

Tecido Imune Associado às Mucosas (MALT)

Monitor: *Oswaldo*

Palavras-chaves: MALT, IgA, Imunização, Tolerância

Sumário

1.	Definição	1
2.	Características Imunológicas Próprias	1
3.	Funções Gerais	2
4.	Composição	2
5.	Organização e Funcionamento	2
6.	Imunoglobulina A – IgA	4
7.	Imunoregulação das Mucosas	6
8.	Trafejo linfocitário nas mucosas	6
9.	Indução de Tolerância Oral X Imunização Oral	7
10.	Imunologia do Leite Materno	7
11.	Auto-Avaliação	7
12.	Bibliografia Sugerida	8

1. Definição:

São tecidos linfóides associados às superfícies mucosas do trato gastrointestinal, das vias respiratórias e do trato urogenital. Possuem um microambiente antigênico diferente do interior do organismo e características imunológicas que os tornam únicos frente ao sistema imune sistêmico.

2. Características Imunológicas Próprias:

- Alta produção de IgA Dimérica (3mg/dia – 60 a 70% da produção total de Ig diária do organismo);
- Células T com propriedades imunoregulatórias específicas para a mucosa ou com capacidades efectoras;
- Sistema de endereçamento de células orientadas para a mucosa.
- **OBS:** A mucosa é particularmente frágil pelas suas funções fisiológicas, as quais necessitam de grande permeabilidade como a troca de gases (pulmões), absorção de alimentos (intestino), atividade sensorial (boca, nariz, orofaringe e olhos) e reprodução (útero e vagina). O MALT não é a única forma de defesa existente nas mucosas do organismo.

Outros Mecanismos de Defesa	Ações
Barreira Mecânica: integridade do epitélio, peristaltismo e mov. ciliar.	Fluxo contínuo, reduz a interação patógeno-hospedeiro
Barreira Química: HCl, bile, lactoferrina, lisozima, lactoperoxidase	Substâncias Lesivas aos Parasitas
Barreira biológica: flora bacteriana residente.	Inibem o crescimento de patógenos potenciais.
Resposta Imune Inata: complemento, proteínas de fase aguda, cél. Fagocíticas e NK, interferons tipo II (α e β)	Neutralização de agentes, destruição de células, citotoxicidade e proteção contra infecções virais.

3. Funções Gerais:

- Proporcionar uma defesa primária ao hospedeiro na superfície mucosa
- Modular a resposta imune ao grande número de antígenos que temos contato através do alimento, evitando um resposta vigorosa aos alimentos. Todavia detecta e destrói patógenos que penetram através do intestino.

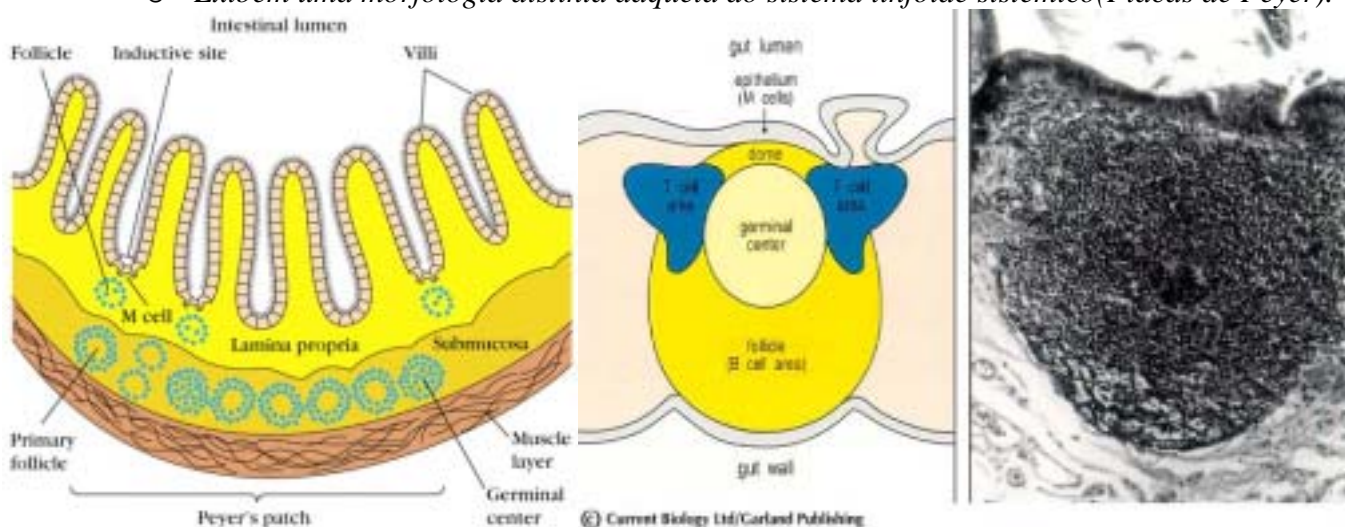
4. Composição

- *Tecido Linfóide Organizado* – Constituído pelos folículos da mucosa (GALT e BALT). São áreas aferentes, locais de entrada dos antígenos e indução de resposta imune.
- *Tecido Difuso* – Consiste em dois compartimentos (IEL e LPL): um localizado intraepiteliaismente e outro na lâmina própria da mucosa, onde inúmeros tipos celulares estão amplamente distribuídos. São áreas eferentes. Onde a resposta imune é efetuada.
OBS.: Essas duas partes do sistema estão ligadas por um mecanismo de residência na mucosa, de modo que as células ativadas nos folículos circulam para as áreas linfóides difusas, onde interagem com seus antígenos cognatos.

5. Organização e Funcionamento

5.1. Agregados Linfóides Das Mucosas.

- *Exibem uma morfologia distinta daquela do sistema linfóide sistêmico(Placas de Peyer).*



Figuras retiradas do Kuby e do Janeway.

<i>Célula</i>	<i>Estrutura</i>	<i>Funções / Características Imune</i>
<u>Célula M</u>	célula epitelial que difere das células absorptivas. Forma achatada com microdomos ao invés de microvilosidades e não secreta muco. Apresenta na porção basal extensos domos que envolvem os linfócitos e as células APC.	Realiza transcitose, o qual consiste no transporte de materiais do lúmen sem degradá-los para o folículo. Possui certo grau de seletividade sendo capaz de transportar proteínas solúveis, partículas inertes e vários microorganismos. Há dúvidas se esta célula tem capacidade de uma APC. As partículas transportadas atingem as áreas do Domo Folicular e Interfolicular e são captadas pelas células do apresentadoras de antígenos (APC).
<u>Células em Cúpula</u>	Localizadas logo abaixo do epitélio. Possuem MHC classe II.	Funcionam como células apresentadoras de antígenos(APC). Há evidências que estas células se movem para áreas interfoliculares onde se tornam maduras funcionantes e interagem com as células T.
<u>Células T foliculares</u>	São mais densas nas áreas interfoliculares, escassas em outras áreas, porém sempre presentes.	As células CD8+ (citotóxicas) só são encontradas nas áreas interfoliculares. Frequentemente exibem marcadores de ativação como IL-2R α (CD25).
<u>Células B foliculares</u>	Estão presentes abundantemente nos folículos, principalmente nos centros germinativos.	Apresentam na maioria das vezes sIgA, ao contrário das células B sistêmicas que apresentam sIgM / sIgD como Ig de superfície primária.

5.2. Tecido Linfóide Difuso na Mucosa

▪ Linfócitos Intraepiteliais:

- Localizados acima das membranas basais (Linf.1:6 Epitel.);
- 50 a 60% são linfócitos T CD8+;
- Muitos são granulados e alguns expressam Fc ϵ RI (típico de mastócitos);
- Linfócitos T com TCR γ : δ (5 a 10%);
- Funções não estão completamente entendidas;
- Proliferam pouco, produzem inúmeras citocinas e realizam citotoxicidade.

OBS.: Essas células, ao contrário das outras populações de linfócitos, não passam pelo timo, sendo constituídas de células da medula óssea que vão se desenvolver na mucosa.

