

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

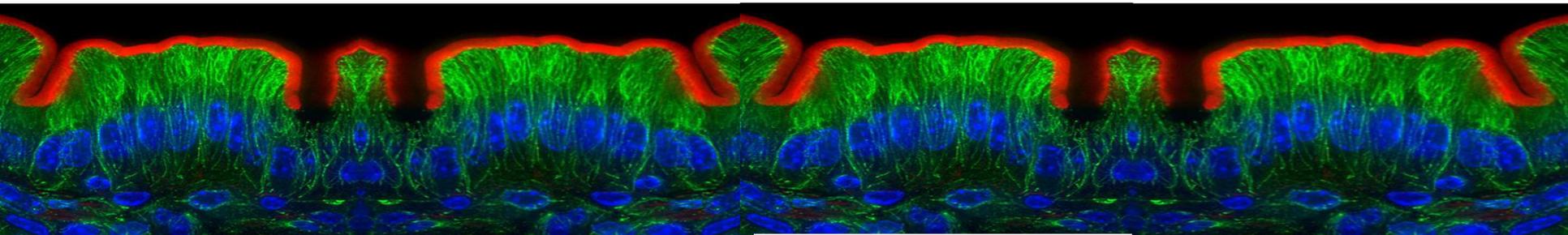


Imunidade de mucosas

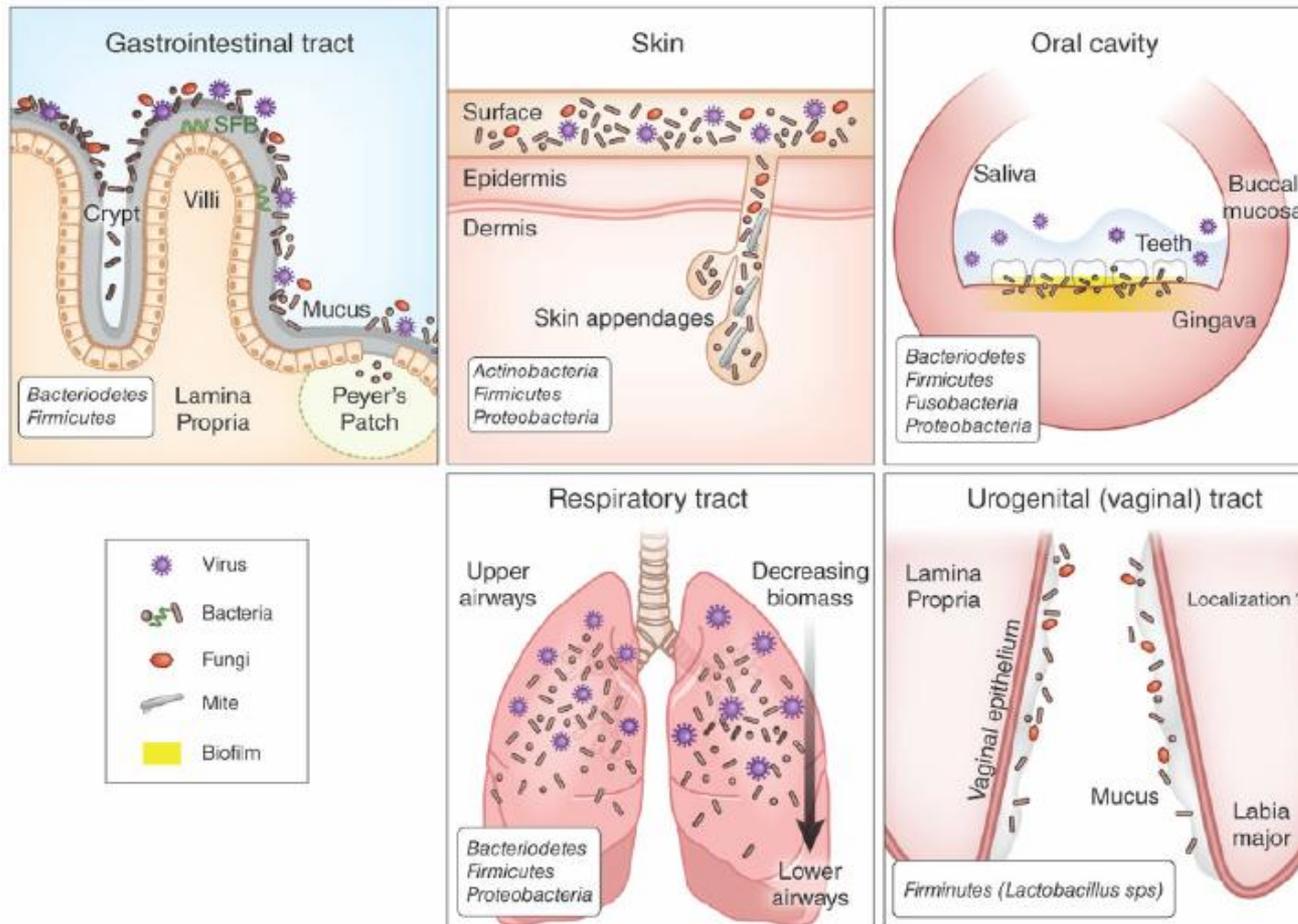
Dra. Daniela Carlos Sartori

danicar@usp.br

12/04/2023



SUPERFÍCIES MUCOSAS



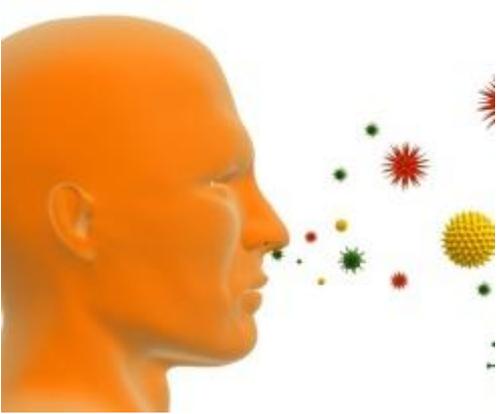
A sua fragilidade e permeabilidade cria uma óbvia vulnerabilidade à infecção

SISTEMA IMUNE de MUCOSAS

É constituído por tecidos linfóides presentes nas mucosas que apresentam funções especializadas em locais particulares

Região	Desafios Específicos	Estruturas Anatômicas Específicas	Células ou Moléculas Especializadas: Funções
Trato gastrointestinal	Tolerância a antígenos alimentares Tolerância à microbiota comensal, mas responsiva a patógenos raros Enorme área de superfície	Tonsilas Placas de Peyer, foliculos da lâmina própria	Células epiteliais intestinais: secreção de muco Células M: captura de antígenos do lúmen Células de Paneth: produção de defensinas IgA secretória, IgM: neutralização de microrganismos no lúmen Subpopulações de células dendríticas: reconhecimento de antígenos no lúmen; reconhecimento de antígenos na lâmina própria; indução de tolerância mediada por células T; ativação de células T efetoras; indução de troca de classe de IgA pelas células B; indução de fenótipos de células B e T que determinam seu <i>homing</i> intestinal
Sistema respiratório	Exposição à mistura de patógenos provenientes de vias aéreas, microrganismos e partículas inócuas	Tonsilas Adenoides	Células epiteliais ciliadas do trato respiratório: produção de muco e defensinas, movimento do muco com microrganismos e partículas capturadas para fora das vias aéreas IgA secretória, IgM e IgG: neutralização de microrganismos fora da barreira epitelial

PROPRIEDADES DO TRATO GASTROINTESTINAL

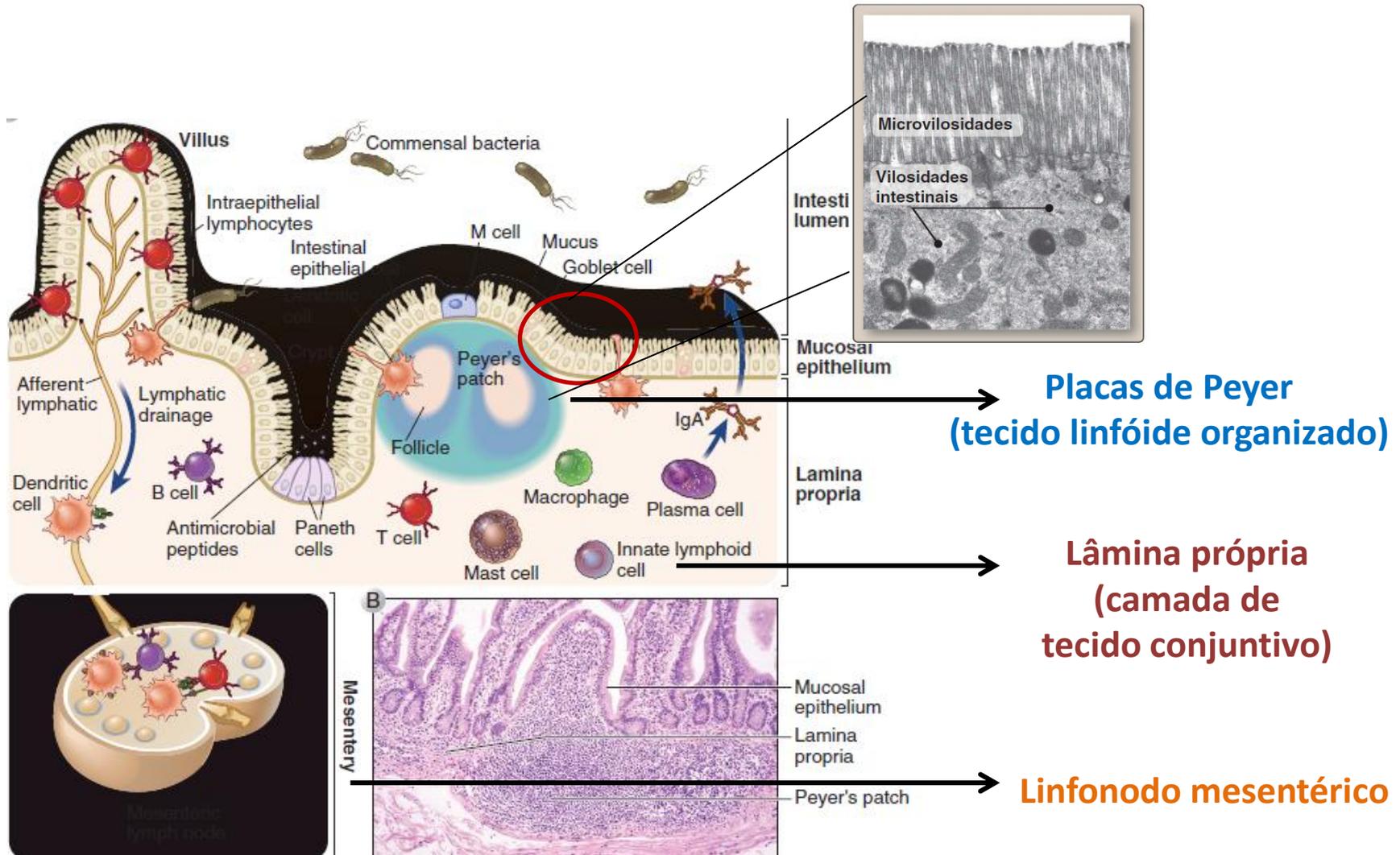


A maioria dos antígenos do TGI são derivados de alimentos e bactérias comensais, são altamente benéficos ao hospedeiro.

■ Possui 3 propriedades notáveis:

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

ANATOMIA DO TRATO GASTROINTESTINAL



SISTEMA IMUNE DE MUCOSA: COMPARTIMENTOS

1. Epitélio: composto por uma única camada de células (imunes e não-imunes)

2. Linfonodos drenantes (capsulados) e tecidos linfóides (organizados):
início da Resposta Imune

presença de tecidos linfóides como as placas de peyer e folículos difusos (GALT)

3. Tecido conjuntivo subjacente (lâmina própria): efetuação da Resposta Imune

contém numerosos e dispersos linfócitos, células dendríticas, macrófagos e mastócitos .

CÉLULAS EPITELIAIS ESPECIALIZADAS

Existem vários tipos distintos de células epiteliais, todas derivadas de um precursor comum encontrado nas criptas intestinais (**função de barreira**).

1. Células epiteliais absorptivas

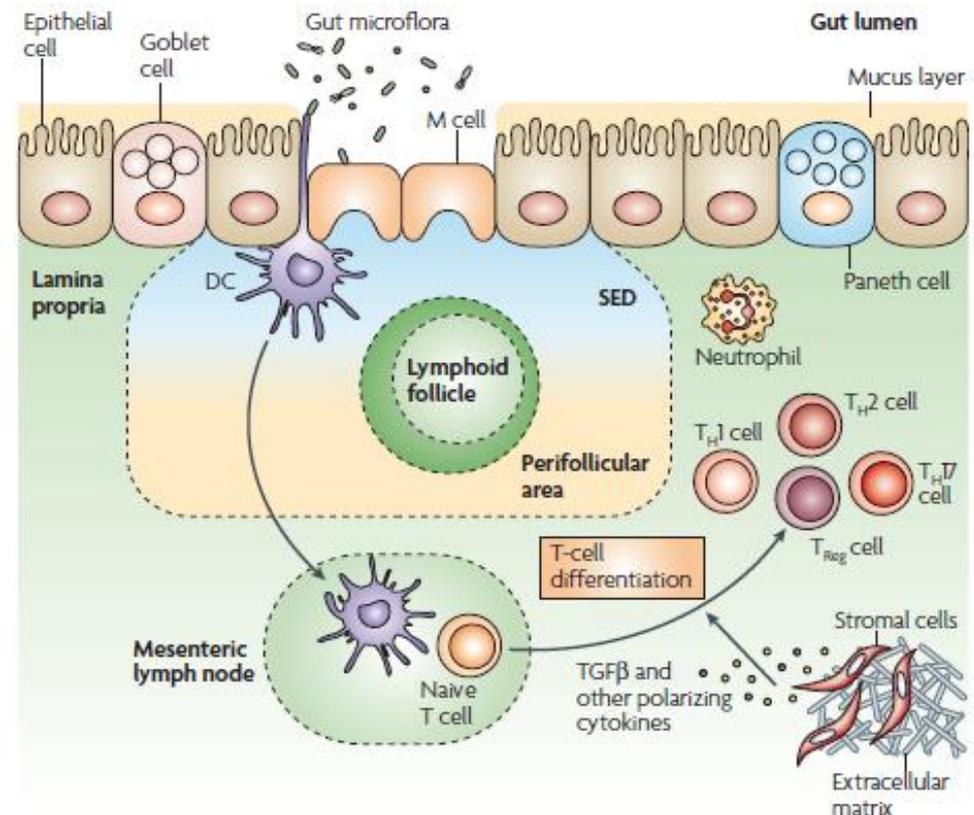
(**enterócitos**): absorção de nutrientes e secreção de enzimas hidrolíticas

2. Células caliciformes:

secretoras de muco que residem no ápice das vilosidades.

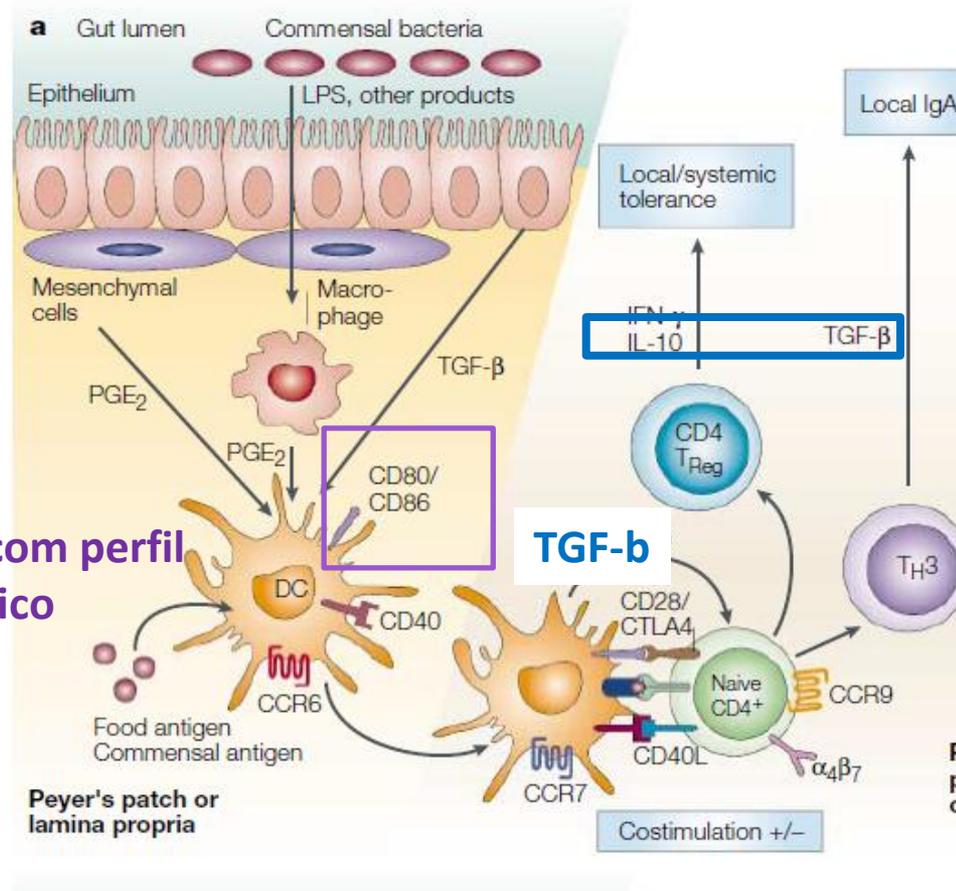
3. **Células M** : encontradas na cúpula das placas de Peyer e transporte de Ag

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



PERFIL de DC TOLEROGÊNICA

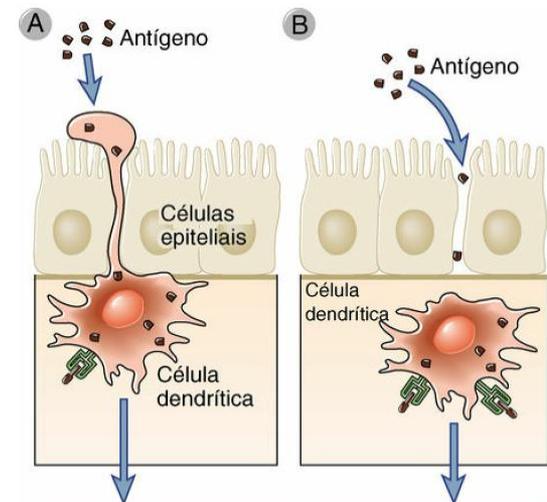
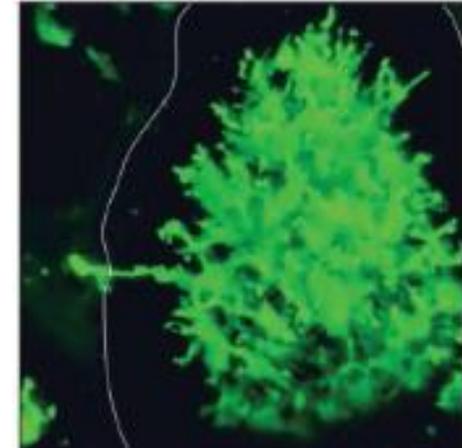
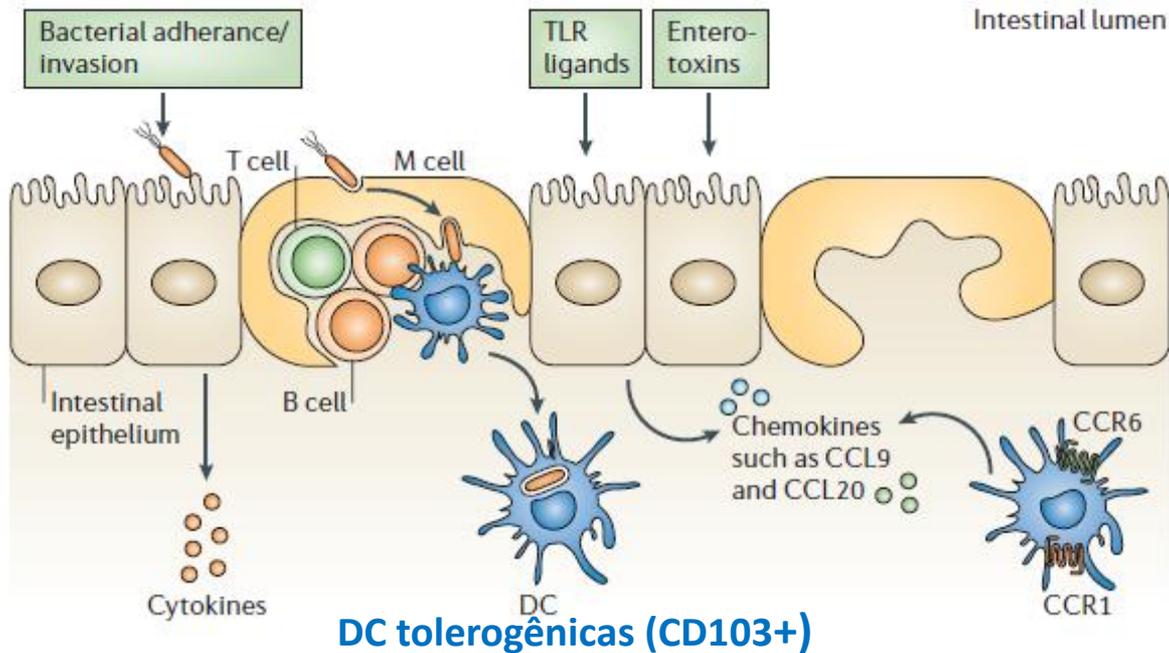
Antígenos alimentares: são proteínas inócuas ausentes de produtos microbianos (PAMPs) induz uma ativação parcial (tolerogênica)



Ativação de DC com perfil tolerogênico

Baixa expressão de CD80/CD86 e alta produção de TGF-beta que induz diferenciação de Linfócitos T reguladores ou Treg (supressão de LT Th1 e Th2)

CAPTAÇÃO E APRESENTAÇÃO POR DC



Células epiteliais secretam as quimionas:
CCL20 e CCL9 (constitutiva)
CCR6 e CCR1 (receptores de quimiocinas) nas DC

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

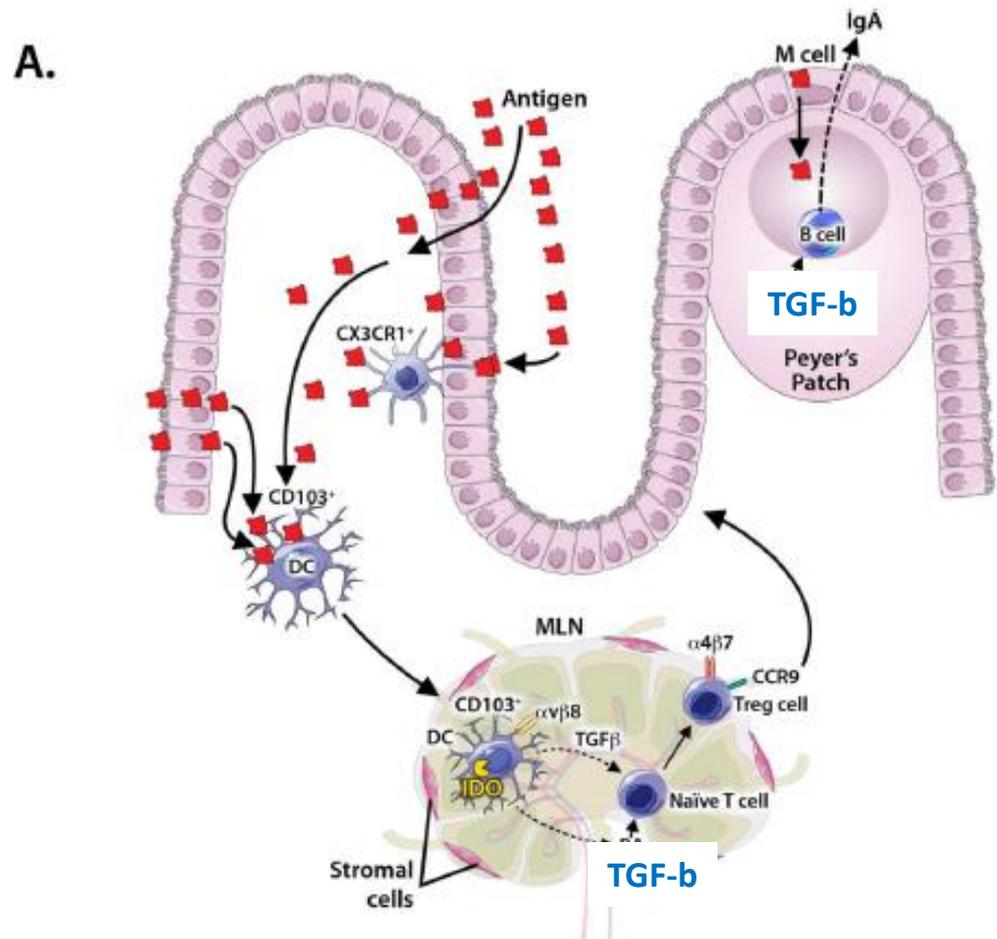
TOLERÂNCIA ORAL

Tolerância oral: é uma resposta fisiológica de não responsividade frente a antígenos alimentares presentes no intestino

1) Captura por DC tolerogênicas:
Síntese de TGF- β

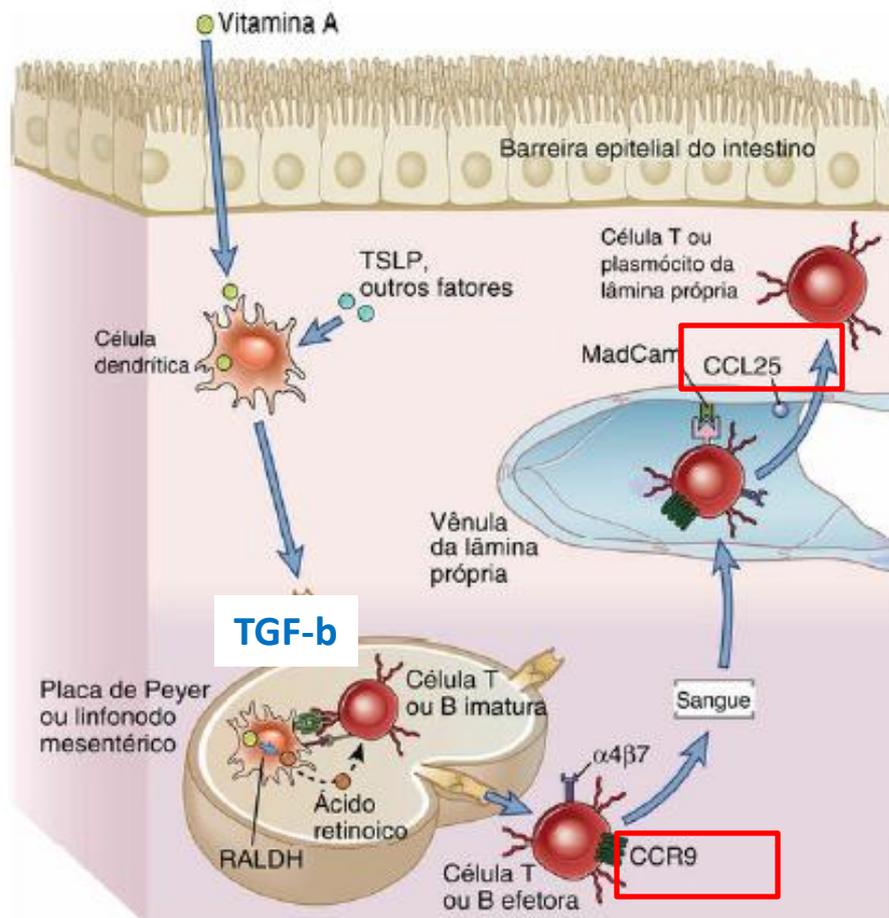
2) Linfócitos Treg:
Produção de IL-10, TGF- β
(citocinas anti-inflamatórias que suprimem Th1 e Th2)

3) Linfócitos B:
Produção de IgA
(bloqueia a passagem de proteínas alimentares)



DIFERENCIAÇÃO E MIGRAÇÃO DE LINFÓCITOS Treg

DC intestinal expressa a enzima RALDH (retinol desidrogenase): necessária para a síntese de ácido retinóico (AR) à partir da vitamina A



**1) Diferenciação de linfócitos T e B
linfócitos T reguladores (Treg) e
linfócitos B produtores de IgA
via TGF-b e ácido retinóico (AR)**

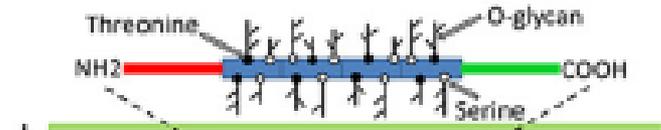
**2) Migração sítio-específica
de linfócitos intestinais**

**CCR9 (linfócito) : quimiocina CCL25
(lâmina própria do intestino delgado)
α4 β7 (linfócito): Madcam (endotélio)**

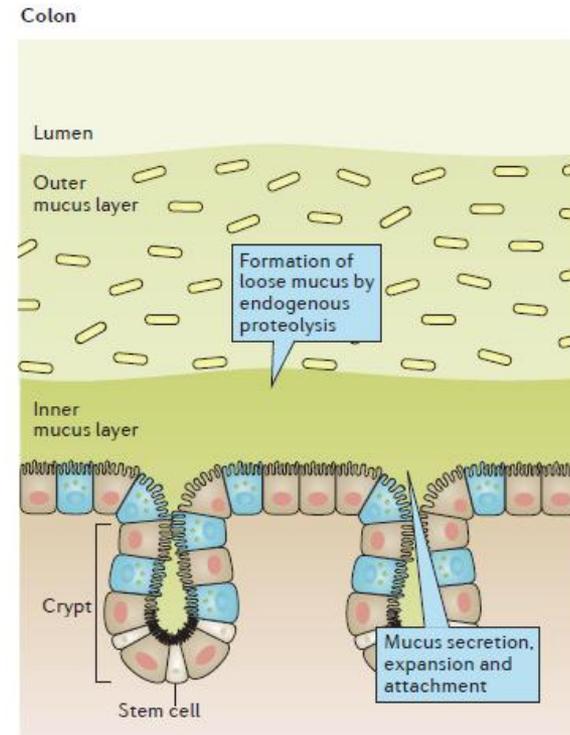
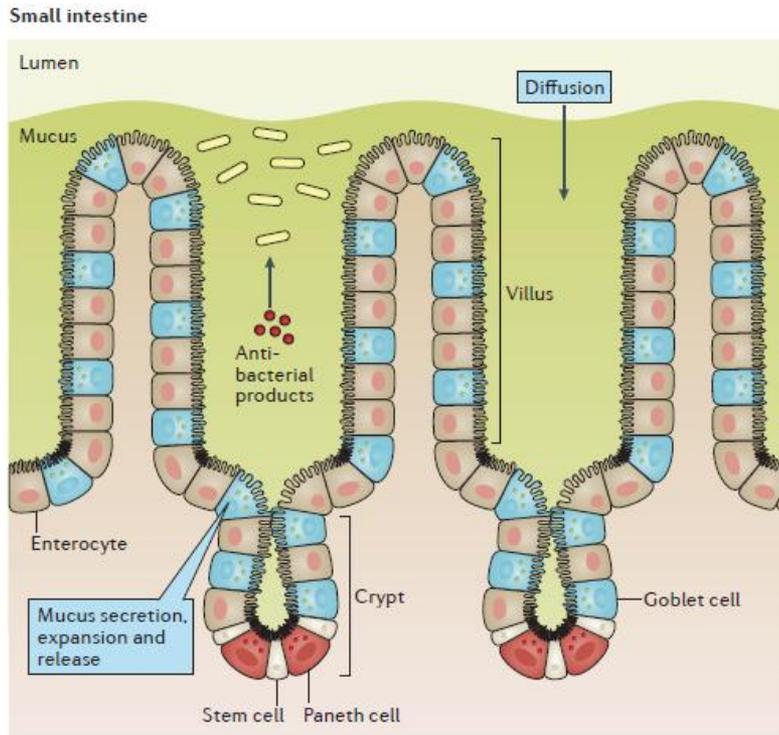
BARREIRAS FÍSICAS

(MUCO)

- ✓ **Muco (células caliciformes):** fluido viscoso contendo proteínas glicosiladas denominadas mucinas MUC2 (secretada)



- 1) Prevenção do contato com microrganismos
- 2) Exposição de substâncias antimicrobianas (IgA e AMP)



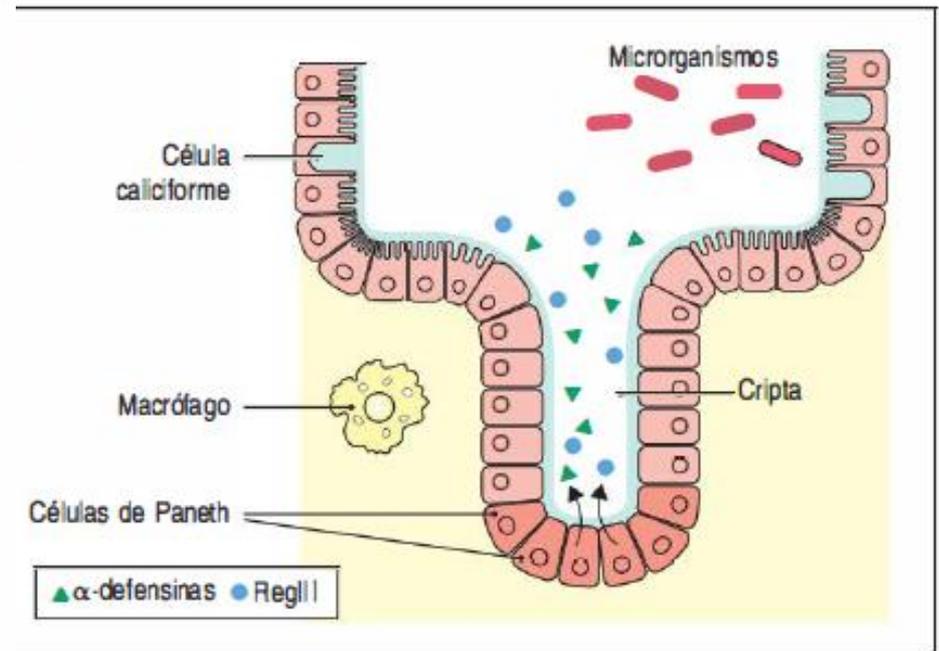
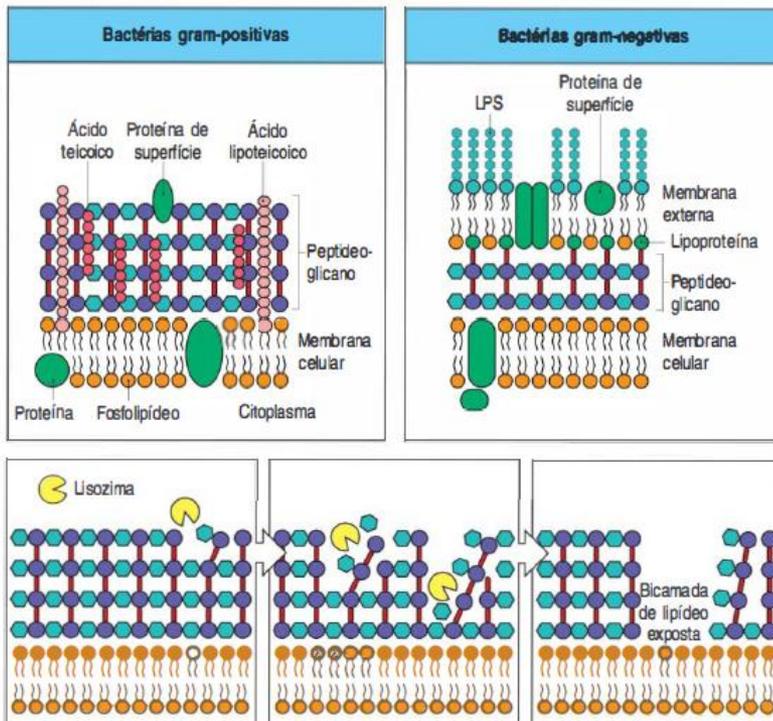
BARREIRAS QUÍMICAS

Existem vários grupos de proteínas antimicrobianas produzidas pelas células de Paneth. Ex. lisozima

✓ **Lisozima:** é uma glicosidase que quebra ligações do peptidoglicano presente na parede celular bacteriana

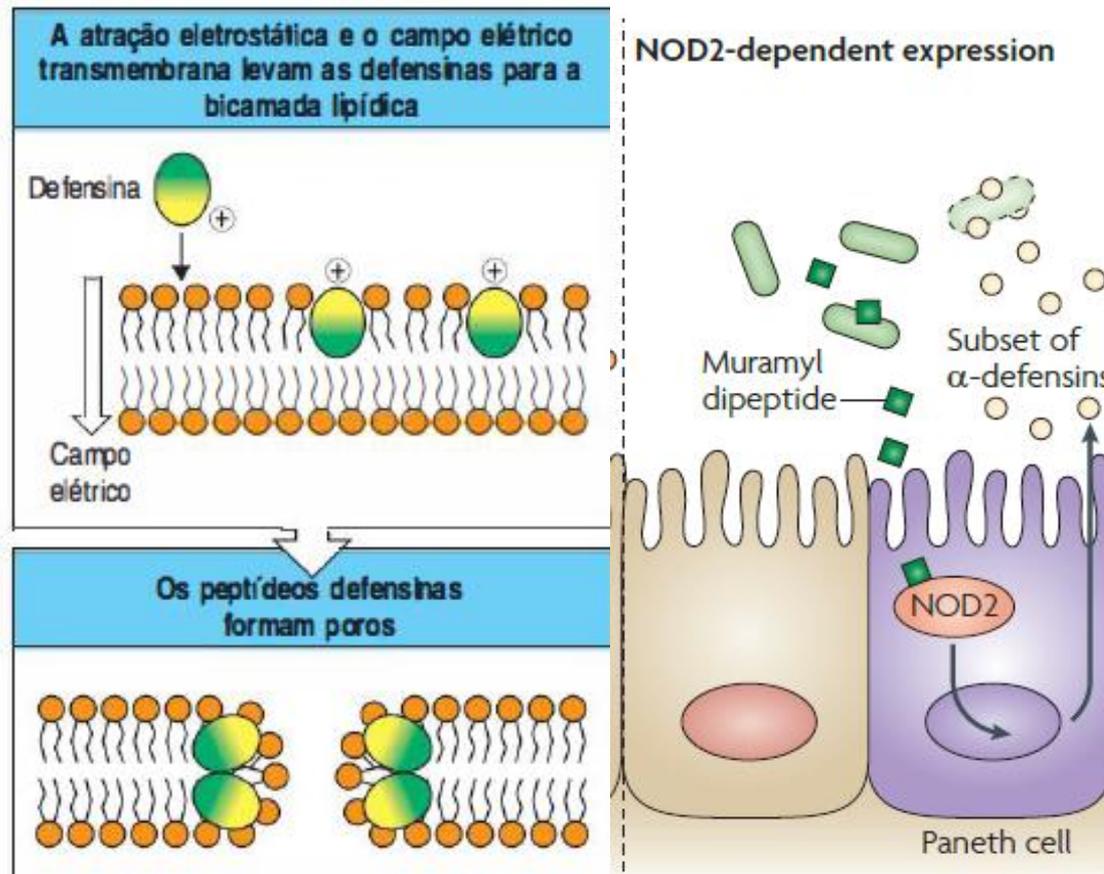
Hexágono azul: N-acetilglicosamina

Círculo roxo: N-acetilmurâmico



BARREIRAS QUÍMICAS (AMP)

- ✓ **Peptídeos antimicrobianos:** são pequenos peptídeos catiônicos produzidos após ativação do receptor NOD2. Ex. defensinas, catelicidinas e REGIII



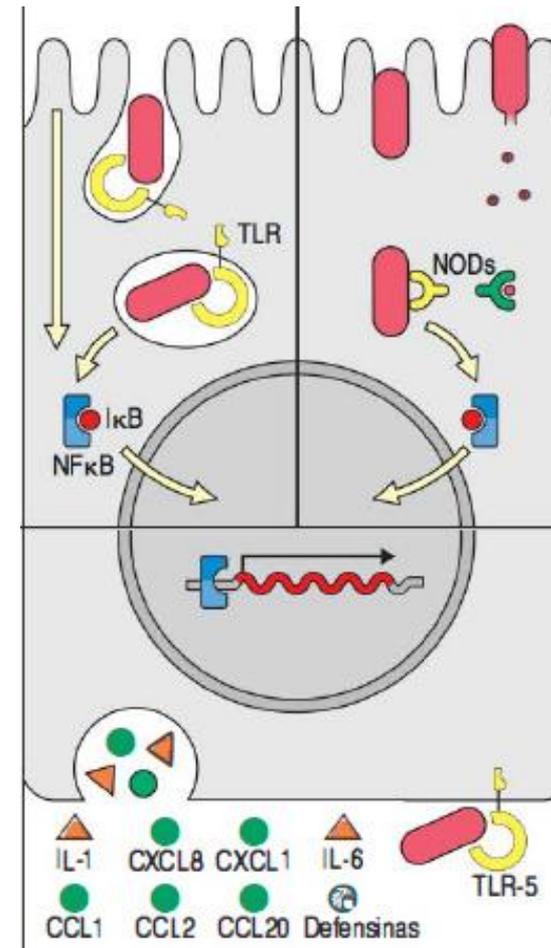
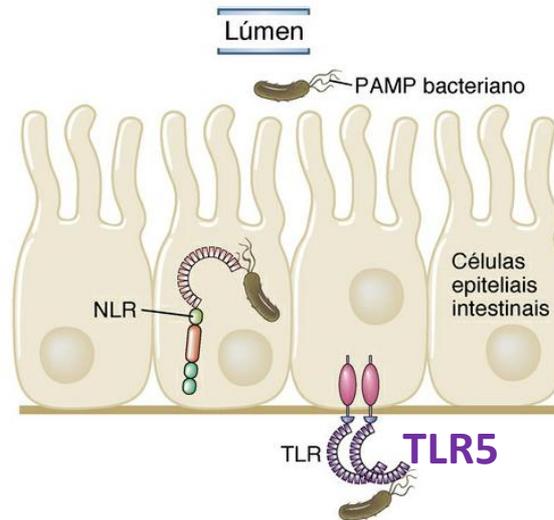
MDP: muramyl dipeptídeo
(liga no receptor NOD2 citosólico)

