

INMUNOLOGÍA INTESTINAL : LA CELULARIDAD INFALIBLE

CATALINA ORTIZ PIEDRAHITA

Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil

Universitat de Barcelona

Coordinadora Clínica de Alergias Alimentarias

Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín



“Esta presentación está destinada únicamente a fines educativos. Abbott ha contratado directamente al presentador para la preparación de esta presentación y/o su entrega. Las declaraciones de hechos y opiniones expresadas en esta presentación y mostradas en las diapositivas son únicamente del presentador y no necesariamente de Abbott ni deben atribuirse a ella. Abbott no asume ninguna responsabilidad ni garantiza la exactitud, integridad o confiabilidad de la información/contenido proporcionado en este documento y renuncia expresamente a la responsabilidad en relación con el contenido de este documento. Esta presentación no se puede modificar, duplicar o redistribuir en su totalidad o en parte sin el permiso expreso por escrito de Abbott y/o el presentador. El nombre y el logotipo de Abbott son marcas registradas/propiedad intelectual de Abbott Laboratories Inc. y sus afiliados y se usan con permiso”.

A map of diversity in the human microbiome

Lactobacillus species (*L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. crispatus*, *L. iners*) are predominant but mutually exclusive in the **vagina**



Staphylococcus epidermidis colonizes external body sites

○ Commensal microbes
★ Potential pathogens

The four most abundant phyla

- Actinobacteria
- Bacteroidetes
- Firmicutes
- Proteobacteria

Low abundance phyla

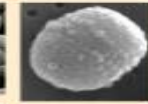
- Chloroflexi
- Cyanobacteria
- Euryarchaeota
- Fusobacteria
- Lentisphaerae
- Spirochaetes
- Synergistetes
- Thermicutes
- Thermi
- Verrucomicrobia

National Institutes of Health
Human Microbiome Project

N. Segata & C. Huttenhower
<http://huttenhower.sph.harvard.edu>
Generated using CoCraps and mOTU400 from MetaPhlAn analysis



Streptococcus dominates the oral cavity with *S. mitis* > 75% in the **cheek**

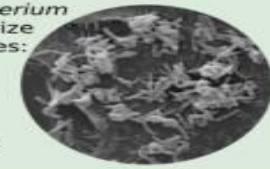


Propionibacterium acnes lives on the skin and **nose** of most people



Many *Corynebacterium* species characterize different body sites:

- C. matruchoti* the **plaque**
- C. accolens* the **nose**
- C. croppenstedtii* the **skin**



Several *Prevotella* species are present in the gastrointestinal tract. *P. copri* is present in 19% of the subjects and dominates the **intestinal** flora when present



Microscopy from <http://bacmap.wishartlab.com>

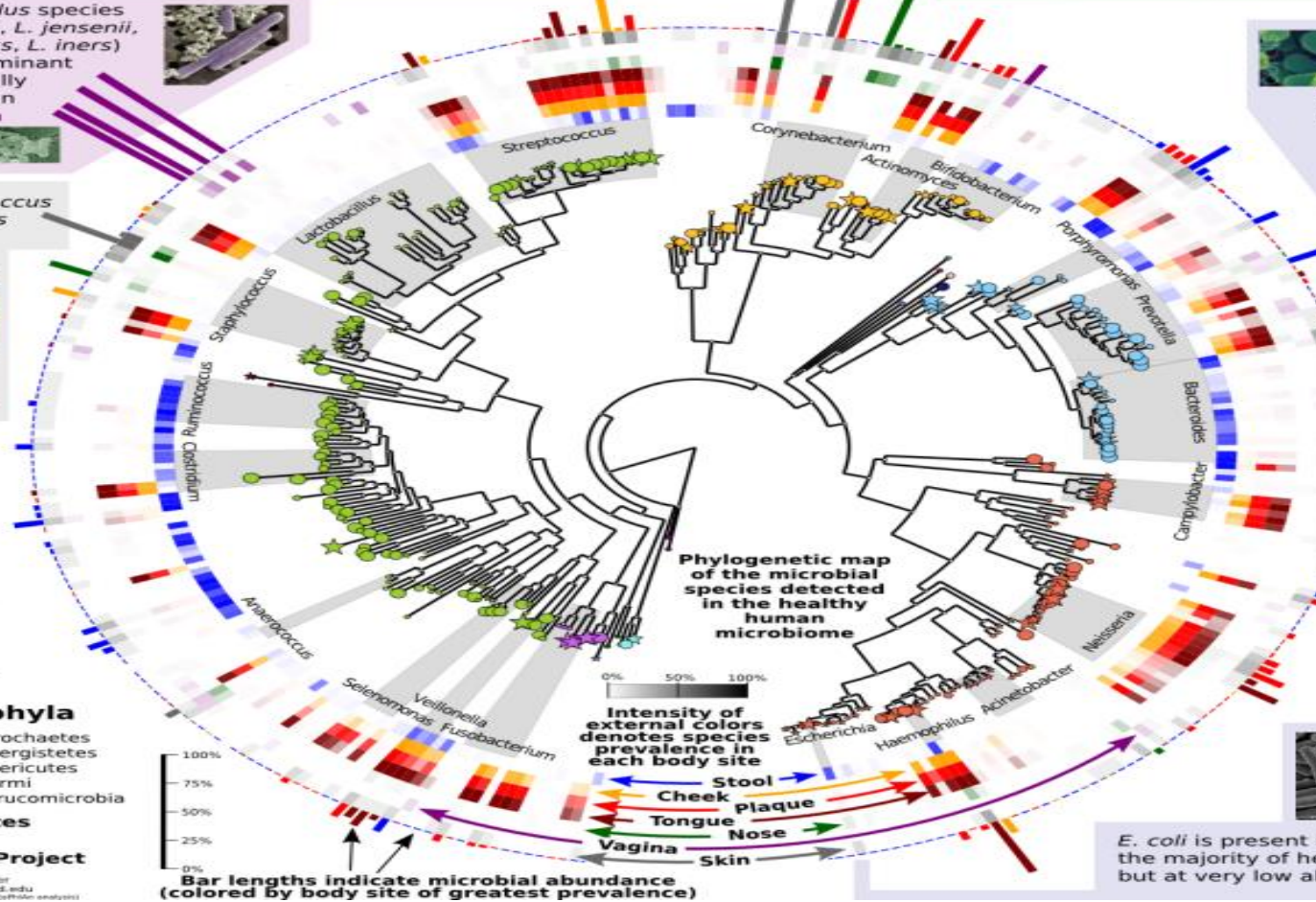
Bacteroides is the most abundant genus in the **gut** of almost all healthy subjects

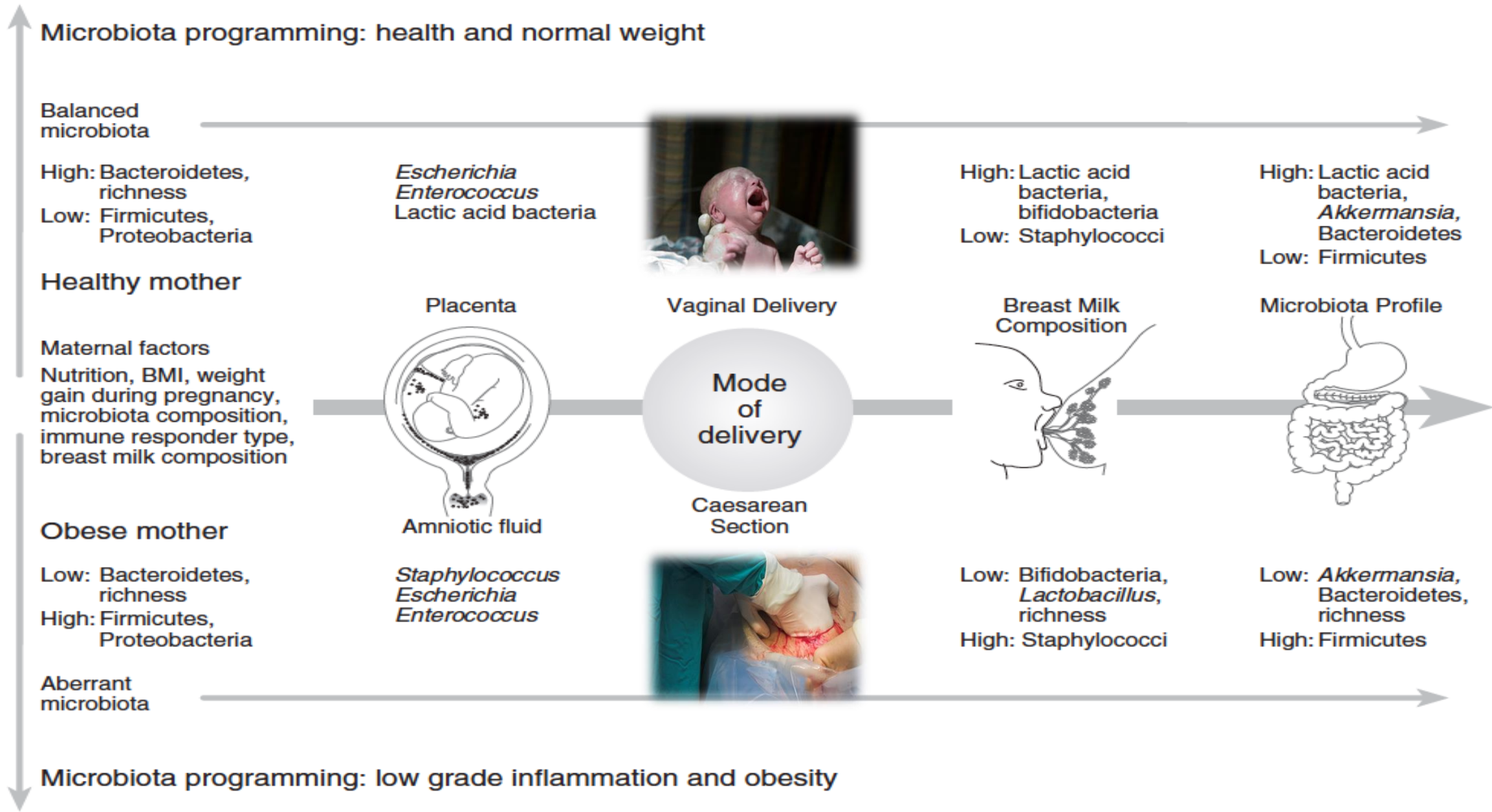


Campylobacter includes opportunistic pathogens, but members live in the oral cavities of most healthy people in the cohort



