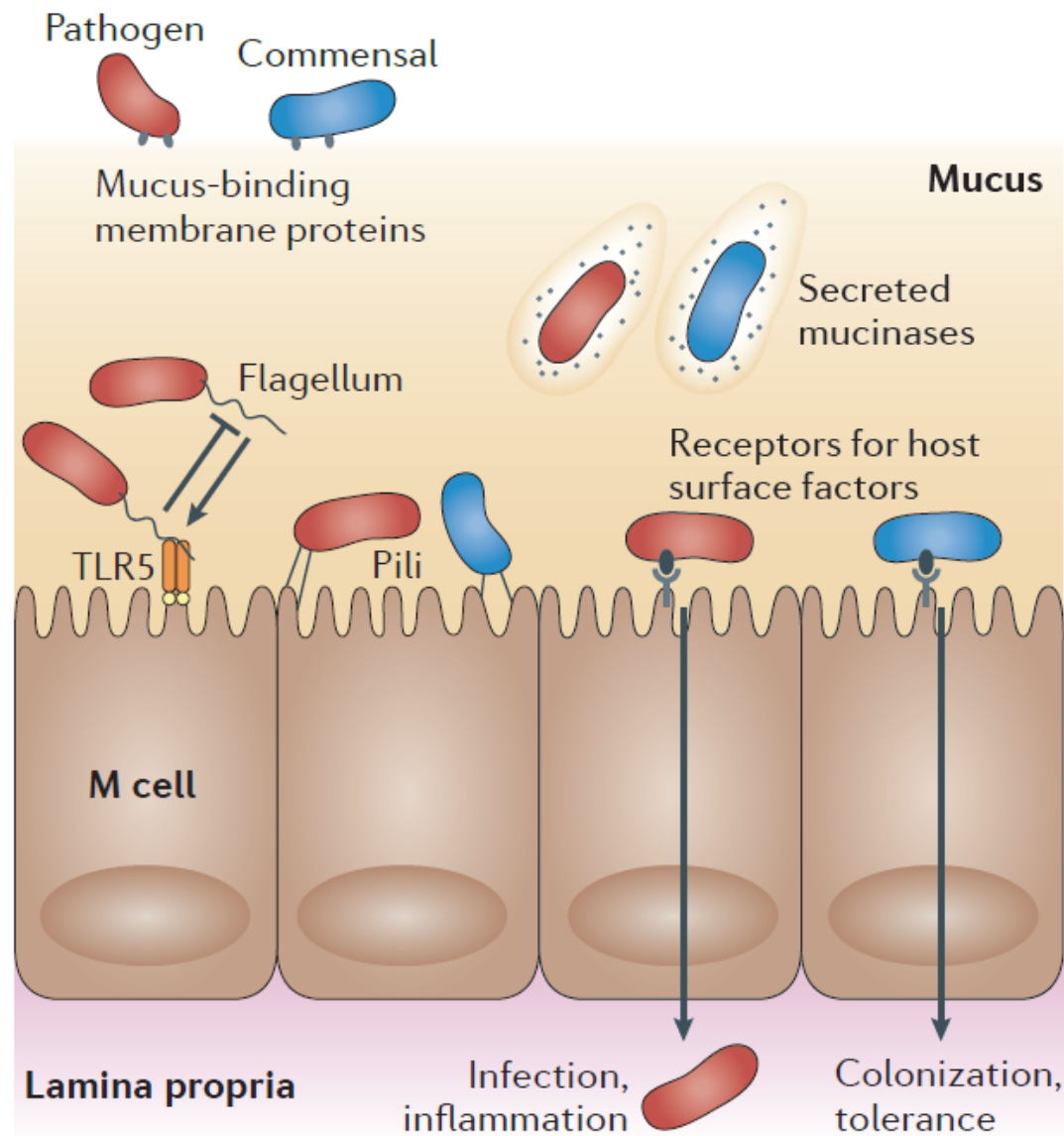
Microbiota humana



Distribuição das comunidades microbianas ao longo do intestino

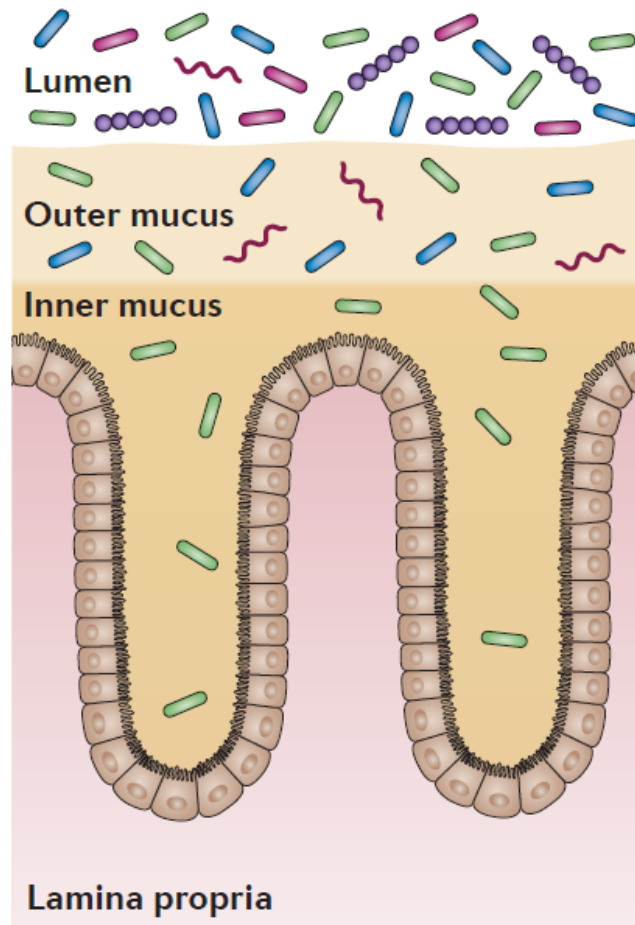


Camada de muco x Microbiota

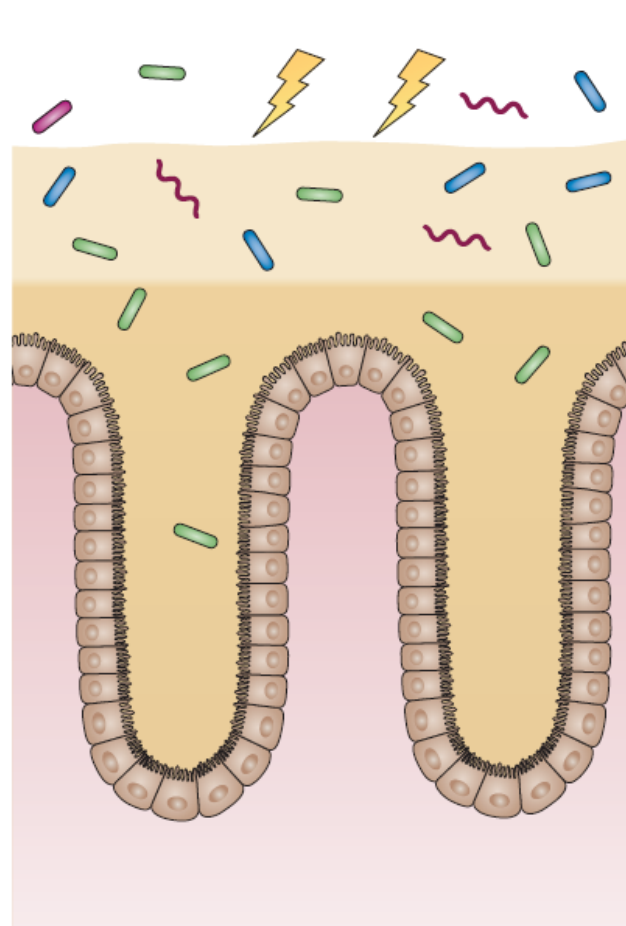


