

Imunologia de Mucosa

Denise Moraes da Fonseca

Laboratório de Imunologia de Mucosas

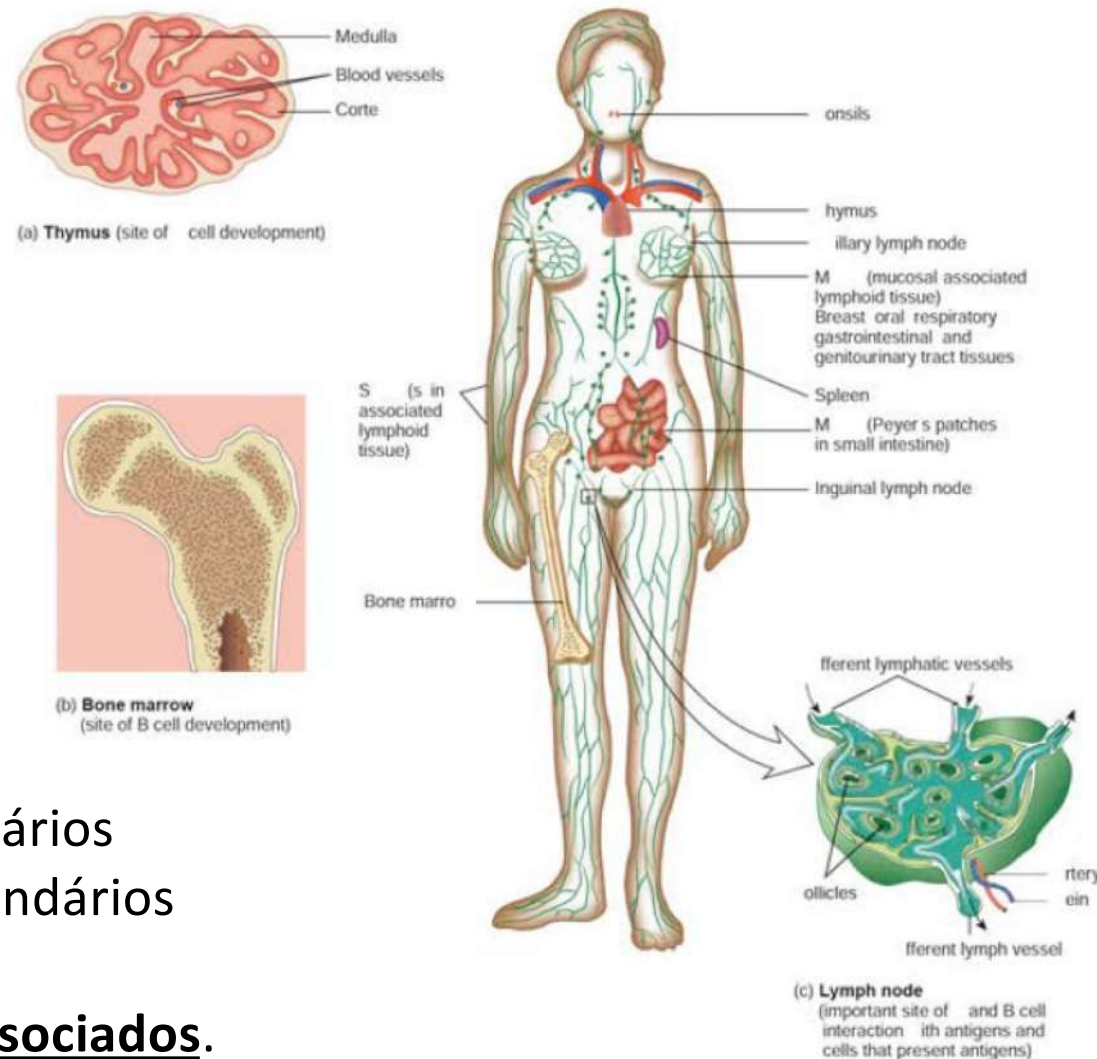
Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo

BMI0102 -2022

Tópicos da aula

- Componentes: barreira física
- Componentes: barreira ativa
- Respostas canônicas: Tolerância Oral, Imunidade a vacinas, Th17/22, IgA, Linfócitos Inatos
- Particularidades de tecidos de barreira
- Interação com microbiota e doença

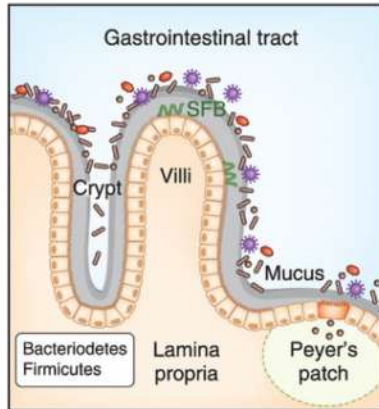
Como está organizado o sistema imunológico pelo corpo ?



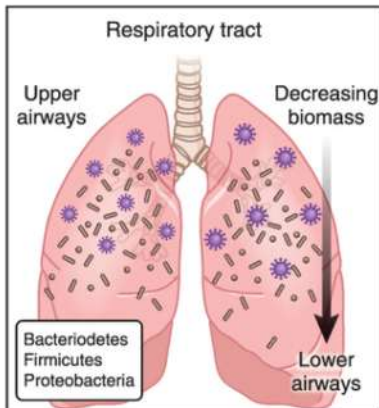
- Órgãos linfoides Primários
- Órgãos linfoides Secundários
- Circulação
- **Barreiras e órgãos associados.**

Figure 13.2: The distribution of Lymphoid tissues in the body

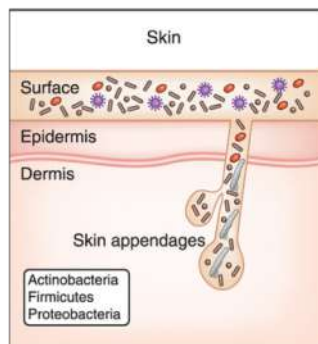
Porque estudar o Sistema Imune de mucosa?



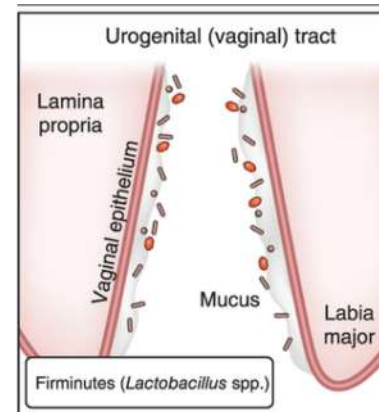
- Absorção de nutrientes
- Tolerância
- Superfície (200m²)



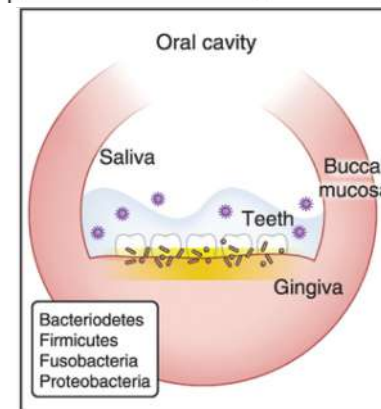
- Respiração
- Exposição a antígenos ambientais



- Superfície
- Exposição ambiental

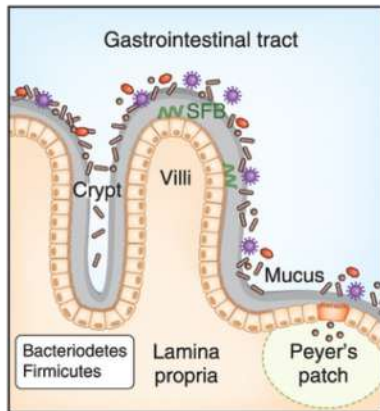


- Reprodução
- Exposição ambiental

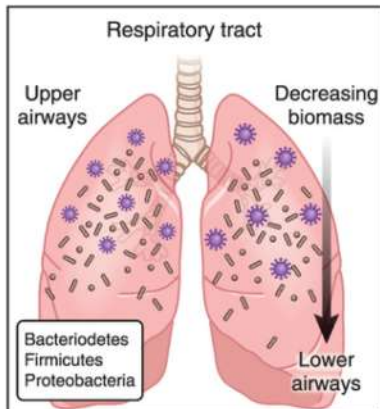


- Digestão
- Exposição ambiental

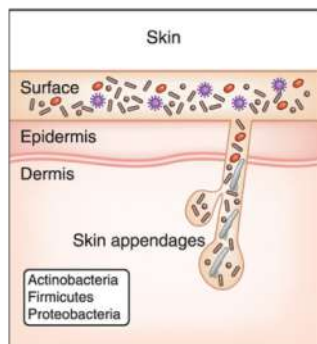
Porque estudar o Sistema Imune de mucosa?



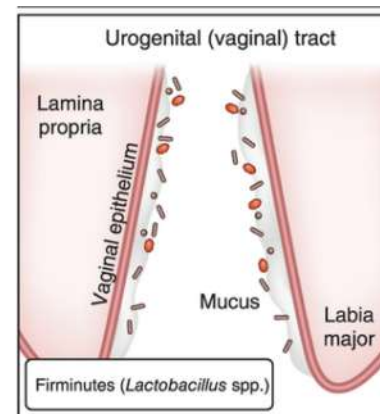
- Absorção de nutrientes
- Tolerância
- Superfície (200m²)
- Tonsilas, linfonodos dren.
- Placas de Peyer
- Lâmina própria, GALT



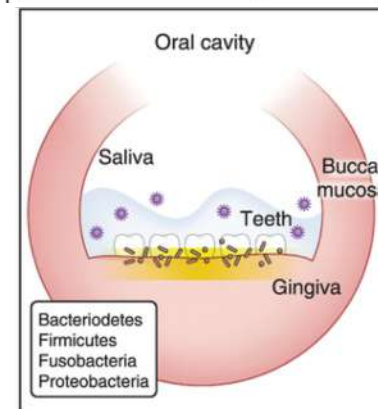
- Respiração
- Exposição a antígenos ambientais
- Tonsilas
- Adenóides
- Foliculos linfóides associados



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



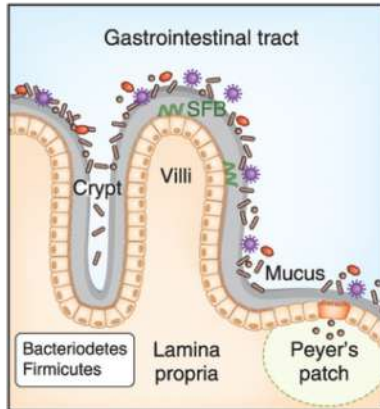
- Reprodução
- Exposição ambiental



- Digestão
- Exposição ambiental

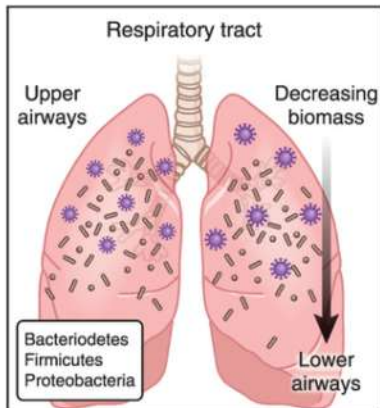
GALT: Gut-associated lymphoid tissue
BALT: Bronchial-associated lymphoid tissue
NALT: Nasal-associated lymphoid tissue

Porque estudar o Sistema Imune de mucosa?



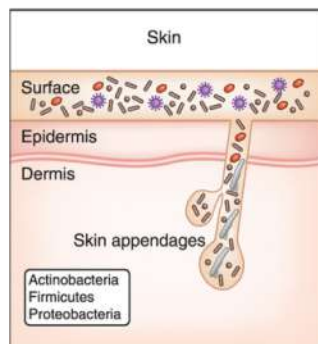
- Absorção de nutrientes
- Tolerância
- Superfície (200m²)
- Tonsilas
- Placas de Peyer
- Lâmina própria, GALT

- 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
- Foliculos linfóides associados

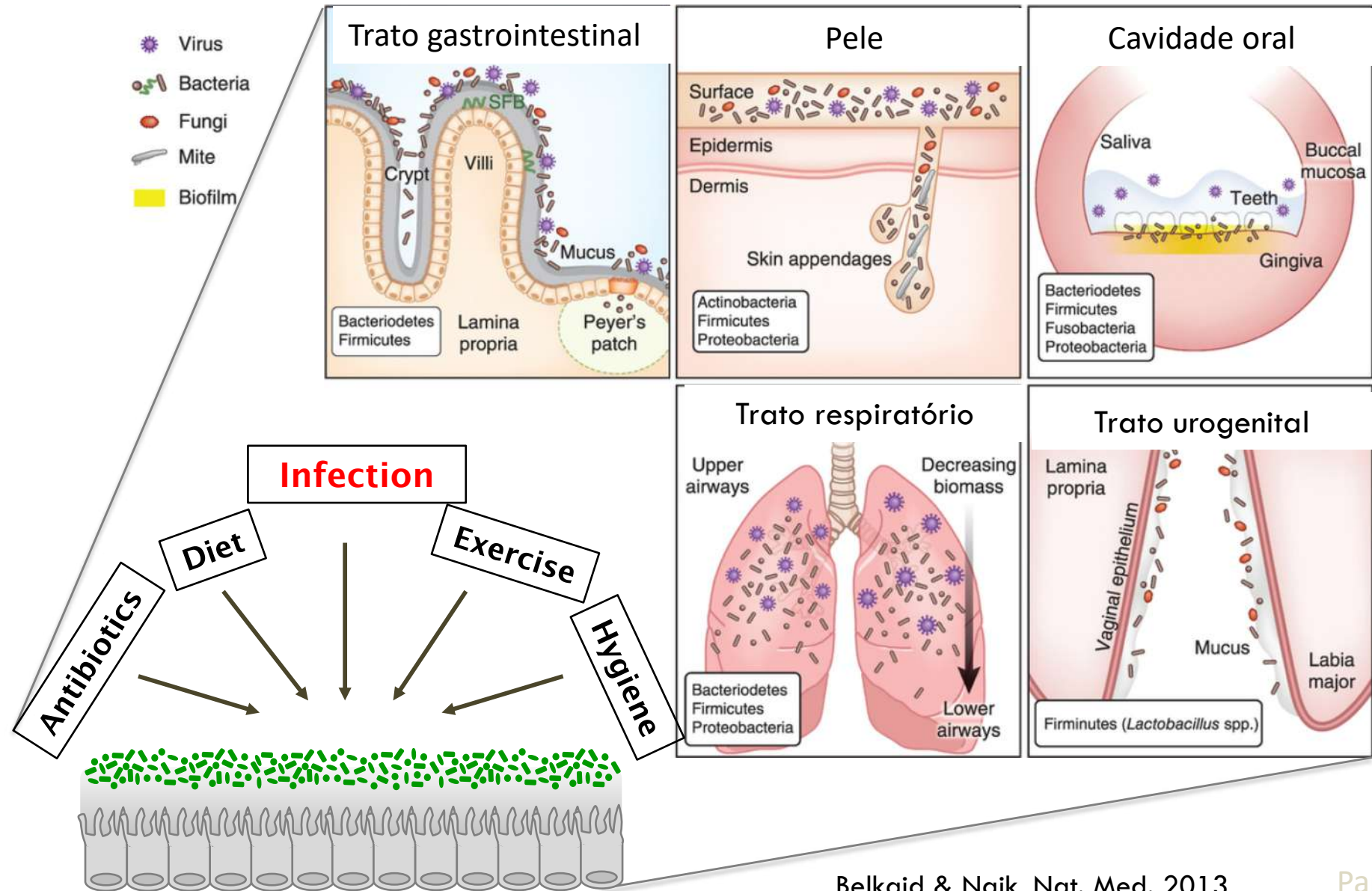
- Epitélio ciliado
- Muco e defensinas
- Células M
- Células B (IgA, IgM e IgG)



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

- Queratinócitos
- Células de Langerhans
- Células Dendríticas especializadas

Tecidos de barreira

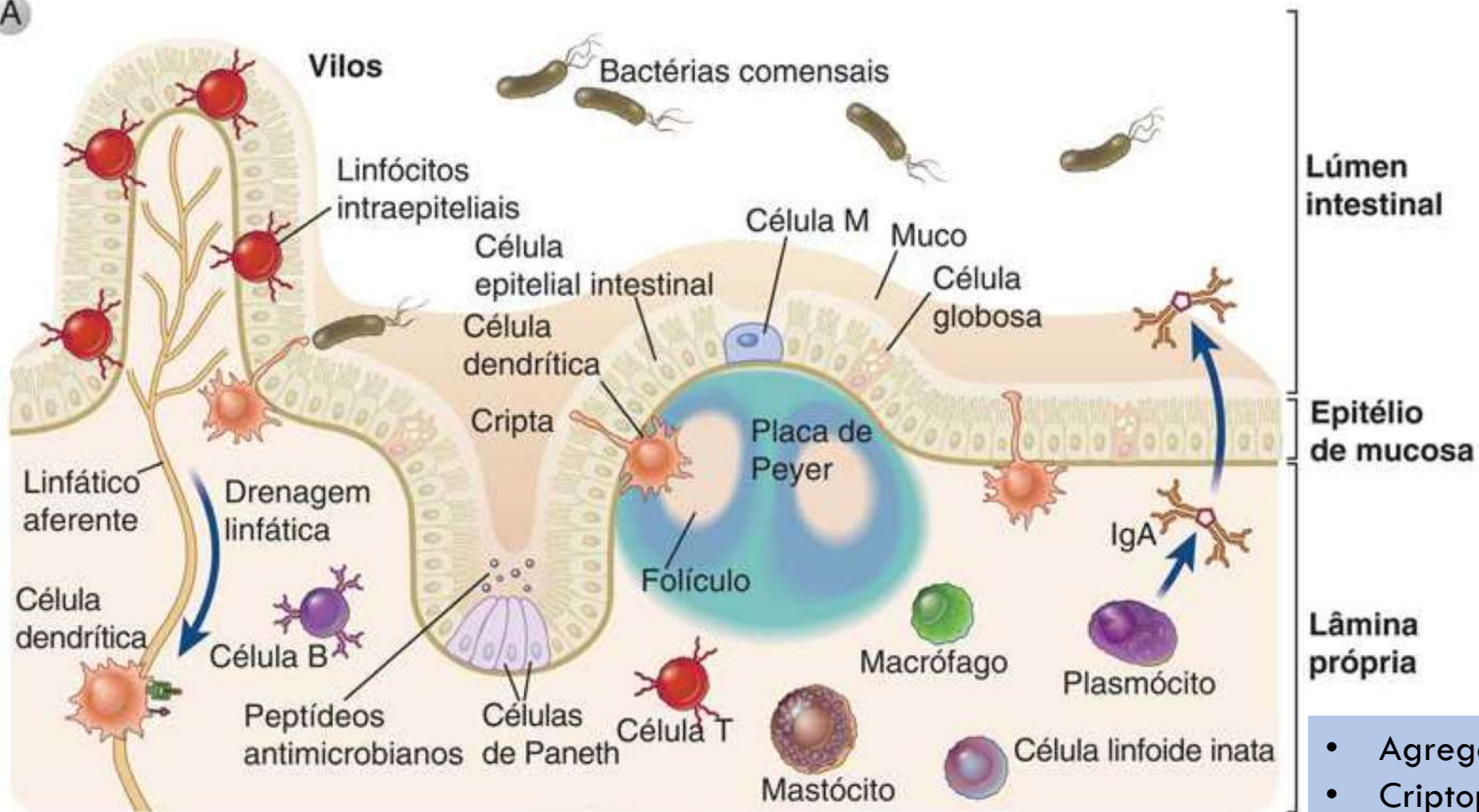


Porque estudar o Sistema Imune de mucosa?

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

A

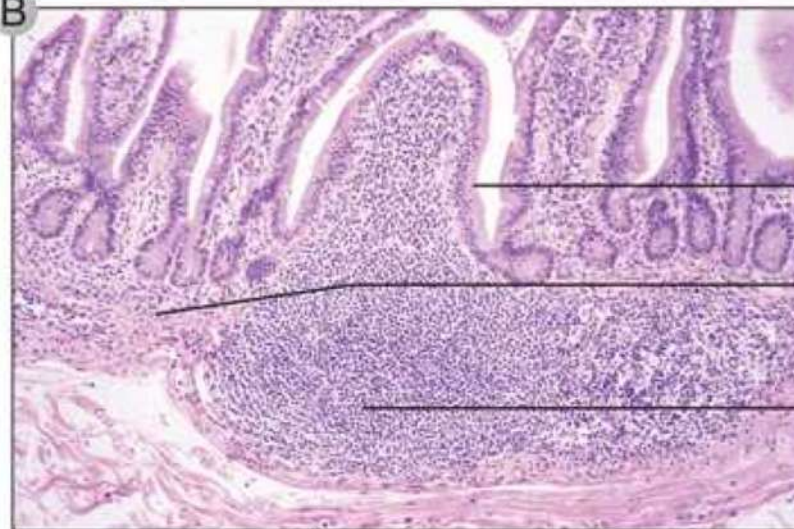


- Agregados linfóides
- Criptoplaças



Mesentério

B



Epitélio de mucosa

Lâmina própria

Placa de Peyer

BALT: Bronchial-associated lymphoid tissue

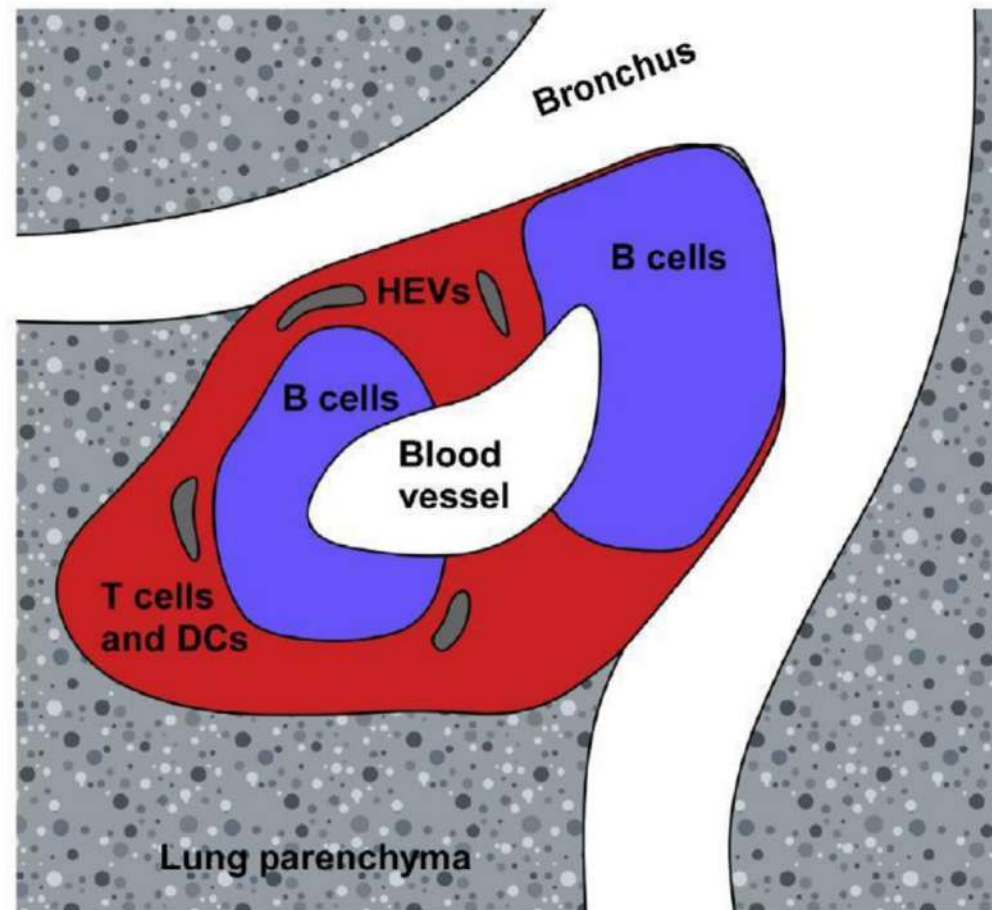
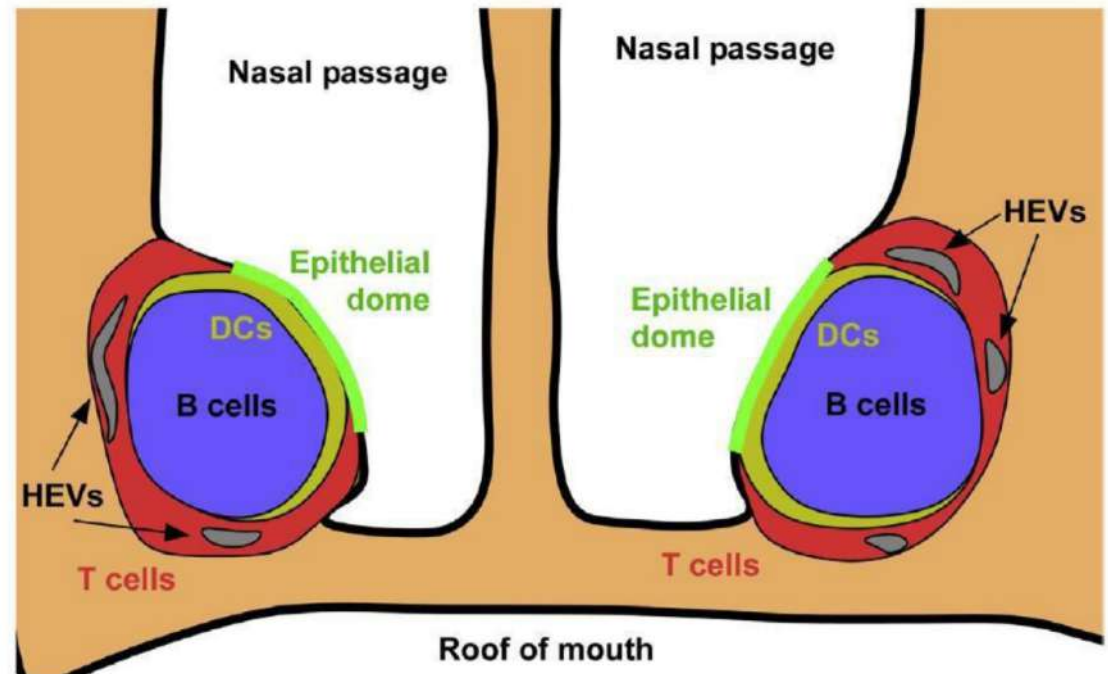


FIGURE 2 Structure of BALT. Although the structure of BALT varies widely, it is often observed along the major airways in the lung and typically fills the perivascular space surrounding small pulmonary arteries. B cell follicles (blue) are observed underneath the bronchial epithelium, but also away from the epithelium as well. T cell areas (red) surround the B cell follicles and may fill in the space between follicles in larger areas of BALT. HEVs (gray) are observed surrounding the B cell follicles in the T cell zone. (See color plate section.)

NALT:-Nasal-associated lymphoid tissue

FIGURE 1 Cross-section of murine NALT. NALT is seen in cross-section as a single B cell follicle, but consists of a series of B cell follicles that run lengthwise along the nasal passages. The B cell follicle (blue) is situated underneath a dome epithelium (green) that is underlined with a thin layer of DCs (yellow) that are poised to receive antigens transported across the epithelium. The T cell area (red) surrounds the B cell follicle and may also be between B cell follicles. HEVs (gray) are found in the T cell zone and at the border of the T and B cell areas. (See color plate section.)



