

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

Imunidade de Mucosa

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Conhecer os componentes (células e moléculas) que participam da imunidade de mucosa e outras barreiras epiteliais (sistemas imunes regionais)***
- 2. Discutir como esses componentes atuam durante a homeostasia e quando há agressão ao nosso organismo***

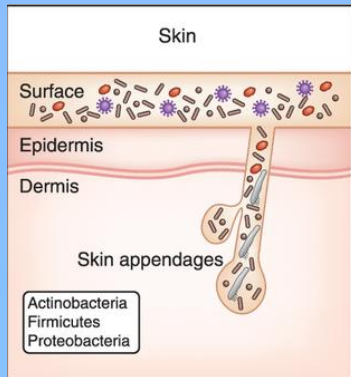
Número de Linfócitos em Diferentes Tecidos Humanos

Baço	70×10^9
Linfonodos	190×10^9
Medula óssea	50×10^9
Sangue	10×10^9

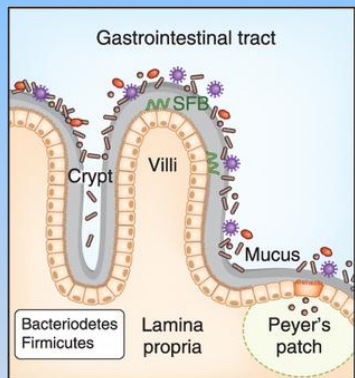
Número de Linfócitos em Diferentes Tecidos Humanos

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

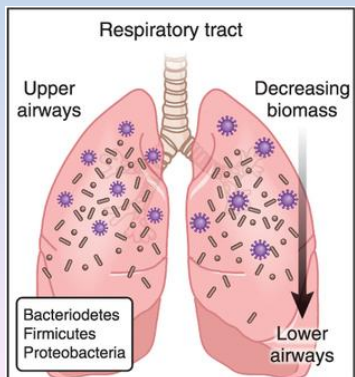
Por que Estudar o Sistema Imune de Mucosa/Barreira?



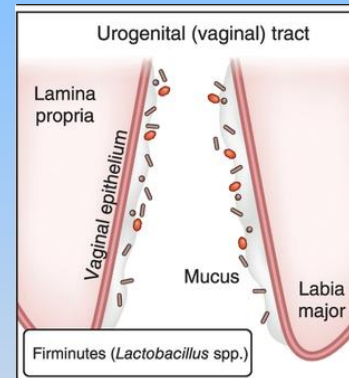
- Superfície impermeável (2 m²)
- Exposição ambiental



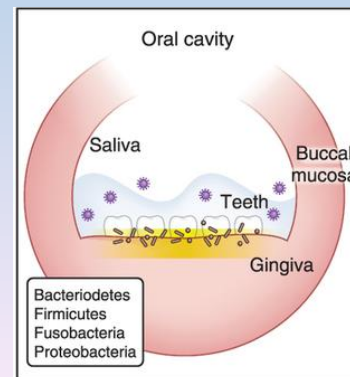
- Absorção de nutrientes
- Tolerância
- Superfície (200 m²)



- Respiração
- Exposição a antígenos ambientais



- Reprodução
- Exposição ambiental



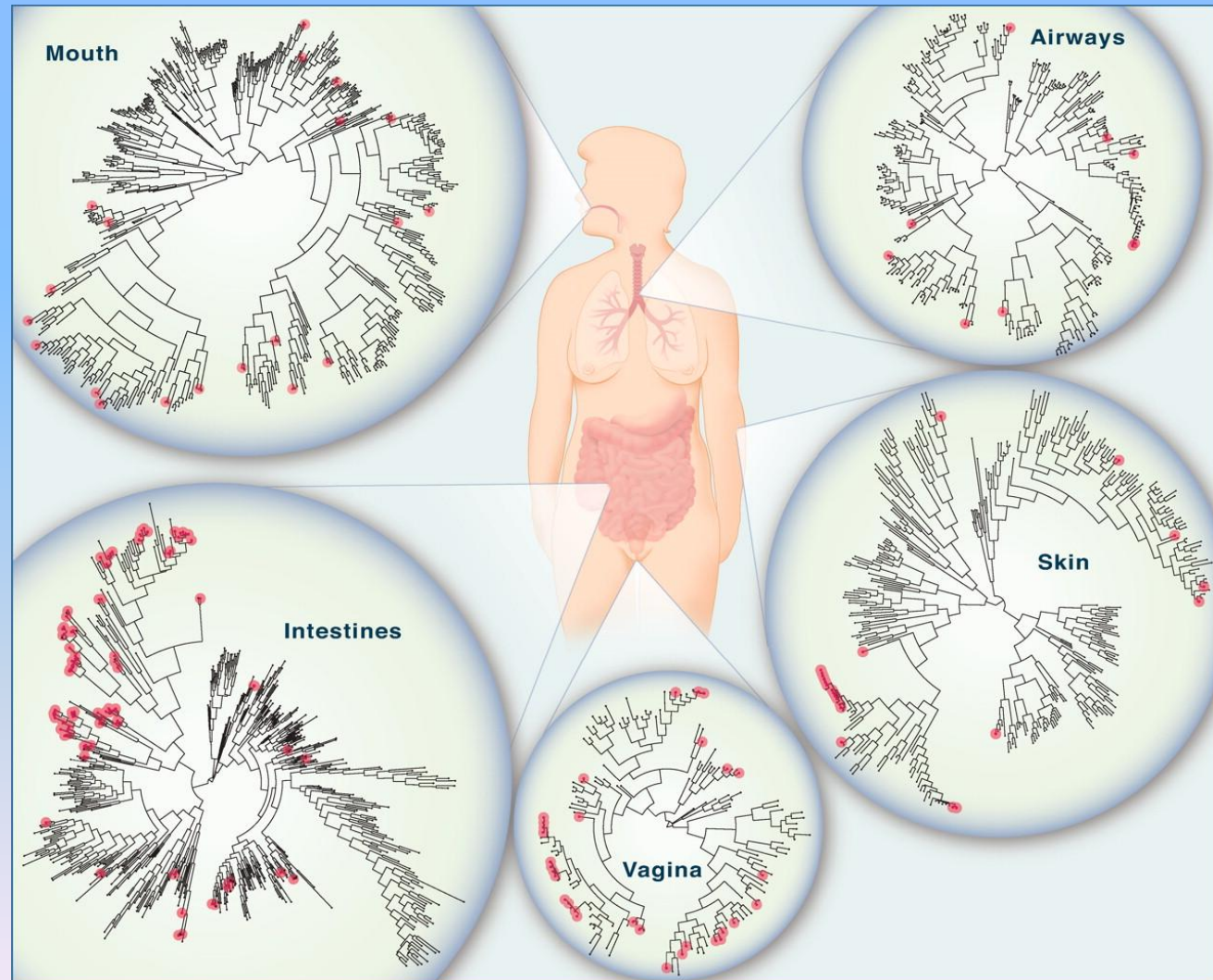
- Digestão
- Exposição ambiental

“Meta”organismo Humano

Metaorganismo = microbioma e seu hospedeiro

Papel na Fisiologia

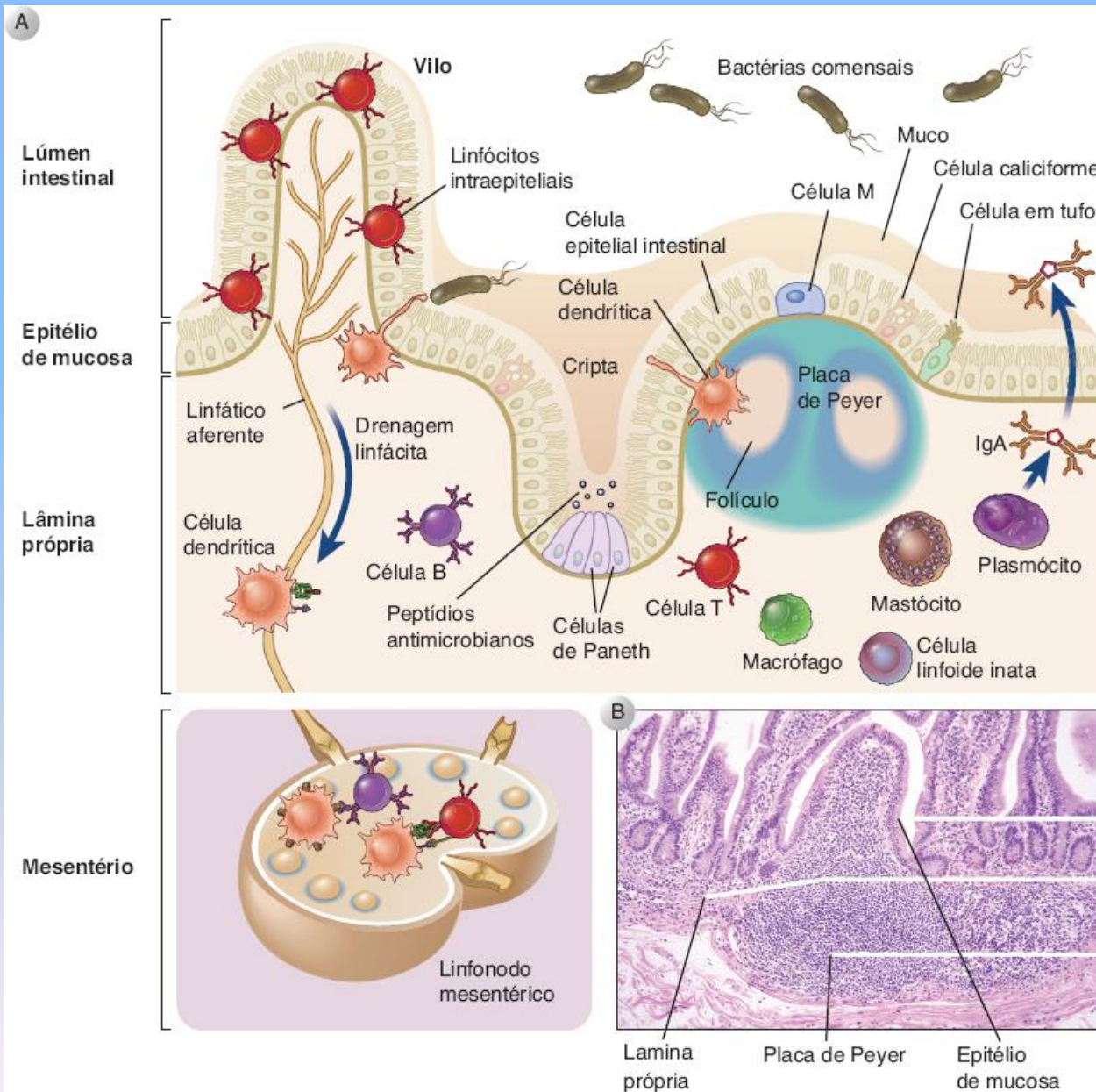
- *Absorção de nutrientes*
- *Síntese de vitaminas*
- *Metabolismo de bile e hormônios*
- *Fermentação de carboidratos*
- *Comportamento e cognição*
- ***Sistema Imunológico***



Sistemas Imunes “Regionais” Podem Conter Células e Moléculas Especializadas

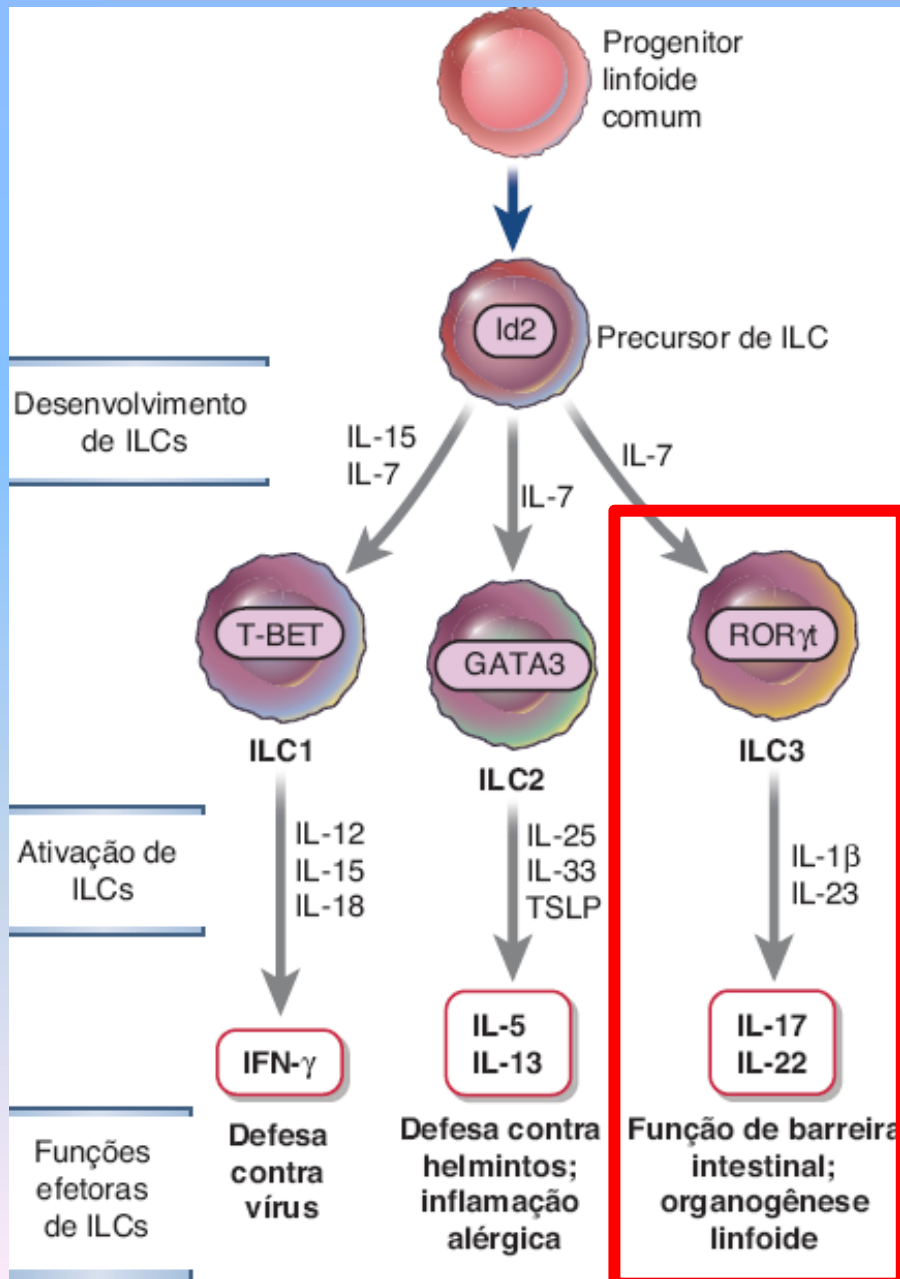
- ***Supopulações diferentes de células apresentadoras de antígenos***
 - ***Exemplo: células de Langerhans na epiderme***
- ***Células transportadoras de antígenos***
 - ***Exemplo: células M (micropregas) no intestino***
- ***Populações de linfócitos T especializados***
 - ***Exemplo: células T $\gamma\delta$ nos epitélios***
- ***Populações de linfócitos B especializados***
 - ***Exemplo: plasmócitos e células B produtores de IgA na mucosa***
- ***Células linfoides inatas***
 - ***Exemplos: ILC1, ILC2, ILC3***

Sistema Imune Gastrointestinal



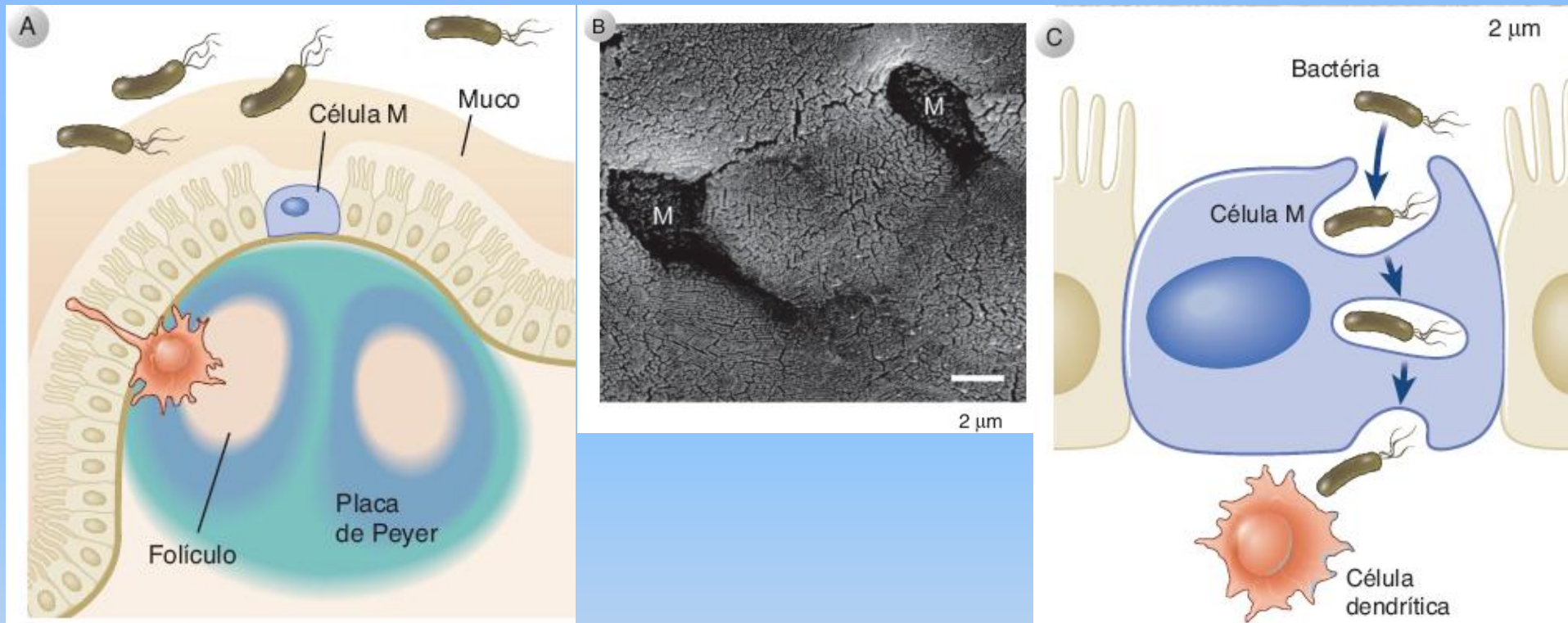
- **Muco**
- **Peptídeos antimicrobianos**
- **IgA**

Células Linfoides Inatas (ILCs)



