

Inmunidad en las mucosas y tolerancia oral

La inmunidad en las mucosas es especial:

- ataca agentes nocivos
- tolera antígenos de la dieta y bacterias comensales

La tolerancia oral está asociada con la supresión

Fallos en la TOLERANCIA ORAL dan lugar a enfermedades:

- ✓ enfermedad celiaca
- ✓ enfermedad de Crohn
- ✓ alergia alimentaria

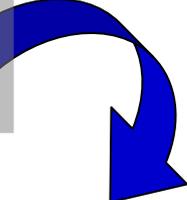
Inmunidad en la mucosa

Función barrera de la mucosa:
respuesta innata



Tejido linfoide asociado a la mucosas: MALT
(*Mucose Associated Lymphoid Tissue*)

Generación de respuesta inmune
en la mucosa



- Mecanismos reguladores
- Tolerancia oral

Función de la mucosa

Barrera Intestinal

1. Componentes **NO** inmunológicos:

- ácido gástrico
- enzimas
- moco
- péptidos antimicrobianos

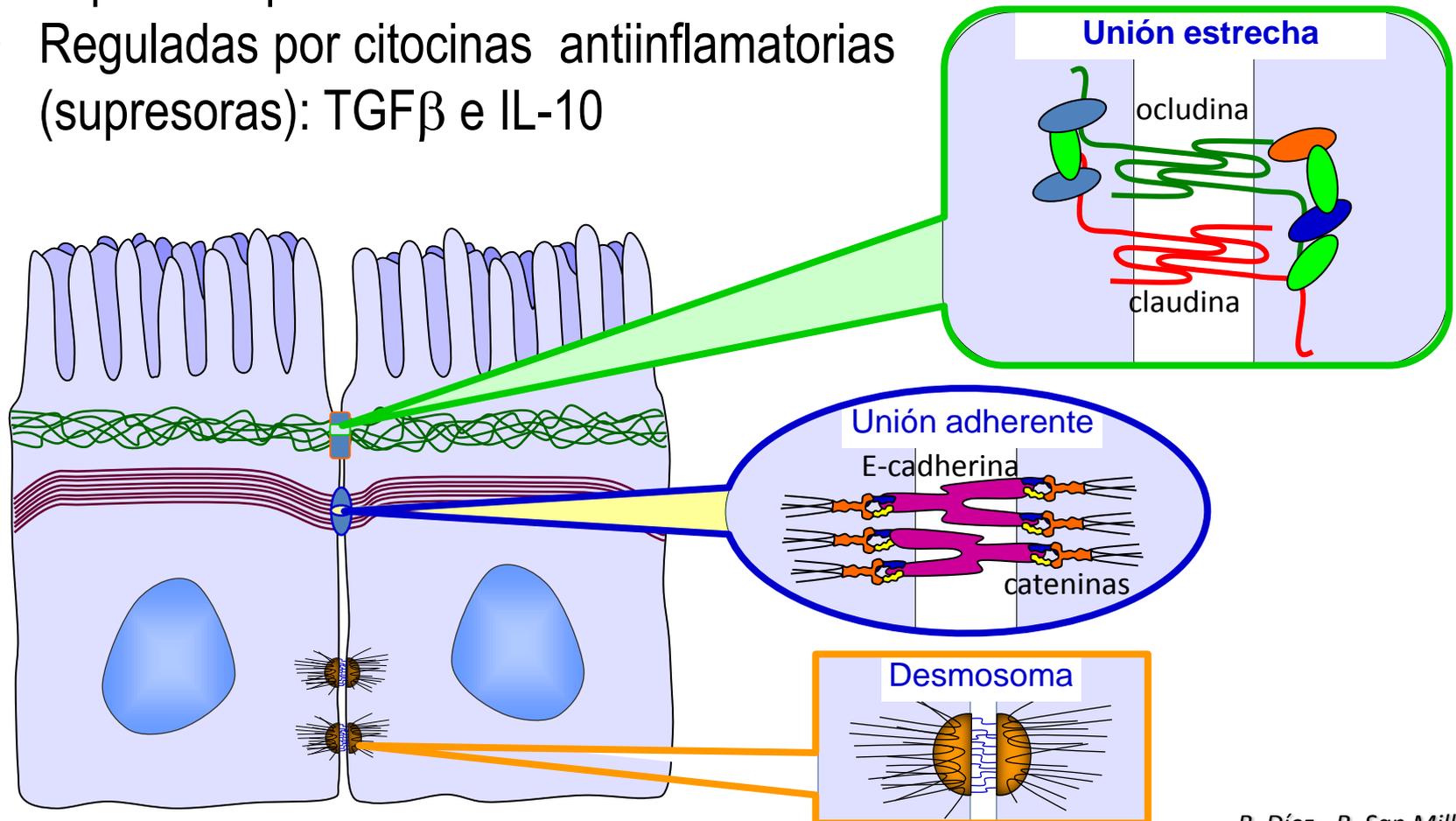
2. Componentes **inmunológicos**:

- eliminación por fagocitos
- exclusión por IgA
- **tolerancia oral**

El 2% de los antígenos ingeridos superan la barrera intestinal

Epitelio e inmunidad innata: función barrera

- Secretan citocinas y factores del complemento
- Uniones estrechas; ocludinas
 - Impiden el paso de macromoléculas
 - Reguladas por citocinas antiinflamatorias (supresoras): TGF β e IL-10



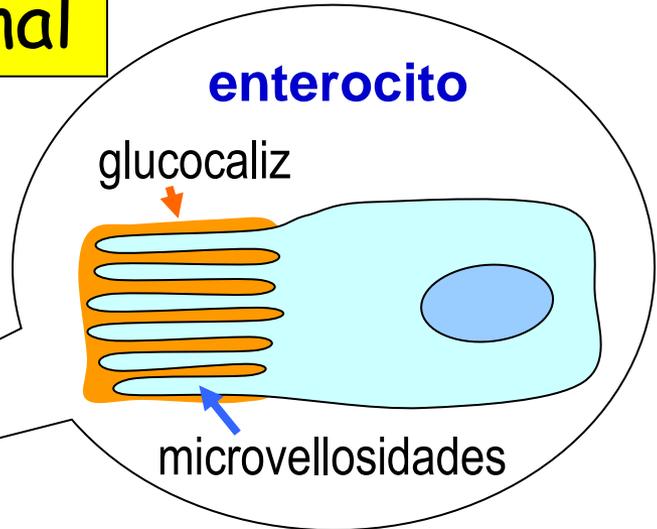
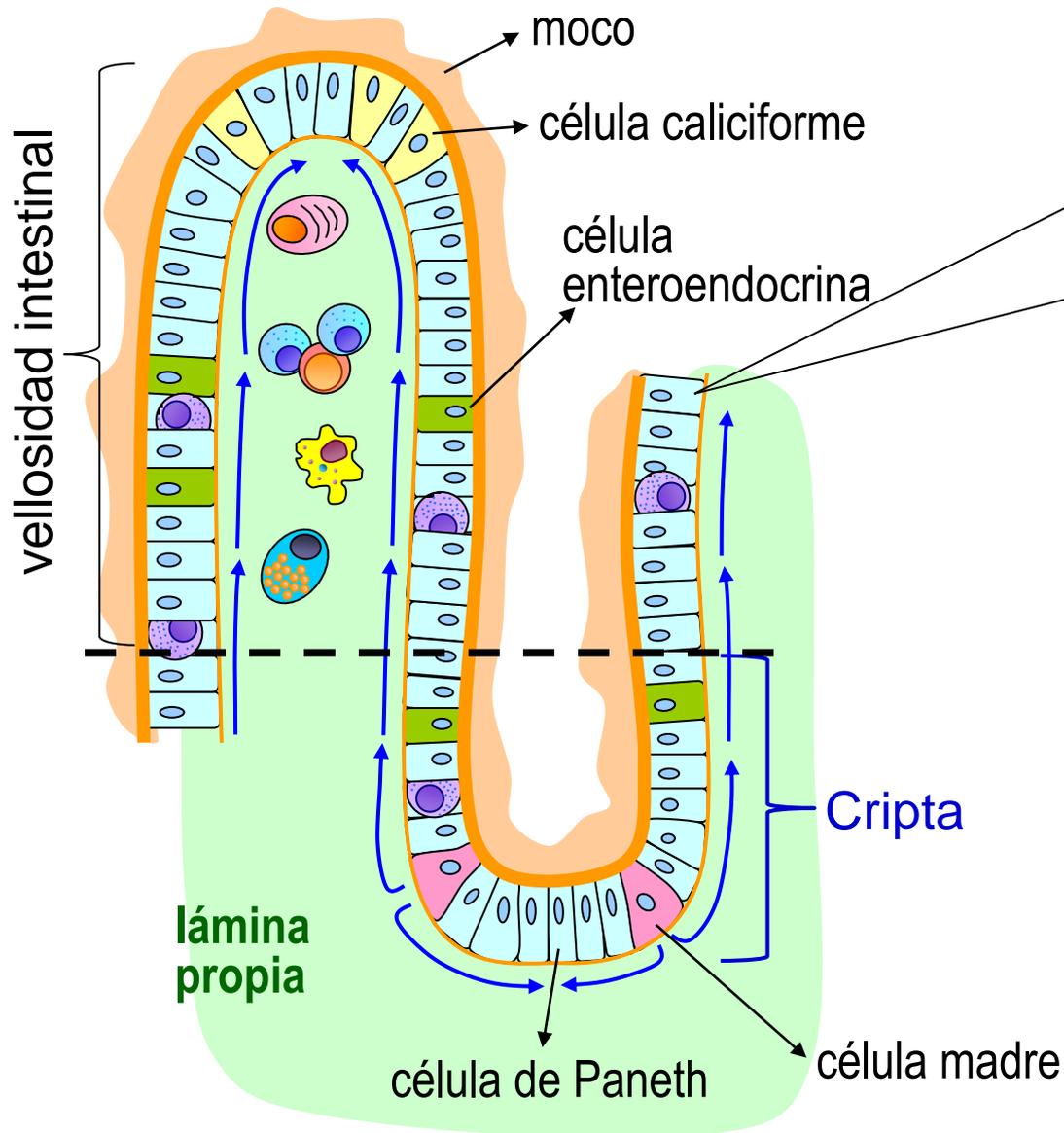
Inmunidad en la mucosa

Tejido linfoide
asociado a la mucosas: MALT

(Mucose Associated Lymphoid Tissue)