EXPRESSÃO

DIFERENCIAL DE TLR

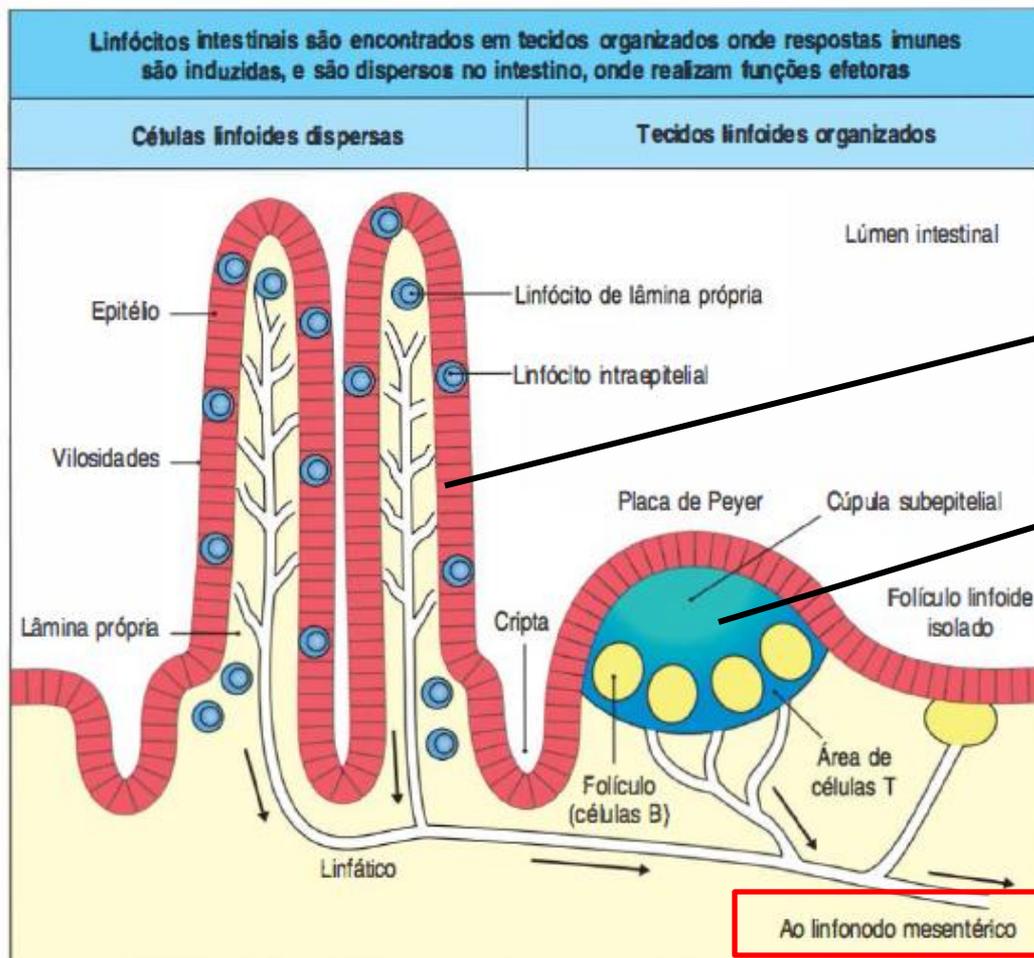
As respostas são reguladas por níveis de expressão reduzidas ou expressão compartimentalizada. Ex. receptores TLR e NOD

- ✓ **Expressão extracelular basolateral**
 - 1) TLR2: PGN
 - 2) TLR5: flagelina
- ✓ **Expressão fagossomal**
 - 3) CpG não metilados: TLR9
- ✓ **Expressão intracelular citosólica**
(receptores NOD1 ou NOD2)



TRANSPORTE E APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENO

Os tecidos linfóides das mucosas diferem morfologicamente daqueles do sistema linfóide sistêmico (baço e linfonodo)



Rede de vasos linfáticos (conexão)



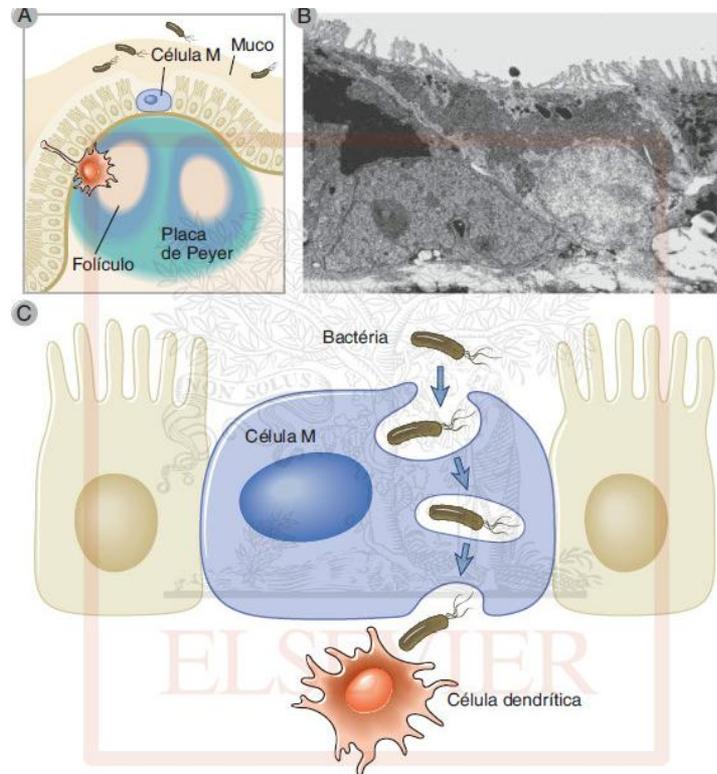
Placas de Peyer



Fase de indução da resposta imune

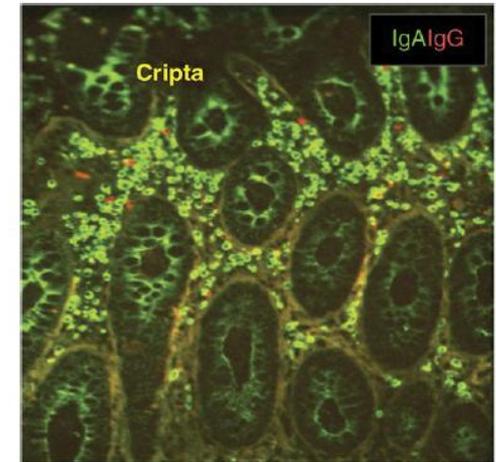
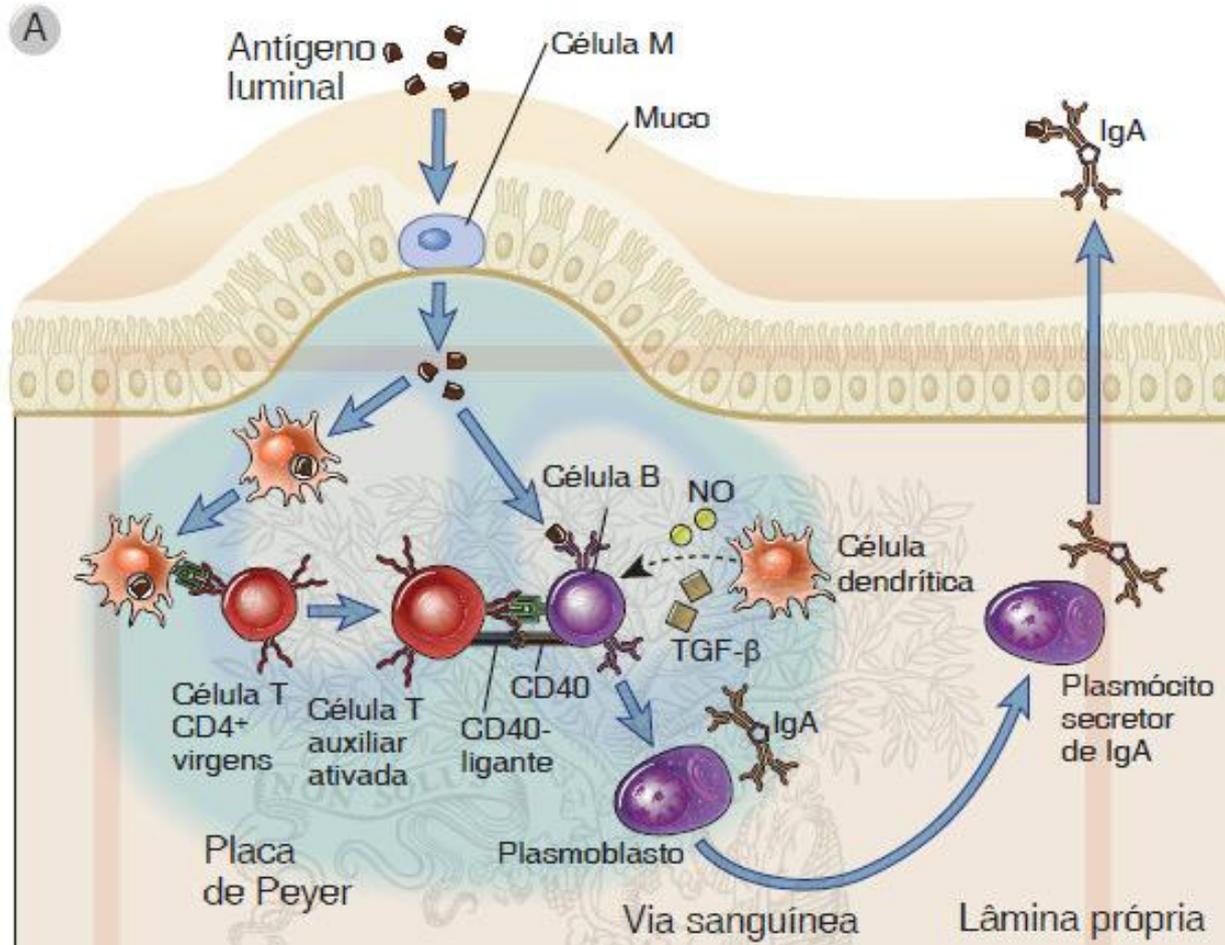
PLACAS DE PEYER

Células M: células com micropregas especializadas na captura de vírus, bactérias e produtos microbianos solúveis.



