

## Sistema inmunitario de la mucosa intestinal

Patricia Castro Sánchez. José Manuel Martín Villa.

Inmunología. Facultad de Medicina. Pabellón V. Planta 4ª. Universidad Complutense de Madrid  
[jmmvilla@ucm.es](mailto:jmmvilla@ucm.es)

**Resumen:** Las mucosas representan la mayor superficie del organismo expuesta al medio ambiente y, por tanto, a antígenos externos. Parece razonable que cuenten con un sistema inmunitario activo, capaz de cumplir la compleja misión de reconocer antígenos extraños, potencialmente perjudiciales y reaccionar frente a ellos y, a la vez, reconocer antígenos propios o antígenos extraños, pero no perjudiciales, y tolerarlos. Para llevar a cabo esta tarea las mucosas cuentan con un sistema inmunitario bien desarrollado y que establece una delicada y compleja interconexión entre los elementos que lo constituyen. En este artículo se revisa la estructura del sistema inmunitario de las mucosas, con especial énfasis en el presente en el tracto digestivo.

**Palabras clave:** Sistema inmunitario de la mucosa. Sistema inmunitario del tracto intestinal. MALT. GALT.

### INTRODUCCIÓN

Los epitelios de las mucosas ocupan enormes áreas del ser vivo, y son lugares que representan vías frecuentes de entrada de agentes infecciosos, alérgenos y carcinógenos. Las infecciones de las mucosas son la mayor causa de mortandad en niños menores de 5 años, siendo responsable de, al menos, 10 millones al año (Brandtzaeg, 2009). Parece por tanto relevante la disposición de células inmunocompetentes a lo largo de las mucosas del organismo, para ejercer, por un lado, un control de la entrada de patógenos por estas vías y, por otro, aceptar antígenos extraños, pero frente a los cuales no es conveniente generar una respuesta inmunológica (antígenos alimentarios).

El sistema inmunitario de las mucosas es la parte del sistema inmunitario yuxtapuesta a las superficies de las mucosas y en contacto directo con los antígenos externos. A estos tejidos se les denomina, de una forma genérica, tejido linfoide asociado a mucosas (MALT, del inglés *mucosa associated lymphoid tissue*) y se puede dividir en varios componentes: tejido linfoide asociado al intestino (GALT, *gut associated lymphoid tissue*), tejido linfoide asociado a bronquios (BALT, *bronchus associated lymphoid tissue*), tejido linfoide asociado a nasofaringe (NALT, *nasopharynx associated lymphoid tissue*), las glándulas mamarias y salivales y los órganos genitourinarios.

## GALT (GUT-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE)

La defensa intestinal frente a patógenos está formado por un sistema complejo (GILL *et al.*, 2011) que se inicia con la microbiota intestinal, que compite por espacio y nutrientes con los microorganismos patogénicos. Continúa con la capa de mucus que constituye una barrera física, contiene productos antimicrobicidas e IgA secretora. A esto le sigue una monocapa de células epiteliales intestinales que proporciona una barrera física y además son capaces de detectar la presencia de patógenos a través de receptores tipo Toll (*Toll-like receptors*, TLR) o Nod (*Nod-like receptors*, NLR), sintetizar o responder a citosinas y sintetizar péptidos con capacidad antimicrobiana (defensinas). Finalmente, debajo de la capa epitelial o entre las células epiteliales, se encuentran células relevantes en la respuesta inmunitaria, incluyendo células dendríticas, macrófagos y linfocitos T y B preparados para iniciar una respuesta frente a los patógenos que penetren a través de la mucosa. Se calcula que el revestimiento intestinal contiene más células linfoides y produce más anticuerpos que cualquier otro órgano en el cuerpo (MCGHEE *et al.*, 1992).

### Epitelio intestinal

Las células inmunitarias no están solas en la tarea de prevención de la infección en las superficies mucosas. La barrera epitelial intestinal constituye un elemento clave en la prevención de la penetración de microorganismos. Las células que componen la barrera mucosa intestinal han de someterse a continua renovación a partir de células pluripotentes, situadas cerca de la base de las criptas de Lieberkühn. La progenie de estas células se diferencia en uno de los cuatro linajes de células que migran bien hacia la superficie (enterocito, células caliciformes o células enteroendocrinas) o a la base de la cripta (células de Paneth).

Los enterocitos son responsables de la absorción de nutrientes y la secreción de electrolitos y también representan componentes centrales del sistema inmunitario de las mucosas (PONDA y MAYER, 2005).

Las células epiteliales intestinales forman una barrera altamente selectiva. Los flujos transcelulares y paracelulares son rigurosamente controladas por bombas de membrana, canales iónicos y uniones estrechas, adaptando la permeabilidad epitelial a las necesidades fisiológicas. Además de esta función de protección mecánica, el epitelio provee el sistema inmunitario de un flujo continuo de información sobre el entorno externo. Un correcto funcionamiento del sistema inmune de las mucosas requiere un transporte de moléculas y antígenos a través de la barrera epitelial y el establecimiento de la colaboración entre células epiteliales, células presentadoras de antígeno profesionales y células linfoides. Tanto el establecimiento de tolerancia a comensales como una respuesta inmunitaria eficaz contra patógenos requieren absorción antigénica, procesamiento, reconocimiento del antígeno y mecanismos de respuesta (BAUMGART y DIGNASS, 2002; MOENS y VELDHOEN, 2012).

## Estructura del GALT

Los elementos linfoides que constituyen el GALT se puede subdividir funcional y morfológicamente en dos partes principales: el GALT organizado, formado principalmente por folículos mucosos y donde tiene lugar la fase de inducción de la respuesta inmune, y el GALT difuso, que consta de leucocitos dispersos por el epitelio y la lámina propia de la mucosa, y donde tienen lugar los mecanismos efectores de la respuesta (MOWAT *et al.*, 2004; SUZUKI *et al.*, 2010) (Fig. 1).

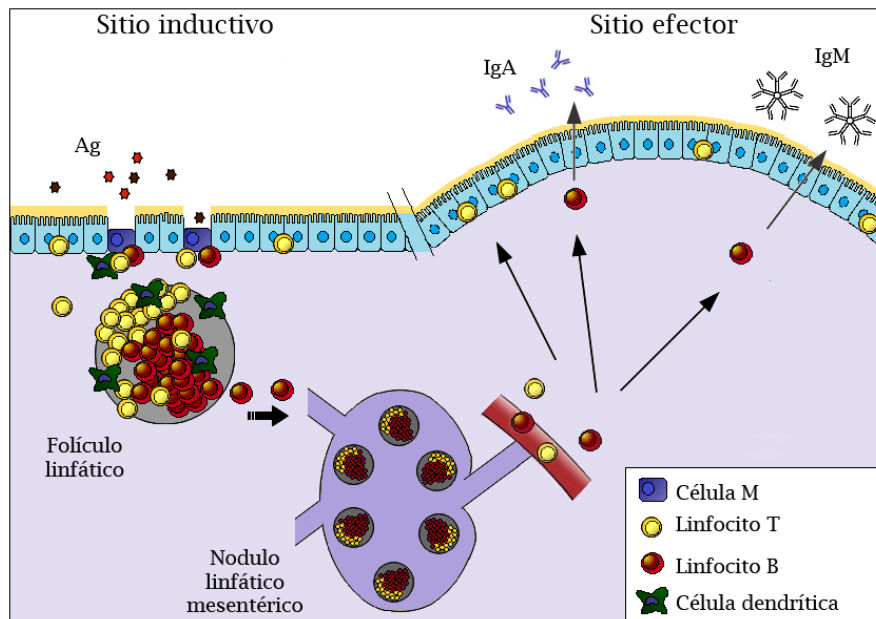


Figura 1. Esquema del GALT organizado y difuso

## GALT organizado

El GALT organizado incluye las placas de Peyer, los ganglios linfáticos mesentéricos, apéndice y acúmulos de folículos linfoides (folículos linfoides aislados y criptoplas). La estructura del GALT organizado puede utilizarse como un modelo para comprender sistemas inmunitarios de otras mucosas.

- **Placas de Peyer**

Las placas de Peyer (PP) son agregados linfoides macroscópicos que se encuentran en la submucosa a lo largo del intestino delgado. Las placas maduras consisten en acúmulos de células B y áreas intercaladas de células T. Las células B *naïve* o vírgenes (no estimuladas) forman el centro germinal del folículo, en estrecho contacto con células foliculares dendríticas. Estas células foliculares dendríticas no derivan de la médula ósea y son diferentes de las células dendríticas presentadoras de antígenos a células T vírgenes. Cada folículo está rodeado por un área parafolicular rica en células T, donde abundan las vénulas de endotelio alto (HEV, *high endothelial venules*) que permiten la

migración celular y la recirculación linfoide. Las placas de Peyer difieren de los ganglios de otra parte del organismo porque carecen de vasos linfáticos aferentes. Esta característica refuerza la idea de que el antígeno es captado desde el lumen a través del epitelio superior.

Las áreas linfoides están separadas del lumen intestinal por una única capa de células epiteliales columnares, formando lo que se conoce como el epitelio asociado al folículo (FAE, *follicle-associated epithelium*) y una zona más difusa inmediatamente debajo del epitelio, conocida como el domo subepitelial (SED, *subepithelial dome*). Este epitelio difiere del que cubre la mucosa ya que tiene bajos niveles de enzimas digestivas y un borde de cepillo menos pronunciado. La característica más notable del FAE es la presencia de células M, enterocitos especializados con un ribete en cepillo pobremente desarrollado y un fino glicocáliz superior. Estas células están adaptadas a una función de captación y translocación de antígenos desde el lumen al interior (ver más adelante).

Por debajo de las células epiteliales, y a lo largo de la mucosa, se encuentra una densa red de células dendríticas, preferentemente ubicadas en las regiones interfoliculares ricas en células T. Juegan un papel importante en la inducción de la respuesta inmunitaria, como se describe más adelante.

- **Ganglios linfáticos mesentéricos**

Los ganglios linfáticos mesentéricos (MLN, *mesenteric lymph nodes*) son los ganglios linfáticos de mayor tamaño del organismo. Su desarrollo difiere del de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos periféricos, puesto que no se ve afectado por los factores que intervienen en la ontogenia de los ganglios en otros órganos: factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) o el receptor de TNF (TNFR). Pueden considerarse como un cruce entre las vías de recirculación periférica y de mucosa (MOWAT, 2003).

## **GALT difuso**

Este tejido linfoide difuso incluye células mononucleares de lámina propia y linfocitos intraepiteliales.

- **Células mononucleares de lámina propia**

La lámina propia es la capa de tejido conectivo situada entre el epitelio y la *muscularis mucosa*. Se compone de células de músculo liso, fibroblastos, vasos linfáticos y vasos sanguíneos (MOWAT, 2003). La lámina propia del intestino delgado o del grueso está infiltrada por células linfoides y mieloides (linfocitos T, B, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, otros granulocitos y mastocitos). El gran número de macrófagos, células dendríticas y linfocitos T en la lámina propia permite que los antígenos que atraviesan el epitelio puedan ser procesados y presentados a linfocitos T CD4<sup>+</sup> infiltrantes.

### Células dendríticas y macrófagos

Las células dendríticas se encuentran distribuidas a lo largo de la mucosa intestinal, ya sea en el GALT organizado (debajo del epitelio asociado al folículo en la placa de Peyer y en las regiones interfoliculares, ricas en células T) o en el difuso (lámina propia). Esta población se puede dividir en función de la expresión del marcador CD103 en células dendríticas CD103<sup>+</sup> que promueven la generación de células FoxP3<sup>+</sup>, y por tanto actividad reguladora, y CD103<sup>-</sup>, que inducen la aparición de células Th17 (LIU *et al.*, 2009).

Estas células expresan receptores tipo Toll (Toll-like receptors, TLR) en la superficie con los que detectan la presencia de microorganismos. En función del receptor usado, así será la polarización de la respuesta T (Th1 o Th2) que se produzca en la mucosa.

Los macrófagos son uno de los leucocitos más abundantes en el intestino, especialmente en la lámina propia, y están presentes en todo el tracto intestinal de mamíferos. Estas células son altamente fagocíticas y tienen fuerte actividad bactericida y, sin embargo, producen citocinas anti-inflamatorias, como IL-10. Esto es de considerable importancia, ya que los macrófagos intestinales pueden, por lo tanto, fagocitar microorganismos sin que necesariamente se acompañe de una respuesta inflamatoria local. Además, esta población desempeña un papel importante en la regulación de la tolerancia antígeno-específica y la aparición de linfocitos T CD8<sup>+</sup> con actividad reguladora (Tregs) específicas de antígeno, cruciales para evitar reacciones inflamatorias contra bacterias comensales y proteínas de alimentos (MOWAT y BAIN, 2011).

### Linfocitos B. Síntesis de IgA.

La inmunoglobulina A (IgA) es el isotipo predominante en las secreciones de las mucosas. Existen dos isotipos distintos de IgA, IgA1 e IgA2. IgA1 es el isotipo más frecuente en suero (90-95% de la IgA total,) mientras que su distribución en las secreciones varía entre un 50% y un 70% para IgA1 y de un 30% a un 50% para IgA2, dependiendo de la secreción estudiada. Estas diferencias reflejan la distinta distribución regional de las células plasmáticas productoras de IgA. Las cadenas pesadas de la IgA en mamíferos poseen tres dominios en la región constante (C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>3) y se ha propuesto que ha evolucionado después de la IgM, pero antes de la IgG. Esta inmunoglobulina se puede encontrar en forma monomérica o polimérica (pIgA), siendo el dímero la forma más abundante en la mayoría de las secreciones locales. Esta polimerización se consigue gracias a la presencia de una cadena denominada J (joining), y que interviene en la unión de componentes que forman el polímero. Se trata de un polipéptido sintetizado por las células plasmáticas y que es incorporado a la IgA o IgM inmediatamente antes de su liberación.

La activación de las células B y su compromiso a producir IgA tiene lugar en el tejido linfoide organizado del GALT. Una vez estimuladas migran hacia el nódulo linfático regional (nódulo linfático mesentérico) donde continúa su proliferación y maduración. Posteriormente abandonan el nódulo linfático a través del eferente linfático y llegan a la circulación sanguínea y volverán finalmente a la mucosa, donde colonizarán la lámina propia de la mucosa intestinal (y de otras mucosas), transformándose en células plasmáticas productoras de IgA.

Las células plasmáticas productoras de IgA constituyen el 30%-40% de las células mononucleares de la lámina propia en el intestino humano. Estudios inmunohistoquímicos permiten calcular que, aproximadamente, hay  $10^{10}$  células productoras de IgA/metro de intestino, mientras que el número total de células plasmáticas de los ganglios linfáticos, bazo y médula ósea en conjunto, alcanza la cifra de  $2.5 \times 10^{10}$ . Esto significa que el 80% de la producción de anticuerpos tiene lugar en la lámina propia del intestino, principalmente en forma de IgA dimérica, apta para ser transportada por el receptor polimérico de IgA. En un adulto, se traslocan diariamente a la luz del intestino 3 gramos de IgA dimérica, que es más que la producción total de IgG en el organismo.

#### IgA secretora (SIgA)

Los anticuerpos de isotipo IgA (diméricos) son transportados a través de las células epiteliales en las secreciones glandulares y de las mucosas, gracias a un mecanismo mediado por el receptor de inmunoglobulinas poliméricas (pIgR) presente en la superficie basolateral de las células epiteliales (JOHANSEN y KAETZEL, 2011). Este receptor, con la inmunoglobulina adherida, es internalizado por endocitosis y migra a través de la célula epitelial. Una vez alcanza la membrana apical es fragmentado por una serin proteasa. Un fragmento derivado del pIgR recibe el nombre de componente secretor que sirve para estabilizar la IgA y protege a la molécula de degradaciones proteolíticas en la luz intestinal. Esta molécula recibe el nombre de IgA secretora (SIgA).

La SIgA: 1.- forma una capa protectora en la superficie de las mucosas (*shielding*) y retiene a microorganismos en la interfase de la mucosa (*immune exclusion*) dificultando la colonización del epitelio y posterior invasión de la mucosa por parte de los patógenos (MACPHERSON *et al.*, 2012) 2.- mantiene la homeostasis intestinal, 3.-influye en la composición de la microbiota intestinal (manteniendo comunidades bacterianas beneficiosas en el intestino), 4.- disminuye las respuestas pro-inflamatorias asociadas a la captación de bacterias altamente patogénicas o alérgenos, 5.- promueve el retrotransporte de antígenos desde la luz intestinal, a través del epitelio intestinal, a las células dendríticas del GALT (MANTIS *et al.*, 2011).

## Linfocitos T

Los linfocitos T de la lámina propia son principalmente CD4<sup>+</sup> (60%-70%) y la gran mayoría (95%) expresan el receptor TCRαβ. El 10% presentan el marcador CD25 y la mayoría expresan la molécula CD45RO, lo que indica un fenotipo de memoria. Las células T CD4<sup>+</sup> de la lámina propia son de particular importancia para la regulación inmune local. Generalmente no responden a las señales de proliferación mediadas por el TCR, pero en humanos pueden ser inducidas a proliferar cuando se utiliza CD2 como molécula accesoria. Producen grandes cantidades de citocinas, especialmente IFN-γ, pero también IL-4 e IL-10. Las células T CD8<sup>+</sup> de la lámina propia también pueden tener actividad potente de linfocitos T citolíticos. Algunos de los linfocitos T de la lámina propia estimulados por antígenos podrían actuar como células T efectoras y ayudar a células B locales a producir IgA. Alternativamente pueden ser células de memoria efectoras.

Por último, las células T de la lámina propia podrían ser linfocitos T reguladores (Treg), ya sean CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup>, y por lo tanto responsable de mantener la tolerancia local a los antígenos ambientales.

- **Linfocitos intraepiteliales** (*Intraepithelial Lymphocytes*, IEL) (CHEROUTRE *et al.*, 2011; LEON, 2011)

Los linfocitos intraepiteliales (LIEs) representan una de las poblaciones linfocitarias más abundante del organismo, e incluyen subtipos fenotípicamente heterogéneos. Estas células representan el 5%-15% de las células aisladas del epitelio intestinal y la mayoría expresan el marcador CD103, de la integrina α<sub>4</sub>β<sub>7</sub>, cuyo ligando es la E-cadherina epitelial. Las interacciones entre estas moléculas pueden ayudar a anclar los LIEs al epitelio y también pueden ser relevantes en su función (BRANDTZAEG, 2006).

La población LIE más abundante (70%) son linfocitos T CD3<sup>+</sup>, con una minoría (10%-20%) de células CD3<sup>-</sup>. La mayoría (80%) de las células de la población CD3<sup>+</sup> expresan el receptor TCRαβ, y son fundamentalmente células CD8<sup>+</sup> (85%) con una minoría de células CD4<sup>+</sup> (10%). El resto de las células CD3<sup>+</sup> (5%-15%, en humanos) expresan el receptor TCRγδ, con una expresión variable del marcador CD4 (40%-80%). Según las especies, el porcentaje de células TCRγδ<sup>+</sup> puede llegar al 60% (CHEROUTRE, 2011; BONNEVILLE *et al.*, 1988).

En cuanto a la población LIE CD3<sup>-</sup> (10%-20%), expresa los marcadores CD7, CD45RO, CD122, CD69 y CD38. La mitad aproximadamente expresa CD56 y algunos presentan un fenotipo similar a células NK (CD161, CD94, CD16, CD56) y la cadena α del receptor de IL-2 (CD25).

Todos los subtipos de LIE sintetizan un perfil de citocinas pro inflamatorias, siendo los LIE TCR $\alpha\beta$  la principal fuente de IFN $\gamma$  en la mucosa intestinal. Son también capaces de producir interleucina-2 (IL-2), IL-4 o IL-17.

La mayoría de los LIE, especialmente en el intestino delgado, expresan el dímero CD8 $\alpha\alpha$ , ya sea de manera exclusiva o junto a los marcadores CD8 $\alpha\beta$  o CD4. El ligando de la molécula CD8 $\alpha\alpha$  es la molécula TLA (*Thymus Leukemia Antigen*), una molécula MHC no clásica abundante en las células epiteliales intestinales de ratón. Parece que la función del homodímero CD8 $\alpha\alpha$  es represora, más que activadora, de la activación de la célula T.

La población de LIE se puede dividir en dos grandes grupos, en función de cómo han sido activados y de los antígenos que reconocen: LIE naturales (antes denominados tipo b) que adquieren su fenotipo activado durante el desarrollo tímico en presencia de antígenos propios, y LIE inducidos (tipo a) que provienen de linfocitos T activados post tímicamente en respuesta a antígenos periféricos.

El número medio de LIEs en el yeyuno humano adulto es de 20 por cada 100 enterocitos y disminuye distalmente a lo largo del intestino. Estas células están situadas por encima de la lámina basal de la capa epitelial, y separadas de los enterocitos adyacentes por un espacio de 10 a 20 nm.

El microambiente en el epitelio intestinal puede influir en la diferenciación de LIEs y aunque sus funciones no son claras, se apunta a que jueguen un papel en fenómenos de citotoxicidad, producción local de citocinas, control en la renovación del epitelio de la mucosa y tolerancia.

Se supone que estos LIEs sufren una diferenciación extratímica (Rocha, 2007) aunque ello no es incompatible con el paso por el timo de progenitores TcR<sup>+</sup>, que pueden llevar aquí un proceso de expansión y diferenciación. La detección de IL-7 (necesaria para la diferenciación temprana de precursores linfoides tímicos) en células epiteliales intestinales fetales y la presencia de CD117 (receptor del factor de células madre) en células de la lámina propia, junto con la evidencia de que en el intestino fetal se produce recombinación del TcR y maduración, apoyan la existencia de una maduración extratímica de células T en el intestino (HOWIE *et al.*, 1998).

### **Inducción de la respuesta inmunitaria**

Hay abundante evidencia de que el GALT organizado juega un papel importante en la captación de antígenos y en la generación de linfocitos, incluyendo células B efectoras productoras de IgA así como células B y T de memoria. Esto implica una proliferación activa de linfocitos, producción local de citocinas y continuo tráfico celular. La absorción de antígenos y la iniciación de la respuesta inmunitaria están fuertemente reguladas, ya que una respuesta adecuada requiere inicialmente acceso



al antígeno. Dado que no hay aporte antigénico a través del sistema linfático, los antígenos han de captarse a través de las superficies epiteliales (Brandtzaeg, 2009).

### Captación de antígenos en la mucosa

La captación del antígeno es el paso inicial necesario para la inducción de la respuesta inmunitaria. Esta captación puede realizarse por tres vías diferentes: células M, células dendríticas y células epiteliales (enterocitos).

- **Células M**

En los epitelios intestinales simples, cuyos espacios intercelulares están sellados por uniones estrechas, los antígenos son captados preferentemente a través de áreas especializadas del epitelio asociado al folículo. Las células M especializadas transportan antígenos extraños desde la luz epitelial a los tejidos linfoides organizados de la mucosa (PICKARD y CHERVONSKY, 2010; YAMAMOTO *et al.*, 2012). Estas células son importantes en el suministro de antígenos en las placas de Peyer lo que permite contribuir al desarrollo de tolerancia oral o al inicio de una respuesta inmunitaria activa caracterizada por una síntesis intensa de IgA (BLUMBERG *et al.*, 1999). La superficie basolateral de las células M presenta varias invaginaciones formando amplios “bolsillos” intraepiteliales donde se ubican las moléculas y partículas introducidas. Se cree que las células M en vez de procesar y presentar antígenos, los transporta a las células presentadoras de antígenos profesionales, bien en el epitelio o en la región subepitelial. Los antígenos son eficazmente endocitados o fagocitados y transportados, intactos, hacia el interior, donde son captados por las células dendríticas.

Subpoblaciones específicas de linfocitos migran hacia los bolsillos de las células M y establecen contactos de membrana de los mismos, formando lugares aparentes de adhesión. En roedores, conejos y humanos se han identificado linfocitos B, T y un número menor de macrófagos. La mayor parte de los linfocitos T son CD4<sup>+</sup> y la mayoría de ellos expresa el marcador de activación temprana CD69, típico de células de memoria, aunque en algunas especies se observan linfocitos T *naïve*. Las células B aquí ubicadas expresan el marcador de células vírgenes CD45RA<sup>+</sup> junto con HLA-DR, lo que parece indicar que este entorno celular es un lugar de interacción de células T con células B presentadoras de antígeno. Esta interacción podría conducir a la secreción de IL-2 y promover la supervivencia y proliferación de células T o a un estado de anergia y, por lo tanto, tolerancia si la célula T *naïve* carece de las moléculas coestimuladoras necesarias (BRANDTZAEG, 2009). Se ha sugerido que el tráfico de blastos B hacia el interior del bolsillo de la célula M puede permitir la exposición continua al antígeno y por tanto la extensión y diversificación de la respuesta inmunitaria. Las células en el bolsillo pueden interactuar de una forma rápida con los antígenos entrantes, en un entorno aislado de la influencia moduladora de la inmunidad humoral sistémica.

Debajo del epitelio del domo se encuentra una extensa red de macrófagos y células dendríticas que se entremezclan con las células T CD4<sup>+</sup> y células B del folículo subyacente. Estas poblaciones celulares son presumiblemente muy activas en la toma de agentes patógenos entrantes, así como en la presentación, procesamiento y quizás almacenamiento de antígenos. Se han descrito varios tipos de células dendríticas en las placas de Peyer de ratón (BRANDTZAEG, 2010). Desde allí, las células presentadoras de antígeno se desplazan a zonas ricas en células T o folículos de células B, donde pueden interactuar con los linfocitos *naïve*. En el folículo, las células B realizan el cambio de isotipo de inmunoglobulina (de IgM a IgA) bajo la influencia de varios factores locales, como el factor transformante de crecimiento  $\beta$  (*transforming growth factor* TGF- $\beta$ ) o la IL-10 (producidos por células dendríticas ubicadas en la placa de Peyer), y señales celulares de células dendríticas o linfocitos T.

Los linfocitos activados en las placas de Peyer migran a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos mesentéricos donde sufren un proceso de diferenciación adicional antes de migrar al torrente sanguíneo a través del conducto torácico y finalmente acumularse de nuevo en la mucosa. Los linfocitos activados en el GALT pierden la expresión de L-selectina y aumentan la expresión de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , cuyo ligando, MAdCAM 1 (Mucosal Addressin Cellular Adhesion Molecule 1) se expresa de una forma elevada en los vasos de las mucosas (MOWAT, 2003; GEWIRTZ *et al.*, 2001; RESCIGNO *et al.*, 2001).

- Células dendríticas

Las células presentadoras de la placa de Peyer se encuentran inmediatamente debajo de las células M y por tanto están bien ubicadas para procesar los antígenos transportados al interior del lumen y posteriormente presentarlos en los folículos linfoides. Sin embargo, estos lugares son relativamente escasos en la superficie epitelial, y sólo ellos pueden no ser suficientes para rastrear adecuadamente el vasto contenido antigénico del lumen (GEWIRTZ *et al.*, 2001).

El sistema inmunitario adquirido posee un mecanismo adicional, independiente de las células M, que permite a las células dendríticas captar microorganismos del entorno, sin comprometer la funcionalidad de la barrera epitelial, y transportarlos hasta los tejidos linfoides donde puede generarse una respuesta inmunitaria eficaz. Las células dendríticas, a través de las uniones estrechas del epitelio, son capaces de rastrear el contenido del lumen intestinal (RESCIGNO *et al.*, 2001), preservando la integridad del epitelio intestinal.

Puesto que las células dendríticas son células migratorias, pueden transportar agentes patógenos a los ganglios linfáticos mesentéricos y al bazo para la inducción de respuestas inmunitarias, lo que sugiere que esta ruta alternativa

de internalización bacteriana tiene una gran relevancia fisiológica (RESCIGNO, 2010).

- **Células epiteliales (enterocitos)**

Los enterocitos son componentes relevantes de la respuesta inmunitaria del intestino (Pabst R y Rothkotter, 2006). Estas células son capaces de detectar patógenos a través de receptores tipo Toll (*Toll-like receptors*, TLR) o Nod (*Nod-like receptors*, NLR) (Sanz y De Palma, 2009), expresan moléculas que participan en la presentación antigénica (MHC-I, MHC-II), en la interacción con células T y moléculas co-estimuladoras (Rodríguez-Juan *et al.*, 2000; Rodríguez-Juan *et al.*, 2001; Martín-Villa *et al.*, 1997). Además, las células epiteliales intestinales son capaces de producir (IL-8 (RODRIGUEZ-JUAN *et al.*, 2000)) y responder a (IL-21R (ABADIE *et al.*, 2011)) una gran variedad de citocinas. La producción regulada de un repertorio de quimiocinas por parte del epitelio intestinal sirve para organizar y coordinar el tráfico de células en la mucosa intestinal. Quimiocinas derivadas de enterocitos probablemente desempeñan un papel importante en la regulación de la migración de leucocitos en situaciones de inflamación crónica (enfermedad inflamatoria intestinal) y durante infecciones con patógenos microbianos (DWINELL *et al.*, 2003).

La gran mayoría de la superficie de la mucosa está compuesta por el epitelio intestinal de absorción y es probablemente el lugar de mayor contacto antigénico. La disponibilidad de antígenos a través de esta barrera celular está regulada por mediadores solubles como citocinas y toxinas que aumentan la permeabilidad (IL-4, IL-13, TNF, IFN $\gamma$ ) y citocinas que mejoran la formación de la barrera epitelial (TGF $\beta$ , IL15). La permeabilidad paracelular es un mecanismo indiscriminado de captación de antígenos que los libera directamente sobre la superficie basolateral de las células epiteliales intestinales y a células presentadoras de antígeno profesionales, tales como macrófagos y células dendríticas. Más importantes son los mecanismos transcelulares, ya sean mediados o no (fase fluida) por receptores. El primero sirve para transportar moléculas intactas, mientras que el segundo es predominantemente de degradación, con una fracción menor que atraviesa la célula intacta, aunque dada la gran superficie epitelial esta vía puede ser biológicamente relevante. Ambos mecanismos tienen la capacidad, en células epiteliales, de dirigir macromoléculas hacia compartimientos endolisosomales asociados a presentación de antígeno, a través de moléculas de histocompatibilidad de clase II (BLUMBERG *et al.*, 1999).

Se ha descrito una baja expresión de antígenos de HLA clase II en la superficie de las células epiteliales normales y han demostrado su aumento en patologías como enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de injerto contra huésped y enfermedad celíaca. Estas observaciones sugieren que el epitelio intestinal juega un papel relevante en la regulación de la respuesta de los linfocitos T CD4+ de la mucosa.

Varios grupos han demostrado en humanos o en modelos animales la presentación de antígenos por las células epiteliales intestinales (MIRON y CRISTEA, 2012). Se han descrito dos rutas distintas en el procesamiento de antígeno por parte de las células epiteliales intestinales, que distinguen entre un estado de activación o de no activación. La primera vía es similar a la observada en las células presentadoras de antígenos convencionales y utiliza proteasas similares, cadena invariante (Ii) y HLA-DM $\alpha\beta$ . Esta ruta facilita la presentación de antígeno eficiente incluso en concentraciones bajas del mismo y se produce en presencia de la citocina proinflamatoria IFN $\gamma$ . La segunda vía es independiente de la cadena Ii y HLA-DM $\alpha\beta$ , ocurre en ausencia de IFN $\gamma$  y requiere alta concentración de antígeno para obtener estimulación de células T. Esta vía no convencional parece asociada con mecanismos de tolerancia oral.

Las células epiteliales intestinales humanas expresan moléculas MHC clase I clásicas, así como un número de moléculas de MHC no clásicas (MICA, MICB, HLA-E, HFE, CD1d, FcRn). La función *in vivo* de las moléculas MHC clásicas está presumiblemente relacionada con vigilancia inmunológica de infecciones intracelulares, dada la presencia de células T citolíticas efectoras dentro del epitelio, restringidas por MHC y específicas de antígeno. Una función similar es probablemente atribuible a MICA y MICB. La expresión de CD1d en epitelio se ha comprobado en roedores y humanos. Está implicado, *in vitro* al menos, en la presentación de antígenos lipídicos a células NKT (células con TCR que expresan las cadenas V $\alpha$ 24 y V $\beta$ 11). Si tal respuesta se produce *in vivo*, CD1d podría funcionar en la adquisición de antígenos lipídicos apicalmente y su presentación vía basolateral a linfocitos, de una forma homóloga a la presentación de antígenos proteicos en las hendiduras de las moléculas MHC de clase II.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abadie, V.; Sollid, L. M.; Barreiro, L. B. y Jabri, B. 2011. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol*, 29:493-525.
- Baumgart, D. C. y Dignass, A. U. 2002. Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5(6):685-694.
- Blumberg, R. S.; Lencer, W. I.; Zhu, X.; Kim, H. S.; Claypool, S.; Balk, S. P. et al. 1999. Antigen presentation by intestinal epithelial cells. *Immunol Lett*, 69(1):7-11.
- Brandtzaeg, P. 2009. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol*, 70(6):505-515.

- Bonneville, M.; Janeway, C. A. Jr; Ito, K.; Haser, W.; Ishida, I.; Nakanishi, N. et al. 1988. Intestinal intraepithelial lymphocytes are a distinct set of gamma delta T cells. *Nature*, 336(6198):479-481.
- Cheroutre, H.; Lambolez, F. y Mucida, D. 2011. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol*, 11(7):445-456.
- Dwinell, M. B.; Johanesen, P. A. y Smith, J. M. 2003. Immunobiology of epithelial chemokines in the intestinal mucosa. *Surgery*, 133(6):601-607.
- Gewirtz, A. T. y Madara, J. L. 2001. Periscope, up! Monitoring microbes in the intestine. *Nat Immunol*, 2(4):288-290.
- Gill, N.; Wlodarska, M. y Finlay, B. B. 2011. Roadblocks in the gut: barriers to enteric infection. *Cell Microbiol*, 13(5):660-669.
- Howie, D.; Spencer, J.; DeLord, D.; Pitzalis, C.; Wathen, N. C.; Dogan, A. et al. 1998. Extrathymic T cell differentiation in the human intestine early in life. *J Immunol*, 161(11):5862-5872.
- Johansen, F. E. y Kaetzel, C. S. 2011. Regulation of the polymeric immunoglobulin receptor and IgA transport: new advances in environmental factors that stimulate pIgR expression and its role in mucosal immunity. *Mucosal Immunol*, 4(6):598-602.
- Leon, F. 2011. Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *J Immunol Methods*, 363(2):177-186.
- Liu, K.; Victora, G. D.; Schwickert, T. A.; Guermonprez, P.; Meredith, M. M.; Yao, K. et al. 2009. In vivo analysis of dendritic cell development and homeostasis. *Science*, 324(5925):392-397.
- Macpherson, A. J.; Geuking, M. B. y McCoy, K. D. 2012. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends Immunol*, 33(4):160-167.
- Mantis, N. J.; Rol, N. y Corthesy, B. 2011. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol*, 4(6):603-611.
- Martin-Villa, J. M.; Ferre-Lopez, S.; Lopez-Suarez, J. C.; Corell, A.; Perez-Blas, M. y Arnaiz-Villena, A. 1997. Cell surface phenotype and ultramicroscopic analysis of purified human enterocytes: a possible antigen presenting cell in the intestine. *Tissue Antigens*, 50(6):586-592.
- McGhee, J. R.; Mestecky, J.; Dertzbaugh, M. T.; Eldridge, J. H.; Hirasawa, M. y Kiyono, H. 1992. The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. *Vaccine*, 10(2):75-88.

- Miron, N. y Cristea, V. 2012. Enterocytes: active cells in tolerance to food and microbial antigens in the gut. *Clin Exp Immunol*, 167(3):405-412.
- Moens, E. y Veldhoen, M. 2012. Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours. *Immunology*, 135(1):1-8.
- Mowat, A. M. 2003. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*,3(4):331-341.
- Mowat, A. M. y Bain, C. C. 2011. Mucosal macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *J Innate Immun*, 3(6):550-564.
- Mowat, A. M.; Millington, O. R. y Chirido, F. G. 2004. Anatomical and cellular basis of immunity and tolerance in the intestine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 39 Suppl 3:S723-4.
- Pabst, R. y Rothkotter, H. J. 2006. Structure and function of the gut mucosal immune system. *Adv Exp Med Biol*, 579:1-14.
- Pickard, J. M y Chervonsky, A. V. 2010. Sampling of the intestinal microbiota by epithelial M cells. *Curr Gastroenterol Rep*, 12(5):331-339.
- Ponda, P. P. y Mayer, L. 2005. Mucosal epithelium in health and disease. *Curr Mol Med*, 5(6):549-556.
- Rescigno, M. 2010. Intestinal dendritic cells. *Adv Immunol*, 107:109-138.
- Rescigno, M.; Urbano, M.; Valzasina, B.; Francolini, M.; Rotta, G.; Bonasio, R. et al. 2001. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*, 2(4):361-367.
- Rocha, B. 2007. The extrathymic T-cell differentiation in the murine gut. *Immunol Rev*, 215:166-177.
- Rodriguez-Juan, C.; Perez-Blas, M.; Suarez-Garcia, E.; Lopez-Suarez, J. C.; Muzquiz, M.; Cuadrado, C. et al. 2000. Lens culinaris, Phaseolus vulgaris and vicia faba lectins specifically trigger IL-8 production by the human colon carcinoma cell line CACO-2. *Cytokine*, 12(8):1284-1287.
- Rodriguez-Juan, C.; Perez-Blas, M.; Valeri, A. P.; Aguilera, N.; Arnaiz-Villena, A.; Pacheco-Castro, A. et al. 2001. Cell surface phenotype and cytokine secretion in Caco-2 cell cultures: increased RANTES production and IL-2 transcription upon stimulation with IL-1 beta. *Tissue Cell*, 33(6):570-579.

Sanz, Y. y De Palma, G. 2009. Gut microbiota and probiotics in modulation of epithelium and gut-associated lymphoid tissue function. *Int Rev Immunol*, 28(6):397-413.

Suzuki, K.; Kawamoto, S.; Maruya, M. y Fagarasan, S. 2010. GALT: organization and dynamics leading to IgA synthesis. *Adv Immunol*, 107:153-185.

Yamamoto, M.; Pascual, D. W. y Kiyono, H. 2012. M cell-targeted mucosal vaccine strategies. *Curr Top Microbiol Immunol*, 354:39-52.

Recibido: 30 de enero 2013.

Aceptado: 17 de diciembre 2015