**Generación de respuesta inmune
en la mucosa**

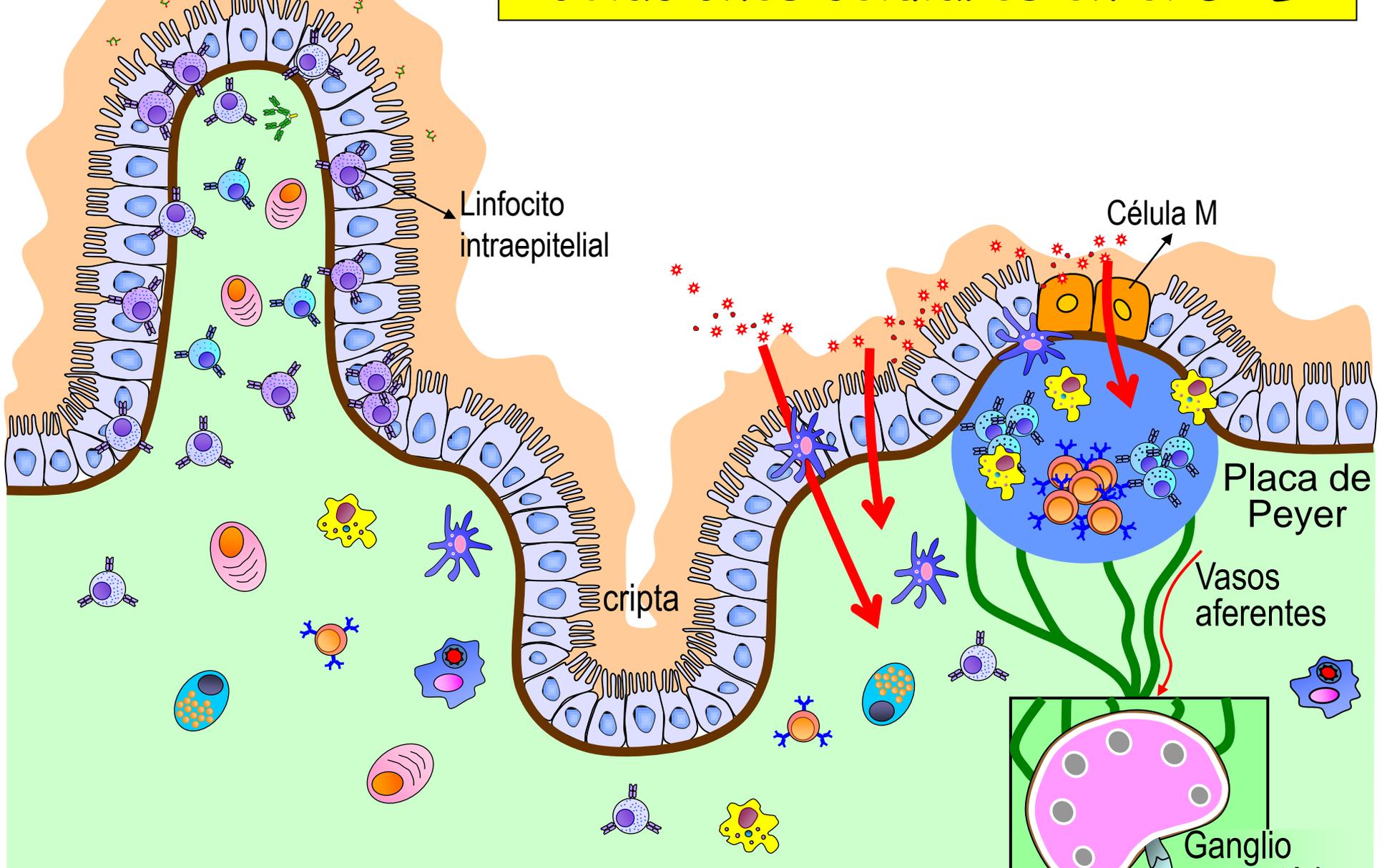
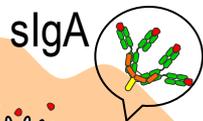
Estructura de la mucosa intestinal



B. Díez - R. San Millán

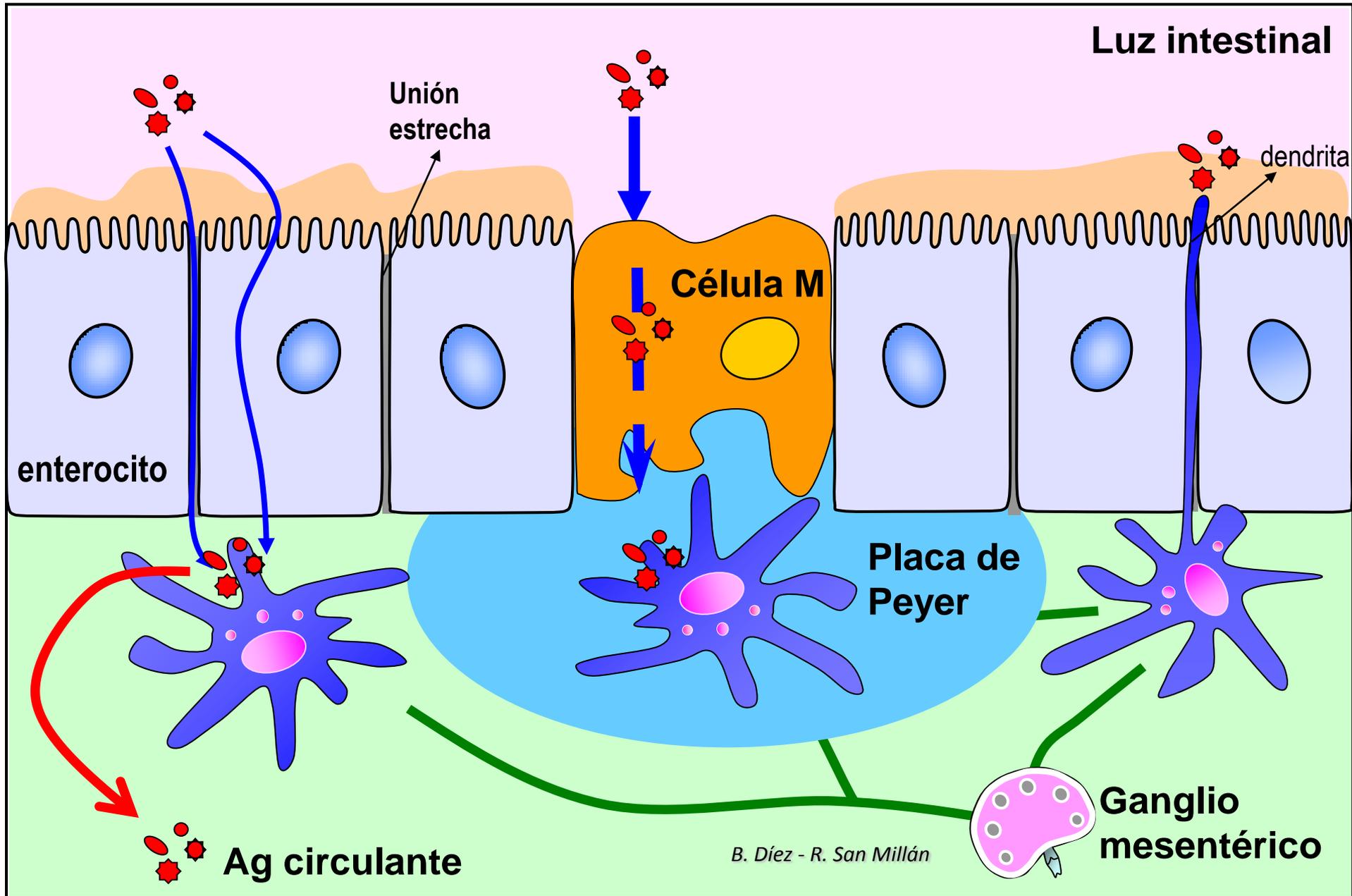
Poblaciones celulares en el GALT

Luz intestinal (lumen)



