

## CÉLULAS M (MEMBRANOSAS) DEL APARATO DIGESTIVO. SU ROL EN LA INICIACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE MUCOSA.

STELLA MARIS ROMA\*

*Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.*

### Resumen

La superficie mucosa del aparato digestivo expone una vasta superficie a numerosos antígenos potencialmente nocivos. Para prevenir la entrada masiva de dichos elementos, el epitelio y el tejido linfático han evolucionado en conjunto, formando la barrera mucosa. El GALT (tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal) se caracteriza por la producción de IgA y el desarrollo de respuestas inmunes predominantemente de tolerancia. Desde el punto de vista funcional se divide en sitios inmuno-efectores encargados de neutralizar o eliminar al antígeno, e inmuno-inductores, que concentran y transportan las macromoléculas antigénicas de manera controlada a las células inmunocompetentes. Las células M (membranosas), tapizan los folículos linfáticos de los sitios inmuno-inductores, son facilitadoras del pasaje antigénico a las células linfáticas subyacentes, a fin de inducir la respuesta secretora rica en IgA y la memoria inmunológica. En la actualidad ha aumentado el interés en el estudio de las células M como potenciales *targets* en el empleo de vacunas o medicamentos administrados por vía oral. Además, esta ruta podría ser una alternativa en la terapéutica de las enfermedades autoinmunes, considerando la tendencia a respuestas inmunes de tolerancia que se dan a nivel mucoso.

**Palabras clave:** Inmunidad mucosa, aparato digestivo, células M, GALT.

### Summary

*M (MEMBRANOUS) CELLS FROM THE GUT. THEIR ROLE INITIATING THE MUCOSAL IMMUNE RESPONSE.*

*The gut mucosa offers a vast interchangeable surface to various antigens derived from different sources such as foods, bacteria, viruses, parasites, etc. The epithelia and the lymphatic system have evolved together to prevent the excessive penetration of antigens, acting as a barrier that maintains the surveillance of the internal tissues and fluids. The GALT (gut associated lymphatic tissue) is functionally divided into two arms: the immune-effector sites, where antigens are neutralized or eliminated and the immune-inductive areas. In these latter zones antigens are concentrated and transferred in a controlled manner to the lymphoid tissue in order to induce the secretory immune response, with high levels of IgA and the immunologic memory. M (membranous) cells are found in simple epithelia over the lymphoid follicles of the GALT; they sample luminal antigens and pathogens to the leucocytes located in their baso-lateral pockets. To the membranous traffic of antigens, the M cells developed a special phenotype adapted to the macromolecular uptake: a special glycoconjugate composition in their apical membrane to facilitate the antigenic attachment, modified cytoskeleton that contributes to an efficient endocytosis and large pocket-like invaginations populated by lymphocytes, allowing these cells to be in closer contact with the antigenic matter. Actually exists a great interest in the study of M cells physiology, because they can be used as a "target" to orally administered drugs and vaccines. Besides,*

---

\* Dirección postal: Santa Fe 3100, 2000 Rosario, SF. Correo electrónico: stellaroma@uolsinectis.com.ar

*considering that the microenvironment of the gut mucosa favours tolerant immune reactions, this route could be another alternative to the autoimmune diseases therapy.*

**Key words:** Mucosal immunity, gut, M cells, GALT, MALT.

La mucosa del aparato digestivo expone una vasta superficie de intercambio (más de 100 m<sup>2</sup>), encontrándose en contacto con una amplia variedad de macromoléculas derivadas de diversas fuentes: alimentos, bacterias residentes, virus, parásitos, etc. Estos elementos pueden llegar a los tejidos internos o fluidos e inducir alteraciones locales o sistémicas.<sup>1</sup>

A fin de preservar la integridad del individuo, el sistema inmunológico y las células epiteliales de las superficies mucosas, han evolucionado conjuntamente para formar una barrera contra los agentes lumbinales.<sup>2</sup> La barrera mucosa es permeable a sustancias solubles como aminoácidos, azúcares simples, moléculas pequeñas, cuya absorción es imprescindible y en general impide la entrada masiva de macromoléculas, antígenos particulados y la mayoría de los microorganismos. Pero, a pesar de la impermeabilidad mencionada, es necesario que pequeñas cantidades de antígenos tomen contacto con el sistema inmune, para iniciar una respuesta inmune protectora. Esto se resuelve a través de la existencia de células epiteliales especializadas, denominadas células M (membranosas) cuya función es facilitar el pasaje y realizar el transporte controlado de antígenos a las células del sistema inmune, con el objeto de inducir su activación, proliferación, diferenciación y la memoria inmunológica.

El sistema de defensa mucoso, MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*, tejido linfoide asociado a las mucosas), actúa de manera sofisticada e independiente de los ganglios linfáticos. Se halla constituido por linfocitos T y B, células plasmáticas y células accesorias: macrófagos, células presentadoras de antígenos, eosinófilos, basófilos y mastocitos. Su denominación varía de acuerdo al sistema o aparato en cuestión, así el BALT es el tejido linfático asociado a los bronquios y el GALT al aparato digestivo. Las

diferencias entre los distintos sistemas mucosos no solamente son anatómicas, sino que también existen variaciones como respuesta adaptativa local a los antígenos que más frecuentemente debe enfrentar el sistema inmune en esos lugares; los antígenos inhalados son diferentes a los alimentarios, por ejemplo.

Puede afirmarse que gracias a la circulación linfocitaria a través del torrente sanguíneo todas las mucosas del organismo se encuentran interconectadas, formando en conjunto el sistema inmune mucoso común.<sup>3</sup>

De acuerdo a lo anteriormente referido, se focalizará la atención en el GALT. Este se caracteriza por:

a) Tendencia de los linfocitos B antígeno-activados a diferenciarse en células plasmáticas productoras de inmunoglobulina A (IgA) secretoria. La IgA, fundamentalmente en forma dimérica, se une al componente secretorio sintetizado por los enterocitos y el complejo se exocita a la superficie mucosa. Su rol es muy particular, ya que debe actuar en la luz de los órganos, donde los elementos son eliminados por la acción mecánica peristáltica. Los antígenos forman con la IgA inmunocomplejos que previenen la adhesión al epitelio o los hacen más vulnerables a la acción lisosomal.<sup>4</sup> Podría decirse que la IgA ubicada en el mucus forma una zona de inmunoexclusión pues aglutina antígenos en la malla mucosa e impide la adherencia de bacterias al epitelio.

b) Recirculación continua de linfocitos a través del torrente circulatorio o linfático. Existe una tendencia de los linfocitos a migrar selectivamente a los sitios mucosos de la economía.<sup>2</sup> Este movimiento regulado de linfocitos se denomina *homing* y permite que todo el sistema inmune mucoso común responda a una nueva llegada del antígeno, independientemente de cuál fue el sitio de entrada primario.

c) Producción de respuestas inmunes de tolerancia, más que de activación.<sup>2</sup> La supresión originada por el ingreso oral de antígenos trata de prevenir respuestas inmunes locales y/o sistémicas potencialmente destructivas. Pero este fenómeno no es

desarrollado por todos los antígenos administrados oralmente, así la toxina colérica y algunos lipopolisacáridos bacterianos eluden tal mecanismo.

Desde el punto de vista estructural y funcional, el GALT se encuentra organizado en dos compartimientos interrelacionados.<sup>3</sup> Los sitios inmuno-inductores se encargan de concentrar antígenos, facilitar su transporte, presentarlos a las células del sistema inmune y proveer los precursores de los plasmocitos secretores de IgA, así como también iniciar la memoria inmunológica. Las células inmunocomprometidas se trasladan por vía linfática a los ganglios linfáticos mesentéricos donde continúan su maduración y proliferación y de allí a los sitios inmuno-efectores. Estos últimos poseen la función de neutralizar, eliminar o rechazar el antígeno.

En los sitios mucosos inmuno-inductores existe una organización especial, con colecciones localizadas de tejido linfoide que protruyen hacia la luz del órgano llamadas placas. Estas se encuentran tapizadas por células epiteliales (FAE, epitelio asociado al folículo). El FAE se halla conformado por células inmaduras, células símil-enterocitos, escasas células caliciformes y células M. Estas últimas transportan los antígenos, envueltos en membrana, sin alterar en general sus epitopes a las células inmunes subyacentes. Por debajo del FAE se ubican los folículos linfoides (áreas B) y entre éstos se hallan las áreas interfoliculares, ricas en linfocitos T.

Las células M, con un fenotipo particular adaptado al traslado macromolecular, carecen de las enzimas relacionadas con la absorción de nutrientes, lo que remarca su rol primario en la inmunidad mucosa. Por lo tanto, si la barrera mucosa se encuentra intacta, las células M actúan como la única puerta de entrada a los antígenos particulados. Poseen pliegues baso-laterales o bolsillos en su membrana plasmática donde se alojan leucocitos mononucleares, con los cuales interactúan, facilitando el acercamiento de las células inmunocompetentes al contenido luminal. Estas últimas, por su parte, han llegado

a nivel intraepitelial gracias a los múltiples agujeros o *gaps* que posee la membrana basal y que permiten el recorrido bidireccional, es decir, su retorno al corion.<sup>5</sup>

Las macromoléculas y micro-organismos acceden fácilmente al FAE, debido a que en las placas el mucus superficial es escaso y con poros mayores que en el resto de la mucosa. Además las células M carecen de componente secretorio y por lo tanto no exocitan IgA a la superficie celular. Una vez que las macromoléculas entran en contacto con las células del FAE son endocitadas. Pero un paso previo es la adherencia de las mismas a la superficie celular. En esta etapa intervienen elementos especializados, como ciertas glucoproteínas y glucolípidos que permiten la adherencia de antígenos a la membrana plasmática. Actualmente se conoce que esta vía es explotada por algunos microorganismos para penetrar e infectar el organismo.<sup>5</sup>

Una vez captados los elementos en la porción apical celular, son transportados activamente en vesículas membranosas, sin modificación en general del contenido (pinocitosis-endocitosis), hasta la membrana basolateral y exocitados al espacio intercelular.<sup>6</sup>

Pero las células M, en el microambiente del GALT, además de facilitar el pasaje antigénico, colaboran en la respuesta inmune a través de la producción de interleuquina-1, indicando su co-participación en la proliferación de células T y B.<sup>7</sup>

En los últimos años ha crecido el interés por conocer la morfología y la fisiología del FAE, y en especial de las células M como su constituyente más diferenciado. Pese a que no existe certeza de los elementos implicados en la adherencia antigénica, debido a que existen abundantes diferencias entre especies, la relevancia de su estudio remarca la posibilidad de que estas células sea utilizadas como *target* de vacunas y fármacos administrados por vía oral. Ahondar el conocimiento sobre su fisiología aportaría datos sobre cuáles serían los vehículos más ventajosos de los medicamentos o vacunas (liposomas, complejos inmunoestimulantes lipofílicos, micropartículas reabsorbibles), así

como cuáles serían los mecanismos que estimulan su diferenciación, y además permitiría observar si el aumento en su número o mayor diferenciación se correlaciona con un mayor transporte del elemento en cuestión.

Desde hace tiempo se conoce que el microambiente local del aparato digestivo favorece las reacciones inmunológicas de tolerancia, modulando las respuestas sistémicas potencialmente nocivas. Dicha tolerancia se traduce en una falta de reacciones inmunológicas de rechazo hacia constituyentes habituales de nuestra dieta o la flora habitual no patógena del aparato digestivo. Esto podría ser aprovechado como una ventaja y otro recurso terapéutico de las enfermedades autoinmunes.

(Recibido: diciembre de 2003. Aceptado: febrero de 2004)

## Referencias

1. Siervo F, Pringault E, Simon Assman P, y col. *Transient expression of M-cell phenotype by enterocyte-like cells of the follicle-associated epithelium of mouse Peyer's patches*. *Gastroenterol* 119:734-43, 2000.
2. Abbas A, Lichtman A, Pober J. *Cellular and molecular immunology*, 4<sup>th</sup> edition. Saunders; Philadelphia, 2000. Chapter 2, pp 31-8.
3. Mc Ghee J, Kiyono H. *The mucosal immune system*. En: "Fundamental Immunology" (William Paul, ed), 4<sup>th</sup> edition. Lippincott-Raven; New York , 1998. Chapter 27, pp 909-44.
4. Sanderson I, Walker A. *Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update)*. *Gastroenterol* 104:622-39, 1993.
5. Mantis N, Frey A, Neutra M. *Accesibility of glycolipid and oligosaccharide epitopes on rabbit villus and follicle-associated epithelium*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278: 915-23, 2000.
6. Gebert A, Göke M, Rothkötter H, y col. *Mechanisms of antigen uptake in the small and large intestine*. *Z Gastroenterol* 38:855-72, 2000.
7. Pappo J, Mahalman R. *Follicle epithelial M cells are a source of interleukin-1 in Peyer's patches*. *Immunol* 78:505-7, 1993.