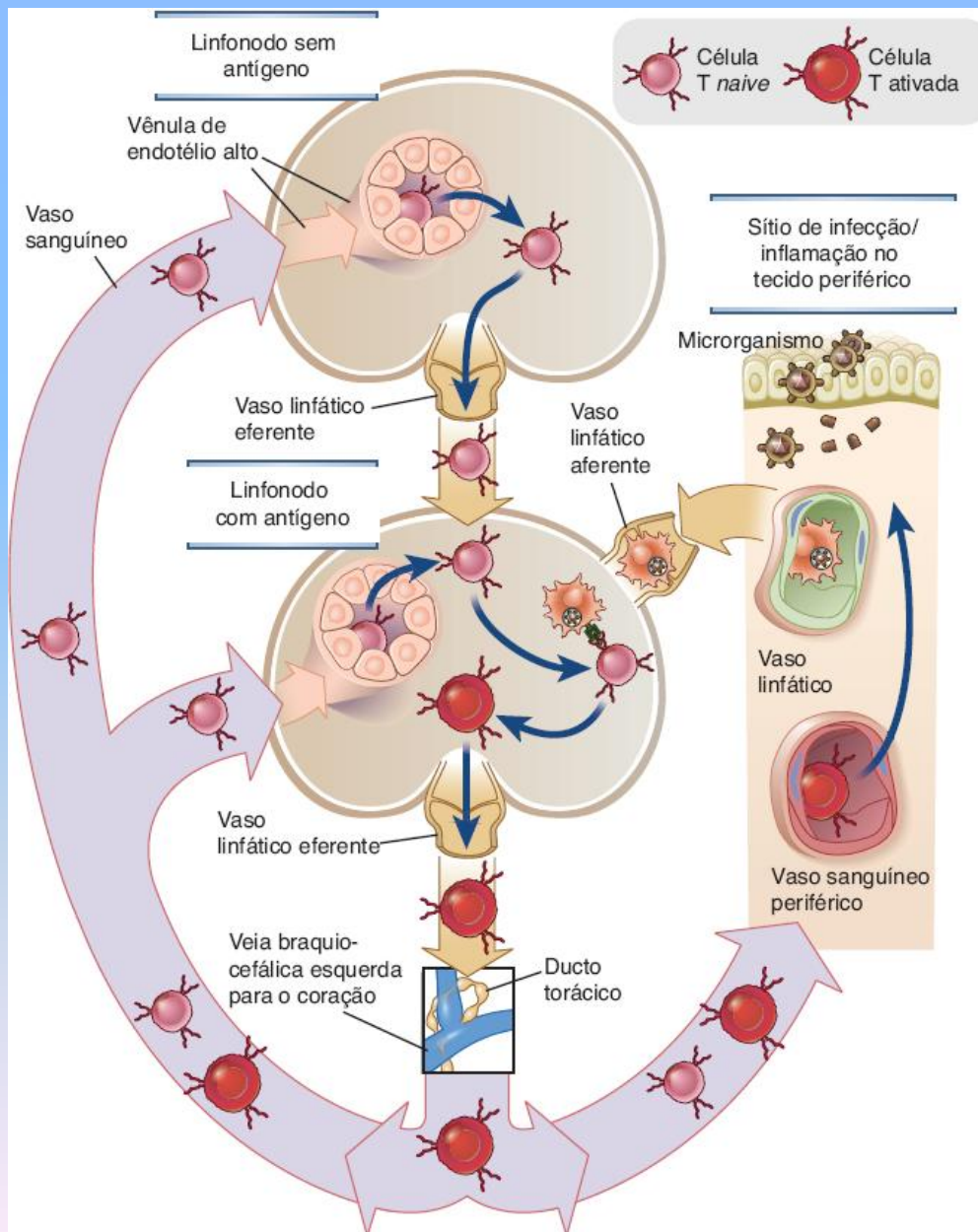
- **ILC3: principais (basal)**
- **ILC2: infestações helmínticas**
- **ILC1: patógenos intracelulares (ex., vírus) e enteropatia inflamatória**

Células M no Intestino Delgado

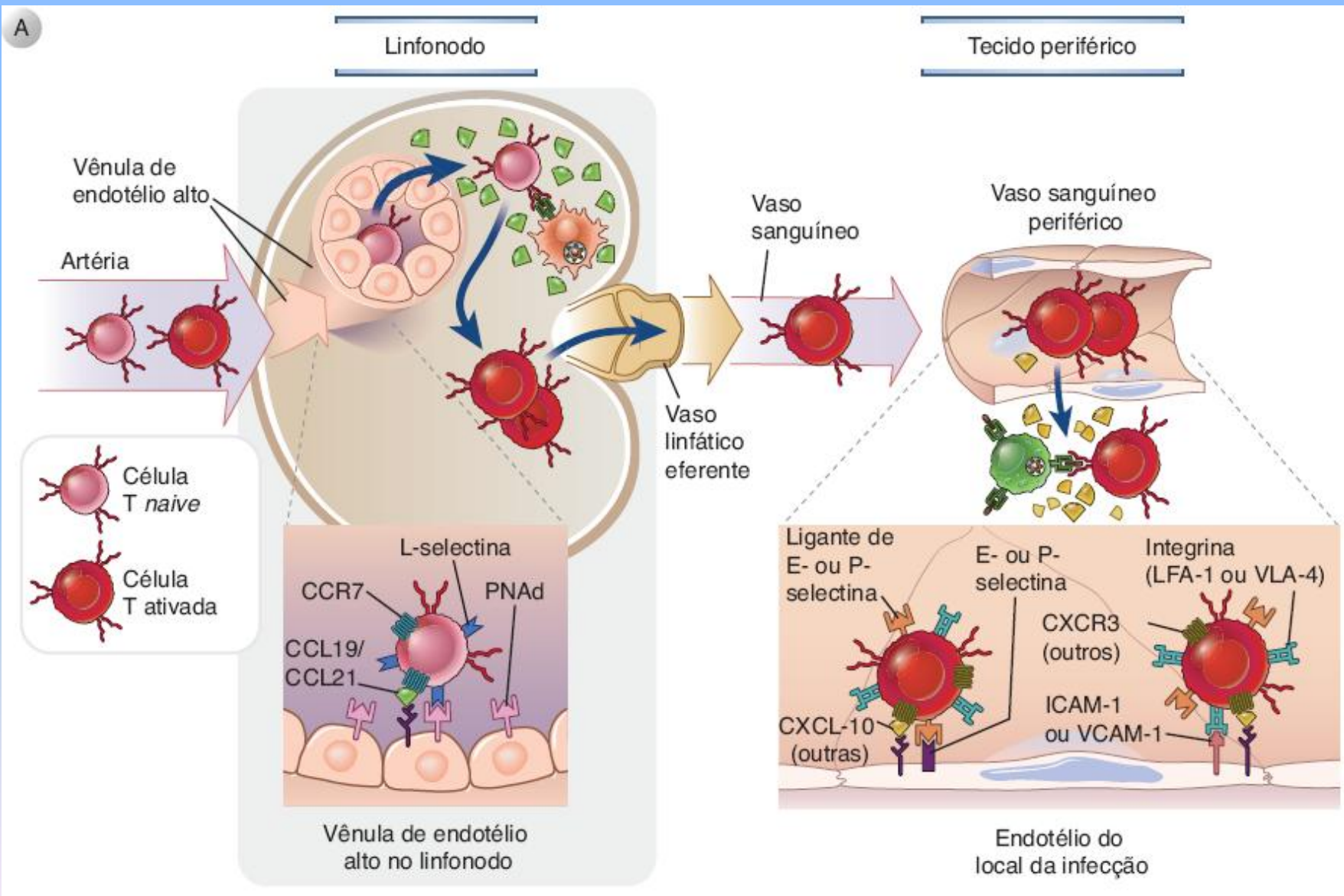


- **Transporte transcelular do lúmen intestinal para APCs adjacentes**
- **Expressam moléculas que se ligam a estruturas microbianas**
 - **Exemplo: glicoproteína 2, que se liga pili do tipo I de bactérias Gram negativas**
- **Captação de bactérias, vírus e produtos microbianos solúveis**
- **Não fazem processamento, apenas movimentam as partículas e moléculas**
- **Salmonella typhi (febre tifoide): se ligam a lectinas das células M, são internalizadas e matam as células, produzindo gaps no epitélio que promovem invasão**

Recirculação e “Homing” dos Linfócitos



Recirculação e “Homing” dos Linfócitos



“Homing” de Linfócitos Intestinais

RALDH (retinaldeído desidrogenase) induzido nas DCs:

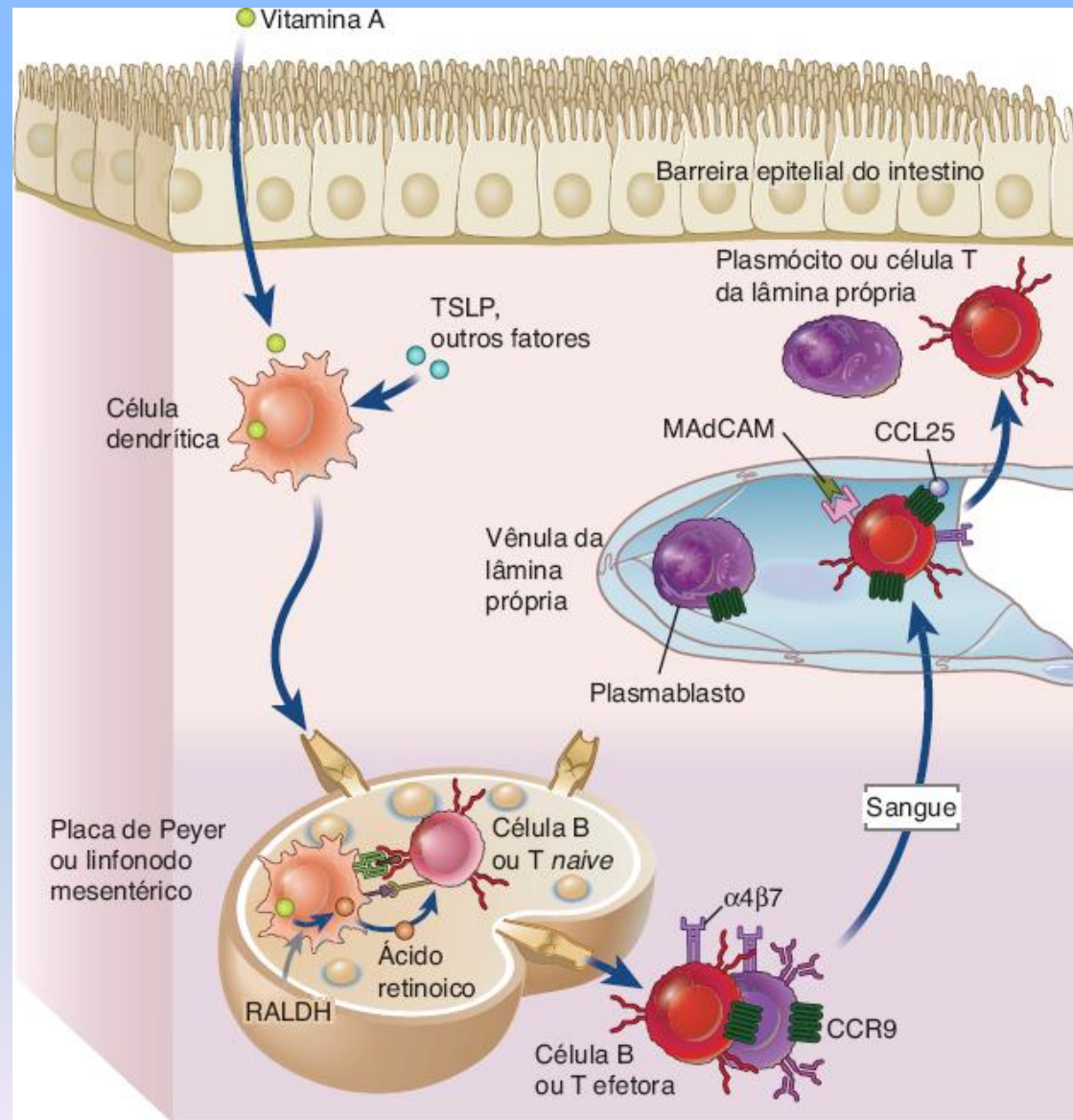
- Converte vitamina A da dieta em ácido retinóico

