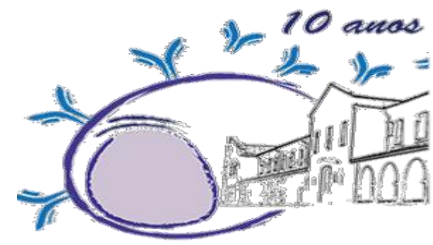


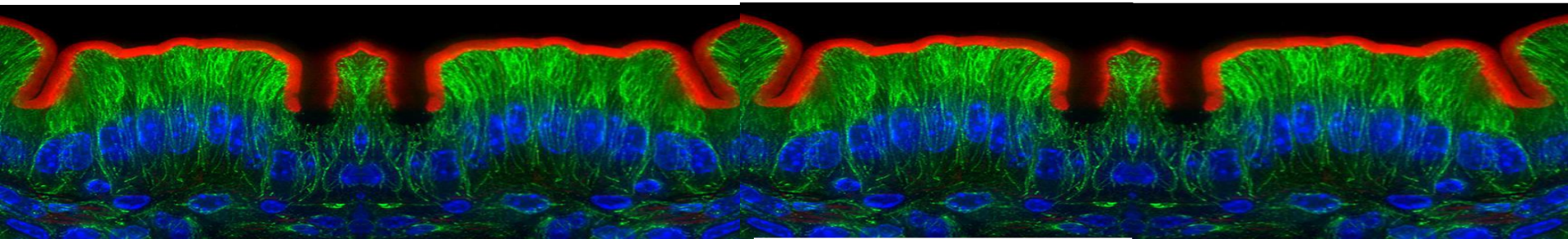
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E IMUNOLOGIA
PROGRAMA DE IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA



Imunidade de mucosa

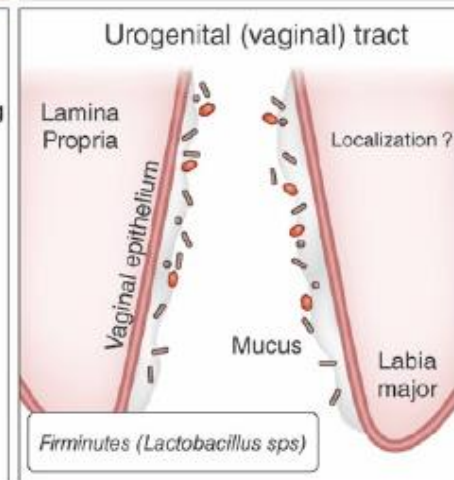
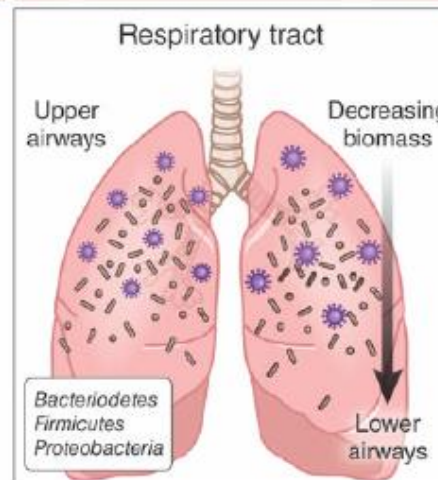
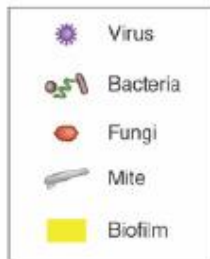
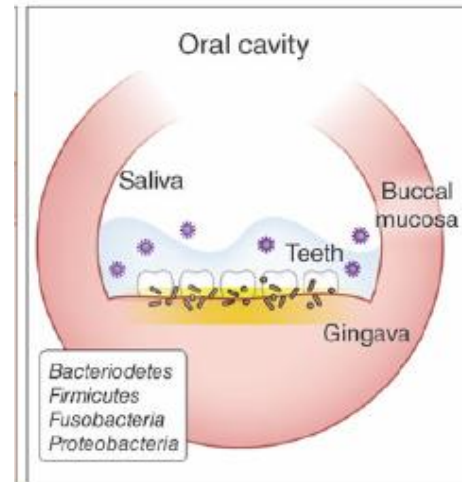
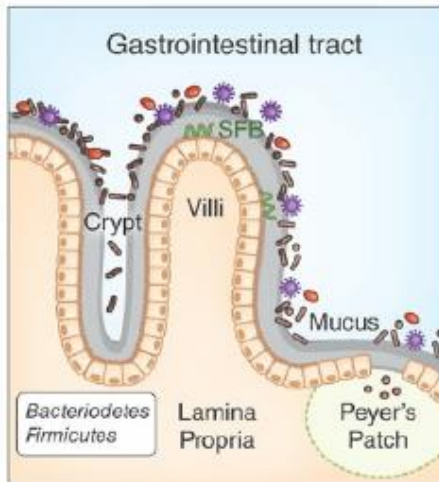
Dra. Daniela Carlos Sartori

28/02/2020



SURPERFÍCIES

MUCOSAS



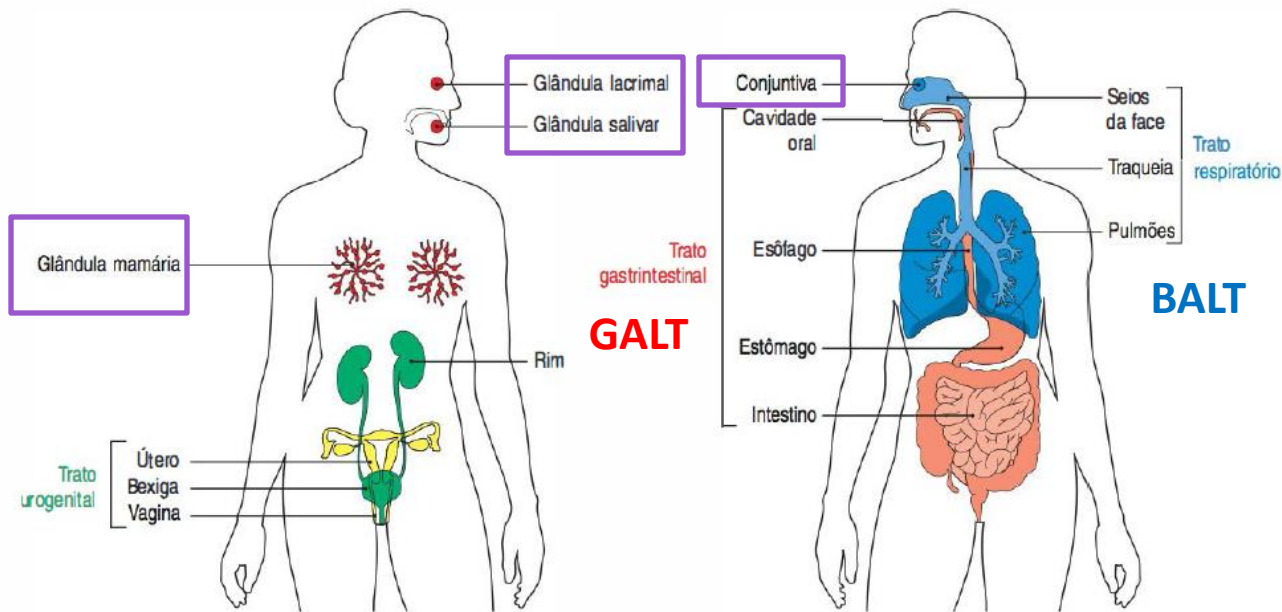
SISTEMA IMUNE REGIONAL

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, folicúlos 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
Sistema imune cutâneo	Grande área de superfície	Barreira epitelial escamosa	Queratinócitos: produção de queratina, secreção de citocina e defensina Células de Langerhans: reconhecimento de antígenos da epiderme

Os diferentes aspectos físicos da mucosa (mole, úmida e quente) favorecem a colonização e invasão por diferentes tipos de microrganismos.

SISTEMA IMUNE DE MUCOSA

Tecidos de mucosa do corpo humano



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

GALT: Tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal
(Placas de Peyer e folículos da LP)

BALT: Tecido linfóide associado ao trato respiratório (tonsilas e adenóides)

PROPRIEDADES DO TRATO GASTROINTESTINAL

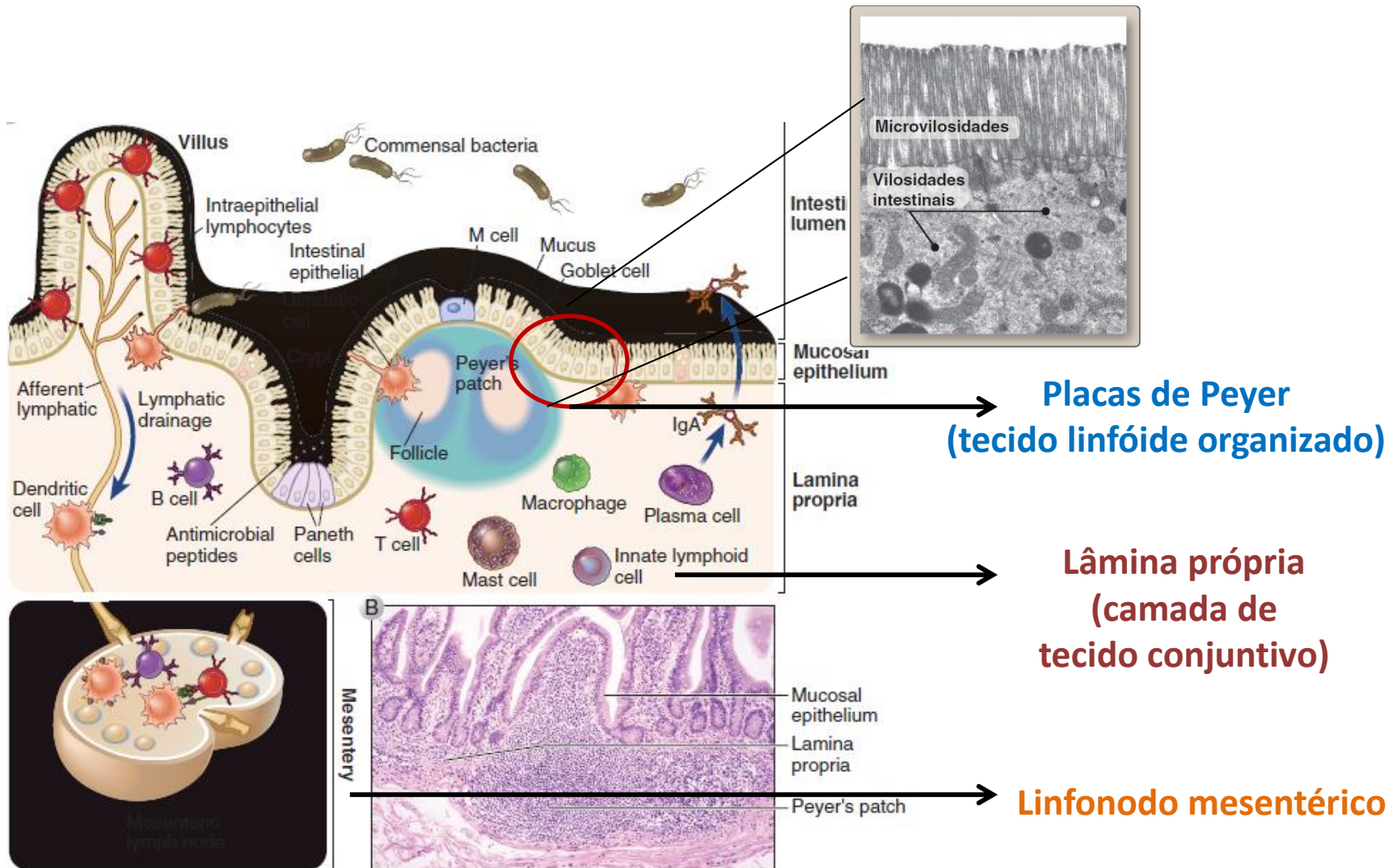


A maioria dos antígenos do TGI são derivados de alimentos e bactérias comensais, são altamente benéficos ao hospedeiro.

■ Possui 3 propriedades notáveis:

- 1) **Tolerância a antígenos alimentares:** estado de falta de resposta 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.

ANATOMIA DO TRATO GASTROINTESTINAL

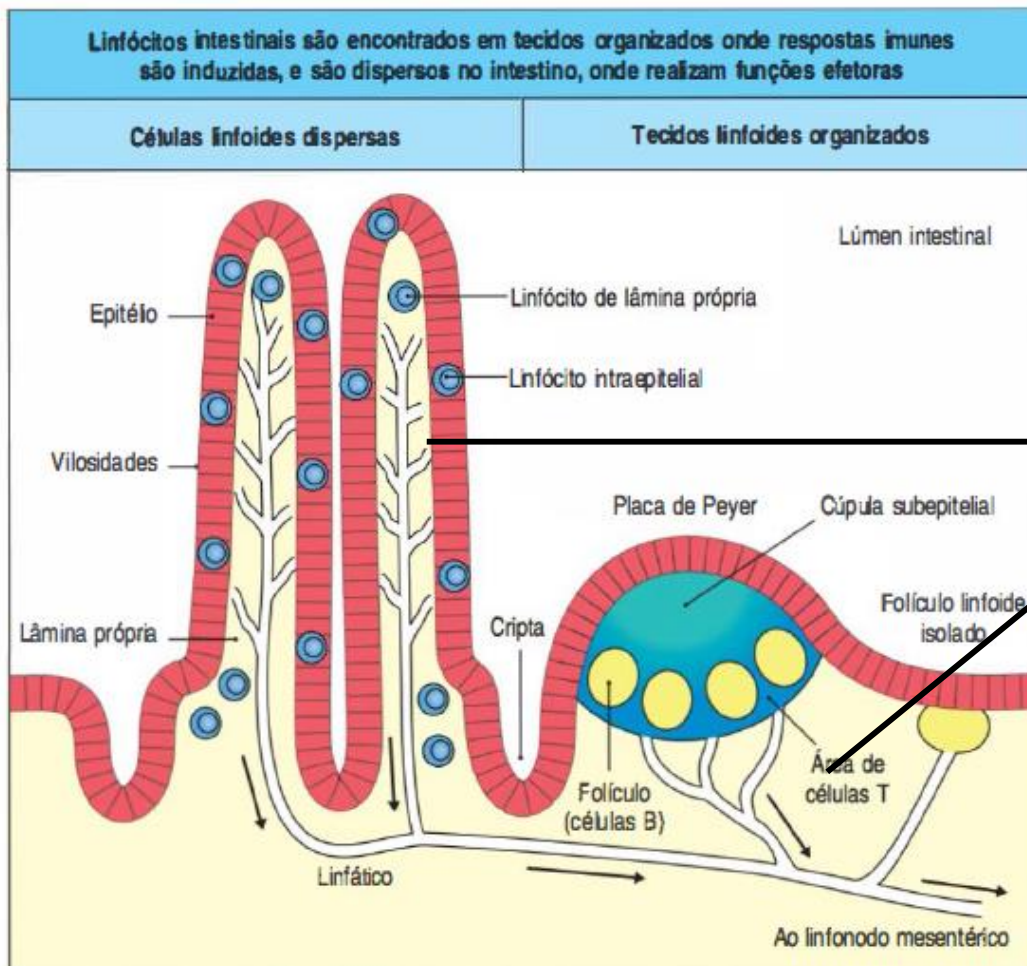


SISTEMA IMUNE DE MUCOSA: COMPARTIMENTOS

- 1. Epitélio:** composto por uma única camada de células (imunes e não-imunes)
- 2. Tecidos linfóides associados a mucosa (organizados): início da RI**
Tecidos linfóides secundários como as placas de peyer, folículos difusos (GALT), tonsilas ou adenóides (BALT)
- 3. Tecido conjuntivo subjacente (lâmina própria): efetuação da RI**
contém numerosos e dispersos linfócitos, células dendríticas, macrófagos e mastócitos .
- 4. Linfonodos drenantes (capsulados): tecidos linfóides secundários (mesentéricos no intestino)**

TRANSPORTE E APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENO

Os agregados linfóides das mucosas diferem morfológicamente daqueles do sistema linfóide sistêmico, visto que recebem os antígenos através do epitélio.



