

IMUNITAS MUKOSA

ERYATI DARWIN

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVRSITAS ANDALAS

PERLINDUNGAN TUBUH MANUSIA

1. KULIT : BAGIAN LUAR

2. MUKOSA : SALURAN

- ◊ **Tipe 1 : Epitel selapis silindris (Intestin, pulmo, uterus)**
- ◊ **Tipe 2 : Epitel berlapis gepeng (oral, vagina)**

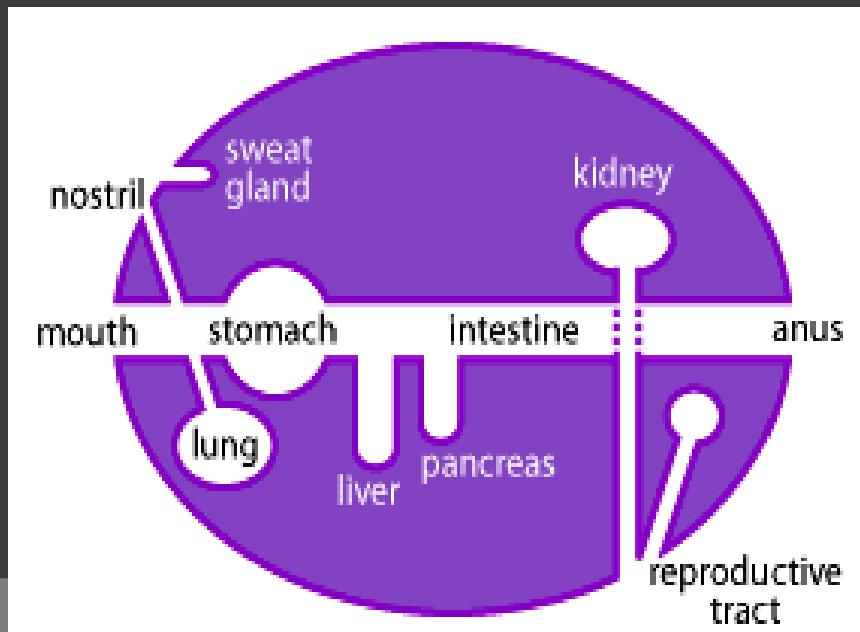
SALURAN DALAM TUBUH

1. TIDAK BERHUBUNGAN DG DUNIA LUAR

- ▶ SISTIM SIRKULASI DARAH (TERTUTUP)
- ▶ SISTIM LIMFATIKA (UJUNG BUNTU)

2. BERHUBUNGAN DG DUNIA LUAR (TERBUKA)

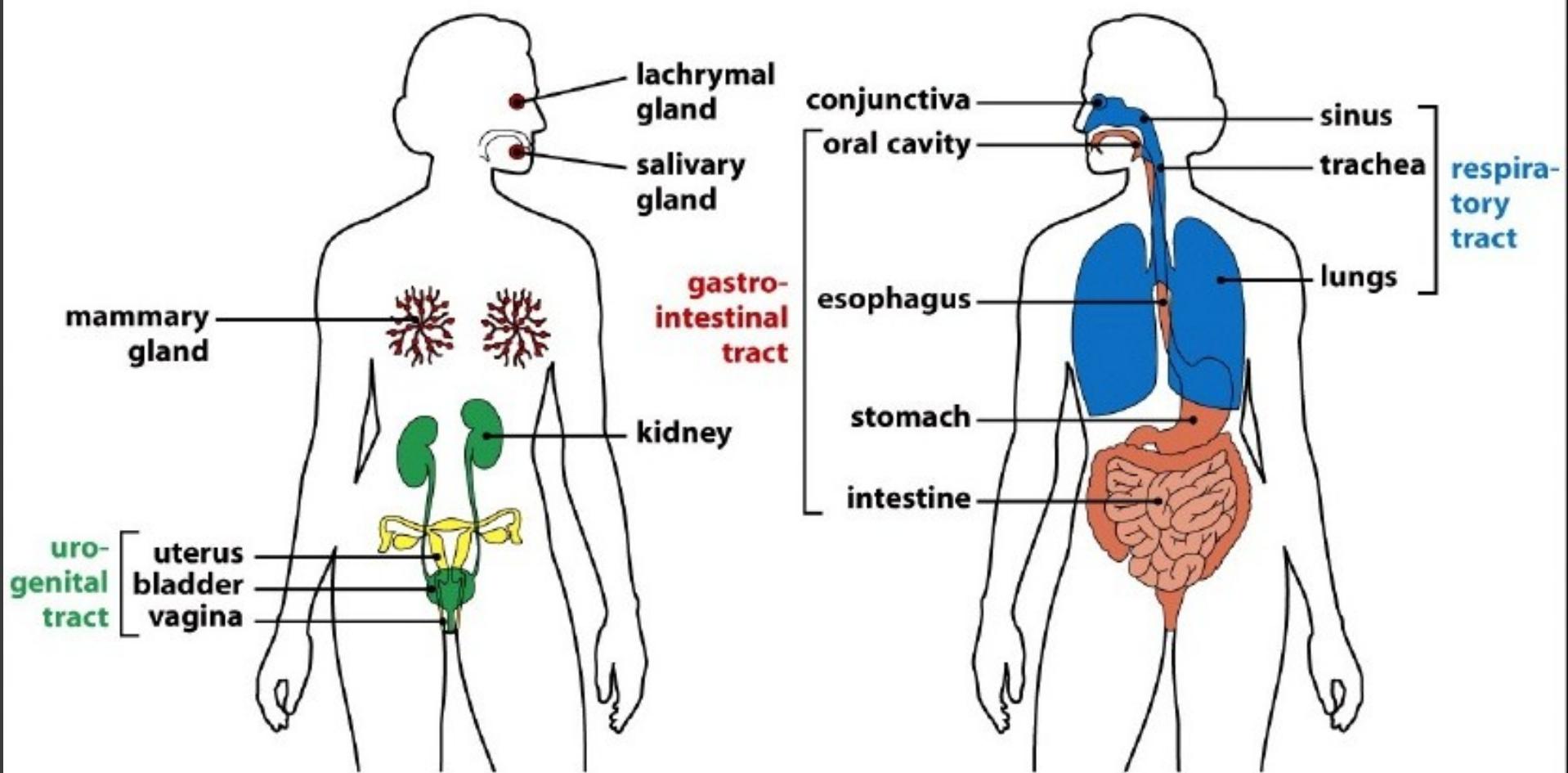
- ▶ MEMBRAN MUKOSA → 400m²
- ▶ BARIER FISIK → CRITICAL INTERFACE
- ▶ DILINDUNGI SISTIM IMUNITAS SETEMPAT (MALT)



JARINGAN MEMBRANA MUKOSA

- **Mucosal Immune system**
- **Organ limfoid terluas**
- **Route infeksi patogen**
- **Paparan antigen >>**
- **Homing**
- **Kolonisasi bakteri pada mukosa: 10^{14} , Σ sel: 10^{13}**
→10 mikroba/1 sel
- **Agen infeksi :**
 - ◊ cc, influenza , Tb, difteri
 - ◊ cholera , coli, toxin
 - ◊ target vaccin oral
 - ◊ STD

Mucosal tissues of the human body



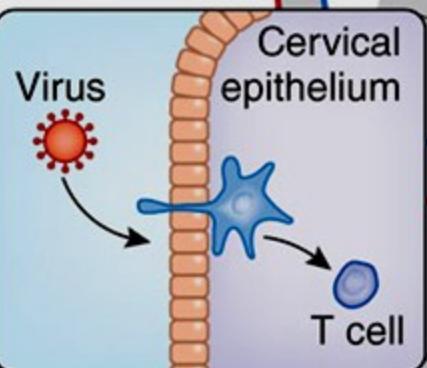
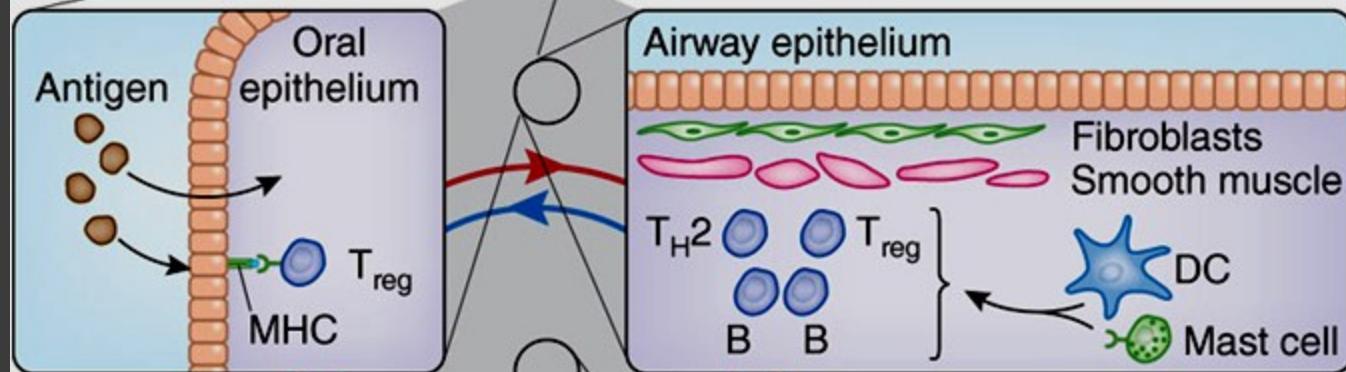
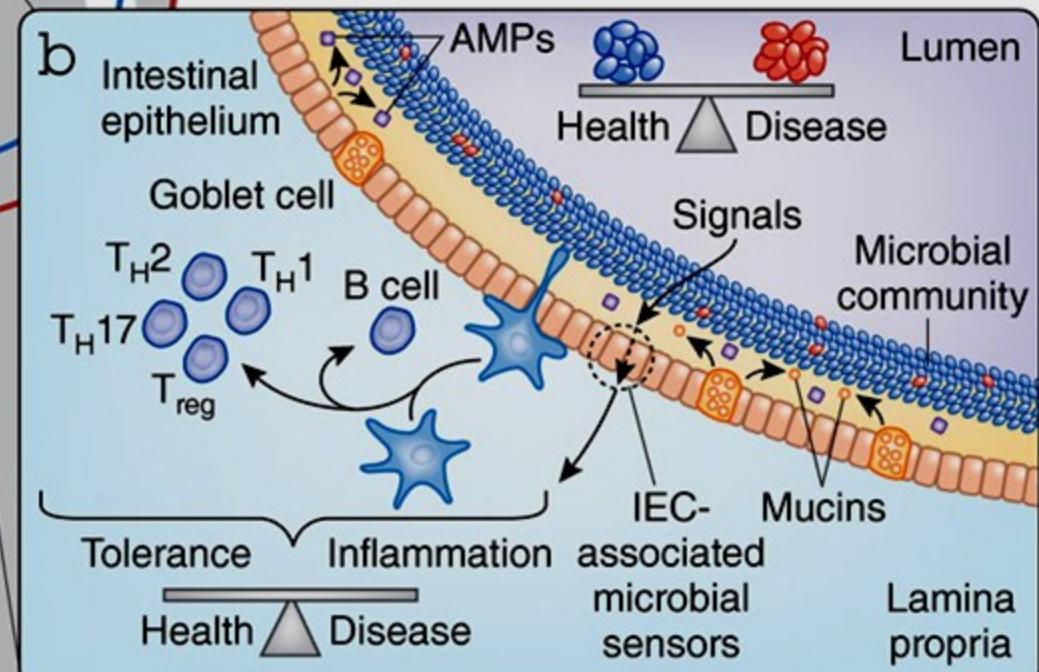
MALT

