

Tema 10. SISTEMA INMUNE DE MUCOSAS.

- Folículos linfoides localizados en lámina propia. Células M
- Linfocitos T y B vírgenes se activan en folículo linfocido de lámina propia o en ganglios regionales (dos zonas de inducción).
- Los linfocitos T efectores y los plasmoblastos generados en folículos o ganglios regionales llegan por circulación linfocida a sangre y se distribuyen por toda la lámina propia e incluso otras localizaciones del sistema inmune mucoso (glándulas salivares o mamarias).
- Los linfocitos T efectores se localizan intraepiteliales o en lámina propia tras atravesar endotelio mucoso no inflamado.
- Los plasmoblastos B se diferencian a células plasmáticas secretoras de IgA en lámina propia tras haber atravesado endotelio mucoso no inflamado. La IgA es transportada a la luz tras ser transportado en vesículas por células epiteliales. Ese transporte se inicia por la interacción entre IgA y un receptor Fc localizado en la cara basal epitelial. Finaliza tras la ruptura proteolítica del receptor Fc tras su llegada a la membrana apical, por lo que la IgA queda unida a una parte de él denominado componente secretorio.
- La interleucina que favorece la secreción de IgA es TGF-beta, citocina antiinflamatoria que es útil para tolerar a bacterias comensales.
- Se desconoce cómo se logra la tolerancia a flora comensal, aunque es un motivo de enorme importancia en inmunología. Parece que los receptores de inmunidad innata presentes en membrana y citoplasma de células epiteliales juegan un papel esencial.

Hay dos tipos de células plasmáticas capaces de secretar IgG . Ambas provienen de linfocitos B que han entrado en centro germinal.

- Algunas de estas células plasmáticas **no entran en médula ósea**, sino que permanecen en bazo o en ganglio. En esta gráfica las denominan **Spleen plasma cells**. Como se ve se producen pronto, pero la mayoría de ellas mueren pronto.
- Algunas de estas células plasmáticas **migran a médula ósea** y se convierten en células plasmáticas de vida media larga. En esta figura las llaman **Bone Marrow Plasma Cells**. Como se observa aparecen más tarde y no mueren. La mayoría de ellas proviene de la diferenciación de células B memoria, aunque puede haber excepciones.
- Esta figura es un poco **equivoca dado que parece que se produce IgG casi al segundo día de la primoinfección viral, lo cual no es cierto**. Probablemente sea una errata.

Las células plasmáticas post-centro germinal pueden en ocasiones anidar en **médula ósea** y convertirse en células plasmáticas de vida media larga. **Sobre todo lo hacen células plasmáticas provenientes de células B memoria**, aunque en ocasiones con microorganismos replicativos lo pueden hacer a partir de linfocitos B vírgenes que han entrado en centro germinal tras interactuar con su antígeno específico.

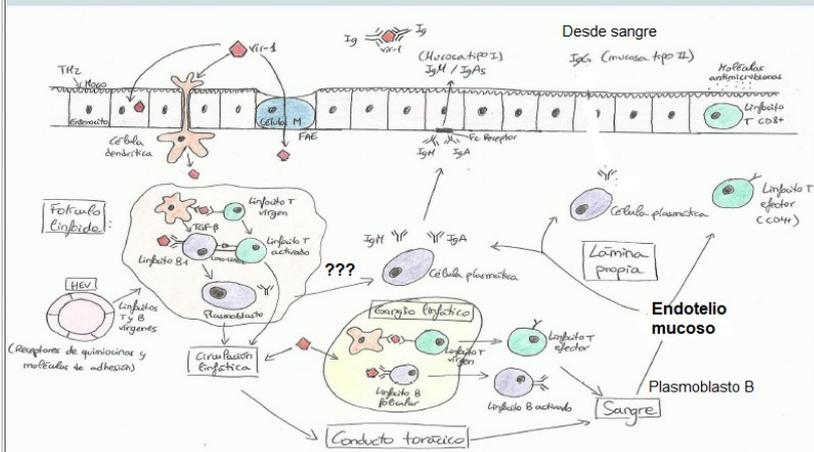
CARACTERÍSTICAS SISTEMA INMUNE MUCOSO.

- La mayor parte de los patógenos entran en el organismo atravesando la mucosa o la piel
- Hay una exposición constante a la flora comensal (**microbiota o microflora**). Ello conduce a una estimulación permanente del sistema inmune de mucosas.
- Aunque hay un transporte del antígeno a ganglios regionales o bazo, hay una respuesta inmune local en mucosas, con zonas de inducción (lugar de contacto con el antígeno y en donde se inicia respuesta inmune adaptativa) y zonas efectoras (lugar en donde llegan y anidan las células efectoras y está presente el microorganismo. Ello hace que se denomine Tejido linfocido asociado a mucosa o MALT. En sistema digestivo este tejido linfocido se denomina Placas de Peyer, apéndice y agrupaciones difusas. En sistema respiratorio incluye epitelio bronquial , amígdalas y adenoides. Uno de las zonas efectoras más importantes son la GLÁNDULAS EXOCRINAS, entre las que se incluyen glándulas lacrimales, salivares y mamaria.
- Se pueden formar tejidos linfoides inducidos por la infección, a los que se denomina órganos linfocidos terciarios.
- Las células efectoras generadas salen por circulación linfática, pero anidan de manera específica en varias mucosas (zona efectora), lo que hace que en respuesta la infección en mucosa nasal se generen células efectoras que anidan en lámina propia bronquial o digestiva o génito urinaria o glándulas exocrinas, por lo que existe un **sistema inmune mucoso común**.
- Los procesos inflamatorios en sistema digestivo y respiratorio pueden ocasionar cuadros en donde se pone en peligro la vida del paciente (diarreas o distress respiratorio). Por ello no hay un endotelio inflamatorio para a extravasación de células efectoras y el isotipo de inmunoglobulina secretado es IgA, con una baja capacidad de activar complemento. También existe abundante moco. Ello hace que sea necesario mantener una concentración de TGF-beta (cambio de isotipo a IgA y potencial anti-inflamatorio) y TH2 (secreción de moco).
- Hay dos tipos de mucosas: Tipo-I, formada por epitelio columnar de una capa o Tipo-II con un nivel superior de células planas y escamosas (boca, nariz y vagina). Ambas están recubiertas de moco (solución viscosa de polisacáridos) que contiene sIgA en mucosa Tipo-I e IgG en mucosa Tipo-II. además de moléculas antimicrobianas.
- Un objetivo fundamental es lograr la presencia de anticuerpos en luz del mucosa. Ello supone que los anticuerpos deberían atravesar dos barreras (endotelio y epitelio). Para evitar este proceso, las células plasmáticas se localizan en lámina propia, y los anticuerpos sólo deben atravesar el epitelio mucoso. El endotelio lo atraviesa el plasmoblasto que ha cambiado su isotipo a IgA.
- Las células plasmáticas de vida media larga que anidan en lámina propia (secretoras de IgA) tienen una vida MENOR que las células plasmáticas que secretan IgG que anidan en médula ósea. Por ello la protección frente a reinfecciones es MENOS duradera y eficaz que cuando se generan células plasmáticas en ganglios no conectados con mucosas