Diversidade x influência ambiental

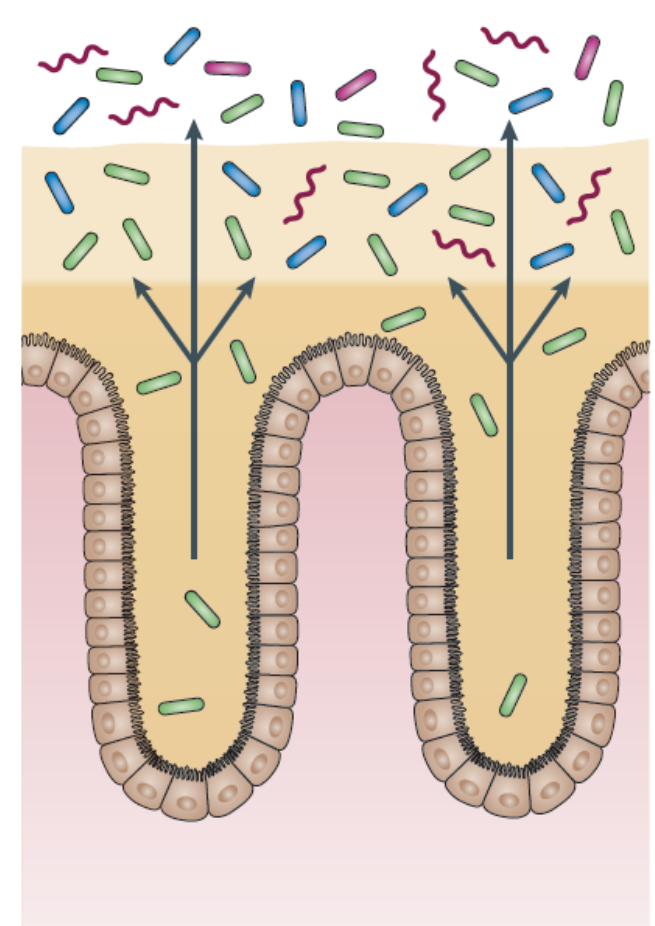
a Steady state



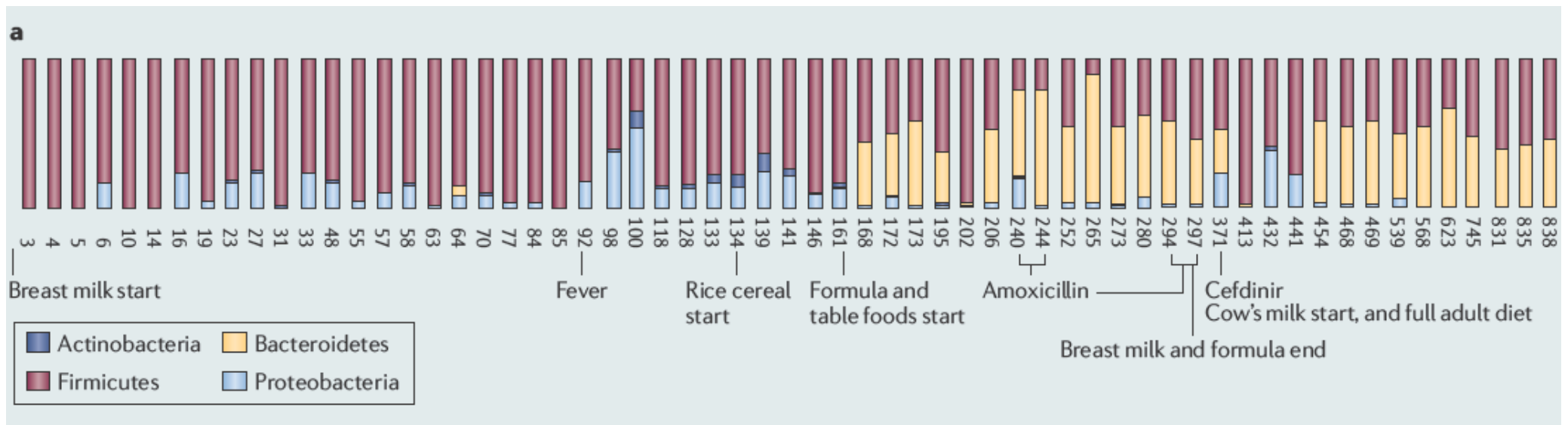
b Environmental challenge



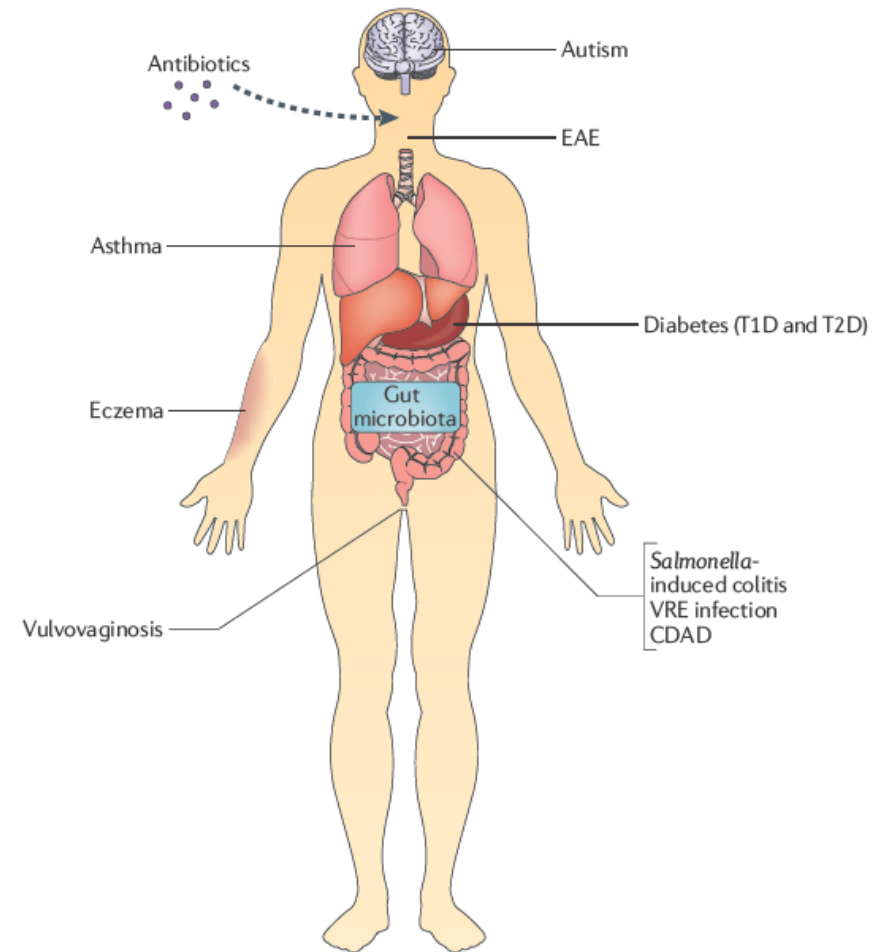
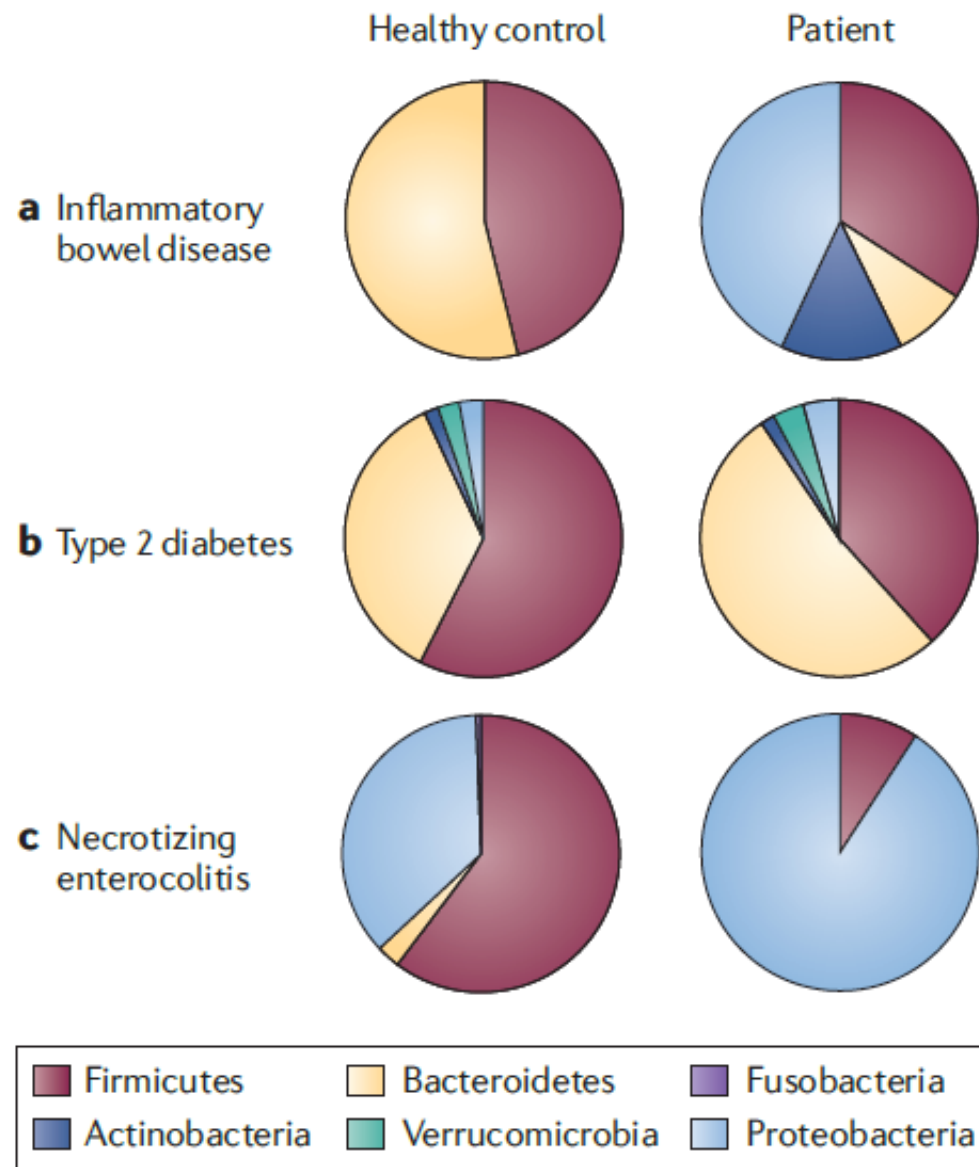
c Recovery