■ TD :

- ◊ GALT : PP, MLN, Apendix, NnLI solitarii
- ◊ BALT
- ◊ NALT : Tonsil, Glandula saliva
- ◊ UROGENITAL

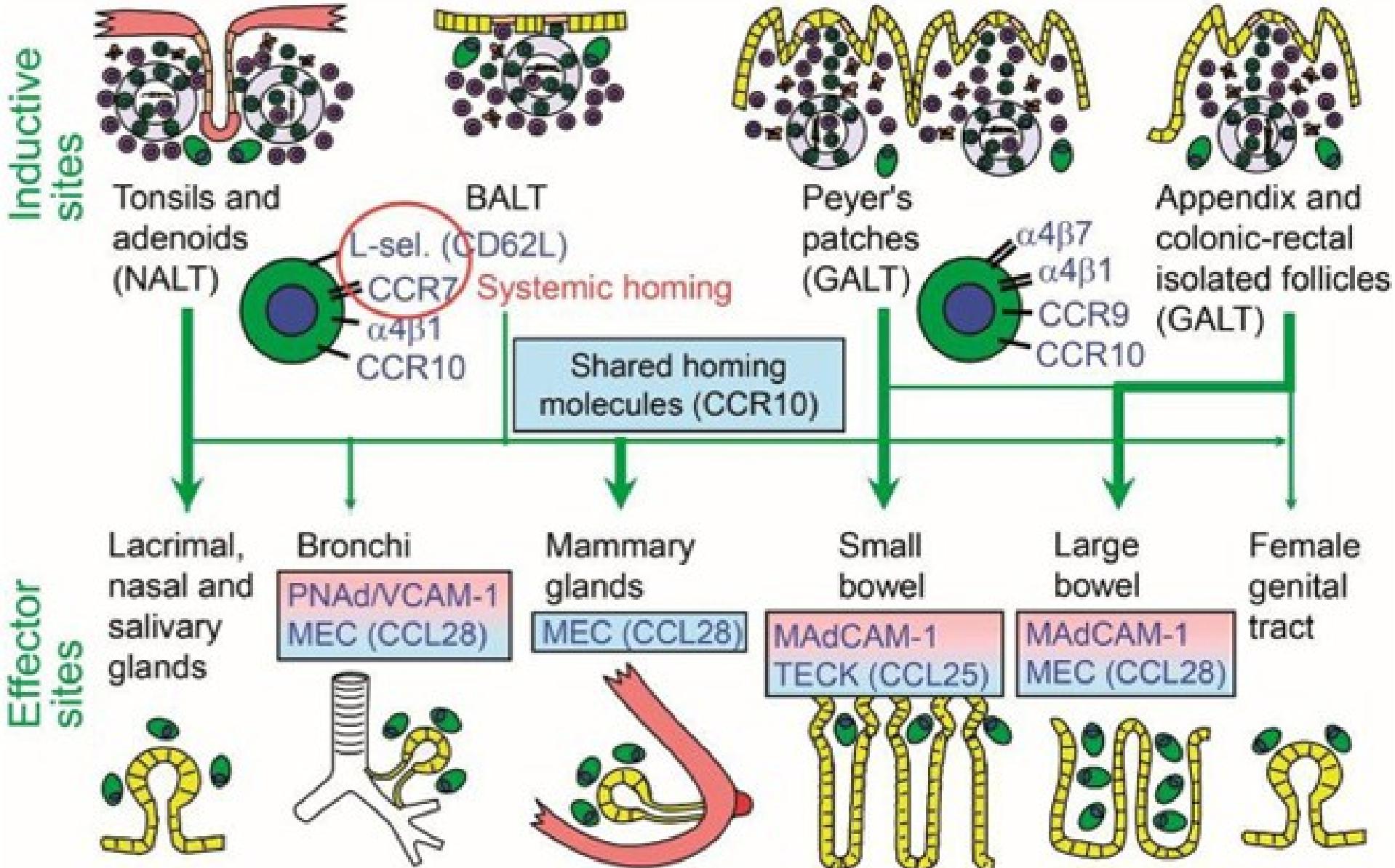
■ STRUKTUR:

- ◊ Sel epitelial
- ◊ Lamina propria
- ◊ Limfosit B dan T : 10^{11}
- ◊ Sel plasma
- ◊ Sel fagosit : makrofag, DC

a**b**

MEKANISME HOMING

- Homing Sel B memory/efektor
- Migrasi sel B dari tempat induksi → efektor
- Aktivasi Sel B mukosa pada:
 - NALT : tonsil, adenoid
 - BALT
 - GALT : PP, apendiks, limfoid collo-rectal
- Reseptor homing sel B dan adesi/ chemokin → ekstravasasi langsung ke tempat efektor yang berbeda
- Reseptor homing Kelenjar mamae = NALT dan GALT

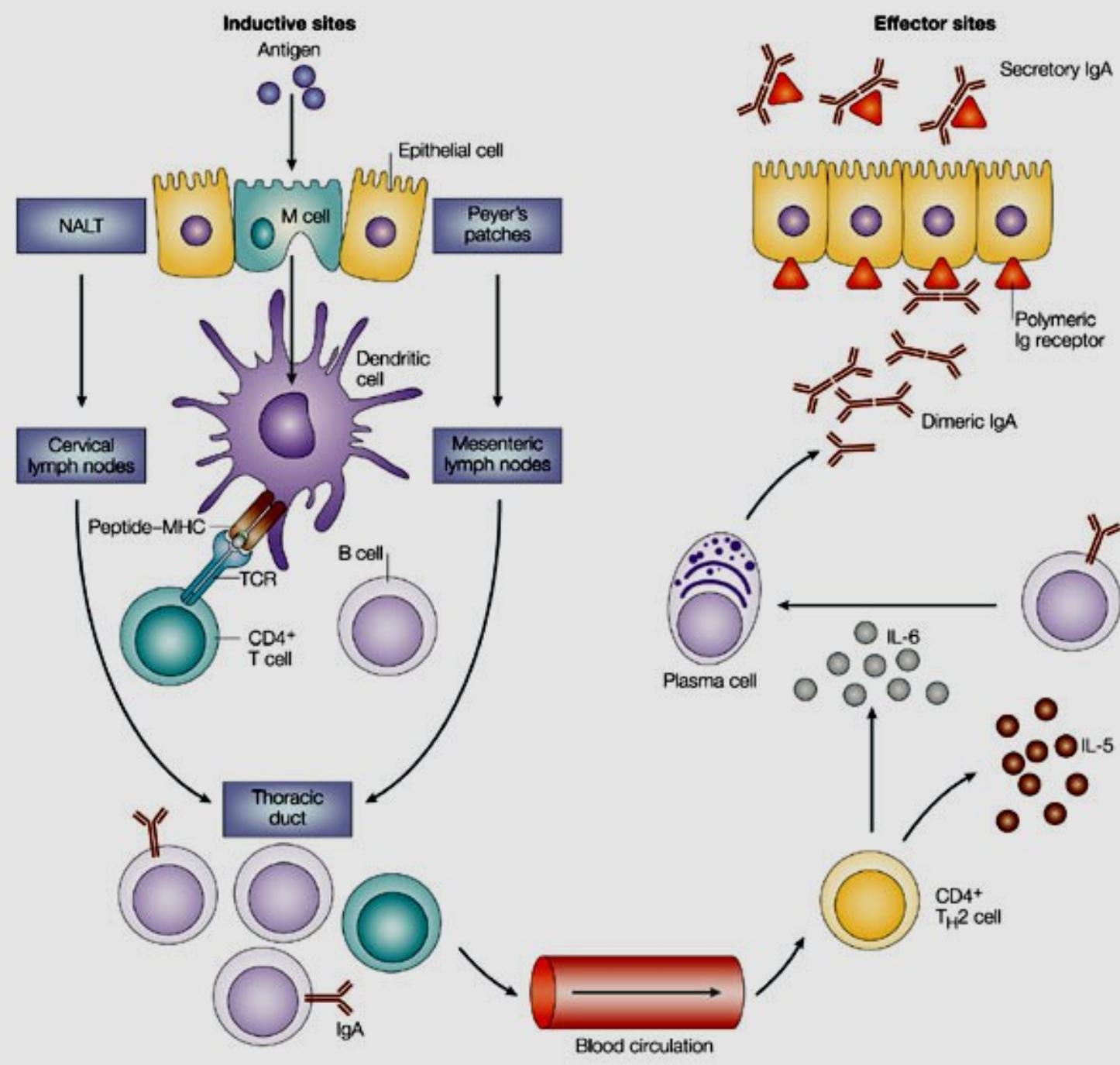


Perbedaan respon imun mukosa dengan respon imun sistemik

- ◎ Major isotipe: IgA dimer
- ◎ Sel yang memproduksi antibodi dan sel T efektor : MALT
- ◎ Tempat induksi dan efektor limfoid terpisah
- ◎ Enteric bacterial flora: stimulus utama perkembangan sistem imun mukosa

