

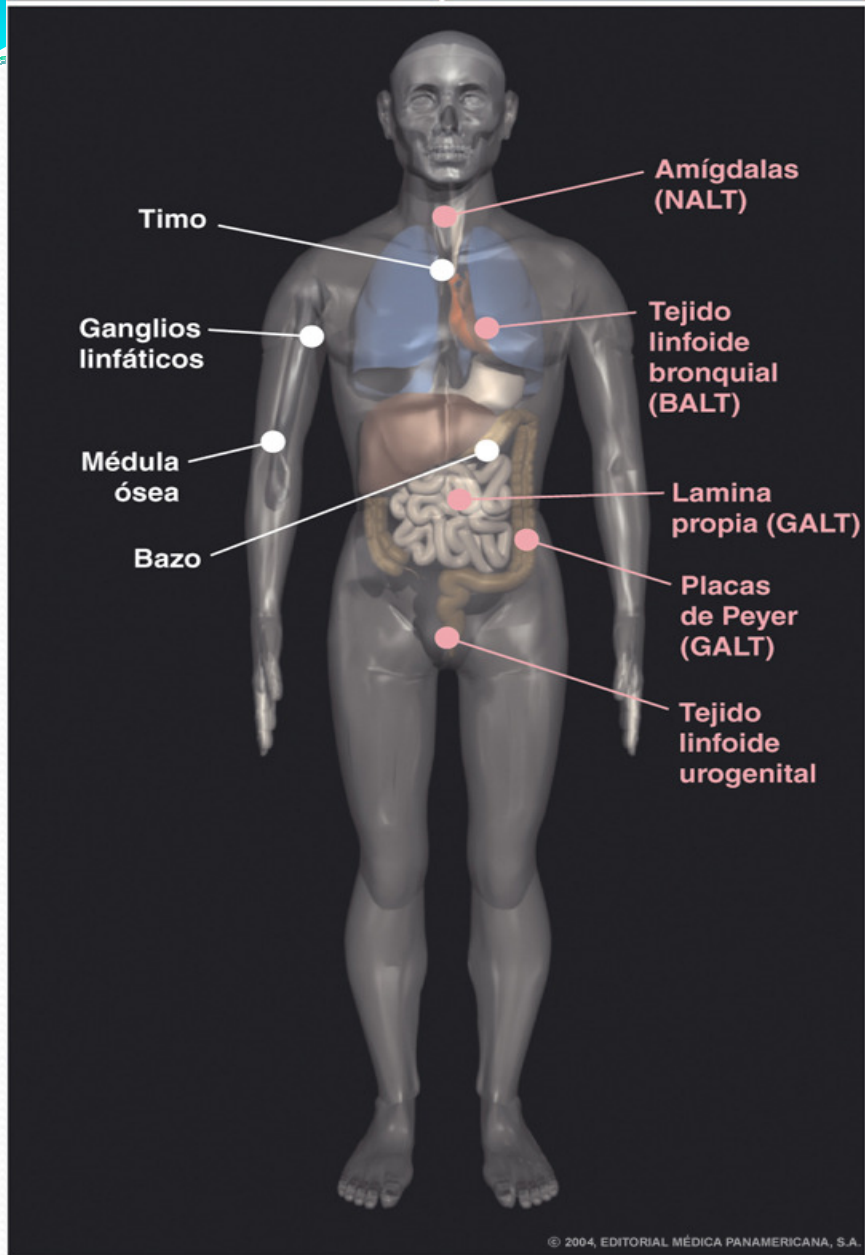


INMUNIDAD DE MUCOSAS

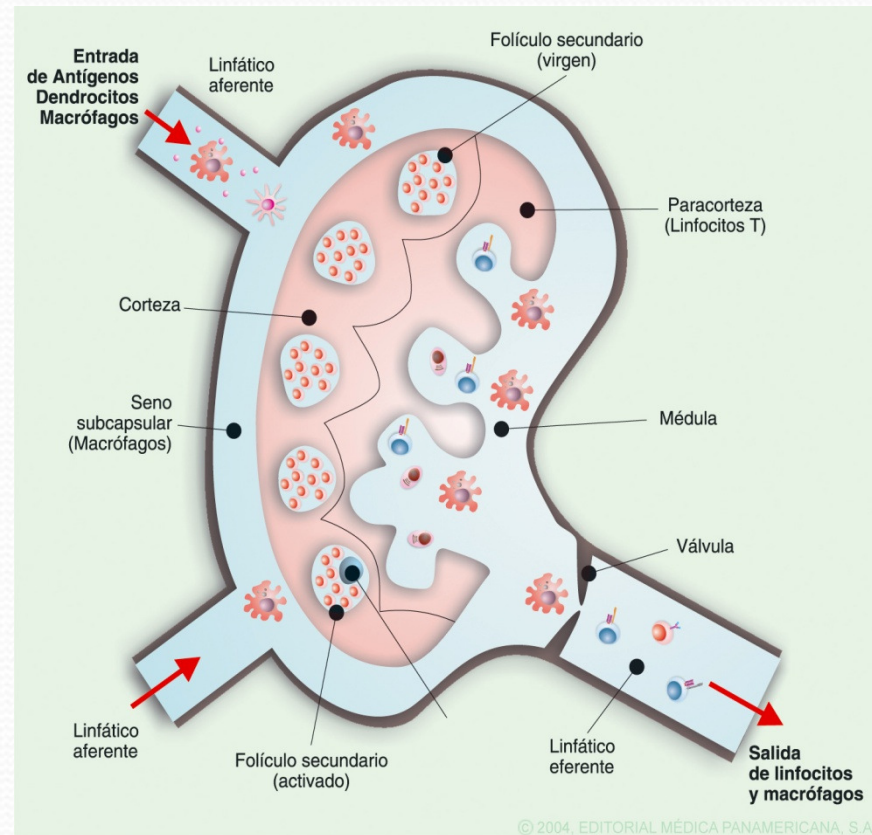
Bioq Graciela Svibel

ENCAPSULADO

DIFUSO (MALT)



Órganos linfoides



Mucosal tissues of the human body

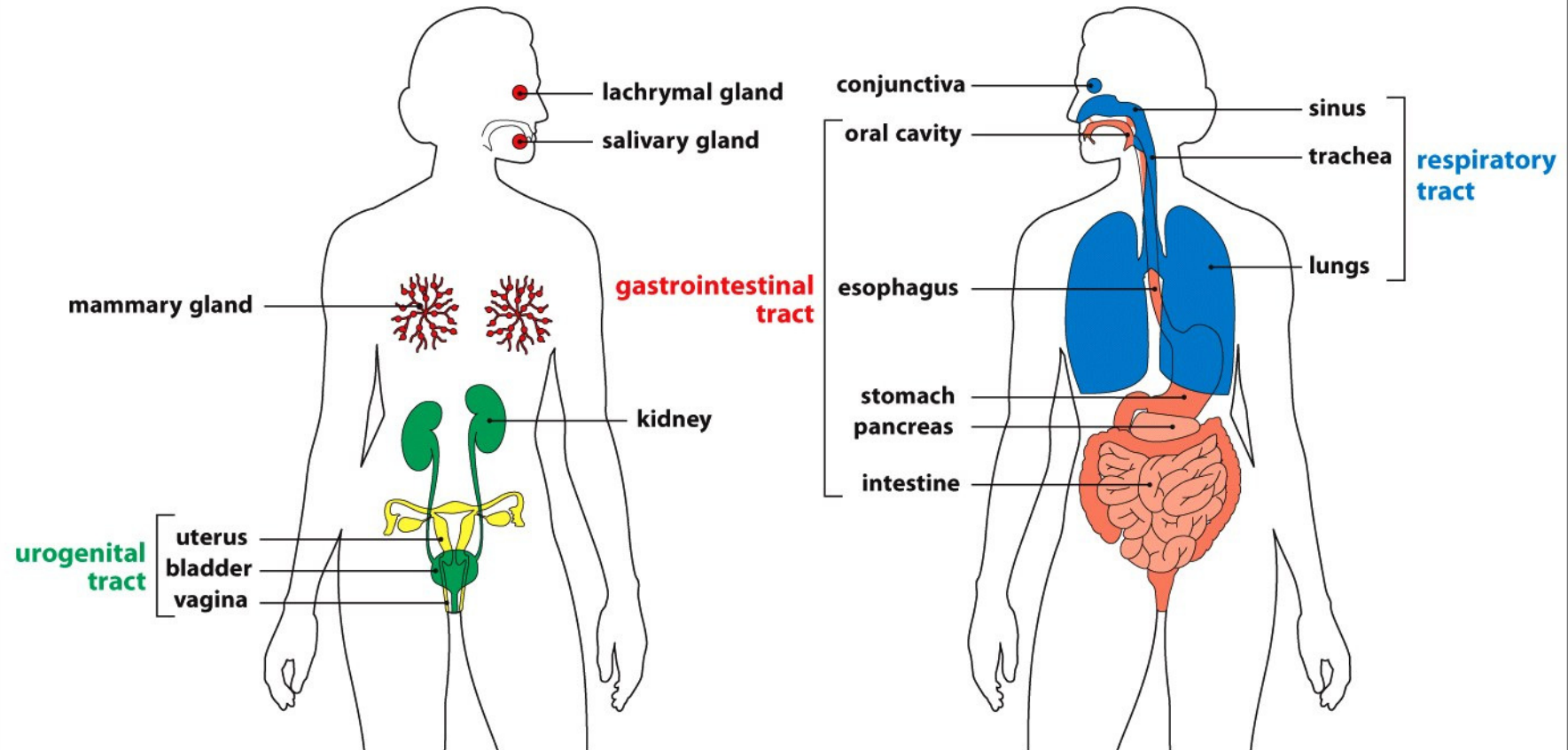


Figure 10.1 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

The tonsils and adenoids form a ring of lymphoid tissues, Waldeyer's ring, around the entrance of the gut and airway

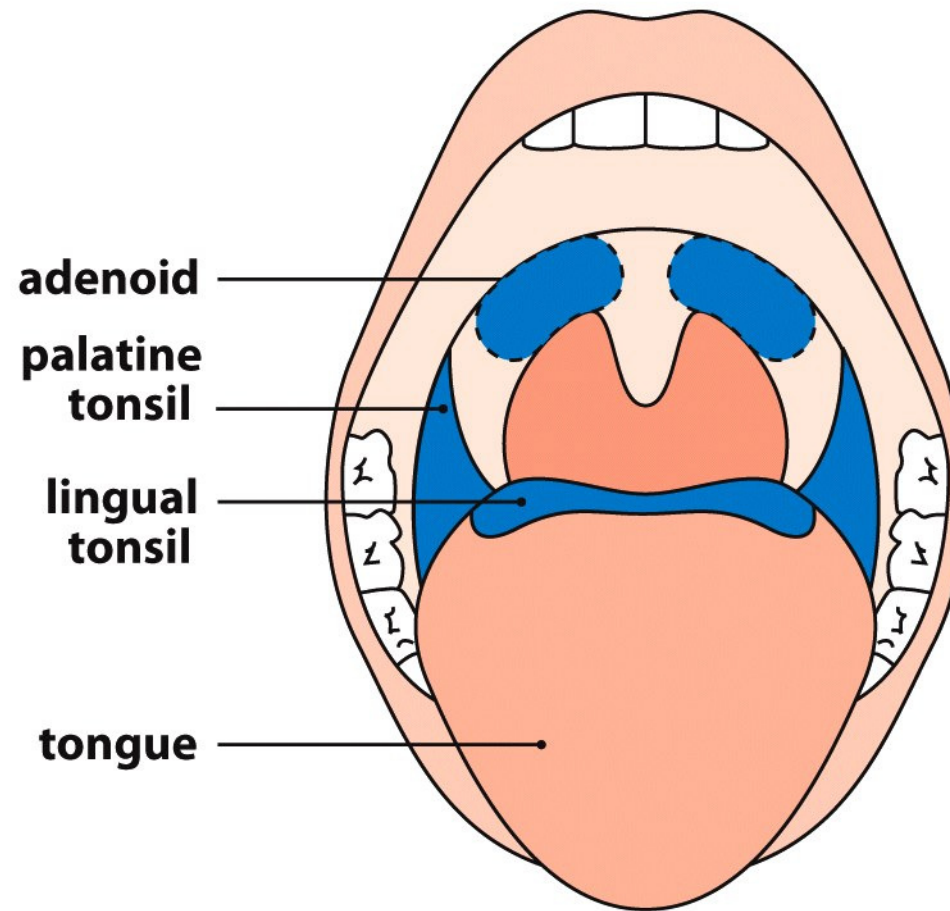
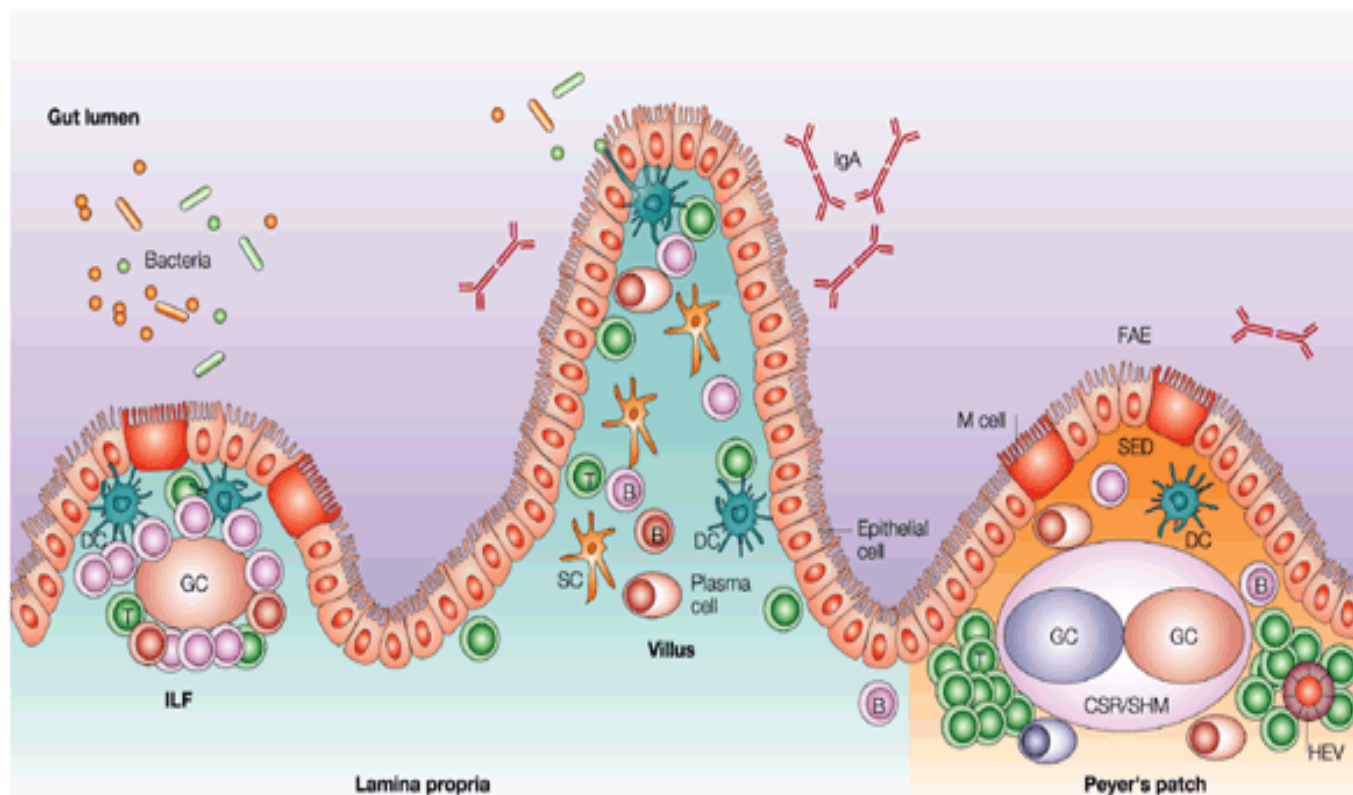


Figure 10.3 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

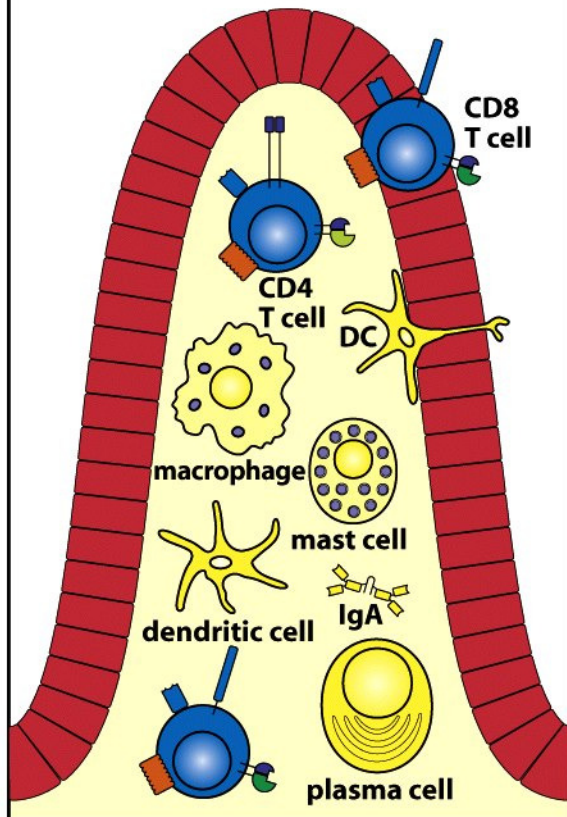
GALT: GUT ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE



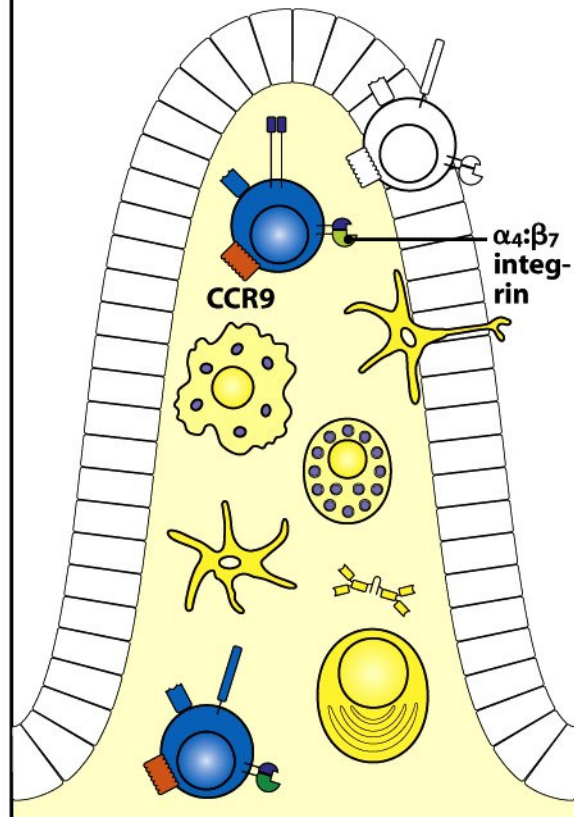
Subepithelial dome (SED)