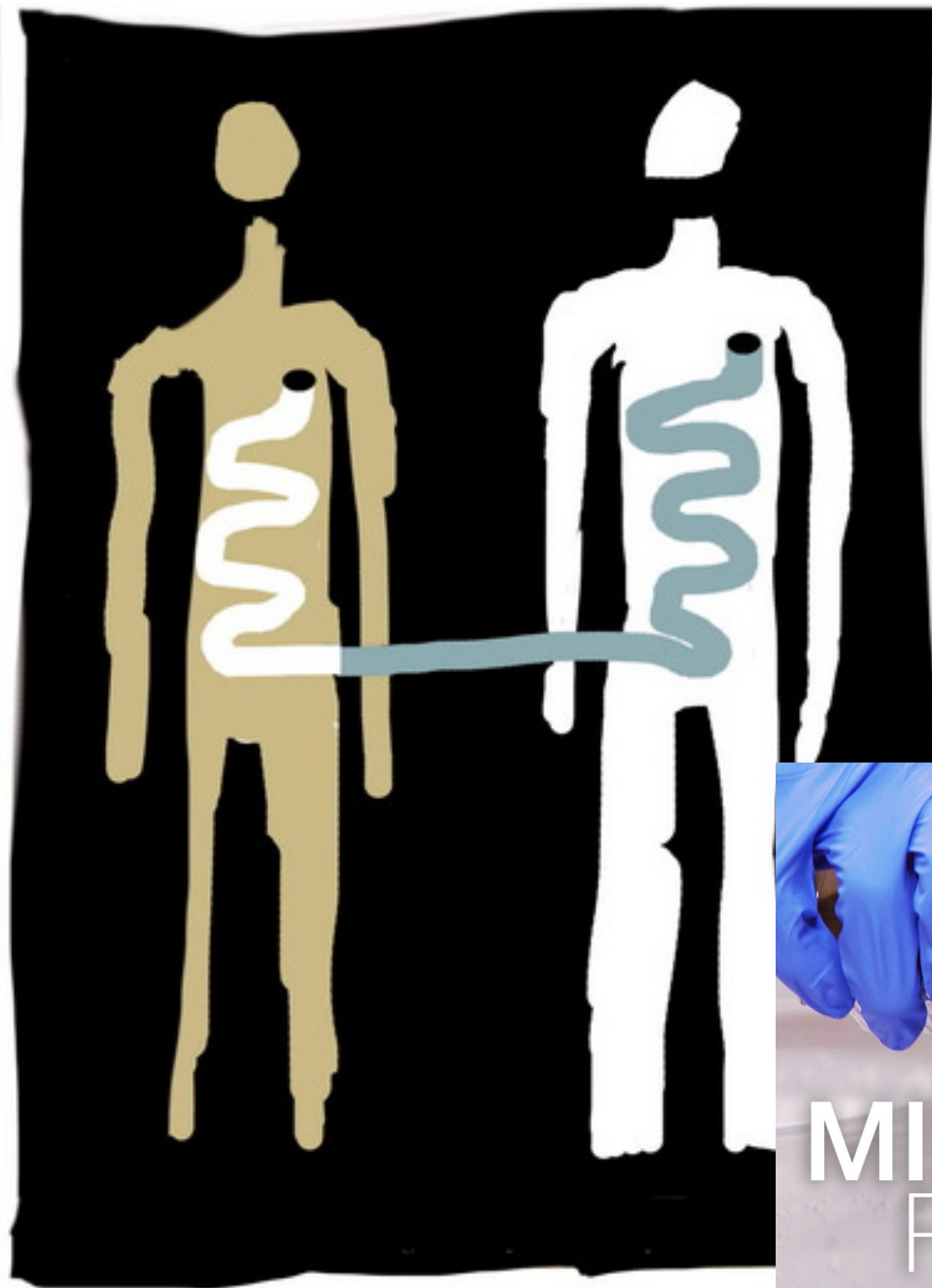


Estabilidade da microbiota ao longo da vida



Disbiose x Doença

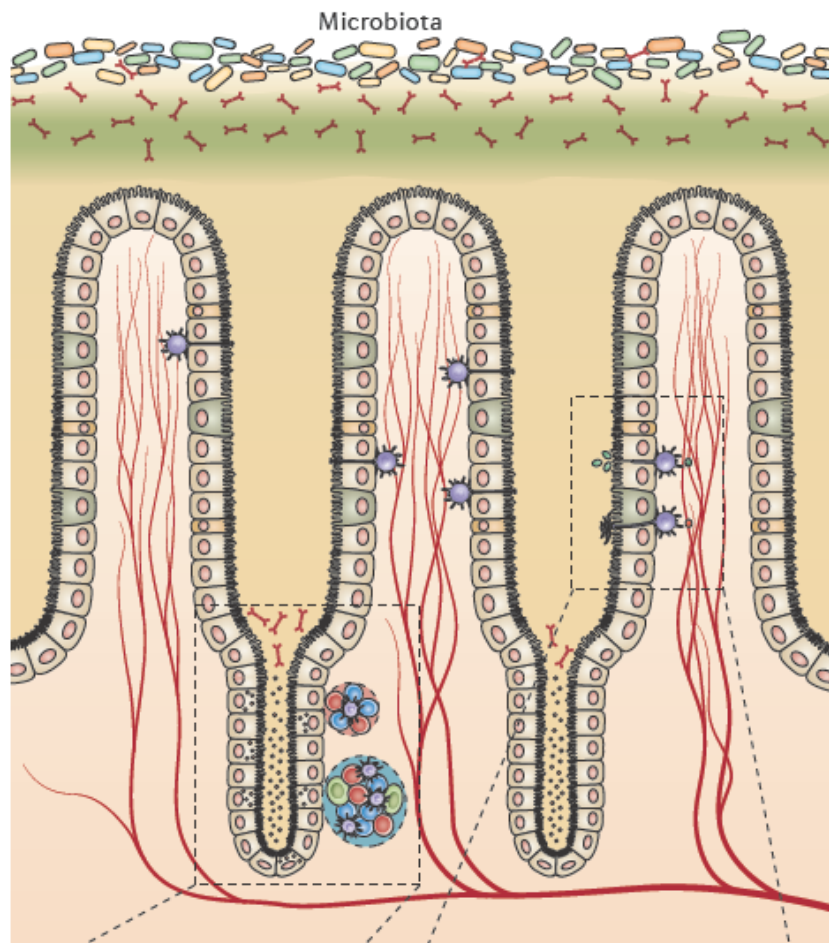




MIRACLE
POOP

A microbiota é essencial para o amadurecimento do sistema imune de mucosa