Ácido retinóico:

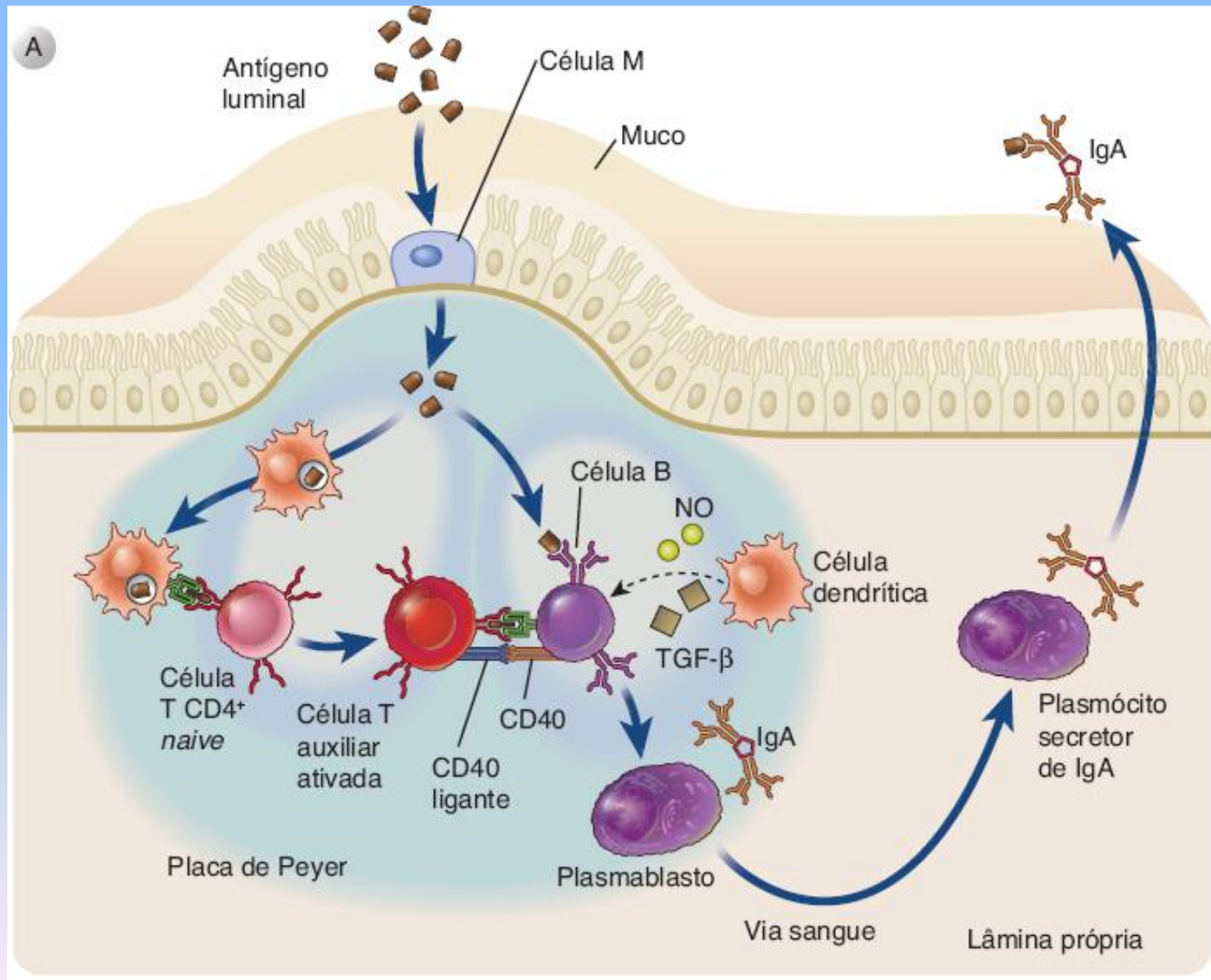
- Induz expressão de CCR9 e integrina $\alpha 4\beta 7$ (em plasmablastos e células T efectoras)

Células endoteliais venulares da lâmina própria

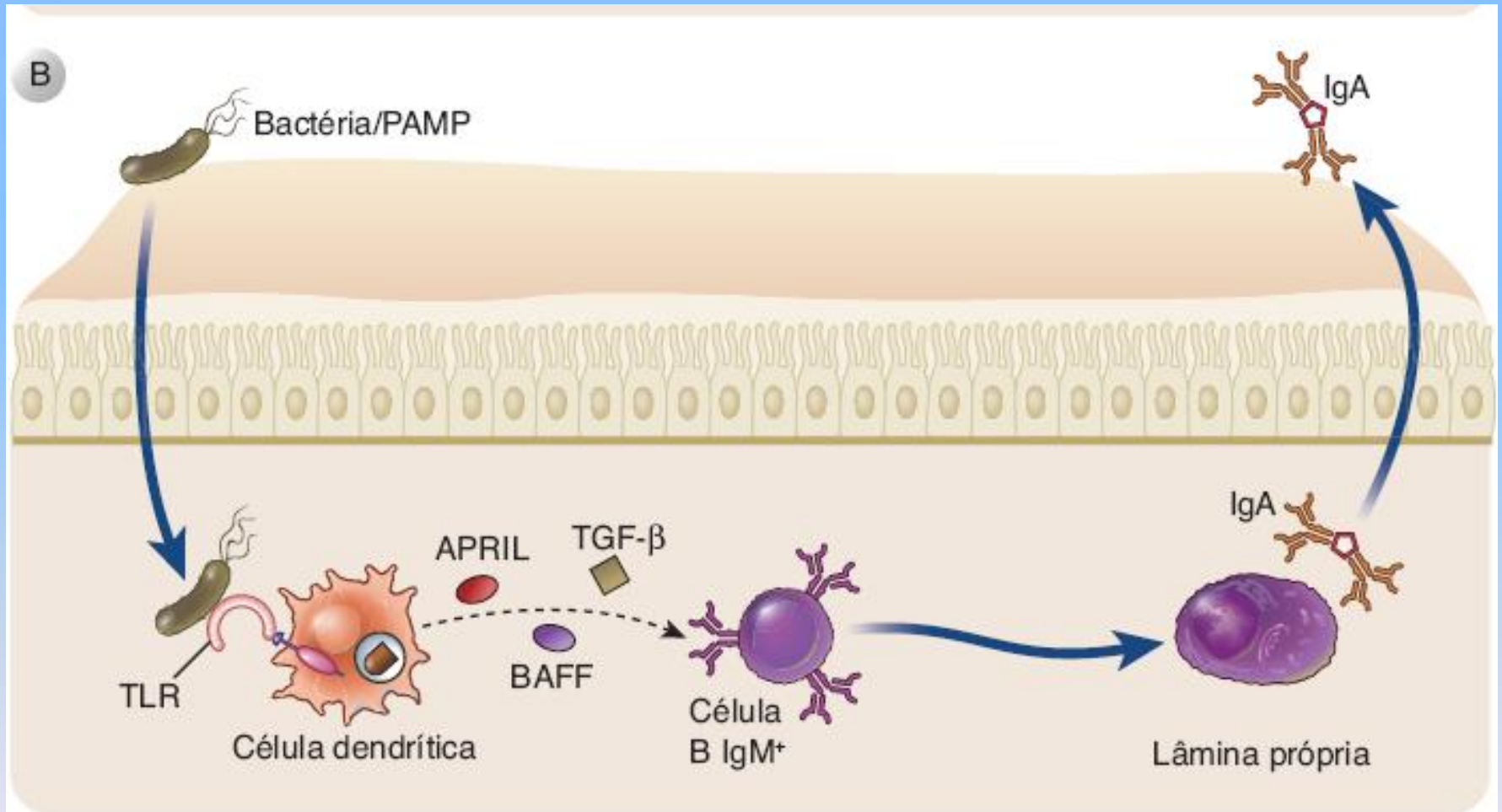
- Expressam CCL25 e MAdCAM-1 (ligantes de CCR9 e integrina $\alpha 4\beta 7$, respectivamente)