Isolated lymphoid follicles (ILFs)

The mucosal immune system consists of two distinct compartments, the epithelium and lamina propria



The immune cells of the lamina propria



The immune cells of the epithelial layer

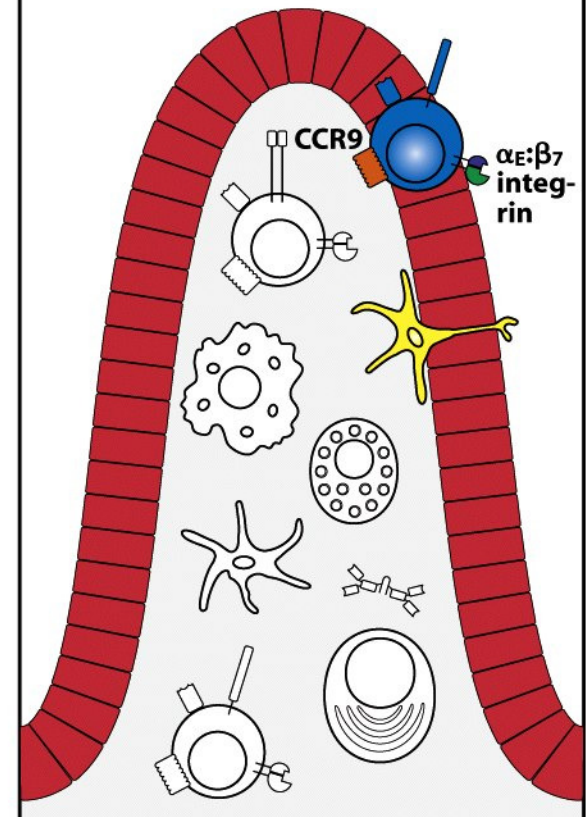
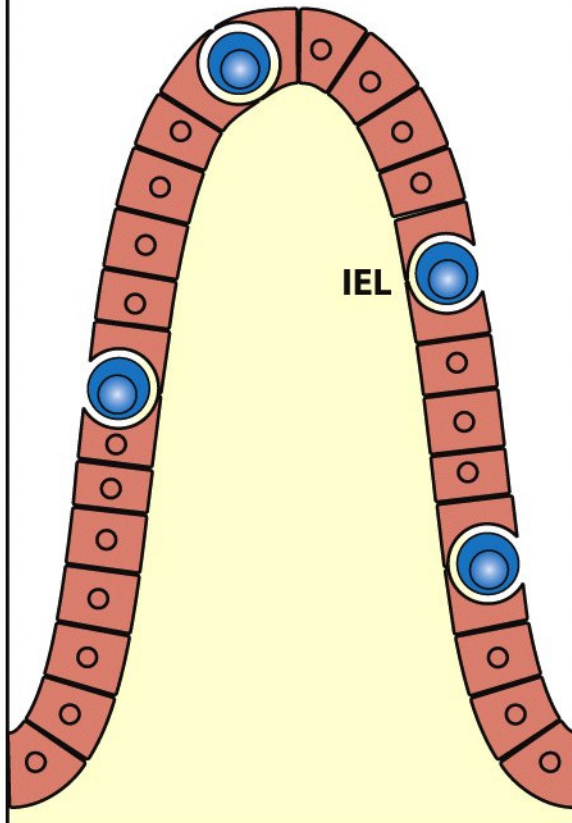
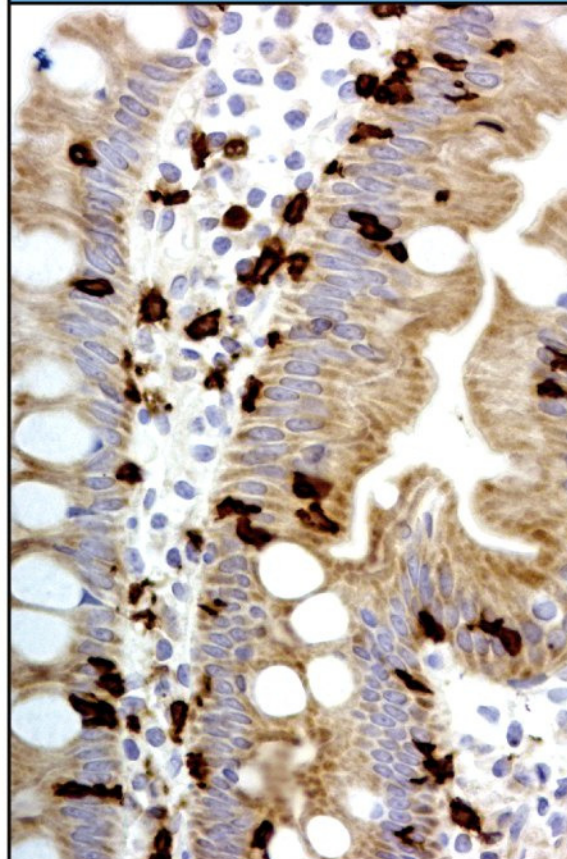


Figure 11-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Lymphocytes called intraepithelial lymphocytes (IELs) lie within the epithelial lining of the gut



The intraepithelial lymphocytes are CD8-positive T cells



-IEL are divided into two groups on the basis of which form of CD8 is expressed :

- type a : CD8 $\alpha\beta$ heterodimer, $\alpha\beta$ TCR conventional T cell.

- type b : CD8 $\alpha\alpha$ homodimer, $\alpha\beta$ TCR or $\gamma\delta$ TCR T cells.

Figure 11-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

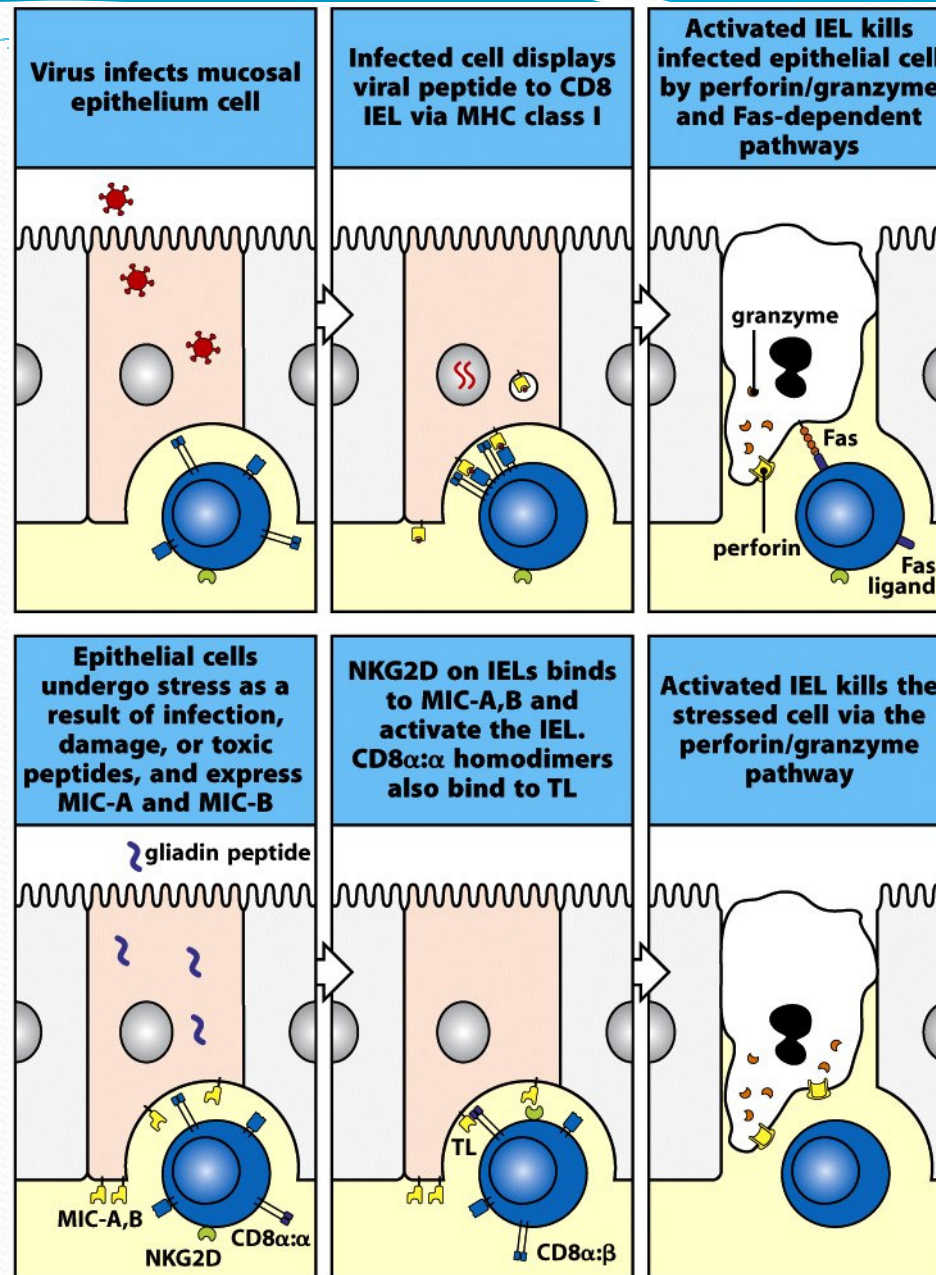
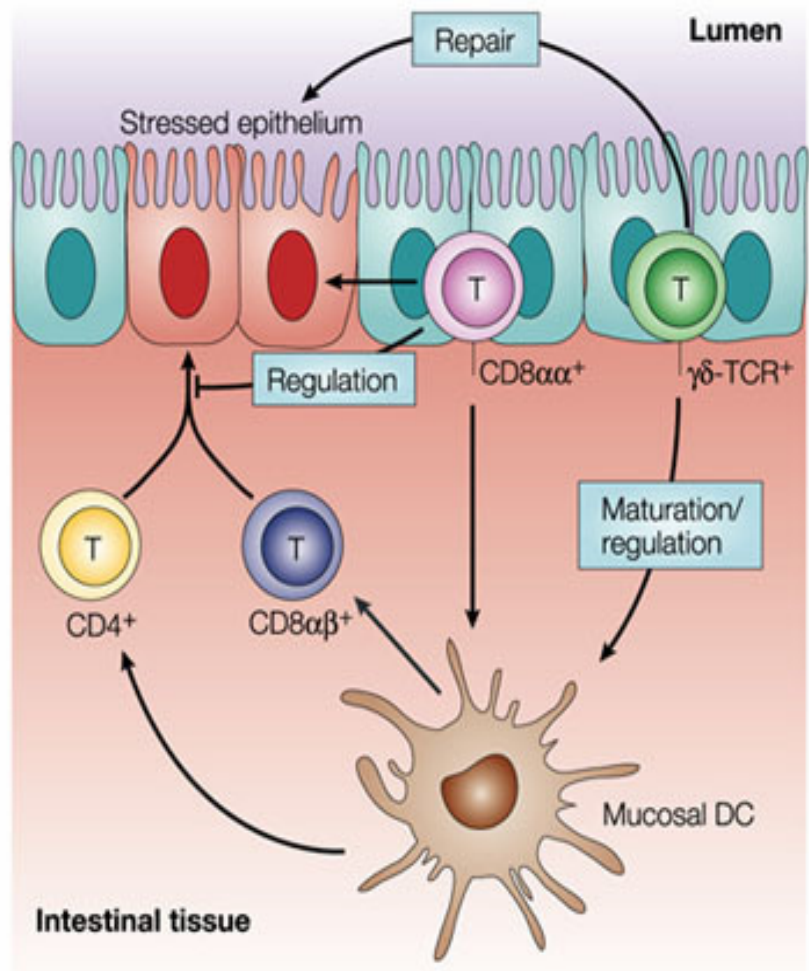
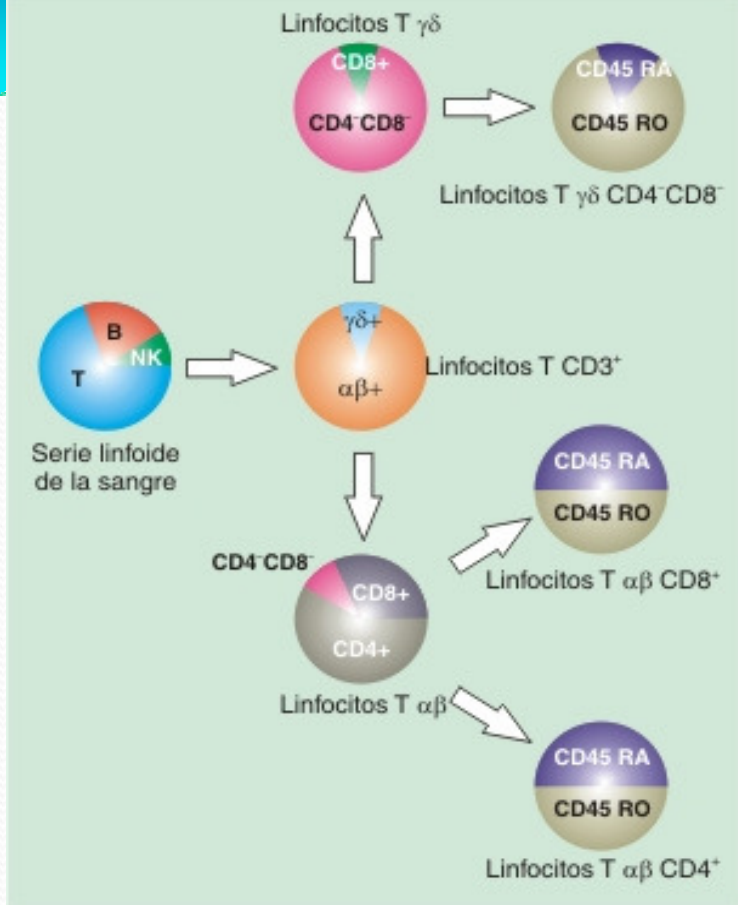


Figure 11-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Linfocitos T $\gamma\delta$ (IELs)