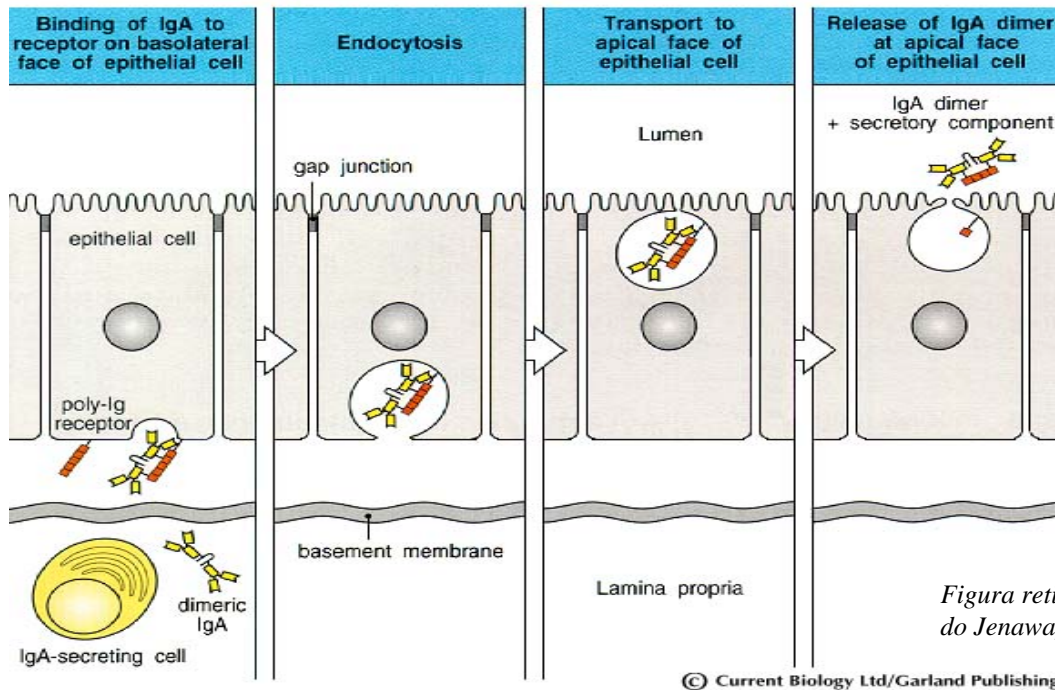
- Células da Lâmina Própria – Incluem células dendríticas (que são os apresentadores de antígeno “profissionais” da lâmina própria), as células NK e mastócitos (responsáveis pela quimiotaxia das células inflamatórias). Essa população varia de tamanho de acordo com o ambiente antigênico o qual o organismo está submetido.
- Os linfócitos T são de 2 tipos. Um deles contendo um receptor T $\alpha:\beta$ conservando e expressando CD4 ou CD8, sendo 60 a 70% CD4+ e expressam CD45RO (marcador de memória), participando da resposta a antígenos estranhos. Um segundo tipo de linfócitos apresenta marcadores atípicos não usuais como TCR $\gamma:d$ e CD8 $\alpha:\alpha$ TCR $\alpha:\beta$. Os receptores dessa segunda classe de linfócitos não ligam ao MHC- peptídeo (classe I e II), porém ligam-se a outros tipos de moléculas como o MHC classe IB. Muitas dessas células não sofrem seleção positiva e negativa no timo e são considerados como parte da interface entre a resposta imune inata e a adaptativa. As células T $\gamma:d$ constituem 5 – 10% das células T das mucosas e apresentam um receptor NKG2D. Este receptor liga-se a duas moléculas de MHC – like (MIC –A e MIC –B) que são expressos nas células epiteliais do intestino em resposta a dano tecidual. Assim as células T $\gamma:d$ têm como uma de suas funções destruir células com fenótipo anormal, resultando de stress ou infecção.
- Os linfócitos B são altamente diferenciados, existindo quase na totalidade como plasmócitos secretores de IgA.