E. coli is present in the **gut** of the majority of healthy subjects but at very low abundance





Difiere de un individuo a otro

Difiere en un mismo individuo a lo largo de la vida

Microbiota composition in early life and its health impact



Modified from: Arrieta MC et al. Front Immunol 2014

→ Immune tolerance,
intestinal homeostasis,
healthy metabolism

Tanaka M et al. Allergol Int 2017

→ Immune disease,
intestinal disease,
metabolic disease

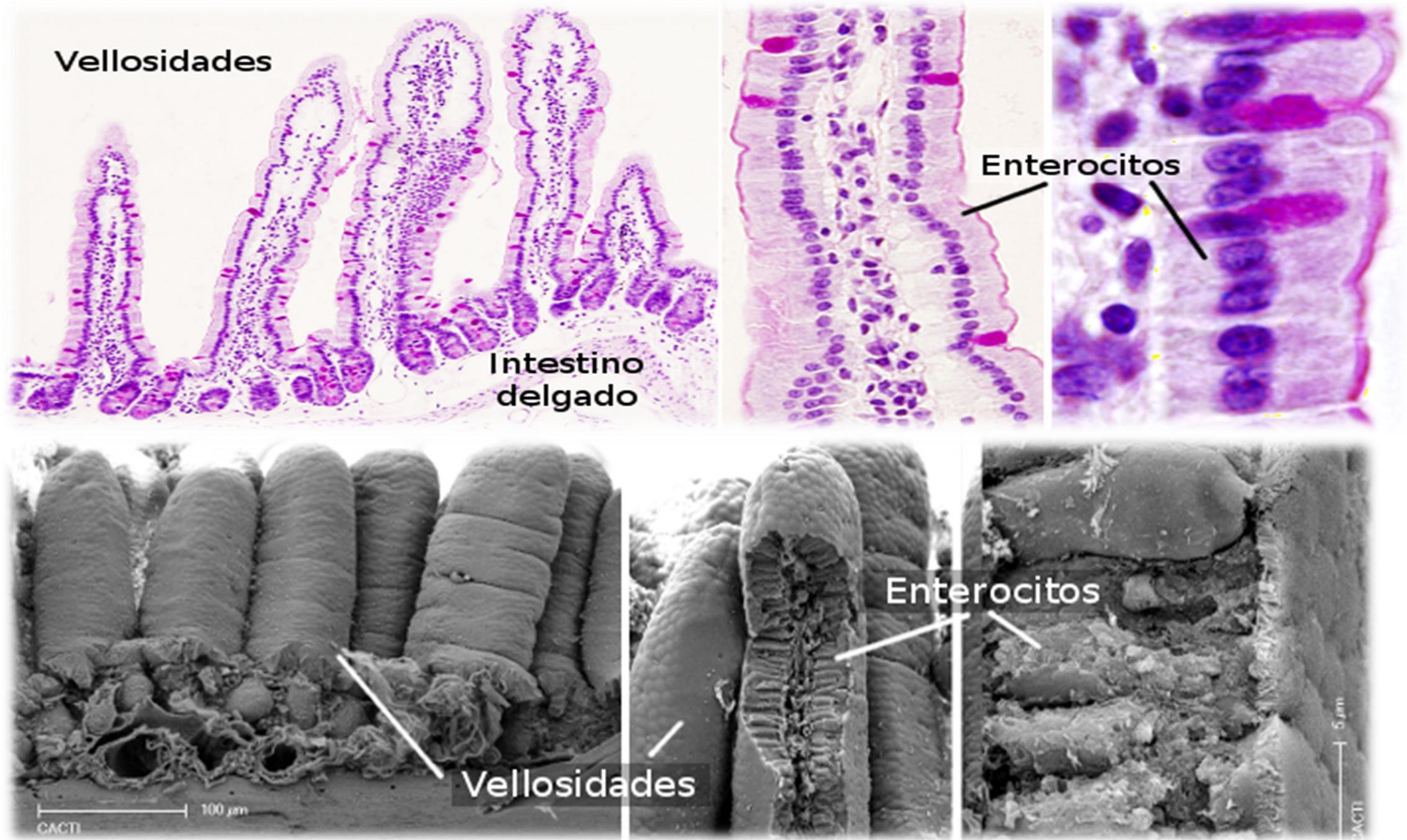
Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development

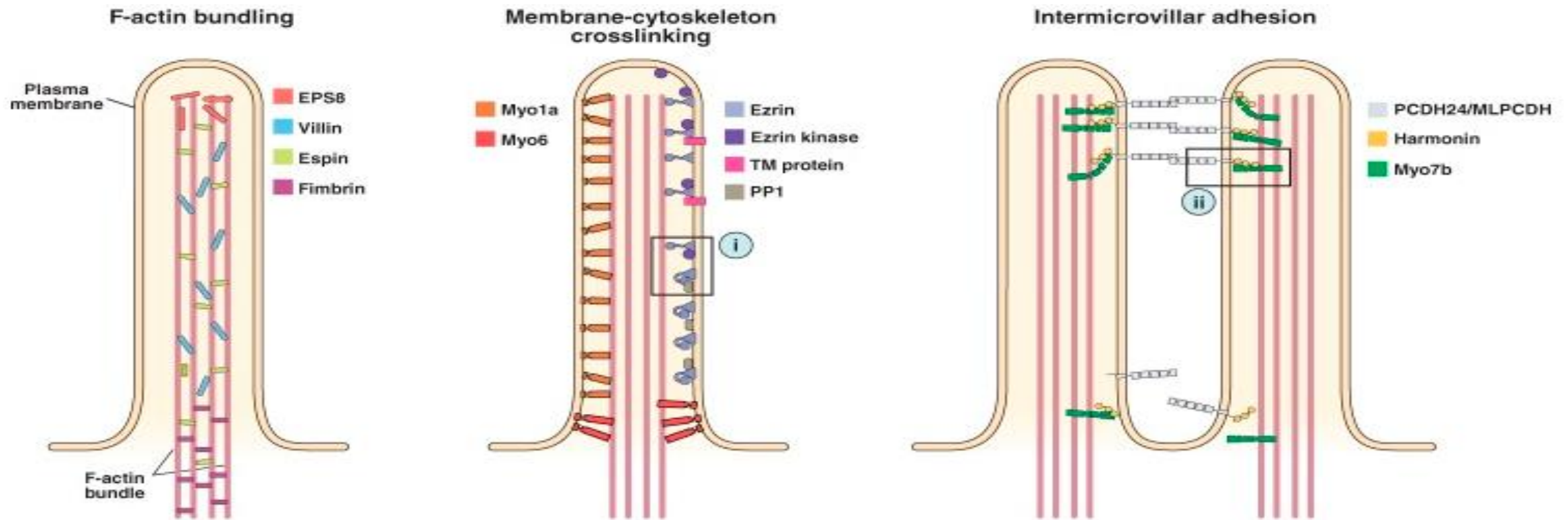
La translocación de *Lactobacilos spp.* en mujeres embarazadas con una placenta completamente normal deriva en la presencia de estas bacterias en el líquido amniótico y en sangre del cordón umbilical, un proceso que tiene una clara influencia beneficiosa, ya que se ha asociado a un mayor peso al nacer y a una menor tasa de prematuridad

J.M. Rodríguez, et al.

Pediatric RESEARCH Volume 77 | Number 1 | January 2015







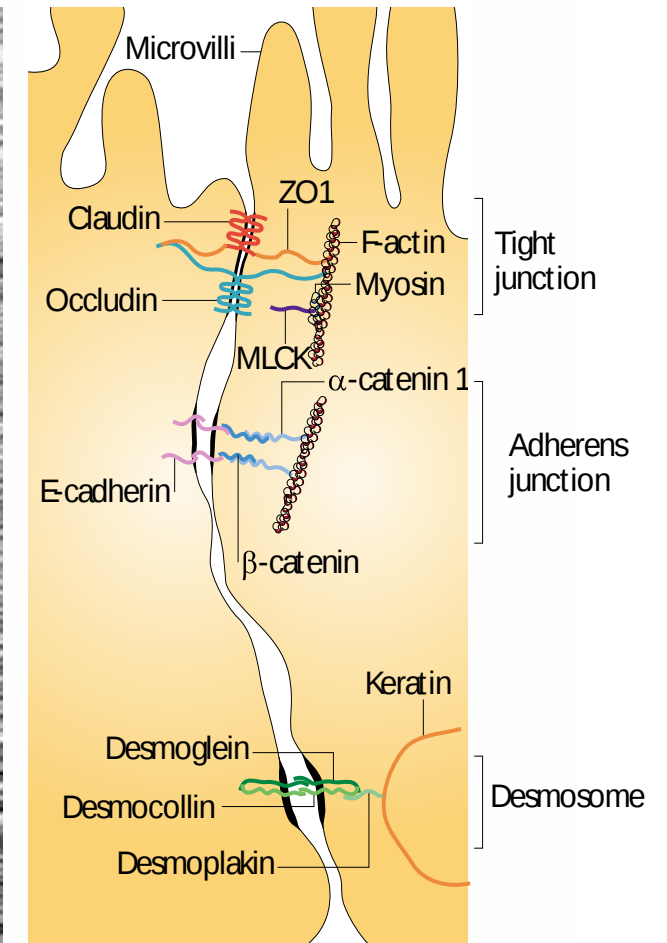
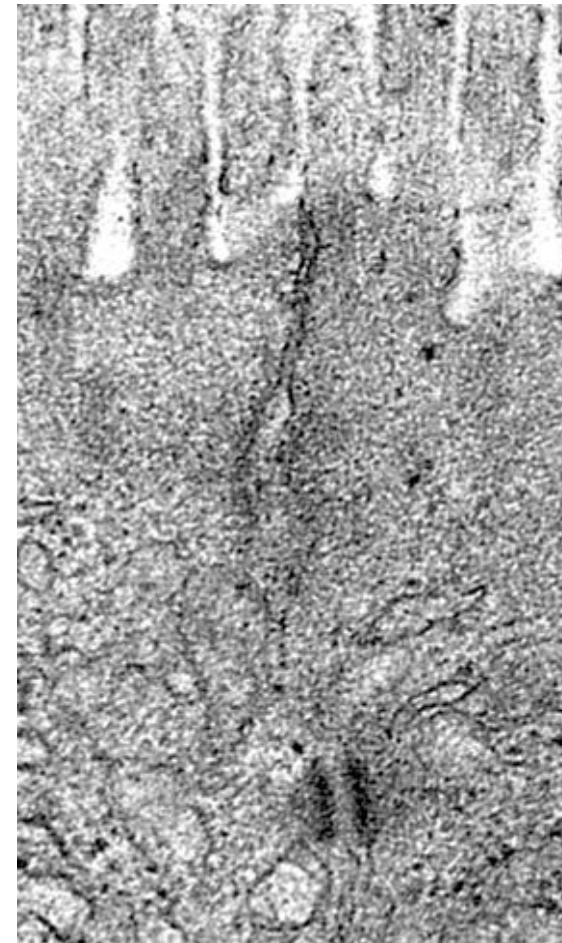
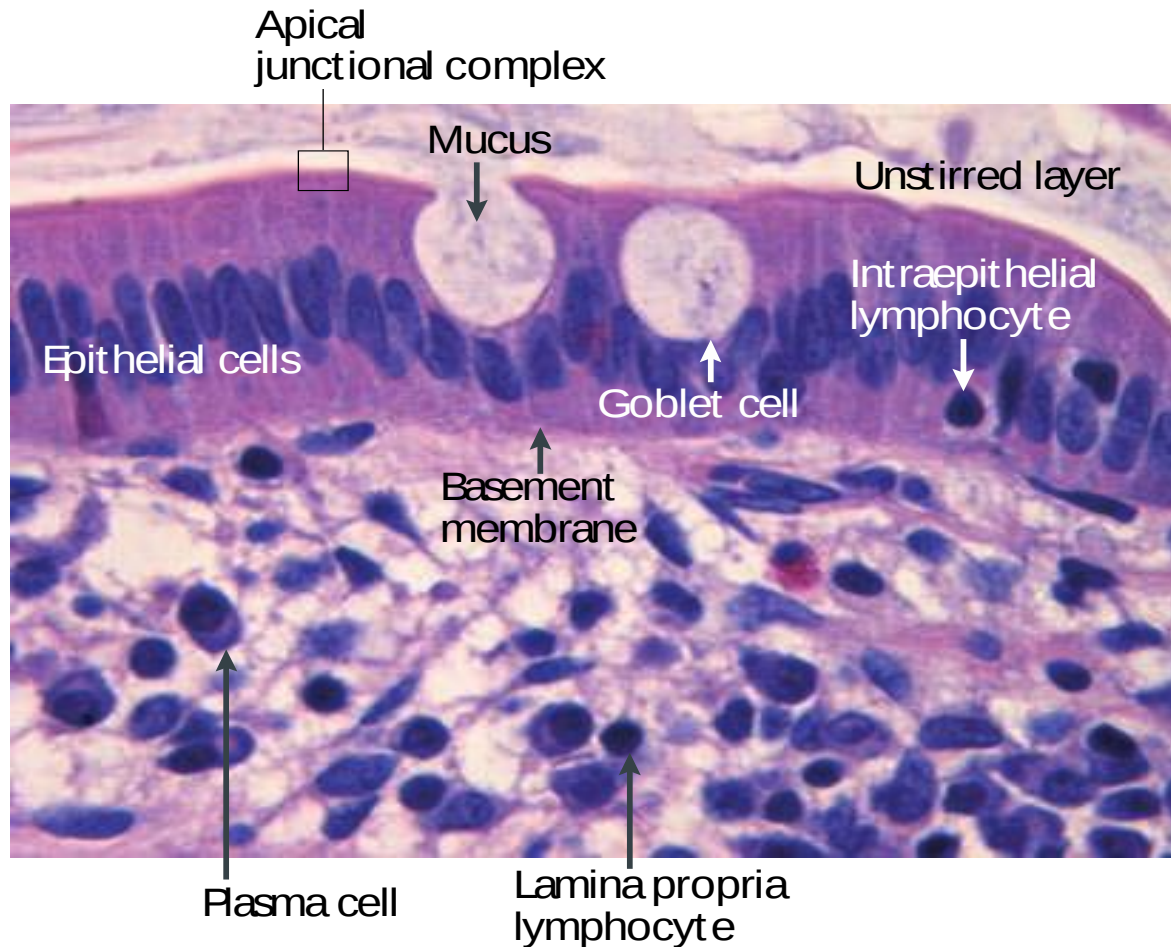
Defectos en miosina 6: Fusión de la base de las MV

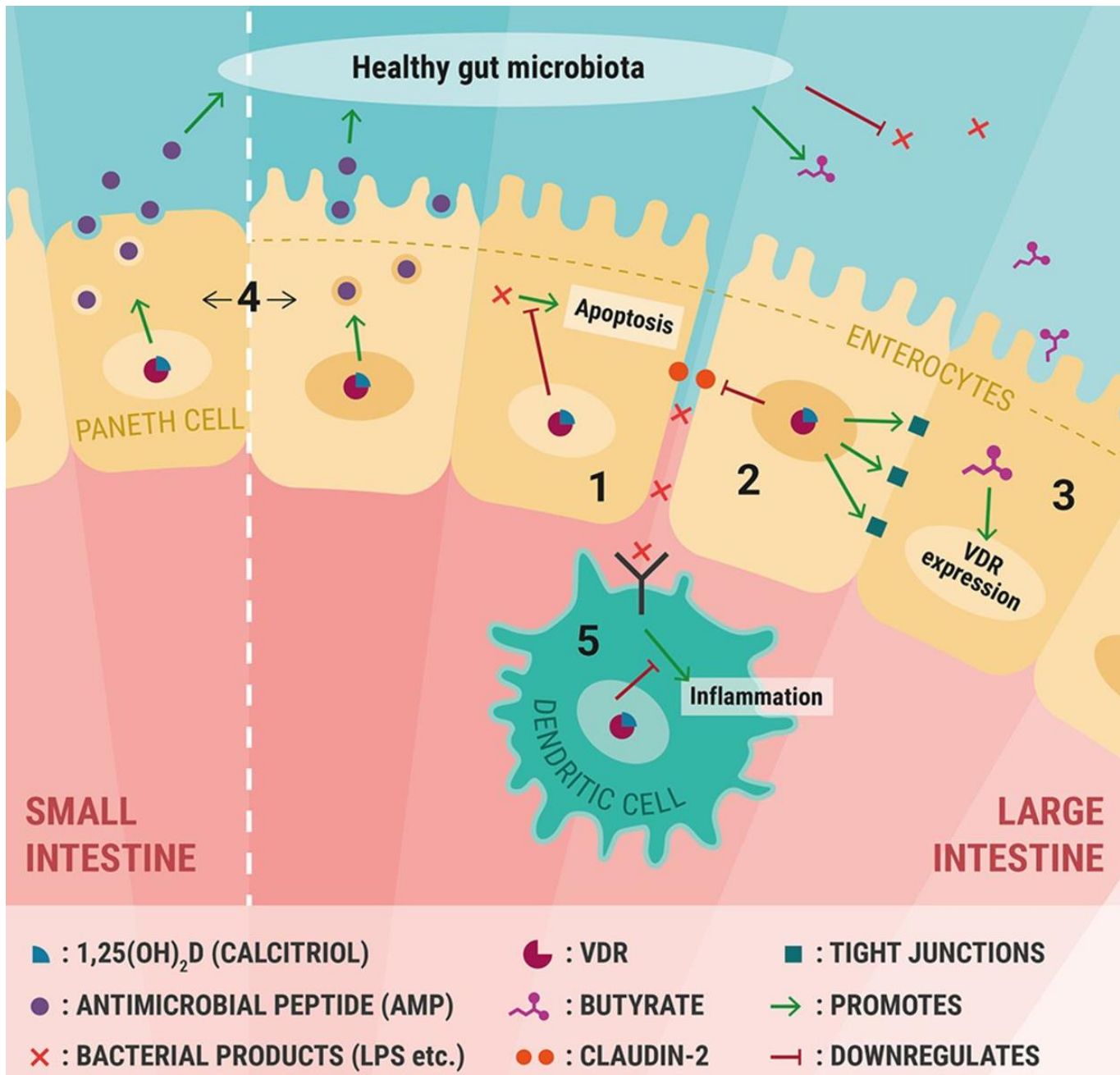
Defectos en Ezrina (hipoxia - defosforilación): Desorganización del patrón de MV

Alteración de protocadherinas: desestabilización del dominio apical de MV

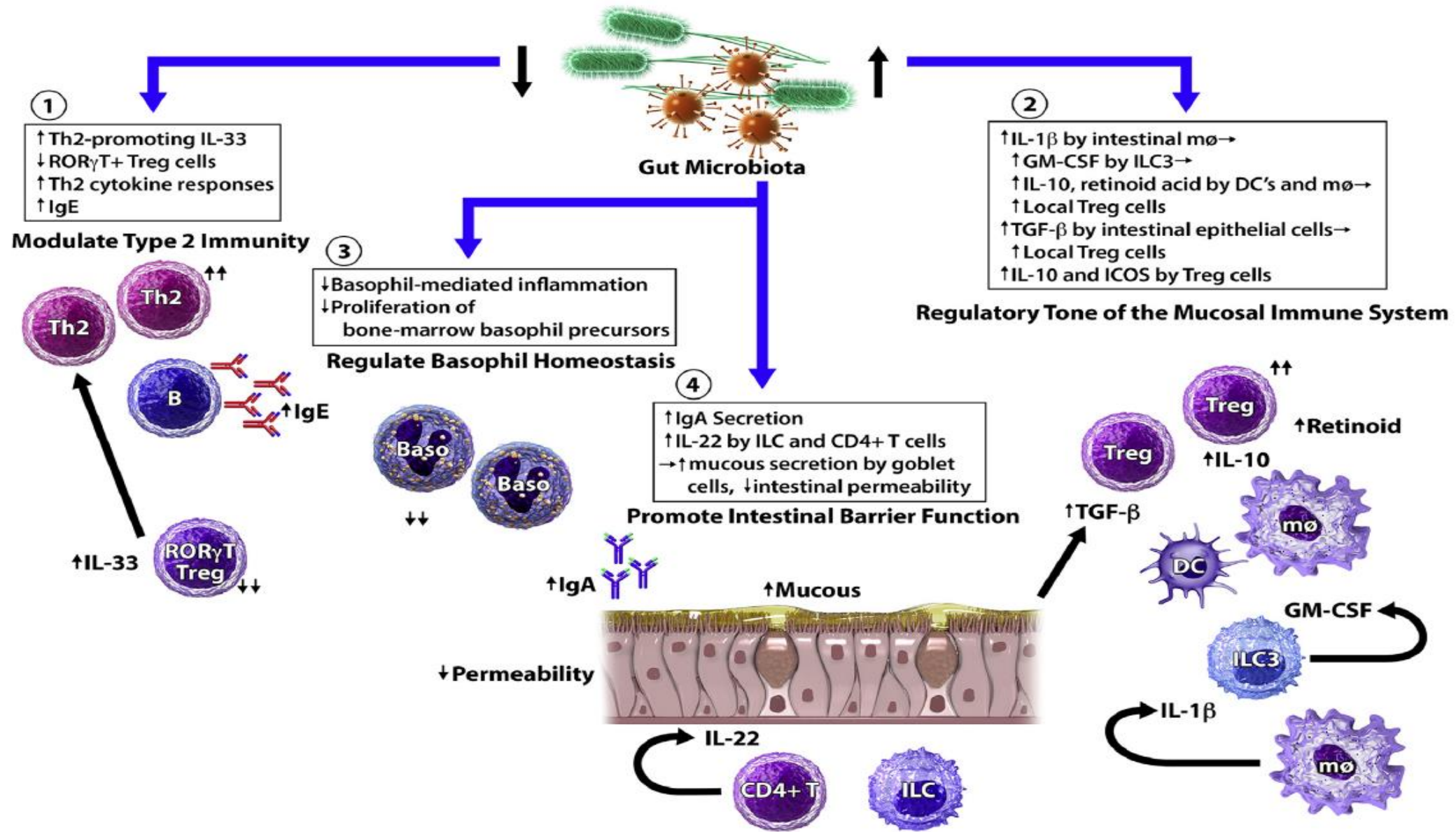
TIGHT JUNCTION SPACES

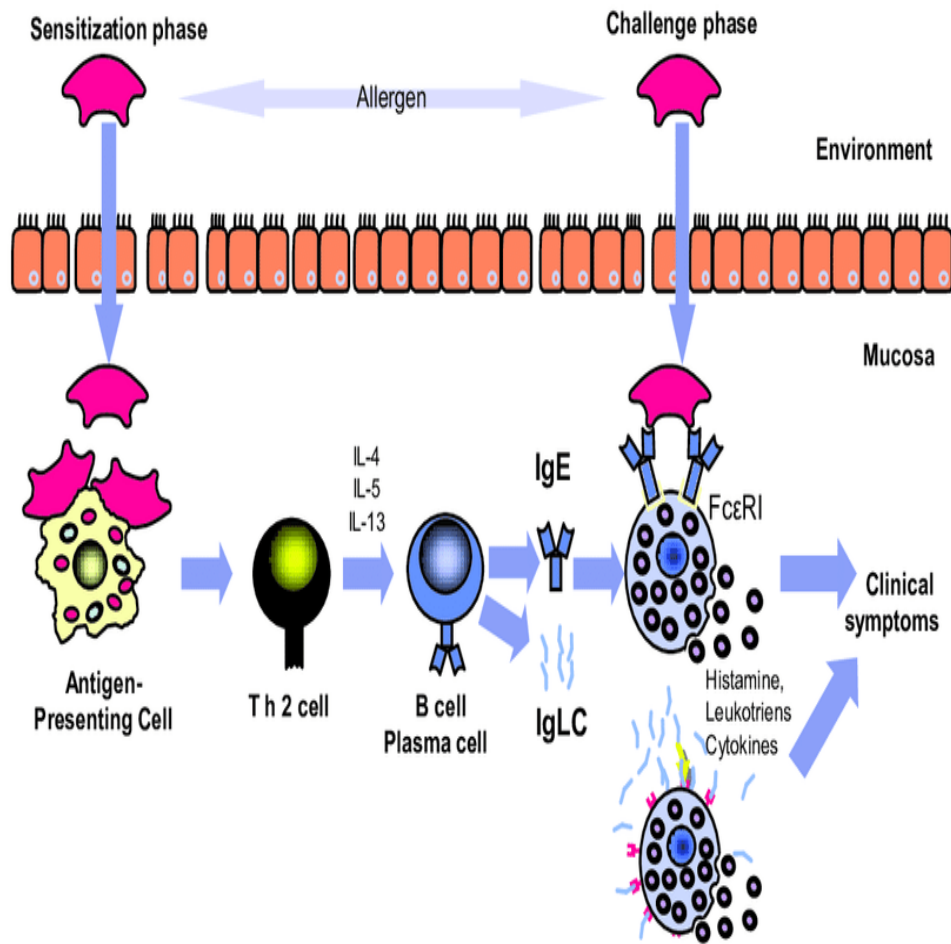
occludina, claudinas, moléculas de unión adhesiva (JAMs) y tricelulina





- La actividad de VDR reprime las vías de apoptosis epiteliales
- Modulación de la expresión de Claudina-2 en el intestino inflamado
- Aumento de la expresión VDR mediante Butirato
- Secreción de péptidos relacionados con cathilicidinas antimicrobianas y otras defensinas
- Presentación de Ag a las CD, disminuyendo el ratio entre IL10/IL12



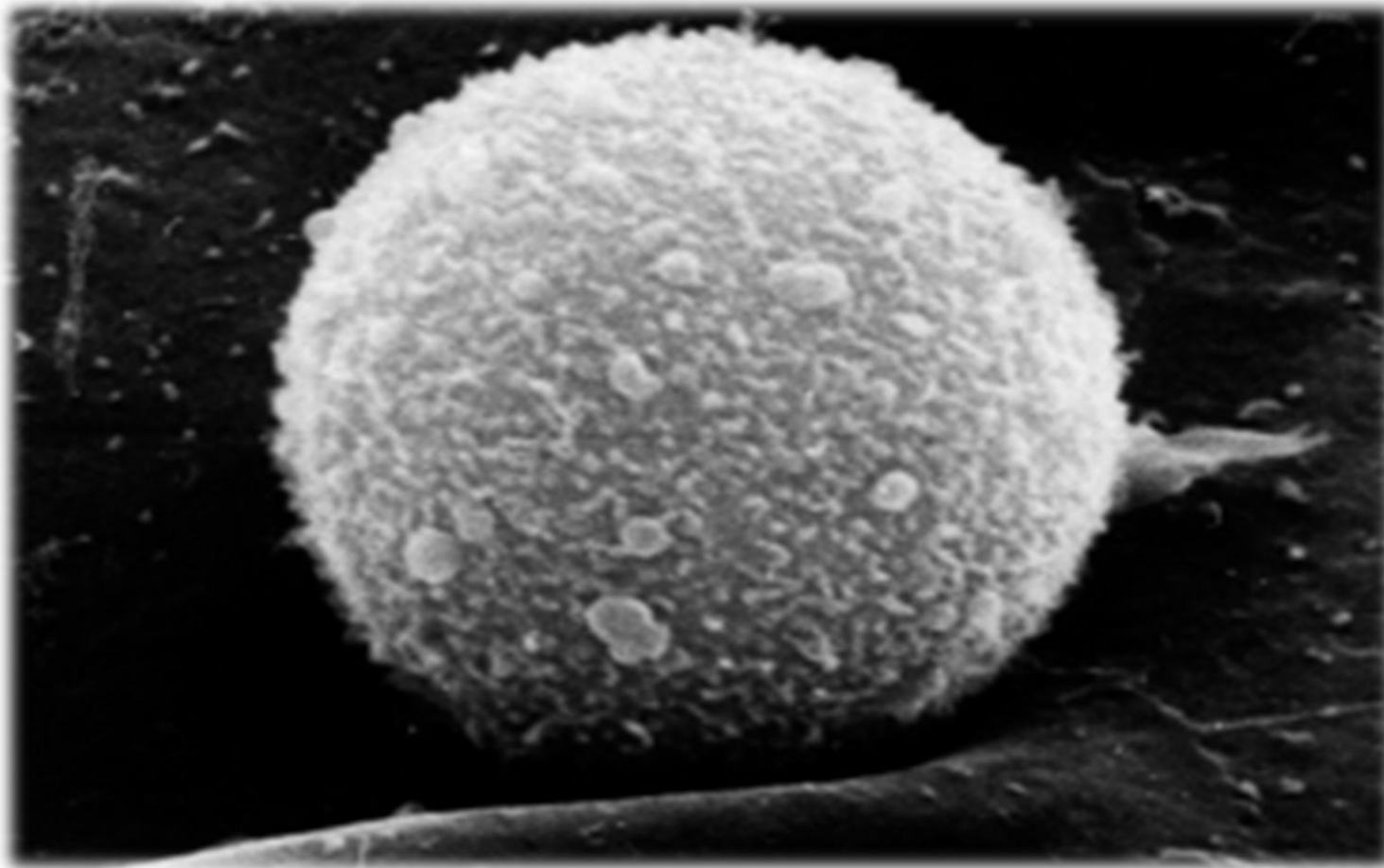


Citocinas Th2 tales como IL-4 e IL-13, que son producidos por las células T en respuesta a antígenos de alimentos específicos, inducen a las células B a producir anticuerpos IgE específicos de alimentos

Los anticuerpos IgE específicos de alimentos se unen a la superficie de los mastocitos

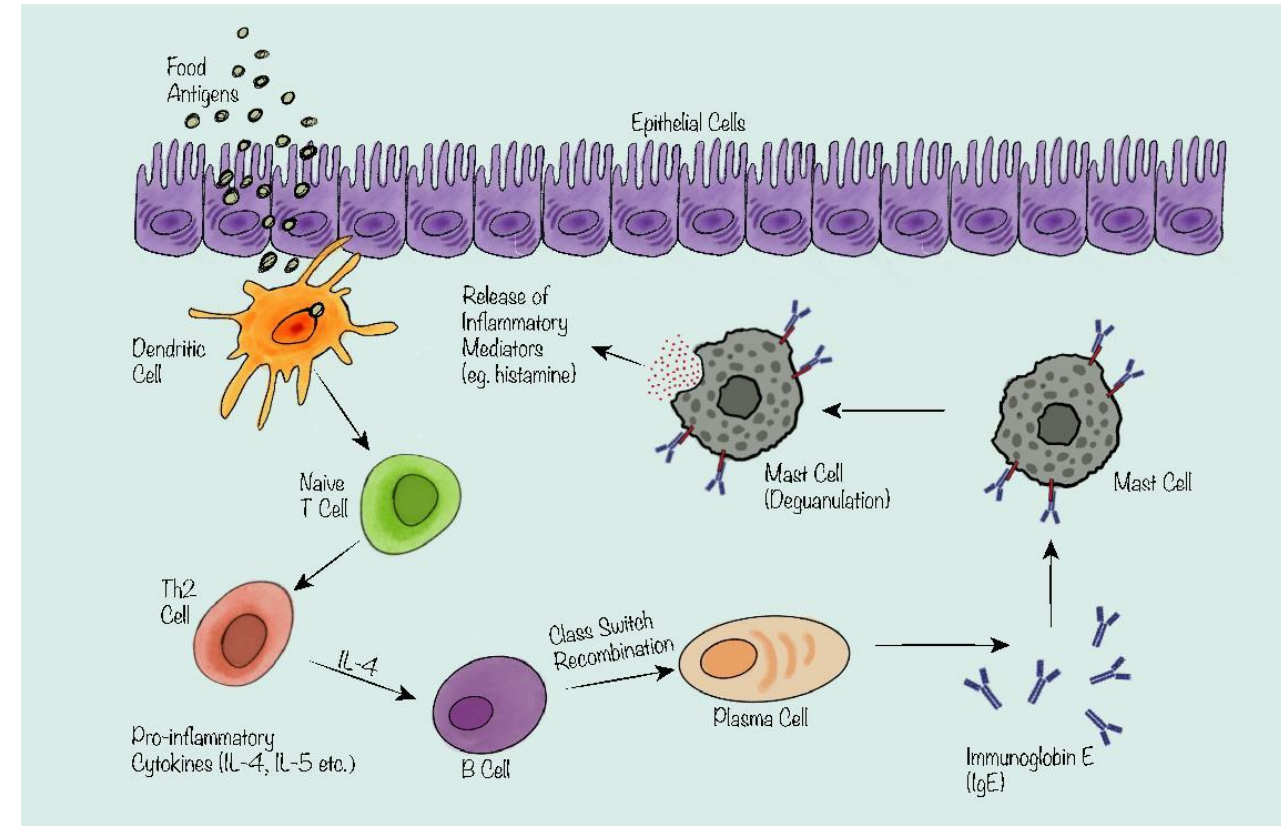
Tras la re exposición al alimento responsable, los anticuerpos IgE específicos de alimentos se convierten en enlaces cruzados en la superficie de los mastocitos, lo que provocó la activación y la degranulación de las células

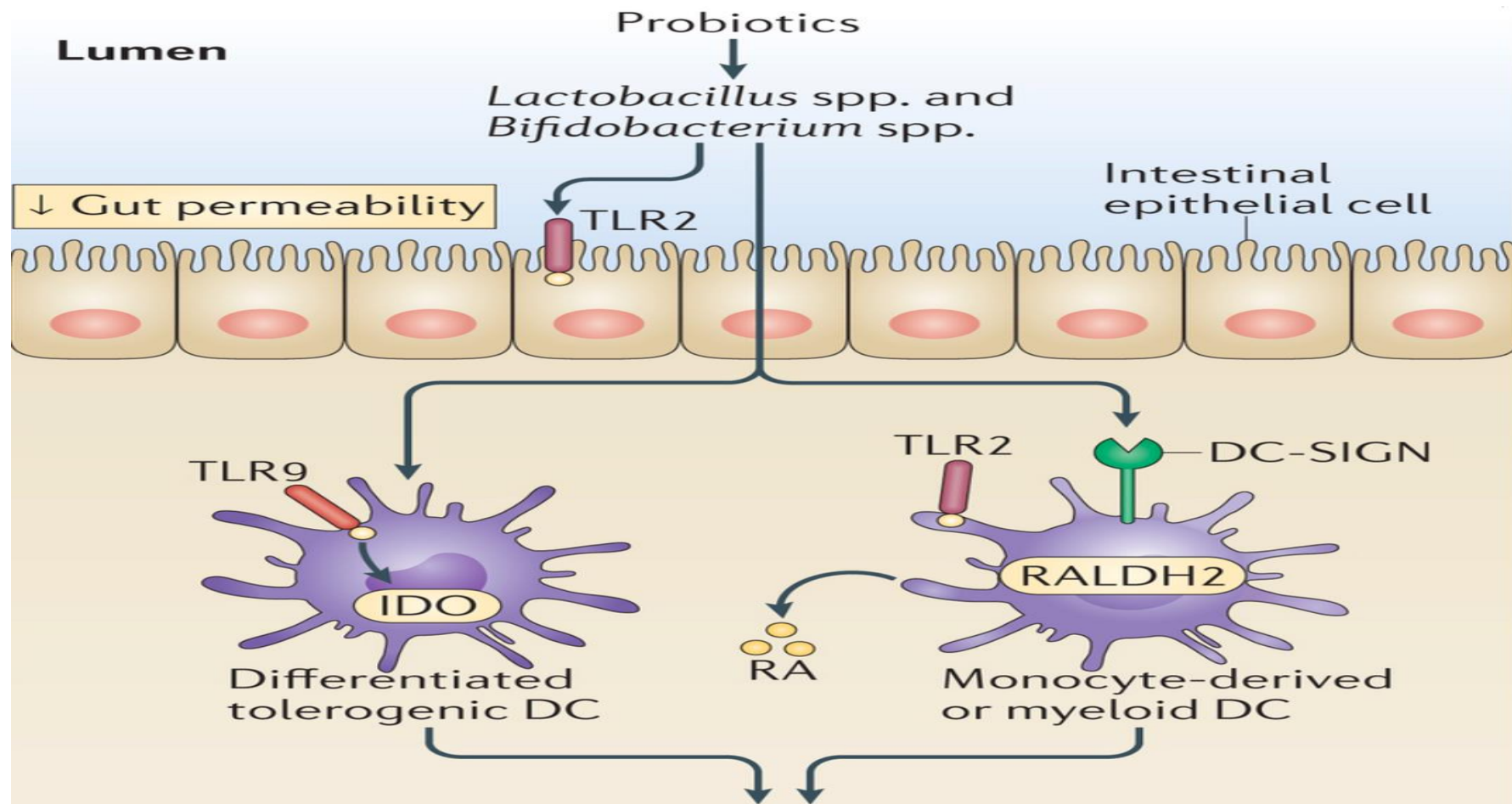
- TNF-alfa aumenta la permeabilidad intestinal, facilitando la absorción de antígenos de los alimentos no digeridos
- Las citoquinas Th2, tales como IL-4, IL-5 e IL-13 son producidas por células T en respuesta a antígenos de alimentos específicos
- Las células B no producen anticuerpos IgE específicos de antígenos de los alimentos en la mayoría de los pacientes
- IL-13 induce daño epitelial intestinal a través de la activación del factor de necrosis tumoral como débil inducción de la molécula (T-WEAK-Fn14), eje del factor inducible de crecimiento-apoptosis de fibroblastos



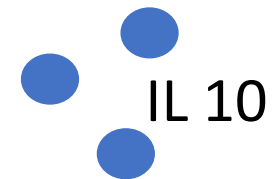
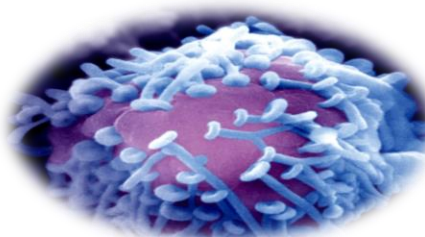
T REG

- Las bacterias intestinales y sus metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta, modulan la proliferación y diferenciación de los linfocitos T
- Esto promueve la diferenciación de linfocitos T vírgenes a linfocitos T reguladores y de una respuesta inmunitaria con sesgo TH2 a una con sesgo TH1, posiblemente mediante cambios epigenéticos en las células dendríticas o mediante la activación de receptores específicos acoplados a proteína G





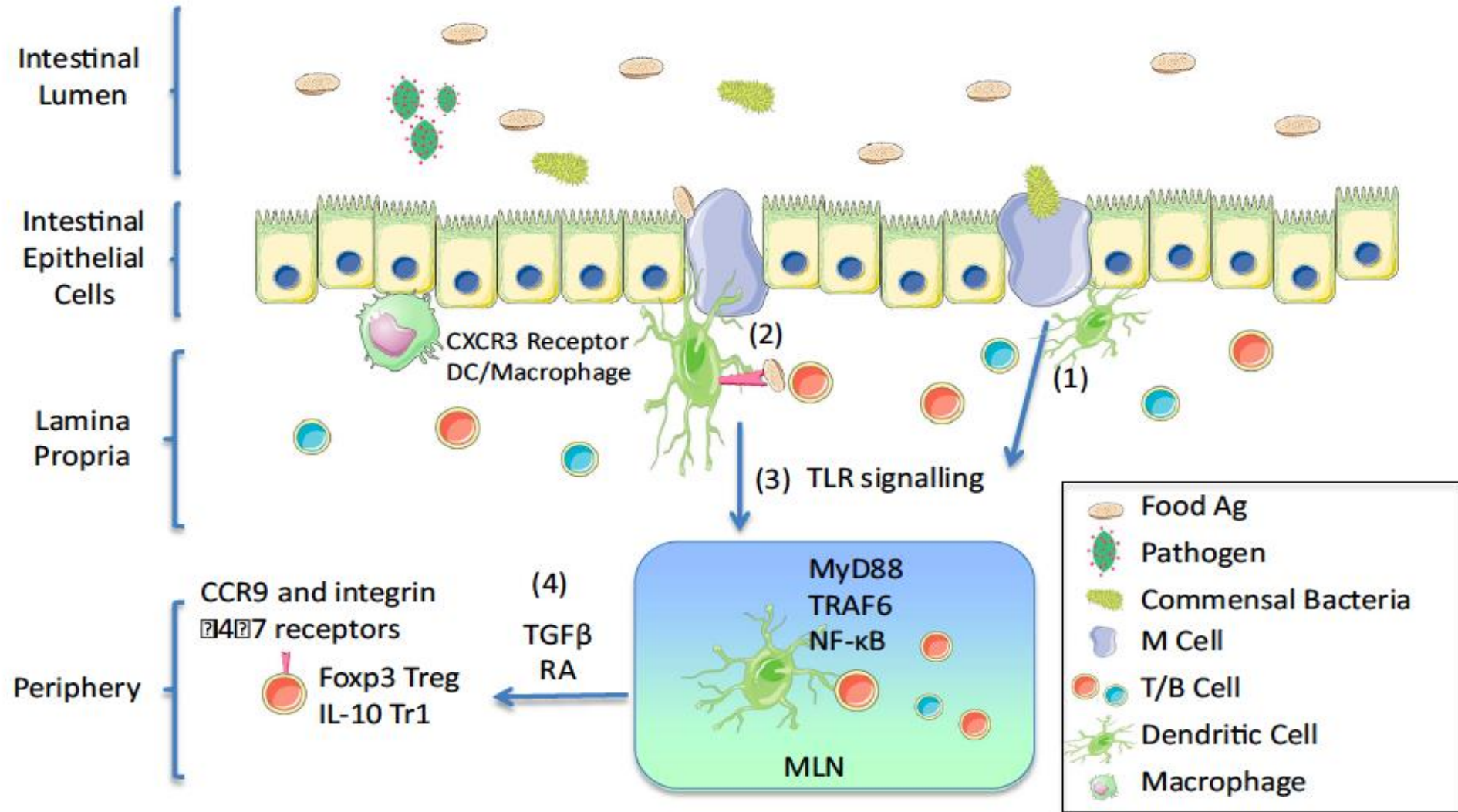
T REG Lymphocyte



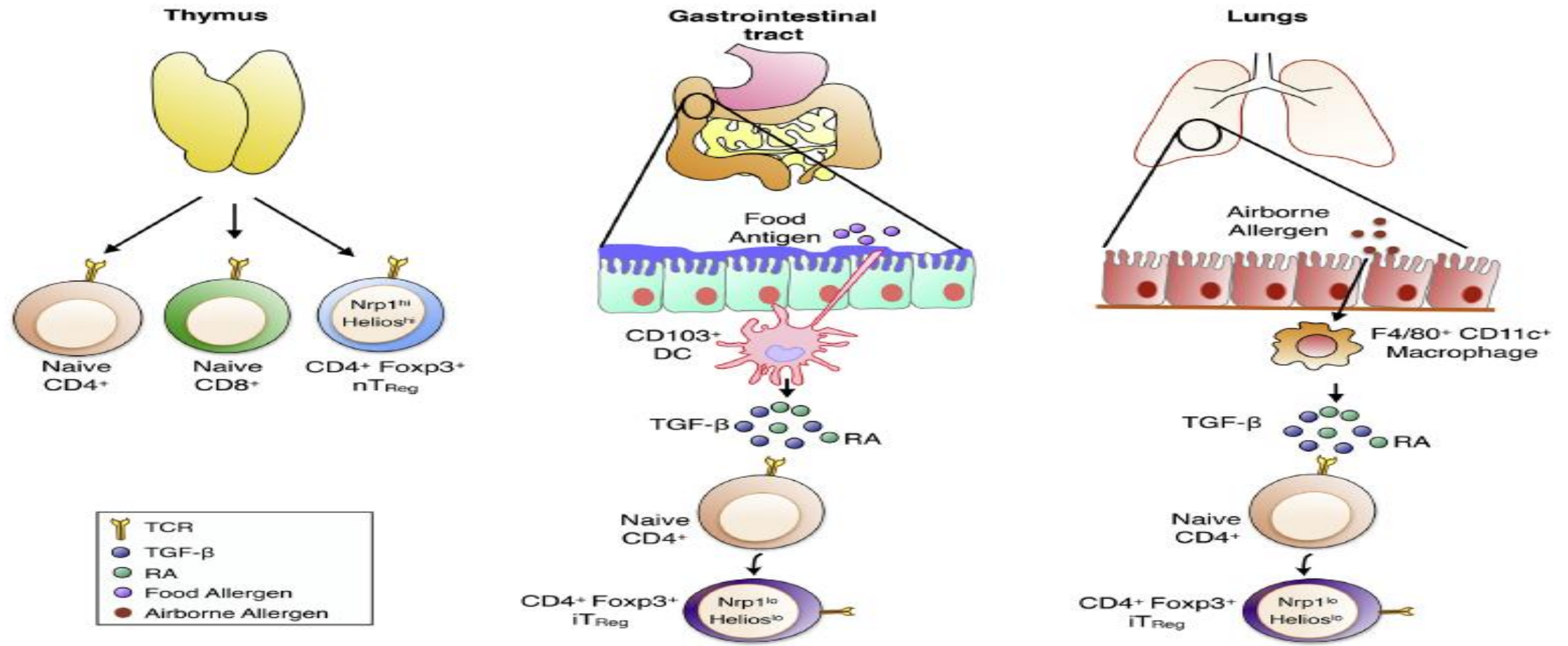
- a. TOLERANCIA ORAL
- b. ALERGIA ALIMENTARIA
- c. PROTECCIÓN CONTRA ASMA Y D.A

Probiotic lactic acid bacteria and their potential in the prevention and treatment of allergic diseases

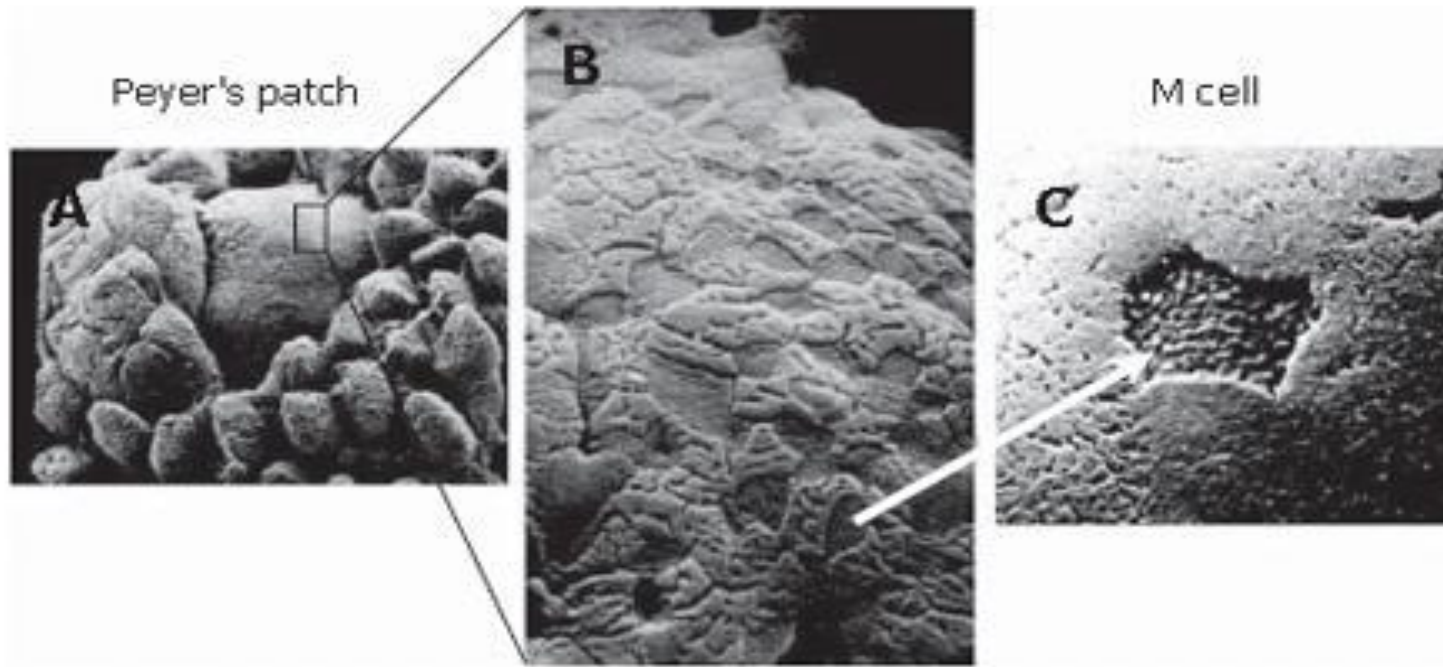
- La disbiosis genera alteración en la regulación de la respuesta TH1 / TH2 generando producción irregular de IFN gamma e IL12
- **SE HABLA DE LA HIPOTESIS DE LOS VIEJOS AMIGOS**
- La presencia de población de *lactobacilus* y *bifidobacterias* es importante para la continua maduración de células dendríticas que serán responsables de la regulación de los linfocitos T reguladores y diferenciación de TGF- β e IL10



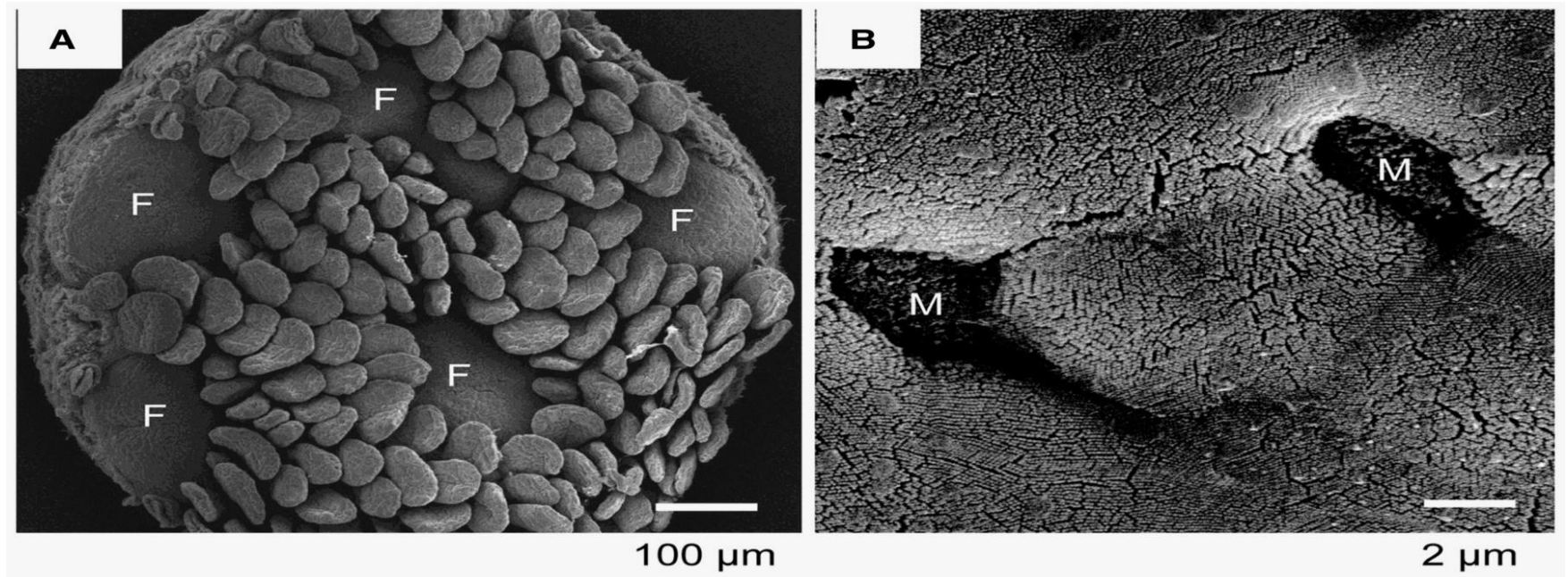
Regulatory T cells in allergic diseases



- La tolerancia a los alimentos es un proceso que involucra directamente linfocitos Treg
Berin and Mayer, 2013; Liu et al., 2010; Sicherer, 2011
- Los pacientes que logran vencer sus alergias se relacionan con un tipo de linfocitos Treg - alérgeno específico
Karlsson et al., 2004
- La tolerancia oral va a depender de el desarrollo de los linfocitos Treg_i desde las CD₄ virgenes luego de su activacion en presencia de TGF_{β1} y CD 103⁺ proveniente de las celulas dendriticas
Haribhai et al., 2009; Mucida et al., 2005
- Los linfocitos Treg_i regulan la respuesta TH₂ en la superficie mucosa, son mas *ESTABLES* y con mayor *PLASTICIDAD* que los linfocitos Treg_n
Josefowicz et al., 2012



CELULA M

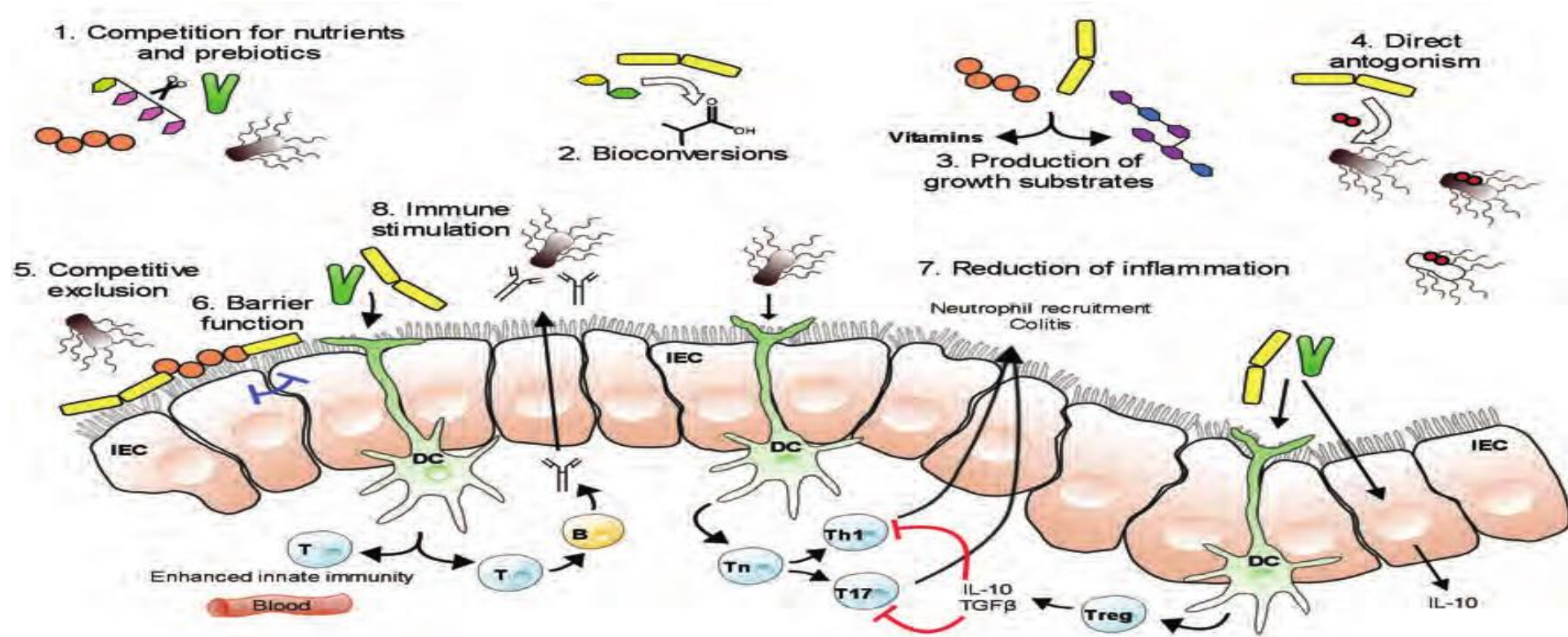


- “Centinelas infalibles”
- Hacen parte de los “inductive sites”, compuestos entre otros por GALT, folículos germinales, células B, Placas de Peyer, parches cecales y parches colonicos
- Debajo de GALT existe el llamado FAE (follicle associated epithelium) que posee características diferentes al epitelio veloso
- Contiene mayor cantidad de células de Goblet, con escasas células de Paneth y mayor expresión del receptor de IgA

- Hace 100 años, Kenzaburo Kumagai descubre que las micobacterias solo podian ser captadas por las celulas FAE. El 10% son celulas M
- La celulas M no tiene microvellosidades en su porcion apical, poseen configuracion de “bolsillo” siendo profundas e invaginadas
- Entran en contacto directo con el antígeno o alérgeno mediante fagocitosis o trancitosis
- Bajo contenido en lisosomas y actividad enzimática

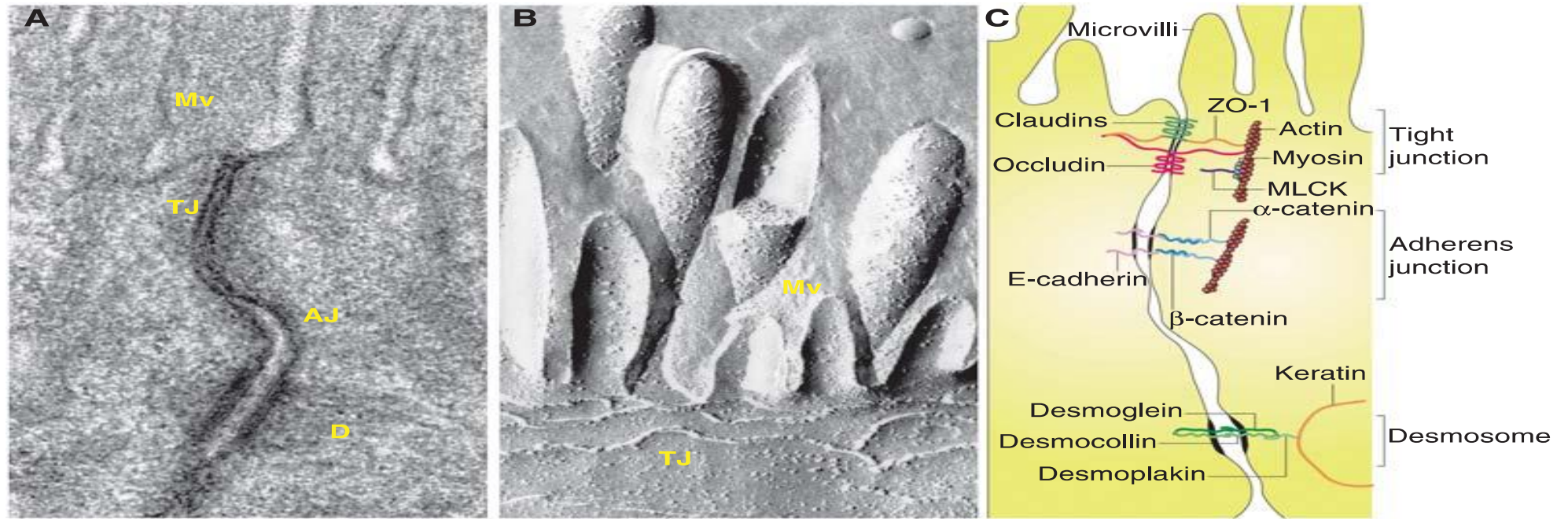
PROBIOTICS, PREBIOTICS AND THE GUT MICROBIOTA

Diagram illustrating potential or known mechanisms of probiotics action



- Cada vez mas se aprecia la influencia del microbioma intestinal en la induccion a la tolerancia
- “Germ free mice” no llegan a desarrollar tolerancia frente a Ag orales y derivan respuesta TH2
- En humanos, la disbiosis lleva a un polimorfismo en el promotor CD14 que se caracteriza por su afinidad por los LPS bacterianos
- En estado basal la flora intestina promueve la produccion de IgA a traves de un gen de diferenciacion primaria intrinseca mieloide : MyD88
- Esto permite la generación de Linfocitos Treg_i a nivel intestinal y su posterior diferenciacion en Linfocitos T helper

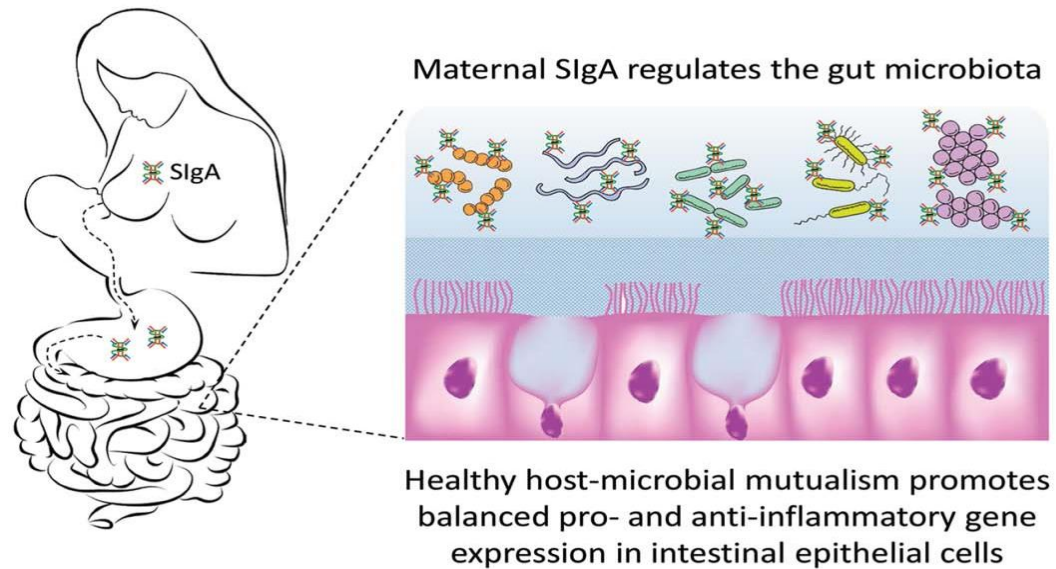
- Otro ejemplo conocido, es como el *B fragilis* produce polisacarido A y este actua a traves de un mecanismo dependiente de TLR₂ para inducir la conversion de celulas T CD4⁺ en Linf T reg_i (actividad supresora) y por ende aumentar la produccion de IL10
- Los SCFA_s producidos por fermentacion bacteriana de las fibras dietarias actuan en los LT a traves de un complejo receptor proteico GPR43 que protege frente a la inflamacion intestinal, expandiendo el pool de los LT reg colonicos
- El butirato incrementa la acetilacion del FOXP₃ confiriendo estabilidad e incrementando la actividad supresora de los L Treg_i



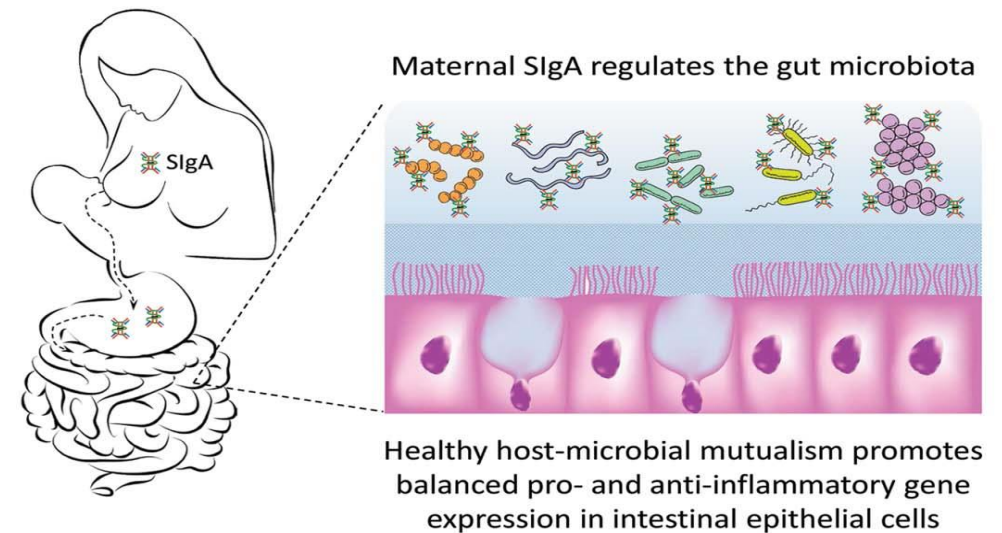
doi: 10.1101/cshperspect.a029314

- La vitamina D reduce considerablemente el aumento de la permeabilidad de la barrera de la mucosa intestinal relacionado con la lesión de la TJS
- La adición de 25 (OH²)D3 disminuye significativamente la expresión de MyD88 y los niveles de liberación de zonulina
- Controlan la barrera intestinal mediante la regulación positiva de la ocludina, ZO1, claudina 2 y E-cadherina

Lessons from mother: Long-term impact of antibodies in breast milk on the gut microbiota and intestinal immune system of breastfed offspring



A. Neonatal intestinal immunity in the presence of maternal SIgA

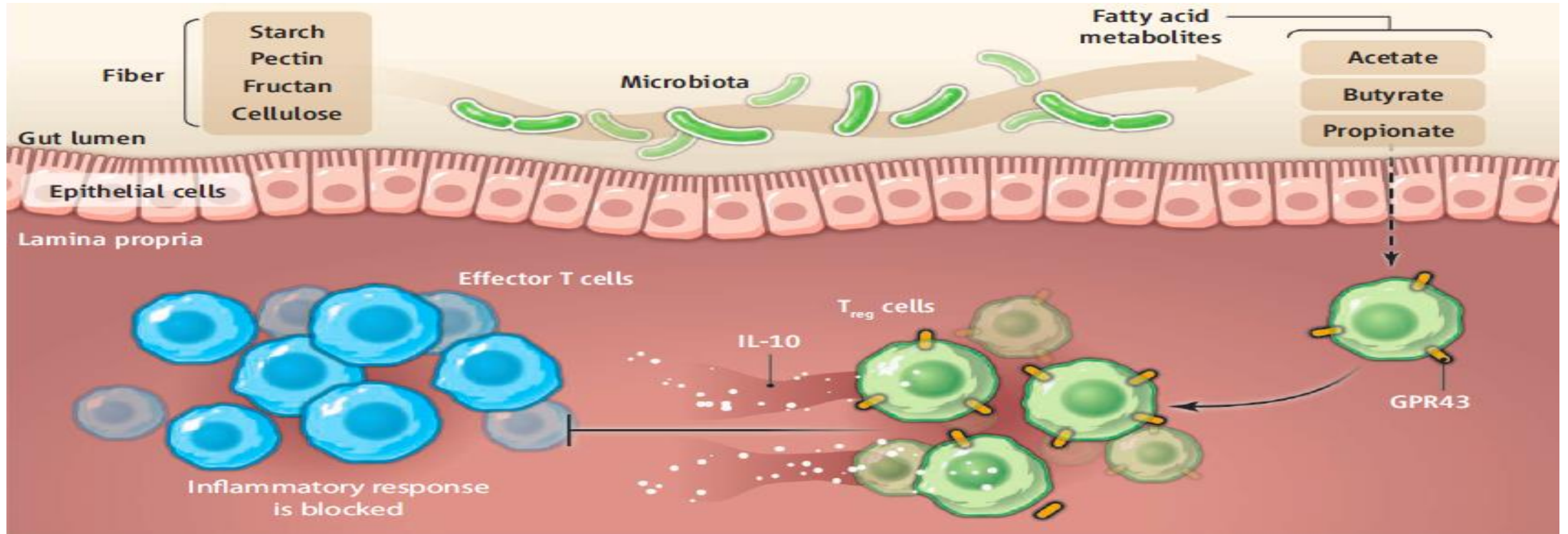


Microbes 2012;

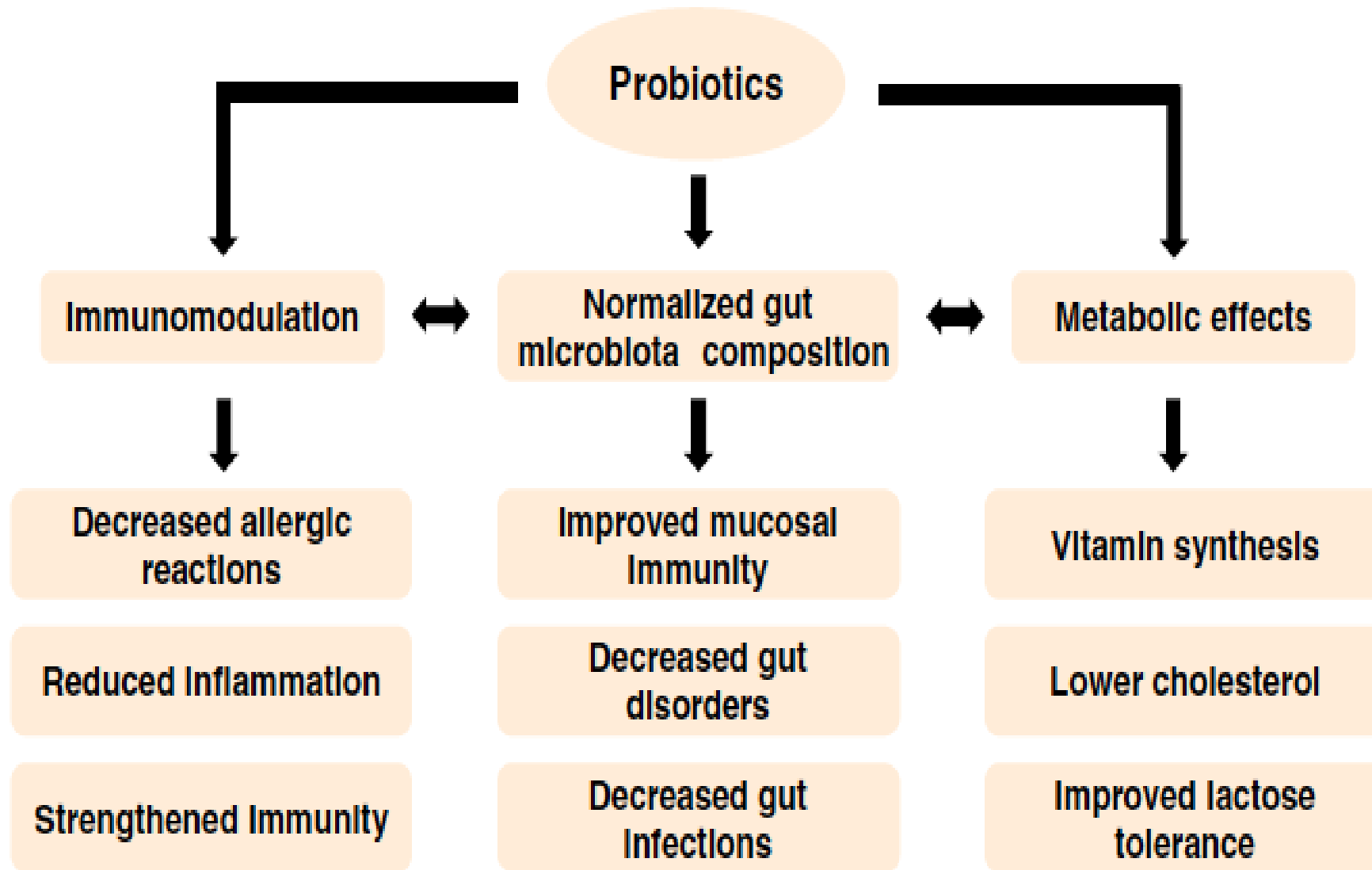
World J Microbiol Biotechnol 2013

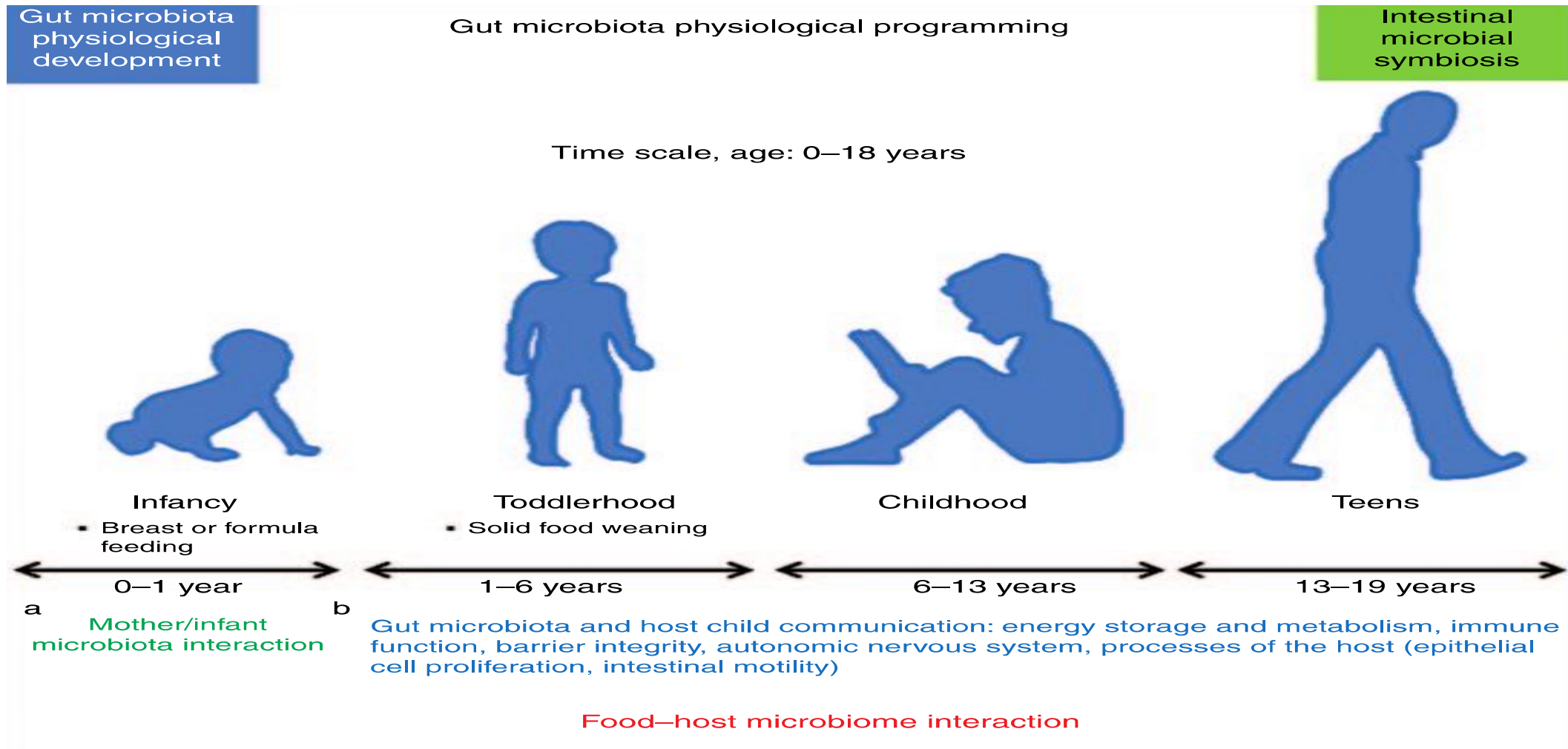
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013

Feed Your Tregs More Fiber



SCIENCE VOL 341 2 AUGUST 2013





INMUNOLOGÍA INTESTINAL : LA CELULARIDAD INFALIBLE

CATALINA ORTIZ PIEDRAHITA

Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil

Universitat de Barcelona

Coordinadora Clínica de Alergias Alimentarias

Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín