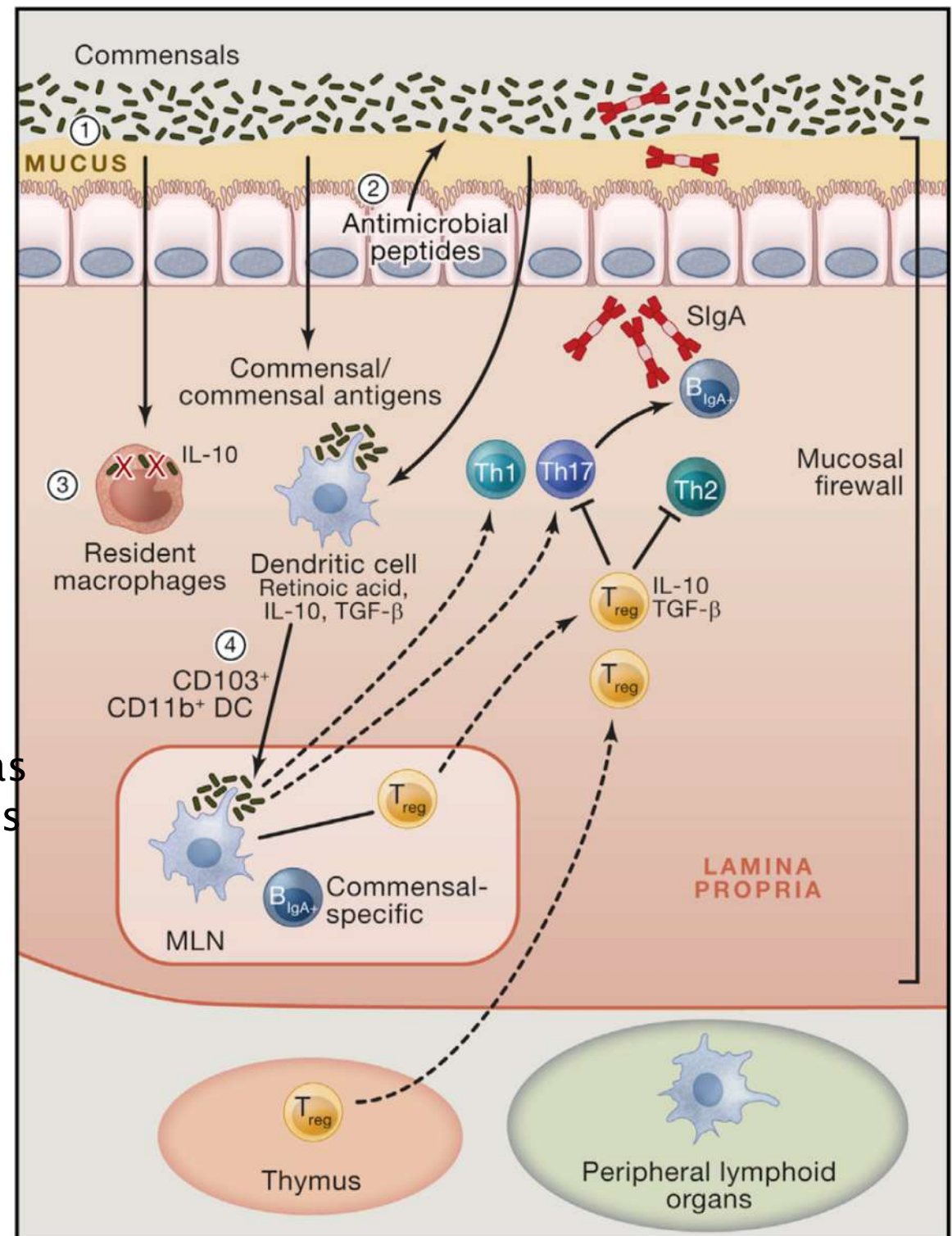
Componentes

Barreira Física

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

Barreira ativa

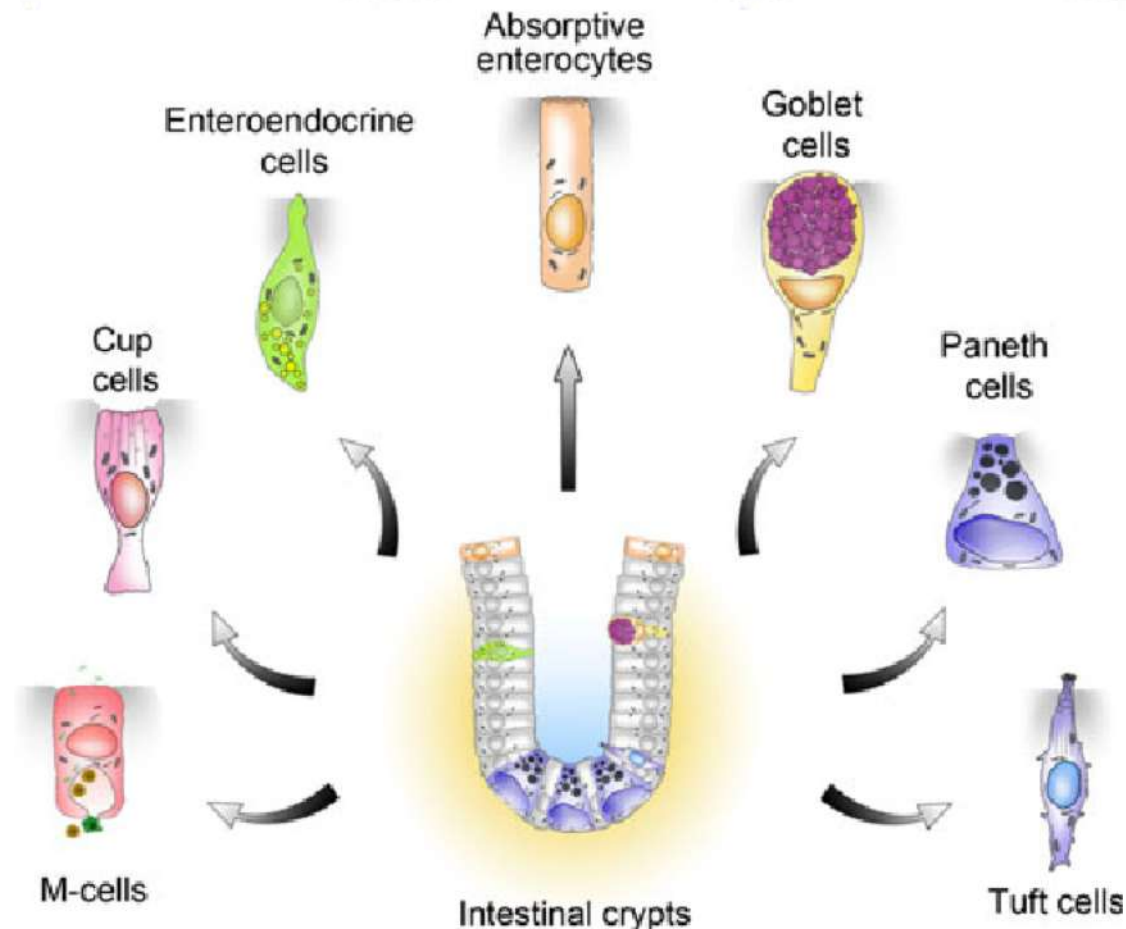
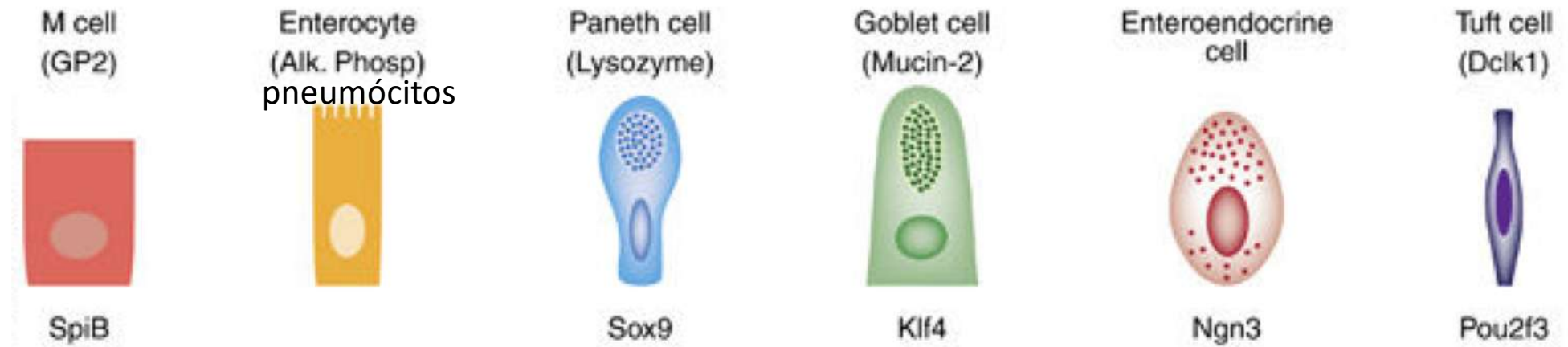
- Células dendríticas especializadas
- Células T efectoras especializadas (Th17 e Treg)
- IgA
- Células Inatas (macrófagos e ILCs)
- Microbiota



Tópicos da aula

- Conceitos e Componentes: barreira física
- Componentes: barreira ativa
- Respostas canônicas: Tolerância Oral, Imunidade a vacinas, Th17/22, IgA, Linfócitos Inatos
- Particularidades de tecidos de barreira
- Interação com microbiota e doença

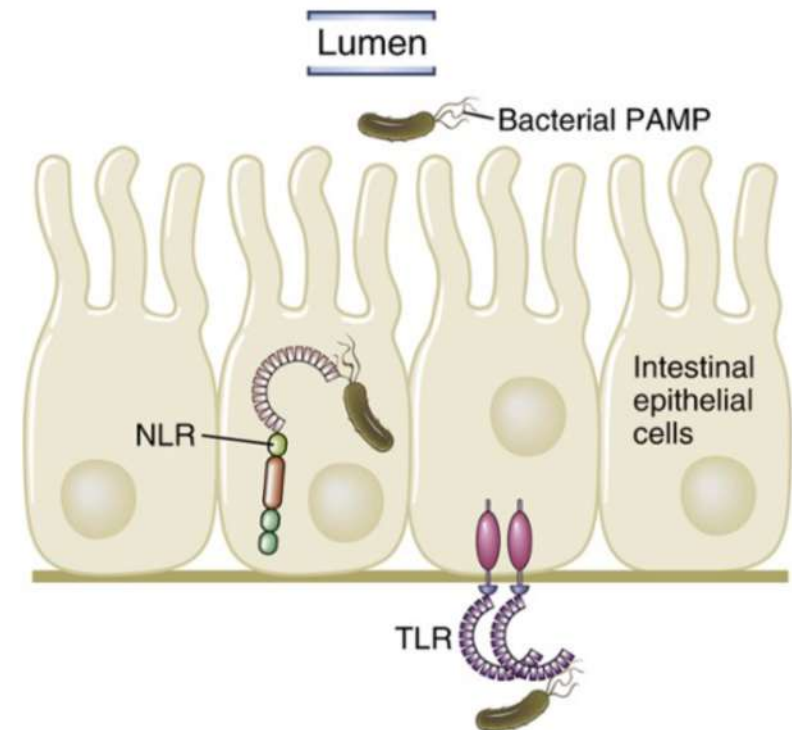
Epitélio: diferentes células com funções especializadas

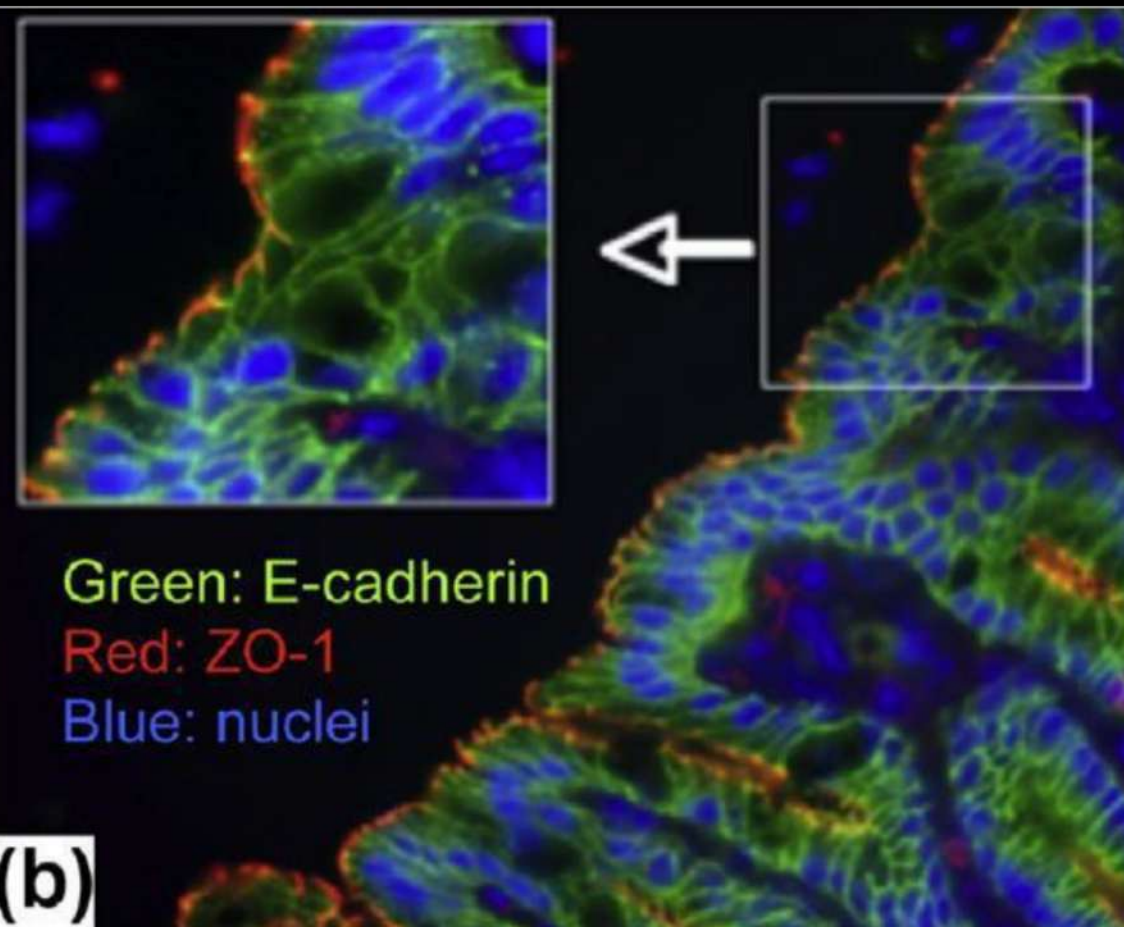
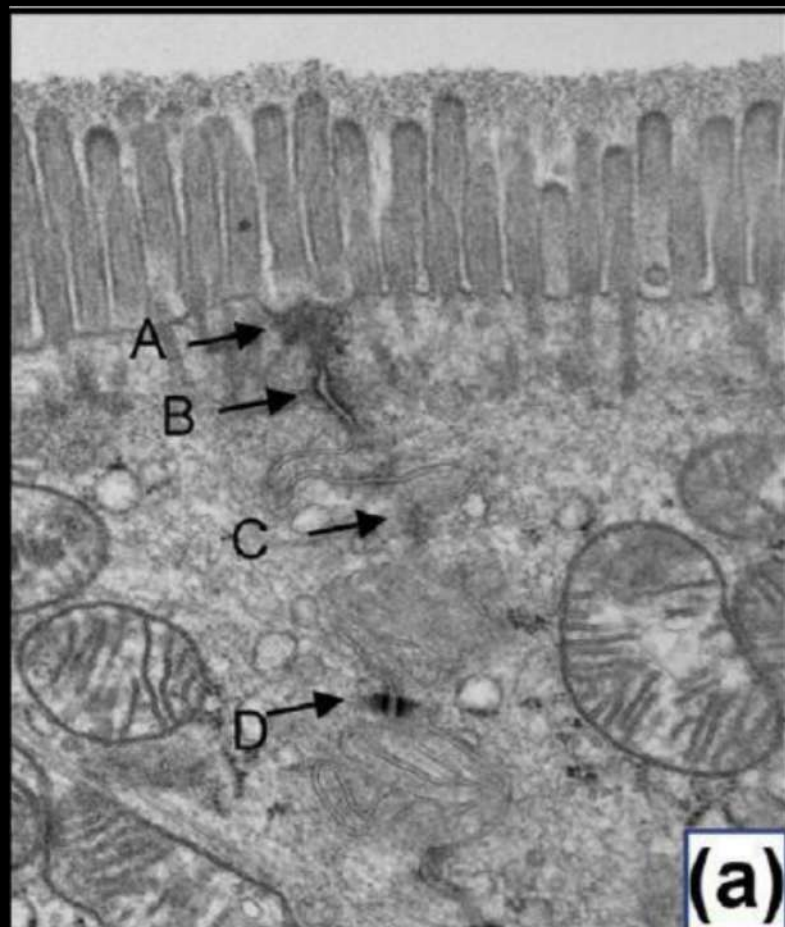


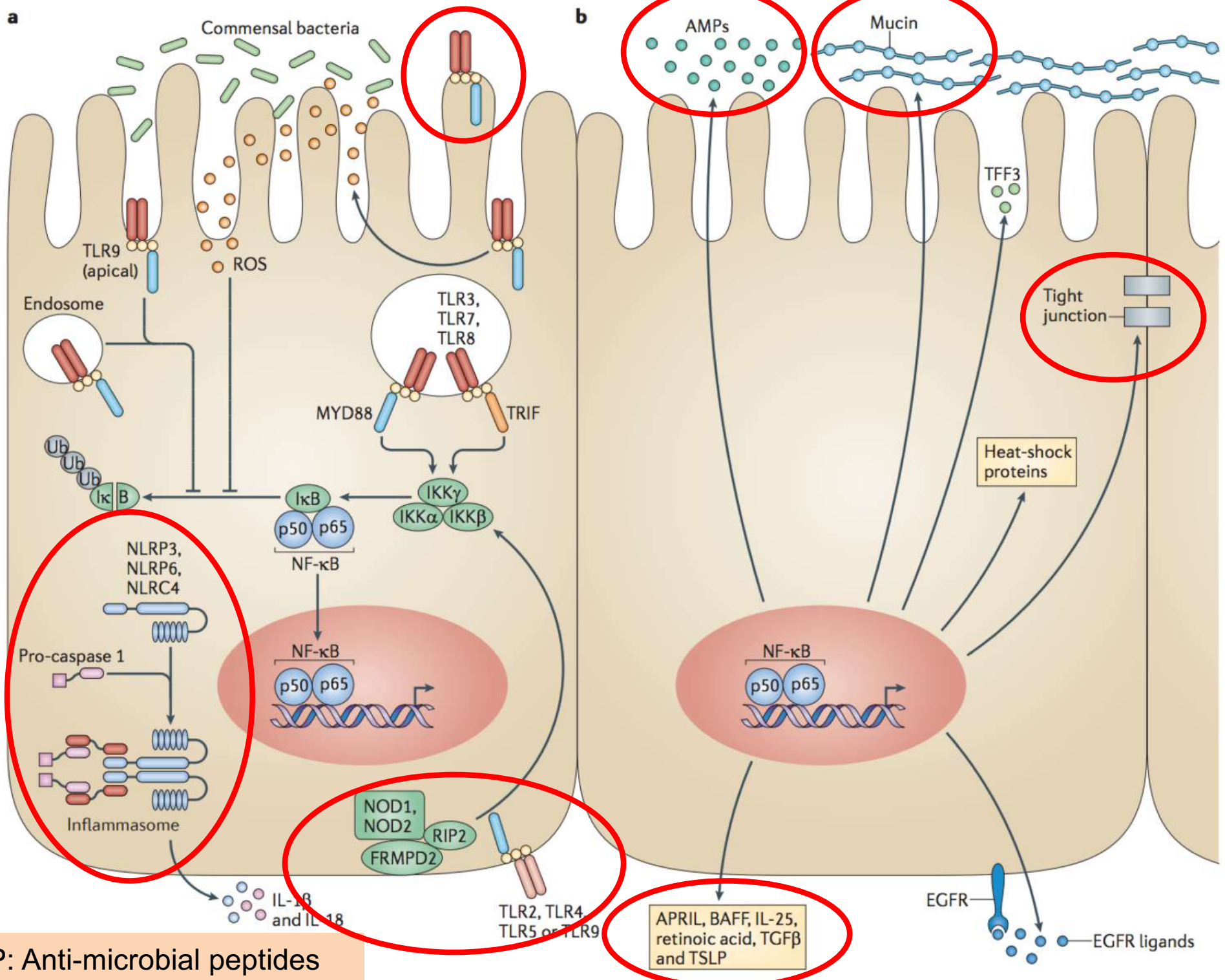
Epitélio: enterócitos e pneumócitos



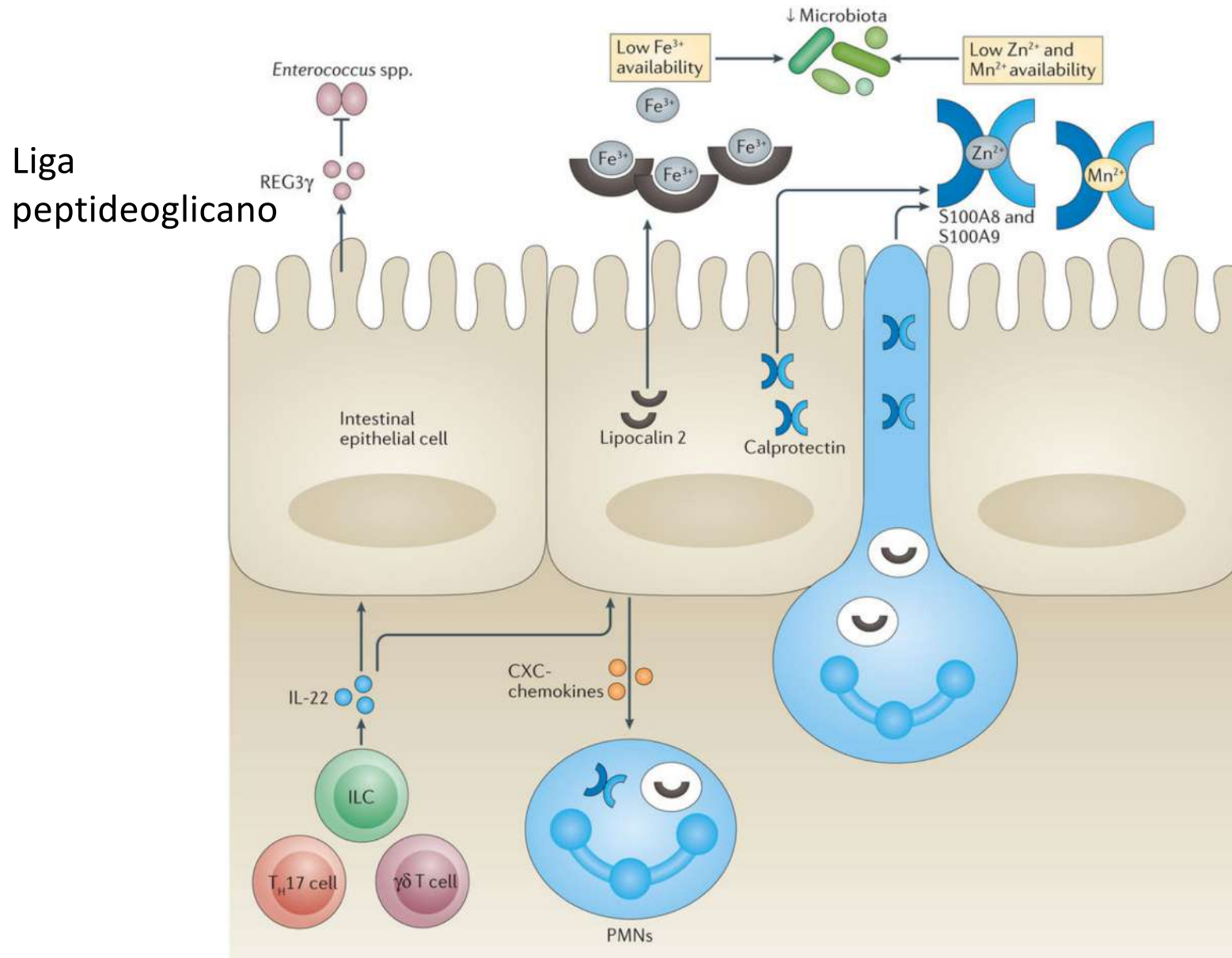
- Junções
- Microvilosidades
- Cílios
- Produção de peptídeos antimicrobianos: defensinas, catalecidinas e lectinas do tipo C
- Surfactantes (pulmão: pneumócitos II)
- Expressão de Receptores de reconhecimento de padrões moleculares



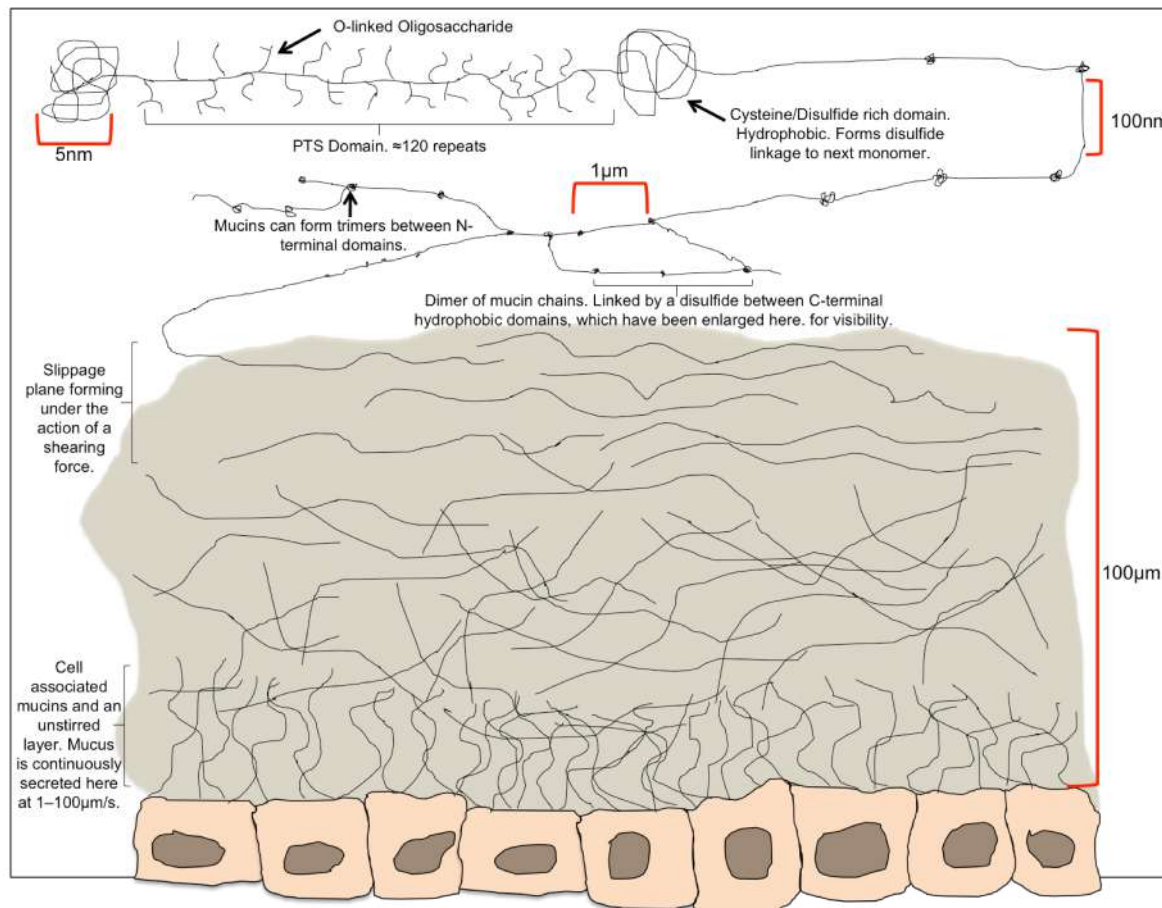
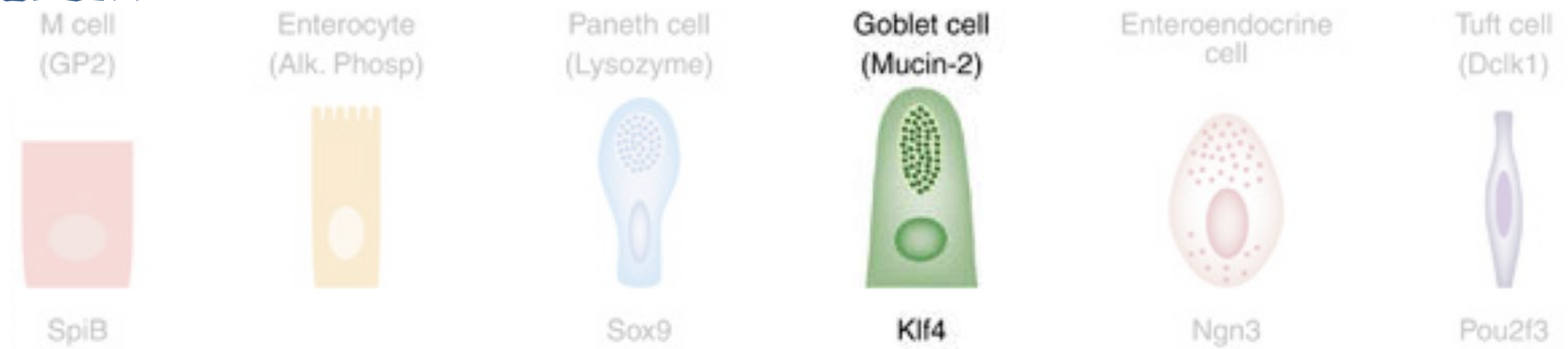




Peptídeos antimicrobianos



Epitélio: Muco



Mucins

17 MUC

7 Muc = mucin

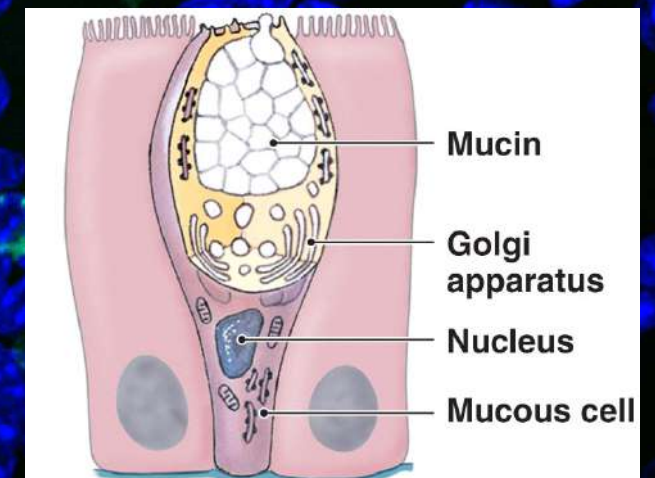
(Muc2, Muc5A, Muc5B, Muc6, Muc7, Muc8

Muc19)

