

# INMUNIDAD DE LA GLÁNDULA MAMARIA Y SUSCEPTIBILIDAD DE MASTITIS

La capacidad de las vacas para resistir el establecimiento de la mastitis está relacionada, en parte, con la eficiencia de su sistema inmune.

LORRAINE M. SORDILLO

College of Veterinary Medicine Michigan State University (Ponencia presentada en el XIX CONGRESO ANEMBE )

Sin embargo, muchos aspectos de las defensas mamarias bovinas innatas y adquiridas no son óptimos en el periodo de transición lo que contribuye al aumento de la gravedad y la duración de la mastitis (Aitken et al., 2011). Los problemas de salud que se dan durante este tiempo pueden afectar en gran medida la eficiencia productiva del ganado lechero en la siguiente lactación. Por tanto, no es sorprendente que esfuerzos considerables de investigación se hayan centrado en definir cómo las defensas del huésped cambian como consecuencia del ciclo de lactación y en comprender esos factores que pueden llevar a la disfunción inmune durante este periodo crítico (Sordillo y Streicher, 2002, Aitken et al., 2011). El sistema inmunitario consta de una variedad de componentes y procesos biológicos que sirven para proteger a las vacas lecheras de los patógenos causantes de la mastitis. Las funciones primarias del sistema inmune mamario son prevenir la invasión microbiana de la ubre, eliminar las infecciones existentes y otras fuentes de lesión celular, y recuperar la función normal de los tejidos hasta su función normal. En las vacas, el sistema inmunológico utiliza una red multifacética de factores físicos, celulares y solubles para facilitar la defensa frente a una gran variedad de desechos microbianos. Este sistema integrado de mecanismos de defensa está muy regulado para mantener un delicado equilibrio entre la activación de la inmunidad necesaria para prevenir el establecimiento de enfermedades y la resolución de la actividad una vez que la amenaza de invasión ha pasado. Este trabajo ofrecerá una breve visión general del sistema inmune mamario, describirá cómo unas respuestas inmunológicas subóptimas pueden fracasar a la hora de prevenir la mastitis y señalará las estrategias actuales para optimizar las respuestas inmunes de las vacas lecheras durante las épocas de mayor susceptibilidad a la enfermedad.

## VISIÓN GENERAL DEL SISTEMA INMUNE

El sistema inmunitario de la glándula mamaria utiliza una red compleja y dinámica de mecanismos de defensa que se pueden separar convenientemente en dos categorías distintas: inmunidad innata e inmunidad adaptativa o adquirida (Tabla 1). Tanto dentro de la inmunidad innata como de la adaptativa, los mecanismos de defensa se pueden clasificar en barreras físicas, inmunidad mediada por células, e inmunidad soluble o humoral.

## INMUNIDAD INNATA

El sistema inmune innato es el mecanismo de defensa del huésped dominante en la glándula mamaria. La inmunidad innata incluye los componentes no específicos del sistema inmunitario que pueden responder a los microbios infecciosos de manera genérica. Los componentes de la inmunidad innata constituyen la primera línea de defensa contra los patógenos invasores, puesto que ya están presentes o se activan rápidamente en el lugar de la exposición. Dependiendo de la eficiencia de las defensas innatas, los microbios pueden ser eliminados en cuestión de minutos o de horas después de la invasión. Esta línea inicial de defensa puede ser tan rápida y eficiente que puede no haber cambios notables en la cantidad o calidad de la leche como consecuencia de la invasión microbiana intentada. Debido a su naturaleza no específica, sin embargo, los mecanismos inmunitarios innatos no aumentan por la exposición repetida a la misma agresión. Los componentes del sistema inmune innato incluyen barreras físicas y mecánicas de la punta del pezón, fagocitos, y varios mediadores solubles (Tabla 2).