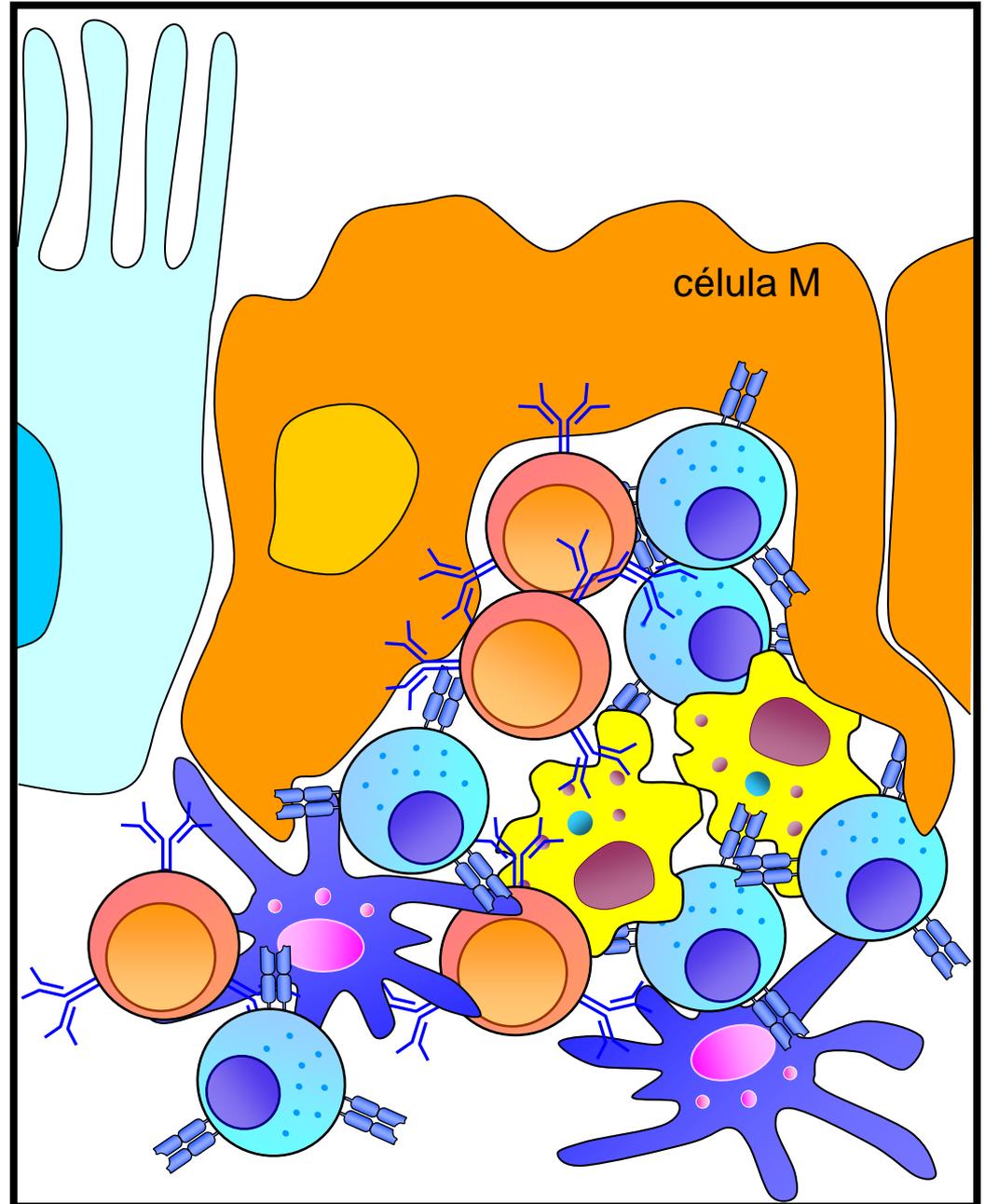
Lamina propia

Vías de entrada y formas de atrapar antígeno en mucosas



Célula M

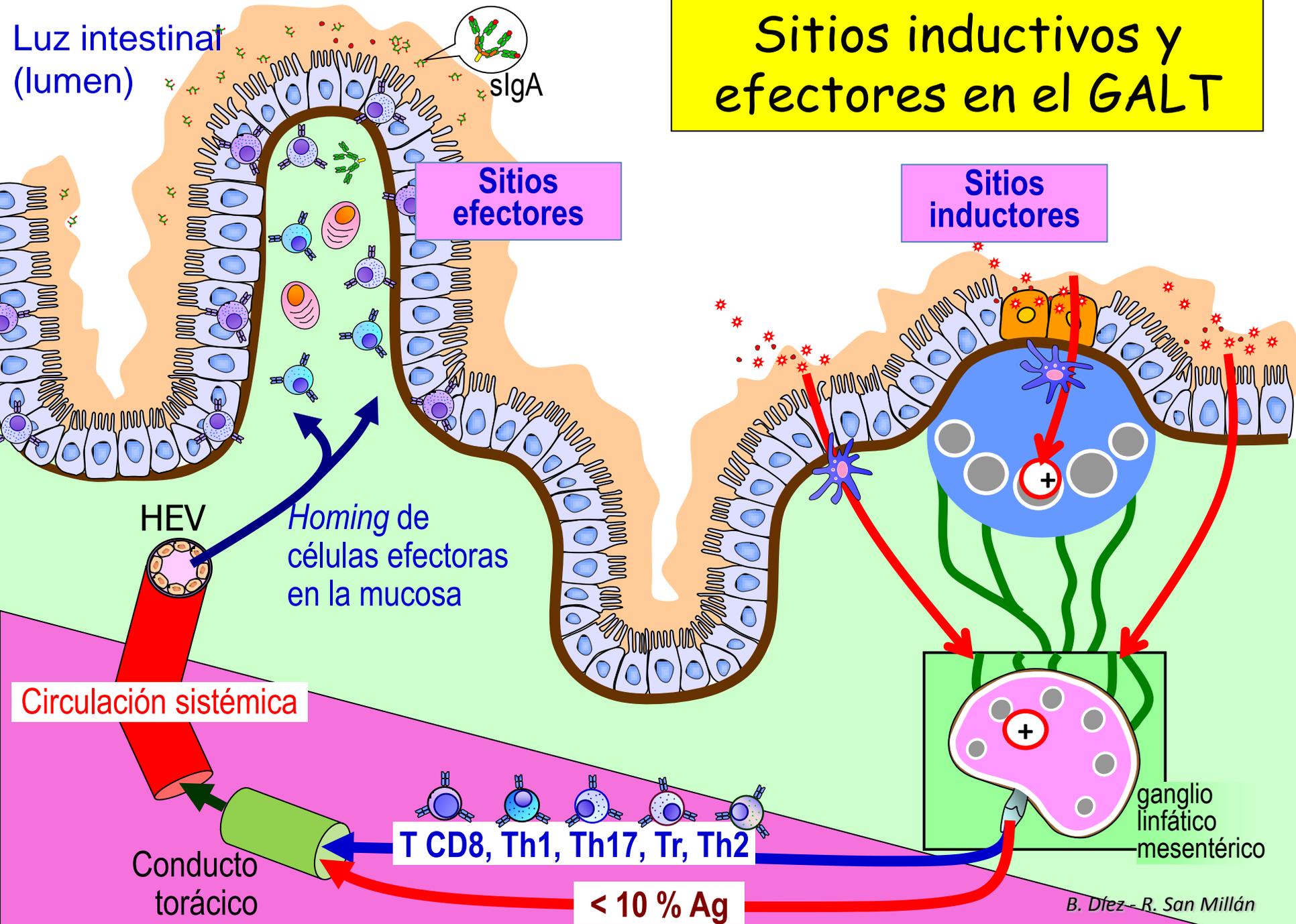
- ✓ Sin microvellosidades
- ✓ Célula TRANSPORTADORA:
Pinocitosis activa
Endocitosis + transporte
transcelular activo
- ✓ Glucocaliz escaso
- ✓ Sin hidrolasas
- ✓ No transporta IgA
- ✓ No es una APC



Inducción de inmunidad específica en la mucosa

- Paso de antígenos a través de la barrera epitelial
- Acceso al tejido linfoide inductivo (placas de Peyer, ganglios mesentéricos)
- Activación de linfocitos
- Migración de células efectoras y de memoria

Sitios inductivos y efectores en el GALT



Tráfico linfocitario en las mucosas

El Ag ingresa por vía oral

Ag

1

2

Linfocitos y linfa retornan a la sangre por los ganglios mesentéricos y el conducto torácico

Linfocitos vírgenes pasan de la sangre a las mucosas

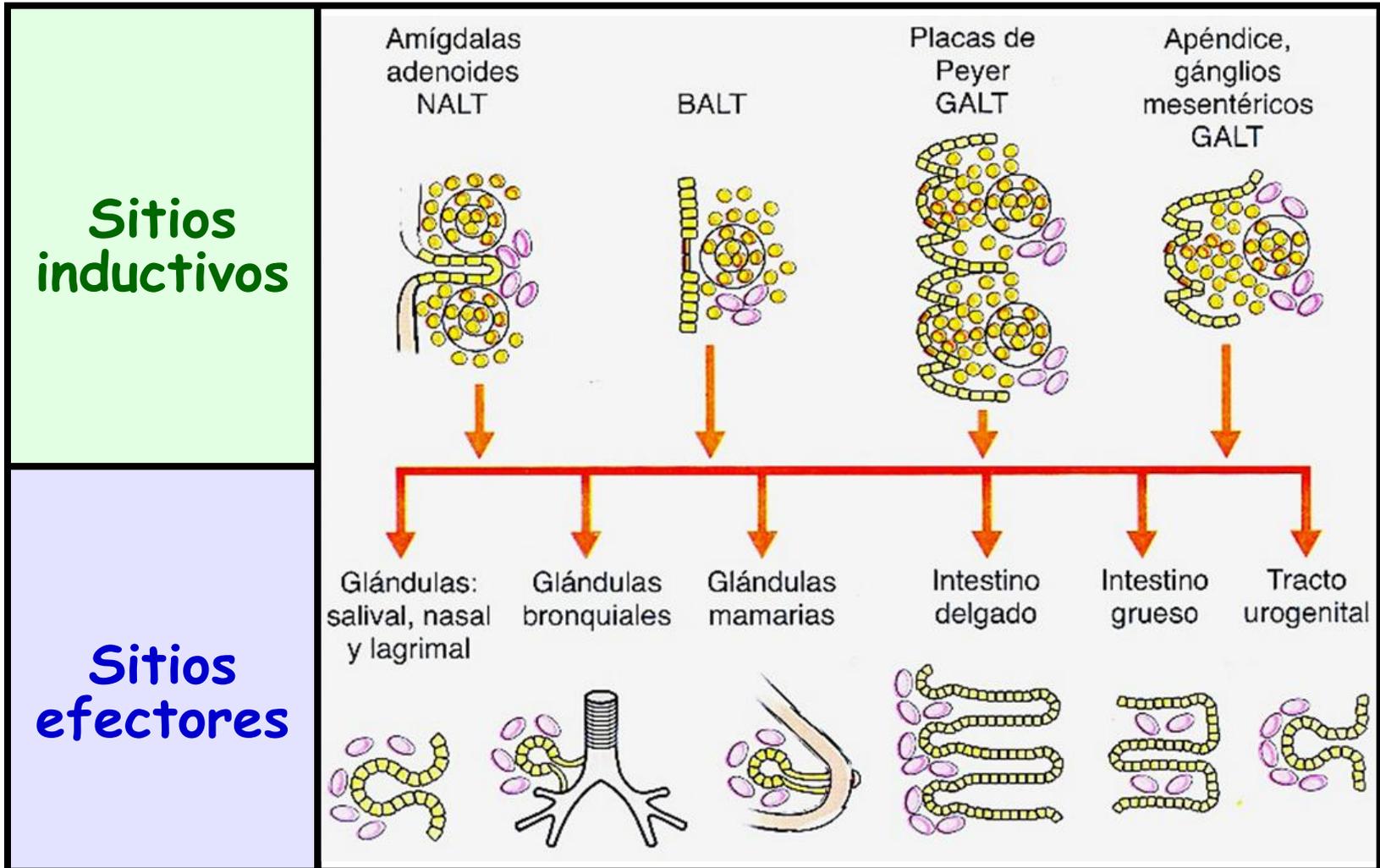
3

Los antígenos son captados en tejidos linfoides de la submucosa

4

Los linfocitos efectores se distribuyen por las distintas mucosas: pulmones, amígdalas, adenoides, mucosa intestinal y del aparato urinario, ...