100-700µm

Epitélio: Muco

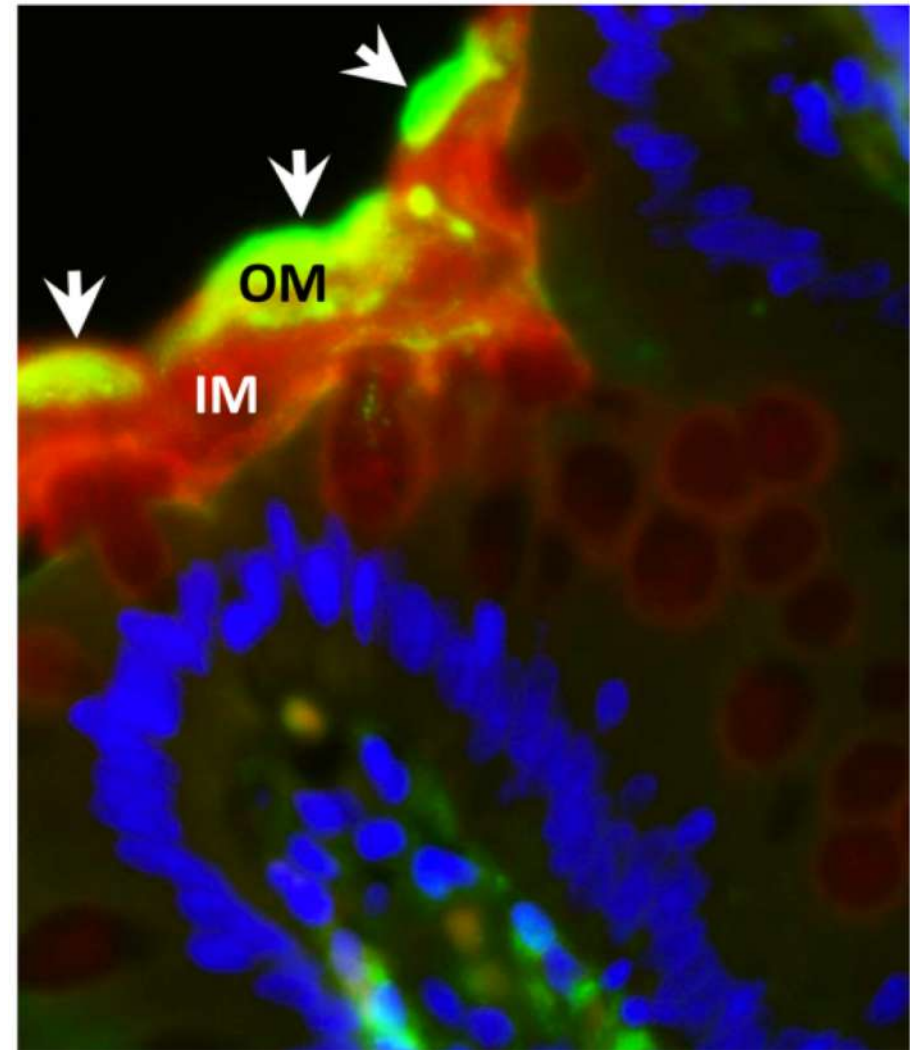
- ✓ Induzido classicamente por: IL-13
- ✓ outras citocinas podem interferir na sua composição (glicosilação e tipos de mucinas) :IL-1, IL-4, IL-6, IL-9, IL-13, TNF, e IFN tipo I, elastase e proteínas microbianas



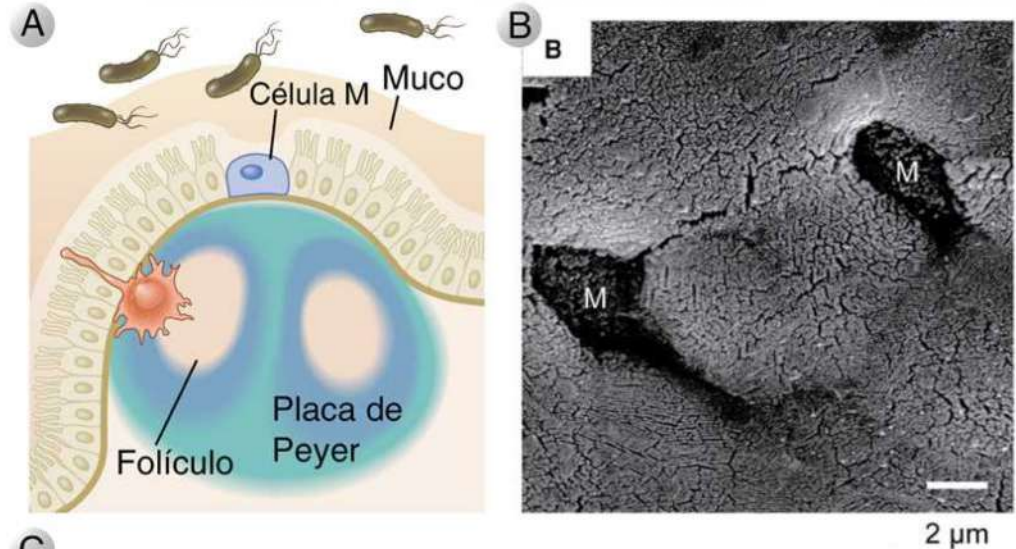
Muco

Muc2 IgA DNA

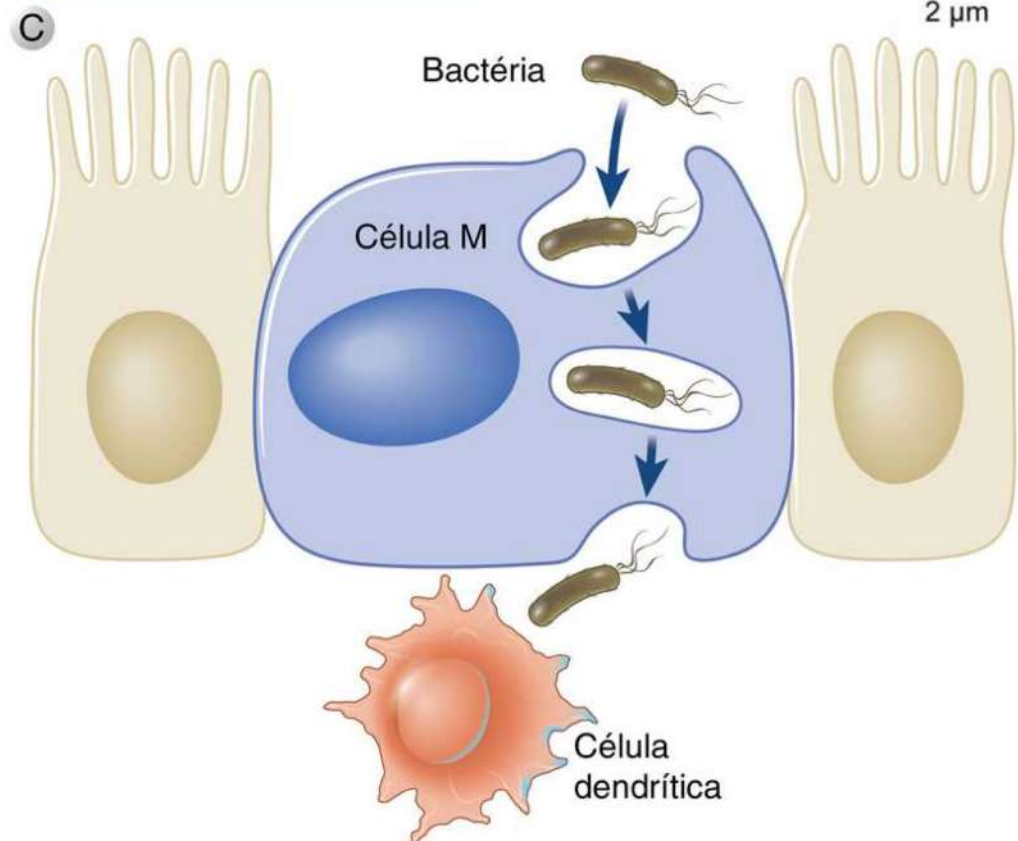
- ✓ Além de peptídeos anti-microbianos, a IgA secretada para o lúmen do intestino fica localizada na cama de muco.



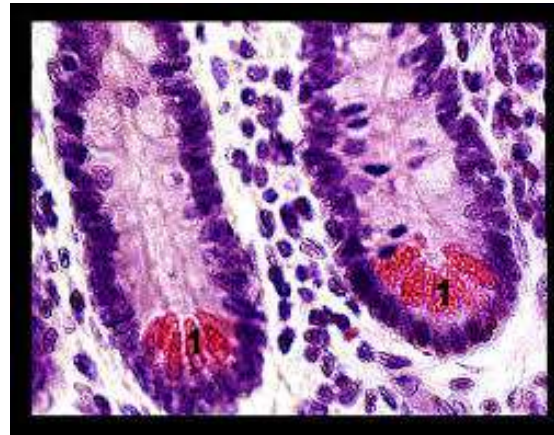
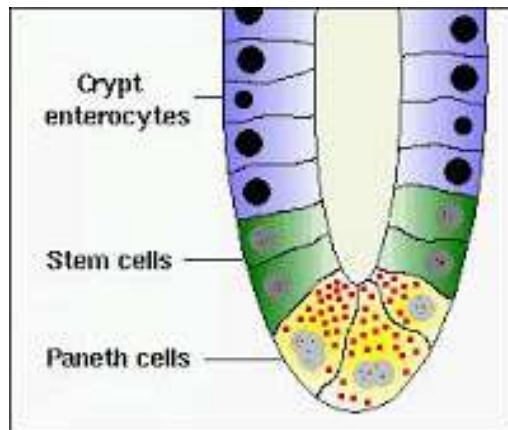
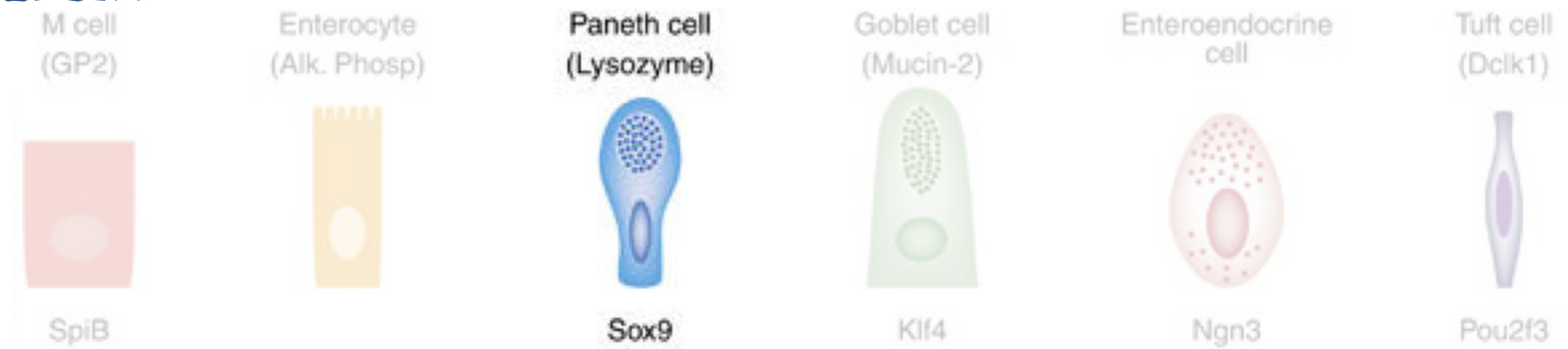
Epitélio: Células M (Microfenestradas)



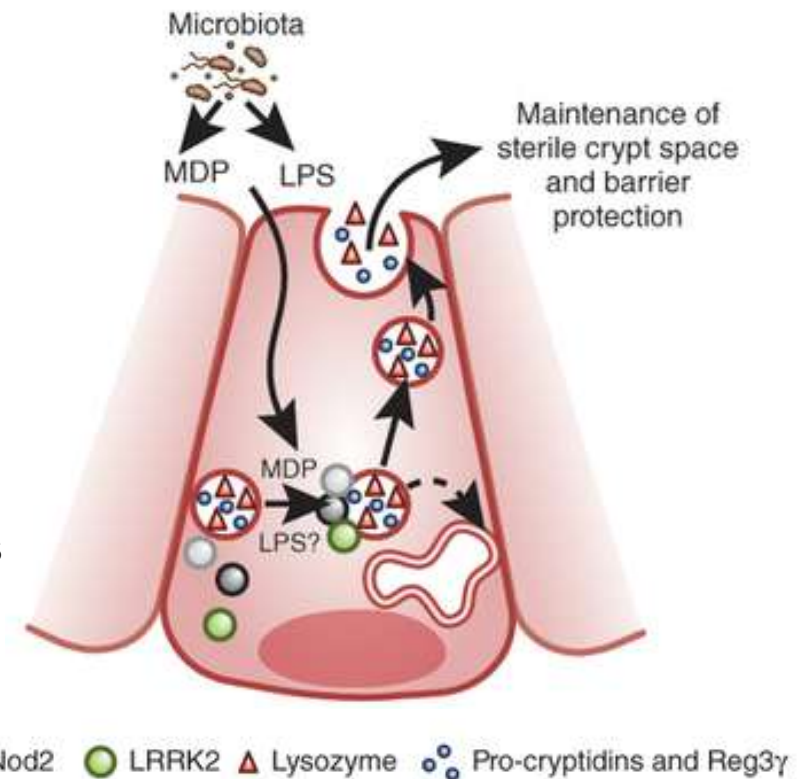
- ✓ Células M são células especializadas no transporte de antígenos, partículas e microorganismos do lúmen para o parênquima tecidual
- ✓ São encontradas no epitélio pulmonar e intestinal.
- ✓ No intestino, ficam localizadas nas Placas de Peyer



Epitélio: células de Paneth

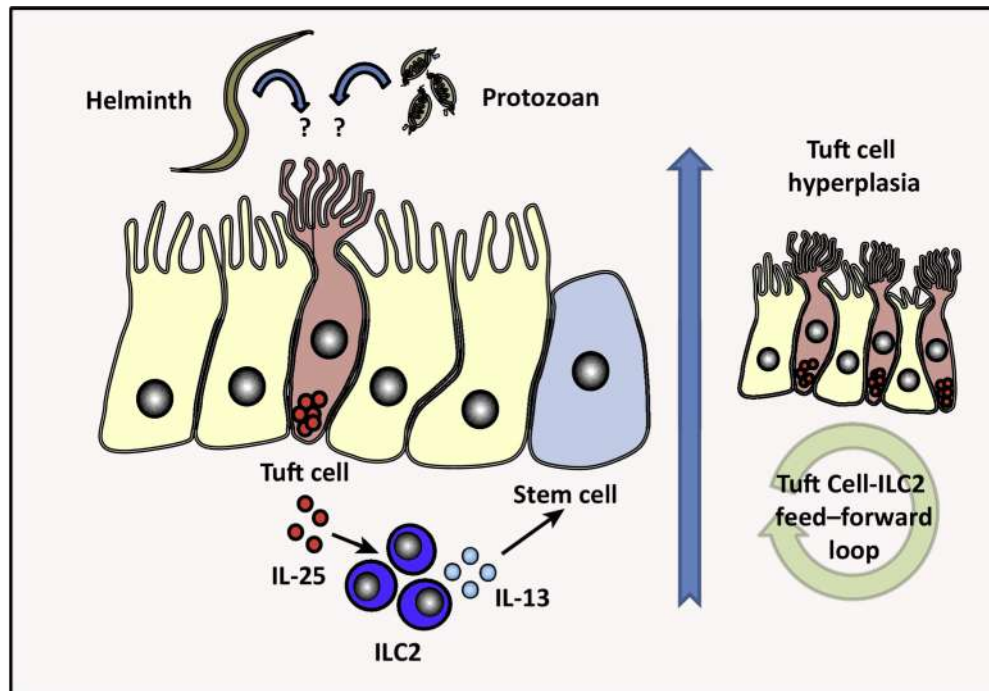


Células presentes no epitélio intestinal, principalmente na base das criptas, especializadas na produção de peptídeos antimicrobianos (defensinas, catalecidinas, ...)



Epitélio: células de Tuft

M cell (GP2)	Enterocyte (Alk. Phosp)	Paneth cell (Lysozyme)	Goblet cell (Mucin-2)	Enteroendocrine cell	Tuft cell (Dclk1)
					
SpiB		Sox9	Klf4	Ngn3	Pou2f3



- Células neuroendócrinas localizadas no epitélio intestinal e pulmonar, têm função sensorial e também auxiliam na polarização de respostas de padrão Th2, imunidade anti-helminto e reparo epitelial.

Tópicos da aula

- Conceitos e Componentes: barreira física
- **Componentes: barreira ativa**
- Respostas canônicas: Tolerância Oral, Imunidade a vacinas, Th17/22, IgA, Linfócitos Inatos
- Particularidades de tecidos de barreira
- Interação com microbiota e doença

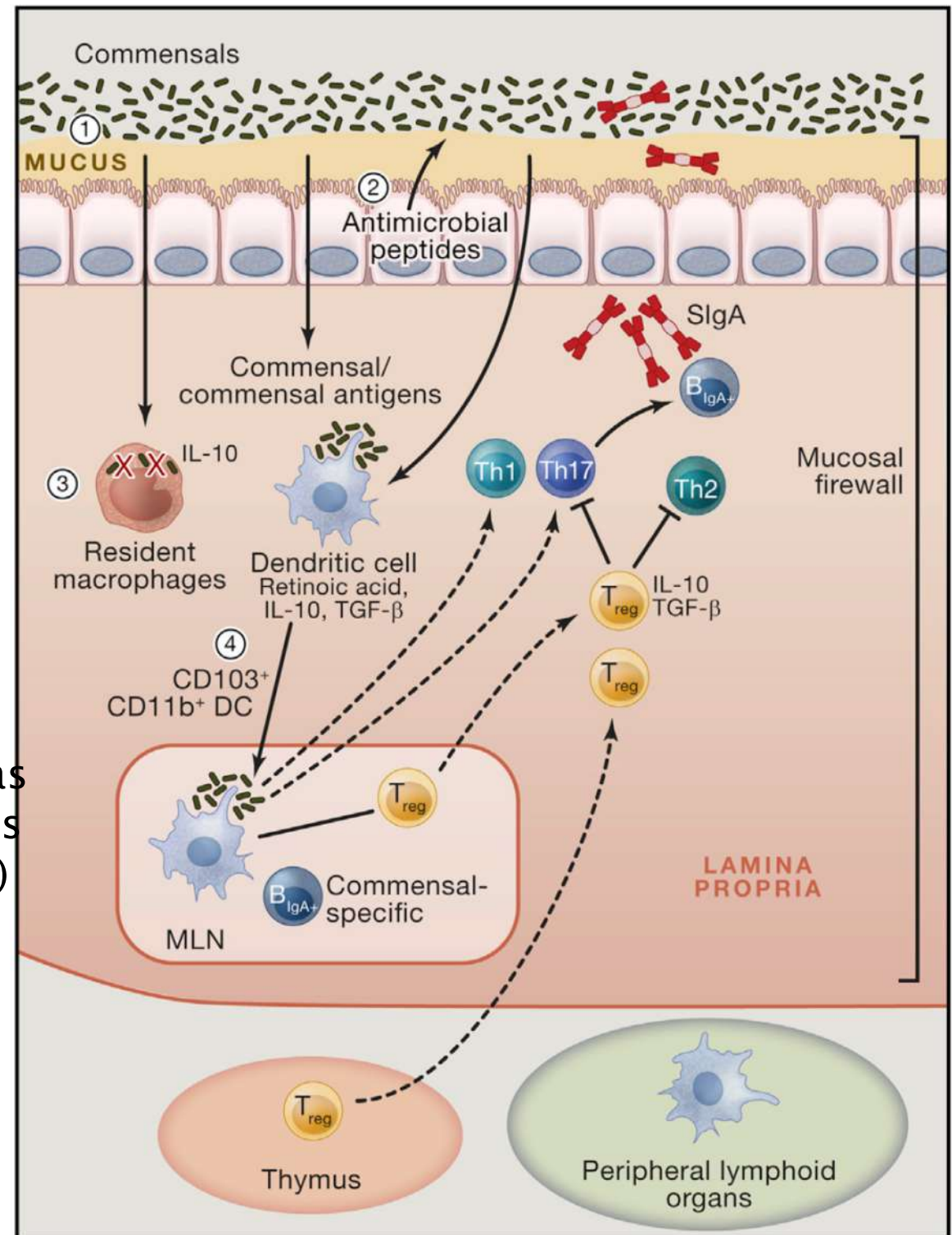
Componentes

Barreira Física

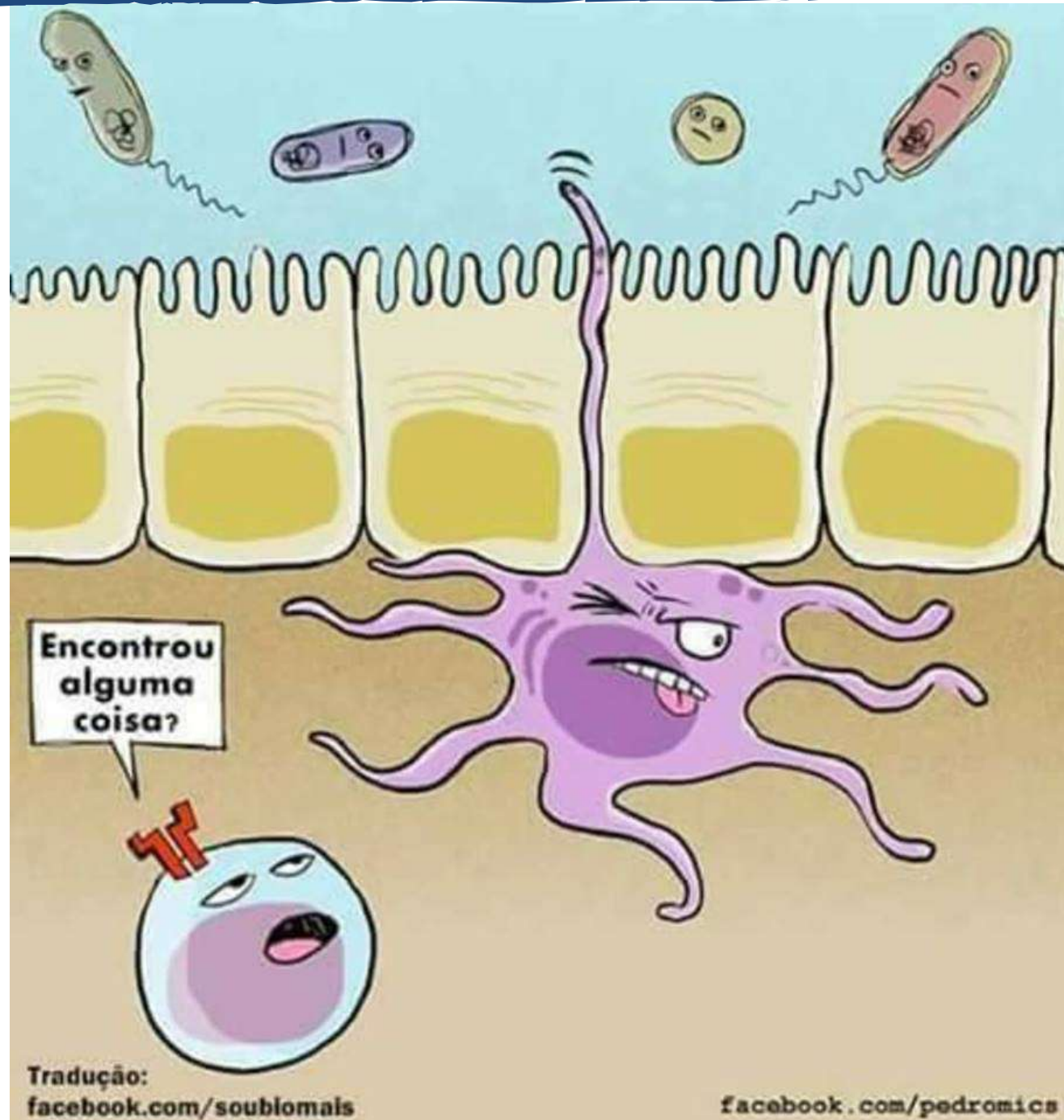
- Epitélio/ Junções celulares
- Muco
- Peptídeos antimicrobianos
- *Epitélio Ciliado
- *pH

Barreira ativa

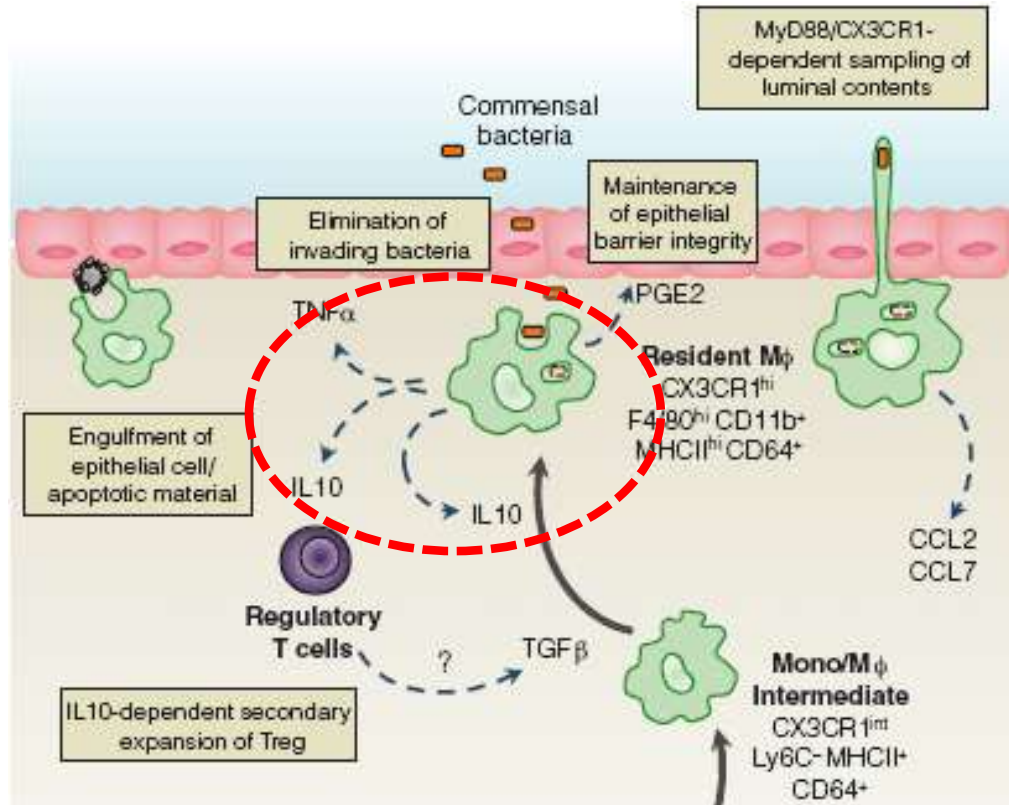
- Células dendríticas especializadas
- Células T efetoras especializadas tecido-específicas (Th17 e Treg)
- IgA
- Células Inatas (macrófagos e ILCs)
- Microbiota