## INMUNIDAD ADAPTATIVA

Tabla 1. Categorías del Sistema Inmune

| Inmunidad Innata                         | Inmunidad Adaptativa                      |
|--|---|
| Respuesta no-específica o genérica       | Respuesta específica al antígeno          |
| Inmediata después de la exposición (min) | Retardada después de la exposición (días) |
| Barreras físicas y mecánicas             | No tiene barreras físicas/mecánicas       |
| Factores celulares y solubles            | Factores celulares y solubles             |
| No tiene memoria inmunológica            | Memoria inmunológica                      |
| Inflamación                              | Respuesta de anticuerpos (vacunas)        |

La respuesta inmune adaptativa se dispara cuando los mecanismos inmunológicos innatos fallan a la hora de eliminar un patógeno. La respuesta inmune adaptativa se caracteriza por la generación de linfocitos específicos para antígenos y células de memoria con la capacidad de reconocer los determinantes antigénicos específicos de un

patógeno. Cuando las células huésped y los tejidos son re-expuestos al mismo antígeno, se produce un estado elevado de reactividad inmune como consecuencia de la memoria inmunológica y la expansión clonal de células efectoras específicas de antígeno. Una respuesta inmune de memoria sería mucho más rápida, considerablemente más fuerte, más duradera y, a menudo, más efectiva en la eliminación de patógenos invasores en comparación con una respuesta inmunitaria primaria. En contraste con la respuesta inmunitaria innata, la inmunidad adaptativa puede tardar días en desarrollarse por la expansión clonal de los linfocitos B y T específicos para el patógeno invasor.

Una característica sorprendente del sistema inmunológico es la capacidad que tiene un huésped de reconocer y responder a los billones de antígenos únicos que se pueden encontrar. También es importante que no se dé una respuesta inmune específica inapropiada contra los propios antígenos del huésped. Por esta razón, el sistema inmune es capaz de distinguir los antígenos propios de los extraños y reaccionar selectivamente

**Tabla 2.** Componentes de la Inmunidad Innata (I)

|  | Factor  | Funciones principales  |
|--|---|--|
|  | <b>Barreras físicas</b>   | <b>El final del pezón se bloquea y atrapa a los microbios</b>    |
|  | <p>Como los patógenos tienen que conseguir entrar en la glándula mamaria para causar la mastitis, la punta del pezón es considerada la primera línea de defensa localizada contra las bacterias invasoras. La punta del pezón tiene músculos esfínter que rodean la abertura de la punta del pezón y mantienen un cierre hermético entre ordeños para dificultar la entrada de bacterias. El conducto mamario también está recubierto de queratina que deriva del tejido epitelial de revestimiento. La acumulación de queratina puede proporcionar una obstrucción física para las bacterias, sobre todo durante el período no lactante cuando el conducto puede estar completamente ocluido (Sordillo y Aitken, 2011).</p> <p>Los componentes lipídicos de la queratina también contienen factores antibacterianos en forma de ácidos grasos bacteriostáticos y bactericidas. En general, las bacterias gram positivas son más susceptibles que las bacterias gram negativas a los efectos bacteriostáticos y bactericidas de la queratina. Mientras que los mecanismos propuestos para la actividad antibacteriana de la queratina son todavía objeto de debate, hay evidencia para sugerir que los ácidos grasos de cadena larga alteran las membranas lipídicas de las bacterias, dando lugar a la perforación de la célula bacteriana. Las diferencias en la composición de las paredes celulares de las bacterias gram positivas y gram negativas pueden explicar los efectos antibacterianos diferenciados de la queratina con respecto de las especies bacterianas. A través de varios mecanismos, la punta del pezón puede impedir la entrada de los patógenos causantes de la mastitis e inhibir la mayor parte del crecimiento bacteriano. No obstante, el aumento de permeabilidad de los músculos lisos en la punta del pezón y la eliminación del revestimiento de queratina están relacionados directamente a una mayor incidencia de mastitis (Sordillo y Aitken, 2011).</p> |  |
|  | <b>Receptores de reconocimiento de patrones</b>   | <b>Vigilancia y activación de las respuestas inmunes innatas</b> |
|  | <p>Una vez que los patógenos consiguen abrir una brecha en esta primera línea de defensa, los componentes celulares y solubles de la respuesta inmune innata deben actuar con rapidez para evitar el establecimiento exitoso de la mastitis. Los receptores de reconocimiento de patrones juegan un papel crítico en la inmunidad innata mediante la detección de la presencia de los patógenos invasores que atraviesan con éxito las barreras defensivas superficiales. Los receptores de reconocimiento de patrones pueden expresarse en la superficie celular, secretarse, o expresarse intracelularmente y actúan para reconocer una serie de factores microbianos asociados con patógenos infecciosos.</p> <p>En conjunto, esta diversa variedad de factores exclusivos de grupos específicos de microbios se denominan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés) e incluyen, por ejemplo, lipopéptidos de bacterias grampositivas y lipopolisacáridos de bacterias gram-negativas (Jung et al., 2011, Kumar et al., 2011). Algunos ejemplos de receptores de reconocimiento de patrones encontrados en células inmunes y no-inmunes en vacas que pueden diferenciar una variedad de PAMPs son CD14, los dominios de oligomerización de nucleótidos (NOD, por sus siglas en inglés), y la familia de los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés), que incluye TLR2, TLR4, TLR5 y TLR9 (Kumar et al., 2011). Después de unirse a su ligando, los receptores de reconocimiento de patrones pueden iniciar cascadas de señalización intracelular que dan lugar a la iniciación de las respuestas inmunitarias innatas o puedan facilitar la actividad antimicrobiana directamente (Aitken et al., 2011).</p>   |  |

solo a los antígenos extraños. Genéticamente distintas, las proteínas unidas a la membrana conocidas como moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) ayudan en este reconocimiento. Una respuesta inmune específica solo se dará si los antígenos están combinados con una molécula del MHC en la superficie de ciertas células, un proceso conocido como presentación del antígeno (Sordillo y Aitken, 2011). Las características únicas de la respuesta inmune adaptativa forman la base de las estrategias de las vacunas (Tabla 1). La generación de una inmunidad específica efectiva implica dos tipos de células, linfocitos y células de presentación del antígeno. Los linfocitos reconocen los antígenos bacterianos mediante los receptores de la membrana específicos para el patógeno invasor. Estas son las células que median los atributos que definen la inmunidad adaptativa incluyendo especificidad, diversidad, memoria y reconocimiento como propio/extraño. Los linfocitos T y B son dos subconjuntos distintos de linfocitos que se diferencian en la función y sus productos proteicos. Los linfocitos T se pueden subdividir a su vez en linfocitos T  $\alpha\beta$ , que incluyen linfocitos CD4+ (T colaboradores) y CD8+ (T citotóxicos); y linfocitos T  $\gamma$   $\delta$  (Tabla 3). Dependiendo de su localización en los tejidos, los porcentajes de estas células pueden variar significativamente (Sordillo y Streicher, 2002). Las funciones efectoras de los linfocitos T incluyen la producción de citoquinas que facilitan la inmunidad mediada por células, regulando la magnitud y la duración de la respuesta inmune. Los linfocitos T Colaboradores (TH1, TH2, TH17 y Treg) producen citoquinas en respuesta al reconocimiento de complejos antígeno MHC en las células presentadoras de antígenos (linfocitos B y

Tabla 2. Componentes de la Inmunidad Innata (II)

|   | Factor       | Funciones principales                    |
|---|--------------|--|
| Factores solubles   | Complemento  | Bacteriolítica y facilita la fagocitosis |
|   | Citoquinas   | Pro-inflamatoria e inmunorregulador      |
|   | Eicosanoides | Pro-inflamatoria y pro-resolución        |
| <p>Si las bacterias consiguen superar las defensas locales de la punta del pezón, las actividades antibacterianas del microambiente de la glándula mamaria pueden servir para evitar el establecimiento de la enfermedad. Varias defensas solubles endógenas de la inmunidad innata pueden afrontar los microbios invasores que consiguen acceder con éxito a la ubre. Algunos de estos factores solubles pueden ser preexistentes o bien inducidos a través de cascadas de señalización tras el reconocimiento de los PAMPs microbianos por los receptores de reconocimiento de patrones en las células huésped.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>El complemento</b>, por ejemplo, es un componente del sistema de defensa innato que consta de una colección de proteínas presentes en el suero y otros fluidos corporales. Las proteínas que comprenden el sistema del complemento son sintetizadas principalmente por hepatocitos, pero otras fuentes celulares incluyen monocitos y macrófagos tisulares. La activación del sistema del complemento puede dar lugar a actividades bactericidas directas del depósito de complejos formadores de poros (factores del complemento C3 y C5a) sobre la superficie de las bacterias (Riollet et al., 2000). Otras funciones biológicas importantes del complemento que contribuyen a la rápida muerte de los microbios incluyen la opsonización de bacterias y la detonación o activación de las células inmunitarias del huésped para la fagocitosis y la destrucción intracelular. El complemento también es un quimioatrayente para los neutrófilos y los monocitos durante las primeras etapas de la infección (Rainard, 2003).</li> <li>• <b>Las citoquinas</b> son un excelente ejemplo de defensas innatas solubles inducidas tras la activación de los receptores de reconocimiento de patrones por PAMPs. Por ejemplo, la activación de los TLR lleva a la activación de la vía de señalización NFκB donde el aumento de la expresión de las citoquinas es una respuesta principal. La red de citoquinas consta de un grupo variado de proteínas producidas tanto por células inmunes como por células no-inmunes en todo el cuerpo y bajo diversas circunstancias. La capacidad fisiológica e inmunomoduladora de la red de citoquinas es compleja. Las citoquinas individuales pueden interactuar con otras citoquinas sinérgicamente, aditivamente, o antagónicamente sobre múltiples dianas celulares. Varias citoquinas diferentes pueden afectar procesos biológicos de la misma manera, ya que hay una redundancia funcional considerable dentro de la red de citoquinas. La mayoría de las citoquinas tienen una muy corta vida media, por lo que su síntesis y función se da normalmente en explosiones de actividad (Sordillo y Streicher, 2002). Las citoquinas son capaces de influir en las funciones celulares mediante los receptores de alta afinidad para cada citoquina ubicados en las células huésped. Por lo tanto, la actividad de cualquier célula respondedora se debe no solo a la cantidad y tipo de citoquinas en el microambiente tisular, sino también a la expresión relativa de los receptores de citoquinas. En cuanto a la inmunidad innata, las citoquinas ejercen sus efectos diversos iniciando la respuesta inflamatoria y facilitando la migración de leucocitos desde la sangre hacia las ubres infectadas tras el reconocimiento de las bacterias por las poblaciones de células mamarias locales. El patrón de expresión de las citoquinas por las células de la ubre será diferente en función del tipo de patógeno que provoque su respuesta. Sin embargo, en general, las bacterias gram negativas inician una mayor magnitud de respuestas de las citoquinas proinflamatorias (es decir, IL1, IL6, IL8, y TNFα) en comparación con las bacterias gram positivas que tienden a expresar una respuesta de citoquinas más débil y lenta durante las primeras etapas de la infección (Aitken et al., 2011).</li> <li>• <b>Los eicosanoides</b> son un tipo de mediadores de lípidos que contribuyen en la inmunidad innata a través de la regulación de la aparición, magnitud y duración de la respuesta inflamatoria. Los eicosanoides se sintetizan a partir de los sustratos de ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran principalmente en la membrana celular, incluyendo los ácidos grasos omega-6 linoleicos y araquidónicos o los ácidos grasos omega-3 eicosapentanoicos y docosahexaenoicos (Schmitz y Ecker, 2008). Estos sustratos de ácidos grasos se oxidan de forma no enzimática por especies reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) o mediante distintas vías enzimáticas incluyendo la vía de la ciclooxigenasa (COX), de la lipoxigenasa (LOX), y citocromo P450 para producir una variedad de eicosanoides incluyendo prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX), leucotrienos (LT) y lipoxinas. Dependiendo del momento y la magnitud de la expresión, ciertos eicosanoides pueden mejorar o resolver la respuesta inflamatoria (Sordillo et al., 2009). Los eicosanoides pueden mejorar el proceso inflamatorio incrementando la permeabilidad vascular, la infiltración de leucocitos, el edema localizado y la fiebre. Como respuesta a los estímulos microbianos, por ejemplo, la actividad enzimática COX2 aumenta, provocando la biosíntesis de eicosanoides con propiedades vasoactivas y proinflamatorias conocidas, tales como PGE2, PGF2α, y TXA2. Los medicamentos antiinflamatorios no-esteroides pueden inhibir la biosíntesis de PG y TX centrándose en la actividad de la COX y se utilizan para tratar una variedad de enfermedades de base inflamatoria en animales destinados al consumo (Sordillo et al., 2009). No obstante, los supuestos previos de que todos los metabolitos de la COX son los únicos responsables de la propagación de la respuesta inflamatoria no están apoyados por la literatura actual (Serhan et al., 2008). Mientras que la expresión aumentada de la COX2 durante la aparición de la inflamación está tipificada por la producción de PGE2, la presencia de PGD2 derivada de la COX y de 15d-PGJ2 se asocian con la resolución de la inflamación (Prasad et al., 2008). Estudios más recientes han llevado al descubrimiento de lipoxinas (LX) antiinflamatorias que se producen a partir del metabolismo de los ácidos grasos hidroperóxidos intermediarios por la vía 5LOX (Serhan et al., 2008). Los ácidos grasos omega-3 también pueden oxidados por COXs y LOXs para producir eicosanoides con más propiedades antiinflamatorias o de resolución (Schmitz y Ecker, 2008). Por ejemplo, el EPA se metaboliza por 5LOX y las formas modificadas de COX2 para producir series resolvinas de la serie E (Rv), mientras 15LOX transforma DHA resolvinas de la serie D, protectinas (PD1), y la maresina, específica de macrófagos (MaR1) (Serhan y Chiang, 2008). Durante la inflamación descontrolada, una combinación de la producción exacerbada de eicosanoides inflamatorios y la producción disminuida de eicosanoides antiinflamatorios impide la resolución completa y la restauración de la homeostasis en los tejidos afectados. Por lo tanto, el equilibrio entre la producción de oxilípidos pro- y anti-inflamatorios es uno de los factores que determina el fenotipo inflamatorio de una célula/microambiente circundante (Mattmiller et al., 2013).</li> </ul> |              |  |

macrófagos). Cuando se activan, las células T colaboradoras producen una variedad de citoquinas inmunorreguladoras.

A través de la capacidad de secretar determinadas citoquinas, las células T colaboradoras juegan un papel importante en la activación de los linfocitos T y B, macrófagos, neutrófilos y otras células que participan en la respuesta inmunitaria. Las

**Tabla 2.** Componentes de la Inmunidad Innata (III)

|                    | <b>Factor</b>   | <b>Funciones principales</b>  |
|--------------------|---|---|
| <b>Inflamación</b> | <b>Células endoteliales</b>   | <b>Regula la migración y activación de los leucocitos</b>             |
|                    | <b>Neutrófilos</b>  | <b>Fagocitosis y producción de ROS</b>                                |
|                    | <p>La inflamación es un componente crítico del sistema de defensa innato que implica respuestas biológicas complejas tanto de factores celulares como solubles tras una lesión tisular local o traumatismo. La finalidad de las respuestas inflamatorias del huésped es eliminar la fuente de la lesión tisular, restablecer la homeostasis inmunológica y devolver los tejidos mamarios a su función normal. La cascada inflamatoria no solo da lugar a la escalada de los factores antimicrobianos locales, sino también al aumento de la circulación de leucocitos y componentes plasmáticos de la sangre a la ubre. Los signos clínicos de la inflamación incluyen enrojecimiento, calor, hinchazón y dolor (Mattmiller <i>et al.</i>, 2013).</p> <p><b>Respuestas endoteliales vasculares</b></p> <p>Estos síntomas clínicos pueden explicarse por los distintos cambios de las <b>respuestas endoteliales vasculares</b>. Por ejemplo, el enrojecimiento, el calor y el dolor son causados por el aumento del flujo sanguíneo como consecuencia de la ampliación del diámetro vascular. El incremento en la permeabilidad vascular, producido por la separación de las células endoteliales fuertemente unidas que recubren el vaso sanguíneo, conduce a la salida de fluidos y proteínas de la sangre y su acumulación en los tejidos. Estos hechos explican la hinchazón o el edema asociado a la inflamación (Aitken <i>et al.</i> 2011).</p> <p>Además de los cambios en el flujo sanguíneo, el endotelio vascular también sirve como un “portero” que regula el movimiento de los leucocitos desde los vasos sanguíneos a los tejidos afectados. Las células huésped expresan receptores de patrones moleculares que se activan por PAMPs y después liberan varios mediadores inflamatorios como las citoquinas y los eicosanoides que inician la cascada inflamatoria. Estos mediadores inflamatorios actúan directamente sobre el endotelio vascular para causar reducciones en la velocidad de la sangre con una expresión incrementada concomitante de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Las moléculas de adhesión de los leucocitos se pegan a las moléculas de adhesión vasculares para facilitar la migración de leucocitos de la sangre al lugar de la lesión (Maddox <i>et al.</i>, 1999, Hodgkinson <i>et al.</i>, 2007). En la leche de las glándulas mamarias sanas, los recuentos de células somáticas (RCS) totales suelen ser &lt;105 células/ml y la distribución de leucocitos en leche varía en función de la etapa de lactación. No obstante, el RCS total puede aumentar a &gt;106 células/ml de leche a las pocas horas de una penetración bacteriana y los tipos de leucocitos predominantes son neutrófilos. La rapidez y la magnitud de la migración de los neutrófilos al tejido de la glándula mamaria y a la leche se consideran como un factor determinante principal para el establecimiento de nuevas infecciones intramamarias.</p> <p><b>Los neutrófilos</b> son el tipo de célula predominante para sufrir este proceso de extravasación durante las primeras etapas de la inflamación. Los neutrófilos primero se separan y luego se adhieren al endotelio local cerca del lugar de la infección. Las citoquinas, los eicosanoides y otras moléculas mediadoras estimulan a los neutrófilos adheridos a moverse entre las células endoteliales y pasar la membrana basal hasta las zonas de los tejidos dañados. El movimiento de los neutrófilos dentro de los tejidos se ve facilitado por los gradientes quimiotácticos creados por las moléculas mediadoras de la inflamación en el lugar localizado de la infección. La migración de los neutrófilos puede ocurrir rápidamente, acumulándose en los tejidos afectados a los 30-60 minutos siguientes a la lesión (Summers <i>et al.</i>, 2010).</p> <p>Tanto las poblaciones de leucocitos recién reclutados como las de leucocitos preexistentes actúan de forma cooperativa para eliminar los patógenos microbianos. Los macrófagos localizados dentro de los tejidos responden a la invasión bacteriana mediante la liberación de citoquinas inmuno-reguladoras y eicosanoides. Tanto los macrófagos como los neutrófilos recién reclutados también funcionan para fagocitar y matar a los microbios invasores. El proceso de fagocitosis implica la internalización de las bacterias dentro de fagosomas que contienen especies reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) bactericidas y enzimas hidrolíticas. Las ROS se forman por la actividad de la explosión respiratoria que implica la activación de la NADPH oxidasa y la posterior producción de radicales superóxidos y peróxido de hidrógeno (Sordillo y Aitken, 2009). La mieloperoxidasa puede combinar adicionalmente el peróxido de hidrógeno con cloruro para producir hipoclorito, que está asociado con actividades bacterianas. Además de la fagocitosis, los neutrófilos pueden matar a las bacterias a través de mecanismos extracelulares. Los neutrófilos activados pueden formar trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, por sus siglas en inglés) que consisten en una red de fibras compuestas de cromatina y serina proteasas que atrapa y mata las bacterias. Los estudios sugieren que las NETs proporcionan unos focos altamente concentrados de sustancias antibacterianas que se unen y matan bacterias independientemente de la absorción fagocítica en la glándula mamaria (Lippolis <i>et al.</i>, 2006, Grinberg <i>et al.</i>, 2008). Las NETs también pueden servir como barreras físicas que impiden una mayor propagación de las bacterias por la glándula mamaria.</p> |   |
|                    | <b>Macrófagos</b>   | <b>Fagocitosis; producción de citoquinas y eicosanoides</b>           |
|                    | <b>Células dendríticas</b>  | <b>Fagocitosis; conectar la inmunidad innata y adaptativa</b>         |
|                    | <b>Células asesinas (Natural Killer)</b>  | <b>Identificar y ayudar a eliminar las células huésped infectadas</b> |

diferencias en los patrones particulares de las citoquinas producidas por las células T colaboradoras activadas dan lugar a distintos tipos de respuestas inmunes. Por ejemplo, las citoquinas IFN- $\gamma$  e IL2 mejoran las actividades celulares no específicas, como la fagocitosis y la muerte intracelular (Sordillo y Los linfocitos CD8+ pueden ejercer funciones citotóxicas cuando se activan. Los linfocitos T citotóxicos reconocen y eliminan

Tabla 3. Componentes de la Inmunidad Adaptativa

| Factor                                | Funciones principales   |
|---------------------------------------|---|
| Complejo mayor de histocompatibilidad | Reconocer lo propio y lo extraño  |
| Células dendríticas y macrófagos      | Células presentadoras de antígenos  |
| Linfocitos T                          | Células CD4+ o células T colaboradoras (Th1, Th2, Th17, Treg); producen citoquinas que regulan la inmunidad innata y adaptativa; cambiando los isotipos de las inmunoglobulinas |
|                                       | Células CD8+ o T citotóxicas (Tc); atacan y matan a células que expresan antígenos extraños (infectadas por virus)  |
|                                       | Células T y $\delta$ ; presentes en la superficie de las mucosas  |
| Linfocitos B                          | Presentación de antígenos; se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos   |
| Inmunoglobulinas (anticuerpos)        | La IgM es la más grande y la primera que se produce; tiene un papel en la aglutinación y la activación del complemento  |
|                                       | La concentración de la IgG es alta en el suero y es importante en la opsonización   |
|                                       | La IgA se encuentra en la superficie de las mucosas y tiene una función antivírica  |
|                                       | La IgE está asociada con las reacciones alérgicas y con las infecciones de parásitos  |
|                                       | IgD molécula reguladora no secretada  |

las células propias alteradas a través de la presentación de antígenos junto a las moléculas de MHC clase I. Existen ciertas especulaciones de que los linfocitos T citotóxicos pueden actuar como carroñeros que eliminan las células secretoras viejas o dañadas en la glándula mamaria (Sordillo y Streicher, 2002). Igual que los linfocitos T colaboradores, los linfocitos CD8+ controlan y modulan la respuesta inmune a través del repertorio de citoquinas que producen.

Las funciones biológicas de los linfocitos T  $\gamma\delta$  han sido objeto de mucha especulación. Sus funciones están asociadas principalmente a la protección de las superficies epiteliales. Hay indicaciones de que los linfocitos T  $\gamma\delta$  pueden mediar la citotoxicidad con la participación variable del MHC. Estas células también pueden tener un papel en las enfermedades infecciosas y, por tanto, proporcionar una importante línea de defensa contra las

enfermedades bacterianas (Sordillo y Streicher, 2002, Aitken et al., 2011). Los linfocitos B específicos de antígenos sintetizan y secretan anticuerpos o inmunoglobulina (Ig) que reconocen y contrarrestan factores de virulencia microbianos específicos. Las inmunoglobulinas son producidas por linfocitos B activados por antígenos que

seguidamente proliferan y se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos (Sordillo y Streicher, 2002, Aitken et al., 2011). Hay 4 clases de inmunoglobulinas que se sabe que influyen en la defensa del huésped contra los patógenos infecciosos, llamadas IgM, IgG, IgA e IgE, que se diferencian entre sí por sus propiedades fisicoquímicas y biológicas. Por ejemplo, varios isotipos de Ig (IgG1, IgG2 e IgM) pueden actuar como opsoninas para mejorar la fagocitosis por los neutrófilos y los macrófagos. Además de su papel en la opsonización, la IgM es eficiente en la fijación del complemento. Aunque la IgA no ayuda en la opsonización de las bacterias, sí sirve en la aglutinación bacteriana que puede impedir la



capacidad de ciertos patógenos de expandirse a lo largo de ciertos tejidos. Otro papel importante de la IgA es su capacidad de neutralizar algunas toxinas bacterianas. Claramente, tanto la concentración como la composición de los isotipos de Ig encontrados en los tejidos pueden tener una gran influencia en el establecimiento de nuevas infecciones (Aitken et al., 2011).

## OPTIMIZACIÓN DEL SISTEMA INMUNE MAMARIO

Las defensas del huésped óptimas contra los patógenos infecciosos se dan cuando tanto los mecanismos inmunológicos innatos como los adaptativos están estrictamente regulados para eliminar efectivamente las invasiones perjudiciales y devolver los tejidos a la homeostasis. La rápida resolución de las infecciones eliminará el daño tisular transitorio e impedirá cualquier cambio notable en la salud general y el bienestar de las vacas lecheras. Algunos patógenos, sin embargo, tienen propiedades intrínsecas que hacen difícil su eliminación eficiente por el sistema inmune mamario, y los intentos de las defensas locales para lograr el control a menudo resultan en daños tisulares significativos y pérdidas de producción. Mientras que los antibióticos siguen siendo la base del tratamiento de la mastitis, son necesarias más opciones terapéuticas alternativas o auxiliares que dirijan las respuestas inmunes del huésped. El desafío es modular selectivamente las respuestas dañinas del huésped para disminuirlas sin afectar las respuestas beneficiosas que facilitan la eliminación de los patógenos invasores. El desarrollo de estrategias inmunomoduladoras efectivas para controlar el establecimiento de la mastitis puede comenzar por entender aquellas condiciones que comprometen las defensas del huésped. Muchas investigaciones han establecido que el estrés fisiológico durante el periodo periparto en el ganado lechero está estrechamente asociado con la disfunción de varios componentes de la respuesta inmune innata y adaptativa (Sordillo et al., 1997). Ciertas hormonas asociadas con el parto pueden explicar algunos de estos efectos adversos sobre la inmunidad durante el periodo periparto. El estrés oxidativo, sin embargo, también puede comprometer poblaciones de células inmunológicas, sobre todo, durante las épocas de metabolismo aumentado o durante la inflamación (Sordillo y Aitken, 2009). La activación de la respuesta inmune requiere energía y el sistema inmunitario debe competir por los nutrientes esenciales que, de otro modo, se utilizarían para el crecimiento, la creación muscular y la producción de leche. El desarrollo de respuestas inflamatorias agudas o crónicas descontroladas frente a patógenos infecciosos no solo pueden causar daños colaterales en los tejidos del huésped, sino también desviar nutrientes que ocasionan pérdidas dramáticas de producción (Aitken et al., 2011). Por lo tanto, ajustar la nutrición de las vacas y mejorar el manejo para reducir la exposición a patógenos infecciosos puede tener un impacto importante en la optimización de la inmunidad mamaria. El desarrollo de estrategias innovadoras que puedan mejorar una respuesta inmune mamaria, que de otro modo estaría alterada, podría tener un gran impacto sobre la incidencia de la mastitis. El reto al que se enfrentan los investigadores ahora es conseguir una mejor comprensión de las complejas interacciones entre la patogénesis de las bacterias, las respuestas del huésped necesarias para eliminar los patógenos de los tejidos del huésped y los métodos para mejorar el potencial inmunológico de estos factores antes del establecimiento de la enfermedad.

Fuente.

<https://axoncomunicacion.net/wp-content/uploads/2021/02/Cria-y-Salud-80-2.pdf>

**Clic Fuente**



**MÁS ARTÍCULOS**