Rede de vasos
linfáticos
(conexão)



Fase de indução
da resposta imune
(apresentação por DC
aos linfócitos T ou B)

CÉLULAS EPITELIAIS ESPECIALIZADAS

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

1. Células epiteliais absorptivas

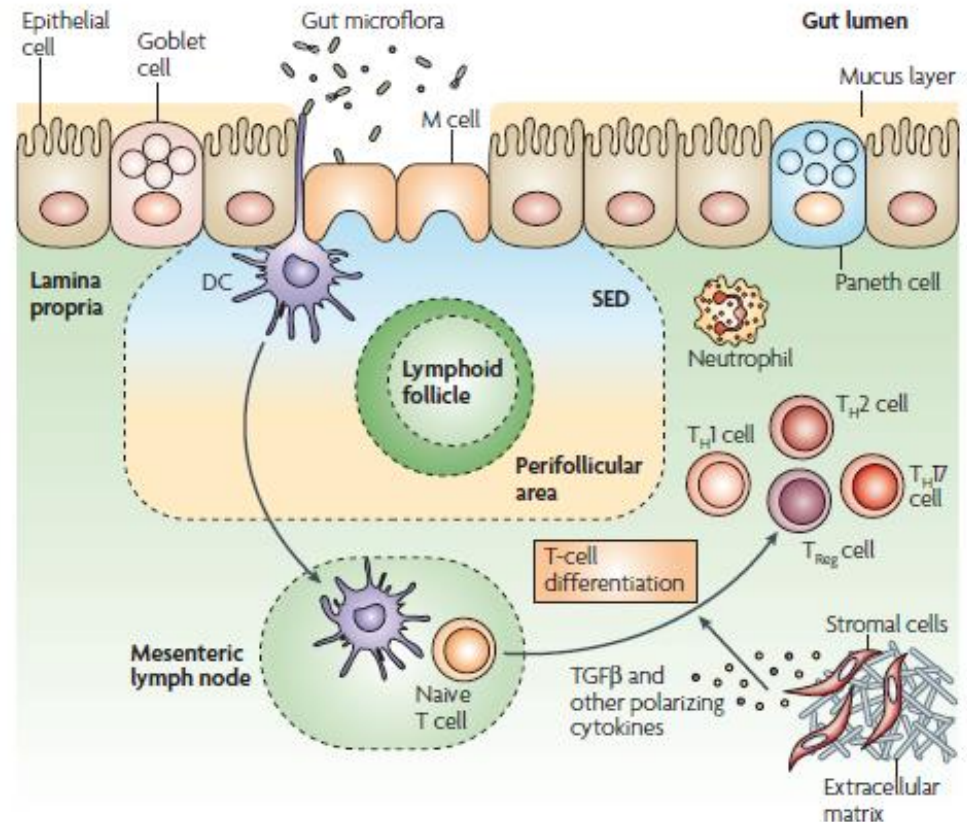
(enterócitos): absorção de nutrientes e secreção de enzimas hidrolíticas

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.



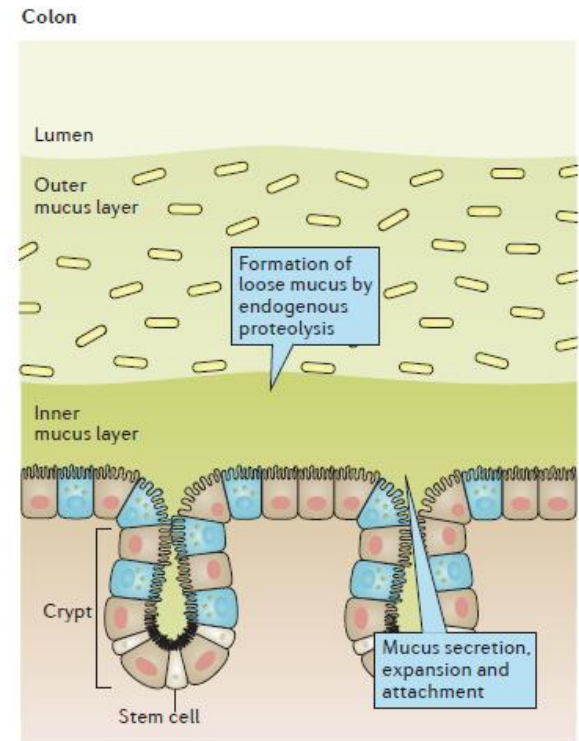
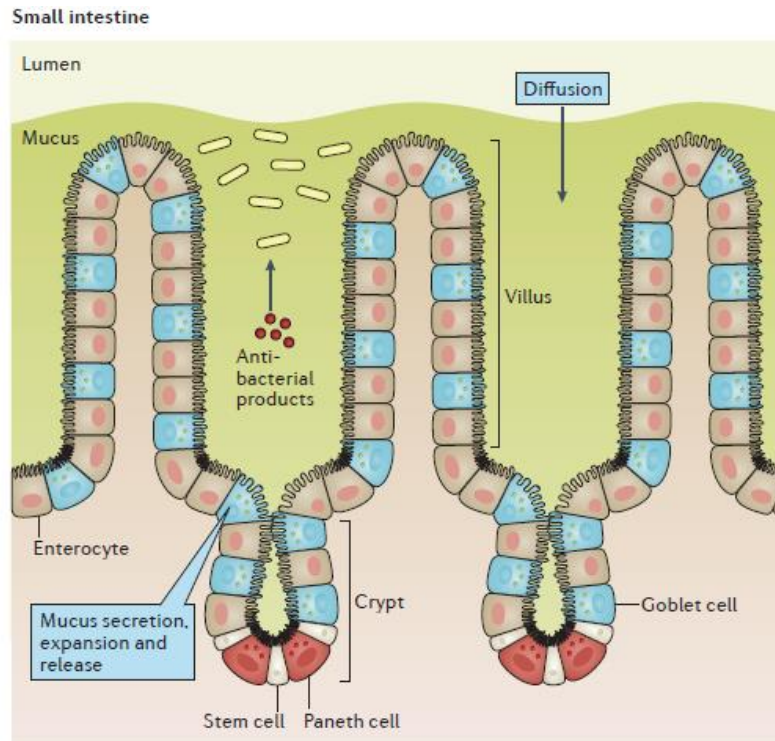
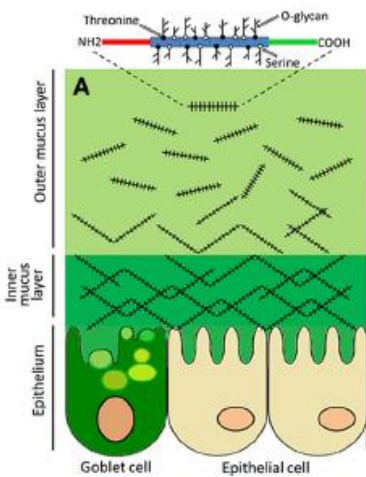
BARREIRAS FÍSICAS

(MUCO)

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

✓ **Glicocálice:** composto de mucinas ligadas a glicolípídeos MUC-1 (estrutural)

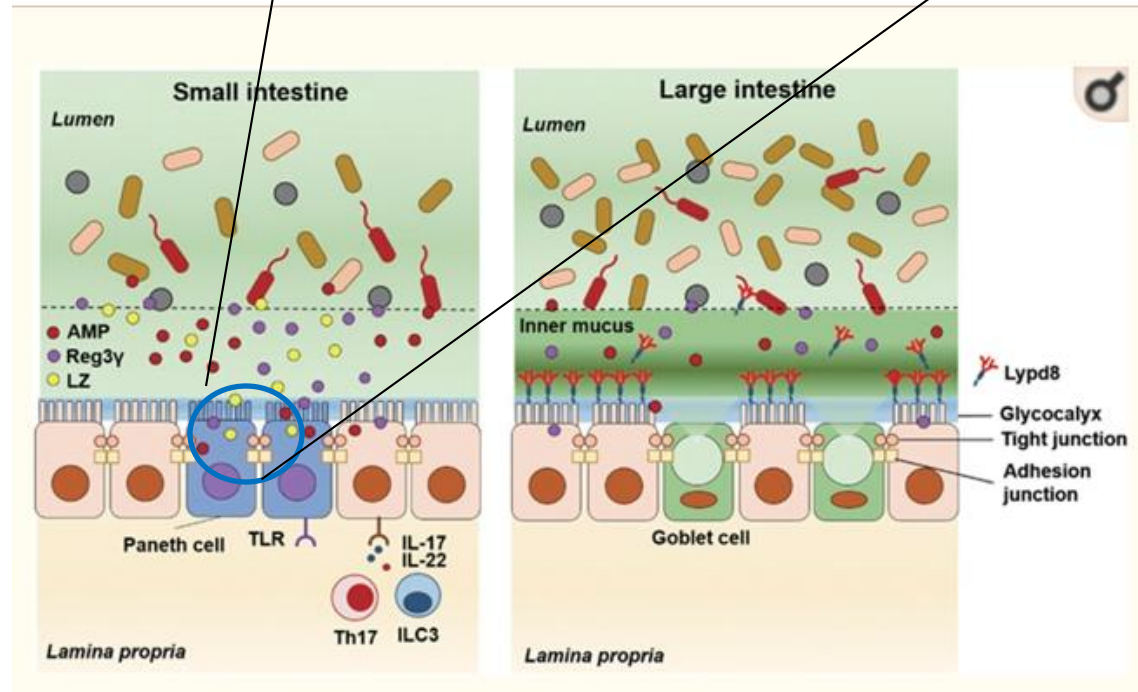
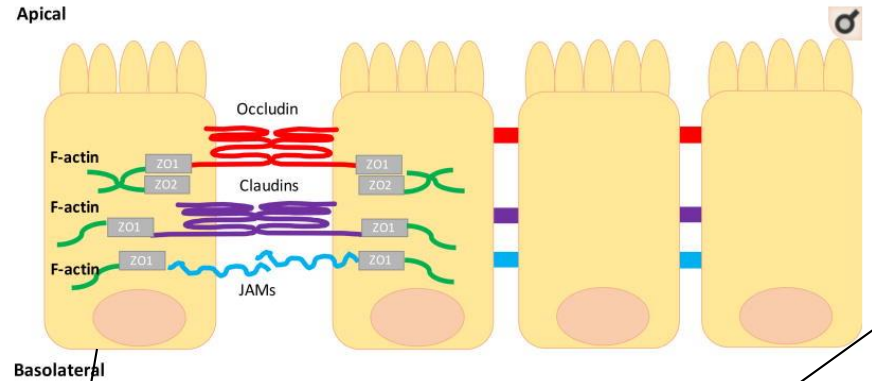
- 1) Prevenção do contato com microrganismos
- 2) Exposição de substâncias antimicrobianas (IgA e AMP)



PROTEÍNAS DE JUNÇÃO CELULAR

✓ **Junções de oclusão**
(firme adesão entre as
Células epiteliais):
Ocludinas e claudinas

✓ **Junções ancoradoras**
(ligação ao citoesqueleto):
Zona ocludens (ZO-1)
E-caderina

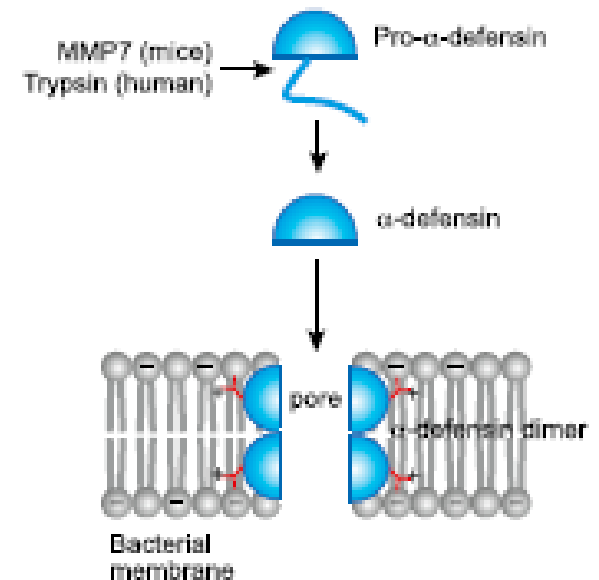
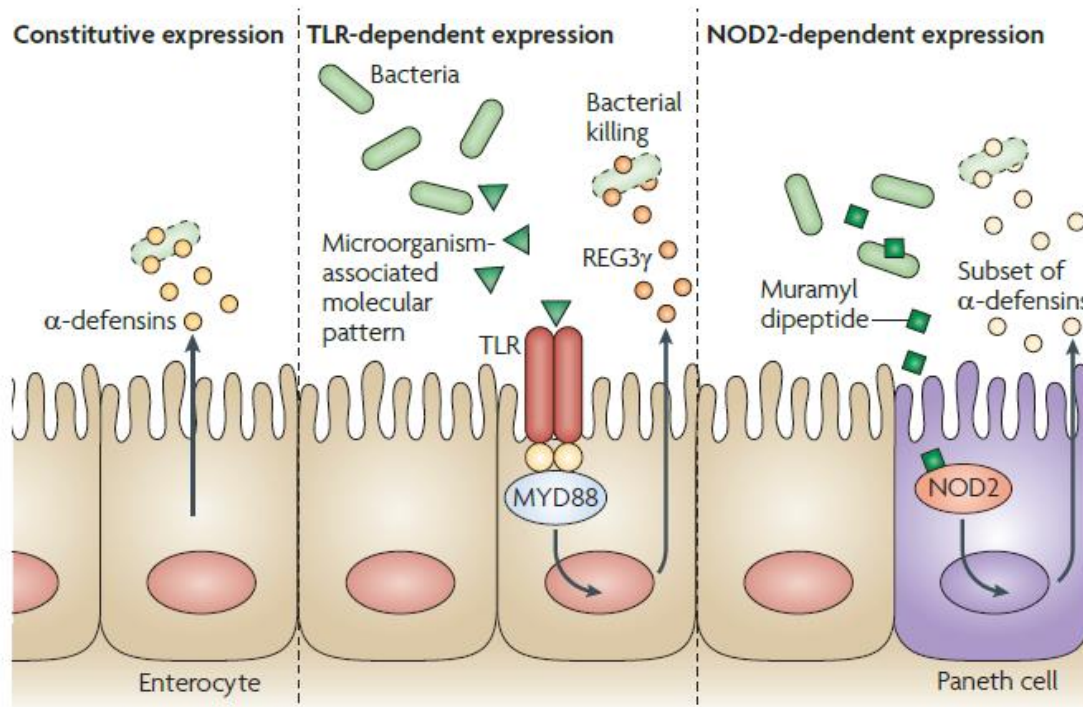


BARREIRAS QUÍMICAS (peptídeos antimicrobianos)

✓ **Alfa-defensinas**
(intestino delgado):
constitutiva por
células de Paneth

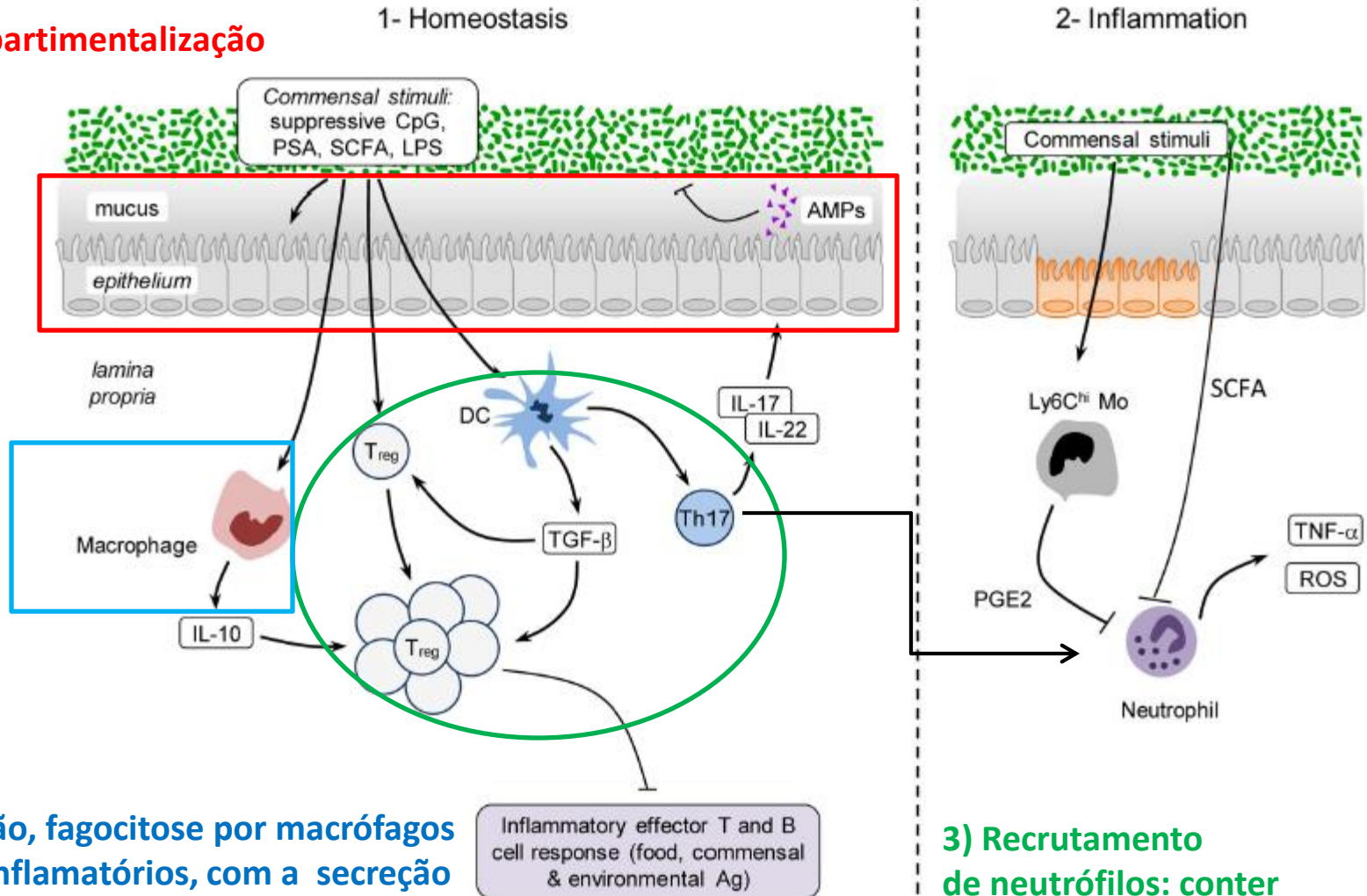
✓ **Beta-defensinas**
(intestino grosso):
constitutiva ou induzida