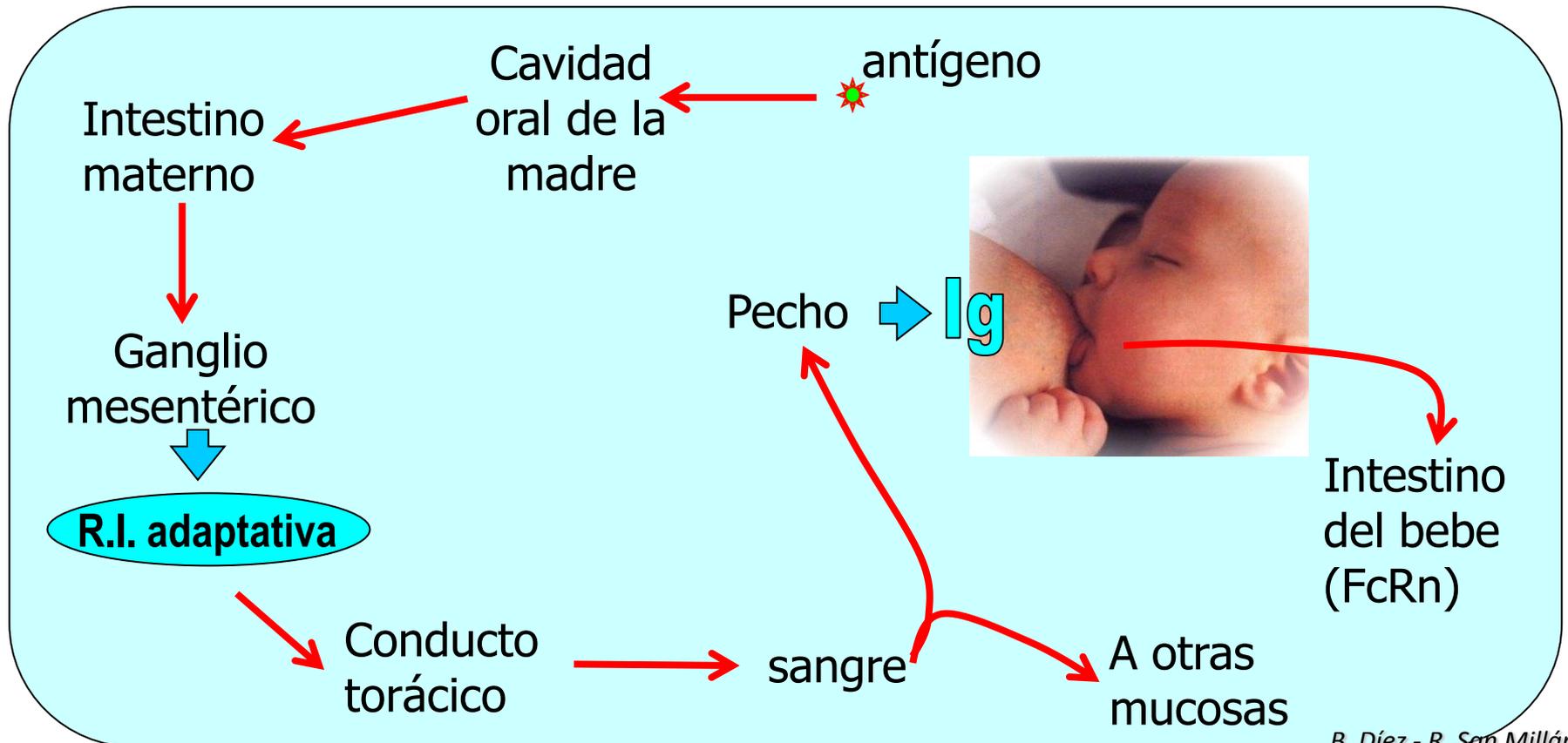
En mucosas, sitios donde se genera la respuesta inmune (inductivos) y sitios donde se lleva a cabo la respuesta efectora (efectores)



El MALT Funciona como una unidad integrada

Inmunología de la leche

- IgA e IgG (FcRn en células epiteliales)
- Otros factores (lactoferrina, lisozima...)



IgA

- Principal anticuerpo frente a antígenos inhalados o ingeridos (en cuanto a cantidad, principal isotipo en el organismo)



A diario ~



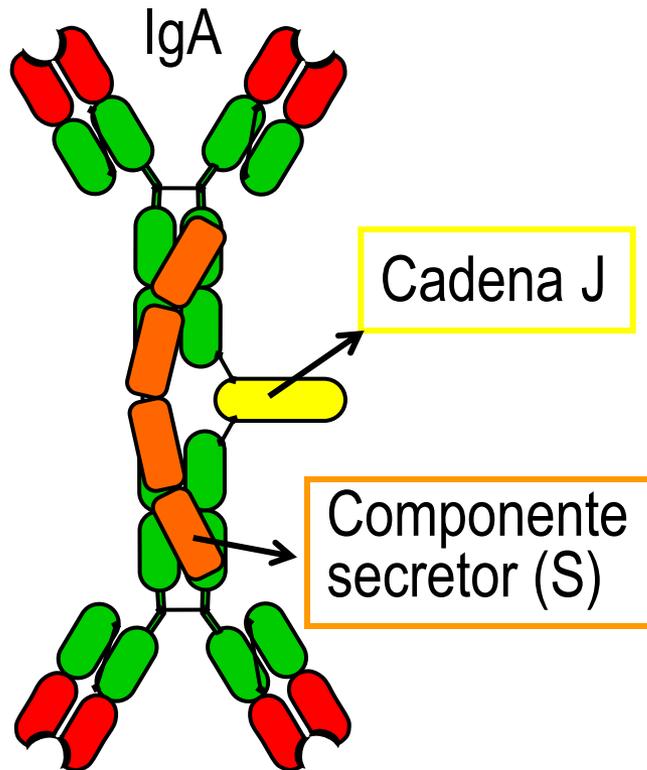
8 g Ig: ~ 5 g IgA + 2,5 g IgG
~ **3,5 g sIgA**
(producción de Ab: 60-70 %)

- IgA₁ eta IgA₂
- Algunas proteasas de patógenos destruyen la IgA
- La IgA₂ es más resistente a proteasas

En secreciones de mucosas	En sangre
IgA dimérico (> 90%) Ig G / Ig A <1 IgA1 / IgA2 = 3/2	IgA monomérica Ig G / Ig A = 5/1 IgA1 / IgA2 = 5/1

IgA secretada (sIgA)

estructura



síntesis / secreción

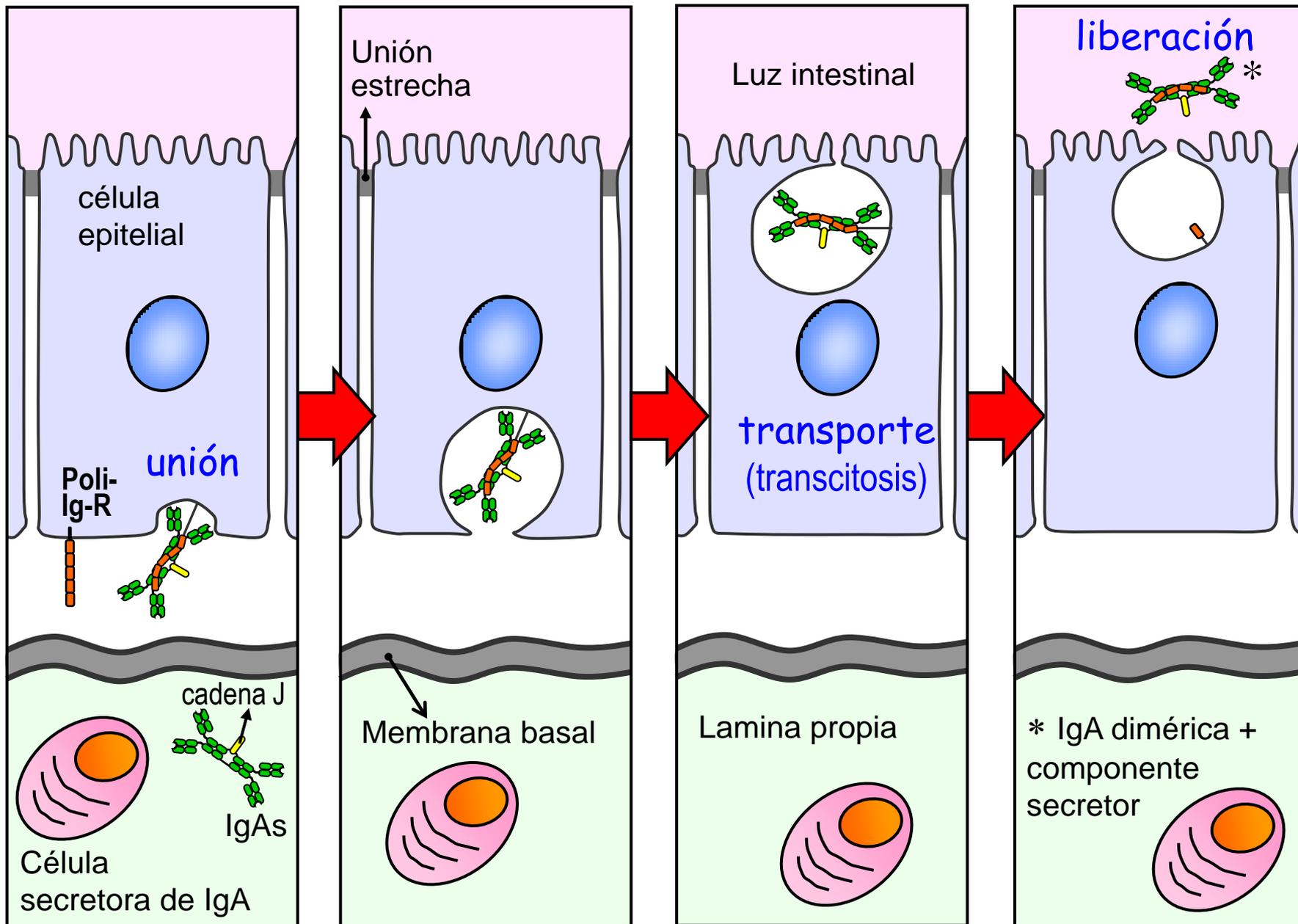
La más abundante en respuesta secundaria de **mucosas y secreciones**

- ✓ intestino
- ✓ epitelio respiratorio
- ✓ lágrimas
- ✓ saliva
- ✓ bilis
- ✓ sudor
- ✓ **leche**

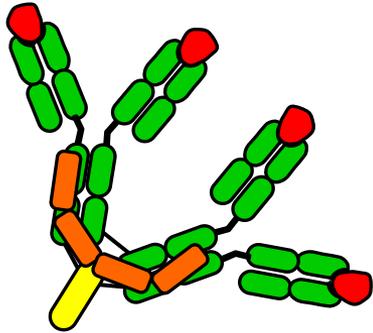
La IgA de la leche materna es fundamental para el recién nacido

Secreción de IgA a través del epitelio

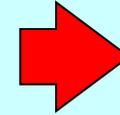
~ 3 g /día



Funciones de la IgA



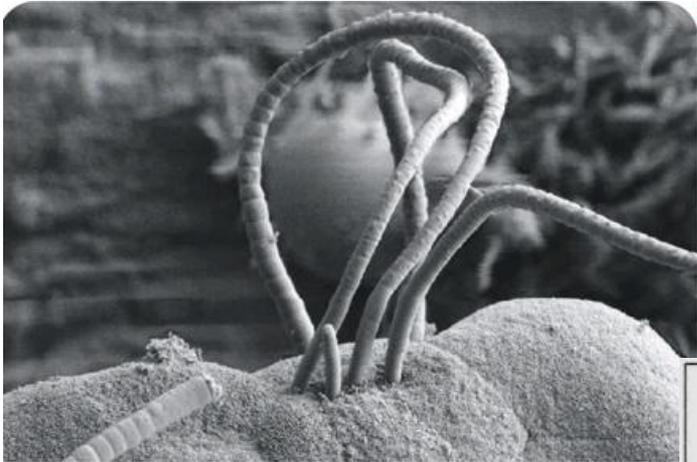
Neutralización



**Patógenos
Toxinas**

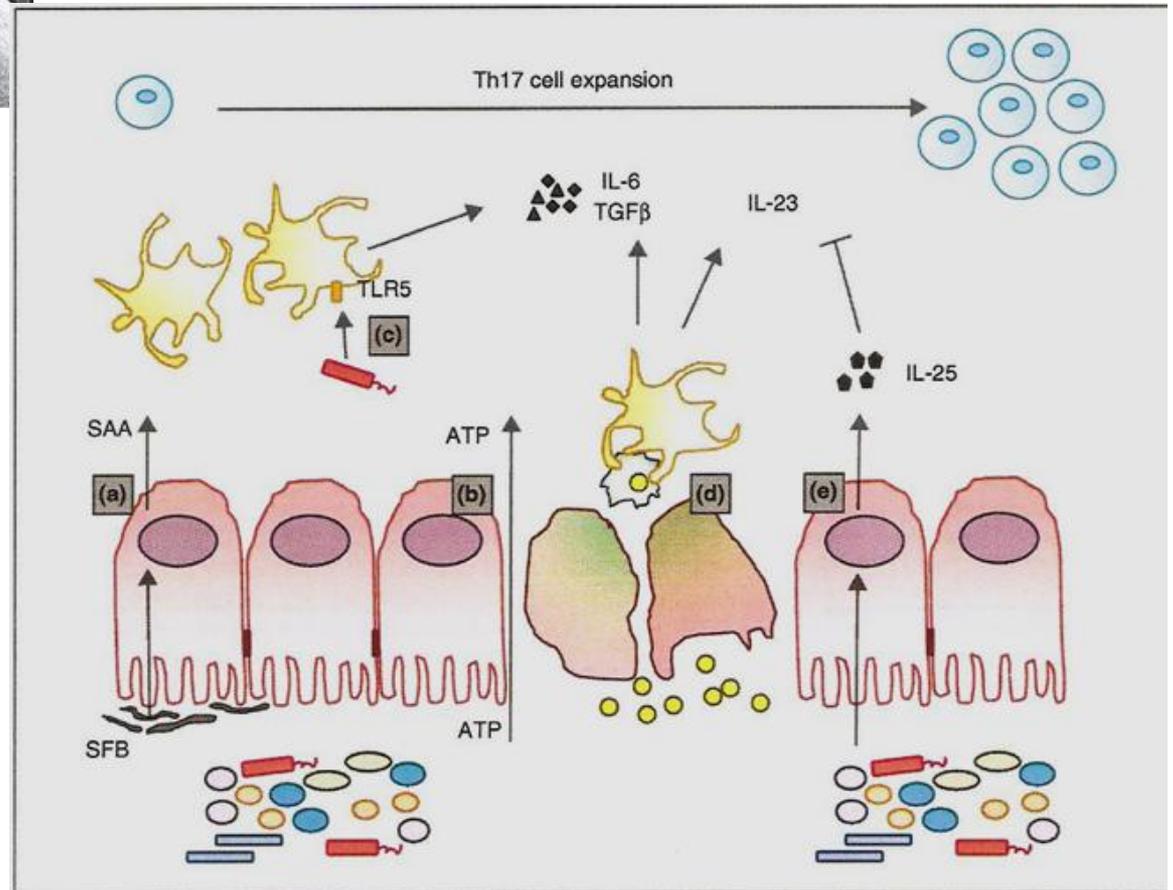
- ❖ **exclusión inmune:** impide la entrada de microorganismos y otros antígenos
- ❖ **Función anti-inflamatoria**
 - ✓ **Inhibe quimiotaxis / fagocitosis**
 - ✓ Oponina <<< IgG (inhibe macrófagos?)
 - ✓ Apenas activa el complemento
- ❖ **Eliminación de inmunocomplejos (desde luz intestinal)**

Papel de la microbiota en la defensa frente a patógenos



Las bacterias
filamentosas
segmentadas
SFB

Activan las
célula Th17 que
controlan la
proliferación de
patógenos



Tolerancia oral

Supresión celular/humoral de la respuesta inmune a antígenos por administración previa del antígeno por la ruta oral

Función

- ✓ Prevenir la hipersensibilidad a antígenos de la dieta
- ✓ Prevenir la respuesta a antígenos bacterianos de la mucosa

Tolerancia oral

**Ignorancia
inmunológica**

**Respuesta
inmune
supresora**

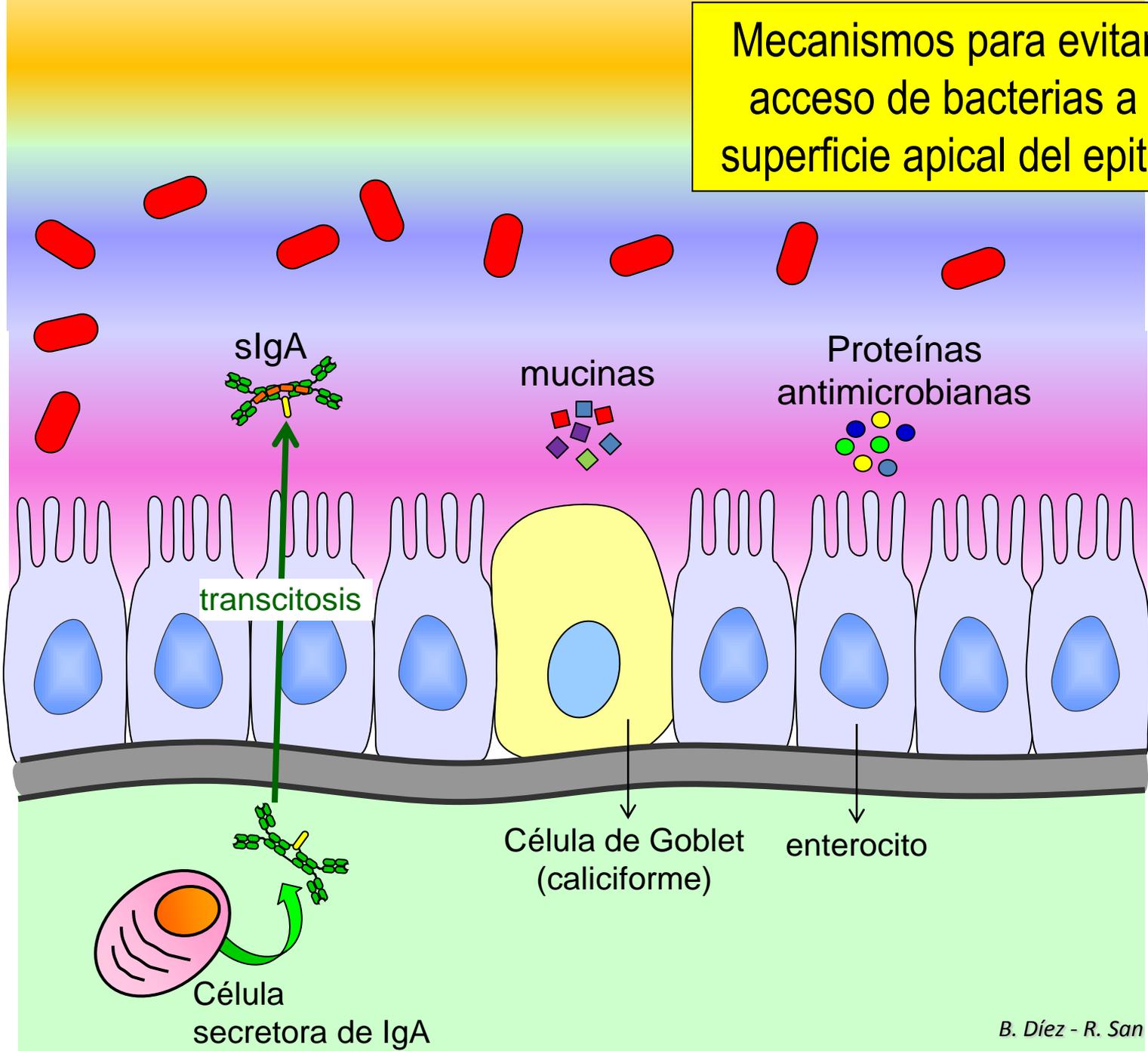
Luz

Capa externa de moco

Capa interna de moco

Lámina propia

Mecanismos para evitar el acceso de bacterias a la superficie apical del epitelio



Mecanismo de exclusión mediado por IgA

Producción de IgA en la mucosa

- ✓ Residen más células productoras de IgA
- ✓ Hay más linfocitos T que producen IL-5
- ✓ Se produce TGF β (L Th3 y estroma)
- ✓ Presencia de receptor poli-Ig: transporte

Características de la IgA

- Neutralizante
- Alta afinidad frente a Ag inhalados o ingeridos
- No fijan complemento
- FcR α en fagocitos → NO activación, ¿inhibición?
- Evita la captación de macromoléculas del exterior hacia la mucosa
- Atrapa moléculas y favorece su degradación

Tolerancia oral

Respuesta inmune supresora

Anergia

Delección

Supresión
activa

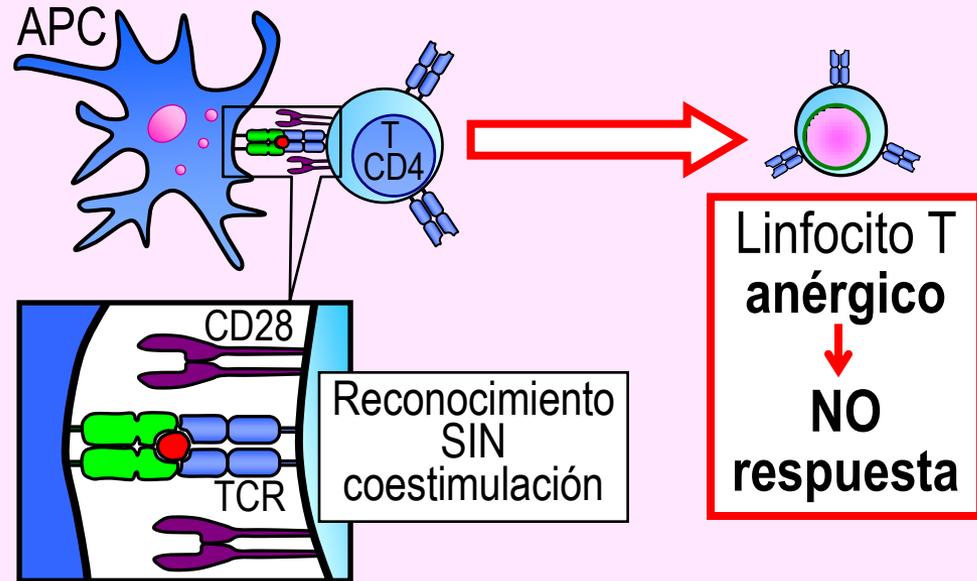
Tolerancia oral

Respuesta inmune supresora

Anergia

Ausencia de factores coestimuladores para los antígenos inocuos (alimentos y microbiota)

