

Sistema inmune del cerdo

Morela de Rolo, Carmen de Noguera, Antonia Clavijo y Coromoto Alfaro

Investigadoras. Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas, Venezuela
mderolo@inia.gob.ve

SUMARIO

Introducción
Respuesta inmune
 Etapas
 Tipos
 Órganos
 Grupos celulares
 Linfocitos T
Tipos de respuesta inmune
 Respuesta humoral
 Respuesta celular
 Respuesta inmune a virus
Mecanismos de inmunidad
Respuesta inmune específica a virus
Estrategia de evasión de la respuesta inmune por parte de los virus
Consecuencias desfavorables de las respuestas inmunitarias contra los virus
Bibliografía consultada

Introducción

Los organismos están expuestos a distintas agresiones durante su vida y la defensa es llevada a cabo por los órganos y células que conforman el Sistema Inmune.

Podemos establecer como características de este sistema:

- Capacidad para diferenciar lo propio de lo ajeno.
- Especificidad de la respuesta.
- Memoria.

Respuesta inmune

Etapas

Para que ocurra la respuesta inmune en el cerdo se deben suceder una serie de eventos que comprenden:

- Reconocimiento del antígeno.
- Activación de la célula inmunocompetente.
- Fase efectora para la eliminación del antígeno.

Tipos

La respuesta inmune puede ser de dos tipos:

Inespecífica: referida a la inmunidad natural o innata con la cual nace el individuo, y en la cual participan mecanismos no inmunológicos (fagocitosis, activación de células NK, activación de la vía alterna del complemento, interferón, etc).

Específica (adquirida o adaptativa): se genera en respuesta a una sustancia extraña, la cual puede ser de tipo humoral mediada por Linfocitos B cuyo mecanismo efector es la producción de anticuerpos; o de tipo celular mediada por linfocitos T cuyo mecanismo efector es la lisis de la célula infectada.

Órganos

Al igual que el resto de los animales, los cerdos presentan unos órganos primarios donde ocurre el proceso de diferenciación de las células inmunocompetente (linfocitos) representados por: el timo donde se diferencian los linfocitos t y la médula ósea en mamíferos; y bursa de Fabricio en aves, donde se diferencian los linfocitos b. Igualmente, órganos secundarios donde ocurre la captación, el reconocimiento y procesamiento de los antígenos (sustancia capaz de inducir una respuesta inmune) representados por órganos encapsulados como el bazo y ganglios linfáticos, y órganos no encapsulados como el tejido linfoide asociado a mucosas y acúmulos linfoides cutáneos.

Grupos celulares

Existen diversos grupos celulares involucrados en la respuesta inmune como son:

- Monocitos, macrófagos.
- Linfocitos T y B.
- Neutrófilos.
- Células NK.
- Células dendríticas.
- Eosinófilos, basófilos, mastocitos.
- Plaquetas, eritrocitos.

Linfocitos T

Los Linfocitos T presentan subpoblaciones celulares con funciones diferentes, los Th Cooperadores o Helper (CD4+) contribuyen con la respuesta humoral y celular contra antígenos timodependientes (Ej. Proteínas), y los Tc Citotóxicos (CD8+) que van a mediar la respuesta inmune celular.

Los linfocitos colaboradores Th se diferencian en otras dos subpoblaciones que son los linfocitos Th1 y Th2. Por efecto de citoquinas sobre linfocitos Th se produce una polarización de la respuesta inmune hacia un incremento de la respuesta inmune mediada por células (Th1) que produce IL-2, INF- γ , o respuesta inmune humoral (Th2) que produce IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. El tipo de respuesta dependerá del agente infeccioso, lugar de la infección y lesiones.

La presentación de los antígenos a los linfocitos T cooperadores (Th) es realizado por células presentadoras de antígenos (APC), entre las cuales se encuentran células dendríticas, células de Langerhans, monocitos/macrófagos, linfocitos B, fibroblastos, células de Kupfer, células foliculares, astrocitos, células endoteliales; esta presentación ocurre en asociación con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad ó Antígenos de Leucocitos Suinos (SLA) de tipo I o II.