✓ **REG3g**: lectina do tipo C
induzido por sinais via
TLR



HOMEOSTASE INTESTINAL

1) Compartimentalização



2) Detecção, fagocitose por macrófagos anti-inflamatórios, com a secreção de citocinas anti-inflamatórias

3) Recrutamento de neutrófilos: conter e evitar a sua disseminação

EXPRESSÃO

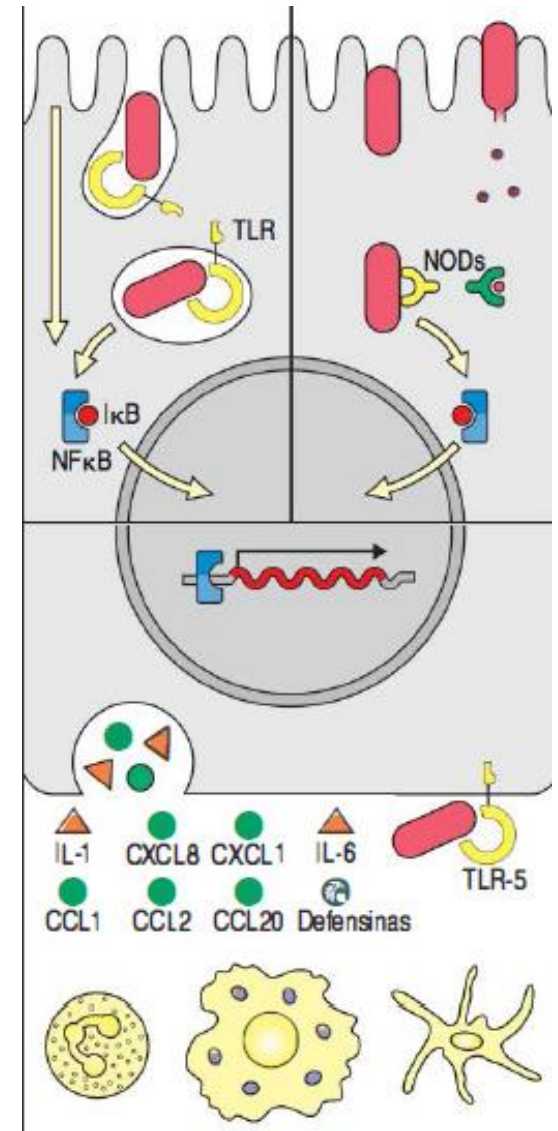
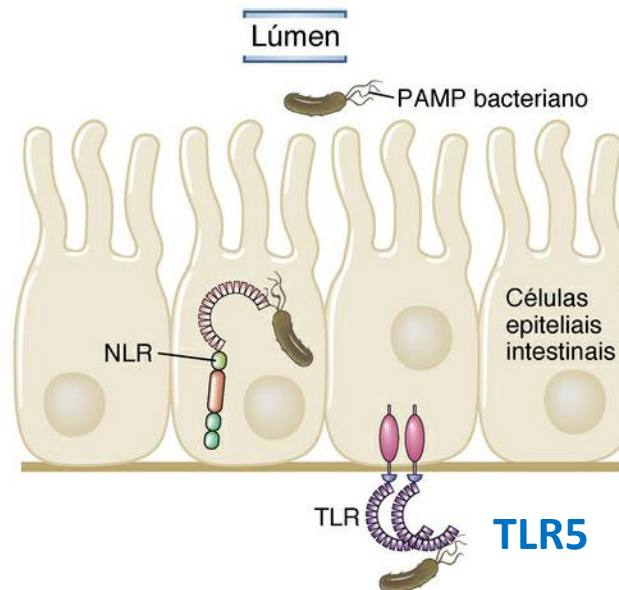
DIFERENCIAL DE TLR

As respostas ao TLR no intestino também parecem ser reguladas por níveis de expressão ou expressão compartimentalizada somente em determinados locais.

✓ **Expressão basolateral**
(TLR5)

✓ **Expressão fagossomal**
(TLR9)

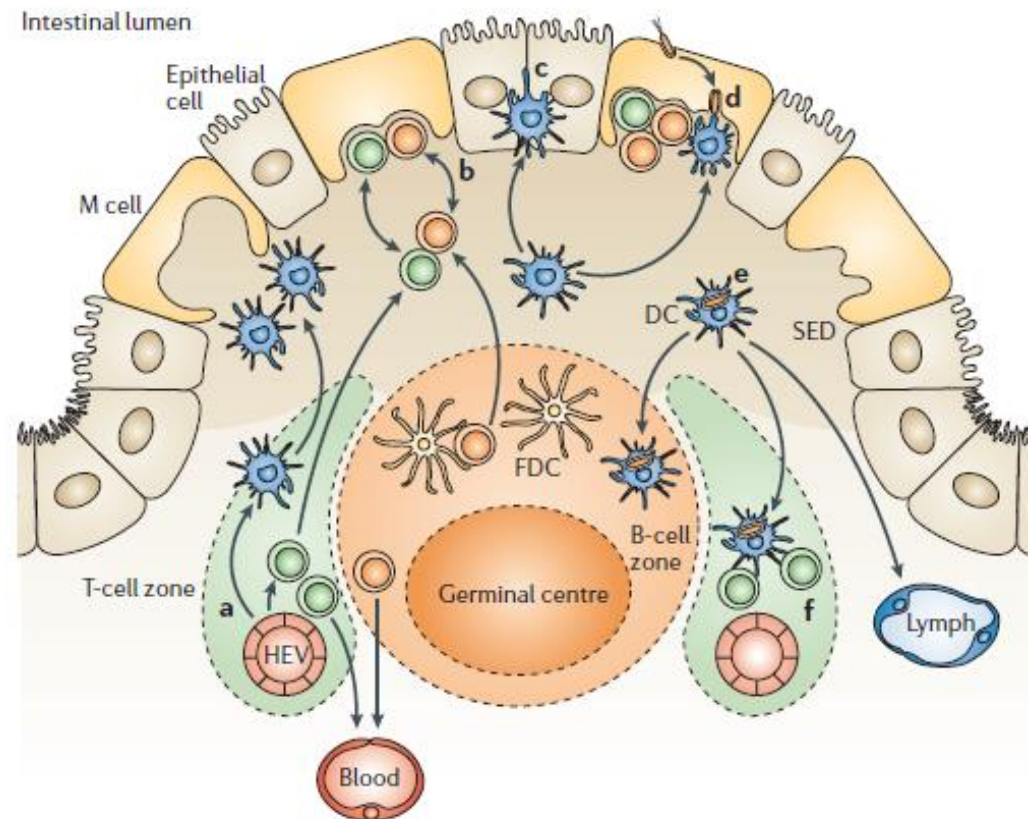
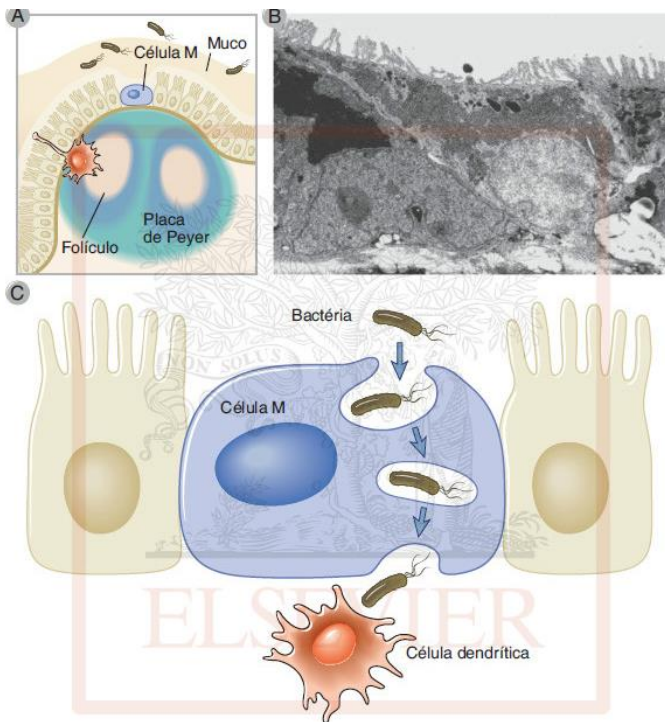
✓ **Expressão intracelular**
(NOD1 ou NOD2)



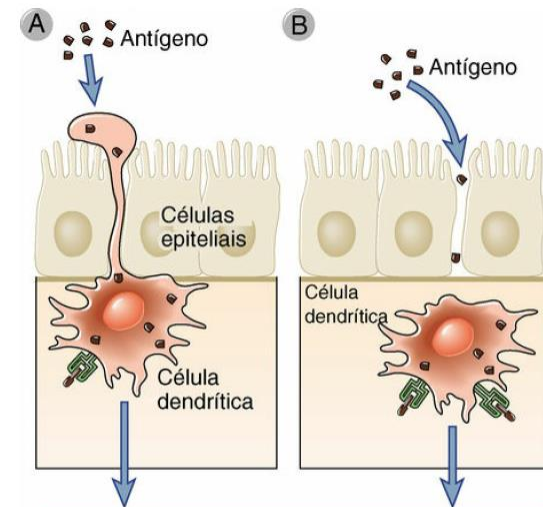
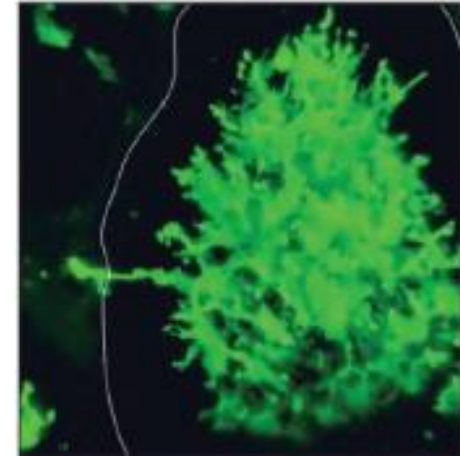
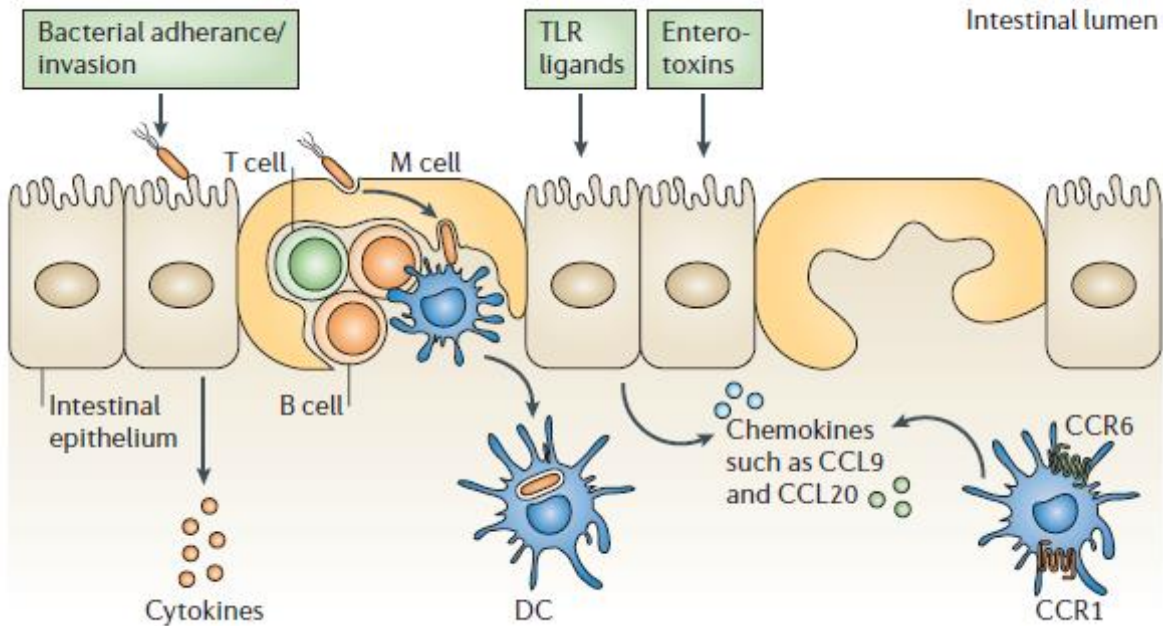
VIAS DE CAPTAÇÃO DE ANTÍGENOS

- 1) **Células M:** micropregas especializada pela captura de vírus, bactérias e produtos microbianos solúveis (reconhecimento via GP2).
- 2) **Endocitose e exocitose de macromoléculas (processo denominado transcitose):** sem processamento e apresentação

Epitélio de cúpula



LOCALIZAÇÃO E APRESENTAÇÃO POR DC

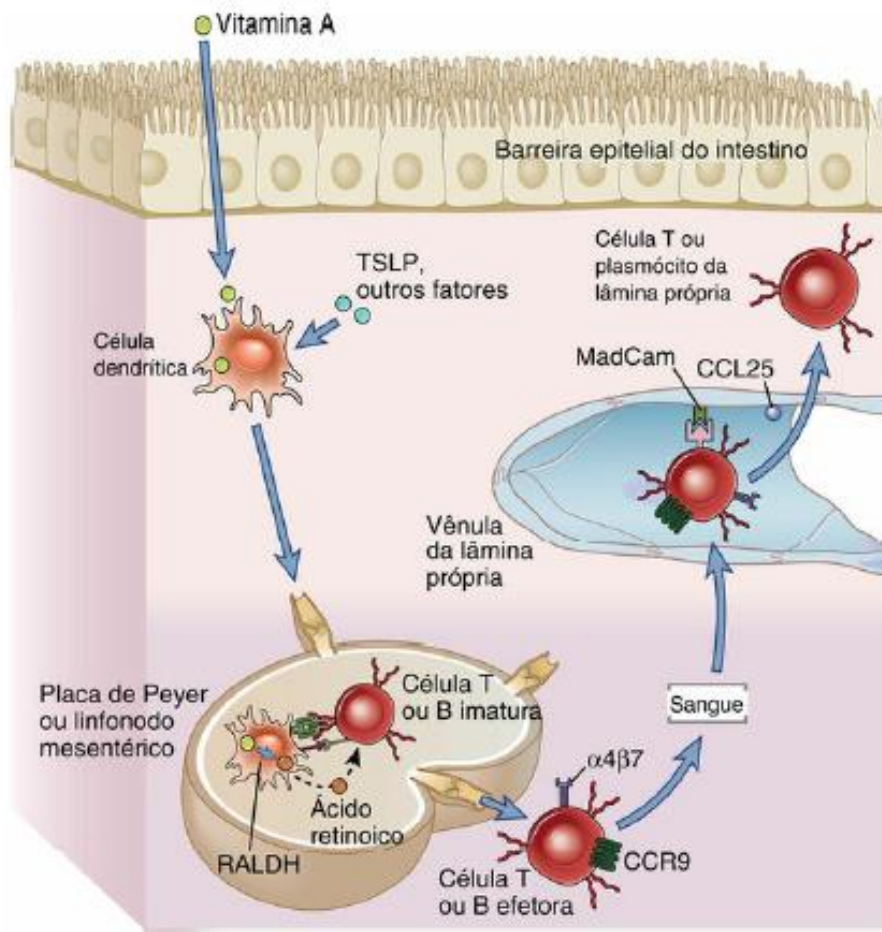


Apresentação de antígeno às células T em tecidos linfóides associados à mucosa ou a linfonodos mesentéricos