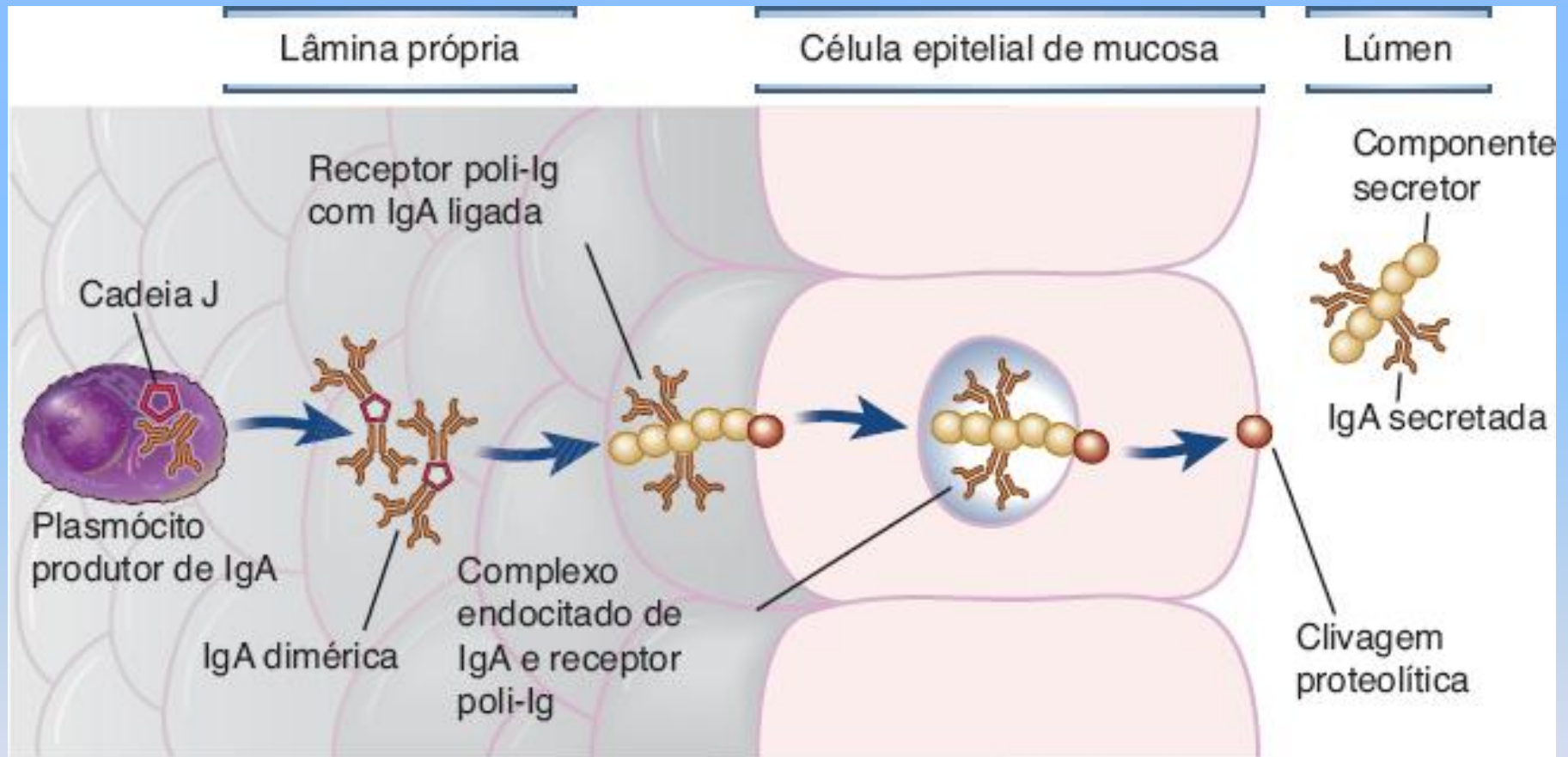
Produção de IgA T-dependente no Intestino



Produção de IgA T-independente no Intestino

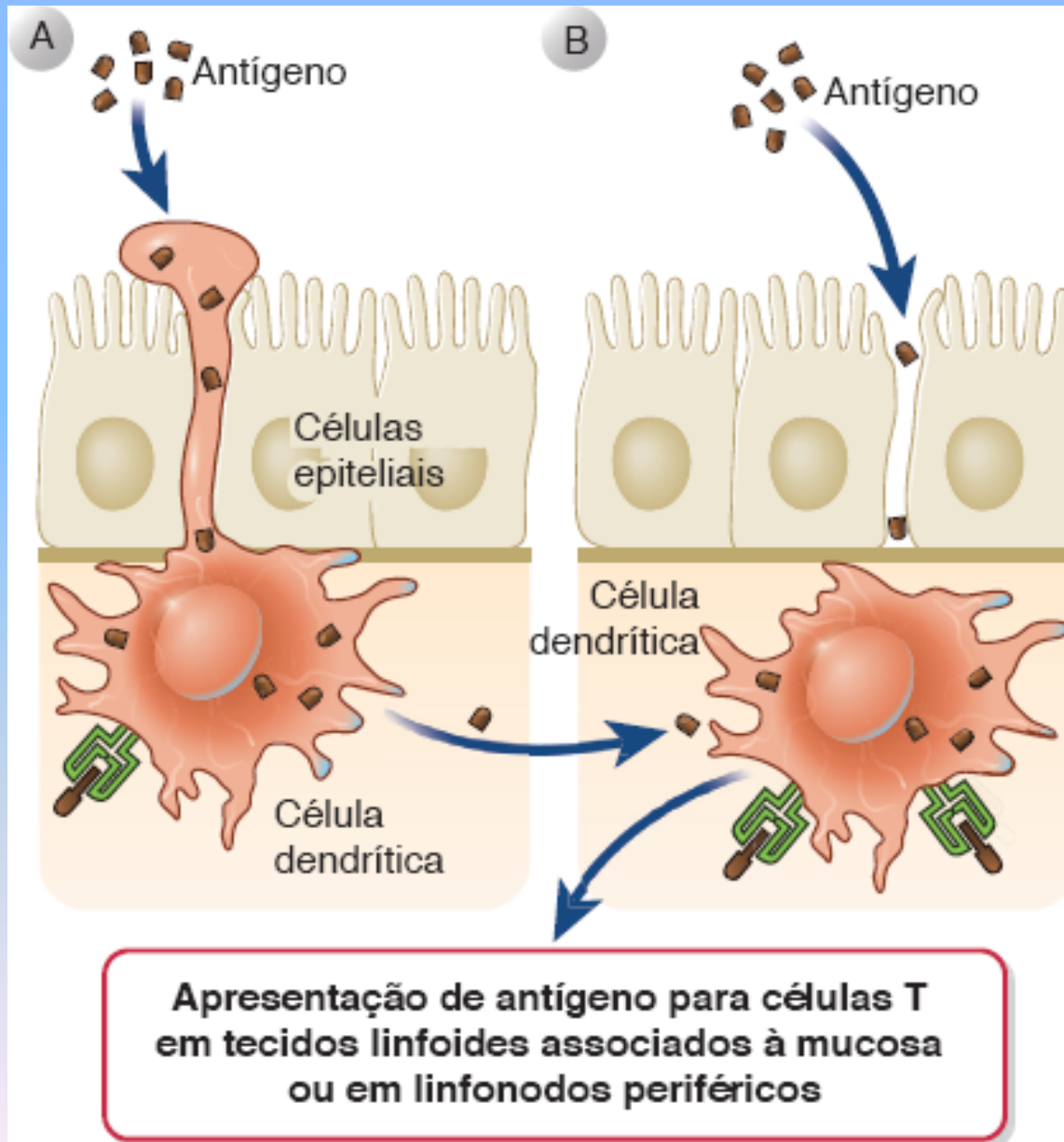


Transporte de IgA pelas Células Epiteliais

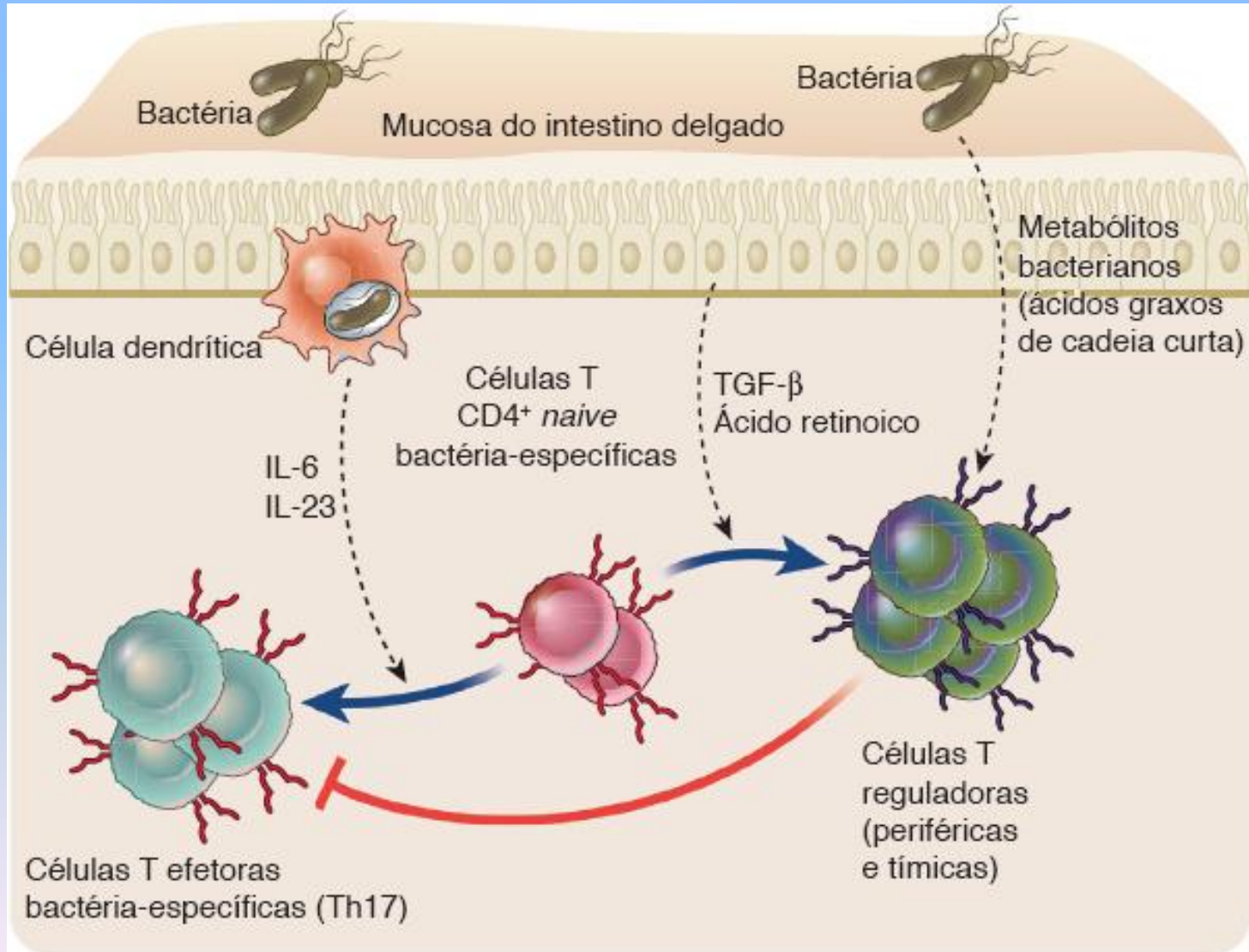


Transcitose

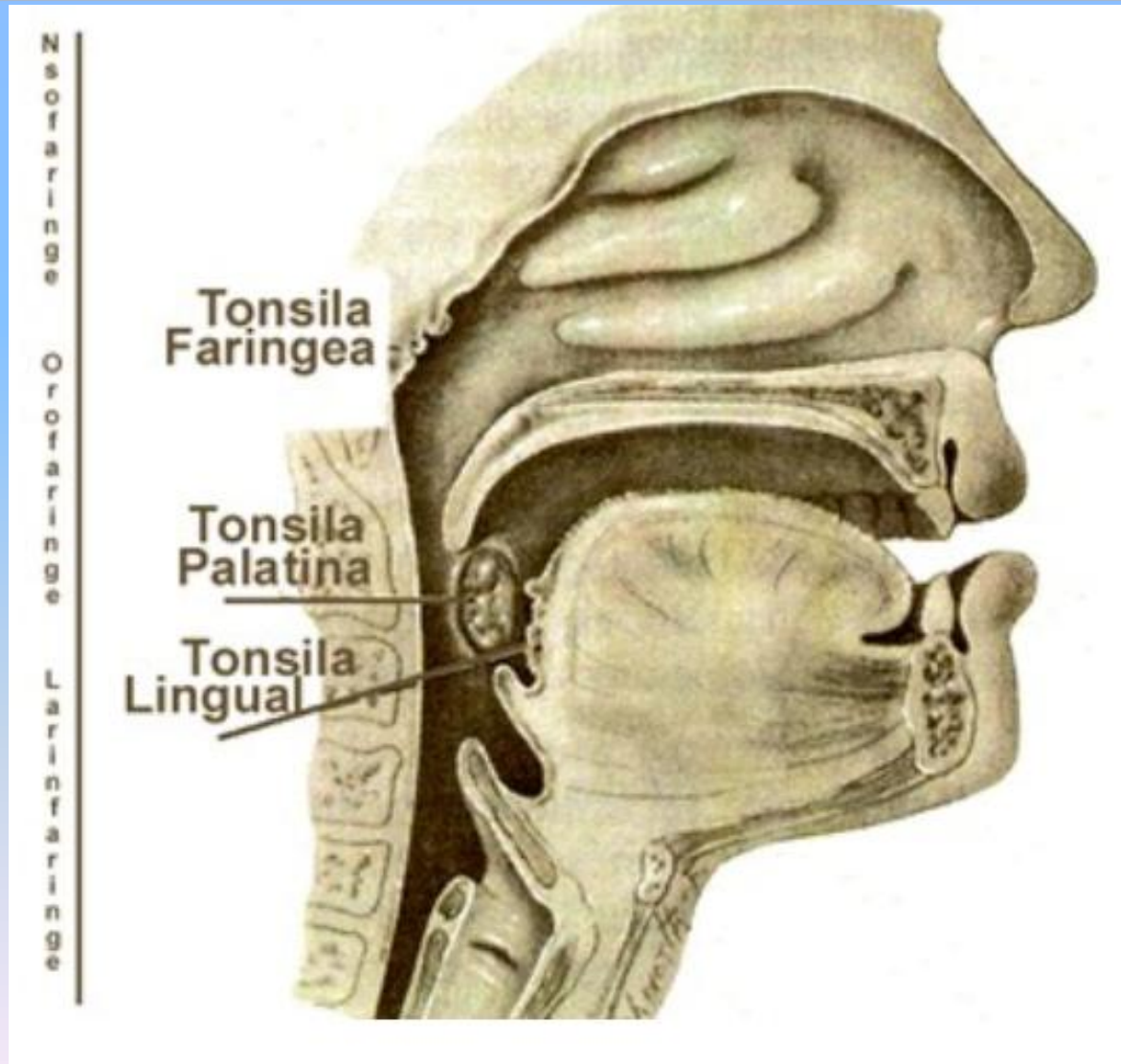
Amostragem de Antígenos pelas Células Dendríticas