Células presentadoras tolerogenas

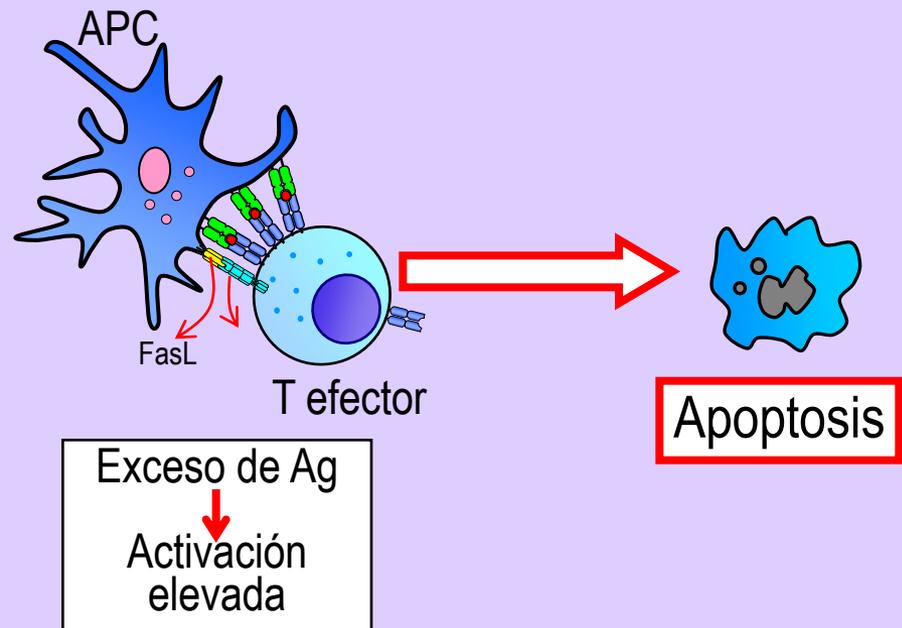


Tolerancia oral

Respuesta inmune supresora

Delección

Altas dosis de antígeno inducen la delección de células T en placas de Peyer



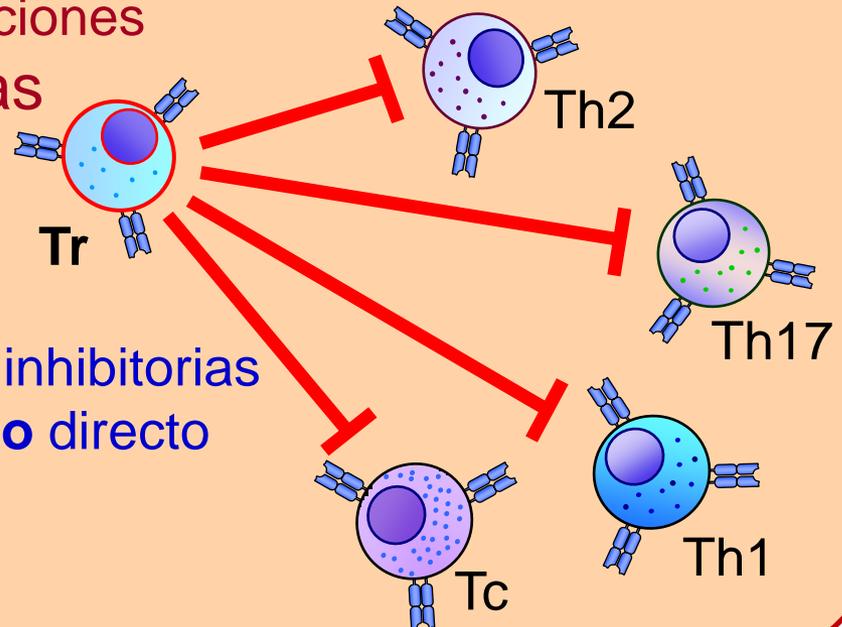
Tolerancia oral

Respuesta inmune supresora

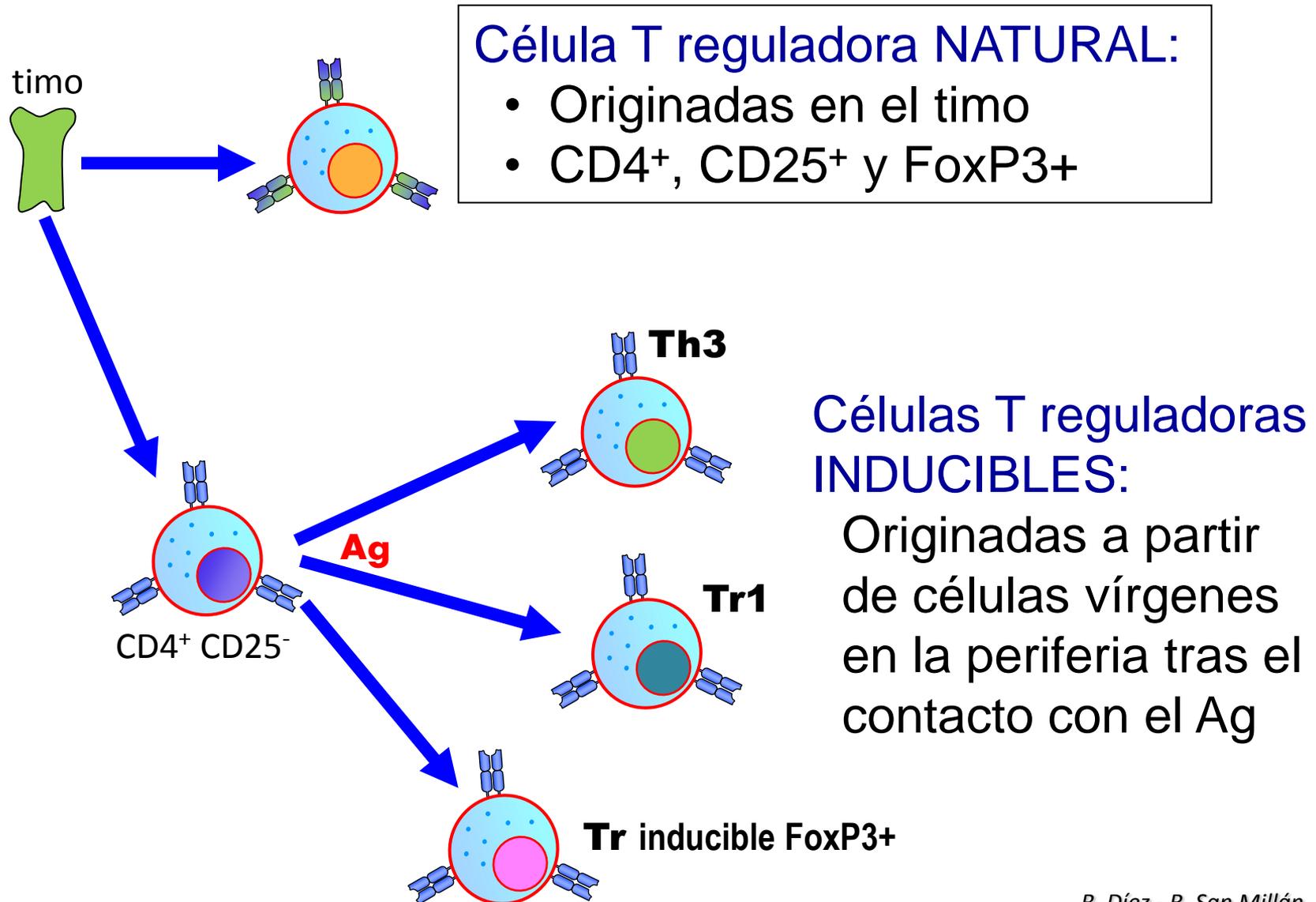
**Supresión
activa**

Mediada por poblaciones
T reguladoras

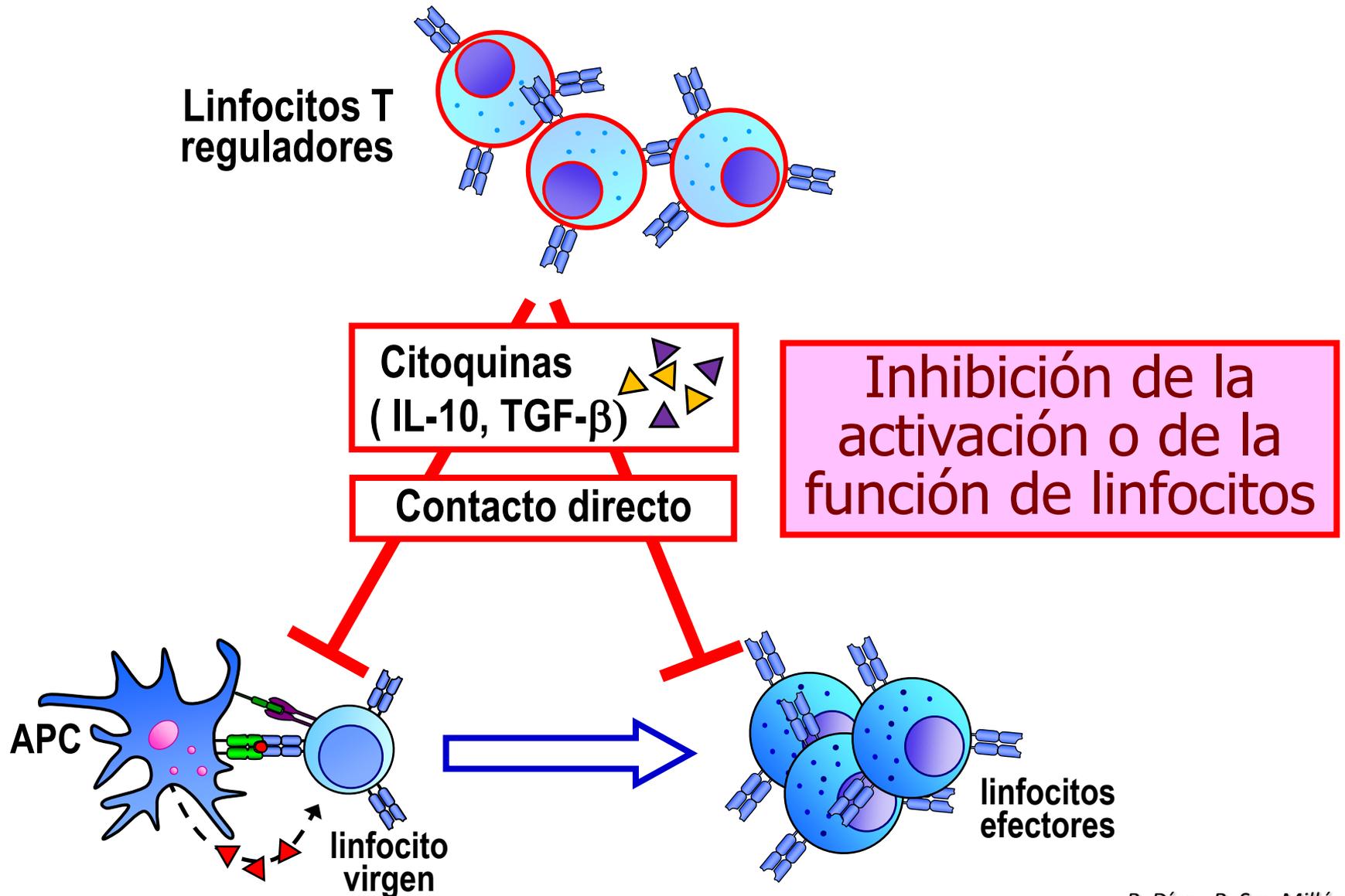
Por **citoquinas** inhibitorias
o por **contacto** directo



Tipos de células T reguladoras

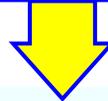


SUPRESION mediada por linfocitos T reguladores

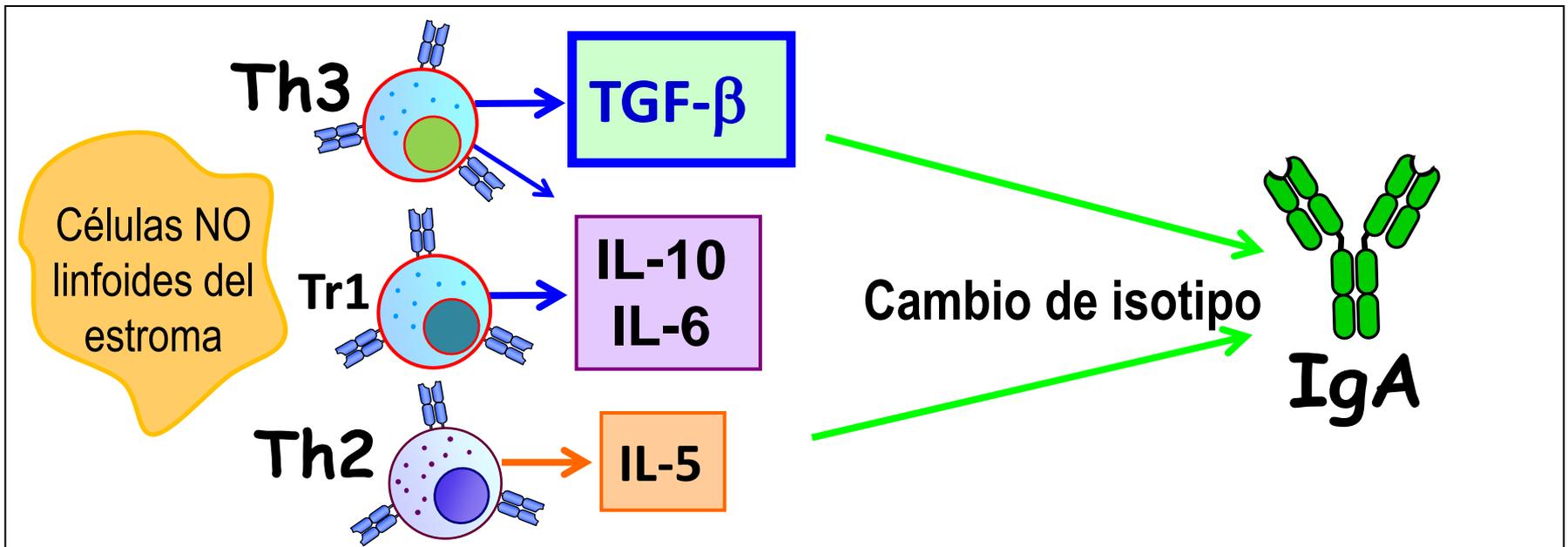


Producción de IgA

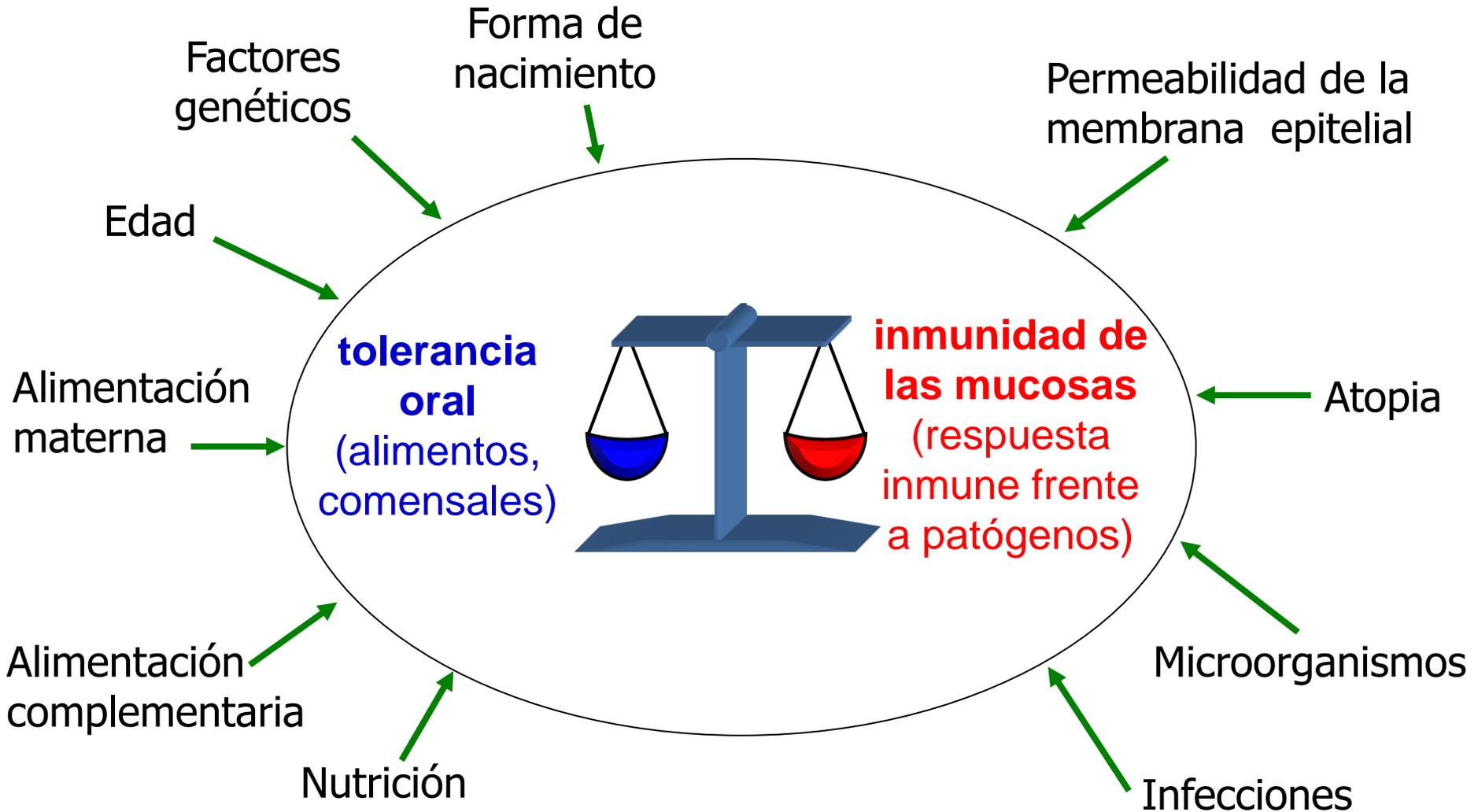
1. Señales coestimuladoras y citoquinas del microambiente
2. Localización selectiva en mucosa de células productoras de IgA



En mucosa intestinal hay muchas células plasmáticas secretoras de IgA y de linfocitos B IgA⁺ (B1, BZM y linfocitos B2)



Factores implicados en el desarrollo y rotura de la inmunidad y tolerancia en las mucosas



Tolerancia oral: otros factores

Equilibrio de la barrera mucosa

➤ Madurez

- Secreción enzimática subóptima en la infancia
- El sistema IgA no está maduro hasta los 4 años