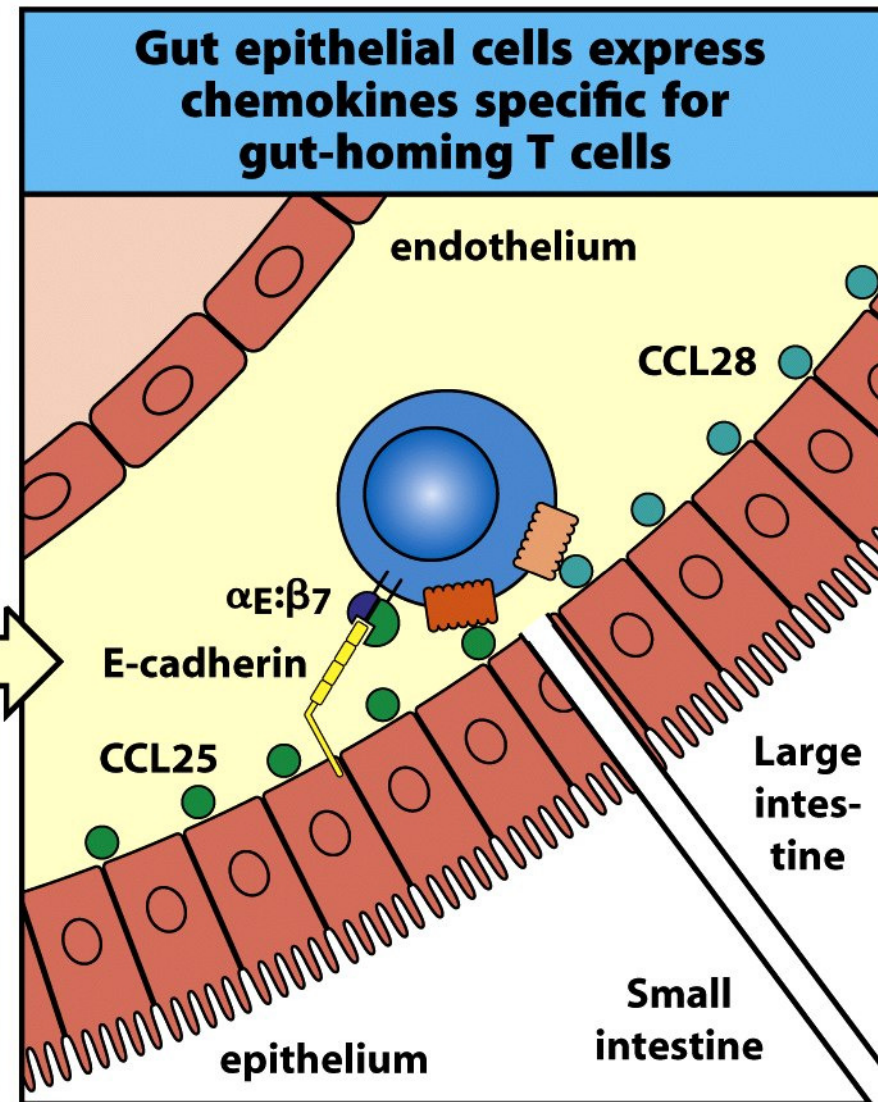
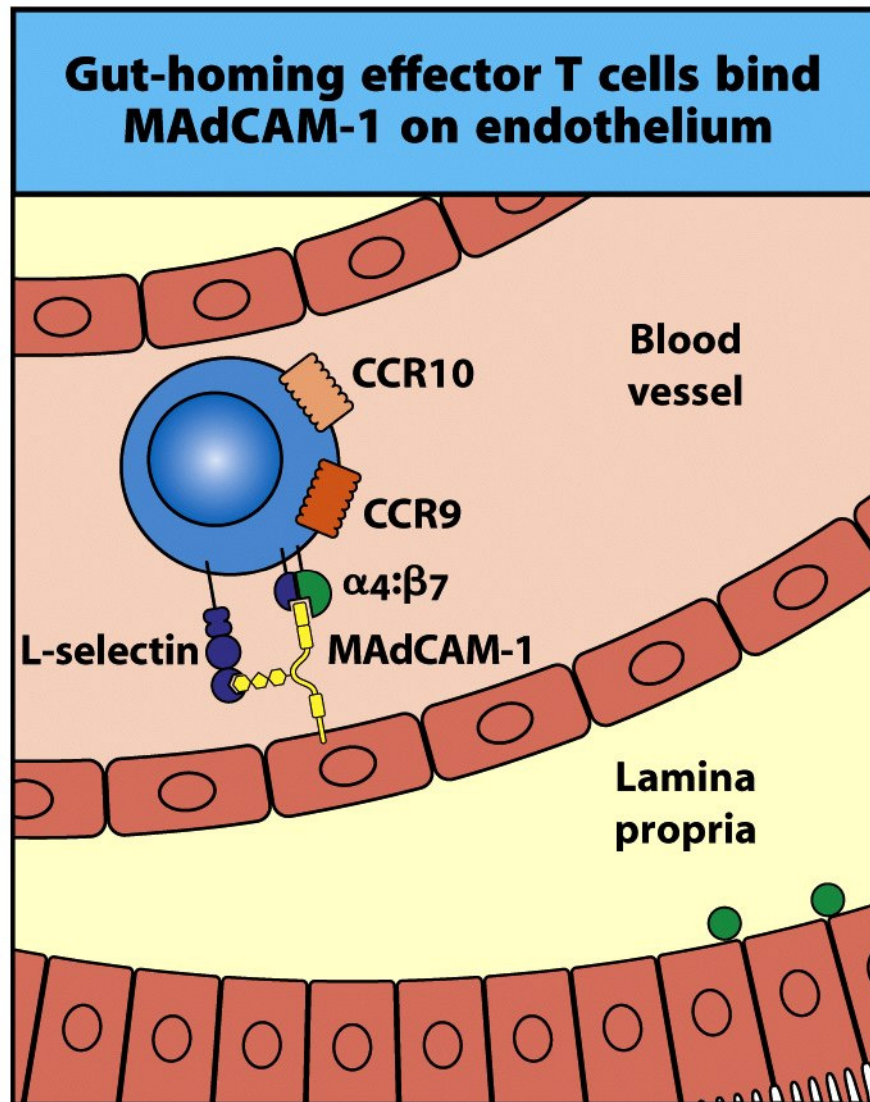
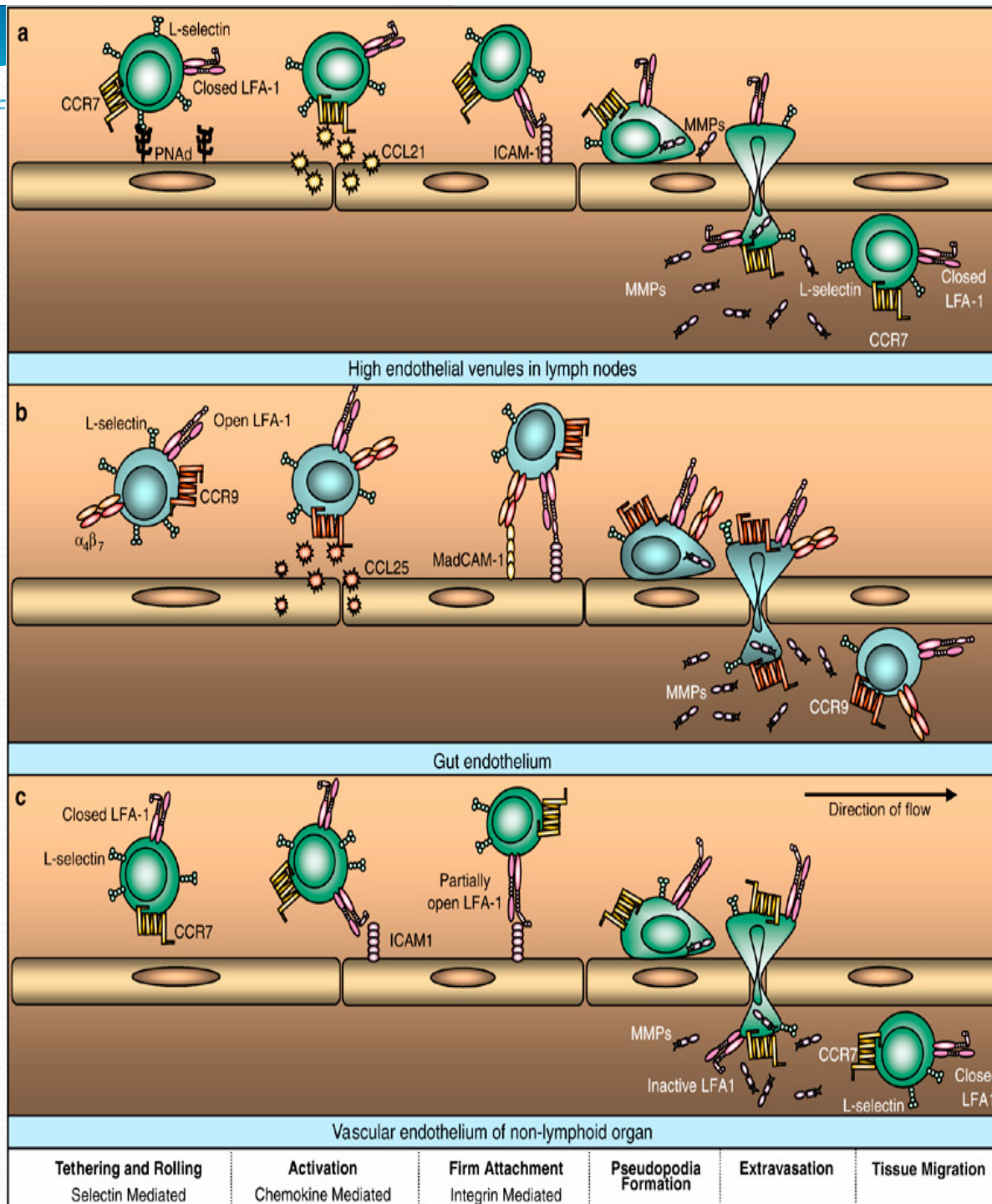


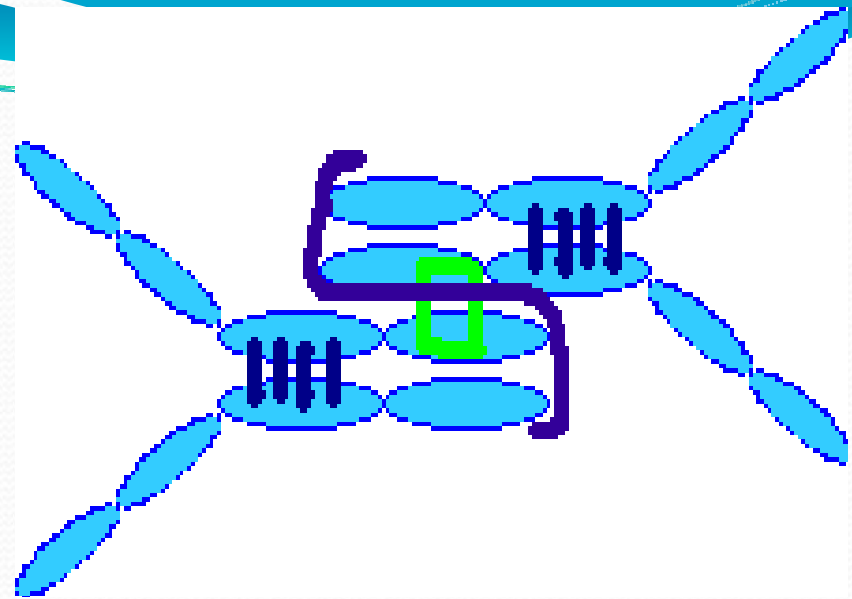
Figure 11-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

CCR9 \leftrightarrow CCL25 : in the small intestine
CCR10 \leftrightarrow CCL28 : in the large intestine, salivary glands



¿Cómo se protege la
mucosa?????

Propiedades de IgA secretora



- * Resistencia a proteólisis bacteriana.
- * Unión a pieza secretora y transporte a través del epitelio.
- * Acción anti-inflamatoria.
- * Mediación funcional por FcR.
- * Bloqueo/neutralización patógenos.

Respuesta humoral después del nacimiento

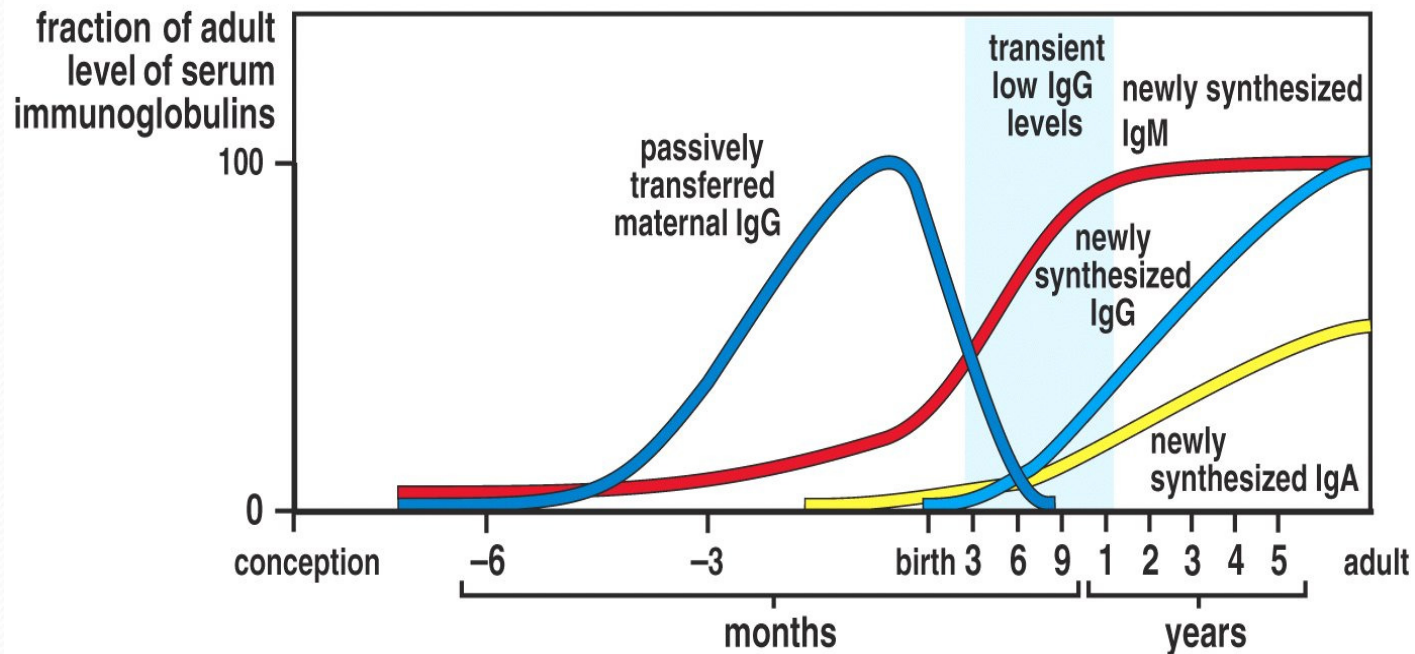
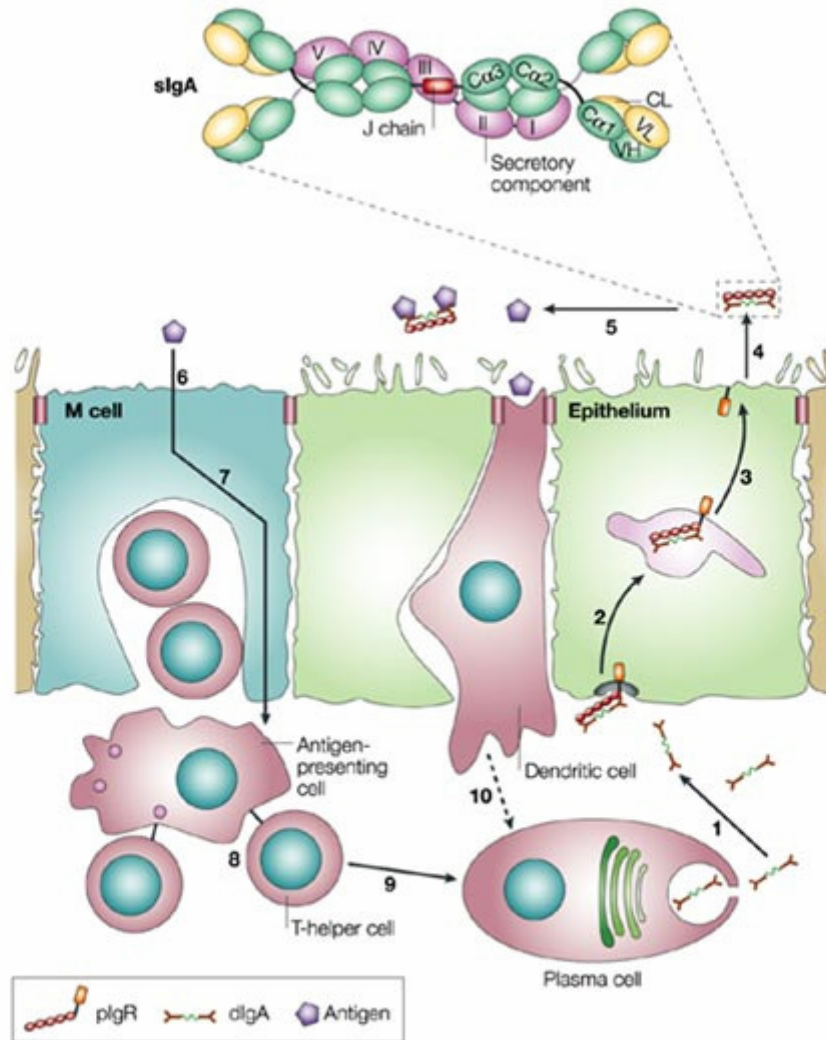


Figure 7-20 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)



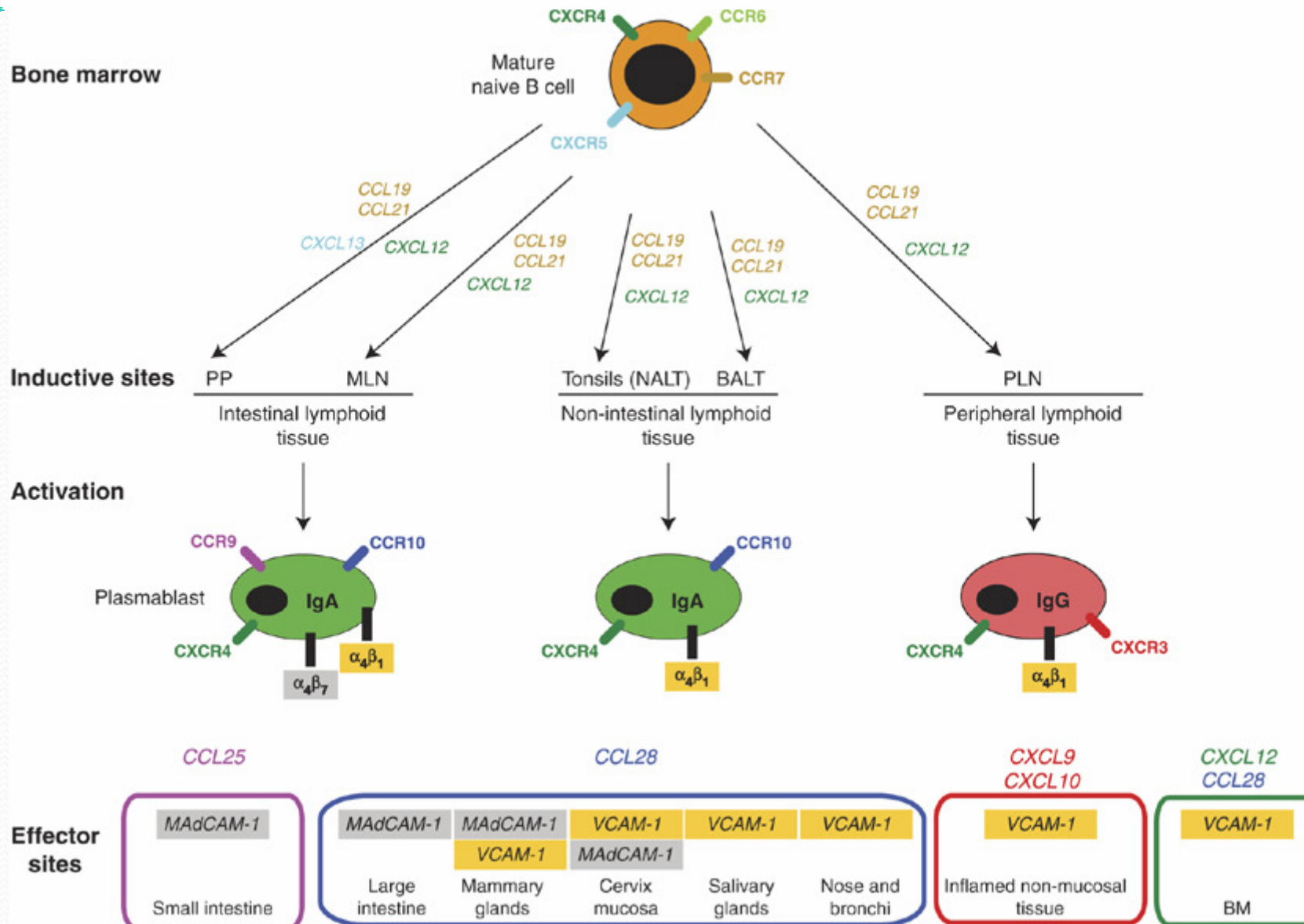
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