Células T Efetoras e Reguladoras na Mucosa Intestinal

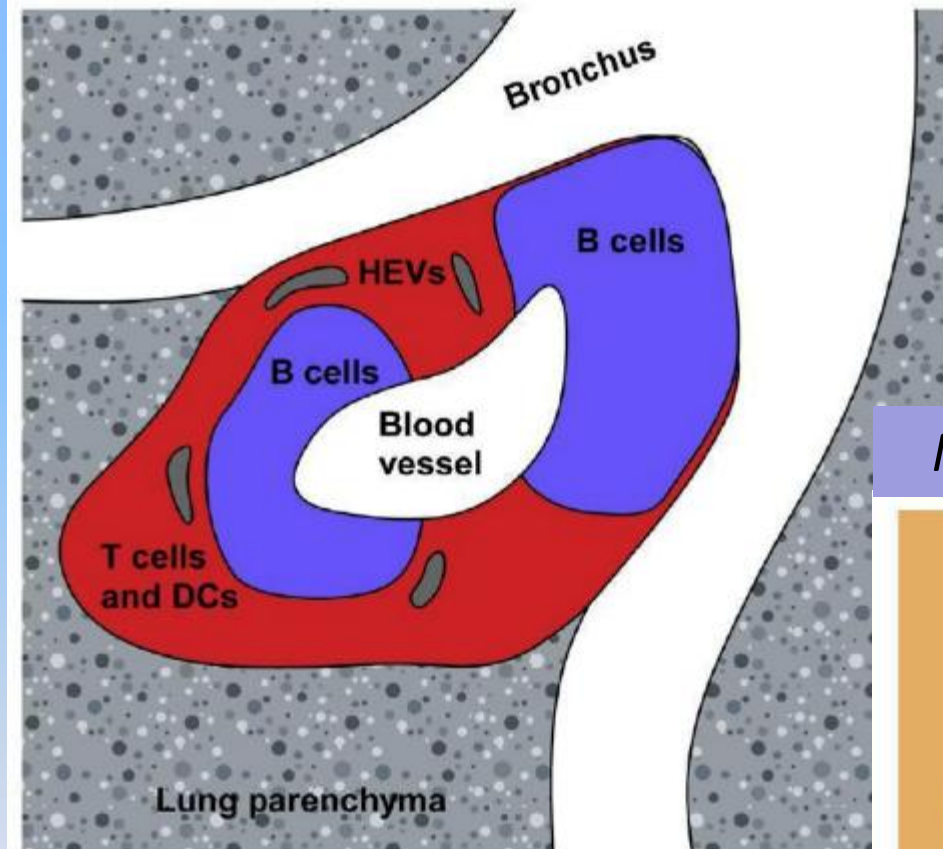


***Tecidos Linfoides Associados
às Mucosas (MALT)
Intestino (GALT)/Nasal (NALT)/Brônquios (BALT)***

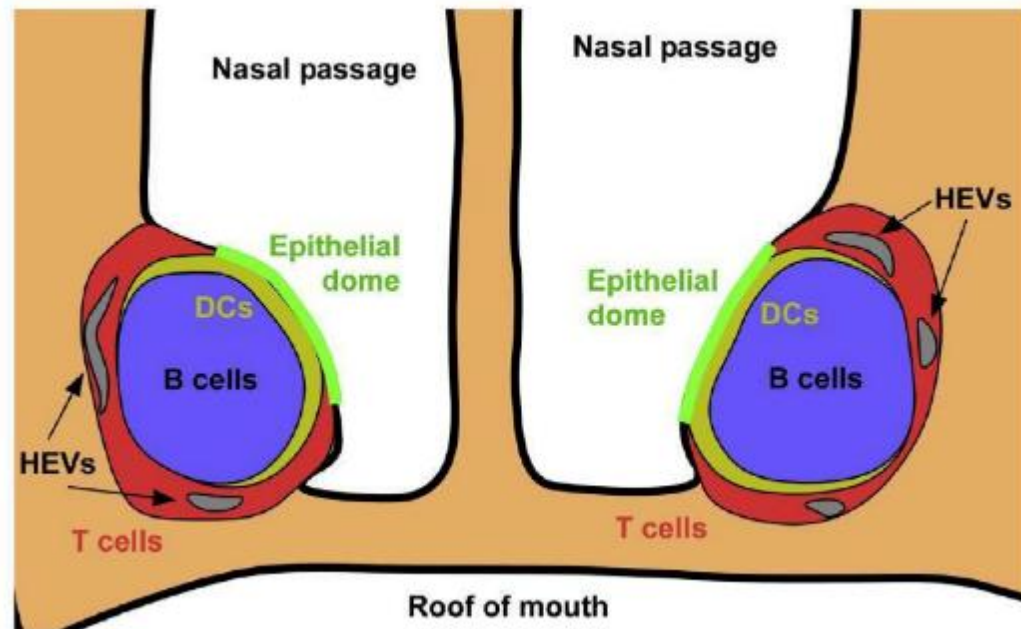


Tecidos Linfoides Associados ao Trato Respiratório

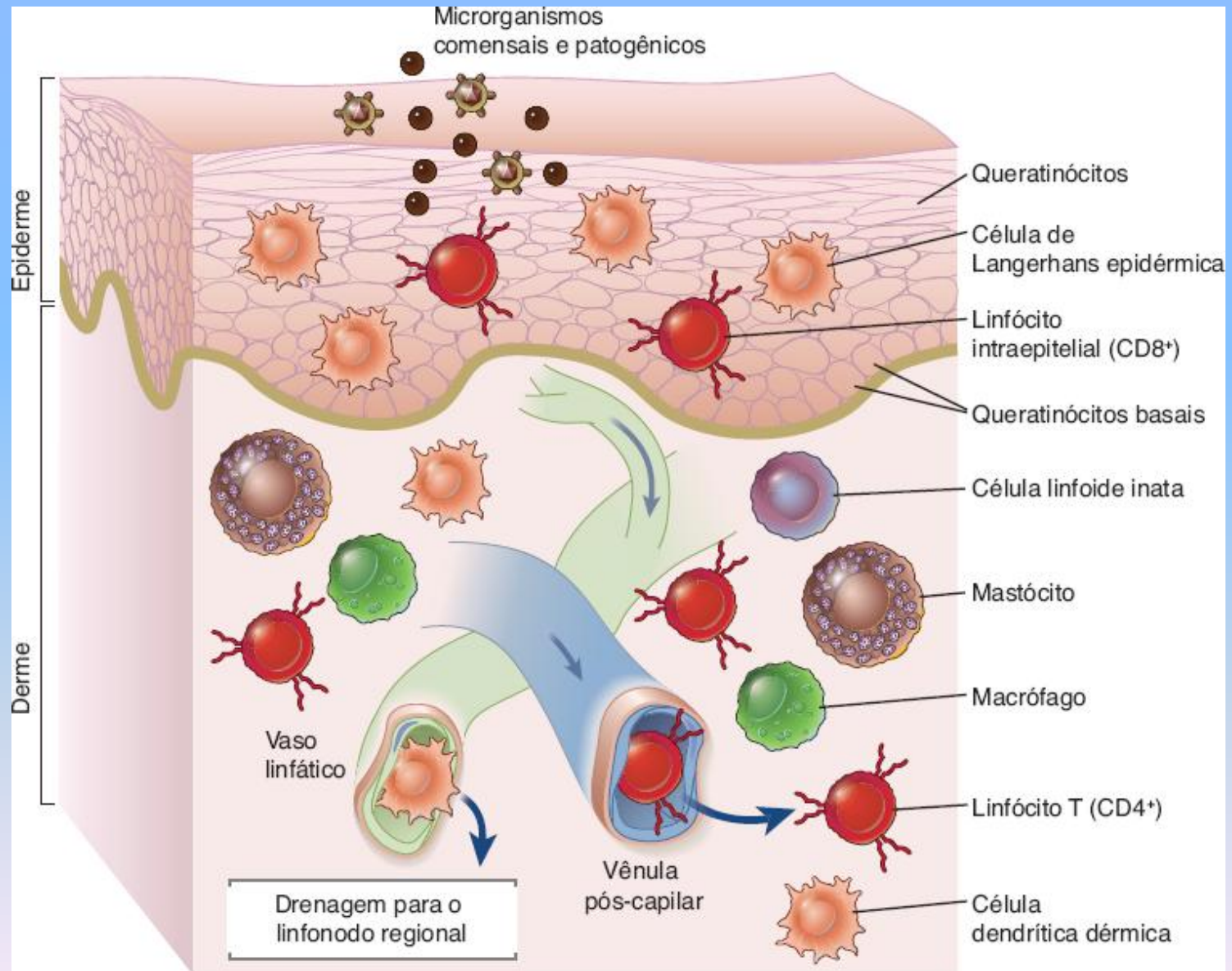
BALT: Bronchial-associated lymphoid tissue



NALT:-Nasal-associated lymphoid tissue



Componentes do Sistema Imune Cutâneo

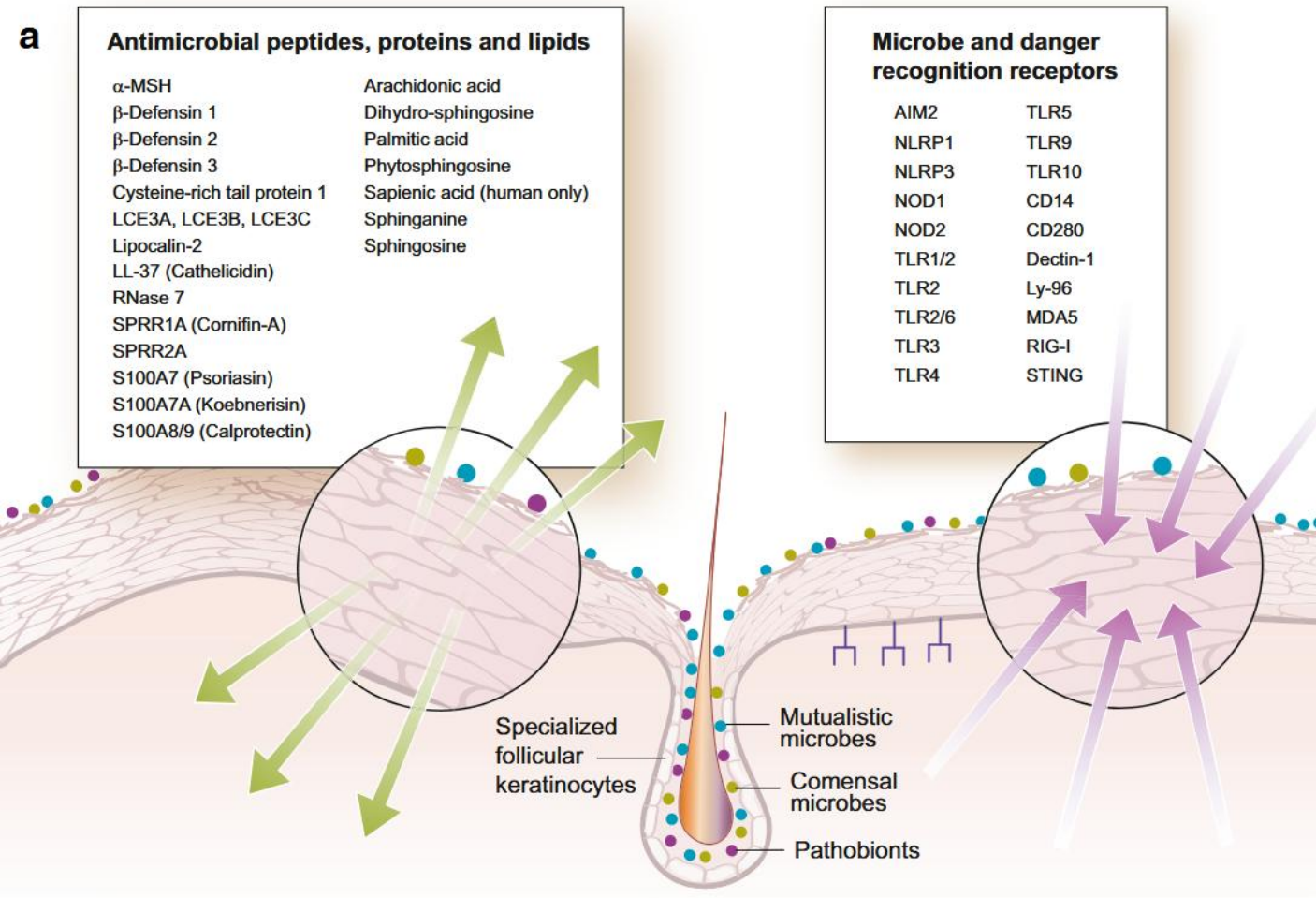


The Central Roles of Keratinocytes in Coordinating Skin Immunity

Jared Simmons¹ and Richard L. Gallo¹



JID Open



Queratinócitos

Citocinas produzidas por queratinócitos:

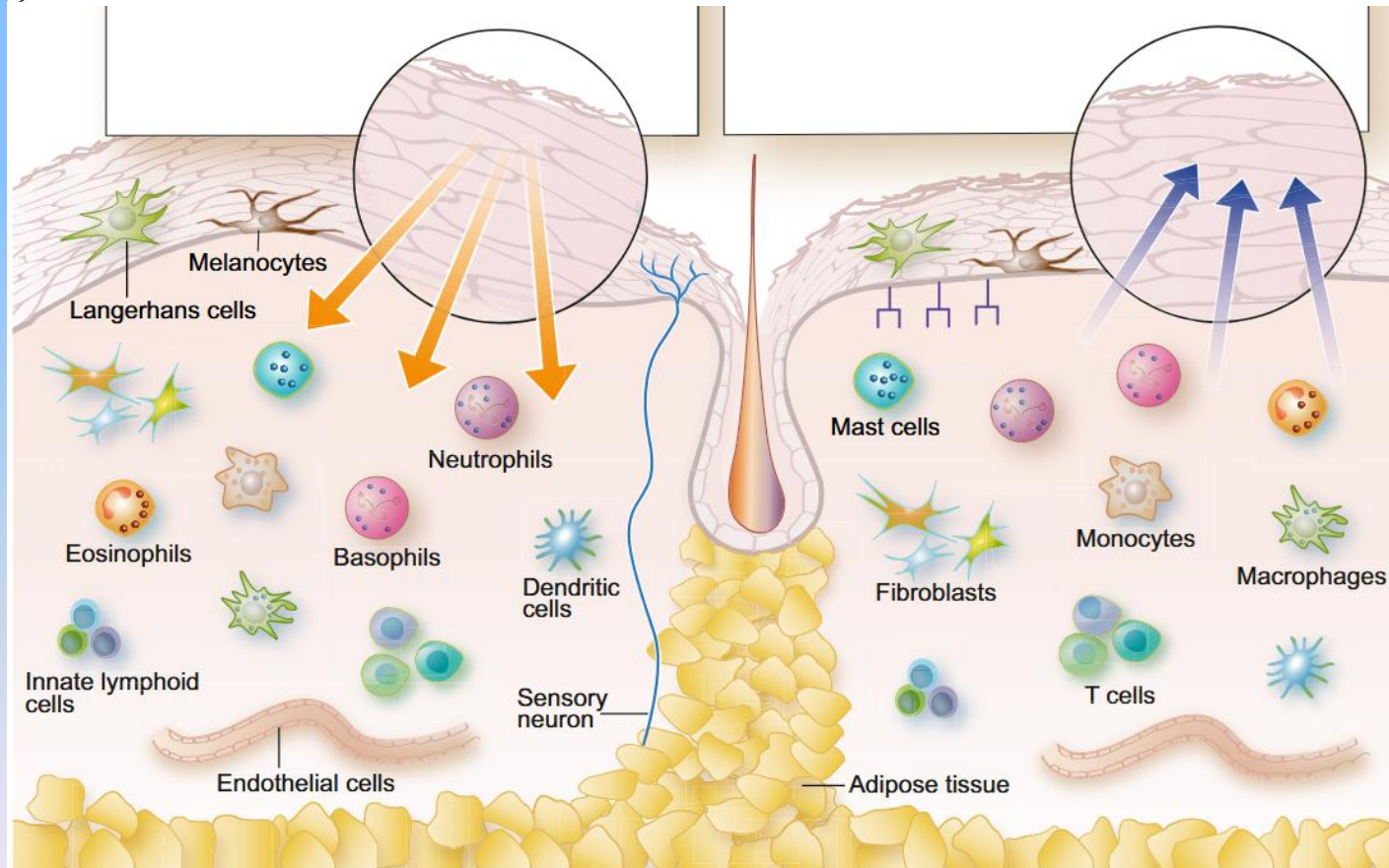
- TNF
- IL-6
- Pró-IL-1
- Pró-IL-18
- TSLP
- IL-25
- IL-33
- GM-CSF
- IL-10
- CCL27 = ligante de CCR10