Endocitose e exocitose de macromoléculas (processo denominado transcitose):
sem degradação enzimática e apresentação de antígenos

IMUNIDADE SECRETÓRIA: Produção de IgA



Linfócitos Th (auxiliar) folicular: produção de várias citocinas (TGF-beta)

Linfócitos B: troca de classe para IgA (CD40L-CD40) e ação do TGF-b

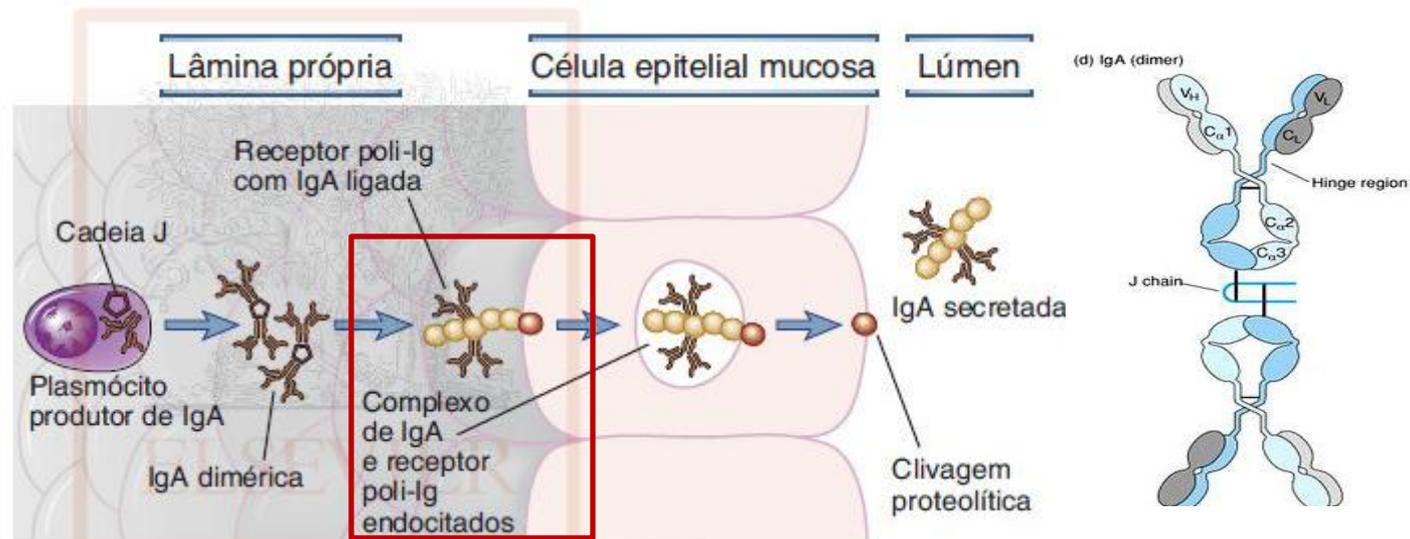
TRANSPORTE IgA secretada (sIgA)

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

1) Transporte para o lúmen por transcitose: receptor de imunoglobulina polimérico (poli-IgR) que possui alta afinidade por IgA e IgM (secreção no lúmen intestinal, no leite e na saliva).

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

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

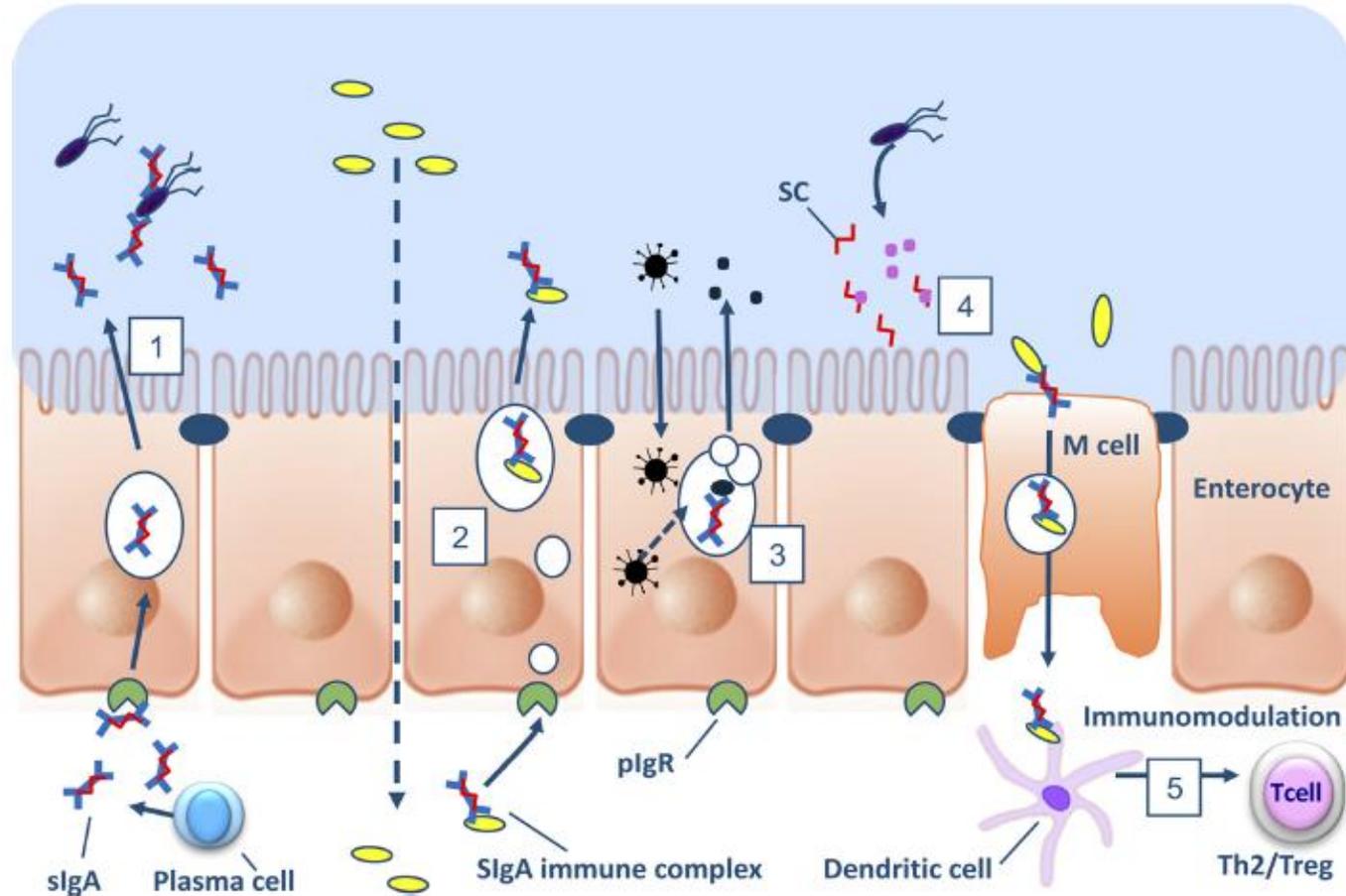


MECANISMOS EFETORES da IgA

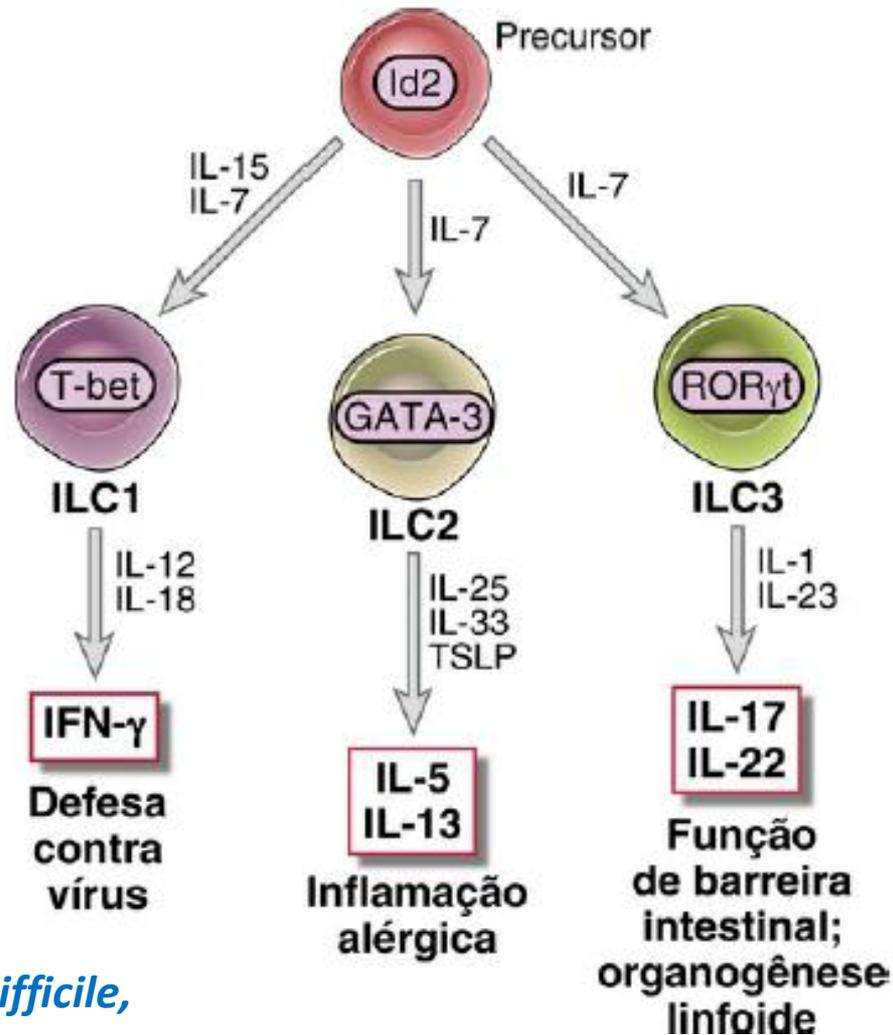
1) Neutralização
(Prevenção da
aderência microbiana)

2) Remoção de
microrganismos
(transcitose)

3) Captação
por células M



TIPOS DE CÉLULAS LINFÓIDES INATAS (ILC)



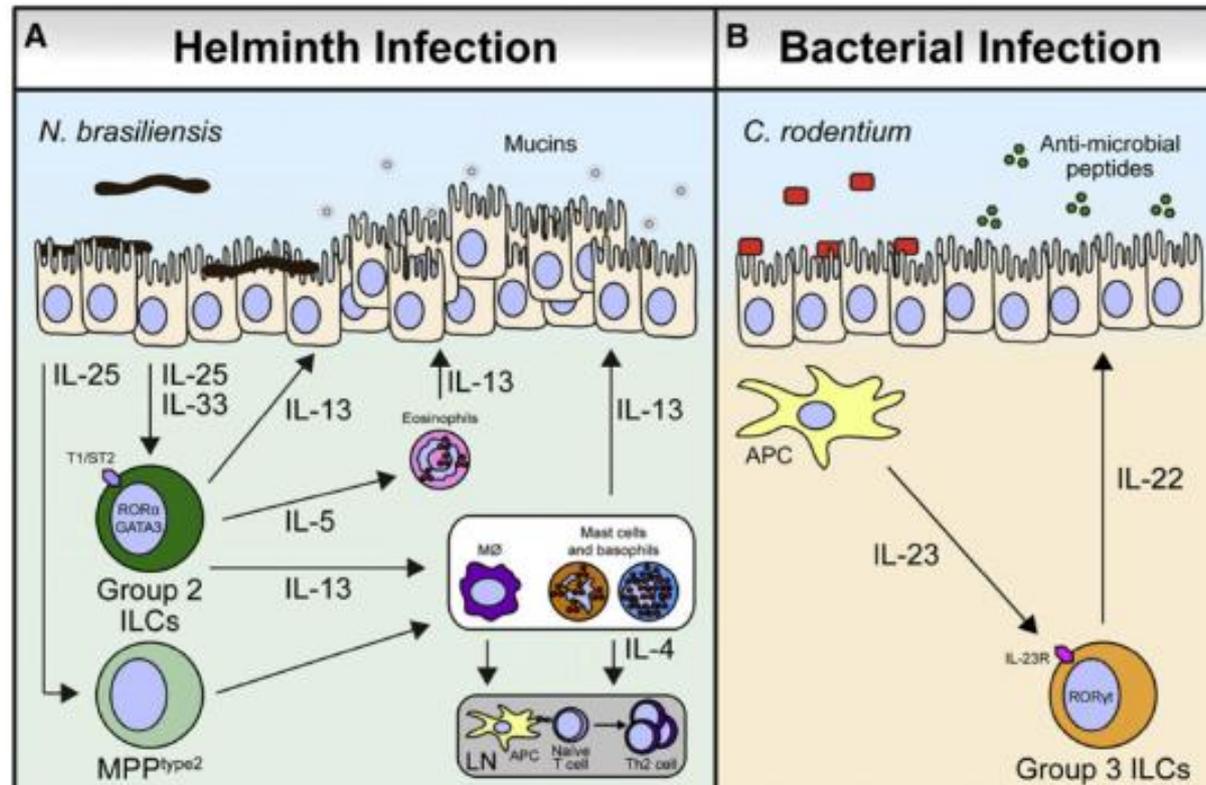
Clostridium difficile,
Listeria monocytogenes
Toxoplasma gondii

Clostridium rodentium

FUNÇÃO DA ILC2 e ILC3 NO INTESTINO

Há 2 principais tipos de ILC:

- 1) ILC2 (defesa contra helmintos extracelulares)
- 2) ILC3 (defesa contra bactérias entéricas patogênicas)



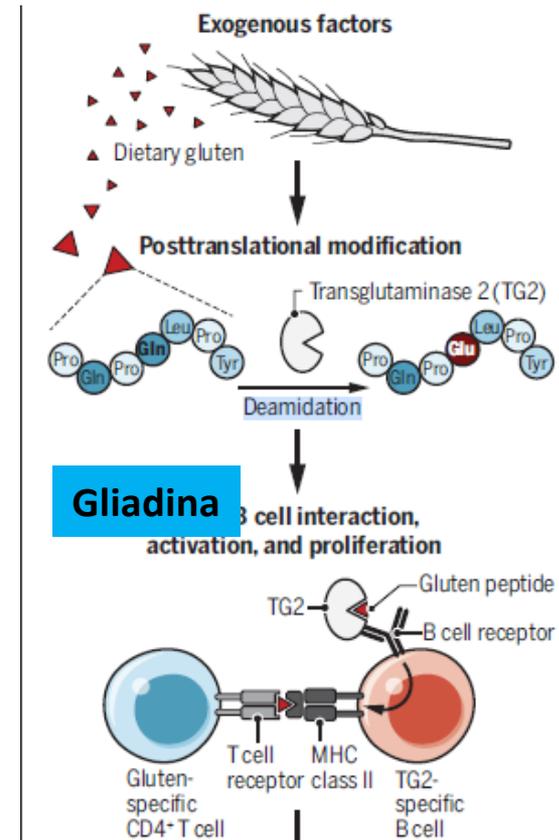
DOENÇA CELÍACA

É uma condição inflamatória da parte superior do intestino delgado causada por uma resposta imune direcionada ao glúten.

1) α -Gliadina, uma das frações proteicas do glúten:

elevado teor de prolina e glutamina (resistência à degradação)

2) Alteração da gliadina pelo processo de desaminação pela transglutaminase 2: (favorece a ligação de peptídeos da gliadina no HLA-DQ2 e apresentação por APC)



Linfócitos T específicos ao glúten

Linfócitos B específicos a TG2

Desaminação: conversão de resíduos de glutamina em glutamato nos peptídeos de gliadina pela transglutaminase 2 (TG2)-peptídeos carregados negativamente

1) Mecanismo imunológico:

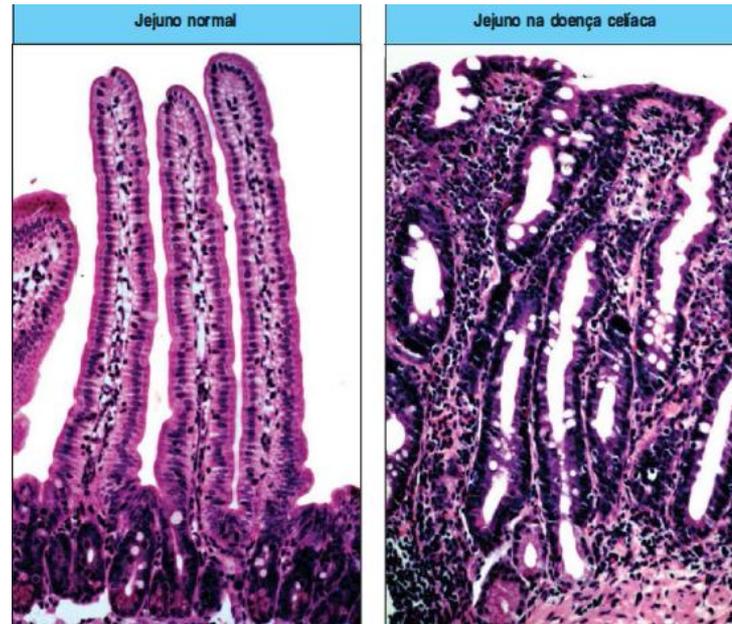
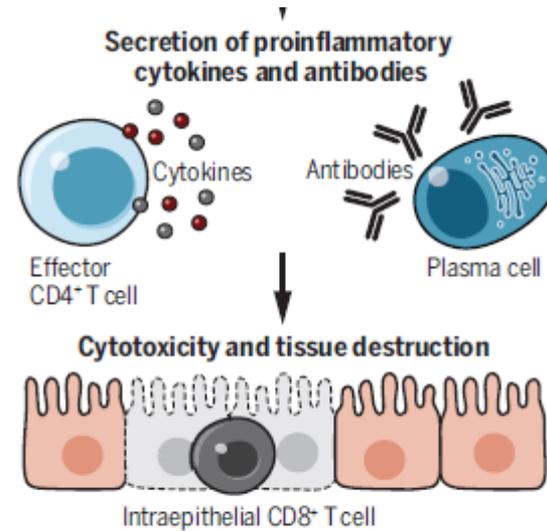
Ativação de linfócitos TCD4 produtores de IFN- γ e produção de anticorpos IgA (anti-TG2)

2) Imunopatologia:

Inflamação crônica com perda das vilosidades Intestinais (atrofia vilosa)

3) Manifestações clínicas:

Dor abdominal, diarreia e perda ou dificuldade para ganhar peso



INTOXICAÇÃO ALIMENTAR

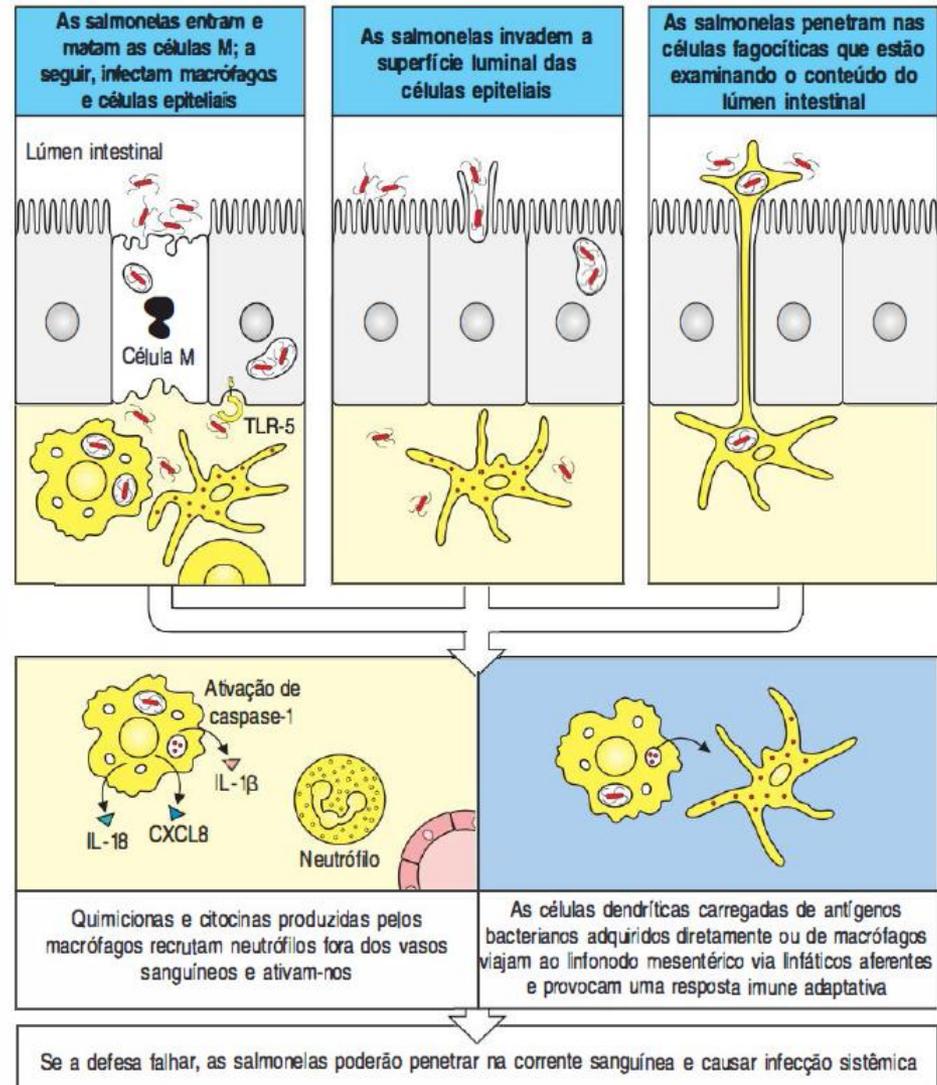
✓ *Salmonella enterica*:
fatores de virulência:

- Enzimas glicosil
transferases: degradação
das mucinas

✓ T3SS-SP1: Apoptose
de células M

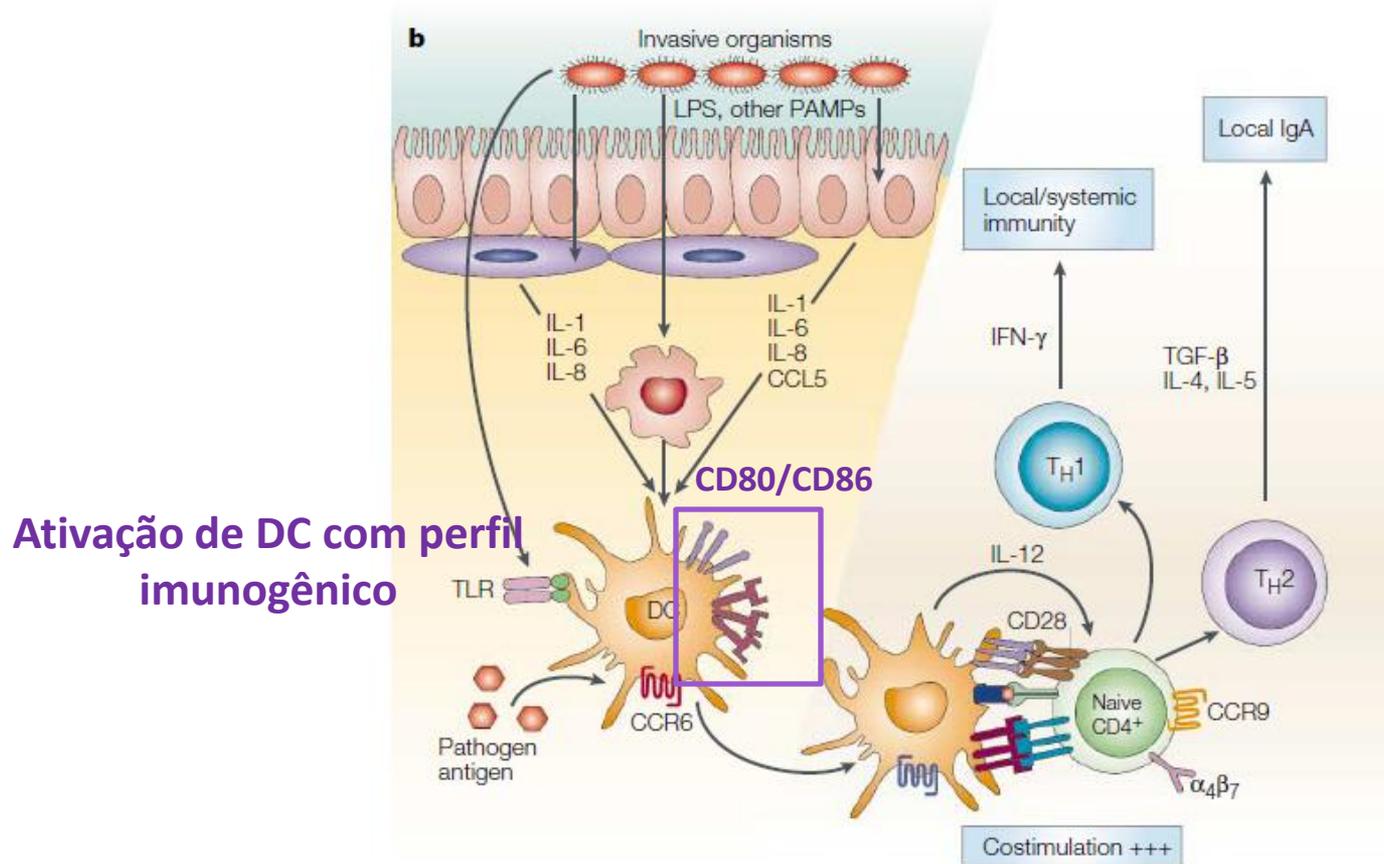
1) Mecanismo imunológico:
Produção de citocinas
Inflamatórias
Recrutamento de neutrófilos

2) Manifestações clínicas (localizada):
Febre, diarreia
e vômitos



PERFIL DE DC IMUNOGÊNICA

Microrganismos patogênicos: expressam produtos microbianos (PAMPs) que induz uma ativação completa (imunogênica)



Ativação de DC com perfil imunogênico

Alta expressão de CD80/CD86 e produção de IL-12 (diferenciação de linfócitos Th1 produtores de IFN-g): ativação de macrófagos infectados (atividade microbicida)

COLITE INFECCIOSA

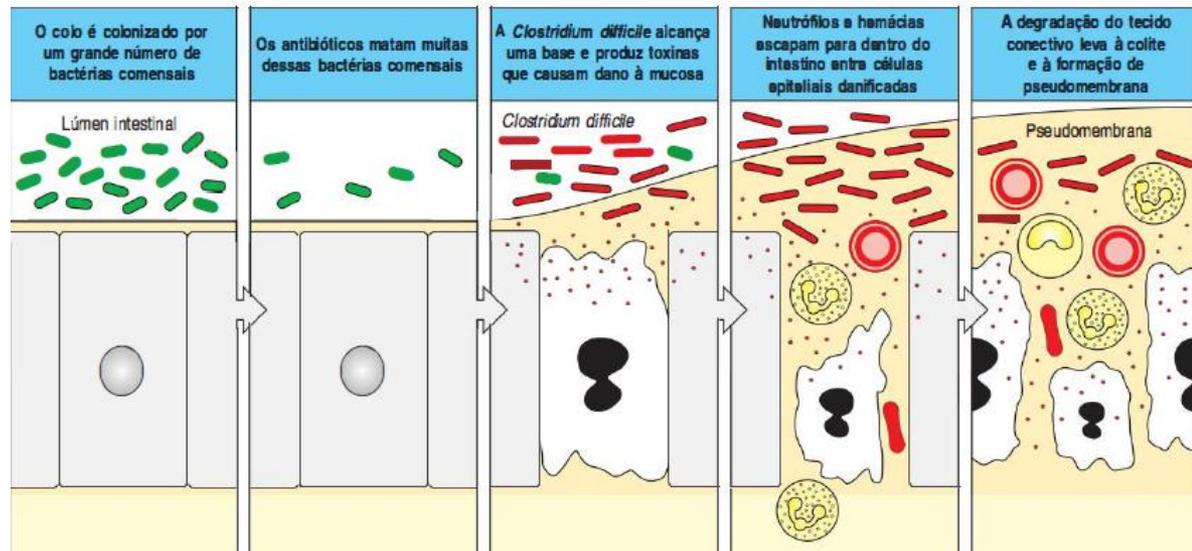
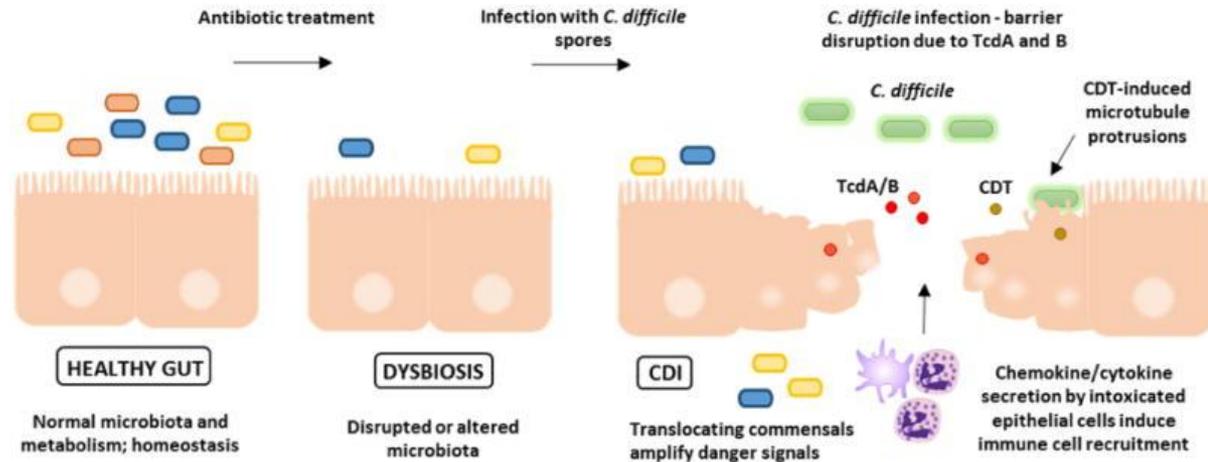
✓ Infecção por
Clostridium difficile

✓ (antibiótico de amplo espectro)

✓ Fatores de virulência:
Toxinas A e B

1) **Mecanismo imunológico:**
Toxinas provocam destruição e inflamação, aumento da permeabilidade e peristaltismo intestinal

2) **Manifestações clínicas:**
Forma leve: diarreia de leve a moderada associadas a cólicas
Forma grave: colite pseudomembranosa



REFERÊNCIAS

✓ **Capítulo 14: Imunidade especializada em barreiras epiteliais:** Immunologia Celular e Molecular. Abul K. Abbas e Andrew H. Lichtman. 8ª Edição, 2005

✓ **Leitura complementar: Capítulo 12: Sistema Imune de Mucosas:** Immunobiologia – o sistema imune na saúde e na doença. Charles A. Janeway, Jr, Paul Travers, Mark Walport e Mark J. Shlomchik. 8ª Edição, 2007