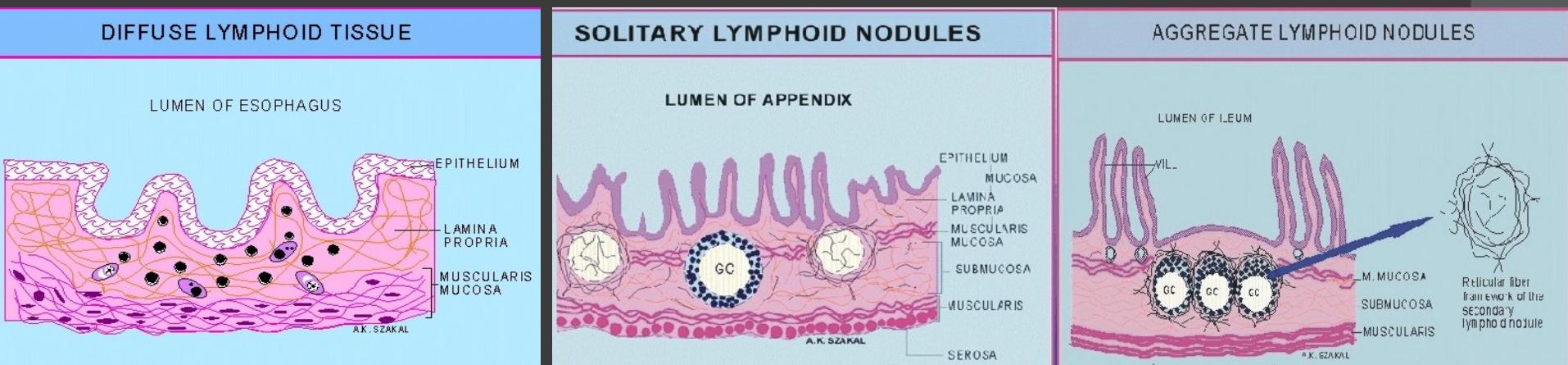
Tempat Induksi dan efektor imunitas mukosa

- Antigen pada lumen → transportasi ke NALT dan PP melalui sel “M”
- Sel dendrit → memproses antigen → APC → jaringan limfoid
- → CD4⁺ T → sel B di GC → IgA
- Sel B → bermigrasi dari NALT dan PP ke limfonodus regional, (Ln cervical dan mesenterium)
- antigen-specific CD4⁺ T cells dan IgA⁺ B cells bermigrasi ke tempat efektor (rongga hidung dan lamina propria intestin)
- Th2 memproduksi IL-5 dan IL-6 menginduksi plasmablas → sel plasma
- → sIgA dimer → transitosis ke mukosa epitel nasal dan intestin



Limfosit pada MALT

1. Tersebar pada lamina propria
2. NnLI Solitarii
3. NnLI Agregasi
4. Terdistribusi diantara epitel mukosa (IEL)



Mukosa Intestin

- Sel>>>
- Proteksi terhadap bakteri, virus, dan toksin
 1. Barier non-imunologis (enzim, PH↓, glycocalyx/mucous, bile)
 2. Sistem Imun non-spesifik dan spesifik
 3. Flora usus (bakteri komensal)
- Stress, peptid/makanan, infeksi , obat-obatan, enzim→ mempengaruhi imunitas mukosa
 - disfungsi barier intestin
 - alergi
 - autoimunitas
 - sistem syaraf

Dietary Proteins & Peptides



Antibodies



Drugs & Xenobiotics



Physical Stress



Infections



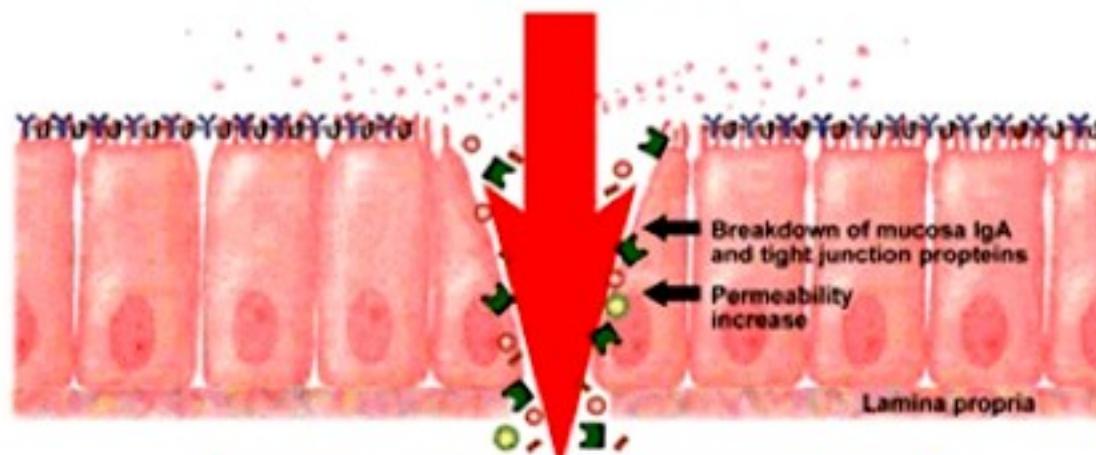
Cytokines



Neurotransmitters



Enzymes



INTESTINAL BARRIER DYSFUNCTION

FOOD ALLERGY & INTOLERANCE

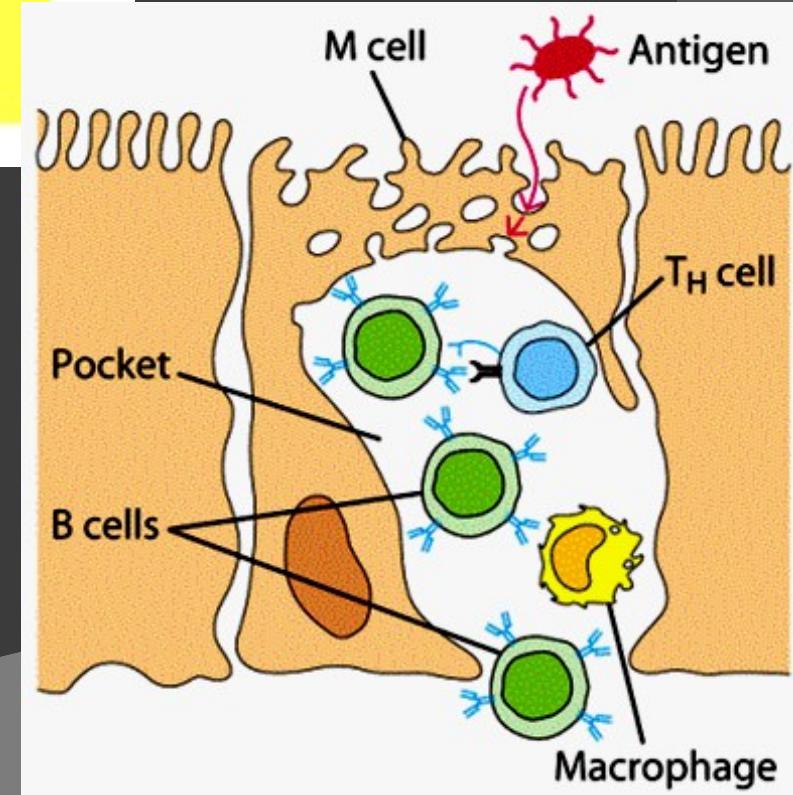
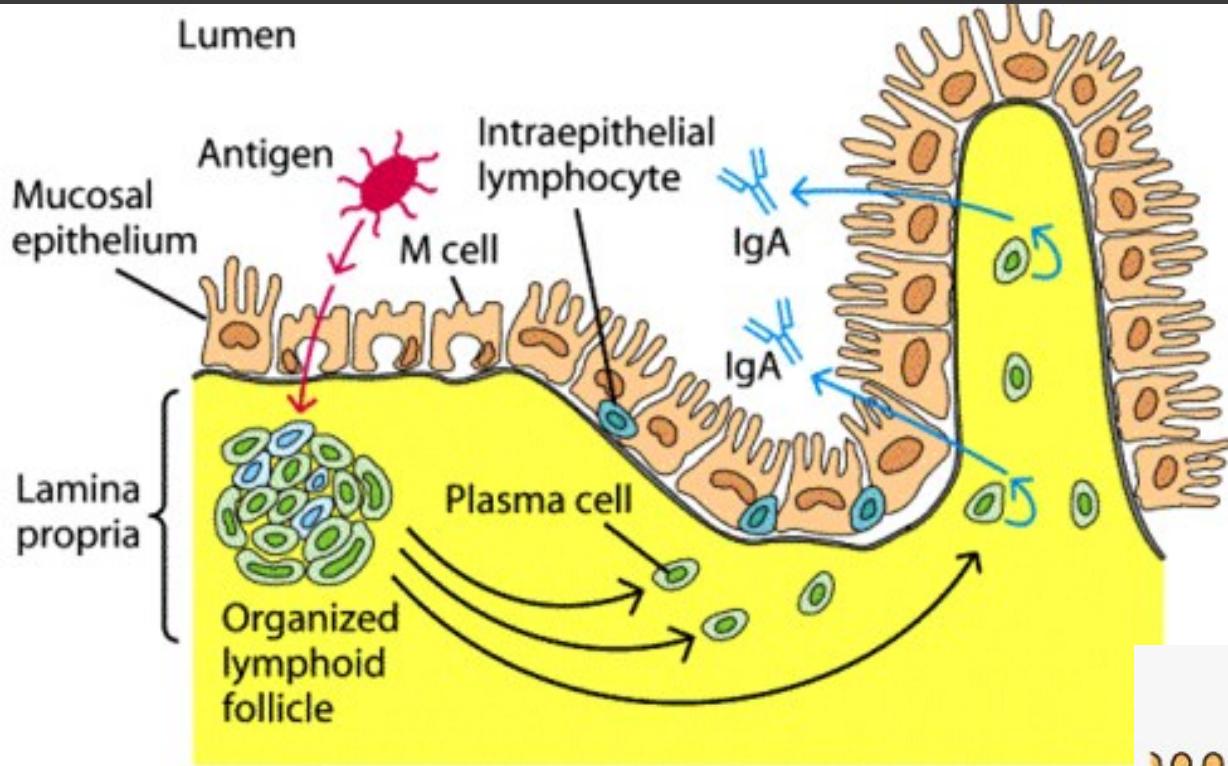
IMMUNE SYSTEM ABNORMALITIES

AUTOIMMUNITY

INFLUENCE ON THE BLOOD-BRAIN BARRIER AND NEUROAUTOIMMUNITY

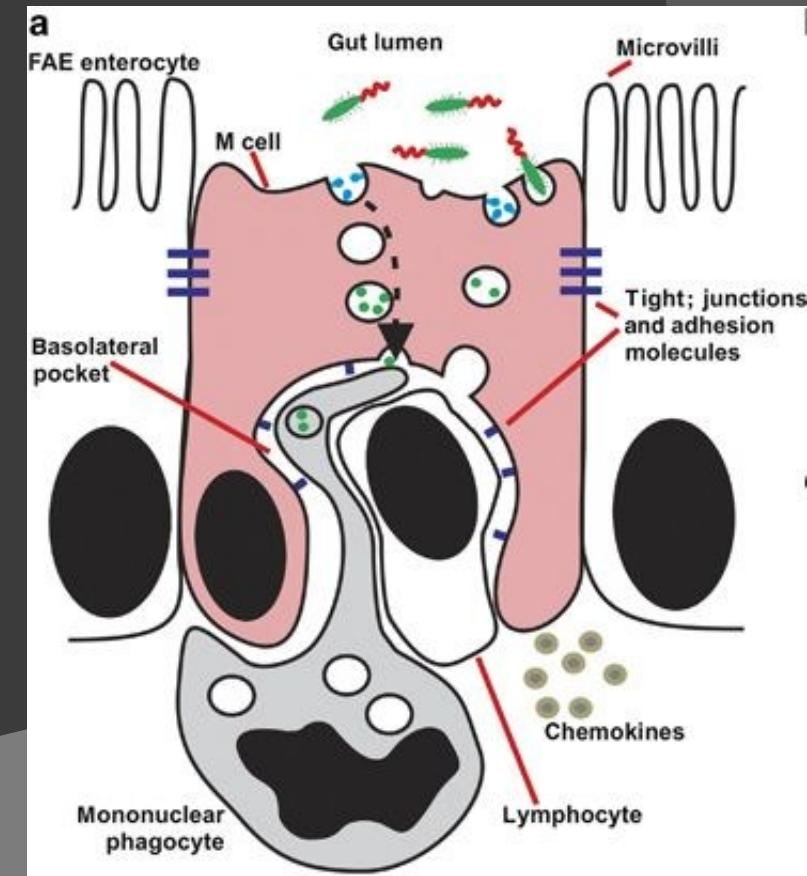
STRUKTUR MUKOSA INTESTIN

- SEL EPITEL MUKOSA
- IEL (Limfosit Intraepitelial): CD8
- SEL “M” (MEMBRANOUS/ MICROVOLD CELL)
- FUNGSI SEL “M” : TRANSPORT PARTIKEL ANTIGEN DARI LUMEN KE AREA “DOME”
- AREA DOME → INTERAKSI Ag DENGAN LIMFOSIT T DAN B
 - T:B = 4:1
 - 2/3 SEL T → Th CD4
 - 1/3 → Treg
- LAMINA PROPRIA:
 - NnLI/ PP/GALT
 - NK
 - MAST
 - MAKROFAG
 - DC
 - Sel Plasma



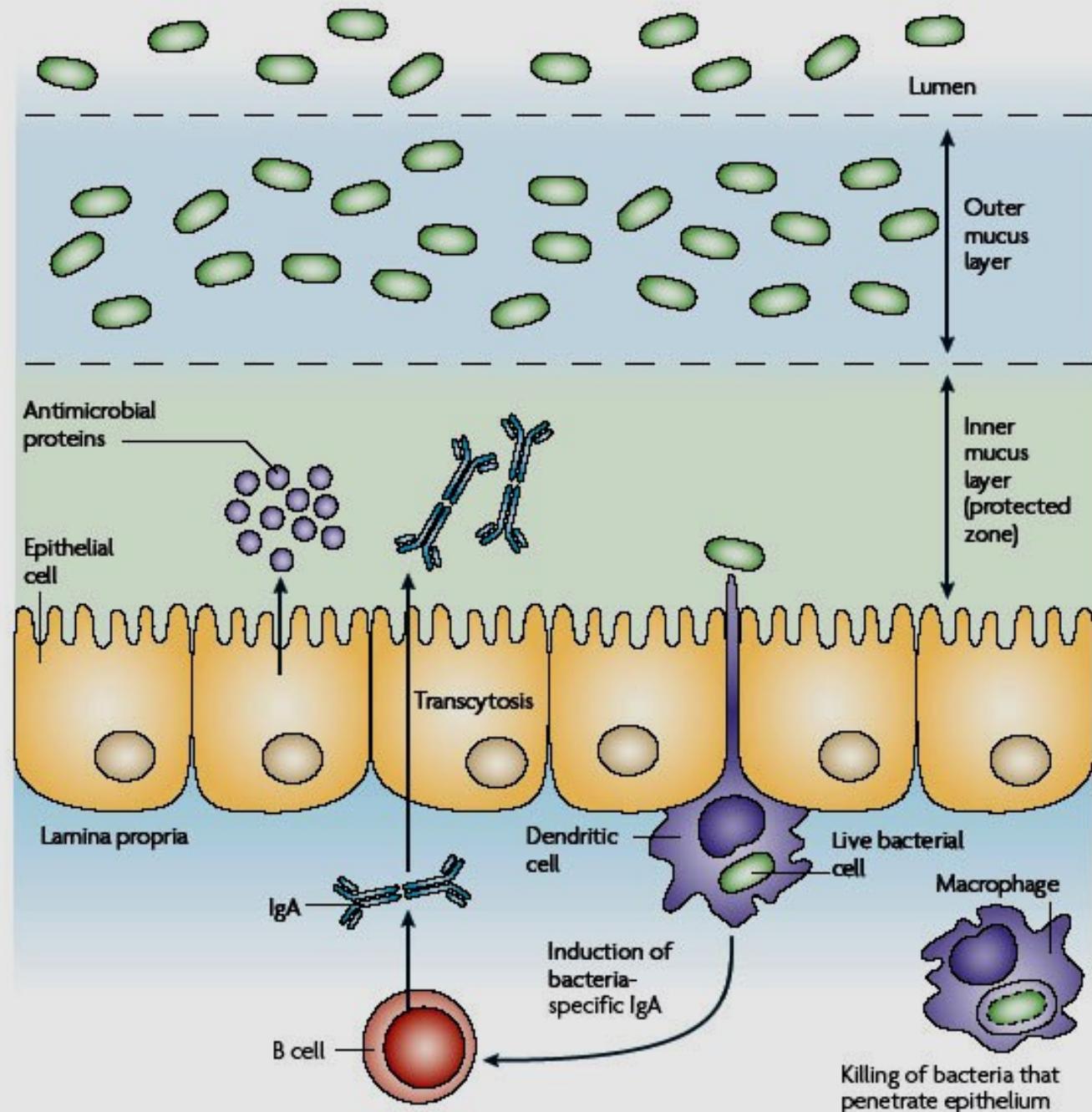
SEL “ M ”

- = sel Mikrovold
- Mikrovilli (-)
- Lapisan glycocalyx (-)
- Struktur sel → memudahkan interaksi MO Salmonella, shigella) dari lumen → GALT
- Sel M mengandung sel B, T , makrofag dan DC
- Antigen di lumen → endositosis → APC
- APC → germinal center



Mekanisme Pertahanan Mukosa

1. Mukous tebal: lapisan luar dan lapisan dalam
 - Distribusi MO pada lapisan luar mukous
 - Lapisan dalam lebih resisten terhadap penetrasi MO → relatif steril
 - Zona proteksi permukaan epitel
2. Sekresi protein antimikrobial oleh sel epitel
 - Membantu eliminasi Mo yang melewati lapisan mukous
3. IgA
 - Transitosis melalui sel epitel
 - Mengurangi MO melekat pada epitel
 - Menghambat translokasi MO melalui epitel
 - Dapat berkontak dengan MO pada lapisan luar mukous
4. Sel dendrit
 - fagosit
 - Dapat mencapai MO pada permukaan sel

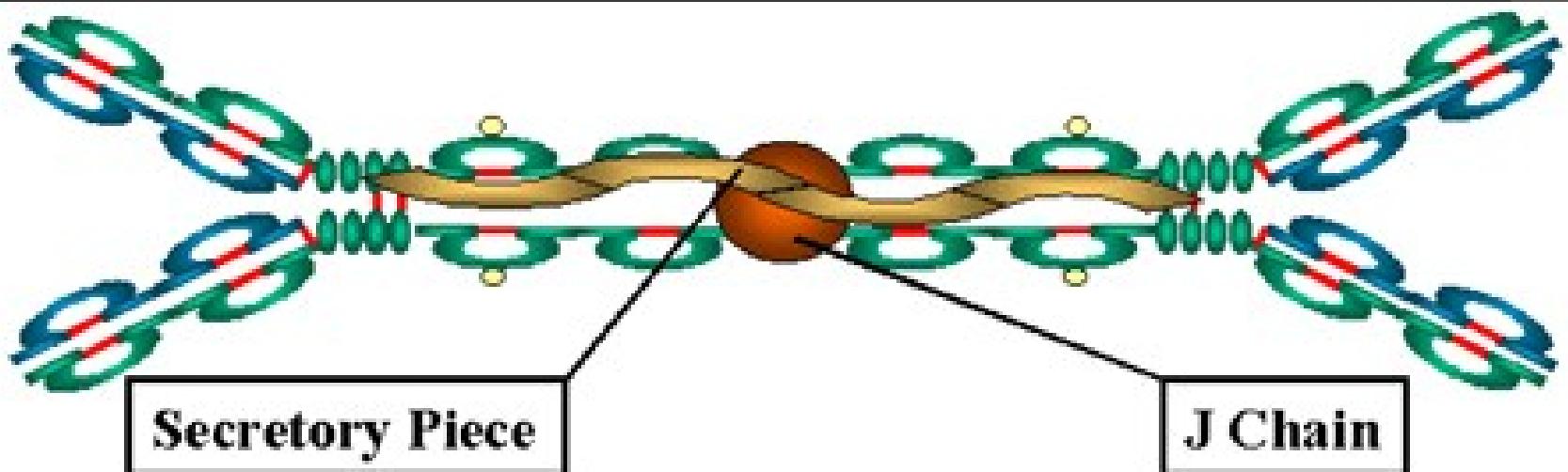


RESPON IMUN MUKOSA INTESTIN

- IEL: CD8
- Lamina propria
 - CD4:
95% CD45RO⁺
Peoliverasi terbatas
Helper terhadap sel B
 - Sel B → sel Plasma:
Produksi secretory IgA (sIgA)
IgA mukosa: dimer
IgA darah: monomer
Komponen secretory → Transport sIgA ke lumen:
→Transitosis