The Central Roles of Keratinocytes in Coordinating Skin Immunity

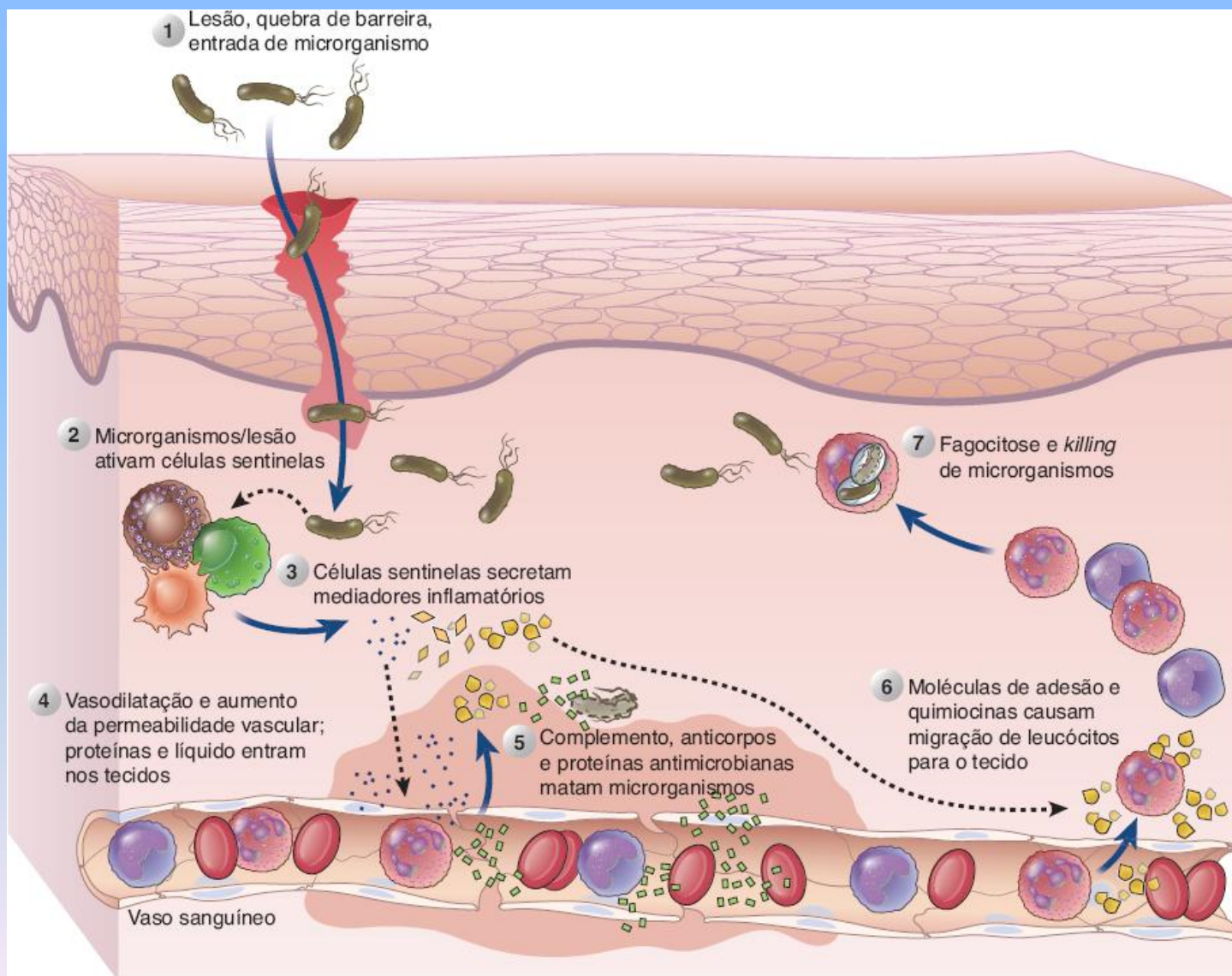
Jared Simmons¹ and Richard L. Gallo¹



JID Open



Resposta Inflamatória na Pele



“Homing” de Linfócitos Cutâneos

Raios ultravioletas B (UVB):

- Converte 7-desidrocolesterol presente na camada basal da pele em pré-vitamina D₃

D3-hidroxilases nas DCs:

- Convertem a pré-vitamina D₃ em 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol ou vitamina D ativa)

Vitamina D:

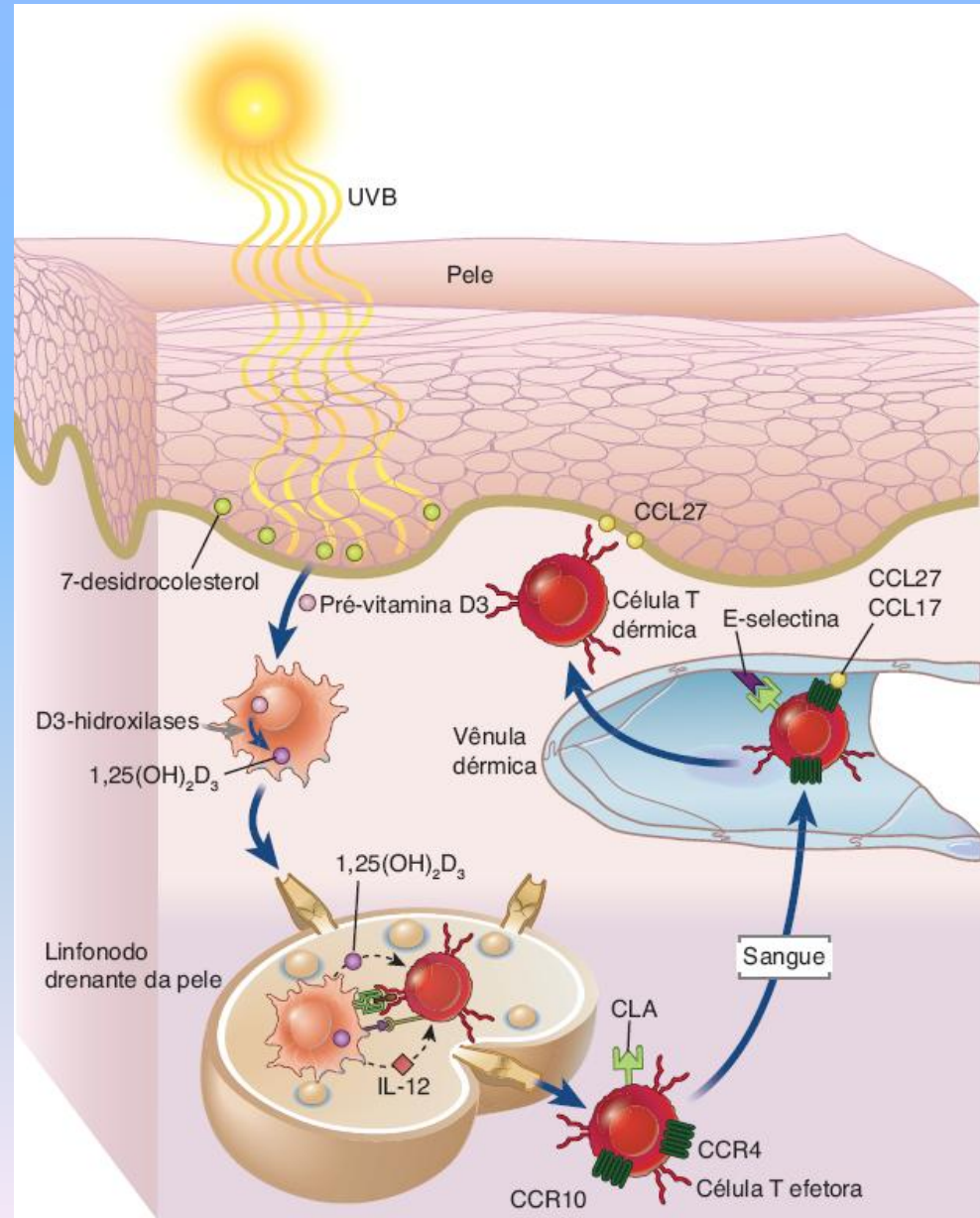
- Induz transcrição de CCR10 na célula T

IL-12:

- Induz antígeno leucocitário cutâneo (CLA) e CCR4

Células endoteliais venulares da derme

- Expressam E-selectina, CCL17 e CCL27 (ligantes de CLA, CCR10 e CCR4)



Características da Imunidade de Barreira

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	<i>Células epiteliais intestinais</i> : secreção de muco <i>Células M</i> : amostragem de antígenos luminais <i>Células de Paneth</i> : produção de defensas <i>IgM e IgA secretórias</i> : neutralização de microrganismos no lúmen <i>Subpopulações de células dendríticas</i> : amostragem de antígenos luminais; amostragem de antígenos na lâmina própria; indução de tolerância das células T; ativação de células T efetoras; indução de troca de classe de IgA nas células B; impressão de fenótipo 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	<i>Células epiteliais respiratórias ciliadas</i> : produção de muco e de defensas, e movimento de muco com microrganismos e partículas capturados para fora das vias respiratórias <i>IgA, IgM e IgG secretórias</i> : neutralização de microrganismos fora da barreira epitelial
Sistema imune cutâneo	Ampla área de superfície	Barreira epitelial estratificada escamosa queratinizante	<i>Queratinócitos</i> : produção de queratina, secreção de citocinas e defensas <i>Células de Langerhans</i> : amostragem de antígenos epidérmicos <i>Subpopulações de células dendríticas</i> : amostragem de antígenos dérmicos; indução de tolerância nas células T; ativação de células T efetoras; impressão de fenótipo de <i>homing</i> cutâneo em células T