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

ATIVACÃO E MIGRAÇÃO DE LINFÓCITOS

- 1) **RALDH (retinol desidrogenase):** células epiteliais e DC do intestino expressam essa enzima necessária para a síntese de ácido retinóico à partir da vitamina A



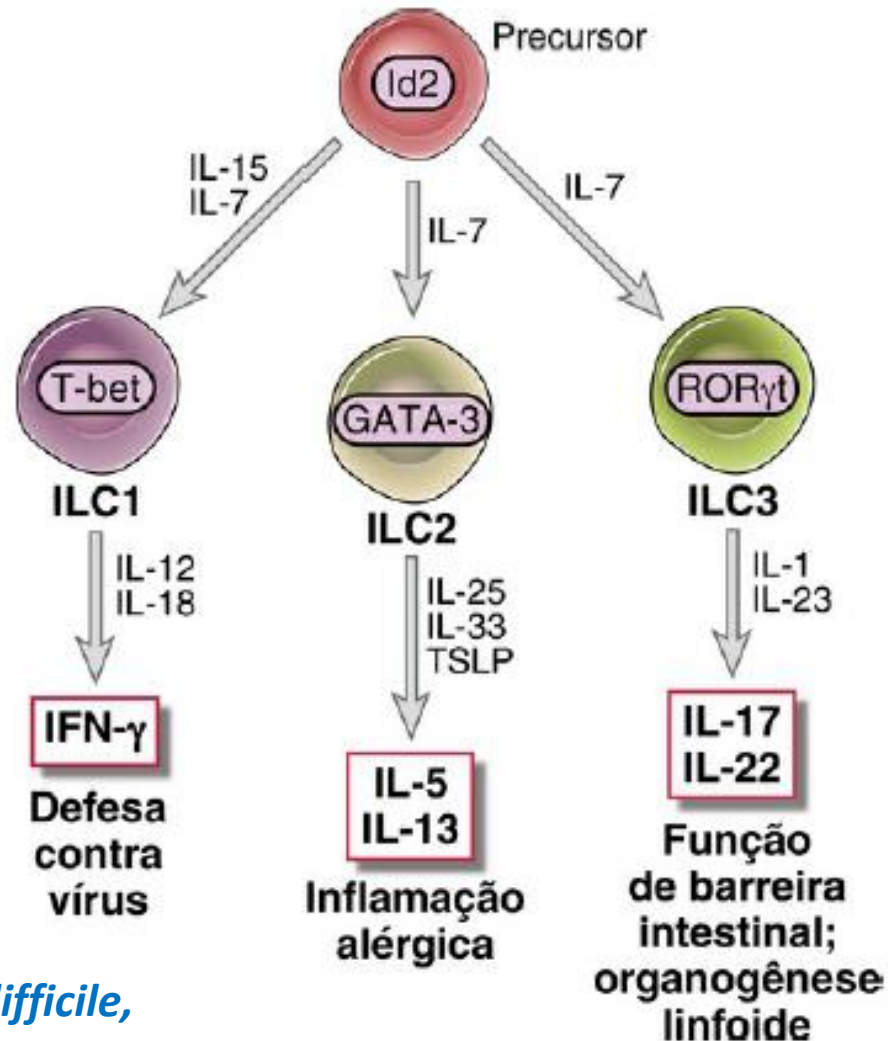
- 2) Migração sítio-específica de linfócitos intestinais (linfócitos B e T)

Integrina $\alpha 4\beta 7$: liga a MadCam (endotélio)

CCR9 (linfócito) : quimiocina CCL25 (intestino delgado)

CCR10 (linfócito) : quimiocina CCL28 (intestino grosso)

TIPOS DE CÉLULAS LINFÓIDES INATAS (ILC)



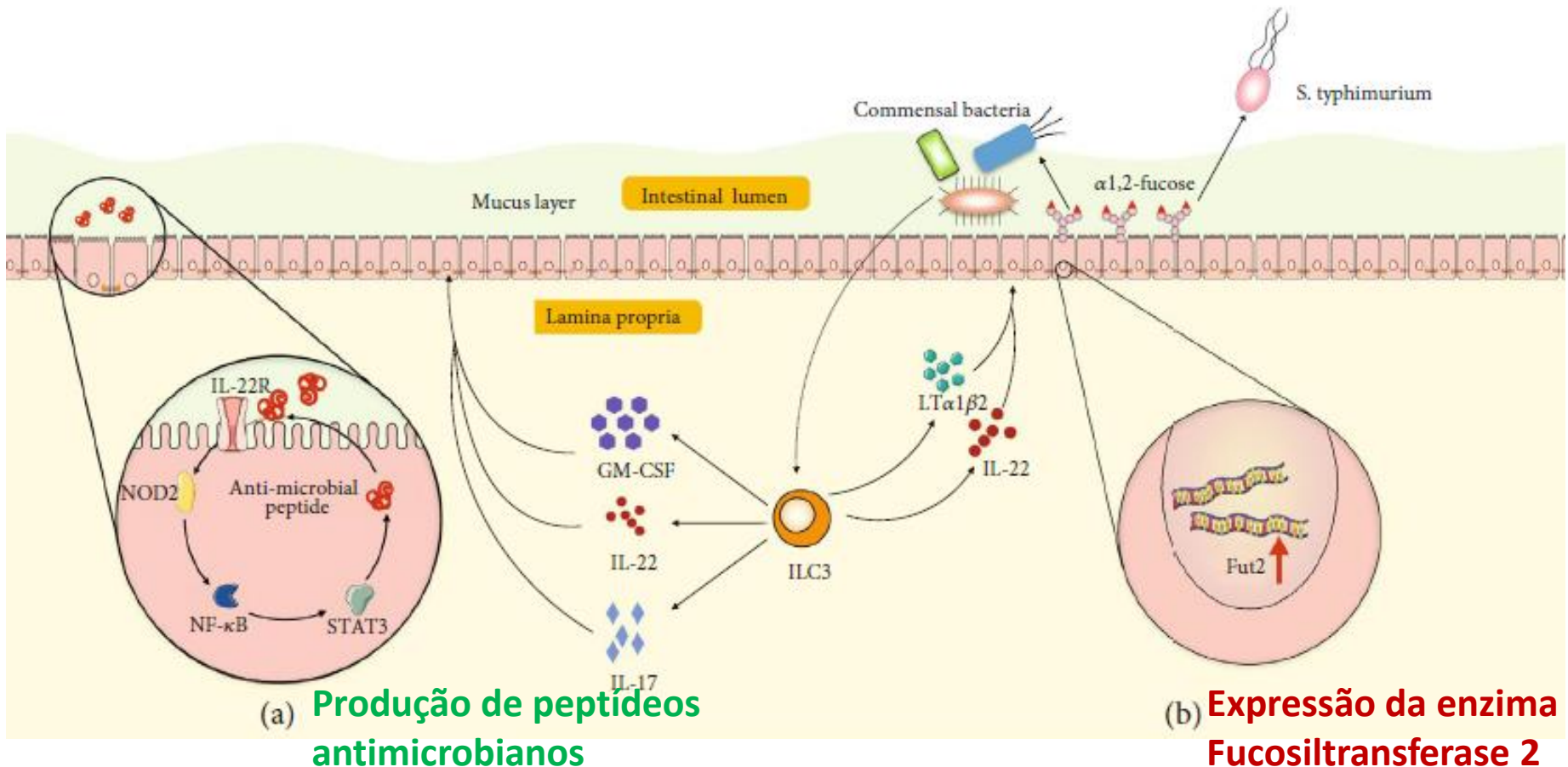
Clostridium difficile,
Listeria monocytogenes
Toxoplasma gondii

Clostridium rodentium

FUNÇÃO DA ILC3 NO INTESTINO

Há 2 subpopulações de ILC3 no intestino:

- 1) Com expressão de NCR (natural cytotoxicity receptors), produzem IL-22 e são importantes na proteção contra infecções bacterianas intestinais
- 2) Sem expressão de NCR, expressam ROR-gt e produzem ambas citocinas IL-22, IL-17 e LT

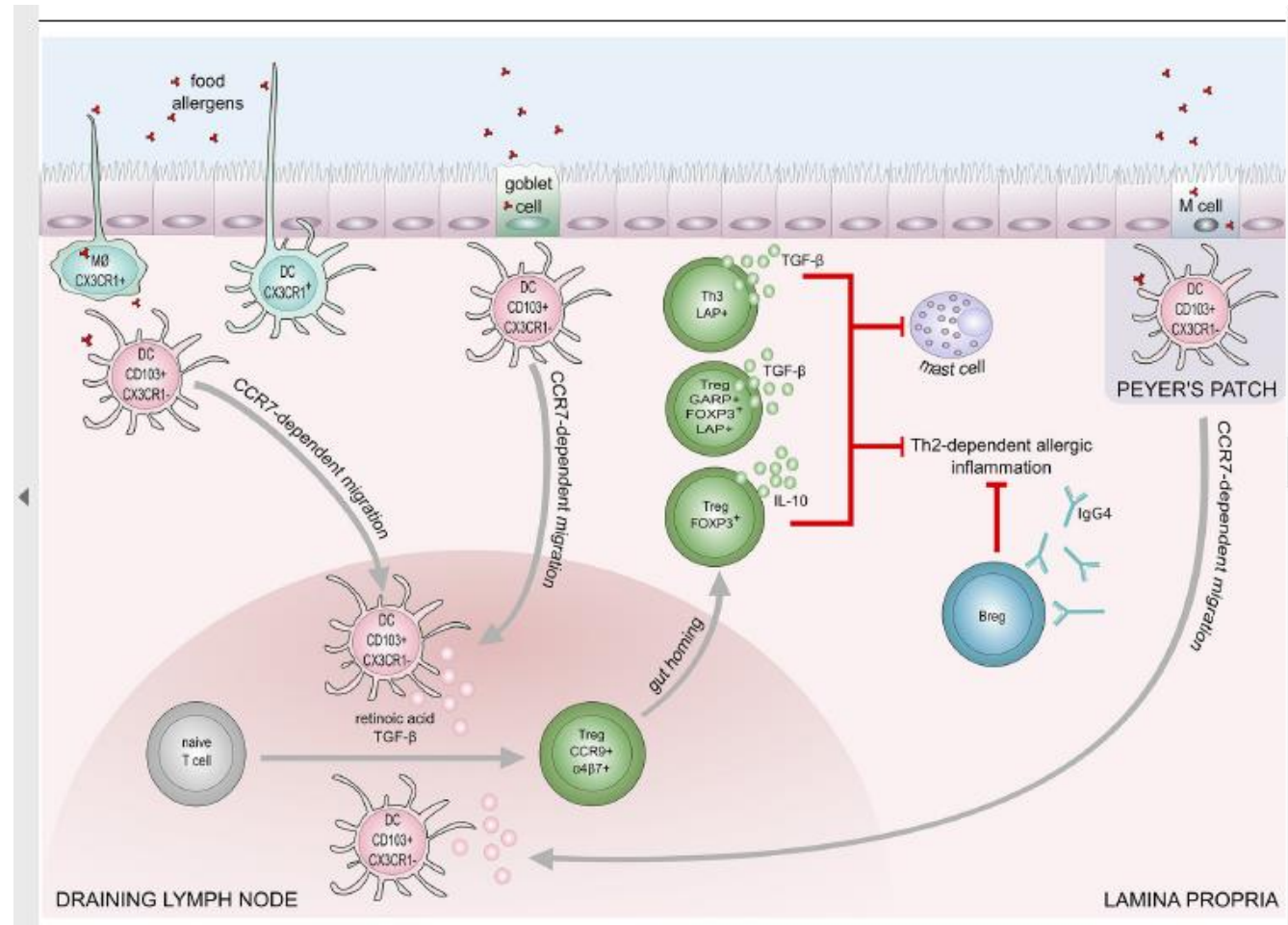


TOLERÂNCIA ORAL

Tolerância oral: é uma resposta fisiológica de não responsividade frente a antígenos alimentares que ocorre no intestino (delgado)

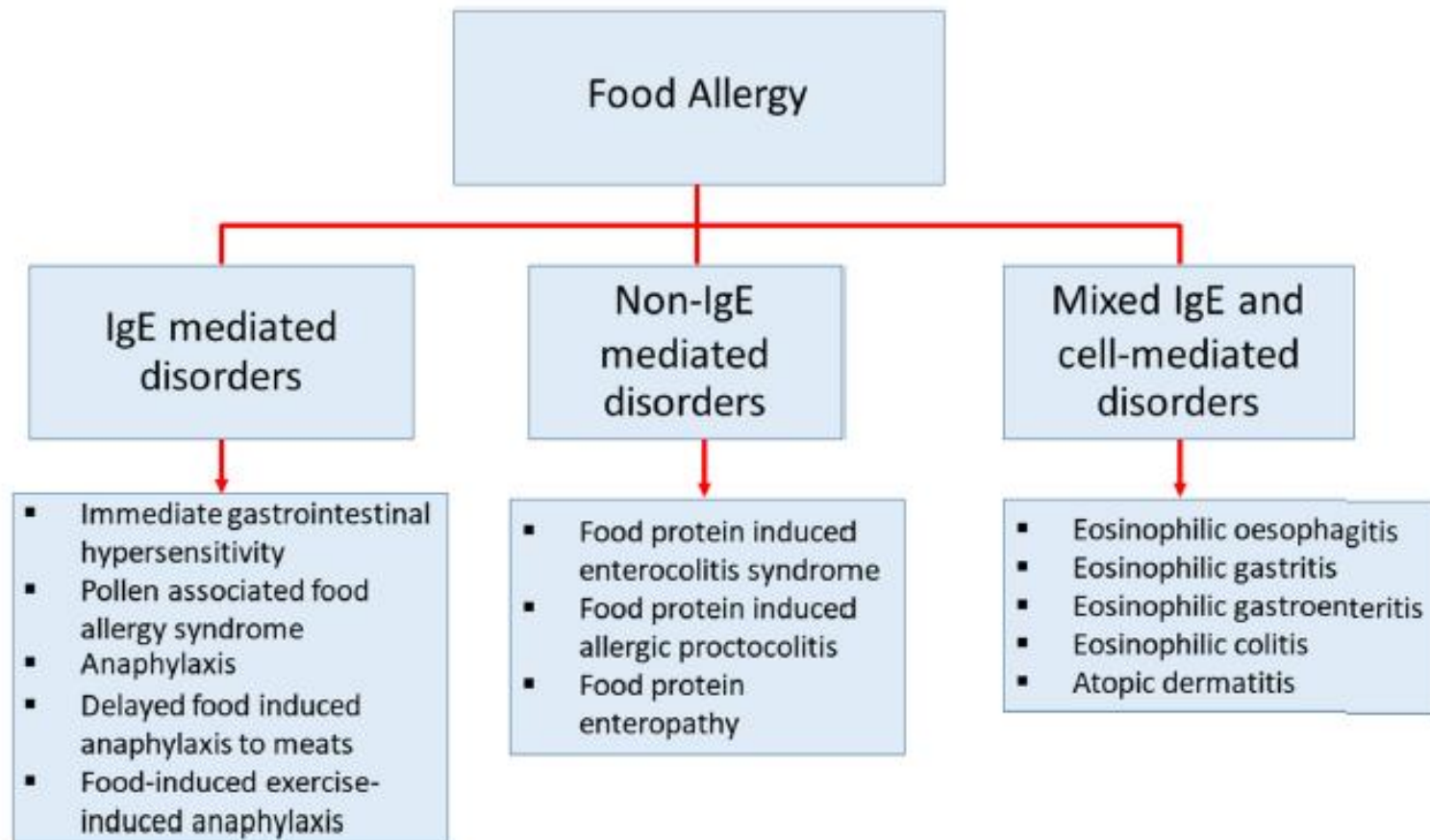
1) Captura por MO e DC tolerogênicas:
TGF- β
Ácido retinóico (RA)

2) Linfócitos Treg:
IL-10, TGF- β
(supressão de Th2)



CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇAS

Alergia alimentar: é definida como uma resposta imune adversa em resposta às proteínas alimentares ingeridas (leite de vaca -caseína, proteínas do soro do leite-lactoglobulina, ovo, amendoim, soja, nozes, peixes e frutos do mar)