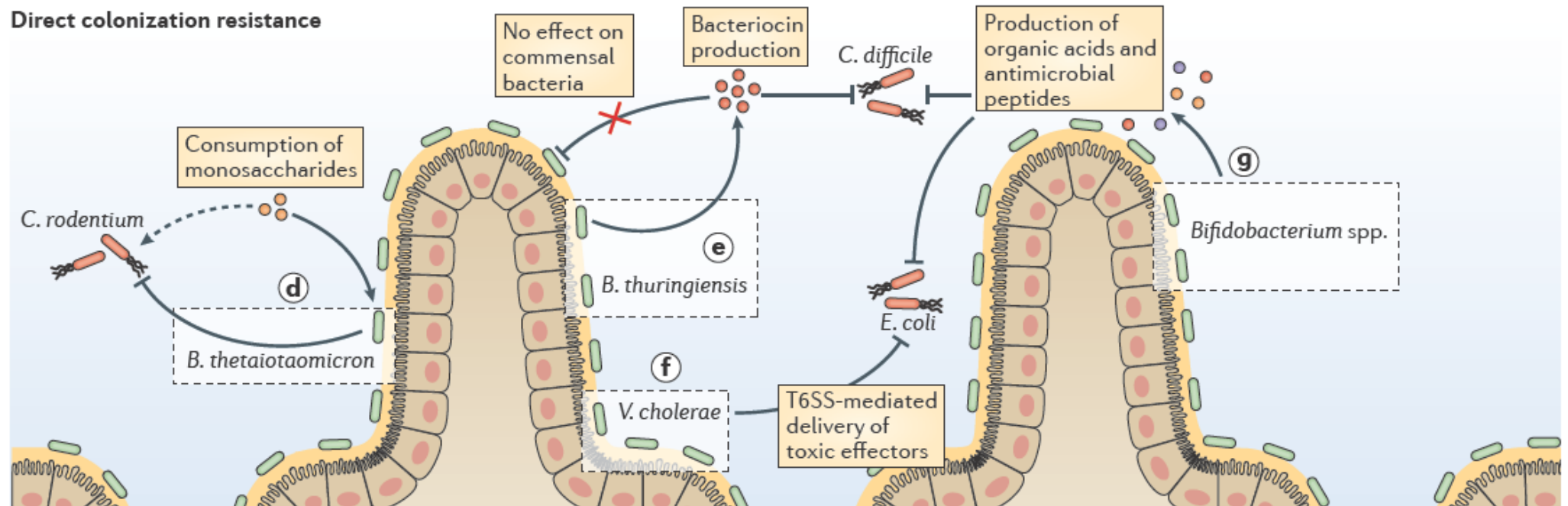
Conventionally raised mice



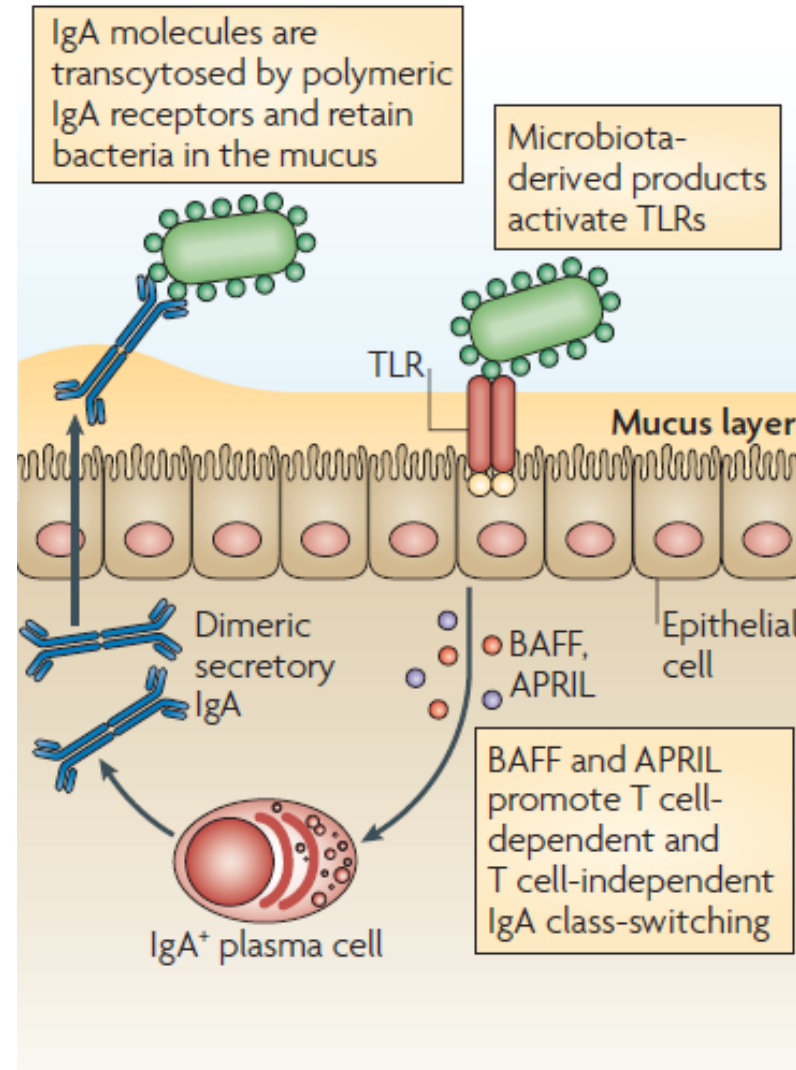
Germ-free mice



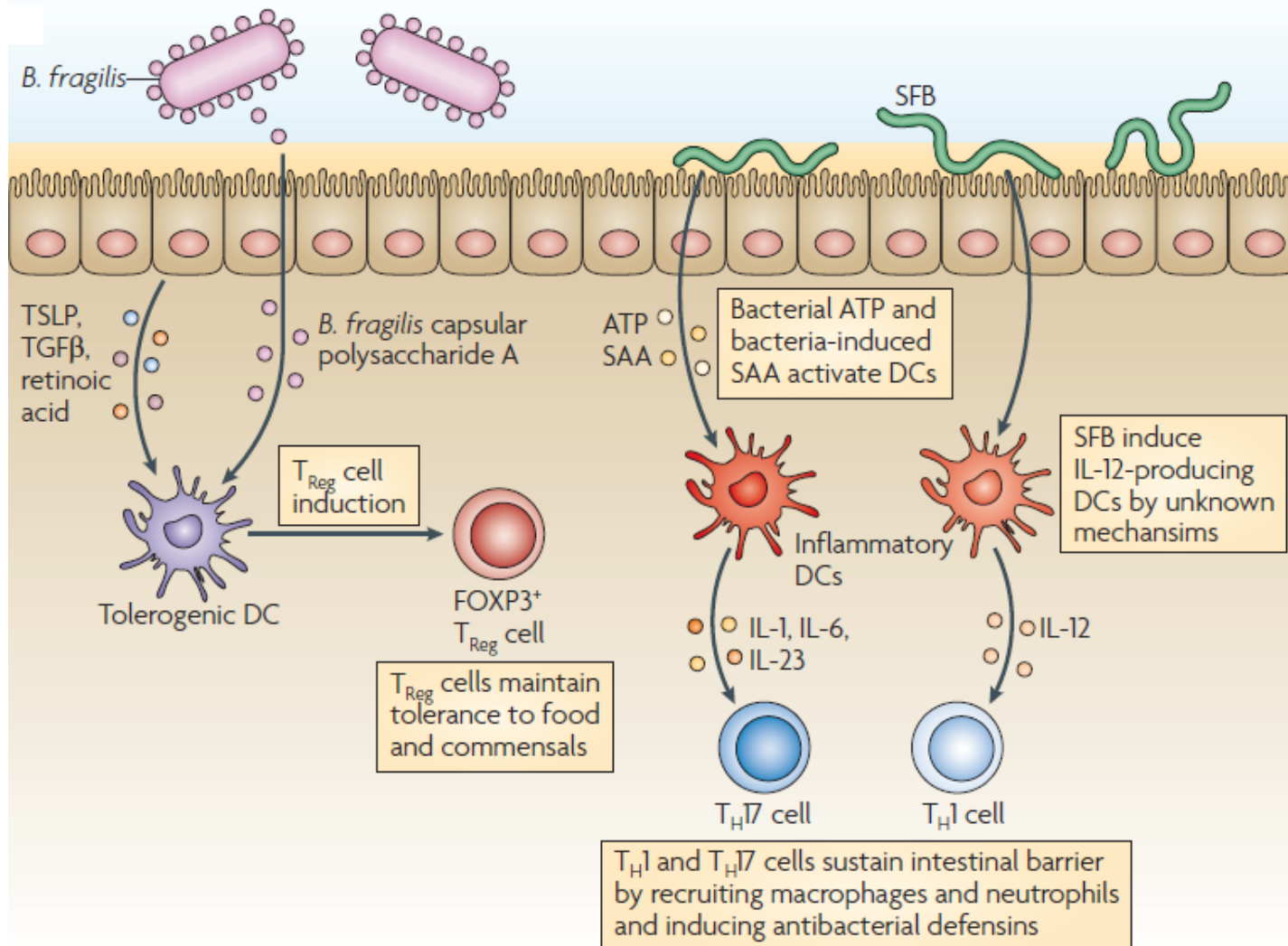
Proteção direta contra patógenos entéricos



Microbiota x Imunidade adaptativa

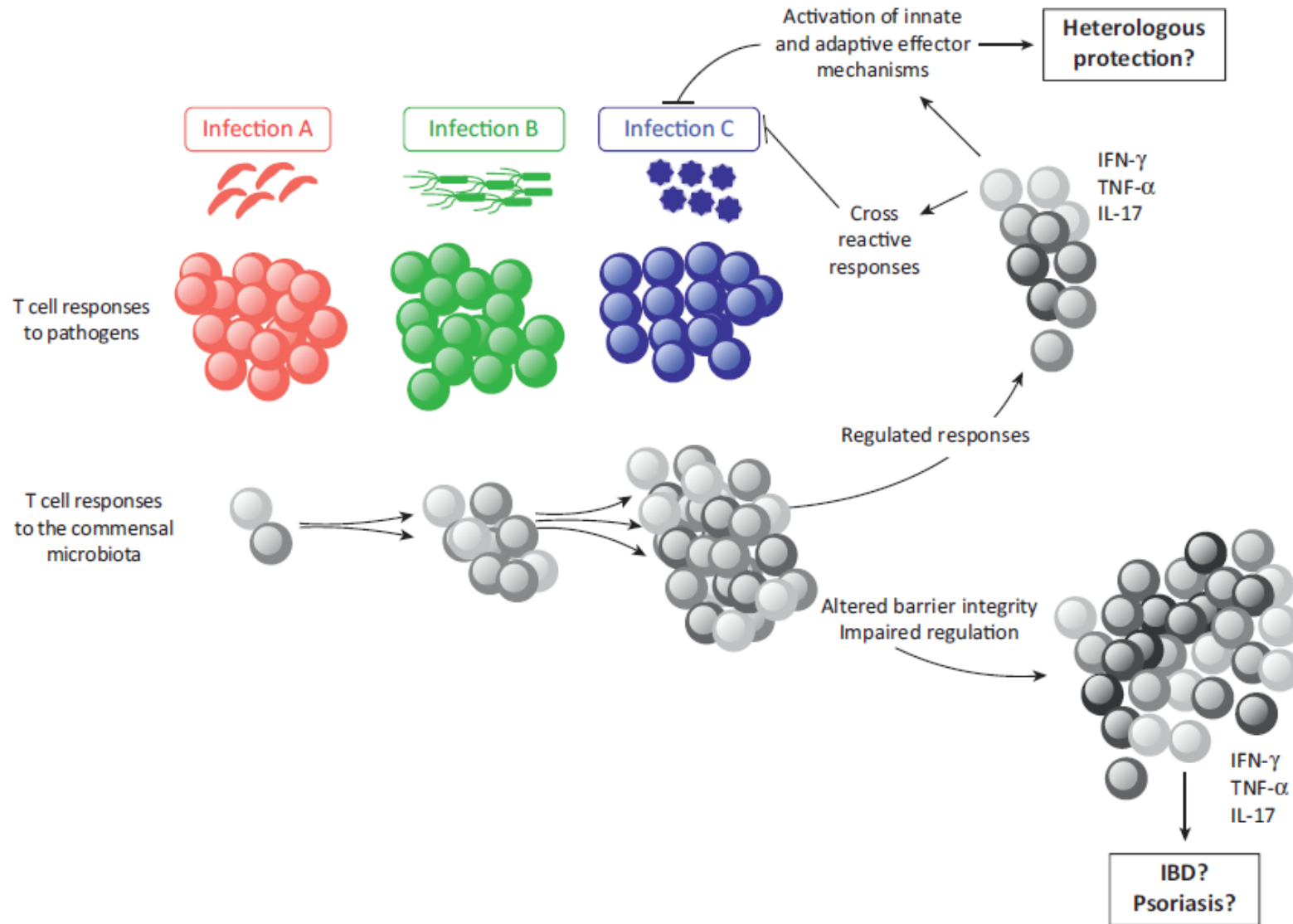


Microbiota x Imunidade adaptativa

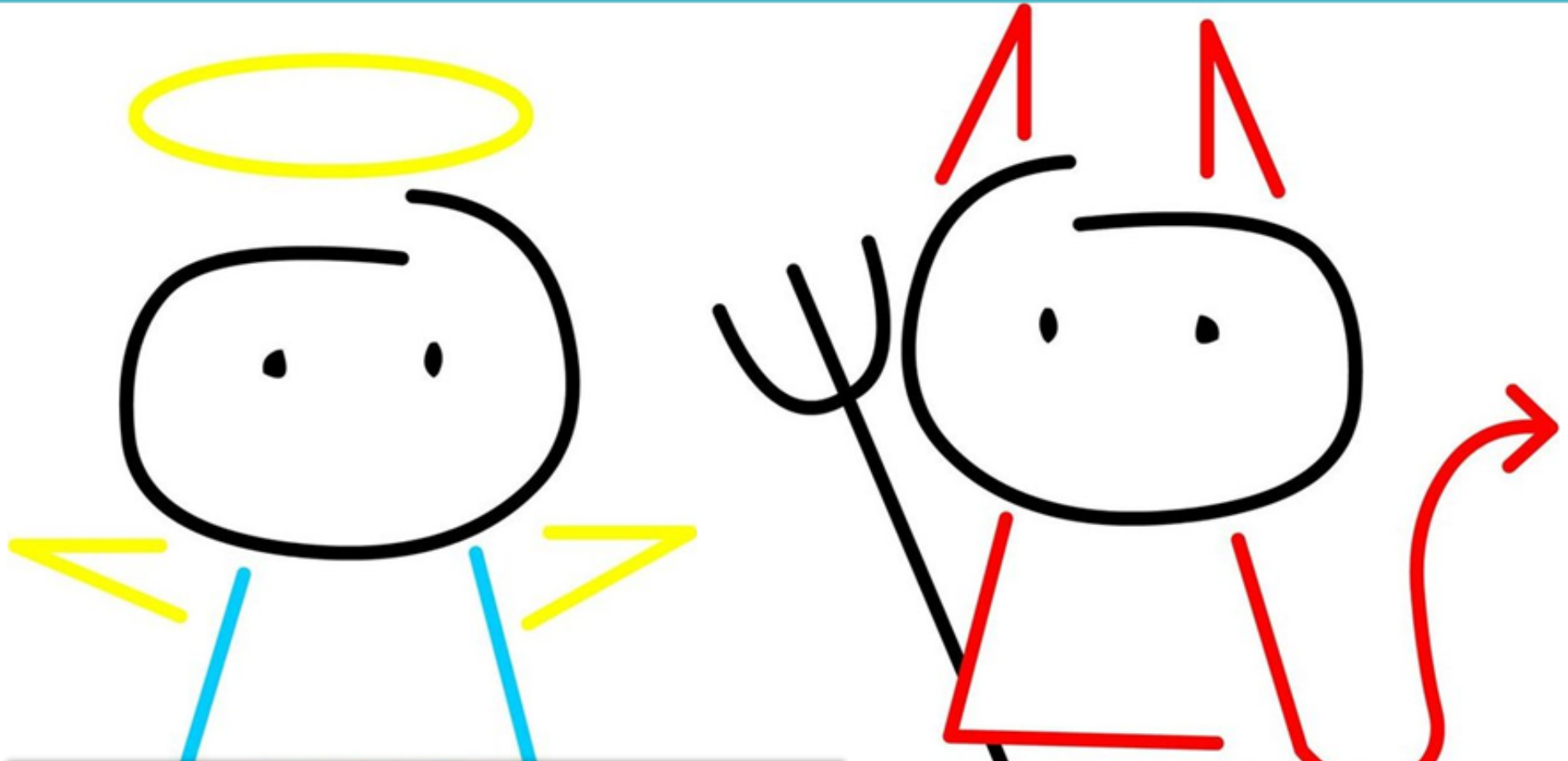


- Indução de Treg
- Vacina oral
- Th17
- Troca de isotipo IgA

Consequencias da indução de imunidade à bactérias comensais



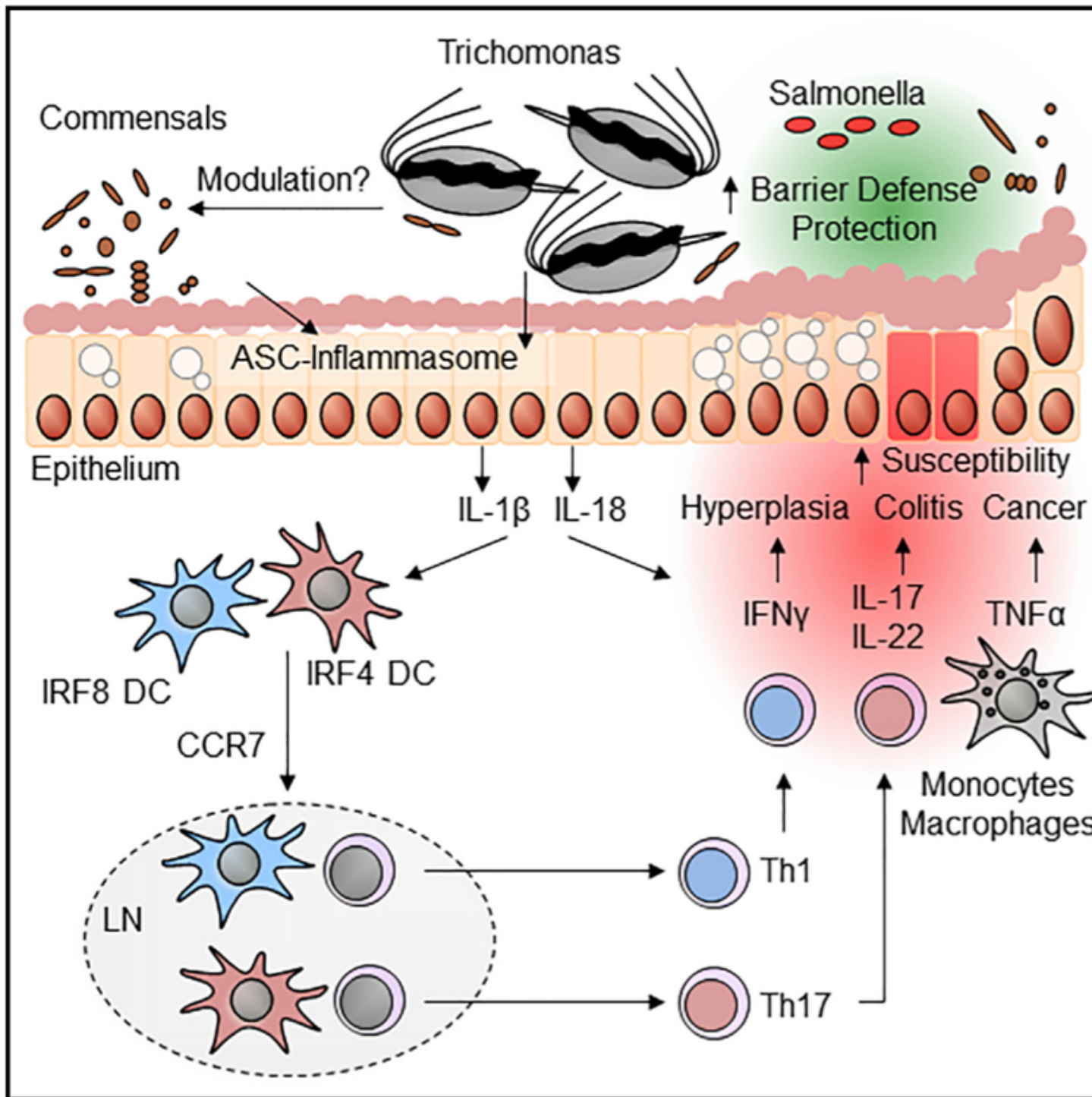
Microbiota