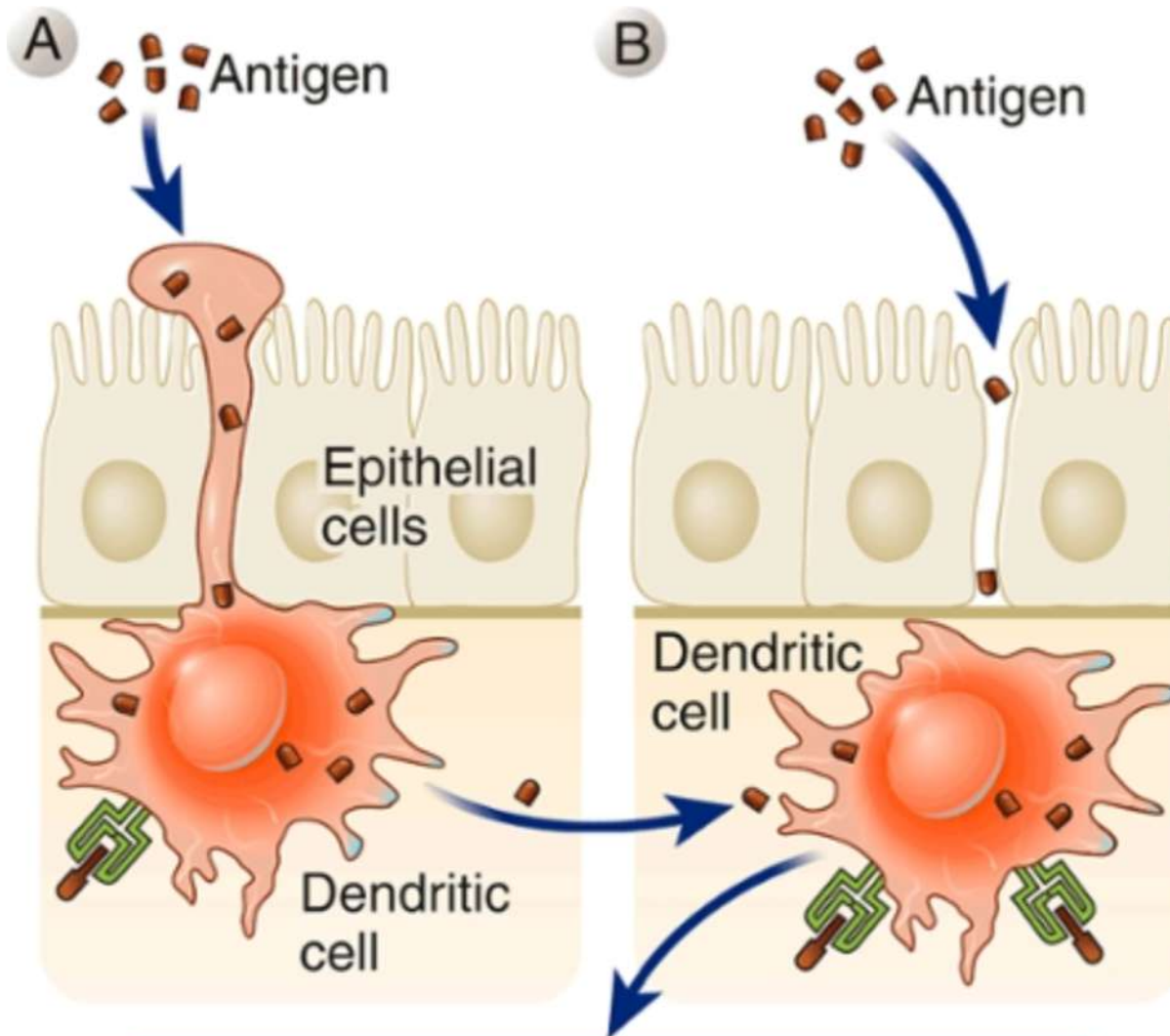
Sistema Fagocítico Mononuclear



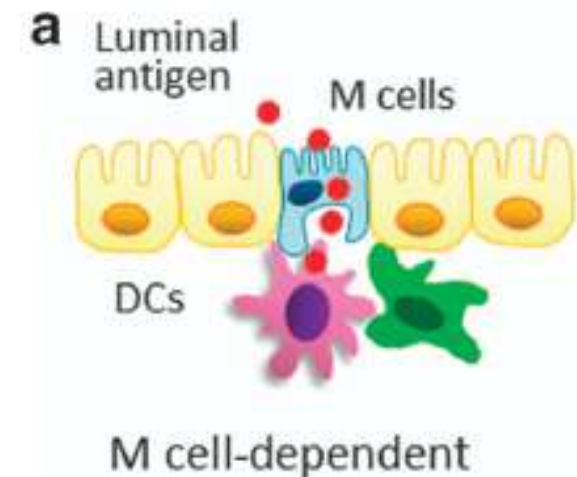
Sistema Fagocítico Mononuclear



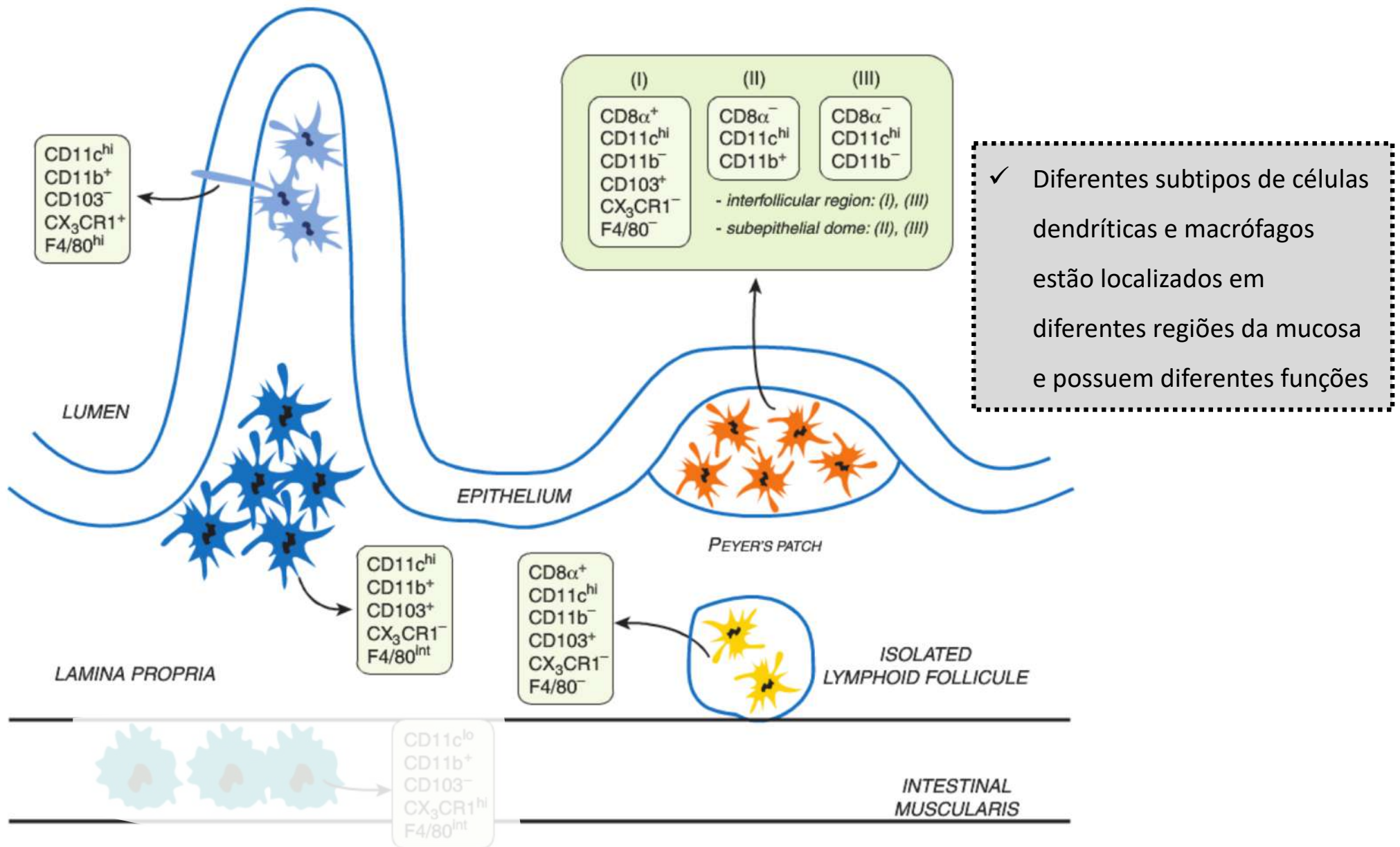
Captura de Antígenos nas mucosas



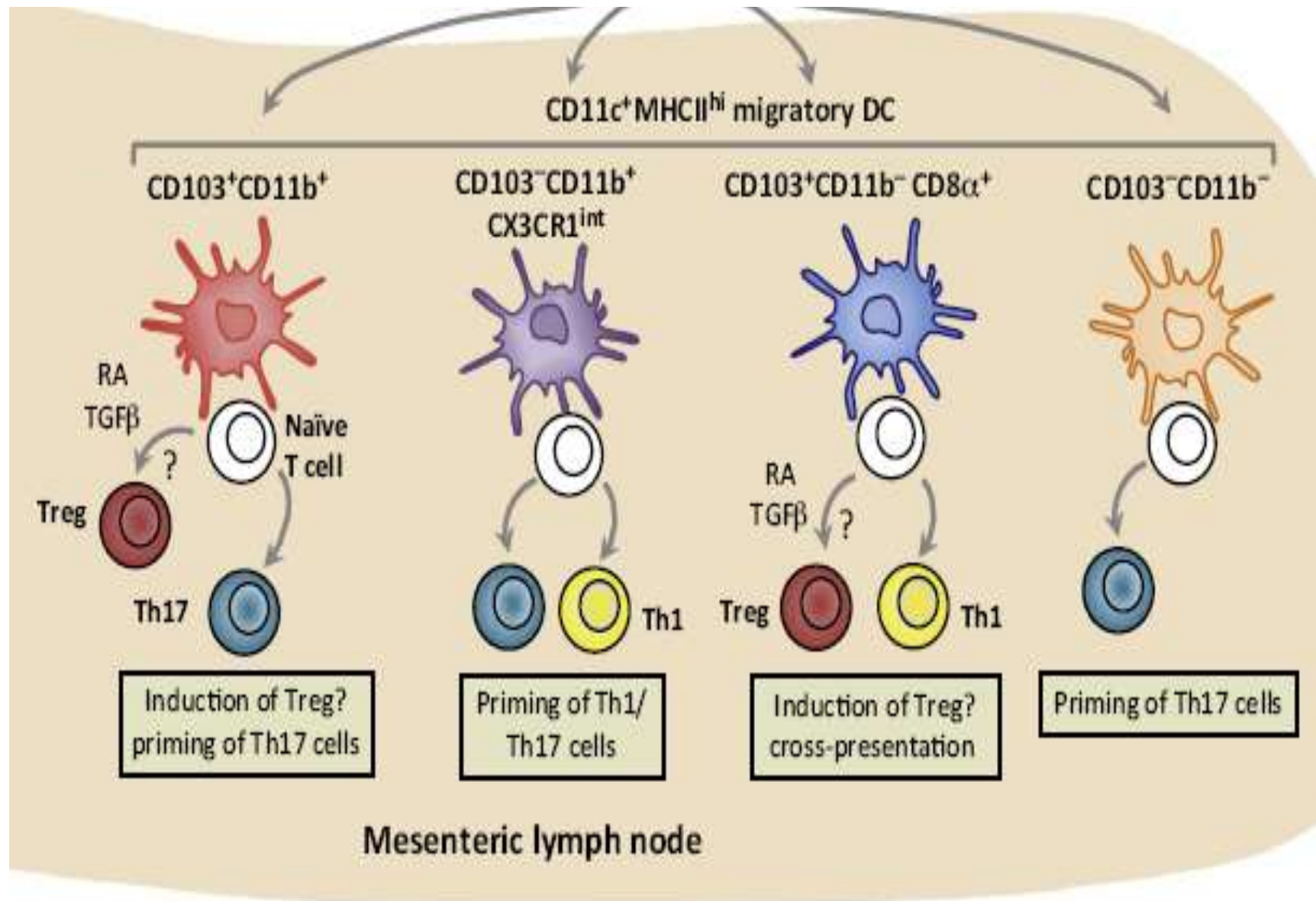
**Presentation of antigen to T cells in
gut-associated lymphoid tissues
or mesenteric lymph nodes**



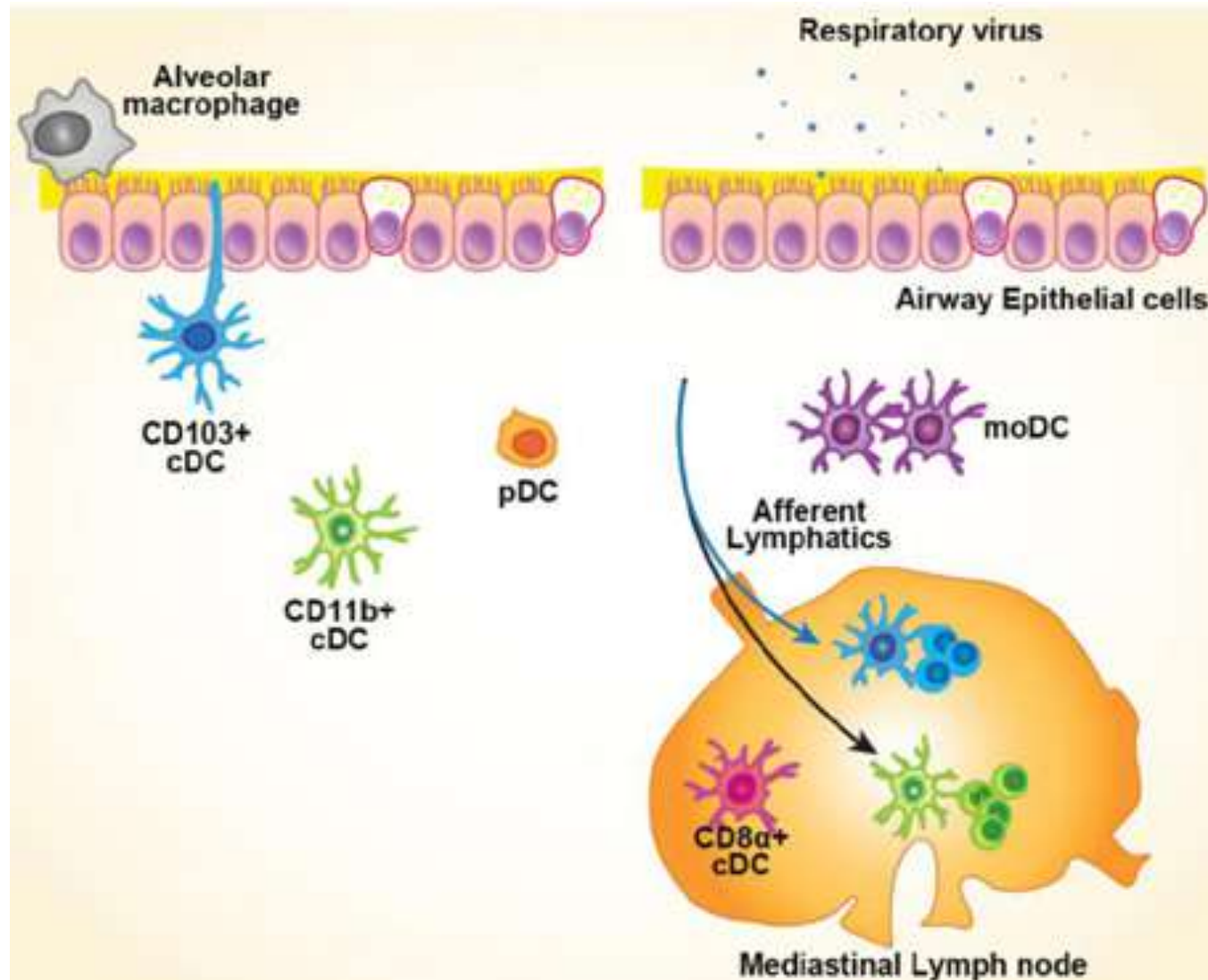
Sistema Fagocítico Mononuclear



Subtipos de Células Dendríticas



Fagócitos mononucleares no pulmão



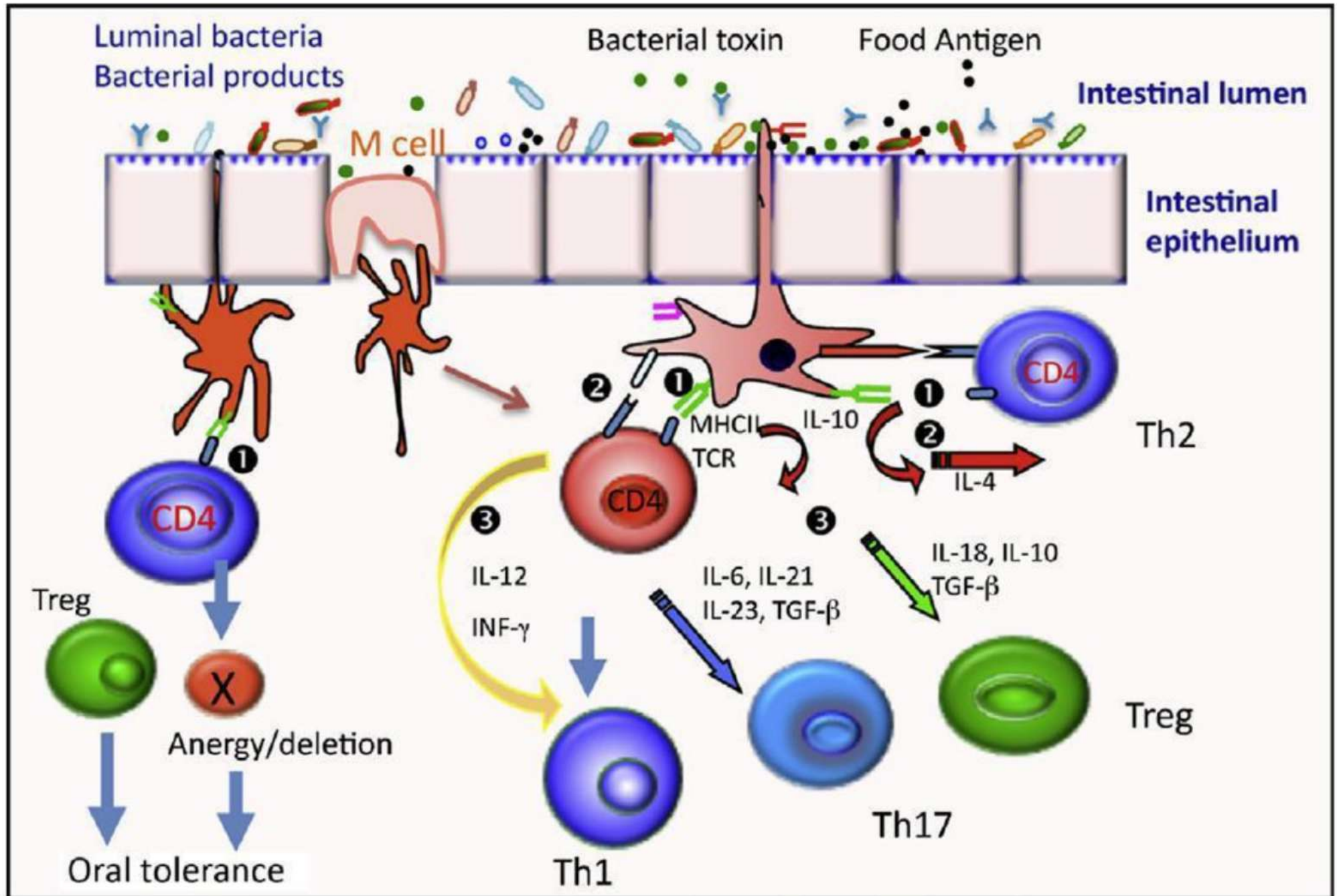
Função das células do sistema mononuclear fagocítico da mucosa

- Reparo tecidual
- Vigilância do tecido de barreira
- Ativação de linfócitos especializados com capacidade de migração para a mucosa
- Ontogenia: saco vitelínico, precursores de medula óssea, monócitos

Tópicos da aula

- Conceitos e Componentes: barreira física
- Componentes: barreira ativa
- **Respostas canônicas: Tolerância Oral, Imunidade a vacinas, Th17/22, IgA, Linfócitos Inatos**
- Particularidades de tecidos de barreira
- Interação com microbiota e doença

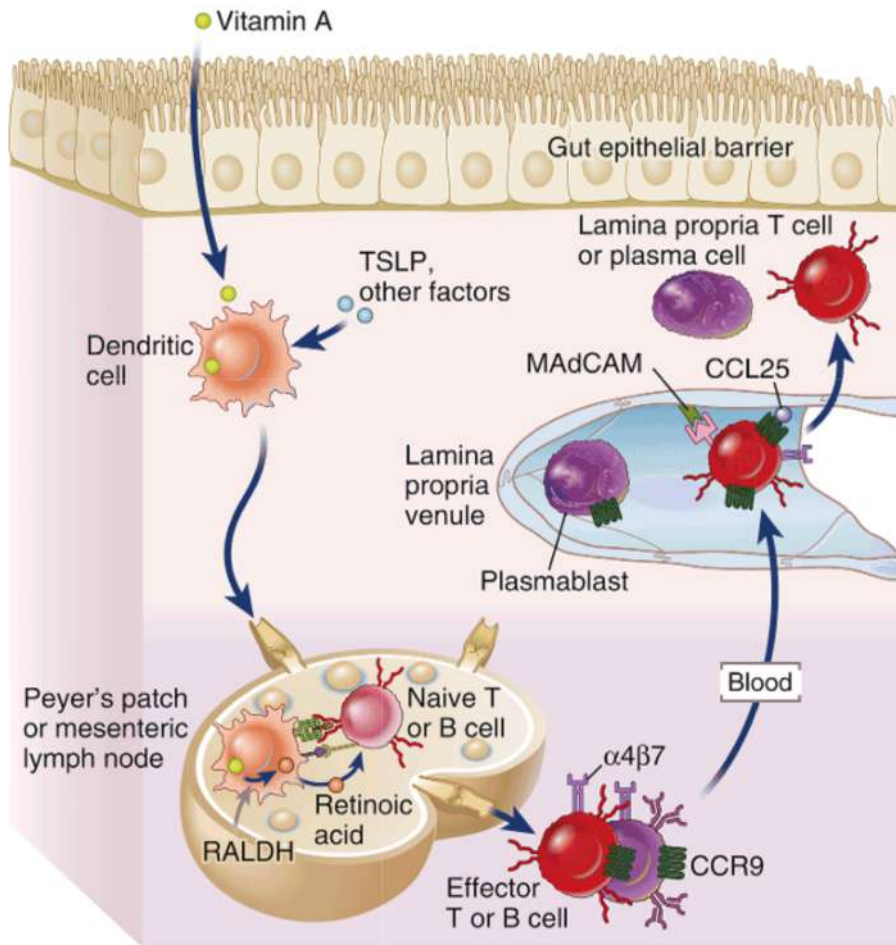
Dinâmica da resposta imune intestinal



O que define qual padrão de resposta será induzido?

- Localização do Antígeno
- Subtipo de Célula Dendrítica
- Quantidade de Antígeno
- Presença de PAMPs e **DAMPs**

Indução de células T com tropismo para o intestino



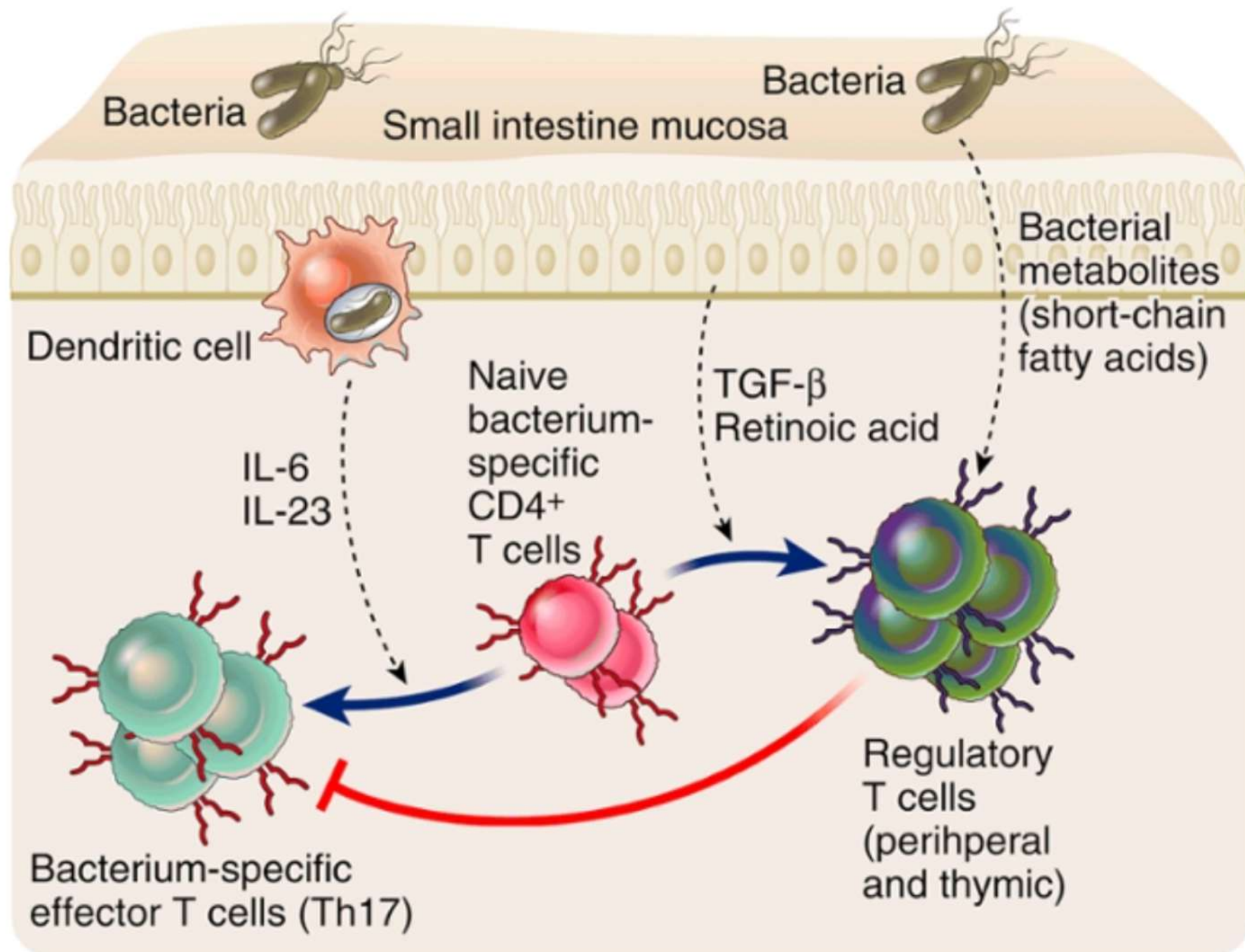
Nos linfonodos drenantes do intestino, células dendríticas especializadas são capazes de metabolizar a Vitamina A, levando à produção de ácido retinóico que 1) favorece a ativação de células com marcadores de migração para a mucosa e 2) a diferenciação de células T reguladoras

DCs → ácido retinóico

CCR9 e $\alpha 4\beta 7$
em linfócitos T

✓ Papel de células do estroma?

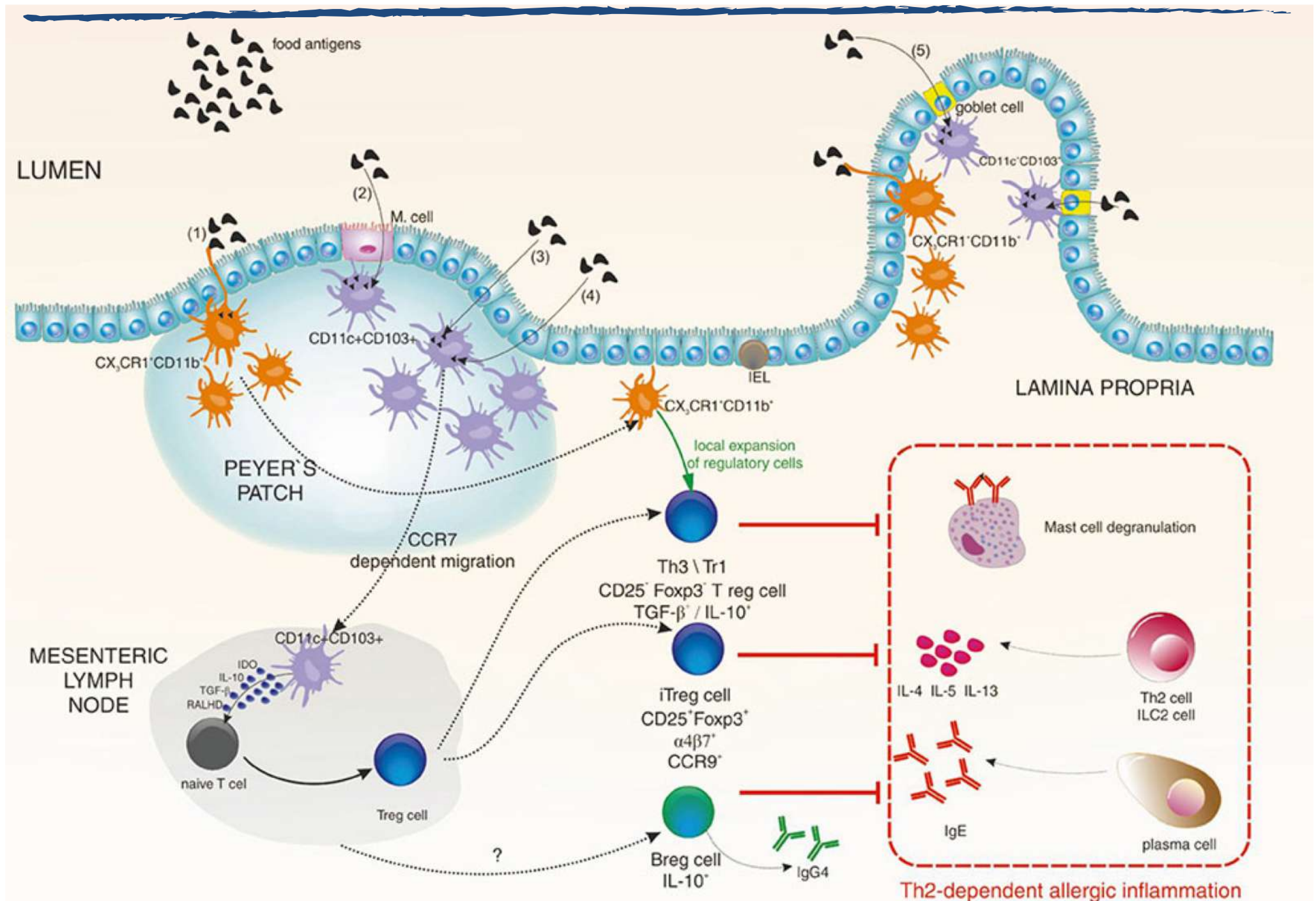
✓ Pulmão CCL28- CCR10



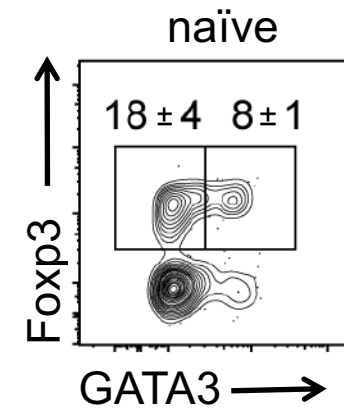
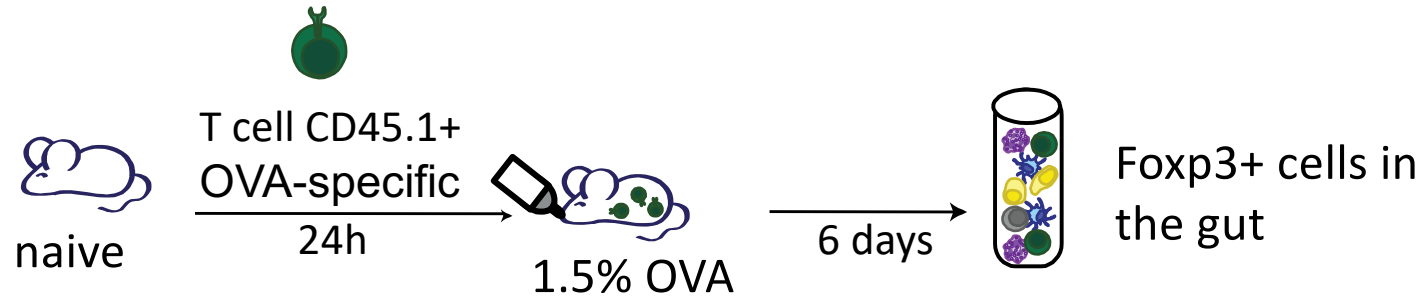
Tolerância Oral

- ✓ Processo por meio do qual ocorre a indução de células T reguladoras em resposta à administração de antígenos pela via mucosa.
- ✓ Ocorre principalmente no intestino em resposta a antígenos alimentares
- ✓ Pode ser utilizado para a dessensibilização alérgica