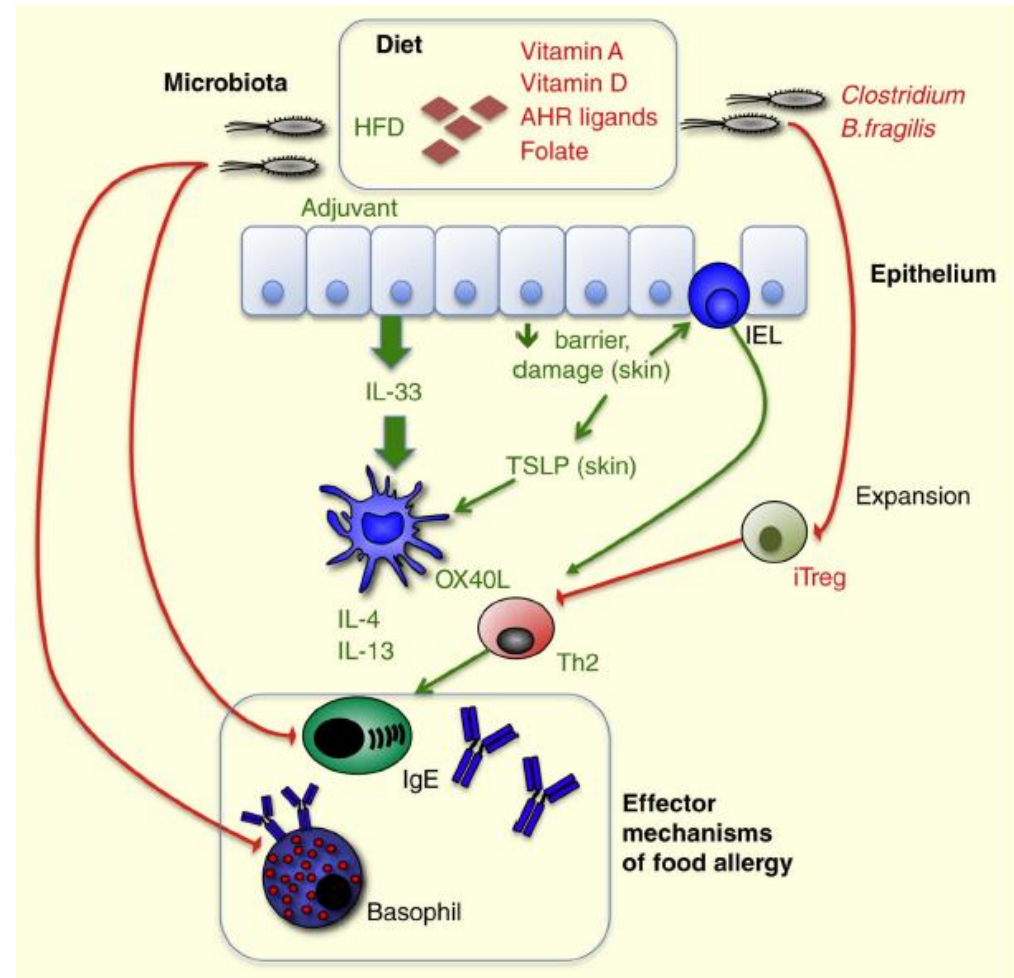


ALERGIA ALIMENTAR

1) Mecanismo: Linfócitos Th2 e produção de IgE específica para antígenos ingeridos

2) Fase de sensibilização: Produção e ligação da IgE
Fase efetora: ativação de mastócitos

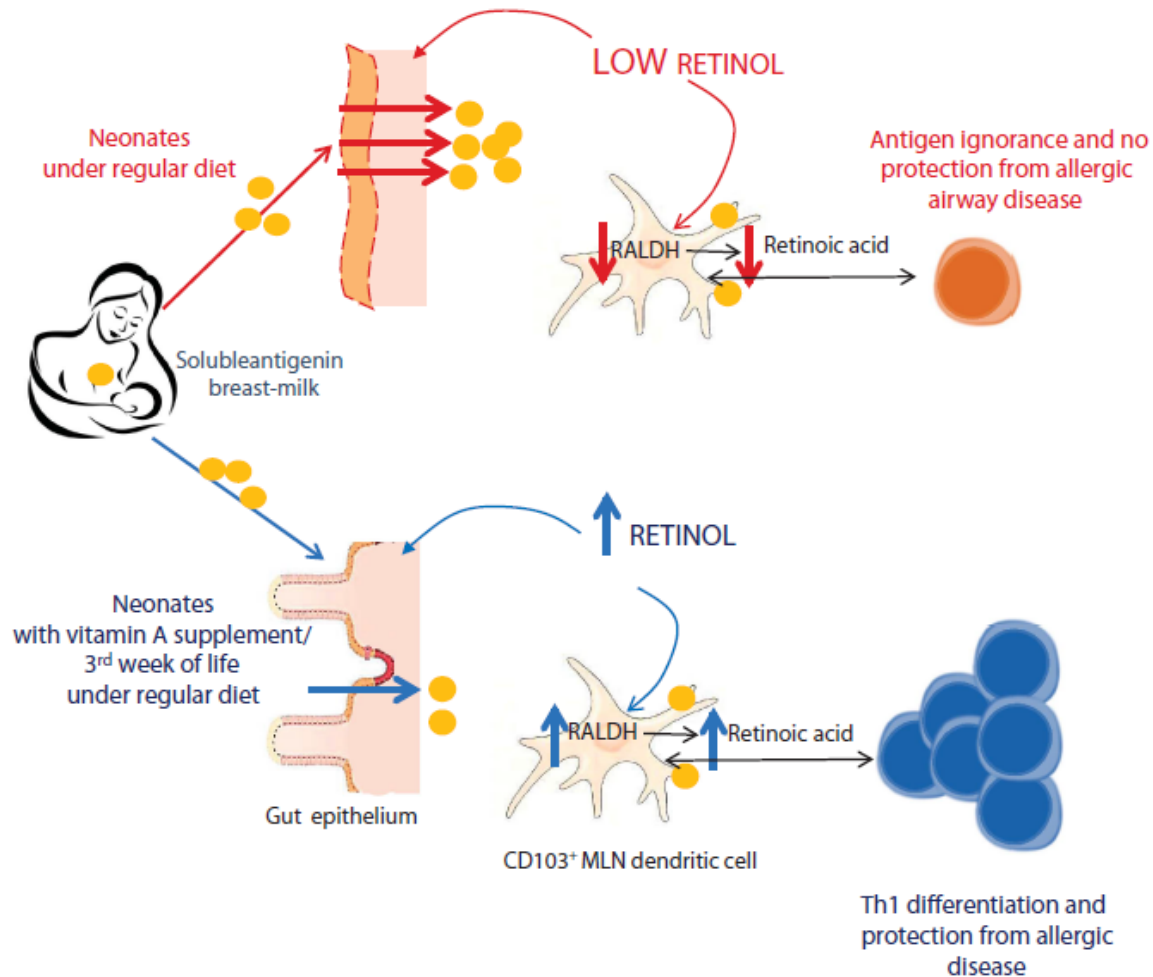
3) Manifestações clínicas:
Locais (diarréia e vômito)
Sistêmicas (urticária e anafilaxia)



TSLP: linfopietina tímica estromal

Oral tolerance is inefficient in neonatal mice due to a physiological vitamin A deficiency

M Turfkruyer¹, A Rekima¹, P Macchiaverni², L Le Bourhis¹, V Muncan³, GR van den Brink³, MK Tulic^{1,4} and V Verhasselt^{1,4}

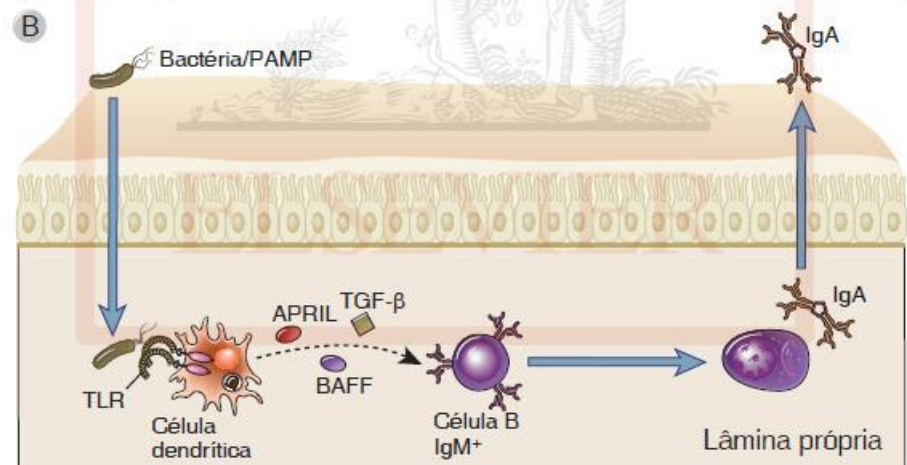
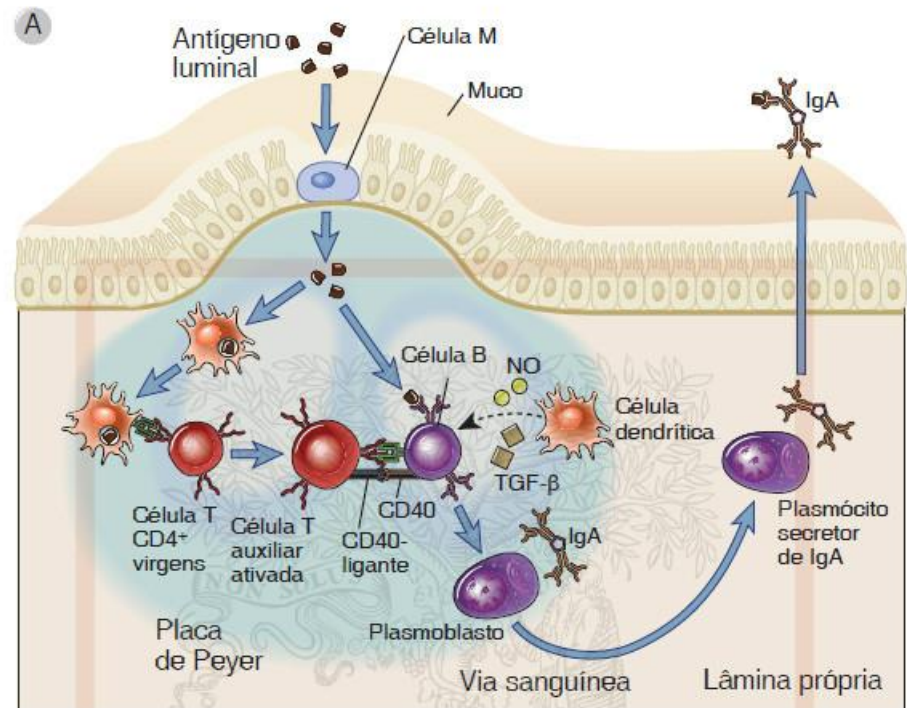
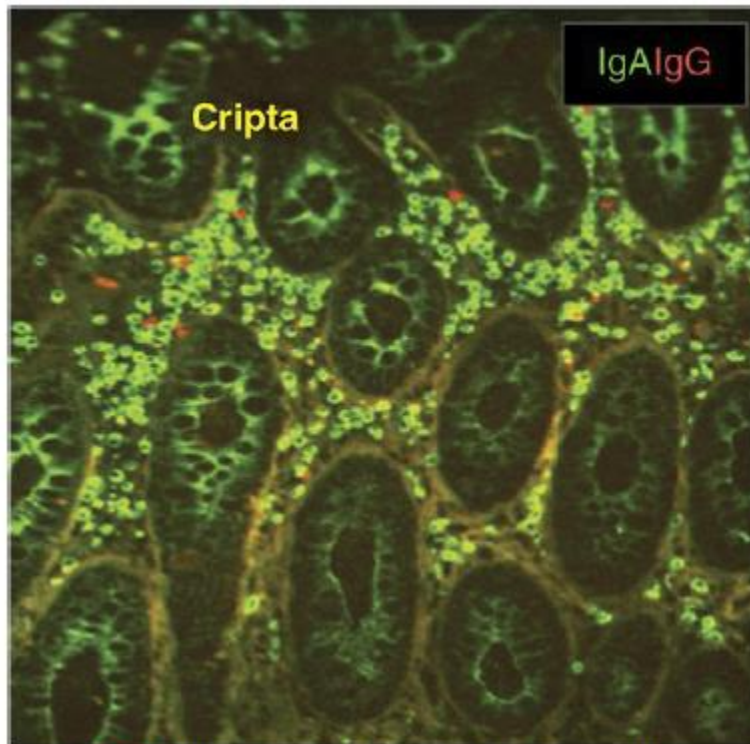


IMUNIDADE SECRETÓRIA:

IgA

A: T-dependente com produção de IgA da alta afinidade (hipermutação somática)

B: T-independente com produção de IgA da baixa afinidade (ativação de DC via ligantes de TLR)



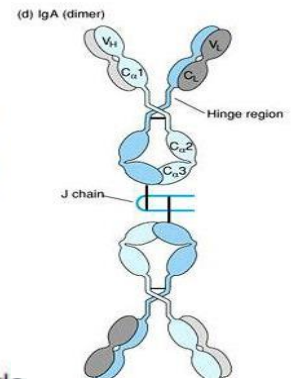
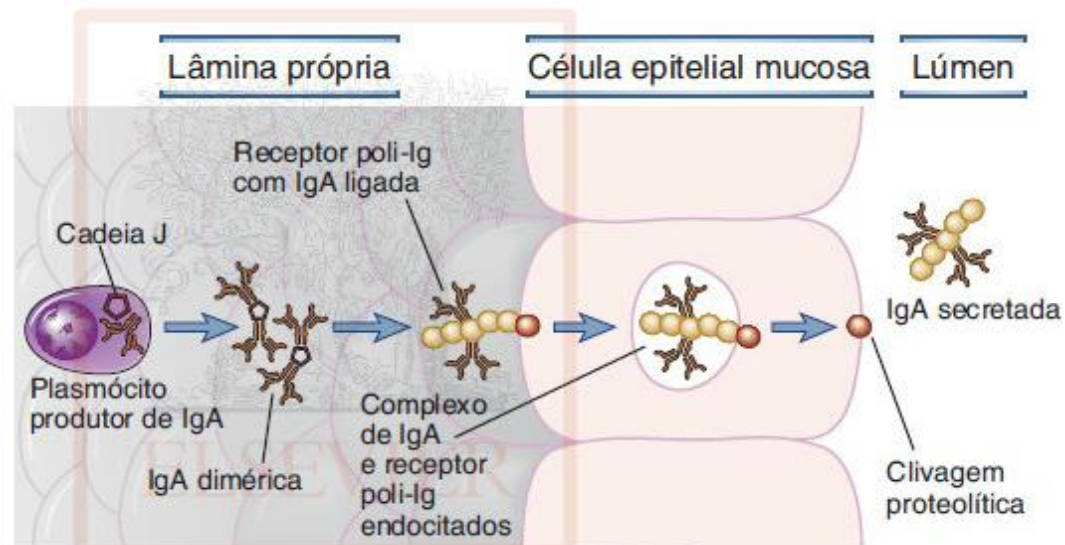
TRANSPORTE DA IgA SECRETORA

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 e IgM, impede a proteólise por enzimas no lúmen.