In human, two isotypic forms IgA1, IgA2

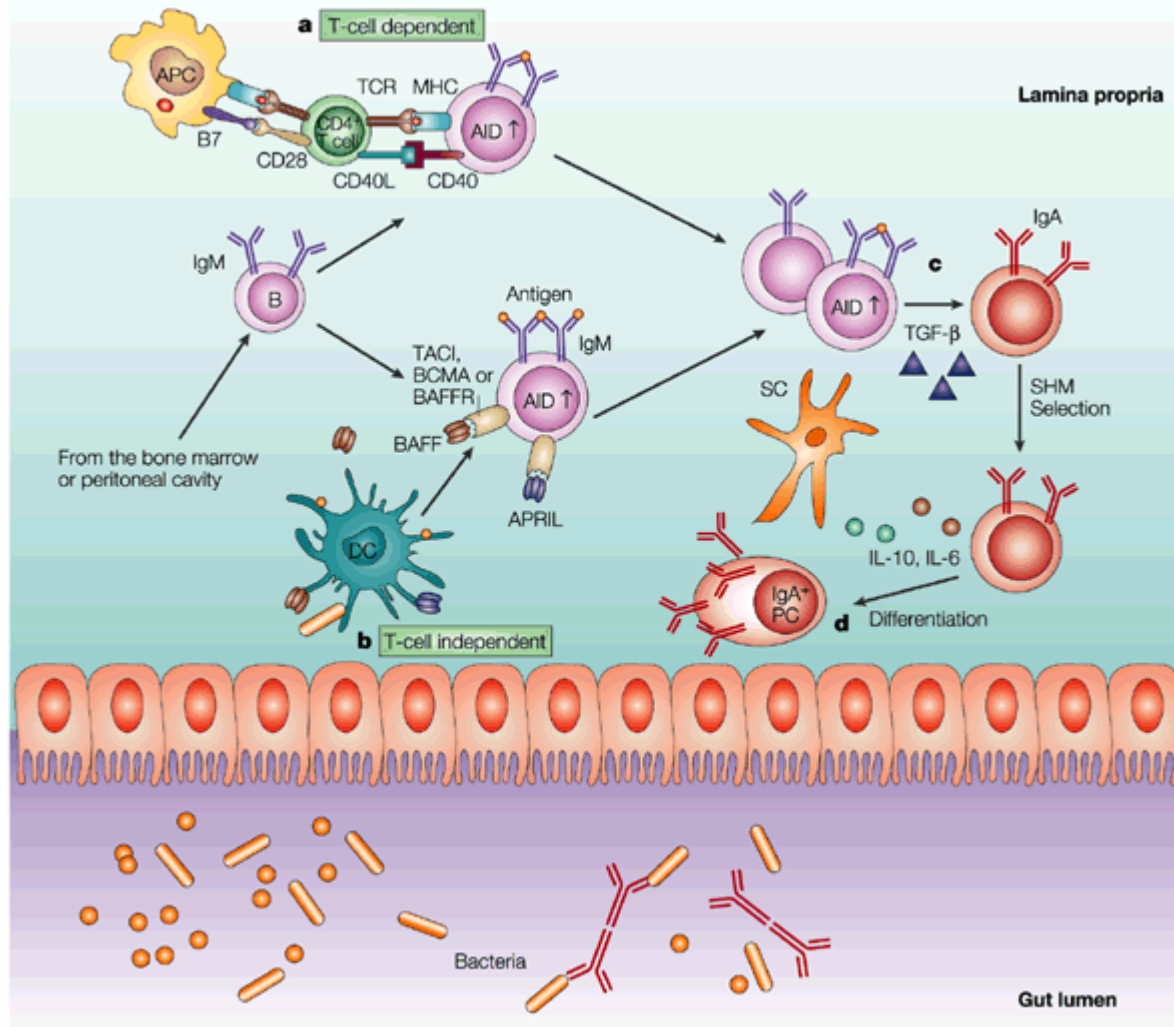
- In blood, IgA1 : IgA2 \Rightarrow 10:1 : mainly monomer

- **In mucosal , IgA1 : IgA2 \Rightarrow 3:2 : mainly dimer**

DISTRIBUCIÓN DE CÉLULAS B

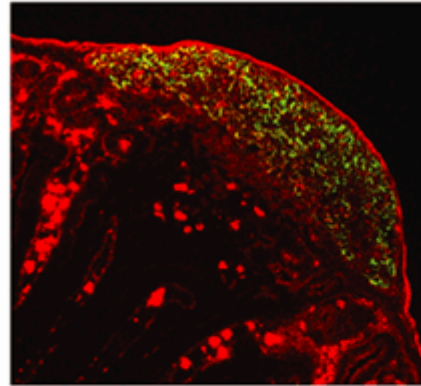
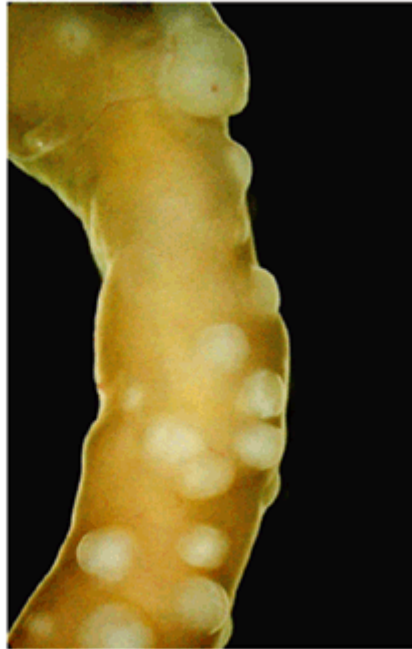


- B-cell homing to mucosal and peripheral tissues is mediated by specific combinations of chemokine receptors and adhesion molecules. Newly developed B cells express specific chemokine receptors that mediate responsiveness to chemokine ligands expressed in secondary lymphoid tissues, bone marrow (BM), and mucosal effector sites. Within secondary lymphoid tissues, B cells encounter specific antigen leading to their activation and differentiation. In general, activation of B cells and differentiation to mucosal IgA antibody-secreting cells (plasmablasts and plasma cells) induce upregulation of CCR10 and expression of $\alpha_4\beta_1$ integrin, which mediate attraction to CCL28 and VCAM-1, respectively. Expression of VCAM-1 in effector sites is indicated, although the expression of vascular adhesion molecules (like VCAM-1) at various effector sites is not yet systematically worked out. Differentiation of IgA plasmablasts within small intestinal lymphoid tissues additionally induces upregulation of CCR9 and $\alpha_4\beta_7$ and directs homing back to the small intestine, which expresses CCL25 and MAdCAM-1. In contrast, differentiation to IgG plasmablasts of systemic type leads to upregulation of CXCR3, allowing responsiveness to CXCL9 and CXCL10 and migration to inflamed mucosal and non-mucosal tissues. Homing to the bone marrow is mediated through CXCR4, which is expressed on all types of plasmablasts, as well as CCR10. Memory B cells (not shown) retain expression of CCR7, CXCR5, and CXCR4 to allow their recirculation through lymphoid tissues. Retained expression of CCR7 and CD62L on effector B cells from tonsils/NALT may explain their joint tropism for organized lymphoid tissue and the upper aerodigestive tract (not shown). Specific chemokine–chemokine receptor pairs are indicated by corresponding colored text; specific integrin–ligand pairs are depicted by gray and yellow boxes. Bold text indicates the molecule is expressed on lymphocytes; text in italics indicates expression on endothelial or stromal cells. BALT, bronchus-associated lymphoid tissue; CCL, CC-chemokine ligand; CCR, CC-chemokine receptor; CXC-chemokine ligand; CXCL, VCAM-1, vascular cell-adhesion molecule-1; CXCR, CXC-chemokine receptor; MAdCAM-1, mucosal addressin cell-adhesion molecule-1; MLN, mesenteric lymph nodes; NALT, nasopharynx-associated lymphoid tissue; PP, Peyer's patches; PLN, peripheral lymph nodes.



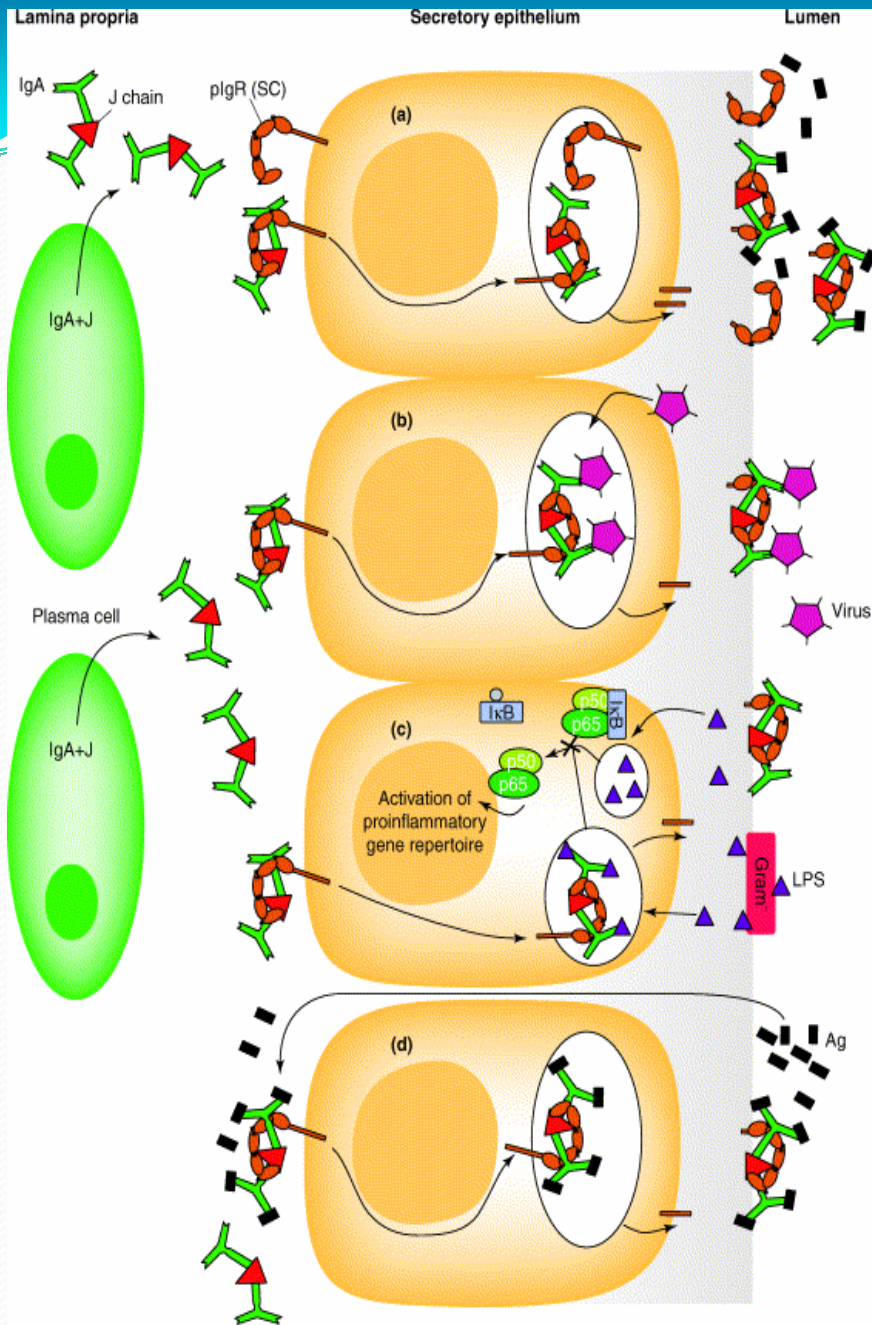
- Activated B cells upregulate expression of activation-induced cytidine deaminase (AID), which is an absolute requirement for class-switch recombination and somatic hypermutation (SHM).
- The factors that are secreted by lamina-propria stromal cells (SCs), such as interleukin-6 (IL-6), IL-10 and transforming growth factor- (TGF-), favour not only preferential class-switching to IgA (c), but also the differentiation of antigen-selected cells to IgA⁺ plasma cells (PCs).

¿Qué ocurre si hay deficiencia de AID??????????

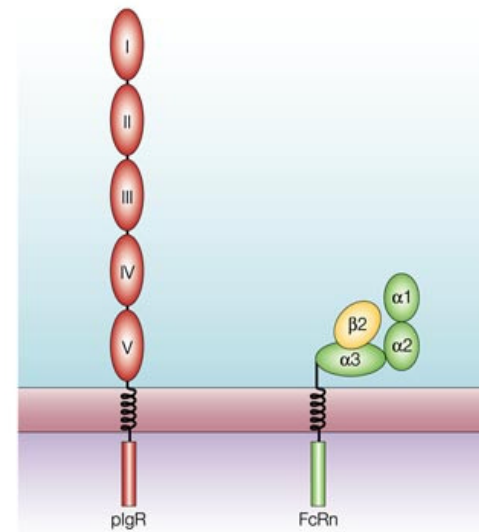


Nature Reviews | Immunology

A duodenal segment of the small intestine from an AID-deficient mouse showing many protruding follicles. b | These follicles consist of IgM⁺ B cells on a follicular dendritic cell (FDC) network (IgM, red; FDC, green).



IgAs EN ACCIÓN...

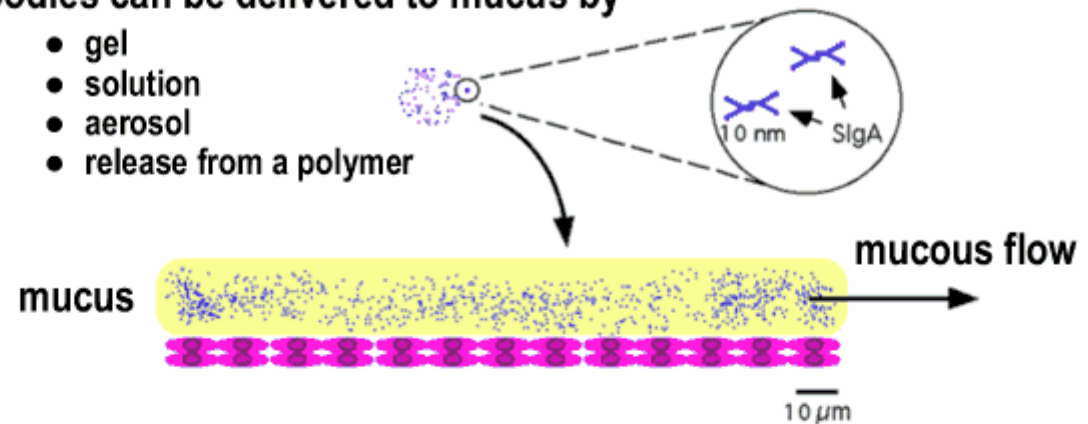


Nature Reviews | Molecular Cell Biology

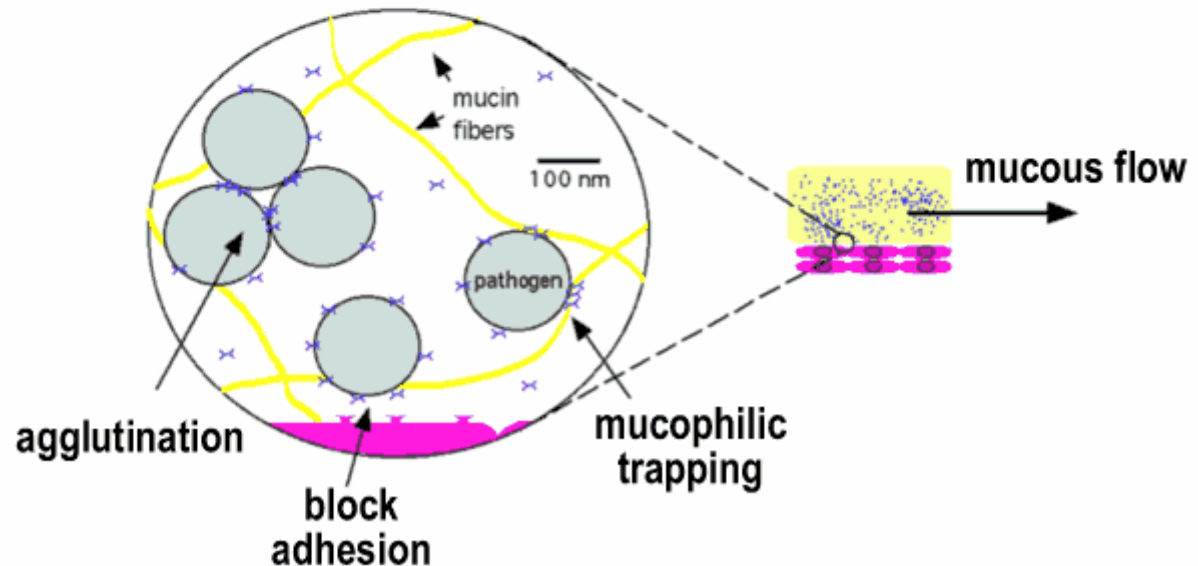
Using Monoclonal Antibodies to Prevent Mucosal Transmission of Epidemic Infectious Diseases

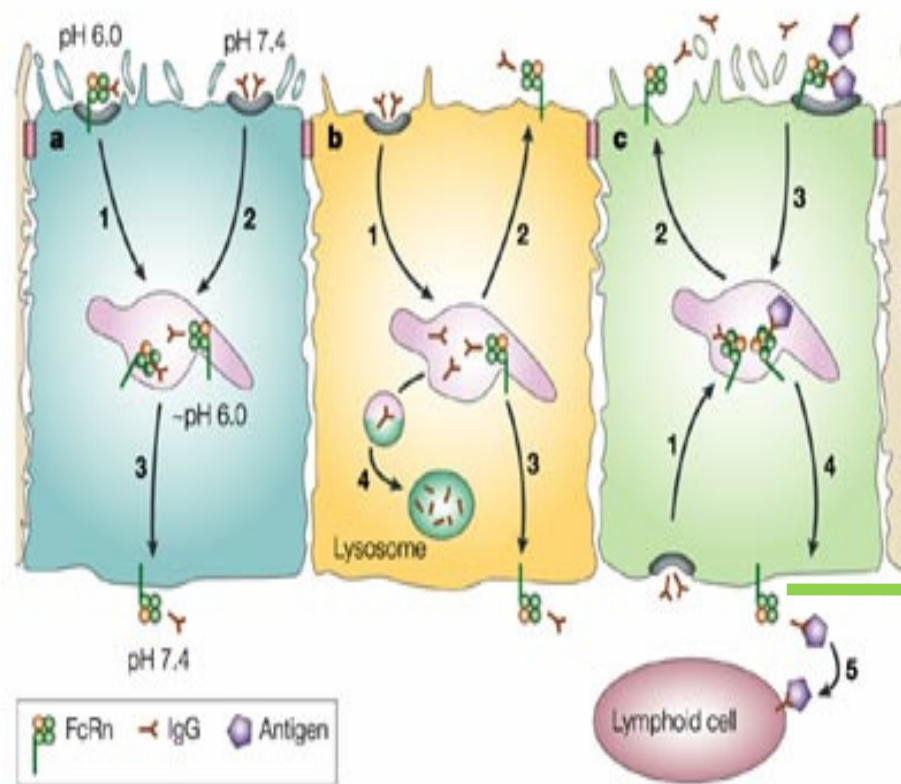
Antibodies can be delivered to mucus by

- gel
- solution
- aerosol
- release from a polymer

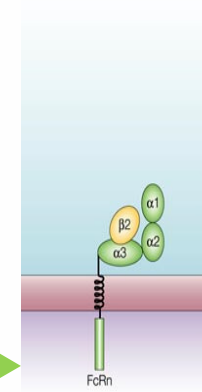


If pathogens arrive, antibodies bind and trap them in mucus





Nature Reviews | Molecular Cell Biology



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Transporte de IgG a nivel de la mucosa.....

Proteínas antimicrobianas en Mucosas

Lisozima

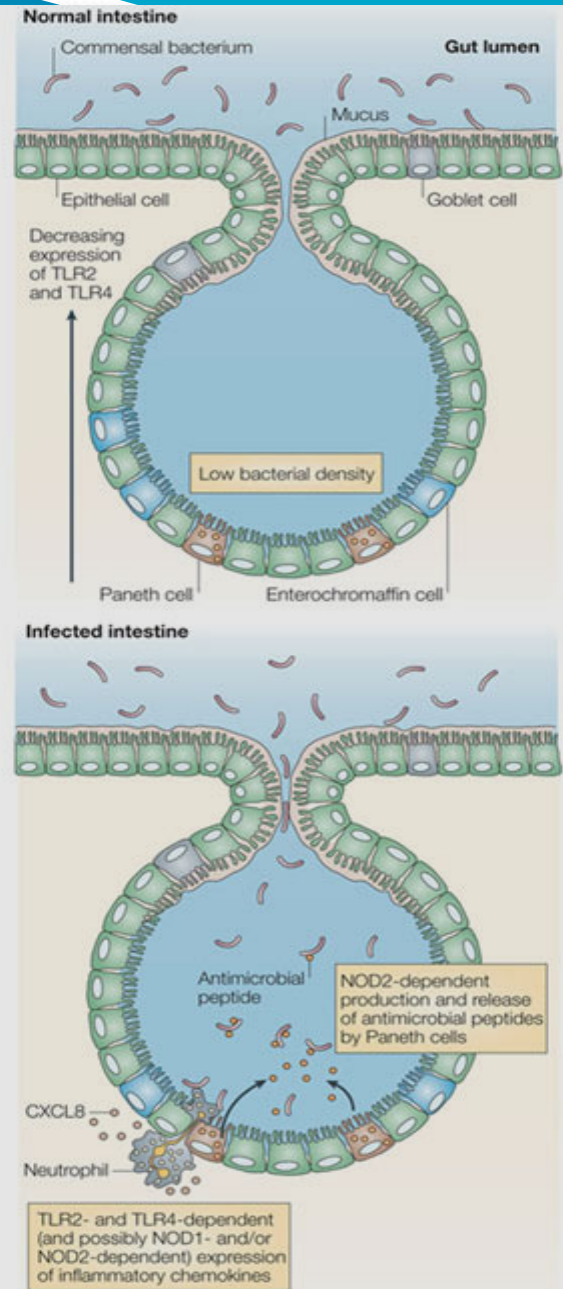
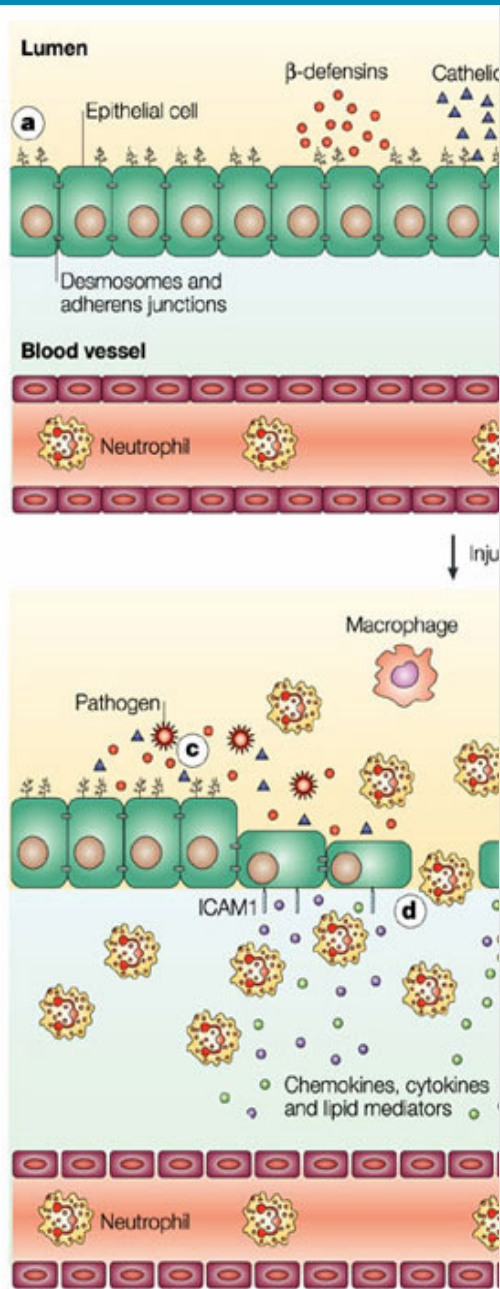
Degrada PG de
la pared celular

Lactoferrina

Depriva de
Fe⁺⁺

Aglutininas

Aglutinan y agregan
microbios





Péptidos antimicrobianos

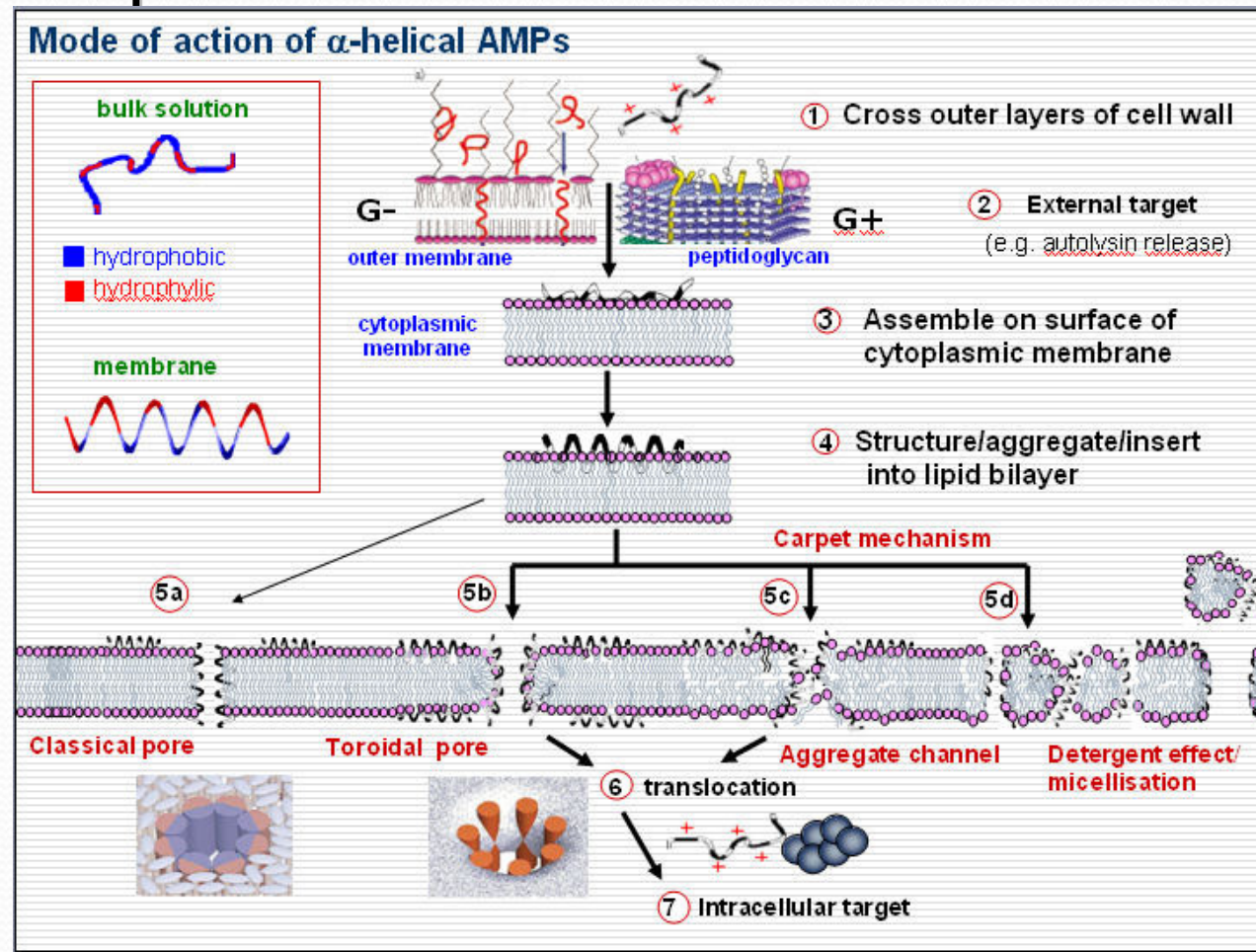
Defensinas

Colectinas

Defensinas

- Péptidos catiónicos de 29-34 aa.
- Se comportan como antibióticos naturales de amplio espectro.
- Tienen regiones polares e hidrofóbicas separadas: forman poros multiméricos.
- Atacan la estructura o función de la membrana celular (aniónica) de muchas bacterias y hongos
- Su síntesis es aumentada por infecciones (LPS) o por citoquinas inflamatorias.

- Estimulan la inflamación.
- Son quimiotácticos para células de la respuesta inmune adaptativa.

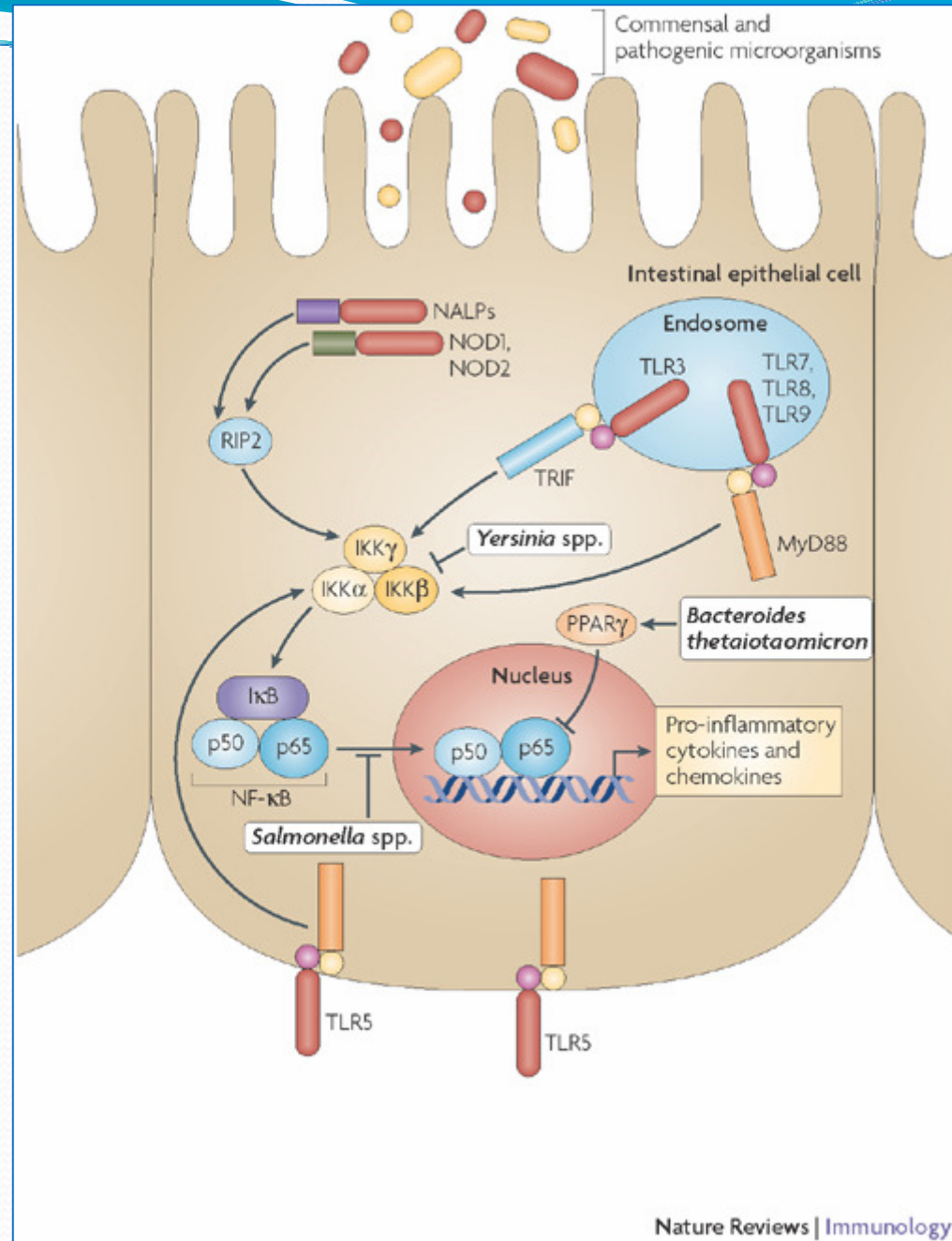


Colectinas



- Familia de péptidos antimicrobianos con estructura similar al colágeno.
- Son lectinas que unen manos.
- Activan complemento por vía clásica en ausencia de anticuerpos.
- Facilitan la fagocitosis.

¿Por qué las bacterias comensales no producen inflamación en condiciones normales???



El tejido linfoide asociado a las mucosas incluye:

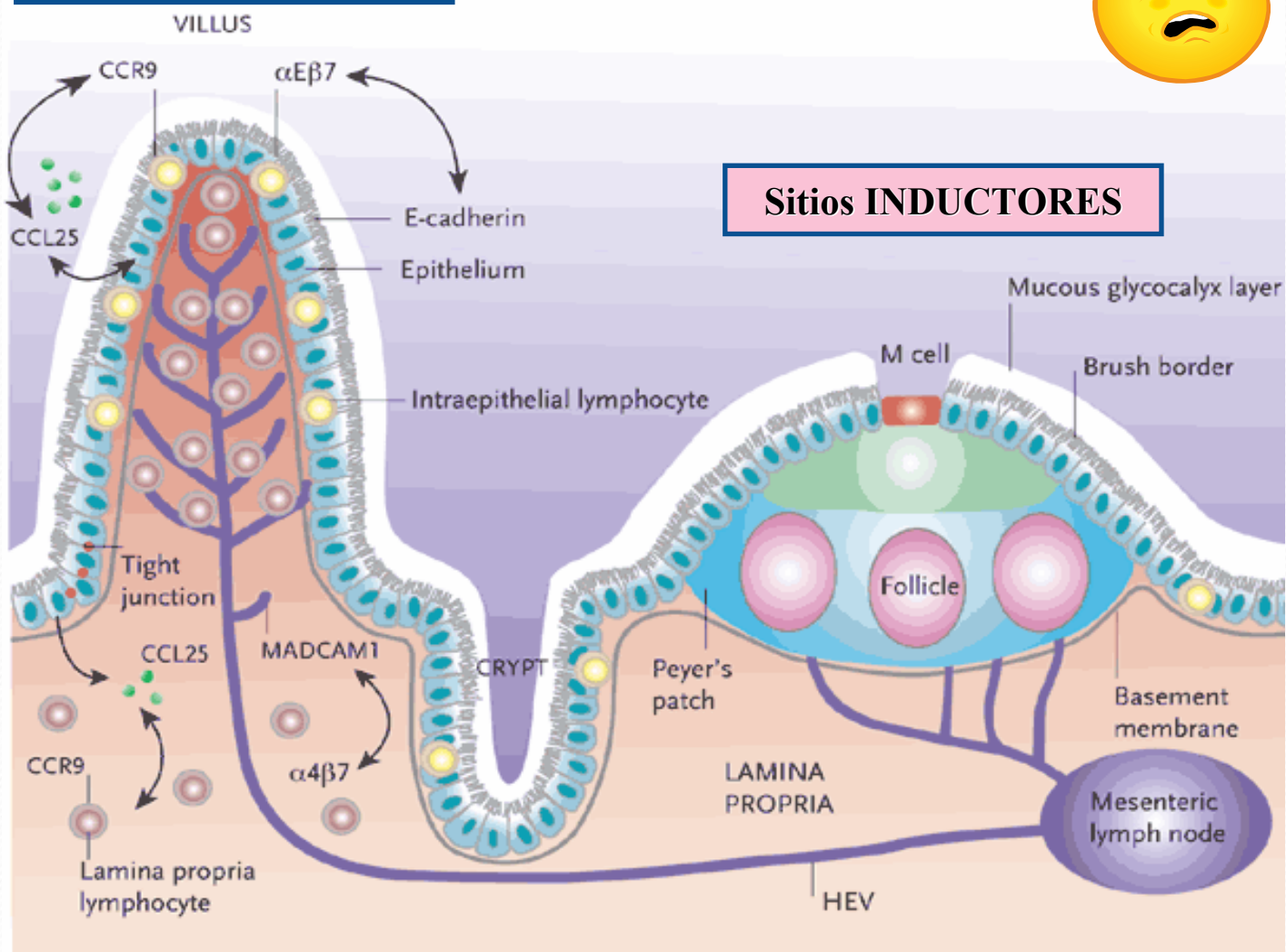
- **SITIOS INDUCTIVOS: PROCESAN LOS ANTÍGENOS Y SE INICIA LA RESPUESTA INMUNITARIA.**
- **SITIOS EFECTORES: FORMACIÓN DE ANTICUERPOS Y RESPUESTA MEDIADA POR CÉLULAS.**

Integrin $\alpha E\beta 7$ is expressed by IELs and interacts with E-cadherin



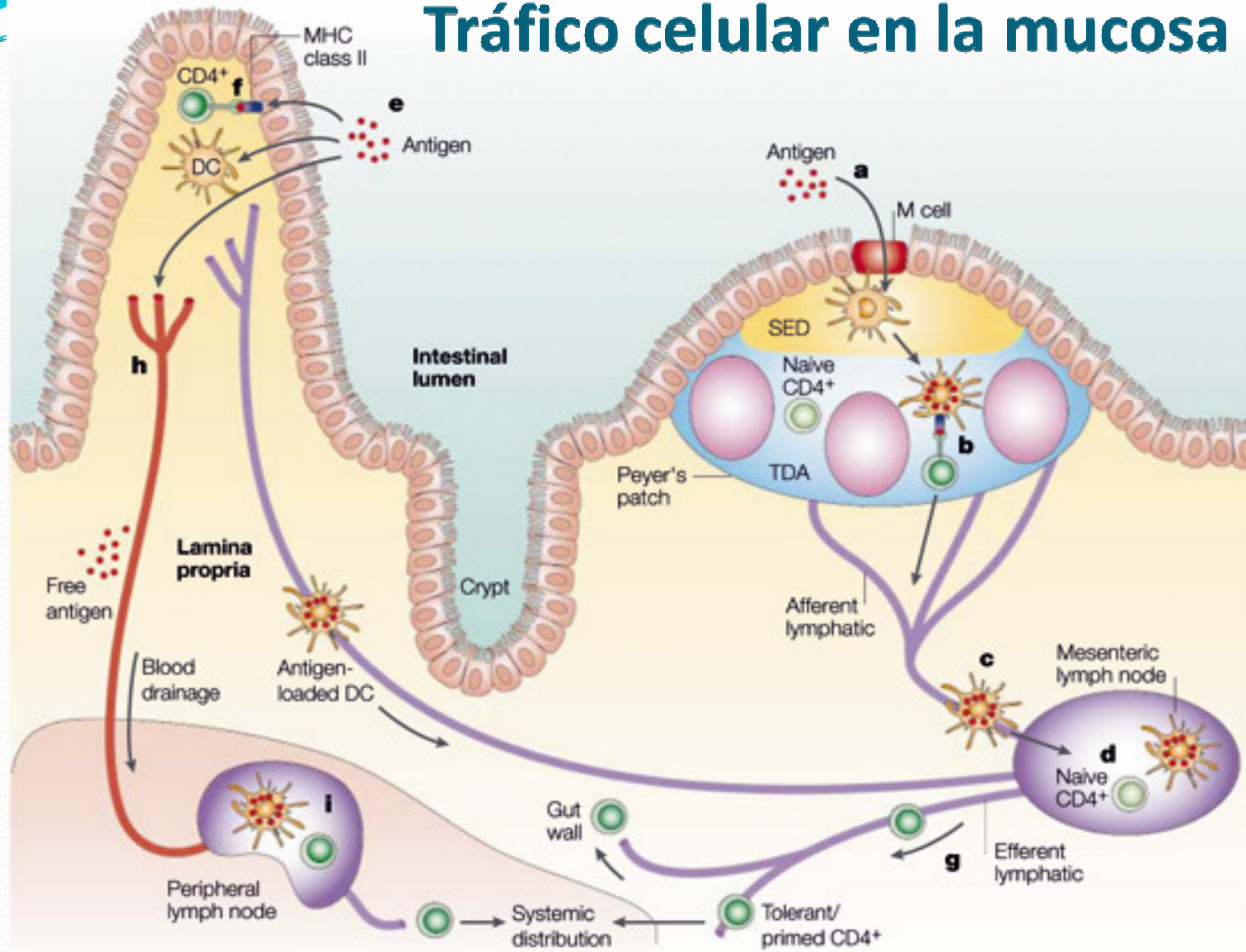
Sitios EFECTORES

Sitios INDUCTORES



CCL25 is also involved in the migration of lymphocytes to the intestinal mucosa ; its receptor CCR9 is expressed by almost all lymphocytes of the small intestine.