3. SECRECIÓN DE ANTICUERPOS

A) Lámina propia

B) Ganglio linfático



Las células plasmáticas secretoras de IgA se forman a partir de linfocitos B en folículos de lámina propia o ganglios linfáticos regionales, se convierten en plasmoblastos que han cambiado el isotipo a IgA y que tras pasar a sangre atraviesan el endotelio mucoso y se diferencian a células plasmáticas que permanecen en lámina propia

Aunque no quede representado en esta figura algunos plasmoblastos pueden anidar en médula ósea

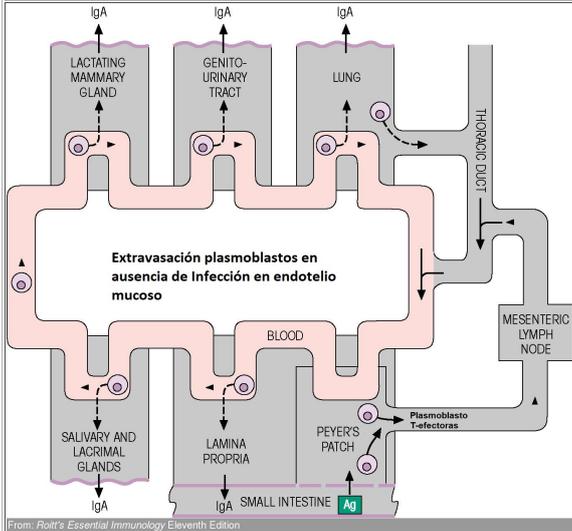
Las células plasmáticas secretoras de IgM también pueden anidar en lámina propia tras pasar a sangre. En este caso nunca anidan en médula ósea aunque pueden estar en ganglios y bazo

En el sistema inmune mucoso hay acúmulos de linfocitos T y B semejantes a ganglios linfáticos en la lámina propia del sistema mucoso. El antígeno no llega a folículos linfoides sub-epiteliales por circulación linfática, sino atravesando unas células especializadas denominadas ZONA DE CONTACTO o FAE, donde hay células M. Tal y como ya habéis estudiado en Histología, el epitelio del intestino delgado está formado por criptas que aumentan la superficie de absorción. En las criptas se encuentran los enterocitos, las células enteroendocrinas (producen moco y moléculas semejantes a hormonas), células de Paneth (secretan péptidos antimicrobianos) y células globulares (secretan moco y péptidos antimicrobianos). Existen áreas de superficie plana que se denomina "epitelio asociado a folículo o FAE, que contiene células M, que cubren los folículos intestinales, las regiones interfoliculares y las regiones "dome". En el sistema inmune mucoso los antígenos y microorganismos se ponen en contacto con unas células denominadas M localizadas entre las células epiteliales. Los antígenos atraviesan estas células y así pueden ponerse en contacto con células centinela del sistema mucoso. Debajo de las células M hay agregados de células que se llaman folículos. Los linfocitos se extravasaban allí atravesando **endotelio HEV localizado allí**. Es la zona inductiva de la respuesta inmune. Los linfocitos T efectores y células B secretoras de IgA (plasmoblastos y células plasmáticas) se localizan en Lámina Propia. Los plasmoblastos que han realizado el cambio de isotipo a IgA atraviesan el endotelio mucoso **NO-inflamatorio** y se diferencian a células plasmáticas secretoras de IgA en la lámina propia. Por ello NO se encuentran en médula ósea

El antígeno también llega a **ganglios linfáticos regionales** íntegro o en forma pMHC en células dendríticas. Por lo tanto hay DOS zonas de inducción (donde se realiza la sinapsis inductora), los folículos linfoides localizados en lámina propia y los ganglios mesentéricos regionales. En ambas situaciones los linfocitos T efectores y B efectores (**plasmoblastos que secretan anticuerpos y simultáneamente expresa gA en membrana**) llegan a sangre y se distribuyen por toda la submucosa (sistema inmune mucoso) atravesando un endotelio mucoso **NO INFLAMATORIO**. Allí se diferencia a célula plasmática secretora de IgA. **Gran diferencia con sistema inmune de piel**.

En lámina propia los plasmoblastos (que han realizado el cambio de isotipo a IgA) se convierten en células plasmáticas que **secretan IgA en lámina propia**, no en médula ósea, aunque también hay **células plasmáticas secretoras de IgA en médula ósea**, responsables de la presencia de IgA en sangre. Aquí no aparecen los plasmoblastos que se van a médula ósea, y que secretan IgA, que NO llega a la luz de mucosas sino que es la responsables de la IgA presente en suero

Los plasmoblastos capaces de atravesar el endotelio mucoso son los productores de IgM, IgA y tal vez IgE.

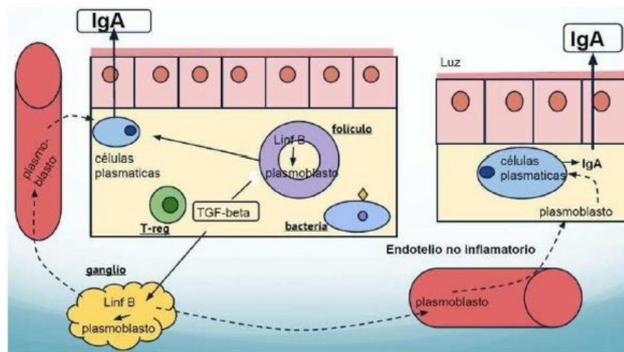


Esta figura representa el denominado **Sistema Inmune Mucoso Común**, en donde los plasmoblastos generados en una mucosa pueden atravesar el endotelio de cualquier mucosa situada en otro aparato/sistema.

Ello facilita que en lámina propia de la glándula mamaria aniden células plasmáticas secretoras de IgA generadas en sistema digestivo (frente a microorganismo cuya vía de entrada en sistema digestivo).

**SISTEMA INMUNE MUCOSO COMÚN.** Los linfocitos T y B vírgenes se extravasan en endotelio HEV localizado en diferentes mucosas (se denomina MALT (Tejido linfocido asociado a mucosas). Si no encuentran su antígeno salen por circulación linfática a ganglios regionales y llegan otra vez a sangre. Si contactan con antígeno en submucosa, lámina propia o ganglios regionales se convierten en linfocitos efectores que son capaces de reconocer el endotelio de mucosas (diferente al de piel) y atravesarlo sin que sea un endotelio inflamatorio. Por ello las células efectoras se diseminan a lo largo de todo el sistema mucoso, de diferentes órganos y sistemas, y GLANDULAS EXOCRINAS (saliva, lágrimas, mama))

Aquí se refleja como los linfocitos efectores generados en la zona de inducción, entran en circulación linfática, luego sanguínea y se extravasan en endotelio no-inflamatorio de mucosa (sistema inmune mucoso común).



El isotipo de inmunoglobulina más importante en mucosas es IgA. En mucosas hay células que secretan TFG-beta que facilita que el cambio de isotipo de linfocitos B activados en mucosa sea hacia IgA.

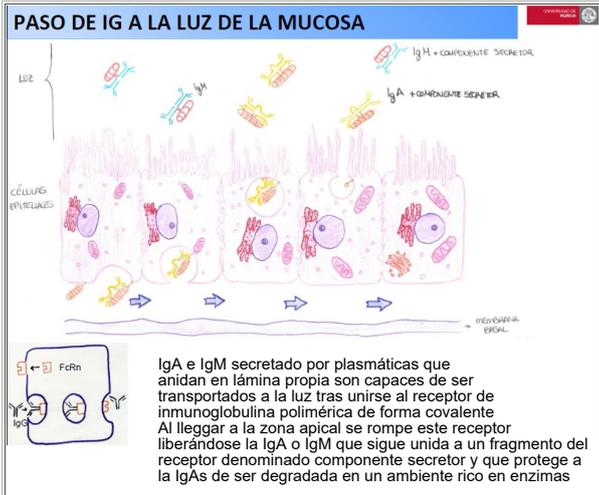
TAD 01| CURSO 2015/16

Concepto de **Sistema inmune mucoso común** implica que la exposición del antígeno en tejido linfocido asociado a mucosas (intestino, nariz, bronquio o recto) conduce a una respuesta inmune que no se limita a la zona de inducción sino a regiones mucosas distales. **Por ejemplo para lograr una vacuna que proteja contra la CARIES se deben lograr concentraciones de IgA específica en saliva.** Para ello es muy importante la **vía de inmunización**.

- La aplicación subcutánea (la más aplicada en vacunaciones) NO es capaz de generar IgA, siendo el isotipo preponderante IgG. **No hay TGF-beta**
- Por el contrario las vacunaciones en donde el microorganismo se pone en contacto con mucosas (oral, intranasal o rectal) sí es capaz de producir síntesis de IgA específica en glándula salivar y por tanto en saliva. **Sí hay TGF-beta**
- El método más efectivo de inducir anticuerpos en saliva es tras inmunización oral/intragástrica o intranasal (inmunidad de mucosas).
- **Sin embargo la duración y concentración de estos anticuerpos específicos de isotipo IgA es menor que la encontrada en suero.** Tal vez se necesite la persistencia del antígeno para respuestas prolongadas. Se están estudiando adyuvantes que aumenten la duración de la respuesta inmune de mucosas. Puede que la **lámina propia no sea el lugar más indicado para que las células plasmáticas gocen de una vida media larga.**

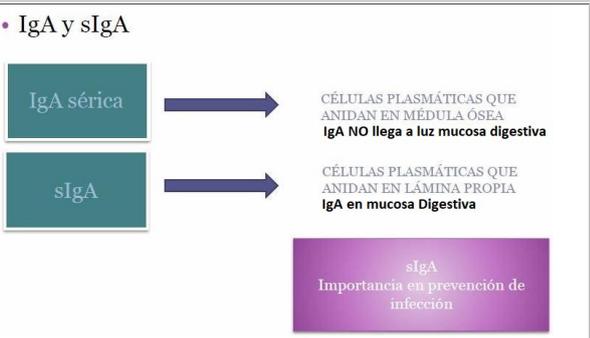
Al contrario de lo que ocurre en el sistema inmune no mucoso, las células plasmáticas secretoras de IgA NO se localizan únicamente en médula ósea sino también en lámina propia. Existen unas células B especiales denominadas plasmoblastos, que han realizado el cambio de isotipo a IgA y que tienen receptores de quimiocinas y moléculas de adhesión que les permiten atravesar el endotelio mucoso y penetrar en lámina pripi. Una vez allí se convierte en células plasmáticas secretoras de IgA en lámina propia y esta IgA dimérica es capaz de ser transportada a través de células epiteliales tras unirse a un receptor Fc localizado en la membrana basal y liberada a la luz unida a un fragmento del receptor Fc denominado componente secretorio.

Este receptor para **Inmunoglobulina Polimérica también es capaz de transportar IgM**, producida por plasmoblastos que atraviesan el endotelio vascular mucoso. Por ello los isotipos más abundantes en la luz de mucosas tipo-I son IgA e IgM.



La IgA secretada puede neutralizar bacterias o virus o impedir que se **adhiera a superficies** (por ejemplo diente) donde crecería formando biofilms y causando la caries dental.

- La **caries** es una de las enfermedades más frecuentes en humanos y afecta al 95% de la población en países desarrollados. Fases
  - Interacción inicial con la superficie dental por las adhesinas de la bacteria
  - Acumulación de la bacteria en un **biofilm** con la producción de glucosa y glucanos por la enzima glucosil transferas (GTF)
  - Formación de **ácido láctico** que inicia un proceso de **desmineralización**.
- Funciones de los anticuerpos de isotipo IgA:
  - No activa eficientemente complemento y no favorecen de manera importante la fagocitosis de microorganismos
  - Neutralización de virus y toxinas. Disminución de la adherencia y crecimiento de microorganismos en dientes y mucosa



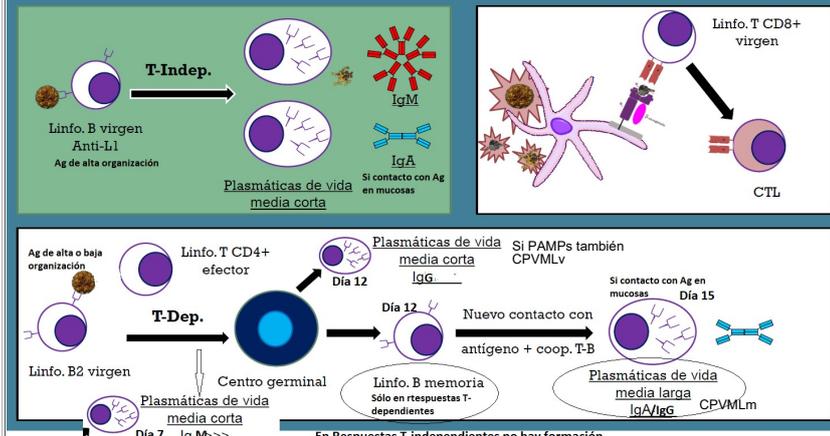
La IgA presente en suero proviene de células plasmáticas que anidan en médula ósea. Se producen cuando el antígeno ha penetrado por mucosas.

La IgA presente en la luz de mucosas (IgA secretoria o sIgA) proviene de células plasmáticas que anidan en lámina propia.

Como ya hemos estudiado en el capítulo 9 hay IgA en sangre. Esta IgA proviene de plasmoblastos generados en mucosas, que anidan en médula ósea (como lo hacen las CPVMLm secretoras de IgG) y se convierten en CPVML secretoras de IgA, la mayoría provenientes de Bm.

La IgA sérica NO puede atravesar el endotelio mucoso, y por ello NO llega a la luz de mucosas a no ser que se produzca un aumento de la permeabilidad vascular del endotelio mucoso.

**RESPUESTA ANTE LA VACUNA**



Los microorganismos de alta organización que penetran por mucosas generan una respuesta T-independiente de IgM y de IgA. Ello hace que se disponga de IgA a los 4 días de la infección por estos microorganismos.

En la respuesta T-dependiente también se generan plasmáticas secretoras de IgA mutada, que aparece a partir de día 10-12.

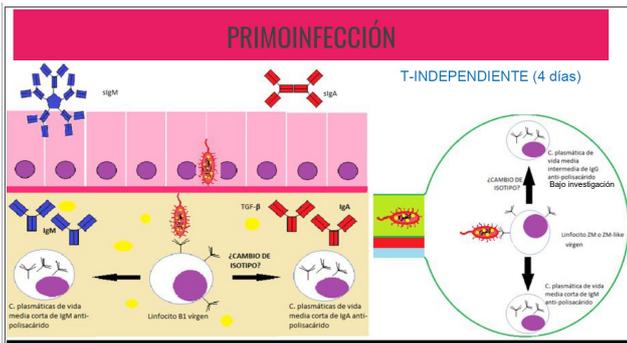
Al igual que hay producción de IgM contra grupos sanguíneos producidas por linfocitos B presentes en mucosa de una manera T-independiente, hay probablemente conversión de linfocitos B en células plasmáticas secretoras de IgA de una manera T-independiente (¿células B1?)

Respuesta T-dependiente y T-Independiente de antígenos **que penetran por mucosas**. Si el antígeno es de BAJA organización se activan linfocitos B2, que con cooperación T se convierten en células secretoras de IgA. También hay secreción de IgG, que ocurre parece que siempre. Es dudoso que haya más IgG que IgA en el suero de un paciente en respuesta a antígeno de baja organización que penetra en mucosa como se representa en la Figura superior.

- Si antígeno penetra por piel o se vacuna en piel, NO hay producción de IgA ya que no hay TGF-beta, o si la hay es mucho menor que la IgG

Los antígenos de alta organización son capaces de generar una respuesta T-independiente en donde se secreta en pocos días IgA sin cooperación T. No se conoce como se produce este cambio de isotipo sin generación de centro germinal (no hay cooperación T). Se parece a aparición de IgG en adultos vacunados con T-independiente

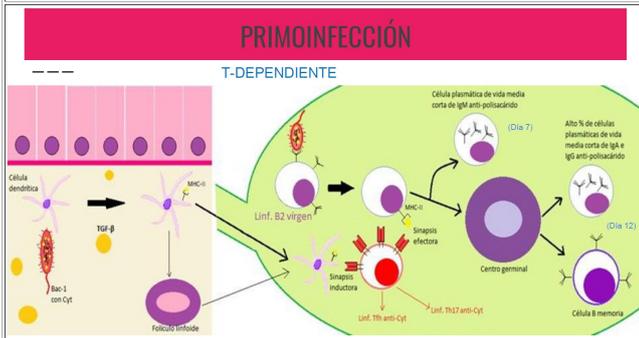
	Respuesta T-independiente	Respuesta T-dependiente
IgM en bazo o mucosas	Si Ag alta organización Día 4	Debe contener proteínas Día >7
IgA en mucosa	Si Ag alta Organización Día 4? Día 7?	Debe contener proteínas Día >10
IgG en ganglio	NO. Excepción en vacunas de sólo polisacáridos. Campo investigación Día 4? Día 7? Día 14?	Debe contener proteínas Día >10
IgE en bazo o mucosas	NO	Debe contener proteínas Día >10. Peculiaridades



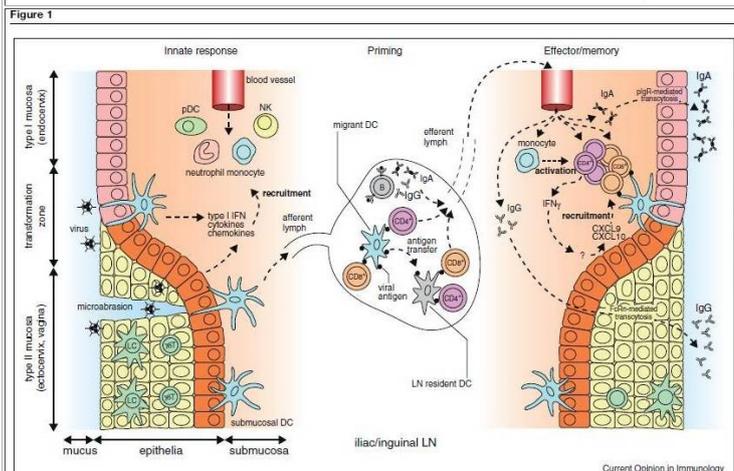
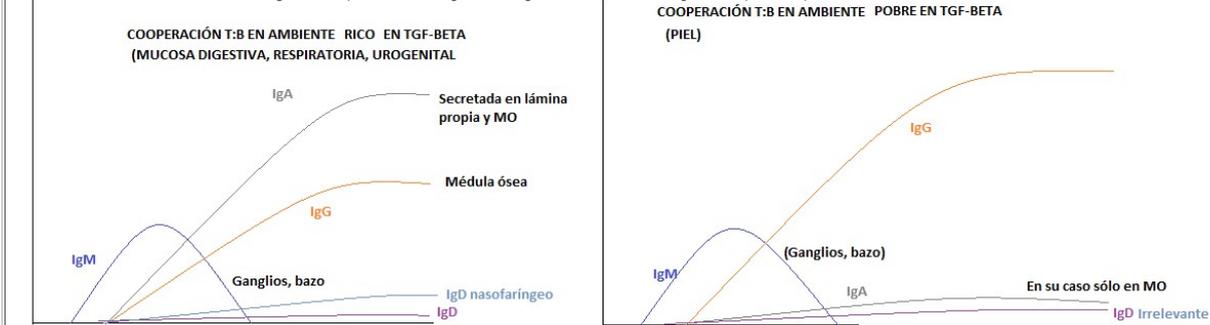
Esta figura muestra como la respuesta T-independiente de mucosas logra la rápida presencia de IgM e IgA en lámina propia y luz de mucosas

El contacto con antígenos de alta organización en mucosas produce la producción de IgA de manera T-independiente.

Por ello, aunque generalmente se considera que la respuesta T-independiente genera sólo IgM, existe sin lugar a dudas cambio de isotipo sin necesidad de formación de centros germinales o de permisividad a mutaciones. Si la sinapsis inductora se produce en ganglios no relacionados con mucosas, el cambio de isotipo es preferentemente a IgG. Por el contrario si ocurre en folículos linfoides de mucosas o en ganglios regionales de mucosa, el cambio de isotipo preferente es a IgA.



Probablemente la concentración de IgA sea superior a la de IgG en sangre cuando el microorganismo penetra por mucosas.



	sIgA	IgA	IgG	IgD
Luz intestinal	SÍ	NO	NO	NO
Submucosa intestinal (lámina propia)	NO	SÍ	¿SÍ?	NO
Infección sistémica (microorganismo en sangre)	NO	SÍ	SÍ	NO
Luz Vías aéreas	SÍ	NO	SÍ	NO
Luz de Aparato genital femenino (IgA cervix, IgG vagina)	SÍ	NO	SÍ	NO
Glándulas exocrinas (por ejemplo saliva o glándula mamaria)	SÍ	NO	NO	NO
Lugares en donde se favorece exudación (encías) desde vaso sanguíneo en ausencia de infección	SÍ	NO	SÍ	NO
Secreciones naso-faríngeas	SÍ	NO	NO	SÍ

Todos los epitelios mucosos monocapa son capaces de transportar IgA a su luz. Algunos epitelios, como el respiratorio y el vaginal, son capaces de transportar IgG a su luz. Ello se logra por la presencia de un receptor denominado FcRN, presente en placenta, en algunos endotelios y en algunas células epiteliales. En estas circunstancias no parece necesario que las células plasmáticas secretoras de IgG aniden en lámina propia, sino que la IgG presente en suero es capaz de atravesar el endotelio y luego el epitelio en tejidos en los ambas células expresan FcRN.

Antiviral adaptive immune responses in the cervical and vaginal mucosa. Viral exposure is often thought to occur through the transformation zone or through microabrasion. At steady state, vaginal epithelial layer and the submucosa are surveyed by innate leukocytes and lymphocytes, but the recruitment of antigen-specific T and B cells to the vagina is restricted. Once infected, both epithelial cells and innate leukocytes produce type I IFNs, inflammatory cytokines and induce chemokines that recruit NK cells, monocytes, pDCs and neutrophils. Virions and viral antigens are taken up and processed by migrant submucosal DCs or by LN-resident DCs and presented to T cells. Activated effector T cells are recruited to the vagina and can persist for a long period. Vaginal epithelial cells lack polymeric Ig receptor (pIgR) for transport of sIgA. Instead, virus-specific IgG is transcytosed by FcRn into the vaginal lumen, and provides protection.

El **tracto respiratorio alto** y el **genital femenino** son relativamente permeables a la extravasación de componentes del suero, incluida IgG y al posterior transporte de la IgG a la luz tras su unión al receptor FcRn. Por el contrario el epitelio intestinal es impermeable al paso de IgG sérica. Por ello, las vacunas **antineumococo** que se inyectan en piel permiten la extravasación de anticuerpos anti-capsulares en pulmón y protegen de pulmonía. También la vacuna contra **papilomavirus** protege de la infección ya que a pesar de que es una vacuna no replicativa (proteínas virales) y de administración parenteral, la IgG generada es capaz de atravesar el epitelio vaginal. No conozco en detalle como la IgG llega a la submucosa vaginal, para luego ser transportado a través del epitelio vaginal. Puede estar en relación con la **capacidad de IgG de encontrarse en espacio extravascular en ausencia de infección**. Esa extravasación de IgG en ausencia de infección (exudación) se ha comprobado en vasos presentes en encías.

	sIgA	IgA	IgG	IgD
Luz intestinal	SÍ	NO	NO	NO
Submucosa intestinal (lámina propia)	NO	SÍ	¿SÍ?	NO
Infección sistémica (microorganismo en sangre)	NO	SÍ	SÍ	NO
Luz Vías aéreas	SÍ	NO	SÍ	NO
Luz de Aparato genital femenino (IgA cervix, IgG vagina)	SÍ	NO	SÍ	NO
Glándulas exocrinas (por ejemplo saliva o glándula mamaria)	SÍ	NO	NO	NO
Lugares en donde se favorece exudación (encías) desde vaso sanguíneo en ausencia de infección	SÍ	NO	SÍ	NO
Secreciones naso-faríngeas	SÍ	NO	NO	SÍ

Por el contrario, la única manera de lograr **anticuerpos (IgAs) en tubo digestivo** es induciendo células plasmáticas que aniden en lámina propia con **vacunas atenuadas orales o proporcionadas por mucosas**. No se conoce en detalle la razón por la que no se secreta IgD más que en mucosa naso-faríngea de una manera T-dependiente y T-independiente, ni el modo en que se produce el transporte a través del epitelio (imagen inferior ya mostrada previamente) **vacunación no-mucosa** también es útil para patógenos como **Shigella (bacteria)** que atraviesa células M, infecta enterocitos desde su lado basolateral u otros microorganismos que inducen inflamación en la **submucosa (Salmonella o Campilobacter)**, o si llega a sangre (polio o Salmonella). En la submucosa hay IgM, IgG, y si hay un leve aumento de permeabilidad vascular IgG, que no llega a la luz intestinal.

**Salmonella Tiph**: Es un microorganismo que atraviesa la mucosa digestiva y prolifera en macrófagos submucosos. Después de la destrucción de estas células llega a sangre y se disemina por hígado y bazo. La inmunidad protectora se basa en la **producción de IgA** en la luz que impide la infección de sistema digestivo y la **producción de IgG que impide la diseminación sanguínea**, además de la generación de linfocitos TH1. Existen varias vacunas. Una atenuada oral, que genera IgA y una parenteral muerta, que genera IgG. También hay una de **polisacáridos de la cápsula que se da en mayores de dos años i.m.**

**Rotavirus**. Hay dos vacunas atenuadas. Generan anticuerpos neutralizantes y linfocitos T CD4+ y T CD8+ antivirales. Induce una protección que dura un mínimo de dos años.