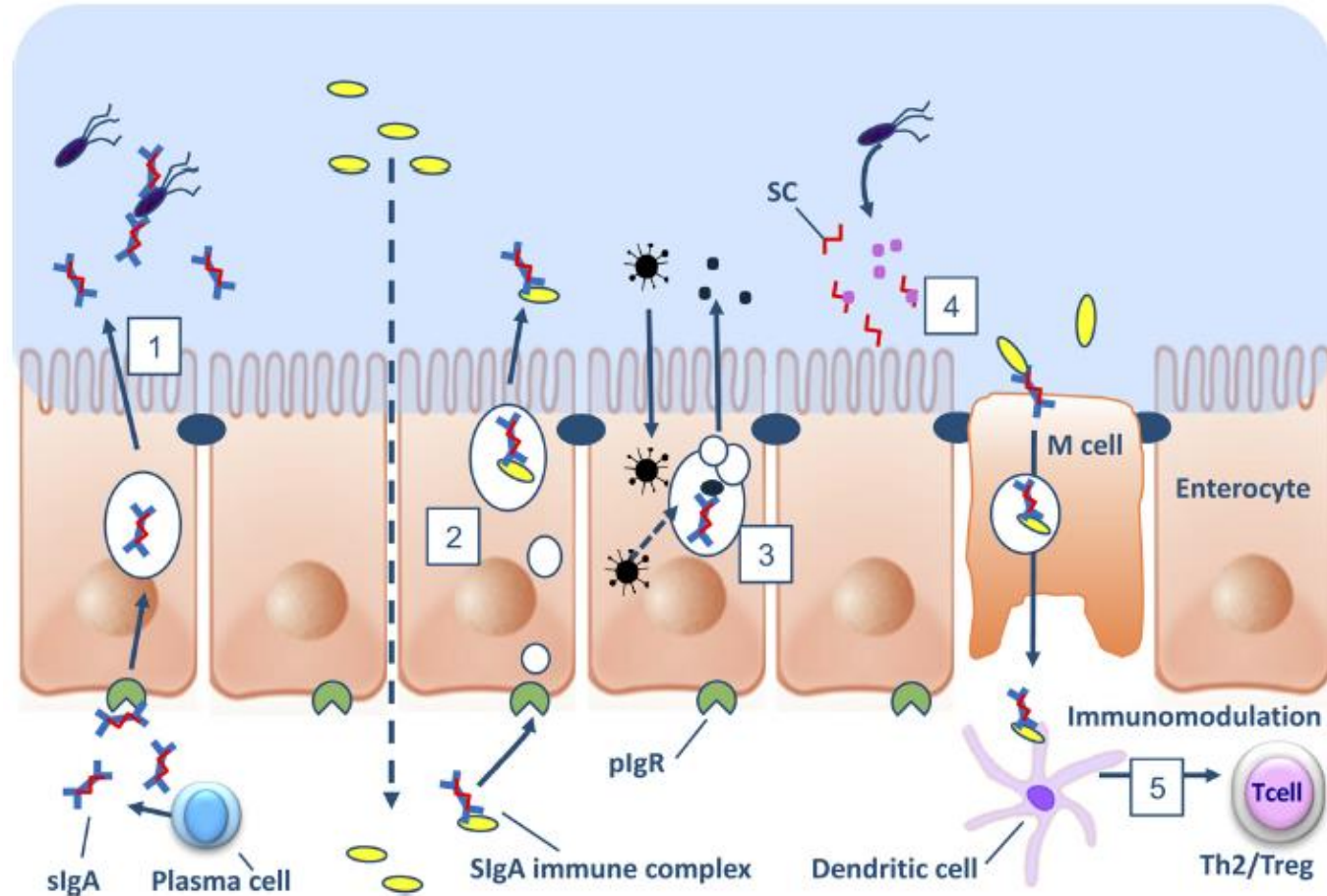
MECANISMOS EFETORES

DA IgA secretora

1) Exclusão imune:
neutralização (IgA)

2) Remoção de
microrganismos

3) Captação
por células M



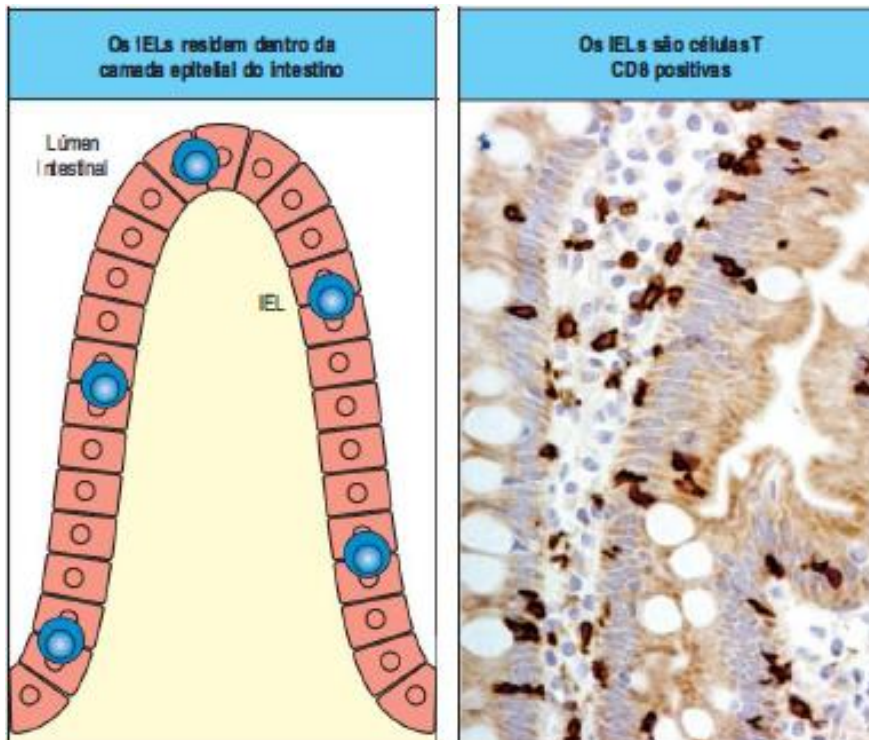
LINFÓCITOS INTRAEPITELIAIS

Existem 2 populações:

1) Tipo A: TCR $\alpha\beta$ CD8 (MHC I)

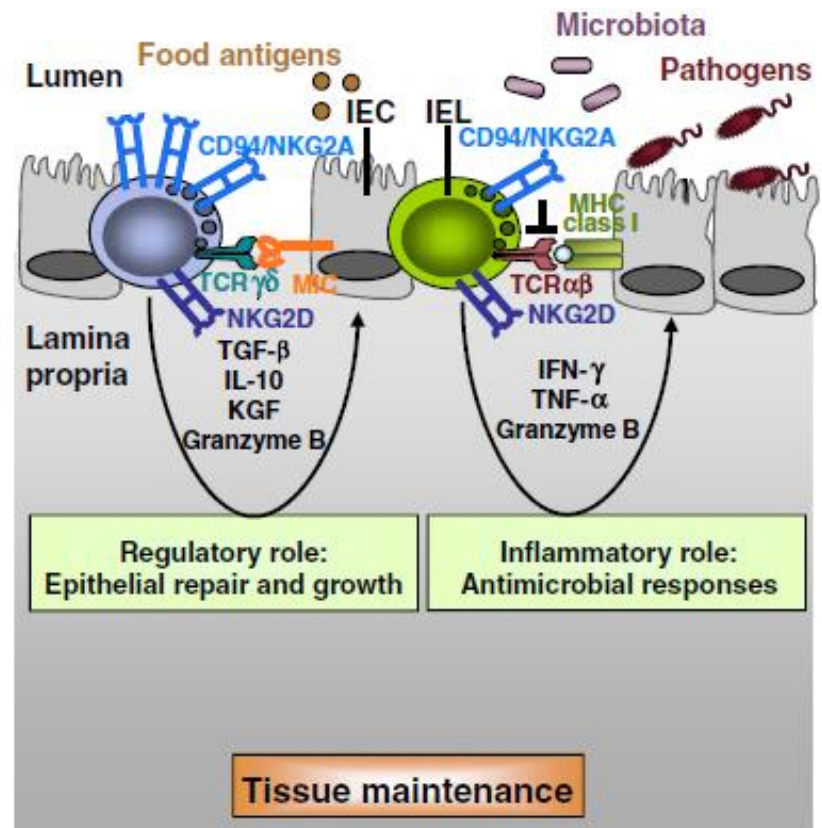
2) Tipo B: TCR $\gamma\delta$ CD8

KGF: fator de crescimento (reparo tecidual)



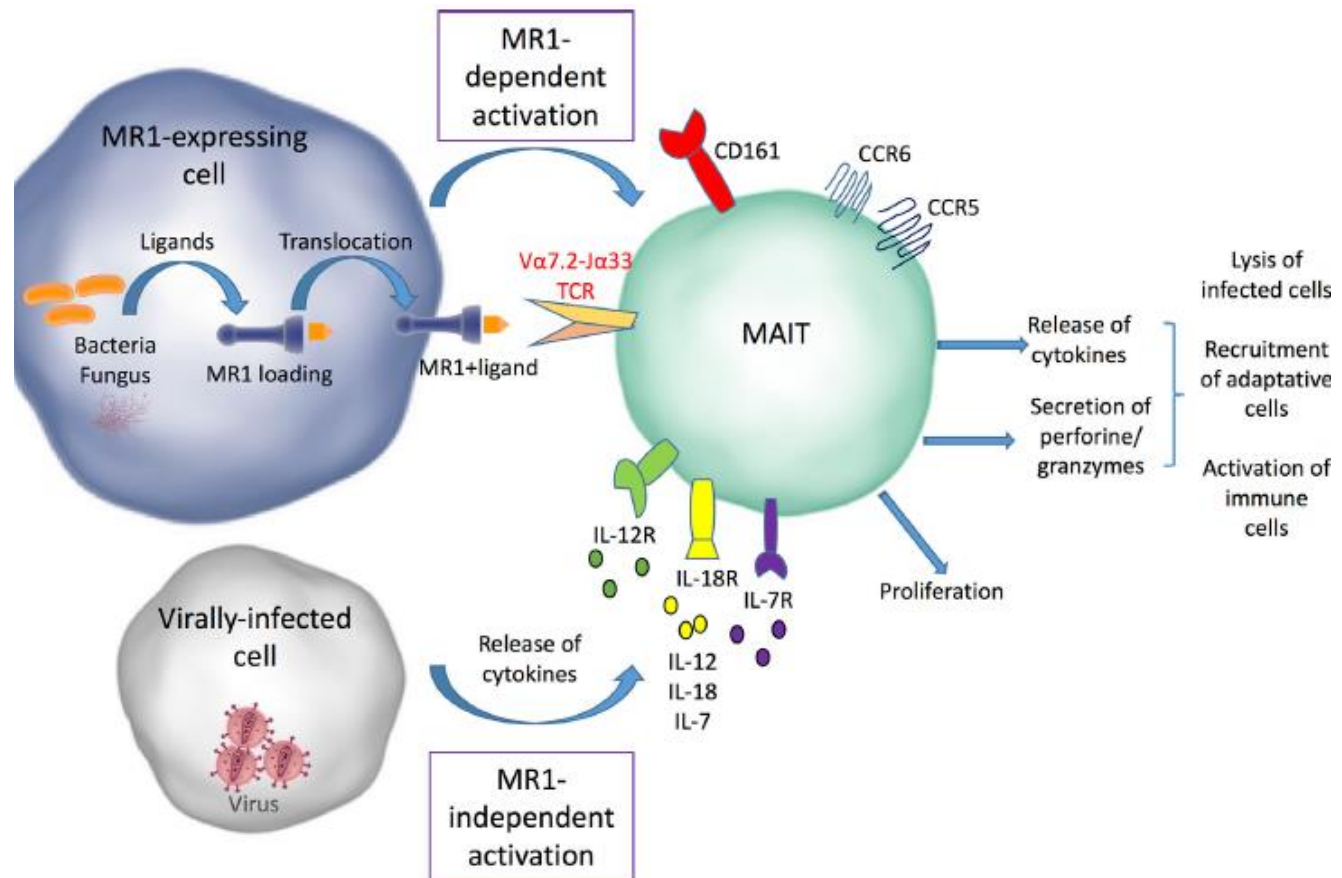
NKG2A (CD94): receptor de inibição de IEL

NKG2D: receptor de ativação de IEL (MICA e B)



LINFÓCITOS T INVARIANTES (MAIT)

- 1) Os linfócitos MAIT expressam TCR $\alpha\beta$ com cadeia alfa invariável
- 2) Reconhece uma molécula conservada relacionada ao MHC I (MR1)
- 3) MR1 se liga a derivados da riboflavina (vitamina B2) por bactérias e fungos



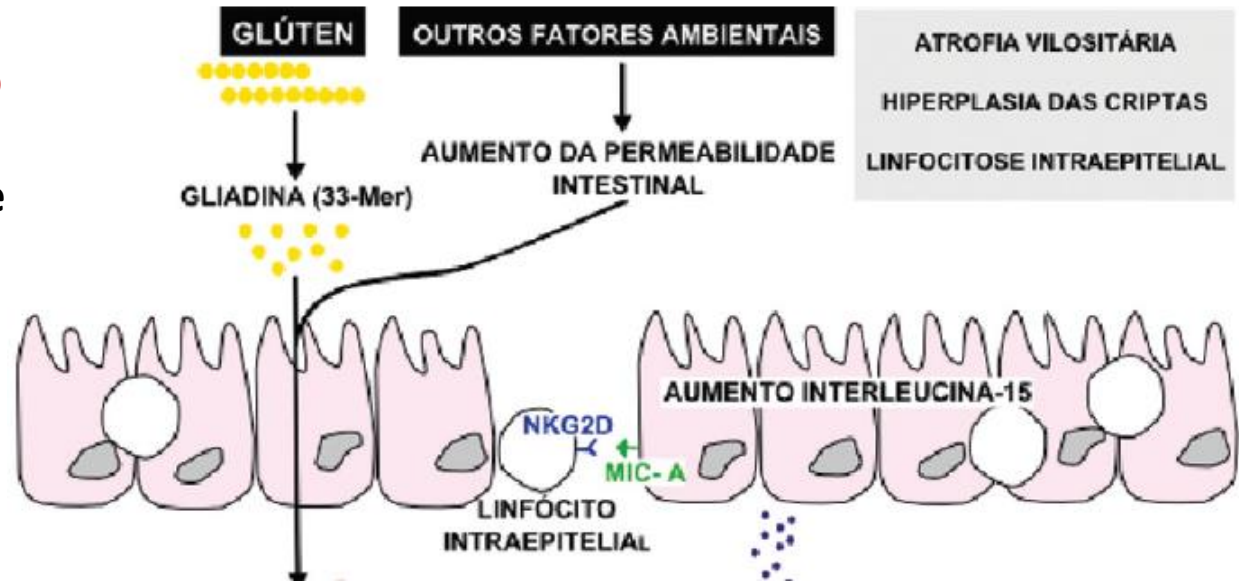
DOENÇA CELÍACA

1) Gliadina, proteína do gluten:

elevado teor de prolina e glutamina (resistência à degradação)

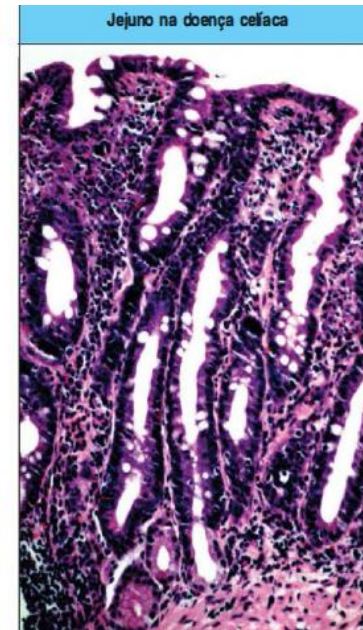
2) Imunopatologia:

Inflamação com perda das vilosidades Intestinais (atrofia vilosa)



3) Manifestações clínicas:

Dor abdominal,
diarréia e
perda ou dificuldade
para ganhar peso



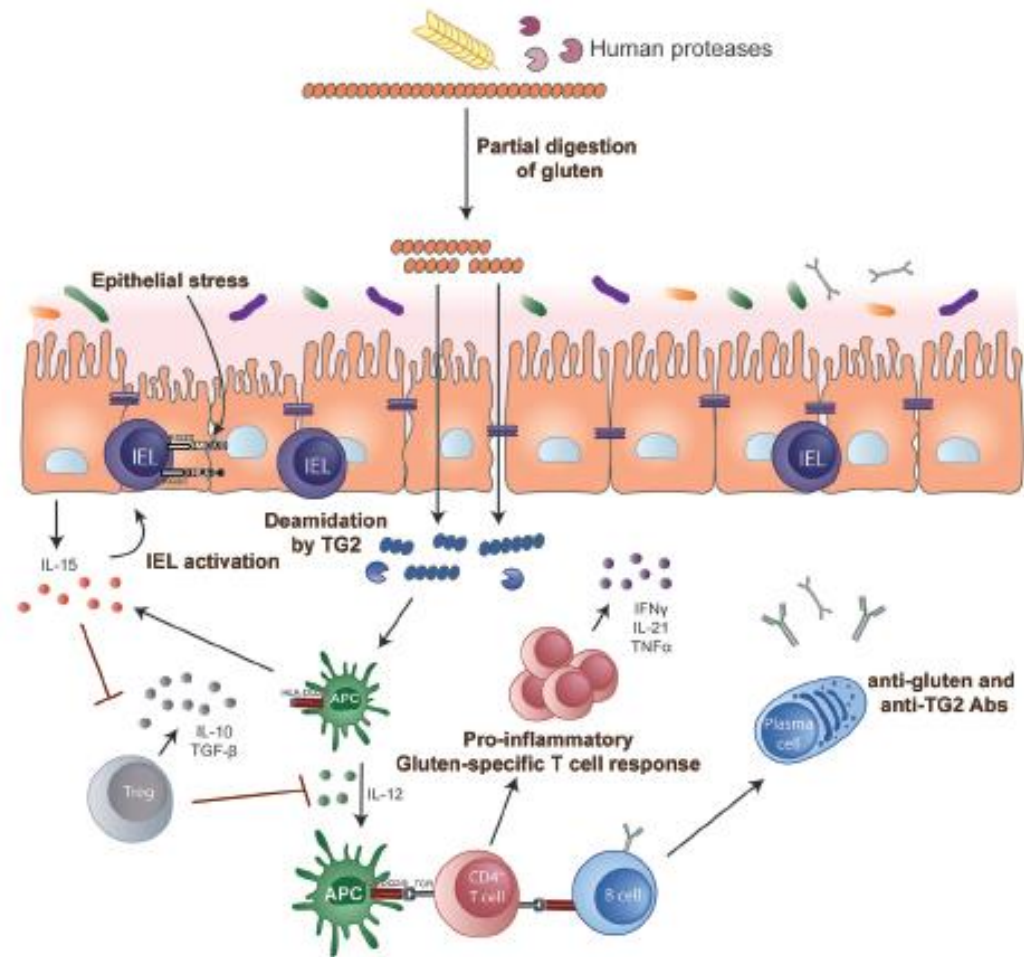
DOENÇA CELÍACA

1) Mecanismo imunológico

Alteração da gliadina

-processo de desaminação pela transglutaminase 2A, enzima que modifica seus peptídeos