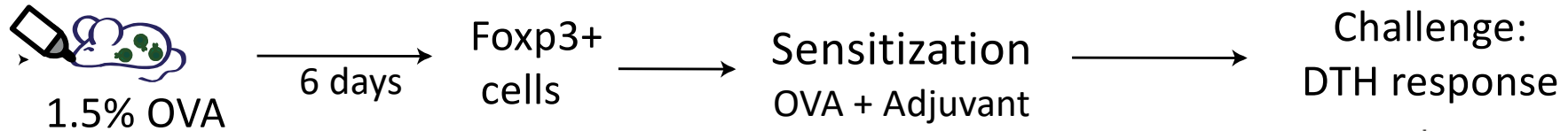
Tolerância Oral



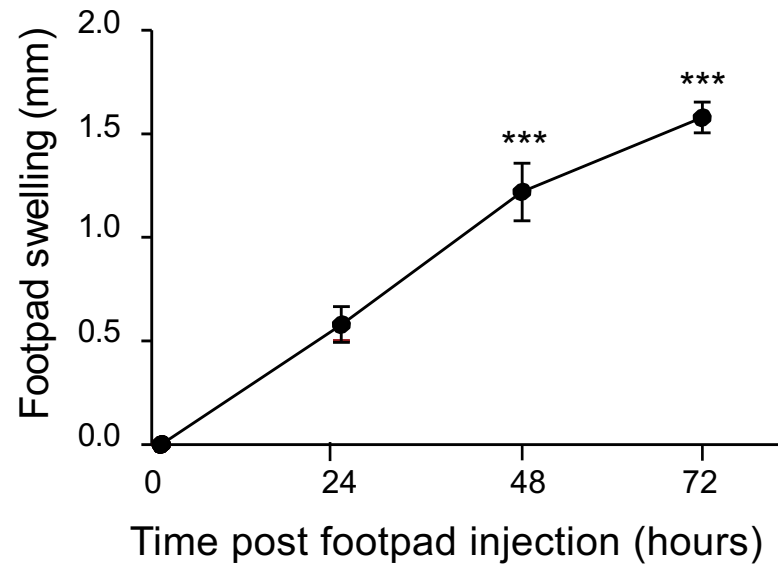
Tolerância Oral



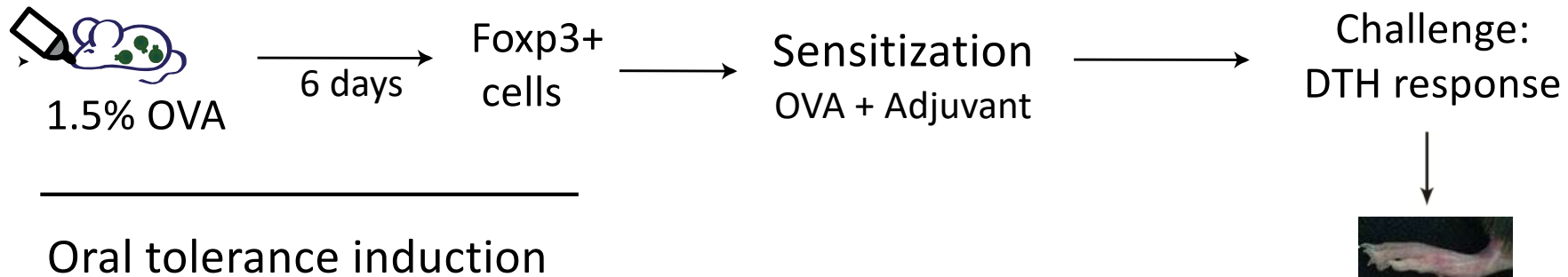
Tolerância Oral



Oral tolerance induction

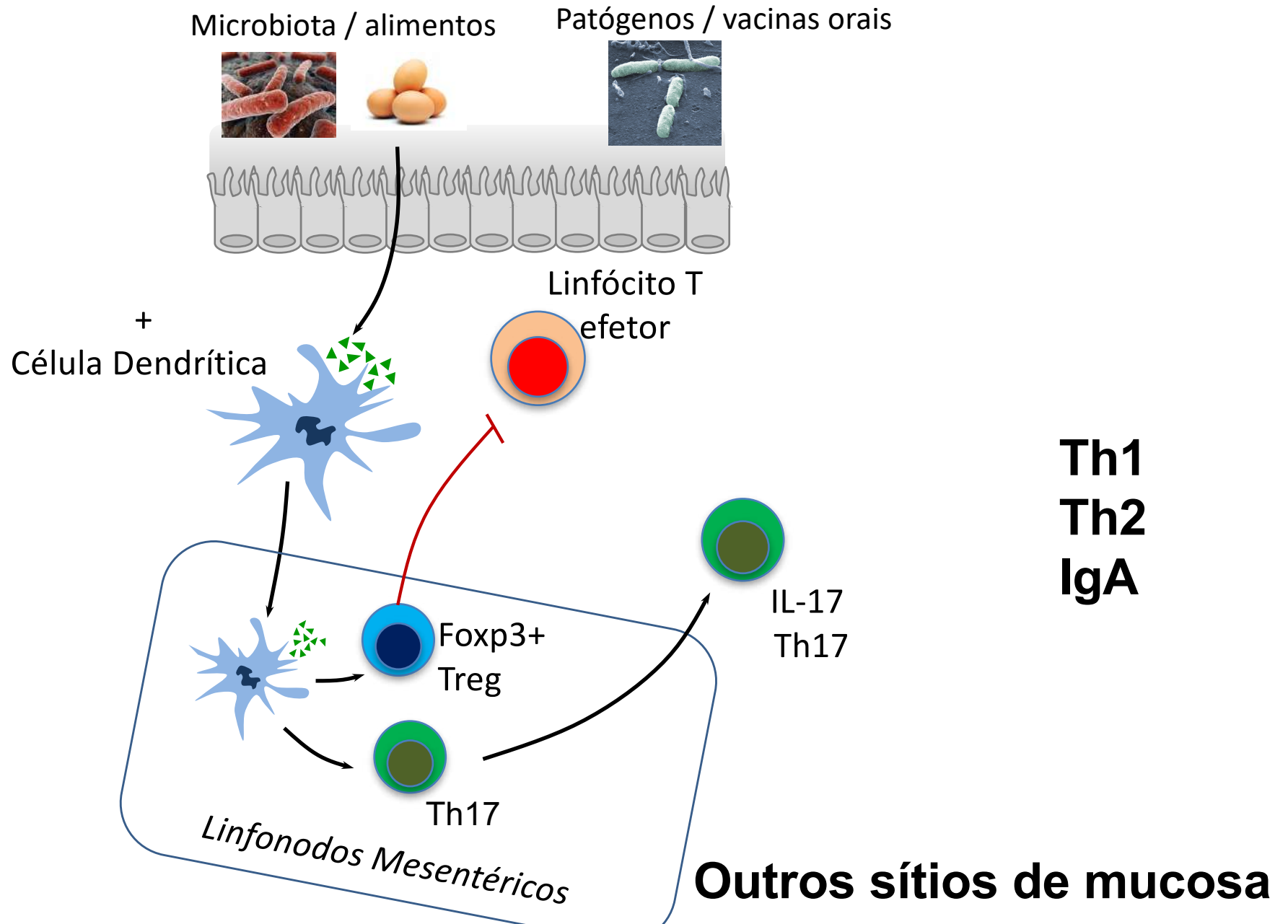


Tolerância Oral



h-tolerized
erized

Ativação de linfócitos especializados



Vacinas Orais/nasais



Table 1 Selected List of Bacterial and Food Antigens Used in Mucosal Immunization Studies in Humans and Animals

Antigen	Results and Comments	Author
<i>Yersinia multocida</i> (chicken cholera)	Oral immunization; protection induced	Pasteur (1880)
<i>Vibrio cholerae</i>	Oral immunization, moderate protection	Klemperer (1892) and Metchnikoff (1903) ^a
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Serum antibodies induced by oral immunization	Calmette and Guérin (1906–1923) ^a
<i>Yersinia pestis</i>		
<i>Corynebacterium diphtheria</i>		Dserzgowdsky (1910) and Enlows (1925)
<i>Shigella dysenteriae</i>	Limited protection	Besredka (1919, 1927)
<i>Salmonella typhi</i>	Oral immunization preferable to systemic	Vaillant (1922) ^a , Besredka (1919, 1927) and Combiesco et al., (1923)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Protection achieved by nasal immunization	Bull and McKee, 1929
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	Protection achieved by oral immunization	Ross (1930)
Abrin, ricin, robin	Partial protection Oral immunization results in systemic and mucosal protection	Combiesco and Calab (1924) and Ehrlich (1891a, 1891b)
Cow's milk and whey	Prevention of anaphylaxis by feeding	Besredka (1909)
Cow's milk, ox blood, egg white, zein, oats	Decrease in systemic reactivity after prolonged but not short ingestion of these antigens	Wells and Osborne (1911)
Dinitrochlorobenzene	Inhibition of systemic (skin) reactivity after hapten feeding; inability to suppress skin sensitivity by oral immunization in previously sensitized animals ^b	Chase (1946)
Poison ivy	Oral ingestion results in decreased skin reactivity in a few studies; discouraged for lack of efficacy	Stevens (1945)
Horse serum and meat	Sensitization for anaphylaxis	Rosenau and Anderson (1907) ^a
Proteins from rice, corn, and oat flour	Precipitins in serum	Magnus, 1906 ^a

^aData from Bull and McKee (1929), Chase (1946), Gay (1924), Stevens (1945), Klingman (1958), Wells and Osborne (1911), and Calmette (1923).

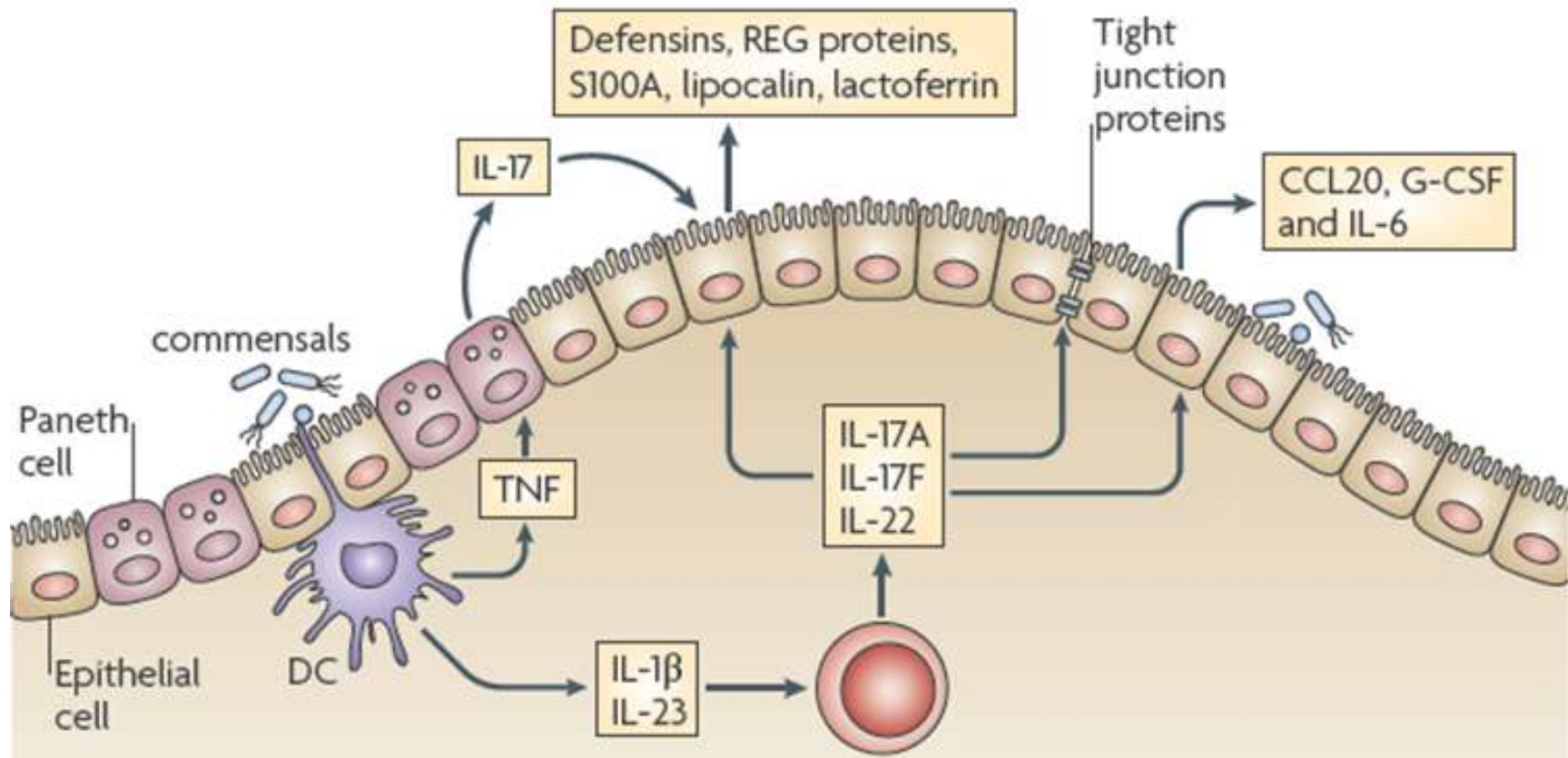
^bSee Table 3.

Circulação de linfócitos especializados entre as diferentes mucosas

- ✓ Imunização por via oral ou nasal pode ser empregada para indução de imunidade em outros tecidos de mucosa, como por exemplo no trato urogenital.

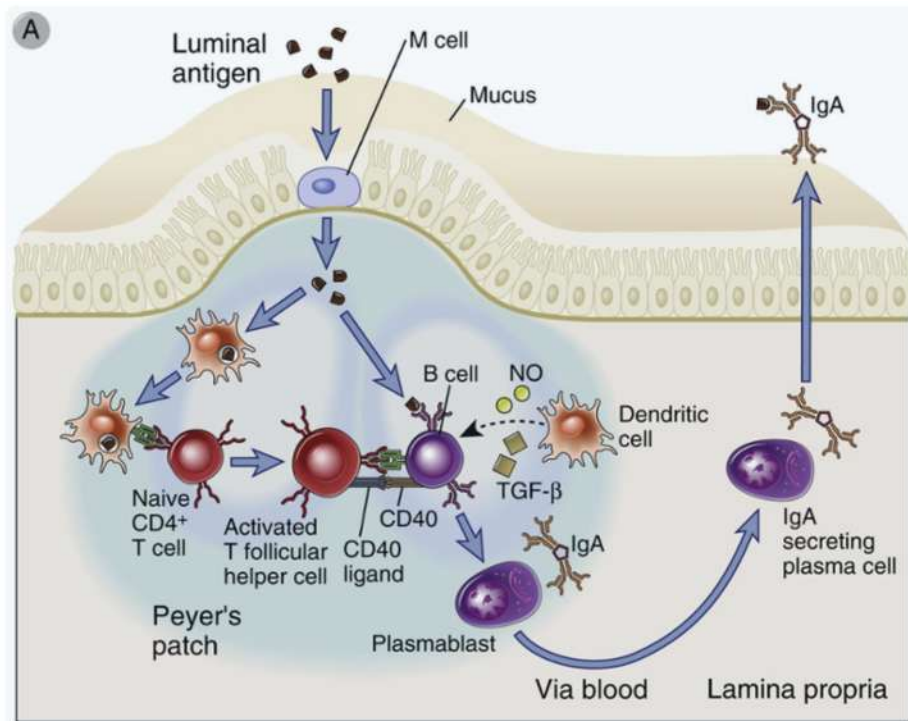
Intranasal immunization is particularly beneficial in eliciting immunity in the female genital tract (Czerkinsky and Holmgren, 2012; Mestecky and Fultz, 1999). For example, intranasal immunization against a variety of sexually transmitted diseases, including human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) (Peacock et al., 2004), herpes simplex virus-2 (HSV-2) (Milligan et al., 2004), human papillomavirus (HPV) (Dupuy et al., 1999; Kawana et al., 2001), and *Chlamydia pneumoniae* (Manam et al., 2013), elicits both B and T cell responses that protect the vaginal tract. Interestingly, although both nasal and vaginal

Th17/22

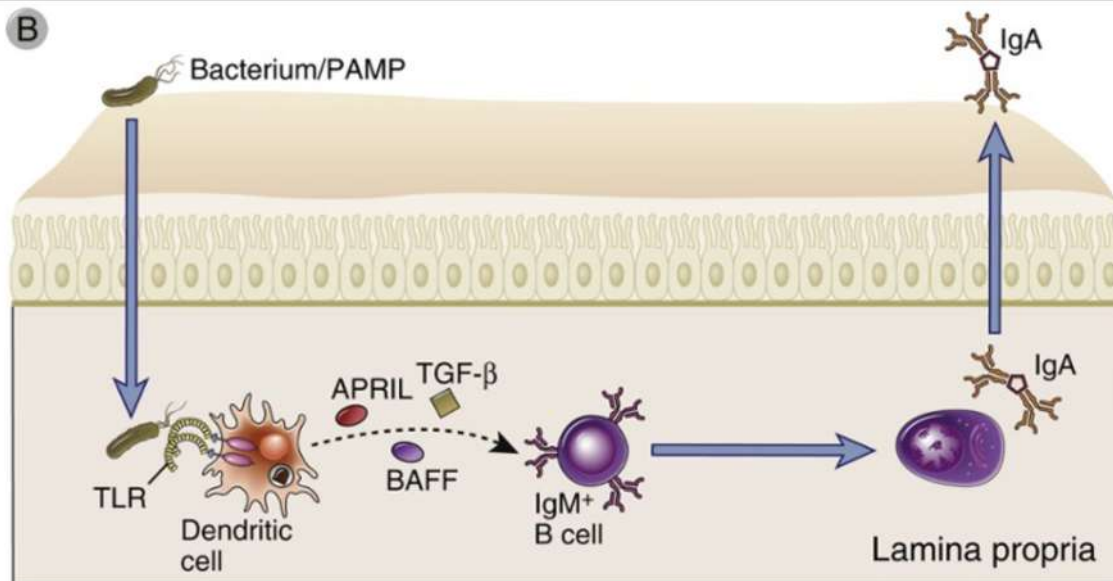


Patógenos extracelulares
Vacinas

Produção de IgA

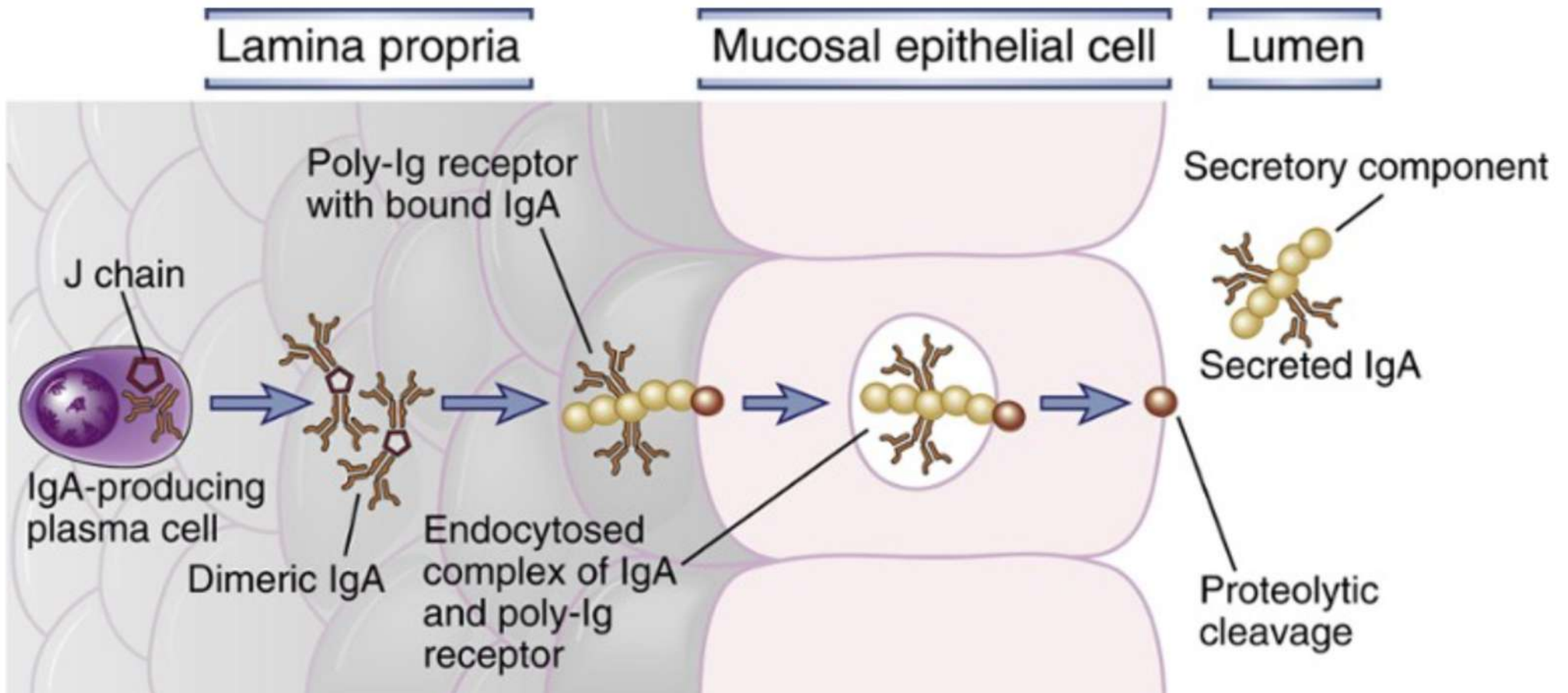


- Pulmão, troca de classe acontece nas tonsilas
- Trato urogenital: IgG



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

Secreção de IgA

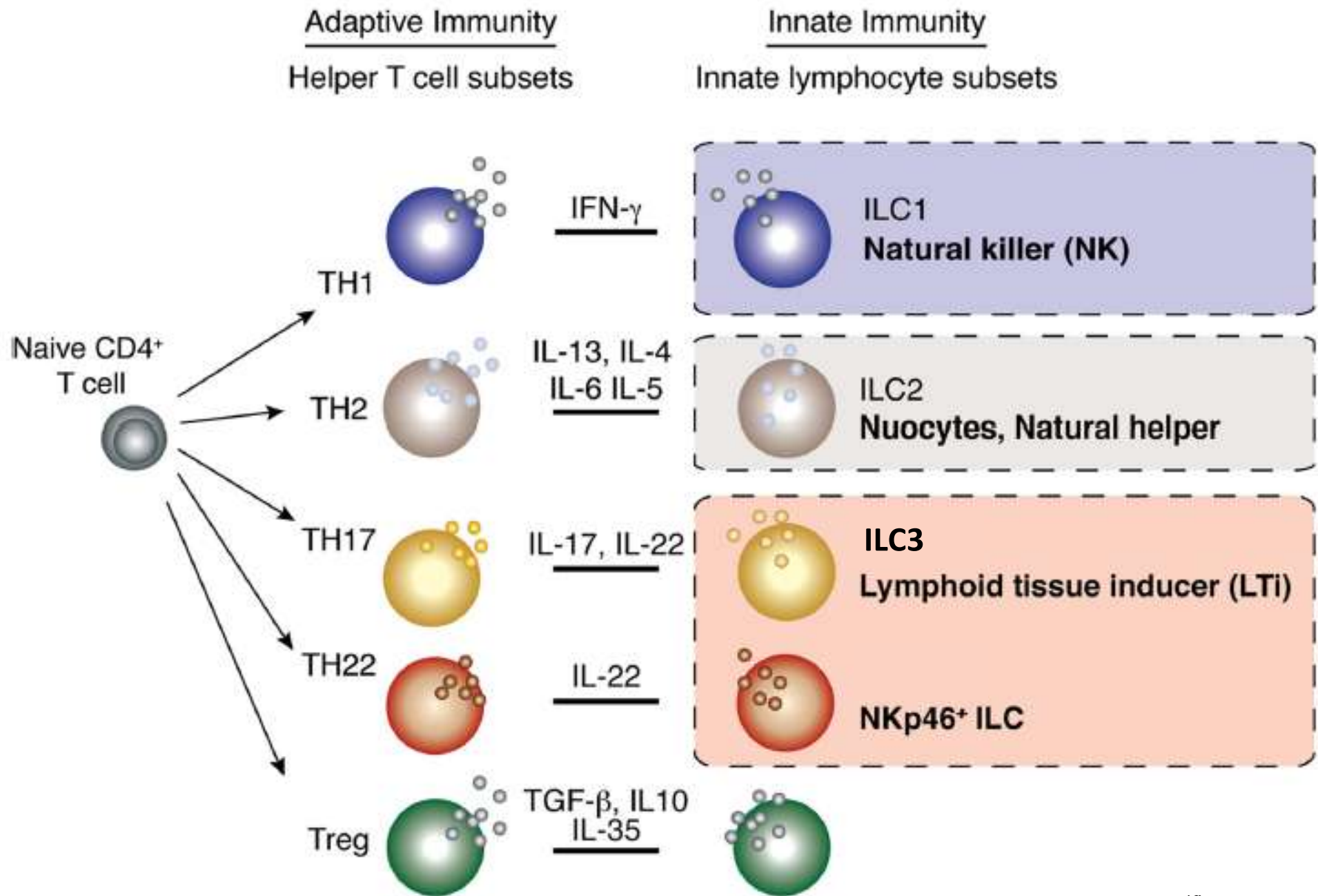


*Leite Materno

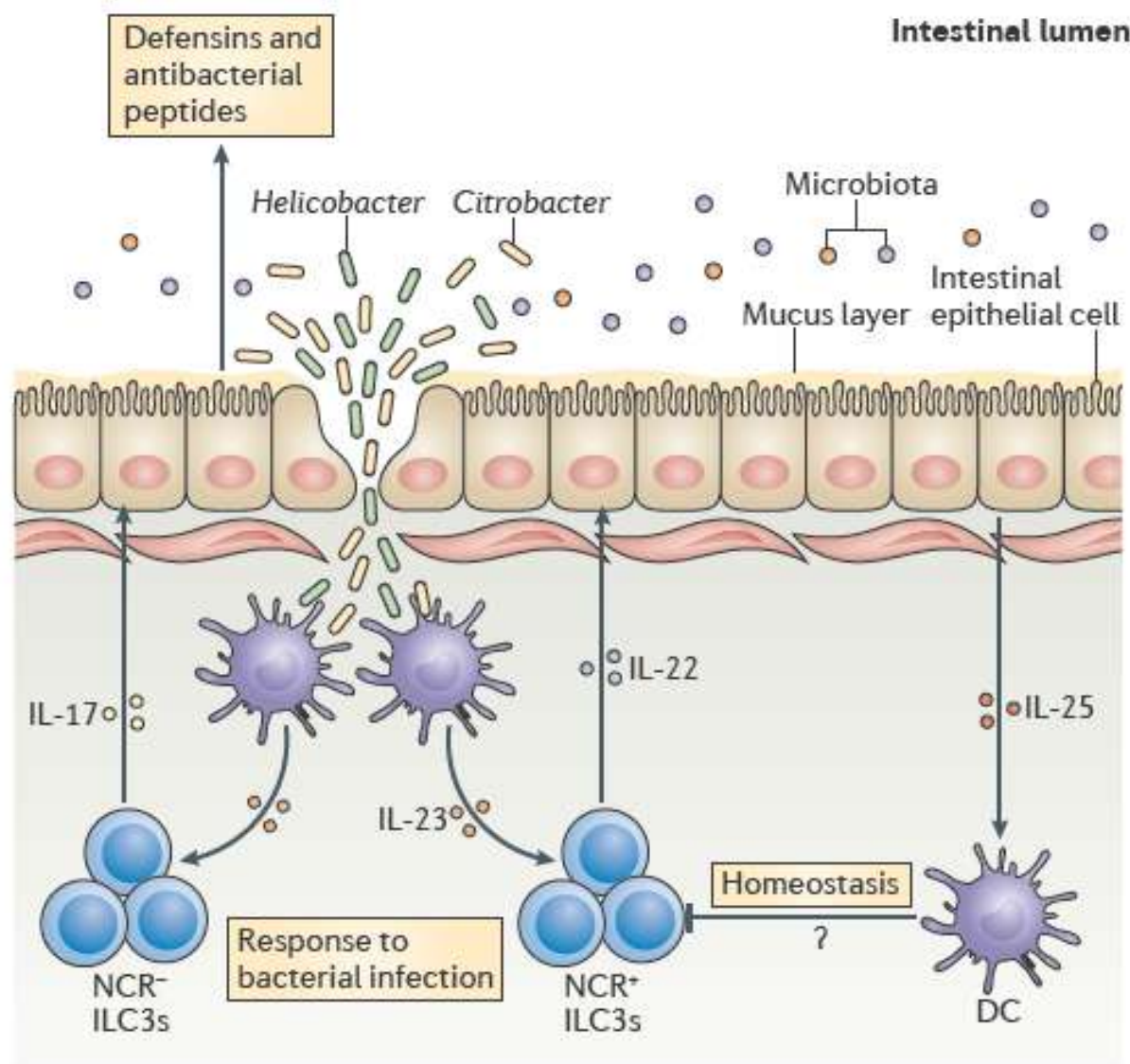
* Pele???

