Imunologia de Mucosa

Denise Morais da Fonseca

Laboratório de Imunologia de Mucosas

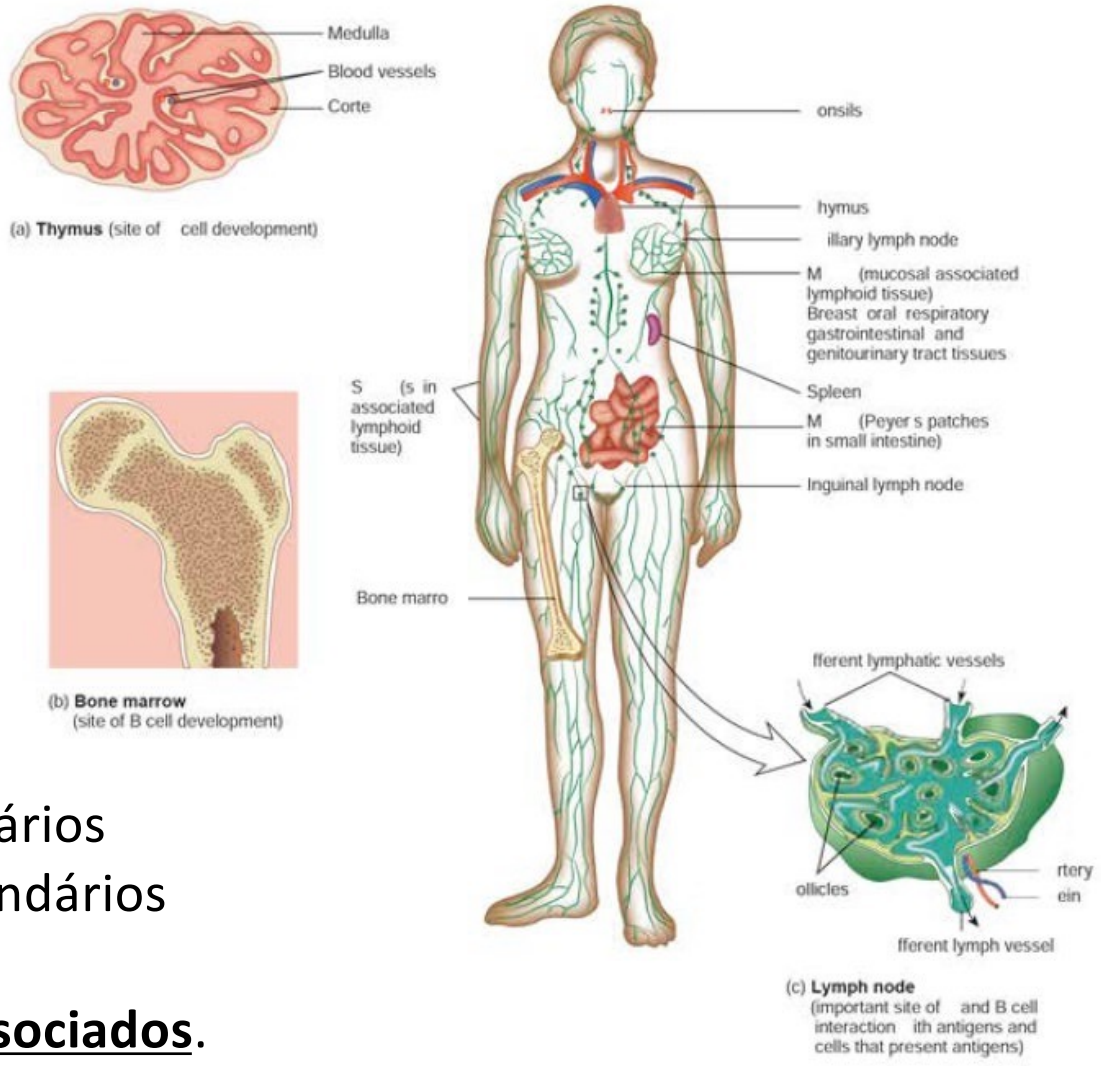
Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo

BMI0102 -2025

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
- **<u>Barreiras e órgãos associados</u>**.

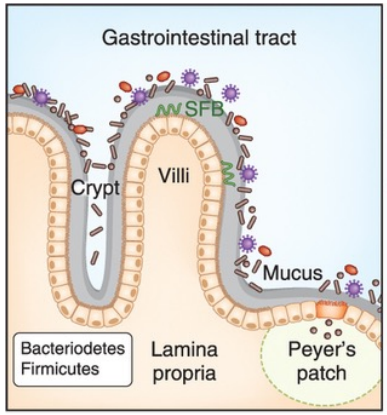
Figure 13.2: The distribution of Lymphoid tissues in the body

Porque estudar o Sistema Imune de mucosa?

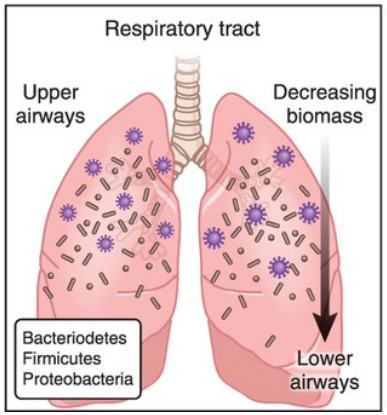
Números de Linfócitos em Diferentes Tecidos

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

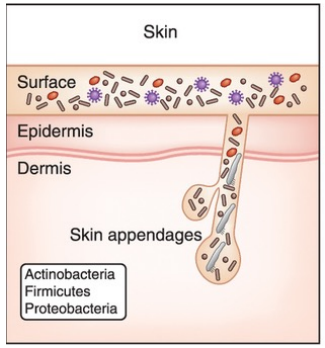
Porque estudar o Sistema Imune de mucosa?



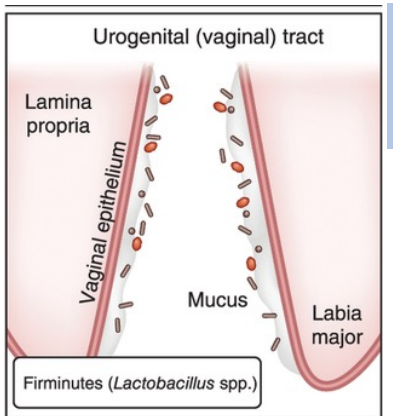
- Absorção de nutrientes
- Tolerância
- Superfície (200m^2)



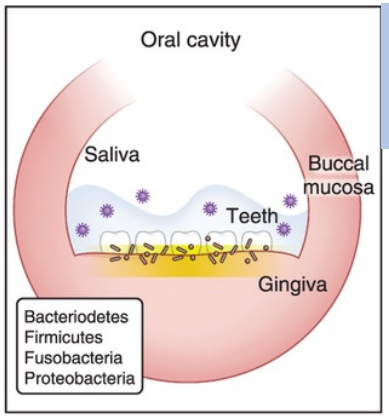
- Respiração
- Exposição a antígenos ambientais



- Superfície
- Exposição ambiental

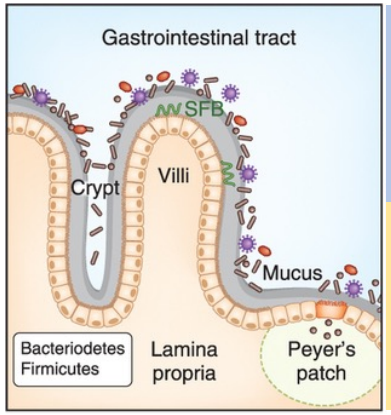


- Reprodução
- Exposição ambiental



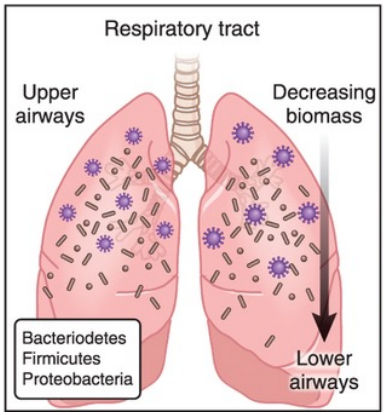
- Digestão
- Exposição ambiental

Porque estudar o Sistema Imune de mucosa?



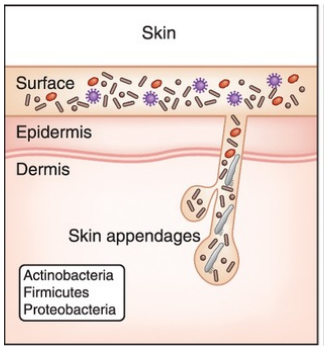
- Absorção de nutrientes
- Tolerância
- Superfície (200m^2)

- Tonsilas, linfonodos dren.
- Placas de Peyer
- Lâmina própria, GALT



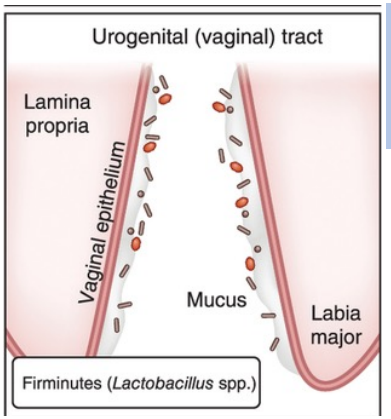
- Respiração
- Exposição a antígenos ambientais

- Tonsilas
- Adenóides
- Folículos linfóides associados

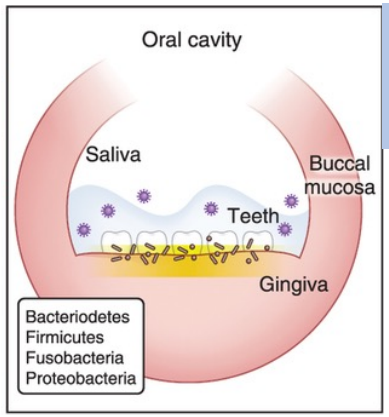


- Superfície
- Exposição ambiental

- Epitélio estratificado queratinizado
- Aglomerados celulares



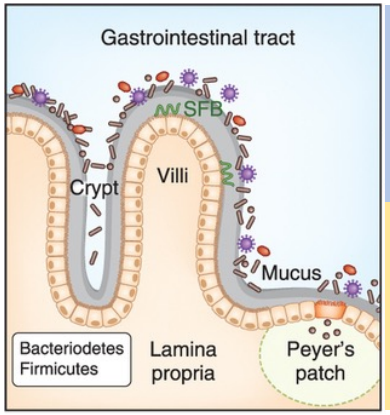
- Reprodução
- Exposição ambiental



- Digestão
- Exposição ambiental

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

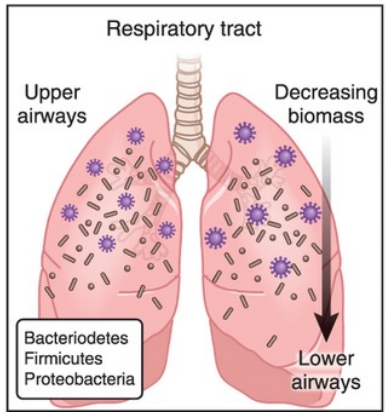
Porque estudar o Sistema Imune de mucosa?



- Absorção de nutrientes
- Tolerância
- Superfície (200m^2)

- Tonsilas
- Placas de Peyer
- Lâmina própria, GALT

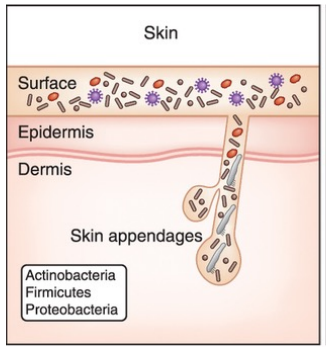
- Epitélio
- Muco e peptídeos antimicrobianos
- Células M
- Células de Paneth
- Células B (IgA e IgM)
- Células Dendríticas especializadas



- Respiração
- Exposição a antígenos ambientais

- Tonsilas
- Adenóides
- Folículos linfóides associados

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

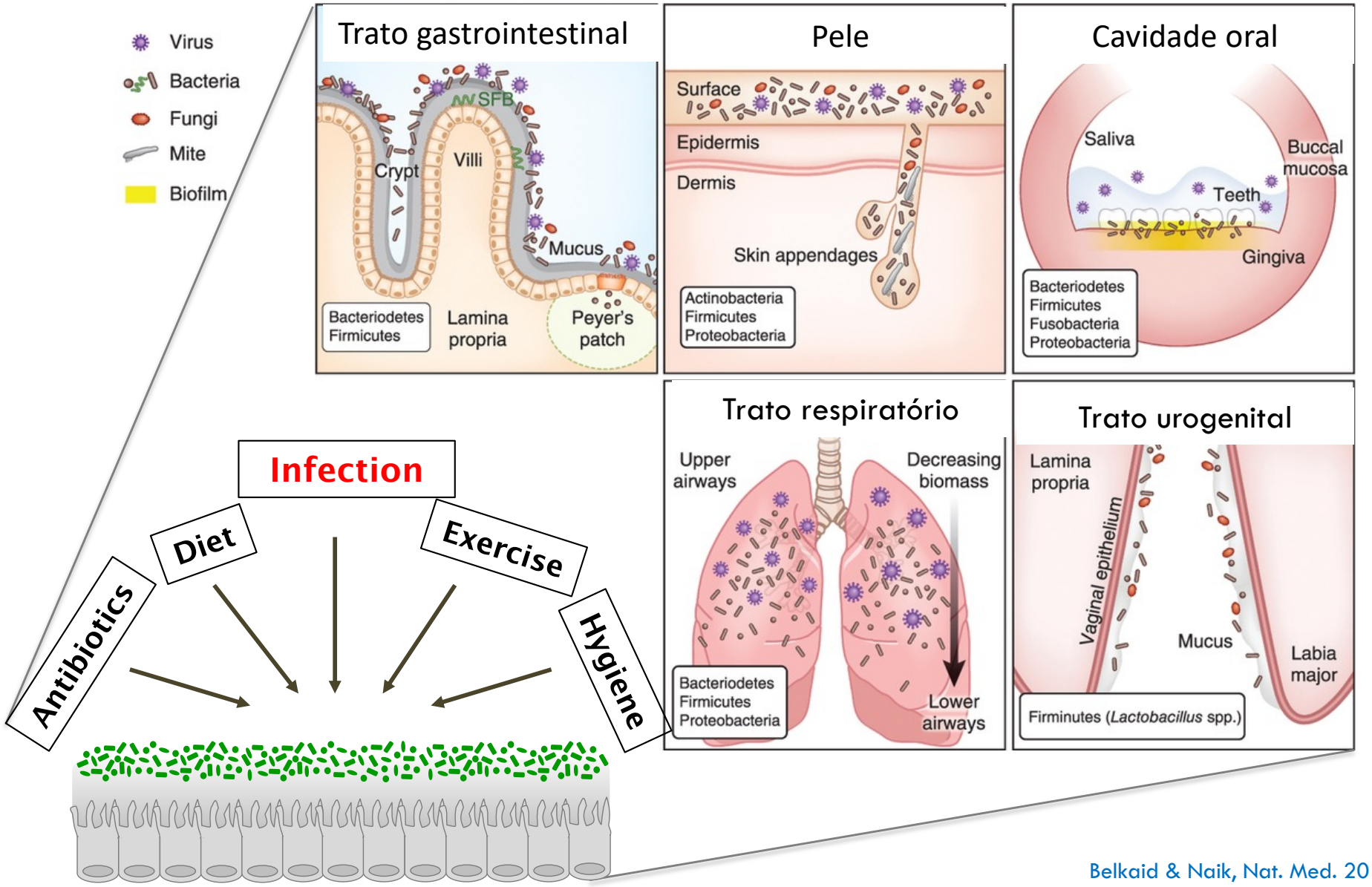


- Superfície
- Exposição ambiental

- Epitélio estratificado queratinizado
- Aglomerados celulares

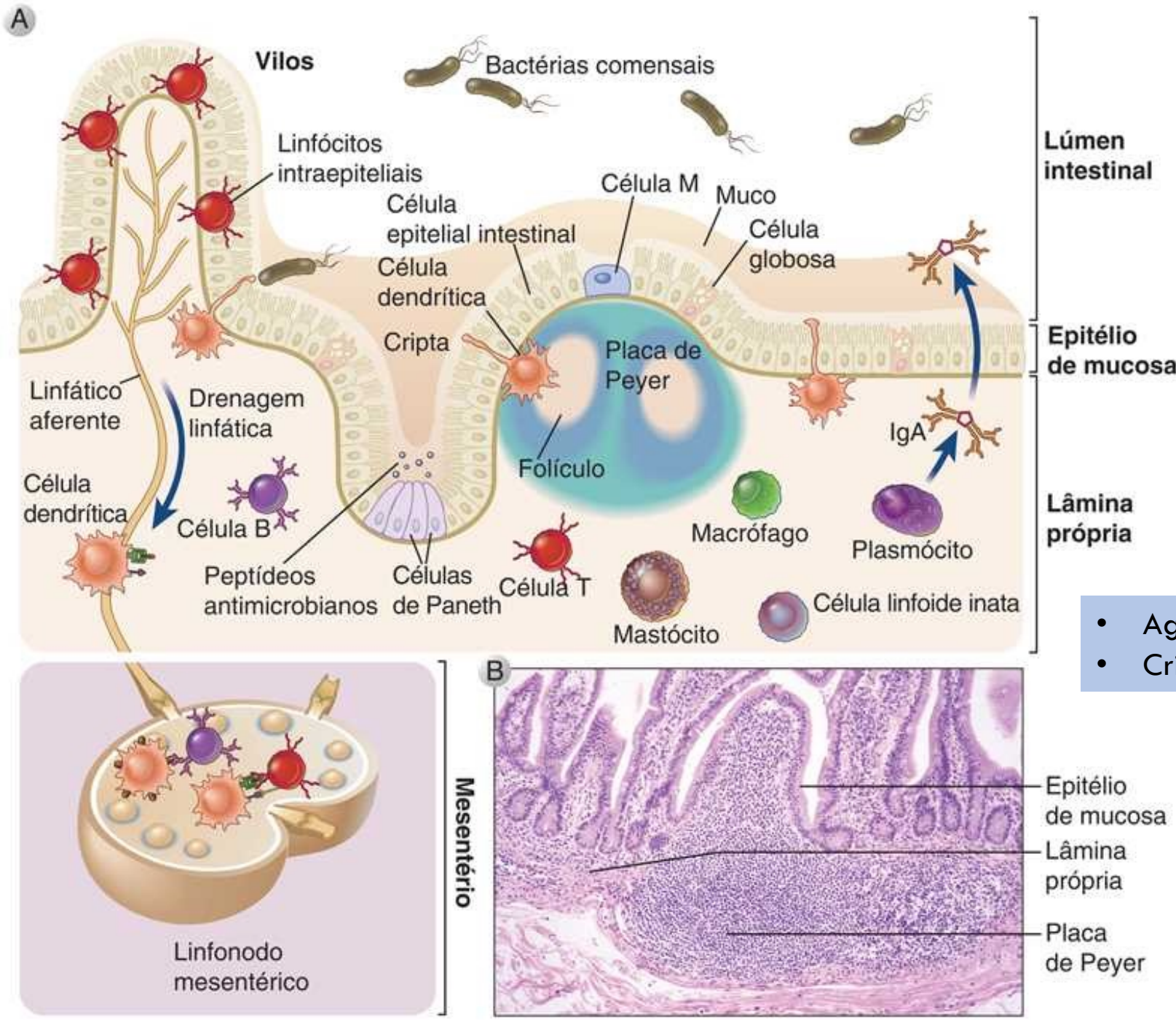
- Queratinócitos
- Células de Langerhans
- Células Dendríticas especializadas

Tecidos de barreira



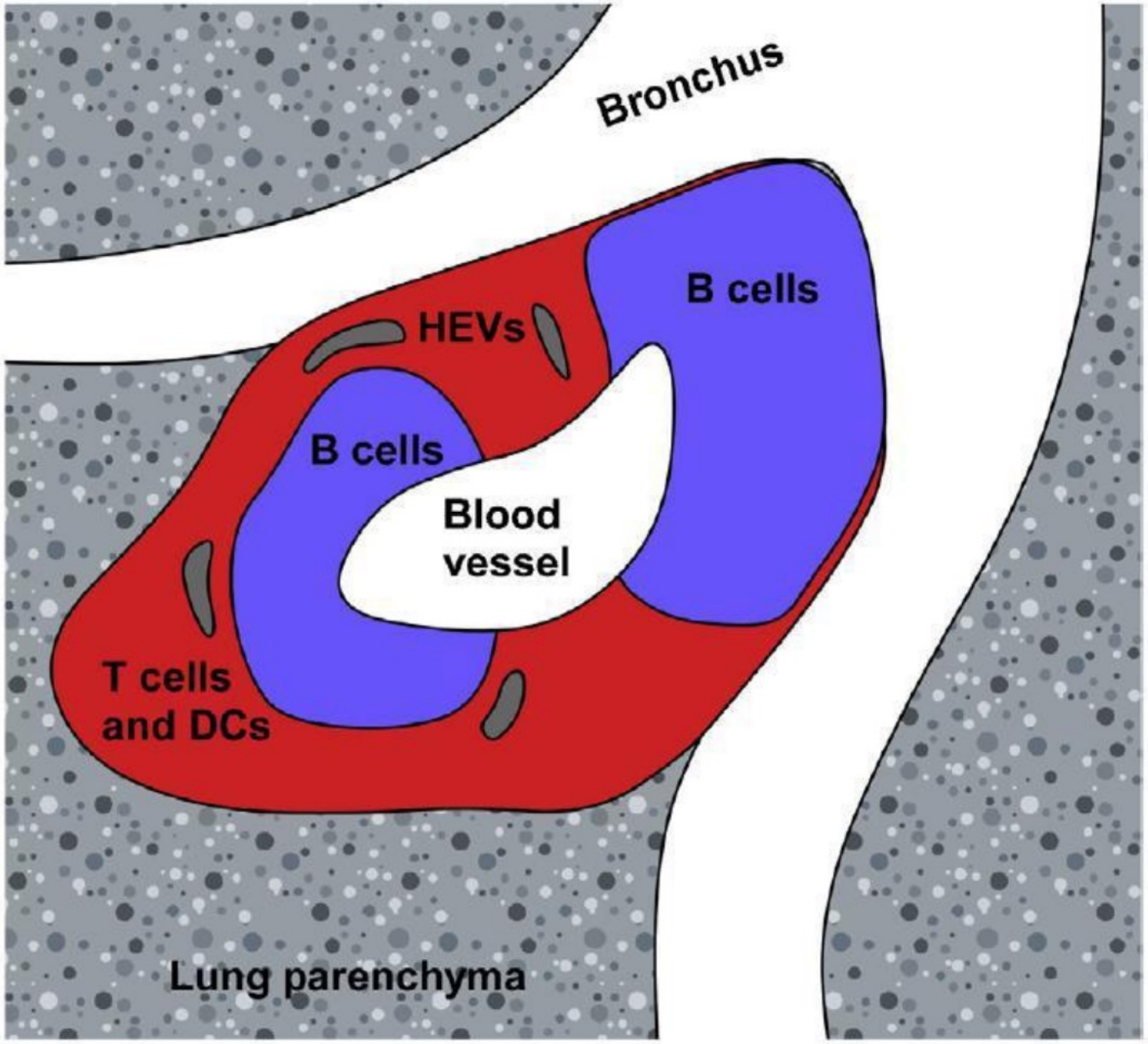
Belkaid & Naik, Nat. Med. 2013

GALT: GUT-associated lymphoid tissue

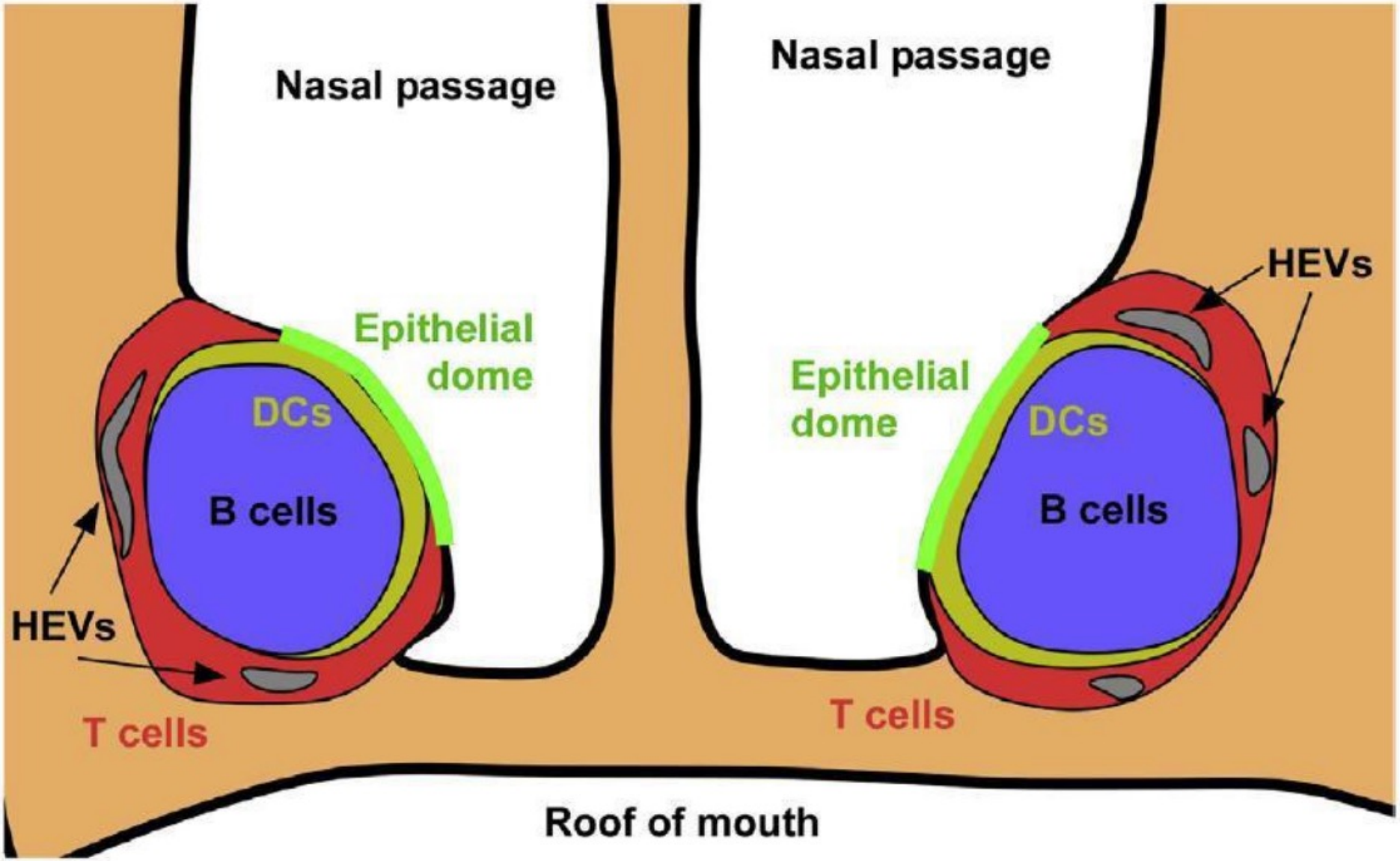


- Agregados linfóides
- Criptoplacas

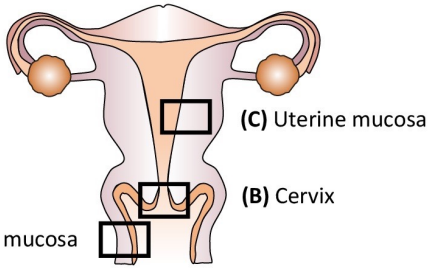
BALT: Bronchial-associated lymphoid tissue

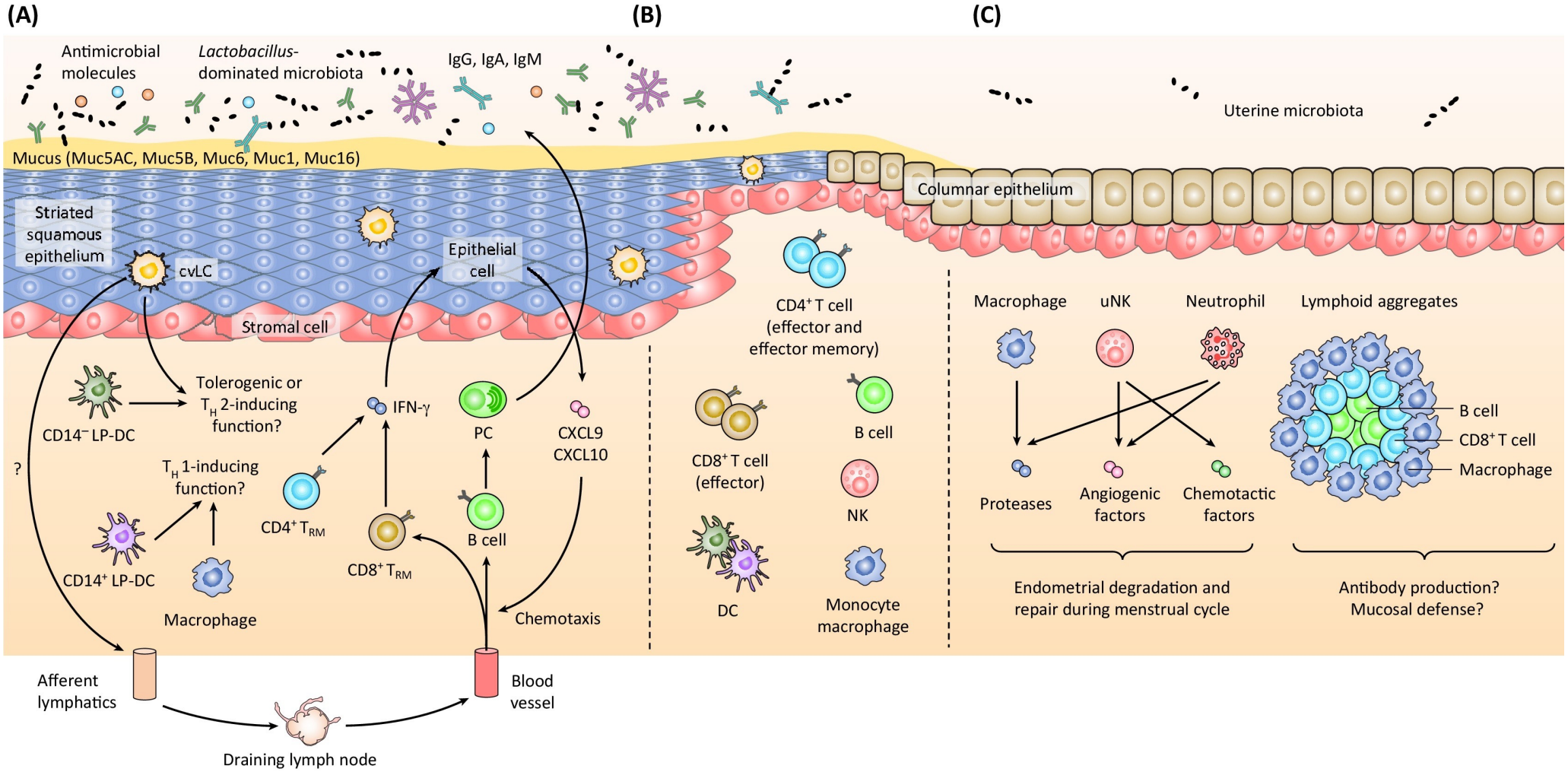


NALT: Nasal-associated lymphoid tissue



Urogenital-associated lymphoid tissue



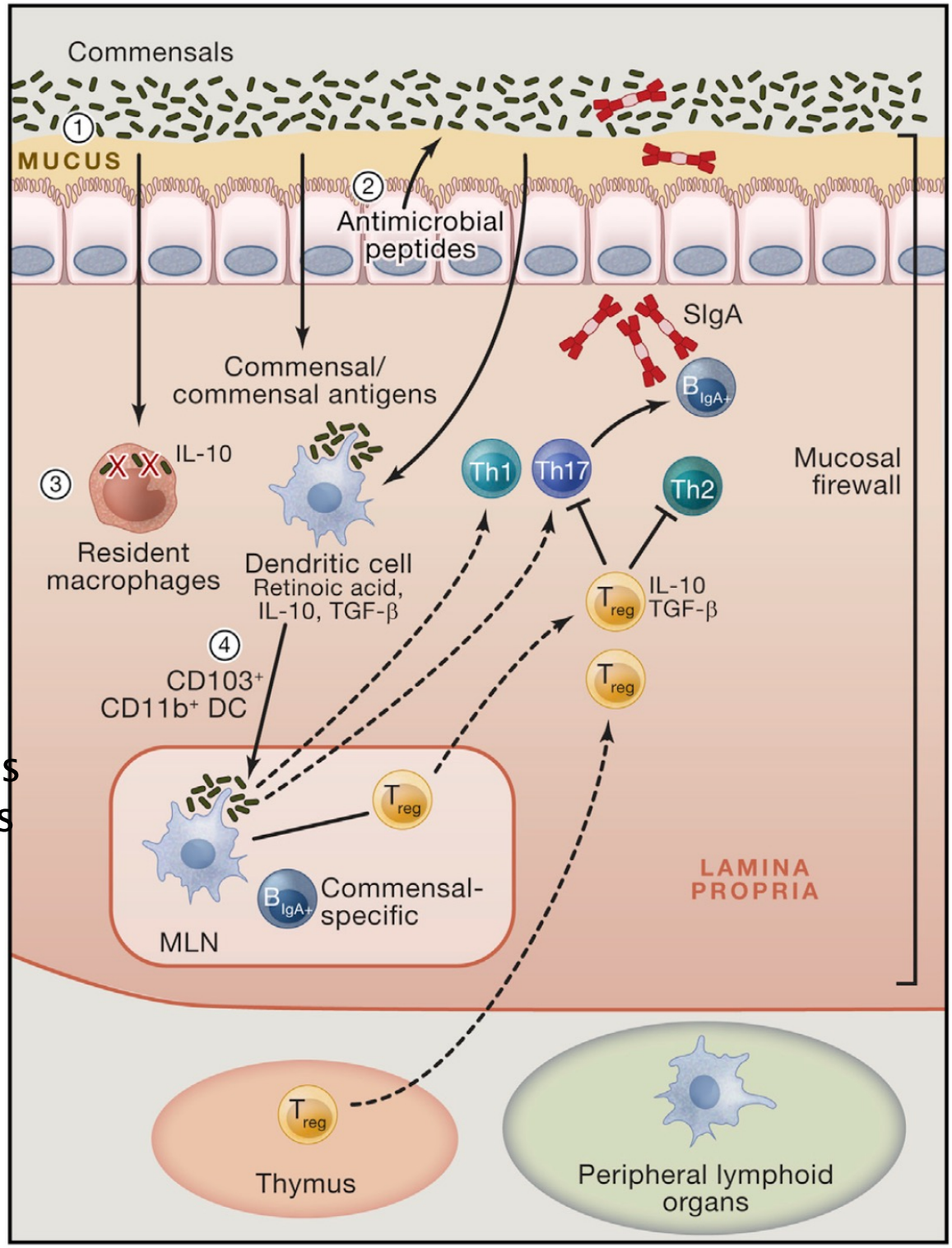


https://www.cell.com/trends/immunology/comments/S1471-4906(18)30018-8

Componentes

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



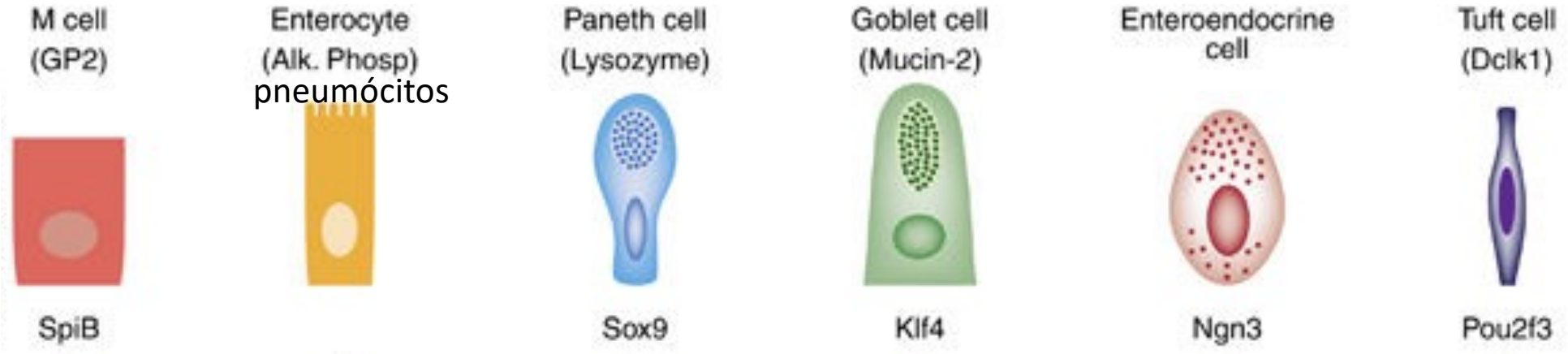
Cell 157, March 27, 2014

Tópicos da aula

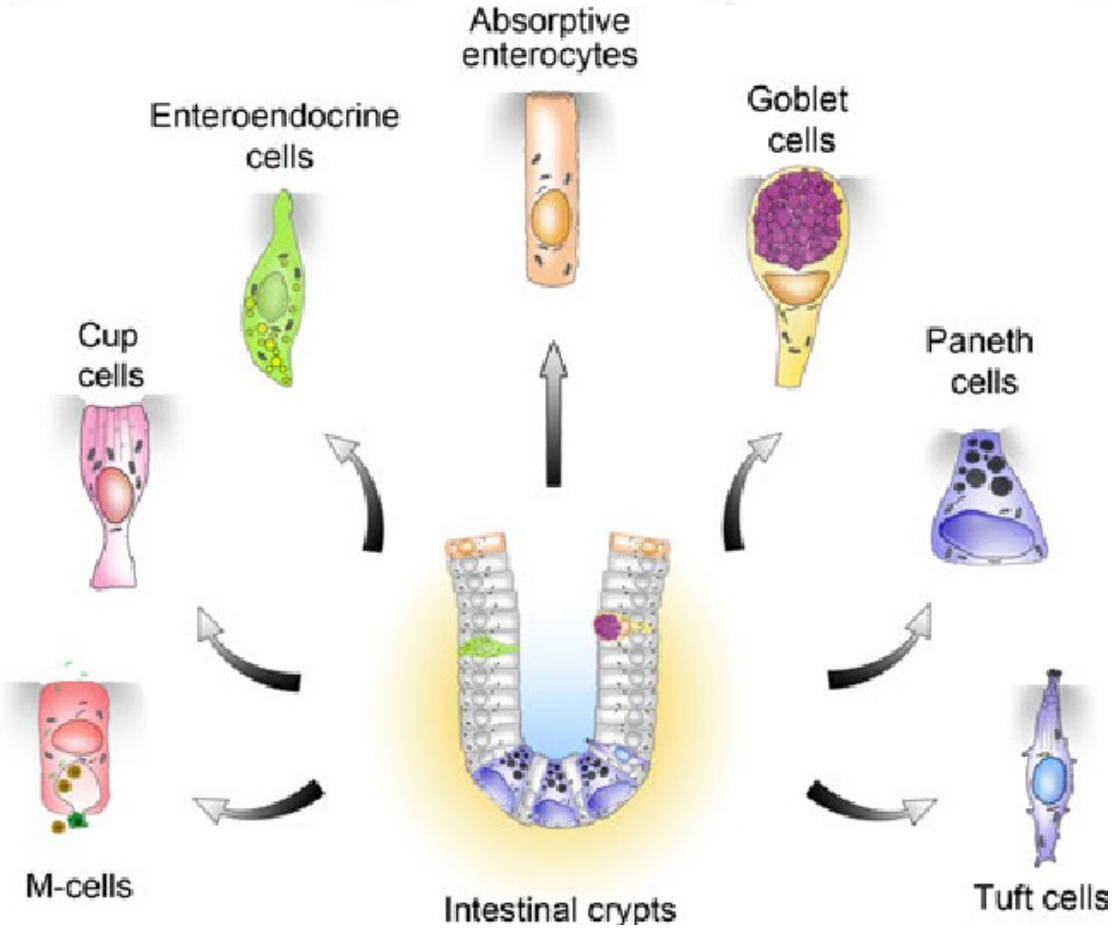
Componentes moleculares
Components celulares

- 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

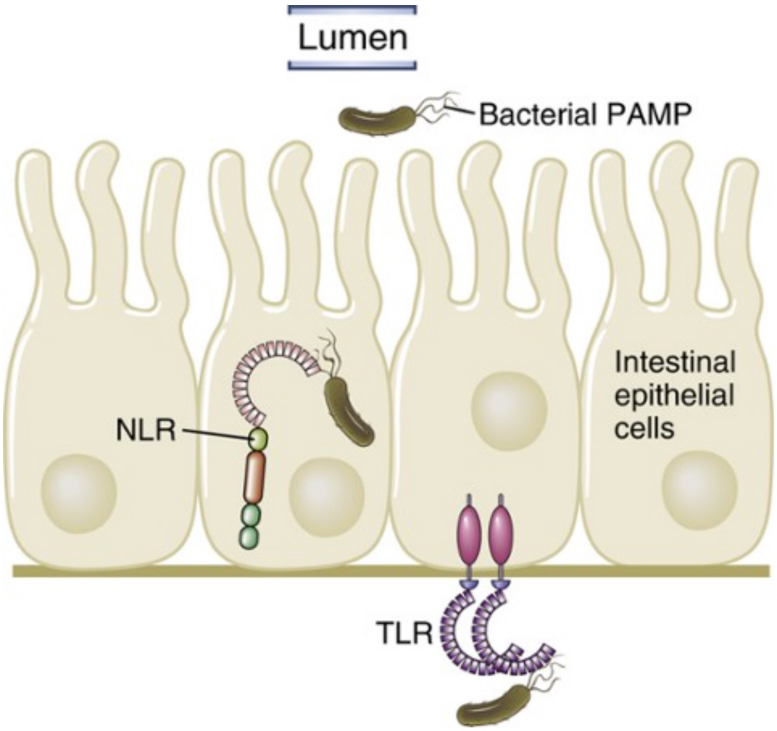


pneumócitos

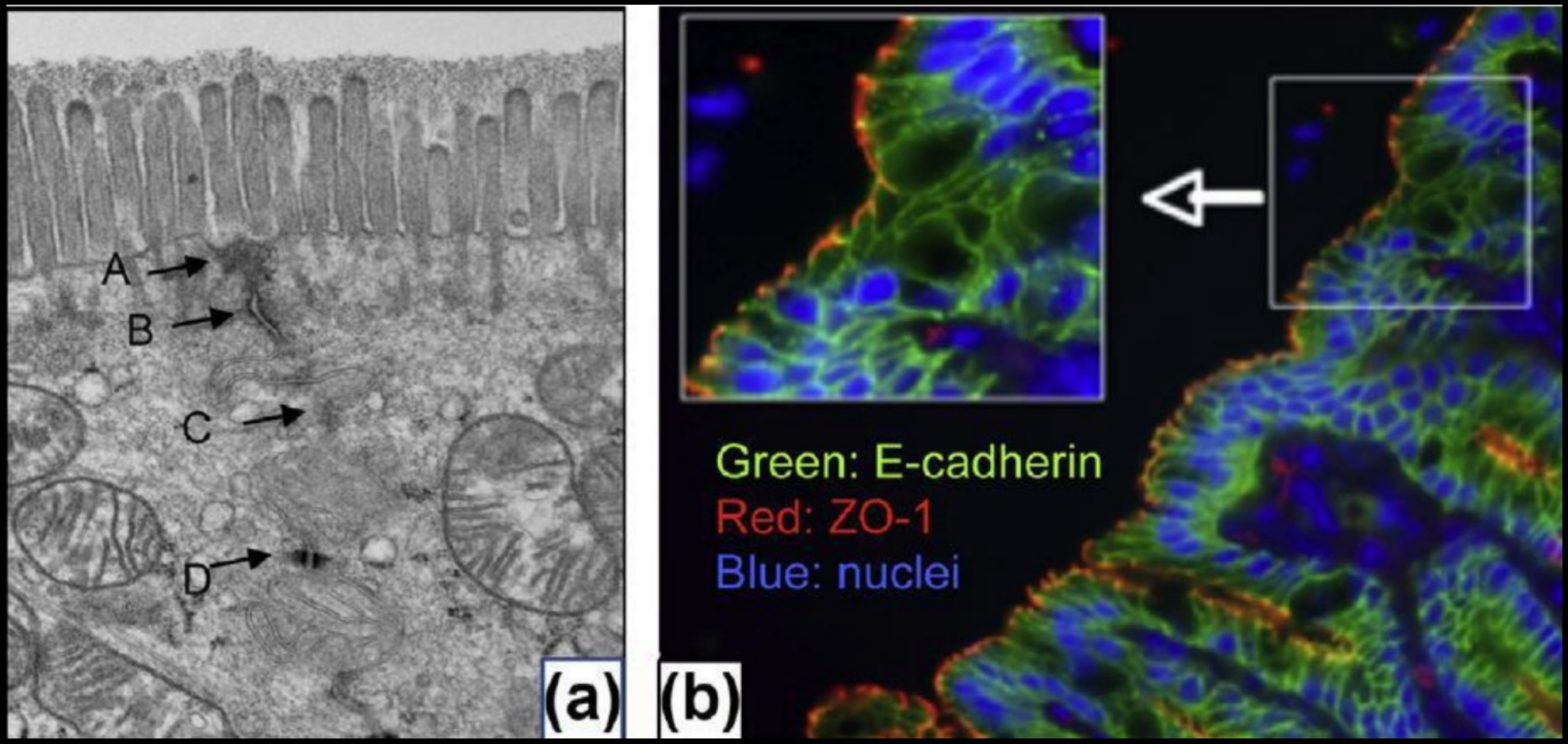


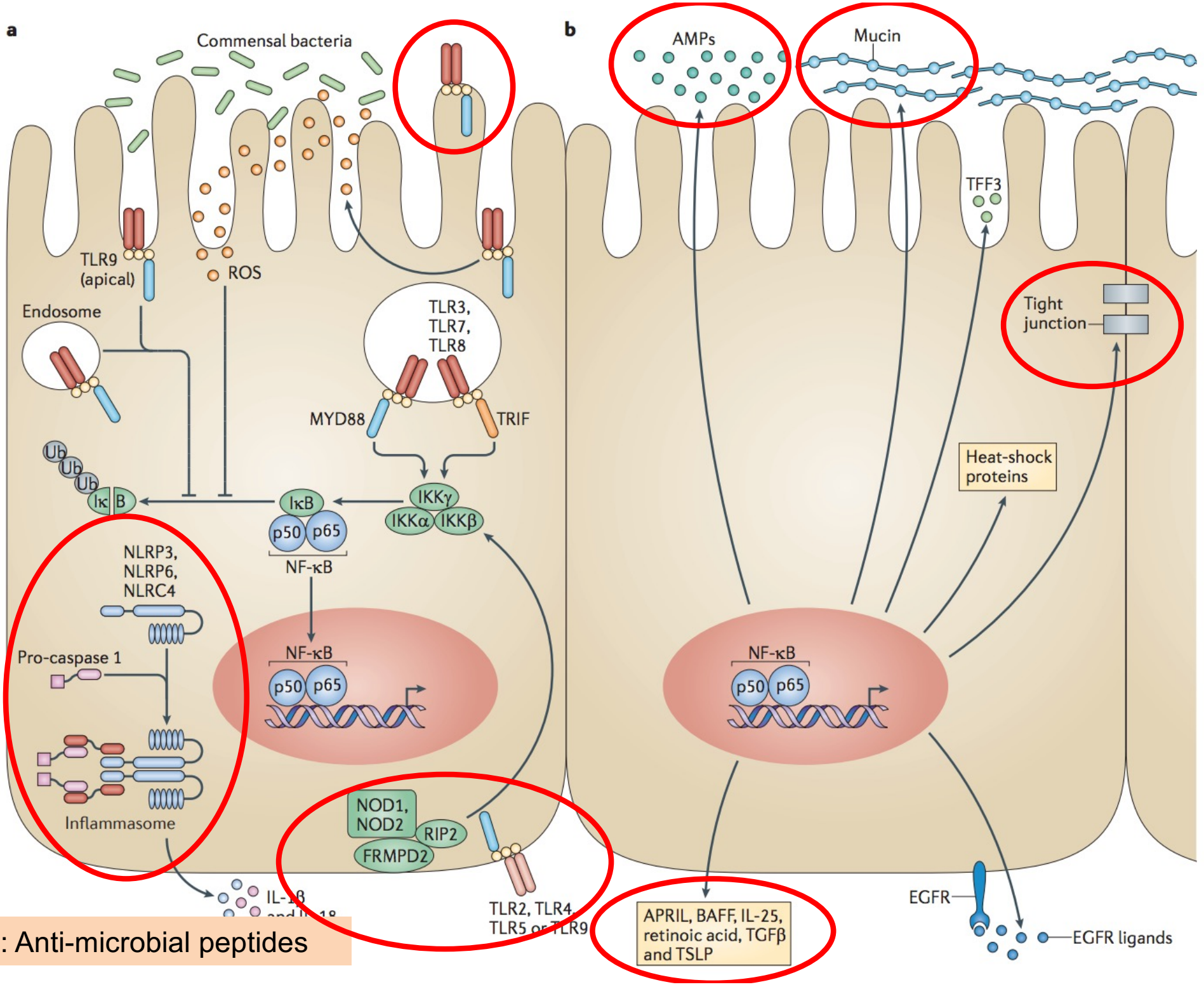
Epitélio: enterócitos e pneumócitos

- 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



✓ IBD / Crohn

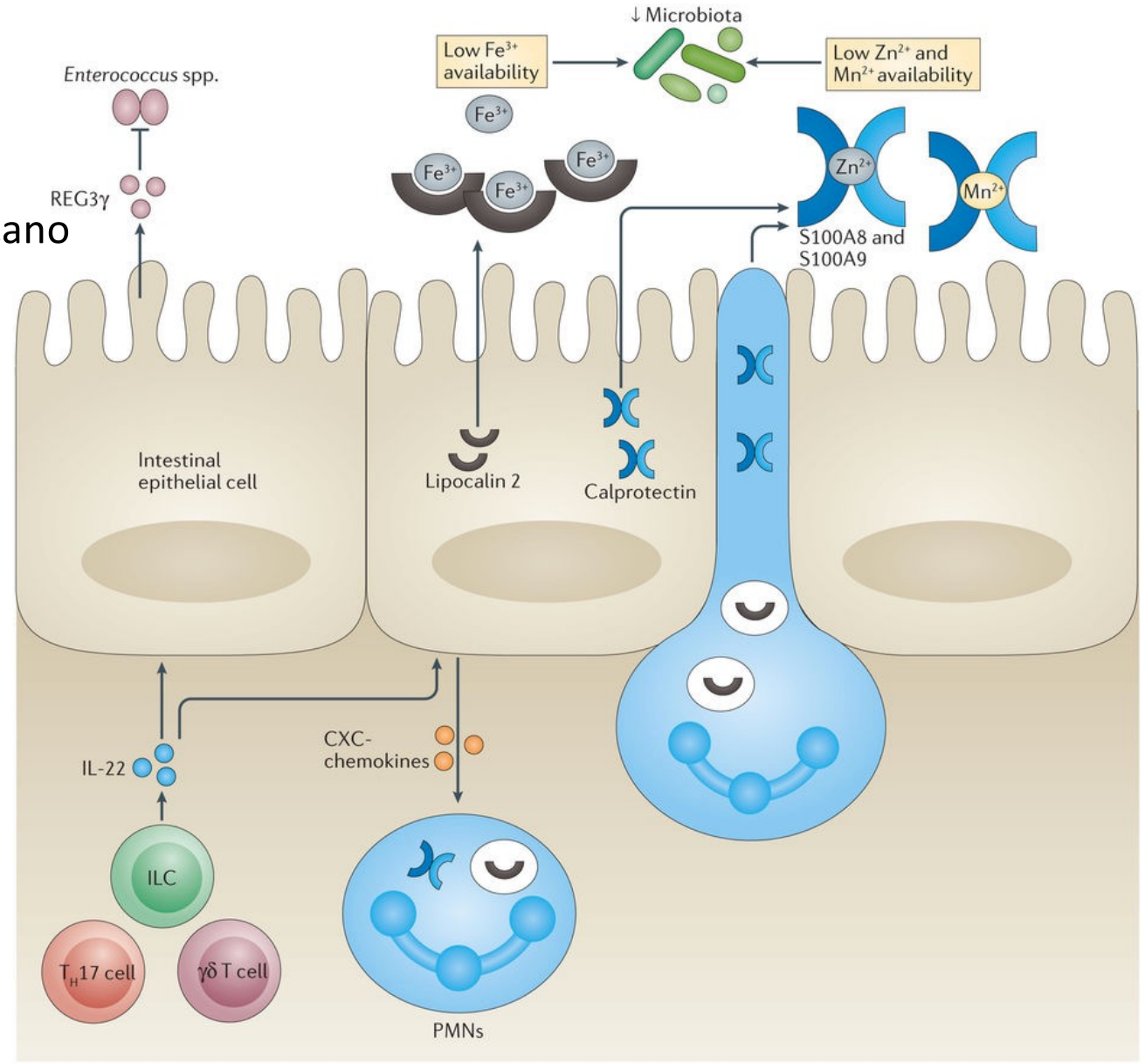

A
B
C
D
(a)
(b)
Green: E-cadherin
Red: ZO-1
Blue: nuclei



AMP: Anti-microbial peptides

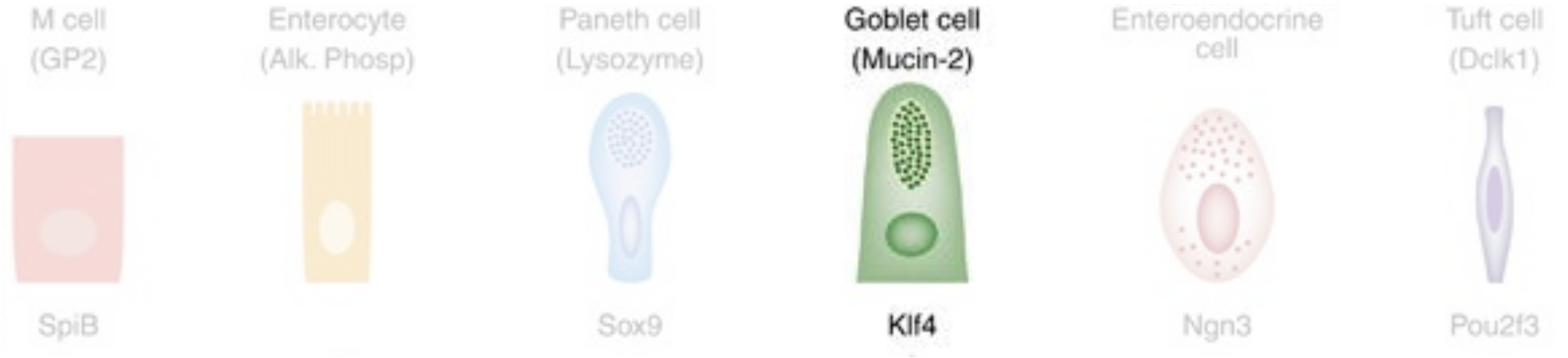
Peptídeos antimicrobianos

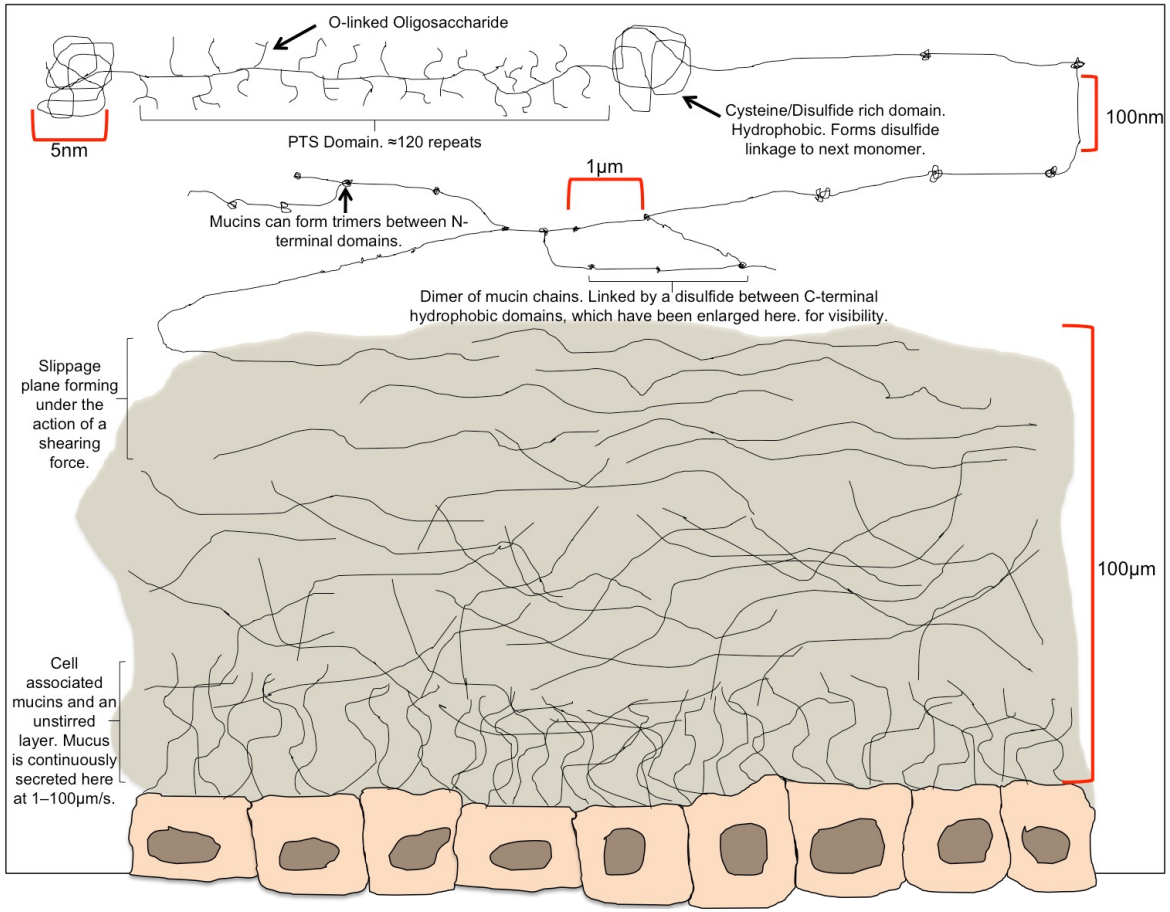
Liga peptideoglicano



Nature Reviews | Immunology

Epitélio: Muco





Mucins

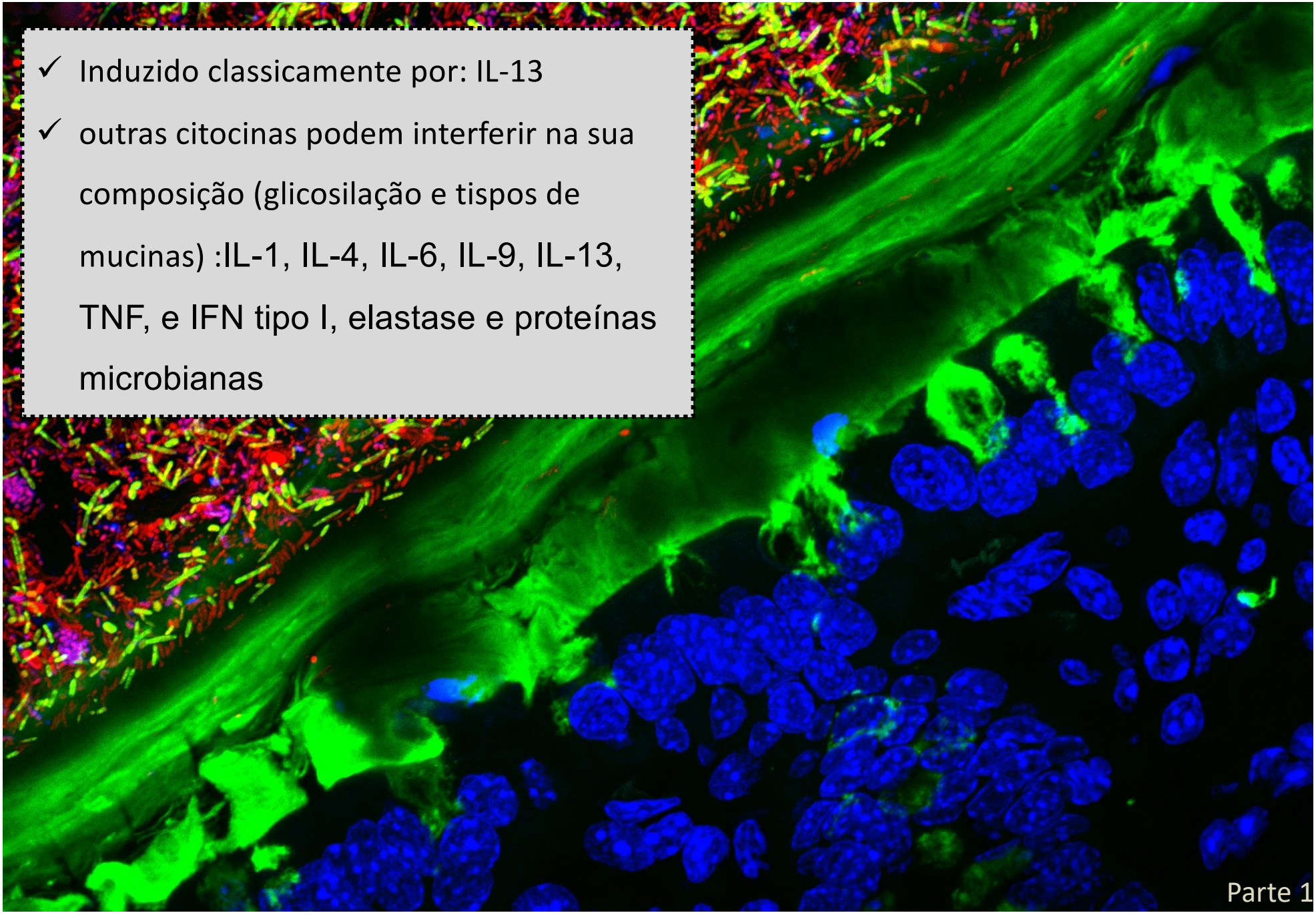
17 MUC

7 Muc = mucin

(Muc2, Muc5A,Muc5B, Muc6, Muc7, Muc8 Mucc19)