2) Linfócitos T CD4+ específicos para Gliadina (celular): produtores de IFN- γ

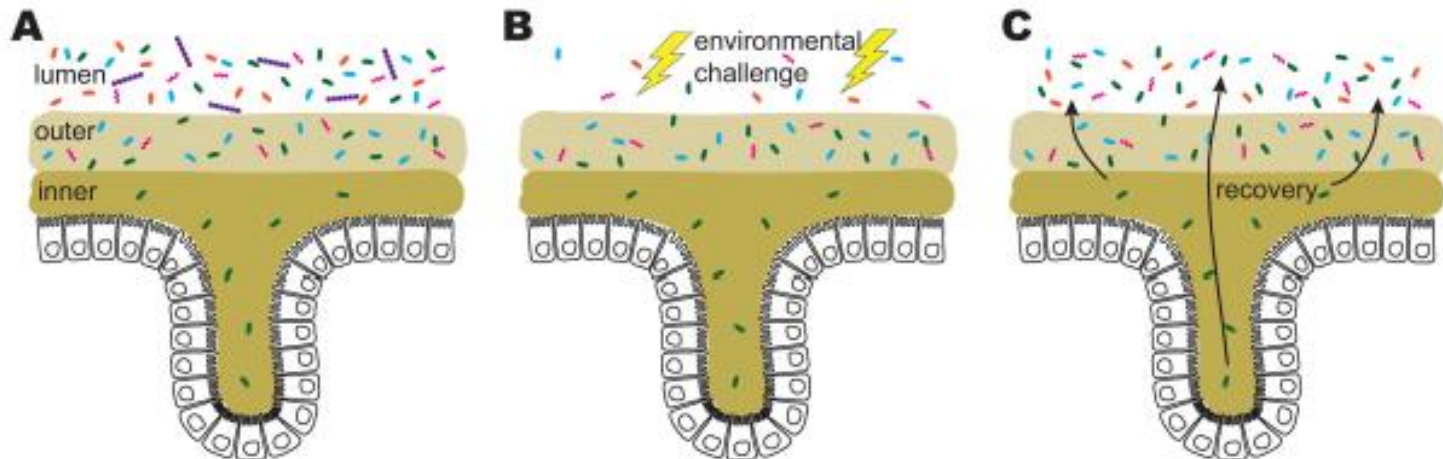


TG2: converte resíduos glutamínicos selecionados em ácido glutamínico (ligam-se fortemente ao HLA-DQ2)

COMENSALISMO X PATOGENICIDADE

■ As interações entre a microbiota e o hospedeiro:

- 1) **Residentes:** microrganismos colonizadores nativos de uma pessoa.
- 2) **Temporários:** microrganismos de passagem. Ex: Probióticos (*Bifidobacterium e Lactobacillus*)
- 3) **Patobiontes:** microrganismos com potencial patogênico (oportunistas). Ex: *Clostridium difficile e Escherichia coli*



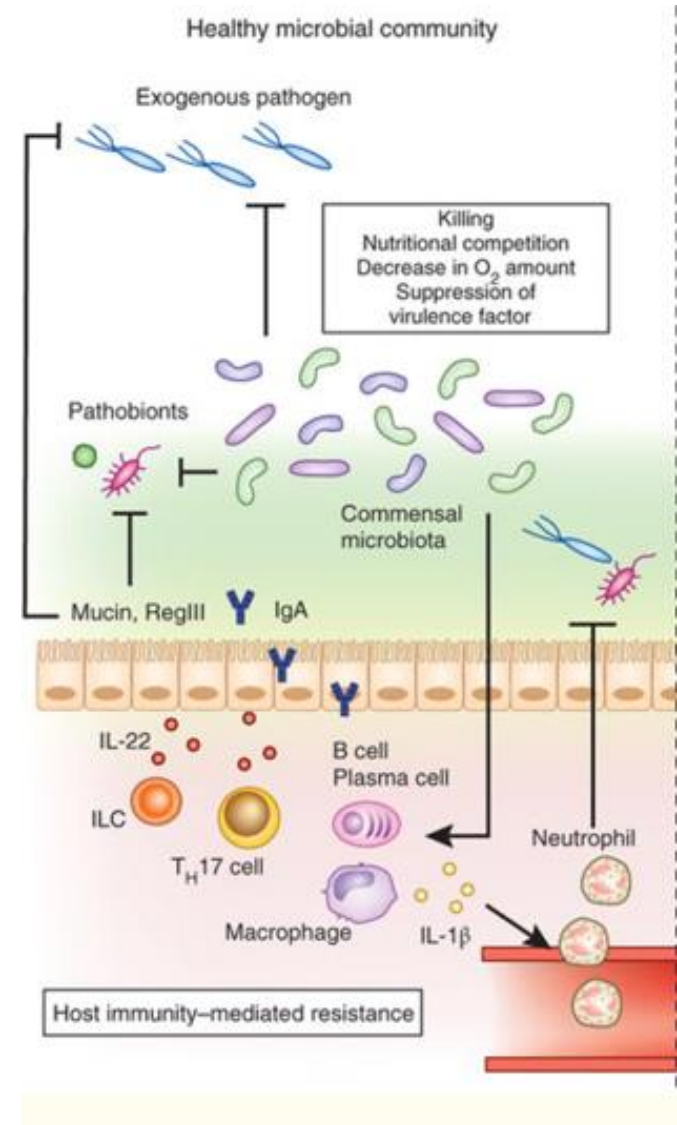
EFEITOS PROTETORES SOB PATÓGENOS

1) Resistência à colonização de patógenos:

a) Bactericinas (*E.coli*): inibição do crescimento da EHEC (*E.coli* enterohemorrágica)

b) Produção de SCFA (*Bifidobacterium*): Diminuição do pH local é proibitivo a colonização por patógenos

c) Consumo de oxigênio (*Enterobacteriaceae*): Modificação de fatores de virulência por *Shigella flexneri*



Infeção por *Clostridium difficile*

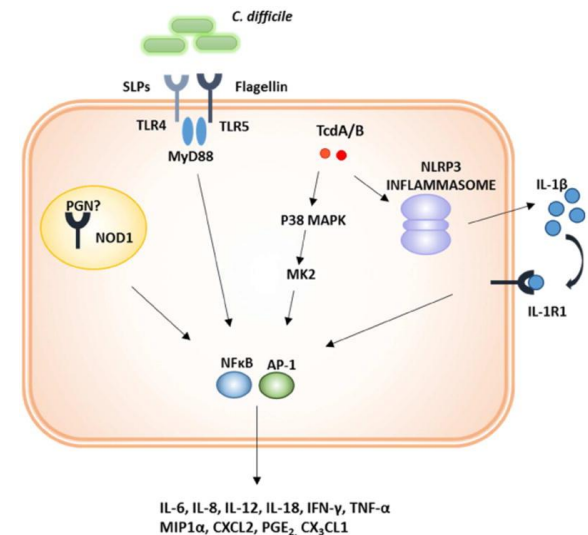
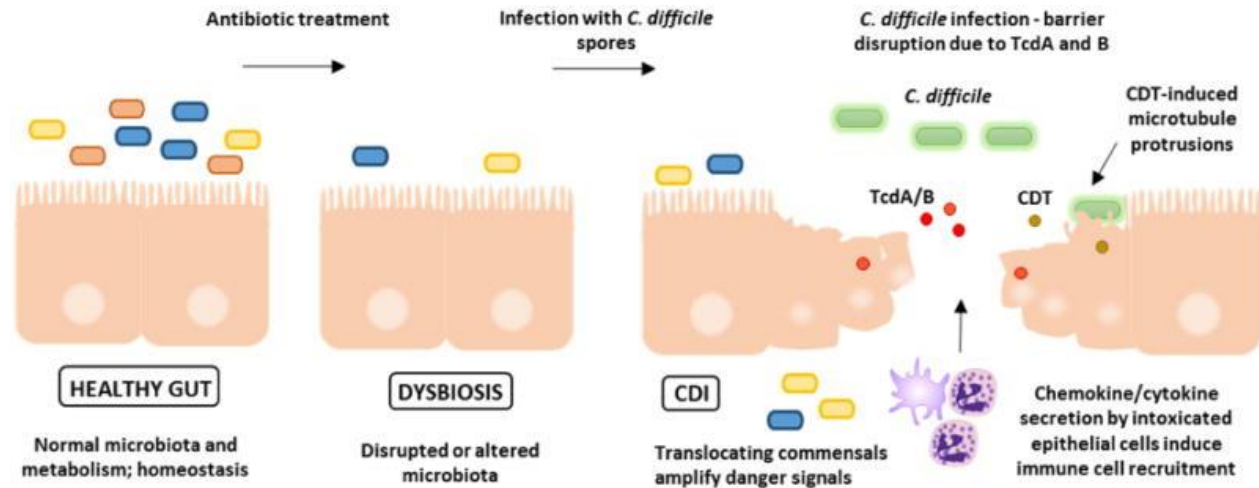
✓ Bactéria gram-positiva do gênero *Clostridium*

✓ Fatores de virulência: Toxinas A e B

1) Mecanismo imunológico:

Toxinas se ligam a mucosa intestinal e provocam lesão, causando hemorragia e inflamação (colite)

2) Manifestações clínicas: Diarréia de leve a moderada, algumas vezes associadas a cólicas

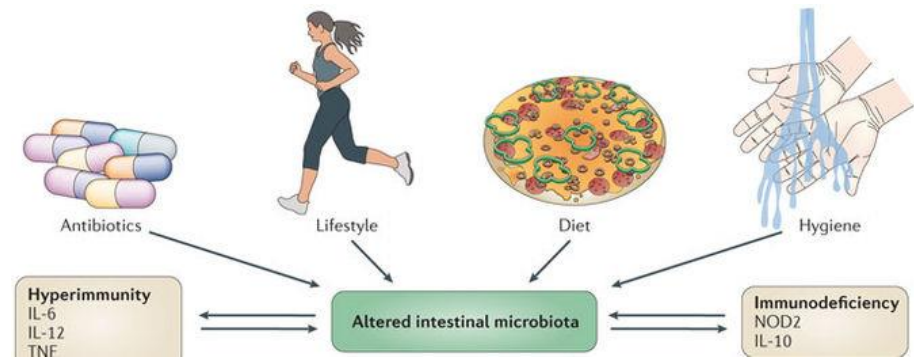


DISBIOSE INTESTINAL E DOENÇAS

Desequilíbrio da composição da microbiota intestinal por ser desencadeada:

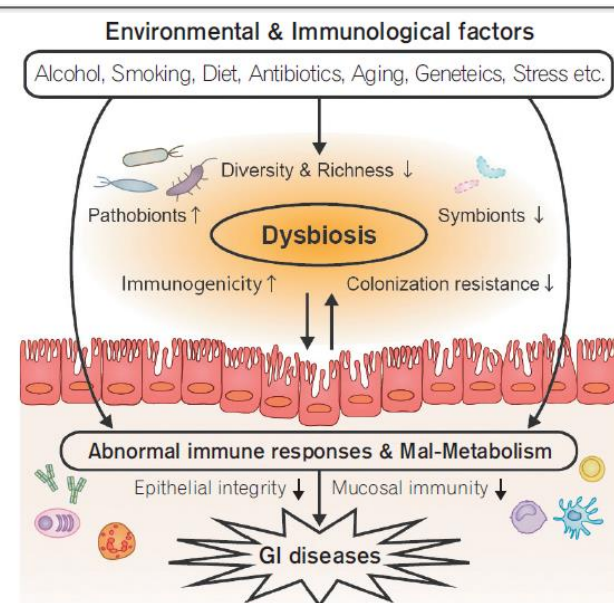
1) Fatores extrínsecos:

Dieta, formas de higiene e uso de antibióticos



2) Fatores intrínsecos:

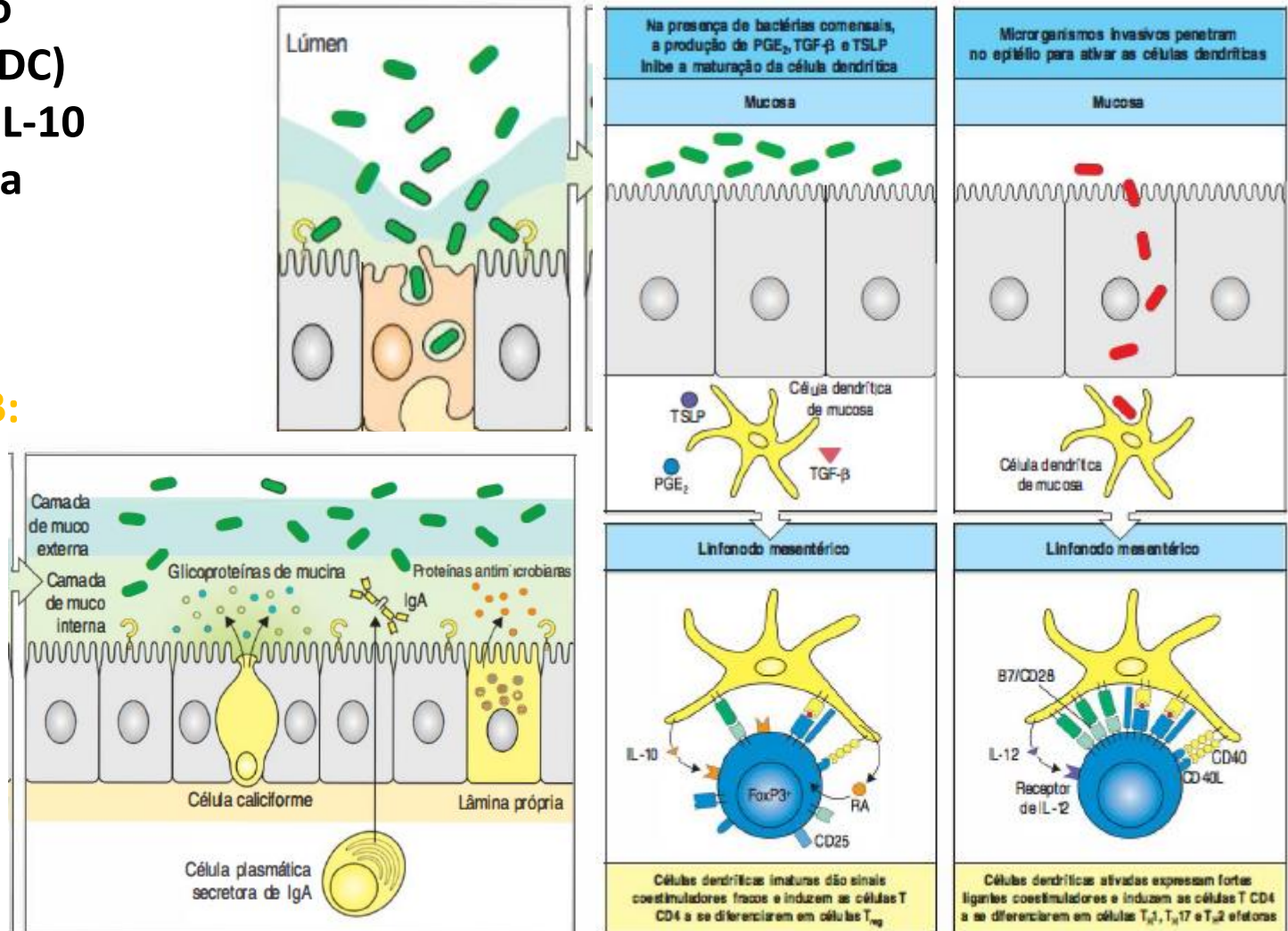
Genética (deficiências de moléculas do RI inata), estresse e envelhecimento



RECONHECIMENTO DE BACTÉRIAS COMENSAIS

1) Linfócitos Treg:
(TGF- β e ácido retinóico por DC)
Produção de IL-10 e supressão da inflamação

2) Linfócitos B:
IgA (TGF- β)