**Gripe**. La protección se debe a la generación de anticuerpos de isotipo IgG que impiden diseminación y que se extravasa en vías aéreas. Un título de anticuerpo anti-HA de 1/40 se considera protector. Hay vacunas muertas dadas por vía no-mucosa que producen IgG y atenuadas que se dan intranasal, que favorece producción de SIgA y T CD8+. La **producción de IgG es mucho menor que en la parenteral, aunque existe**. La SIgA protege vías aéreas altas y la IgG las vías aéreas bajas. Ambas vacunas tienen una eficacia semejante.

### FUNCIÓNES PRINCIPALES DE LOS ANTICUERPOS SECRETADOS

⇒ pIgR → IgA

⇒ FcRn → IgG

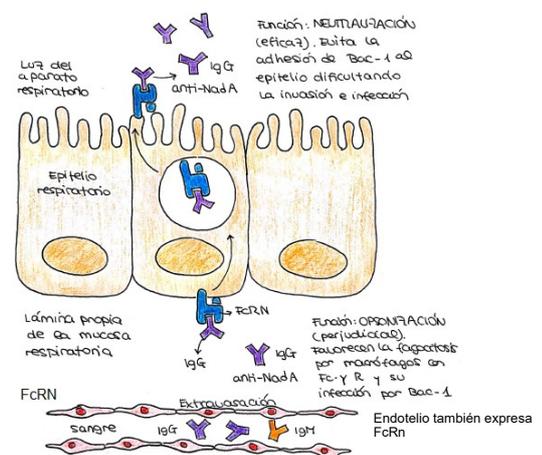
¿Cómo llegan a la luz de la mucosa las Igs?

- NEUTRALIZACIÓN
- FAGOCITOSIS MEDIADA POR AC
- FAGOCITOSIS MEDIADA POR COMPLEMENTO
- IMPIDEN LA ADHESIÓN DEL MO AL EPITELIO RESPIRATORIO

Además de estar presente los Receptores Fc-gamma en células fagocíticas (facilitan fagocitosis) y linfocitos B (inhiben activación Bv), hay unos receptores para IgG llamados FcRn que transportan IgG a través de algunos epitelios como hemos descrito para IgA. Se llaman epitelios Tipo-II (ver más adelante)

- IgG es capaz de ser transportado a través de epitelio columnar o estratificado
- La IgA (e IgM) sólo se puede transportar por epitelio columnar (Mucosa tipo-I)
  - Ello hace que no se transporte a la luz de mucosas con este epitelio, aún cuando células plasmáticas se encuentren en lámina propia

### Función de los anticuerpos

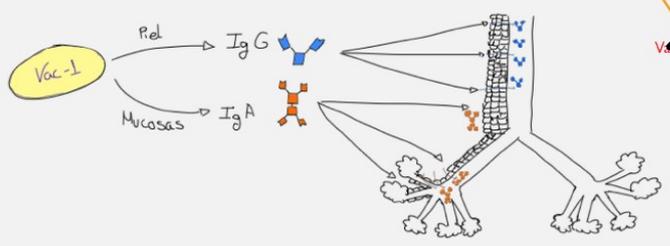


Tanto IgG como IgA se encuentra en el espacio extravascular. Actualmente se considera que la IgG es transportada por receptores FcRn presentes en endotelio. ~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~ También los anticuerpos podrían difundir entre células endoteliales en capilares. La IgM no lo haría ya que tiene un gran tamaño

	Adición de Adyuvantes	Número de dosis	Influencia de anticuerpos maternos	Edad de administración	Lugar de administración	Isotipo de Inmunoglobulina	Cuerpos apoptóticos	Respuesta Th1	Respuesta TCD8+
Vacunas no replicativas	Sí/No existen para mucosas	≥2	No	Desde la infancia	Piel	IgG e IgM	No	No	No
Vacunas replicativas	No	1	Sí	≥12 meses	Piel y/o Mucosas	IgG, IgM e IgA	Sí	Sí	Sí

A la luz del sistema respiratorio llega IgM, IgA e IgG

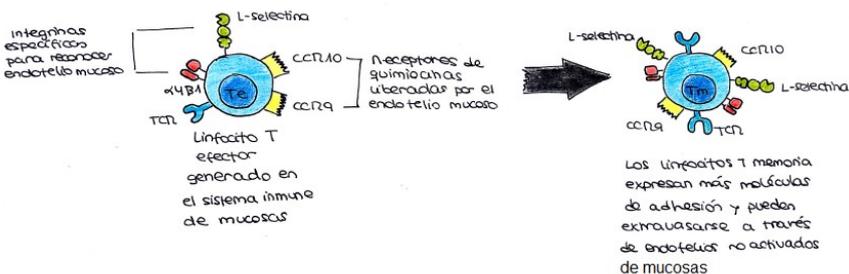
Ello permite que haya vacunas que se pongan en piel como la de la gripe o Sars-Cov2





Presencia de IgG en vagina o vías aéreas altas?	XXXXX	XXXX	XXXX	Receptor FcRn, que permite paso a través de epitelio ¿Células plasmáticas secretoras de IgG en mucosa?
Presencia de IgG en lámina propia sistema digestivo	XXXX	XXXX	XXXX	Tal vez. No se si hay células plasmáticas secretoras de IgG en lámina propia frente a Ag que entran en mucosa
Presencia de IgG en luz sistema digestivo	XXXX	XXXX	XXXXX	NO, dado que no puede atravesar epitelio. No FcRn.

## Ventajas de la administración en mucosa



La administración de una vacuna en mucosas tendría la ventaja de favorecer la síntesis de IgA y además de generar Tm que anidan en los órganos en donde se tuvo contacto con el antígeno por mecanismos no bien conocidos.

Como veremos en mucosa sólo se pueden usar vacunas atenuadas al no haber adyuvantes que activen las dendríticas de mucosas /cap 13)

Combinación de quimiocinas y moléculas de adhesión hacen que linfocitos T efectores y plasmoblastos secretores de IgA atraviesen endotelio mucoso y entren en lámina propia. Linfocitos T activados tienen receptores de quimiocinas CCR9 y CCR10 y expresan integrinas  $\alpha 4 \beta 7$  y  $\alpha E \beta 7$ . Endotelio expresa MADCAM. Células efectoras T y plasmoblastos (van a secretar IgA) se extravasan en endotelio mucoso dado que tienen moléculas de adhesión específicas y quimiocinas específicas. Se pueden anidar en mucosa no inflamada. En esta programación de plasmoblastos de anidar en mucosas puede jugar un papel los linfocitos Th e indirectamente las células dendríticas sobre las que estos Th se han activado.

### LOS LINFOCITOS T EFECTORES QUE RECONOCEN ANTÍGENO EN MUCOSAS SE EXTRAVAN EN ENDOTELIO MUCOSO NO INFLAMADO Y ESTÁ EN TEJIDOS COMO T MEMORIA EFECTORES

El tubo digestivo rico en Vitamina A programa las células dendríticas que migran a ganglio linfático para lograr que los linfocitos T con los que hacen sinapsis inductora se polaricen a Tefectoras que expresen en membrana moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas (CCR9 y integrinas  $\alpha 4 \beta 7$ ) capaces de atravesar el endotelio NO inflamatorio de mucosas y anidar allí. A su vez, los linfocitos B que se convierten en plasmoblastos en órganos linfocíticos relacionados con mucosas expresan también moléculas de adhesión que les permiten anidar en mucosa no inflamada. En esta programación de plasmoblastos de anidar en mucosas puede jugar un papel los linfocitos Th e indirectamente las células dendríticas sobre las que estos Th se han activado.

La existencia de Vit-A en alimentos favorece que las células dendríticas activadas en este entorno hagan una sinapsis inductora con linfocitos T vírgenes que induce la diferenciación a linfocitos T efectores con receptores de quimiocinas y moléculas de adhesión que favorecen su extravasación en endotelio mucoso. También producen un entorno en ganglios linfáticos mesentéricos propicios para la generación de plasmoblastos secretores de IgA. Incluso los linfocitos Bm generados pueden tener tendencia a migrar a placas de Peyer y otros folículos linfocíticos de lámina propia.

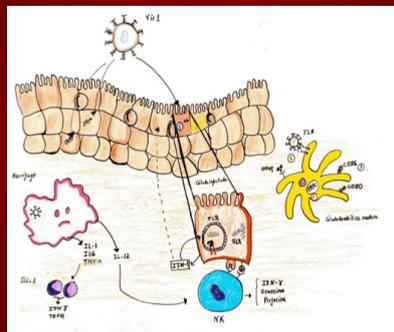
Por analogía se considera que las células dendríticas de piel también reciben una programación para lograr que los linfocitos T efectores que se generan al contactar con estas células dendríticas migren a piel como T efectores.

Esta idea de que las células dendríticas "recuerdan" las citocinas presentes en el momento del contacto con el antígeno puede también ayudar a entender las terceras señales de la sinapsis inductora.

Las células ILCs NO se encuentran en ganglio, sino en la zona de invasión, y es por ello difícil que la tercera señal (interleuquinas) que intervienen en la diferenciación de linfocitos T CD4+ estén presentes en ganglio. Según estos datos, las interleuquinas que participan en la tercera señal actúan sobre células dendríticas, instruyéndola para favorecer respuestas TH1, TH2, o TH17. Se ha postulado que incluso pueden transportar interleuquinas, aunque no hay una demostración de este hecho. Este es uno de los campos de investigación más activa en inmunología.

En mucosa respiratoria es el único lugar en que se ha descrito secreción de IgD. Parece que la IgD presente en sangre no se produce por células que anidan en MO, sino que es la generada en mucosas y llega a sangre por circulación linfocítica.

## RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNE INNATO

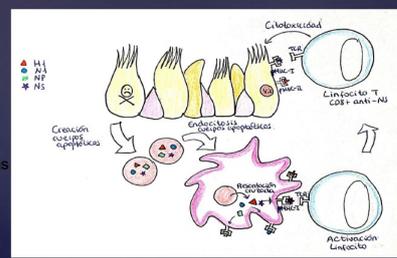


En respuesta a microorganismos que penetran por mucosa se generan toda la respuesta de sistema inmune innato que hemos estudiado y en donde las células epiteliales pueden secretar IFN-I (si virus) y hay dendríticas y macrófagos y se pueden reclutar células NK.

En mucosas se intenta evitar una gran respuesta inflamatoria porque podría inducir diarreas o distrés respiratorio (COVID-19)

## 1.-Respuesta T

- Generación de Linfocitos T CD8+ efectores, mediante Presentación Cruzada:



También se generan T CD8+ efectores

Células secretoras de IgA. Se diferencian a partir de células B en unas condiciones en donde se favorece el cambio de isotipo a IgA (TGF-beta). Las plasmoblastos (precursores de células plasmáticas) se pueden generar a) En folículos b) En ganglios linfáticos regionales. Si se generan en folículos tal vez puedan secretar IgA desde allí. Si se generan en ganglios regionales abandonan el ganglio por circulación linfática y se extravasan en endotelio localizado en mucosas NO INFLAMATORIO pero con adhesinas y quimiocinas que permiten extravasación plasmoblastos secretores de IgA (diferencia esencial con piel) (VER MÁS ADELANTE). Una vez que la célula secreta de IgA se encuentra en lámina propia, la IgA dimérica es capaz de llegar a la luz intestinal atravesando células epiteliales. En luz sistema digestivo puede tener funciones neutralizantes (virus, toxinas, bacterias de crecimiento intracelular que infectan células epiteliales)

	Células en zona inductora (Placas e Peyer, folículos, etc)	Células en Lámina propia (zona efectora) en homeostasis (microflora)	Otras localizaciones (intraepitelial, luz), inductor-efector en homeostasis (microflora)	En luz o parénquima tras infección aguda
--	--	--	--	--

Sistema inmune innato	Células dendríticas	Mastocitos, macrófagos, a veces neutrófilos No suele haber células NK	Células dendríticas que atraviesan epitelio Moco y péptidos antimicrobianos	Neutrófilos o células NK Anticuerpos de isotipo IgM e IgA.
Sistema inmune específico	Linfocitos B y T vírgenes Linfocitos T y B memoria	Linfocitos T memoria-efectores alfa,beta. Células plasmáticas secretoras de IgA y pequeñas cantidades de IgM	Anticuerpos en moco. Linfocitos T gamma,delta y alfa,beta intraepiteliales	Linfocitos T memoria Linfocitos T efectores Plasmoblastos secretores de IgA Células plasmáticas secretoras de IgA. Anticuerpos
ILs predominantes		TGF-beta		IFN-gamma si TH1, IL-17 si TH16, etc
Linfocitos T efectores o memoria-efectores predominantes		Treg y TH2 (producción de moco)		TH1, TH2 o TH17 en función de tipo de microorganismo.
Situaciones especiales	Amígdalas son zonas inductoras y efectoras de manera simultánea. Por ello se agrandan en infecciones.			

Vacunas frente a microorganismos presentes siempre en mucosas y que no acceden a otros tejidos por sangre  
**(Objetivo tener IgAs en luz de mucosas) Sólo vacunas aplicadas a mucosas.**

Vías de vacunación para mucosas. Ejemplo de vacunas contra el **estreptococo mutans** implicado en la caries.

- **Vía oral:** Se han utilizado bacterias muertas que tienen PAMPs en superficie o interior. La concentración de IgA secretoria específica es de baja concentración y de corta duración, incluso tras inmunización secundaria. Se asocia a adyuvantes mucosos tales como subunidad B de la toxina colérica, cuyo funcionamiento como adyuvante está en estudio
- **Vía intranasal:** Esta vía de inmunización **se ha demostrado útil en vacunas atenuadas (gripe).**
- **Vía tonsilar:** Se ha ensayado la aplicación tópica de estreptococo mutans muerto, detectándose la producción de IgG e IgA específica (tiene PAMPs que activan dendríticas).
- **Vía rectal:** Se ha demostrado que la vacunación frente a *Helicobacter Pylori* resulta en secreción de IgA específica en **saliva.**
- **Subcutánea (Sistémica):** La producción de IgA es baja si se compara con la de IgG. En humanos las vacunas sistémicas (subcutáneas) no induce la aparición de IgA en mucosas, sólo de IgA en sangre, proveniente de células plasmáticas que anidan en médula ósea, que no llega a luz de mucosas. En algunos sujetos vacunados se encuentra IgA anti-sarampión, cuando la vacuna ha sido proporcionada en piel. Como es atenuada no se puede excluir que llegue a sistema inmune mucoso (¿persona-persona?)
- **Adyuvantes:** Uno de los problemas más importantes en la inmunidad de mucosas es que **NO hay buenos adyuvantes**, por lo que **la administración de un antígeno no replicativo rara vez se traduce en producción de IgA secretoria específica**, probablemente debido a la presencia de TGF-beta y otras moléculas que inducen tolerancia a alimentos y a flora saprofita.
  - La adición de **subunidades de toxina colérica** aumenta la concentración de IgA tras inmunización intrasal o intragástrica. No se conoce bien el mecanismo
  - Introducción de genes de S mutans en el [vector Salmonella en cepas avirulentas](#) (vacuna atenuada)

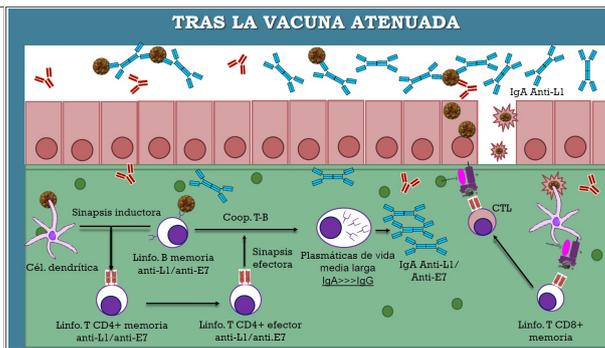
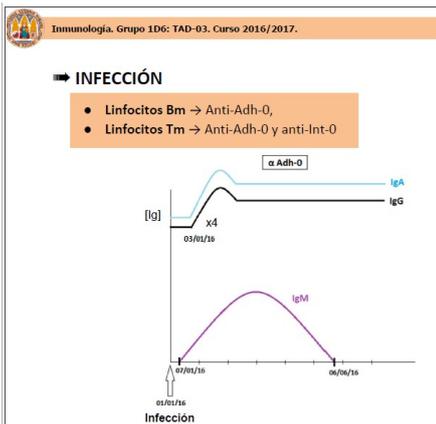
Vacunas de microorganismos que permanecen en mucosa sin invadir otros tejidos	Administración	Edad de administración	Pauta	Presencia sIgA en luz mucosas	Presencia de IgG en luz de algunas mucosas (respiratoria y vaginal)	Presencia de IgG en sangre y tejidos
Rotavirus (atenuada)	Mucosa Oral	6-32 semanas	3 dosis 0, +4s, +4s	SÍ	SÍ (Siempre hay IgG pero <IgA)	SÍ
Cólera (Inactivada y toxoide)	Mucosa Oral	> 2 años	2-3 dosis 0; +1s; +1s Refuerzo 2-3 años	SÍ (CURIOSO). PAMPs de bacteria inactivada induce maduración de dendríticas.	SÍ (Siempre hay IgG pero <IgA)	SÍ
Caries (Estreptococo mutans) si estuviera disponible	Mucosa					

No se conoce la razón, pero empíricamente se comprueba que las dosis de vacunas administradas en mucosas funcionan mejor si se proporcionan con poca separación (de 1 a cuatro semanas). Ello las hace diferentes a las aplicadas en piel (parenteral).

Es difícil de interpretar la separación entre dosis de vacunas atenuadas en mucosas. No siguen el patrón habitual de esperar semanas entre dosis (fiebre tifoidea)

Vacunas frente a microorganismos en donde IgG llega a luz de ciertas mucosas (mucosas o parenterales)				Presencia sIgA en luz mucosas	Presencia de IgG en luz de algunas mucosas	Presencia de IgG en sangre y tejidos
Gripe (atenuada)	Mucosa Nasal	> 6 meses	1-2 dosis	SÍ. (También IgG en sangre (64-67%))	SÍ (vías aéreas)	SÍ (siempre hay IgG en respuestas T-dependientes)
Gripe (Inactivada)	Piel			<b>NO</b>	SÍ (vías aéreas)	SÍ
Papiloma Virus (subunidades)	Piel	11 años	3 dosis	<b>NO</b>	SÍ (vagina)	SÍ

Microorganismos que invaden el epitelio de mucosas y llegan a otros tejidos por circulación linfática o sanguínea (mucosa o parenteral)				Presencia sIgA en luz mucosas	Presencia de IgG en luz de mucosas zona de invasión (digestivo)	Presencia de IgG en sangre y tejidos
Polio (atenuada)	Mucosa Oral		4 dosis 0, +2m, +2m, +12m	SÍ	<b>NO</b>	SÍ
Polio (inactivada)	Piel		3-4 dosis	<b>NO</b>	<b>NO</b>	SÍ
Fiebre Tifoidea (Atenuada) Incubación 8-20 días	Mucosa Oral	> 6 años	3 dosis 0, +2d, +2d	SÍ	<b>NO</b>	SÍ
Fiebre tifoidea de polisacárido	Piel	> 2 años	1 dosis sin adyuvante Refuerzo cada 2-3 años	IgG en sangre en 85-95% Eficacia (72-64%)	<b>NO</b>	SÍ



**Inmunoglobulinas (S.)**

Immunoglobulina	Localización	Función
IgM	Lámina propia (c.c.p.p. pre-centro germinal)	Activación del complemento → opsonización mediante C3b
IgG	Suero	Evitar diseminación de virus por sangre. Destrucción de células infectadas gracias a NK (ADCC)
IgA	Suero	Evitar diseminación de virus por sangre
sIgA	Tubo digestivo	Neutralizar el virus en tubo digestivo
sIgM	Tubo digestivo	Neutralizar el virus en tubo digestivo