100-700um

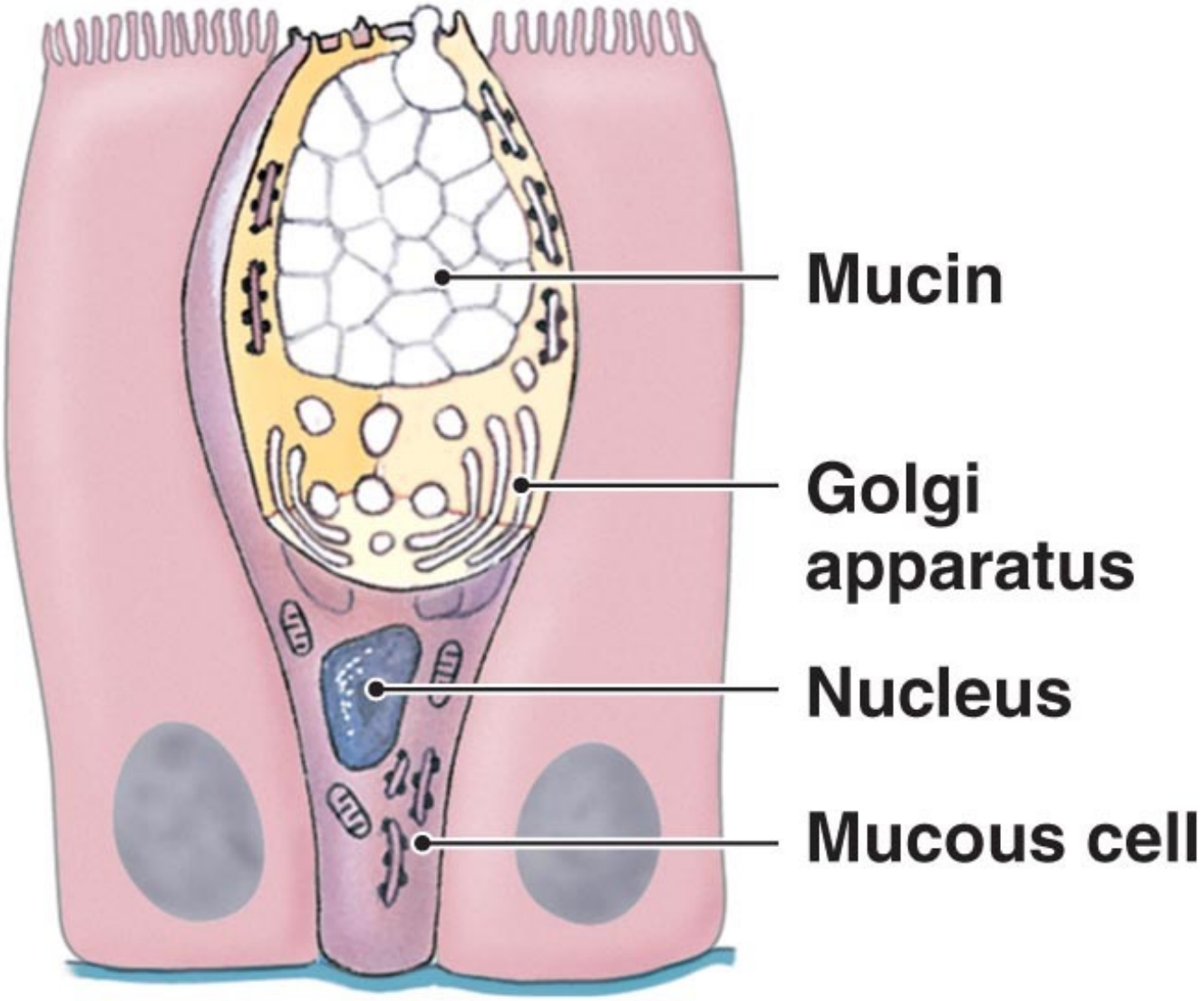
Epitélio: Muco



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

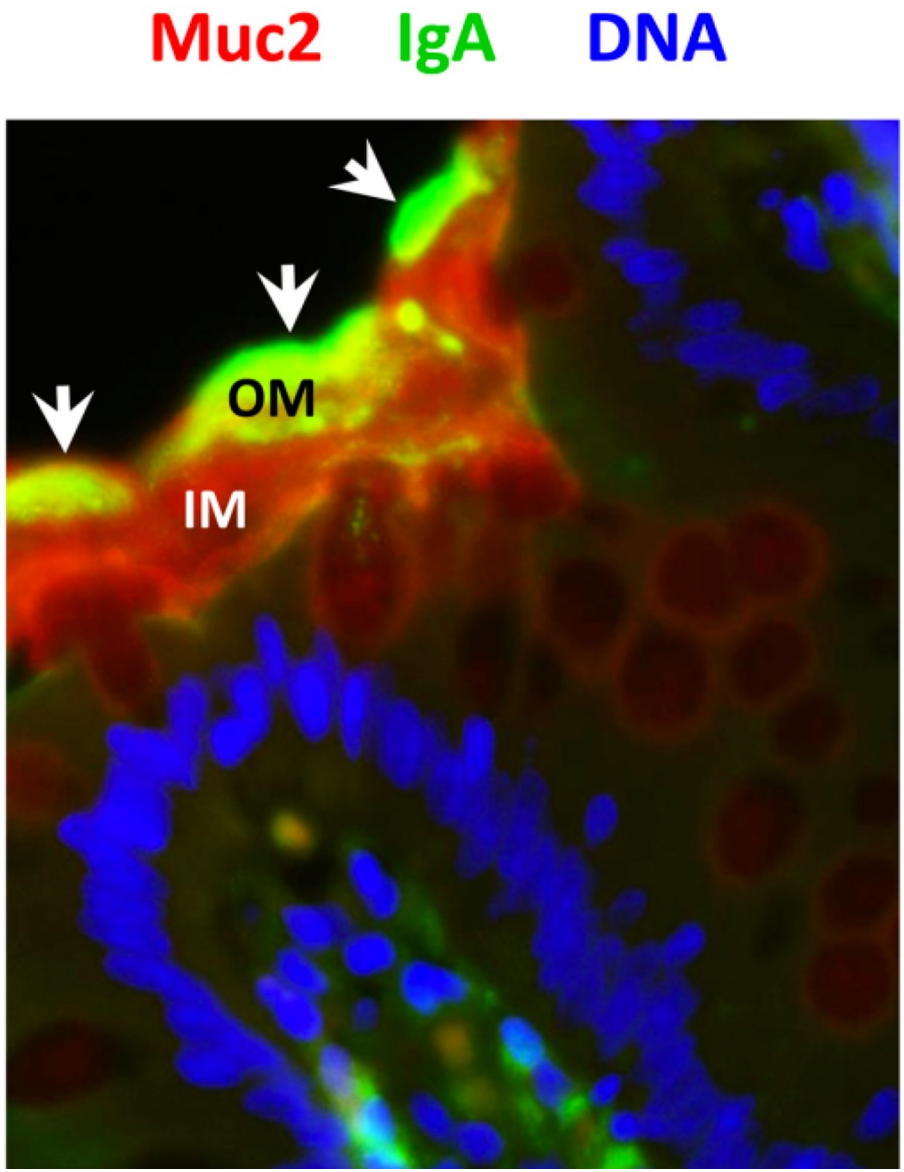
Células Globulares / Caliciformes

çç



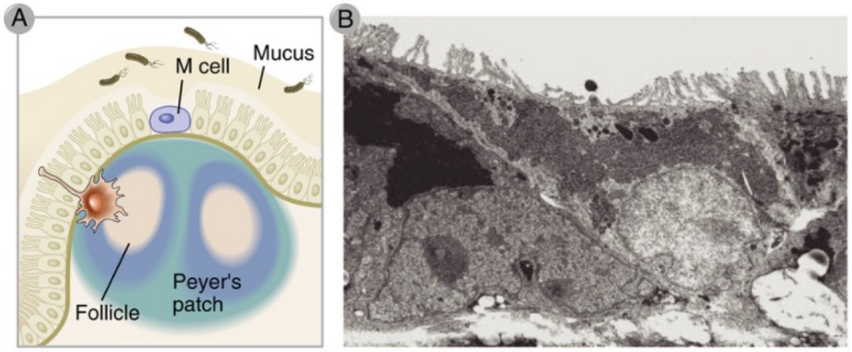
Muco

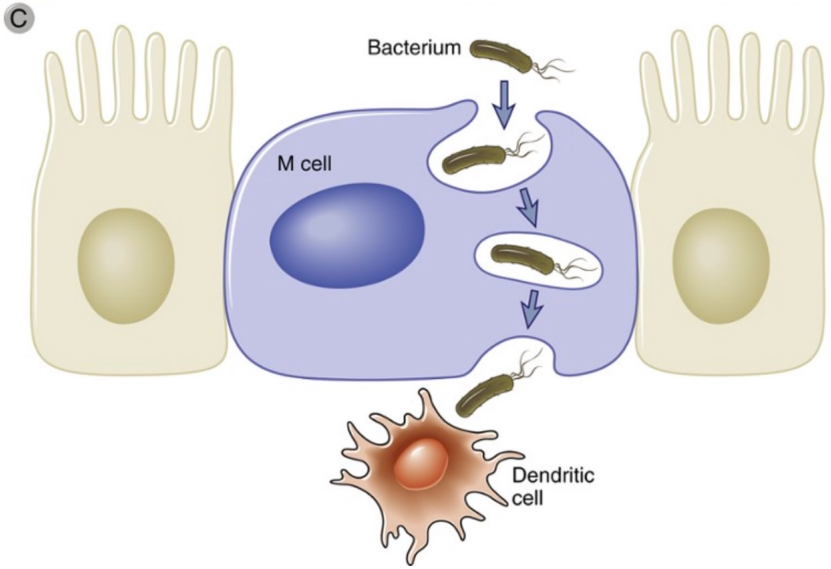
- ✓ Além de peptídeos anti-microbioanos, a IgA secretada para o lúmen do intestino fica localizada na cama de muco.

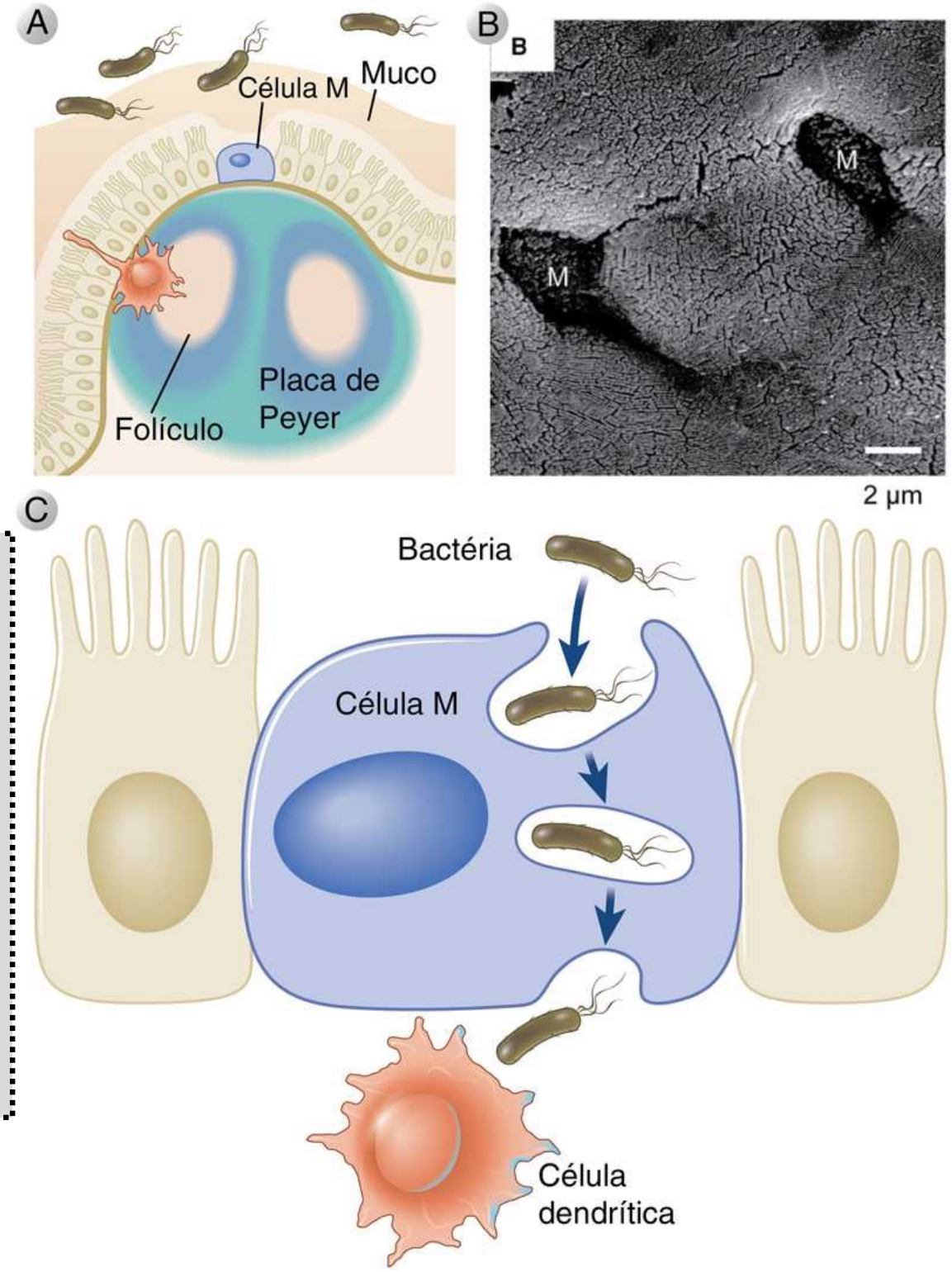


Epitélio: Células M (Microfenestradas)

- ✓ 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

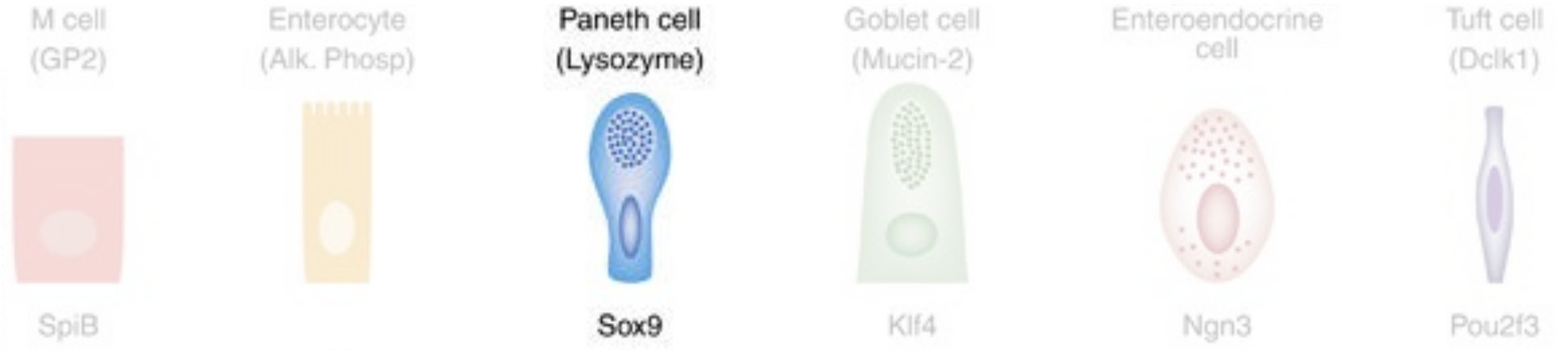


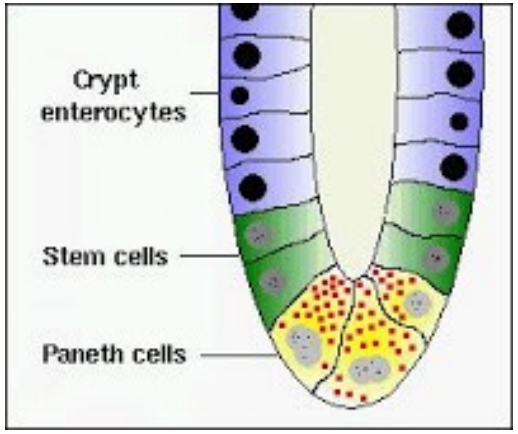


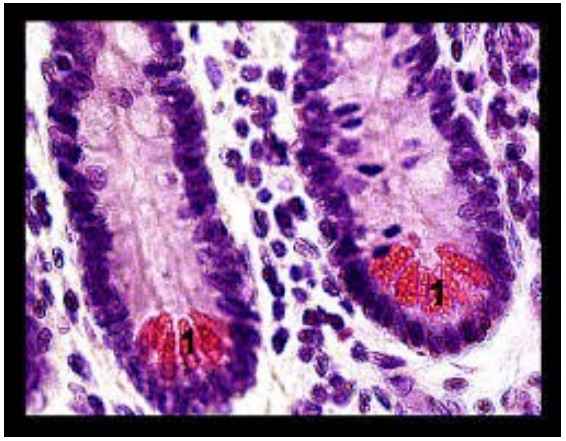


- ✓ Placas de Peyer: São aglomerados de linfócitos que se organizam em folículos de linfócitos B e zonas de linfócitos T ao longo do intestino delgado: Local importante para produção de anticorpos (IgA)
- ✓ Placa cecal: presente no intestino grosso

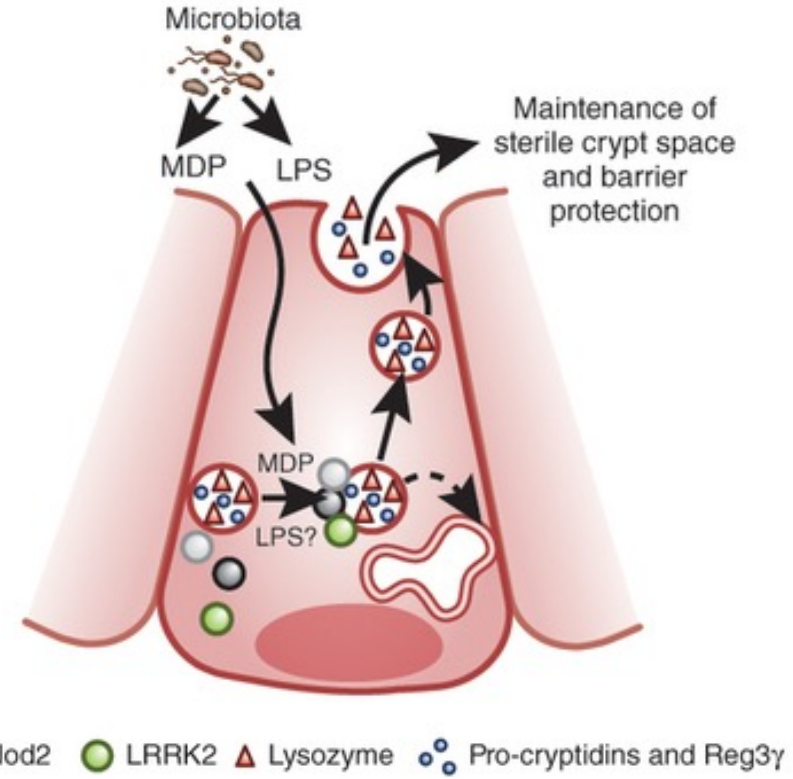
Epitélio: células de Paneth



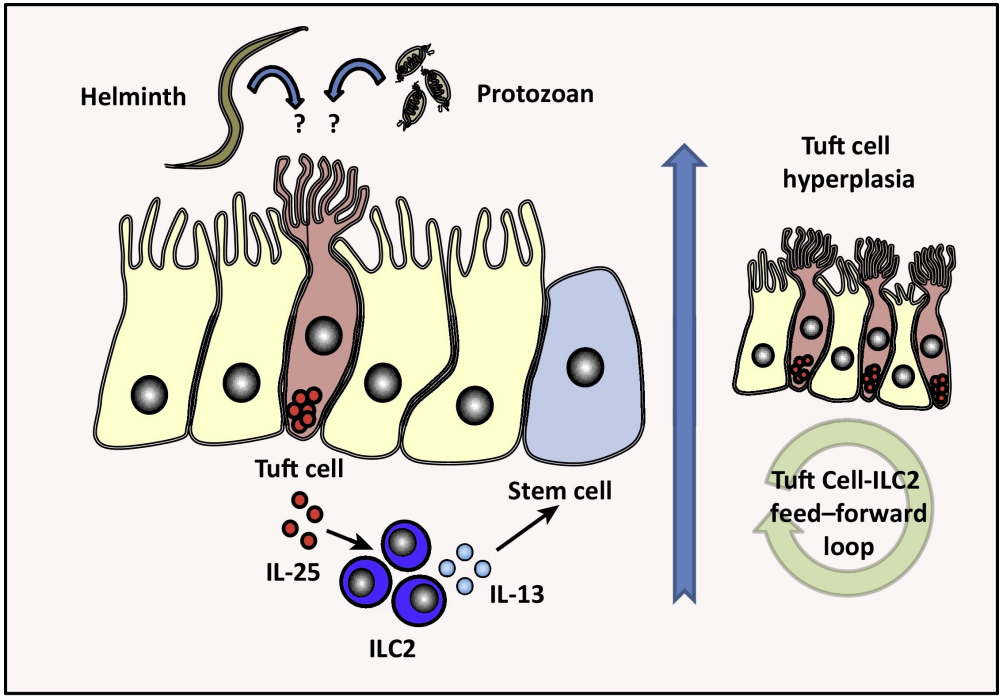




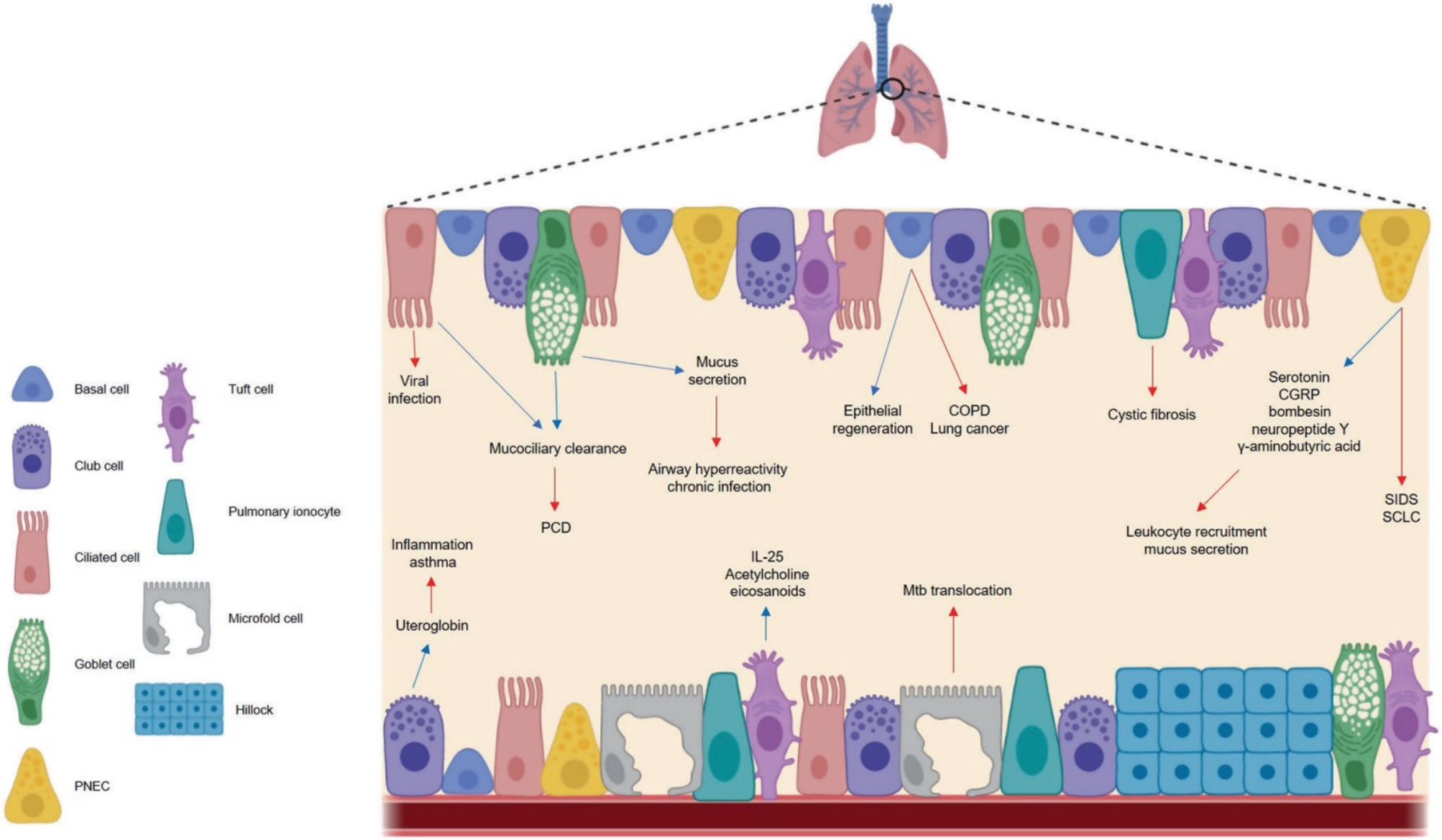
Células presentes no epitélio intestinal, principalmente na base das criptas, especializadas na produção de peptídeos animicrobioanos (defensinas, catalecidinas, ...)



Epitélio: células de Tuft



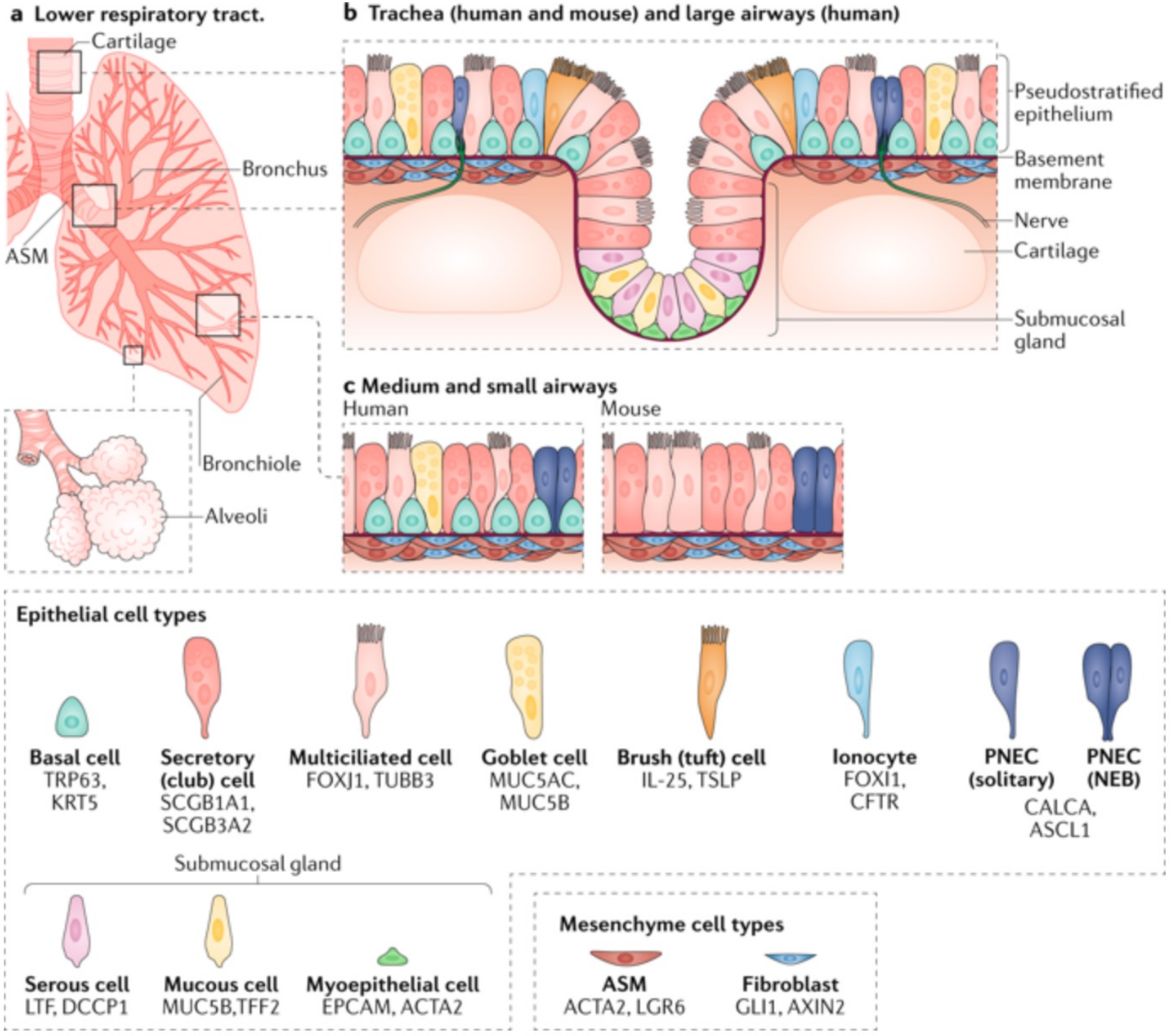
- Células neuroendócrinas localizadas no epitélio intestinal e pulmonar, têm função sensorial e também auxiliam na polarização de respostas de padrão Th2, imunidade anti-helminto e reparo epitelial.



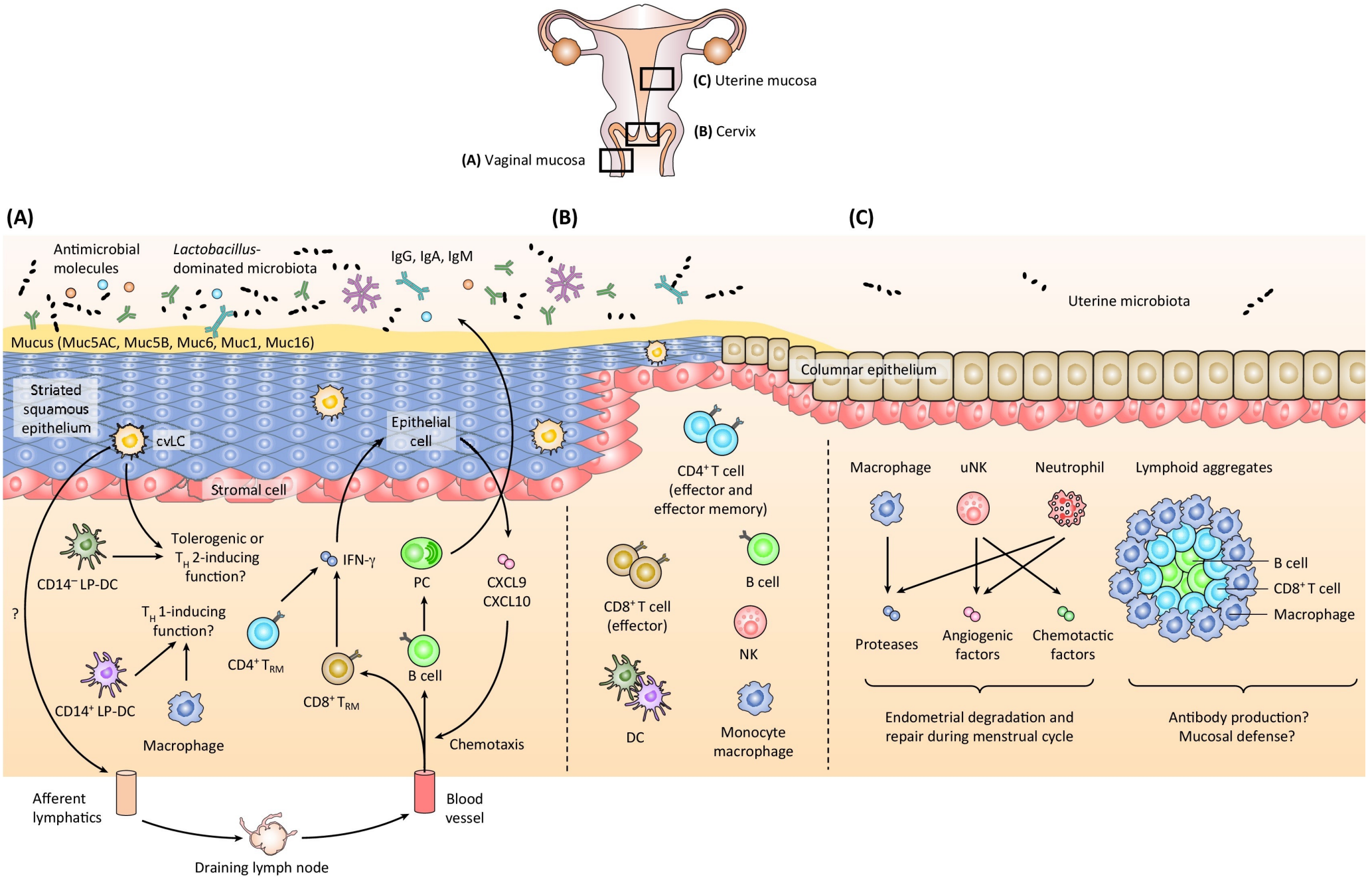
PNEC pulmonary neuroendocrine cell

PCD primary ciliary dyskinesias
SCLC small cell lung carcinoma

Davis & Wypych, 2021


a Lower respiratory tract.
Cartilage
Bronchus
ASM
Bronchiole
Alveoli
b Trachea (human and mouse) and large airways (human)
Pseudostratified epithelium
Basement membrane
Nerve
Cartilage
Submucosal gland
c Medium and small airways
Human
Mouse
Epithelial cell types
Basal cell
TRP63, KRT5
Secretory (club) cell
SCGB1A1, SCGB3A2
Multiciliated cell
FOXJ1, TUBB3
Goblet cell
MUC5AC, MUC5B
Brush (tuft) cell
IL-25, TSLP
Ionocyte
FOXI1, CFTR
PNEC (solitary)
PNEC (NEB)
CALCA, ASCL1
Submucosal gland
Serous cell
LTF, DCCP1
Mucous cell
MUC5B,TFF2
Myoepithelial cell
EPCAM, ACTA2
Mesenchyme cell types
ASM
ACTA2, LGR6
Fibroblast
GLI1, AXIN2

Urogenital-associated lymphoid tissue



https://www.cell.com/trends/immunology/comments/S1471-4906(18)30018-8

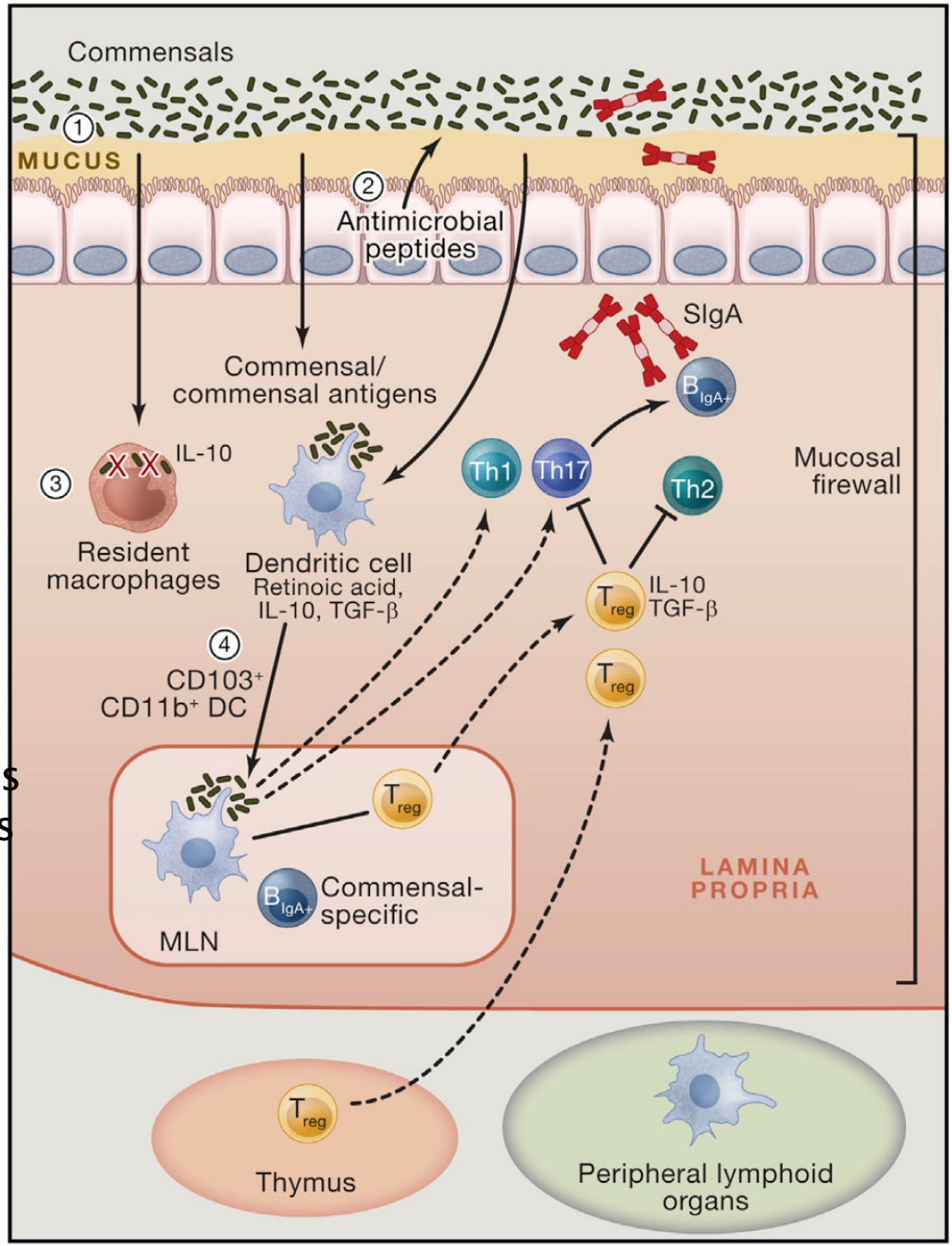
Tópicos da aula

- 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

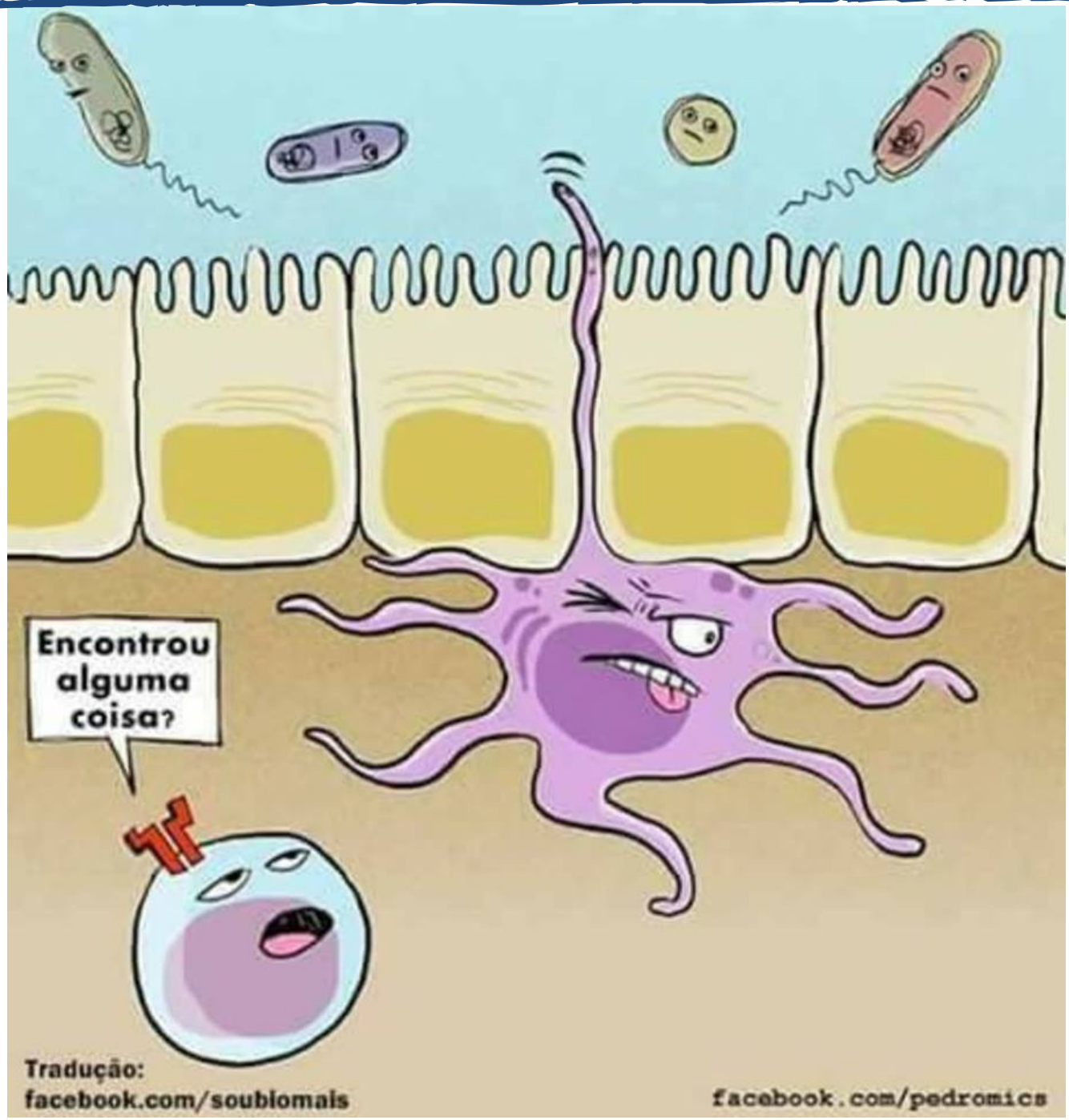
Barreira Física
- Epitélio/ Junções celulares
- Muco
- Peptídeos antimicrobianos
- *Epitélio Ciliado
- *pH

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

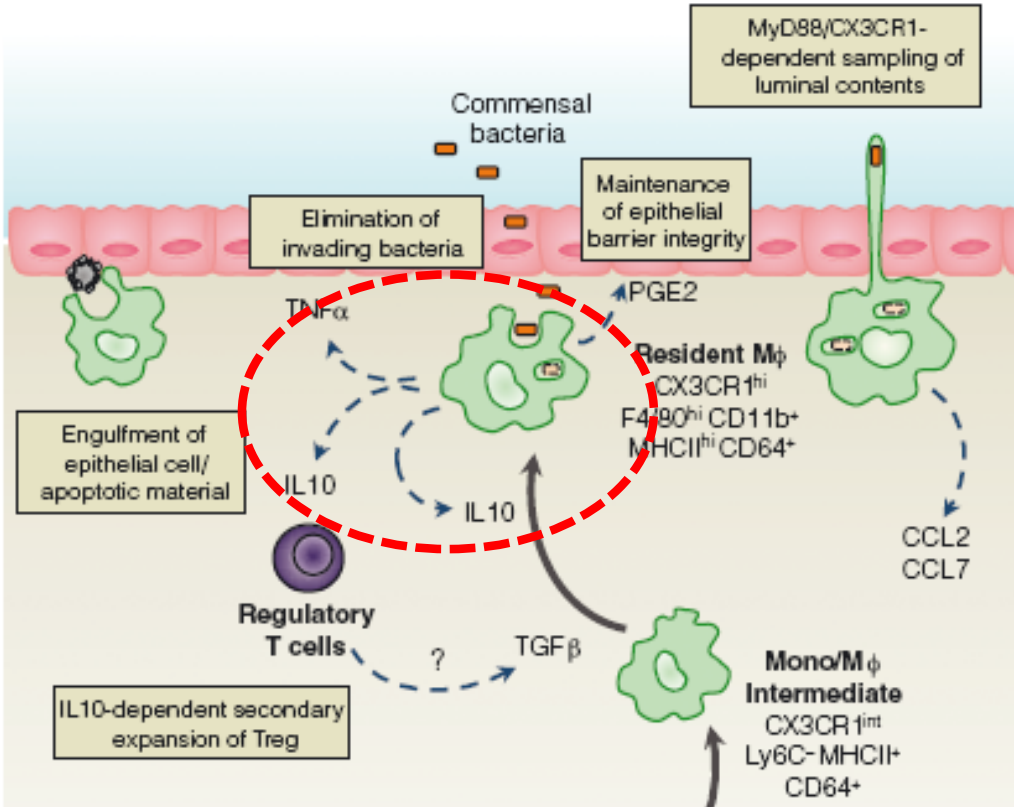


Cell 157, March 27, 2014

Sistema Fagocítico Mononuclear

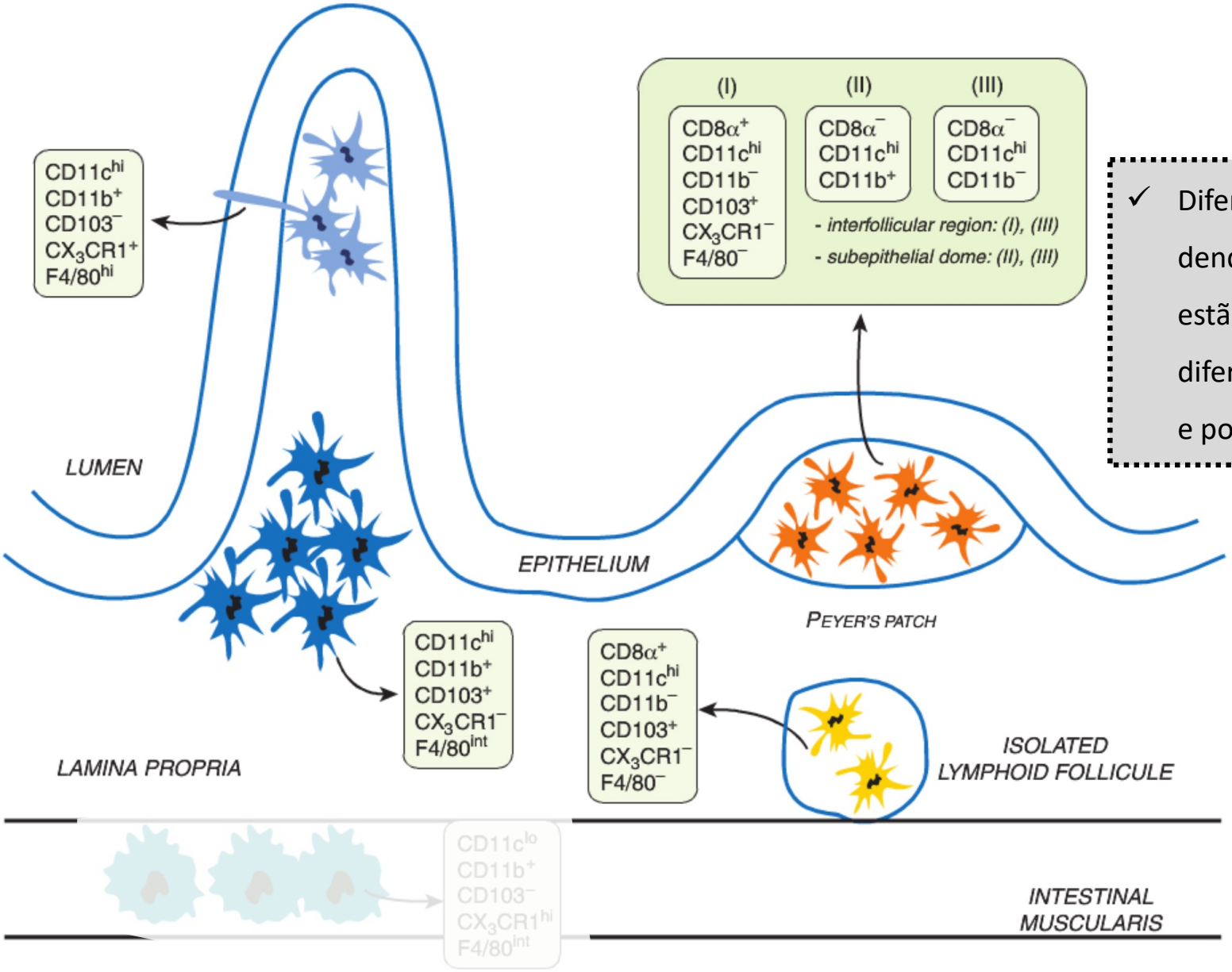


Sistema Fagocítico Mononuclear



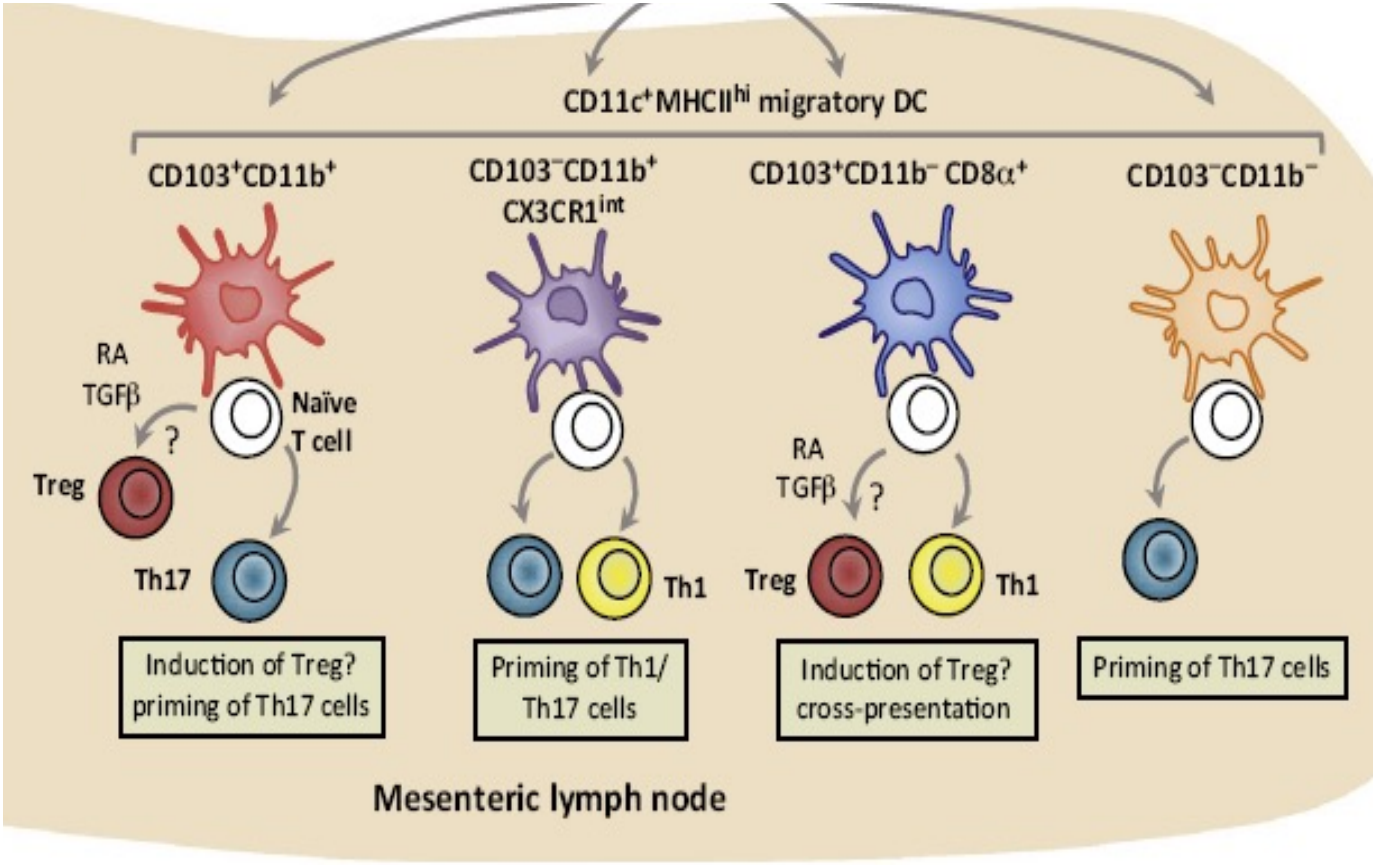
doi: 10.1111/imr.12192

Sistema Fagocítico Mononuclear



- ✓ Diferentes subtipos de células dendríticas e macrófagos estão localizados em diferentes regiões da mucosa e possuem diferentes funções

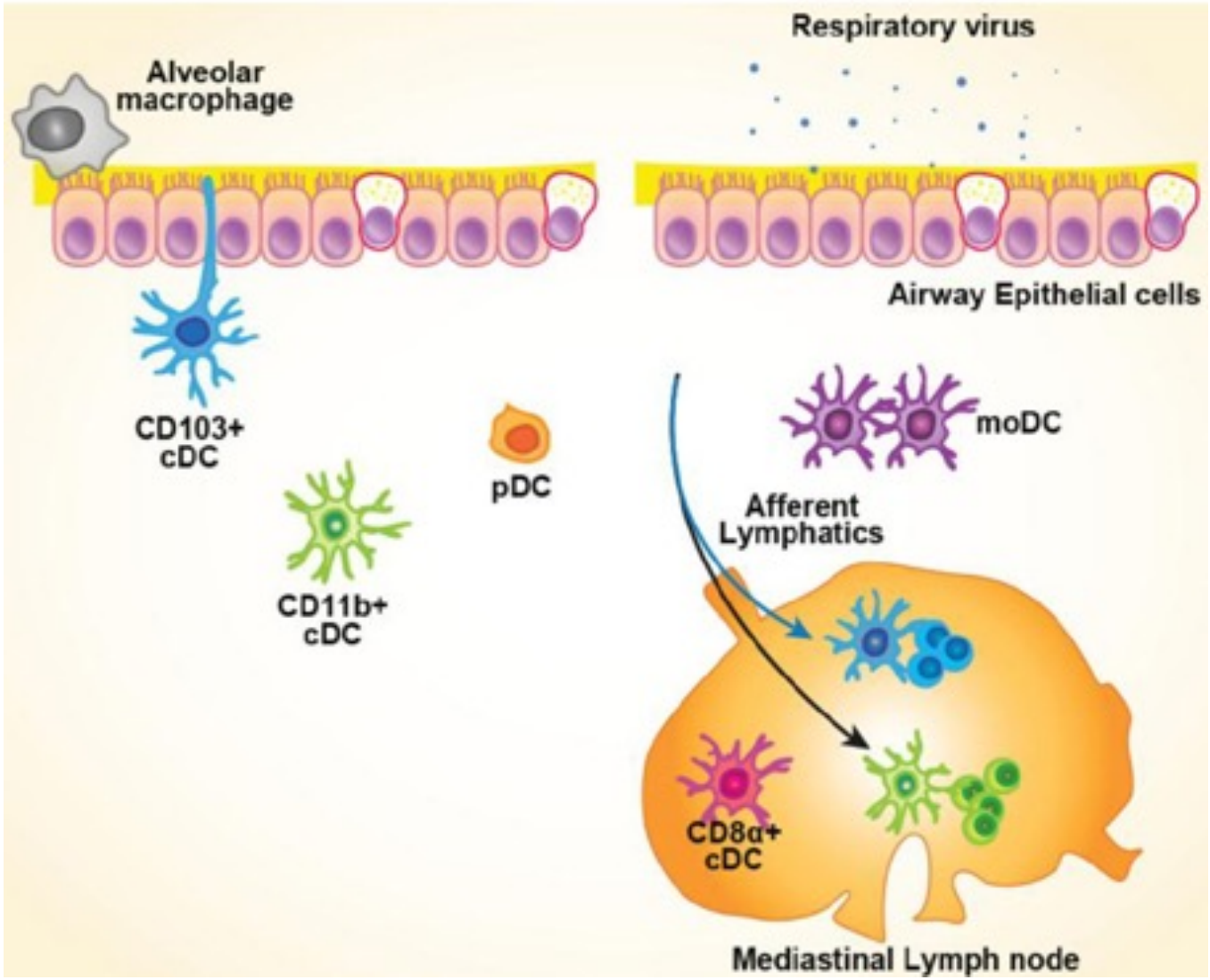
Subtipos de Células Dendríticas



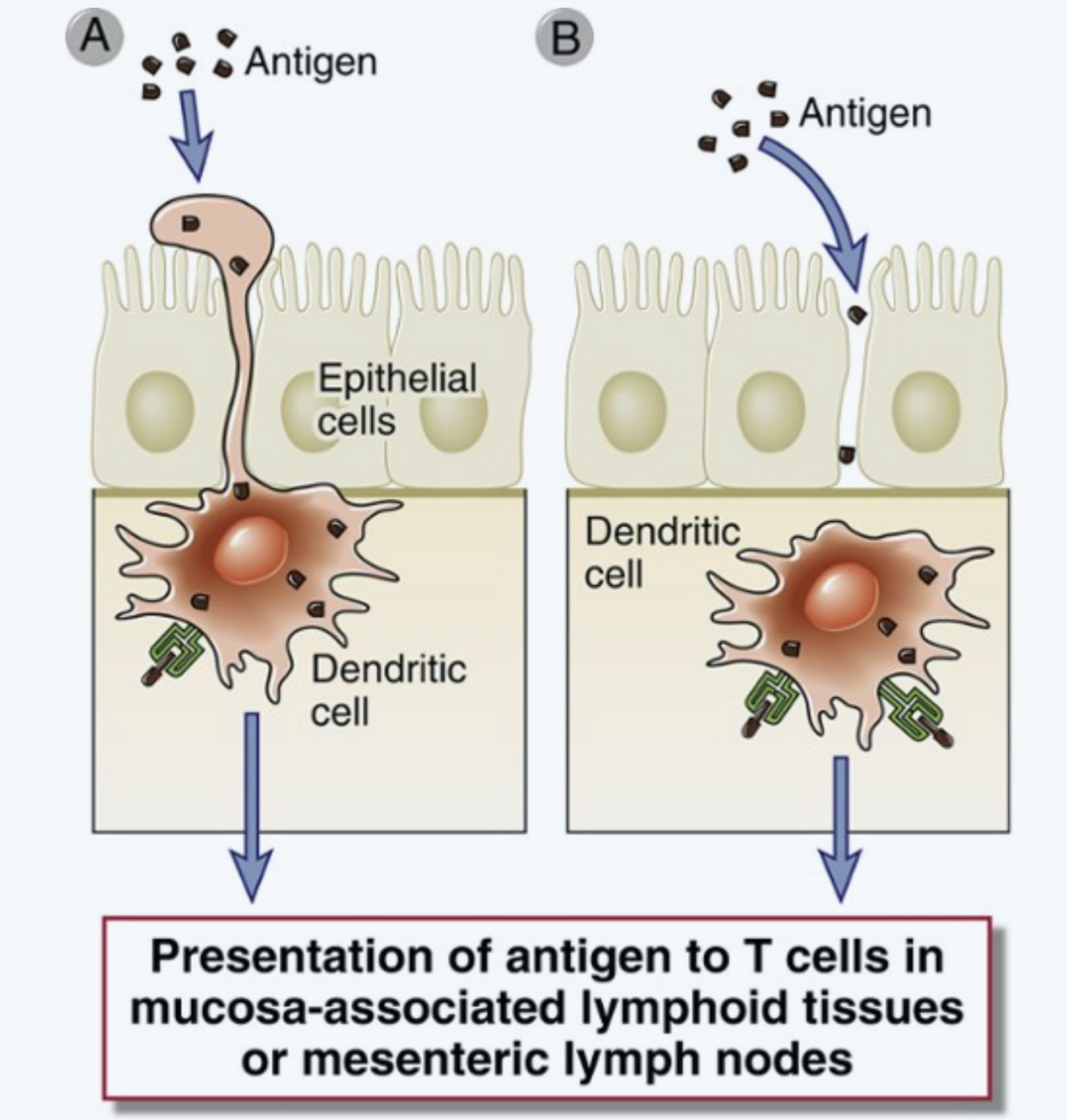
- Localização do Antígeno
- Subtipo de DC
- Concentração do Antígeno
- Presença de PAMPs, MAMPs e **DAMPs**

http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2014.04.003

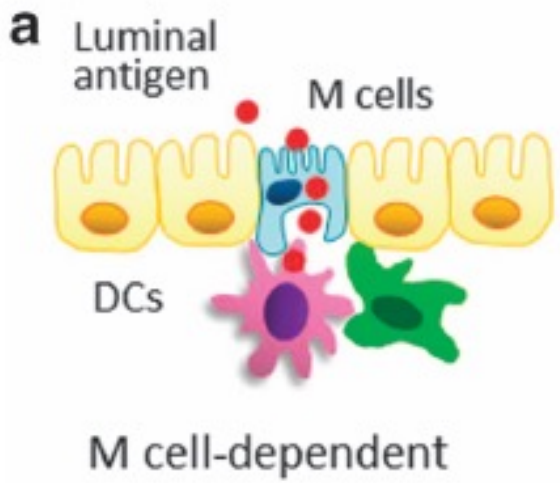
Fagócitos mononucleares no pulmão



Captura de Antígenos nas mucosas

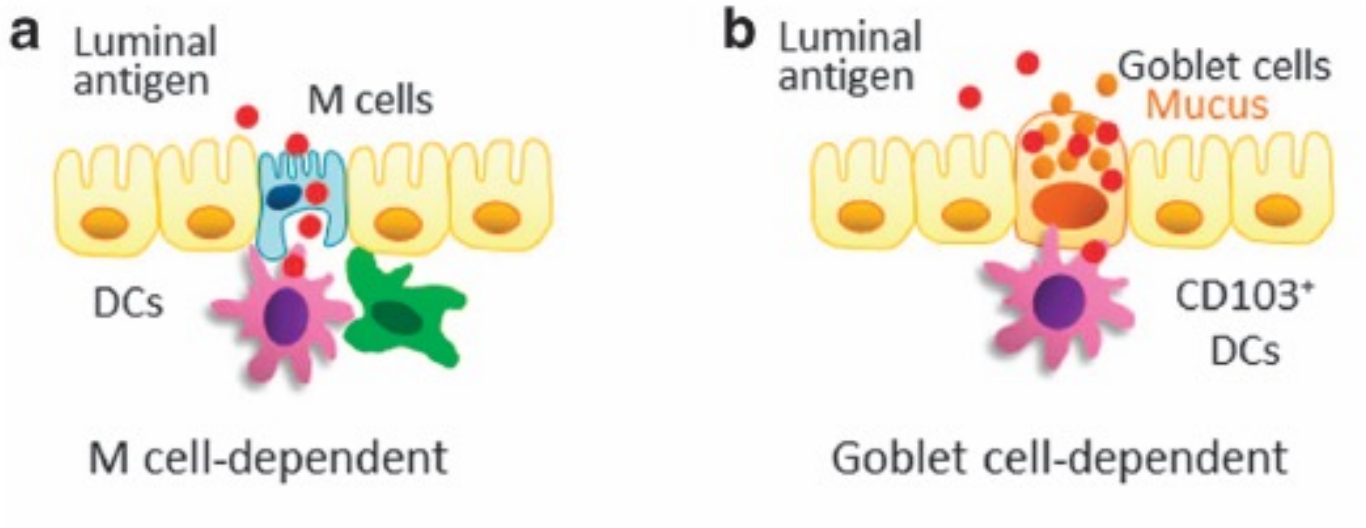


Captura de Antígenos nas mucosas



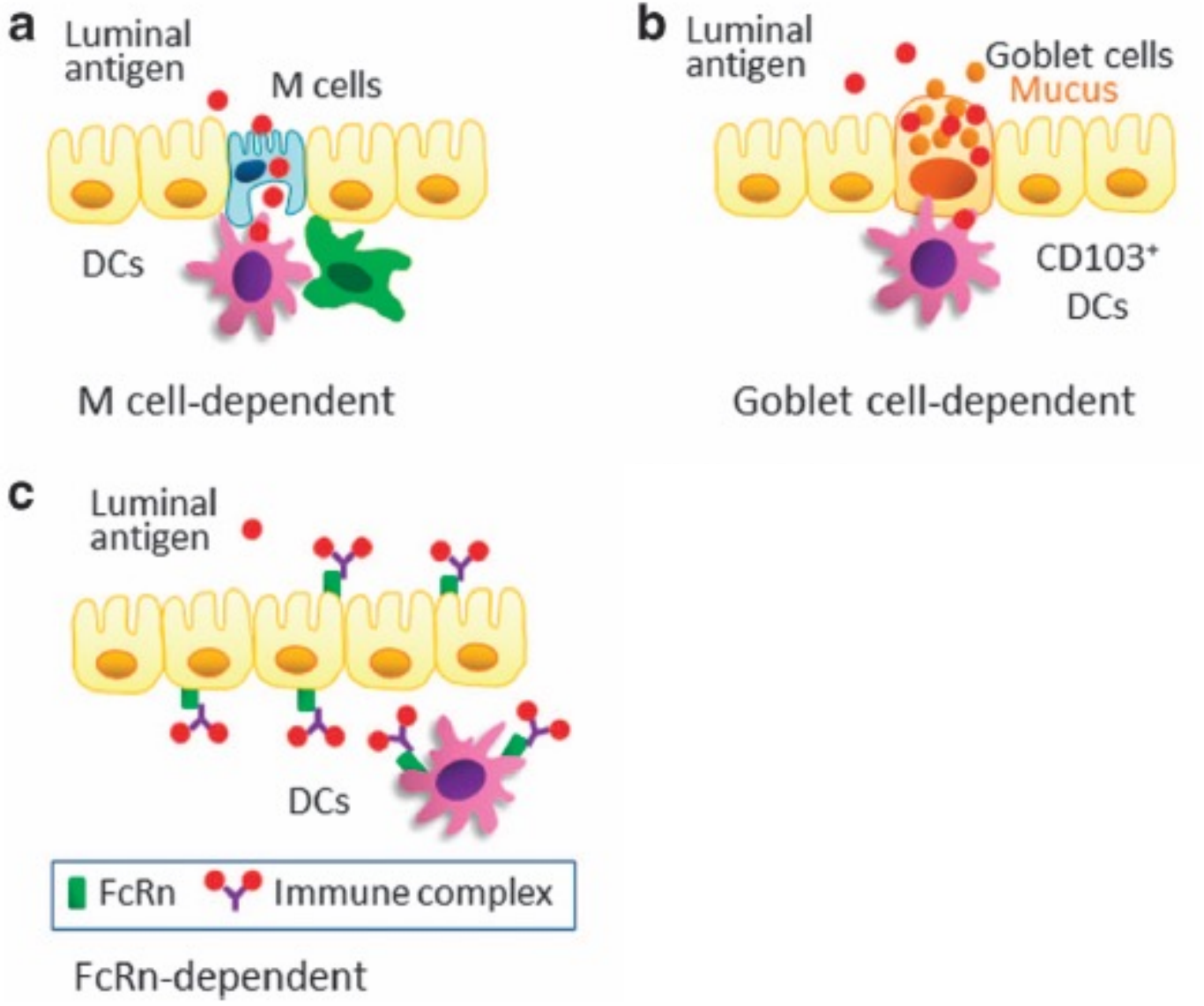
doi:10.1038/emm.2014.16

Captura de Antígenos nas mucosas



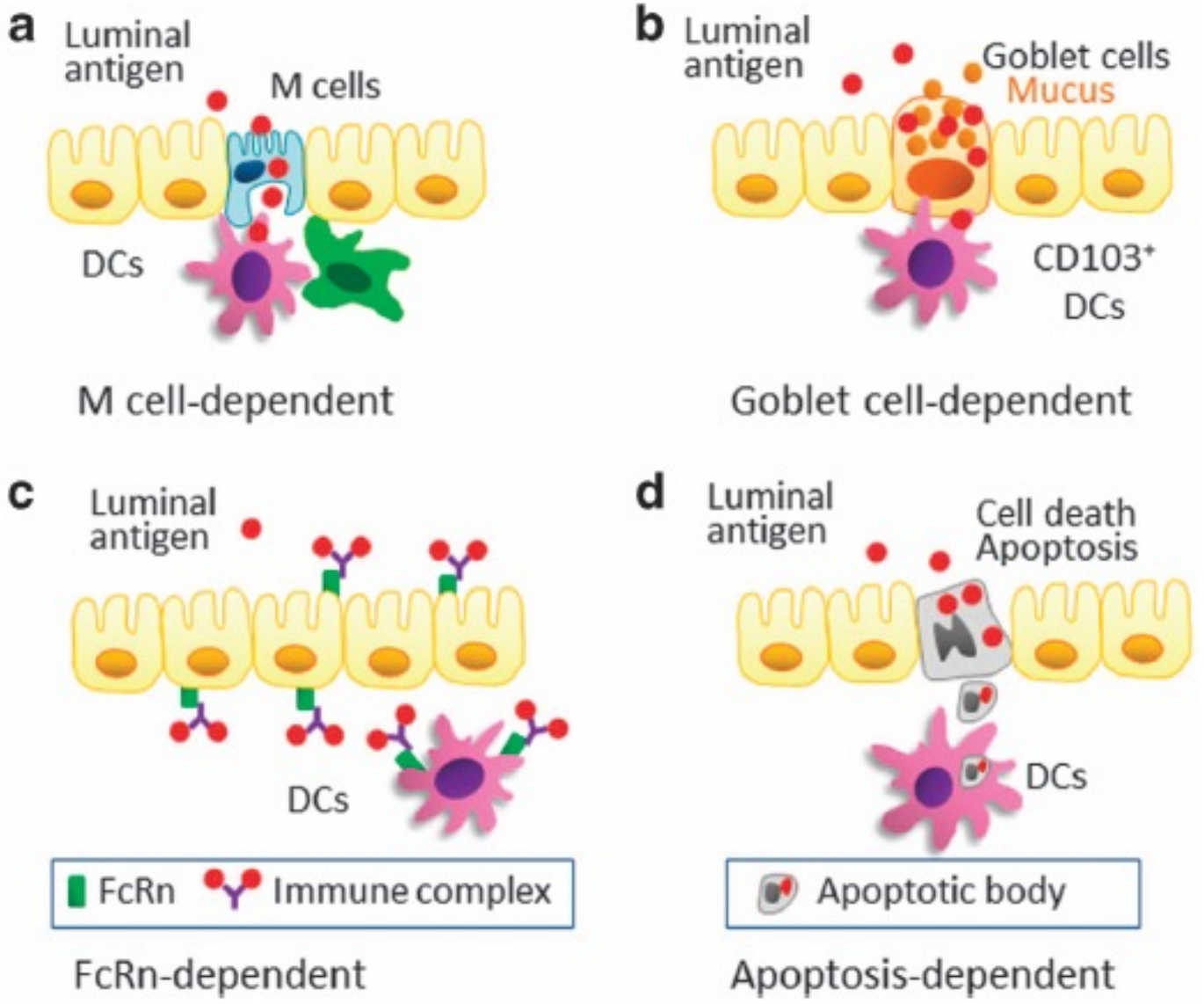
doi:10.1038/emm.2014.16

Captura de Antígenos nas mucosas



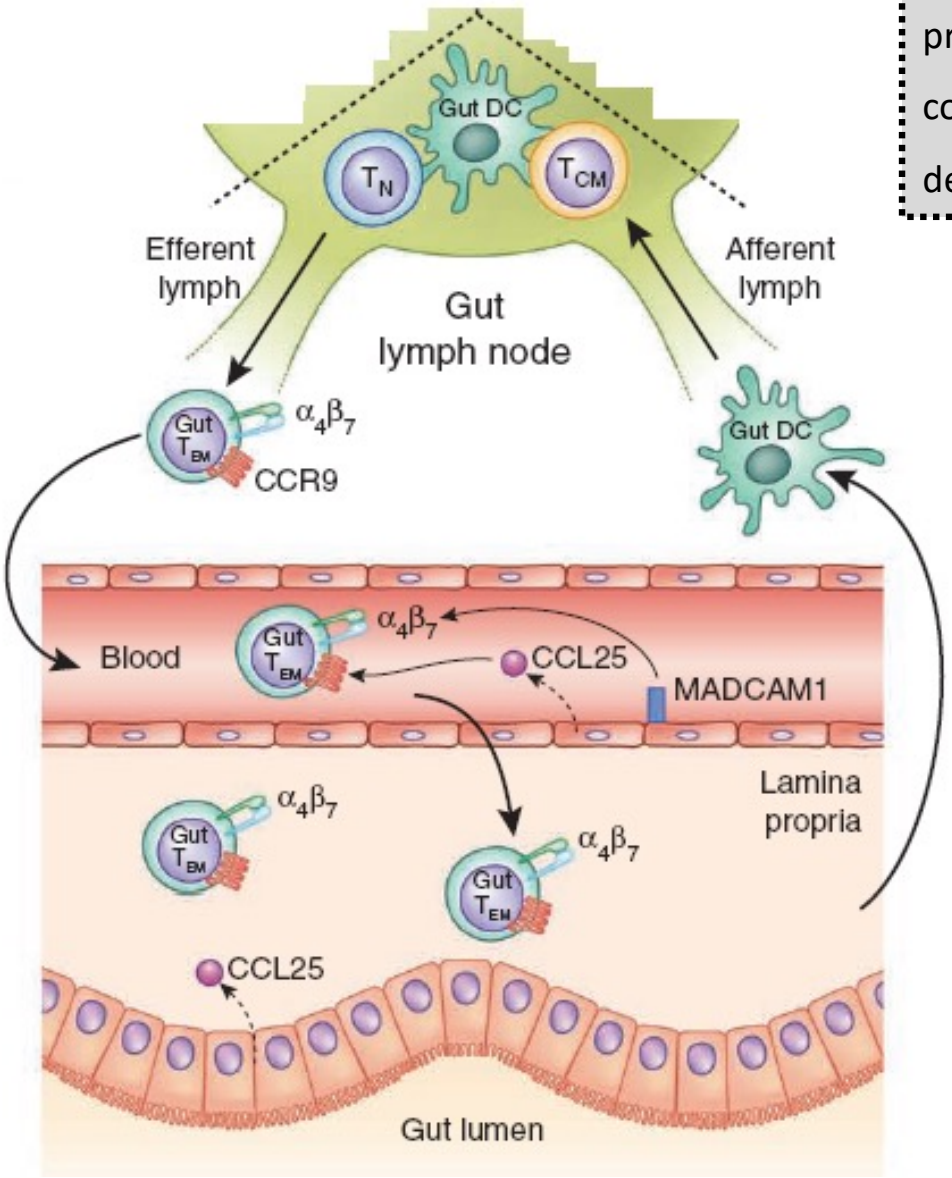
doi:10.1038/emm.2014.16

Captura de Antígenos nas mucosas



doi:10.1038/emm.2014.16

Indução de células T com tropismo para o intestino



Nos linfonodos drenantes do intestino, células dendríticas especializadas são capazes de metabolizar a Vitamina A, levado 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 α4β7
em linfócitos T

✓Papel de células do estroma?

✓**Outros tecidos de barreira**

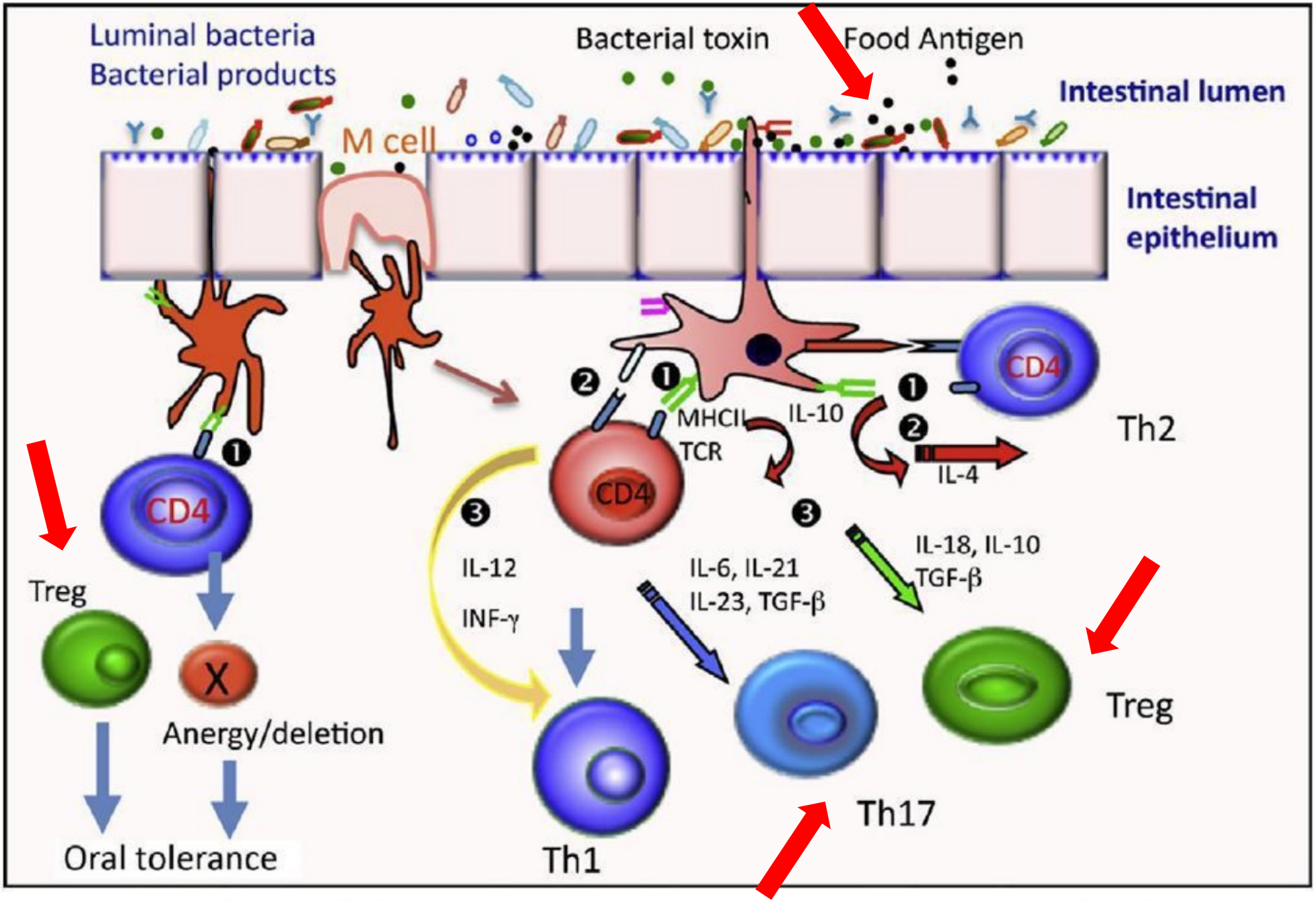
Função das células do sistema mononuclear fagocítico da mucosa

- 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

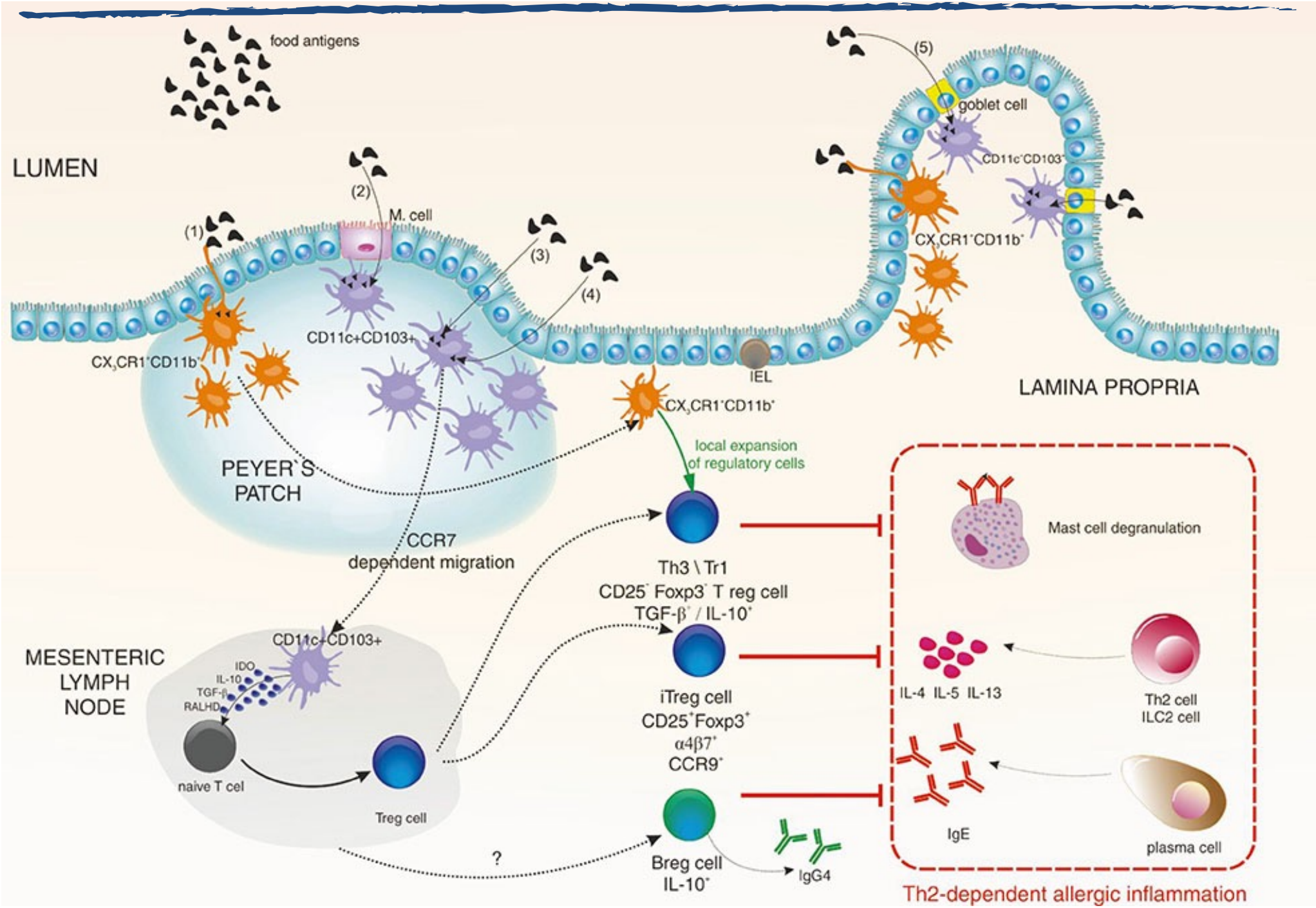
Dinâmica da resposta imune intestinal



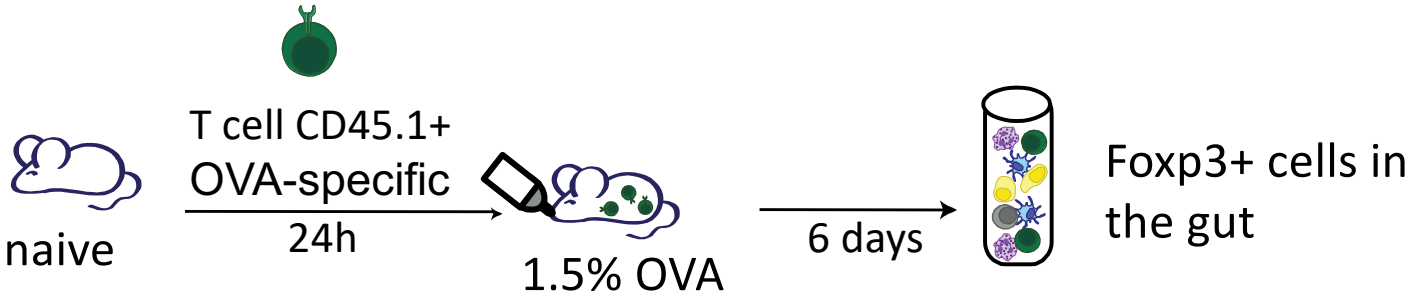
Tolerância Oral

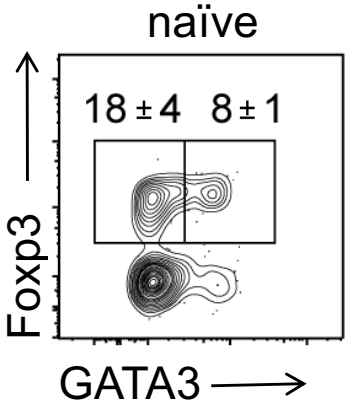
- ✓ Processo por meio do qual ocorre a indução de células T reguladoras em resposta à administração de antígenos pela via mucosa.
- ✓ Ocorre principalmente no intestino em resposta a antígenos alimentares
- ✓ Pode ser utilizado para a dessensibilização alérgica

Tolerância Oral



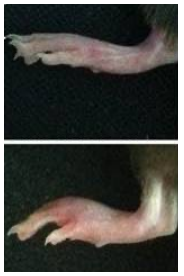
Tolerância Oral



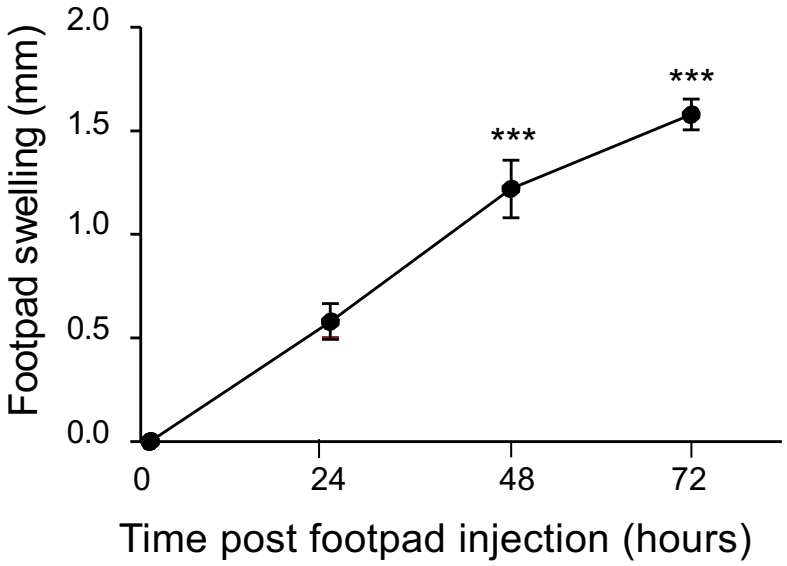


Tolerância Oral

1.5% OVA → 6 days → Foxp3+ cells → Sensitization OVA + Adjuvant → Challenge: DTH response



Oral tolerance induction



Tolerância Oral

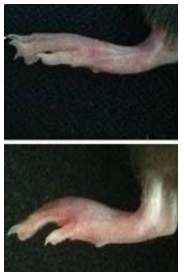
1.5% OVA

6 days

Foxp3+ cells

Sensitization
OVA + Adjuvant

Challenge:
DTH response

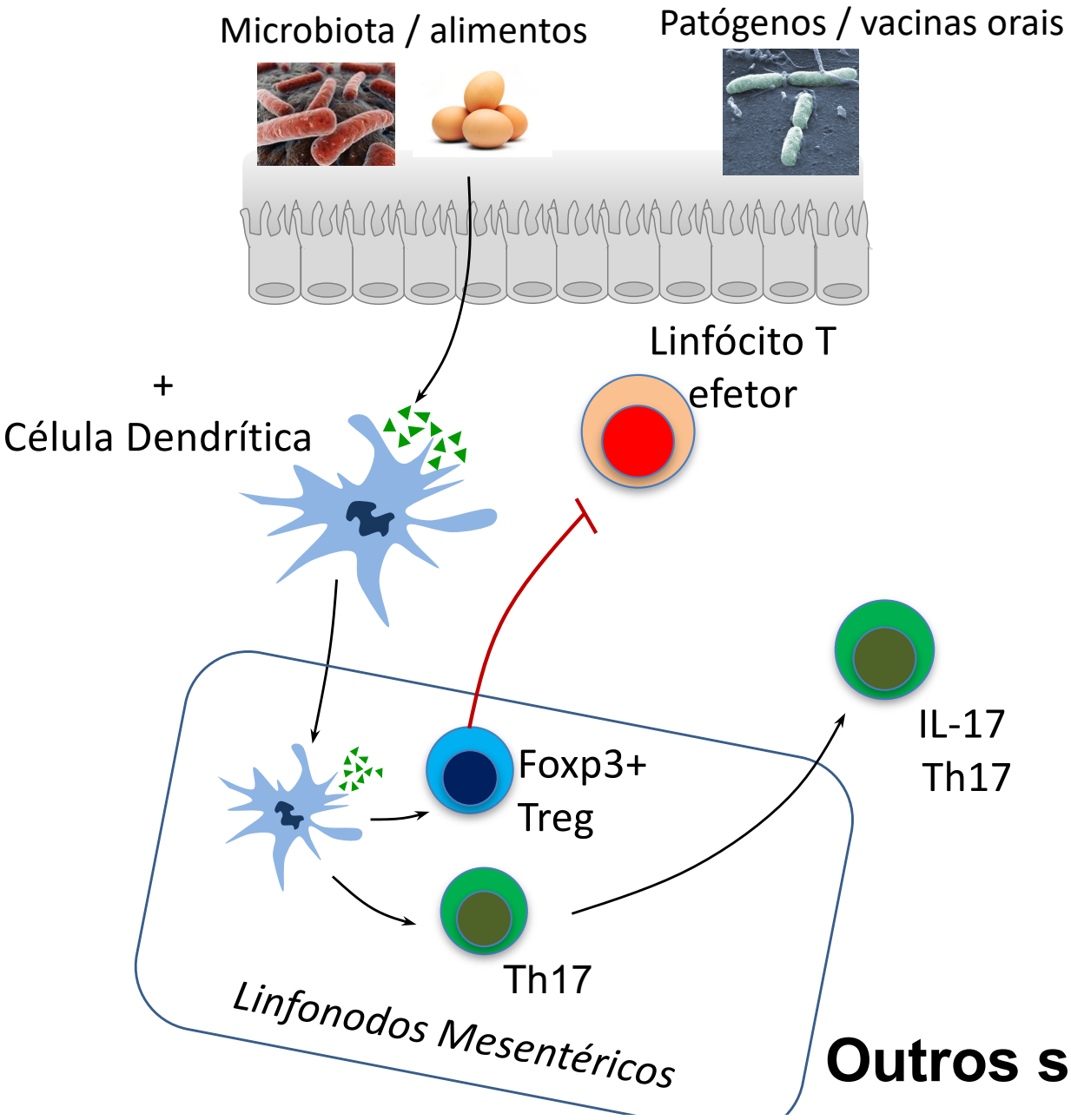


Oral tolerance induction

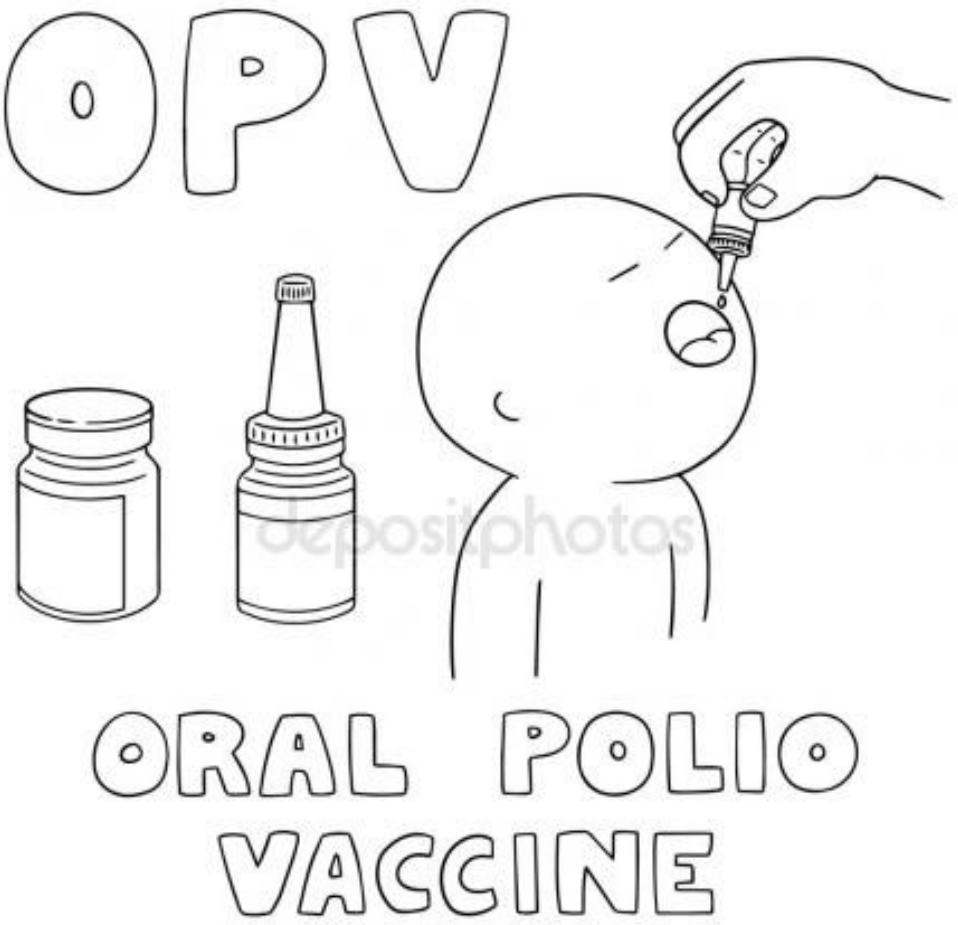
-tolerized

erized

Ativação de linfócitos especializados



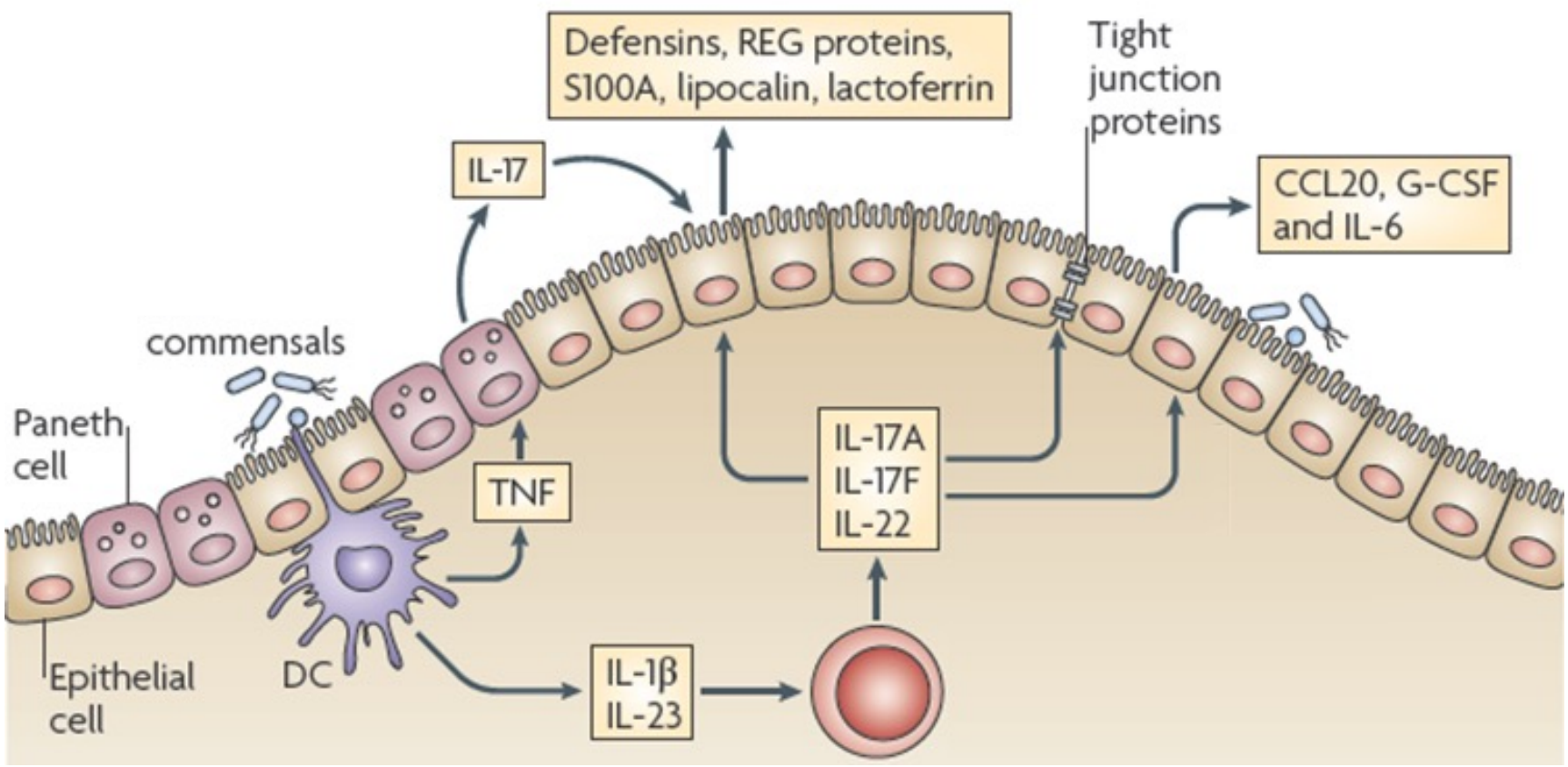
Vacinas Orais/nasais



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 explo no trato urogenital.

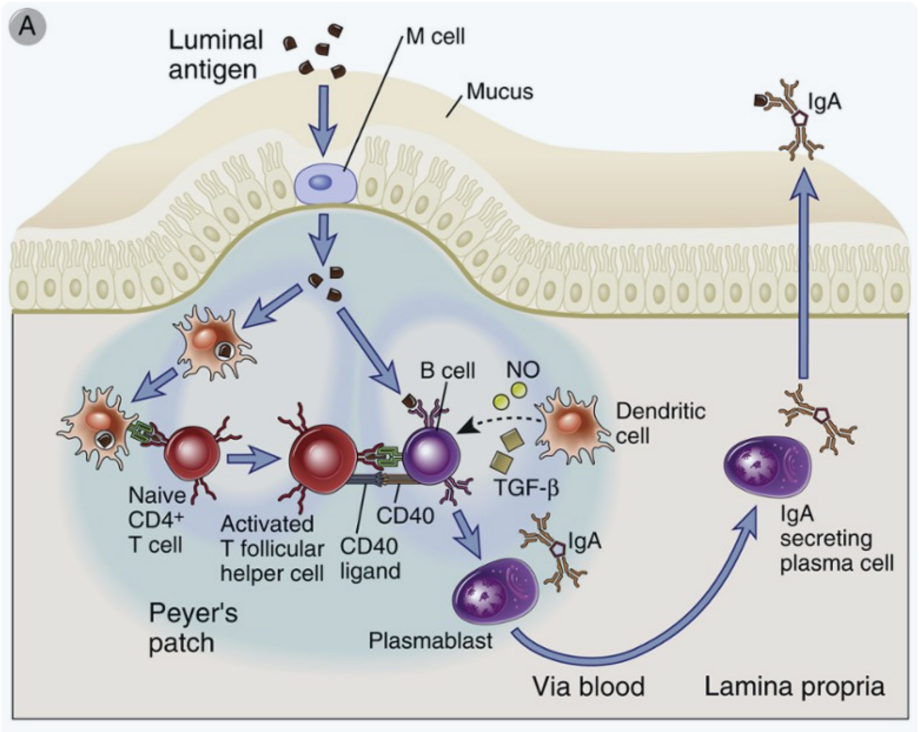
Th17/22

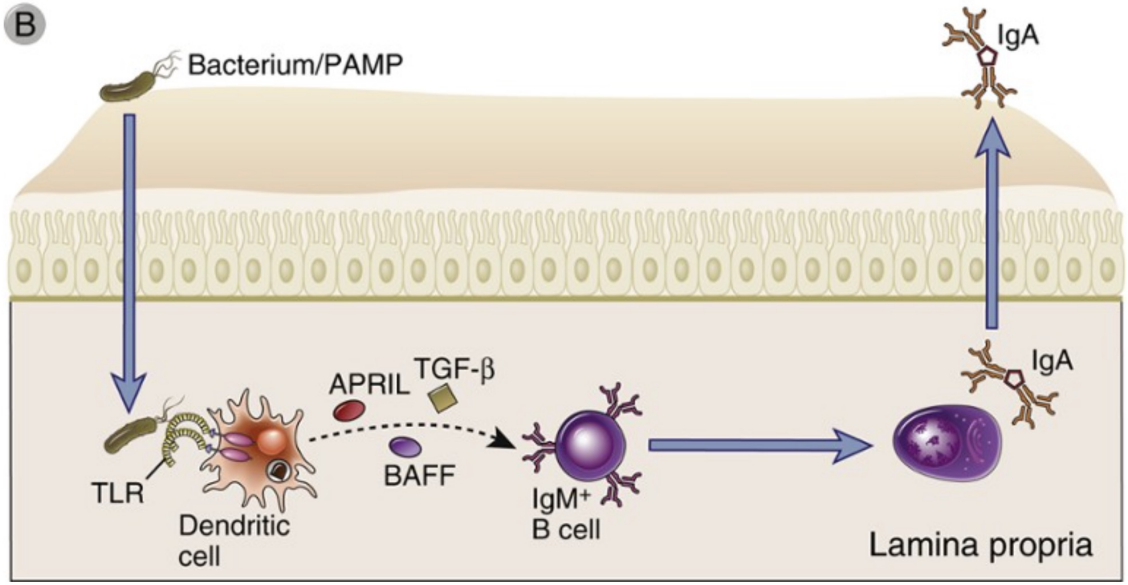


Patógenos extracelulares
Vacinas

doi:10.1038/nri2800

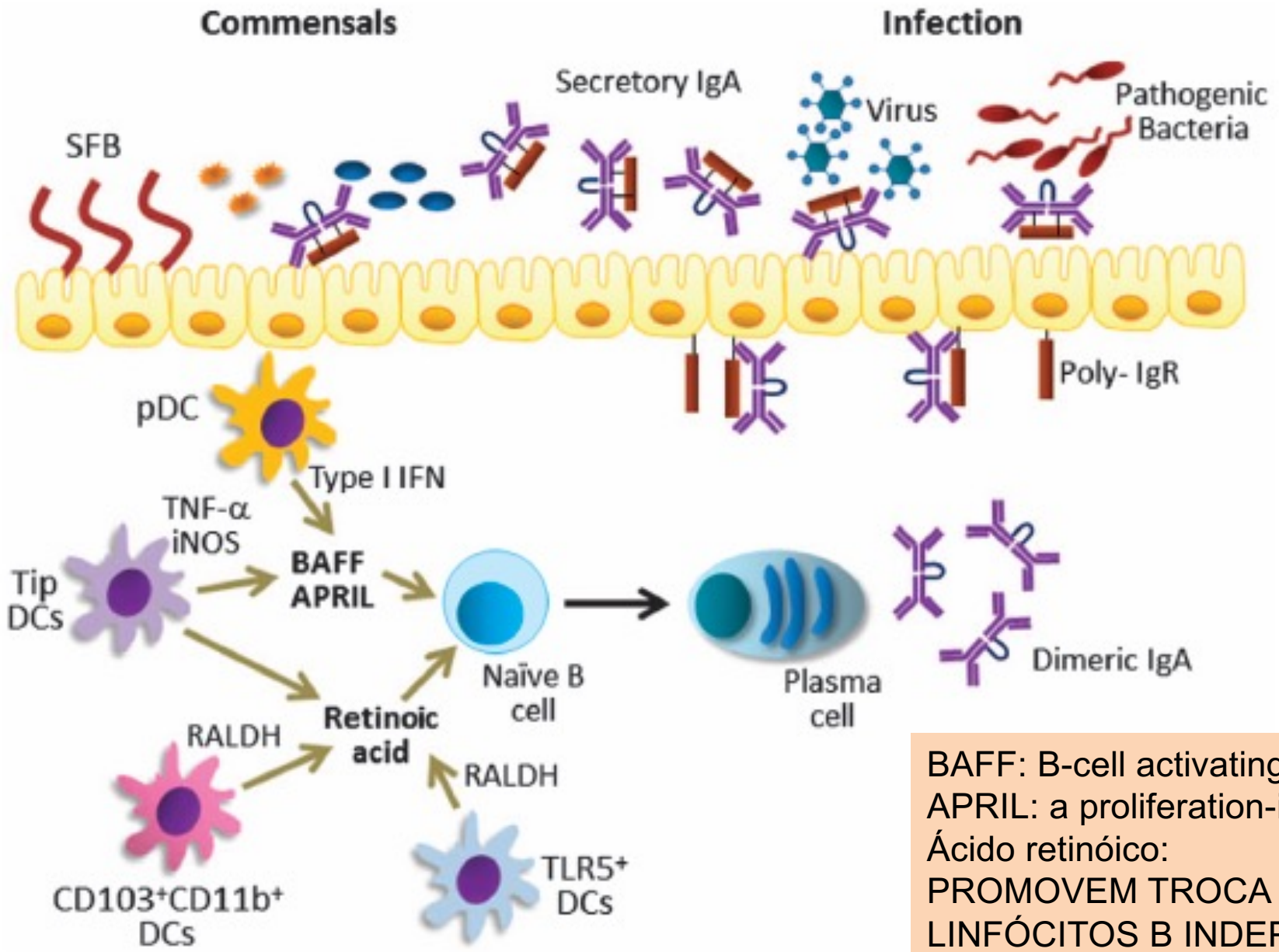
Produção de IgA





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

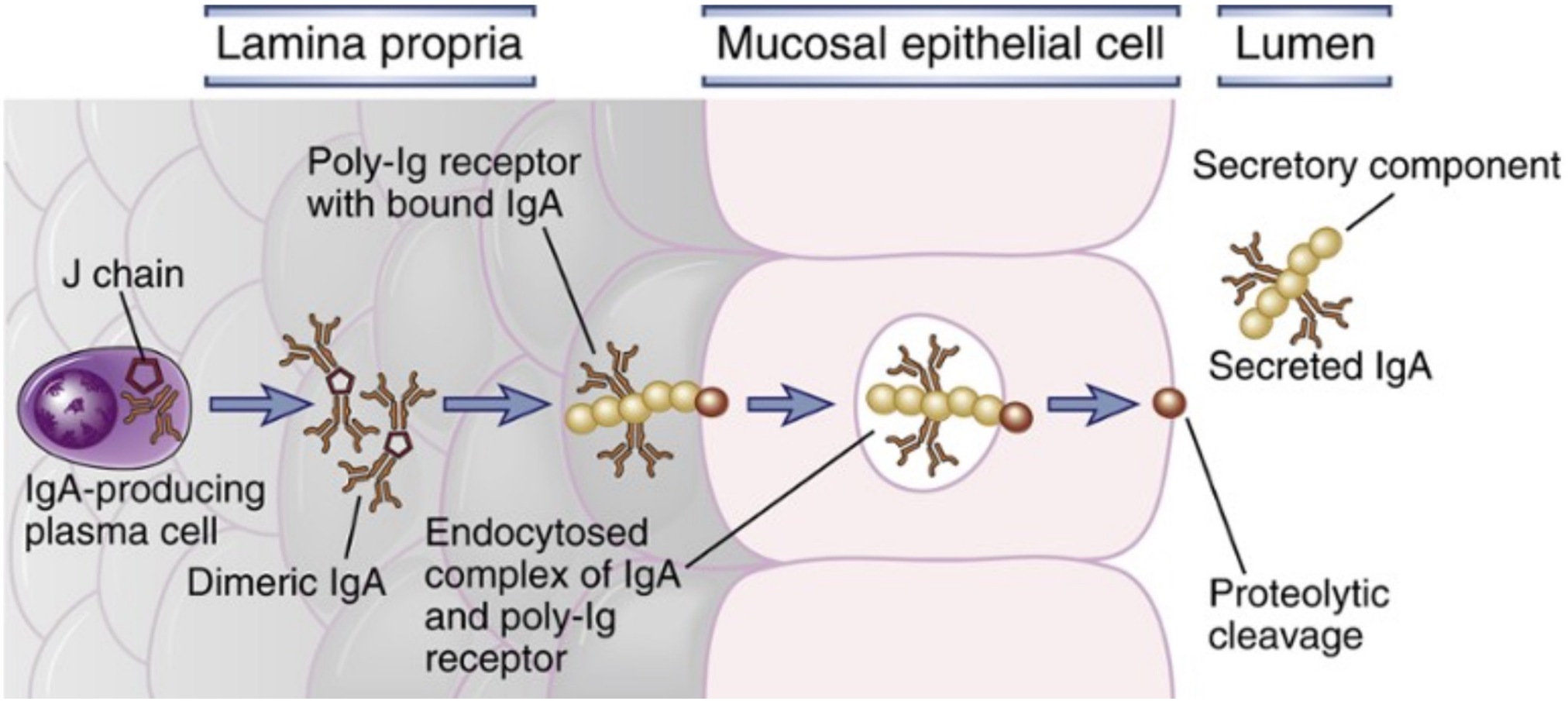
Indução da produção de IgA por células dendríticas



doi:10.1038/emm.2014.16

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

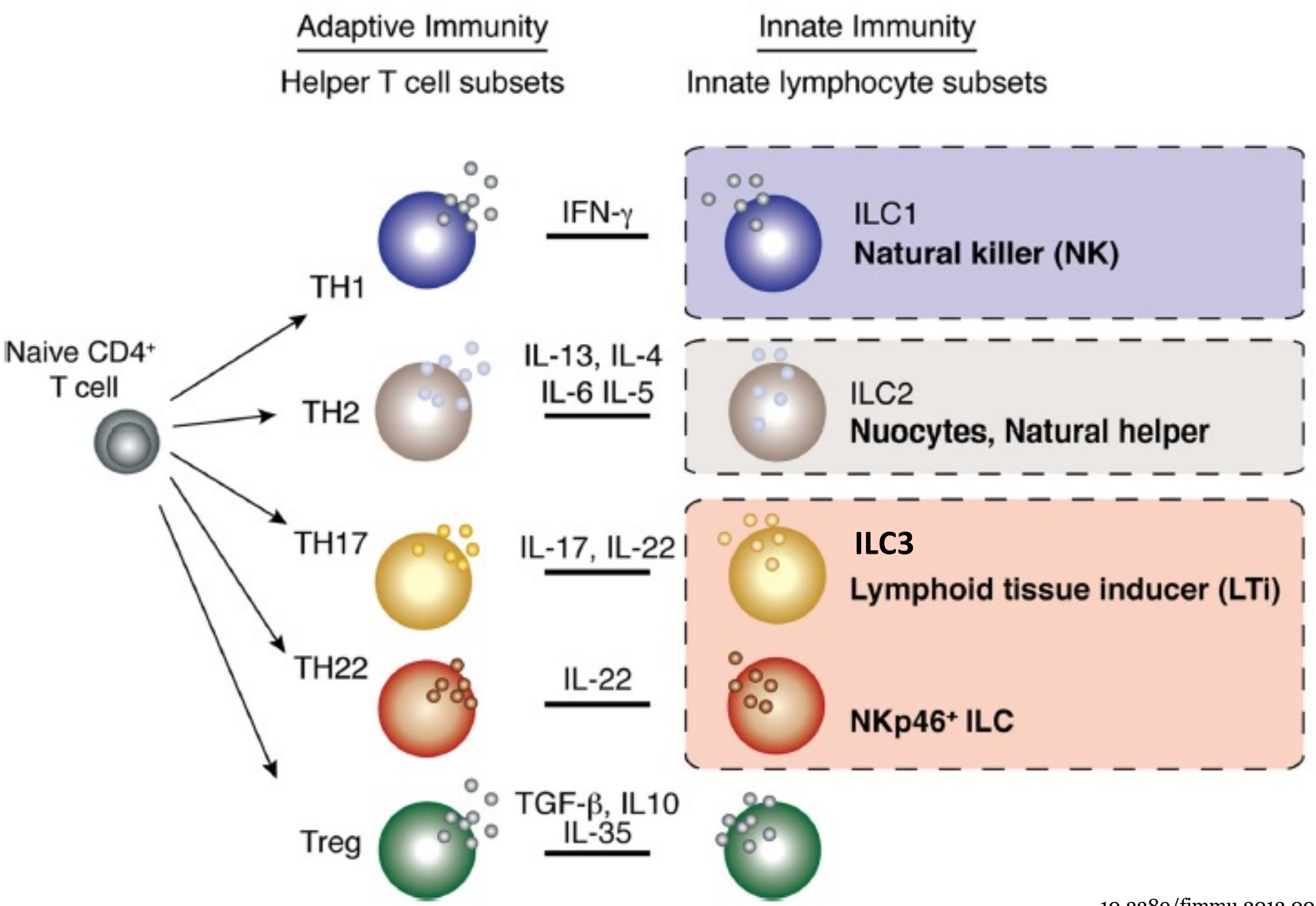


*Leite Materno

* Pele???

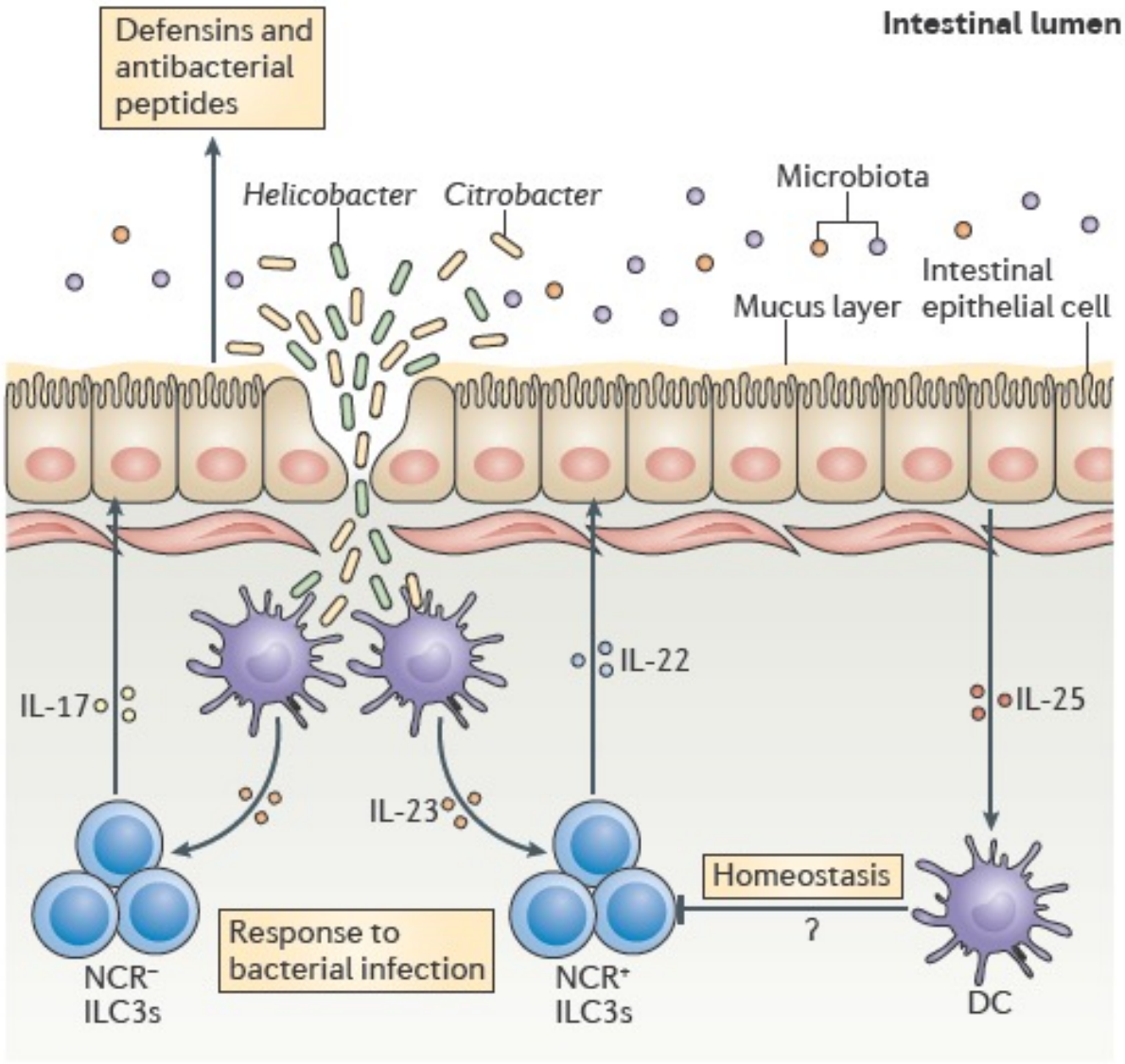
* Grande parte da microbiota associada às mucosas está recoberta por IgA

Innate Lymphoid Cells (ILCs)



10.3389/fimmu.2013.00022

ILCs – Função no intestino e pulmão



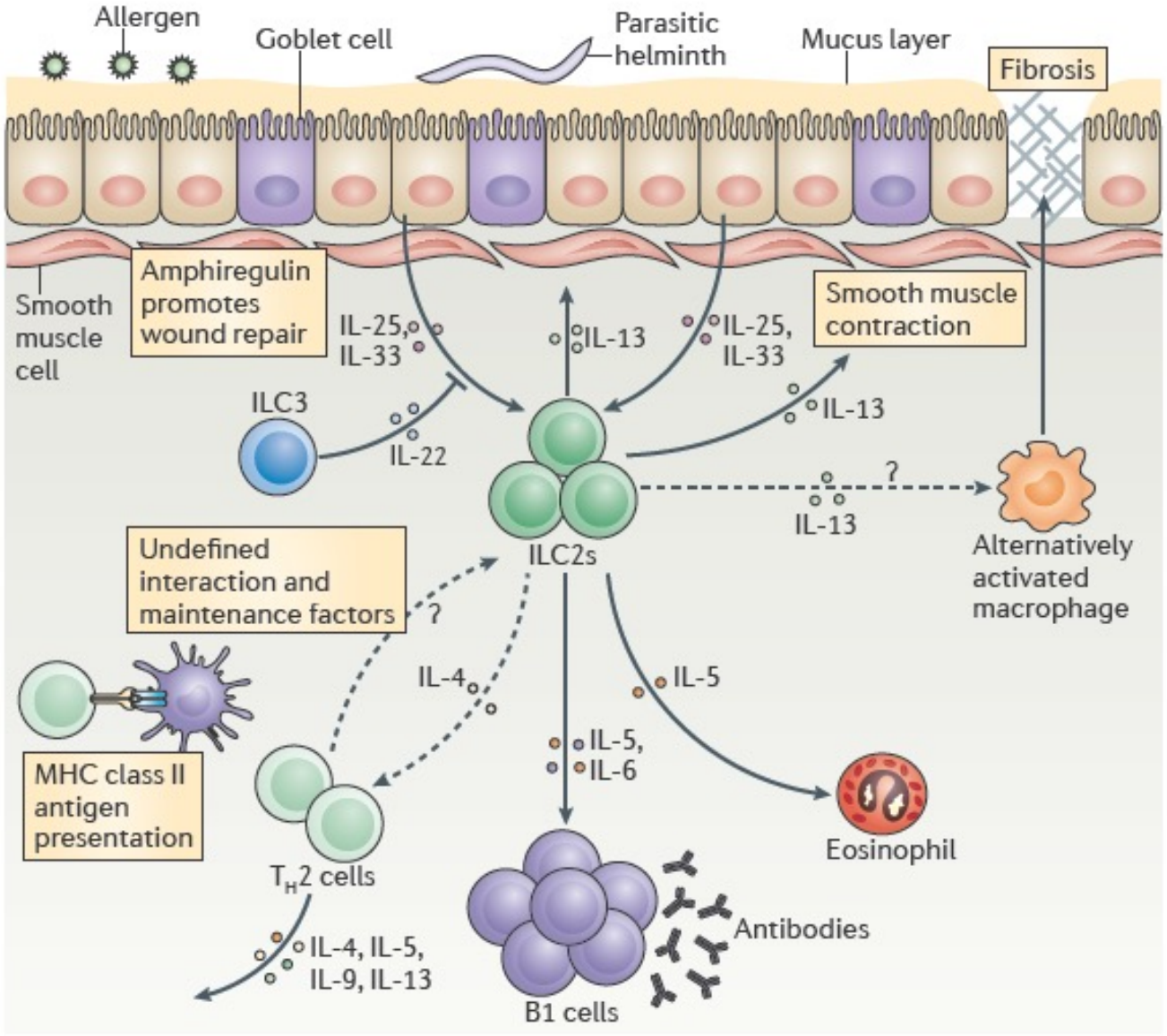
ILC1: imunidade contra bactérias intracelulares

ILC2: indução da produção de muco, recrutamento de eosinófilos

ILC3: Produção de peptídeos antimicrobianos, Reforço da barreira

doi:10.1038/nri3349

ILCs – Função no intestino e pulmão



ILC1: imunidade contra bactérias intracelulares

ILC2: indução da produção de muco, recrutamento de eosinófilos

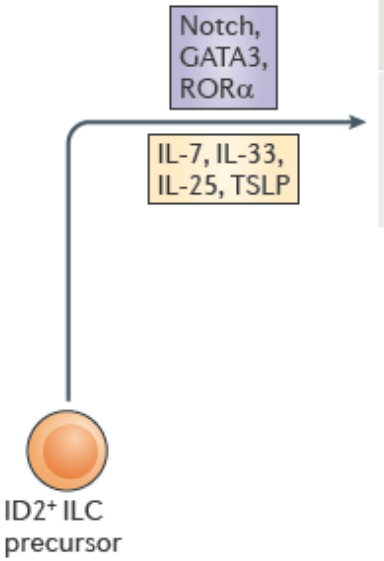
ILC3: Produção de peptídeos antimicrobianos, Reforço da barreira

doi:10.1038/nri3349

Diferentes subtipos de ILC colonizam diferentes tecidos de barreira:

Pulmão
Pele
Intestino
Trato urogenital

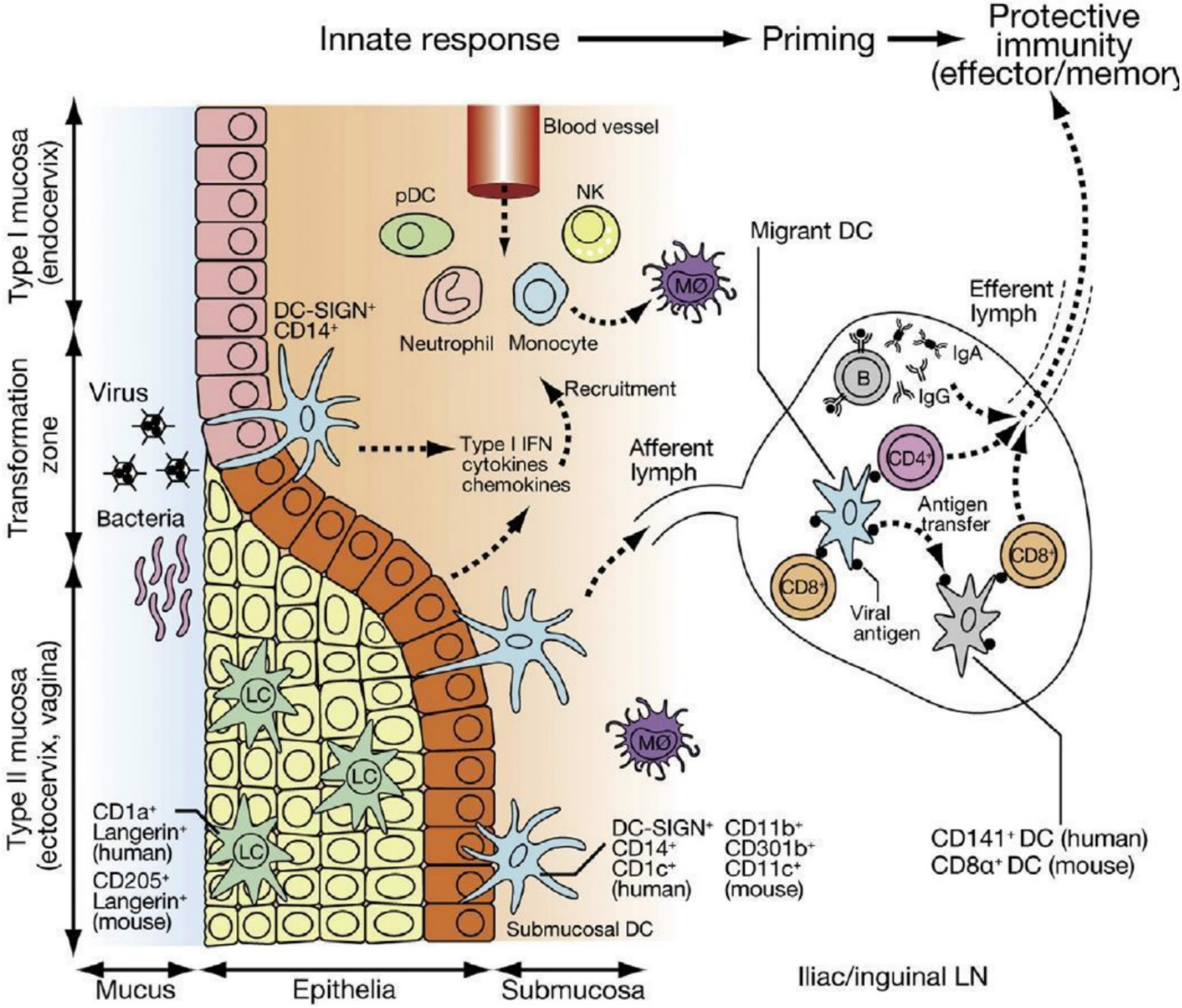
Função de linfócitos inatos e adaptativos e associação com doença



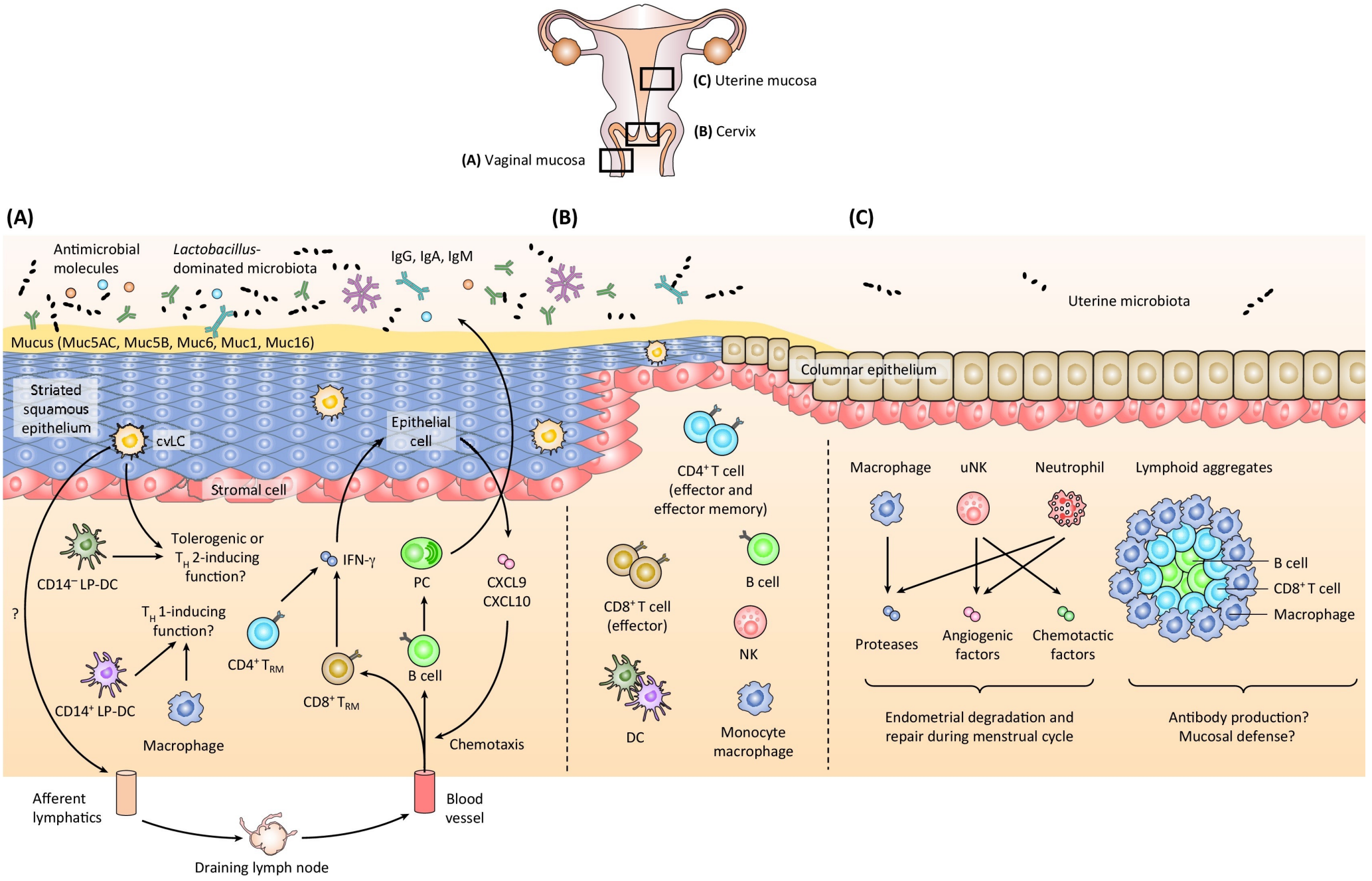
	New nomenclature	New group nomenclature	Mediators produced	Function	Disease association
Nuocyte, NHC, I_H2 cell	ILC2	Group 2 ILCs	IL-5, IL-9, IL-13, amphiregulin	• Immunity to helminths • Wound healing	Allergy and asthma

doi:10.1038/nri3349

SISTEMA IMUNE DO TRATO GENITO-URINÁRIO

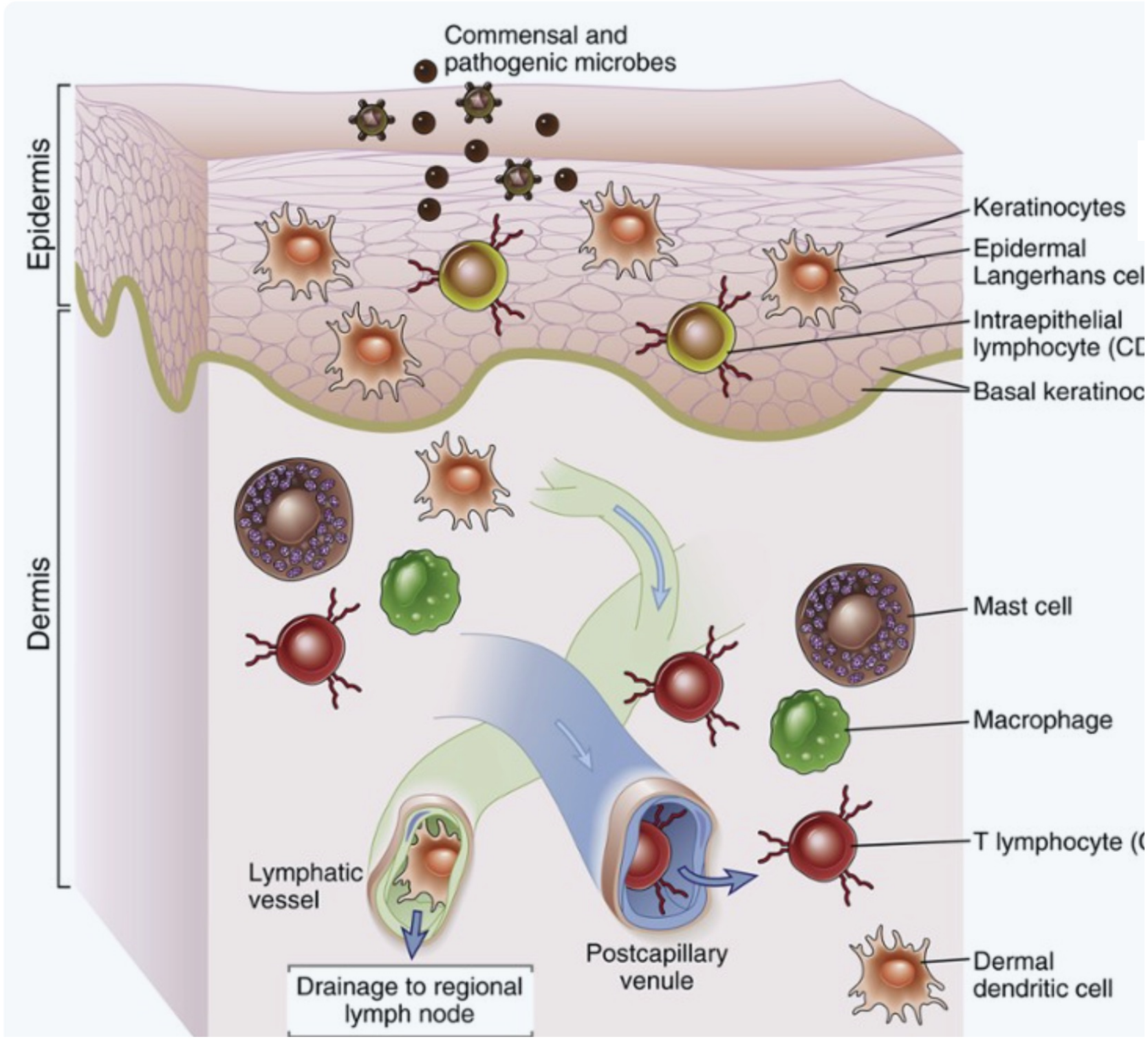

Innate response
Priming
Protective immunity (effector/memory)
Type I mucosa (endocervix)
Transformation zone
Type II mucosa (ectocervix, vagina)
Blood vessel
pDC
NK
Neutrophil
Monocyte
MØ
DC-SIGN+ CD14+
Recruitment
Virus
Bacteria
Type I IFN cytokines chemokines
Migrant DC
Efferent lymph
IgA
IgG
B
CD4+
Afferent lymph
Antigen transfer
CD8+
CD8+
Viral antigen
LC
LC
LC
MØ
CD1a+ Langerin+ (human)
CD205+ Langerin+ (mouse)
DC-SIGN+ CD14+ CD1c+ (human)
CD11b+ CD301b+ CD11c+ (mouse)
Submucosal DC
CD141+ DC (human)
CD8α+ DC (mouse)
Mucus
Epithelia
Submucosa
Iliac/inguinal LN

Urogenital-associated lymphoid tissue



https://www.cell.com/trends/immunology/comments/S1471-4906(18)30018-8

SISTEMA IMUNE CUTÂNEO

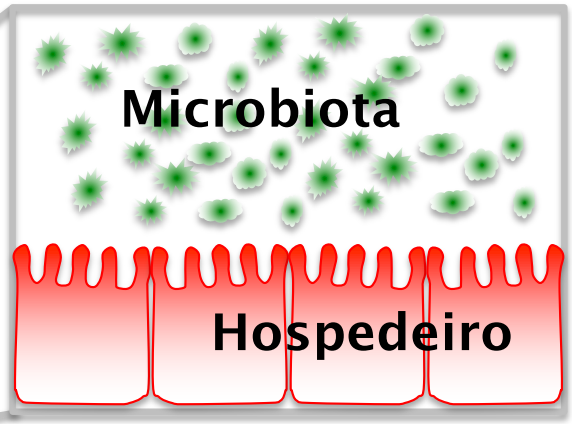


Defensinas
Calatecidinas

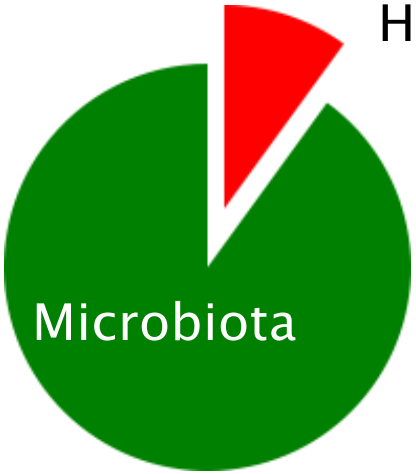
Quarta Parte

Microbiota e imunidade de mucosa

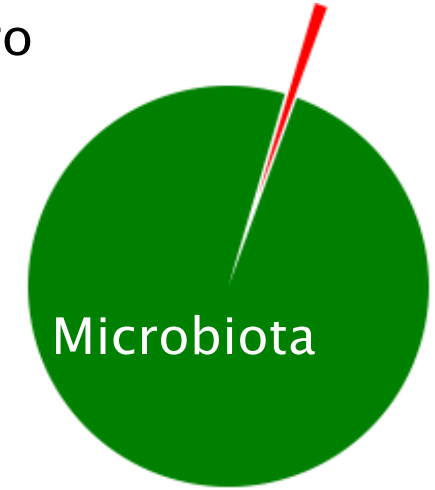
‘Meta’organismo humano



Células no seu corpo

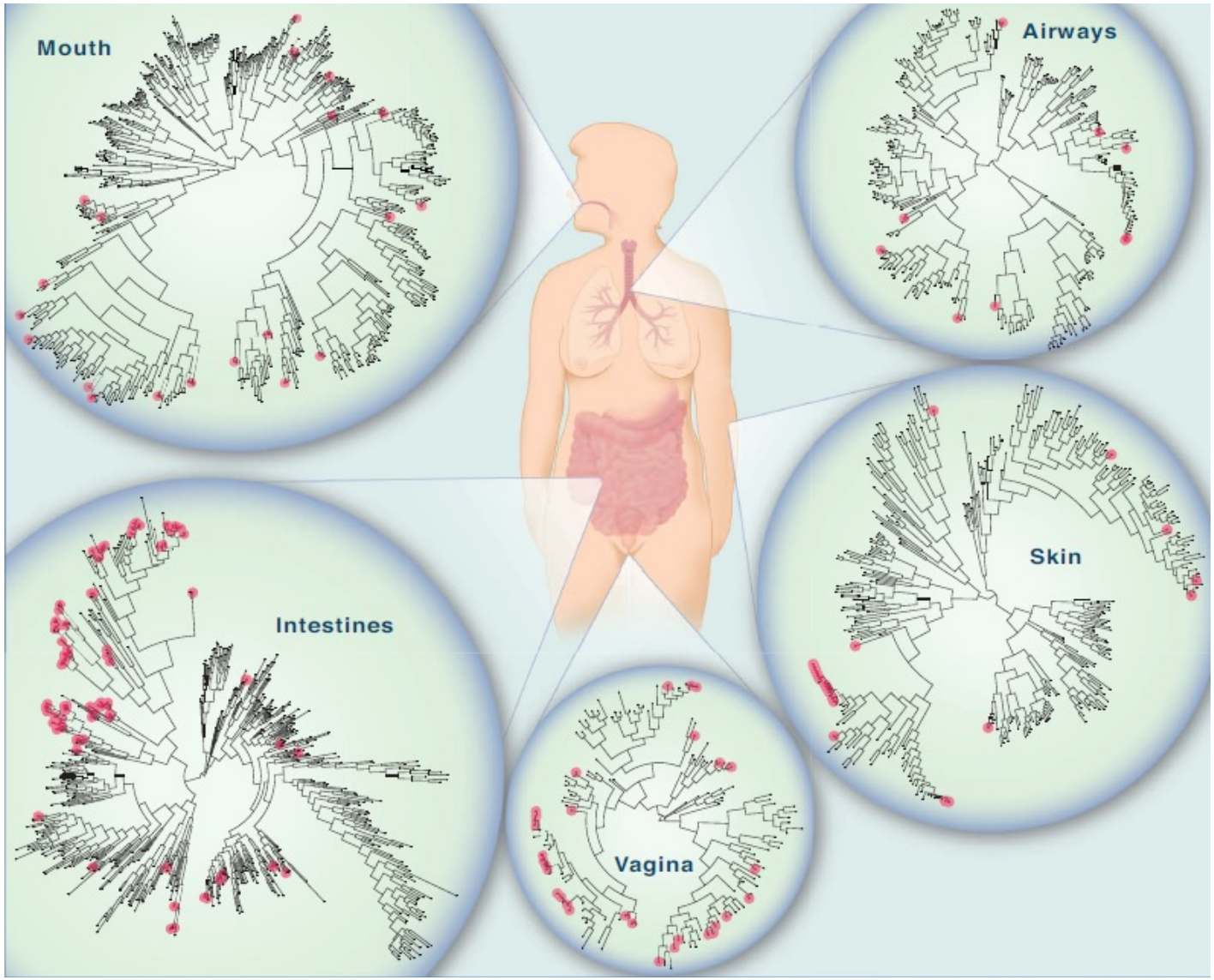


Genes no seu corpo



Gordon, Knight, Relman, Wang

‘Meta’organismo humano



Fisiologia

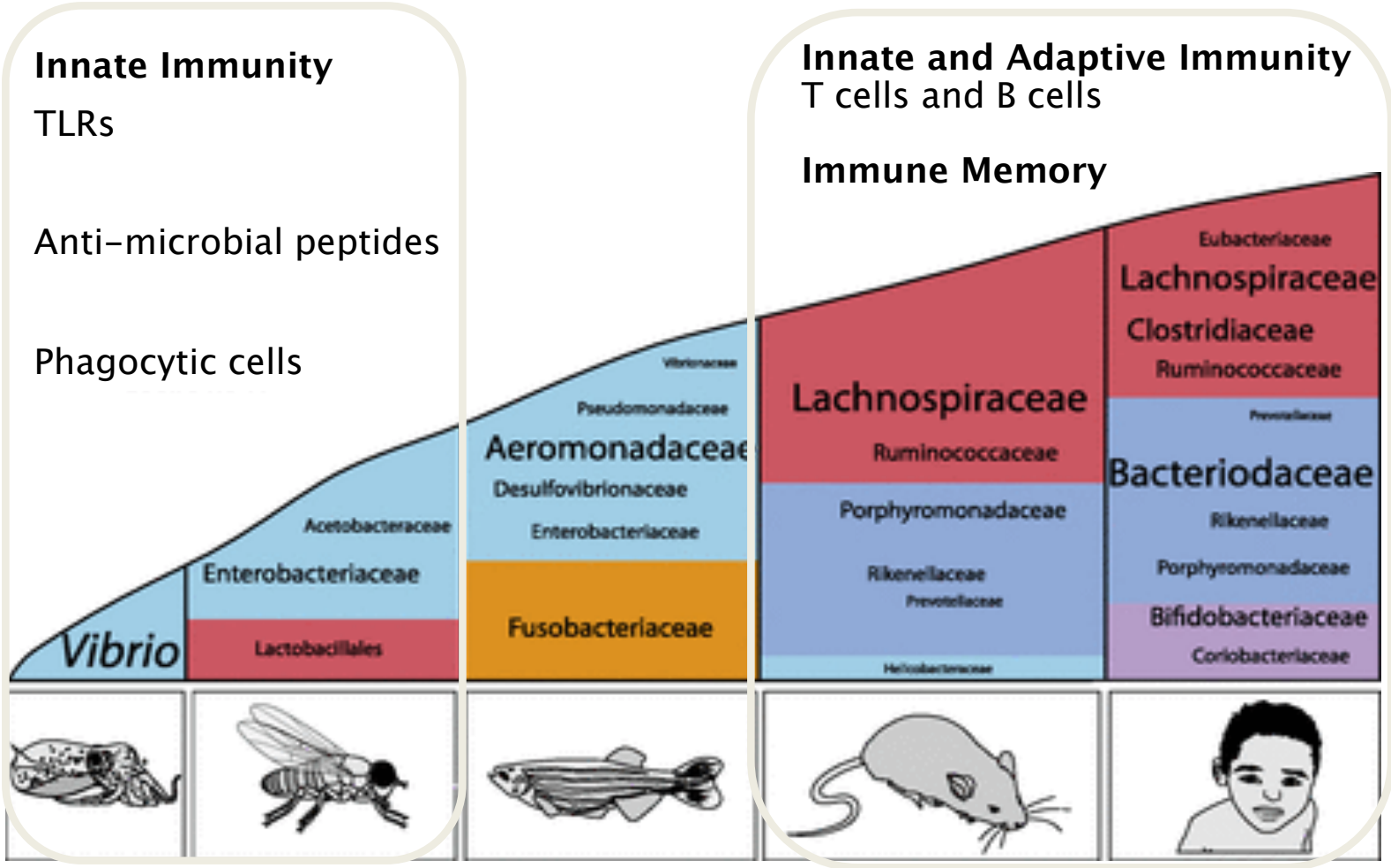
- Absorção de Nutrientes
- Síntese de Vitaminas
- Metabolismo de bile e hormônios
- Fermentação de caboidratos

- Comportamento e Cognição

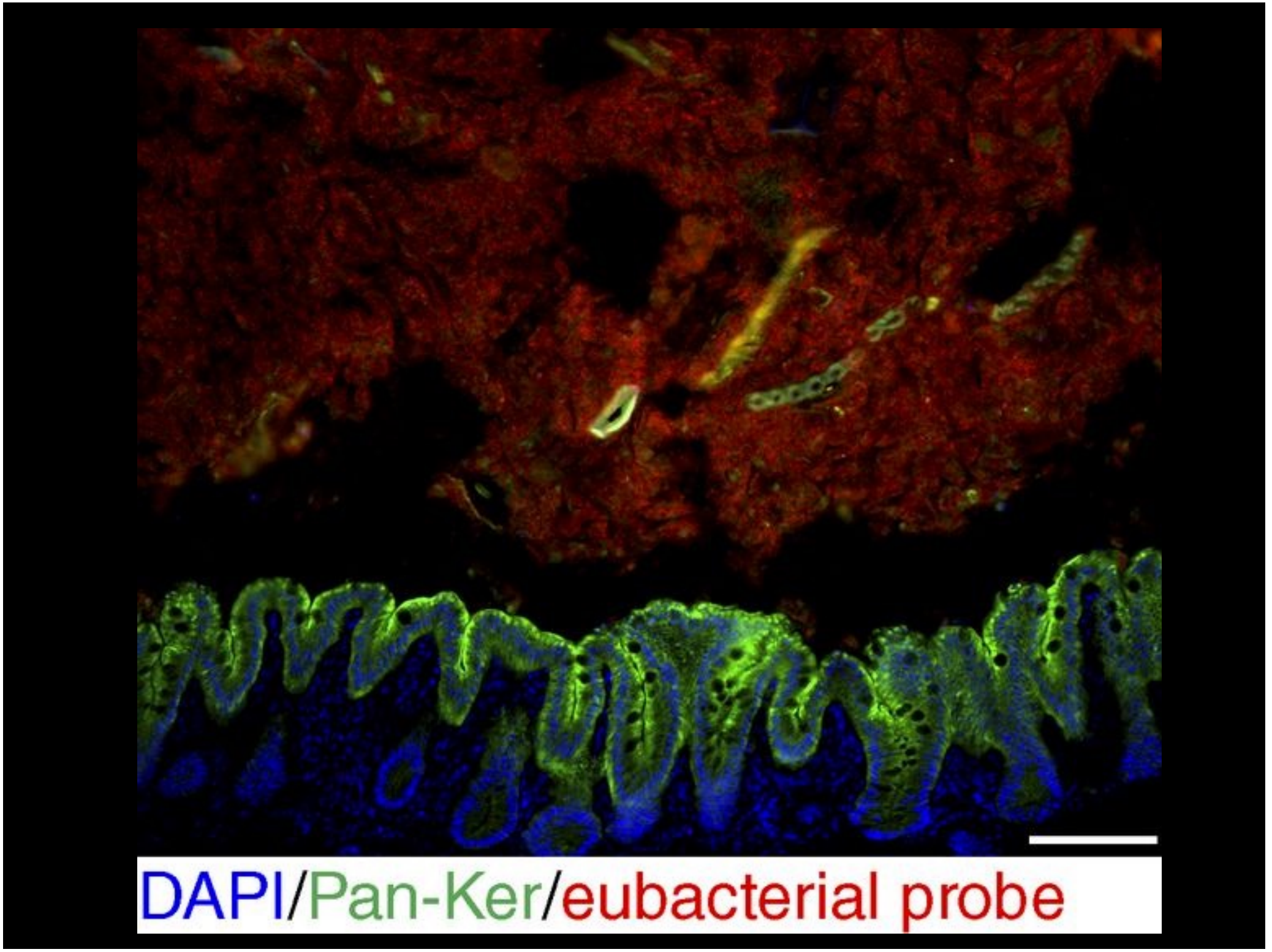
- **Sistema Imunológico**

doi: 10.1126/science.1195568

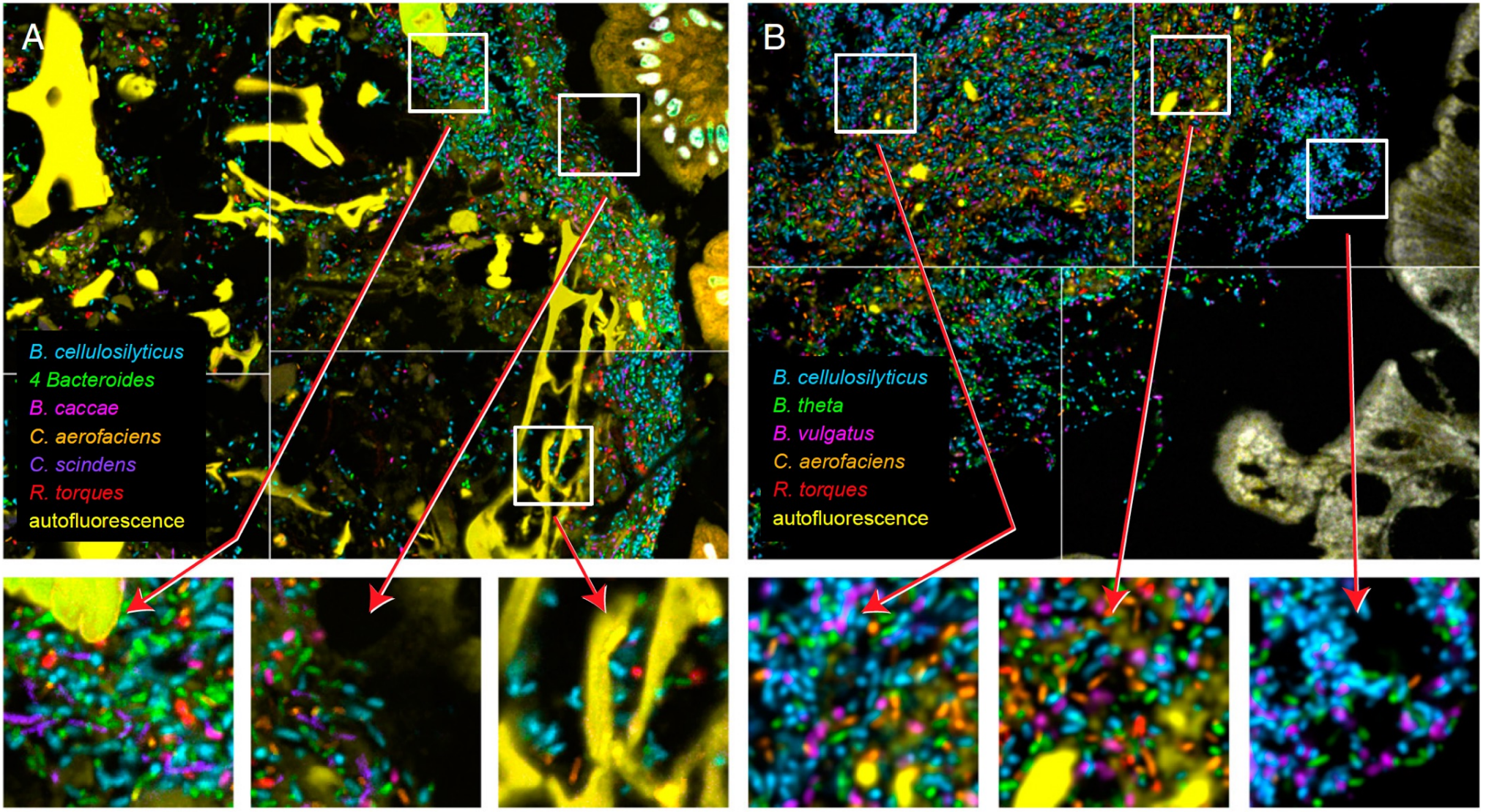
Complexidade da microbiota aumentou à medida em que o sistema imune evoluiu



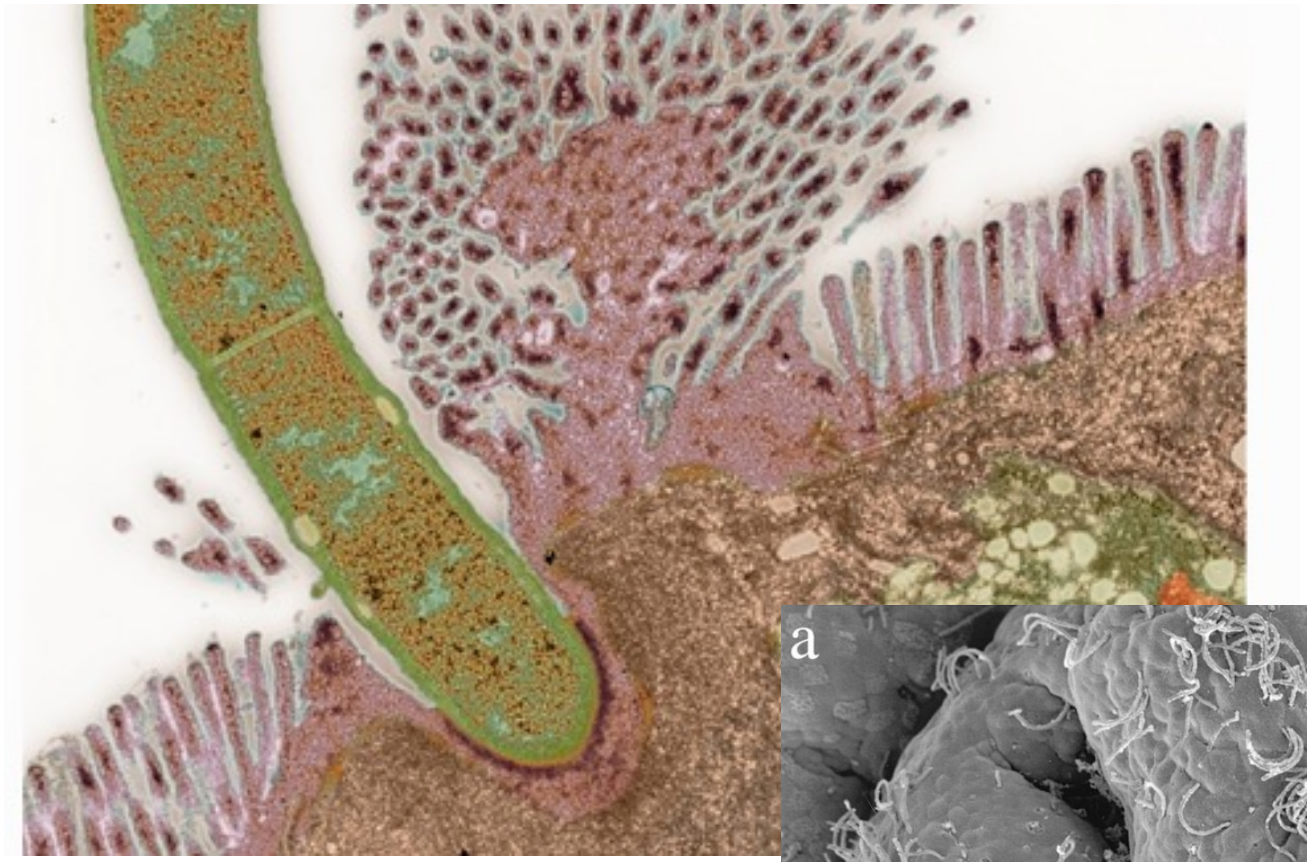
Modified from Kostic, Howitt and Garrett *Genes Dev.* 2012 and McFall-Ngai *Nature* 2007

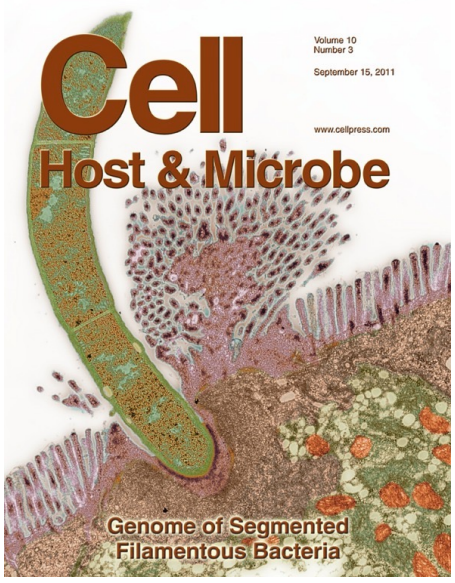

DAPI/Pan-Ker/eubacterial probe

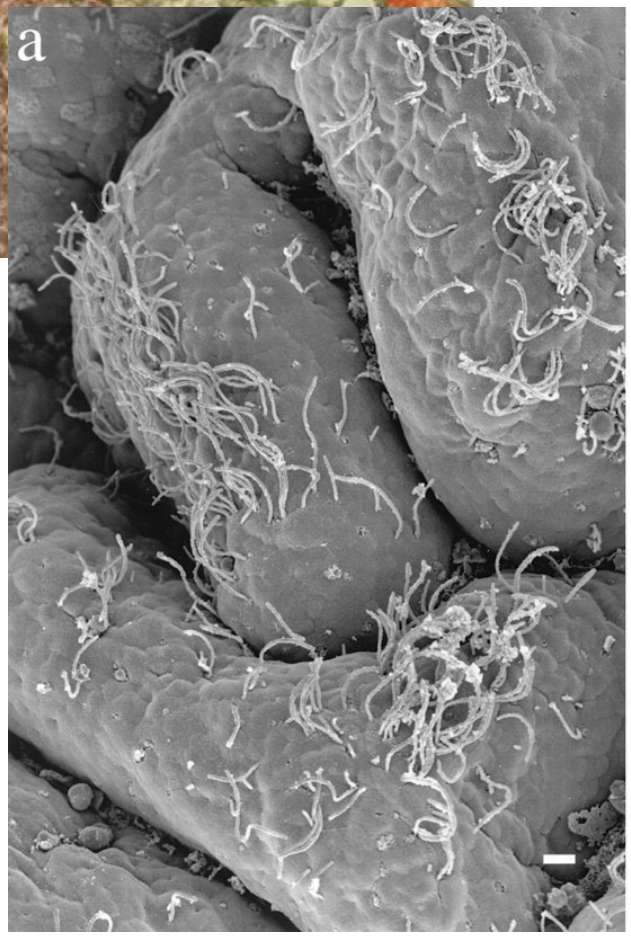
Mapa 3D da Microbiota Intestinal

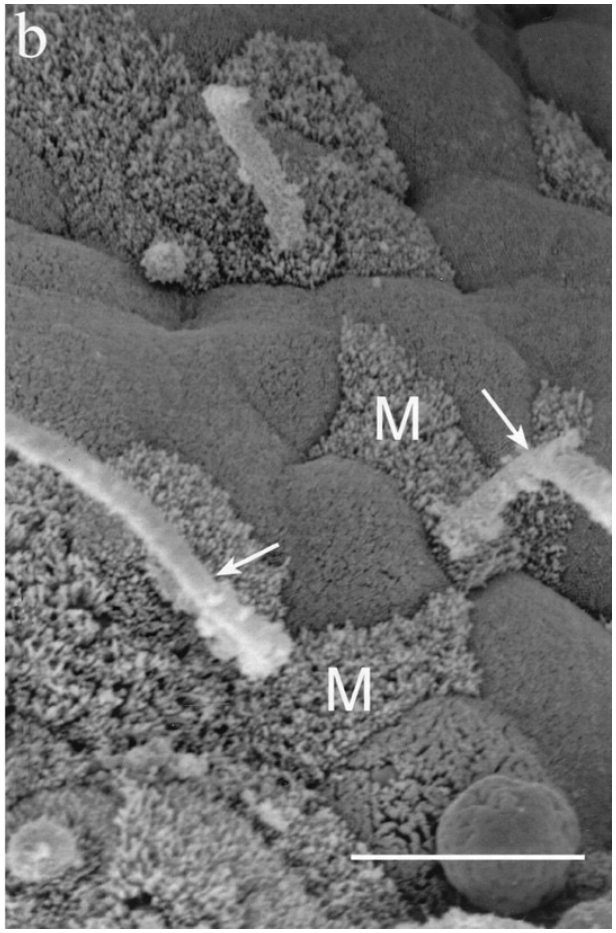


Welch et al, PNAS 2017.

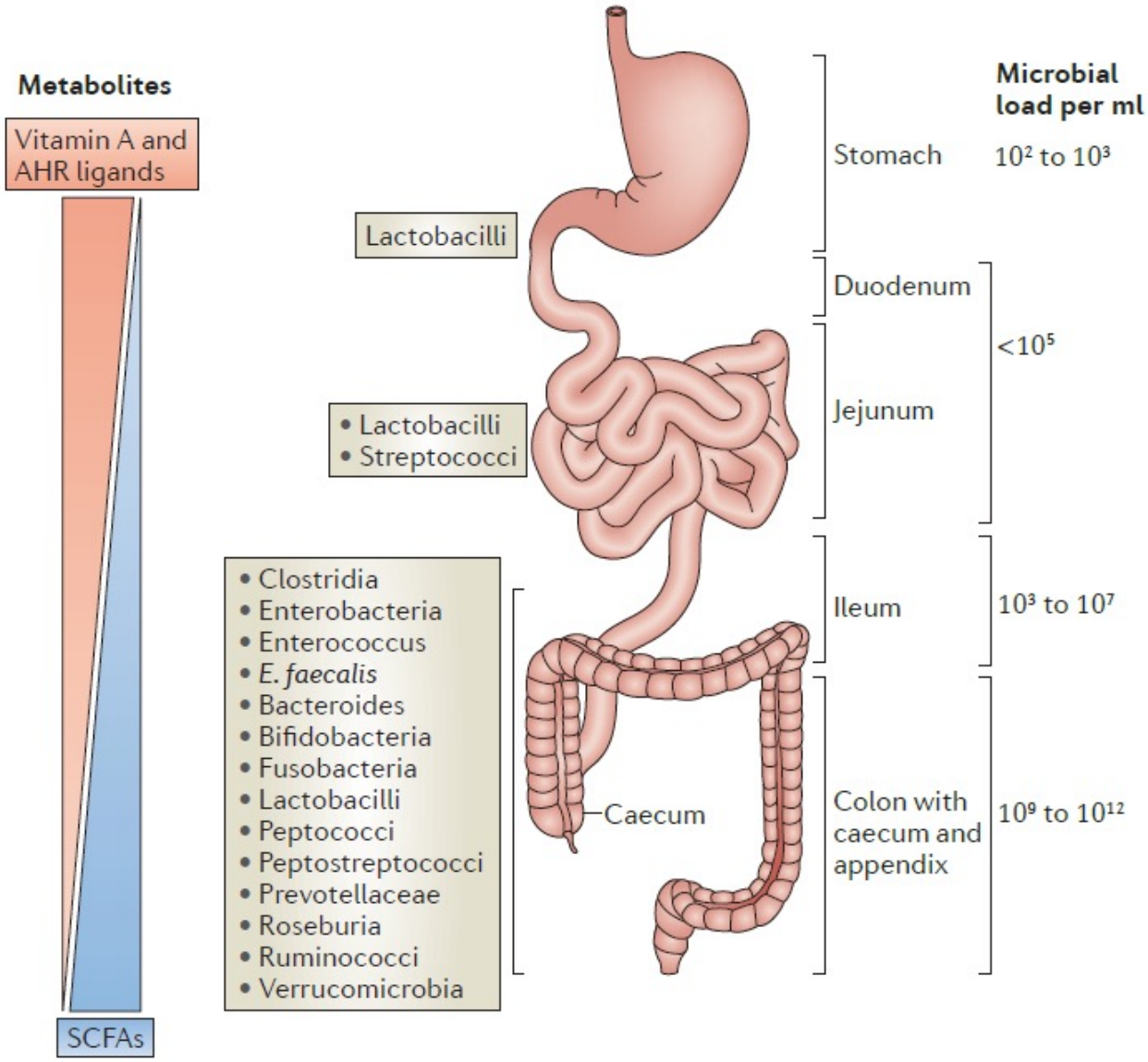



Cell
Volume 10
Number 3
September 15, 2011
www.cellpress.com
Host & Microbe
Genome of Segmented
Filamentous Bacteria


a

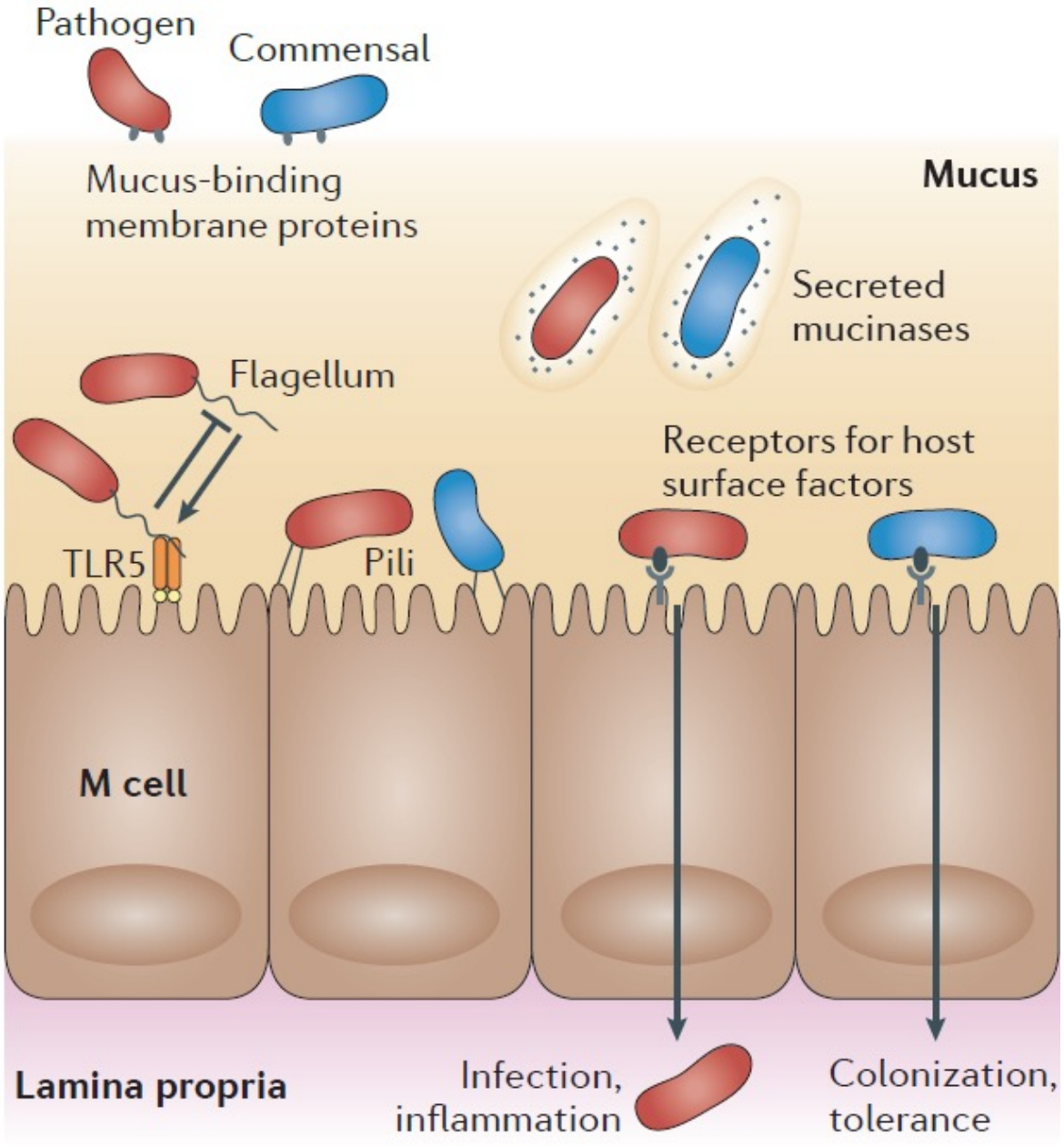

b
M
M

Distribuição das comunidades microbianas ao longo do intestino



doi:10.1038/nri3738

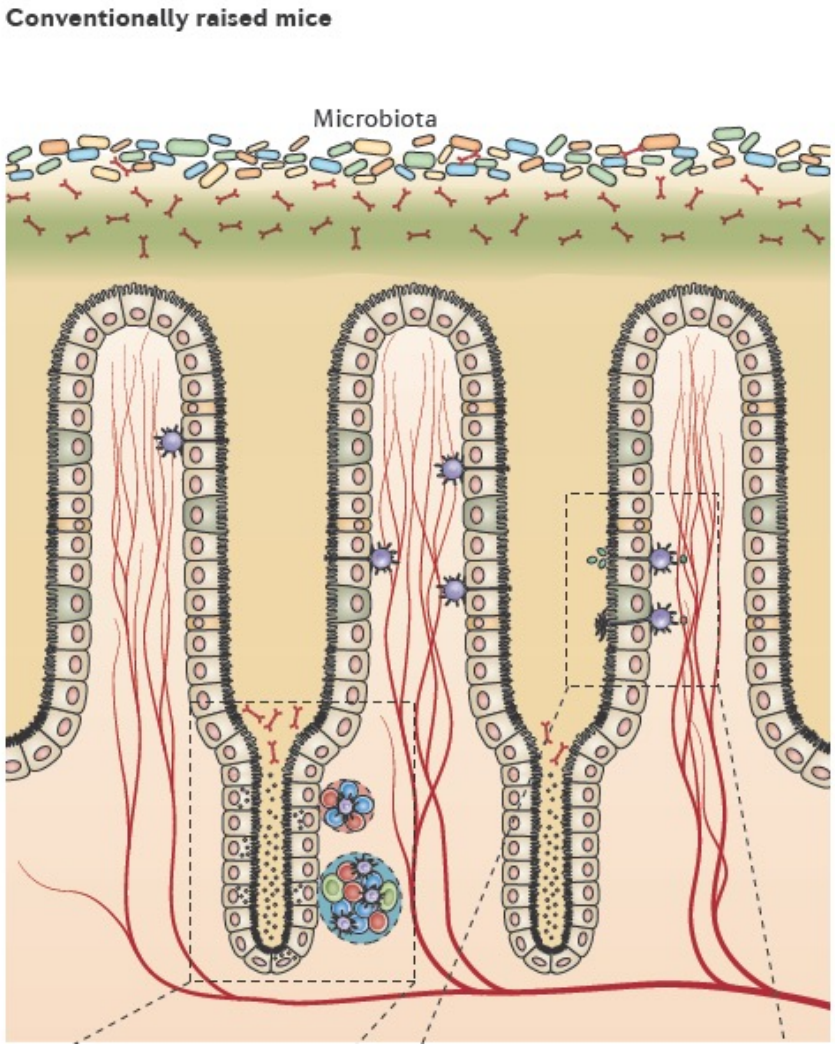
Microbiota

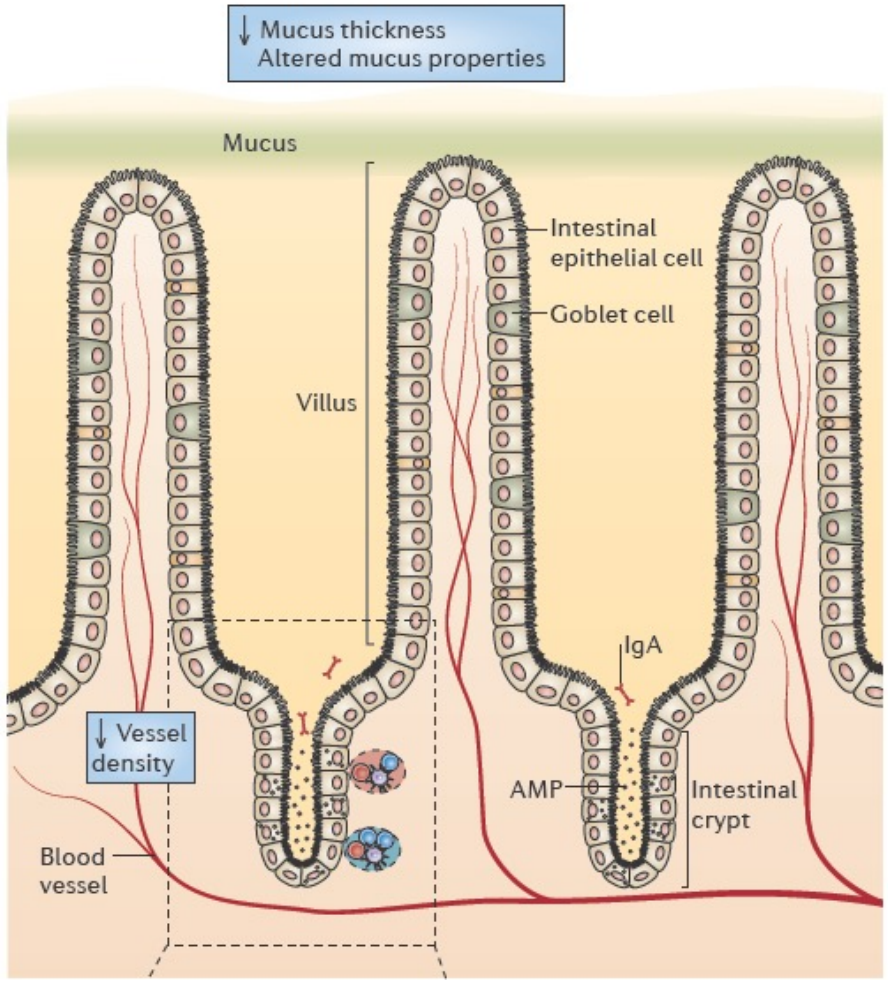


- ✓ Competem com patógenos
- ✓ Metabólitos utilizáveis pelo hospedeiro
- ✓ Degradação de produtos tóxicos
- ✓ Modulação do sistema imune
- ✓ Síntese de vitaminas (B12, K)

doi:10.1038/nrmicro3552

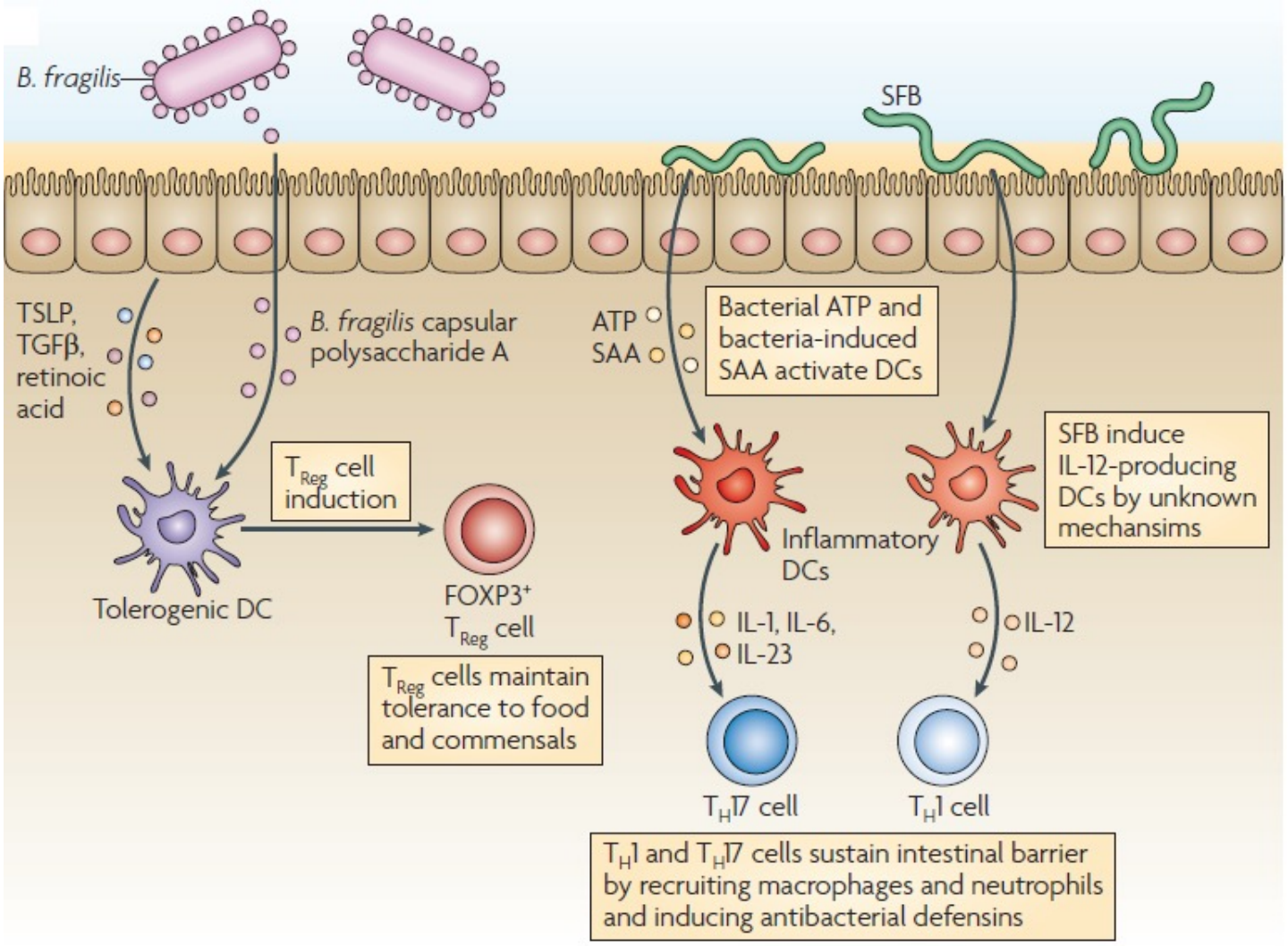
Microbiota





doi:10.1038/nrmicro2974

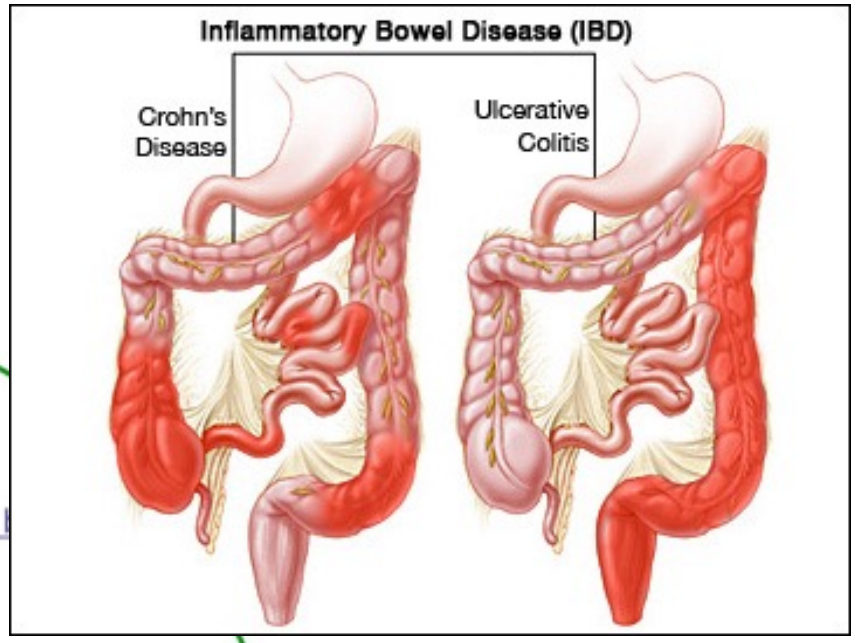
Microbiota



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

doi: 10.1038/nri2850

Doenças inflamatórias intestinais



Crohn's

Cellular innate immunity
NOD2
ATG16
IRGM
LRRK2

Immune-mediated
PTPN22
CCR6
IL2RA
IL18RAP
IL27
ERAP2
ITLN1
CCL2/CCL7
TNFSF11
BACH2
TAGAP
VAMP3

Other
DENNDIB
DNMT3A
GCKR
THADA
SP140
PRDX5
ZPF36L1
ZMIZ1
MUC1/SCAMP3
CPEB4
FADS1
5q31 (IBD5)

IBD

Th17
*IL23R**
*IL12B**
*STAT3*J*
*AK2**
TYK2

HLA
*DRB*103*

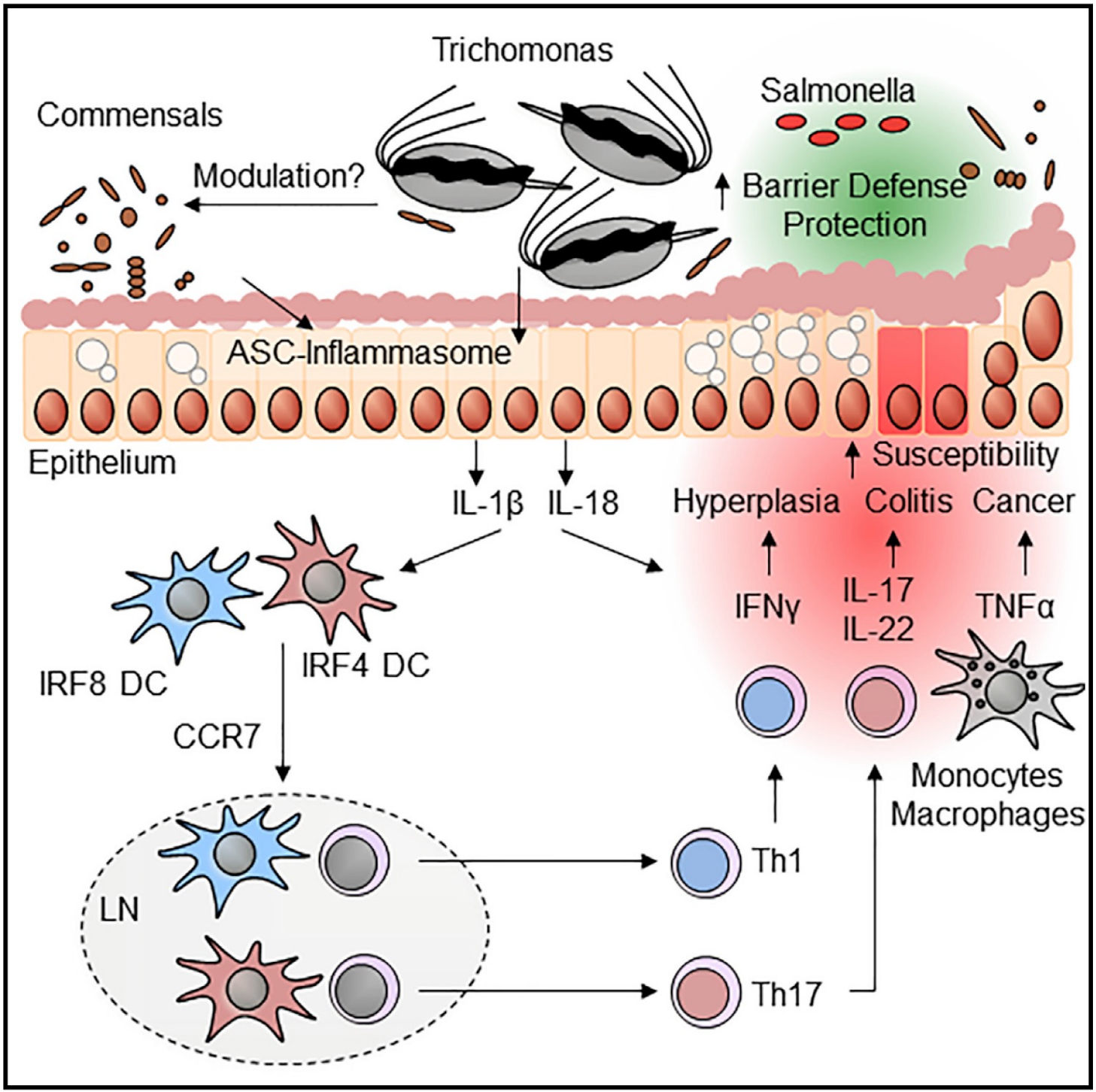
Other
*NKX2-3**
*CREM**
*C11Orf30**
*ORMDL3**
*RTEL1**
*PTGER4**
*KIF21B**
CDKAL1
ZNF365

Immune-mediated
*MST1**
*IL10**
*CARD9**
*REL**
*PRDM1**
*TNFSF15**
*ICOSLG**
*IL1R2**
YDJC
SMAD3
PTPN2

UC

Epithelial
ECM1
HNF4A
CDH1
LAMB1
GNA12

Other
OTUD3 / P
DAP
PIM3
CAPN10



Intestino:

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

Estômago

- *Úlcera, câncer colorretal*

Trato Urogenital

- *Câncer*

Pulmão

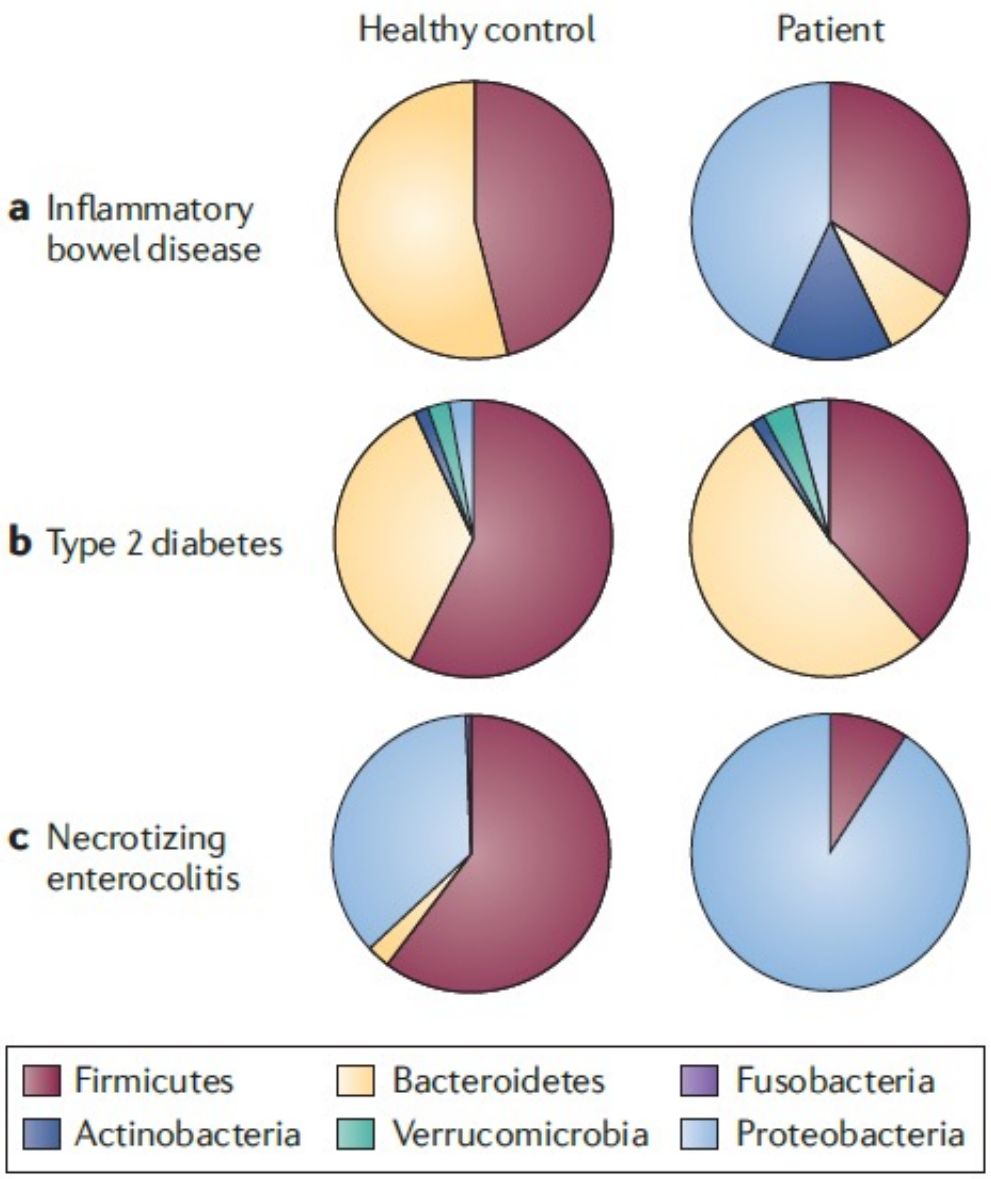
- *Fibrose cística*

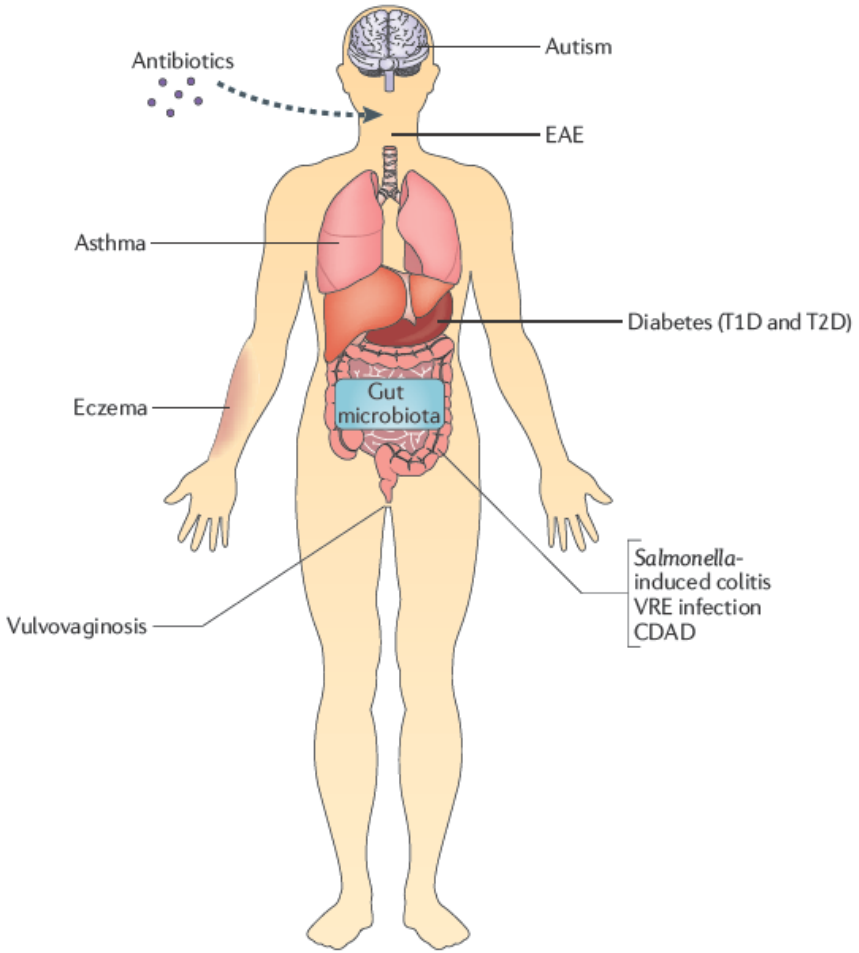
Pele:

- *Psoríase*

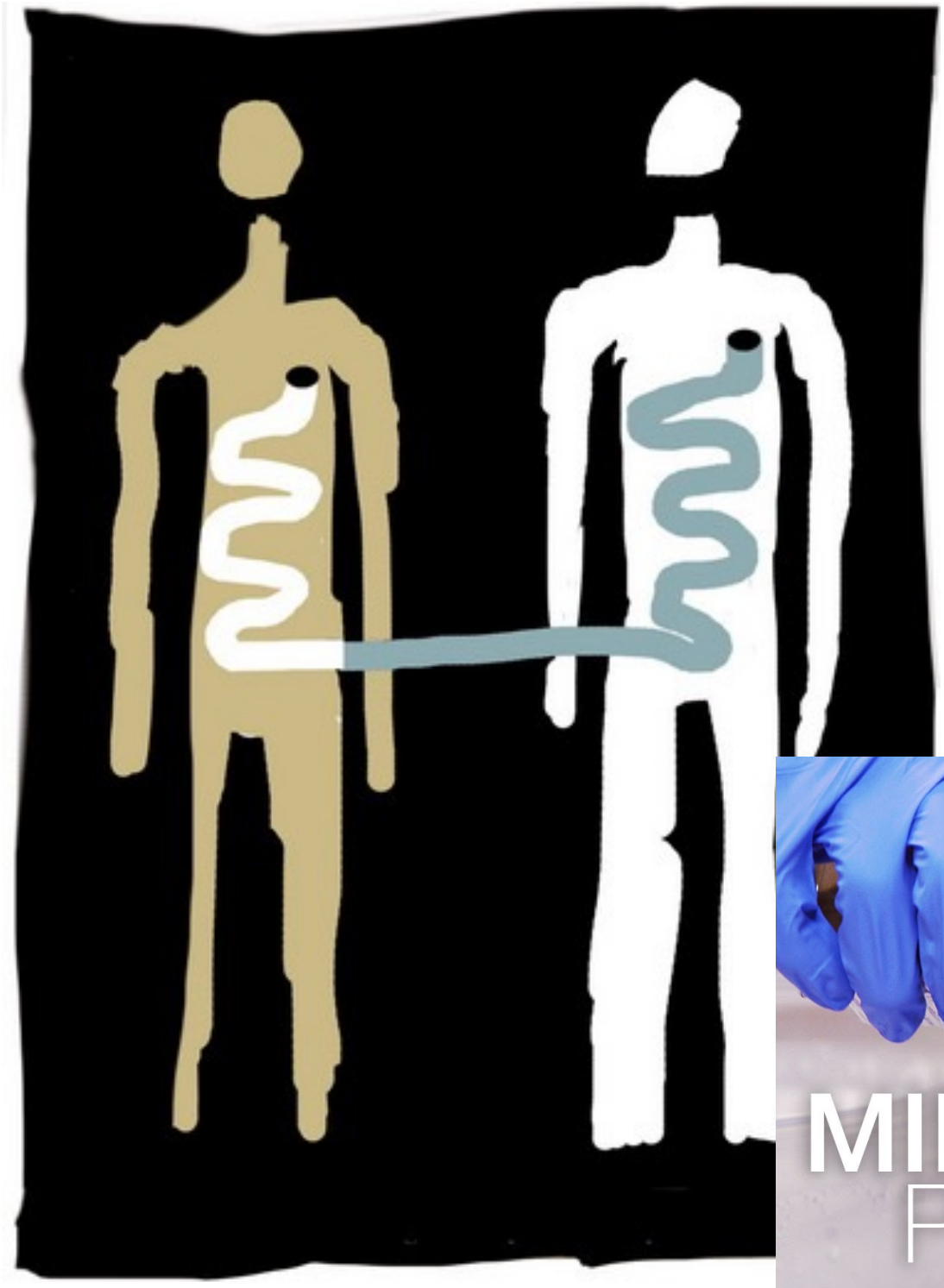
Chudnovskiy et al., 2016,
Cell 167, 444–456

Disbiose x Doença



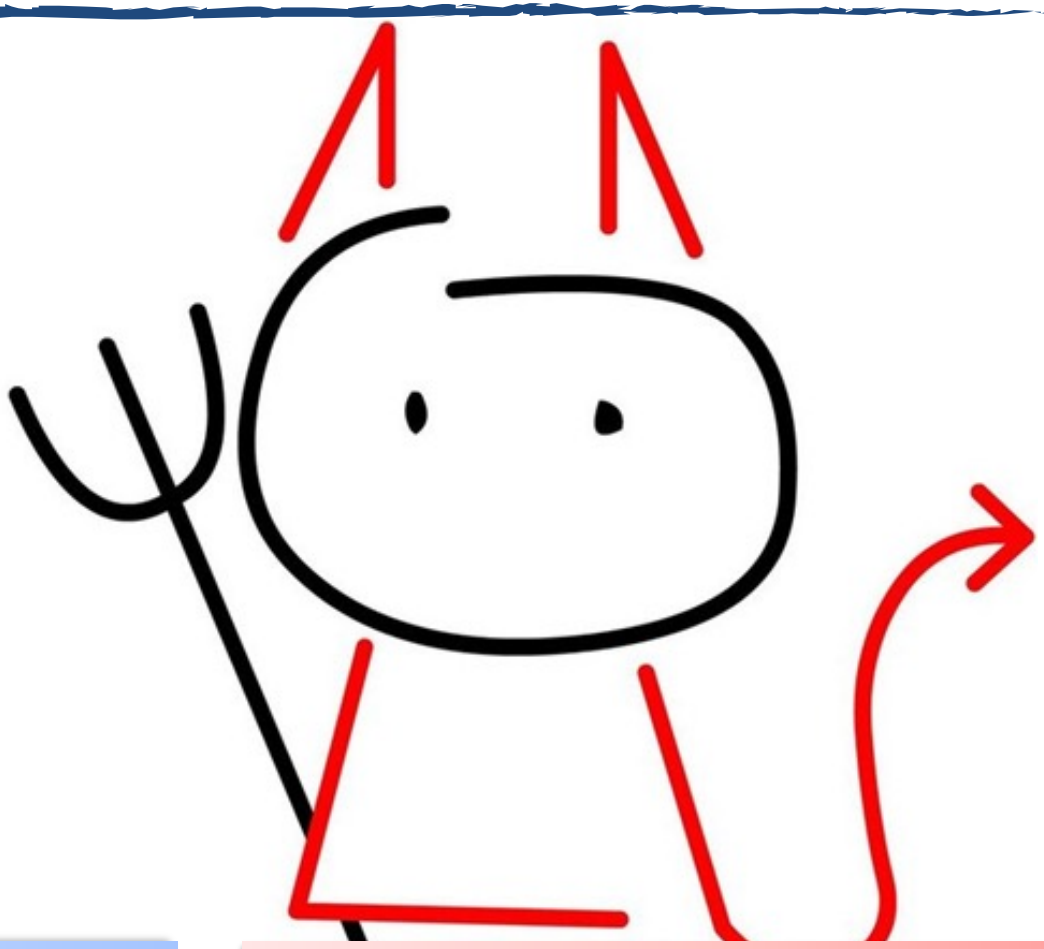


doi:10.1038/nrmicro2540




MIRACLE
POOP

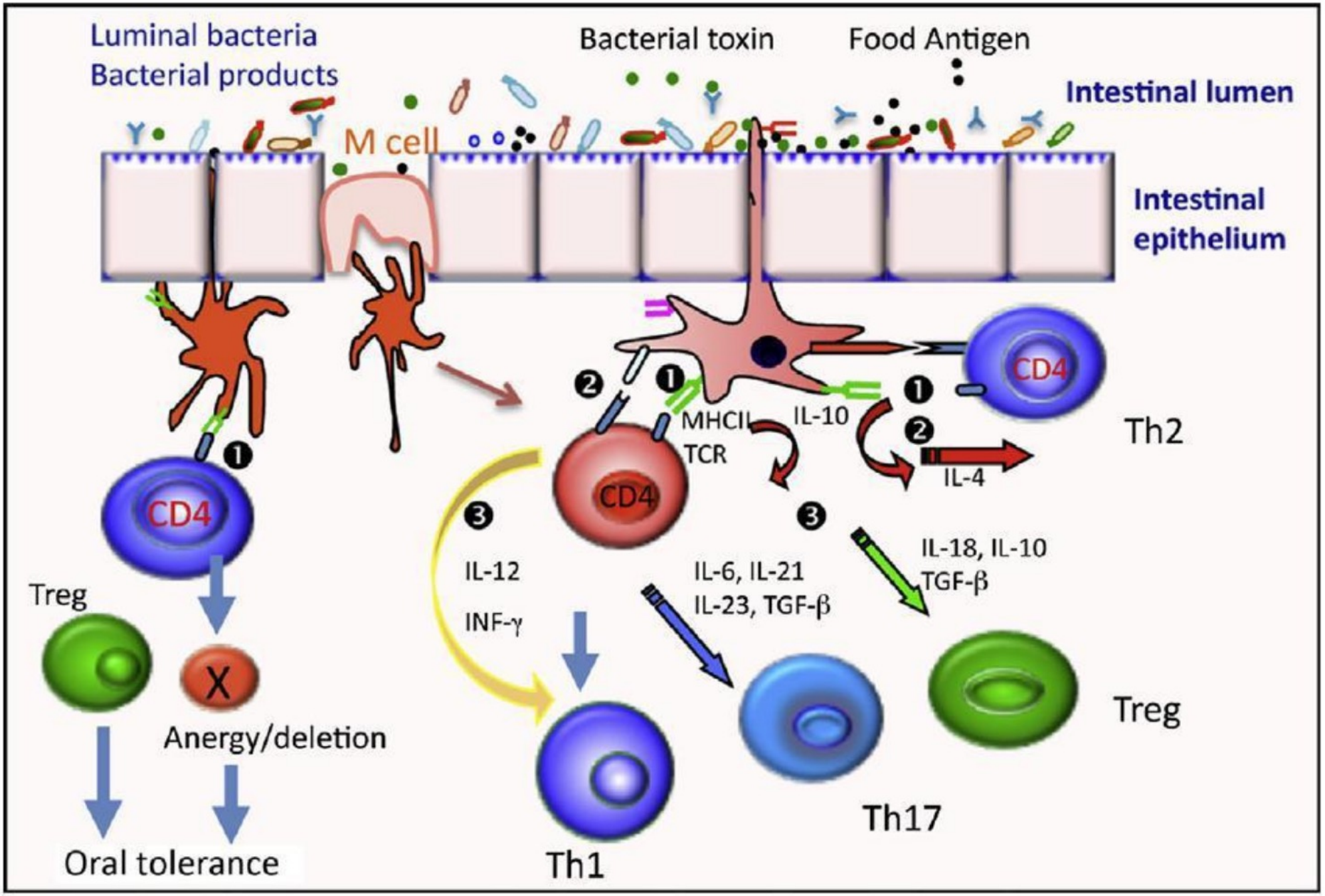
Microbiota



- ✓ 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

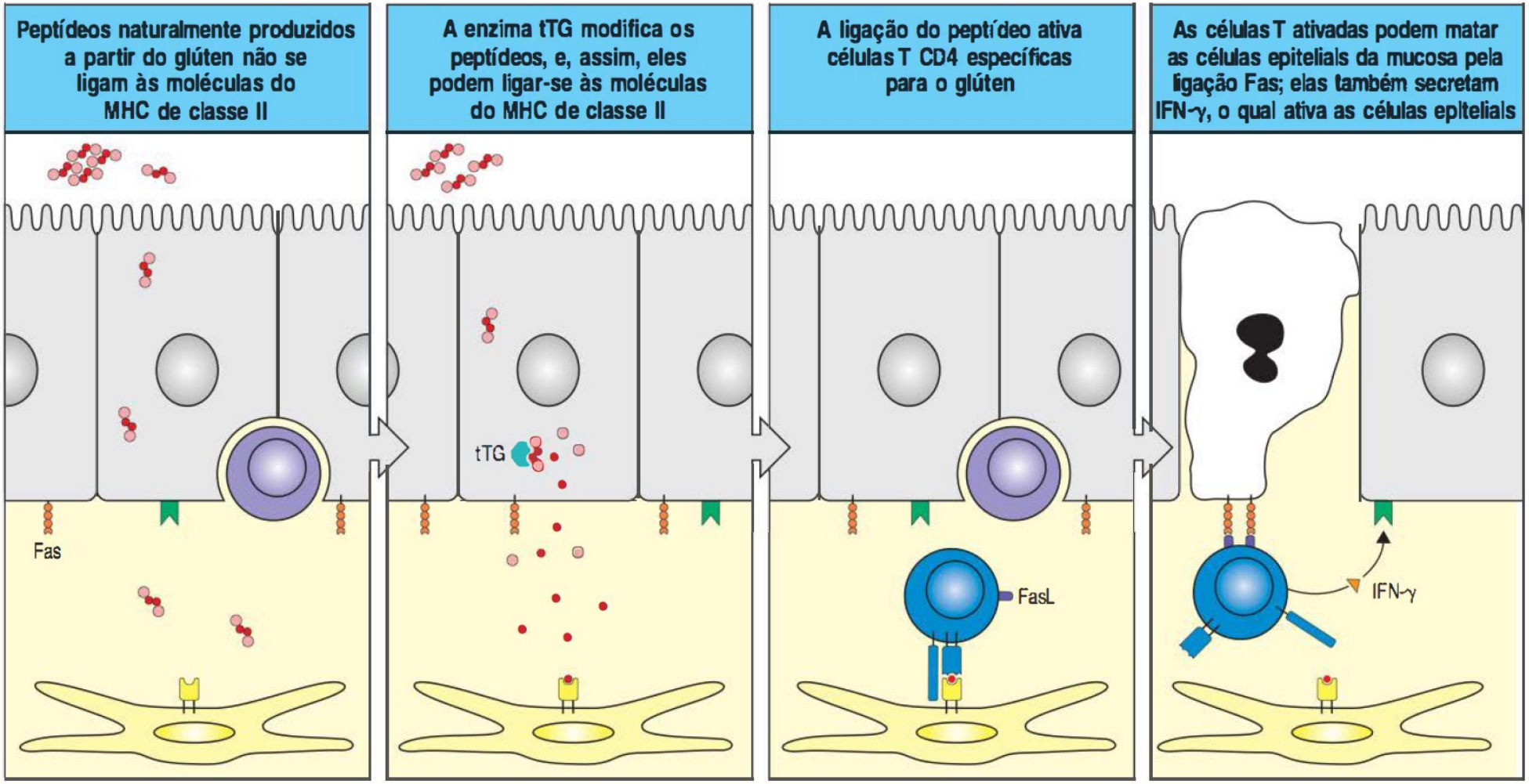
Resumindo...


Luminal bacteria
Bacterial products
Bacterial toxin
Food Antigen
Intestinal lumen
M cell
Intestinal epithelium
CD4
MHCII
TCR
IL-10
IL-4
Th2
IL-12
INF-γ
IL-6, IL-21
IL-23, TGF-β
IL-18, IL-10
TGF-β
Treg
X
Anergy/deletion
Oral tolerance
Th1
Th17
Treg

O que falhou?

- Doença celíaca
- Doença de Crhon
- Enteropatia ambiental
- Intolerância à Lactose
- Alergia ao Leite

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