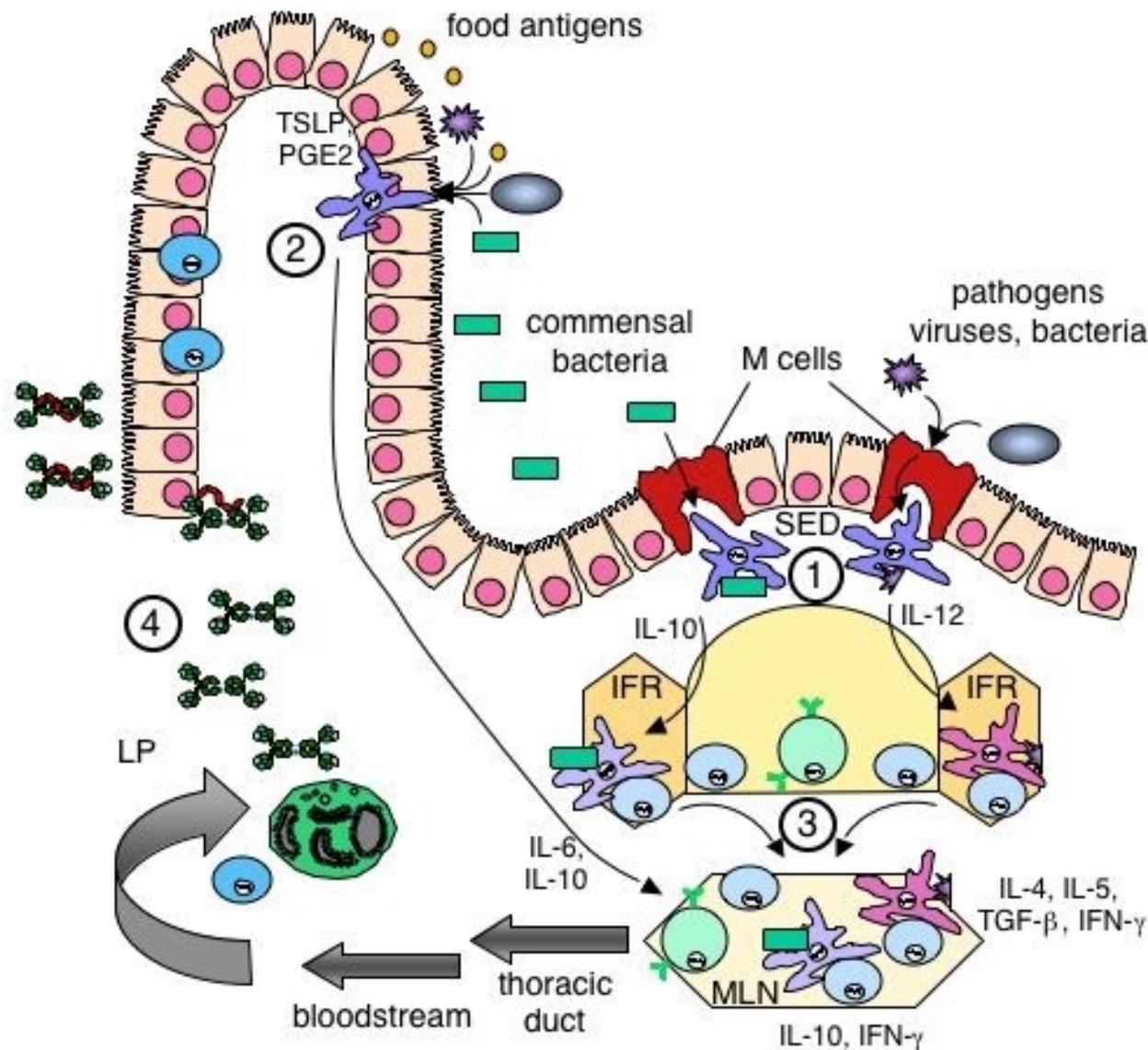
Fungsi slgA

- Inhibisi adesi mikroba
- Netralisasi virus dan toxin
- Aktivitas netralisasi katalitik dari enzim mikroba



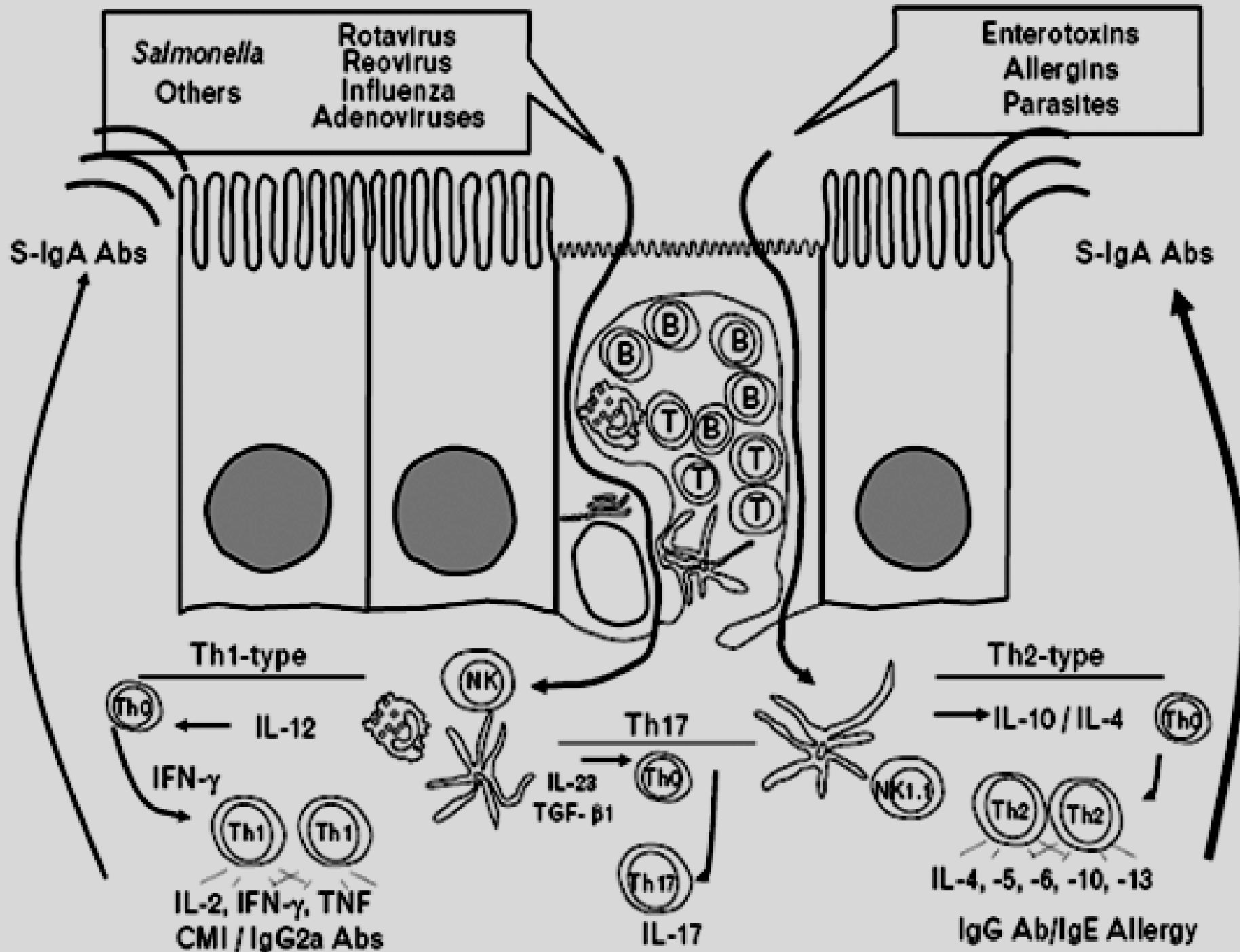
IgG

- Disekresi oleh sel plasma mukosa
- Degradasi oleh protease bakteri
- IgG utuh pada mukosa → mampu menetralisasi patogen → mencegah penyebaran



AKTIVASI Th1 DAN Th2

- ◎ Toxin cholera → menginduksi CD4R Th2 → sel plasma → sIgA dan IgG1 sistemik
- ◎ Rekombinan virus atau bakteri spt salmonela → menginduksi CD4R Th1 → IgG2a, dan sel penghasil IL-5,



Imunitas mukosa tipe 1 dan tipe 2

Tipe 1

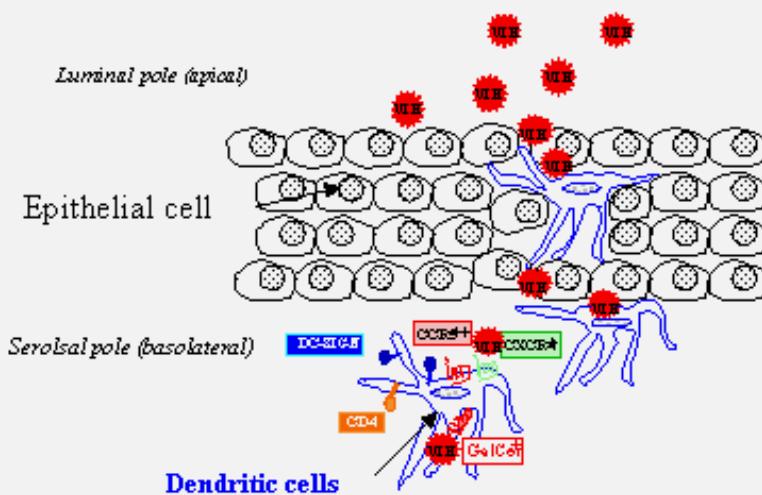
- Transitosis virus melalui epitel mukosa
- Sel dendrit → fagositosis → Limfosit CD4⁺

Tipe 2

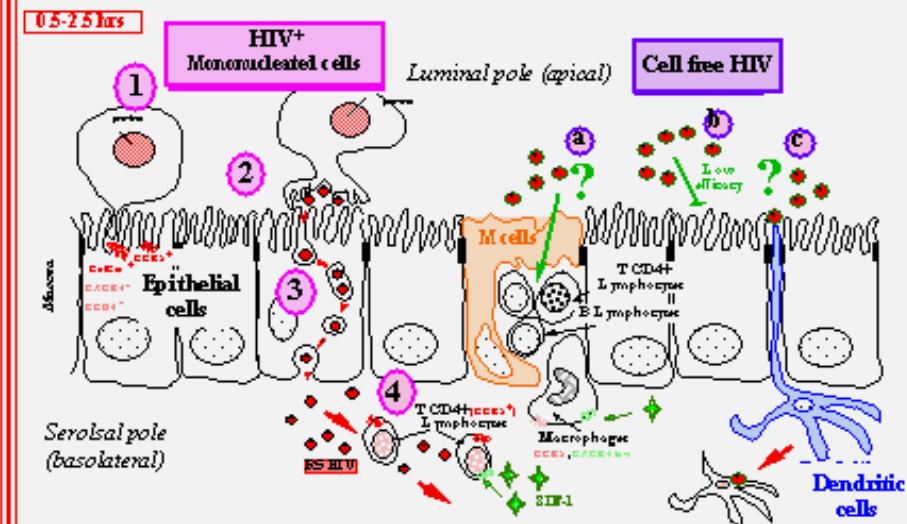
- Untuk melewati mukosa rectal, gastro-intestinal atau endocervix, sel teinfeksi virus membentuk sinaps
- Sinaps menginduksitransitosis partikel virus melalui lapisan epitelial
- → submukosa → infeksi menyebar
- Sel dendrit → mem fagosit virus → transfer pada CD4

Mucosal surfaces (gastro-intestinal, ano-rectal & genito-urinary tracts) are the main portal of entry for HIV

Pluristratified epithelium (vagina, anus, exo-cervix, foreskin)



Monostratified epithelium (gastro intestinal tract, rectum, endo-cervix)

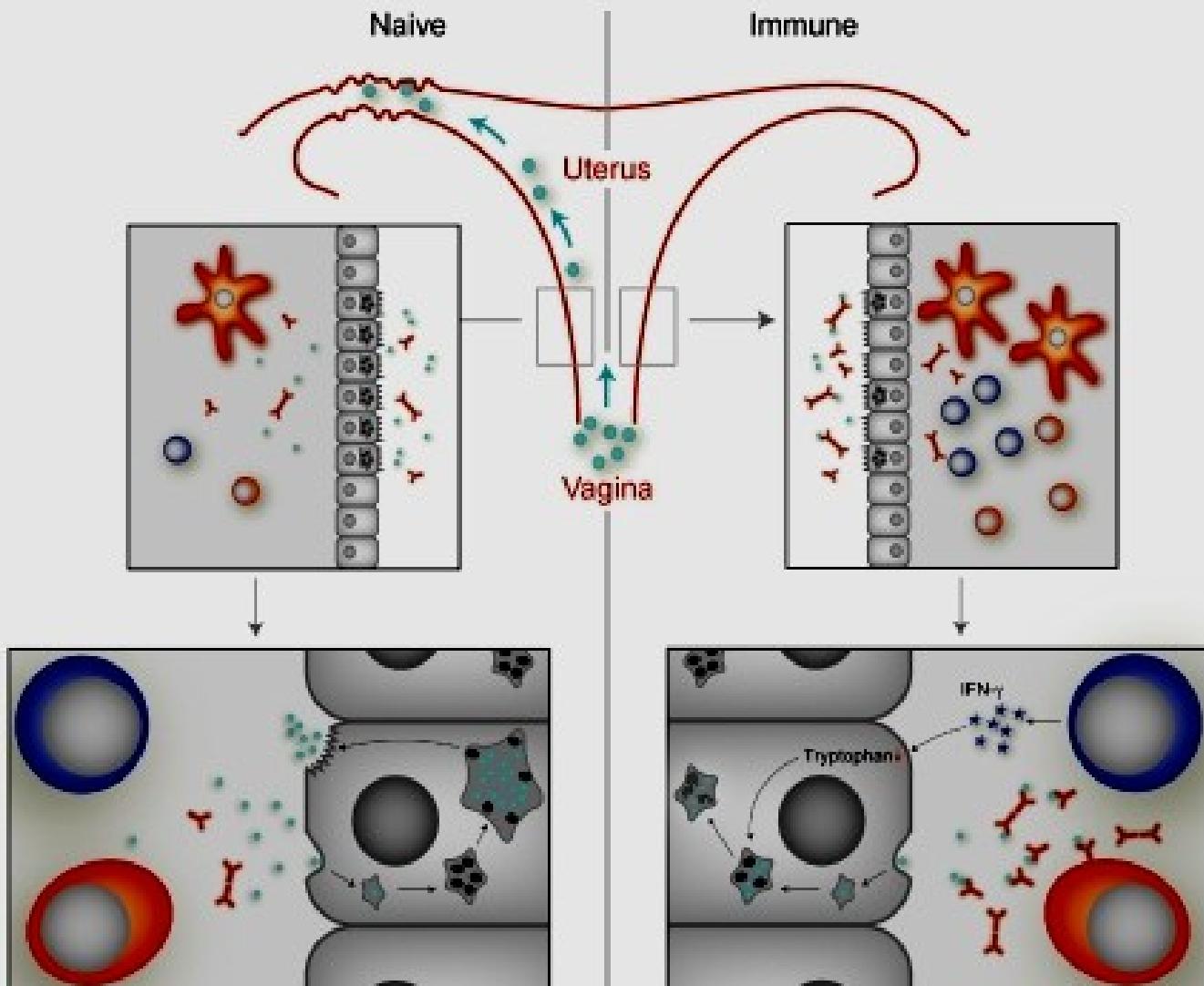


Mechanisms of HIV entry at mucosal site depend on the mucosal architecture

IMUNITAS MUKOSA PADA GENITAL WANITA

- PROTEKSI STD
- TIDAK ADA FOLIKEL LIMFOID
- DIPENGARUHI OLEH PERUBAHAN HORMONAL
- BAGIAN YANG STERIL DAN TIDAK STERIL
- IgG > IgA
- IgG → DARI SIRKULASI
- IgA → SEL PLASMA PADA LAMINA PROPRIA TUBA FALOPII,
ENDOMETRIUM, ENDOCERVIX DAN VAGINA
- SEL IMUNOKOMPETEN LAIN: MAKROFAG, LANGERHANS, DENDRIT,
LIMFOSIT T, TDP PD SUBMUKOSA
- LIMFOSIT INTRA EPITELIAL (IELs) & SUBEPITELIAL DL Σ > TDP PD ZONA
TRANSISIONAL CERVIX → UTK PROTEKSI DARI LINGKUNGAN EKSTERNAL
- PD MENSTRUASI LEVEL Ig CERVIX

CHLAMYDIA INFECTION



Epithelial cell

Chlamydia (RB)

Chlamydia (EB)



T cell

B cell

Antigen-presenting cell

T cell

B cell

IgG

IgA

$\text{IFN-}\gamma$

PROTEKSI V.S TOLERANS TERHADAP SPERMA

INOKULASI REGULER DAN BERULANG JUTAAN ANTIGEN ASING DARI SPERMA PADA WANITA AKTIF SEXUAL

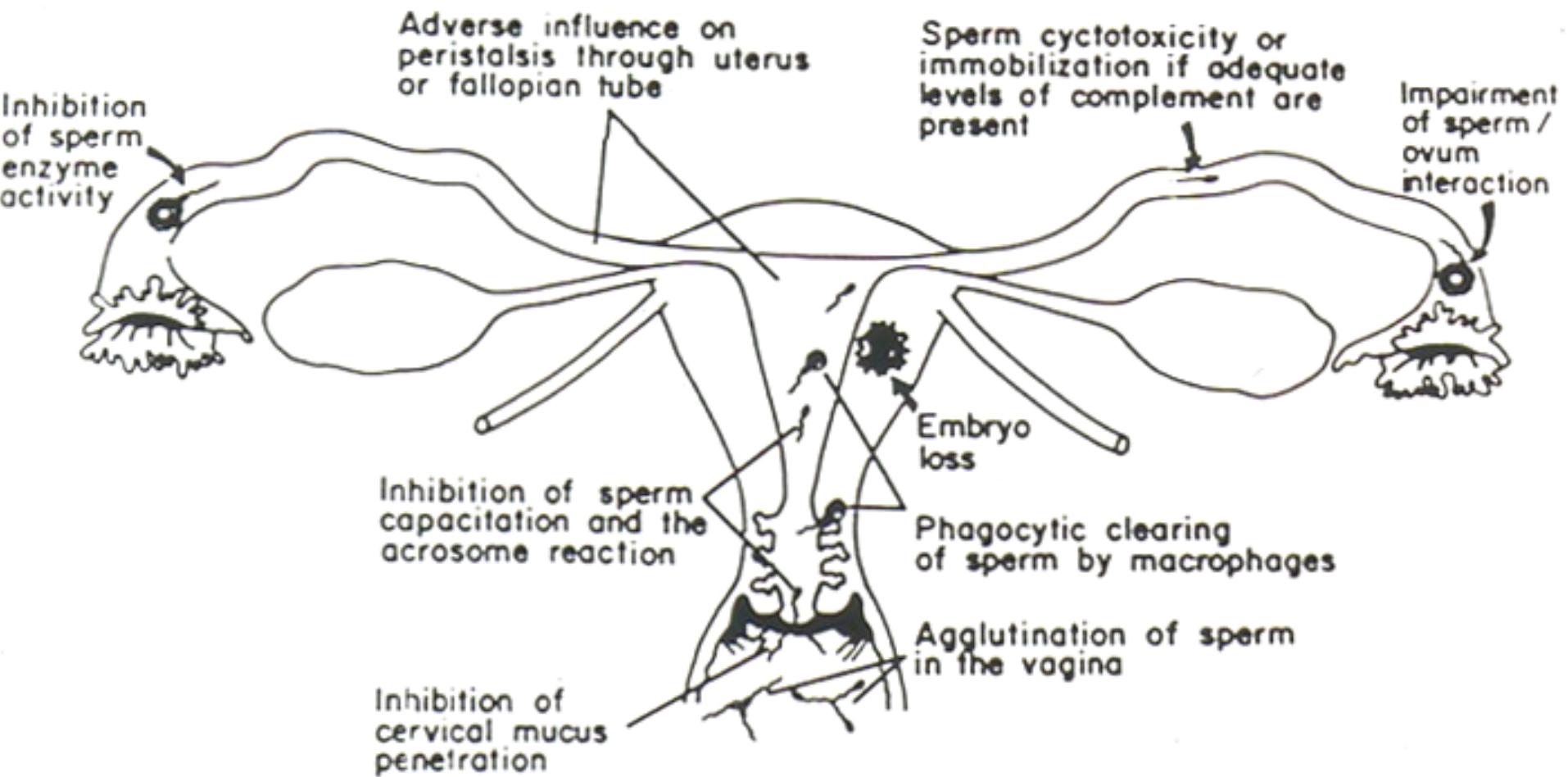


SISTIM IMUN PADA TRAKTUS GENITALIS WANITA TDK MEMBERIKAN RESPON THD ANTIGEN SPERMA KRN:

- EJAKULAT MGD FAKTOR INHIBISI RESPON IMUN
- IMUNITAS MUKOSA VAGINA DAN CERVIX YG UNIK DAN KHAS SHG TOLERANS THD SPERMA



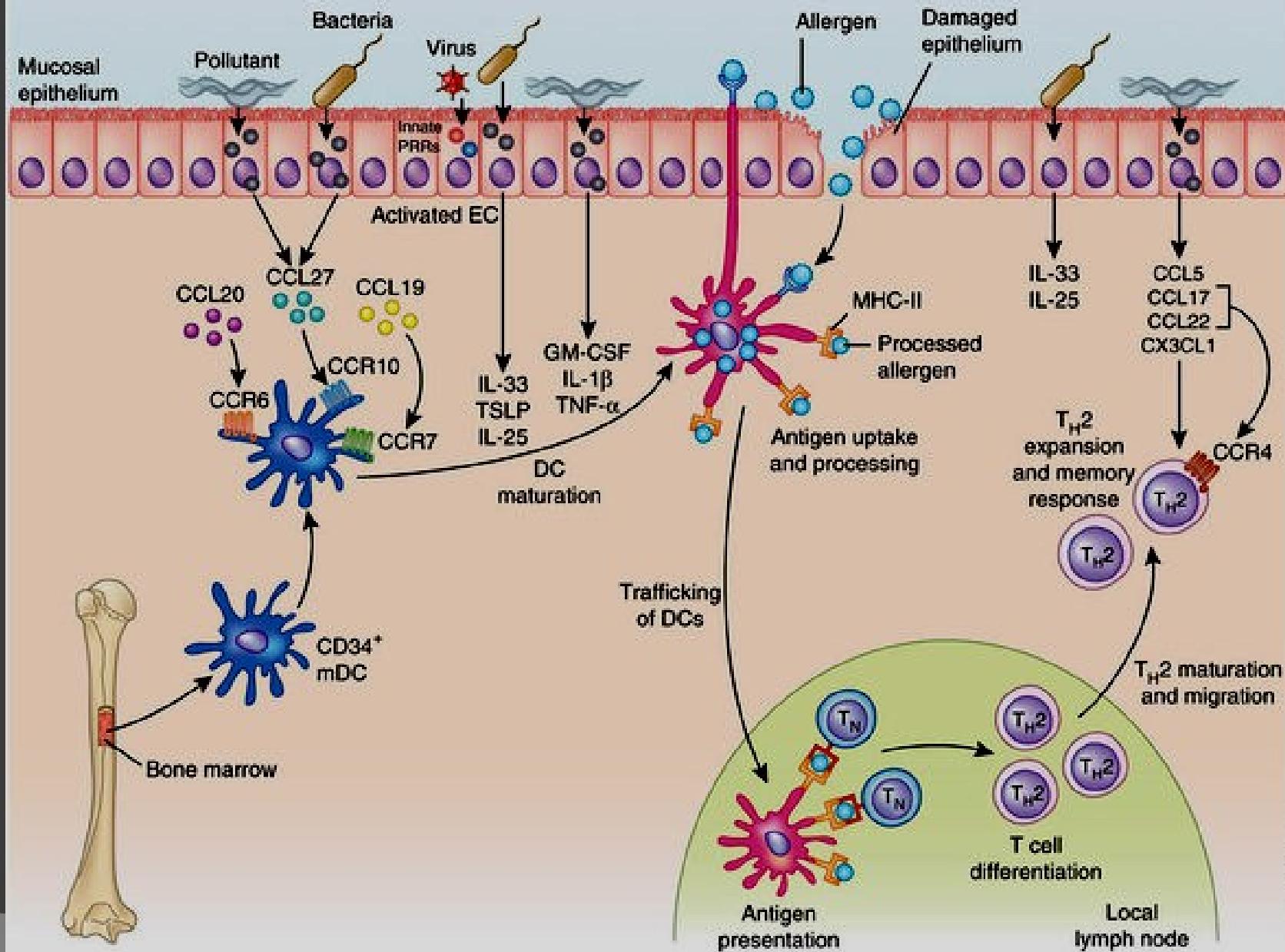
PROTEKSI → INTOLERANS → ANTIBODI ANTISPERMA



Efek antibodi-antisperma pada fungsi reproduksi organ genital perempuan

IMUNITAS MUKOSA TRAKTUS RESPIRATORIUS

- Luas area permukaan traktus respiratorius pada manusia dewasa: $\pm 70 \text{ m}^2$,
- Kontak langsung dengan lingkungan luar
- Imun-homeostasis belum sepenuhnya dimengerti
- Bakteri, virus, polutan, alergen, trauma sel → khemokin → aktivasi sel dendrit → migrasi ke limfonodus → Th2



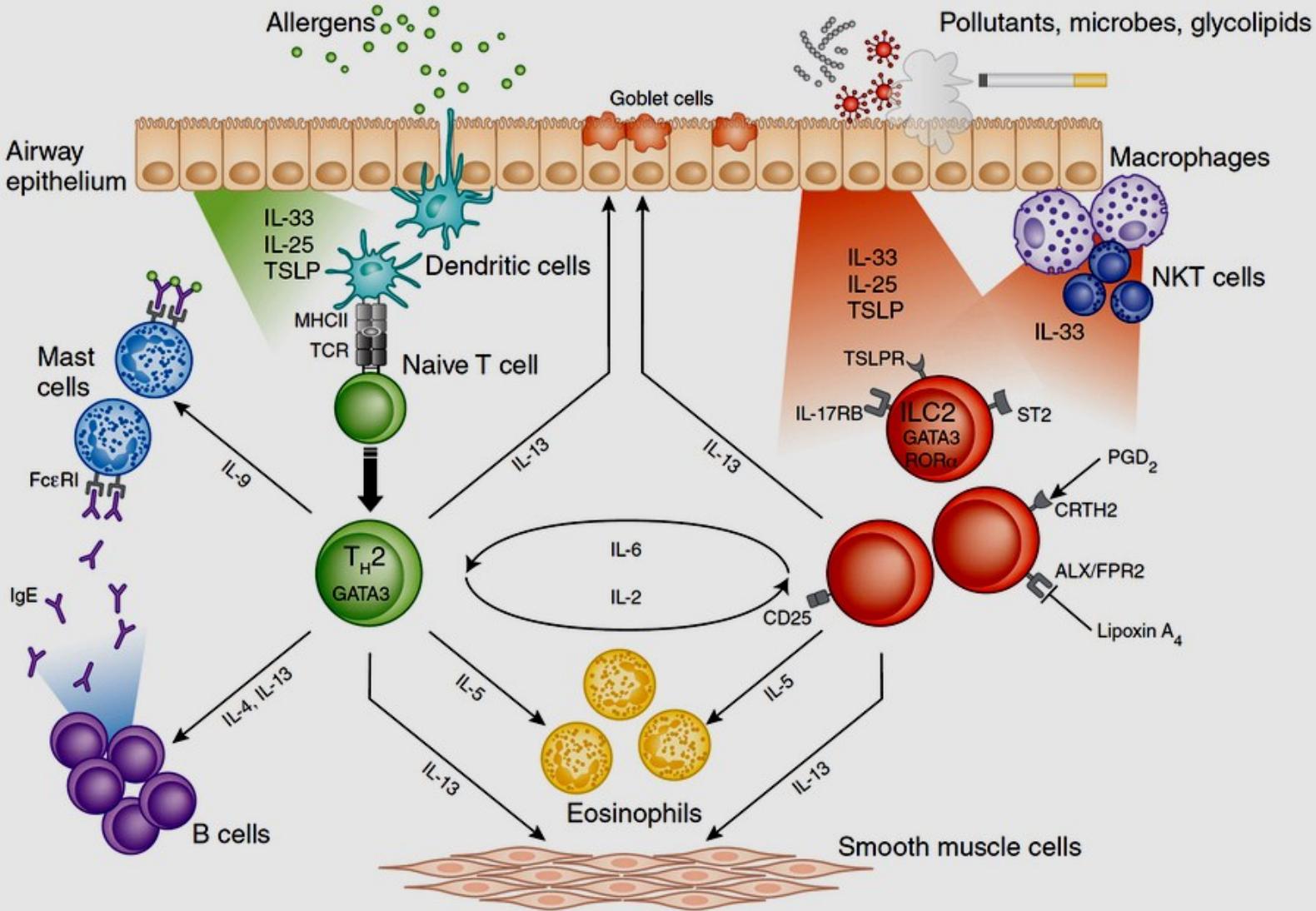
Respon Inflamasi Traktus respiratorius

Alergen

- sel dendrit → APC → CD4⁺
- Induksi Th2 → produksi IL-4, IL-5 dan IL-13
- Switching → IgE pada sel B
- eosinofilia pada saluran nafas → hipersekresi mukous

Polusi udara, mikroba dan glikolipid

- induksi pelepasan sitokin IL-33, IL-25, TSLP oleh sel epitel
- aktivasi ILC2 melalui reseptor (IL-17RB, ST2 and TSLPR).
- produksi IL-5 DAN IL-13
- eosinofilia, hipersekresi mukous, hiperreaktivitas saluran nafas



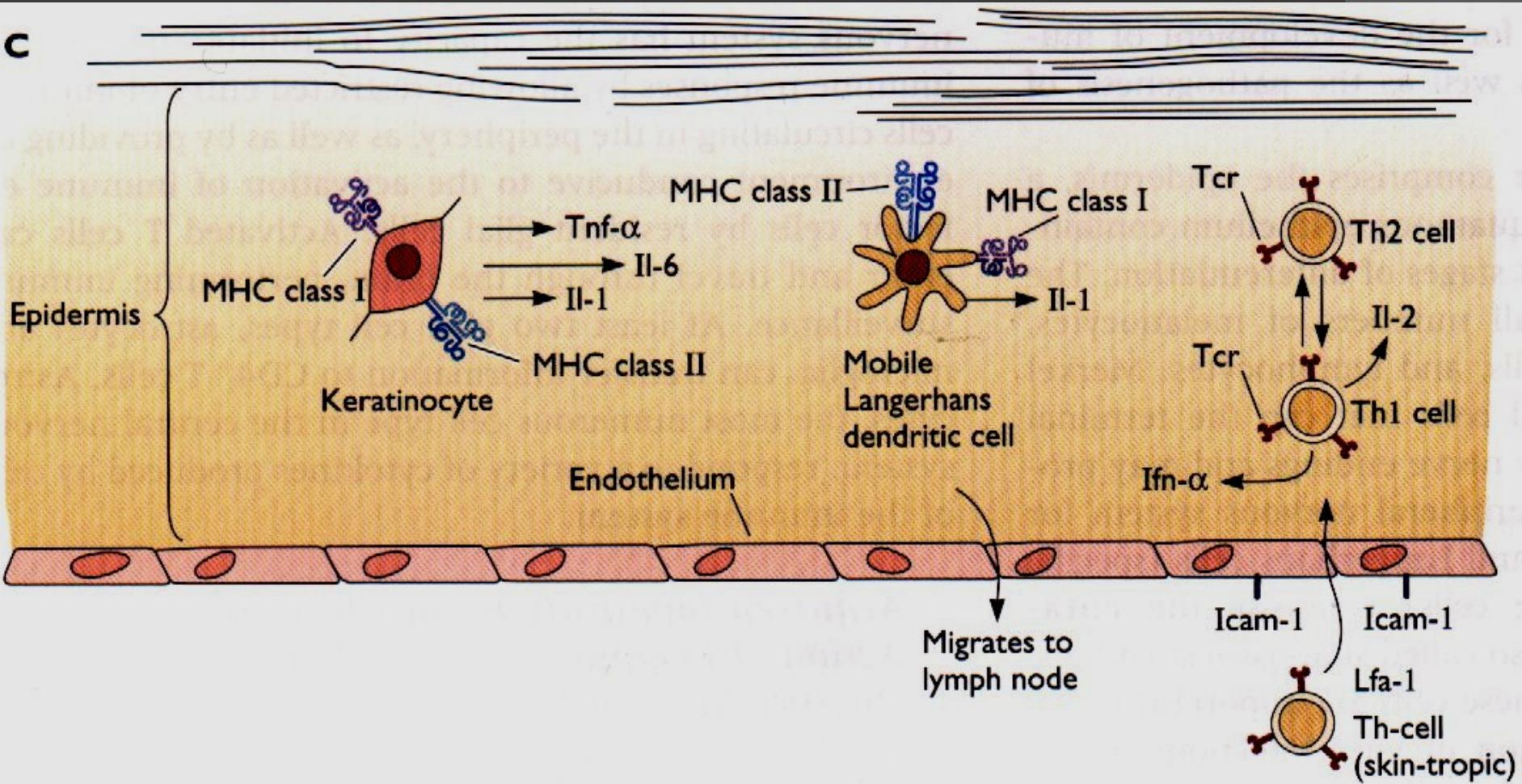
Allergic eosinophilic airway inflammation

Nonallergic eosinophilic airway inflammation

CRTH2 : chemoattractant receptor-homologous molecule diekspresikan oleh Th2
 ALX/FPR2, receptor for lipoxin A4; Fc ϵ RI, high-affinity receptor for IgE; GATA3, GATA binding protein 3; PGD₂, prostaglandin D₂; ROR α , retinoic acid receptor-related orphan receptor α

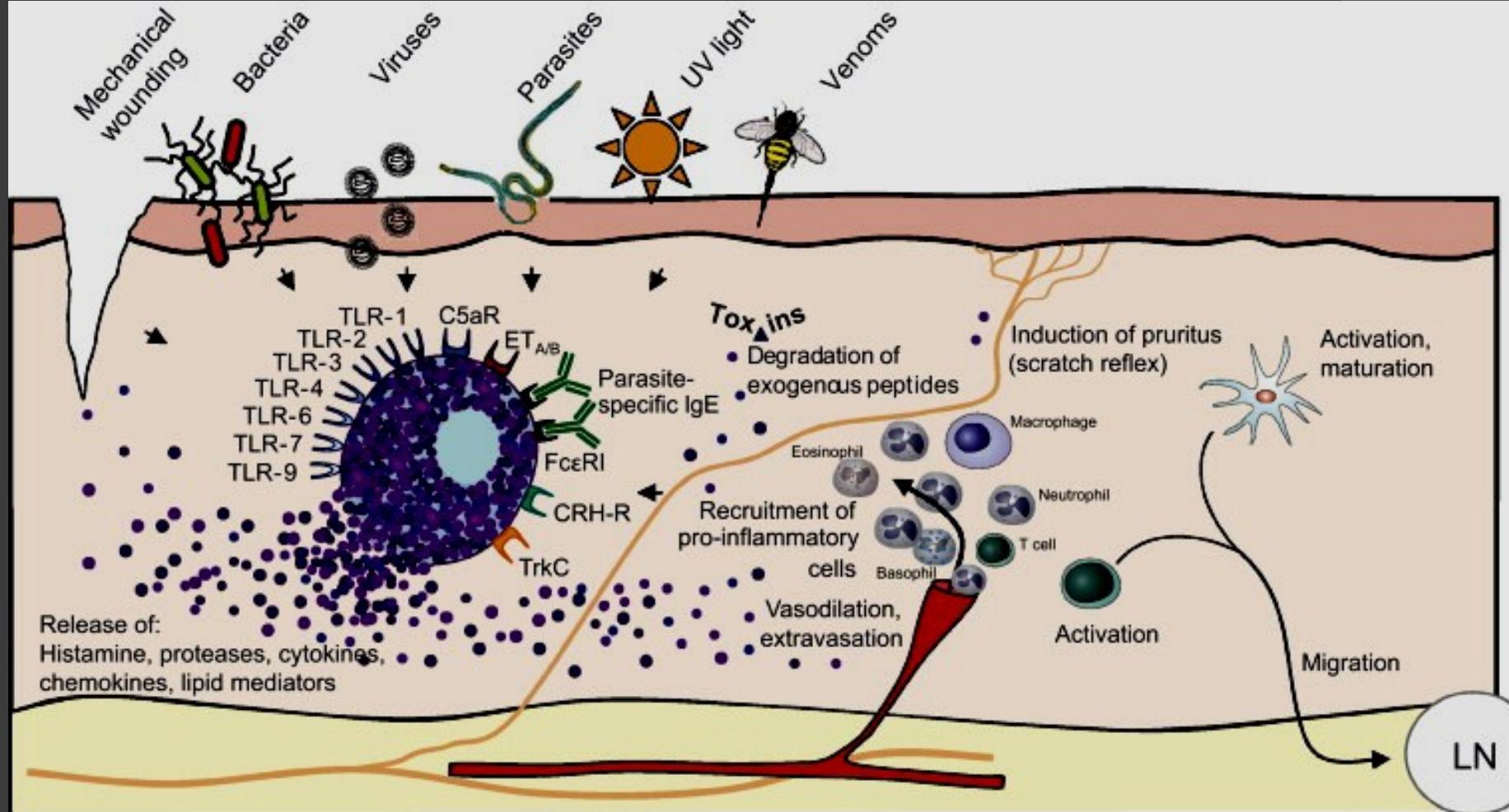
Imunitas Kulit

- Area luas
- Asam lemak sebasea, sekresi flora , lisozim → menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur
- Pada epidermis: Sel Langerhans, Keratinosit, sel T
- Keratinosit : Stimulus IFN- γ →
 - Sekresi Tnf- α , IL-1 and IL-6,
 - fagositik
 - MHC-I dan II → APC pada sel T dan B

C

Sel langerhans

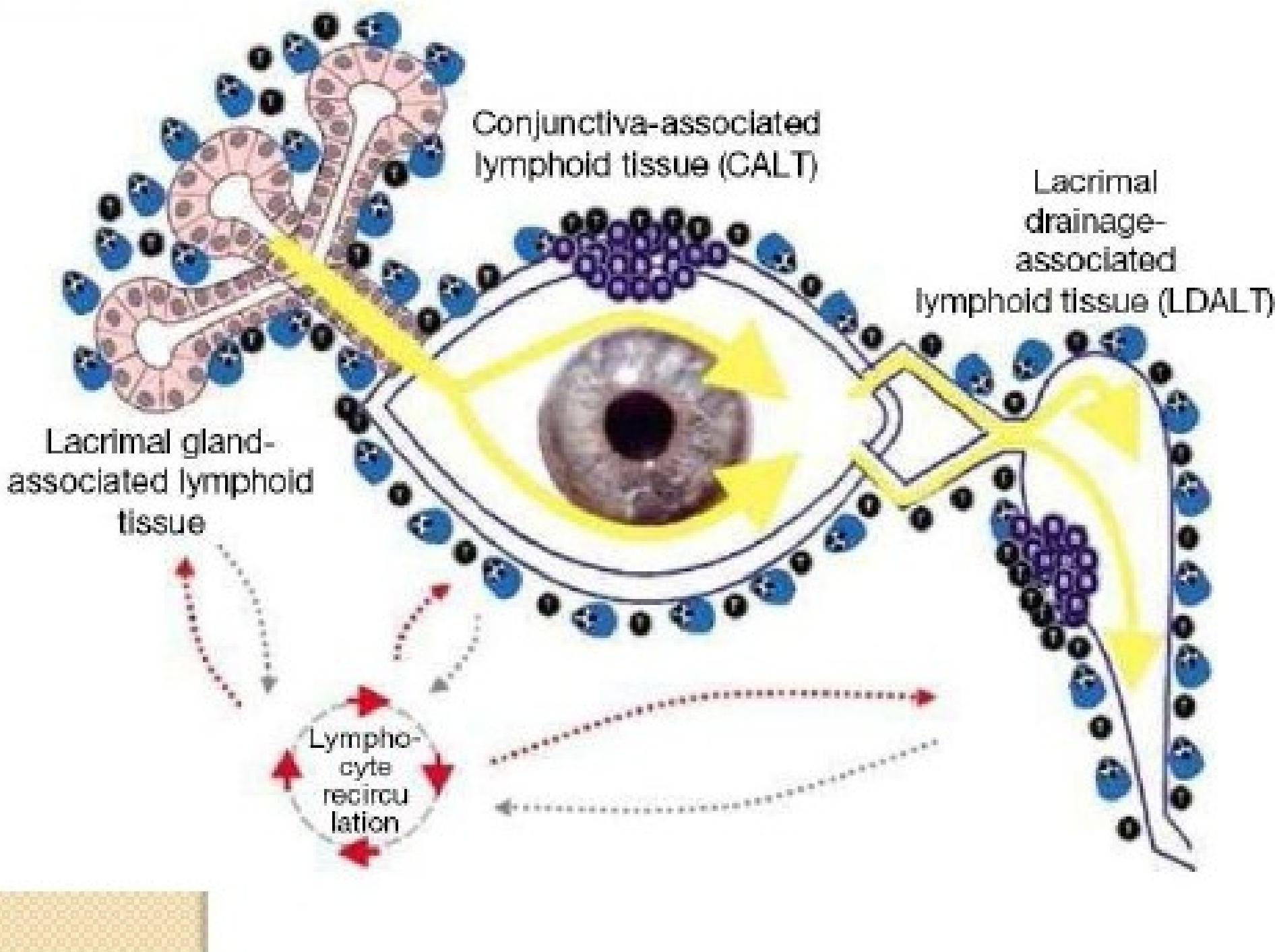
- Berperan penting pada sistem imun kulit
- Pada epidermis
- Memiliki MHC-I dan II → mengaktifasi dormant T cell
 - alergi
 - rejeksi skin graft
 - proses imunologi kulit lainnya
- Alergen, virus , skin graft → sel langerhans→ limfonodus → aktivasi Th→ respon imun sistemik
- Faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas sel langerhans
 - Sitokin interleukin-10
 - Radiasi UV
 - Phototherapy
 - Obat Immunosuppressive : seperti corticoids





ANATOMY OF THE IMMUNE SYSTEM AT THE OCULAR SURFACE

- TEAR FILM & INTEGRATED PROTEINS:
 - Specific IgA antibodies
 - Lysozymes : destroy bacterial cell wall
 - Lactoferrin : binds iron
 - Tear-specific prealbumin : scavenger of bacterial products
 - Angiogenin : antimicrobial effect within tear film
 - Others antimicrobial molecules to recruit leucocytes:
 - Specific leucocyte-protease inhibitor, Interleukin-8
 - IF-gamma-inducible protein, Macrophage inhibitory protein
 - IL-6, macrophage-CSF



TERIMA KASIH