Tráfico celular en la mucosa

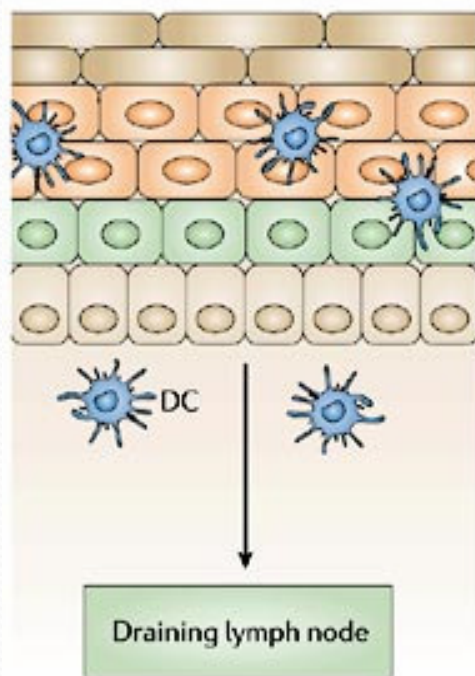


Mecanismos de ingreso del antígeno.....

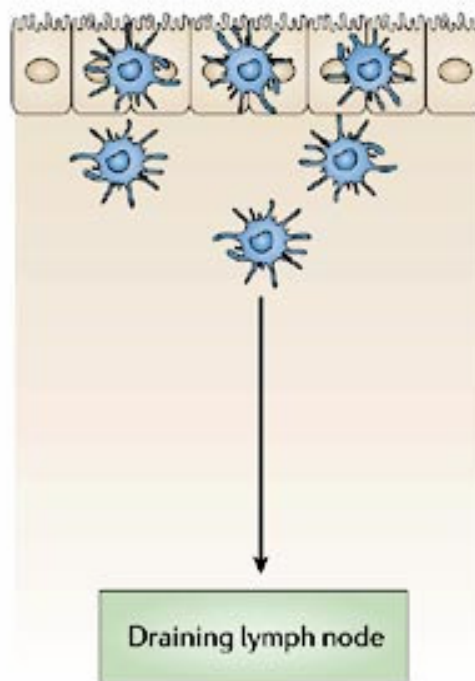


CAPTURA DEL ANTÍGENO A NIVEL DE LAS MUCOSAS

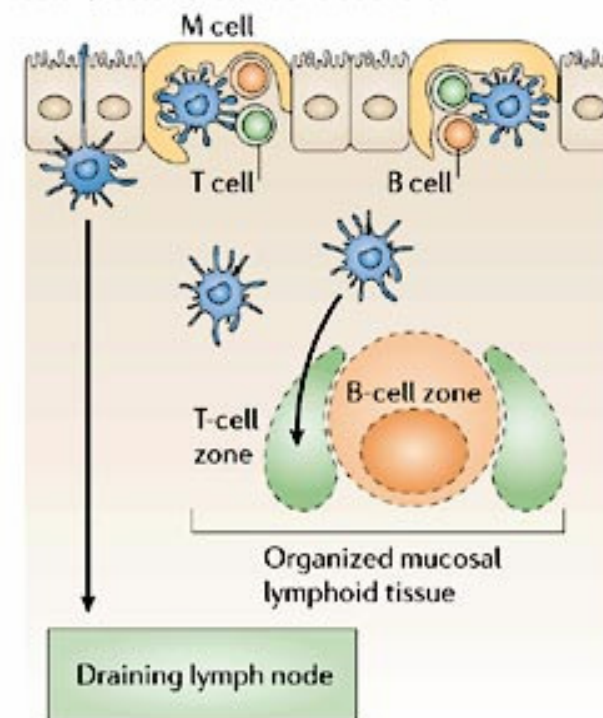
Oral cavity and vagina



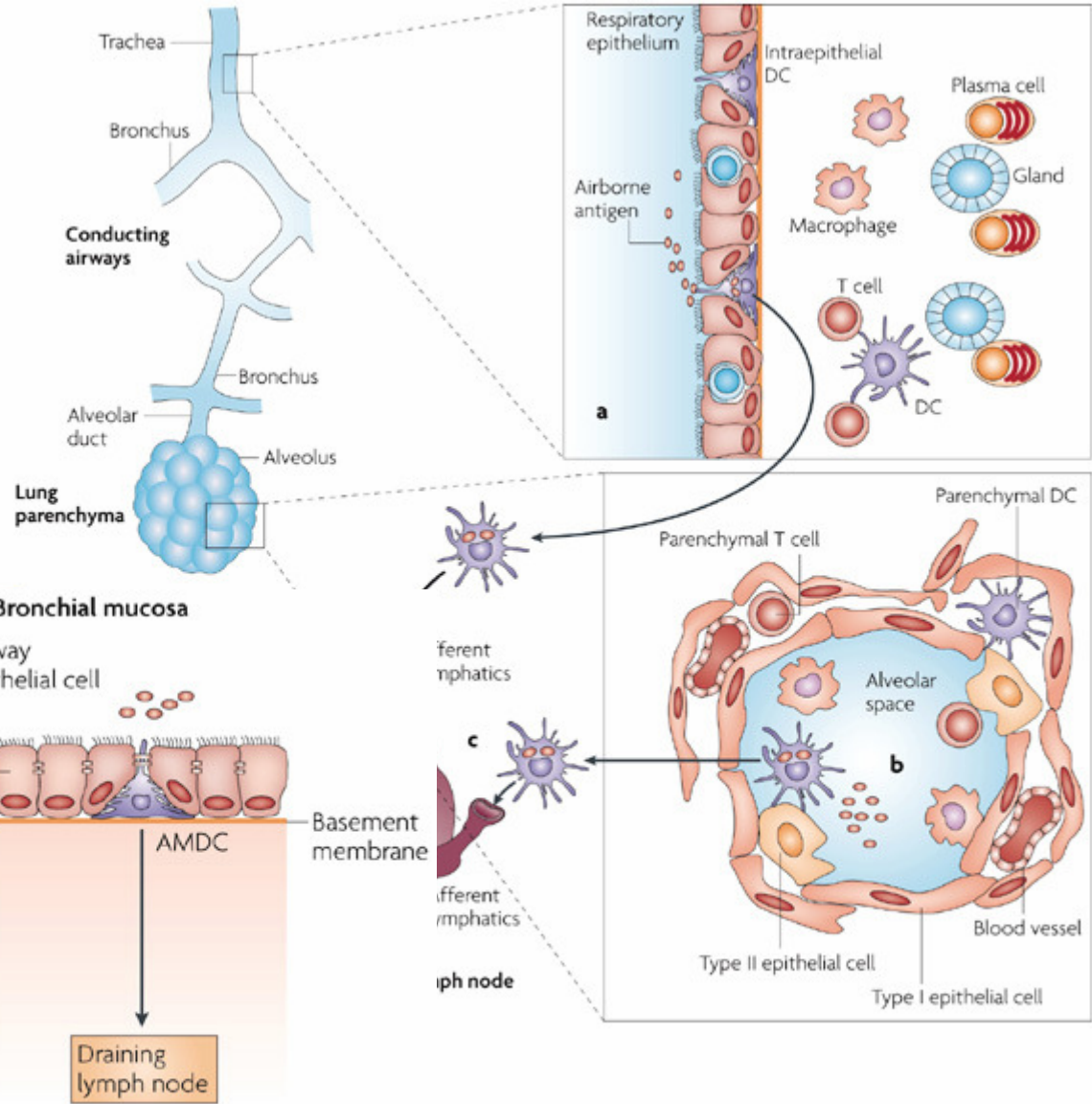
Nose and airways



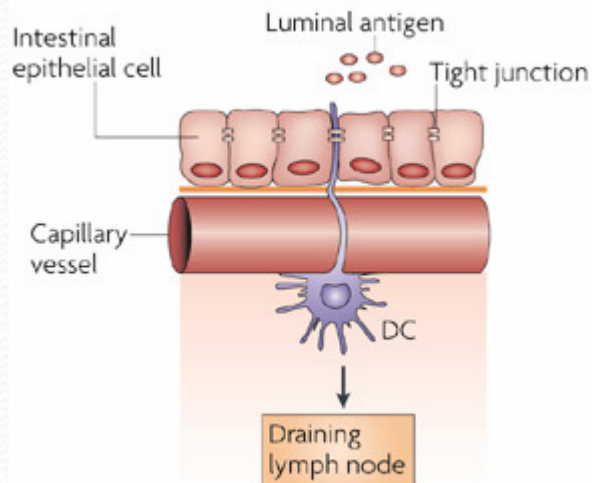
Follicle-associated epithelium: small intestine, colon, rectum, tonsils and adenoids



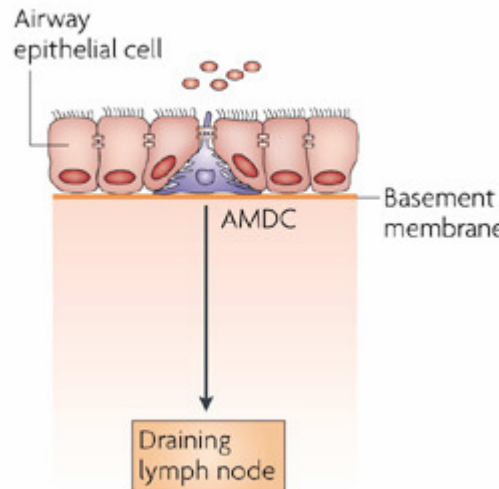
MUCOSA RESPIRATORIA

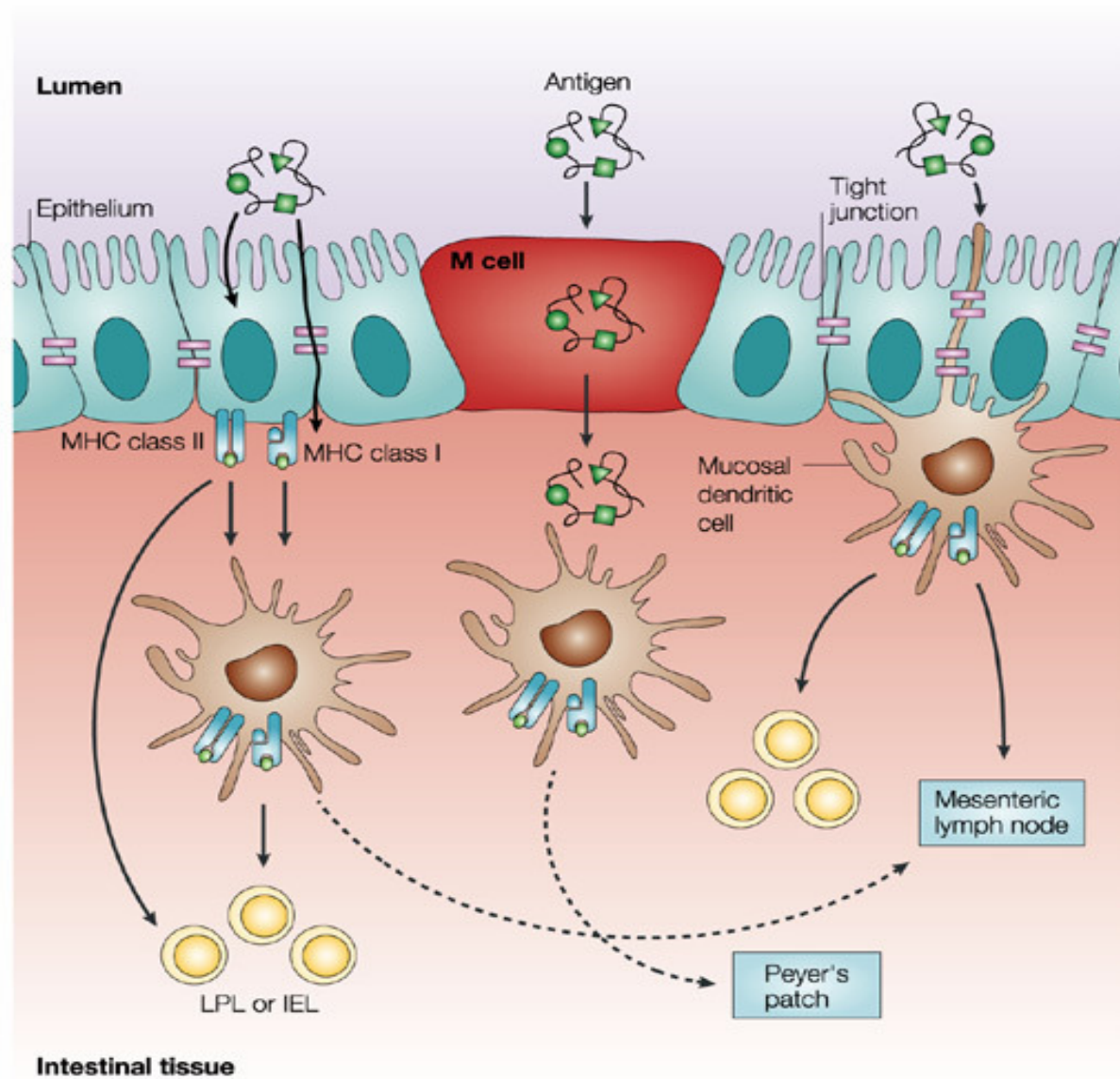


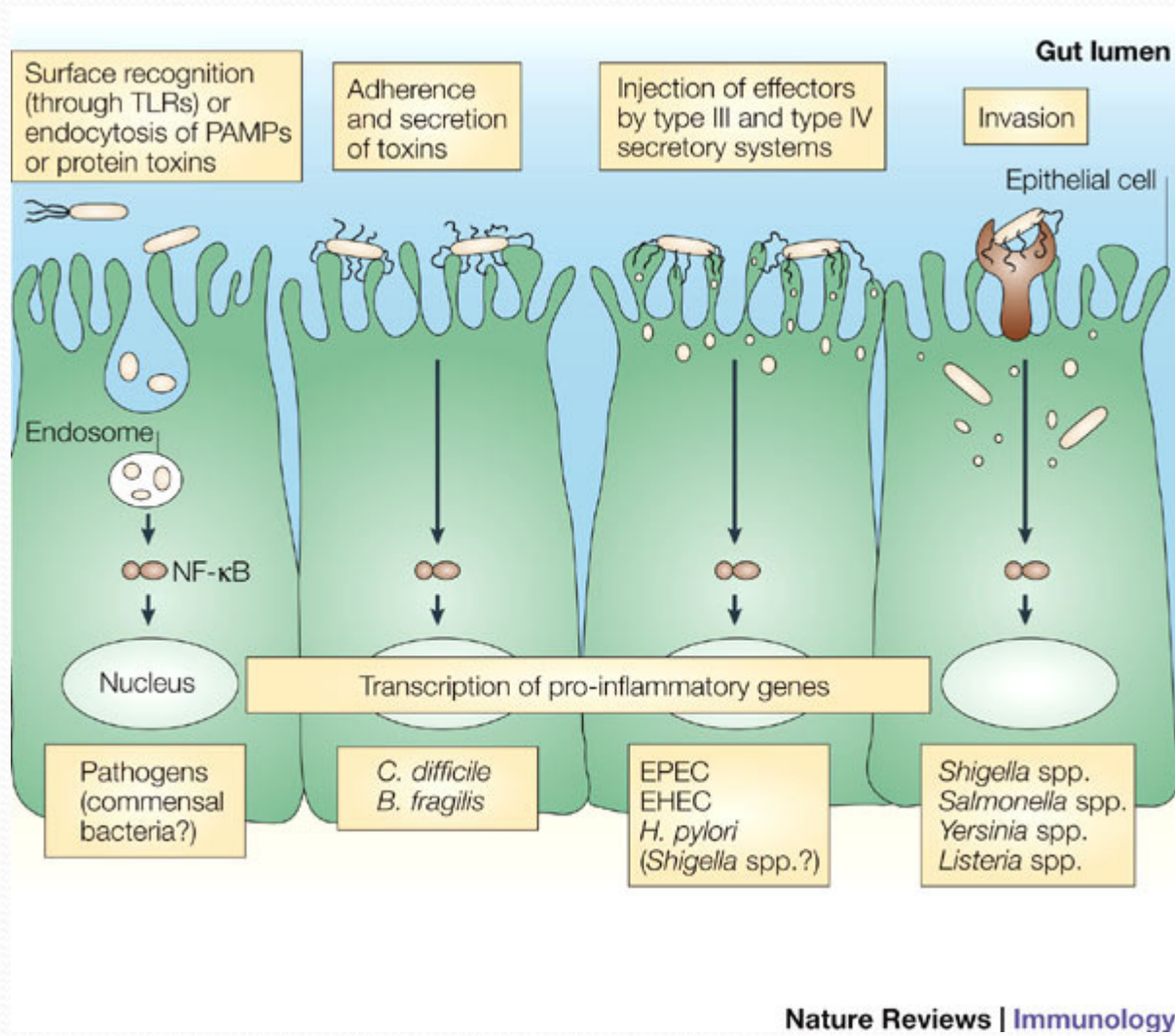
a Small intestinal mucosa



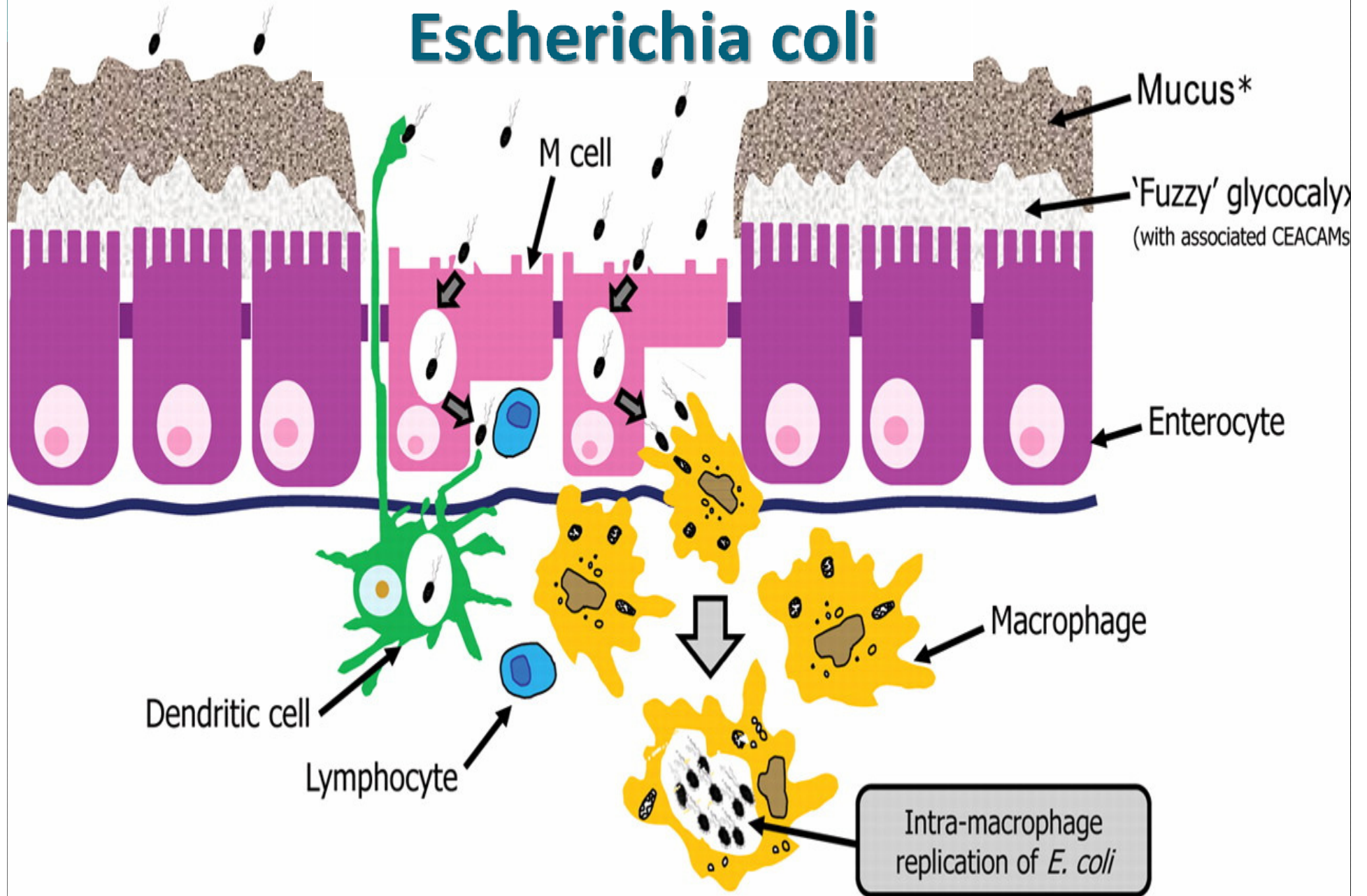
b Bronchial mucosa



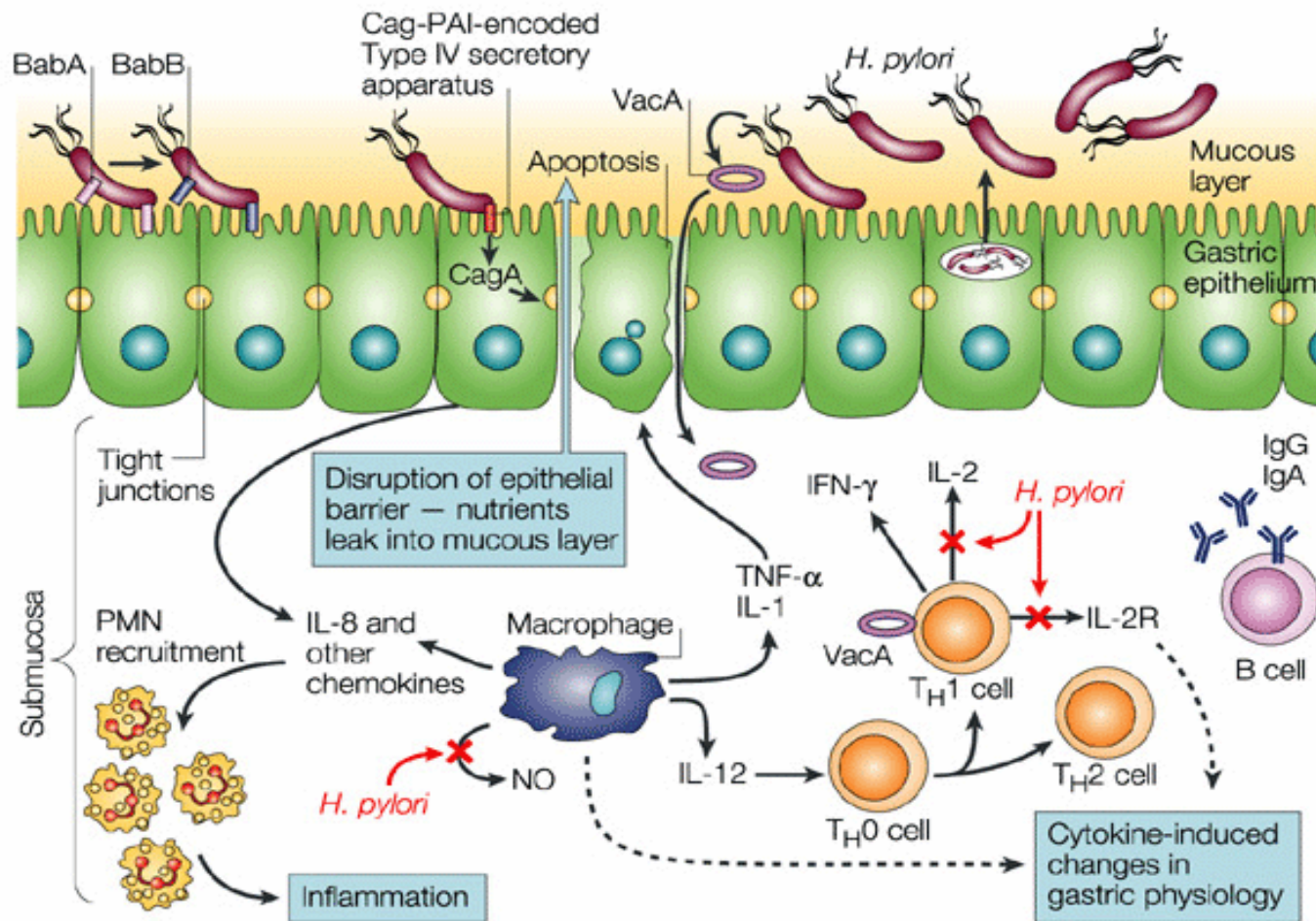




Escherichia coli



Helicobacter pylori

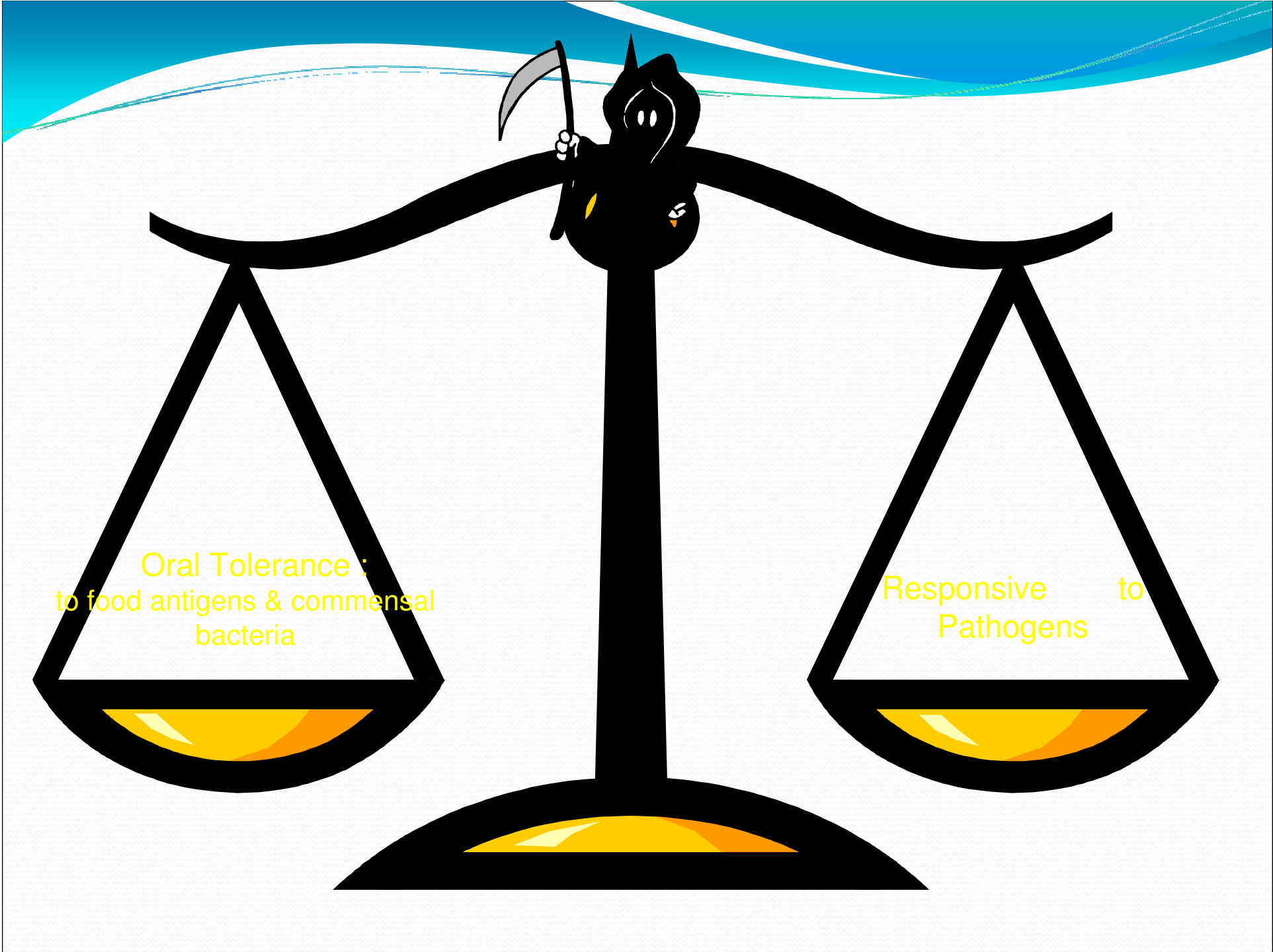






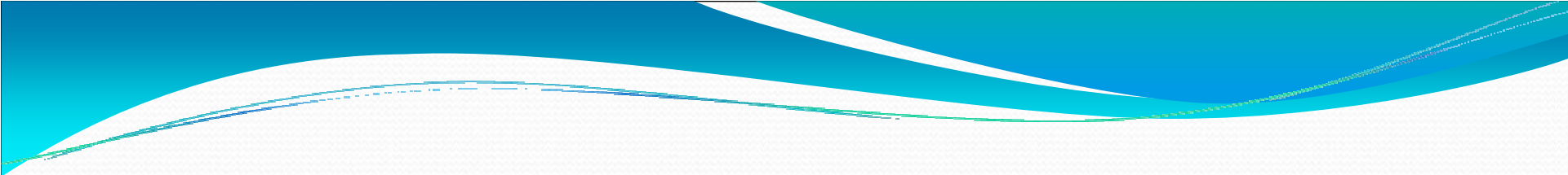
TOLERANCIA ORAL

- ❑ La producción de anticuerpos contra los alimentos es un fenómeno mundial tanto en adultos como en niños saludables.
- ❑ En su mayoría son de isotipo IgG sin embargo no activan al sistema inmune.
- ❑ No están involucrados en fenómenos alérgicos.....



Oral Tolerance :
to food antigens & commensal
bacteria

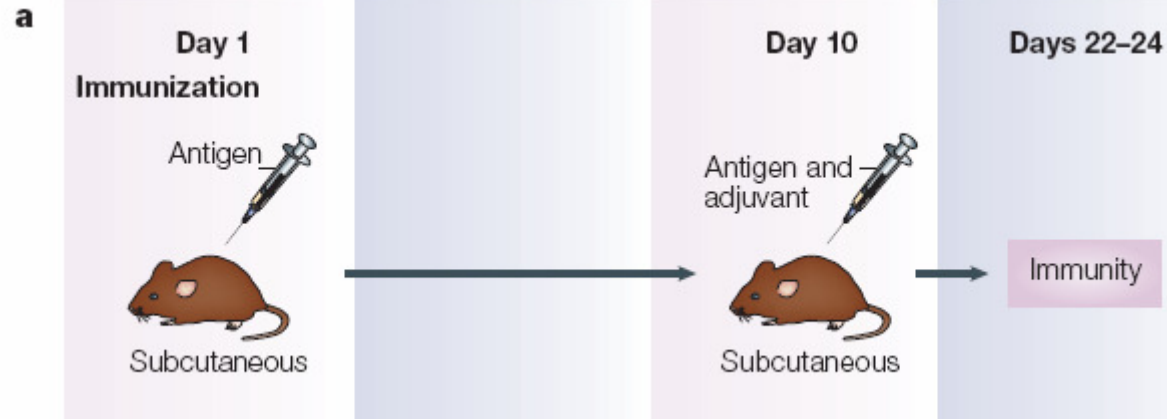
Responsive to
Pathogens

- 
- La **TOLERANCIA ORAL** es el mecanismo natural que el sistema inmunológico usa para permitir el proceso de la nutrición sin provocar rechazos o reacciones de hipersensibilidad frente a los alimentos.
 - En este mecanismo se encuentran involucrados tejido linfoideo intestinal, entre ellos: las placas de Peyer, células epiteliales de las vellosidades, linfocitos intraepiteliales y linfocitos diseminados a través de la lámina propia.
 - Por cualquiera de los métodos por los cuales se induzca el efecto de tolerancia oral, es un proceso inmunológico natural que puede ser empleado con éxito en el tratamiento de las patologías autoinmunes.

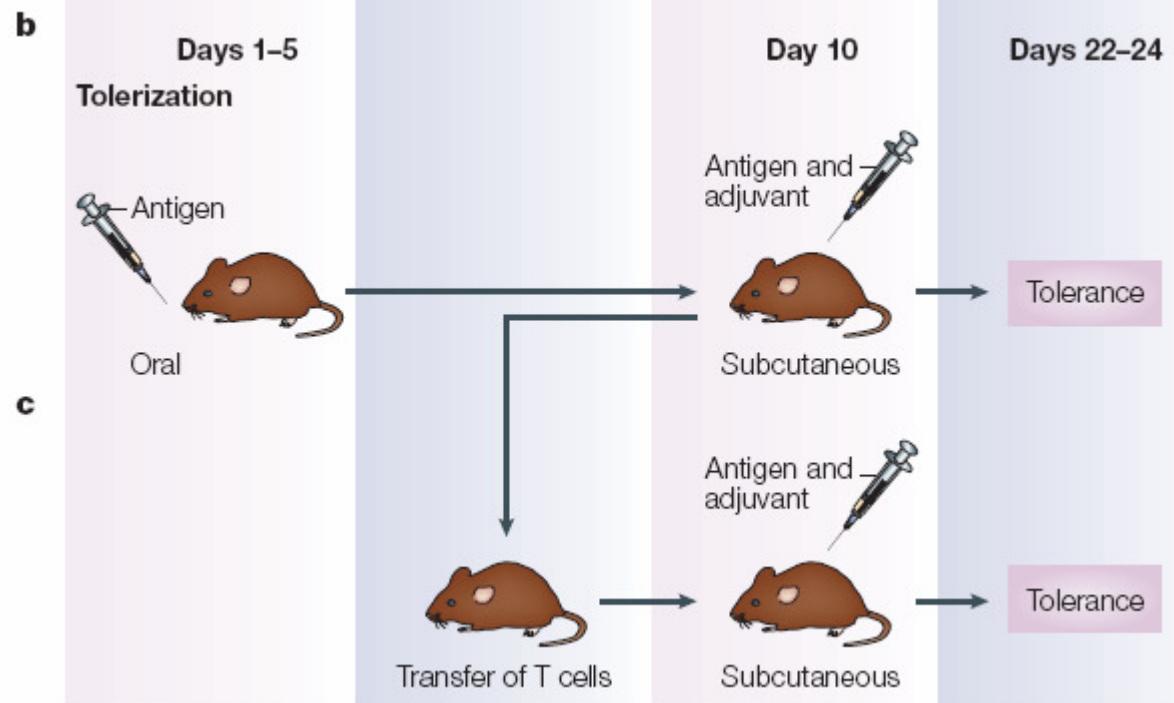
Distintas rutas de administración de antígenos y sus efectos

Route of antigen administration	Usual outcome
Subcutaneous	Immunization
Intramuscular	Immunization
Injury	Immunization
Intravenous	Tolerance
Mucosal (oral, nasal and respiratory)	Tolerance
Portal vein	Tolerance
Anterior chamber of the eye	Tolerance

Introduction of antigen through different routes lead to distinct outcomes. Immunization is characterized by local inflammation and specific antibody production. Tolerance is characterized by inhibition of systemic immunity to the specific antigen being administered.