* Grande parte da microbiota associada às mucosas está recoberta por IgA

Innate Lymphoid Cells (ILCs)



ILCs – Função no intestino e pulmão

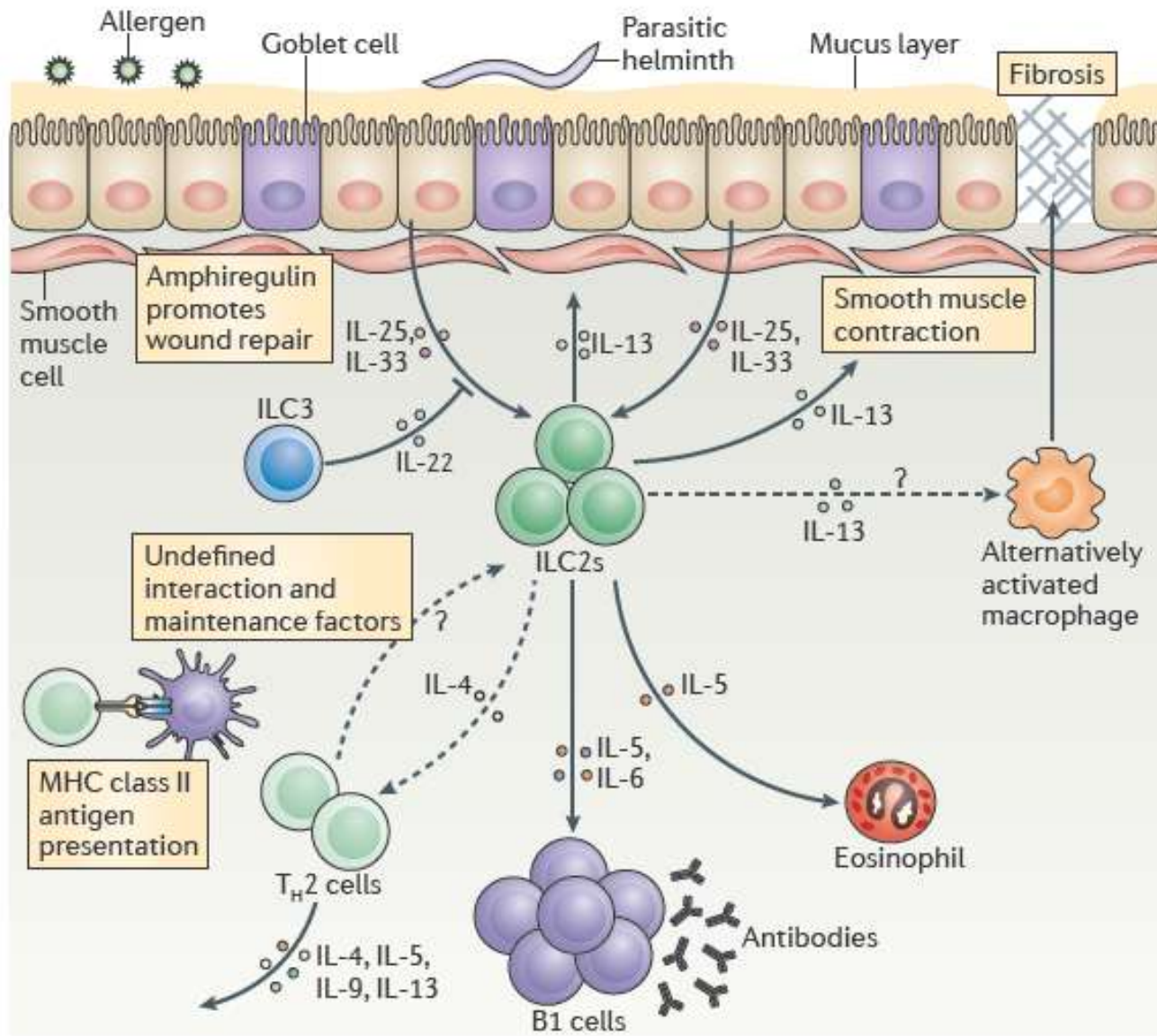


ILC1: imunidade contra bactérias intracelulares

ILC2: indução da produção de muco, recrutamento de eosinófilos

ILC3: Produção de peptídeos antimicrobianos, Reforço da barreira

ILCs – Função no intestino e pulmão



ILC1: imunidade contra bactérias intracelulares

ILC2: indução da produção de muco, recrutamento de eosinófilos

ILC3: Produção de peptídeos antimicrobianos, Reforço da barreira

Diferentes subtipos de ILC colonizam diferentes tecidos de barreira:

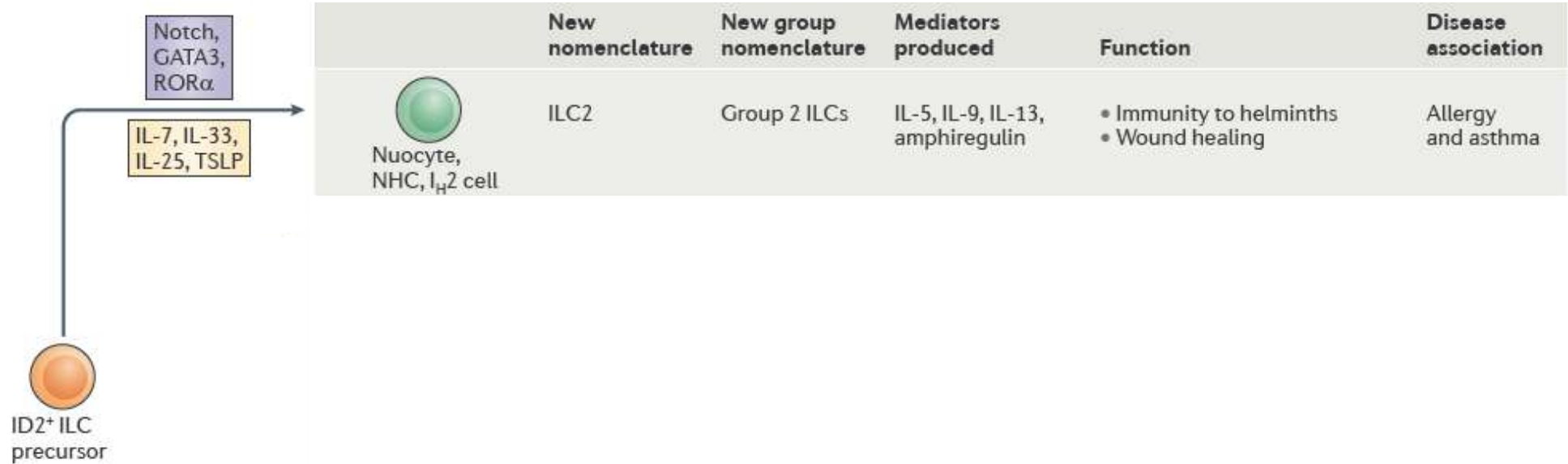
Pulmão

Pele

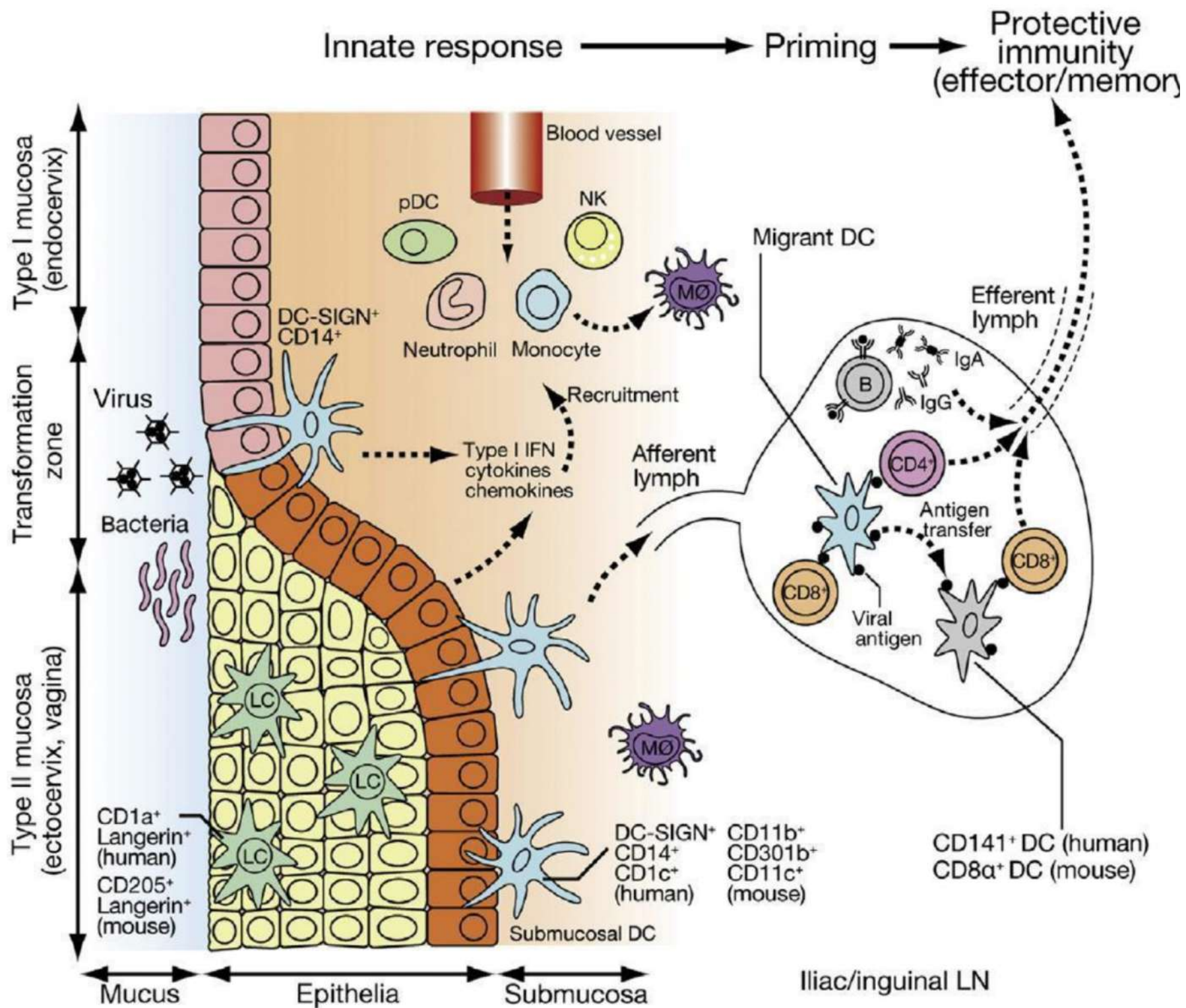
Intestino

Trato urogenital

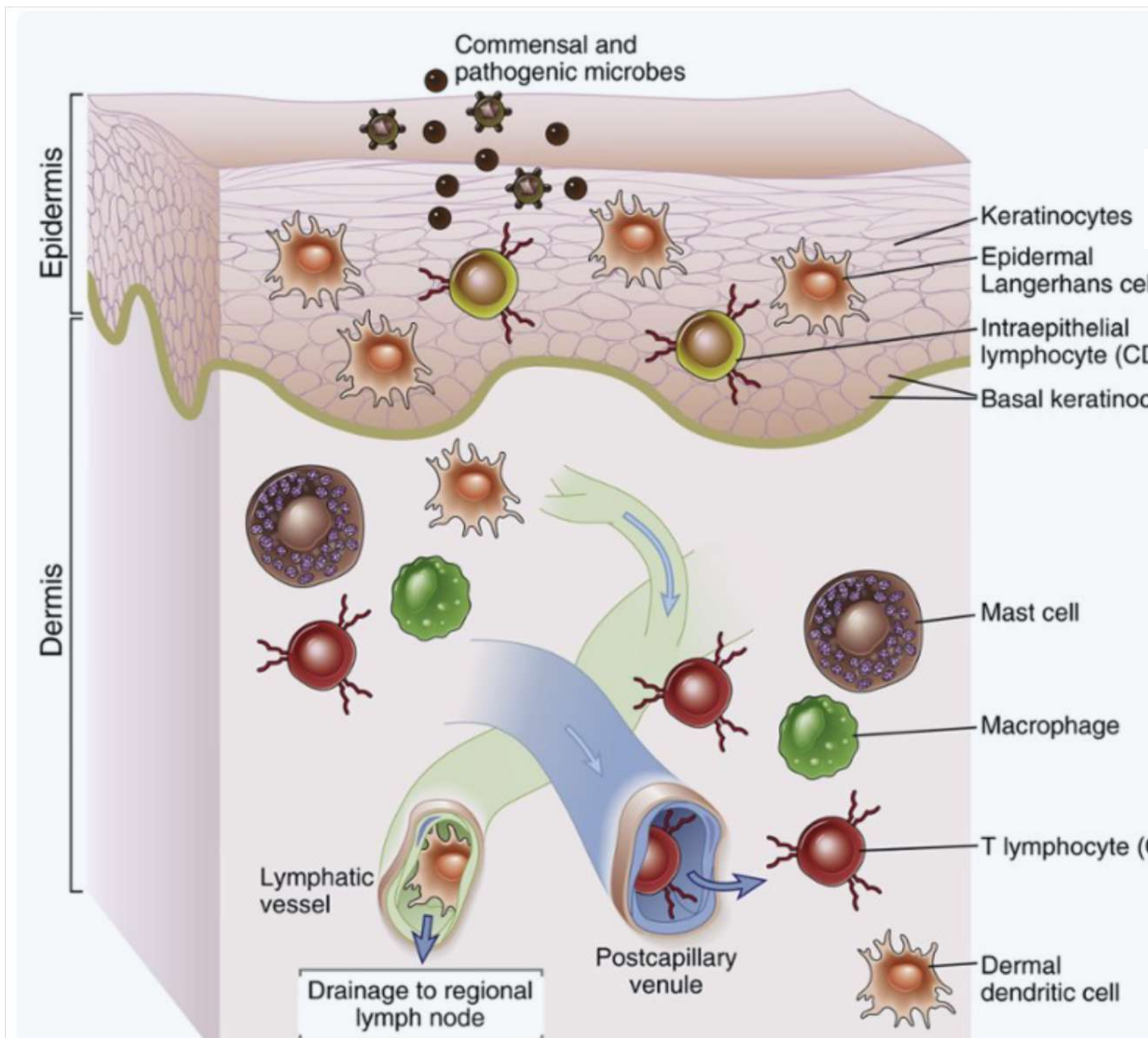
Função de linfócitos inatos e adaptativos e associação com doença



SISTEMA IMUNE DO TRATO GENITO-URINÁRIO

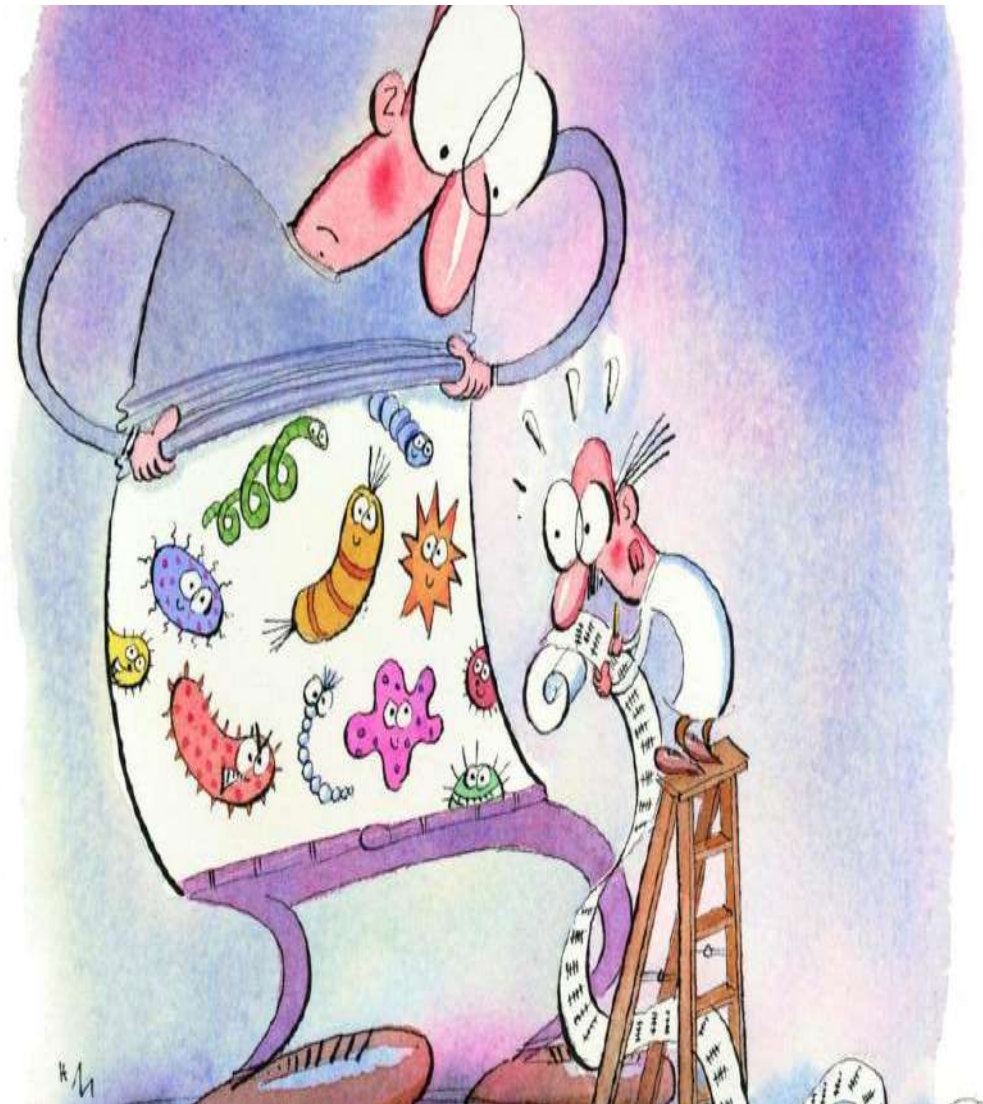


SISTEMA IMUNE CUTÂNEO

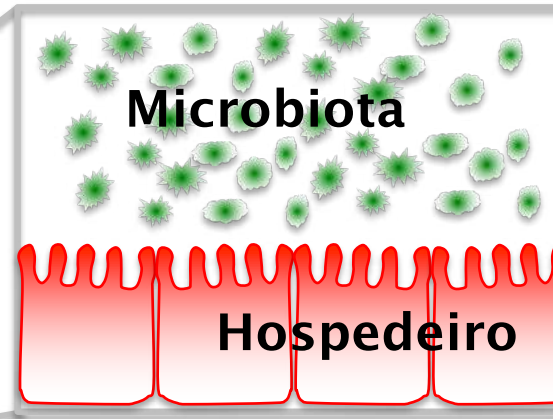


Defensins
Calprotectins

Microbiota e imunidade de mucosa

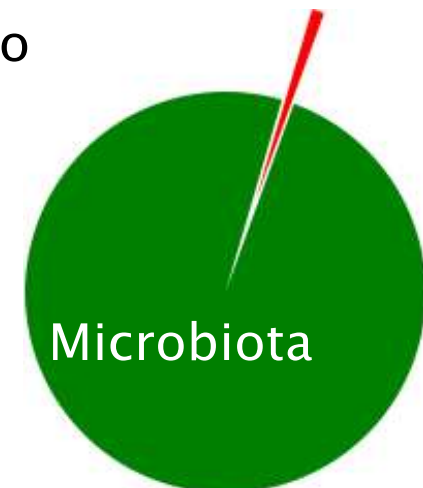
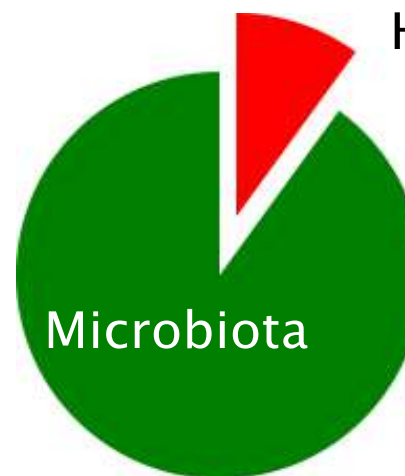


'Meta'organismo humano

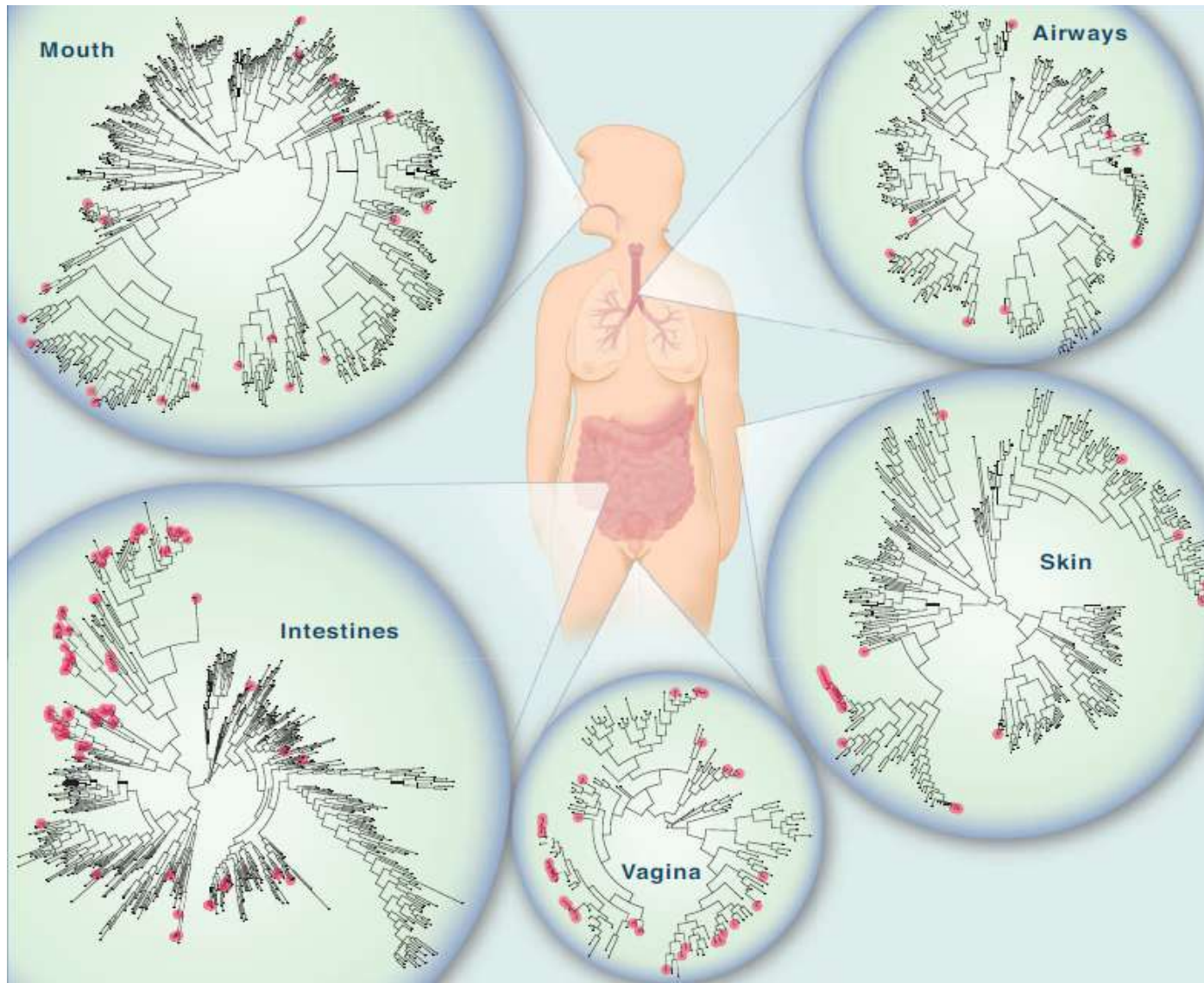


Células no seu corpo

Genes no seu corpo



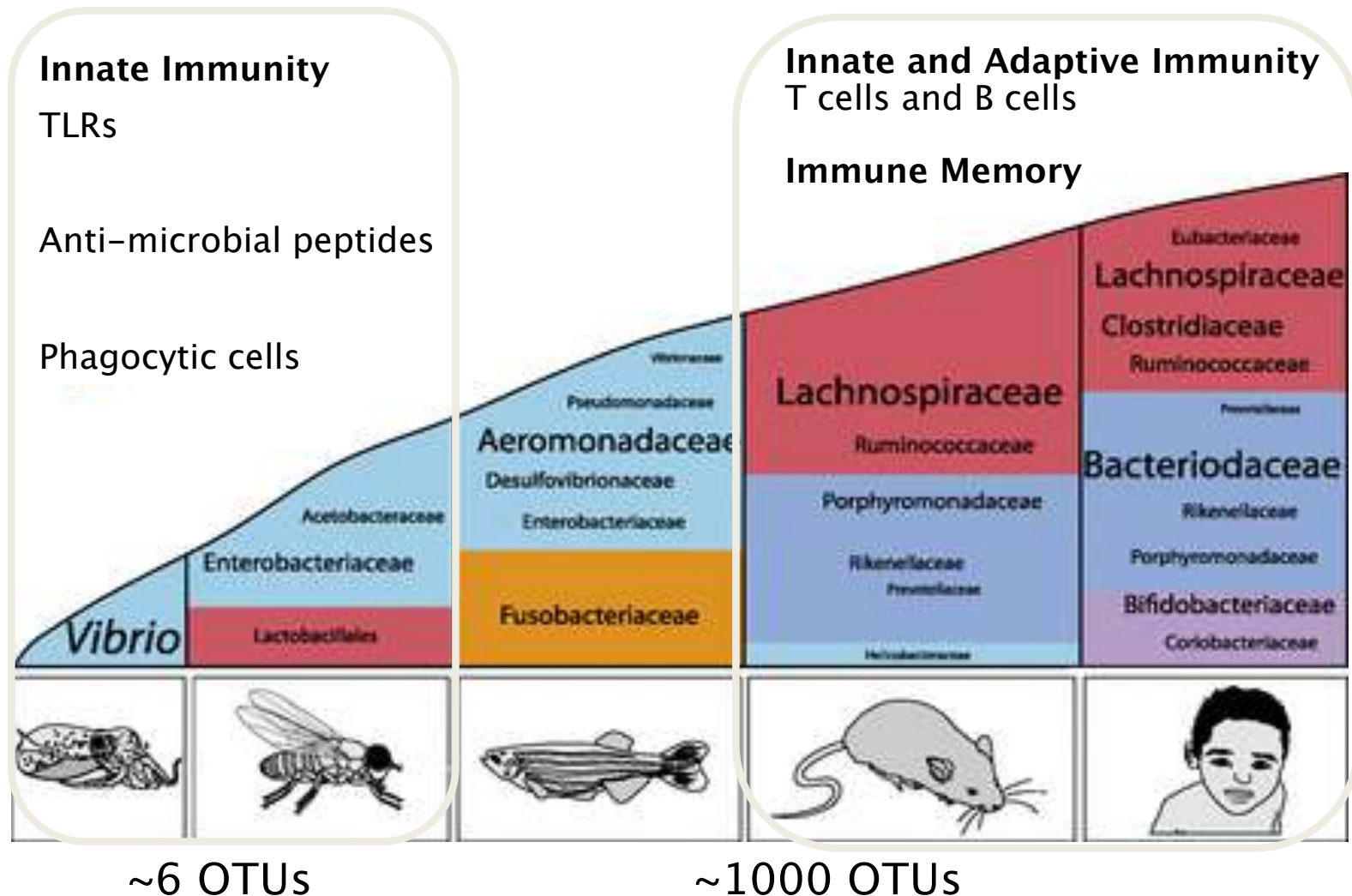
'Meta'organismo humano

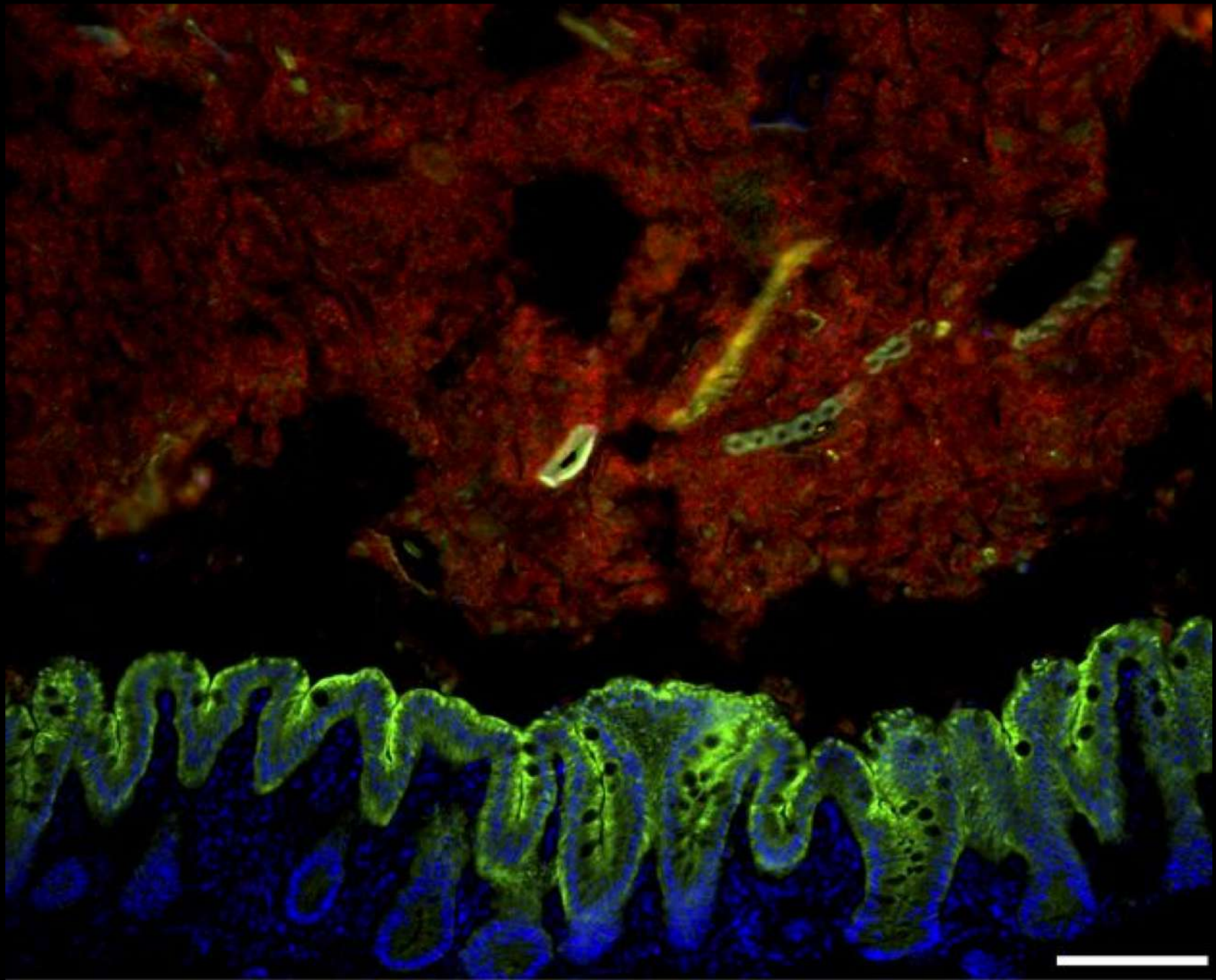


Fisiologia

- Absorção de Nutrientes
- Síntese de Vitaminas
- Metabolismo de bile e hormônios
- Fermentação de carboidratos
- Comportamento e Cognição
- **Sistema Imunológico**