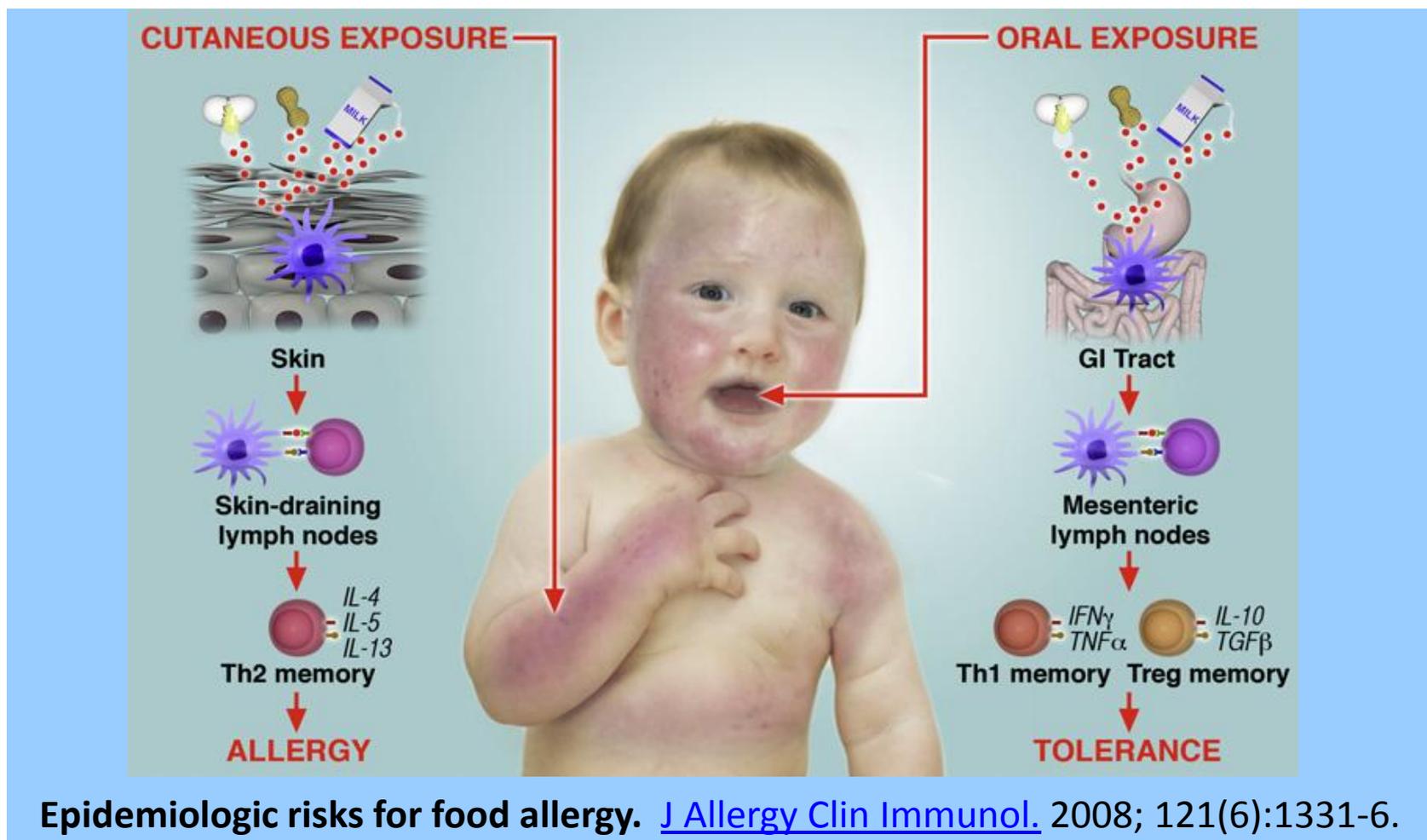
➤ Microbiota

Dosis de antígeno

Frecuencia de exposición

Ruta/vía de entrada

Hipótesis de la exposición dual

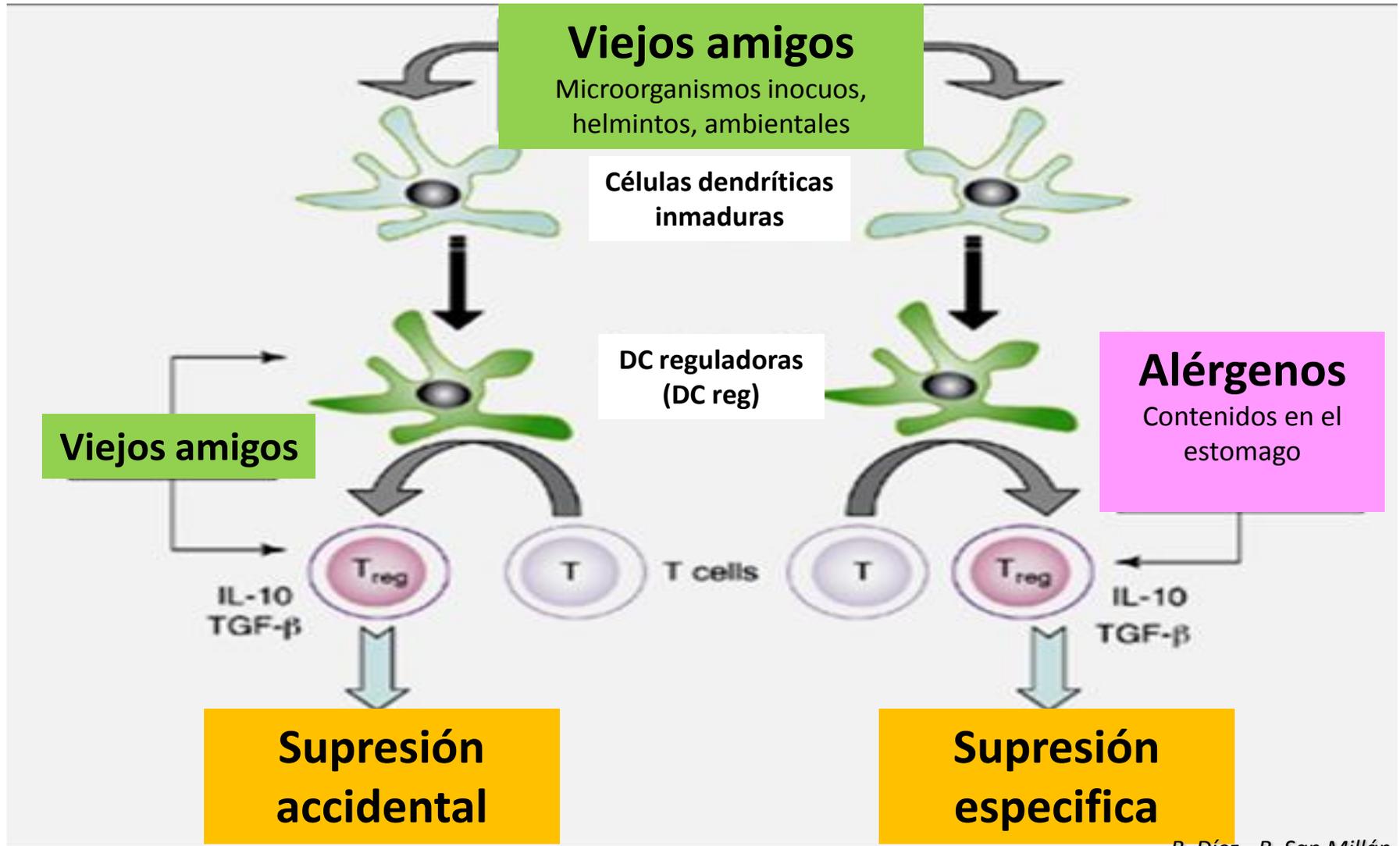


Epidemiologic risks for food allergy. [J Allergy Clin Immunol.](#) 2008; 121(6):1331-6.

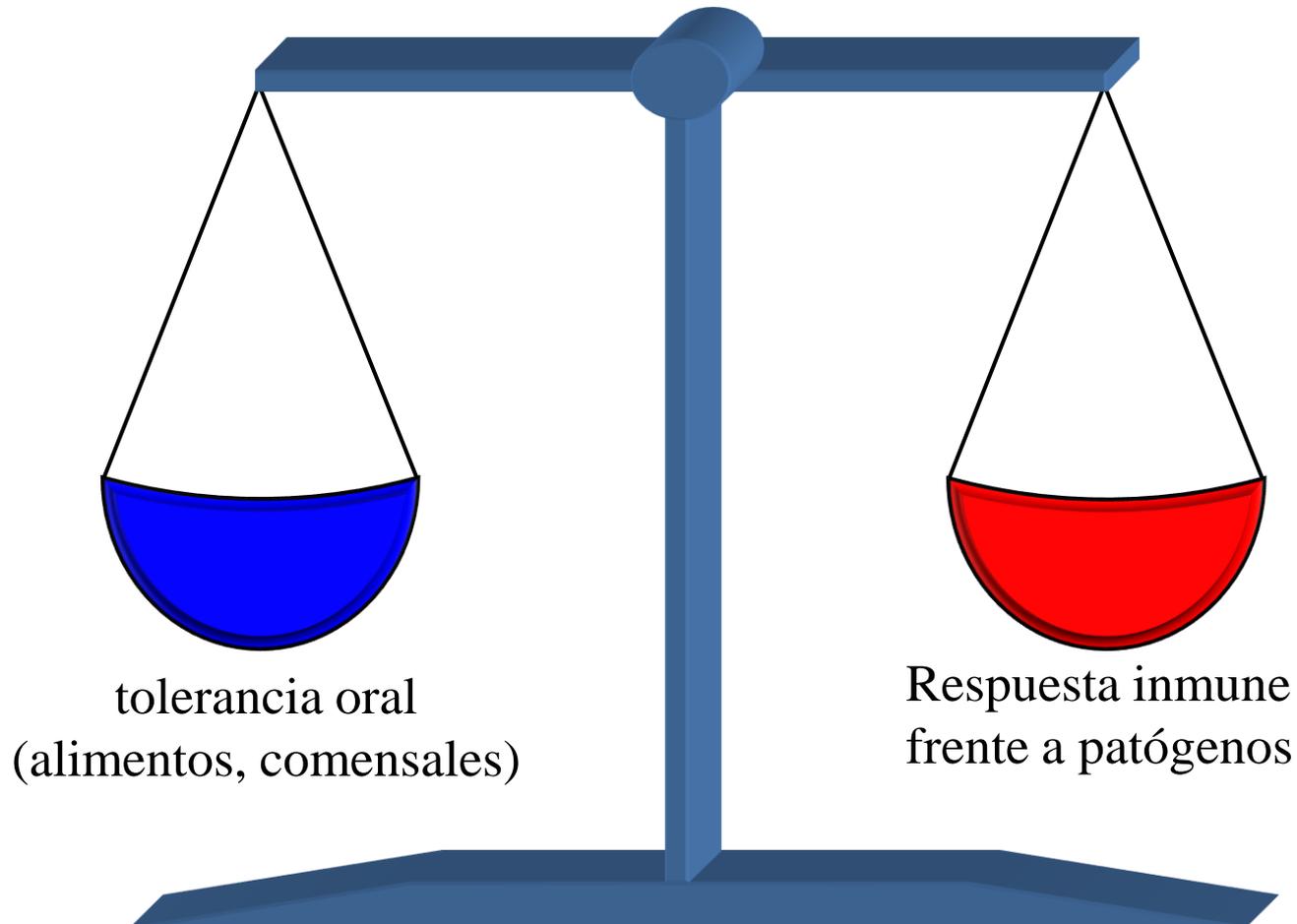
De confirmarse pone en tela de juicio la prevención actual de la alergia alimentaria

Hipótesis higiénica

La microbiota podría actuar como un regulador accidental de la respuesta inflamatoria



La respuesta inmune normal generada frente a antígenos que entran por la mucosa, da lugar a tolerancia local y sistémica



Conclusiones

- **El sistema inmune de las mucosas posee la habilidad para distinguir entre antígenos inocuos y nocivos**
- **La administración oral de antígenos induce a una respuesta inflamatoria local y sistémica para determinados antígenos nocivos y tolerancia sistémica para los inocuos**
- **La tolerancia oral puede producirse por delección, anergia o supresión dependiendo tanto de las características del antígeno como de su acceso al sistema inmune mucoso**
- **La supresión activa en mucosa se lleva a cabo mediante subpoblaciones de células T especiales Th3 y Tr1 productoras de citoquinas inhibidoras**
- **Existen muchas incógnitas pero el desarrollo de este conocimiento esta ligado al desarrollo de vacunas y a la terapia autoinmune**