6. Imunoglobulina A – IgA

- *Tipos:*
 - IgA1 – 80% da IgA circulante, geralmente na forma monomérica (alotipo 1)
 - IgA2 – 60% da IgA secretada nas mucosas, na forma dimérica
- *Propriedades:*
 - Capacidade de polimerização e interação com o componente secretor
 - Através de sua cadeia pesada, a IgA é capaz de se ligar a uma molécula chamada de cadeia J e, com isso, forma dímeros ou trímeros. Isso lhe dá uma maior capacidade de se ligar e aglutinar antígenos. A IgA dimérica ou trimérica é capaz de interagir com uma proteína produzida pelas células epiteliais, chamada de componente secretor (SC), que age como receptor de transporte e passa a fazer parte da molécula (IgA secretora).
 - Resistência a Proteólise
 - A interação com o componente secretor faz com que a IgA, se torne menos suscetível a proteólise no ambiente rico em proteinases do intestino.

- Propriedades Antiinflamatórias
 - Não fixa complemento e ao se ligar a receptores Fc de neutrófilos e fagócitos, inibe a fagocitose e a atividade lítica dessas células. Por ser hidrófila e mucofílica, ao se ligar aos microorganismos, os prende no muco superficial, dificultando o contato com o epitélio.
- Propriedades Pró-inflamatórias
 - Interage com a lactoferrina e a lactoperoxidase aumentando a ação das mesmas. Estimula a fagocitose quando na superfície de um fagócito.

○ *Transporte de IgA – da produção pelos plasmócitos até o lúmen.*



○ *Exclusão Imune*

- Nos seres humanos existe um mecanismo de depuração hepática da IgA devido a receptores presentes nos hepatócitos (asialoglicoproteínas) que atuam seletivamente sobre a IgA circulante (monomérica), captando-a. Esse mecanismo, junto com a ligação de antígenos na mucosa pela IgA (impedindo-o de fazer a passagem trans-epitelial), tem por finalidade impedir a chegada do antígeno intacto à circulação, evitando, assim, uma resposta imune indesejada.

6.2. Outras Imunoglobulinas.

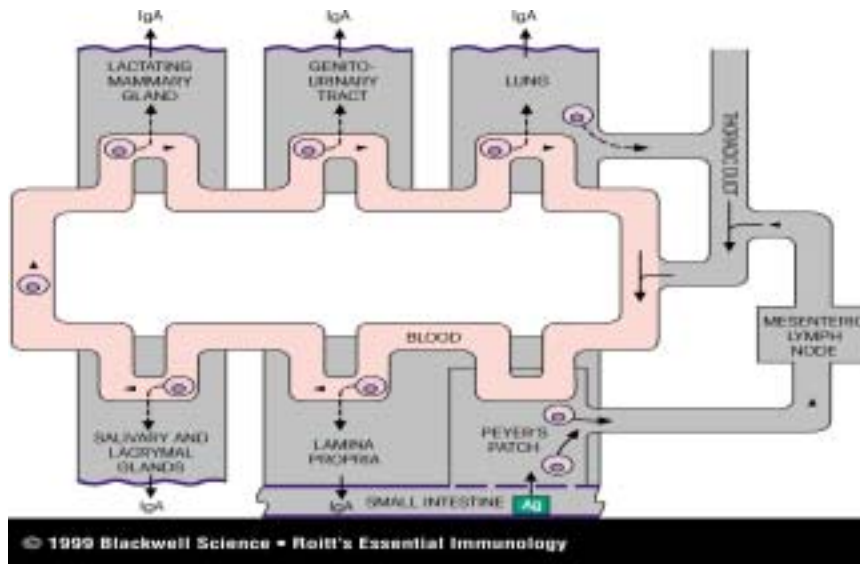
	Comp. Secretor	Síntese na mucosa	Soro mg/dL	OBS
IgA	+	++++	200	A circulante é a IgA1
IgM	+	+++	120	substituído da IgA
IgG	-	+	1000	presente no pulmão
IgE	-	+	0,05	infec parasitarias