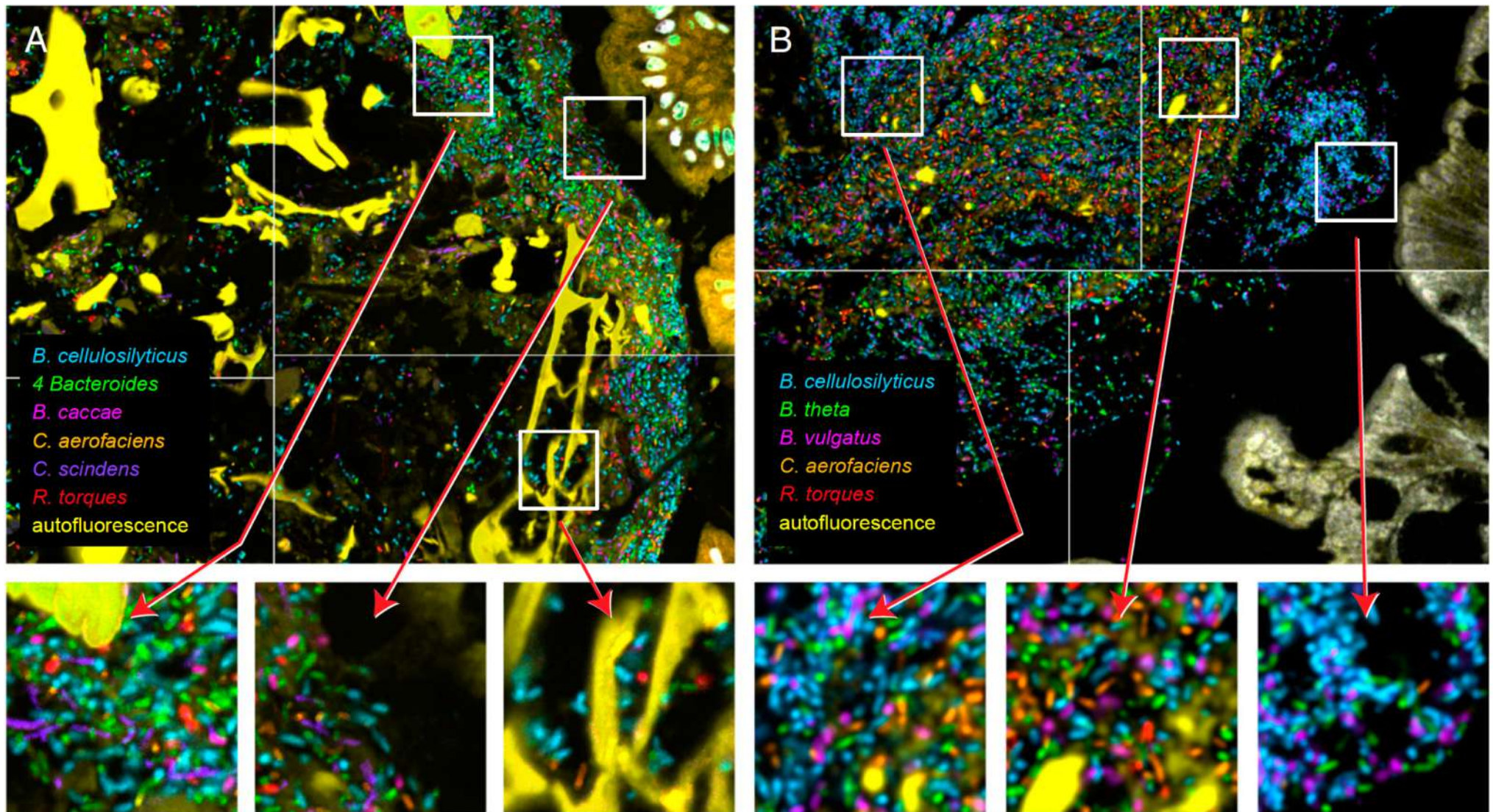
Complexidade da microbiota aumentou à medida em que o sistema imune evoluiu

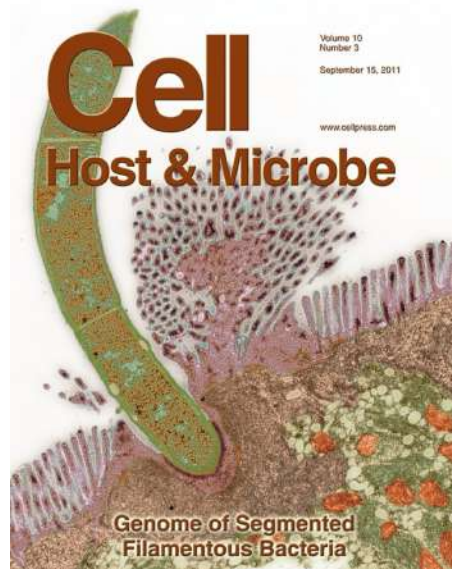
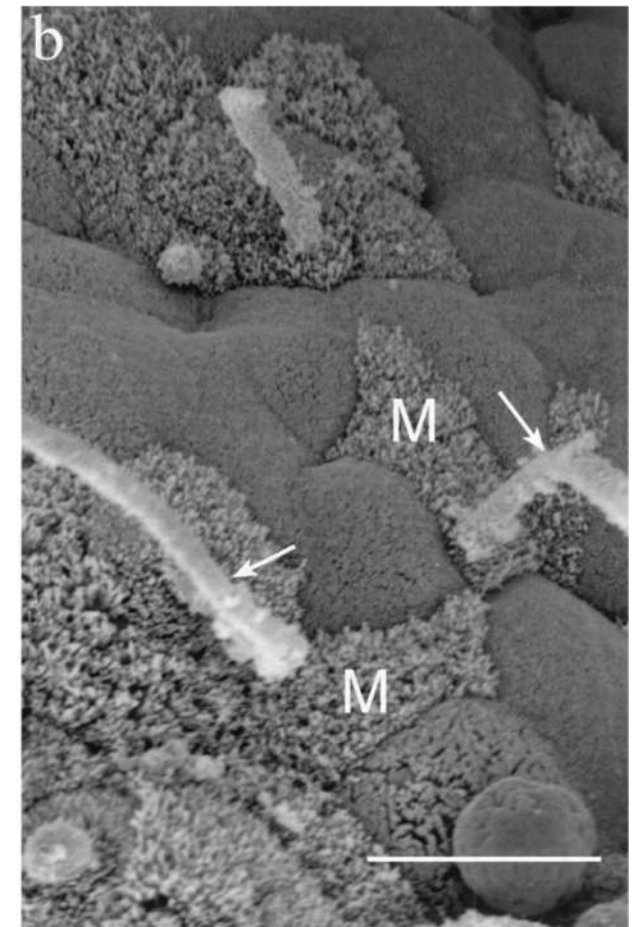
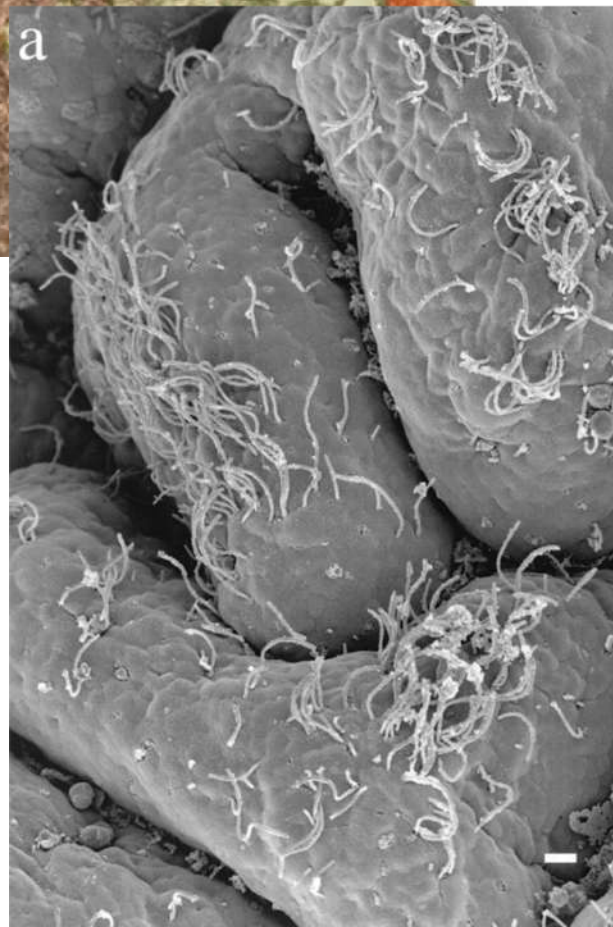
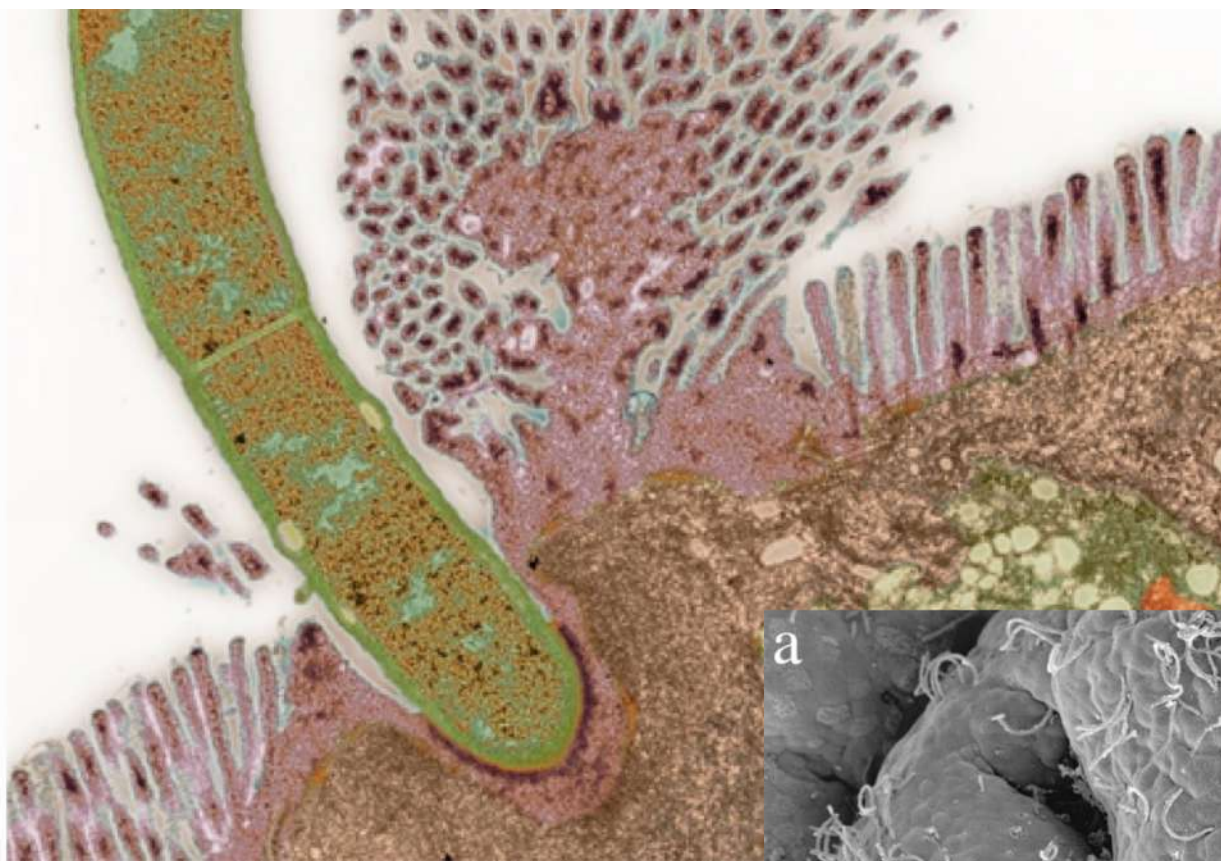




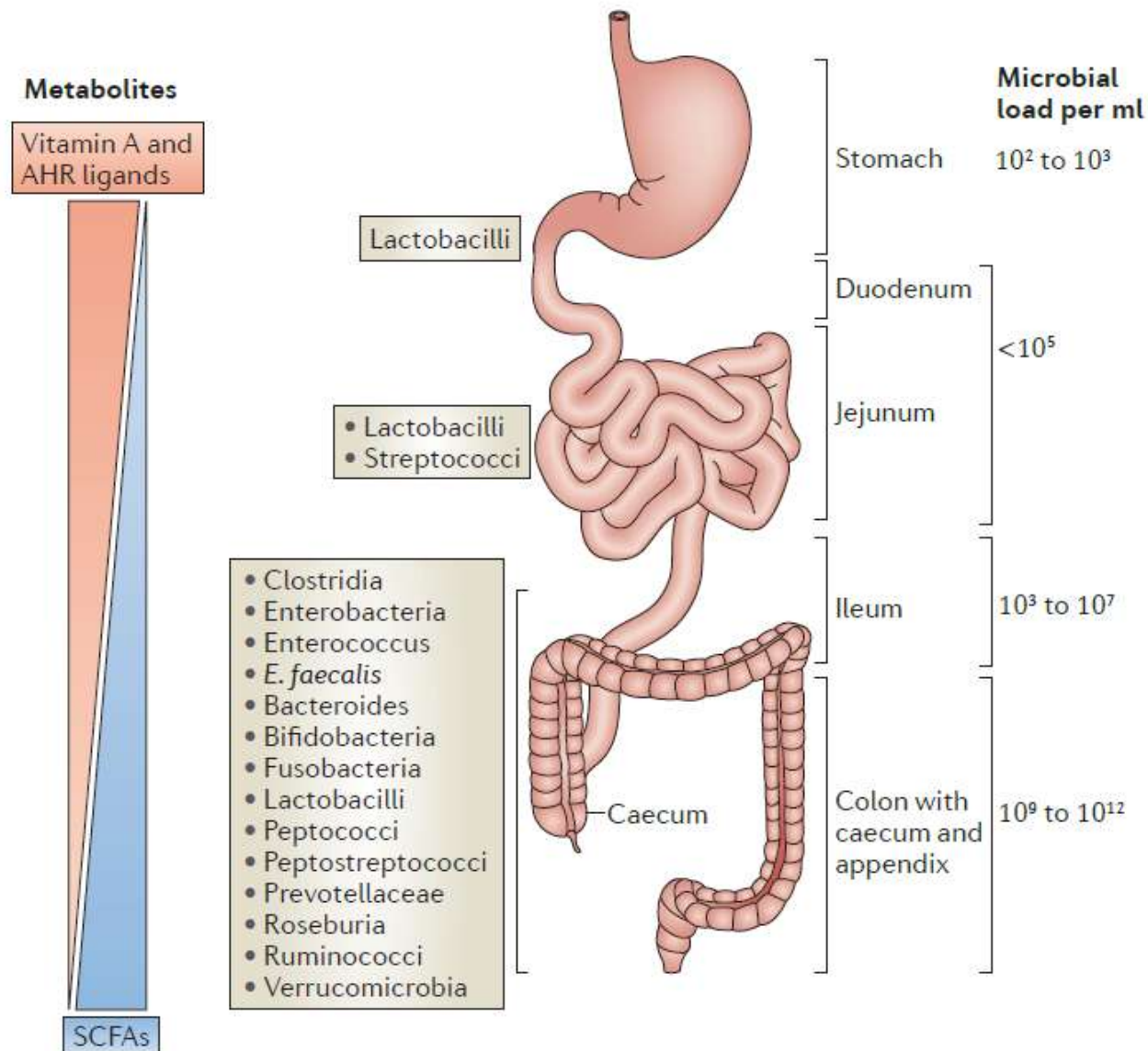
DAPI/Pan-Ker/eubacterial probe

Mapa 3D da Microbiota Intestinal

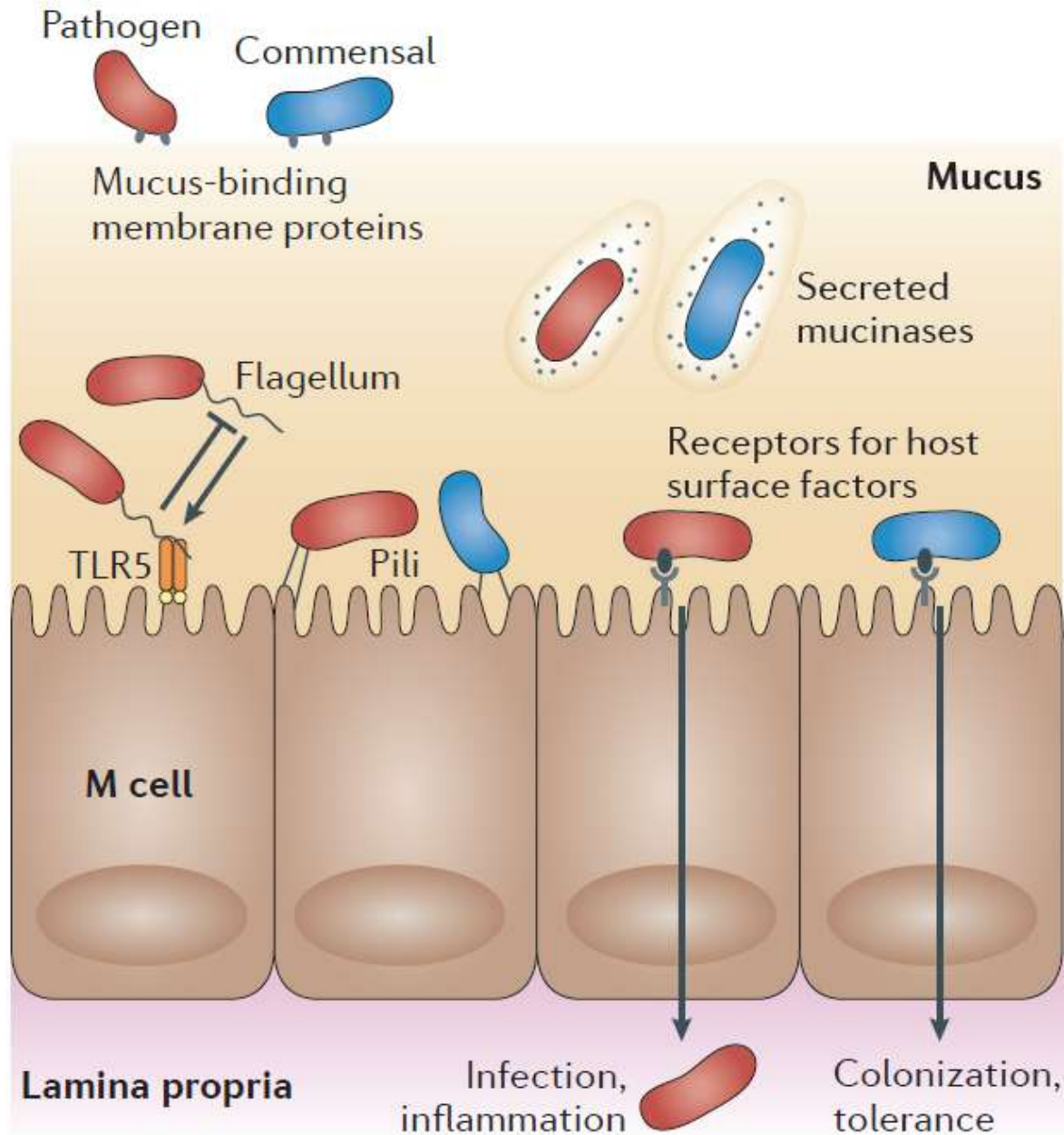




Distribuição das comunidades microbianas ao longo do intestino



Microbiota

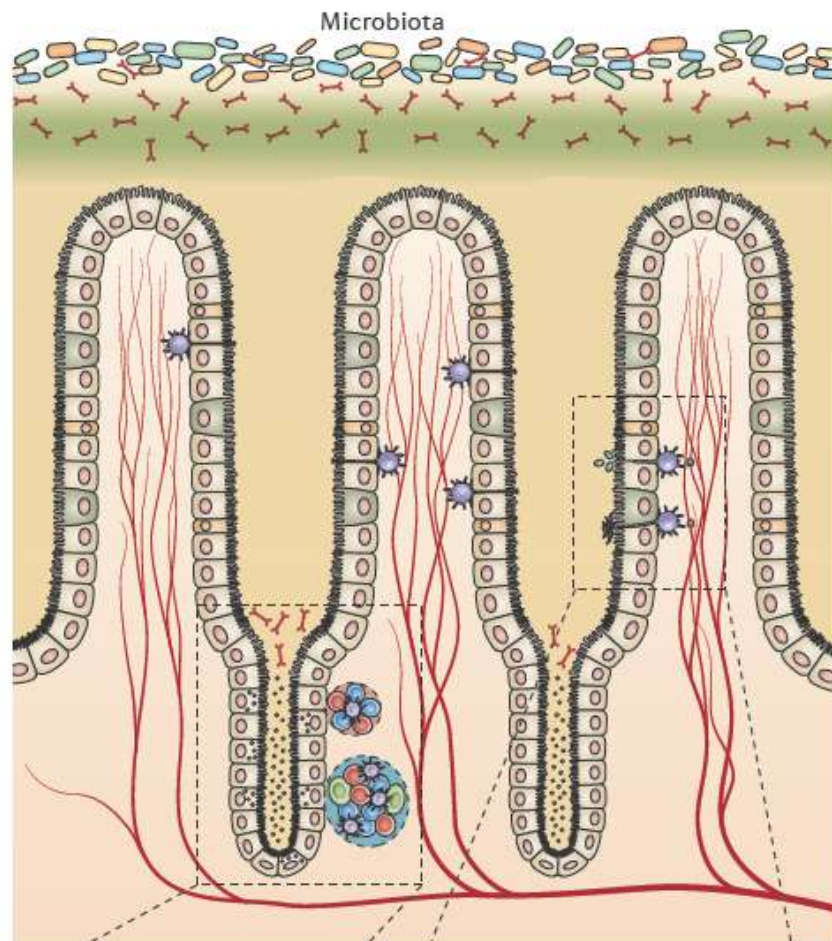


- ✓ Competem com patógenos
- ✓ Metabólitos utilizáveis pelo hospedeiro
- ✓ Degradação de produtos tóxicos
- ✓ Modulação do sistema imune
- ✓ Síntese de vitaminas (B12, K)

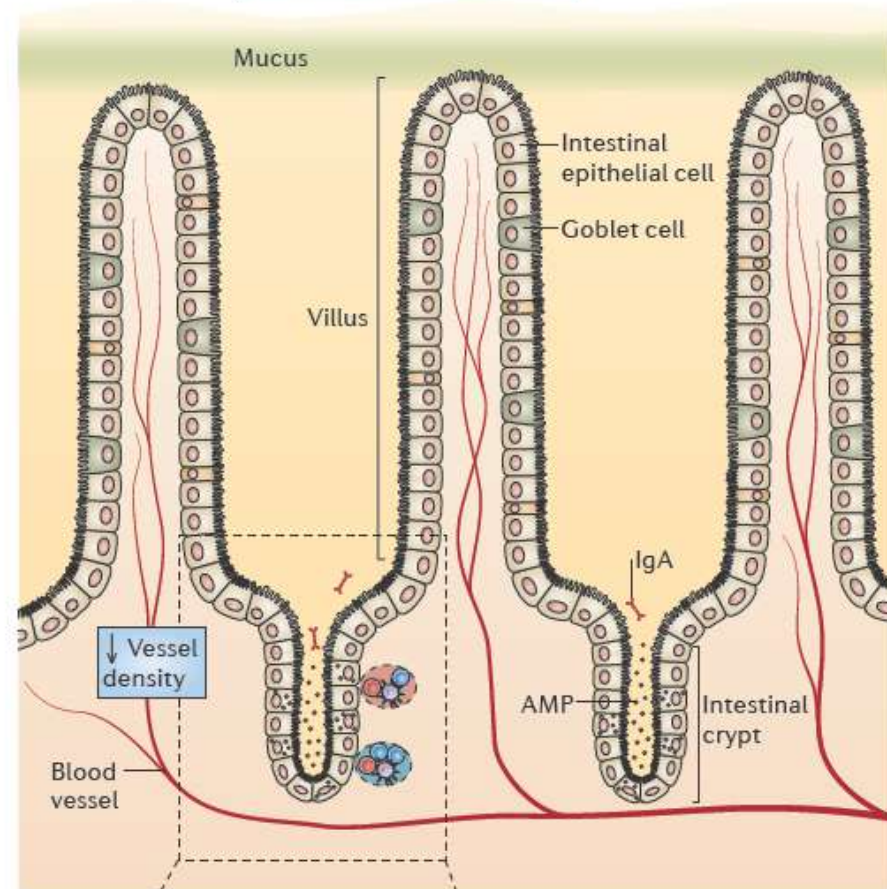
Microbiota



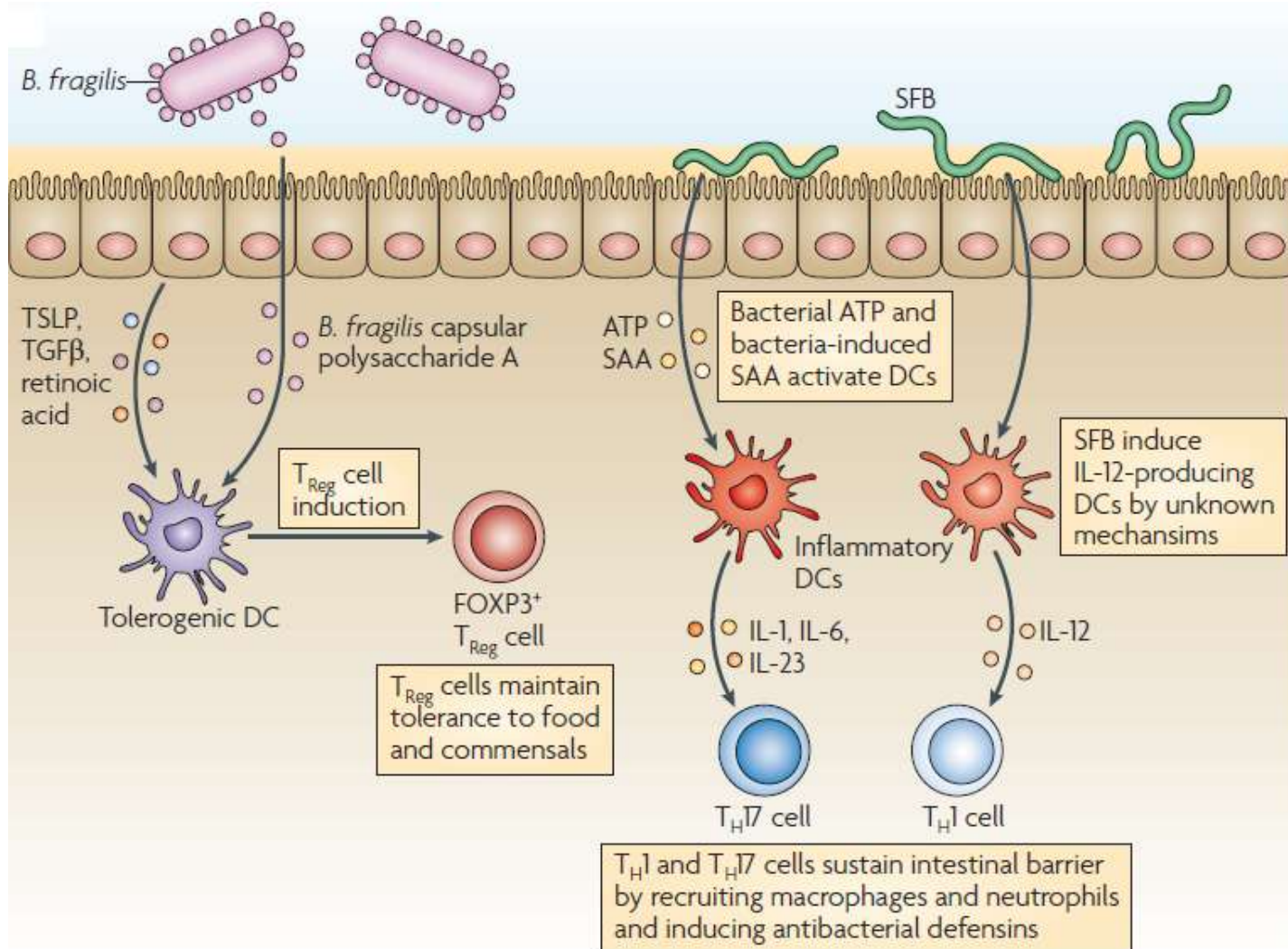
Conventionally raised mice



↓ Mucus thickness
Altered mucus properties

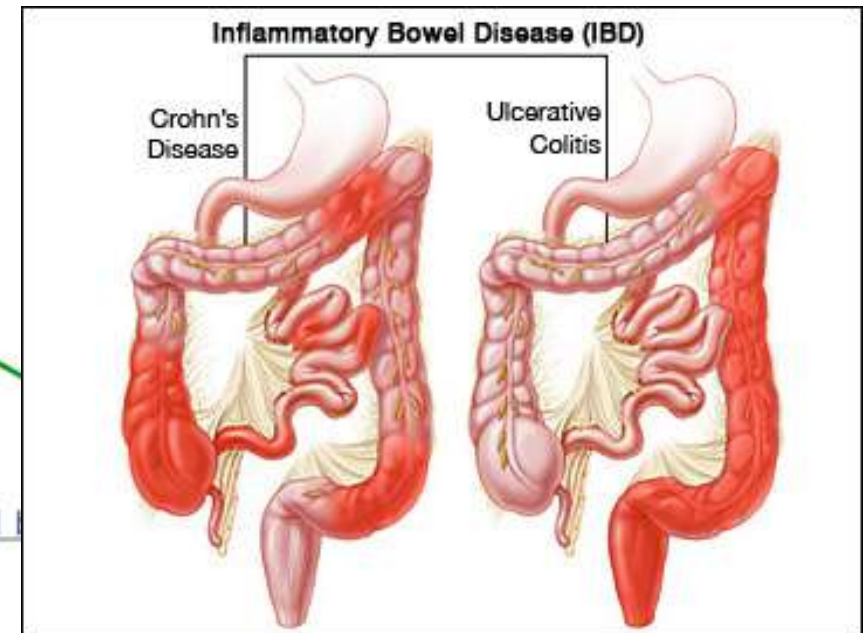
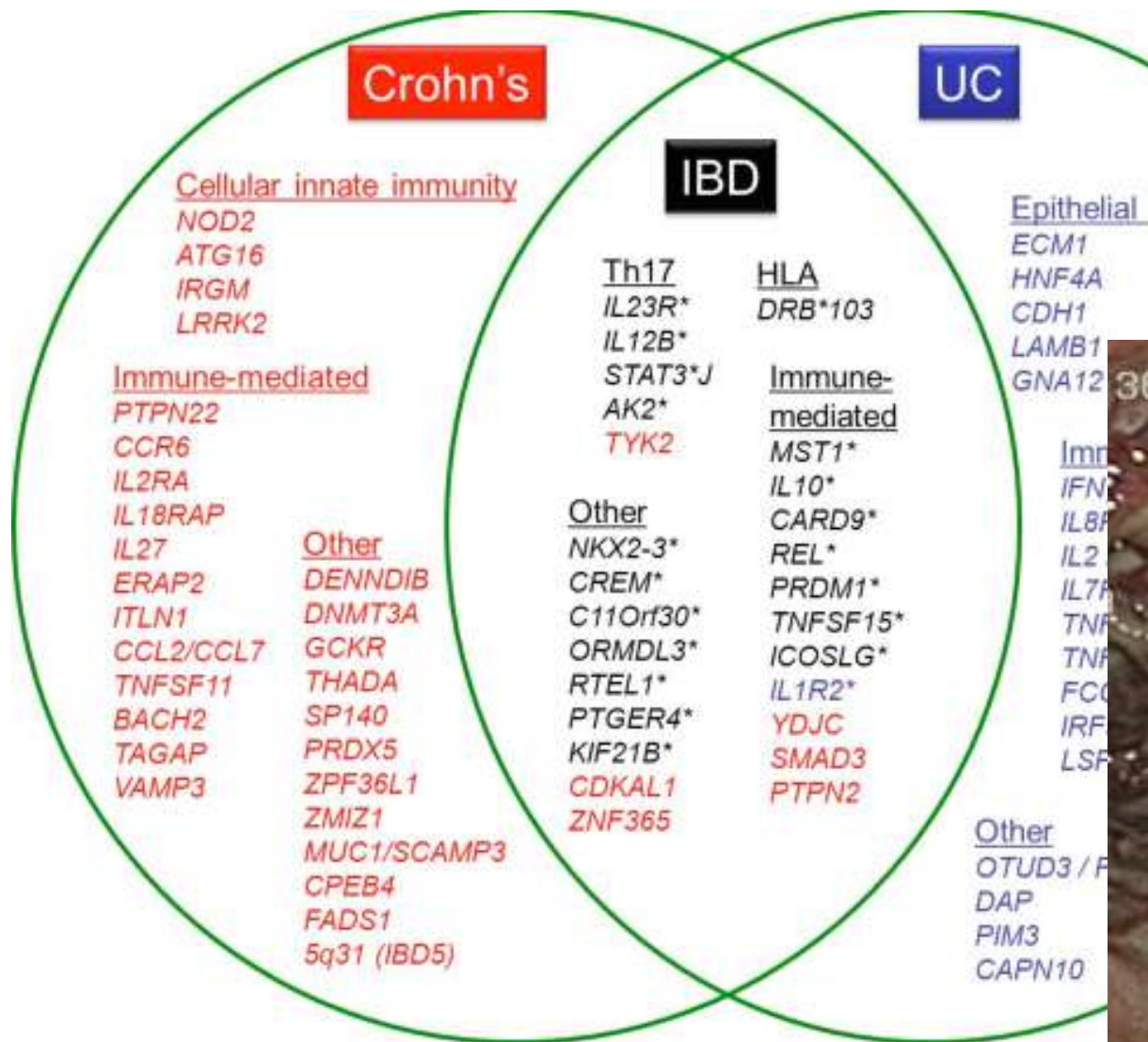