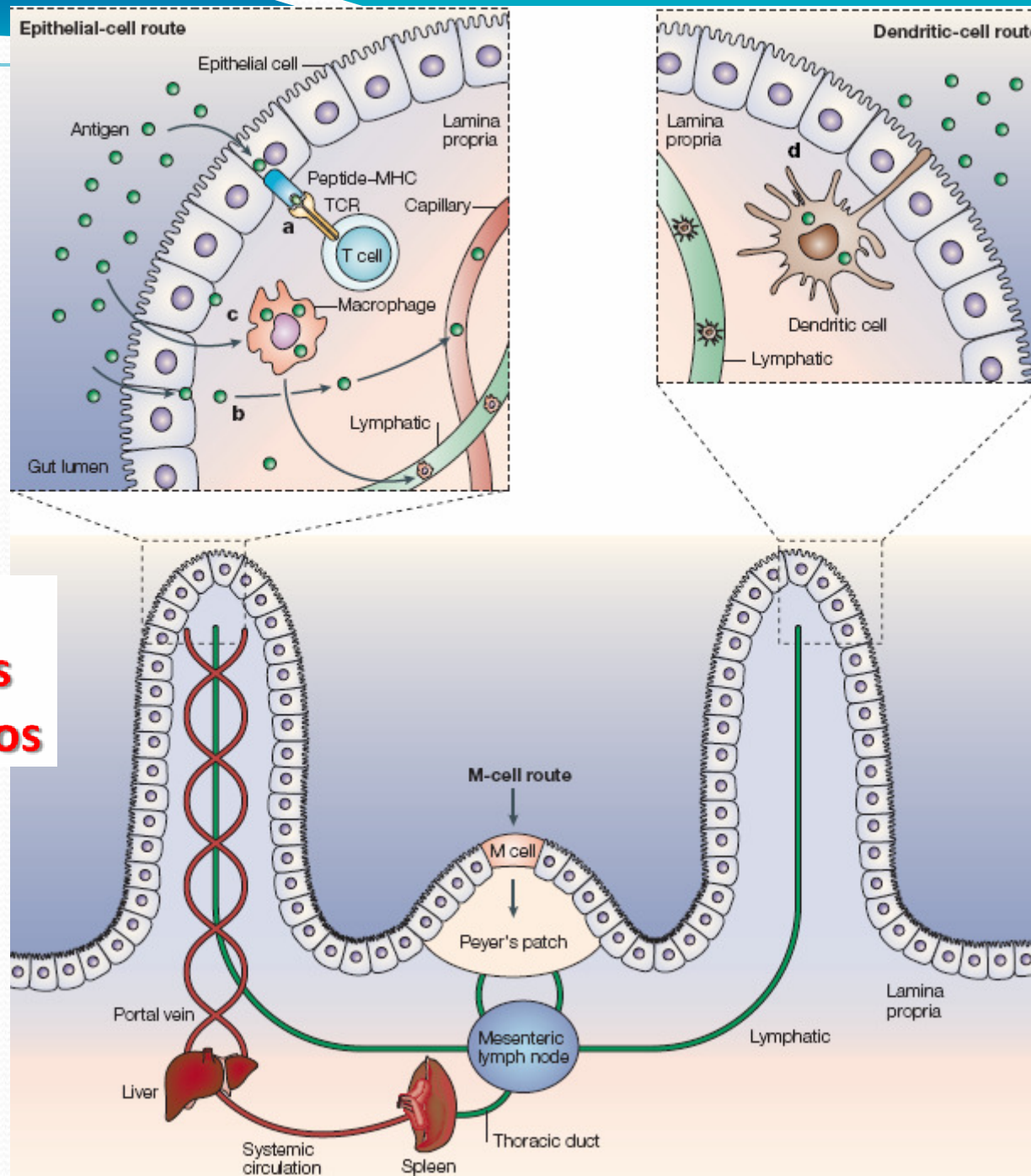


a | Mice that are immunized subcutaneously and then boosted subcutaneously with antigen plus adjuvant, such as Freund's complete adjuvant or alum, show a robust *in vitro* cell-mediated and antibody response to the immunizing antigen.



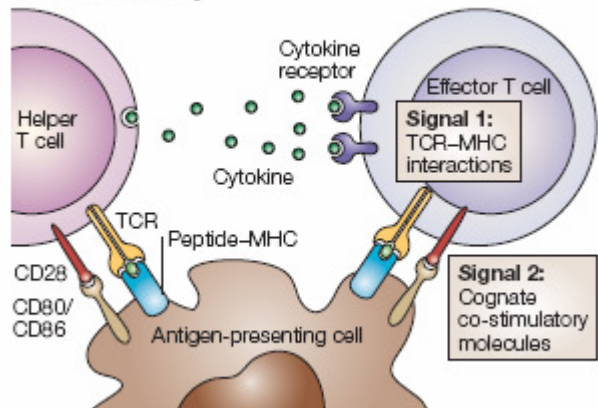
b | Mice that are first orally fed antigen, then immunized subcutaneously with antigen plus an adjuvant have reduced immune responses to that antigen after *in vitro* restimulation. c | Finally, T cells from mice that are fed antigen (low dose) can be transferred to naive mice. Immunization of mice that received the tolerized T cells results in the same reduced response as seen in the mice that were fed antigen orally. This shows that oral feeding of antigen can induce an active (but inhibitory) immune response that is mediated by T cells.

Vías de ingreso de los antígenos alimentarios

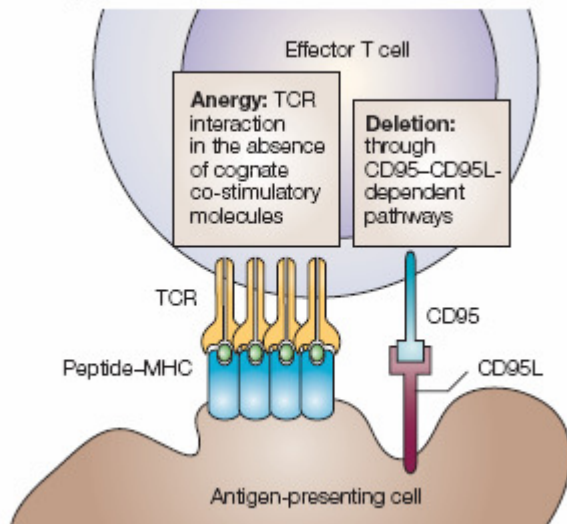


Mecanismos potenciales de inducción de TOLERANCIA ORAL

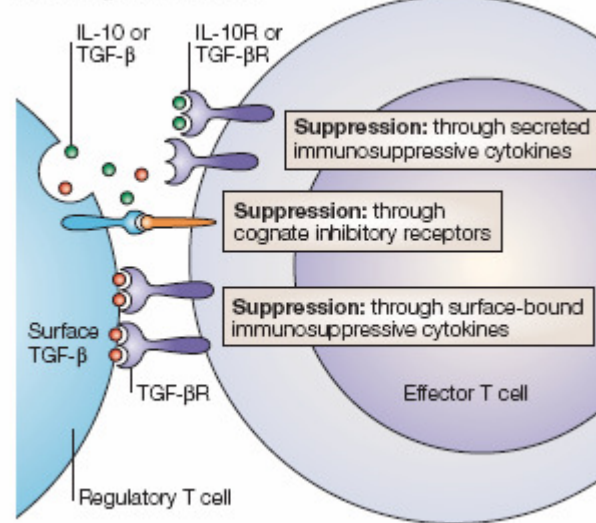
a Active immunity

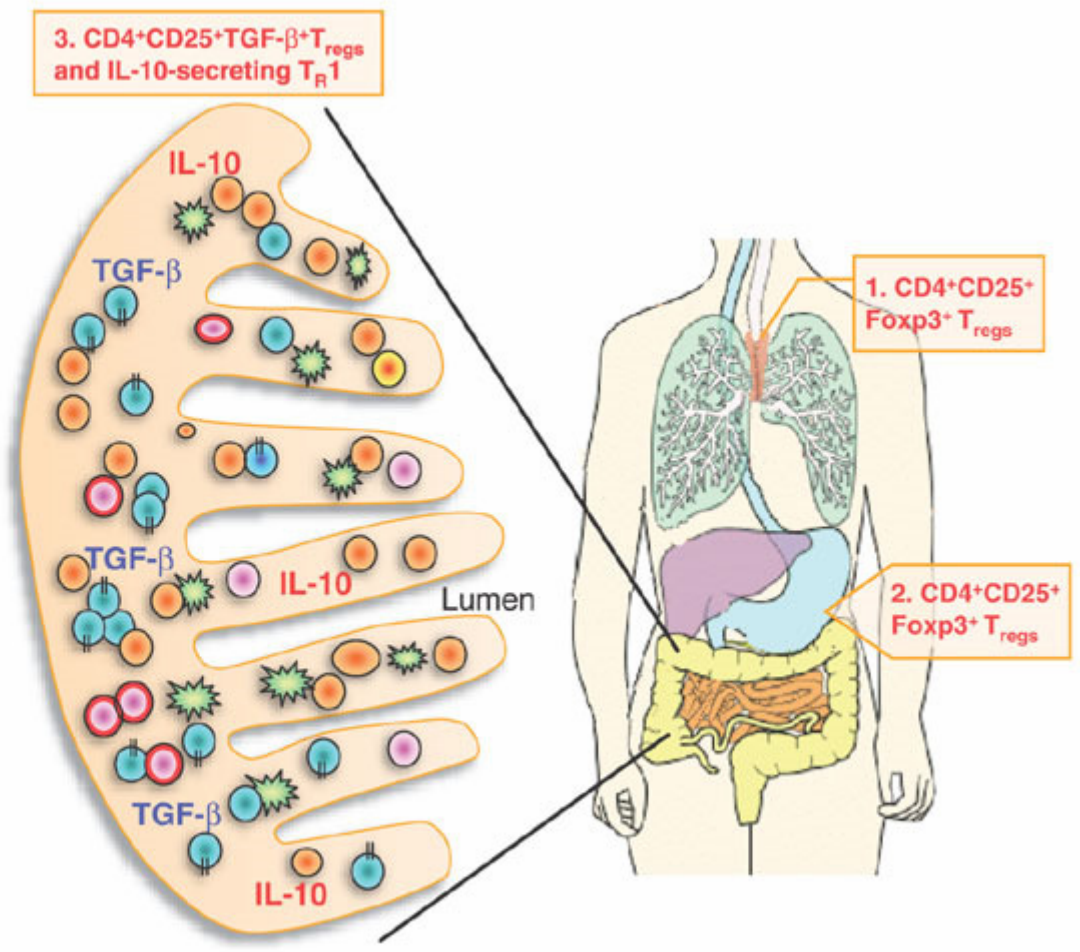


b High-dose tolerance



c Low-dose tolerance





Different types of regulatory T cells.
 (1) CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ T_{regs} are a naturally occurring T_{reg} subset that is mainly thymus derived. (2) CD4⁺CD25⁺ T_{regs} are central in the prevention of autoimmunity; they were originally identified by the development of autoimmune gastritis in neonatally thymectomized mice. (3) In the intestine, dietary antigens and the commensal flora present an enormous antigenic load to the gut-associated lymphoid tissue. CD4⁺CD25⁺TGF-β⁺ T_{regs} and IL-10-secreting T_R1 cells are induced by unique subsets of APCs and provide overlapping layers of immunosuppression that prevent chronic intestinal inflammation.



Inmunidad y calostro

- Es un líquido amarillento espeso que contiene gran cantidad de Proteínas y Minerales y posee menos Grasa e Hidratos de Carbono que la leche Madura.
- Entre las proteínas, las más importantes son las **INMUNOGLOBULINAS**, especialmente la **IgA secretoria**, capaz de reconocer los microorganismos del entorno inmediato. **Sin embargo no lo protege de las bacterias comensales del intestino.**
- Además contiene:
 - ✓ **LACTOFERRINA** que fija el Fe en forma reversible y ejerce un efecto bacteriostático.
 - ✓ **PROTEÍNA FIJADORA DE LA B12** que reduce la cantidad de B12 disponible para el crecimiento bacteriano.
 - ✓ **OLIGOSACÁRIDOS** que impiden que las bacterias penetren en el interior de las células.
 - ✓ **MUCINAS** que se unen a Bacterias y Virus y ayudan a eliminarlos del organismo.
 - ✓ **FACTOR BÍFIDO** que promueva el crecimiento de Lactobacilos Bífidos, que son Bacterias favorecedoras e inoñas que impiden el crecimiento de otras Bacterias dañinas.
 - ✓ **INF- γ** potencia la actividad Antimicrobiana de las células Inmunitarias.
 - ✓ **LISOZIMA** que destruye las Bacterias al disgregar sus paredes celulares.
- El Calostro contiene también Factores Celulares: **Macrófagos y Linfocitos**. Los Macrófagos hacen de presentadores de Antígenos. Los Linfocitos pueden ser B o T. Los B son los productores de Ac y los T destruyen directamente las células infectadas.

LA LECHE MATERNA: UNA VACUNA DE AMPLIO ESPECTRO





For newborn babies, human milk hastens the development of the gut and immune systems, which are immature at birth. Breast milk reinforces the barrier function of neonatal gut epithelium and provides the principal source of secretory IgA antibodies during the first months of life. These antibodies bind to food antigens to limit the reactivity of the immune system and to microbial antigens to retard infection. Babies who consume only breast milk for at least four months tend to experience less asthma and eczema, particularly if they have a family history of allergy.

MECANISMO DE PRODUCCION DE LA LECHE

Cuando el niño succiona se envía un mensaje al cerebro.



El mensaje estimula la liberación de dos tipos de sustancias químicas (hormonas).

Una de las hormonas estimula la producción de la leche.

La otra, favorece su salida.

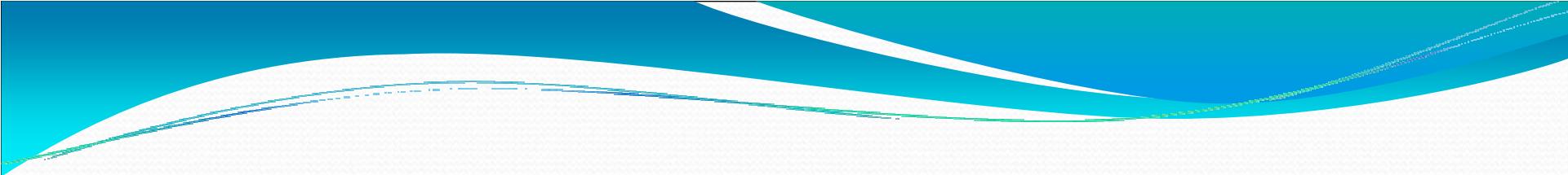
La producción de la leche será adecuada siempre que el niño succione con frecuencia.



**Breastfeeding
is best feeding.**



- Después del Calostro viene la **Leche de Transición** y luego la **Leche Madura**, ambas van aumentando su contenido en Hidratos de Carbono y Grasas, pero el contenido de Factores Inmunológicos sigue siendo muy elevado.
- La Ig de la leche materna tiene actividad frente a la mayor parte de Bacterias y Virus; en particular Bacilo Tetánico, Diftérico, Estreptococo, Estafilococo, Neumococo, Poliovirus, Virus Coxakie, Echovirus, Virus Gripales, Rotavirus y Virus Respiratorio.
- **Las últimas investigaciones avalan el hecho de que el pecho es el único lugar, fuera del sistema Inmunológico (Médula Ósea y Ganglios Linfáticos) que es capaz de sintetizar Anticuerpos localmente.**
- La **lactancia materna** no solo proporciona la **Inmunidad Pasiva** sino que también tiene un importantísimo papel en la **Inmunidad Activa**.
- **La leche materna tiene un alto contenido de Nitrógeno no Proteico;** los Ácidos Nucleicos, Nucleósidos y Nucleótidos forman parte de este Nitrógeno No Proteico y desempeñan un papel muy importante en la **maduración del Sistema Inmunitario, propiciando así la Inmunidad Activa a largo plazo.**
- **Además de todos estos factores medibles en la leche materna, existe también un punto muy importante a considerar en ello, es la repercusión del fuerte VÍNCULO MATERNO INFANTIL (que se crea en la lactancia materna) sobre la Inmunidad.**

- 
- ## Algo más de leche materna.
- Contiene **lactoalbúmina y lactoferrina (60%)**
 - Aminoácidos como **taurina**, esencial para el desarrollo del SNC, y **triptófano**, predecesor serotoninico.
 - **IgAs** que evita la invasión de las mucosas y **anticuerpos contra antígenos del medio ambiente** (Ecoli, V cólera, Salmonella, Shigella, Streptococos del grupo B, Neumococo, Klebsiella, Hinfuenza, Rotavirus, VSR, PV, Rubeóla)
 - **Lisozima**
 - **Lipasa**
 - **Caseína:** promueve el desarrollo del factor bífidus que promueve el desarrollo del lactobacilus bífidus en el intestino del lactante, actúa también en la absorción del calcio y en la función plaquetaria.
 - **Ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados; ácidos grasos de cadena mediana, colesterol y fosfolípidos.**
 - **Lactosa**, junto con el factor bífidus favorece la implantación de la flora acidófila. También hay cantidades muy pequeñas de glucosa, oligosacáridos y glicoproteínas que participan en la formación de la flora acidófila.
 - **Minerales**, alcanzan 1/3 de la concentración en la leche de vaca: esto es beneficioso, pues al tener menor osmolaridad, disminuye la carga renal de solutos, lo que es especialmente importante en el caso del sodio.
 - **Complemento, Interferón, LT, LB, monocitos.**

La lactancia disminuye la incidencia de enfermedades en el niño:

- **INFECCIOSAS:** SEPSIS NEONATAL, DIARREA AGUDA O CRÓNICA, IU, MENINGITIS, OMA, INFECCIONES RESPIRATORIAS AUDAS, PARASITOSIS.
- **METABOLICAS Y CARENCIALES:** HIPOCALCEMIA DEL RN, DESHIDRATACION HIPERTÓNICA, ANEMIAS, DESNUTRICION, DBT INFANTOJUVENIL.
- **GASTROINTESTINALES:** ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, ENFERMEDAD CELÍACA, ESTENOSIS HIPERTROFICA DEL PILORO
- **DERMATOLÓGICAS:** ATOPIA, ECZEMA INFANTIL, DERMATITIS AMONIACAL
- **ODONTOLÓGICAS:** MALA OCLUSIÓN DENTAL, PALADAR OJIVAL, CARIES.

Antimicrobial factors	Growth factors
<p>secretory IgA, IgM, IgG lactoferrin lysozyme complement C3 leucocytes bifidus factor lipids and fatty acids antiviral mucins, GAGs oligosaccharides</p>	<p>epidermal (EGF) nerve (NGF) insulin-like (IGF) transforming (TGF) taurine polyamines</p>
Cytokines and anti-inflammatory factors	Digestive enzymes
<p>tumour necrosis factor interleukins interferon-γ prostaglandins α_1-antichymotrypsin α_1-antitrypsin platelet-activating factor: acetyl hydrolase</p>	<p>amylase bile acid-stimulating esterase bile acid-stimulating lipases lipoprotein lipase</p>
Hormones	Transporters
<p>feedback inhibitor of lactation (FIL), insulin, prolactin, thyroid hormones, corticosteroids, ACTH, oxytocin, calcitonin, parathyroid hormone, erythropoietin</p>	<p>lactoferrin (Fe) folate binder, cobalamin binder, IgF binder, thyroxine binder, corticosteroid binder</p>



Hay que aceptar este hecho,
la mejor leche está en el pecho.

- **“AMAMANTAR ES UN DERECHO, LA DECISIÓN DE EJERCERLO O NO, DEBE SER LIBRE, PERO INFORMADA Y CON LA DEBIDIDAD CONTENCIÓN Y RESPETO EN TODOS LOS CASOS”.**





GRACIAS!