7. Imunoregulação das Mucosas

- *Propriedades das células T da mucosa que promovem a mudança para classe IgA:*
 - Produção de TGFβ;
 - Expressão de CD40L.
- *Microambiente rico em IL-4 e IL-5.*

8. Trafego linfocitário nas mucosas

- Os linfócitos emergem de órgãos linfóides primários (medula óssea e timo) para os tecidos mucosos, são então sensibilizados por antígenos, migram por via linfática para gânglios mesentericos, ducto torácico e vão para a corrente sanguínea. Posteriormente retornam às mucosas de vários sítios, pois expressam a adressina MAdCAM – 1, fazendo que a resposta imune que se iniciou em um sitio da mucosa se generalize para todos os tecidos mucosos.



9. Indução de Tolerância Oral X Imunização Oral

- *Tolerância*: mesmo não tendo sofrido seleção negativa para antígenos alimentares, os linfócitos da mucosa intestinal, não induzem uma resposta imune a estes alimentos. De fato, a exposição oral aos antígenos alimentares leva a um estado de não reatividade específica e ativa a estes antígenos. A imunização oral à albumina inibe a resposta a imunização parenteral ao mesmo antígeno, porém não a outro antígeno não relacionado.

Mecanismos:

- 1-Fenômeno T dependente e antígeno protéico dependente;
 - 2-Ingestão de altas doses de antígenos via oral leva a apoptose de células T.
 - 3-Depende também de fatores genéticos, imunização prévia e nível de ativação imunológica do organismo.
 - 4-Supressão de células T – papel das células CD8+ e do TGF β (célula supressora Th3);
 - 5-Anergia de células T (por apresentação de antígenos na ausência de sinal co-estimulatório).
- *Imunização*
 - Papel do adjuvante – estímulo para a produção de IgA

10. Imunologia do Leite Materno

- *Composição*
 - Alta concentração de IgA durante os quatro primeiros dias pós parto (Leite 50mg/ml \rightarrow Soro – 2,5mg/ml)
 - Lisozima, Lactoferrina, Citocinas, Glicoproteínas e Glicolipídios Bactericidas.
 - Neutrófilos e Macrófagos ativados – Baixa concentração de Linfócitos.
- *Proteção Inicial*
 - Diarréia infantil, septicemia, infecções respiratórias, reações alérgicas.

11. Auto-Avaliação

- 1.-Sabendo que o MALT está constantemente em contato com uma grande quantidade de antígenos, como ocorre a seleção de quais antígenos devem gerar uma resposta efetiva ?
- 2.-Quais características da IgA são importantes para a defesa imune nas mucosas? Por que?
- 3.-Cite uma função dos linfócitos TCR $\gamma\delta$.
- 4.-Esquematize como ocorre a resposta imune após uma imunização oral, observando o tráfego linfocitário para as mucosas.

12. Bibliografia Sugerida (Básica e Avançada)

12.1. Básica:

- **Medical Immunology**, *Daniel P. Stites*, 9th edition, 1997 by Appleton & Lange ;
- **Internet** - <http://www.nidr.nih.gov/slavkin/slav0599.htm>.

12.2. Avançada:

- **Revisões:** (Avançada)
 - **Mucosal immunity and viral infections;** *Freihorst J, Ogra PL*; Ann Med 2001 Apr;33(3):1727.
 - **The mucosa-associated lymphoid tissue structure, function, and derangements;** *Zarzaur BL, Kudsk KA.*; Shock. 2001 Jun;15(6):411-20.
 - **Commensal host-bacterial relationships in the gut.** *Hooper LV, Gordon JI*; Science. 2001 May 11;292(5519):1115-8.
 - **Vaccination strategies for mucosal immune responses.** *Ogra PL, Faden H, Welliver RC*; Clin Microbiol Rev. 2001 Apr;14(2):430-45.

12.3. Figuras:

- **Roitt's Essencial Immunology** – Blackwell Science, 1999 - <http://www.roitt.com>
- **Immunobiology** – *Jenaway* – Current Biology Ltd/Garland Publishing – *CD-Rom*