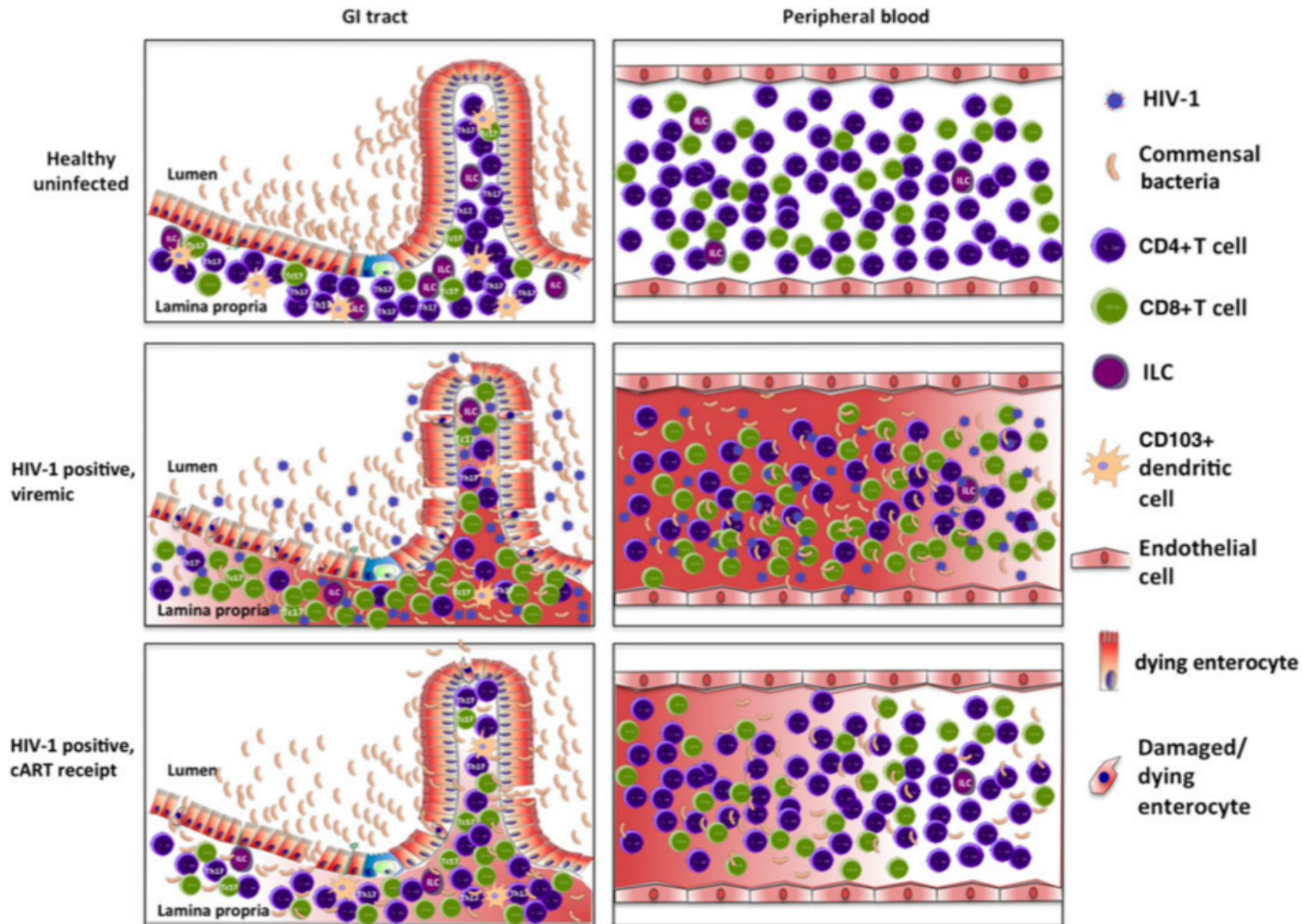
- ✓ Competem com patógenos
- ✓ Metabólitos utilizáveis pelo hospedeiro
- ✓ Degradação de produtos tóxicos
- ✓ Modulação do sistema imune
- ✓ Síntese de vitaminas (B12, K)

- ✓ Doença inflamatórias crônicas
- ✓ Doenças cardiovasculares
- ✓ Câncer
- ✓ Obesidade
- ✓ Doenças neurológicas

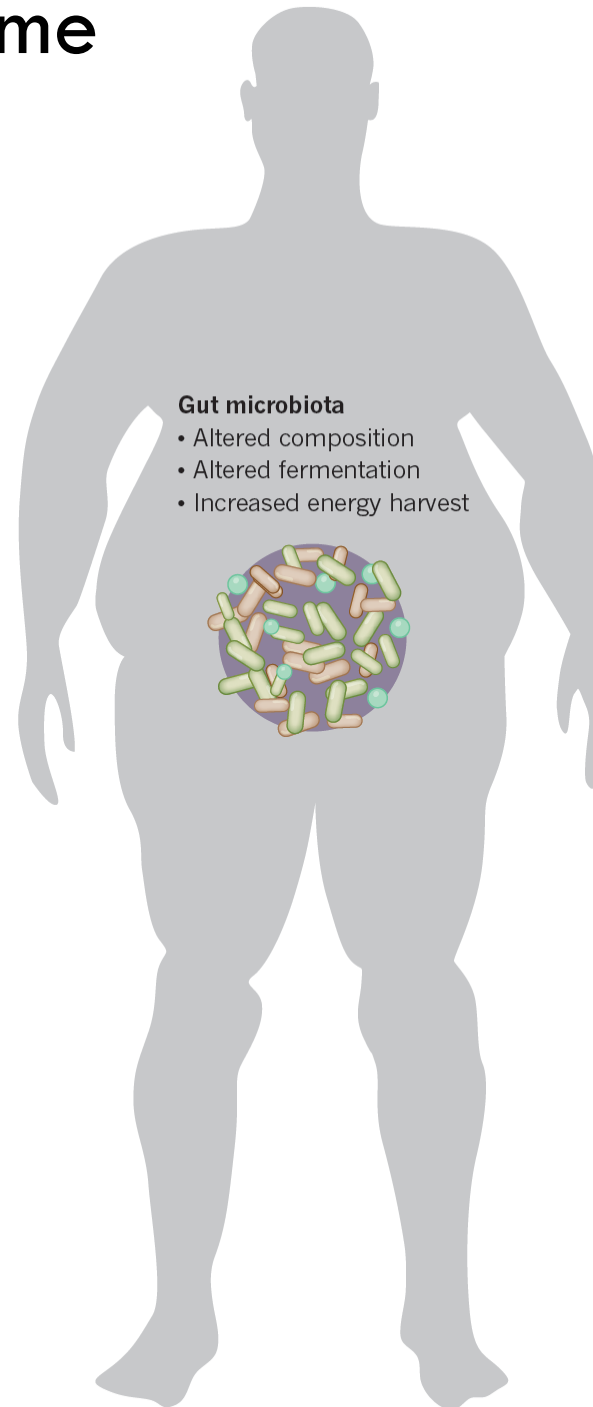
**E quando a
resposta não é
adequada?**



Gut Mucosal Barrier Dysfunction, Microbial Dysbiosis, and Their Role in HIV-1 Disease Progression

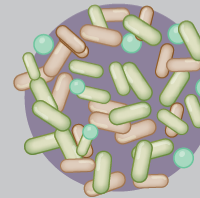


Microbiota x síndrome metabólica



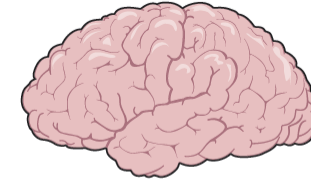
Gut microbiota

- Altered composition
- Altered fermentation
- Increased energy harvest



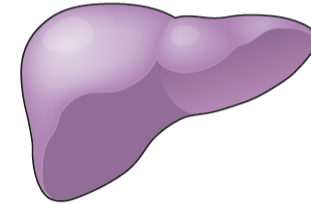
Brain

↓ Satiety



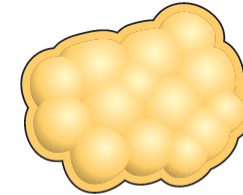
Liver

↑ Short-chain fatty acids
↑ Inflammation



Adipose tissue

↑ Triglyceride incorporation
↑ Inflammation



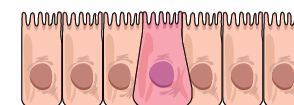
Muscle

↓ Fatty-acid oxidation

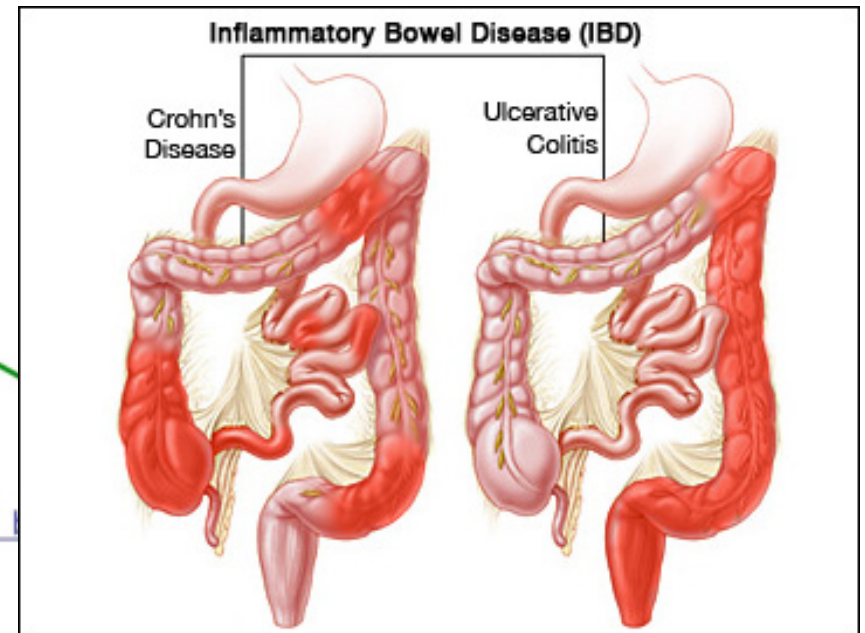
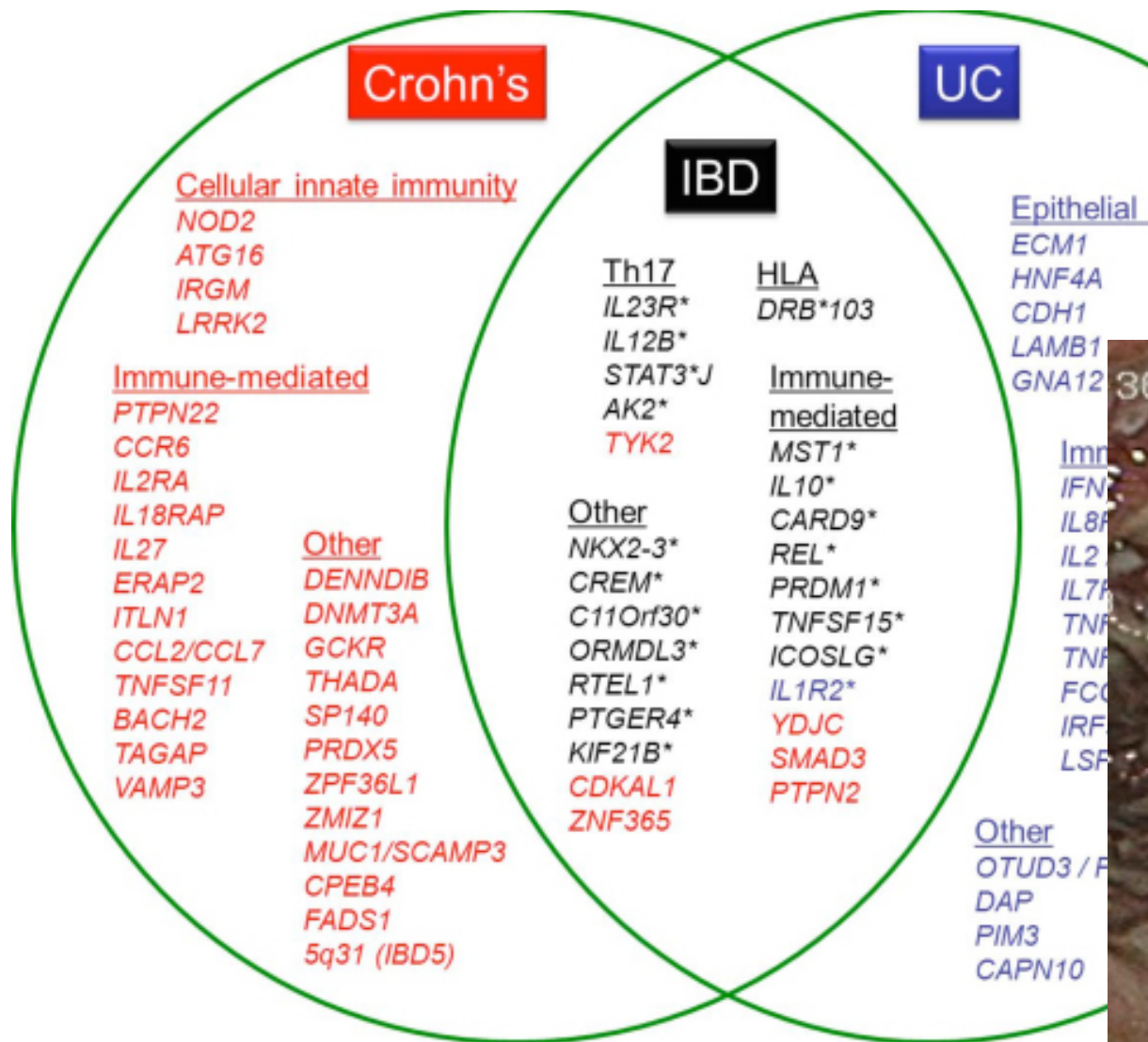


Epithelium

↑ Permeability of the epithelium
↓ PYY/GLP-1 from L-cells

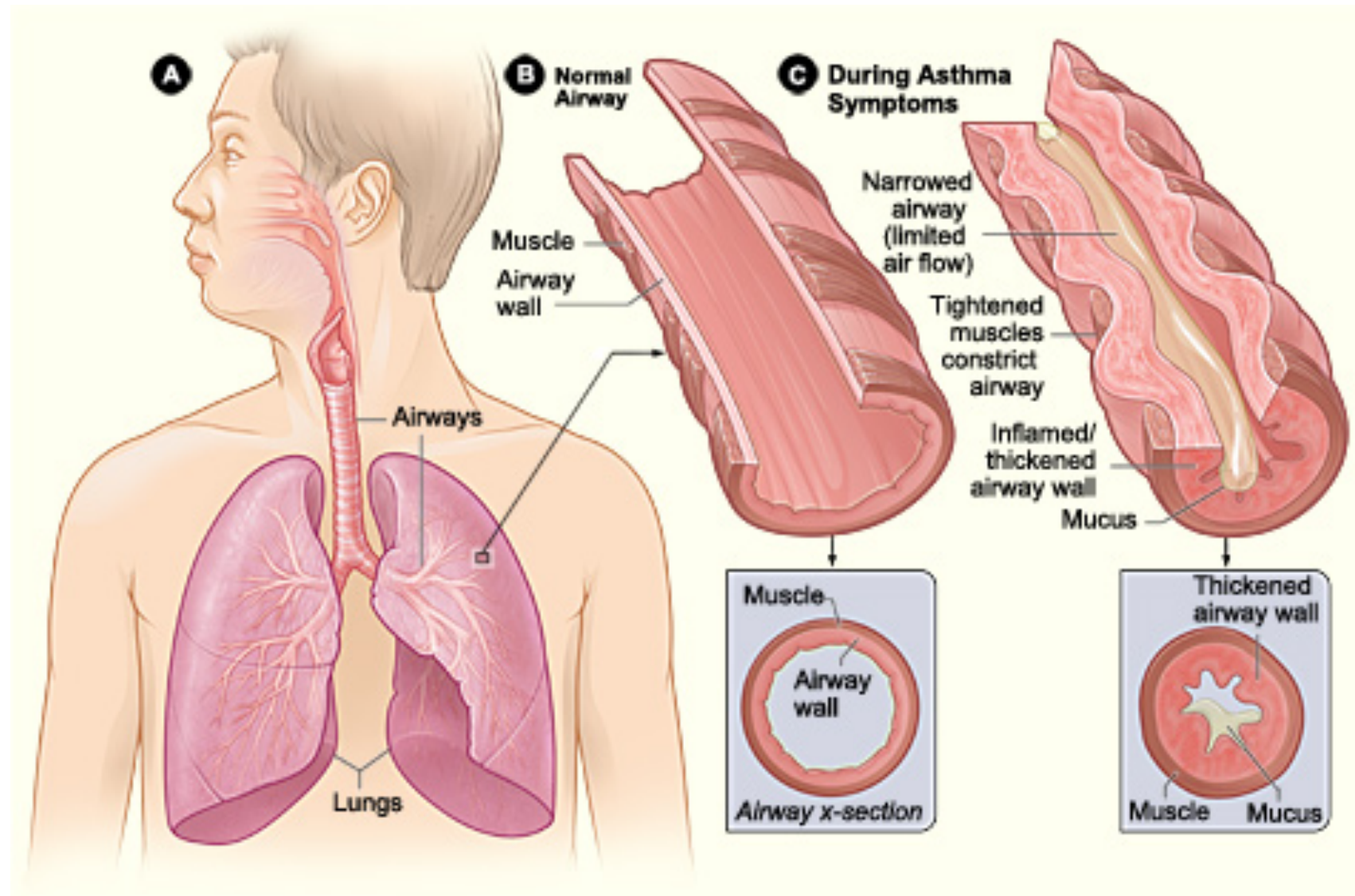


IBDs

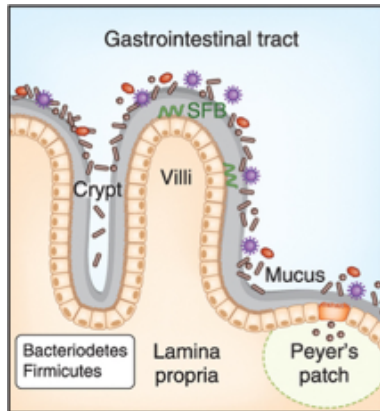


Doença celíaca

Asma

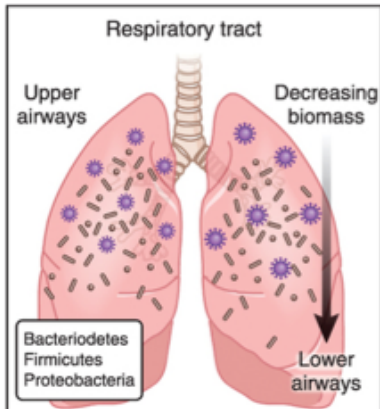


Porque estudar SI de mucosa?



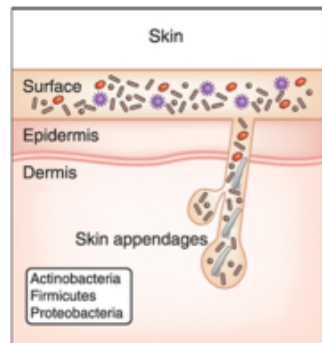
- Absorção de nutrientes
- Tolerância
- Superfície (200m²)
- Tonsilas
- Placas de Peyer
- Lâmina própria, GALT

- Epitélio
- Muco e peptídeos antimicrobianos
- Células M
- Células de Paneth
- Células B (IgA e IgM)
- Células Dendríticas especializadas



- Respiração
- Exposição a antígenos ambientais
- Tonsilas
- Adenóides
- Folículos linfóides associados

- Epitélio ciliado
- Muco e defensinas
- Células M
- Células B (IgA, IgM e IgG)



- Superfície
- Exposição ambiental
- Epitélio estratificado queratinizado
- Aglomerados celulares

- Queratinócitos
- Células de Langerhans
- Células Dendríticas especializadas

Tabela 14.1

Características da Imunidade Regional

Região	Características Especiais	Estruturas Anatômicas Especiais	Células ou Moléculas Especializadas: Funções
Trato Gastrointestinal	Tolerância a antígenos alimentares Tolerância à microbiota comensal, porém responsividade a patógenos raros Enorme área de superfície	Tonsilas Placas de Peyer Folículos na lâmina própria	Células epiteliais intestinais: secreção de muco Células M: amostragem de antígeno luminal Células de Paneth: produção de defensinas IgM, IgA secretórias: neutralização de microrganismos no lúmen Subpopulações de células dendríticas: amostragem de antígeno luminal; amostragem de antígeno na lâmina própria; indução de tolerância das células T; ativação de células T efetoras; indução de troca de classe de IgA nas células B; <i>imprinting</i> de fenótipos de <i>homing</i> intestinal de células B e T
Sistema respiratório	Exposição à mistura de patógenos transportados pelo ar, e microrganismos e partículas inócuas	Tonsilas Adenoides	Células epiteliais respiratórias ciliadas: produção de muco e de defensinas, e movimento de muco com microrganismos e partículas capturados para fora das vias aéreas IgA, IgM e IgG secretórias: neutralização de microrganismos fora da barreira epitelial
Sistema imune cutâneo	Ampla área de superfície	Barreira epitelial escamosa estratificada queratinizante	Queratinócitos: produção de queratina, secreção de citocinas e defensinas Células de Langerhans: amostragem de antígenos epidérmicos Subpopulações de células dendríticas: amostragem de antígeno dérmico; indução de tolerância nas células T; ativação de células T efetoras; <i>imprinting</i> de fenótipo de <i>homing</i> cutâneo em células T