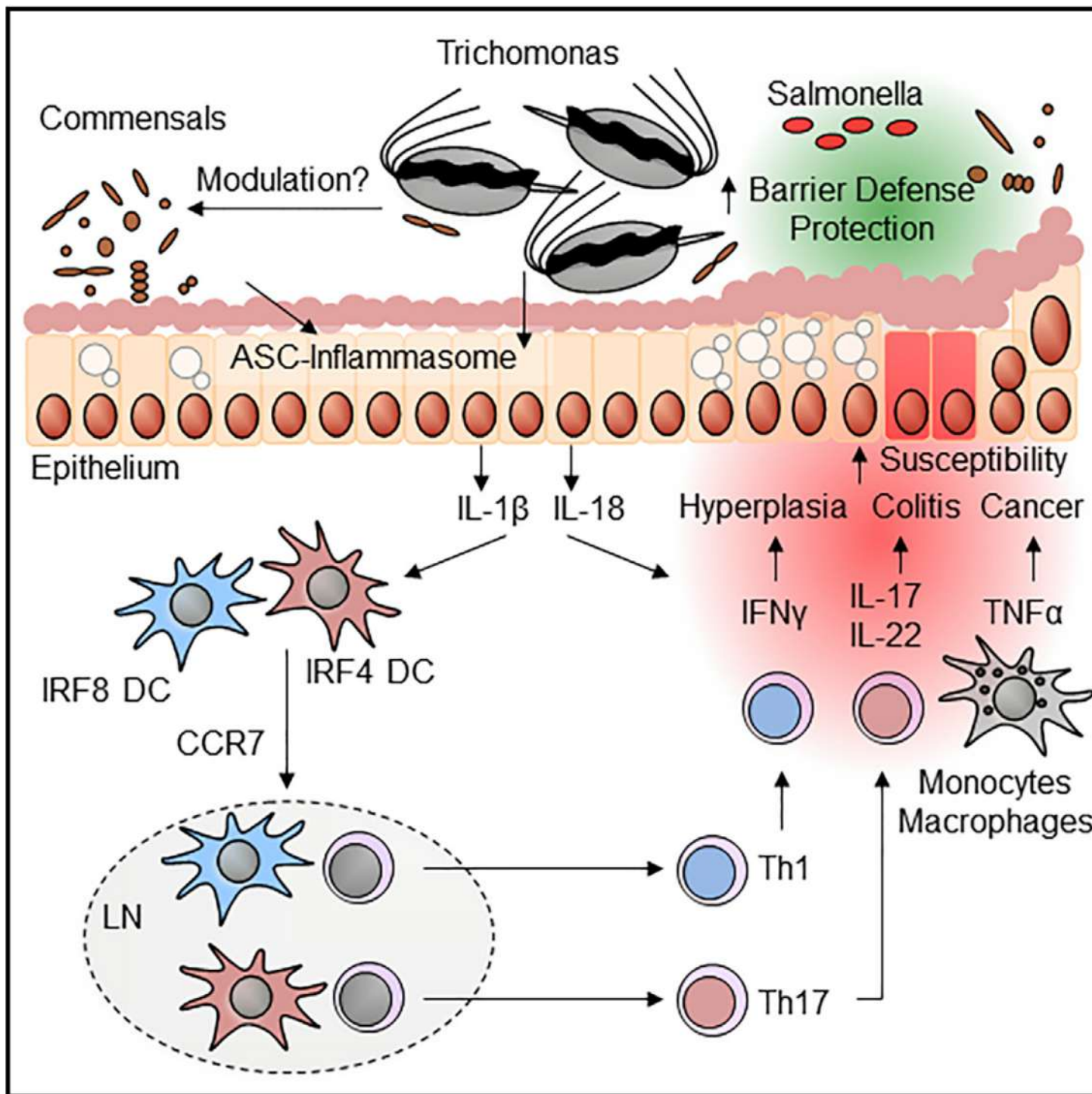
Microbiota



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

Doenças inflamatórias intestinais





Intestino:

- *Crohn's Disease*
- *Colite Ulcerativa*
- *Câncer*

Estômago

- *Úlcera, câncer colorretal*

Trato Urogenital

- *Câncer*

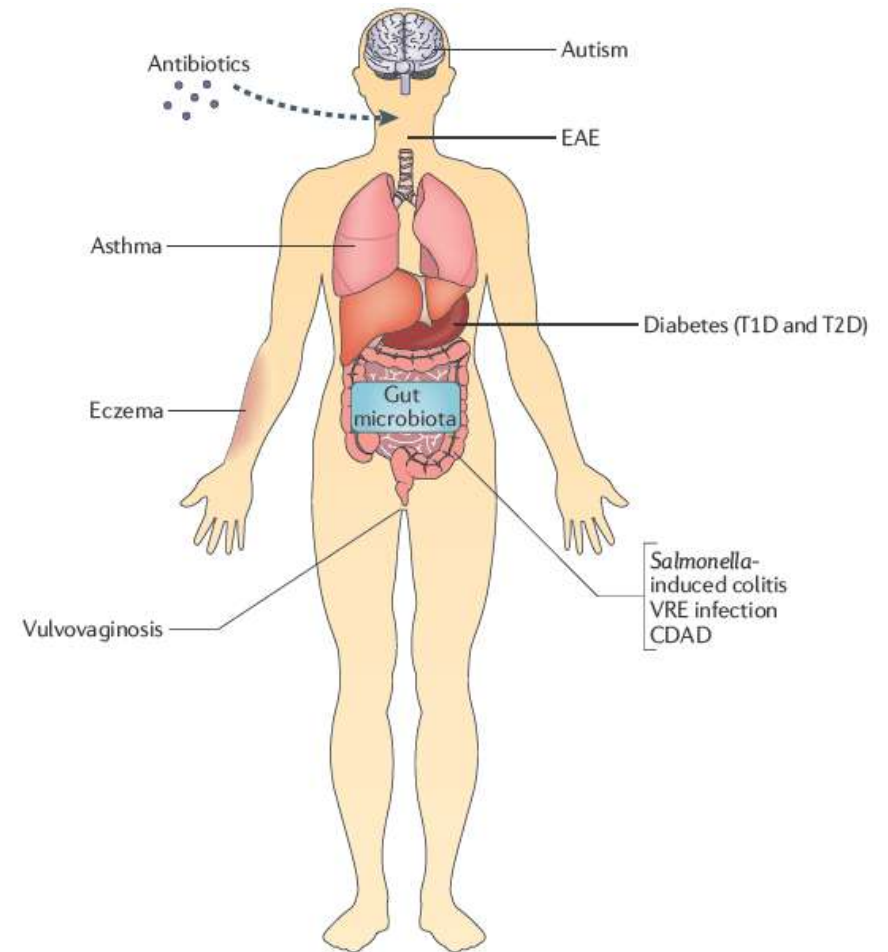
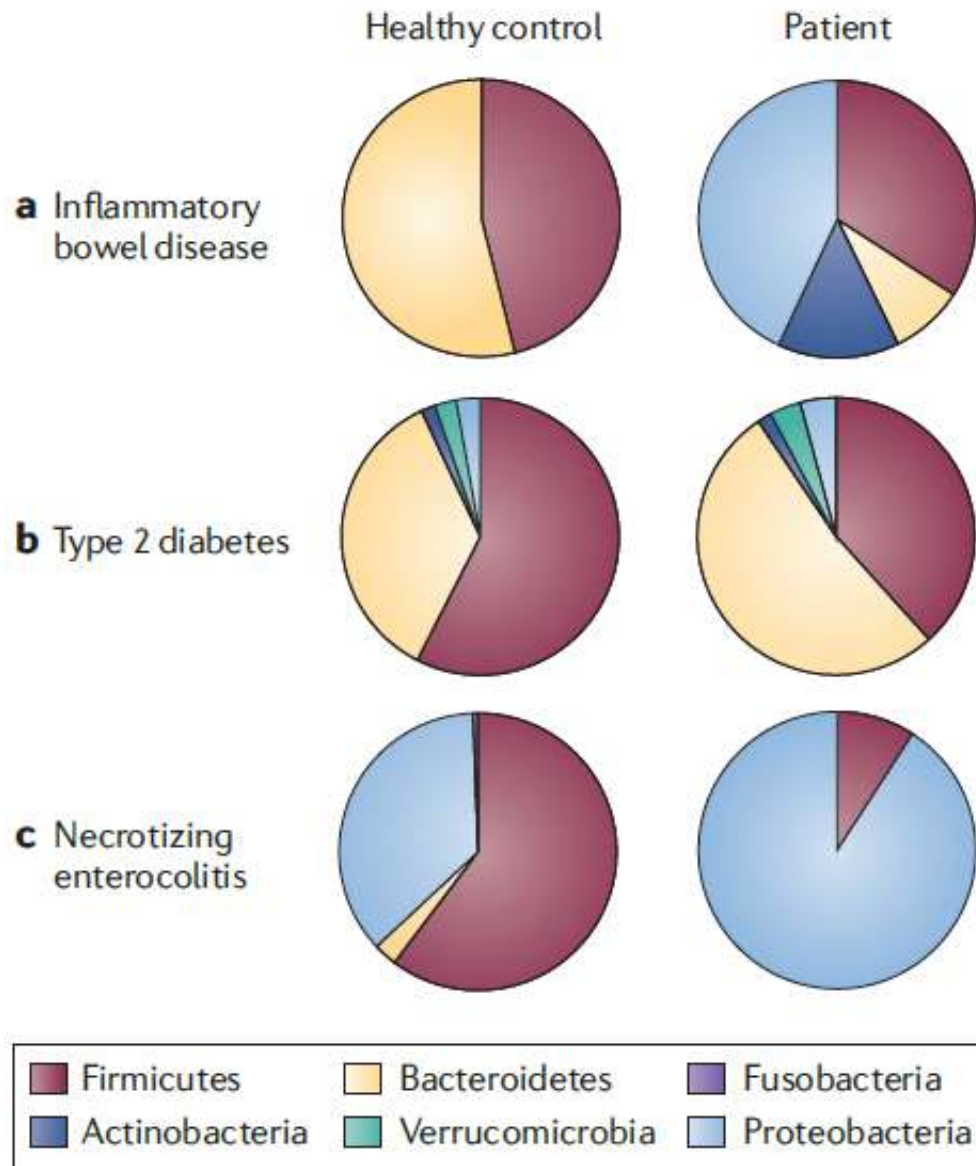
Pulmão

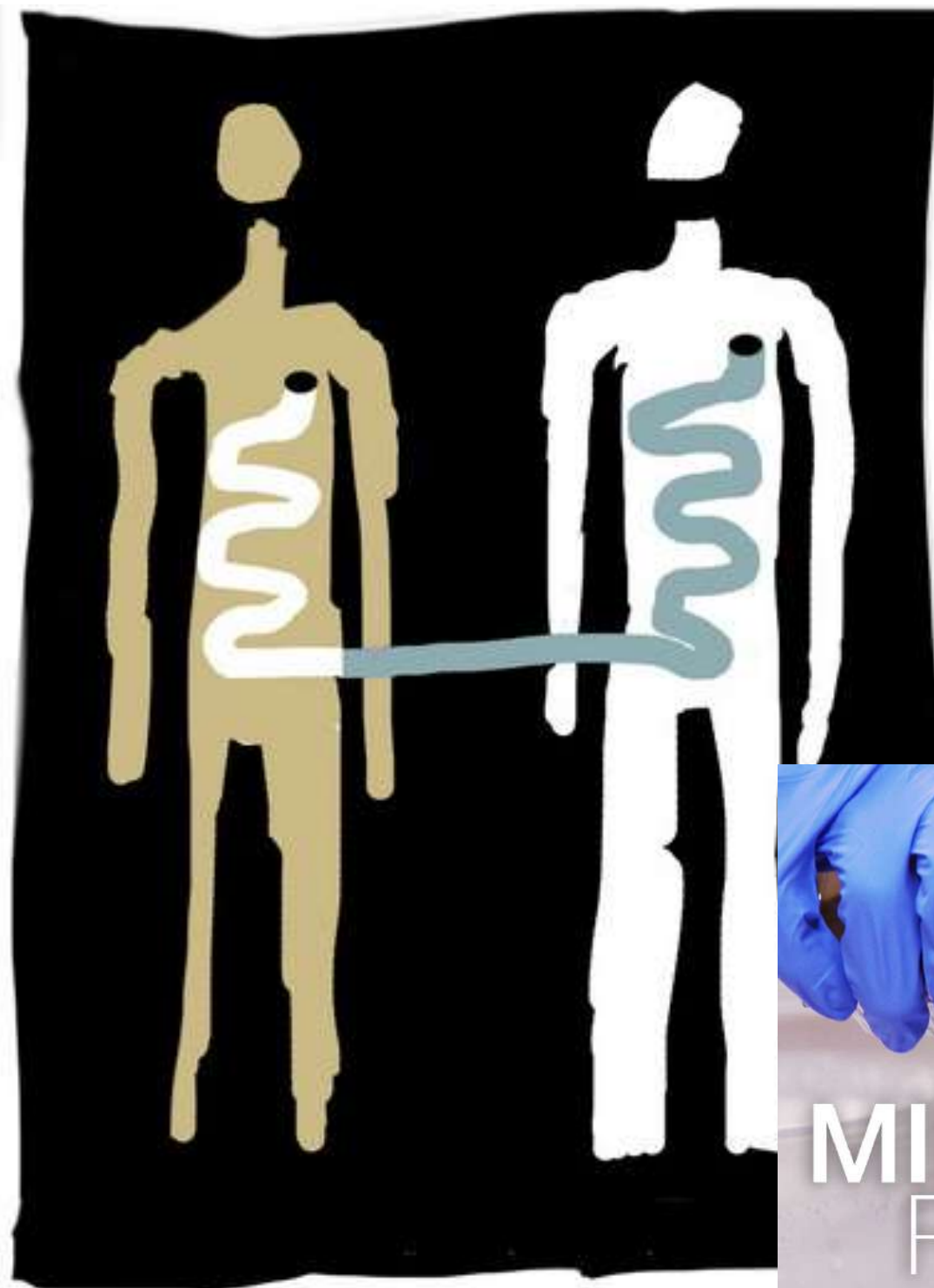
- *Fibrose cística*

Pele:

- *Psoríase*

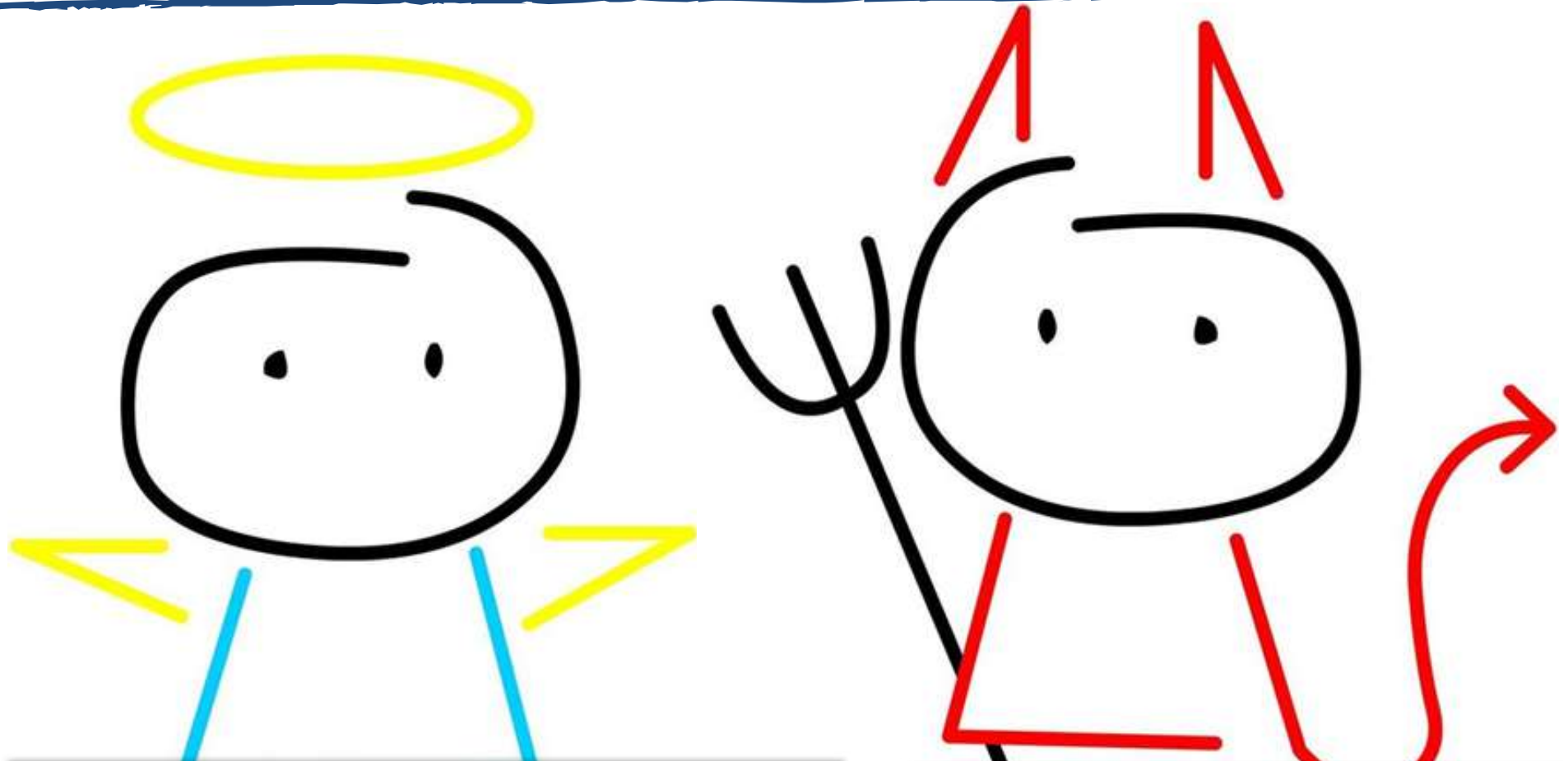
Disbiose x Doença





MIRACLE
POOP

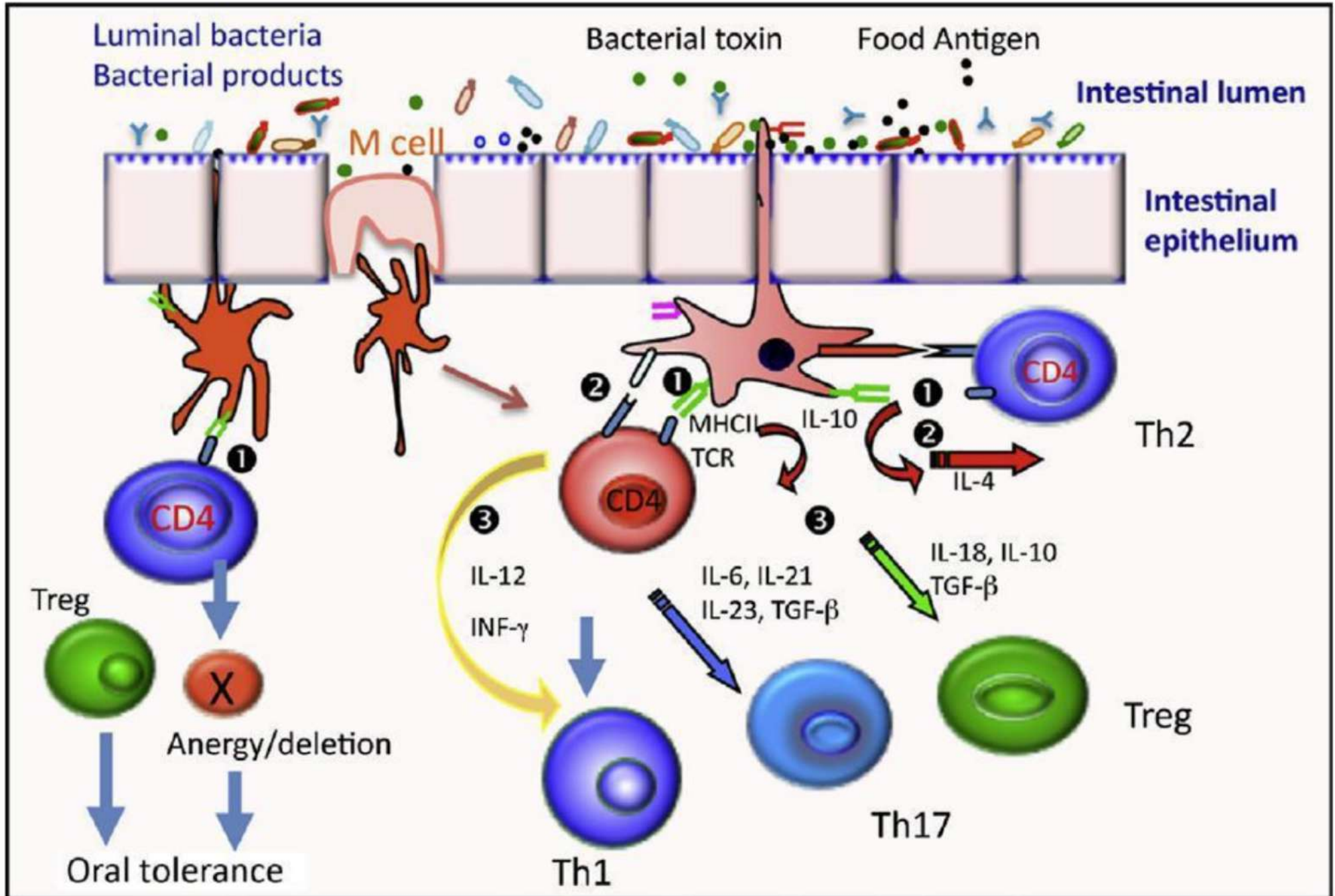
Microbiota



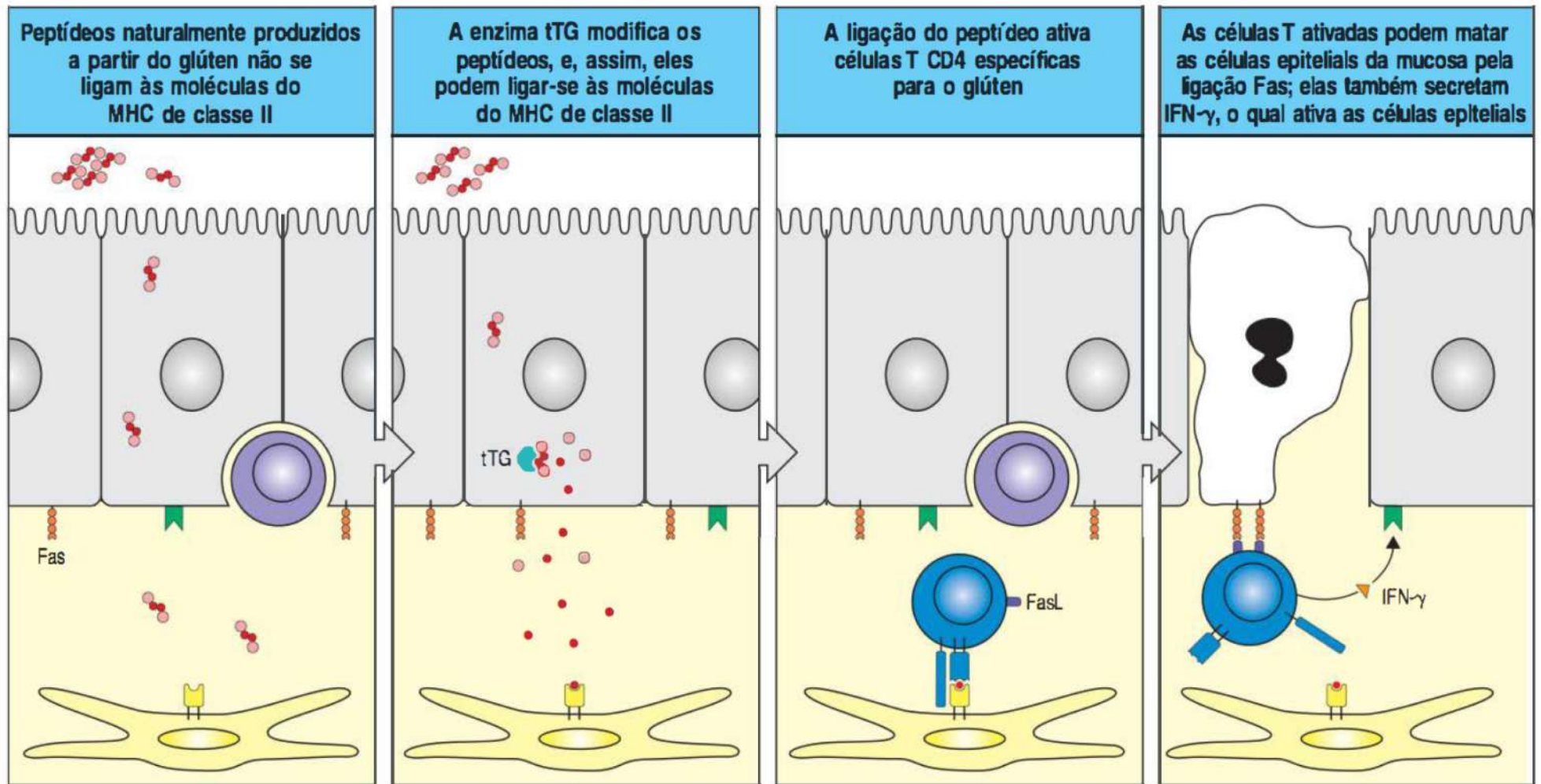
- ✓ Competem com patógenos
- ✓ Metabólitos utilizáveis pelo hospedeiro
- ✓ Degradação de produtos tóxicos
- ✓ Modulação do sistema imune
- ✓ Síntese de vitaminas (B12, K)

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

Resumindo...



Doença celíaca, alergia alimentar intolerância à lactose



A doença celíaca demonstra uma predisposição genética extremamente forte, e mais de 95% dos pacientes expressam o alelo do MHC de classe II HLA-DQ2, e

Doença celíaca, alergia alimentar intolerância à lactose