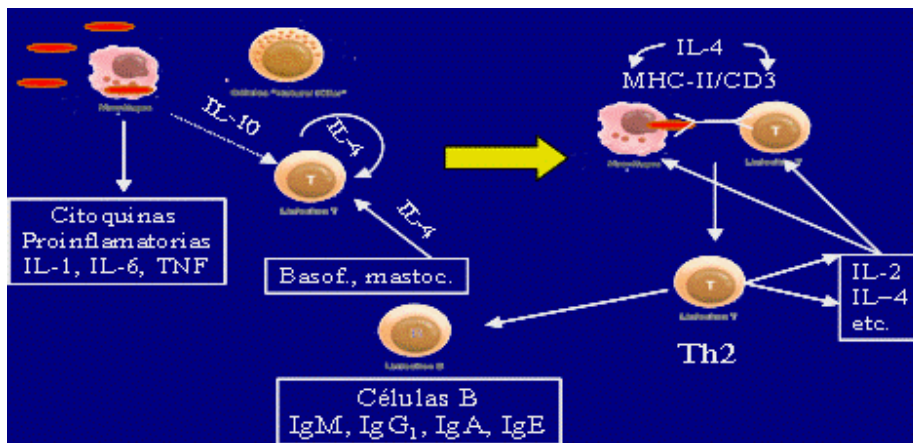
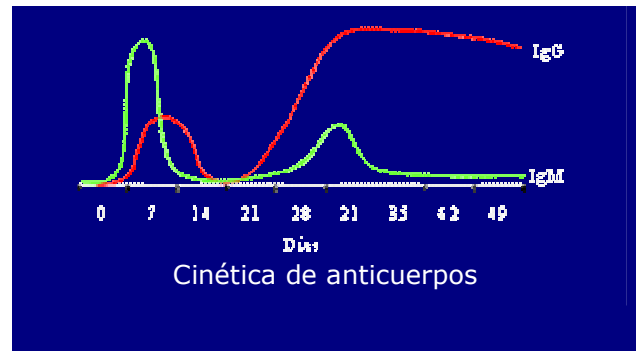
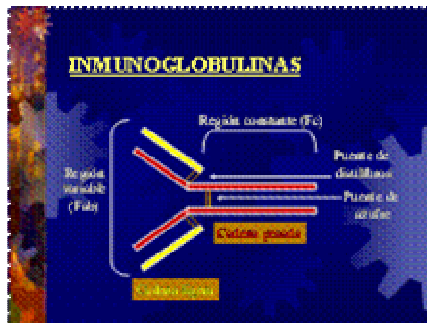
El reconocimiento de los determinantes antigénicos por parte del receptor antigénico de células T (TCR) o a través de la Inmunoglobulina de membrana que forma parte del Receptor de células B (BCR), se hará siempre y cuando dicho determinante antigénico sea expresado sobre la membrana de la CPA en asociación con moléculas del SLA I o II.

Tipos de respuesta inmune

La respuesta Inmune puede ser de tipo humoral (producción de inmunoglobulinas) IgA, IgE, IgG, IgM; o celular (inducción de la eliminación del linfocito T CD8). Se produce la activación de linfocitos T y B, hay la participación de células y anticuerpos para que ocurran procesos como seroneutralización, activación de la vía clásica del complemento, aglutinación, citotoxicidad. La respuesta inmune además puede constar de una respuesta primaria (rica en IgM) y, si es necesario, de una respuesta secundaria (rica en IgG).