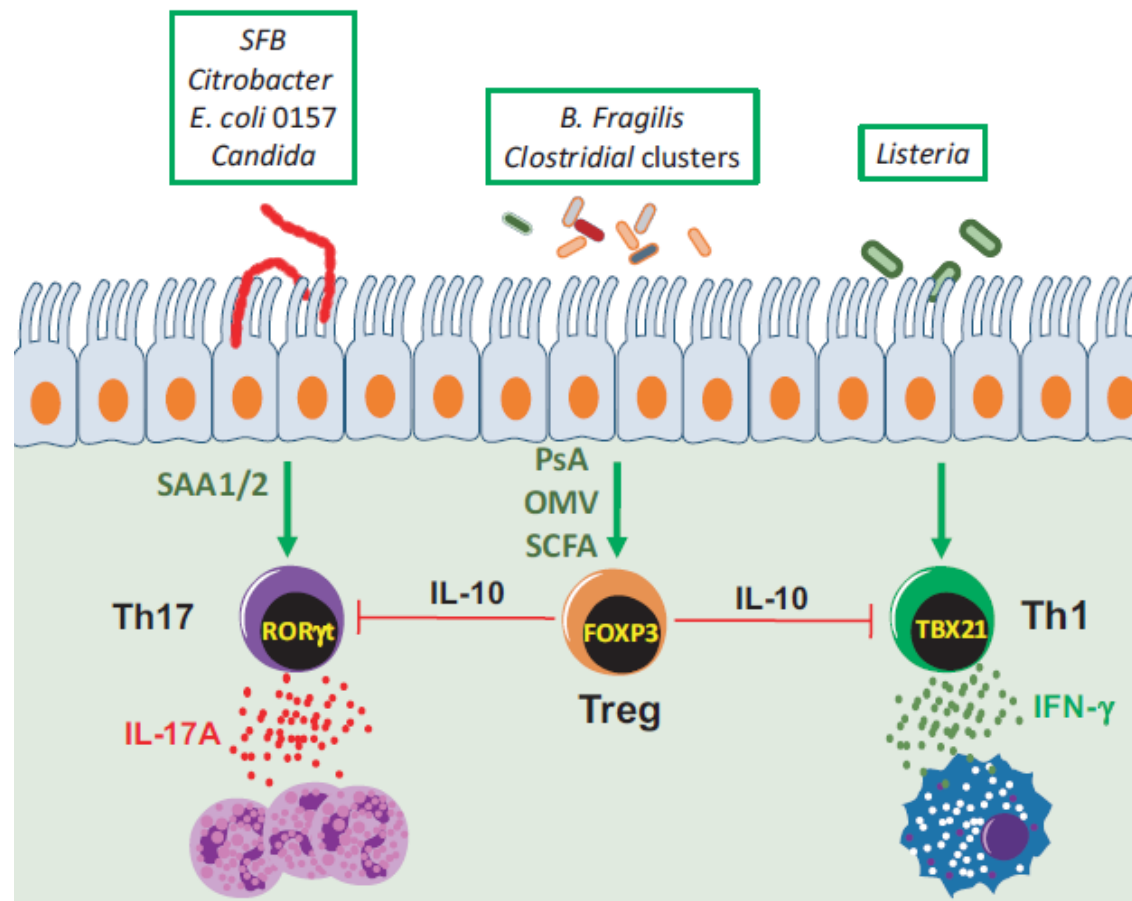


PGE2: prostaglandina E2

TSLP: linfopoiétina derivada do estroma tímico

INFLAMAÇÃO FISIOLÓGICA

Em condições de homeostase, as células T podem reconhecer bactérias comensais, o que provavelmente conta com a prevalência de células Treg em detrimento de células Th1 e Th17 presentes no intestino em repouso (inflamação fisiológica).



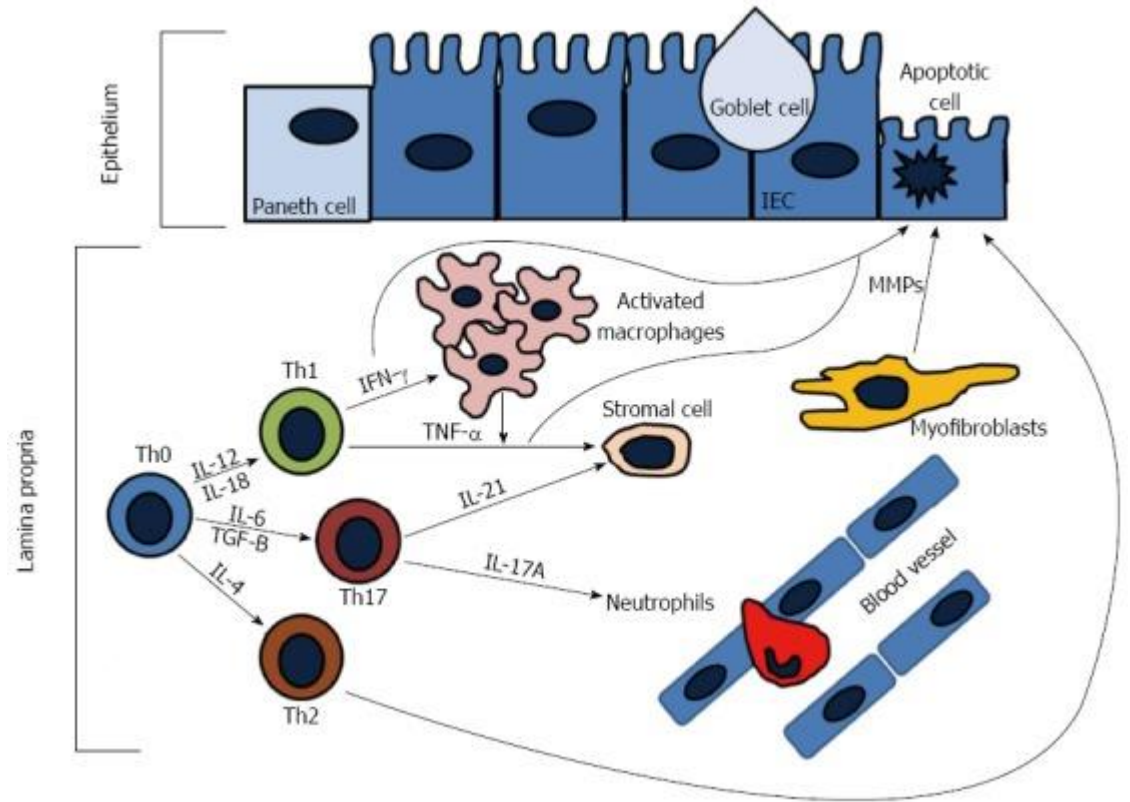
SAA: proteína amilóide do soro **PSA:** polissacarídeo A

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (IBD)

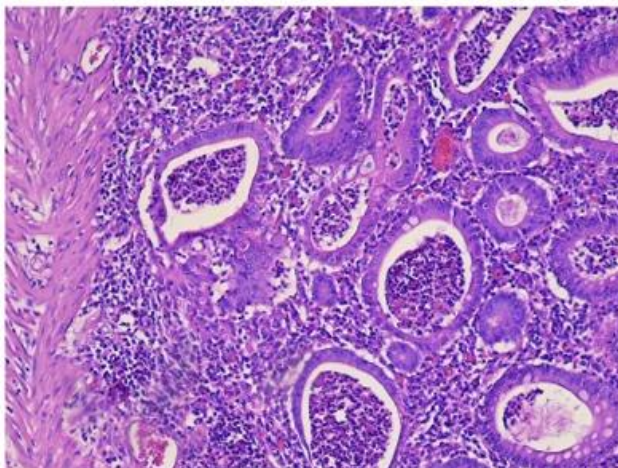
1) **Fatores genéticos:** Deficiência de NOD2 (MDP bacteriano)

2) **Mecanismo imunológico:** Perfil de resposta Th17/Th1 em detrimento de Treg (lesões intestinais)

3) **Manifestações clínicas:** Diarréia, dor abdominal vômitos e perda de peso



Doença de Crohn: íleo terminal
Colite ulcerativa: mucosa colônica



GERAÇÃO DE METABÓLITOS

SCFAs:

Fermentação de Fibras alimentares (solúveis pela microbiota intestinal)

✓ **Butirato (GPR109):**

Fonte de energia e estimula a proliferação dos enterócitos

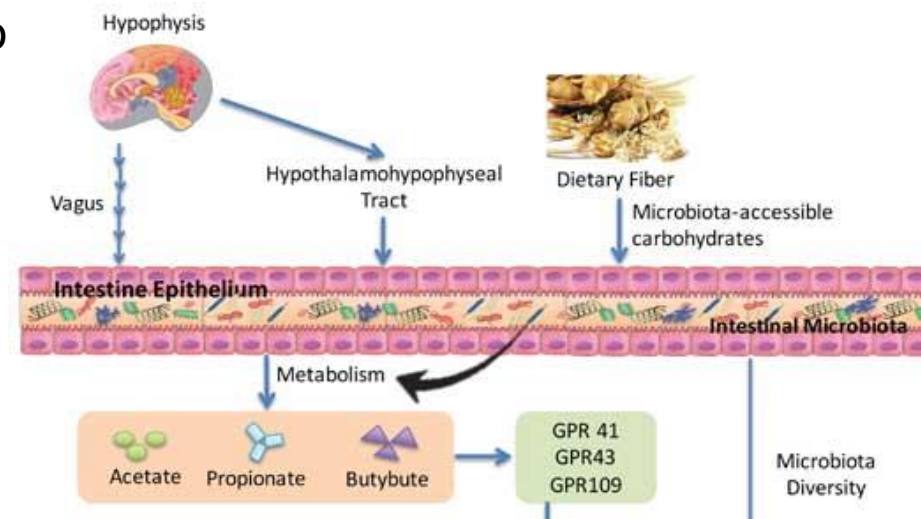
↑Linfócitos Treg

✓ **Acetato e Propionato (GPR41 e 43)**

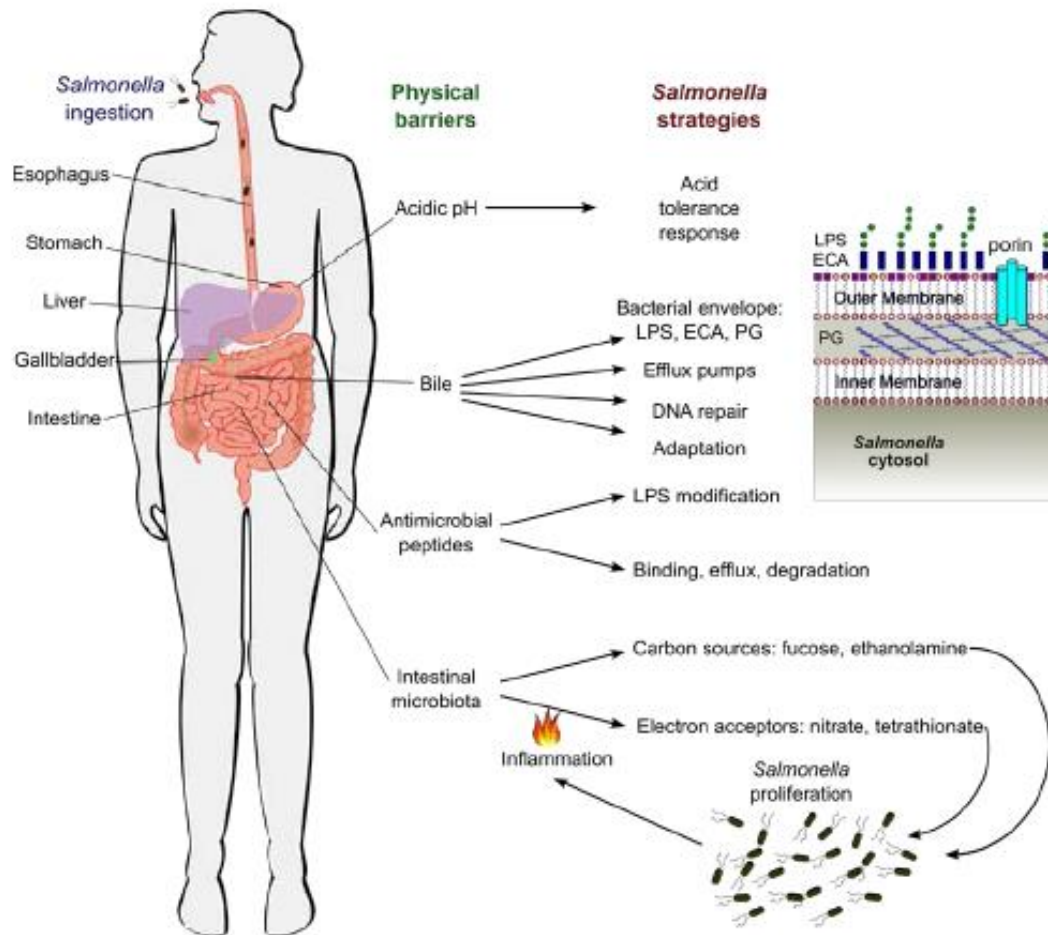
Transporte para o fígado com fonte de energia

Tabela 31.1 Classificações das fibras alimentares

Tipos	Solubilidade
Celulose	Insolúvel
Hemicelulose	Insolúvel
Lignina	Insolúvel
Gomas	Solúvel
Pectinas	Solúvel



Infecção por Salmonella enterica



- ✓ Bactéria gram-negativa da família Enterobacteriaceae
- ✓ **S. enterica: inflamação gastrointestinal**
- ✓ **Barreiras:**
 - Bile
 - Peptídeos antimicrobianos (AMP)
 - Competição com a microbiota intestinal
 - Penetração na camada de mucina (NanH e MalS)

MECANISMOS DE SUBVERSÃO

✓ Fatores de virulência:

✓ T3SS-SP1:

Apoptose de células M

✓ T3SS-SP2:

Inibição da fusão do lisossomo

1) Mecanismo imunológico:

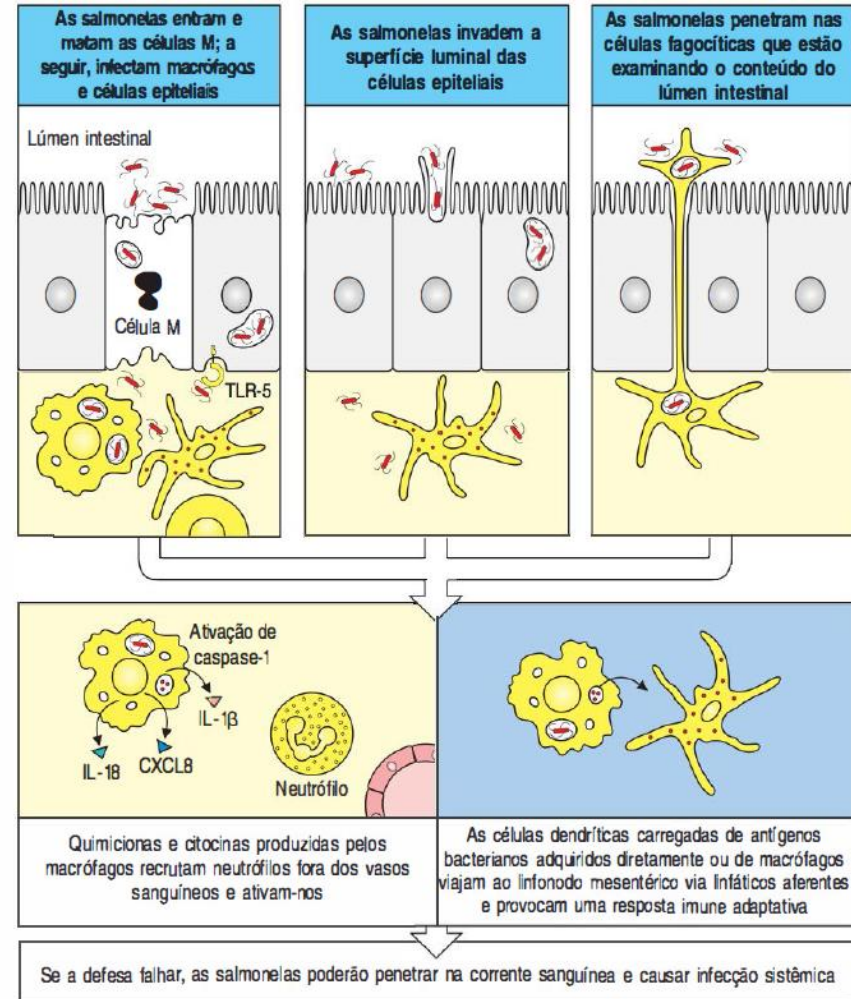
Produção de citocinas

Inflamação

Necrose tecidual

2) Manifestações clínicas:

Febre, diarreia e vômitos



REFERÊNCIAS

- ✓ **Imunologia Celular e Molecular. Abul K. Abbas e Andrew H. Lichtman. 8ª Edição, 2005**
- ✓ **O sistema Imune. Peter Parham. 3ª Edição, 2001**
- ✓ **Imunobiologia – o sistema imune na saúde e na doença. Charles A. Janeway, Jr, Paul Travers, Mark Walport e Mark J. Shlomchik. 8ª Edição, 2007**