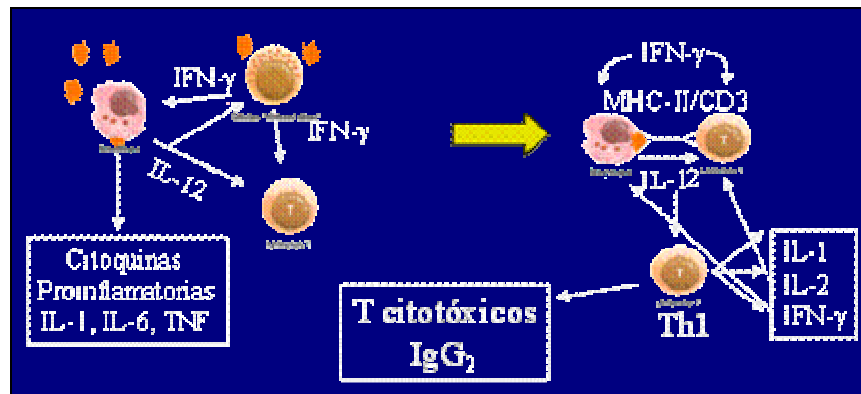
Respuesta humoral

Las inmunoglobulinas presentan una estructura de cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas unidas por puentes disulfuro y dos cadenas ligeras unidas por puentes de disulfuro. Cada cadena presenta una región constante (Fc) y una región variable (Fab) que reconoce al antígeno. Hasta el presente se han identificado en los cerdos cuatro tipos IgG, IgA, IgE e IgM; las cuales representan la respuesta efectora de los Linfocitos B. Juegan un papel importante en los procesos de neutralización de los antígenos y participan y contribuyen en otros procesos como son fagocitosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), activación del complemento, degranulación de neutrófilos, basófilos, eosinófilos y monocitos, participan en reacciones alérgicas y anafilácticas.



Respuesta celular

Las citoquinas son proteínas que actúan a bajas concentraciones y son elaboradas, en su mayoría, por las células que participan en la respuesta inmune, particularmente la subpoblación de linfocitos T. Ellas permiten la interacción de los componentes del sistema inmune. Las citoquinas actúan sobre diferentes poblaciones de células y tejidos, estimulan las células que participan en la respuesta inmune y en el crecimiento de células madres y precursoras (Stem cells). Son específicas y se unen a sus receptores en la superficie celular. Los receptores son glicoproteínas que transmiten señales al interior de la célula para inducir genes, favoreciendo producción de proteínas, proliferación celular, etc. En el cerdo han sido clonadas hasta el presente 19 citoquinas.



Respuesta inmune a virus

Los virus son microorganismos intracelulares obligatorios, que se replican dentro de las células usando la máquina de síntesis de proteína del huésped. Muchos virus entran a la célula huésped por unión a moléculas de la superficie de la célula normal, tres ejemplos bien conocidos son: HIV-1 se une a las moléculas CD4 de las células T del humano; el virus Epstein Barr se une al receptor tipo 2 del complemento (CD21) sobre las células B del humano y los rinovirus se unen a moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1 o CD54) expresada sobre varios tipos de células incluyendo el epitelio aéreo.

Después que los virus entran a las células pueden causar daños en los tejidos y enfermedad por varios mecanismos. La replicación viral interfiere con la síntesis normal de proteínas celulares y con su función, produciendo daño y finalmente la muerte de las células infectadas. Cuando ocurre este tipo de efecto viral se dice que la infección es lítica, porque causa la muerte de la célula infectada. Virus no citopáticos pueden causar infección latente durante este proceso, ellos residen en las células huésped y producen proteínas que son extrañas al organismo y estimulan la inmunidad específica. Estas células infectadas son reconocidas y lisadas por linfocitos T citotóxicos específicas al antígeno viral. Las proteínas virales liberadas pueden estimular reacciones de hipersensibilidad retardada.

Mecanismos de inmunidad

Hay dos principales mecanismos de inmunidad natural contra el virus:

1. **La infección viral:** estimula directamente la producción de interferón tipo I por la célula infectada, éste inhibe la replicación viral.
2. **Las células natural Killer (NK):** lisan una amplia variedad de células infectadas viralmente; éste es uno de los principales mecanismos de inmunidad contra virus al inicio de la infección, antes de que la respuesta inmune específica se haya desarrollado.

Respuesta inmune específica a virus

La inmunidad a los procesos virales es medida por una combinación de mecanismos inmune humoral y celular. Los anticuerpos específicos son importantes en la defensa contra los virus al inicio del curso de la infección. Los anticuerpos neutralizantes se unen a las proteínas de la envoltura o de la cápside y previenen la unión y entrada del virus a la célula huésped. Los anticuerpos opsonizantes incrementan el proceso de fagocitosis para la clasificación viral. La inmunoglobulinas tipo IgA secretoras son importantes para la neutralización de virus que penetran por la vía respiratoria o por el tracto intestinal. La activación del complemento puede participar en la inmunidad viral mediada por anticuerpos, principalmente, promoviendo la fagocitosis y posiblemente por la lisis directa de virus con envoltura lipídica.

Es importante enfatizar que los anticuerpos son efectivos contra el virus antes de que ellos entren a las células o puedan bloquear el esparcimiento célula-célula, pero cuando el virus está intracelular es inaccesible a los anticuerpos. La capacidad neutralizante de los anticuerpos en ensayos *in vitro* muestra poca o ninguna correlación con la capacidad protectora en vivo. Considerando estos puntos se puede pensar que los anticuerpos son importantes en la inmunidad a los virus, pero no son suficientes para eliminar la mayoría de las infecciones virales.

El principal mecanismo de la inmunidad específica contra las infecciones virales establecidas es la medida por linfocitos T citotóxicos, definidas como CD⁸⁺ y son capaces de reconocer antígenos virales sintetizados endógenamente y que se presentan en asociación con moléculas de la clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) sobre cualquier tipo de célula. La diferenciación de las células CD⁸⁺ requiere de citoquinas producidas por linfocitos CD⁴⁺ (helper o cooperadores), los cuales reconocen antígenos virales asociados con moléculas de la clase II de CMH. El efecto antiviral de las células T citotóxicas se deben a la lisis de las células infectadas, estimulación de enzimas intracelulares que degradan el genoma viral y secreción de citoquinas con actividad de interferón.

En algunas infecciones con virus no citolíticos, las células T citotóxicas pueden ser responsables de daños en los tejidos. El ejemplo más claro es la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica, el cual induce inflamación de las meninges del cordón espinal. El virus infecta la células meníngeas pero no las daña, se estimula la células T citolíticas que lisan estas células meníngeas infectadas en un intento del organismo de controlar el proceso infeccioso viral.

Las infecciones virales y la respuesta inmunológica pueden involucrarse para producir enfermedad autoinmune por dos vías diferentes: primero, que se formen complejos inmunes circulantes los cuales se depositan en los vasos sanguíneos conduciendo a una vasculitis destructiva; segundo, algunos virus contienen secuencias de aminoácidos homólogas a las presentes en los antígenos propios, lo cual puede conducir a una respuesta inmune contra estos antígenos propios del individuo, desarrollándose una enfermedad autoinmune.

Estrategia de evasión de la respuesta inmune por parte de los virus

Los virus han desarrollado diferentes mecanismos para evadir el reconocimiento de los mismos por parte de los anticuerpos, siendo una muy importante la vacunación antigénica.

Esto involucra regiones que mutan sobre proteínas que son normalmente "blanco" de los anticuerpos. Esta variación antigénica es vista en virus como la inmunodeficiencia humana (HIV), la fiebre aftosa, influenza.

Los anticuerpos pueden remover antígenos virales de la membrana plasmática por "camping". El herpesvirus codifica glicoproteínas con actividad de receptor para el Fc de la IgG. Esta estrategia puede interferir con la activación del complemento y bloquea la acción antiviral de los anticuerpos.

Algunos virus (Epstein-Barr, adenovirus) producen sus propios mecanismos de defensa contra la acción del interferón, produciendo cortas secuencias de RNA que compiten por la proteína quinasa e inhiben la activación de esta enzima. Otros virus (adenovirus, citomegalovirus) codifican proteínas que son capaces de inhibir el transporte de moléculas de las clases I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) a la membrana celular, evitando el reconocimiento por parte de las células T citotóxica, para lo cual es necesario la presencia de las moléculas de CMH.

Algunos genomas virales codifican productos homólogos a receptores de citoquinas o las mismas citoquinas. Formas solubles a interleuquina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (FNT) y receptores para el interferón gamma (IFN-gamma) son secretados de las células infectadas y pueden destruir la actividad de las citoquinas locales. El virus Epstein-Barr codifica a un homólogo de la interleuquina -10 (IL-10), la cual inhibe la función accesoria de los macrófagos y la producción de citoquinas incluyendo IL-1, FNT e IL-2 por parte de los macrófagos. El resultado es una inhibición de la respuesta de las células TH1 (linfocitos T Cooperadores o helper tipo 1) a los antígenos presentados por los macrófagos.

Consecuencias desfavorables de las respuestas inmunitarias contra los virus

En ocasiones estas respuestas pueden presentar desventajas. Por ejemplo, el virus sincitial respiratorio de los bovinos (SRV) puede inducir en el ganado infectado una respuesta específica de IgE, lo que puede ocasionar que aparezca una reacción de hipersensibilidad de tipo I, ya que existe una relación directa entre el valor de IgE y la gravedad de la enfermedad que produce, en algunos animales, el virus sincitial respiratorio.

La destrucción de las células infectadas por virus a través de una acción de anticuerpos, se clasifican como acción de hipersensibilidad de tipo II, y aun cuando en condiciones normales es beneficiosa, puede exacerbar las enfermedades por virus. Por ejemplo, la administración pasiva de anticuerpos a animales que padecen la enfermedad de las Aleutianas del visón puede aumentar la gravedad de la lesiones. La encefalitis desmineralizante que se suele ver en el moquillo canino puede ser una forma de hipersensibilidad de tipo II, ya que la mayor parte de los animales que presentan este síndrome tiene anticuerpos contra las proteínas de la mielina, y el temor de dichos anticuerpos se relacionan con la importancia de las lesiones. Puede demostrarse *in vitro* la participación activa de dichos anticuerpos en el síndrome desmielinizante, ya que algunos sueros obtenidos de perros afectados pueden producir desmineralización en los cultivos de células del cerebro canino. La encefalitis de los perros de

edad madura, siendo una enfermedad que ocurre en esta especie en las edades intermedias, podría ser una variante de esta lesión posterior al moquillo.

Las lesiones de tipo III (por complejo inmunitario) acompañan con mucha frecuencia a las enfermedades virales, y en especial aquellas en las que existen viremia prolongada. Por ejemplo, la glomerulonefritis por depósitos de complejos inmunitarios en los glomérulos es una complicación frecuentemente de la anemia infecciosa equina, la enfermedad de las Aleutianas de los visones, la leucemia de los felinos, el cólera crónico de los cerdos, la diarrea mucosa viral de los bovinos, las infecciones caninas por adenovirus y peritonitis infecciosa de los felinos. En la anemia infecciosa de los equinos, la enfermedad de las Aleutianas del visón, la fiebre catarral maligna y quizás en la arteritis viral equina, se observa una vasculitis generalizada causada por el depósito de complejos inmunitarios a lo largo del sistema vascular.

En los perros infectados con adenovirus canino 1 (hepatitis infecciosa), se ha publicado una uveítis por complejos inmunitarios y además una glomerulonefritis focal. A esto se le llama "ojo azul", uveítis transitoria que se ve en los perros infectados, así como en los que se han vacunado con adenovirus vivos atenuados. Este cuadro se debe a la formación de complejos de virus y anticuerpos en la cámara anterior del ojo y en la cornea, los cuales fijan el complemento y producen la consecuente acumulación de neutrófilos. Estos últimos liberan enzimas que lesionan las células del epitelio corneano, y producen edemas y opacidad del mismo. Este trastorno se resuelve de manera espontánea cerca de 90% de los perros afectados.

Por último, son muchas las enfermedades virales que se acompañan de episodios de urticaria. La patología de los mismos es compleja, pero pueden reflejar una hipersensibilidad de tipo II, III, o aun de tipo IV del huésped, principalmente como respuestas a la presencia de antígenos virales de la piel.

Bibliografía consultada

Abul Abbas y Andrew Lichtman. 2004. Inmunología Celular y Molecular. 5ª Edición Elsevier España

Sioly Mora de Orta y José Corado Inmunología Actual. Primera Edición Universidad de Carabobo 2003

Tizard Ian. 2002. Inmunología Veterinaria. Sexta Edición McGraw Hill Interamericana
Disease of swine. 1999. (8^{va} edition) Ames, Iowa. Iowa State University Press.

Este artículo fue revisado y avalado para su publicación por: