

INTRODUCCIÓN A LA

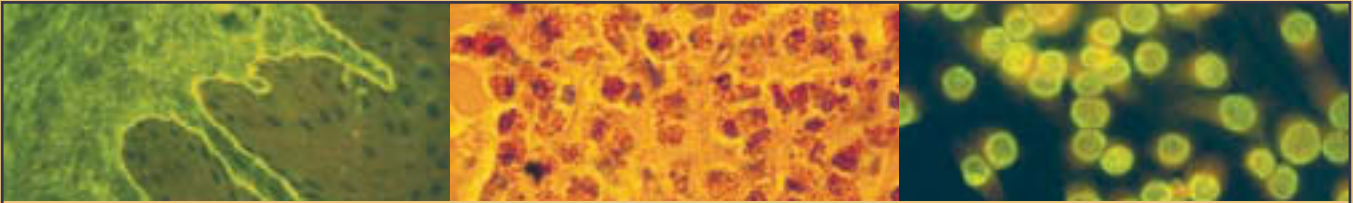
INMUNOLOGÍA VETERINARIA

OCTAVA EDICIÓN

Ian R. Tizard

INMUNOLOGÍA VETERINARIA

Esta página se deja intencionalmente en blanco



INTRODUCCIÓN A LA

INMUNOLOGÍA VETERINARIA

OCTAVA EDICIÓN

Ian R. Tizard

Richard M. Schubot Professor of Exotic Bird Health
and Professor of Immunology

Department of Veterinary Pathobiology

Texas A&M University

College Station, Texas



ELSEVIER

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto

Es una publicación



ELSEVIER

Versión en español de la 8.^a edición de la obra original en inglés

Veterinary Immunology. An Introduction

Copyright © MMIX, Saunders, an Elsevier Imprint

Revisión científica y técnica:

Dra. Esperanza Gómez-Lucía Duato
Catedrática de Universidad

Dra. M.^a del Mar Blanco Gutiérrez
Profesora Titular

Dra. Ana Doménech Gómez
Profesora Titular

Dra. Alicia Gibello Prieto
Profesora Titular

Dra. M.^a Teresa Cutuli de Simón
Profesora Titular

Departamento de Sanidad Animal
Facultad de Veterinaria
Universidad Complutense de Madrid

© 2009 Elsevier España, S.L.

Travessera de Gràcia, 17-21

08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C. P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...).

El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN edición original: 978-1-4160-4989-0

ISBN edición española: 978-84-8086-431-2

Traducción y producción editorial: Diorki Servicios Integrales de Edición

ADVERTENCIA

La veterinaria es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

EL EDITOR

A Devon y Trevor

Esta página se deja intencionalmente en blanco

ABREVIATURAS

ADCC	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos	FPT	Fallo en la transferencia pasiva
ADP	Adenosina difosfato	GALT	Tejido linfoide asociado al intestino
AHIM	Anemia hemolítica inmunomediada	GDP	Guanosina difosfato
AITP	Trombocitopenia autoinmune	GM-CSF	Factor estimulador de colonias granulocito-macrófago
ANA	Anticuerpo antinuclear	GPI	Glucosil-fosfatidil-inositol
ARNbc	ARN bicatenario	GTP	Guanosina trifosfato
ARNmc	ARN monocatenario	HAT	Hipoxantina aminopterina timidina (medio)
ATP	Adenosina trifosfato	HDN	Enfermedad hemolítica del recién nacido
BALT	Tejido linfoide asociado a los bronquios	HEV	Vénulas endoteliales altas
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin (<i>Mycobacterium bovis</i>)	HI	Inhibición de la hemaglutinación
BCR	Receptor de antígeno de los linfocitos B	HIV o VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
BHV	Herpesvirus bovino	HLA	Antígeno leucocitario humano
BLAD	Deficiencia de adhesión leucocitaria bovina	HSP	Proteína del choque térmico
BLV	Virus de la leucosis bovina	Ia	Molécula de clase II del CMH murino
BoLA	Antígeno leucocitario bovino	ICAM	Molécula de adhesión intercelular
BVDV	Virus de la diarrea vírica bovina	ICH	Enfermedad de injerto contra hospedador
C	Complemento	IEL	Linfocitos intraepiteliales
CAM	Molécula de adhesión celular	IFI	Inmunofluorescencia indirecta
CBH	Hipersensibilidad basófila cutánea	IFN	Interferón
CD	Grupo de diferenciación	Ig	Inmunoglobulina
CDR	Región determinante de complementariedad	IK	Inmunoconglutinina
CDw	Grupo de diferenciación (designación provisional)	IKK	Quinasa IκB
CFT	Prueba de fijación del complemento	IL	Interleuquina
CID	Inmunodeficiencia combinada	IRAK	Quinasa asociada al receptor de interleuquina
CLL	Leucemia linfoide crónica	ISCOM	Complejos inmunoestimulantes
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad	ITAM	Motivos de activación del inmunorreceptor vía tirosina
ConA	Concanavalina A	ITP	Inositol trifosfato
COX	Ciclooxigenasa	J	De unión (<i>joining</i>)
CPA	Célula presentadora de antígeno	kDa	Kilodalton
CpG	Citosina-guanosina	LAD	Deficiencia de adhesión leucocitaria
CR	Receptor del complemento	LAK	Células activadas por linfoquinas
CRP	Proteína C reactiva	LBP	Proteína de unión a lipopolisacáridos
CSF	Factor estimulador de colonias	LD ₅₀	Dosis letal 50
DAF	Factor acelerador de la degradación	LE	Lupus eritematoso
DAG	Diacil-glicerol	LES	Lupus eritematoso sistémico
DC	Célula dendrítica	LFA	Antígeno asociado a la función leucocitaria
DEA	Antígeno eritrocitario canino	LGL	Linfocito granular grande
DMID	Diabetes mellitus insulino-dependiente	LPS	Lipopolisacárido
DTH	Hipersensibilidad retardada	LT	Linfotoxina (o leucotrieno)
EAE	Encefalitis alérgica experimental	β ₂ M	β ₂ -microglobulina
EAF	Factor activador de eosinófilos	MAC	Complejo de ataque a la membrana
EAN	Neuritis alérgica experimental	MASP	Serín proteasa asociada a MBL
ECF	Factor quimiotáctico de eosinófilos	MBL	Lectina de unión a manosa
ELISA	Prueba de inmunoadsorción ligada a enzimas	M-CSF	Factor estimulador de colonias de macrófagos
EPO	Peroxidasa del eosinófilo	MG	Miastenia grave
Fab	Fragmento de unión al antígeno	MIP	Proteína inflamatoria de macrófagos
Fc	Fragmento cristalizante (de una inmunoglobulina)	MLD	Dosis letal mínima
FCA	Ayudante completo de Freund	MLV	Vacuna viva modificada
FcR	Receptor de Fc	MPGN	Glomerulonefritis mesangioproliferativa
FeLV	Virus de la leucemia felina	NF-κB	Factor nuclear kappa-B
FITC	Isotiocianato de fluoresceína	NK	Asesina natural (célula)
FIV	Virus de la inmunodeficiencia felina	NKT	Linfocito T asesino natural
FOCMA	Antígeno de membrana de células infectadas por oncornavirus felinos	NO	Óxido nítrico

NOD	Dominio de unión a nucleótidos de oligomerización	SCID	Inmunodeficiencia combinada grave
NOS	Óxido nítrico sintasa	SID	Prueba intradérmica única
NOX	NADPH oxidasa	SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
NS	Célula supresora natural	SLA	Antígeno leucocitario porcino
OAS	Oligoadenilato sintasa	SMAC	Grupo de activación supramolecular
PAF	Factor de activación plaquetaria	STAT	Transductor de señal y activador de la transcripción
PAMP	Patrón molecular asociado a patógenos	TAP	Transportador para el procesamiento del antígeno
PCA	Anafilaxia pasiva cutánea	TB	Tuberculosis
PF	Fracción protectora	TCID ₅₀	Dosis infectiva en cultivo tisular 50
PFC	Célula formadora de placas	TCR	Receptor de antígeno del linfocito T
PG	Prostaglandina	Tcs	Linfocito T contrasupresor
PHA	Fitoheماغlutinina	TdT	Desoxinucleotidil transferasa terminal
pIgR	Receptor para inmunoglobulinas poliméricas	Th	Linfocito T colaborador
PKC	Proteín quinasa C	TIL	Linfocitos infiltrantes del tumor
PLC	Fosfolipasa C	TK	Timidín quinasa
PPD	Derivado proteico purificado de tuberculina	TLR	Receptor de tipo Toll
PWM	Mitógeno de la fitolaca (<i>Phytolacca americana</i>)	TNF	Factor de necrosis tumoral
R	Receptor (p. ej., IL-2R)	TRAF	Factor asociado al receptor del factor de necrosis tumoral
RAST	<i>Radioallergosorbent test</i> (análisis de radioalergoabsorción)	T _{reg}	Linfocito T regulador
RF	Factor reumatoide	UI	Unidad internacional
RIA	Radioinmunoanálisis	VCAM	Molécula celular de adhesión
RIG	Gen inducible del ácido retinoico	VKH	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
S19	Vacuna de la cepa 19 de <i>Brucella abortus</i>	VLA	Antígeno muy tardío
SAA	Proteína amiloide del suero A	WC	<i>Workshop cluster</i> (grupo de trabajo)
SAP	Amiloide P sérico	ZAP	Proteína asociada a zeta

LETRAS GRIEGAS

Las letras griegas minúsculas se emplean ampliamente en inmunología para designar cadenas peptídicas y otras moléculas. A continuación se expone un listado de letras griegas con ejemplos de su uso.

Ejemplos de letras griegas en inmunología

α alfa	Cadenas pesadas α (IgA)
β beta	β ₂ -microglobulina
γ gamma	γ globulina, γ interferón
δ delta	Cadenas pesadas δ (IgD)
ε épsilon	Cadenas pesadas ε (IgE)
ζ zeta	Cadena ζ del CD3
η eta	Cadena η del CD3
θ theta	Antígeno θ (sinónimo de CD90)
κ kappa	Cadenas ligeras κ
λ lambda	Cadenas ligeras λ
μ mu	Cadenas pesadas μ (IgM)
ν ípsilon	Cadena pesada ν (IgY)
φ phi	φX174, un bacteriofago
ψ psi	Notación para un pseudogén
τ tau	Interferón-τ
ω omega	Interferón-ω

PRÓLOGO

Ya han pasado treinta años desde la primera edición de este libro. La inmunología veterinaria ha cambiado en gran medida desde la década de los setenta, en la que apareció por primera vez esta disciplina, con la aplicación de las técnicas de biología molecular a los sistemas inmunitarios de los animales domésticos. En los años posteriores, se han añadido numerosos detalles a nuestro conocimiento de los procesos inmunológicos básicos. Muchas de las principales cuestiones de aquella década inicial han obtenido respuesta. Gran parte de lo que aún está por hacer corresponde a la clarificación detallada de vías y mecanismos ya conocidos, pero sólo a grandes rasgos. Sin embargo, todavía quedan muchas lagunas por investigar. Por ejemplo, aún se sabe muy poco de las diferencias interespecíficas y de por qué el sistema inmunitario funciona de distinto modo en las diferentes especies. La mayoría de los inmunólogos continúan estudiando los sistemas inmunitarios del ratón o del ser humano. Incluso los veterinarios parecen satisfechos con centrarse exclusivamente en las principales especies de animales domésticos. Resulta sorprendente lo poco que se sabe sobre el sistema inmunitario de la mayoría de los mamíferos no domésticos.

Las revoluciones experimentadas en genómica y en biología molecular han supuesto un gran avance, del que destaca una filogenia de los mamíferos ampliamente aceptada, lo que ha proporcionado una comprensión más clara de las relaciones evolutivas entre los principales grupos de mamíferos. Incluso las relaciones menos obvias, como la existente entre los cetáceos (ballenas y delfines) y los artiodáctilos (bóvidos) se han establecido con firmeza. A pesar de esto, la inmunología de los mamíferos aún adolece de una falta de carácter auténticamente comparativo. Desde la primera edición de este libro me ha preocupado la falta de patrones discernibles en la estructura y la función del sistema inmunitario entre las distintas especies de mamíferos. ¿Por qué algunas especies tienen macrófagos intravasculares pulmonares y otras no? ¿Por qué algunas especies se basan en la microflora intestinal para el desarrollo de los linfocitos B y otras no? Tengo firmes sospechas de que en la estructura y la función de los sistemas inmunes de los mamíferos hay patrones ocultos que todavía están por identificar. Si se consideran los desafíos inmunológicos a los que se ven expuestos los herbívoros y los carnívoros, estos últimos tienen una mayor probabilidad de verse expuestos a los patógenos de mamíferos al comer presas muertas o moribundas. Es indudable que esto debe haber afectado la evolución de sus sistemas inmunitarios. Si queremos discernir estas diferencias, creo que es esencial que los inmunólogos veterinarios se centren mucho más de lo que han hecho hasta ahora en los aspectos comparativos del sistema inmunitario. La finalización reciente

de la secuenciación de todo el genoma de muchos mamíferos y la inminente secuenciación de otros proporcionarán una oportunidad inigualable para comparar los genes del sistema inmunitario e identificar los patrones que se relacionan de un modo directo con el funcionamiento de los sistemas inmunitarios en todos los mamíferos. Como pequeño gesto de apoyo a este enfoque filogenético, me he asegurado de enumerar las especies de mamíferos domésticos en orden filogenético en toda esta nueva edición: caballo/bóvidos/oveja/cerdo/gato/ratón/ser humano.

ORGANIZACIÓN

El diseño global de este libro es básicamente el mismo que el de las ediciones previas. La primera mitad de la obra trata de ofrecer una revisión elemental de la inmunología básica. En la segunda mitad se abarca la inmunología veterinaria aplicada. Por tanto, la primera mitad debe considerarse como una revisión, no como texto de referencia, y no pretende ser completa en todos los detalles. La intención es ofrecer a los estudiantes de Medicina Veterinaria (tanto pre- como posgraduados) una base para comprender los aspectos aplicados de la materia. Se han realizado tres cambios principales en los capítulos para intentar mejorar el proceso de aprendizaje: el capítulo sobre complemento se ha desplazado a la sección sobre inmunidad innata en reconocimiento a su relevancia fundamental como mecanismo de defensa innata y como desencadenante destacado de la inflamación. El capítulo sobre citoquinas, con su extensa lista de este tipo de moléculas, se ha sustituido por un capítulo en el que se describen las generalidades de las citoquinas, los receptores de estas moléculas y la transducción celular. Además, se ha ubicado al principio del libro (cap. 6) como capítulo de ciencias básicas. Los lectores que busquen una amplia lista de citoquinas pueden encontrarla en un nuevo apéndice. El capítulo sobre serología y técnicas serológicas se ha llevado al final del libro, no por su falta de relevancia, sino porque la serología suele enseñarse por separado de las asignaturas principales en el contexto de laboratorio.

Los últimos cuatro años han sido testigos de una serie de avances espectaculares en inmunología veterinaria. Sin embargo, las vacunas de ADN y las vacunas basadas en piensos se han introducido en el mercado. El debate sobre la duración de la inmunidad y los intervalos de vacunación ha disminuido de intensidad. Desde el punto de vista científico, está justificado utilizar intervalos mucho mayores entre las dosis de las vacunas. No obstante, la experiencia muestra que la mayoría de los veterinarios en ejercicio mantienen su política de revacunación anual.

Se puede afirmar que los avances más significativos en inmunología veterinaria en los últimos cuatro años han sido los estudios del Dr. Larry Glickman y sus colegas sobre la prevalencia de los efectos secundarios asociados con las vacunas en perros y gatos. Utilizando una enorme base de datos con detalles de varios millones de complicaciones procedentes de una gran red de hospitales veterinarios, el Dr. Glickman se ha constituido en la fuente más fiable para estimar la prevalencia de dichas complicaciones. Esta prevalencia es unas diez veces superior a la cifra obtenida a partir de las notificaciones voluntarias. Al mismo tiempo, él y sus colegas han mostrado que los perros pequeños tienen un riesgo mucho mayor de sufrir estos efectos secundarios que los más grandes y han cuestionado la práctica de administrar la misma dosis de vacuna a los animales con independencia de su tamaño. Se han identificado pocas enfermedades inmunológicas nuevas, aunque la práctica continua de cruces endogámicos entre las mascotas domésticas sigue suponiendo una fuente continua de enfermedades genéticas para los investigadores interesados en ellas.

Otro de los temas que trata esta edición es la nueva información sobre la inmunidad innata. Por ejemplo, en la actualidad se dispone de mucha más información sobre los receptores de tipo Toll y su papel central a la hora de desencadenar tanto la inmunidad innata como la de tipo adquirido. Parece que estos receptores no solo son fundamentales para la inmunidad innata, sino que desempeñan un papel fundamental en la regulación de las respuestas de los linfocitos B. También se incluye nueva información sobre los receptores de las células *natural killer* (NK), puesto que existen grandes diferencias interespecíficas en la forma en la que las células NK reconocen sus objetivos. Por último, el tema de los péptidos antibacterianos se ha ampliado en gran medida, debido a que cada vez se reconoce más su relevancia en la inflamación y la inmunidad innata. Otro de los temas que también pueden adquirir un papel destacado en el futuro es el libre intercambio de membranas entre las células. Como resultado, por ejemplo, los neutrófilos bovinos pueden adquirir parches de membranas superficiales, junto con sus receptores asociados, de los macrófagos. Esto puede tener efectos significativos sobre su función.

En el área de la inmunidad adquirida, los nuevos avances consisten en una mayor comprensión de las diferencias notables existentes en la inmunoglobulina D (IgD) entre las especies. Los conejos siguen siendo el único grupo de mamíferos principales en los que no se ha identificado IgD. No se sabe si esto es real o si solo es preciso buscar con más detalle. Se han identificado muchas citoquinas nuevas, así como un gran número de moléculas CD. Es tentador sugerir que las moléculas identificadas más recientemente tienen menos relevancia que las previas, pero esto es algo que solo el tiempo aclarará. Sin embargo, una vez dicho todo lo anterior, está claro que la existencia de una tercera población de linfocitos T cooperadores (los linfocitos Th17) y sus actividades en el eje IL-23/IL-17 pueden explicar muchas situaciones complejas hasta el momento. Por ejemplo, los linfocitos Th17 parecen ser fundamentales para la resistencia a los hongos, y también

parecen desempeñar el papel fundamental en la patogenia de la artritis reumatoide. Se dispone de mucha información nueva sobre la filogenia del sistema inmunitario y se están identificando nuevas inmunoglobulinas a un ritmo continuo. Se ha mapeado el complejo mayor de histocompatibilidad de los felinos. Se han identificado nuevos receptores de IgA. Las señales que determinan el desarrollo de distintos fenotipos de macrófagos se han aclarado. Sin embargo, para que no nos durmamos en los laureles, recientemente se ha demostrado que los neutrófilos murinos expresan receptores de antígenos del linfocito T.

En el campo de la resistencia antimicrobiana aplicada, parte de la información reciente más interesante proviene de la identificación de los mecanismos encargados de que las bacterias comensales no invadan la pared intestinal ni desencadenen una inflamación descontrolada. Asimismo, se dispone de una gran cantidad de información novedosa sobre inmunofluorescencia y del declive de la función inmunitaria a medida que los perros y los gatos envejecen. También se ofrecen nuevos datos de las funciones de los linfocitos γ/δ , de los efectos de los nematodos sobre los eosinófilos, así como sobre algunas de las vacunas de ADN más recientes contra el virus del Nilo occidental y el melanoma canino.

En el campo de las enfermedades inmunológicas, contamos con nueva información sobre la heredabilidad de la enfermedad atópica. Se describen enfermedades «nuevas», como el síndrome de Stevens-Johnson, el síndrome hemofagocítico y la enfermedad sarcolémica autoinmune en perros, así como las inmunodeficiencias variables comunes y la polisínovitis mediada por mecanismos inmunes en caballos. También se ofrece información sobre los mecanismos de acción de los fármacos inmunosupresores más recientes y su uso en las enfermedades de los animales domésticos.

Por último, queremos animar encarecidamente a los lectores a consultar la página de internet Evolve de este libro*. Aunque dicha página está en constante evolución y mejora, se puede encontrar en ella una colección de más de 450 preguntas de respuesta múltiple (con las respuestas) correspondientes a cada capítulo, así como todas las figuras del libro (disponibles para su descarga), una pequeña colección de animaciones amablemente prestadas por el Dr. Abdul Abbas y todas las referencias de los capítulos con enlace a PubMed. También se puede encontrar una actualización mensual de la nueva información obtenida de la literatura actual sobre inmunología veterinaria. Todos estos contenidos están organizados según los capítulos del libro para permitir que el lector se mantenga actualizado en este campo rápidamente creciente y excitante.

Ian Tizard

Department of Veterinary Pathobiology
Texas A&M University
College Station, Texas
itizard@cvm.tamu.edu

*Todos los recursos descritos a continuación acompañan la edición original, por lo que se encuentran en lengua inglesa.

AGRADECIMIENTOS

Como sucede siempre, un libro de este tipo no podría haber visto la luz sin el apoyo de un gran número de colegas y de mi familia. Entre los colaboradores que han dedicado su tiempo a revisar los capítulos se encuentran los doctores Robert Kennis, Ann Kier, Jeffrey Musser, Susan Payne, Melissa Libal, Luc Berghman y Loren Skow. Todos ellos han impedido que cometa algunos errores terribles.

Estoy especialmente agradecido a la Dra. Cindy Brunner, de la Universidad de Auburn, por pedir a sus estudiantes de Inmunología que revisasen el texto como ejercicio de clase y, lo que es más relevante, por dejarme ver sus comentarios. La mayoría de sus revisiones fueron increíblemente útiles y han dado su fruto en forma de numerosos cambios en la presente edición. Espero que más

lectores dediquen parte de su tiempo a enviarme críticas constructivas.

Como es evidente, escribir un libro roba tiempo a otras tareas. Estoy especialmente agradecido a mi ayudante, Debra Turner, quien mantiene mi programa de investigación en marcha cuando me encuentro totalmente sumergido en la tarea de escribir.

También quiero agradecer la profesionalidad y ayuda proporcionadas por el personal de Elsevier, sobre todo a mi editora, Jolynn Gower, y a mi directora de Proyecto, Kristine Feeherty.

Por último, por supuesto, tengo que dar las gracias a mi esposa, Claire, por su continuo aliento y apoyo, sin los que esto no habría sido posible.

Ian Tizard

Esta página se deja intencionalmente en blanco

ÍNDICE DE CONTENIDOS

- 1 LA DEFENSA DEL ORGANISMO, 1
- 2 CÓMO SE ACTIVA LA INFLAMACIÓN, 11
- 3 LOS NEUTRÓFILOS Y SUS PRODUCTOS, 28
- 4 LOS MACRÓFAGOS Y LAS ÚLTIMAS FASES DE LA INFLAMACIÓN, 41
- 5 EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO, 57
- 6 SEÑALIZACIÓN CELULAR: LAS CITOQUINAS Y SUS RECEPTORES, 70
- 7 LOS ANTÍGENOS: INICIADORES DE LA RESPUESTA INMUNE, 81
- 8 LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS Y EL PROCESAMIENTO DE ANTÍGENOS, 89
- 9 EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD, 101
- 10 ÓRGANOS DEL SISTEMA INMUNE, 112
- 11 LOS LINFOCITOS, 128
- 12 LINFOCITOS T COLABORADORES Y SU RESPUESTA AL ANTÍGENO, 139
- 13 LOS LINFOCITOS B Y SU RESPUESTA AL ANTÍGENO, 152
- 14 LOS ANTICUERPOS: RECEPTORES SOLUBLES DE ANTÍGENO, 170
- 15 CÓMO SE FORMAN LOS RECEPTORES DE ANTÍGENO, 181
- 16 FUNCIÓN DE LOS LINFOCITOS T Y DESTRUCCIÓN DE LOS INVASORES CELULARES, 196
- 17 REGULACIÓN DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA, 209
- 18 INMUNIDAD EN EL FETO Y EN EL RECIÉN NACIDO, 223
- 19 INMUNIDAD EN LAS SUPERFICIES CORPORALES, 239
- 20 VACUNAS Y SU PRODUCCIÓN, 255
- 21 EL EMPLEO DE VACUNAS, 270
- 22 INMUNIDAD ADQUIRIDA FRENTE A BACTERIAS Y HONGOS, 286

- 23** INMUNIDAD ADQUIRIDA FRENTE A VIRUS, 297
- 24** INMUNIDAD ADQUIRIDA FRENTE A PARÁSITOS, 312
- 25** HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I, 329
- 26** ANTÍGENOS ERITROCITARIOS E HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II 347
- 27** INMUNOCOMPLEJOS E HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III, 357
- 28** HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV: HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA, 369
- 29** RECHAZO DE TEJIDOS TRASPLANTADOS, 380
- 30** RESISTENCIA A TUMORES, 392
- 31** AUTOINMUNIDAD: PRINCIPIOS GENERALES, 408
- 32** ENFERMEDADES AUTOINMUNES ESPECÍFICAS DE ÓRGANO, 417
- 33** ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS, 433
- 34** INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS, 448
- 35** INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS, 464
- 36** FÁRMACOS Y OTROS AGENTES QUE AFECTAN AL SISTEMA INMUNE, 480
- 37** LA EVOLUCIÓN DEL SISTEMA INMUNE, 490
- 38** TÉCNICAS DE INMUNODIAGNÓSTICO, 509
- APÉNDICE 1: LISTA COMENTADA DE MOLÉCULAS CD SELECCIONADAS, 528
- APÉNDICE 2: ALGUNAS CITOQUINAS SELECCIONADAS, 532
- GLOSARIO, 535
- ÍNDICE ALFABÉTICO, 545

INMUNOLOGÍA VETERINARIA

Esta página se deja intencionalmente en blanco

LA DEFENSA DEL ORGANISMO

BREVE HISTORIA DE LA INMUNOLOGÍA VETERINARIA, 2

LA INVASIÓN MICROBIANA, 3

LAS DEFENSAS DEL ORGANISMO, 4

Barreras físicas, 4

Inmunidad innata, 4

Inmunidad adquirida, 5

RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS, 6

RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR CÉLULAS, 8

MECANISMOS DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA, 9

DÓNDE ACUDIR PARA OBTENER INFORMACIÓN ADICIONAL, 10

PUNTOS CLAVE

- El sistema inmune protege al animal frente a la invasión microbiana y es, por tanto, esencial para la vida.
- Se necesitan múltiples mecanismos para asegurar la ausencia de enfermedad. Estos incluyen las barreras físicas que excluyen a los patógenos, la inmunidad innata que proporciona una protección inicial rápida y la inmunidad adquirida que proporciona una inmunidad prolongada efectiva.
- Una forma de la inmunidad adquirida está mediada por los anticuerpos. Los anticuerpos protegen frente a patógenos extracelulares, como las bacterias. Los anticuerpos circulan en los fluidos corporales, especialmente en la circulación sanguínea.
- Otra forma de inmunidad adquirida es la inmunidad mediada por células. Esta protege al animal frente a patógenos intracelulares, como los virus.
- La inmunidad adquirida tiene la capacidad de recordar, previa exposición a los microorganismos invasores extraños, y desarrollar una respuesta más rápida y efectiva en subsiguientes exposiciones a un patógeno. Esto asegura de forma eficaz la supervivencia del animal ante las continuas amenazas microbianas.

El organismo animal contiene todos los componentes necesarios para mantener la vida. Es cálido, húmedo y rico en muchos nutrientes diferentes. Por ello, los tejidos animales son sumamente atractivos para los microorganismos que buscan invadirlos y explotar esos recursos en su beneficio. La magnitud de este ataque microbiano puede verse con facilidad cuan-

do muere un animal. A las pocas horas, especialmente si hace calor, un organismo se descompone rápidamente conforme los microbios invaden sus tejidos. Por otra parte, los tejidos de los animales vivos y sanos son muy resistentes a la invasión microbiana. De hecho, la supervivencia de un animal depende del éxito de sus defensas frente los invasores microbianos. Esta resistencia se debe a múltiples mecanismos de defensa interrelacionados. La defensa del organismo está incluida en la disciplina de la inmunología y constituye el tema de este libro.

Dado que la resistencia eficaz a la infección es esencial, el organismo no puede depender de un único mecanismo de defensa, sino que deben estar disponibles varios mecanismos de defensa para que esta sea efectiva y segura. Algunos son eficaces frente a muchos invasores diferentes, y otros solo destruyen organismos específicos. Algunos actúan a nivel de la superficie corporal para rechazar a los invasores, y otros actúan en el interior del organismo para destruir los microorganismos que han superado la defensa exterior. Algunos protegen frente a bacterias, otros frente a virus que viven en el interior de las células, y algunos frente a patógenos grandes como hongos o parásitos helmintos e insectos. La protección del organismo proviene de un complejo sistema de mecanismos defensivos que se superponen e interrelacionan de modo que puedan, en conjunto, destruir o controlar a casi cualquier patógeno. El fracaso de estas defensas ya sea por la destrucción del sistema inmune (como sucede en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SIDA) o a causa de que los microorganismos superan o evaden las defensas, da lugar a la

enfermedad y posible muerte. Un sistema inmunitario eficaz no es solo útil, es esencial para la vida misma.

BREVE HISTORIA DE LA INMUNOLOGÍA VETERINARIA

Nuestro reconocimiento de la importancia de las defensas del organismo frente a la invasión microbiana no se desarrolló hasta después de que la comunidad médica aceptara el concepto de enfermedad infecciosa. Cuando infecciones como la viruela o la peste se extendieron por las primeras sociedades humanas, mucha gente murió, aunque hubo personas que se recuperaron. Casi nunca se fijaron en que estos individuos recuperados se mantenían sanos tras posteriores brotes (signo de que habían desarrollado una inmunidad efectiva). Sin embargo, hacia el siglo XII los chinos habían observado que esos individuos que se habían recuperado de la viruela eran resistentes a posteriores ataques de esta enfermedad. Como eran gente práctica, infectaron deliberadamente a niños con viruela introduciendo costras de personas infectadas en pequeños cortes en la piel. Los niños que sobrevivieron a la enfermedad resultante quedaron protegidos frente a la viruela de por vida. Los riesgos inherentes a este procedimiento eran aceptables en una época de alta mortalidad infantil, aunque al adquirir experiencia con esta técnica se comprobó que usando costras de los casos más suaves se reducían los riesgos. Como resultado, la mortalidad por inoculación de viruela (o variolización) cayó hasta niveles del 1% comparada con la mortalidad de hasta el 20% en los casos de viruela clínica. El conocimiento sobre la variolización se extendió hacia el oeste hasta Europa a principios del siglo XVIII, y la práctica fue pronto utilizada.

Desde el siglo IX los brotes de peste bovina habían sido algo frecuente en toda Europa occidental, matando inevitablemente ingentes cantidades de ganado vacuno. Como ninguno de los remedios tradicionales tenía éxito, y como las lesiones en la piel recordaban vagamente a las que aparecían en la viruela, en 1754 se sugirió que la inoculación podría ayudar. Esto implicaba mojar un cordel en las secreciones nasales de un animal con peste y luego introducirlo en una incisión en la papada del animal que había que proteger. La enfermedad resultante era generalmente más suave que la infección natural, y el animal inoculado se hacía resistente a la enfermedad. Este procedimiento se hizo muy popular, y diversos expertos recorrieron toda Europa inoculando vacas y probando que quedaban protegidas frente a la enfermedad.

En 1798 Edward Jenner, un médico inglés, demostró que el material de lesiones de viruela bovina podía sustituir a las costras de viruela en la variolización. Como la viruela bovina no causa enfermedad grave en las personas, su uso redujo los riesgos de la variolización a niveles insignificantes. La eficacia de este procedimiento, llamado vacunación (del latín *vacca*) fue tal que se utilizó en la década de 1870 para finalmente erradicar la viruela del mundo.

Una vez aceptados los principios generales de la inoculación (incluso aunque nadie tuviera ni la menor idea de cómo funcionaba), se realizaron diversos intentos para prevenir otras enfermedades animales mediante procedimientos similares. Algunas de estas técnicas tuvieron éxito, y así, el material de la viruela ovina se usó con éxito para proteger a las ovejas, en un procedimiento que se denominó *ovinación* y que fue muy usado en Europa. Igualmente, la inoculación para la pleuroneumonía bovina consistía en insertar un pequeño trozo de un pulmón infectado en un corte en la cola. Esta se caía en unas pocas semanas, pero el animal se volvía inmune! Aunque el procedimiento era efectivo, el material infectado de la cola también era capaz de diseminar la enfermedad, retardando su erradicación. Por otra parte, la administración de costras de viruela bovina en la nariz de cachorros de perros para prevenir el moquillo canino, aunque muy utilizado, resultó un completo fracaso.

No fue hasta 1879 cuando se comprendieron realmente las implicaciones generales de las observaciones de Jenner sobre la viruela bovina y la importancia de reducir la capacidad de un microorganismo inmunizante para producir enfermedad. En ese año, Louis Pasteur en Francia investigó el cólera aviar, una enfermedad producida por la bacteria que hoy conocemos como *Pasteurella multocida* (fig. 1-1). Pasteur tenía un cultivo de este microorganismo que fue olvidado accidentalmente en el laboratorio durante las vacaciones de su asistente.



FIGURA 1-1 ■ Louis Pasteur realizó descubrimientos clave que condujeron al desarrollo de vacunas frente a agentes infecciosos. Este dibujo lo muestra como el buen pastor «Le bon Pasteur», reflejando el descubrimiento de una vacuna frente al carbunco, 1882. (Copyright Institut Pasteur. Con autorización.)

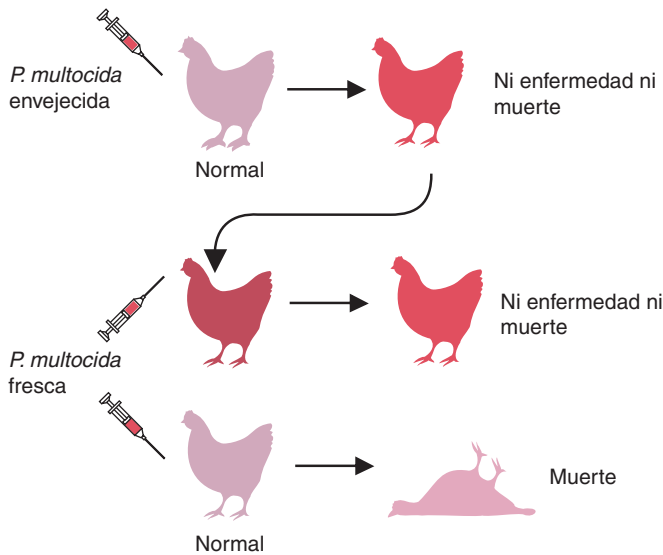


FIGURA 1-2 ■ El experimento de Pasteur sobre el cólera aviar. Las aves inoculadas con un cultivo envejecido de *Pasteurella multocida* no murieron. Y cuando, posteriormente, fueron inoculadas con un cultivo fresco virulento de *P. multocida* se mantuvieron protegidas.

Cuando el asistente regresó e intentó infectar pollos con este cultivo envejecido, las aves se mantuvieron sanas (fig. 1-2).

Pasteur conservó esos pollos, que posteriormente usó en un segundo experimento, en el que se les inoculó un cultivo fresco de *P. multocida* capaz de matar otros pollos. Para su sorpresa, las aves resistieron la infección y no murieron. En un notable ejemplo de deducción científica, Pasteur reconoció inmediatamente que este proceso era similar al uso de la viruela bovina para vacunar propuesto por Jenner. En la vacunación, la exposición del animal a una cepa de un organismo incapaz de producir enfermedad (una cepa avirulenta) puede provocar una respuesta inmune. Esta respuesta inmune protegerá al animal frente a una posterior infección por una cepa capaz de producir enfermedad (o cepa virulenta) del mismo o similar organismo. Habiendo establecido el principio general de la vacunación, Pasteur lo aplicó por primera vez al carbunco. Consiguió un cultivo avirulento de la bacteria del carbunco (*Bacillus anthracis*) mediante el cultivo a temperaturas inusualmente altas para este microorganismo, y estos microorganismos atenuados se usaron entonces como vacuna para proteger a ovejas frente a la inoculación de la bacteria virulenta del carbunco. Posteriormente, Pasteur desarrolló una vacuna eficaz frente a la rabia secando médula espinal de conejos infectados de rabia, y usando ese material seco como vacuna. El proceso de secado consiguió atenuar eficazmente al virus rábico (y probablemente matar gran cantidad del mismo).

Aunque Pasteur solo usó microorganismos vivos en sus vacunas, no pasó mucho tiempo hasta que Daniel Salmon y Theobald Smith en los Estados Unidos demostraran que también podían utilizarse microorganismos muertos como vacunas. Estos investigadores demostraron que un cultivo de una bacteria denominada *Salmonella*

enterica cholerasuis (entonces llamada *Bacillus suispestifer* y que se creía causa del cólera porcino) inactivado por calor podía proteger a las palomas frente a la enfermedad causada por el mismo organismo. Algo más tarde, Emil Von Behring y Shibasaburo Kitasato en Alemania, demostraron que el filtrado de un cultivo del bacilo del tétanos (*Clostridium tetani*) podía proteger a los animales frente al tétanos, incluso aunque no contuviera bacterias. Por tanto, los productos bacterianos, en este caso la toxina tetánica, también actuaban como protectores.

Hacia 1900, se conocía bien la existencia de inmunidad frente a las enfermedades infecciosas de los animales. Desde entonces, los inmunólogos han conseguido identificar las bases moleculares y celulares de esta inmunidad antimicrobiana. Junto con este conocimiento se ha desarrollado la capacidad de utilizar los mecanismos inmunes para aumentar la resistencia a las enfermedades infecciosas. Asimismo, se ha clarificado el papel del sistema inmune en numerosos procesos patológicos. Y aunque se ha aprendido mucho, también queda mucho por investigar. El estado actual de la inmunología en lo que respecta a las especies de interés veterinario es el contenido de este libro.

LA INVASIÓN MICROBIANA

En el mundo existe una amplia y muy diversa serie de microorganismos, incluyendo bacterias, virus, hongos, protozoos y parásitos helmintos. En su intento por sobrevivir, muchos de estos microorganismos ven al organismo de los animales como una rica fuente de nutrientes y un lugar donde cobijarse. Por tanto, buscarán formas de invadir los tejidos animales, lo que, generalmente, nuestro sistema inmune evita o al menos controla. Si estos microorganismos son capaces de vencer nuestras defensas, pueden producir enfermedad. Algunos microorganismos han evolucionado para conseguir invadir a los animales. Estos agentes infecciosos solo pueden sobrevivir si son capaces de evitar el sistema inmune durante el tiempo suficiente para replicarse y transmitir su progenie a un nuevo hospedador. Mientras que para un animal resulta esencial poder controlar a los agentes infecciosos, estos se encuentran bajo una presión selectiva mucho mayor, ya que deben encontrar un hospedador o morirán. Los microorganismos que no pueden eludir o superar las defensas inmunes no podrán sobrevivir en un hospedador y serán eliminados.

A un microorganismo capaz de producir enfermedad se le denomina patógeno. Es importante señalar que, en cualquier caso, solo una pequeña proporción de los microorganismos presentes en el mundo están asociados a los animales, y tan solo una proporción aún menor de estos tienen la capacidad de evadir las defensas inmunes y convertirse en patógenos.

Los microorganismos varían mucho en su capacidad de causar enfermedad (o de eludir las defensas del hos-

pedador). Esta capacidad se conoce como virulencia. Por tanto, un microorganismo muy virulento tiene una capacidad mayor de derrotar al sistema inmune y producir enfermedad que otro microorganismo con baja virulencia. Si una bacteria puede causar enfermedad en casi todos los casos en que invade a un individuo sano, incluso si lo hace en bajo número, entonces se le conoce como patógeno primario. Ejemplos de patógenos primarios podrían ser el virus del moquillo canino, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que produce el SIDA; y *Brucella abortus*, que causa abortos transmisibles en el ganado bovino. Otros patógenos pueden poseer una virulencia baja y producir enfermedad solo si son administrados en cantidades muy altas o si las defensas del hospedador se encuentran alteradas con anterioridad. Estos son los llamados patógenos oportunistas, y ejemplos de ellos podrían ser bacterias como *Mannheimia hemolytica* y hongos como *Pneumocystis carinii*. Estos microorganismos raramente, si acaso, producen enfermedades en individuos sanos.

LAS DEFENSAS DEL ORGANISMO

Barreras físicas

La protección más efectiva del organismo es el rechazo a la entrada, ya que sin esta barrera una buena defensa es prácticamente imposible. Puesto que la exclusión de los invasores microbianos resulta esencial para la supervivencia, no es sorprendente que los animales utilicen muchas estrategias de defensa distintas. De hecho, el organismo utiliza muchas líneas de defensa superpuestas (fig. 1-3). Como resultado, un organismo que haya conseguido atravesar la primera línea deberá enfrentarse a una segunda barrera de grado superior, y así sucesivamente. La primera y más obvia de estas capas son las barreras físicas a la invasión. Por ejemplo, la piel intacta proporciona una barrera efectiva frente a la invasión microbiana. Si estuviera dañada, las infecciones pueden tener éxito, sin embargo, la cicatrización asegura que esta barrera se repara rápidamente. En otras superficies corporales, como en los tractos respiratorio y gastrointestinal, las defensas físicas simples incluyen los proce-

tos de «autolimpieza»: tos, estornudos y el flujo mucoso en el tracto respiratorio; vómito y diarrea en el gastrointestinal; y el flujo de la orina en el sistema urinario. La presencia de una microbiota normal establecida en la piel y el intestino también excluye a muchos invasores potenciales. Los microorganismos comensales bien adaptados a vivir sobre las superficies corporales pueden excluir por competición a microorganismos patógenos menos adaptados.

Inmunidad innata

Las barreras físicas, aunque esenciales para excluir a los patógenos, no son completamente efectivas por sí mismas, y con tiempo y persistencia suficientes un microorganismo invasor podría finalmente sobrepasar obstáculos meramente físicos. Pero los animales no están continuamente enfermos, probablemente porque muchos de los intentos de invasión microbianos son bloqueados antes de dar lugar a enfermedad. Esta es la misión del sistema inmune innato. Por tanto, este segundo nivel de defensas consiste en mecanismos tanto químicos como celulares de respuesta rápida (tabla 1-1). La inmunidad innata se basa en el hecho de que los microorganismos invasores son químicamente distintos de los componentes normales del organismo, de manera que los animales tienen enzimas que pueden digerir la pared

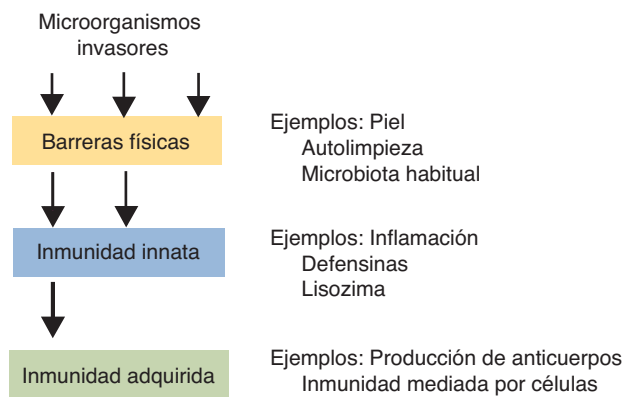


FIGURA 1-3 ■ Las tres principales vías por las que el organismo animal se defiende frente a la invasión microbiana.

Tabla 1-1 Comparación de la inmunidad innata y adquirida		
	Inmunidad innata siempre activa	Inmunidad adquirida activada por antígenos
Células implicadas	Macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células NK	Linfocitos T y B
Historia evolutiva	Ancestral	Reciente
Inicio	Rápida (minutos-horas)	Lenta (días-semanas)
Especificidad	Estructuras microbianas comunes	Antígenos únicos
Potencia	Puede ser exagerada	Rara vez es exagerada
Memoria	Ninguna	Memoria importante
Efectividad	No mejora	Mejora con la exposición

celular bacteriana y acelerar su destrucción. Los animales también tienen células que pueden reconocer las moléculas habitualmente asociadas con microorganismos invasores y destruirlos.

El organismo animal puede concentrar sus mecanismos innatos de defensa en los lugares de invasión microbiana en el complejo conjunto de reacciones que denominamos inflamación. Durante la inflamación, los cambios o daños en los tejidos producidos por la invasión microbiana dan lugar a un incremento del flujo sanguíneo y a la acumulación de células que pueden atacar y destruir al patógeno. Estas células, llamadas neutrófilos y macrófagos, pueden destruir a la mayoría de organismos invasores y así evitar su diseminación a lugares no infectados del organismo. El organismo también utiliza enzimas que son activadas por la presencia de un patógeno y que van a dar lugar a la destrucción microbiana. Estas enzimas forman lo que es conocido como sistema del complemento. Algunas de las células involucradas en la inflamación también pueden reparar los tejidos dañados una vez los patógenos han sido destruidos.

Los animales también poseen moléculas antimicrobianas naturales como la lisozima, una enzima capaz de digerir carbohidratos, y numerosas proteínas de unión a carbohidratos. Algunas de estas moléculas circulan constantemente, mientras que otras son inducidas por la presencia de bacterias o tejidos dañados. Estas proteínas pueden unirse a los microorganismos invasores y acelerar su destrucción.

El sistema inmune innato no tiene ningún tipo de memoria, y cada infección es tratada de la misma manera. Por tanto, la intensidad y duración de procesos como la inflamación se mantienen inalteradas, independientemente de lo frecuente que se encuentre a un patógeno determinado. Pero, por otra parte, siempre está

listo para actuar inmediatamente en cuanto se detecte un patógeno.

Inmunidad adquirida

La inflamación y otros componentes de la inmunidad innata resultan esenciales para la defensa del organismo, y los animales que no pueden desarrollar una respuesta innata eficaz morirán por una infección incontenible. No obstante, estos mecanismos innatos no pueden ofrecer la solución definitiva para la defensa del organismo. Lo que se necesita realmente es un sistema de defensa que pueda reconocer y destruir a los patógenos y aprender de ese proceso, de manera que, en el caso de que vuelvan a invadir el organismo, se pudieran destruir de forma más eficiente. En este sistema, cuanto más frecuentemente se encuentre un individuo con un patógeno, más efectivas serán sus defensas frente a ese microorganismo. Este tipo de respuesta adaptada es función de la inmunidad adquirida.

La inmunidad adquirida tarda al menos varios días en ser eficaz (fig. 1-4), pero, a pesar de que se desarrolla lentamente resulta increíblemente efectiva. Cuando un animal al final desarrolla una respuesta adquirida frente a un patógeno, las posibilidades de una infección exitosa se reducen considerablemente, y de hecho, el animal puede ser completamente inmune. La inmunidad adquirida es un sistema complejo y sofisticado que proporciona el último nivel de defensa del organismo, cuya importancia se aprecia realmente cuando es destruido. Así, en pacientes humanos de SIDA, la pérdida de inmunidad adquirida lleva inevitablemente a no poder controlar las infecciones y a la muerte.

Una diferencia clave entre la inmunidad innata y adquirida reside en el uso de los receptores para recono-

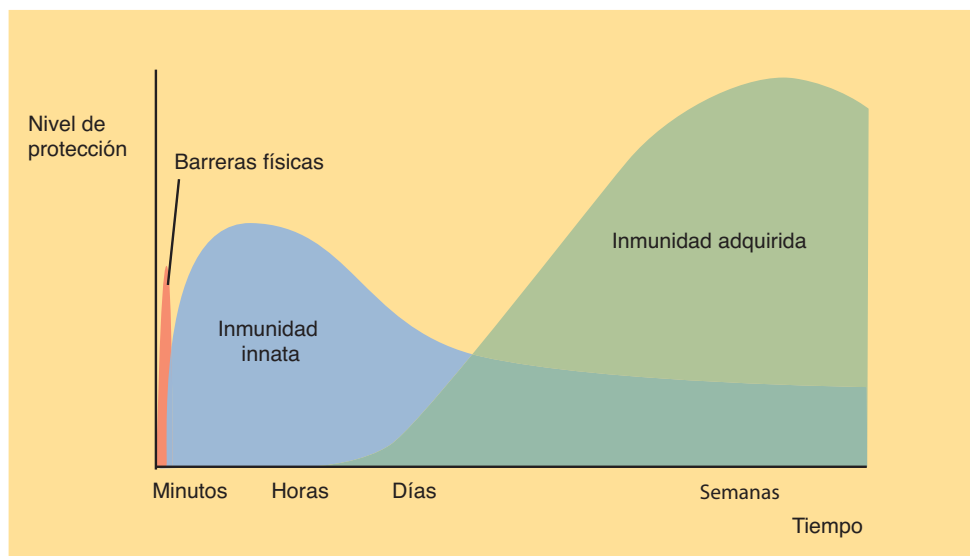


FIGURA 1-4 ■ Evolución de la inmunidad innata y adquirida. Las barreras de superficie proporcionan una protección inmediata. Los mecanismos innatos proporcionan protección rápida que mantiene a los invasores microbianos acorralados hasta que la inmunidad adquirida pueda desarrollarse. La inmunidad adquirida puede tardar días o semanas en ser efectiva.

cer microorganismos invasores extraños. La inmunidad innata utiliza receptores pre-existentes que pueden unirse a moléculas y patrones moleculares que se encuentran habitualmente en muchos microorganismos distintos. Por el contrario, las células de la inmunidad adquirida producen de forma aleatoria un enorme número de receptores estructurales únicos. Estos receptores pueden combinarse con una ingente serie de moléculas extrañas. Debido a que la capacidad de unión de estos receptores se genera al azar, no están predestinados para reconocer una determinada molécula extraña, pero colectivamente pueden reconocer casi a cualquier microorganismo invasor.

La inmunidad adquirida puede reconocer a los patógenos externos, destruirlos y desarrollar una memoria de este encuentro, de manera que, si el animal vuelve a encontrarse con el mismo organismo una segunda vez, la inmunidad adquirida responderá más rápidamente y de forma más eficaz. Tal sofisticado sistema debe ser complejo, entre otras razones, por la variedad de potenciales patógenos. Los invasores microbianos pueden dividirse en dos amplias categorías: una incluye a los microorganismos que se generan fuera del organismo, incluyendo a la mayoría de bacterias y hongos, así como muchos protozoos y parásitos helmintos; la segunda categoría incluye a los microorganismos que se originan o viven dentro de las propias células del organismo, es decir, virus y bacterias o protozoos intracelulares. Por tanto, la inmunidad adquirida posee dos ramas principales que protegen frente a cada una de estas dos categorías de patógenos. Así, una rama del sistema inmune se dirige contra los patógenos extracelulares o exógenos. Las proteínas denominadas anticuerpos favorecen la destrucción de estos patógenos. Este tipo de respuesta inmune se denomina humoral, puesto que los anticuerpos se encuentran en los fluidos orgánicos (o «humores»). La otra rama principal del sistema inmune se dirige contra los patógenos intracelulares o endógenos, que invaden las células. Las células especializadas destruyen estas células infectadas o anómalas. Este tipo de res-

puesta se conoce por tanto como respuesta inmune mediada por células.

RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS

Poco después de que Pasteur descubriera que era posible conseguir inmunidad frente a los agentes infecciosos mediante la vacunación, se descubrió que las sustancias que proporcionaban esta inmunidad podían encontrarse en el suero sanguíneo (fig. 1-5). Por ejemplo, si se tomaba suero de un caballo que había sido vacunado frente al tétanos (o que se había recuperado de la enfermedad) y se inoculaba a un caballo normal, el animal receptor se convertía en resistente al tétanos durante varias semanas (fig. 1-6).

Las moléculas protectoras encontradas en el suero de un animal inmunizado son proteínas denominadas anticuerpos. Los anticuerpos frente a la toxina tetánica no se encuentran en el suero de caballos normales, pero se producen tras la exposición a la toxina tetánica como resultado de la infección o la vacunación. La toxina tetánica es un ejemplo de sustancia extraña que estimula una respuesta inmune, y el nombre general que designa a estas sustancias es antígeno. Si se inocula un antígeno en un animal, se producirán anticuerpos capaces de unirse al mismo y asegurar su destrucción. Los anticuerpos son específicos y solo se unirán al antígeno que estimula su producción. Por ejemplo, los anticuerpos producidos en respuesta a la toxina tetánica solo se unen a esta. Cuando los anticuerpos se unen, «neutralizan» la toxina de forma que deja de ser tóxica para el animal. De esta manera, los anticuerpos protegen a los animales frente a los efectos letales del tétanos.

La evolución de la respuesta de anticuerpos a la toxina tetánica puede seguirse tomando muestras de sangre de un caballo a intervalos determinados tras la inoculación de la toxina (o de la toxina químicamente detoxificada, conocida como toxoide tetánico, un procedimiento mucho más seguro). La sangre se deja coagular y se

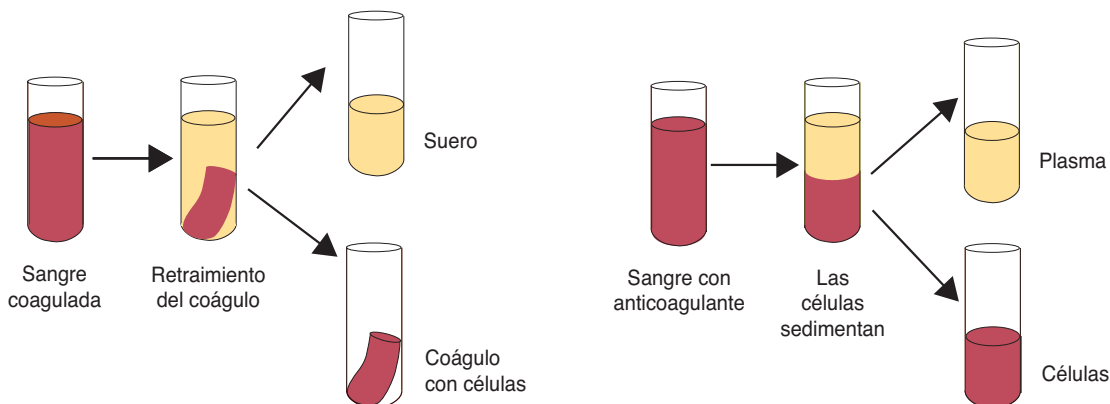


FIGURA 1-5 ■ Diferencia entre suero y plasma. El plasma contiene moléculas capaces de coagular la sangre que no se encuentran en el suero.

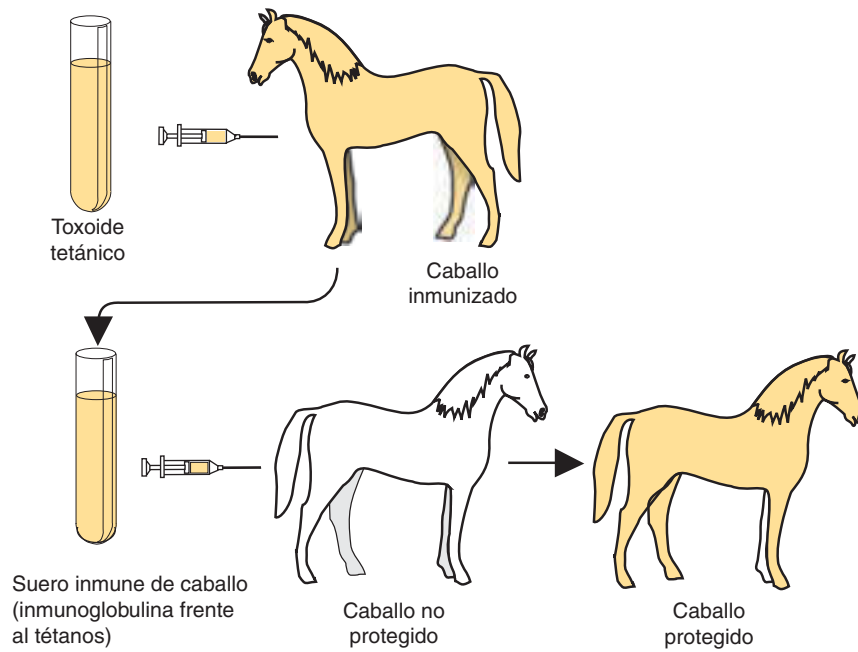


FIGURA 1-6 ■ Transferencia de la inmunidad al tétanos por medio de suero de un caballo inmunizado. Esto demuestra claramente que los anticuerpos son suficientes para conferir inmunidad frente al tétanos.

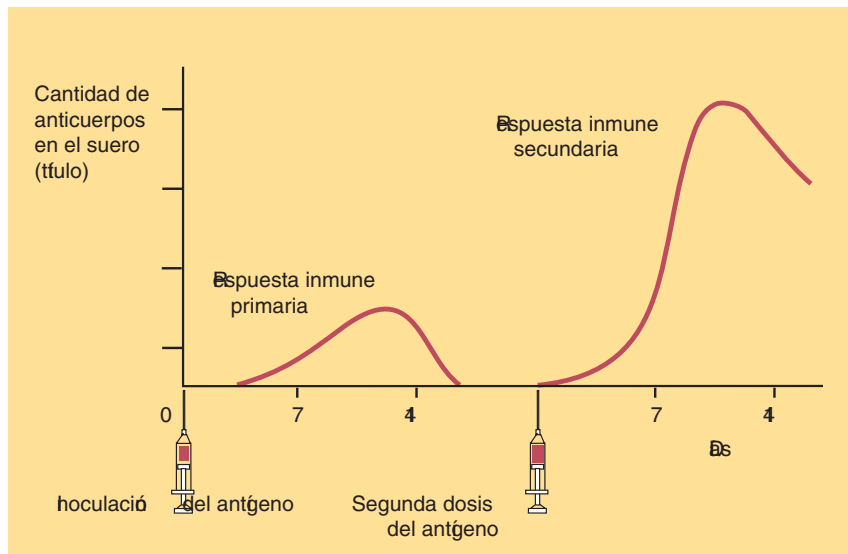


FIGURA 1-7 ■ Evolución característica de la respuesta inmune a un antígeno medida por los niveles de anticuerpos séricos. Obsérvense las importantes diferencias entre una respuesta primaria y una secundaria.

recoge el suero limpio. La cantidad de anticuerpos en el suero se puede estimar por su capacidad de neutralizar una cantidad estándar de toxina. Tras una única inoculación de toxina a un caballo que nunca antes se había expuesto a ella no se detectan anticuerpos hasta transcurridos varios días (fig. 1-7), aproximadamente una semana. Cuando al fin aparecen los anticuerpos en el suero, sus niveles se incrementan hasta alcanzar un pico entre los días 10 al 20 antes de volver a disminuir y desaparecer en unas pocas semanas. Durante esta primera respuesta o respuesta primaria la cantidad de anticuer-

pos producidos, y por tanto, la cantidad de protección conferida, es relativamente escasa.

Si algún tiempo después se inocula una segunda dosis de toxina o toxoide al mismo caballo y se sigue la respuesta de anticuerpos, el tiempo hasta que se detectan los anticuerpos no dura más de 2 o 3 días. La cantidad de anticuerpos en el suero entonces se incrementa rápidamente hasta niveles superiores a la primera vez y luego descienden lentamente. Los anticuerpos pueden detectarse durante meses o incluso años después de esta segunda inoculación. Una tercera dosis del antígeno admi-

nistrada al mismo animal daría lugar a una respuesta inmune caracterizada por un menor tiempo necesario para producir los anticuerpos y una mayor y más prolongada respuesta de anticuerpos. Como se describirá más adelante en este libro, los anticuerpos producidos tras repetidas inoculaciones son más capaces de unirse y neutralizar la toxina que los producidos al inicio de la respuesta inmune. El incremento de la respuesta inmune a los agentes infecciosos mediante la inoculación repetida de un antígeno constituye la base de la vacunación.

Comparada con la respuesta a la primera dosis, la respuesta del animal a una segunda dosis del antígeno ocurre mucho más rápidamente, los anticuerpos alcanzan niveles más altos y duran mucho más tiempo. Esta respuesta secundaria es específica, ya que solo puede ser inducida por una segunda dosis de un antígeno. Una respuesta secundaria puede inducirse varios meses o incluso años tras la primera inoculación del antígeno, aunque su intensidad tiende a reducirse con el tiempo. Una respuesta secundaria puede inducirse también incluso en aquellos casos en los que la respuesta del animal a la primera inoculación fuera tan débil que no pudiera detectarse. Estas características de la respuesta secundaria indican que el sistema productor de anticuerpos tiene la capacidad de «recordar» exposiciones anteriores a un antígeno. Por ello, la respuesta inmune secundaria es también conocida como respuesta anamnésica (del griego *anamnesis* que significa memoria). Sin embargo, debe señalarse que repetidas inoculaciones del antígeno no conducen a reacciones cada vez mayores de forma indefinida. Los niveles de anticuerpos en el suero están regulados de forma que su incremento tiende a detenerse incluso tras múltiples dosis de antígeno o tras la exposición a muchos antígenos diferentes.

RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR CÉLULAS

Si un fragmento de tejido vivo como el riñón o la piel se retira quirúrgicamente de un animal y se injerta en otro de la misma especie, sobrevivirá unos días antes de ser rechazado por el receptor. Este proceso de rechazo de injerto es significativo porque demuestra la existencia de un mecanismo por el cual las células extrañas que difieren solo ligeramente de las propias son rápidamente reconocidas y destruidas. Incluso células con anomalías estructurales mínimas pueden ser reconocidas como extrañas por el sistema inmune y destruidas, aunque aparentemente estuvieran sanas. Estas células anómalas incluyen células viejas, células infectadas por virus, y algunas células cancerosas. La respuesta inmune frente a células extrañas, tal como se observa en el rechazo de injertos, demuestra que el sistema inmune puede reconocer y destruir células anormales.

Si se transplanta un fragmento de piel de un perro a otro no emparentado con el primero, sobrevivirá unos 10 días. Al principio la piel injertada parecerá sana, e incluso se desarrollarán vasos sanguíneos entre el injerto y el hospedador. Pero aproximadamente al cabo de una semana estos nuevos vasos sanguíneos comenzarán a degenerar, el aporte de sangre al injerto se suspende y el injerto morirá y se eliminará (fig. 1-8). Si se toma un segundo injerto del primer donante y se vuelve a injertar en el mismo receptor, no sobrevivirá más de uno o dos días antes de ser rechazado. Por tanto, el rechazo del primer injerto es relativamente débil y lento de forma similar a la respuesta primaria de anticuerpos, mientras que el segundo injerto estimula el rechazo muy rápida-

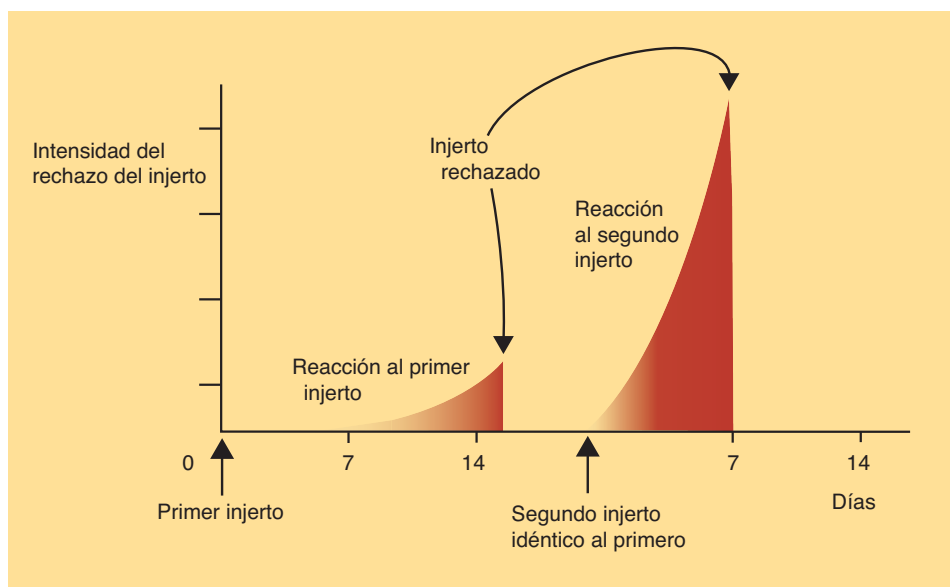


FIGURA 1-8 ■ Evolución característica del rechazo a un injerto de piel extraña. La intensidad del proceso de rechazo es mucho mayor cuando se realiza un segundo injerto. Obsérvese la similitud entre este diagrama y la figura 1-7.

mente y de forma más potente, de forma muy similar a la respuesta secundaria de anticuerpos. El rechazo de injertos, al igual que la formación de anticuerpos, es una respuesta inmune específica, ya que una rápida reacción secundaria solo tiene lugar si el segundo injerto proviene del mismo donante que el primero. Como ocurre con la formación de anticuerpos, el proceso de rechazo de injertos también implica la existencia de memoria, puesto que un segundo injerto puede ser rechazado más rápidamente incluso meses o años después del primero.

Sin embargo, el rechazo de injertos no es completamente idéntico a la inmunidad mediada por anticuerpos, ya que no puede traspasarse de un individuo sensibilizado a un animal sano mediante el suero. La capacidad para desarrollar una respuesta secundaria a un injerto solo puede traspasarse entre animales mediante células vivas. Las células que lo hacen son denominadas linfocitos y se encuentran en el bazo, nódulos linfáticos o sangre. Los procesos de rechazo de injertos están mediados ante todo por linfocitos y no por anticuerpos séricos, y son un buen ejemplo de la respuesta inmune mediada por células.

MECANISMOS DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA

En algún sentido la inmunidad adquirida puede compararse con un estado totalitario en el que los extranjeros son expulsados, aquellos ciudadanos que se comportan correctamente son tolerados, pero aquellos que «se desvían» del comportamiento adecuado son eliminados. Aunque esta analogía no debe llevarse muy lejos, tales regímenes presentan claramente una serie de características. Estas incluyen defensas en las fronteras y un cuerpo de policía que mantenga a la población bajo vigilancia y elimine rápidamente a los disidentes. En el caso de la inmunidad adquirida, la respuesta mediada por anticuerpos sería la responsable de mantener fuera a los extranjeros, mientras que la respuesta mediada por células sería la responsable de frenar la disidencia interna. Organizaciones de este tipo también tienden a desarrollar un sistema de salvoconductos, de manera que los extranjeros y los disidentes que no posean ciertas características sean rápidamente detectados y tratados convenientemente.

De forma similar, cuando un antígeno extraño entra en el organismo, primero debe ser atrapado y procesado de manera que pueda ser reconocido como extraño. Si es reconocido como tal, esa información debe llegar al sistema productor de anticuerpos o al responsable de la respuesta mediada por células. Estos sistemas deben entonces responder mediante la producción de anticuerpos específicos y/o de células capaces de eliminar al antígeno. La inmunidad adquirida también debe recordar este suceso para que la siguiente vez que el animal se exponga al mismo antígeno su respuesta sea más rápida y eficaz. El sistema inmune también aprende cómo producir anticuerpos o células que puedan unirse más

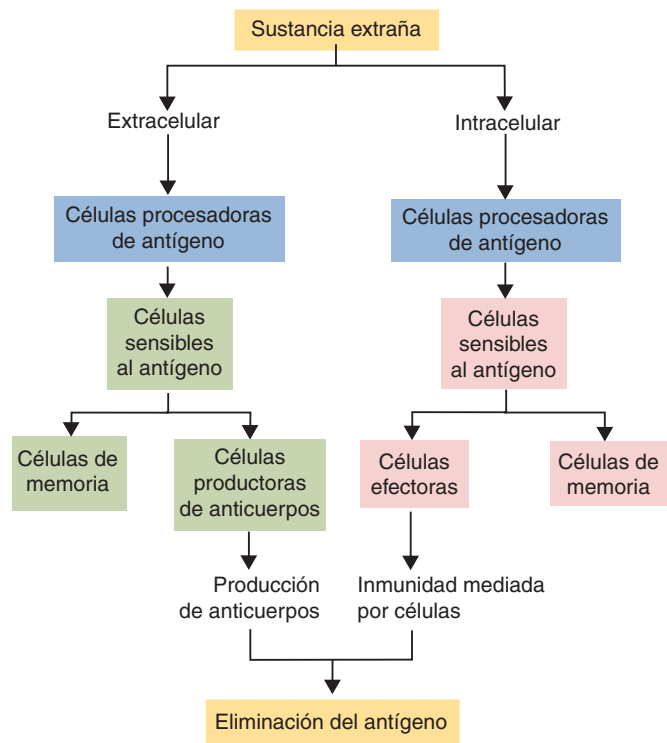


FIGURA 1-9 ■ Un sencillo diagrama de flujo que muestra las características esenciales de la respuesta inmune adquirida.

firmemente al patógeno. En nuestra analogía con un estado totalitario, el cuerpo de policía se entrenaría para reconocer a determinados extranjeros o disidentes y para responder de manera más rápida cuando los encuentre.

Por tanto, podemos diferenciar cinco componentes principales en la inmunidad adquirida (fig. 1-9).

1. Células que pueden atrapar y procesar antígenos para luego presentarlos para su reconocimiento a las células del sistema inmune.
2. Células que presentan receptores para esos antígenos procesados. Estas células pueden unirse y responder al antígeno (células sensibles al antígeno).
3. Células que, una vez activadas por el antígeno, producirán anticuerpos específicos o participarán en la respuesta mediada por células contra el antígeno (células efectoras).
4. Células que mantendrán el recuerdo del suceso y reaccionarán rápidamente frente a ese mismo antígeno si se lo encuentran posteriormente.
5. Células que regulan esta respuesta y se aseguran de que funciona de forma adecuada.

Todas estas poblaciones de células se pueden encontrar en el organismo. El antígeno es atrapado, procesado y presentado por diversos tipos de células, que incluyen a las células dendríticas y a los macrófagos. Los linfocitos denominados B y T presentan receptores específicos para antígenos extraños siendo, por tanto, capaces de unirse al antígeno procesado y de responder a él adecuadamente. Los linfocitos también actúan como células de

memoria iniciando la respuesta inmune secundaria. Los linfocitos que intervienen en la respuesta mediada por células son los linfocitos T, y los que intervienen en la respuesta mediada por anticuerpos son los linfocitos B. La respuesta inmune está regulada principalmente por poblaciones de linfocitos T. Aquellos que promueven las respuestas inmunes se denominan linfocitos T colaboradores, y los que las inhiben se denominan linfocitos T reguladores.

En los siguientes capítulos se revisarán primero los mecanismos involucrados en la inmunidad innata. A continuación se verá en detalle la inmunidad adquirida y se examinarán cada uno de sus componentes básicos. Se seguirá con el papel del sistema inmune en la protección de los animales frente a la invasión microbiana. También se revisará qué ocurre cuando el sistema inmune funciona de forma anómala, bien por exceso o bien de forma inadecuada.

DÓNDE ACUDIR PARA OBTENER INFORMACIÓN ADICIONAL

Muchas revistas veterinarias publican artículos de interés para los inmunólogos. Algunas de las más importantes son las siguientes: *Acta Veterinaria Scandinavica*, *American Journal of Veterinary Research*, *Australian Veterinary Journal*, *The Veterinary Journal*, *Canadian Journal of Comparative Medicine*, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *Journal of Comparative Pathology*, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *Research in*

Veterinary Science, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *Veterinary Pathology* y *The Veterinary Record*.

Para obtener información relativa a los descubrimientos sobre inmunología básica (con artículos ocasionales de temas de interés veterinario) el lector debería revisar revistas como *Nature*, *Science*, *Journal of Immunology*, *Trends in Immunology*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *New England Journal of Medicine*, *Infection and Immunity*, *Immunity*, *Immunogenetics* e *Immunology*.

Al igual que en numerosos campos científicos, Internet puede resultar una excelente fuente de información en inmunología veterinaria, si bien se debe tener cuidado y verificar la información obtenida. Algunas direcciones de interés incluyen PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) que proporciona un acceso rápido a revistas científicas, y *Comparative Immunoglobulin Workshop* (<http://www.medicine.uiowa.edu/cigw/>), que proporciona información actual sobre las estructuras de las inmunoglobulinas. Otro recurso online de investigación en inmunología que utiliza modelos animales se puede encontrar en la siguiente dirección: http://www.animal.ufl.edu/hansen/Immunology_resources/VETIMMUNORESOURCES.htm. Los lectores pueden también visitar la página web de la Asociación Americana de Inmunólogos Veterinarios en <http://www.theaavi.org/> u organizaciones nacionales de inmunología como la Asociación Americana de Inmunólogos en www.aai.org/. La Sociedad Británica de Inmunología tiene una página web con una guía del sistema inmune en http://www.immunology.org/resources_gdoi.php.

CÓMO SE ACTIVA LA INFLAMACIÓN

CÓMO SE RECONOCE A LOS INVASORES, 12

- Patrones moleculares asociados a patógenos, 12
- Receptores tipo Toll, 12
- Receptores tipo NOD, 14
- Proteínas de reconocimiento de peptidoglucano, 15
- Receptores tipo RIG, 15
- Otros receptores de reconocimiento de patrones, 15
- ADN bacteriano, 15
- Lipopolisacáridos bacterianos, 15
- El sistema del complemento, 16

ALARMINAS, 16

HMGB1, 16

CÉLULAS CENTINELA, 16

- Macrófagos, 17
- Estructura, 17*
- Ciclo vital, 18*

Células dendríticas, 18

Mastocitos, 18

Estructura, 18

Ciclo vital, 19

PRODUCTOS DE LAS CÉLULAS CENTINELA, 20

Citoquinas, 20

Factor de necrosis tumoral- α , 20

Interleuquina-1, 20

Interleuquina-6, 21

Quimioquinas, 21

INCREMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR, 23

MOLÉCULAS VASOACTIVAS, 23

Lípidos vasoactivos, 24

Péptidos vasoactivos, 26

EL SISTEMA DE LA COAGULACIÓN, 26

PUNTOS CLAVE

- El cuerpo reconoce la invasión por microorganismos debido a las moléculas comunes que expresan en su superficie, o por sus ácidos nucleicos característicos. Estas moléculas se denominan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). También se reconoce la aparición de moléculas liberadas de los tejidos dañados. Estas moléculas se denominan alarminas.
- Los PAMP son reconocidos por los receptores tipo Toll (TLR) en las superficies celulares y por otros receptores localizados en el interior celular.
- Los receptores de reconocimiento de patrones se encuentran en muchos tipos celulares. Las células más importantes son los macrófagos, las células dendríticas (DC) y los mastocitos, llamadas centinelas por realizar esta función.
- Las señales desde los TLR inducen en las células centinela su activación y la secreción de numerosas moléculas diferentes. Algunas de estas moléculas son citoquinas que activan el proceso de la inflamación.
- Las citoquinas proinflamatorias más importantes son el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleuquina-1 (IL-1) y la interleuquina-6 (IL-6) así como numerosas quimioquinas diferentes.
- Algunas de estas moléculas estimulan el incremento del flujo sanguíneo local e incrementan la permeabilidad vascular.

Los agentes infecciosos, como las bacterias o los virus pueden multiplicarse muy rápidamente. Una simple bacteria con un tiempo de generación de 50 minutos puede producir una descendencia de aproximadamente 500 millones de bacterias en 24 horas. Por ello, si un microorganismo como el anterior penetra en un organismo, debe ser reconocido y eliminado antes de que lo lesione. El tiempo es primordial y una demora puede ser fatal. El organismo puede emplear los mecanismos inmunes innatos de respuesta rápida como primera línea de defensa frente a estos invasores, siendo el más importante el proceso de inflamación aguda.

La inflamación es vital, ya que garantiza que las moléculas y las células de defensa se concentren rápidamente en el lugar de invasión microbiana y de lesión tisular. La inflamación implica la activación y la migración directa de numerosas moléculas diferentes, especialmente neutrófilos y macrófagos, desde el flujo sanguíneo a los lugares de invasión. Estas células están normalmente localizadas en el flujo sanguíneo y pueden migrar hacia las zonas infectadas con el objetivo de destruir a los invasores. Así mismo, numerosas moléculas de defensa, tales como anticuerpos y componentes del sistema del complemento, se encuentran normalmente solo en sangre. Este extenso grupo de moléculas penetran en los tejidos

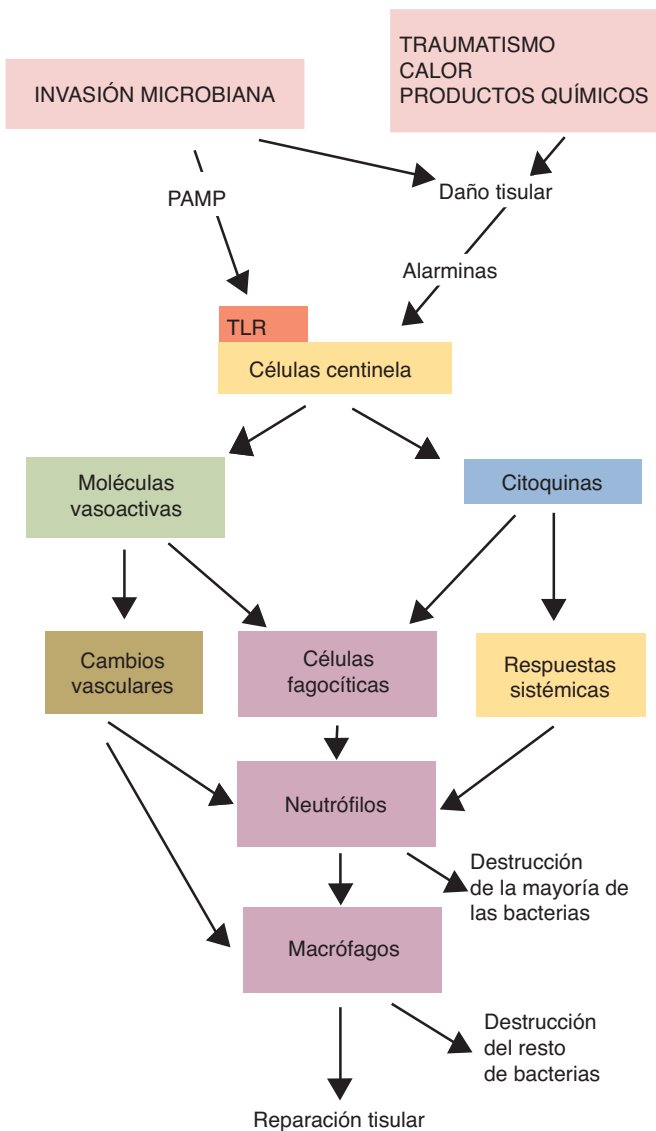


FIGURA 2-1 ■ Visión de conjunto de las características esenciales de la inflamación aguda, un mecanismo innato para reclutar células y otros mecanismos defensivos. Se activa por la invasión microbiana y por lesión tisular.

solo durante la inflamación. La inflamación, entonces, proporciona un mecanismo por el cual la defensa se concentra en una región localizada (fig. 2-1), y permite que células y moléculas ataquen y destruyan a los invasores. Después, cuando los invasores son eliminados comienza la reparación de los tejidos lesionados.

CÓMO SE RECONOCE A LOS INVASORES

La inflamación se inicia cuando el organismo siente que está siendo atacado. Esto implica el reconocimiento de cualquiera de las dos señales generadas bien por la invasión de microorganismos, o bien por células lesionadas o muertas. Hay dos grandes grupos de señales. Uno consiste en moléculas liberadas tras la lesión o la muerte

celular, que se denominan alarminas. El otro grupo consiste en moléculas o patrones moleculares asociados con microorganismos invasores. Colectivamente, estas últimas son denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Ambas, las alarminas generadas internamente y los PAMP generados externamente, forman un familia de patrones moleculares asociados a lesión que pueden ser reconocidos por células cuya función es la defensa del organismo.

Patrones moleculares asociados a patógenos

La presencia de microbios invasores es detectada por las «células centinela», tales como macrófagos, células dendríticas (DC) y mastocitos. Estas células presentan receptores que pueden unirse a los PAMP expresados por bacterias, hongos y virus. Los microbios no solamente se multiplican rápidamente, también son muy diversos y pueden mutar y cambiar sus estructuras moleculares de forma más rápida de lo que puede responder un animal infectado. Por esta razón, los receptores de las células centinela no están destinados a reconocer todas las posibles moléculas microbianas, pero estas células utilizan sus receptores en la detección de moléculas altamente conservadas que se encuentran en muchos grupos diferentes de microorganismos. Por ejemplo, muchas de las bacterias invasoras están recubiertas por una pared celular compuesta por carbohidratos complejos. Las paredes de las bacterias Gram-positivas están compuestas por una gran capa de peptidogucanos (cadenas de ácidos *N*-acetilglucosamina y *N*-acetilmurámico alternados, a su vez unidas por cadenas peptídicas cortas) (fig. 2-2). Las paredes de las bacterias Gram-positivas también contienen ácidos lipoteicoicos y las paredes de las bacterias Gram-negativas contienen peptidogucanos recubiertos por una capa de lipopolisacárido (LPS). Las bacterias ácido-alcohol resistentes están recubiertas por glucolípidos. Las levaduras también están recubiertas por una pared de carbohidratos ricos en mananos. Ninguna de estas moléculas se encuentra en los tejidos de un animal sano, pero son esenciales para la supervivencia microbiana y son comúnmente compartidas por grandes grupos de patógenos. Estos PAMP son reconocidos por un grupo de receptores de reconocimiento de patrones. Se han identificado gran cantidad de receptores de reconocimiento de patrones diferentes, incluidos los receptores localizados en la superficie celular y algunos localizados en el citoplasma de las células centinela. La unión de los PAMP a estos receptores activan señales para rutas metabólicas intracelulares y provocan la secreción de moléculas por parte de las células centinela que inducen la inflamación y otras respuestas inmunes.

Receptores tipo Toll

Los receptores de reconocimiento de patrones más importantes son los denominados receptores tipo Toll

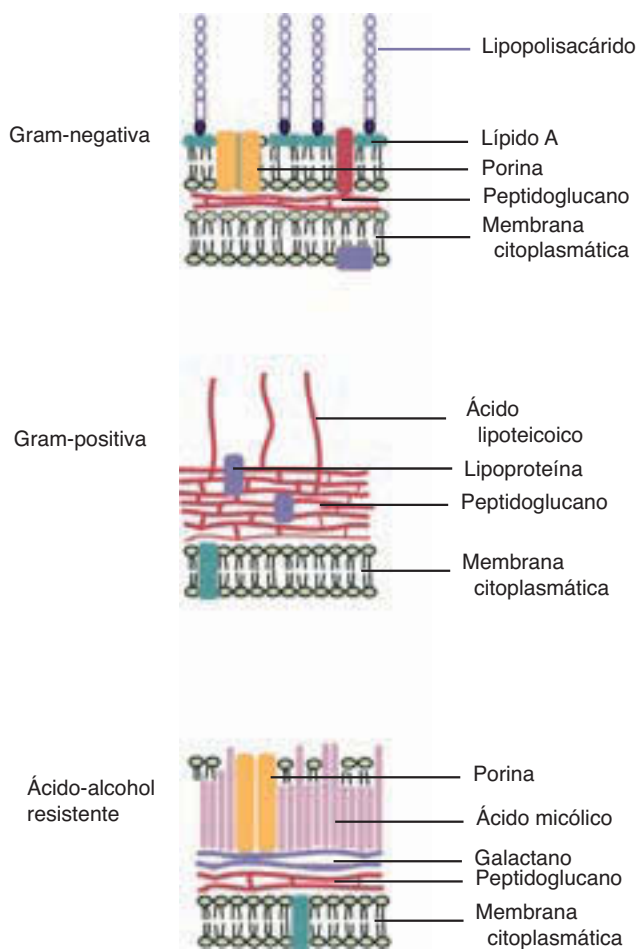


FIGURA 2-2 Estructura y características de las paredes de las bacterias Gram-negativas, Gram-positivas y ácido-alcohol resistentes. Estas moléculas estructurales conservadas sirven como patrones moleculares asociados a patógenos y se pueden unir a los receptores de reconocimiento de patrones, tales como los receptores tipo Toll.

(TLR). Algunos TLR están localizados en las superficies de las células, donde se encuentran bien situados con objeto de reconocer invasores extracelulares. Sin embargo, puesto que los virus se multiplican en el interior celular estos deben ser reconocidos por TLR intracelulares. Los TLR son expresados por muchos tipos celulares diferentes. Principalmente se expresan en células centinela localizadas en las superficies corporales o cerca de ellas. Estas células son macrófagos, mastocitos y DC, así como eosinófilos y células epiteliales de los tractos respiratorio e intestinal. Los TLR deben su nombre a un receptor relacionado denominado «Toll» que fue descubierto originalmente en la mosca de la fruta (*Drosophila*). Los TLR son glucoproteínas de membrana de cadena corta. Existen al menos 14 TLR diferentes, numerados correlativamente, y cada uno de ellos es un receptor para una o más moléculas microbianas específicas (tabla 2-1). Los TLR pueden expresarse en la superficie celular (TLR2, 4 y 5) o en las membranas endosomales del interior celular (TLR3, 7 y 9).

Los TLR de la superficie celular pueden reconocer proteínas, lipoproteínas y LPS microbianos. Los TLR in-

Tabla 2-1 PAMP reconocidos por los receptores tipo Toll de los mamíferos

TLR	Ligandos naturales
TLR1	Lipoproteínas diacetiladas
TLR2	Peptidoglucano, lipoproteínas bacterianas, zimosano, algunos LPS, espiroquetas, micobacterias, ácidos lipoteicoicos, proteínas del choque térmico, células necróticas
TLR3	ARN vírico bicatenario
TLR4	LPS, ácido lipoteicoico, proteínas víricas, proteínas del choque térmico, fibrinógeno, ácidos grasos saturados, β -defensinas, heparán sulfato
TLR5	Flagelina y bacterias flageladas
TLR6	Células necróticas, lipoproteínas diacetiladas, peptidoglucano (con TLR2)
TLR7	ARN vírico mono y bicatenario
TLR8	ARN vírico monocatenario
TLR9	ADN bacteriano CpG no metilado
TLR10	Un pseudogen

tracelulares reconocen los ácidos nucleicos víricos. Por ejemplo, TLR4 en la superficie celular se une al LPS de la superficie de las bacterias Gram-negativas. Por otro lado, TLR2 reconoce peptidoglucanos, lipoproteínas y un glicolípido denominado lipoarabinomanano de *Mycobacterium tuberculosis*. TLR5 se une a la flagelina, la proteína mayoritaria del flagelo bacteriano. TLR9 es un receptor citoplasmático para el ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano. Por lo tanto, la bacteria puede ser disgregada para reconocer su ADN. TLR3 y TLR7 se unen ambos al ácido ribonucleico (ARN) vírico de doble cadena, mientras que TLR7 y TLR8 son necesarios para el reconocimiento de ARN vírico monocatenario. Los TLR también cooperan para unirse a los PAMP. Por ejemplo, TLR2 puede asociarse con TLR6 y el complejo receptor doble, para reconocer lipopéptidos bacterianos. De igual forma, TLR1 asociado con TLR2 reconoce lipoproteínas micobacterianas. Teniendo en cuenta el número posible de combinaciones de TLR, actualmente se piensa que los TLR reconocen colectivamente casi todos los agentes infecciosos. TLR1 es algo diferente a otros TLR. Está restringido a las DC, macrófagos y células epiteliales del tracto urinario, donde se une a bacterias y a algunos PAMP de protozoos parásitos.

Una vez que el TLR de la superficie celular se une al PAMP microbiano (su ligando) se produce una señal en la célula. El resultado es un incremento en un factor de transcripción llamado factor nuclear kappa-B (NF- κ B) (fig. 2-3). NF- κ B activa a su vez los genes que codifican para las citoquinas, interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). (Para detalles adicionales v. cap. 6). Las citoquinas son proteínas que regulan las actividades de las células implicadas en la defensa del organismo. Las citoquinas son

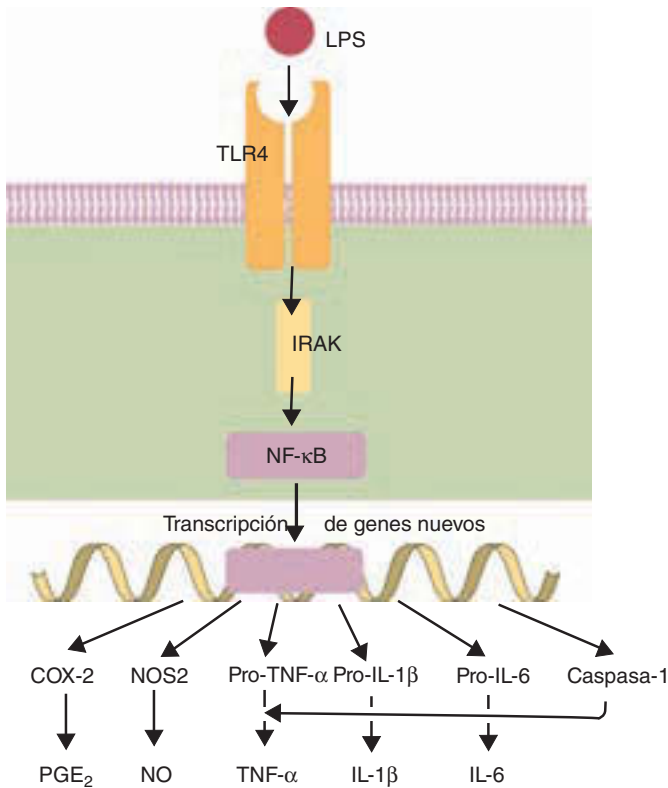


FIGURA 2-3 ■ La unión de un patrón molecular asociado a patógenos, como el lipopolisacárido, a un receptor tipo Toll (*TLR*) envía una señal a un factor de transcripción denominado factor nuclear kappa-B (*NF-κB*). El *NF-κB* actúa sobre los genes que codifican las tres principales citoquinas, interleuquina-1 (*IL-1*), *IL-6* y el factor de necrosis tumoral- α (*TNF- α*). También actúa sobre los genes que codifican la óxido nítrico sintasa 2 (*NOS2*) y ciclooxigenasa-2 (*COX-2*). Estas dos enzimas generan, respectivamente, óxido nítrico, prostaglandinas y leucotrienos.

producidas primeramente como promoléculas que tienen que ser activadas por una enzima llamada caspasa-1 y la producción de caspasa-1 es estimulada por el complejo proteico denominado inflammasoma, que se forma cuando las moléculas microbianas se unen a los TLR.

Las caspasas son una familia de enzimas proteolíticas, las proteínas específicas de cisteinil-aspartato, que juegan un importante papel en la iniciación de la inflamación. Algunas de estas caspasas, como caspasa-1, 4, 5 y 12, son activadas por las señales generadas por los TLR. La caspasa-1 es la más importante, actuando en la inactivación de precursores de *IL-1*, *IL-6* y *TNF- α* para producir la activación de las citoquinas. Estas citoquinas activan la fase siguiente de respuesta inflamatoria.

Diferentes TLR estimulan la producción de diferentes mezclas de citoquinas, y diferentes PAMP activan distintivamente diferentes respuestas incluso dentro de un único tipo de célula. Por ejemplo, los TLR que reconocen moléculas bacterianas dirigen la estimulación hacia la producción de las citoquinas óptimas para combatir bacterias; aquellos que reconocen moléculas víricas producen citoquinas antivíricas, y así sucesivamente.

Tabla 2-2 Otros receptores de reconocimiento de patrones en los mamíferos	
Receptor	Ligandos naturales
Receptor manosa-fructosa	Terminaciones manosa-fructosa en glucoproteínas y glucolípidos de los microorganismos
CD14	Lipopolisacáridos bacterianos
NOD1	Peptidoglicanos bacterianos
NOD2	Muramil dipéptido
Proteínas de reconocimiento de peptidoglicano	Peptidoglicanos bacterianos
Receptores tipo RIG	ARN vírico
CD1	Glucoproteínas bacterianas
CD36	Lipoproteínas bacterianas
CD48	Proteínas fimbriales

Los TLR no solo estimulan las defensas innatas tales como la inflamación, también inician el proceso de activación del sistema de inmunidad adquirida. Por ejemplo, la estimulación de TLR4 hace que los macrófagos y sus afines, las DC, produzcan citoquinas que son potentes estimuladores de las células inmunes (v. cap. 8).

Los TLR se expresan en las células madre hematopoyéticas de la médula ósea que producen leucocitos. Los LPS bacterianos que se unen a TLR4 estimulan la diferenciación de estas células madre hacia progenitores de leucocitos y causan un incremento en la producción de estas células en la médula ósea. Un incremento del número de leucocitos en sangre es una constante característica de las enfermedades infecciosas. Esta ruta metabólica también estimula el desarrollo de DC desde los progenitores linfoides y también activa y repone el sistema inmune innato durante las infecciones.

Receptores tipo NOD

Los receptores tipo NOD (dominio de oligomerización de nucleótido), o NLR son una familia de receptores de reconocimiento de patrones que se encuentran en el interior celular. A diferencia de los TLR, que detectan gran cantidad de microbios extracelulares, los NLR pueden detectar patógenos en el citoplasma, y cuando se activan inducen señales para rutas metabólicas de defensa en el hospedador (tabla 2-2). Aunque TLR y NLR difieren en su localización y función, comparten una estructura similar sensible a los microorganismos y cooperan en el inicio de las respuestas del hospedador a los patógenos. NOD1 reconoce peptidoglicanos de bacterias. NOD2 reconoce muramil dipéptido y sirve como un sensor general de bacterias intracelulares. Ambas proteínas NOD actúan generando *NF-κB*.

Proteínas de reconocimiento de peptidoglucano

Los peptidoglucanos son polímeros de ácidos *N*-acetilglucosamina y *N*-acetilmurámico alternados, que se encuentran tanto en bacterias Gram-positivas como Gram-negativas. Las proteínas de reconocimiento de peptidoglucano (PGRP) se unen a estos peptidoglucanos bacterianos e inducen la producción de péptidos antimicrobianos, como las defensinas. Aunque primeramente se identificaron en artrópodos, se han encontrado en seres humanos, ratones, bóvidos y cerdos. En los cerdos se expresan constitutivamente en piel, médula ósea, intestino, hígado, riñón y bazo. Su expresión en los tejidos intestinales se incrementa en infecciones por *Salmonella*. Un miembro de esta familia, PGRP-S bovino, puede destruir microorganismos en los que el peptidoglucano está o bien recubierto (bacterias Gram-negativas) o ausente (*Cryptococcus*), por lo que se suscitan cuestiones acerca de su ligando esencial. PGRP-S también se une al LPS bacteriano y a los ácidos lipoteicoicos. Está localizado en un gran número de gránulos de neutrófilos «vírgenes», que liberan PGRP-S cuando se exponen a las bacterias. Así pues, es probable que PGRP-S juegue un papel significativo en la resistencia de los bóvidos a las infecciones bacterianas.

Receptores tipo RIG

Los receptores tipo RIG (gen inducible por ácido retinoico), o RLR, son receptores de reconocimiento de patrones expresados en el citoplasma de las células, donde reconocen ARN vírico. El ARN vírico es diferente en diversos aspectos al ARN de mamíferos y por eso puede ser detectado por estas moléculas. En su interacción con el ARN vírico, los RLR inician una respuesta antivírica y la producción de citoquinas antivíricas denominadas interferones.

Otros receptores de reconocimiento de patrones

Las células centinela (macrófagos, mastocitos y DC) tienen muchos otros receptores que pueden reconocer moléculas microbianas. Éstos incluyen receptores de mananos que se unen a carbohidratos microbianos; receptores basurero (*scavenger*), como CD36, que puede unirse a lipoproteínas bacterianas, y CD1, que se une a glucolípidos microbianos.

ADN bacteriano

El ADN bacteriano estimula la inmunidad innata. Es diferente al ADN eucariota ya que contiene una gran proporción de dinucleótidos citosina-guanina (CpG). Además, mientras que la citosina del ADN eucariota está normalmente metilada, no es así en el caso del ADN bacteriano. De esta forma, los dinucleótidos CpG no metilados son suficientemente diferentes y pueden unirse a TLR9, iniciando respuestas inmunes innatas. El ADN bacteriano también contiene nucleótidos desoxiguanosina (dG). Es-

tos nucleótidos dG forman estructuras diferentes a la doble hélice usual. Una de estas estructuras se denomina ADN cuádruple, la cual se une a TLR9 y estimula la producción de citoquinas IL-12, TNF- α e IL-6.

Lipopolisacáridos bacterianos

Los LPS bacterianos son unos potentes inductores de la inmunidad innata, que son liberados por bacterias Gram-negativas. No actúan directamente en las células, sino que primero se unen a las proteínas de unión a LPS (LBP) en el suero (fig. 2-4). LBP inmediatamente transfiere moléculas de LPS a una proteína llamada CD14 localizada en la superficie de los macrófagos (cuadro 2-1). CD14 no puede penetrar en la membrana celular y tampoco es capaz de enviar señales directamente a las células, uniéndose a TLR4 en la superficie celular. La unión de LPS al complejo CD14/TLR4 activa a los macrófagos y estimula la producción de citoquinas. El LPS posteriormente se disocia de CD14 y se une a lipoproteínas, perdiendo su actividad tóxica. CD14 también se une a muchas otras moléculas microbianas: lipoarabinomananos de micobacterias, polímeros de ácido manurónico de *Pseudomonas* y peptidoglucanos de *Staphylococcus aureus*.

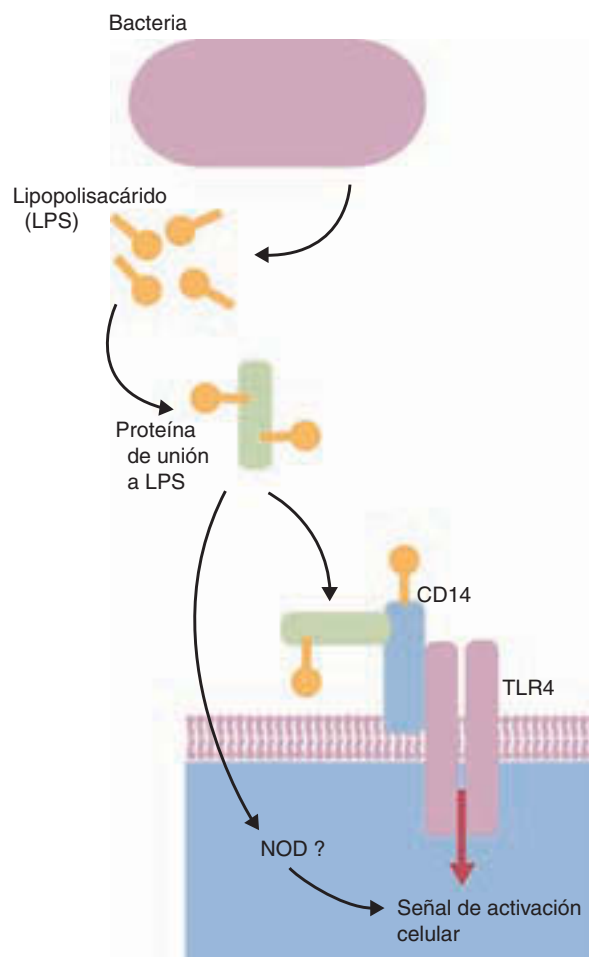


FIGURA 2-4 ■ Procesamiento y destino del lipopolisacárido bacteriano.

Cuadro 2-1**El sistema CD**

Quando los avances de la inmunología permitieron el desarrollo de anticuerpos altamente específicos frente a las proteínas de las superficies individuales de las células (v. cap. 13), se demostró rápidamente que las células de los mamíferos poseían en la superficie cientos de proteínas diferentes. Inicialmente, a cada proteína se le asignó un nombre específico y a menudo también una sigla. Sin embargo, pronto llegó a estar claro que tal sistema era irrealizable. En una tentativa de clasificar estas proteínas, se ha establecido un sistema que asigna cada proteína a un grupo de diferenciación numerado (CD, *cluster of differentiation*). En muchos casos, un CD definido corresponde a una proteína con una función específica. Por ejemplo, la proteína CD14 se une al lipopolisacárido bacteriano. Hasta mayo de 2006, se habían asignado números hasta CD350. Lamentablemente, los números del CD no proporcionan ninguna pista en cuanto a la función de la molécula. Consecuentemente los inmunólogos tienden, en la práctica, a la utilización de un sistema mixto, usando el número del CD y una abreviatura que indique la función de la molécula. Por ejemplo, CD32 también se denomina Fc γ R1. En el apéndice 1 se puede encontrar una lista de moléculas CD seleccionadas.

El sistema del complemento

El sistema del complemento es quizá el más importante de los mecanismos de protección innata que pueden destruir microbios invasores. Este sistema consiste en un gran número de proteínas detectadas en el torrente sanguíneo. Cuando se detecta una bacteria invasora, el sistema del complemento se activa a través de reacción que incluye varias rutas metabólicas distintas. Por ejemplo, puede ser estimulado por exposición de las proteínas del complemento a las paredes de las células microbianas. Este método de activación se denomina vía alternativa del complemento. Otra vía del complemento es activada cuando la lectina de unión a manosa se encuentra con paredes celulares microbianas. Una vez activado por cualquier ruta, los componentes activados del complemento pueden destruir a los microbios bien directamente o bien al prepararlos para su captura por las células fagocíticas. El sistema del complemento se describe con detalle en el capítulo 5.

ALARMINAS

El sistema inmune innato no solo es capaz de reconocer PAMP derivados de microorganismos invasores, sino que también reconoce moléculas de tejidos dañados. Estas moléculas, llamadas colectivamente alarminas, pueden ser liberadas cuando las células mueren, y también ellas pueden ser secretadas por las células centinela activadas. Las alarminas son multifuncionales y presentan potentes propiedades antimicrobianas, pudiendo reclutar y activar

células de sistema inmune innato y promover indirectamente las repuestas inmunes adquiridas. Un gran número de moléculas pueden actuar como alarminas. Entre ellas se incluyen defensinas, catelicidinas, neurotoxina derivada del eosinófilo y HMGB1 (*high mobility group box 1*). Entre otras moléculas que pueden ser clasificadas como alarminas se engloban algunas quimioquinas, citoquinas como la interleuquina-1 α (IL-1 α), galectina-1 y proteínas S100 (familia de proteínas de unión al calcio involucradas en el crecimiento celular y en el daño tisular). Todas ellas son liberadas en respuesta al daño tisular y juegan importantes papeles en la inmunidad innata y en la reparación de tejidos. Un ejemplo de una alarmina es el heparán sulfato generado por células rotas. Esta molécula está normalmente restringida a la membrana celular y a la matriz extracelular, pero es secretada a los fluidos tisulares tras una lesión. El heparán sulfato se une a TLR4, activando a las células centinela. El fibrinógeno, una proteína coagulante, también estimula a los macrófagos a través de TLR4. Entre otras alarminas se incluyen las proteínas del choque térmico sintetizadas por células estresadas, que se unen a TLR2 y TLR4.

HMGB1

La HMGB1 fue primeramente descrita como una histona, una proteína unida al ADN que asegura el correcto plegamiento de las moléculas de ADN en el núcleo. Se encuentra en todas las células de los vertebrados y está altamente conservada entre las especies. Sin embargo, HMGB1 tiene una segunda función, ya que es una citoquina con capacidad de estimular la inflamación. De este modo, HMGB1 es secretada por macrófagos activados por LPS o por citoquinas proinflamatorias como el interferón- γ . La HMGB1 también se libera a partir de células dañadas, necróticas o muertas. La apoptosis celular, por el contrario, no da lugar a la liberación de HMGB1, dado que esas células retienen su integridad nuclear. La HMGB1 se une a TLR2 y TLR4, estimulando la producción de citoquinas. HMGB1 mantiene y prolonga la inflamación, dado que induce la secreción de citoquinas proinflamatorias por macrófagos, monocitos, neutrófilos y células endoteliales. La administración de HMGB1 a animales sanos causa fiebre, pérdida de peso, anorexia, lesión pulmonar aguda, artritis y muerte. Juega un importante papel en la reparación tisular, ya que estimula el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. HMGB1 tiene una potente actividad antimicrobiana. Las DC también pueden secretar HMGB1 y esto a su vez promueve la proliferación y polarización de los linfocitos T al tipo Th1 (v. cap. 12).

CÉLULAS CENTINELA

Las células centinela más importantes (macrófagos, DC y mastocitos) están dispersas por el organismo pero se encuentran en mayor número justo debajo de la superficie corporal en localizaciones donde es más probable encontrar microorganismos invasores pueden ser locali-

zados. Todas ellas pueden detectar y entonces responder rápidamente a los PAMP y a las alarminas.

Macrófagos

Los macrófagos no solo actúan como células centinela detectando microorganismos invasores, también pueden destruirlos y juegan un papel esencial en la activación de la inmunidad adquirida. Cuando son estimulados, secretan citoquinas que promueven las respuestas innata y adquirida; controlan la inflamación y contribuyen directamente a la reparación de tejidos dañados mediante la eliminación de las células dañadas, rotas o muertas y colaboran en el proceso de curación. Su nombre deriva del hecho de que son células con actividad fagocítica repetitiva (del griego *macro*, *phage*).

Los macrófagos inmaduros circulan por la sangre, donde se denominan monocitos. Cuando los monocitos migran a los tejidos maduran y se transforman en macrófagos. Los macrófagos maduros que se encuentran en el tejido conjuntivo se denominan histiocitos; aquellos que se encuentran en el revestimiento de los sinusoides hepáticos se denominan células de Kupffer; los que se localizan en el cerebro se llaman microglía. Los macrófagos que se hallan en los alveolos pulmonares se denominan macrófagos alveolares, mientras que los presentes en los capilares de los pulmones se llaman macrófagos pulmonares intravasculares. Un gran número de ellos se encuentra en los sinusoides del bazo, médula ósea y nódulos linfáticos. Independientemente de su denominación o localización, todos ellos son macrófagos y forman parte del sistema fagocítico mononuclear (fig. 2-5).

Estructura

Los macrófagos presentan diversas formas como respuesta al ambiente donde se encuentran. En suspensión, sin embargo, presentan una morfología redondeada con un

diámetro aproximado de 15 μm . Poseen un citoplasma abundante, en cuyo centro se encuentra un núcleo simple (único) que puede ser redondo, arriñonado o irregular (fig. 2-6). El citoplasma que rodea al núcleo contiene mitocondrias, un gran número de lisosomas, una pequeña proporción de retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi, lo que indica que es capaz de sintetizar y secretar proteínas (figs. 2-7 y 2-8). En las células vivas, la porción periférica del citoplasma está en continuo movimiento, formando constantemente pliegues que dan aspecto de velo. Algunos macrófagos muestran diferencias respecto a esta estructura básica. Los monocitos de la sangre periférica tienen un núcleo redondeado, que se alarga cuando la célula madura. Los macrófagos alveolares raramente tienen retículo endoplásmico rugoso, sin embargo su cito-

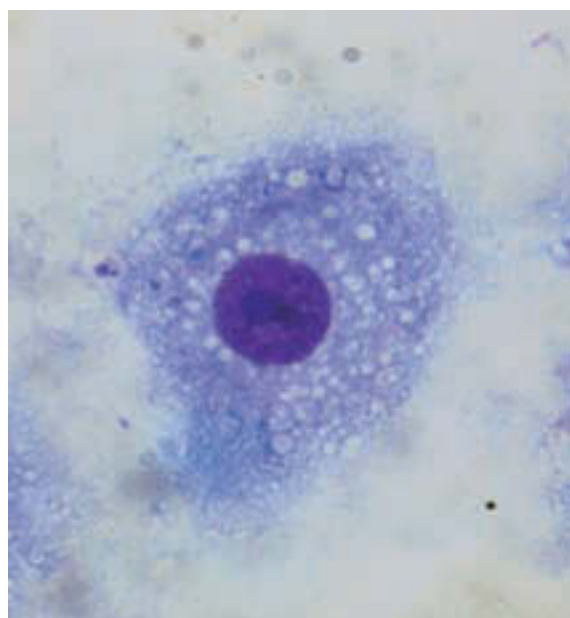


FIGURA 2-6 ■ Macrófago típico, original a $\times 500$ aumentos.

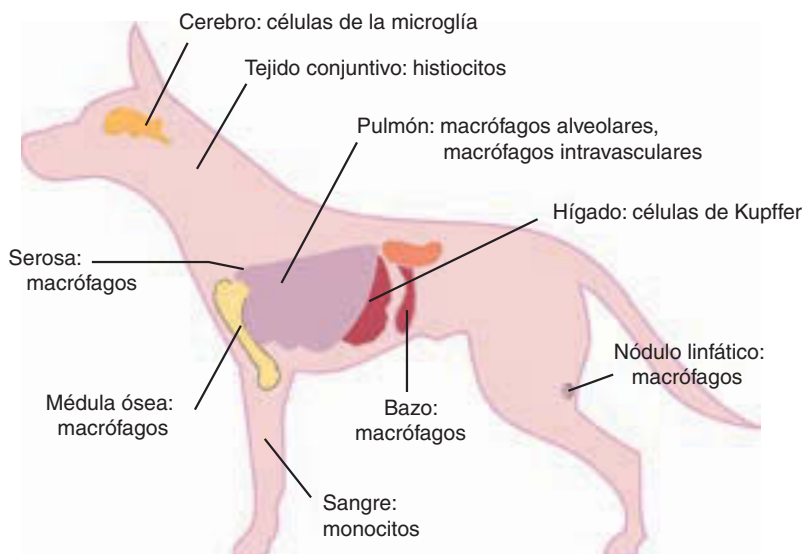


FIGURA 2-5 ■ Localización de las células del sistema fagocítico mononuclear.

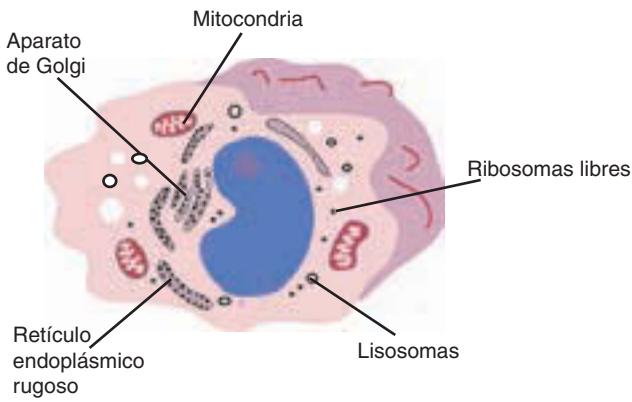


FIGURA 2-7 Principales características de un macrófago.

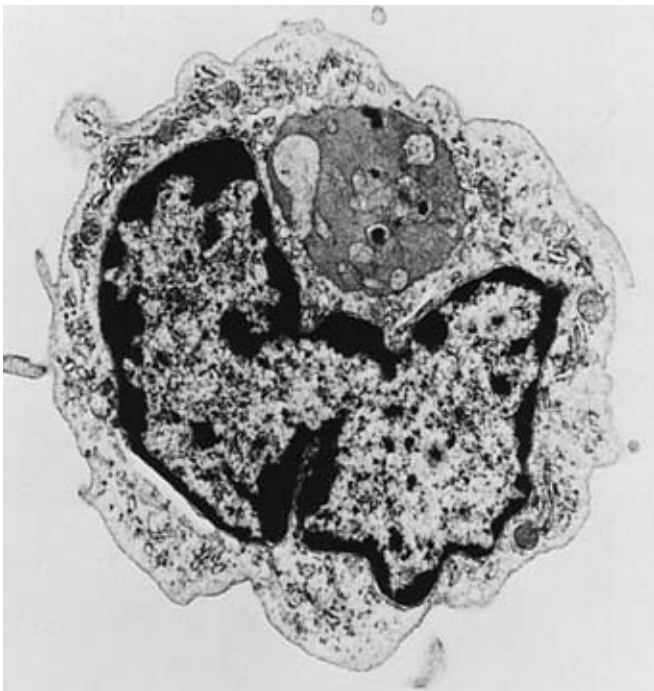


FIGURA 2-8 Fotografía al microscopio electrónico de transmisión de un macrófago normal de conejo. Se desconoce la naturaleza de la gran inclusión. (Por cortesía del Dr.S.Linthicum.)

plasma se encuentra repleto de gránulos. La microglía del sistema nervioso central tiene núcleos con forma de bastón y apéndices citoplasmáticos muy largos (dendritas), que desaparecen cuando la célula es estimulada por una lesión tisular.

Ciclo vital

Todas las células del sistema fagocítico mononuclear derivan de células madre de la médula ósea denominadas monoblastos (fig. 2-9). Los monoblastos se transforman en promonocitos, estos se transforman en monocitos, siempre por la influencia de las citoquinas denominadas factores estimuladores de colonias. De esta forma, los

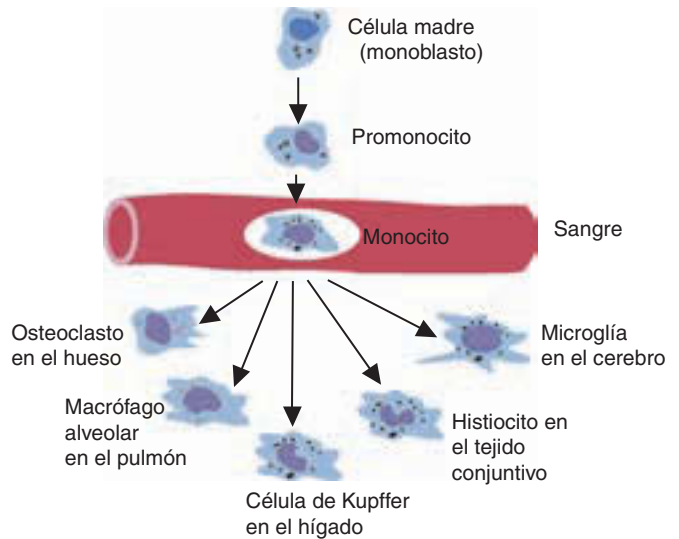


FIGURA 2-9 Origen y desarrollo de los macrófagos. Los monocitos en sangre pueden diferenciarse en diferentes tipos de macrófagos.

monocitos penetran en la corriente sanguínea y circulan durante aproximadamente 3 días antes de acceder a los tejidos y transformarse en macrófagos. Representan cerca del 5% del total de la población leucocitaria en sangre. Los macrófagos tisulares se originan a partir de los monocitos o bien se dividen en los tejidos. Tienen una vida media relativamente prolongada, y se renuevan en una tasa de alrededor de un 1% al día, a menos que sean activados por la inflamación o lesión tisular. Los macrófagos pueden vivir un largo período de tiempo después de digerir partículas químicamente inertes, como el carbón inyectado en los tatuajes, aunque en ocasiones pueden fusionarse formando células gigantes en su intento por eliminar el material extraño.

Células dendríticas

La segunda población de células centinela consiste en DC, así denominadas porque poseen gran cantidad de largas y prolongadas proyecciones citoplasmáticas llamadas dendritas. Las DC son una población heterogénea de células pero muchas de ellas están muy relacionadas con los macrófagos. Estas células se describen en el capítulo 8.

Mastocitos

Estructura

Los mastocitos son células grandes y redondeadas (de 15 a 20 µm de diámetro) dispersas por el organismo en el tejido conjuntivo, bajo la superficie de las mucosas, en la piel y alrededor de los nervios (fig. 2-10). Se encuentran en grandes proporciones en los lugares del organismo más expuestos a los invasores potenciales, como bajo la piel o en el intestino y las vías respiratorias. En estas localizaciones están situados en el interior de los vasos sanguíneos,

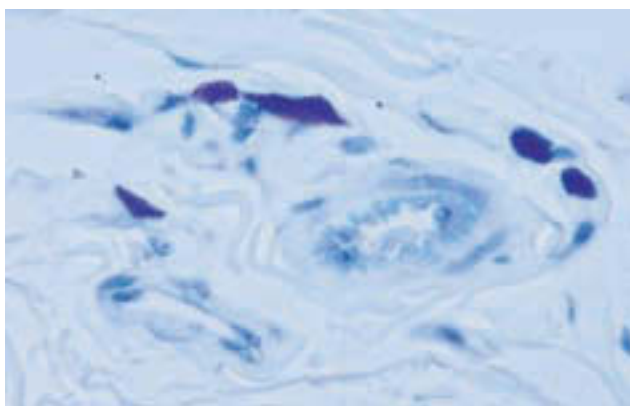


FIGURA 2-10 ■ Sección de piel canina teñida para mostrar los mastocitos. Los mastocitos se tiñen intensamente debido a que sus gránulos citoplasmáticos contienen heparina.

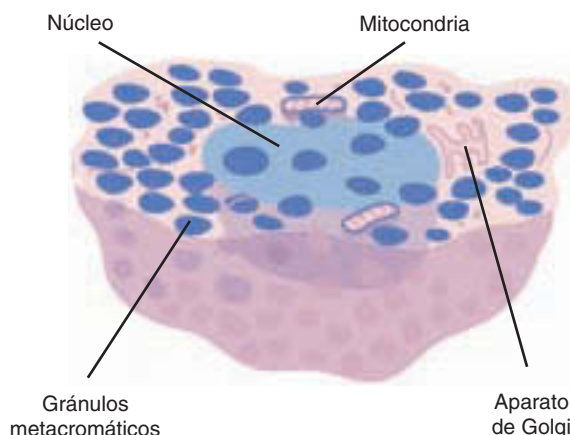


FIGURA 2-11 ■ Diagrama de las características estructurales de un mastocito del tejido conjuntivo. El término *metacromático* significa que los gránulos se tiñen intensamente.

Tabla 2-3 Comparación de los dos tipos principales de mastocitos

	Mastocitos de mucosas	Mastocitos de tejido conjuntivo
Estructura	Pocos gránulos de tamaño variable	Múltiples gránulos uniformes
Tamaño	9-10 μm de diámetro	19-20 μm de diámetro
Proteoglicano	Sulfato de condroitina	Heparina
Histamina	1,3 pg/célula	15 pg/célula
Vida media	<40 días	>6 meses
Localización	Paredes intestinales, hígado	Cavidad peritoneal, piel

donde pueden regular el flujo sanguíneo y la migración celular. Son fácilmente reconocibles ya que su citoplasma está repleto de un gran número de gránulos (lisosomas secretores), que se tiñen fuertemente con colorantes como el azul de toluidina. Estos gránulos suelen enmascarar al núcleo, grande y arriñonado (fig. 2-11). Los mastocitos son denominados así, porque al estar llenos de gránulos, se consideraron como células cebadas (del alemán *Mastzellen*). Los mastocitos del tejido conjuntivo y la piel, y de las paredes intestinales difieren en su estructura y composición química (tabla 2-3). Por ejemplo, en el tejido conjuntivo y la piel los mastocitos son ricos en moléculas de histamina y heparina, mientras que los mastocitos de las mucosas contienen en sus gránulos sulfato de condroitina y pequeñas cantidades de histamina.

Ciclo vital

Los mastocitos se originan a partir de las células madre en la médula ósea. Las células precursoras de los mastocitos migran a los tejidos, donde maduran y sobreviven durante varias semanas o meses. Mientras que en el tejido conjuntivo los mastocitos se mantienen en niveles relativamente constantes, en la mucosa intestinal pueden proliferar. Se ha sugerido que los mastocitos de esta mucosa responden específicamente a la invasión por helmintos parásitos.

Los mastocitos tienen un papel muy importante en la inmunidad innata, ya que cuando ellos encuentran mi-

croorganismos invasores liberan moléculas que producen los cambios en el flujo sanguíneo que se aprecian en la inflamación aguda. Estas moléculas inflamatorias están normalmente confinadas en los gránulos de los mastocitos, pero son liberadas cuando se produce la desgranulación celular. Un gran número de mecanismos estimulan la desgranulación de los mastocitos. El más conocido entre ellos implica una molécula de anticuerpo denominada inmunoglobulina E (IgE) (v. cap. 25). La IgE y el antígeno unidos pueden estimular la desgranulación de los mastocitos y así causar una inflamación exagerada que tiene lugar en las enfermedades alérgicas. Sin embargo, las alergias son un caso especial. Otras muchas señales pueden activar a los mastocitos, incluidos citoquinas, quimioquinas, agentes químicos, estímulos físicos, varios péptidos, venenos de insectos o animales, bacterias y productos bacterianos, y virus. En la inflamación normal los mastocitos liberan mediadores inflamatorios de forma lenta en un proceso denominado desgranulación en etapas. También pueden secretar algunos factores vasoactivos sin que tenga lugar la desgranulación (fig. 2-12). Por ejemplo, las bacterias y los productos bacterianos pueden estimular a los mastocitos para la producción de $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ e IL-6 sin desgranulación. Muchas alarmas, como defensinas, neuropéptidos, adenosina y endotelinas (pequeños péptidos de las células endoteliales), también estimulan la desgranulación de los mastocitos.

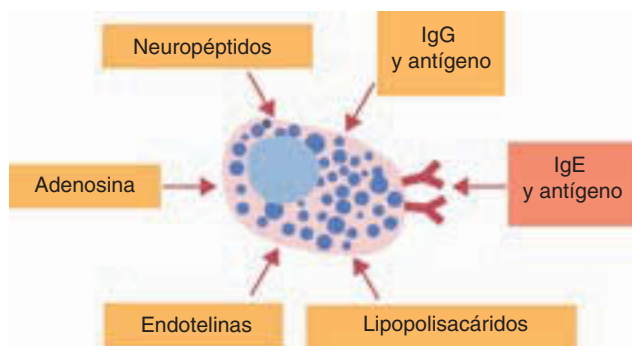


FIGURA 2-12 ■ Algunos de los estímulos que provocan la desgranulación de los mastocitos. El antígeno unido a través de la inmunoglobulina E (*IgE*) causa, rápidamente, la desgranulación completa. Los otros estímulos presentados causan una desgranulación gradual en etapas. De este modo en las respuestas inflamatorias normales, el grado de desgranulación de los mastocitos se realiza a la medida de las necesidades defensivas.

Los mastocitos poseen una extensa colección de receptores de reconocimiento de patrones que les permite reconocer la presencia de patógenos. Expresan TLR 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 9, y también poseen receptores de manosa (CD48). Como resultado, los mastocitos son muy sensibles a la presencia de microbios y responden en consecuencia. Los mastocitos también poseen receptores para moléculas liberadas por la activación del sistema inmune, como los componentes del complemento.

La estimulación de sus TLR causa en los mastocitos la liberación de diferentes mezclas de mediadores. Así, los peptidoglucanos bacterianos, actuando a través de TLR2 estimulan la liberación de histamina, mientras que los LPS actuando a través de TLR4 no lo hacen. Así, los mastocitos pueden diferenciar los diferentes patógenos y generar unas combinaciones altamente específicas de citoquinas, quimioquinas y otros mediadores de la inflamación dependiendo del estímulo recibido.

PRODUCTOS DE LAS CÉLULAS CENTINELA

Los macrófagos, las DC y los mastocitos son activados cuando los PAMP y las alarminas se unen a sus receptores y estas células responden sintetizando y secretando una mezcla de citoquinas y otras moléculas que estimulan la inflamación mientras se inicia la inmunidad adquirida.

Citoquinas

Cuando las células centinela se exponen a agentes infecciosos o a sus PAMP, sintetizan y secretan muchas proteínas diferentes, incluidas las citoquinas más importantes IL-1 y TNF- α , así como IL-6, IL-12 y IL-18. Sintetizan óxido nítrico sintasa 2 (NOS2), la cual genera sustancias oxidantes tales como el óxido nítrico. También sintetizan la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) que genera lípidos inflamatorios, prostaglandinas y leucotrienos. Cuando estas moléculas son liberadas en cantidades su-

ficientes, causan fiebre y alteraciones patológicas, y promueven la respuesta de fase aguda (v. cap. 4). Si las células centinela detectan la presencia de una lesión o ADN extraño, como es el de los virus, estimulan a las células dendríticas para que secreten citoquinas antivíricas conocidas como interferones (v. cap. 23).

Factor de necrosis tumoral- α

El TNF- α es una proteína trimérica de 25 kDa producida por macrófagos, mastocitos, linfocitos T, células endoteliales, linfocitos B y fibroblastos. Puede encontrarse en forma soluble o unida a la membrana. La forma que se encuentra unida a la membrana es escindida de la superficie celular por una proteasa denominada TNF- α convertasa. El TNF- α juega un importante papel en la activación de la inflamación. En el momento en que los macrófagos y los mastocitos detectan patógenos invasores, liberan el TNF- α asociado a sus membranas que pasa a la forma de TNF- α soluble. El TNF- α estimula la liberación local de quimioquinas y citoquinas y promueve la adherencia, migración, atracción y activación de los leucocitos al foco de invasión. Posteriormente, TNF- α facilita la transición de inmunidad innata a inmunidad adquirida al potenciar la presentación de antígenos y coestimular a los linfocitos T. Esta producción se estimula no solo a través de TLR sino también por moléculas secretadas por los nervios, tales como la sustancia neurotransmisora P. El TNF- α se produce al principio de la inflamación continuando con oleadas de IL-1 y posteriormente por IL-6.

El TNF- α es un mediador esencial de la inflamación ya que en combinación con IL-1 estimula cambios en las células del endotelio de los pequeños vasos sanguíneos (células del endotelio vascular). Un incremento local de TNF- α causa los «signos cardinales» de la inflamación que incluyen calor, rubor, dolor y edema (tumefacción o tumor). Un incremento sistémico de TNF- α ocasiona depresión cardíaca, induce una trombosis microvascular y causa filtración capilar. El TNF- α actúa sobre los neutrófilos (células de defensa muy importantes en la inflamación; v. cap. 3) aumentando su capacidad para destruir microbios. Atrae a los neutrófilos hacia las zonas de lesión tisular e incrementa su capacidad de adherencia al endotelio vascular (fig. 2-13). Estimula la fagocitosis en macrófagos y la producción de oxidantes, y amplifica y prolonga la inflamación promoviendo la síntesis de IL-1, NOS2 y COX-2 por los macrófagos. TNF- α también activa a los mastocitos.

El TNF- α activa a los macrófagos para incrementar su propia síntesis junto con la de IL-1. Como implica su denominación, el TNF- α puede destruir algunas células tumorales y células infectadas por virus mediante la activación de las caspasas e inducción de la apoptosis. En dosis elevadas, el TNF- α puede causar choque séptico.

Interleuquina-1

Cuando los macrófagos son estimulados por CD14 y TLR4, sintetizan dos glucoproteínas denominadas IL-1 α e IL-1 β . La IL-1 β se produce como una pro-proteína de gran tamaño

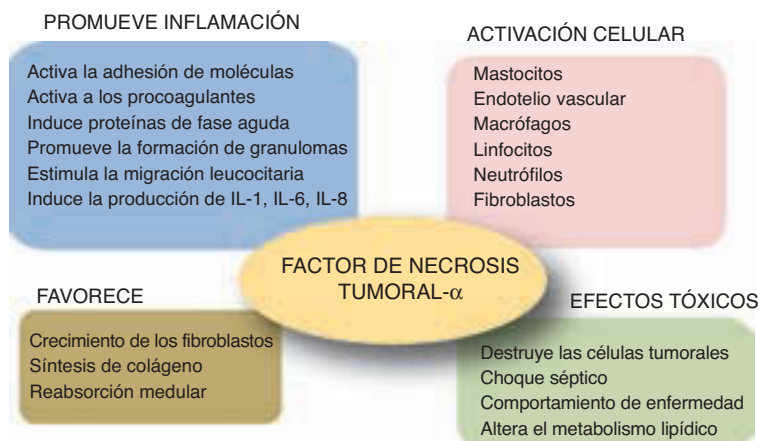


FIGURA 2-13 ■ Algunas de las propiedades del factor de necrosis tumoral-α.

que es escindida por la caspasa-1 en una molécula activa. La IL-1β se produce en cantidades entre 10 a 15 veces superiores a la IL-1α, y mientras que IL-1β es secretada, IL-1α permanece unida a la célula. La IL-1α actúa solamente sobre células alteradas que entran en contacto directo con el macrófago (fig. 2-14). La transcripción del ARNm que codifica la IL-1β ocurre 15 minutos después de la unión con el ligando, alcanza un pico máximo a las 3 o 4 horas, manteniéndose los niveles durante varias horas para después disminuir. De la misma manera que el TNF-α, la IL-1β actúa sobre el endotelio vascular aumentando su capacidad de adhesión para los neutrófilos. La IL-1 actúa sobre otros macrófagos para estimular la síntesis de NOS2 y COX-2 y así promover y prolongar la inflamación.

Durante las infecciones graves, ciertas cantidades de IL-1β circulan en el flujo sanguíneo, donde (en asociación con el TNF-α) son responsables de la aparición de edemas o tumefacción. De este modo, actúa sobre el cerebro causando fiebre, letargia, malestar y pérdida de apetito (fig. 2-15). Actúa sobre las células musculares movilizandolos aminoácidos, causando dolor y fatiga; sobre el hígado induce la producción de proteínas nuevas, denominadas proteínas de fase aguda, que participan en la defensa del organismo (v. cap. 4).

Los receptores más importantes para la IL-1 son CD121a y CD121b. CD121a es un receptor de señales, mientras que CD121b no lo es. El receptor CD121b inhibe las funciones de la IL-1. La forma soluble de CD121b puede unirse a la IL-1 actuando como antagonista de la IL-1. El receptor antagonista de IL-1 (IL-1RA) es una molécula inactiva que se une y bloquea a CD121a, por lo que la molécula IL-1RA es un importante regulador de la actividad de la IL-1 y de la inflamación. Esta actuación reduce la mortalidad por choque séptico y la enfermedad injerto contra hospedador (v. cap. 4) y tiene efectos antiinflamatorios.

Interleuquina-6

La IL-6 también es producida por los macrófagos y los mastocitos. Su producción está estimulada por las endotoxinas bacterianas, la IL-1 y el TNF-α. La IL-6 afecta a la

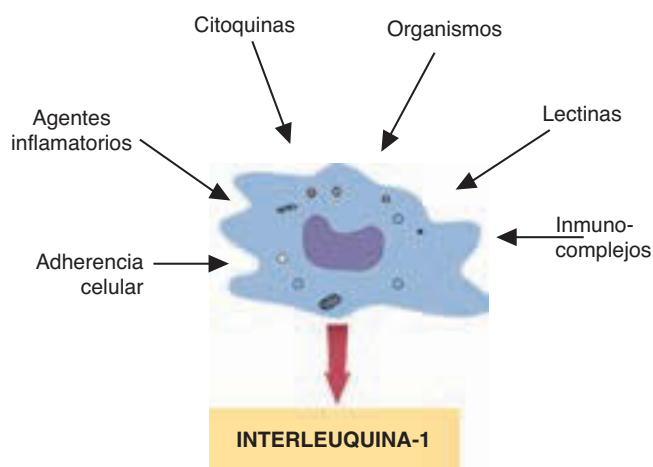


FIGURA 2-14 ■ Muestra de la amplia variedad de estímulos que promueven la liberación de interleuquina-1 por los macrófagos.

inflamación y a la inmunidad adquirida, y el mediador más importante de la reacción de fase aguda y del choque séptico (v. cap. 4). Por tanto, se ha sugerido que la IL-6 regula la transición del proceso primario de la inflamación llevado a cabo por los neutrófilos a un proceso posterior dominado por macrófagos.

Quimioquinas

Las quimioquinas son una familia de proteínas pequeñas (de 8 a 10 kDa) que controlan la migración celular. Debido a que regulan el movimiento de poblaciones celulares específicas, pueden dictar el curso de la inflamación y la respuesta inmune (tabla 2-4). Están producidas por diversos tipos celulares, incluidos macrófagos y mastocitos. Se han identificado al menos 50 quimioquinas diferentes, clasificadas en cuatro familias en función de la posición de sus residuos de cisteína (fig. 2-16). Por ejemplo, las quimioquinas CC, o α, corresponden al grupo de quimioquinas que tienen dos residuos de cisteína consecutivos, mientras que CXC, o β, son el grupo de quimioquinas que tienen dos residuos de cisteína separados por un aminoácido. La nomenclatura de las quimioquinas está basada en

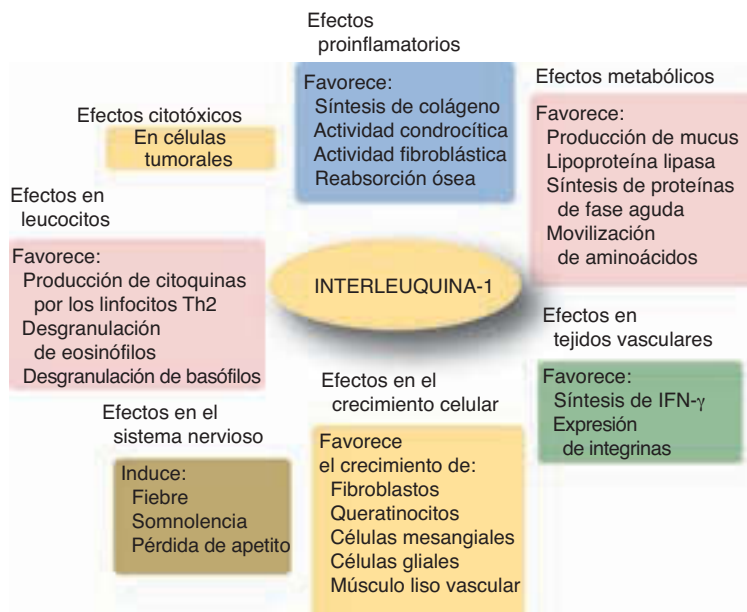


FIGURA 2-15 ■ Algunos de los efectos de la interleuquina-1 en las células del organismo.

Denominación actual	Denominación anterior	Receptor
Familia α		
CCL2	MCP-1	CCR2
CCL3	MIP-1 α	CCR1, CCR5
CCL4	MIP-1 β	CCR5
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5
CCL7	MCP-3	CCR3
CCL8	MCP-2	CCR3
CCL11	Eotaxina	CCR3
CCL13	MCP-4	CCR3
CCL20	MIP-3 α	CCR6
CCL22	MDC	CCR4
CCL26	Eotaxina 3	CCR3
CCL28	MEC	CCR3
Familia β		
CXCL1	GR01	CXCR2
CXCL7	MDGF	CXCR2
CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2
CXCL12	SDF	CXCR4
CXCL13	BCA-1	CXCR5
Familia γ		
XCL1	Linfotactina	XCR1
Familia δ		
CX3CL1	Fractalquina	CX3CR1

esta clasificación, cada molécula o receptor recibe una designación numérica. Los ligandos tienen el sufijo «L» (por ejemplo, CXCL8), mientras que los receptores tienen el sufijo «R» (por ejemplo, CXCR1).

CXCL8 (o IL-8) es el típico ejemplo de una quimioquina CXC producida por estimulación de macrófagos o mastocitos. CXCL8 atraerá y activará a los neutrófilos, liberando el contenido de sus gránulos y estimulando el estallido respiratorio y la secreción de leucotrienos (v. cap. 3). Otra importante quimioquina es la CXCL2 (proteína inflamatoria de macrófagos-2, MIP-2), que es secretada por macrófagos y que también atrae a los neutrófilos.

Las quimioquinas CC actúan predominantemente sobre los macrófagos y las DC. Las quimioquinas CCL3 y CCL4 (MIP-1 α y MIP-1 β) son producidas por macrófagos y mastocitos. La CCL4 atrae a los linfocitos T CD4⁺, mientras que la CCL3 atrae a los linfocitos B, eosinófilos y linfocitos T citotóxicos. La CCL2 (proteína quimiotáctica de monocitos-1, MCP-1) está producida por macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales. Atrae y activa a los monocitos estimulando su estallido respiratorio y la liberación de las enzimas lisosomales. La CCL5 (RANTES, *regulated on activation normal T cell expressed and secreted*) está producida por linfocitos T y macrófagos. Es una sustancia quimiotáctica para monocitos, eosinófilos y algunos linfocitos T, y activa a los eosinófilos y estimula la liberación de histamina por los basófilos. La regaquina-1 es una quimioquina del grupo CC que se encuentra en el suero de los bóvidos, que actúa junto con la CXCL8 y C5a atrayendo a los neutrófilos y aumentando la inflamación.

Dos quimioquinas no pertenecen a las familias CC y CXC. Una quimioquina C (con solo un residuo de cisteína) o quimioquina γ , denominada XCL1 (o linfotactina) es una sustancia quimiotáctica para los linfocitos. Su receptor es XCR1. La CXXXC (con dos residuos de cisteína separados por tres aminoácidos) o quimioquina δ , denominada CX3CL1 (o fractalquina) estimula la adhesión por linfocitos T y monocitos. Su receptor es CX3CR1.

La mayor parte de las quimioquinas son producidas en tejidos lesionados o inflamados y atraen a otras células a

la zona de inflamación o invasión microbiana. Es probable que se requieren varias quimioquinas diferentes para la atracción de diferentes tipos celulares al lugar de inflamación. De hecho es probable que una mezcla de quimioquinas producidas en las lesiones de los tejidos, regule la composición precisa de las poblaciones de células en la inflamación. En este sentido el organismo puede controlar la respuesta inflamatoria para seguir el camino más efectivo en la destrucción de diferentes microorganismos invasores. Muchas quimioquinas, tales como CXCL4, CCL20 y CCL5, son estructuralmente similares a las proteínas antimicrobianas denominadas defensinas y, como ellas, tienen una importante actividad antibacteriana. Las quimioquinas tienen un papel muy importante en las infecciones y la inflamación en los animales domésticos, regulando el tráfico de células inmunes. Han sido identificadas en gran cantidad de enfermedades inflamatorias, incluidas neumonía (pasteurelosis bovina), mastitis bacteriana, artritis y endotoxemia. El defecto en la migración de los neutrófilos se asocia específicamente con genotipos de CXCR2 y puede ocasionar un incremento en la susceptibilidad a mastitis bovina.

INCREMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR

La inflamación aguda se puede desarrollar pocos minutos después de que un tejido haya sufrido una lesión. La

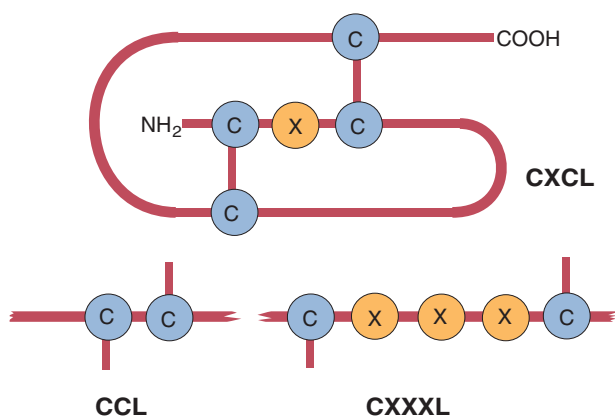


FIGURA 2-16 ■ La clasificación de las quimioquinas está basada en la localización y espaciado de sus residuos de cisteína.

lesión tisular estimula tres tipos de señales. Primero, las alarmas liberadas por células destruidas estimulan la secreción de citoquinas por células centinela. Segundo, los PAMP provenientes de los microbios activan respuestas en las células centinela, que incluyen la producción de citoquinas y otros mediadores inflamatorios. Tercero, el dolor provoca en los nervios la liberación de péptidos bioactivos.

En su forma clásica, la inflamación aguda tiene cinco signos cardinales: calor, rubor, edema, dolor y pérdida de función. Todos estos signos son el resultado de los cambios que se producen en los vasos sanguíneos pequeños (fig. 2-17). Inmediatamente después de la lesión, el flujo sanguíneo a través de los pequeños capilares se incrementa, dando una oportunidad a los leucocitos para que se unan a las paredes de los mismos. Poco después, los vasos sanguíneos de la zona dañada se dilatan y el flujo sanguíneo en el tejido lesionado aumenta. Mientras los vasos sanguíneos están dilatados, se produce la filtración de fluido desde la sangre a los tejidos, lo que ocasiona edema y tumefacción.

Al mismo tiempo que ocurren estos cambios en el flujo sanguíneo, en la zona se producen reacciones celulares. Los cambios en las células de las paredes de los vasos permiten que neutrófilos y monocitos se adhieran a las células endoteliales. En el caso de que los vasos sanguíneos estén lesionados, las plaquetas pueden fijarse en los lugares dañados liberando moléculas vasoactivas y de coagulación.

Los tejidos inflamados se dilatan como resultado de la filtración de flujo sanguíneo desde los vasos. Esta filtración ocurre en dos etapas. Primero, inmediatamente hay una filtración mediada por moléculas vasoactivas liberadas por los mastocitos, los tejidos lesionados y los nervios (tabla 2-5). La segunda fase ocurre varias horas después del inicio de la inflamación, en el período en el que los leucocitos comienzan a migrar. Las células endoteliales y perivasculares se contraen de modo que se produce una separación entre ellas, permitiendo el escape de fluido a través de los espacios intracelulares.

MOLÉCULAS VASOACTIVAS

Los mastocitos responden a las señales de las lesiones tisulares mediante la liberación de una mezcla de moléculas que actúan sobre las paredes de los vasos

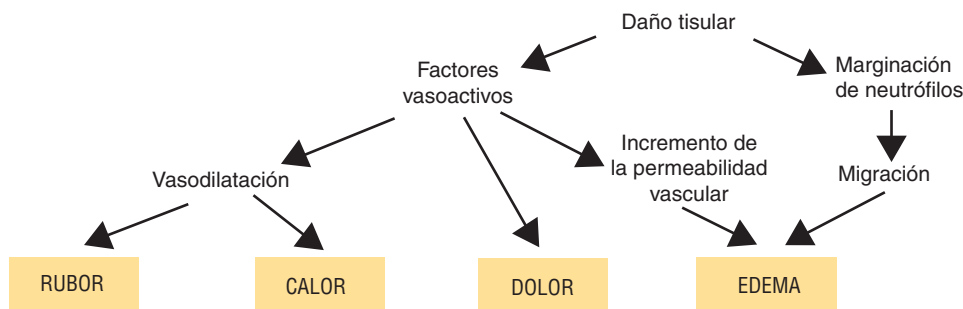


FIGURA 2-17 ■ Signos cardinales de la inflamación aguda y cómo se generan.

Tabla 2-5 Moléculas vasoactivas producidas durante la inflamación aguda

Mediador	Fuente principal	Función
Histamina	Mastocitos, basófilos y plaquetas	Incremento de la permeabilidad vascular y dolor
Serotonina	Plaquetas, mastocitos y basófilos	Incremento de la permeabilidad vascular
Quininas	Quininógenos en plasma y tejidos	Vasodilatación
Prostaglandinas	Ácido araquidónico	Incremento de la permeabilidad vascular y dolor
Tromboxanos	Ácido araquidónico	Vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular
Leucotrieno B ₄	Ácido araquidónico	Incremento de la agregación plaquetaria
Leucotrienos C, D, E	Ácido araquidónico	Quimiotaxis de neutrófilos
Factor de activación plaquetaria	Células fagocíticas	Incremento de la permeabilidad vascular
Productos de degradación del fibrinógeno	Coágulo sanguíneo	Contracción del músculo liso
C3a y C5a	Complemento del suero	Incremento de la permeabilidad vascular
		Desgranulación de los mastocitos
		Contracción del músculo liso
		Quimiotaxis de neutrófilos (C5a)

sanguíneos (moléculas vasoactivas). Entre ellas se incluyen histamina, lípidos vasoactivos, enzimas (triptasa y quimasa), citoquinas y quimioquinas. La histamina, los lípidos y las triptasas causan vasodilatación y filtración del fluido desde los vasos sanguíneos. Las triptasas activan receptores en los mastocitos, en las terminaciones nerviosas, en las células del endotelio vascular y en los neutrófilos. Como resultado, las paredes de los vasos sanguíneos comienzan a ser adherentes para los neutrófilos. Los neutrófilos activados liberan un lípido denominado factor activador plaquetario (PAF). El PAF aumenta la capacidad de adherencia de las células endoteliales para la adhesión y migración de los neutrófilos. El PAF es un fosfolípido muy relacionado con la lecitina. Está sintetizado por mastocitos, plaquetas, neutrófilos y eosinófilos. EL PAF produce agregación de las plaquetas y provoca que estas liberen moléculas vasoactivas y que sintetizen tromboxanos. También actúa sobre los neutrófilos de una manera similar. De esta forma promueve la agregación de neutrófilos, la desgranulación, la quimiotaxis y la liberación de agentes oxidantes.

La molécula vasoactiva más importante liberada por los mastocitos es la histamina (fig. 2-18). Los efectos de la histamina están mediados a través de receptores múltiples. Los receptores H1 y H2 se expresan en células activadas del sistema nervioso, células de musculatura lisa, células endoteliales, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, DC y linfocitos T y B. La histamina que se une a receptores H1 estimula a las células endoteliales para que produzcan óxido nítrico, un vasodilatador muy potente. Al mismo tiempo, la histamina causa filtración vascular, ocasionando la acumulación de fluidos y el

edema local. La histamina regula de forma positiva la expresión de TLR en las células centinela.

La serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) es un derivado del aminoácido triptófano, liberado por los mastocitos presentes en roedores y grandes rumiantes domésticos. La serotonina causa normalmente una vasoconstricción que da lugar a un aumento de la presión arterial (excepto en bóvidos, que es un vasodilatador). Tiene poco efecto en la permeabilidad vascular, excepto en roedores, donde induce inflamación aguda.

Aunque la histamina y la serotonina son importantes mediadores de la inflamación, son solo una parte de la compleja mezcla de moléculas que son liberadas durante la desgranulación de los mastocitos. Más de la mitad de las proteínas de los gránulos de los mastocitos son proteasas denominadas triptasas y quimasas. Estas enzimas sensibilizan al músculo liso para la liberación de histamina; estimulan la proliferación de fibroblastos, células del músculo liso y epiteliales; generan quininas; incrementan la expresión de las proteínas de la adhesión, y estimulan la liberación de la quimioquina CXCL8. Las triptasas de los mastocitos también pueden activar algunos receptores en los nervios sensoriales, neutrófilos, mastocitos y células endoteliales.

Lípidos vasoactivos

Cuando los tejidos son lesionados o estimulados, las fosfolipasas actúan sobre los fosfolípidos de las paredes celulares para liberar ácido araquidónico. Por la influencia de la enzima 5-lipooxigenasa, el ácido araquidónico se transforma en lípidos biológicamente activos denomi-

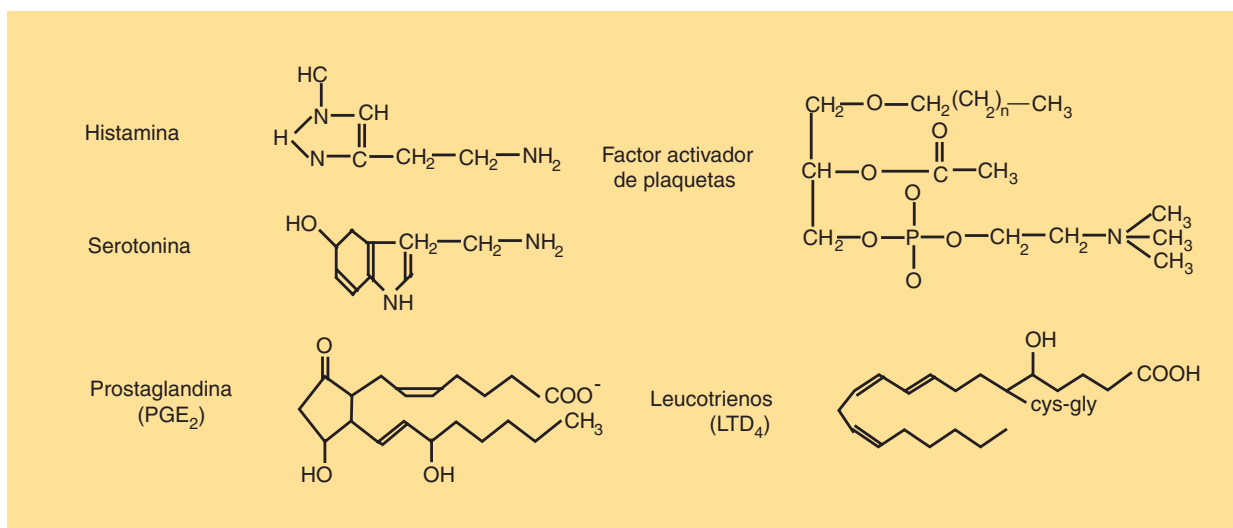


FIGURA 2-18 ■ Estructura de algunas de las principales moléculas vasoactivas que actúan durante la inflamación aguda.

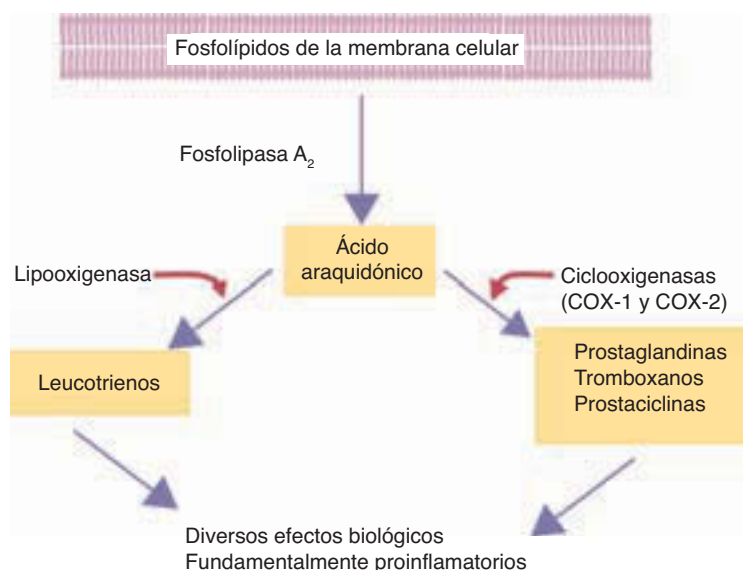


FIGURA 2-19 ■ Producción de leucotrienos y prostaglandinas por la acción de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa (COX) sobre el ácido araquidónico. Tanto las prostaglandinas como los leucotrienos pueden tener actividad proinflamatoria o antiinflamatoria dependiendo de su estructura química.

nados leucotrienos (fig. 2-19). Por la influencia de ciclooxigenasas, el ácido araquidónico se convierte en un segundo grupo de lípidos activos denominados prostaglandinas. La denominación colectiva de todos estos lípidos complejos es eicosanoides.

Cuatro leucotrienos desempeñan un papel central en la inflamación. El leucotrieno B₄ (LTB₄) es un potente agente quimiotáctico para neutrófilos y probablemente uno de los más importantes mediadores liberados por los mastocitos durante la infección bacteriana. El LTB₄ también estimula la quimiotaxis de los eosinófilos y su movilidad aleatoria. Los leucotrienos C₄, D₄ y E₄ incrementan la permeabilidad vascular.

Hay cuatro grupos de prostaglandinas proinflamatorias: PGE₂, PGF₂, los tromboxanos (TxA₂, PGA₂) y las prostaciclinas (PGI₂). Las enzimas que generan las prostaciclinas se encuentran en las células del endotelio vascular, los tromboxanos se encuentran en las plaquetas, y las otras prostaglandinas pueden ser generadas por muchas células nucleadas. Las actividades biológicas de las prostaglandinas varían mucho y sin duda gran cantidad de prostaglandinas diferentes se liberan en los tejidos lesionados, y sus efectos pueden ser muy complejos.

Cuando los neutrófilos llegan a los lugares de la inflamación, utilizan la enzima 15-lipooxigenasa para producir lipoxinas a partir de ácido araquidónico. Estos eicosanoi-

des oxidados se unen a los receptores de las células e inhiben la migración de los neutrófilos. Entonces se produce un cambio gradual de la producción de leucotrienos proinflamatorios a lipoxinas antiinflamatorias. El aumento en PGE₂ en los tejidos también inhibe gradualmente la actividad de la 5-lipooxigenasa y así finalmente suprime la inflamación.

Péptidos vasoactivos

Las proteasas de los mastocitos actúan sobre los componentes C3 y C5 del sistema del complemento para generar dos péptidos pequeños, biológicamente activos, C3a y C5a (v. cap. 5). Ambos promueven la liberación de histamina por los mastocitos. Además, C5a es un potente agente quimiotáctico para neutrófilos y monocitos. Los gránulos de los mastocitos también contienen proteasas denominadas calicreínas. Estas actúan sobre las proteínas denominadas quininógenos para generar péptidos pequeños llamados quininas. Tanto las quininas como las anafilotoxinas causan dilatación y permeabilidad de los vasos sanguíneos. Entre las quininas la más importante es la bradiquinina. Las quininas no solo incrementan la permeabilidad vascular, también estimulan a los neutrófilos, y a los receptores del dolor, y presentan una actividad antimicrobiana similar a las defensas.

EL SISTEMA DE LA COAGULACIÓN

Cuando se filtra líquido desde la corriente sanguínea a los tejidos, se activa el sistema de la coagulación. La agregación plaquetaria acelera este proceso. La activación del sistema de la coagulación genera grandes cantidades de trombina, la principal enzima de la coagulación. La trombina actúa sobre el fibrinógeno, en el líquido tisular y en el plasma, para producir filamentos insolubles de fibrina, la cual se deposita en los tejidos inflamados, donde forma una barrera eficaz que ayuda a impedir que la infección se disemine. La activación de la cascada de la coagulación también inicia la activación del sistema fibrinolítico. Esto determina la activación del denominado activador del plasminógeno, el cual a su vez genera plasmina, una enzima fibrinolítica muy potente. Al destruir fibrina, la plasmina libera fragmentos peptídicos que son quimiotácticos para los neutrófilos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ahmad-Nejad P, Häcker H, Rutz M, et al: Bacterial CpG-DNA and lipopolysaccharides activate toll-like receptors at distinct cellular compartments, *Eur J Immunol* 32:1958-1968, 2002.
- Akira S: Mammalian toll-like receptors, *Curr Opin Immunol* 15:5-11, 2003.
- Andersson U, Erlandsson-Harris H, Yang H, Tracey KJ: HMGB1 as a DNA-binding cytokine, *J Leukoc Biol* 72:1084-1091, 2002.
- Baggiolini M: Chemokines and leukocyte traffic, *Nature* 392:565-568, 1998.
- Baggiolini M: Chemokines in pathology and medicine, *J Intern Med* 250:91-104, 2001.
- Beg AA: Endogenous ligands of toll-like receptors: implications for regulating inflammatory and immune responses, *Trends Immunol* 23:509-511, 2002.
- Dabbagh K, Dahl ME, Stepick-Biek P, Lewis DB: Toll-like receptor 4 is required for optimal development of Th2 immune responses: role of dendritic cells, *J Immunol* 168:4524-4530, 2002.
- Gangur V, Birmingham NP, Thanavorakul S: Chemokines in health and disease, *Vet Immunol Immunopathol* 86:127-136, 2002.
- Gordon S: Pattern recognition receptors: doubling up on the innate immune response, *Cell* 111:927-930, 2002.
- Heeg K, Zimmerman S: CpG DNA as a Th1 trigger, *Int Arch Allergy Immunol* 121:87-97, 2000.
- Heil F, Hochrein H, Ampenberger F, et al: Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8, *Science* 303:1526-1529, 2004.
- Higgs R, Cormican P, Cahalane S, et al: Induction of a novel chicken toll-like receptor following *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium infection, *Infect Immun* 74:1692-1698, 2006.
- Johnson GB, Brunn GJ, Kodaira Y, Platt JL: Receptor-mediated monitoring of tissue well-being via detection of soluble heparan sulfate by toll-like receptor 4, *J Immunol* 168:5233-5239, 2002.
- Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, et al: IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation, *Trends Immunol* 24:25-30, 2003.
- Krieg AM: Now I know my CpGs, *Trends Microbiol* 9:249-251, 2001.
- Malaviya R, Abraham SN: Mast cell modulation of immune responses to bacteria, *Immunol Rev* 179:16-24, 2001.
- Marshall JS: Mast cell responses to pathogens, *Nat Rev Immunol* 4:787-799, 2004.
- Medzhitov R, Janeway C Jr: Innate immunity, *N Engl J Med* 343:338-343, 2000.
- Menzies M, Ingham A: Identification and expression of Toll-like receptors 1-10 in selected bovine and ovine tissues, *Vet Immunol Immunopathol* 109:23-30, 2006.
- O'Neill LA: Toll-like receptor signal transduction and the tailoring of innate immunity: a role for Mal? *Trends Immunol* 23:296-300, 2002.
- Rehli M: Of mice and men: species variations of toll-like receptor expression, *Trends Immunol* 23:375-378, 2002.
- Sang Y, Ramanathan B, Ross CR, Blecha F: Gene silencing and overexpression of porcine peptidoglycan recognition protein long isoforms: involvement in β -defensin-1 expression, *Infect Immun* 73:7133-7141, 2005.
- Stassen M, Hultner L, Schmitt E: Classical and alternative pathways of mast cell activation, *Crit Rev Immunol* 22:115-140, 2002.
- Strom H, Thomsen HK: Effects of proinflammatory mediators on canine neutrophil chemotaxis and aggregation, *Vet Immunol Immunopathol* 25:209-218, 1990.
- Takeuchi O, Sato S, Horiuchi T, et al: Role of toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins, *J Immunol* 169:10-14, 2002.
- Talreja J, Kabir MK, Filla MB, et al: Histamine induces toll-like receptor 2 and 4 expression in endothelial cells and enhances sensitivity to Gram-positive and Gram-negative bacterial cell wall components, *Immunology* 113:224-233, 2004.

- Tydell CC, Yuan J, Tran P, Selsted ME: Bovine peptidoglycan recognition protein-S: Antimicrobial activity, localization, secretion, and binding properties, *J Immunol* 176:1154-1162, 2006.
- Wagner, H: The immunobiology of the TLR9 subfamily, *Trends Immunol* 25:381-386, 2004.
- Yarovinsky F, Zhang D, Anderson JF, et al: TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein, *Science* 308:1626-1629, 2005.
- Zhang D, Zhang G, Hayden MS, et al: A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria, *Science* 303:1522-1526, 2004.
- Zhu FG, Marshall JS: CpG-containing oligodeoxynucleotides induce TNF-alpha and IL-6 production but not degranulation from murine, bone-marrow derived mast cells, *J Leukoc Biol* 69:253-262, 2001.

LOS NEUTRÓFILOS Y SUS PRODUCTOS

CLASIFICACIÓN DE LOS LEUCOCITOS, 29 NEUTRÓFILOS, 29

Estructura, 30

CAMBIOS EN LA ADHERENCIA VASCULAR, 30

Cambios en las células endoteliales, 31

Cambios en los neutrófilos, 31

Integrinas, 32

Emigración, 32

FAGOCITOSIS, 32

Activación, 33

Quimiotaxis, 33

Adherencia y opsonización, 33

Ingestión, 34

Destrucción, 35

Estallido respiratorio, 35

MOLÉCULAS ANTIMICROBIANAS, 36

Enzimas líticas, 36

Péptidos, 36

Lisozima, 37

Lectinas, 37

Proteínas de unión al hierro, 38

Sistema del complemento, 39

Citoquinas, 39

RECEPTORES DE SUPERFICIE, 39

EVOLUCIÓN FINAL, 40

PUNTOS CLAVE

- El principal tipo celular reclutado al lugar de la inflamación es el neutrófilo.
- La activación de las células endoteliales por las citoquinas provoca que los neutrófilos del torrente sanguíneo se adhieran a ellas, para después migrar hacia los lugares de invasión microbiana o de lesión tisular.
- Los neutrófilos se unirán y fagocitarán a los microorganismos invasores.
- Los microorganismos precisan ser opsonizados antes de poder ser ingeridos y destruidos de forma efectiva. Las opsoninas más eficaces son los anticuerpos y el complemento.
- Los microorganismos ingeridos son destruidos por potentes oxidantes a través de un proceso denominado estallido respiratorio, por proteínas antibacterianas denominadas defensinas y por enzimas líticas.
- Los neutrófilos son células de vida corta que no pueden comprometerse en una fagocitosis prolongada o múltiple.

Muchos microorganismos son excluidos a través de barreras físicas, como la piel, pero no son barreras impenetrables, y los microorganismos invasores a menudo consiguen acceder a los teji-

dos del organismo. Estos invasores deben ser inmediatamente atacados y destruidos. Algunos son destruidos por péptidos antimicrobianos o por el complemento, pero muchos son ingeridos y destruidos por células. Esta ingestión de microorganismos por células se denomina fagocitosis (del griego «ingestión por células»). La fagocitosis es fundamental en todo proceso inflamatorio.

Las células de defensa del organismo circulan por el flujo sanguíneo, donde se denominan leucocitos (glóbulos blancos). Las células sanguíneas de los mamíferos derivan de células madre mieloides localizadas en la médula ósea (del griego *myelos*, «médula ósea») (fig. 3-1). Todos los tipos de leucocitos se originan a partir de las células madre mieloides, incluyendo los neutrófilos, monocitos, linfocitos y células dendríticas, y todos intervienen en la defensa del organismo. De entre los diferentes tipos de leucocitos, dos de ellos están especializados en destruir e ingerir microorganismos invasores. Estas células, denominadas neutrófilos y macrófagos, se originan de una célula madre común, pero son muy diferentes y tienen funciones diferentes aunque complementarias. De esta forma, los neutrófilos responden e ingieren a los organismos invasores rápidamente, pero son incapaces de prolongar una actividad fagocítica mantenida. Por el contrario, los macrófagos se mueven más despacio, pero son

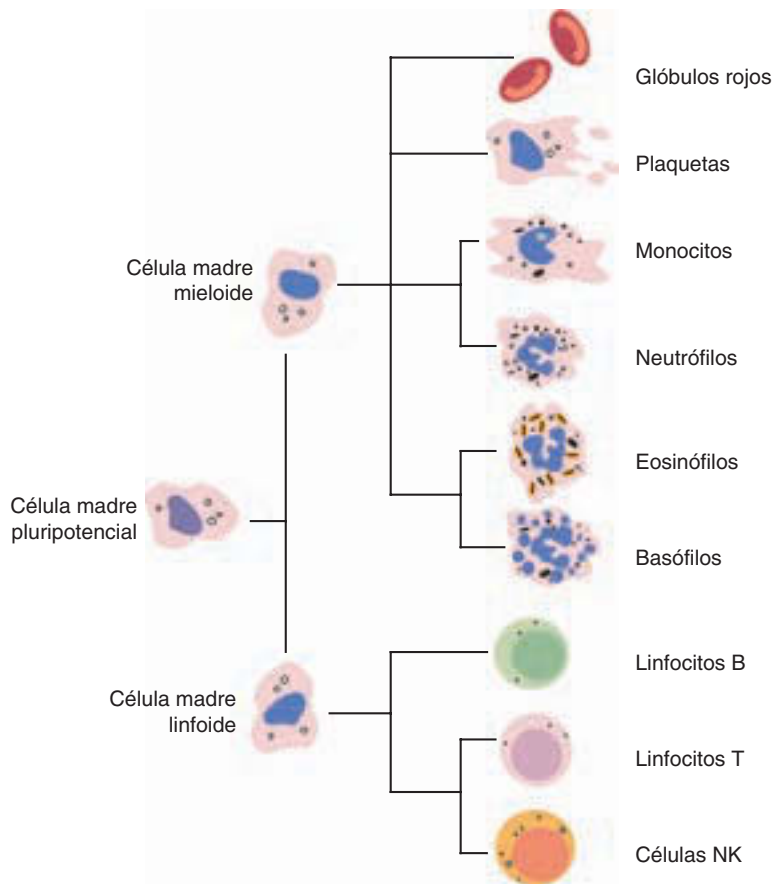


FIGURA 3-1 ■ Origen de las células en la médula ósea. Nótese que las células linfoides se originan a partir de células madre diferentes a las células del sistema mieloide. Obsérvese también que células como los eosinófilos y los basófilos probablemente mantengan una estrecha relación a pesar de presentar importantes diferencias morfológicas.

fagocitos altamente efectivos y capaces de repetir el proceso fagocitario. En este capítulo se revisan las propiedades de los neutrófilos y su papel en la inflamación y en la inmunidad innata.

CLASIFICACIÓN DE LOS LEUCOCITOS

El examen de una tinción sanguínea revela que hay varios tipos de leucocitos diferentes. Algunos leucocitos tienen un citoplasma lleno de gránulos, denominándose granulocitos (fig. 3-2). Los granulocitos tienen un núcleo característico, lobulado, irregular, y se los designa como «polimorfonucleares» (como oposición al núcleo único, redondeado, de las células «mononucleares», tales como los macrófagos). Los granulocitos se clasifican en tres poblaciones en función de las propiedades tintoriales de sus gránulos. Las células cuyos gránulos captan colorantes básicos, como la hematoxilina, se denominan basófilos; aquellas cuyos gránulos captan colorantes ácidos, como la eosina, se llaman eosinófilos, y aquellas que no captan colorantes básicos ni ácidos se denominan neutrófilos. Todas ellas realizan importantes funciones en la defensa del organismo.

NEUTRÓFILOS

El leucocito sanguíneo más importante es el granulocito polimorfonuclear neutrófilo, que en general recibe la denominación de neutrófilo (fig. 3-3). Los neutrófilos se forman a partir de células madre en la médula ósea a un ritmo cercano a 8×10^6 por minuto en los seres humanos, migran a la corriente sanguínea y aproximadamente 12 horas después penetran en los tejidos. Mueren a los pocos días y, por tanto, deben ser constantemente renovados. Los neutrófilos constituyen entre el 60 y el 75% de los leucocitos en sangre en muchos carnívoros, pero solamente el 50% en caballos y del 20 al 30% en bóvidos, cabras y roedores de laboratorio. Hay dos grupos de neutrófilos en sangre: un grupo circulante y otro grupo de células secuestrado en los capilares. Durante las infecciones bacterianas el número de neutrófilos circulantes puede incrementarse diez veces, ya que son liberados desde la médula ósea y el conjunto de los secuestrados.

Los receptores tipo Toll se expresan en las células madre mieloides. La unión de los patrones moleculares asociados a patógenos, como los lipopolisacáridos (LPS), a estos receptores estimula la producción de más neutrófilos. Los receptores tipo Toll proporcionan una ruta mediante la cual las células del sistema inmune innato

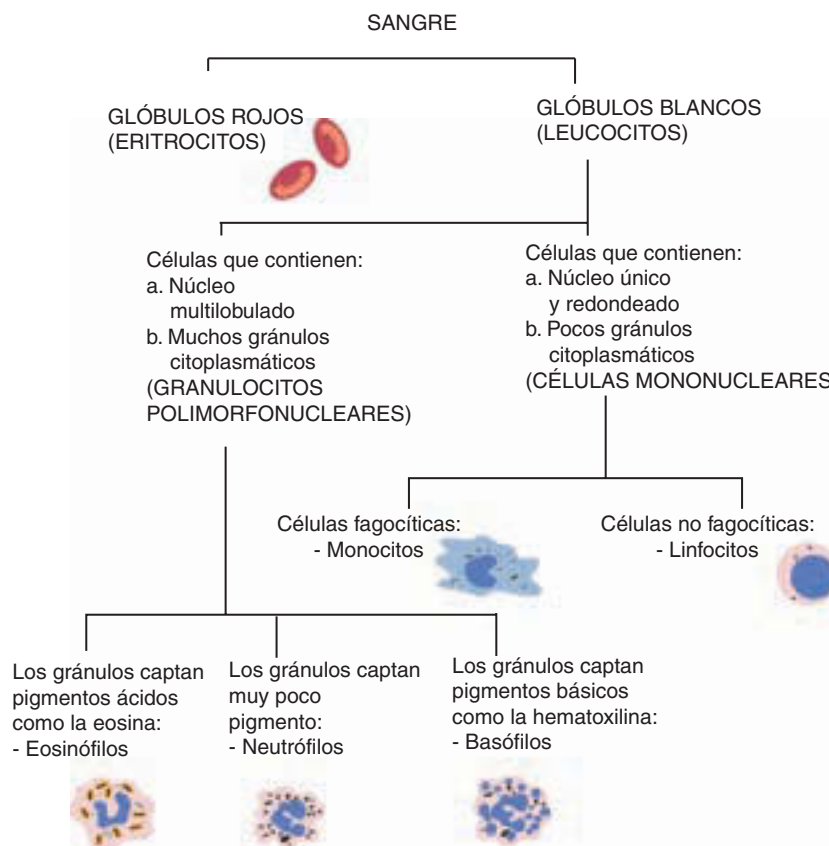


FIGURA 3-2 ■ Diferenciación y nomenclatura de las células presentes en la sangre. Los leucocitos se diferencian, en primer lugar, en función de la forma de su núcleo. Las células polimorfonucleares se distinguen por las características tintoriales de sus gránulos. Los linfocitos y los macrófagos se diferencian según la morfología del núcleo y la extensión del citoplasma. Nótese que no es posible establecer las diferencias de las diversas subpoblaciones de linfocitos en función de su morfología.

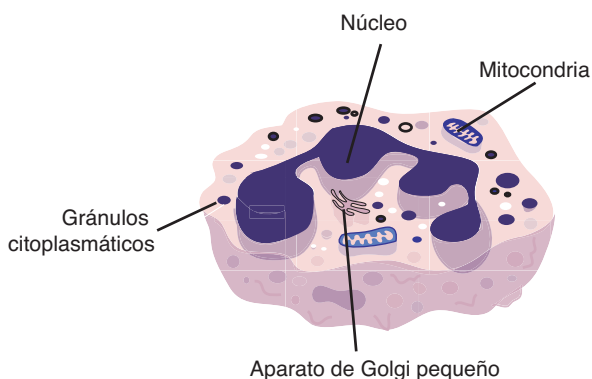


FIGURA 3-3 ■ Principales características estructurales de un neutrófilo.

pueden ser rápidamente repuestas en respuesta a las infecciones.

Estructura

Los neutrófilos que se encuentran en suspensión en la sangre son células redondeadas, de alrededor de 10 a 20 μm de diámetro. Tienen un citoplasma finamente granular,

y en el centro del mismo, un núcleo segmentado irregularmente o en forma de salchicha (fig. 3-4). Debido a que la cromatina del núcleo es compacta, los neutrófilos no pueden dividirse. La microscopía electrónica muestra en su citoplasma la presencia de muchos tipos diferentes de gránulos ricos en enzimas (fig. 3-5). Algunos de estos gránulos contienen enzimas como mieloperoxidasa, lisozima, elastasa, β-glucuronidasa y catepsina B. Otros gránulos no presentan mieloperoxidasa, pero contienen lisozima, colagenasa y lactoferrina, una proteína de unión al hierro. Los neutrófilos maduros poseen un pequeño aparato de Golgi y unos pocos ribosomas o un retículo endoplásmico rugoso.

CAMBIOS EN LA ADHERENCIA VASCULAR

Los neutrófilos están usualmente confinados en el torrente sanguíneo donde circulan con otras células, pero son atraídos hacia los tejidos como defensa frente a una invasión microbiana, pudiendo abandonar la circulación sanguínea. En los tejidos normales, los neutrófilos son vehiculados a lo largo del flujo, como otras células sanguíneas. En los tejidos inflamados este rápido movimiento celular



FIGURA 3-4 ■ Neutrófilos en un frotis de sangre periférica. **A**, Caballo. **B**, Gato. **C**, Perro. Estas células tienen un diámetro aproximado de 10 μm . Tinción de Giemsa. (Por cortesía del Dr. M. C. Johnson.)

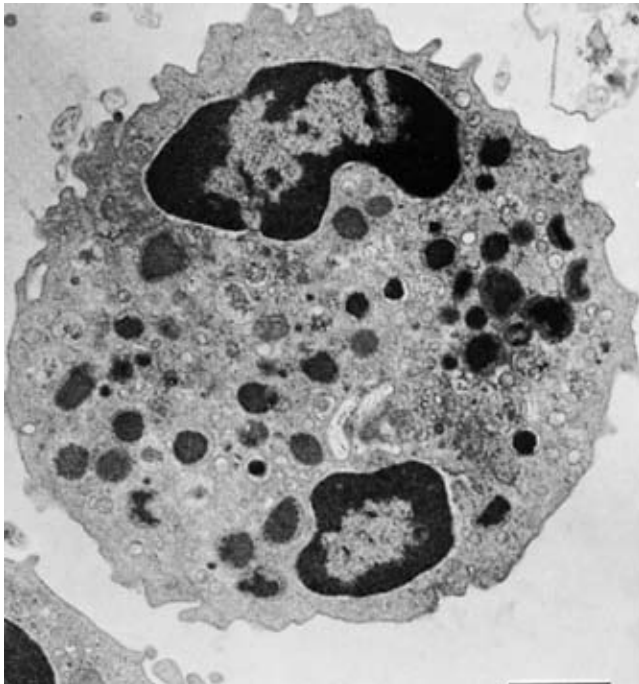


FIGURA 3-5 ■ Fotografía al microscopio electrónico de transmisión de un neutrófilo de conejo. Obsérvense los dos lóbulos del núcleo y el citoplasma repleto de gránulos. (Por cortesía del Dr. S. Linthicum.)

puede disminuir y detenerse, y estas células pueden adherirse a las paredes vasculares y abandonar los vasos sanguíneos mediante la emigración a través de las paredes. Esta emigración es estimulada por cambios tanto en las células endoteliales de las paredes vasculares, como en los propios neutrófilos.

Cambios en las células endoteliales

Los productos bacterianos, como el LPS, o las alarminas de los tejidos lesionados, tales como la trombina o la histamina, provocan la expresión de una glucoproteína denominada selectina-P (CD62P) en las células endoteliales de los capilares. La selectina-P normalmente está almacenada, pero se traslada a la superficie de las células endoteliales pocos minutos después de la estimulación. Una vez expresada en la superficie de las células endoteliales, la selectina se une a una proteína denomi-

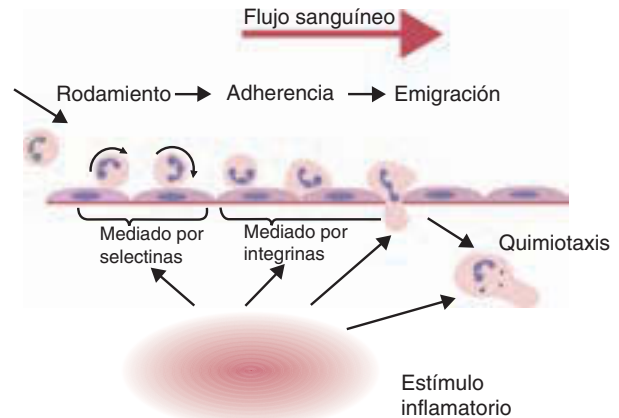


FIGURA 3-6 ■ Etapas de la adhesión y emigración de los neutrófilos desde los vasos sanguíneos. Las selectinas de las células endoteliales frenan a los neutrófilos y los estimulan para que rueden. Cuando los neutrófilos se detienen, las integrinas los unen firmemente a las células endoteliales y los inducen a emigrar a los tejidos.

nada selectina-L (CD62L) de la superficie de los neutrófilos circulantes. Esta unión es transitoria, ya que los neutrófilos suprimen rápidamente la expresión de selectina-L. Sin embargo, los neutrófilos se ralentizan gradualmente y ruedan a través de la superficie de las células endoteliales mientras pierden velocidad y finalmente se detienen por completo (fig. 3-6).

Cambios en los neutrófilos

Mientras los neutrófilos ruedan sobre la superficie del endotelio, se produce una segunda fase de adhesión. El factor activador plaquetario secretado por las células endoteliales activa a los neutrófilos rodantes a expresar una proteína denominada CD11a/CD18 o LFA-1 (antígeno-1 asociado a la función de los neutrófilos). El LFA-1 es una proteína de adhesión o integrina, que se une fuertemente a una glucoproteína denominada molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1 o CD54) expresada en las células endoteliales. Esta fuerte unión provoca que el neutrófilo se detenga por completo y se una con mayor firmeza a la pared vascular, a pesar de la fuerza de arrastre de la corriente sanguínea. Los neutrófilos adheridos secretan pequeñas cantidades de elastasa, la cual elimina la CD43 (leucosialina), una proteína antiadherente de

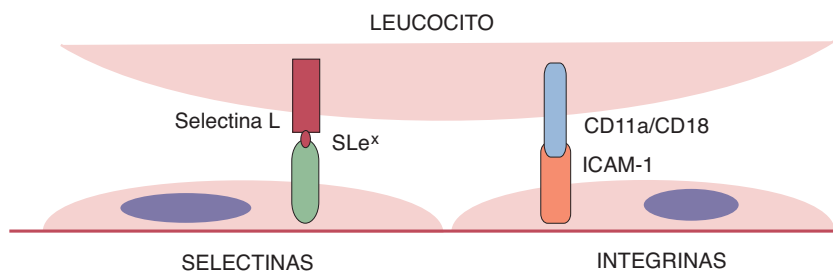


FIGURA 3-7 ■ Esquema simple de las proteínas y sus ligandos que participan en la unión de los neutrófilos a las células del endotelio vascular. Las selectinas son proteínas de unión a carbohidratos que se combinan con otras glucoproteínas a través de un carbohidrato denominado sialilo de Lewis^x (*SLe^x*). Esta unión mediada por selectinas es débil y temporal. Posteriormente, las integrinas de los leucocitos, especialmente CD11a/18, se unen con fuerza a su ligando, la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (*ICAM-1*), en las células del endotelio vascular.

la superficie de los neutrófilos que aumenta la fuerza de unión de estas células a las endoteliales.

La tercera fase de incremento de adhesión entre leucocitos y células endoteliales se desarrolla a las pocas horas y está mediada por citoquinas y quimioquinas. De esta forma, las células endoteliales activadas por la interleuquina-1 (IL-1), la interleuquina-23 (IL-23) o el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) expresan la selectina-E (CD62E), la cual aumenta mucho más la adhesividad de los neutrófilos. Las IL-1 e IL-23 también inducen la producción de la quimioquina CXCL8 por las células endoteliales, la cual atrae a más neutrófilos. El TNF- α estimula a las células endoteliales a secretar IL-1, y también fomenta la vasodilatación, la actividad procoagulante y la trombosis, e incrementa la expresión de proteínas de adhesión celular y la síntesis de moléculas quimiotácticas.

Integrinas

Muchas proteínas de la superficie celular hacen que las células se agrupen. De estas, las más importantes son las integrinas, de las que hay varias familias. Cada una consiste en una pareja de cadenas proteicas (heterodímeros) formadas por una cadena α específica unida a una cadena β común. Por ejemplo, en los neutrófilos se encuentran tres integrinas- β_2 . La cadena α , denominada CD11a, b o c, está unida a una cadena común β_2 (CD18). De esta manera, las tres integrinas se denominan CD11a/CD18, CD11b/CD18 y CD11c/CD18. Como se describió antes, la LFA-1 expresada por los neutrófilos activados se une a ICAM-1 expresada en las células endoteliales de los capilares. La CD11b/CD18 también une los leucocitos a las células endoteliales y es un receptor para algunos componentes del sistema del complemento (receptor 3 del complemento, CR3) (v. cap. 5).

Emigración

Después de unirse a las paredes de los vasos sanguíneos y de detenerse por completo, los neutrófilos emigran a los tejidos circundantes bajo la influencia de quimioatrayentes (fig. 3-8). Los neutrófilos emigrantes se introdu-

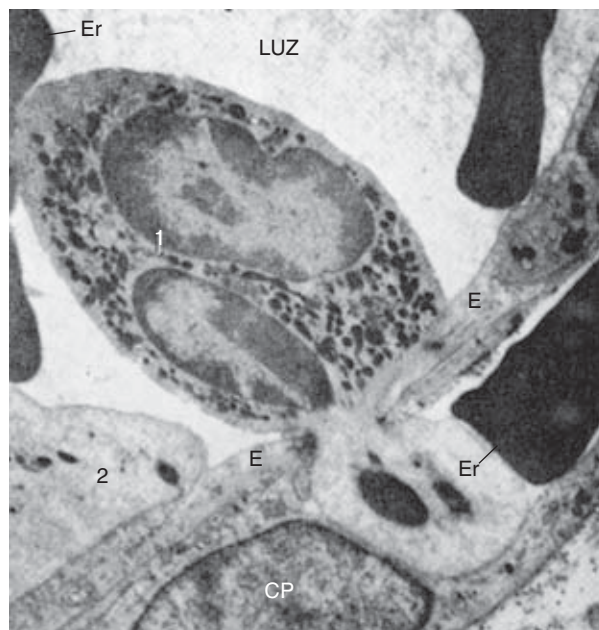


FIGURA 3-8 ■ Vénula inflamada de una rata. La célula señalada con el número 1 es un neutrófilo que se abre camino a través de la pared del capilar para alcanzar los tejidos circundantes. CP, Célula periendothelial; E, endotelio; Er, eritrocito; la célula 2 es también un neutrófilo. (Tomada de Marchesi VT, Florey HW: *Q J Exp Physiol* 45:343, 1960.)

cen entre las células endoteliales y la membrana basal, denominándose este proceso diapédesis o transmigración. Esto les capacita a que avancen hacia algún microbio invasor. Como los neutrófilos son los más móviles entre los leucocitos sanguíneos, son las primeras células en llegar a los tejidos lesionados.

FAGOCITOSIS

Una vez que alcanzan los lugares de invasión microbiana, los neutrófilos ingieren y destruyen a las partículas extrañas, tales como bacterias invasoras, mediante la fagocitosis. Aunque es un proceso continuo, la fagocitosis puede ser dividida en varias etapas bien definidas: activación, quimiotaxis, adherencia, ingestión y destrucción (fig. 3-9).

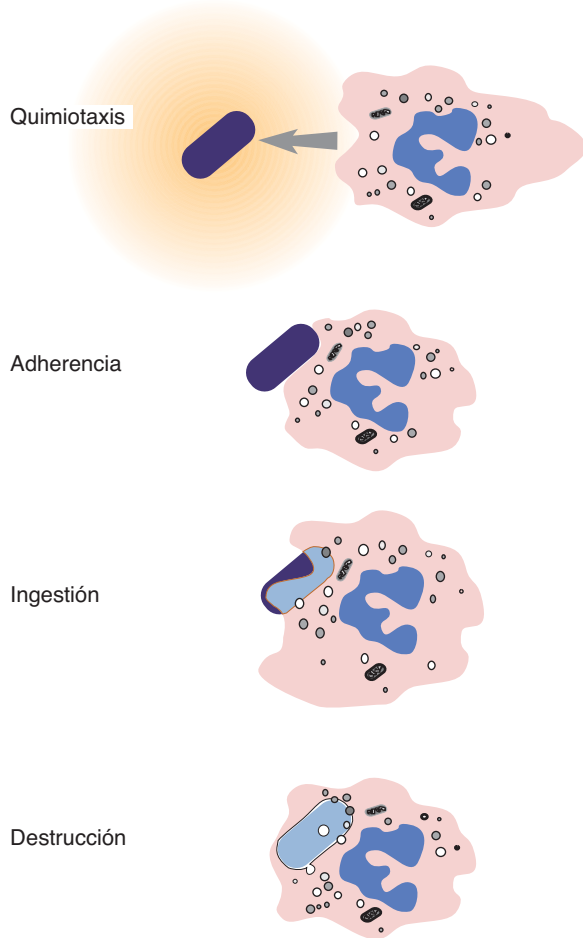


FIGURA 3-9 ■ Diferentes etapas en el proceso de fagocitosis.

Activación

Antes de que los neutrófilos ataquen y destruyan a los microorganismos invasores, deben ser «activados». Cuando los neutrófilos reciben la doble señal correspondiente a la unión de las integrinas y a la estimulación por $\text{TNF-}\alpha$, CXCL8 o C5a, secretan elastasa, defensinas y oxidantes. La elastasa liberada promueve su adhesividad. Los oxidantes activan a las metaloproteínas tisulares, las cuales inducen la liberación de más $\text{TNF-}\alpha$ por los macrófagos. El $\text{TNF-}\alpha$ a su vez atrae a más neutrófilos.

Quimiotaxis

Los neutrófilos no deambulan al azar, sino que se dirigen directamente hacia los microorganismos invasores y a las células lesionadas mediante un proceso denominado quimiotaxis. La invasión microbiana y la lesión tisular resultante generan la producción de muchas moléculas quimiotácticas diferentes. Entre ellas se incluye un péptido denominado C5a, generado por la activación del complemento (v. cap. 5); un péptido denominado fibropéptido B, derivado del fibrinógeno, y un péptido denominado azurocidina, relacionado con las defensinas. Otras moléculas quimiotácticas engloban muchas quimioquinas diferentes (v. cap. 2) y lípidos, tales como el leucotrieno B_4 .

Las bacterias invasoras liberan péptidos con grupos de metionina formilada que poseen un gran poder quimiotáctico para los neutrófilos de algunos mamíferos. Mientras los neutrófilos migran, reciben una multitud de señales de atracción hacia los lugares de invasión y tejidos lesionados.

Los neutrófilos de todos los animales no muestran igual grado de respuesta. Por ejemplo, algunos bóvidos con un genotipo específico para el receptor de quimioquina CXCR2 presentan una disminución en la migración de neutrófilos en comparación con bóvidos con otros genotipos. Los bóvidos con este genotipo específico también presentan una reducción en la expresión de las cadenas CD18 y CD11b en las integrinas y una disminución en la resistencia a la mastitis (infecciones de la ubre).

Conforme las moléculas quimiotácticas se difunden por los lugares de invasión microbiana, se establece un gradiente de concentración. Cuando los neutrófilos detectan estas moléculas, se desplazan hacia la zona de mayor concentración (la fuente del material). Las células en movimiento generan proyecciones (lamelipodios) que se extienden hacia fuera. Los receptores de las moléculas quimiotácticas están distribuidos por la superficie de los neutrófilos, pero la formación de lamelipodios hacia el exterior del borde celular está dirigida por las altas concentraciones de las moléculas quimiotácticas.

Adherencia y opsonización

Una vez que un neutrófilo encuentra una bacteria, debe «unirse» a ella. Esto no se produce de manera espontánea, debido a que tanto las células como las bacterias suspendidas en los líquidos corporales suelen tener carga negativa (potencial zeta) y, como consecuencia, se repelen entre sí. La carga debe ser neutralizada, lo cual requiere que la bacteria sea recubierta con moléculas cargadas positivamente. Las moléculas que recubren de esta manera a la bacteria, y por tanto promueven la fagocitosis, se denominan opsoninas. Esta palabra deriva de una palabra griega que significa «salsa» que implica quizá que permiten que la bacteria sea «apetitosa» para los neutrófilos. Estas moléculas cargadas incluyen moléculas de la inmunidad innata, tales como la lectina de unión a manosa y los componentes del complemento, y moléculas de la inmunidad adquirida, como los anticuerpos (v. cap. 14).

La superficie de las células fagocíticas está también tapizada con muchos receptores que pueden reconocer sus ligandos en la superficie de los agentes infecciosos. Estos receptores pueden reconocer directamente una partícula o las opsoninas. La ingestión puede no depender de la opsonización, pues los neutrófilos tienen algunos receptores de superficie, tales como receptores de manosa o integrinas, que se unen directamente a las bacterias.

La fagocitosis mediada por el receptor de anticuerpos (o fagocitosis tipo I) se activa por la unión de la bacteria recubierta por anticuerpos a los receptores de los mismos en la superficie de los neutrófilos (fig. 3-10). El CD32 es un ejemplo de un receptor para anticuerpos, de manera que los microbios recubiertos por anticuerpos se unen a CD32

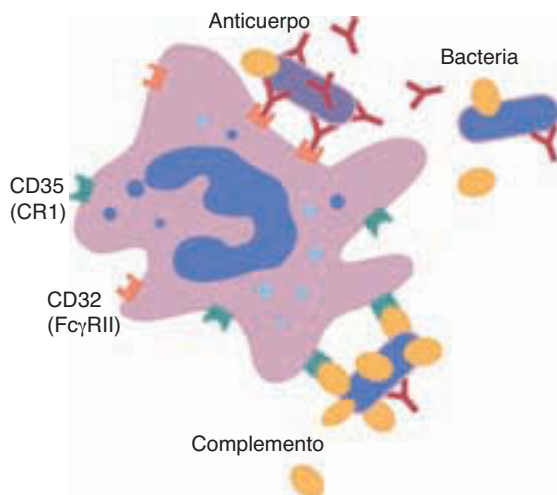


FIGURA 3-10 ■ Opsonización de una bacteria por anticuerpos y por el sistema del complemento. La combinación de estos ligandos con sus receptores apropiados desencadena la ingestión y el estallido respiratorio. El receptor de anticuerpos se denomina CD32, y el receptor del complemento, CD35. La fagocitosis de tipo I está mediada por anticuerpos a través de CD32. La fagocitosis de tipo II está mediada por el complemento a través de CD35.

y estimulan la polimerización de la actina-F. Como consecuencia, los lamelipodios ricos en actina-F se extienden desde la célula para englobar a la partícula. El ligando de CD32 se localiza en la región Fc de la molécula de anticuerpo (v. cap. 13). Por tanto, CD32 es un ejemplo de un receptor para Fc (FcR). (Como hay varios receptores para Fc diferentes, CD32 se clasifica como FcγRII.)

En la fagocitosis mediada por el sistema del complemento (fagocitosis tipo II), las partículas se interiorizan en el neutrófilo sin la formación de lamelipodio, sugiriendo que el proceso de ingestión es esencialmente diferente del proceso mediado por anticuerpos. La molécula CD35 (o receptor 1 del sistema del complemento, CR1) es un receptor para el componente C3b del complemento. El receptor CR1 no se encuentra solamente en los neutrófilos, sino también en otros granulocitos, monocitos, eritrocitos y linfocitos B. La unión de las partículas recubiertas con C3b al receptor CD35 de los neutrófilos induce su ataque, pero no estimula necesariamente la ingestión.

Los anticuerpos, las proteínas más importantes del sistema inmune adquirido, son sin duda las opsoninas más efectivas. Los anticuerpos recubren la bacteria, tras lo que se unen a los receptores en las células fagocíticas y estimulan su ingestión. Sin embargo, como se ha señalado previamente, los anticuerpos no son producidos hasta que no han transcurrido varios días desde el comienzo de una infección, por lo que el organismo depende de las opsoninas de la inmunidad innata para que se produzca una protección inmediata.

Otro mecanismo importante que promueve el contacto entre bacterias y neutrófilos es el atrapamiento o captura. Normalmente, una bacteria puede escapar flotando libremente al encontrarse con un neutrófilo suspendido en el plasma sanguíneo. Sin embargo, si está confinada en los tejidos o atrapada entre un neutrófilo y

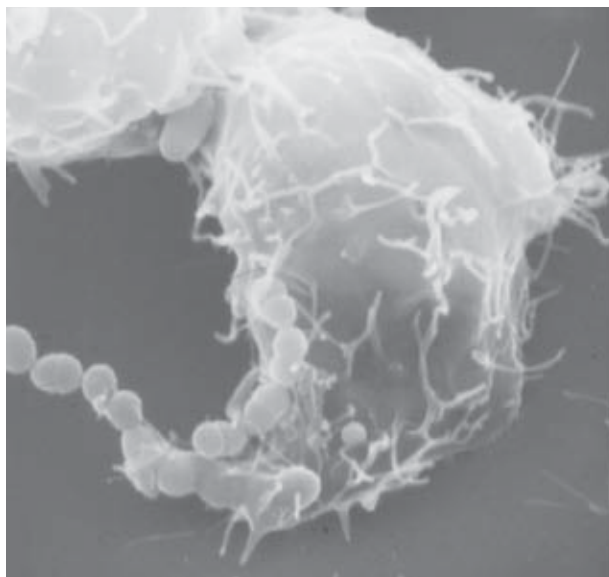


FIGURA 3-11 ■ Fotografía de microscopio electrónico de barrido de un neutrófilo de leche bovina ingiriendo *Streptococcus agalactiae*. Obsérvese cómo una película de citoplasma del neutrófilo parece fluir sobre la superficie de la bacteria. Aumento original $\times 5.000$.

alguna otra célula de la superficie, pierde su capacidad de escaparse y puede ser ingerida con facilidad. Este proceso se denomina fagocitosis de superficie.

Aunque generalmente se ha aceptado que los neutrófilos ingieren a las bacterias antes de destruirlas, también las pueden atrapar y destruir extracelularmente. Tras su activación por IL-8 o LPS, las proteínas de los granulocitos de los neutrófilos y la cromatina se liberan al fluido extracelular, donde juntas forman un entramado de fibras extracelulares. Estas fibras no solo pueden capturar físicamente a las bacterias, sino que además pueden destruir y eliminar sus factores de virulencia. Estas trampas extracelulares producidas por los neutrófilos (NETS) son abundantes en los lugares de inflamación aguda y se encuentran, por ejemplo, en la leche de hembras con mastitis.

Ingestión

Cuando los neutrófilos se desplazan hacia un foco quimiotáctico, un lamelipodio avanza en primer lugar, seguido de la porción principal de la célula. El citoplasma del lamelipodio contiene una red filamentosa de actina y miosina, cuyo estado determina la fluidez del citoplasma. Cuando el neutrófilo encuentra una bacteria, su lamelipodio se extiende y rodea al microorganismo y se produce la unión entre las opsoninas en la bacteria y los receptores en la superficie del neutrófilo (fig. 3-11).

La unión de estos receptores permite que una estructura en forma de copa recubra la partícula. La bacteria es finalmente atraída al interior celular, y a medida que es englobada queda confinada en una vacuola denominada fagosoma. La facilidad con que se produzca esta ingestión depende de las propiedades de la superficie bacteriana. El citoplasma del neutrófilo fluye fácilmente sobre superficies lipídicas, de manera que las bacterias hidrófobas,

como *Mycobacterium tuberculosis*, son fácilmente ingeridas. Por el contrario, *Streptococcus pneumoniae*, que causa neumonía en los seres humanos, posee una cápsula hidrófila, y es difícilmente fagocitado a menos que se vuelva hidrofóbico mediante la opsonización. El recubrimiento progresivo de una partícula por la unión de receptores celulares con sus ligandos en la partícula se ha comparado con el funcionamiento de una cremallera. Un proceso alternativo se denomina fagocitosis por enrollamiento, en cuyo caso un único lamelipodio se puede plegar varias veces sobre sí mismo alrededor del organismo. Este proceso está asociado con bacterias tales como *Legionella pneumophila* y *Borrelia burgdorferi*.

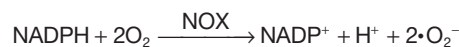
Destrucción

La destrucción de la bacteria ingerida ocurre a través de dos procesos distintos: el estallido respiratorio (que implica la generación de potentes radicales oxidantes) y la liberación de enzimas líticas y péptidos antimicrobianos de los gránulos intracelulares.

Estallido respiratorio

A los pocos segundos de la unión con una bacteria, los neutrófilos incrementan su consumo de oxígeno aproximadamente 100 veces. Este incremento es el resultado de la activación de un complejo enzimático de la superficie celular denominado NADPH oxidasa (NOX). Los componentes del complejo NOX están separados en las células en reposo, pero son ensamblados cuando un

neutrófilo se une a citoquinas como el TNF- α o se expone a otros estímulos inflamatorios (fig. 3-12). Una vez ensamblado, el NOX activado transforma el NADPH (forma reducida del NADP, nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato) en NADP⁺ liberando electrones. Una molécula de oxígeno acepta un electrón donado, provocando la generación de un anión superóxido (la indicación en $\bullet\text{O}_2^-$ denota la presencia de un electrón no apareado):



El NADP⁺ acelera la vía de la hexosa monofosfato, una ruta metabólica que transforma la glucosa en pentosa y CO₂ y libera energía que utilizará la célula. Las dos moléculas de $\bullet\text{O}_2^-$ interactúan de forma espontánea (dismutación) para generar una molécula de H₂O₂, bajo el efecto de la enzima superóxido dismutasa.



Debido a que esta reacción ocurre con gran rapidez, el anión superóxido no se acumula, mientras que el H₂O₂ sí lo hace. El peróxido de hidrógeno se transforma en compuestos bactericidas a través de la acción de la mieloperoxidasa, que es la enzima más importante del estallido respiratorio en los gránulos de los neutrófilos. La mieloperoxidasa cataliza la reacción entre el peróxido de hidrógeno y los iones halógenos intracelulares (Cl⁻, Br⁻, I⁻ o SCN⁻) para producir hipohaluros:

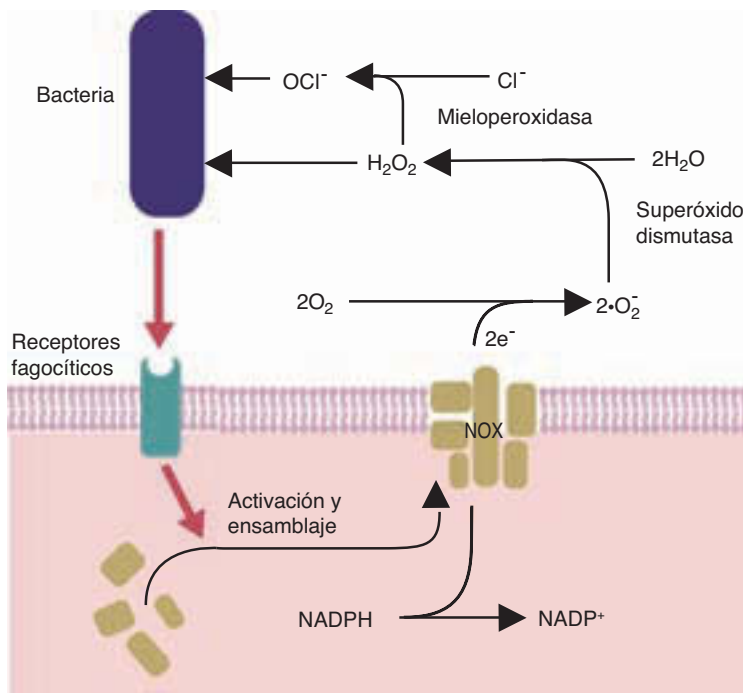
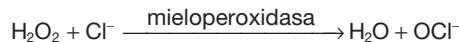


FIGURA 3-12 Principales características de la vía del estallido respiratorio en los neutrófilos. El proceso se activa por citoquinas como TNF- α o por la unión de una bacteria opsonizada a los receptores fagocitarios, que ocasiona el ensamblaje del multicomplejo enzimático NADPH oxidasa (NOX) en la membrana del fagosoma. Una vez ensamblado, NOX cataliza la generación de productos bactericidas, tales como el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), e iones hipocloruro (OCl⁻).

El ion Cl^- del plasma probablemente se utiliza en la mayor parte de los lugares donde hay una reacción inflamatoria, excepto en la leche y la saliva, donde también se emplea el SCN^- . El ion OCl^- es el más importante de los productos del metabolismo oxidativo de los neutrófilos. Debido a su intensa reactividad, no se acumula en los sistemas biológicos, sino que desaparece a través de múltiples reacciones. Mientras haya H_2O_2 (y los neutrófilos pueden estar generando H_2O_2 durante tres horas tras su activación), la mieloperoxidasa utiliza el ion Cl^- para generar OCl^- , el cual destruye a las bacterias mediante la oxidación de sus proteínas y lípidos e intensifica las propiedades bactericidas de las enzimas lisosómicas (recuérdese que ClOH o hipoclorito es el ingrediente activo de los blanqueadores domésticos, y se utiliza a menudo para prevenir la proliferación de bacterias en las piscinas). Existen pequeñas diferencias cuantitativas en la actividad de los neutrófilos de las distintas especies domésticas, especialmente en la intensidad del estallido respiratorio. Por ejemplo, los neutrófilos ovinos parece que producen menos superóxido que los neutrófilos de los bóvidos y de los seres humanos. Los neutrófilos también tienen mecanismos de defensa para detoxificar los radicales oxidantes y minimizar el daño colateral. De esta forma, los neutrófilos contienen gran cantidad de glutatión, que reduce dichos oxidantes. Los metales con actividad redox, como el hierro, pueden unirse a la lactoferrina con el objeto de minimizar la formación de OH^\cdot , mientras que los antioxidantes, como el ascorbato o la vitamina E, interrumpen estas reacciones.

MOLÉCULAS ANTIMICROBIANAS

Enzimas líticas

A la vez que muchas bacterias son destruidas por oxidación, los fagosomas continúan su maduración, acidificando progresivamente su contenido y reduciendo su pH a niveles óptimos para las proteasas de los granulomas.

Una vez que la bacteria es atraída por la membrana del neutrófilo, los gránulos (o lisosomas) migran a través del citoplasma, se funden con el fagosoma maduro y liberan sus enzimas. A esta vacuola combinada se denomina fagolisosoma. El aumento de la intensidad iónica dentro de los fagosomas libera enzimas tales como la elastasa y la catepsina G desde su matriz de proteoglicano sulfatado (fig. 3-13). Entre otras enzimas lisosomales se incluyen la lisozima, las proteasas, las hidrolasas ácidas y la mieloperoxidasa. Las enzimas que se acumulan en los fagosomas pueden digerir las paredes bacterianas y destruir muchos microorganismos, pero, como cabría esperar, se observan variaciones en la susceptibilidad. Por ejemplo, las bacterias Gram-positivas susceptibles a la lisozima son rápidamente destruidas, mientras que las Gram-negativas, como *Escherichia coli*, sobreviven algún tiempo más, ya que su pared externa es relativamente resistente a la digestión. La lactoferrina, por su unión al hierro, puede privar a la bacteria de este nutriente esencial y limitar su proliferación. Algunos microorganismos, como *Brucella abortus* y *Listeria monocytogenes*, pueden interferir con la maduración del fagosoma, de manera que no entran en contacto con los enzimas lisosomales y pueden multiplicarse en el interior de las células fagocíticas. Las enzimas de los neutrófilos se liberan a los tejidos provocando que el $\text{TNF-}\alpha$ unido a la membrana de los macrófagos se desprenda. El $\text{TNF-}\alpha$ atrae y activa a más neutrófilos.

Péptidos

Los péptidos antimicrobianos están ampliamente distribuidos en el reino animal y vegetal, y se han identificado más de 800. Aunque estructuralmente son muy diversos, estos péptidos presentan una carga catiónica neta debida a la presencia de gran cantidad de residuos de arginina y lisina y a la capacidad de formar estructuras anfipáticas; esto sucede porque tienen regiones hidrófobas e hidrófilas. Las regiones hidrófobas pueden insertarse en las membranas bacterianas ricas en lípidos, mientras que

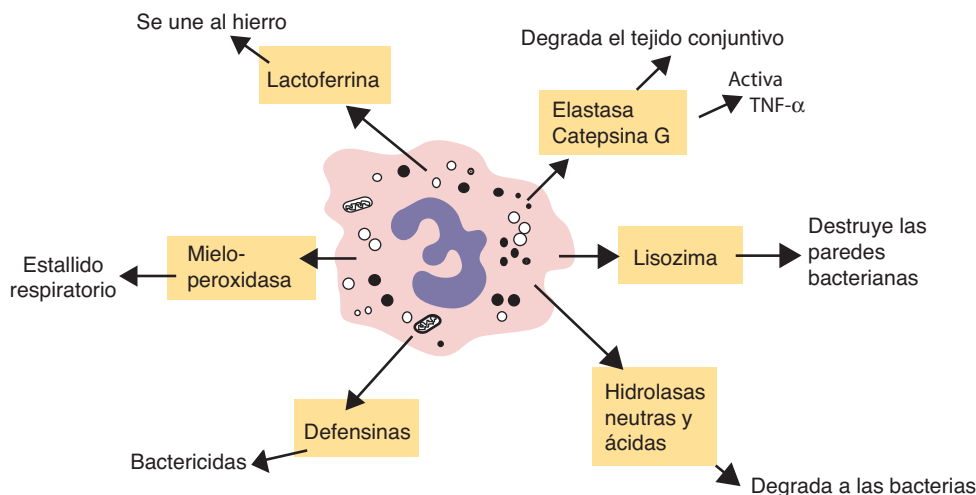


FIGURA 3-13 ■ Algunas de las enzimas y otras moléculas antibacterianas presentes en los diversos gránulos citoplasmáticos de los neutrófilos.

las regiones hidrófilas pueden formar canales semejantes a los poros o simplemente cubrir la membrana. Esto provoca la ruptura de la membrana y la muerte bacteriana.

Los péptidos catiónicos antimicrobianos pueden destruir a la mayoría de especies bacterianas, así como a algunos hongos, protozoos, virus con envoltura y células tumorales. El hecho de que destruyan a los microorganismos en vez de a las células del hospedador pudiera deberse a que interactúan con los fosfolípidos microbianos, el LPS o los ácidos teicoicos.

Los péptidos antimicrobianos se concentran en los lugares donde es más probable que se hallen los microorganismos, incluidas localizaciones intracelulares, como en el interior de los neutrófilos y de los macrófagos (v. cap. 4), y extracelulares en los órganos linfoides (v. cap. 10). Las células epiteliales de la piel y de los tractos respiratorio, intestinal y genital también sintetizan péptidos antimicrobianos.

Las defensinas son los péptidos antimicrobianos típicos. Presentan de 28 a 42 aminoácidos con una configuración en láminas β , que contienen tres o cuatro uniones disulfuro. En los mamíferos se han identificado más de 50 defensinas diferentes. Las defensinas de los vertebrados se clasifican como α , β o θ en función de su origen y número y posición de sus uniones disulfuro. Las defensinas α representan aproximadamente el 15% del total de proteínas de los gránulos de los neutrófilos. En bóvidos, solo en los neutrófilos se producen al menos 13 defensinas α diferentes. También se encuentran en los gránulos de las células de Paneth en el intestino delgado. Las defensinas β se expresan en gran cantidad de tejidos, incluyendo las células epiteliales de la superficie de las vías respiratorias, de la piel, de las glándulas salivares y del sistema urinario. La defensina θ es un péptido circular que se encuentra solamente en los neutrófilos de los primates. Las defensinas pueden producirse a un ritmo constante (constitutivamente) o en respuesta a una infección microbiana. Algunas defensinas atraen a los monocitos, a las células dendríticas inmaduras y a los linfocitos T. Todas las defensinas identificadas hasta el momento son capaces de destruir o inactivar algunas bacterias, hongos o virus con envoltura, y algunas también neutralizan toxinas microbianas, como las toxinas de *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae* y la estafiloquinasa del *Staphylococcus aureus*.

Como se indica en el párrafo anterior, aunque están presentes en los tejidos sanos, la concentración de defensinas se incrementa en respuesta a las infecciones. Por ejemplo, en los bóvidos infectados con *Cryptosporidium parvum* o con *Mycobacterium paratuberculosis* hay un incremento significativo en la producción de criptidina. La infección por *Mannheimia hemolytica* en los pulmones de bóvidos induce al epitelio de las vías respiratorias a que exprese más defensinas.

La segunda clase más importante de péptidos antibacterianos en los gránulos de los neutrófilos son las catelicidinas, unos péptidos con una cadena de un tamaño de 12 a 80 aminoácidos, con un amplio rango de actividad antibacteriana. Se almacenan inactivos en el interior de las células combinados con un precursor peptídico N-terminal conservado, de alrededor de 100 aminoácidos, y se li-

beran por la fragmentación de la molécula precursora. Se denominan utilizando acrónimos o los símbolos de los aminoácidos seguidos del número de aminoácidos que contienen, aunque muchos de estos péptidos se designan de forma específica con nombres tales como protegrinas, novispirina y ovispirina. En los seres humanos y en el ratón solamente hay un gen codificador de catelicidina, mientras que en cerdos, bóvidos y caballos hay múltiples genes. Se ha demostrado que la catelicidina PR-39 porcina promueve la reparación de las heridas, la angiogénesis y la quimiotaxis de los neutrófilos. La catelicidina BMAP-28 de los bóvidos induce apoptosis en algunas células y puede servir para deshacerse de células no deseadas.

Otros péptidos antibacterianos son las serprocidinas y las granulinas. Las serprocidinas son serín proteasas antimicrobianas que se encuentran en los gránulos primarios de los neutrófilos. Las granulinas son péptidos producidos por linfocitos T citotóxicos y por las células asesinas naturales (v. caps. 16 y 30). Además de sus funciones antibacterianas, las granulinas son agentes quimiotácticos y activadores de macrófagos. Otras dos importantes proteínas antimicrobianas son la proteína que incrementa la permeabilidad bacteriana (BPI) y la calprotectina. La proteína BPI es uno de los constituyentes más abundantes de los gránulos de los neutrófilos de los seres humanos y del conejo, y destruyen las bacterias Gram-negativas al unirse a los lipopolisacáridos y al lesionar la membrana interna. La calprotectina se encuentra en neutrófilos, monocitos, macrófagos y células epidérmicas. Constituye el 60% de las proteínas del citoplasma del neutrófilo y se libera en grandes cantidades a la sangre y a los líquidos tisulares durante la inflamación.

Lisozima

La enzima lisozima rompe las uniones entre el ácido *N*-acetil murámico y la *N*-acetil glucosamina y, por tanto, destruye los peptidoglucanos de las bacterias Gram-positivas. La lisozima se encuentra en todos los fluidos orgánicos excepto en el líquido cefalorraquídeo y en la orina. Está ausente en los neutrófilos y en las lágrimas de los bóvidos, pero se encuentra en grandes cantidades en las lágrimas de otros mamíferos y en la cáscara del huevo. Muchas de las bacterias destruidas por la lisozima no son patógenas, por lo que podría deducirse que su ausencia de patogenicidad está relacionada con esta susceptibilidad. Dado que la lisozima se encuentra en concentraciones elevadas en algunos gránulos de los neutrófilos, se acumula en áreas de inflamación aguda, incluyendo los lugares de invasión bacteriana. La lisozima también es una potente opsonina innata, uniéndose a la superficie de las bacterias y facilitando así su fagocitosis en ausencia de anticuerpos específicos y en condiciones donde su actividad enzimática no es efectiva.

Lectinas

Las lectinas son proteínas que se unen a los carbohidratos. Dado que los carbohidratos son los componentes

mayoritarios de las paredes bacterianas, las lectinas se unen a menudo a las bacterias. Las lectinas de los mamíferos se clasifican en los tipos P, S y C (fig. 3-14).

Las pentraxinas son lectinas tipo P, e incluyen dos importantes moléculas: la proteína C reactiva (CRP) y el amiloide P sérico (SAP). Estas son denominadas proteínas de fase aguda, ya que sus niveles en sangre aumentan mucho durante las infecciones o después de un traumatismo. Las pentraxinas tienen múltiples funciones biológicas, incluyendo la activación del sistema del complemento y la estimulación de los leucocitos. Las moléculas de pentraxina consisten en cinco unidades proteicas unidas en un anillo. Las pentraxinas se unen a los carbohidratos, como el LPS bacteriano, en una forma dependiente del calcio. La CRP y el SAP pueden activar la vía clásica del complemento interactuando con C1q (v. cap. 5). También interactúan con neutrófilos, monocitos/macrófagos y células asesinas naturales, aumentando sus actividades. Por ejemplo, CRP no solamente se une a la fosfolipina, una molécula presente en todas las membranas celulares, sino que su receptor más importante en los leucocitos es Fc γ RII (CD32). Puede unirse a microorganismos invasores y promover su fagocitosis. El SAP se une a polímeros de galactosa y a glucosaminoglucanos.

La galectinas son lectinas tipo S. Su denominación deriva de su especificidad para los galactósidos. Desempeñan un papel importante en la inflamación al mediar la unión de los leucocitos a la matriz extracelular.

Las lectinas tipo C requieren calcio para unirse a los carbohidratos. Son el grupo que incluye a las selectinas,

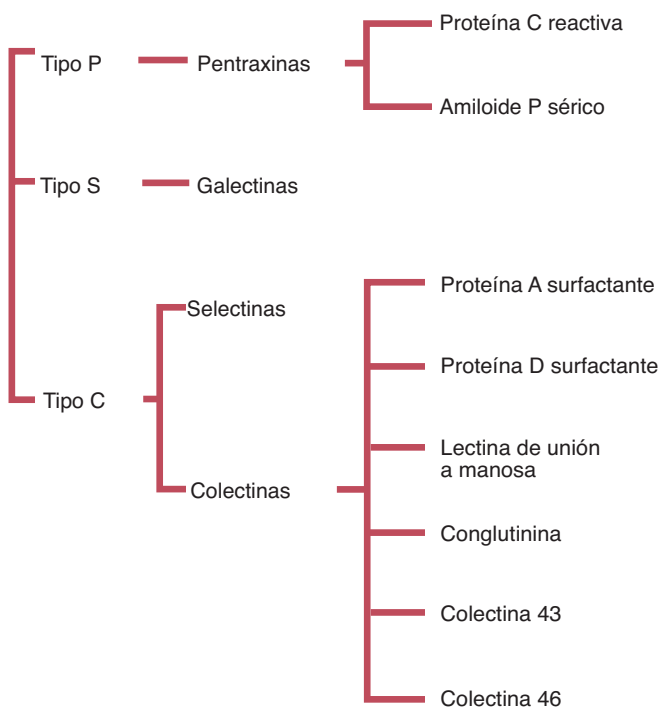


FIGURA 3-14 ■ Las proteínas de unión a carbohidratos, denominadas lectinas, desempeñan un importante papel en la defensa del organismo. Pueden unirse a los carbohidratos bacterianos y entonces actuar como opsoninas o activadores de otras defensas innatas. Son muy diversas y pertenecen a múltiples familias proteicas.

involucradas en la adherencia a las paredes de los vasos sanguíneos, y las colectinas, que son componentes fundamentales del sistema inmune innato. Las terminaciones de las moléculas de colectinas tienen una función diferente: el dominio C-terminal se une a los carbohidratos de las bacterias, mientras que el dominio N-terminal interactúa con las células y con los componentes del complemento, ejerciendo así su efecto biológico. Dado que las colectinas reconocen carbohidratos extraños, se las reconoce como parte del sistema de defensa innato del hospedador.

La lectina más importante del sistema inmune innato es la lectina de unión a manosa (MBL), una colectina que se encuentra en el suero. La MBL presenta múltiples lugares de unión a carbohidratos que se unen a oligosacáridos, como la *N*-acetilglucosamina, la manosa, la glucosa, la galactosa y la *N*-acetilgalactosamina. La unión es relativamente débil, pero los múltiples lugares de unión proporcionan una alta actividad funcional. Muchos de los ligandos de MBL están presentes en concentraciones elevadas en las superficies microbianas. Como resultado, MBL se une fuertemente a bacterias como *Salmonella enterica*, *L. monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*; con afinidad moderada a *Streptococcus* y *E. coli*, y no se une a las bacterias *N. meningitidis*, *H. influenzae* o *Streptococcus agalactiae* capsuladas. MBL se une fuertemente a levaduras, como *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*. Puede unirse a virus como el virus de la inmunodeficiencia humana y al virus de la influenza A, y también a parásitos protozoos como *Leishmania*. La MBL desempeña un papel muy importante en la activación del sistema del complemento (v. cap. 5). En el cerdo hay dos formas de lectinas de unión a manosa llamadas MBL-A y MBL-C. Estas pueden unirse a *Actinobacillus suis* y a *Haemophilus parasuis*. Algunas razas de cerdos europeos pueden expresar bajos niveles de MBL-C y, por tanto, tener una mayor susceptibilidad a las enfermedades.

Las colectinas pueden unirse a leucocitos, plaquetas, células endoteliales y fibroblastos. Las bacterias recubiertas por MBL son ingeridas rápidamente por las células fagocíticas a través de la interacción con los receptores de superficie. Las colectinas son especialmente importantes en animales jóvenes, en los cuales el sistema inmune adquirido no es capaz de establecer una respuesta eficiente. Como resultado, una deficiencia congénita en MBL provoca en los jóvenes una gran susceptibilidad a las infecciones. En los mamíferos se han identificado seis colectinas diferentes: conglutinina, MBL, proteínas surfactantes pulmonares (SP-A, SP-D), colectina-46 (CL-46) y CL-43; de entre ellas, las conglutininas CL-46 y CL-43 solo se han identificado en bóvidos.

Proteínas de unión al hierro

Uno de los factores innatos más importantes que determina el éxito o el fracaso de la invasión bacteriana es la disponibilidad de hierro. Muchas bacterias patógenas, como *S. aureus*, *E. coli*, *B. anthracis*, *Pasteurella multocida*

y *M. tuberculosis*, requieren grandes cantidades de hierro para su multiplicación, puesto que es un oligoelemento fundamental para la actividad catalítica de muchas enzimas. Sin embargo, el hospedador animal también requiere hierro para sobrevivir, de modo que ambos, microorganismo y hospedador, compiten por el mismo metal. Las concentraciones de hierro en el interior de los tejidos animales son usualmente muy bajas. La sangre de los mamíferos contiene 10^{-26} M de hierro libre, puesto que casi todo el hierro disponible se encuentra unido a la transferrina, una proteína de unión al hierro. Así pues, una estrategia defensiva muy efectiva es desplazar todo el hierro que sea posible de los lugares de invasión bacteriana. En el interior del organismo el hierro está asociado con varias proteínas, como transferrina, lactoferrina, siderocalina, haptoglobina y ferritina. Cuando las bacterias invaden el organismo, cesa la absorción intestinal de hierro. Las células del hígado se estimulan con objeto de secretar transferrina y haptoglobina, incrementando la incorporación de hierro en el hígado. Esto reduce con gran efectividad la disponibilidad de hierro todavía más. Una situación similar ocurre en las glándulas mamarias, donde, en respuesta a la invasión bacteriana, los neutrófilos de la leche liberan sus reservas de lactoferrina, la cual se une al hierro libre y lo inutiliza para la bacteria. A pesar de la reducción del hierro útil, algunas bacterias, como *M. tuberculosis*, *B. anthracis* y *E. coli*, pueden invadir el organismo con éxito, ya que producen potentes proteínas de unión al hierro (sideróforos), que pueden captar el hierro de la transferrina o de la lactoferrina. En este sentido, el organismo y las bacterias están implicados en un «tira y afloja» por las moléculas de hierro. Las micobacterias usan su sideróforo, carboximicobactina, para capturar el hierro de la ferritina de los mamíferos. El resultado de esta competición puede determinar la trascendencia de la infección. Cuando los niveles de hierro sanguíneos se elevan, como ocurre tras la destrucción de los glóbulos rojos, los animales comienzan a ser más susceptibles a las infecciones bacterianas.

Los mamíferos también pueden capturar hierro mediante la sustracción de los sideróforos bacterianos. Mientras transcurren las infecciones bacterianas, el hígado de los mamíferos, el bazo y los macrófagos sintetizan una proteína denominada lipocalina 2, llamada también siderocalina, que se une al sideróforo bacteriano enteroquelina con una elevada afinidad. La lipocalina 2 es esencial para la limitación del crecimiento de las bacterias productoras de enteroquelina, como es el caso del *E. coli*, pero no afecta al crecimiento de bacterias que utilizan otros métodos para la adquisición de hierro.

Sistema del complemento

El sistema del complemento consiste en una mezcla compleja de enzimas, proteínas reguladoras y receptores que desempeñan un papel fundamental en la inmunidad innata antimicrobiana. Este sistema, descrito con detalle en el capítulo 5, puede ser activado simplemente por la exposición de las paredes microbianas a las proteínas del

suero, por la unión de MBL a las paredes de los microorganismos, o incluso por los anticuerpos unidos a las paredes microbianas. Una vez activados, los componentes del complemento, especialmente C3 (tercer componente), se unen irreversiblemente a las bacterias e inician la destrucción y la fagocitosis bacterianas.

Citoquinas

Bajo la influencia de las moléculas bacterianas, como el LPS, los neutrófilos pueden secretar muchas citoquinas diferentes, como IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, TNF- α , IL-6, CXCL8 (IL-8), IL-10 y el factor de crecimiento transformante- β . Aunque producen solo pequeñas cantidades de estas citoquinas, los neutrófilos invaden los lugares de inflamación en gran cantidad, de manera que su contribución global puede ser significativa.

RECEPTORES DE SUPERFICIE

Las células interactúan con muchas moléculas en su entorno, por lo que expresan gran cantidad de receptores diferentes en su superficie. Como se mencionó en el capítulo 2, las glucoproteínas de la superficie celular se clasifican según el sistema de grupos de diferenciación (CD, del inglés *cluster of differentiation*). Los neutrófilos presentan gran cantidad de moléculas CD diferentes en su superficie (fig. 3-15). Entre estas proteínas, las más relevantes son los receptores para opsoninas y los receptores que median la fijación de los neutrófilos a las paredes de los vasos sanguíneos. Otras moléculas de la superficie de los neutrófilos son los receptores para mediadores de la infla-

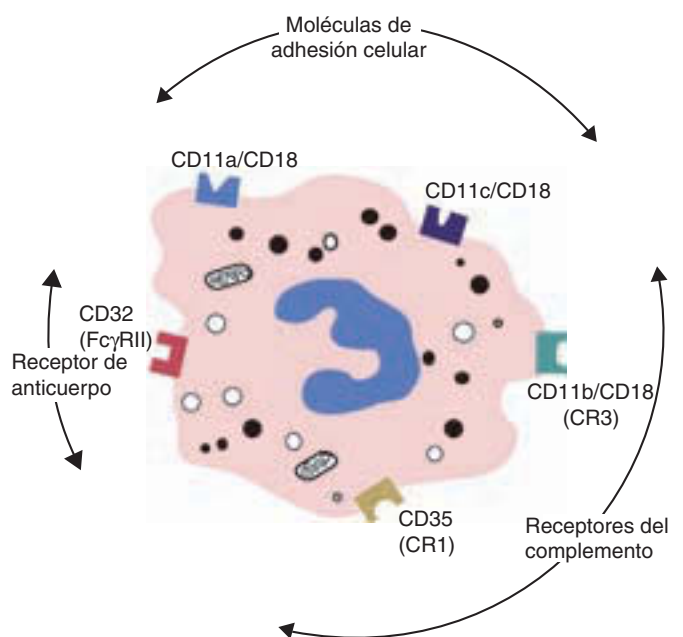


FIGURA 3-15 Algunos de los principales receptores de superficie de los neutrófilos y sus funciones.

mación, como leucotrienos, componentes del complemento como C5a, quimioquinas y citoquinas.

Un reciente descubrimiento, que tiende a confundir más que a clarificar la identificación celular, es el hecho de que las células pueden intercambiar fragmentos de la superficie de la membrana junto con sus receptores. Por ejemplo, algunas proteínas de membrana pueden transferirse desde una variedad de células apoptóticas o necróticas a los neutrófilos bovinos. Entre ellas se incluyen las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y la molécula CD3 de los macrófagos y de los linfocitos T. Esta transferencia está mediada por la fusión de fragmentos de membrana o microvesículas a la membrana del neutrófilo, pero no por la fagocitosis de los fragmentos de la célula. Estos estudios no solo complican los análisis sobre el fenotipo de la membrana celular de los neutrófilos, sino que también pueden tener implicaciones en las funciones que realizan dichas células de defensa.

EVOLUCIÓN FINAL

Los neutrófilos tienen una reserva de energía limitada que no puede ser repuesta. Son activos inmediatamente después de migrar de la médula ósea, pero se extenuan rápidamente y solo pueden realizar una cantidad limitada de procesos de fagocitosis. La gran mayoría de los neutrófilos sobreviven solo durante unos pocos días, por lo que se los considera la primera línea de defensa, que se desplaza velozmente hacia los organismos invasores y los destruye con rapidez, pero que es incapaz de sostener dicho esfuerzo. La segunda línea de defensa es el sistema de los fagocitos mononucleares.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Baggiolini M, Dewald B: The neutrophil, *Int Arch Allergy Appl Immunol* 76(suppl 1):13-20, 1985.
- Bertram TA: Neutrophil leukocyte structure and function in domestic animals, *Adv Vet Sci Comp Med* 30:91-129, 1985.
- Boxer GJ, Curnutte JT, Boxer LA: Polymorphonuclear leukocyte function, *Hosp Pract* 20:69-90, 1985.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al: Neutrophil extracellular traps kill bacteria, *Science* 303:1532-1535, 2004.
- Brown EJ: Phagocytosis, *Bioessays* 17:109-117, 1995.
- Buchta R: Functional and biochemical properties of ovine neutrophils, *Vet Immunol Immunopathol* 24:97-112, 1990.
- Condliffe AM, Hawkins PT: Moving in mysterious ways, *Nature* 404:135-137, 2000.
- Durr M, Peschel A: Chemokines meet defensins: the merging concepts of chemoattractants and antimicrobial peptides in host defense, *Infect Immun* 70:6515-6517, 2002.
- Eagleson JS, Moriarty KM: Neutrophils, oxidative killing mechanisms and chemiluminescence, *N Z Vet J* 32:41-43, 1984.
- Foster AP, Lees P, Cunningham FM: Platelet activating factor is a mediator of equine neutrophil and eosinophil migration in vitro, *Res Vet Sci* 53:223-229, 1992.
- Ganz T: Versatile defensins, *Science* 298:977-979, 2002.
- Hancock RE, Diamond G: The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences, *Trends Microbiol* 8:402-409, 2000.
- Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ: Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases, *N Engl J Med* 323:645-655, 1990.
- Luscinskas FW, Lawler J: Integrins as dynamic regulators of vascular function, *FASEB J* 8:929-938, 1994.
- Nagai Y, Garrett KP, Ohia S, et al: Toll-like receptors on hematopoietic progenitor cells stimulate innate immune system replenishment, *Immunity* 24:801-812, 2006.
- Osborn L: Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation, *Cell* 62:3-6, 1990.
- Rambeaud M, Pighetti GM: Impaired neutrophil migration associated with specific bovine CXCR2 genotypes, *Infect Immun* 73:4955-4959, 2005.
- Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, et al: Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K⁺ flux, *Nature* 416:291-297, 2002.
- Rittig MG, Burmester G-R, Krause A: Coiling phagocytosis: when the zipper jams, the cup is deformed, *Trends Microbiol* 6:384-388, 1998.
- Roos D, Winterbourn CC: Lethal weapons, *Science* 296:669-670, 2002.
- Rosen GM, Pou S, Ramos CI, et al: Free radicals and phagocytic cells, *FASEB J* 9:200-209, 1995.
- Salmon JE, Cronstein BN: Fc gamma receptor-mediated functions in neutrophils are modulated by adenosine receptor occupancy, *J Immunol* 145:2235-2240, 1990.
- Sang Y, Ortega MT, Blecha F, et al: Molecular cloning and characterization of three β -defensins from canine testes, *Infect Immun* 73:2611-2620, 2005.
- Whale TA, Beskorwayne TK, Babiuk, L, Griebel PJ: Bovine polymorphonuclear cells passively acquire membrane lipids and integral membrane proteins from apoptotic and necrotic cells, *J Leukocyte Biol* 79:1226-1233, 2006.

LOS MACRÓFAGOS Y LAS ÚLTIMAS FASES DE LA INFLAMACIÓN

LAS FUNCIONES DE LOS MACRÓFAGOS, 41

Sensores de la invasión, 41

Fagocitosis, 42

Generación de óxido nítrico, 42

Activación, 43

Receptores, 43

DESTINO DEL MATERIAL EXTRAÑO, 44

Proteínas solubles que entran por vía intravenosa, 46

Destino del material que entra por otras vías, 46

Tracto digestivo, 46

Tracto respiratorio, 47

RECUPERACIÓN TRAS LA INFLAMACIÓN, 47

COMPORTAMIENTO DE ENFERMEDAD, 49

Cambios metabólicos, 50

Proteínas de fase aguda, 50

SÍNDROME DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA, 51

Choque séptico bacteriano, 53

Choque tóxico bacteriano, 53

Enfermedad de injerto contra hospedador, 54

ENFERMEDADES DEBIDAS AL PLEGAMIENTO

ERRÓNEO DE PROTEÍNAS, 54

PUNTOS CLAVE

- Los macrófagos se dirigen hacia los lugares de inflamación después de los neutrófilos. Ingieren y destruyen a los patógenos invasores supervivientes.
- Los macrófagos ingieren a los neutrófilos muertos o alterados y también limitan el daño causado por la liberación de las enzimas de estas células.
- Los macrófagos generan óxido nítrico, un potente agente oxidante.
- Los macrófagos capturan las partículas extrañas del torrente sanguíneo y del tracto respiratorio.
- Los macrófagos son responsables de comenzar el proceso de reparación de la lesión de los tejidos.
- Las citoquinas secretadas por las células centinela causan fiebre y son responsables de los cambios en el comportamiento conocidos como «conducta de enfermedad».
- La producción excesiva de estas citoquinas (tormenta de citoquinas) puede ocasionar síndromes de choque letales.
- La liberación excesiva y crónica de citoquinas inflamatorias puede causar el depósito de proteínas insolubles, denominadas amiloides, en los tejidos.

Aunque los neutrófilos actúan como primera línea de defensa, movilizándose rápidamente, ingiriendo y destruyendo a los microorganismos invasores con entusiasmo, no pueden por sí solos garantizar la des-

trucción de todos los patógenos. Así pues, el organismo emplea un sistema de apoyo, que utiliza las células fagocíticas denominadas monocitos (cuando se encuentran en la corriente sanguínea) y macrófagos (cuando están en los tejidos). Los macrófagos difieren de los neutrófilos en la rapidez de sus respuestas, que son más lentas; en sus capacidades antimicrobianas, que son mucho mayores; y en su habilidad para estimular las respuestas inmunitarias adquiridas. A diferencia de los neutrófilos, que están especializados en la tarea de destruir organismos invasores, los macrófagos tienen diversas funciones. Éstas no solamente incluyen el desencadenamiento de la inflamación, al actuar como células centinela, sino también la eliminación posterior de los restos generados.

LAS FUNCIONES DE LOS MACRÓFAGOS

Sensores de la invasión

Como se describió en el capítulo 2, los macrófagos poseen receptores tipo Toll (TLR) y receptores tipo NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*), por lo que pueden detectar bacterias y virus. Responden mediante la producción de citoquinas, siendo las más importantes la interleuquina-1 (IL-1), IL-12, IL-23 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (fig. 4-1).

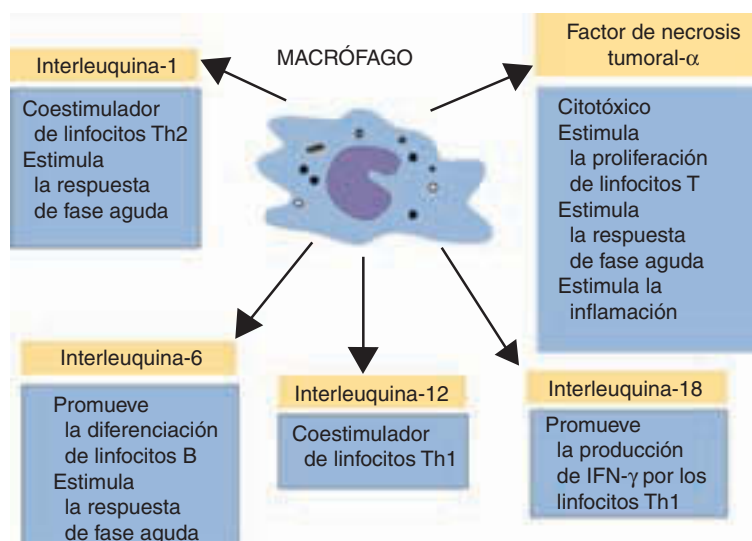


FIGURA 4-1 ■ Citoquinas secretadas por los macrófagos y sus funciones.

Fagocitosis

Los monocitos se unen a las células del endotelio vascular de una forma similar a los neutrófilos. El rodamiento se activa por mediación de su unión con las selectinas, y las células se detienen de forma gradual debido a la unión de las integrinas de los monocitos con los ligandos presentes en las paredes de los vasos sanguíneos. Los monocitos se unen a la molécula de adhesión intercelular tipo 1 endotelial mediante las integrinas $\beta 2$ y migran a través de los vasos sanguíneos a los tejidos. Cuando se encuentran en los tejidos, se les denomina macrófagos. Varias horas después de que los neutrófilos hayan penetrado en los lugares de inflamación, comienzan a llegar los macrófagos.

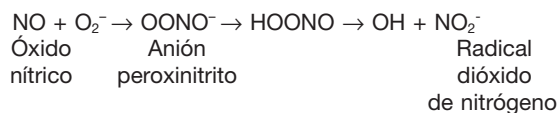
Los macrófagos son atraídos no solamente por las moléculas bacterianas y los componentes del complemento, como C5a, sino también por las alarminas liberadas en las células y los tejidos dañados, así como por las defensinas y otros péptidos de los neutrófilos. Los neutrófilos y las células endoteliales activados producen la proteína quimiotáctica tipo 1 para los monocitos (CCL2) por la influencia de la IL-6. Se podría decir que los neutrófilos son los mártires del sistema inmune: son los primeros en detectar y destruir el material extraño, y mediante su muerte atraen a los macrófagos al lugar de la invasión. La fagocitosis por macrófagos es similar al proceso en los neutrófilos: destruyen a las bacterias por mecanismos oxidativos y no oxidativos, pero al contrario que los neutrófilos, los macrófagos pueden asumir una actividad fagocítica sostenida y repetida. Además, los macrófagos secretan colagenasas y elastasas que destruyen el tejido conjuntivo, y también liberan el activador de plasminógeno, que genera plasmina, otra potente proteasa. De este modo, los macrófagos pueden ablandar la matriz del tejido conjuntivo y permitir así una penetración más eficaz en el tejido lesionado.

Los macrófagos pueden fagocitar tanto a los neutrófilos apoptóticos como sus gránulos. El contenido de estos gránulos no siempre es destruido, sino que se

transportaría a los endosomas, donde pueden inhibir el crecimiento de bacterias tales como las micobacterias. De esta forma los neutrófilos aumentan la efectividad de los macrófagos en la defensa del organismo.

Generación de óxido nítrico

En algunos mamíferos, especialmente los roedores, los bóvidos, las ovejas y los caballos (pero no en los seres humanos, cerdos, cabras o conejos) los macrófagos se estimulan por los productos o moléculas microbianas, provocando la síntesis de óxido nítrico sintasa inducible (NOS2). Esta enzima utiliza NADPH y oxígeno para actuar sobre la L-arginina y producir grandes cantidades de óxido nítrico (monóxido de nitrógeno, NO) y citrulina (fig. 4-2). Aunque el óxido nítrico en sí mismo no es tóxico, puede reaccionar con el anión superóxido para producir oxidantes muy reactivos y tóxicos, como es el peroxinitrito y el radical dióxido de nitrógeno.



No todos los macrófagos generan óxido nítrico. Aquellos que lo hacen se denominan células M1, y su función principal es la defensa del hospedador. La producción continua o sostenida de NO permite a los macrófagos M1 destruir de forma muy eficiente a las bacterias, hongos, protozoos, algunos helmintos y células tumorales. El óxido nítrico se une a enzimas que contienen metales, como la ribonucleótido reductasa e impide la síntesis de ADN. También puede bloquear enzimas respiratorias mitocondriales que contienen el grupo hemo.

Una segunda población de macrófagos, denominados células M2, convierte la arginina en ornitina utilizando la enzima arginasa y no produce NO. Estas dos poblaciones de macrófagos realizan diferentes funciones en la

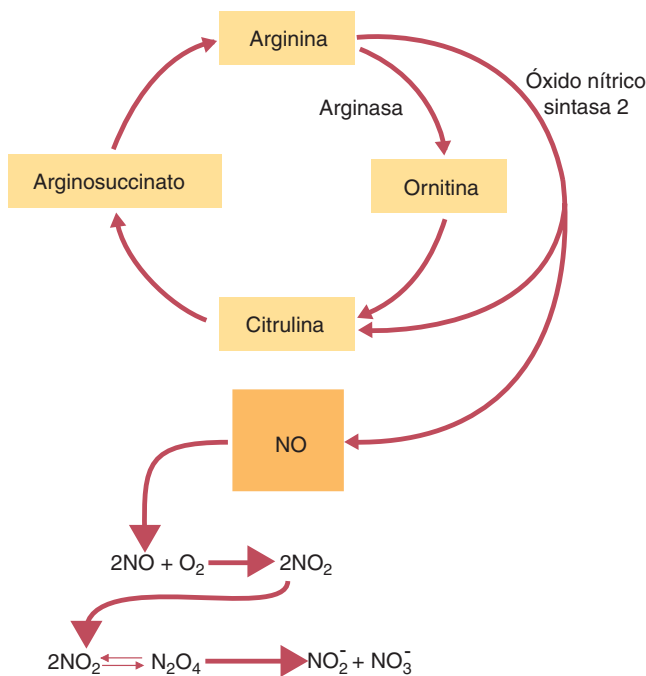


FIGURA 4-2 ■ Las dos rutas del metabolismo de la arginina en los macrófagos. La producción de óxido nítrico (NO) mediante la utilización de la óxido nítrico sintasa 2 es una ruta antimicrobiana importante y una característica principal de los macrófagos M1. Sin embargo, la utilización de la arginasa para producir ornitina reduce la actividad antimicrobiana de las células M2.

defensa del organismo: las células M1 defienden frente a la invasión microbiana y producen citoquinas proinflamatorias, al contrario que las células M2, que reducen la inflamación y producen citoquinas que suprimen las respuestas inmunes. Las células M1 se producen al inicio del proceso inflamatorio, cuando la inflamación es necesaria, mientras que las células M2 aparecen posteriormente en el proceso, cuando se requiere la curación o el restablecimiento. De esta forma, las células M2 promueven la formación de vasos sanguíneos, la reparación y la remodelación de los tejidos.

Activación

Aunque los macrófagos son fagocitos muy eficientes, sus actividades pueden ser realizadas por ciertos mecanismos innatos. Entre los estímulos de activación se incluyen los ligandos para los TLR, como LPS, ADN CpG, carbohidratos microbianos y proteínas del choque, así como las alarminas. Se sabe que los diferentes niveles de activación dependen del agente desencadenante: algunas bacterias, como *Mycobacterium tuberculosis*, activan a los macrófagos mucho mejor que otras. De esta forma, cuando los macrófagos se trasladan a los tejidos inflamados, producen más enzimas lisosomales, aumentan la actividad fagocítica, incrementan la expresión de los receptores de anticuerpos y del complemento, y secretan más proteasas (fig. 4-3). Las citoquinas producidas por estos macrófagos M1, especialmente TNF-α e IL-12, activan a la población de linfocitos denominada células asesinas naturales (NK).

Cuadro 4-1

Genes que controlan la inmunidad innata

La resistencia innata a micobacterias *Brucella*, *Leishmania* y *Salmonella enterica typhimurium* está controlada por un gen denominado *Nramp* (*natural resistance-associated macrophage protein*) que se ha identificado en seres humanos, perros, ratones, ovejas, visones, ciervos rojos, bóvidos y pollos. *Nramp* codifica una proteína transportadora de iones en los macrófagos denominada proteína de macrófagos asociada a la resistencia natural (*Nramp1*). Después de la fagocitosis, *Nramp1* queda captada por la membrana del fagosoma, donde actúa bombeando metales divalentes al exterior del fagosoma, y así inhibe el crecimiento de los parásitos intracelulares al privarles de los iones metálicos. En los bóvidos con el alelo de resistencia, sus macrófagos se activan eficientemente controlando el crecimiento de *Brucella abortus* in vitro. La diferencia entre los alelos de resistencia y de susceptibilidad parece estar asociada con la sustitución de un único nucleótido en el gen *Nramp*.

Las células NK a su vez secretan la citoquina interferón-γ (IFN-γ) que activa aún más a los macrófagos. El IFN-γ regula muchos genes diferentes, especialmente el gen que codifica la óxido nítrico sintasa inducible (NOS2). De esta forma el gen para la NOS2 puede ser regulado positivamente 400 veces más por la combinación de IFN-γ y micobacterias. Como resultado del incremento de la producción de NO, las células M1 se convierten en destructores bacterianos muy potentes (cuadro 4-1).

Receptores

Los macrófagos tienen muchos receptores de superficie, que pueden diferir entre las subpoblaciones (fig. 4-4). Además de los TLR, también poseen receptores para anticuerpos. Por ejemplo, CD64 es un receptor de anticuerpos de alta afinidad expresado en macrófagos y en menor grado en neutrófilos. Como otros receptores de anticuerpos, CD64 se une a la región Fc de las moléculas de anticuerpo, por lo que se denomina receptor Fc (FcγRI). Su expresión se incrementa por la activación inducida de IFN-γ. Los macrófagos de los seres humanos también expresan dos receptores de anticuerpo de baja afinidad, CD32 (FcγRII) y CD16 (FcγRIII). Los macrófagos de los bóvidos tienen un único receptor para Fc denominado Fcγ2R, que se une a partículas recubiertas con un tipo de anticuerpo específico llamado IgG2.

Los macrófagos también presentan receptores para los componentes del sistema del complemento, incluidos el CD35 (CR1), el principal receptor para C3b, y la integrina CD11b/CD18, que también es un receptor para fragmentos de C3b. Estos receptores permiten que los macrófagos se unan a organismos recubiertos por C3b.

Las integrinas, descritas en el capítulo previo, son responsables de la unión de los macrófagos a otras células, a

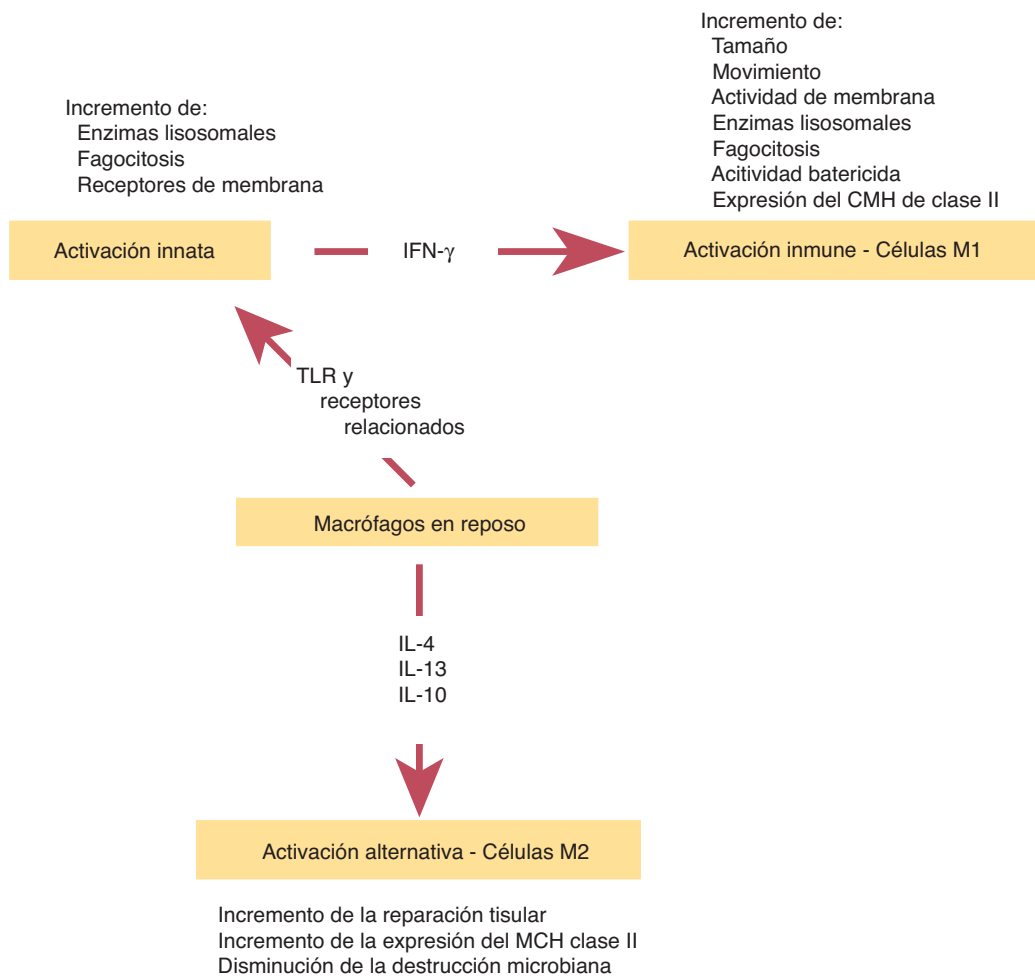


FIGURA 4-3 ■ La activación progresiva de los macrófagos implica tres vías. Los macrófagos se pueden convertir en células M1 mediante su activación por la vía clásica, por la exposición a productos microbianos y/o a citoquinas tipo Th1, como el interferón- γ (*IFN- γ*). O bien, pueden transformarse en células M2 por una activación alternativa por la exposición a las citoquinas tipo Th2.

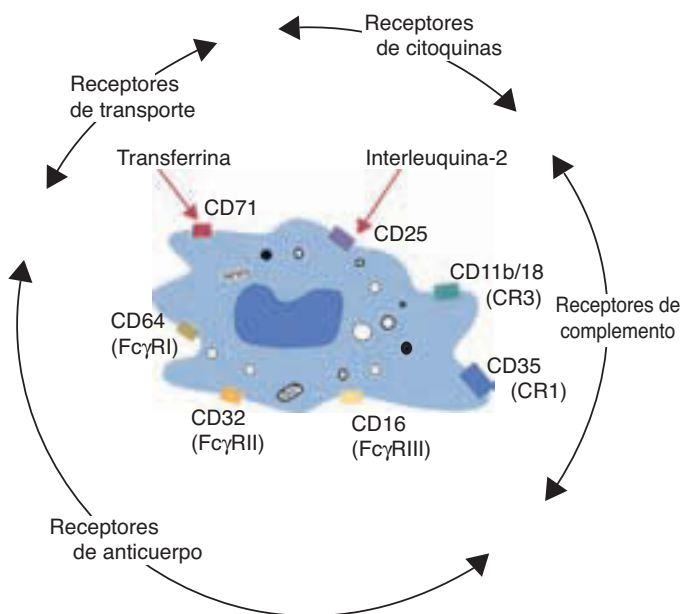


FIGURA 4-4 ■ Algunos de los receptores de superficie más importantes expresados en los macrófagos y sus funciones.

las moléculas de tejido conjuntivo, como el colágeno y la fibronectina, y a varios de los componentes del complemento. Los macrófagos también expresan receptores de unión a manosa (CD206), los cuales se ligan a manosa o fructosa presentes en la cápsula o en el lipopolisacárido de las bacterias invasoras, permitiendo así que los macrófagos se unan a las bacterias no opsonizadas y las ingieran.

Otro importante receptor de los macrófagos es el CD40, una glucoproteína que se utiliza para enviar una señal de activación en la comunicación con los linfocitos. Reconoce al ligando de CD40 (CD40L o CD154), que está presente en los linfocitos T. Los macrófagos también reciben señales de activación a través de esta molécula.

DESTINO DEL MATERIAL EXTRAÑO

Los macrófagos se distribuyen por todo el organismo y así pueden capturar patógenos que penetran por muchas rutas diferentes. Por ejemplo, cuando las bacterias entran por vía intravenosa desaparecen rápidamente de la sangre. Su destino preciso depende de la especie implicada.

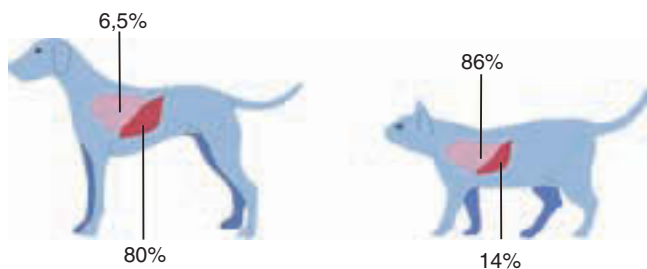


FIGURA 4-5 ■ Diferentes vías por las cuales se eliminan bacterias del torrente sanguíneo en el perro y el gato. Los perros utilizan principalmente las células de Kupffer del hígado, mientras que los gatos emplean los macrófagos pulmonares intravasculares.

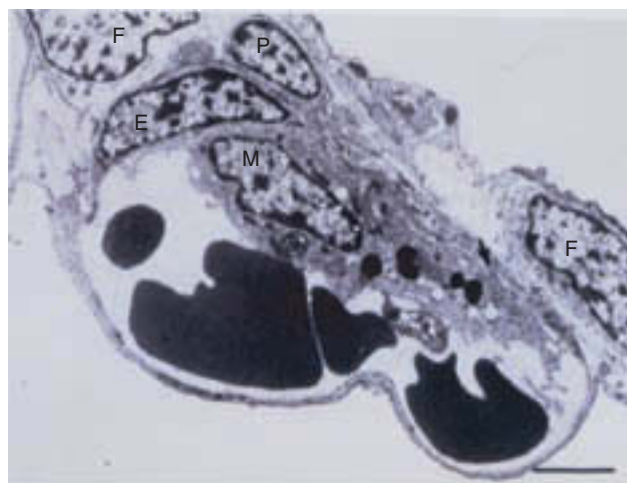


FIGURA 4-6 ■ Macrófago intravascular (*M*) del pulmón de un cerdo de 7 días. La célula presenta numerosos pseudópodos, siderosomas electrodenso, fagosomas y gotitas de lípidos. Está firmemente unida a la porción gruesa de la barrera tisular aire-sangre, que contiene fibroblastos (*F*) y un pericito (*P*) entre la membrana basal del endotelio vascular (*E*) y el epitelio alveolar. En los lugares de adhesión se observan uniones intercelulares con densidades subplasmalémicas (flecha). Barra = 2µm (x8.000). (De Winkler GC, Cheville NF: *Microvasc Res* 33:224-232, 1987.)

Especie	Localización (%)	
	Pulmón	Hígado/Bazo
Ternero	93	6
Oveja	94	6
Perro	6,5	80
Gato	86	14
Conejo	0,6	83
Cobaya	1,5	82
Rata	0,5	97
Ratón	1,0	94

Datos seleccionados de Winkler GC: *Am J Anat* 181:223, 1988 y Chitko-McKown CG, Blecha F: *Ann Rech Vet* 23:201-214, 1992.

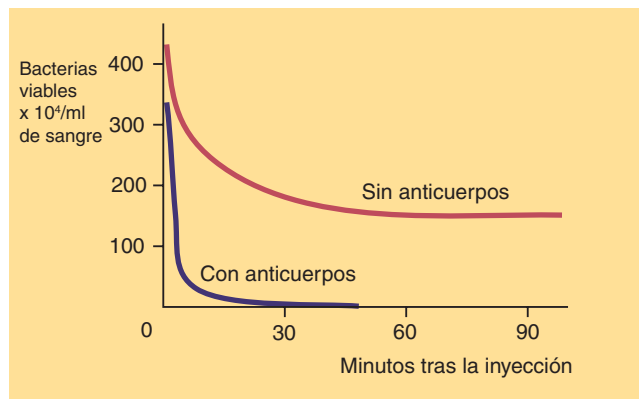


FIGURA 4-7 ■ Eliminación de bacterias del torrente sanguíneo (en este caso *Escherichia coli* en lechones). En ausencia de anticuerpos, las bacterias son eliminadas lentamente y de forma incompleta.

En los perros, los roedores y los seres humanos las partículas extrañas son predominantemente (del 80 al 90%) capturadas y eliminadas en el hígado. Las partículas como las bacterias son eliminadas por los macrófagos (células de Kupffer) que revisten los sinusoides del hígado. El proceso se realiza en dos etapas: primero las bacterias son fagocitadas por los neutrófilos, y luego, estos neutrófilos son ingeridos y destruidos por las células de Kupffer. Estos procesos se asemejan a la inflamación aguda, donde los neutrófilos son los responsables primarios de la destrucción de los patógenos, mientras que los macrófagos son los responsables de prevenir el daño ocasionado por la muerte de los neutrófilos (tabla 4-1). En los rumiantes, los cerdos, los caballos y los gatos los patógenos son eliminados desde el torrente sanguíneo principalmente por los macrófagos intravasculares de los pulmones (fig. 4-5), los cuales revisten el endotelio de los capilares del pulmón (fig. 4-6).

En especies en las que la eliminación hepática es importante, los grandes virus o las bacterias pueden ser eliminados completamente tras un único paso a través del hígado (fig. 4-7). El bazo es un filtro más efectivo que el hígado pero, dado que es un órgano de menor tamaño, captura mucho menos material. También hay diferen-

cias en el tipo de partícula que es eliminada por el hígado y por el bazo. Los macrófagos esplénicos presentan receptores para anticuerpos (CD64), por lo que las partículas opsonizadas con anticuerpos son preferentemente eliminadas en el bazo. Por el contrario, las células fagocíticas del hígado expresan CD35, un receptor para C3, el tercer componente del sistema del complemento, de manera que las partículas opsonizadas por C3 son eliminadas preferentemente en el hígado. La eliminación de partículas de la sangre está regulada por opsoninas, tales como la fibronectina o la lectina de unión a manosa. Si a un animal se le inyecta por vía intravenosa una dosis muy elevada de carbón coloidal, estas opsoninas pueden disminuir temporalmente y otras partículas (como las bacterias) podrían no ser eliminadas del torrente sanguíneo. En esta situación se dice que el sistema fagocítico mononuclear está «bloqueado».

La eliminación de microorganismos de la sangre se intensifica si están opsonizados por anticuerpos específicos. Si los anticuerpos están ausentes o la bacteria posee una cápsula polisacárida antifagocítica, el ritmo de eliminación decrece. Algunas moléculas, como las endotoxinas bacterianas, los estrógenos y los lípidos simples, estimulan la actividad de los macrófagos y, por tanto, incrementan la velocidad de eliminación bacteriana. Los esteroides y los fármacos que deprimen la actividad de los macrófagos reducen la velocidad de eliminación.

Proteínas solubles que entran por vía intravenosa

Las proteínas en solución, si no son manipuladas con mucho cuidado, tienden a agregarse de forma espontánea. Si se inyecta por vía intravenosa una solución proteica, los neutrófilos, monocitos y macrófagos eliminan rápidamente esos agregados de proteína. Las moléculas no agregadas permanecen en solución y se distribuyen de manera uniforme por toda la sangre del animal. Las proteínas pequeñas (menores de 60 kDa) también se distribuyen por todos los líquidos tisulares extravasculares. Una vez diseminadas, las proteínas son catabolizadas, por lo que su concentración desciende lenta pero progresivamente. Sin embargo, a los pocos días de que el animal desarrolle una respuesta inmune, los anticuerpos producidos se unen al material extraño, y las células fagocíticas retiran los complejos antígeno-anticuerpo de la sangre, y así la proteína es eliminada rápidamente (fig. 4-8).

Este modelo trifásico de distribución, catabolismo y eliminación inmune puede modificarse en ciertas circunstancias. Por ejemplo, si el animal no ha estado expuesto previamente a un antígeno, transcurren de 5 a 10 días antes de que se produzca la eliminación inmune. Por el contrario, si el animal ha tenido una exposición previa a ese antígeno, la respuesta inmune secundaria se evidencia a los 2 o 3 días, y entonces la fase de catabolismo progresivo será muy breve. Si los anticuerpos están presentes en el período de tiempo de administración de un antígeno, la eliminación inmune es inmediata y no se observa fase de catabolismo.

Si el material inyectado no es antigénico o no se produce una respuesta inmune, el catabolismo puede continuar hasta que se elimina todo el material.

Destino del material que entra por otras vías

Cuando un material se inocula en un tejido, es probable que se produzca algún daño e inflamación, y que se secreten alarminas. Como resultado, los neutrófilos y los macrófagos migran hacia el lugar de inoculación y fagocitan el material inoculado, aunque cierta cantidad puede ser capturada por las células dendríticas. El material captado por los macrófagos y por las células dendríticas es procesado y se utiliza para la activación de la inmunidad adquirida. Los anticuerpos y el complemento (v. cap. 5) interactúan con el material antigénico, generando factores quimiotácticos, que a su vez atraen a más células fagocíticas y de este modo fomentan la eliminación total del antígeno. En la piel, una red de células dendríticas, denominadas células de Langerhans, atrapan las moléculas extrañas y las presentan directamente a los linfocitos. Este es el motivo por el que la inoculación intradérmica puede ser el sistema más eficaz para estimular la respuesta inmune.

El material soluble inoculado en un tejido se redistribuye gracias al flujo del líquido tisular a través del sistema linfático. Al cabo del tiempo alcanza la circulación sanguínea, de forma que su destino final es el mismo que el del material inoculado por vía intravenosa. Las partículas agregadas que pudiera haber presentes son fagocitadas por los neutrófilos o por los macrófagos de los tejidos o por los macrófagos y células dendríticas de los nódulos linfáticos a través de los que fluye el líquido tisular.

Tracto digestivo

Las enzimas digestivas normalmente fraccionan las moléculas que pasan por el intestino en pequeños fragmentos. Sin embargo, algunas moléculas pueden permanecer intactas y atravesar así el epitelio intestinal. Los polisacáridos bacterianos y las moléculas que se asocian con

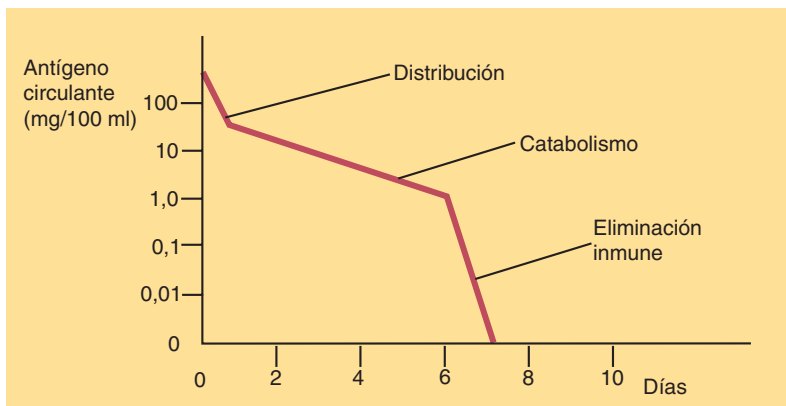


FIGURA 4-8 ■ Eliminación de un antígeno soluble del torrente sanguíneo. Obsérvense las tres fases de esta eliminación.

lípidos son especialmente eficaces en este sentido, dado que se absorben en quilomicrones. Las partículas que entran en la sangre desde el intestino son eliminadas por los macrófagos del hígado, mientras que las que penetran en los vasos linfáticos intestinales se atrapan en los nódulos linfáticos mesentéricos.

Tracto respiratorio

El destino de las partículas inhaladas depende de su tamaño. Las partículas más grandes (más de 5 µm de diámetro) se pegan a la capa mucosa que recubre el epitelio respiratorio desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales (v. cap. 19, fig. 19-3), para posteriormente ser eliminadas al toser o por el flujo de mucus que se dirige hacia la faringe. Las partículas muy pequeñas que alcanzan los alveolos pulmonares son ingeridas por los macrófagos alveolares, que las transportan de nuevo hacia la unión broncoalveolar, desde donde también son eliminados por el flujo de mucus. No obstante, puede que una fracción del material sea absorbida en los alveolos. Las partículas pequeñas absorbidas por este sistema se eliminan en los nódulos linfáticos drenantes, mientras que las moléculas solubles penetran en el torrente circulatorio y se distribuyen por todo el organismo. Cuando se inhalan grandes cantidades de partículas, como les ocurre a los trabajadores expuestos a los polvos industriales o a los fumadores, el sistema de macrófagos alveolares puede «bloquearse» y los pulmones se vuelven más susceptibles a la invasión microbiana.

RECUPERACIÓN TRÁS LA INFLAMACIÓN

Una vez que se han destruido los microorganismos invasores, la respuesta tisular debe modificarse, y reemplazar el proceso de destrucción por un proceso de reparación. Así, a medida que progresa la inflamación los macrófagos

cambian sus propiedades (fig. 4-9). Primero, a fin de eliminar a las bacterias ingeridas, se activan por el sistema clásico mediante el TNF-α, pero con el tiempo se transforman en células M2 y desarrollan propiedades antiinflamatorias. De esta forma, la misma célula puede actuar con una actividad proinflamatoria al principio de una infección, y modificarla hacia una actividad antiinflamatoria una vez que la infección está resuelta.

Tras la modificación, las células M2 secretan SLP1, un inhibidor de la serín proteasa, que inhibe la liberación de elastasa y de oxidantes por los neutrófilos estimulados por TNF-α, e inhibe la actividad de la elastasa. SLP1 también protege a la citoquina antiinflamatoria factor de crecimiento transformante-β (TGF-β) de la descomposición, y éste inhibe la secreción de TNF-α. Los neutrófilos también se transforman durante la inflamación, y pasan a secretar fragmentos del receptor TNF-α, al que pueden unirse para neutralizarlo. TNF-α estimula a los macrófagos para que secreten IL-12, la cual a su vez induce a los linfocitos a secretar IFN-γ, el cual actúa como un activador temprano de los macrófagos en el inicio del proceso inflamatorio, pero después se vuelve supresor. Las lipoxinas derivadas de los neutrófilos reprimen la síntesis de leucotrienos.

Incluso en animales con buena salud, todos los días mueren muchas células que deben ser eliminadas de inmediato, y gran parte de esta tarea es función de los macrófagos. Un buen ejemplo es la eliminación diaria de un número enorme de neutrófilos envejecidos. Parece ser que los macrófagos «palpan» metódicamente a todos los neutrófilos con los que se encuentran. Si el neutrófilo está sano, se desprende rápidamente del macrófago, pero si el neutrófilo está muerto o muriéndose, el macrófago se mantiene en contacto y lo ingiere. Esta interacción se produce a través de la proteína de adhesión CD31 (fig. 4-10) del neutrófilo, que se une a CD31 del macrófago. Si el neutrófilo está sano, CD31 envía una señal al macrófago que causa la desconexión, pero si el neutrófilo falla en el envío de la señal, será ingerido. Es intere-

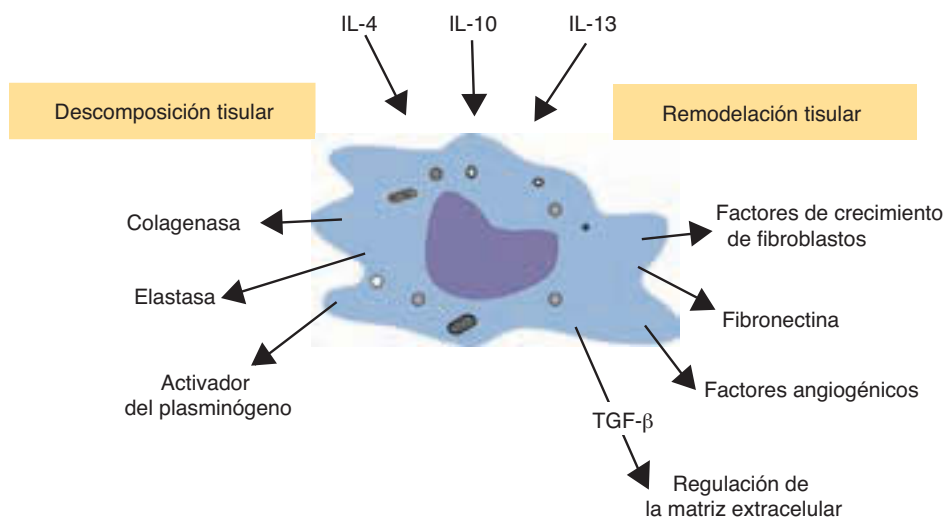


FIGURA 4-9 ■ Función de los macrófagos M2 en la degradación tisular y en la reparación del tejido durante su curación.

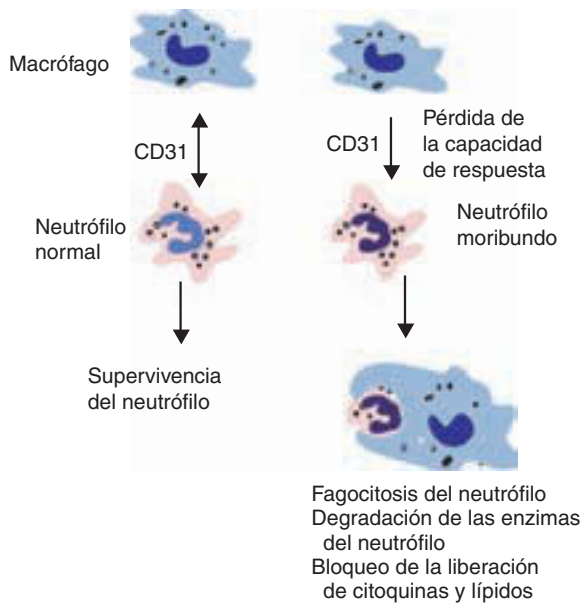


FIGURA 4-10 ■ Eliminación de los neutrófilos apoptóticos. La reacción se inicia por las interacciones entre CD31 en los neutrófilos y macrófagos. Si el neutrófilo no consigue desprenderse del macrófago cuando es examinado por este, puede ser ingerido y destruido.

sante señalar que este fallo en la señal de CD31 ocurre mucho antes de que un neutrófilo esté muy degradado, ya que su contenido quedaría liberado y causaría una lesión. Los macrófagos que ingieren estos neutrófilos no liberan citoquinas ni lípidos vasoactivos. Sin embargo, la ingestión de neutrófilos apoptóticos provoca la activación de los macrófagos para que secreten más TGF- β , que a su vez promueve la reparación tisular. Por tanto, la fagocitosis es una vía eficiente de eliminación de neutrófilos apoptóticos sin causar más inflamación o mayor daño a los tejidos.

Mediante la secreción de IL-1 β los macrófagos atraen y activan a los fibroblastos, que penetran en el área de lesión y secretan colágeno. Una vez que se ha depositado una cantidad suficiente de colágeno, se detiene su síntesis, y el colágeno se remodela durante semanas o meses, hasta que el área vuelve a la normalidad. La reducción de la tensión de oxígeno en los tejidos muertos estimula la secreción de citoquinas por los macrófagos, las cuales promueven el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Una vez que la tensión de oxígeno vuelve a la normalidad, cesa la formación de nuevos vasos sanguíneos.

El resultado final de este proceso de curación depende de la eficacia de la respuesta inflamatoria, de manera que si la cusa se ha eliminado rápida y completamente, la curación seguirá sin incidencias.

Si el tejido sano no es restaurado, bien porque los patógenos no son eliminados o porque la reparación del tejido no es adecuada, la inflamación persiste y el proceso se cronifica. Algunos ejemplos de patógenos persistentes son bacterias como *M. tuberculosis*, hongos como *Cryptococcus*, parásitos como *Fasciola hepatica* o material inorgánico como cristales de asbestos. Los macrófa-

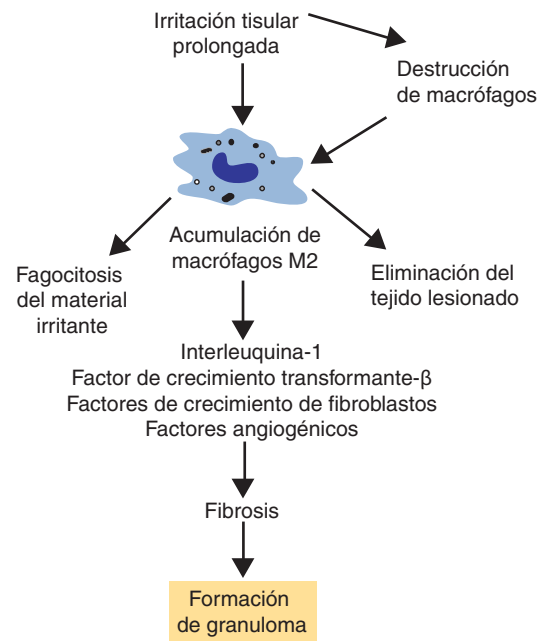


FIGURA 4-11 ■ Patogénesis de la inflamación crónica. Los macrófagos sometidos a una estimulación prolongada pueden transformarse de un fenotipo M1 a uno M2. Las células M2 secretan mezclas de citoquinas que no solo promueven la curación de la lesión, sino también el confinamiento de los irritantes persistentes mediante los fibroblastos y una matriz extracelular.

gos, los fibroblastos y los linfocitos se acumulan durante meses y años alrededor de una gran cantidad de material persistente y, debido a su parecido con las células epiteliales en las secciones histológicas, estos macrófagos acumulados se denominan «células epitelioides». Las células epitelioides pueden fusionarse y formar «células gigantes multinucleadas» si intentan englobar partículas demasiado grandes para ser ingeridas por un único macrófago. Las células epitelioides y las células gigantes son una característica principal de los tubérculos, las lesiones de la inflamación persistente que desarrollan individuos que padecen tuberculosis (v. cap. 28).

En todos estos casos, la persistencia de material extraño da como resultado la continua llegada de nuevos macrófagos M2, los cuales continúan atrayendo fibroblastos y estimulando la deposición de colágeno. La lesión correspondiente a la inflamación crónica que se desarrolla alrededor del material extraño se denomina granuloma (fig. 4-11). Los granulomas están compuestos por tejido de granulación, que es una acumulación de macrófagos, linfocitos, fibroblastos, tejido conjuntivo laxo y nuevos vasos sanguíneos. El término *tejido de granulación* deriva de la apariencia granulosa del tejido cuando se corta. Los «gránulos» son en realidad nuevos vasos sanguíneos.

Si el material persistente, irritante y extraño no es antigénico, por ejemplo sílice, talco o aceite mineral, son pocos los neutrófilos o linfocitos atraídos a la lesión. Sin embargo, las células epitelioides y las células gigantes tratan de destruir el material irritante. Si el material es tóxico para los macrófagos, como lo es el asbesto, libe-

rará enzimas que pueden provocar una lesión tisular progresiva, fibrosis local y cicatrización.

Si el material persistente es antigénico, el granuloma puede contener muchos linfocitos y macrófagos, fibroblastos y probablemente algunos neutrófilos, eosinófilos y basófilos (fig. 4-12). Las células M2 activadas crónicamente en el granuloma secretan IL-1, la cual estimula el depósito de colágeno por los fibroblastos, y finalmente se forma una pared alrededor de la lesión que la separa del resto del organismo. Los granulomas se producen en respuesta a bac-

terias, como micobacterias y *Brucella abortus*, y parásitos como *Fasciola hepatica* y los esquistosomas. Los granulomas crónicos, debidos a reacciones inmunológicas o a reacciones frente a cuerpos extraños, revisten importancia, ya que pueden aumentar de tamaño y destruir tejidos sanos. Por ejemplo, en las infestaciones por *Fasciola hepatica* la sustitución gradual de las células sanas del hígado por tejido fibroso formado por la persistencia del parásito, puede ocasionar la muerte del hospedador.

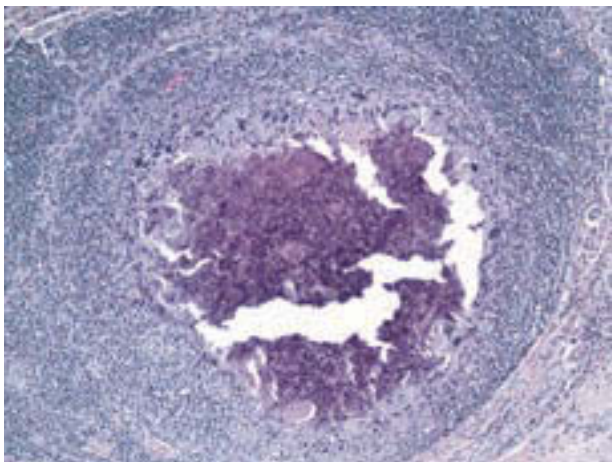


FIGURA 4-12 ■ Reacción inflamatoria granulomatosa alrededor de un quiste de tenia degenerado en el corazón de un bóvido. La masa de células alrededor del organismo central es una mezcla de macrófagos y fibroblastos que lo aíslan del resto del cuerpo (x250). (Por cortesía del Dr. John Edwards.)

COMPORTAMIENTO DE ENFERMEDAD

Cuando un animal sufre una infección por microorganismos se produce una respuesta generalizada, que se denomina enfermedad. Los síntomas subjetivos de enfermedad (malestar, debilidad, fatiga, pérdida de apetito y dolores musculares y articulares) junto con la fiebre, son resultado de la inmunidad innata. Reflejan un cambio de las prioridades en el organismo para tratar de luchar contra los invasores. Al unirse las moléculas microbianas a los TLR de las células fagocíticas estimulan la secreción de IL-1 β , IL-6 y TNF- α , que afectan al cerebro (fig. 4-13). Estas citoquinas envían una señal al cerebro por dos vías: una vía es directa a través de las neuronas que inervan el tejido dañado. En las neuronas del nervio vago se han identificado receptores para la IL-1, por lo que la estimulación sensorial vagal puede activar las respuestas de enfermedad en el cerebro (la IL-1 β puede hacer que el nervio vago sea extremadamente sensible y se active la sensación de náusea). La segunda vía implica a las citoquinas circulantes que se difunden en el cere-

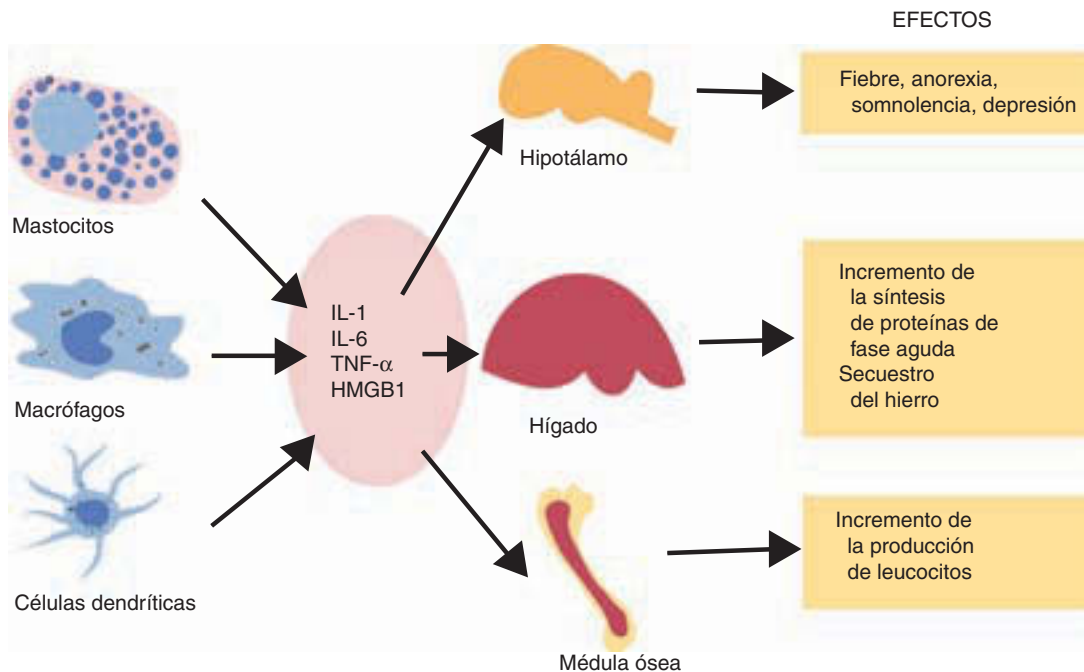


FIGURA 4-13 ■ El comportamiento de enfermedad es parte de la respuesta del organismo a un estímulo inflamatorio. Los múltiples efectos sistémicos se deben a las cuatro principales citoquinas secretadas por las células centinela, mastocitos, macrófagos y células dendríticas. Las principales citoquinas inductoras del comportamiento de enfermedad son interleuquina-1 (IL-1), IL-6, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y HMGB1 (*high mobility group box protein-1*).

bro o que se producen en el mismo. Estas citoquinas actúan sobre el cerebro modificando el comportamiento.

Una de las características más obvias de la respuesta del cerebro a la infección es el desarrollo de fiebre. Las citoquinas IL-1, IL-6 y TNF- α actúan sobre el cerebro induciendo sueño, supresión del apetito y aumento de la temperatura corporal (excepto en el ratón, cuya temperatura disminuye). Estas citoquinas inducen la producción de prostaglandinas, que ocasionan el aumento del punto de ajuste térmico del cuerpo. Como respuesta, los animales conservan la temperatura por vasoconstricción, e incrementan la producción de calor mediante la acción de tiritar. De esta forma aumenta la temperatura corporal hasta alcanzar el nuevo punto de ajuste térmico. Esta fiebre mejora algunos componentes de la respuesta inmune. Por ejemplo, las temperaturas corporales elevadas inducen la maduración de las células dendríticas, incrementan la circulación de los linfocitos y promueven la secreción de IL-2. La temperatura en el rango en el que se da fiebre acrecienta mucho la supervivencia de los linfocitos T al inhibir su apoptosis. Las citoquinas liberadas durante la inflamación, especialmente IL-1, también son responsables de la reducción del comportamiento social que se aprecia en los animales enfermos, y promueven la liberación en el cerebro de moléculas inductoras del sueño. El incremento de la somnolencia está habitualmente asociado a la fiebre y puede, por reducción de la demanda de energía del animal, incrementar la eficacia de los mecanismos de defensa y la reparación. La IL-1 también suprime en el cerebro los centros del hambre e induce la pérdida de apetito asociada a las infecciones. Los beneficios de estos hechos no están claros, pero permiten al animal ser más selectivo con su comida. Si la anorexia persiste, puede tener un efecto adverso sobre el crecimiento.

La HMGB1 (*high mobility group box protein-1*) es una citoquina inductora del estado de enfermedad muy potente. Aunque se conoce desde hace tiempo que IL-1, IL-6 y TNF- α son mediadores del choque séptico y del comportamiento de enfermedad, en la actualidad se sabe que estas tres moléculas, además del IFN- γ , inducen la liberación de HMGB1 por los macrófagos varias horas después del inicio de la enfermedad. Esta proteína entra en los lisosomas secretores y es liberada lentamente por las células. HMGB1 está implicada en la aversión a la comida y en la pérdida de peso, por sus acciones sobre el eje hipotálamo-pituitaria. Media la acción letal de la endotoxina, la artritis y la activación de los macrófagos. Lo más probable es que la inflamación inducida por las células necróticas se produzca por la liberación de HMGB1 a partir de los núcleos fragmentados. HMGB1 es un ejemplo excelente de alarmina.

Cambios metabólicos

Además de sus efectos sobre los sistemas nervioso e inmune, IL-1, IL-6 y TNF- α provocan en el músculo estriado un aumento del catabolismo proteico, movilizándolo a los aminoácidos disponibles. Aunque esto con el tiempo ocasiona emaciación muscular, los aminoácidos movilizados quedan disponibles para aumentar la síntesis de

anticuerpos. Otras respuestas sistémicas que ayudan a luchar frente a la infección son el desarrollo de neutrofilia (elevada cantidad de neutrófilos en sangre) como resultado de la mayor actividad de las células madre, la pérdida de peso debida al debilitamiento muscular y a la pérdida de tejido adiposo, y la producción de muchas proteínas nuevas (proteínas de fase aguda).

Los animales expuestos de forma crónica a dosis subletales de TNF- α , pierden peso y se vuelven anémicos y con bajos niveles proteicos. La pérdida de peso se produce porque el TNF- α inhibe la síntesis de las enzimas necesarias para la captación de lípidos por los pre-adipocitos y provoca que los adipocitos maduros pierdan los lípidos almacenados. Por tanto, el TNF- α es el responsable de la pérdida de peso que se observa en los animales con cáncer o con enfermedades parasitarias o bacterianas de carácter crónico.

Proteínas de fase aguda

Debido a la influencia de la IL-1 β , del TNF α y especialmente de la IL-6, las células hepáticas aumentan la síntesis y secreción proteica. Este hecho comienza a las pocas horas de una lesión y decrece entre las 24 y las 48 horas (fig. 4-14). Debido a su asociación con infecciones agudas e inflamación, las nuevas proteínas producidas se denominan proteínas de fase aguda. Muchas de las proteínas de fase aguda son componentes importantes del sistema inmune innato. Entre ellas se encuentran los componentes del complemento, factores de coagulación, inhibidores de proteasas y proteínas de unión a metales. Diferentes mamíferos producen distintas proteínas de fase aguda (fig. 4-15).

La proteína C reactiva (CRP) es la proteína de fase aguda más importante en primates, conejos, hámsters, cerdos y perros. La CRP es una pentraxina, por lo que tiene una estructura pentamérica con dos caras. Una de las caras se une a la fosfocolina, una cadena lateral presente en todas las membranas celulares y en muchas bacterias y protozoos. La otra cara es responsable de las uniones a los neutrófilos, a través de los receptores de anticuerpos Fc γ RI y Fc γ RIIa, y al componente C1q del sistema del complemento. De esta manera, la CRP promueve la fagocitosis y elimina las células muertas o deterioradas, así como los microorganismos. La CRP se une a los polisacáridos y glucolípidos bacterianos y a células sanas y enfermas, donde activa a C1q y la vía clásica del complemento. El nombre deriva de la capacidad de unirse y precipitar el polisacárido C de *Streptococcus pneumoniae*. La CRP también tiene un papel antiinflamatorio, ya que inhibe la producción de superóxido y la desgranulación de los neutrófilos y bloquea la agregación plaquetaria. Por tanto, la CRP promueve la curación mediante la reducción de la lesión y favorece la restauración del tejido dañado. Las funciones de la CRP difieren según las especies; por ejemplo, en los bóvidos el nivel de la CRP aumenta de dos a cuatro veces en las vacas en lactación.

El amiloide sérico A (SAA) es la proteína de fase aguda más importante en bóvidos, gatos y caballos, siendo tam-

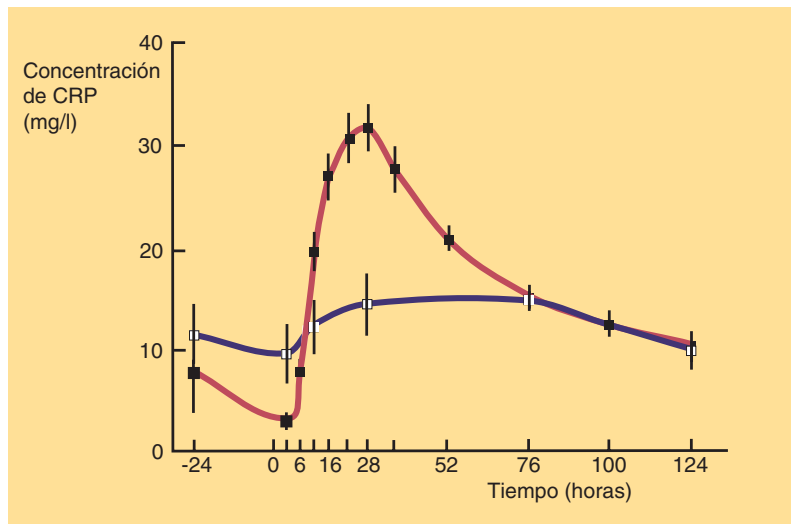


FIGURA 4-14 ■ Aumento de los niveles de proteína C reactiva en seis perros sometidos a anestesia y cirugía (línea roja) y seis perros solo anestesiados (línea azul). (De Burton SA, Honor DJ, Mackenzie AL, y cols.: *Am J Vet Res* 55:615, 1994.)

bién importante en seres humanos y perros. Así, en caballos las concentraciones de SAA aumentan varios cientos de veces durante las artritis no infecciosas, mientras que en perros se incrementan unas veinte veces en enfermedades bacterianas. El nivel de SAA se encuentra incrementado significativamente en leche de procesos de mastitis. Dado que la proteína SAA es un inmunosupresor, probablemente regula las respuestas inmunes. El SAA es una sustancia quimiotáctica para neutrófilos, monocitos y linfocitos T.

El amiloide sérico P (SAP) es la proteína de fase aguda más importante en roedores. Es una pentraxina relacionada con la CRP y, al igual que en ésta, una cara de la molécula se une a constituyentes nucleares, como ADN, cromatina e histonas, así como a los fosfolípidos de la membrana celular, mientras que la otra cara se une y activa a C1q, activando el sistema del complemento.

La haptoglobina es la proteína de fase aguda más importante en rumiantes, caballos y gatos. Puede alcanzar valores desde prácticamente indetectables en terneros sanos a valores tan altos como 1 mg/ml en terneros con enfermedad respiratoria aguda. La haptoglobina se une a moléculas de hierro, y las inutiliza para las bacterias patógenas, por lo que inhibe la proliferación e invasión bacteriana. También se une a la hemoglobina libre previniendo la oxidación de lípidos y proteínas. La cuantificación de los valores de haptoglobina en el suero permite identificar animales con infecciones graves o con trastornos inflamatorios. Esto puede ser beneficioso en las inspecciones de carne ante mórtem al identificar a los animales que no deben utilizarse para el consumo. Otras proteínas de unión al hierro de fase aguda son la transferrina (importante en aves) y la hemopexina.

La hepcidina es otra proteína de unión al hierro producida en los hepatocitos por la acción de IL-6. La hepcidina suprime la absorción intestinal de hierro y la liberación de este mineral por los macrófagos. Como resultado del incremento de hepcidina y haptoglobina, el hierro disponible para la producción de los glóbulos rojos sanguíneos dismi-

nuye y los animales infectados crónicamente se vuelven anémicos, proceso que se denomina anemia por infección.

La proteína de fase aguda más importante en cerdos es la denominada MAP (*major acute-phase protein*), un sustrato para la enzima proteolítica calicreína, por lo que libera péptidos inflamatorios denominados quininas.

Entre otras proteínas de fase aguda se incluyen la proteína de unión a lipopolisacáridos (en bóvidos); CD14 (en seres humanos y ratones); colectinas, como la lectina de unión a manosa y la conglutinina (en muchas especies); la ceruloplasmina y el fibrinógeno (en ovejas), y la ceruloplasmina (en cerdos). Algunos inhibidores de proteasas séricas, como α_1 -antitripsina, α_1 -antiquimiotripsina y α_2 -macroglobulina, son proteínas de fase aguda en muchas especies de mamíferos, y todas ellas pueden inhibir las proteasas neutrófilas en los lugares de inflamación aguda.

Algunos niveles proteicos decaen durante la inflamación aguda. Son las denominadas proteínas de fase aguda negativas. Por ejemplo, en el cerdo en esta categoría se incluyen la albumina, fetuína, transferrina, transtiretina y apolipoproteína A-1.

Las dos citoquinas IL-1 e IL-6 tienen diferentes efectos en el hígado y, como resultado, se utilizan para clasificar a las proteínas de fase aguda en dos tipos: las proteínas de fase aguda de tipo I son las que requieren tanto IL-6 como IL-1 para su máxima síntesis. Los ejemplos de proteínas de fase aguda tipo I incluyen CRP, SAA y la glucoproteína ácida alfa-1. Por el contrario, las proteínas de fase aguda de tipo II solo requieren la IL-6 para su máxima síntesis, siendo ejemplos el fibrinógeno, la haptoglobina y la alfa-2-macroglobulina.

SÍNDROME DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

En infecciones graves o después de una lesión tisular masiva, se produce una gran cantidad de citoquinas y

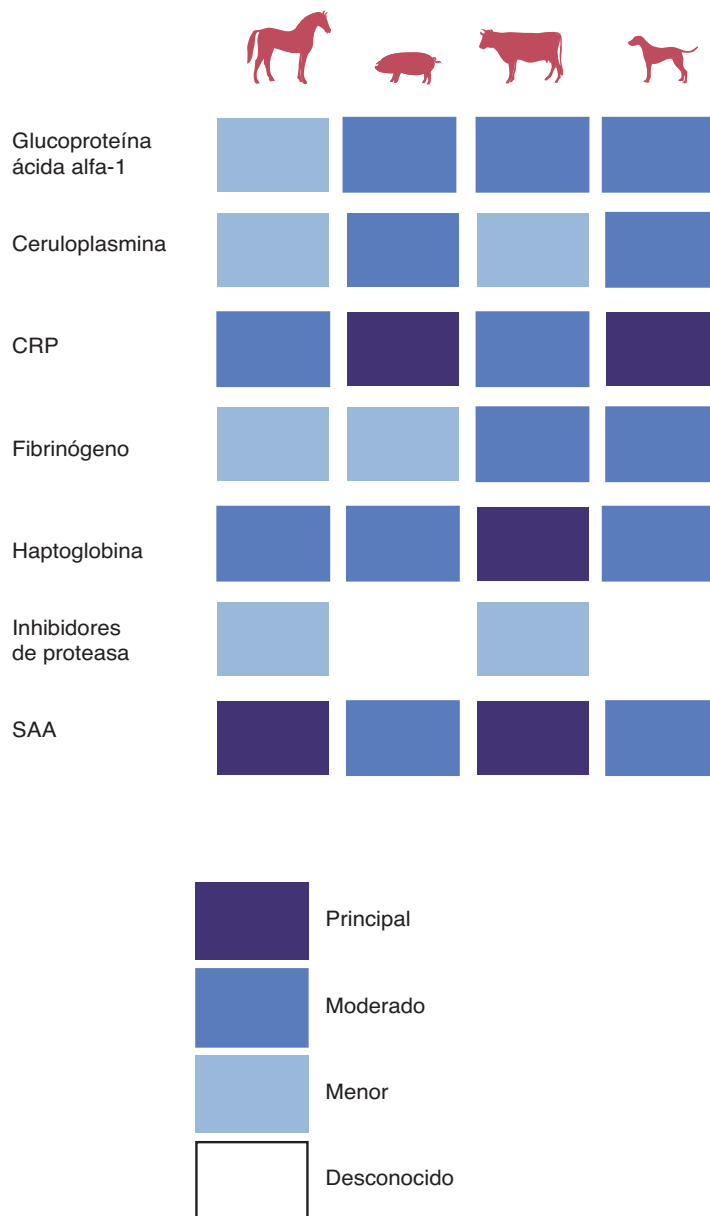


FIGURA 4-15 ■ Diferencias entre las especies de mamíferos domésticos en cuanto a la producción de las proteínas de fase aguda más importantes.

de oxidantes, que pueden circular por el torrente sanguíneo y causar una forma letal de choque conocida como síndrome sistémico de respuesta inflamatoria o más simplemente, sepsis. Muchas enfermedades infecciosas diferentes se caracterizan por la activación de un gran número de células inmunes y la consecuente producción de una gran cantidad de citoquinas y mediadores inflamatorios en un corto período de tiempo. Como muchas de estas moléculas son relativamente tóxicas, esta «tormenta de citoquinas» puede causar un cuadro de toxicidad grave, lesión tisular e incluso el fallecimiento. Las más importantes de estas moléculas son el TNF- α , el IFN- γ , la IL-8 y la IL-6, que pueden estimular la activación de linfocitos T adicionales y la liberación de más citoquinas, desencadenando así esa tormenta de citoquinas.

La más obvia de estas tormentas de citoquinas se produce tras el traumatismo tisular, por infecciones o tras quemaduras que desembocan en el choque séptico. Sin embargo, muchas infecciones importantes como gripe, dengue, infecciones por bacterias Gram-negativas, filovirus, y malaria también pueden estimular la liberación excesiva de citoquinas y la muerte. Otra enfermedad que implica la toxicidad por citoquinas es la enfermedad del injerto contra hospedador. Probablemente diferentes estimulaciones inducen la producción de mezclas de citoquinas distintas en diversos lugares, por lo que la patología de estas enfermedades es muy variable. Entre los efectos tóxicos más importantes se encuentra la activación de las células endoteliales que conlleva el incremento de la permeabilidad vascular y la coagulación intravascular.

Choque séptico bacteriano

Un choque (o shock) séptico es la denominación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causado por una infección grave asociada a traumatismo, isquemia y lesión tisular. En Estados Unidos supone aproximadamente el 9% de las muertes en los seres humanos, y es igual de importante como causa de las muertes en animales. Los seres humanos y los animales con infecciones leves desarrollan signos característicos de enfermedad (fiebre, rigidez, mialgia, decaimiento, dolor de cabeza y náuseas) como resultado de la liberación de citoquinas. Sin embargo, en las infecciones graves la producción de citoquinas puede ser muy elevada, ocasionando acidosis grave, fiebre, liberación de lactato en los tejidos, una incontrolable caída de la presión sanguínea, aumento de catecolaminas en el plasma y finalmente lesiones en el riñón, hígado y pulmón, y la muerte. El equilibrio procoagulante-anticoagulante está alterado, ya que la actividad endotelial procoagulante está elevada, a la vez que están inhibidas las rutas anticoagulantes, causando coagulación intravascular y trombosis capilar (fig. 4-16).

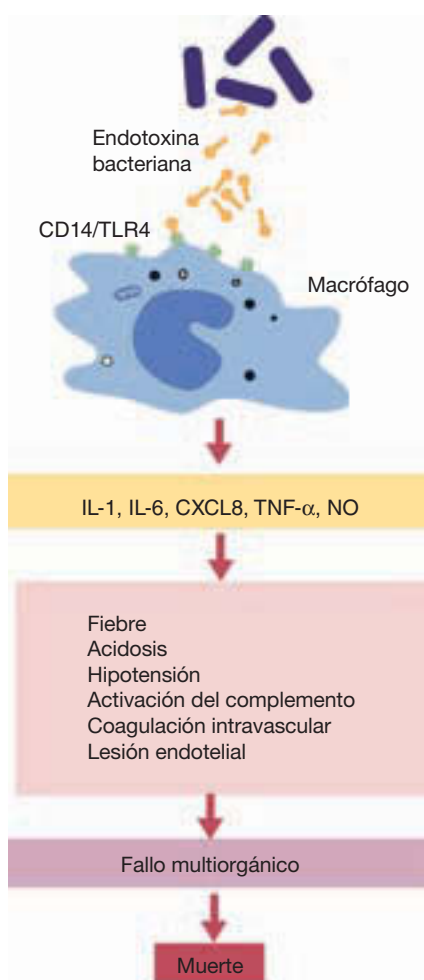


FIGURA 4-16 ■ Patogénesis del síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica.

Todos estos efectos están mediados por una excesiva estimulación de los TLR, que ocasiona una masiva e incontrolable liberación de HMGB1 y otras citoquinas. TLR4 y TLR2 y los receptores de HMGB1 estimulan una «tormenta de citoquinas» por los macrófagos activados por endotoxinas. Otras citoquinas implicadas son el TNF- α y la IL-1 β , desempeñando un papel secundario IFN- γ , IL-6 y CXCL8 (IL-8). Estas citoquinas, a su vez, estimulan la expresión de NOS2 provocando un incremento de óxido nítrico sérico y de ciclooxigenasa-2, que a su vez promueven la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. El daño de las citoquinas sobre las células del endotelio vascular provoca que su actividad procoagulante aumente, ocasionando la coagulación sanguínea. El óxido nítrico causa vasodilatación y aumento de la presión sanguínea, y las prostaglandinas y los leucotrienos causan un incremento de la permeabilidad vascular. Finalmente, la generalización del daño sobre el endotelio vascular ocasiona un fallo orgánico.

La etapa final de un choque séptico es un síndrome de disfunción orgánica múltiple grave. Está caracterizado por hipotensión, perfusión tisular insuficiente, hemorragia incontrolable y fallo orgánico por hipoxia, acidosis tisular, necrosis tisular y graves alteraciones metabólicas locales. La hemorragia incoercible es debida a la coagulación intravascular diseminada.

La sensibilidad de los mamíferos al choque séptico varía mucho. Las especies con macrófagos pulmonares intravasculares (gato, caballo, oveja y cerdo) tienden a ser más susceptibles que las que no los presentan (perros y roedores), que son relativamente resistentes a las lesiones pulmonares. Es interesante resaltar que en potros con sepsis, la expresión del gen de TLR4 está muy aumentada y el incremento de la expresión de IL-10 se asocia a un mal pronóstico.

Choque tóxico bacteriano

Algunas cepas de *Staphylococcus aureus* producen enterotoxinas que se unen y estimulan a los receptores de antígeno de los linfocitos T (TCR) (fig. 4-17), pudiendo estimular hasta un 20% de los linfocitos T del animal y provocando la secreción de enormes cantidades de IL-2 e IFN- γ . A su vez, estas citoquinas estimulan la producción de TNF- α e IL-1 β , originando el desarrollo de fiebre, hipotensión, colapso, lesiones cutáneas y lesiones en el hígado, riñón e intestino, con disfunción orgánica múltiple denominada síndrome del choque tóxico. En algunas infecciones estreptocócicas se ha observado un síndrome similar. En estos casos la proteína M estreptocócica se une al fibrinógeno, y los complejos fibrinógeno-proteína M se unen a las integrinas de las células endoteliales y estimulan un estallido respiratorio, que a su vez causa el incremento de la permeabilidad vascular y la hipercoagulación, hasta desembocar en el choque tóxico, caracterizado por hipotensión y coagulación intravascular diseminada.

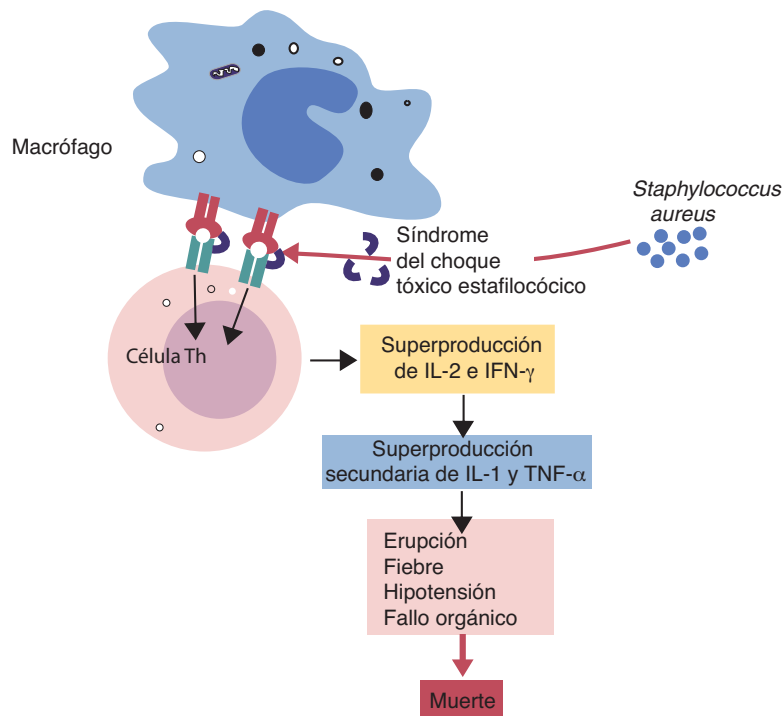


FIGURA 4-17 ■ Patogénesis del síndrome de choque tóxico estafilocócico.

Enfermedad de injerto contra hospedador

La enfermedad de injerto contra hospedador es otro síndrome caracterizado por la producción excesiva de citoquinas, especialmente TNF- α . En esta enfermedad, descrita con detalle en el capítulo 29, los linfocitos injertados atacan a los tejidos del receptor del injerto. El TNF- α de esos linfocitos causa la lesión de las mucosas, produciendo su ulceración, diarrea y destrucción del hígado.

ENFERMEDADES DEBIDAS AL PLEGAMIENTO ERRÓNEO DE PROTEÍNAS

Se da el nombre de «amiloidosis» al depósito de proteínas insolubles en los tejidos. Estos depósitos tienen apariencia de proteínas hialinas, amorfas, eosinofílicas, en células y tejidos (fig. 4-18). La amiloidosis está producida como resultado de un error en el plegamiento de las nuevas cadenas proteicas formadas, que finalmente provoca su agregación en forma de fibrillas insolubles. Al microscopio electrónico las proteínas amiloides consisten en fibrillas formadas por cadenas peptídicas entrecruzadas, formando plegamientos de láminas β (fig. 4-19). Esta conformación molecular hace que las proteínas amiloides sean extremadamente insolubles y casi totalmente resistentes a las proteasas. Como consecuencia, una vez que se depositan en células o tejidos, los depósitos amiloides son casi imposibles de eliminar. La infil-

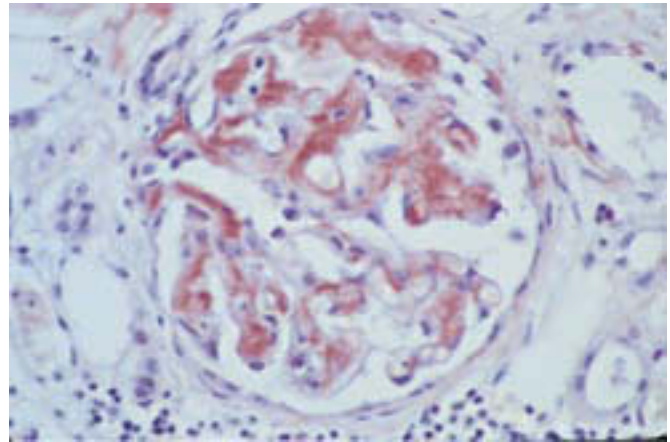


FIGURA 4-18 ■ Amiloide secundario depositado en un glomérulo. El colorante rojo (rojo Congo) se une específicamente a las fibrillas amiloides ($\times 400$).

tración amiloide finalmente ocasiona la pérdida gradual de células, destrucción tisular y muerte. La amiloidosis puede ser sistémica (involucrando a múltiples órganos) o localizada (implicando solo a un órgano).

Muchas proteínas diferentes pueden alterar su plegamiento, y pasar a la forma amiloide. Por ejemplo, la amiloidosis puede desarrollarse cuando las infecciones o la inflamación causan un aumento en la concentración de la proteína de fase aguda SAA. Un fragmento de 76 aminoácidos de SAA originado por proteólisis, puede acumularse de forma agregada, no plegada, y depositarse en múltiples órganos. Este material, una de las formas más

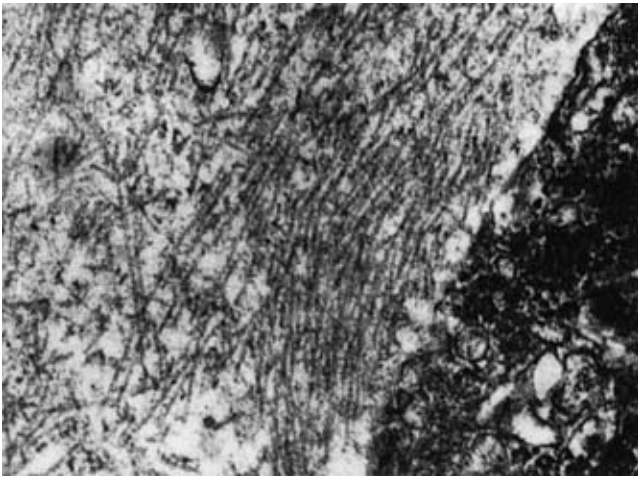


FIGURA 4-19 ■ Fibrillas de amiloide. Fotografía al microscopio electrónico que muestra haces de pares de fibrillas amiloides depositadas en paralelo a la membrana celular. (Por cortesía del Dr. E C. Franklin. De Franklin EC: *Adv Immunol* 15:25, 1972.)

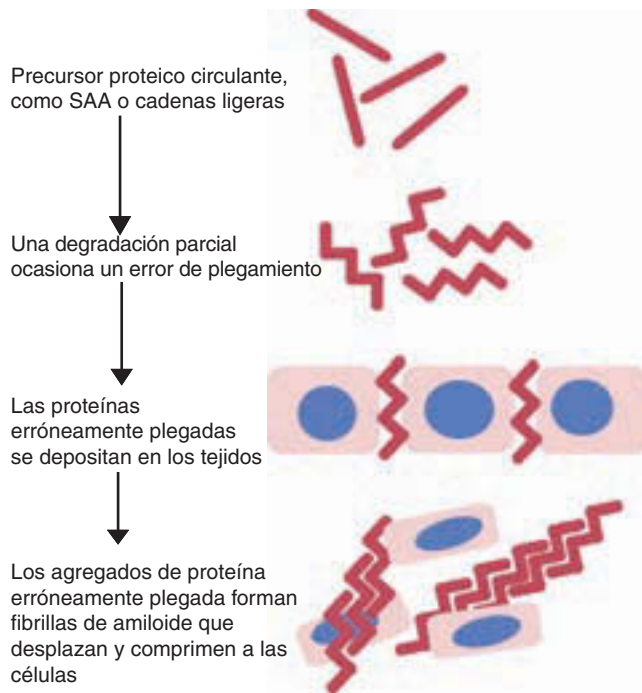


FIGURA 4-20 ■ Patogenia del depósito de fibrillas amiloides.

comunes en los animales domésticos, se llama amiloide reactivo. La amiloidosis reactiva está asociada a la inflamación crónica en enfermedades como mastitis, osteomielitis, abscesos, pericarditis traumática y tuberculosis (fig. 4-20), y es la principal causa de la muerte de animales inmunizados repetidamente con antiseros de producción comercial. La amiloidosis familiar de los perros Shar-Pei consiste en el depósito de amiloide reactivo tras una artritis crónica mediada por el sistema inmune.

Los mielomas múltiples son células plasmáticas tumorales que secretan anticuerpos, especialmente las ca-

denas ligeras de los mismos (v. cap. 13). Su presencia provoca la producción de cantidades enormes de cadenas ligeras de anticuerpos y de sus fragmentos. El error en su plegamiento da como resultado el depósito de amiloide inmunogénico (AL). Aunque el AL es el más común de las formas amiloides en los seres humanos, es muy raro en los animales domésticos.

En animales domésticos se conocen varias formas de amiloides localizados. Por ejemplo, los perros viejos pueden sufrir amiloidosis vascular, en la cual el amiloide está depositado en la media de las arterias corticales y leptomenígeas. Una forma de amiloide hereditaria se ha descrito en gatos de la raza Abisinia. En caballos se han observado nódulos amiloides similares a tumores y amiloides subcutáneos. Sin embargo, en general los depósitos de amiloide se localizan en el hígado, el bazo y el riñón, particularmente en los glomérulos. En los seres humanos con la enfermedad de Alzheimer las fibrillas de amiloide se depositan en las neuronas. Las proteínas prion mal plegadas parecen ser la causa de las encefalopatías espongiiformes, como la enfermedad de las «vacas locas». Los priones, las proteínas infecciosas responsables de las encefalopatías espongiiformes, son las formas resistentes a la acción de las proteasas de una proteína celular, PrP^c, que es importante para la función normal del macrófago. Estas proteínas prion juegan un papel importante en la resistencia a bacterias intracelulares como *Brucella*.

Es interesante señalar que incluso la amiloidosis reactiva es en cierto modo «transmisible», ya que la inoculación de proteínas AA en el interior de un animal aceleran el desarrollo de amiloidosis. Parece que actúan proporcionando un sustrato sobre el que pueden depositarse otras proteínas con errores de plegamiento. De forma similar, la inoculación en ratones de las fibras de seda formadas a partir de una proteína compuesta por láminas β puede estimular la amiloidosis.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Alava MA, Gonzales-Ramon N, Heegaard P, et al: Pig MAP, porcine acute phase proteins and standardisation of assays in Europe, *Comp Haematol Int* 7:208-213, 1997.

Altet L, Francino O, Solano-Gallego L, et al: Mapping and sequencing of the canine *NRAMP1* gene and identification of mutations in leishmaniasis-susceptible dogs, *Infect Immun* 70:2763-2771, 2002.

Bas S, Gauthier BR, Spentato U, et al: CD14 is an acute-phase protein, *J Immunol* 172:4470-4479, 2004.

Campbell GA, Adams LG, Sowa BA: Mechanisms of binding of *Brucella abortus* to mononuclear phagocytes from cows naturally resistant or susceptible to brucellosis, *Vet Immunol Immunopathol* 41:295-306, 1994.

Chitko-McKown CG, Blecha F: Pulmonary intravascular macrophages: a review of immune properties and functions, *Ann Rech Vet* 23:201-214, 1992.

Danilenko DM, Rossito PV, Van der Vieren M, et al: A novel canine leukointegrin, $\alpha_d\beta_2$, is expressed by specific macrophage subpopulations in tissue and a minor CD8+ lymphocyte subpopulation in peripheral blood, *J Immunol* 155:35-44, 1995.

- De Almeida CJG, Chiarini LB, da Silva J, et al: The cellular prion protein modulates phagocytosis and inflammatory response, *J Leukocyte Biol* 77:238-246, 2005.
- Eckersall PD, Saini PK, McComb C: The acute phase response of α_1 -acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin and C-reactive protein, in the pig, *Vet Immunol Immunopathol* 51:377-385, 1996.
- Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, *N Engl J Med* 340:448-453, 1999.
- González-Ramón N, Alava MA, Sarsa JA, et al: The major acute phase serum protein in pigs is homologous to human plasma kallikrein sensitive PK-120, *FEBS Lett* 371:227-230, 1995.
- Gregory SH, Wing EJ: Neutrophil-Kupffer cell interaction: a critical component of host defenses to systemic bacterial infections, *J Leukocyte Biol* 72:239-248, 2002.
- Gruys E, Obwolo MJ, Toussaint MJM: Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review, *Vet Bull* 64:1009-1018, 1994.
- Hulten C, Gronlund U, Hirvonen J, et al: Dynamics in serum of the inflammatory markers serum amyloid A (SAA), haptoglobin, fibrinogen and α_2 -globulins during induced non-infectious arthritis in the horse, *Equine Vet J* 34:699-704, 2002.
- Juul-Madsen HR, Krogh-Meibom T, Henryon M, et al: Identification and characterization of porcine mannan-binding lectin A (pMBL-A) and determination of serum concentration heritability, *Immunogenetics* 58:129-137, 2006.
- Kent J: Acute phase proteins: their use in veterinary diagnosis, *Br Vet J* 148:279-282, 1992.
- Kim DY, Taylor HW, Eades SC, Cho DY: Systemic AL amyloidosis associated with multiple myeloma in a horse. *Vet Pathol* 42:81-84, 2005.
- Konsman JP, Parnet P, Dantzer R: Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications, *Trends Neurosci* 25:154-159, 2002.
- Kovacs EJ: Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue, *Immunol Today* 12:17-23, 1991.
- Kushner I: C-reactive protein and the acute-phase response, *Hosp Pract March* 25:13-28, 1990.
- Longworth KE, Jarvis KA, Tyler WS, et al: Pulmonary intravascular macrophages in horses and ponies, *Am J Vet Res* 55:382-385, 1994.
- Nielsen BH, Jacobsen S., Andersen PH, et al: Acute phase protein concentrations in serum and milk from healthy cows, cows with clinical mastitis, and cows with extramammary inflammatory conditions, *Vet Rec* 154:361-365, 2004.
- Porcheray E, Viaud S, Rimaniol AC, et al: Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation, *Clin Exp Immunol* 142:481-489, 2005.
- Schroedl W, Fuerll B, Reinhold P, et al: A novel acute-phase marker in cattle: lipopolysaccharide binding protein, *J Endotoxin Res* 7:49-52, 2001.
- Sigurdsson EM, Wisniewski T, Frangione B: Infectivity of amyloid diseases, *Trends Mol Med* 8:411-413, 2002.
- Stone MJ: Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues, *Blood* 75:531-545, 1990.
- Tan BH, Meinken CC, Bastian M, et al: Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens, *J Immunol* 177:1864-1871, 2006.
- Wicher KB, Fries E: Haptoglobin, a hemoglobin-binding plasma protein, is present in bony fish and mammals but not in frog and chicken, *Proc Natl Acad Sci* 103:4168-4173, 2006.
- Winkler GC: Pulmonary intravascular macrophages in domestic animal species: review of structural and functional properties, *Am J Anat* 181:217-234, 1988.
- Yamashita K, Fujinaga T, Miyamoto T, et al: Canine acute phase response: relationship between serum cytokine activity and acute phase protein in dogs, *J Vet Med Sci* 56:487-492, 1994.

EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

PROTEÍNAS DEL COMPLEMENTO, 57

VÍAS DE ACTIVACIÓN, 58

La vía alternativa, 58

La vía de las lectinas, 61

La vía clásica, 63

REGULACIÓN DEL COMPLEMENTO, 64

Receptores del complemento, 65

OTRAS CONSECUENCIAS DE LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO, 65

Opsonización, 65

Quimiotaxis, 65

Inflamación, 65

Regulación inmune, 66

GENES DEL COMPLEMENTO, 66

DEFICIENCIAS EN EL COMPLEMENTO, 66

Deficiencia de C3 en el perro, 66

Deficiencia de factor H en el cerdo, 67

Otras deficiencias en el complemento, 68

PUNTOS CLAVE

- El sistema del complemento es un componente principal de los sistemas inmunes innato y adquirido.
- Las proteínas del complemento se encuentran en el suero normal.
- El sistema del complemento es activado por dos vías innatas: la vía alternativa y la vía de las lectinas.
- El sistema del complemento se puede activar por anticuerpos unidos al antígeno, denominándose a este mecanismo vía clásica.
- Los componentes del complemento, especialmente C3b, se unen covalentemente a los microbios invasores, opsonizándolos.
- Los componentes del complemento pueden formar un complejo de ataque a la membrana y perforar orificios en los microbios.
- El sistema del complemento desempeña un papel clave en el desencadenamiento de la inflamación mediante la liberación del potente quimioatrayente C5a.
- Las deficiencias en alguno de los componentes del complemento conllevan el aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

La protección contra la infección requiere una respuesta inmediata por parte del sistema inmune innato. Un componente muy importante de esta respuesta es el sistema del complemento, un mecanismo de defensa activado por mecanismos tanto innatos como adquiridos, que consiste en muchas proteínas diferentes del suero junto con un grupo de proteínas de membrana celular asociadas. Estas proteínas tienen funciones inflamatorias, protectoras e inmunorreguladoras (fig. 5-1).

Las proteínas del complemento actúan a través de rutas enzimáticas que causan la unión covalente (y por tanto, irreversible) de las proteínas específicas a la superficie de los microbios invasores, pudiendo ocasionar su destrucción. En los animales sanos, no infectados, estas rutas son inactivas. Sin embargo, pueden ser activadas bien por la presencia de anticuerpos en la superficie de un microorganismo, o simplemente por la presencia de carbohidratos complejos que se encuentran en la superficie de los agentes infecciosos. Debido a que el sistema del complemento es muy potente, debe ser cuidadosamente regulado y controlado, lo cual contribuye significativamente a su complejidad.

El sistema del complemento puede ser activado por al menos tres rutas o vías diferentes, denominadas alternativa, de las lectinas y clásica (fig. 5-2). Las vías alternativa y de las lectinas se activan directamente por carbohidratos microbianos, típicos ejemplos de patógenos asociados a patógenos que desencadenan la inmunidad innata. La vía clásica, sin embargo, es un mecanismo más reciente en la evolución, activado por la unión de los anticuerpos a la superficie de un organismo y, por tanto, actúa únicamente en asociación con las respuestas inmunes adquiridas.

PROTEÍNAS DEL COMPLEMENTO

Las proteínas que integran el sistema del complemento se denominan numéricamente con el prefijo C (p. ej., C1, C2, C3), o bien se designan con letras del alfabeto (B, D, P, etc.) Existen al menos 30 de estas proteínas, algunas

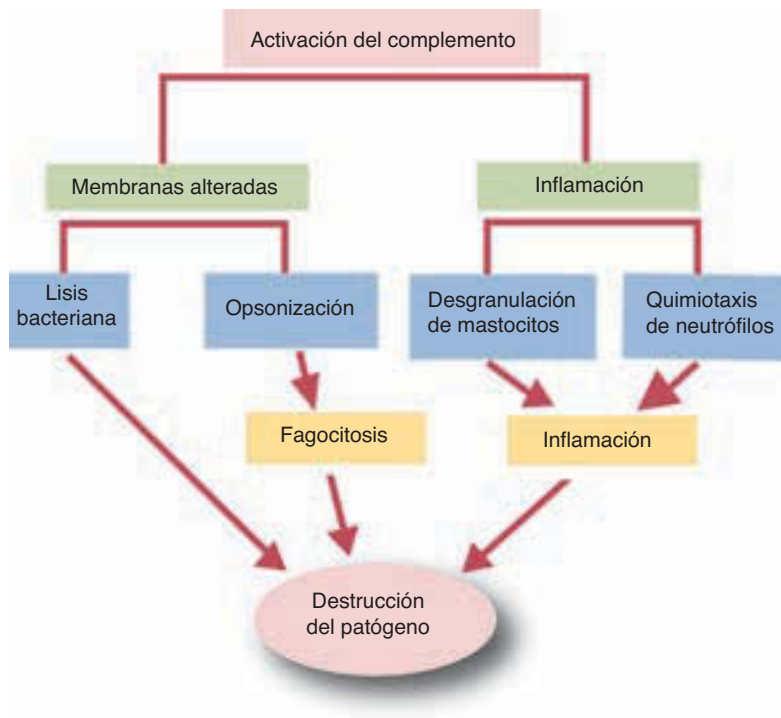


FIGURA 5-1 ■ Las funciones del sistema del complemento. El complemento puede alterar las membranas microbianas o, alternativamente, desencadenar la inflamación. Por cualquiera de estos mecanismos acelera la eliminación de los invasores microbianos, por lo que es un componente clave del sistema inmune innato.

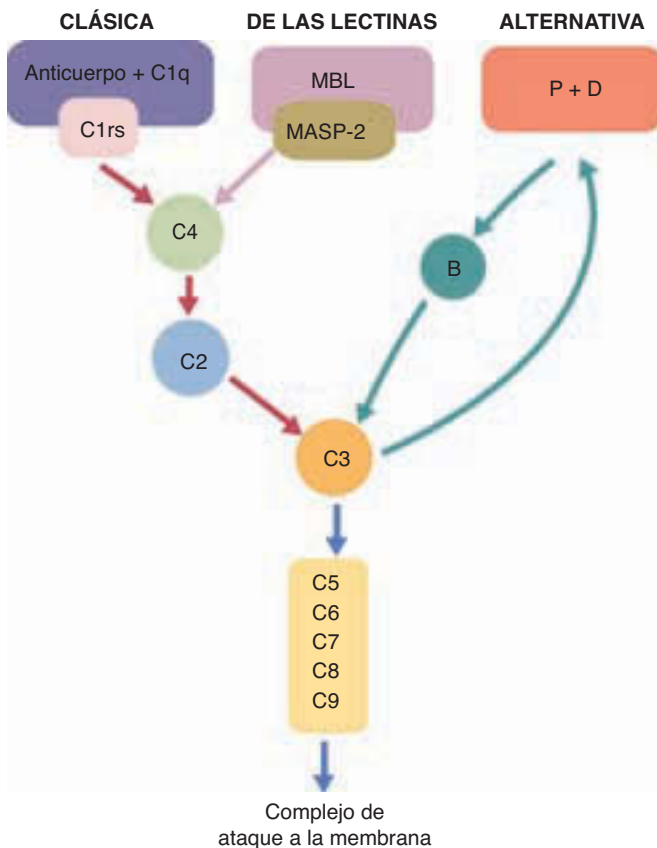


FIGURA 5-2 ■ Las tres vías por las que se puede activar el complemento.

de las cuales se encuentran libres en el suero, mientras que otras son receptores celulares. Las proteínas del complemento representan aproximadamente el 15% de la fracción de globulinas del suero. Su peso molecular varía entre los 24 kDa del factor D y los 460 kDa del C1q. Su concentración en el suero de los seres humanos oscila entre los 20 µg/ml de C2 y los 1.300 µg/ml de C3 (tabla 5-1). Los componentes del complemento se sintetizan en varios lugares del organismo. La mayor parte de C3, C6, C8 y B se producen en el hígado, mientras que C2, C3, C4, C5, B, D, P e I son sintetizados por los macrófagos. Los neutrófilos pueden almacenar grandes cantidades de C6 y C7. Como resultado, estos componentes están fácilmente disponibles para la defensa en sitios donde se acumulan los macrófagos y neutrófilos.

VÍAS DE ACTIVACIÓN

La vía alternativa

La vía alternativa de activación del complemento es una ruta evolutivamente antigua que se ha encontrado incluso en algunos invertebrados. Se desencadena cuando la pared celular microbiana entra en contacto con componentes del complemento en la circulación sanguínea, por lo que es un componente clave de la inmunidad innata.

La proteína más importante del complemento se denomina C3, un heterodímero con cadenas α y β enlazadas por puentes disulfuro. Es sintetizado por las células

Tabla 5-1 Componentes del complemento

Nombre	PM (kDa)	Concentración sérica (µg/ml)
Vía clásica		
C1q	460	80
C1r	83	50
C1s	83	50
C4	200	600
C2	102	20
C3	185	1300
Vía alternativa		
D	24	1
B	90	210
Componentes terminales		
C5	204	70
C6	120	65
C7	120	55
C8	160	55
C9	70	60
Proteínas de control		
C1-INH	105	200
C4BP	550	250
H	150	480
I	88	35
Ana INH	310	35
P	4 × 56	20
S	83	500

del hígado y los macrófagos, y es el componente del complemento de mayor concentración en el suero.

C3 posee un grupo químico tioéster oculto. Este es un grupo altamente reactivo que, cuando se activa, se une a grupos aceptores de muchos patógenos, marcándolos para su destrucción por las células inmunes. Desafortunadamente, en algunos tejidos normales existen grupos aceptores similares, por lo que la activación del grupo tioéster debe ser regulada cuidadosamente para asegurar que el sistema del complemento no ataque a los tejidos normales. En C3 no activado, el grupo tioéster se mantiene oculto en el interior de la molécula plegada. En animales normales sanos, C3 se descompone lenta, pero espontáneamente en dos fracciones denominadas C3a y C3b (fig. 5-3). Esta descomposición despliega C3b para revelar el grupo tioéster que entonces genera un grupo carbonilo reactivo. Este grupo carbonilo altamente reactivo liga de manera irreversible C3b a las superficies cercanas (fig. 5-4), y también expone sitios de unión para el factor H. Cuando el factor H se une a estos sitios, una proteinasa llamada factor I escinde C3b, deteniendo la actividad y produciendo iC3b y C3c. El primero es el ligando de receptores presentes en leucocitos circulantes (fig. 5-5), y estimula a estas células para que ingieran a los patógenos y activen a las células inflamatorias. El producto final de la descomposición, C3dg, dirige a los patógenos a los receptores de superficie de los linfocitos B, promoviendo la producción de anticuerpos. Así, C3b es destruido inmediatamente tras ser depositado en una superficie cercana, y esta destrucción depende de la actividad del factor H, que a su vez depende de la naturaleza de la superficie diana. Cuando el factor H interacciona con superficies de células normales, las glucoproteínas ricas en ácido siálico y otros polisacáridos neutros o aniónicos incrementan su unión a C3b, y se activa el factor I, con la consiguiente destrucción de C3b. Así, en un

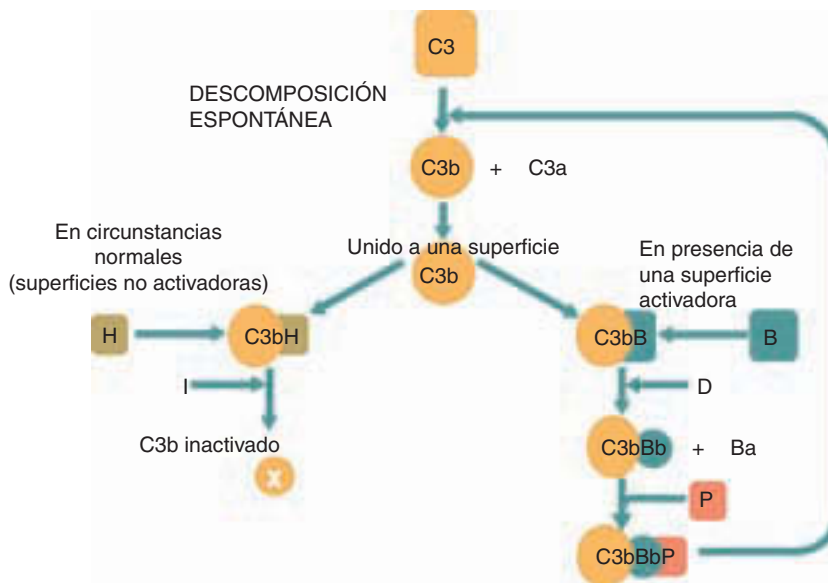


FIGURA 5-3 La vía alternativa de activación del complemento. El péptido C3b unido a la superficie puede ser destruido, como ocurre normalmente, o ser activado por la presencia de una superficie activadora.

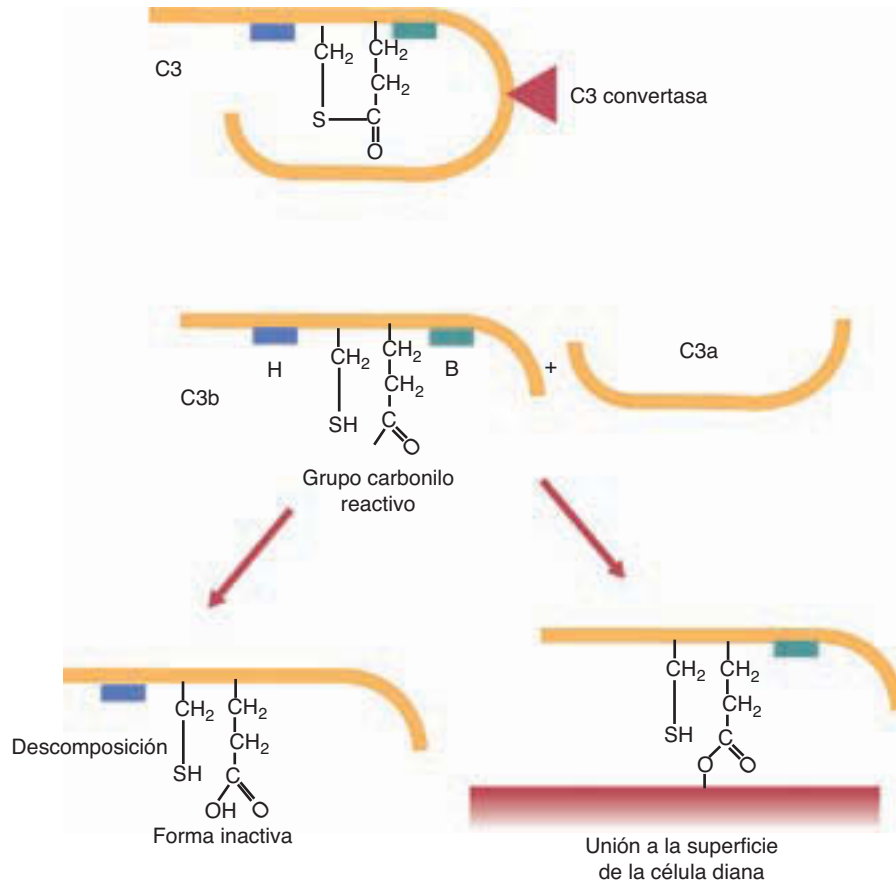


FIGURA 5-4 ■ La activación de C3 implica su escisión por la C3 convertasa. Esta expone un enlace tioéster entre una cisteína y una glutamina. Este enlace se rompe para formar un grupo carbonilo reactivo que permite a la molécula unirse covalentemente (y, por tanto, de forma irreversible) a las superficies de las células diana. La eliminación de C3a también deja al descubierto los sitios de unión para los factores H y B.

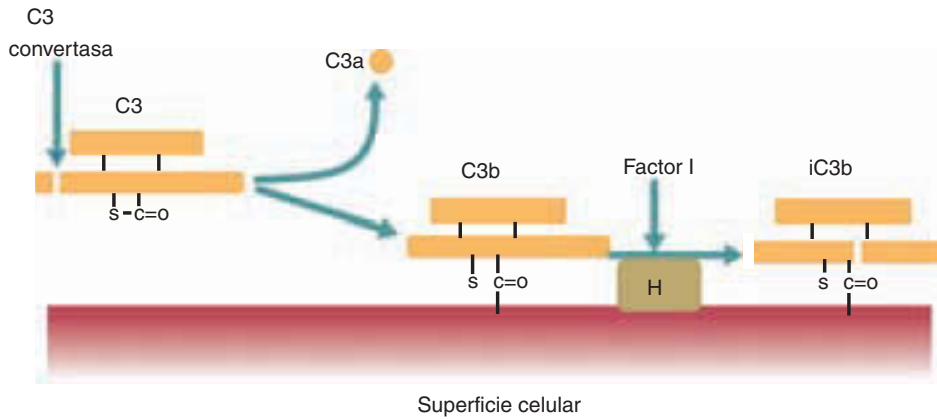


FIGURA 5-5 ■ El C3 se activa por la acción de las C3 convertasas. Estas escinden un pequeño péptido (C3a) y permiten que el componente activo de la molécula (C3b) se una a las superficies celulares. En condiciones normales este C3b se desactiva por la acción de los factores H e I. Sin embargo, el factor H debe ser activado antes por la unión a la superficie. En ausencia de factor H, el factor I no funcionará. En este caso, C3b se conserva y activa la vía terminal del complemento.

individuo sano, los factores H e I destruyen C3b tan rápido como es generado. Por otro lado, sobre las paredes celulares bacterianas, los lipopolisacáridos y otros carbohidratos carecen de ácido siálico, por lo que el factor H no se puede unir a C3b, el factor I es inactivado, y C3b persiste.

El desplegamiento de C3b también expone sitios de unión para otra proteína del complemento llamada factor B, para formar un complejo denominado C3bB. El factor B unido es entonces escindido por la acción de una proteasa llamada factor D, liberando un fragmento soluble denominado Ba y dejando a C3bBb ligado a la

pared bacteriana. El C3bBb ligado es una potente proteasa cuyo sustrato preferente es C3 (por tanto, se designa como la C3 convertasa alternativa). El factor D puede actuar sobre el factor B solo tras su unión a C3b. Esta restricción se denomina modulación por el sustrato, y sucede en diferentes puntos de las rutas del complemento. Se supone que esta restricción asegura que las actividades de las enzimas como el factor D son restringidas a las moléculas adecuadas.

La C3 convertasa alternativa, C3bBb, puede escindir C3, generando más C3b, aunque tiene una vida media de solo 5 minutos. Si otra proteína, llamada factor P (o properdina) se une al complejo para formar C3bBbP, su vida media se extiende a 30 minutos. Puesto que C3b sirve para generar más C3bBbP, el efecto neto de todo esto es que se genera un bucle positivo de retroalimentación cuando las crecientes cantidades de C3b se unen de forma irreversible a la superficie de un agente invasor.

El C3b unido a la superficie también liga otra proteína denominada C5 (fig. 5-6). Una vez que C5 se une a C3b tiene lugar la modulación por el sustrato, y C5 puede ser también escindida por C3bBb (fig. 5-7). Esta enzima genera la liberación de un pequeño péptido denominado C5a, dejando el fragmento grande, C5b, unido a C3b. Esta escisión también expone un sitio en C5b que se puede unir a dos nuevas proteínas, C6 y C7, para formar un complejo multimolecular denominado C5b67 (fig. 5-8), el cual se puede insertar dentro de la membrana celular microbiana, tras lo cual, el complejo ligará una molécula de C8. Finalmente se agregan un total de 12 a 18 moléculas de C9 al complejo C5b678 para formar una estructura tubular llamada el complejo de ataque a la membrana (MAC), que se inserta en el interior de la membrana celular microbiana y perfora un orificio. Si se forma la cantidad suficiente de MAC sobre un organismo, será destruido por lisis osmótica. Estos MAC se pueden ver por microscopia electrónica como estructuras en forma de

anillo sobre la superficie microbiana con una área central electrodensa rodeada por un anillo más claro de poli-C9 (fig. 5-9).

La vía de las lectinas

El segundo mecanismo para activar el sistema del complemento implica la unión de carbohidratos microbianos a las lectinas del suero. Estas lectinas ligadas activarán a las proteasas que desencadenarán la activación del complemento. Al igual que la vía alternativa, se trata de un mecanismo innato de defensa estimulado simplemente por la presencia de paredes celulares bacterianas en el torrente sanguíneo (fig. 5-10).

La lectina de unión a manosa (MBL) del suero se puede unir a manosa o *N*-acetilglucosamina de las paredes celulares microbianas (los carbohidratos como la galactosa o el ácido siálico que se encuentran en las glucoproteínas de los mamíferos no ligan MBL). Así, MBL se puede unir a la superficie de bacterias, hongos, pro-

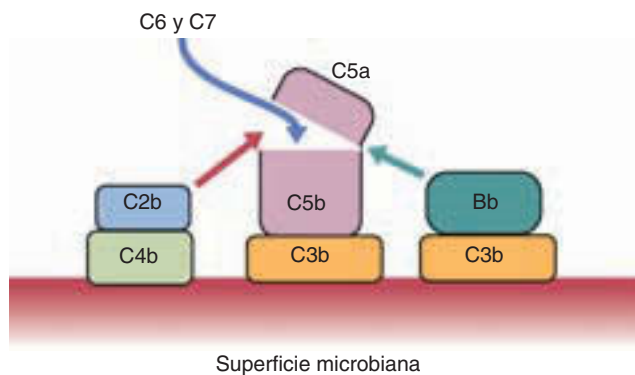


FIGURA 5-6 Las dos C5 convertasas, C4b2b y C3bBb, actúan sobre C5 cuando este está unido a C3b, y escinde un pequeño péptido denominado C5a. De esta forma deja al descubierto un sitio de unión a C6 y C7.

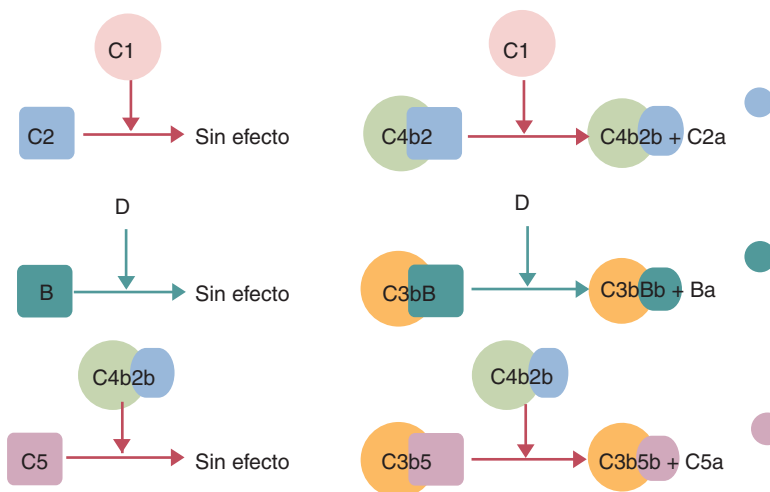


FIGURA 5-7 La modulación del sustrato es una manera de regulación del complemento. La diana para una proteasa no puede ser escindida a menos que primero se una a otra proteína. Ejemplos de la modulación del sustrato son la escisión de los factores C2, B y C5, que únicamente tienen lugar tras su unión a C4, C3 y C3, respectivamente.

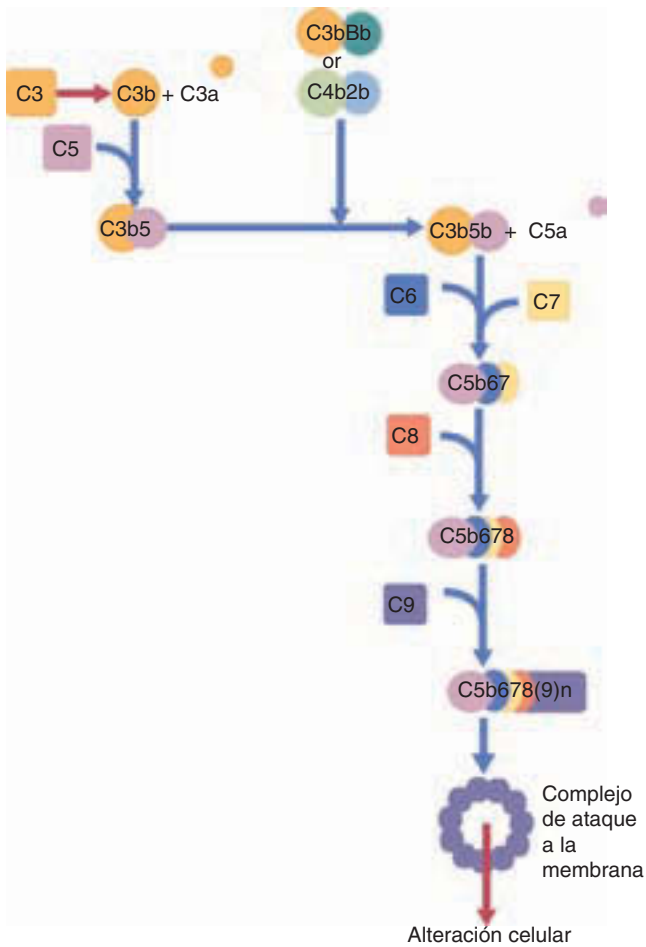


FIGURA 5-8 Fase terminal de la ruta del complemento (complejo de ataque a la membrana). La agregación progresiva de los componentes de esta fase finalmente lleva a la polimerización de C9 y al ensamblaje de un complejo de ataque a la membrana.

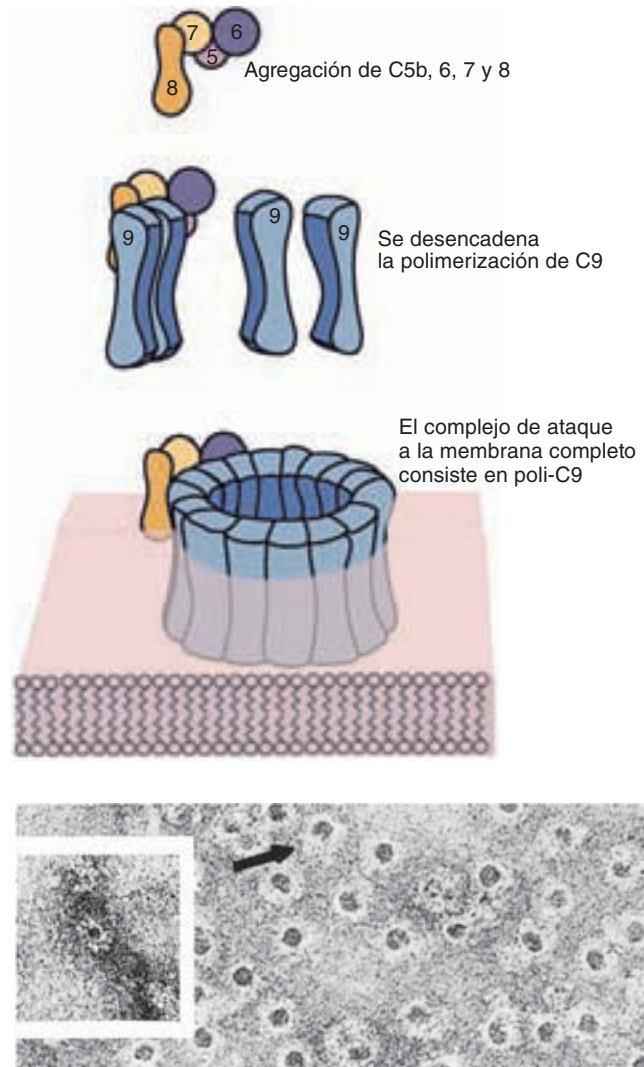


FIGURA 5-9 Formación de poli-C9 en el complejo de ataque a la membrana, y una fotografía al microscopio electrónico de las lesiones ocasionadas por poli-C9 en la membrana de un eritrocito. El recuadro muestra una lesión por el complemento en células de ratón. La flecha señala un posible complejo C5b678. (Tomada de Podack ER, Dennert G: *Nature* 307:442, 1983.)

tozoos parásitos y virus (v. cap. 2). Las ficolinas son otra familia de lectinas que pueden activar la vía de las lectinas mediante las serín proteasas asociadas a MBL (MASP).

Tras unirse a las superficies microbianas, la MBL se combina con la proteasa del suero MASP-2, activándola. Se cree que el mecanismo bioquímico responsable de la activación de MASP-2 es a través de cambios conformacionales ocurridos tras la unión de MBL a los carbohidratos de la superficie microbiana. MASP-2 activada, a su vez, actúa sobre la proteína C4, escindiéndola en C4a y C4b. La eliminación de C4a expone un grupo tioéster en C4b, y genera un grupo carbonilo reactivo que une de forma covalente C4b a la superficie microbiana (v. fig. 5-4). C2 es una glucoproteína que se une a C4b para formar el complejo C4b2, tras lo cual C2 es escindida por MASP-2, generando C4b2b.

El C4b2b ligado a la célula actúa sobre la cadena α de C3 para generar C3a y C3b. Al igual que en la activación de C4, C3 expone su grupo tioéster cuando C3a se libera. Como resultado, las moléculas de C3b también se unen de forma covalente a las superficies que llevan C4b2b.

La activación de C3b por C4b2b es un paso fundamental, ya que cada complejo C4b2b puede activar hasta 200 moléculas de C3, las cuales se unen entonces de manera irreversible a las superficies vecinas. Puesto que las reacciones del sistema del complemento son normalmente confinadas al microambiente cercano a las superficies microbianas, C3 se unirá a estos organismos. El C3b unido puede ligar C5 y escindirlos en C5a y C5b, tras lo cual se completa la ruta del complemento, ocasionando la destrucción del organismo por los MAC, como se ha descrito anteriormente.

La vía de MBL-MASP-2 es antigua, habiendo existido durante al menos 300 millones de años. Aunque en muchos sentidos reproduce la vía alternativa, proporciona otro ejemplo de duplicación de mecanismos para «garantizar» la protección.

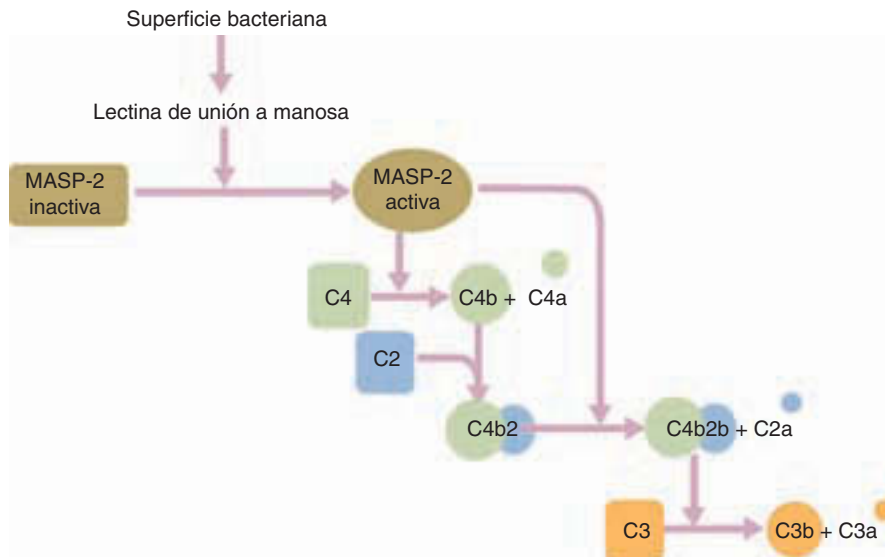


FIGURA 5-10 ■ Activación del complemento por la vía de las lectinas.

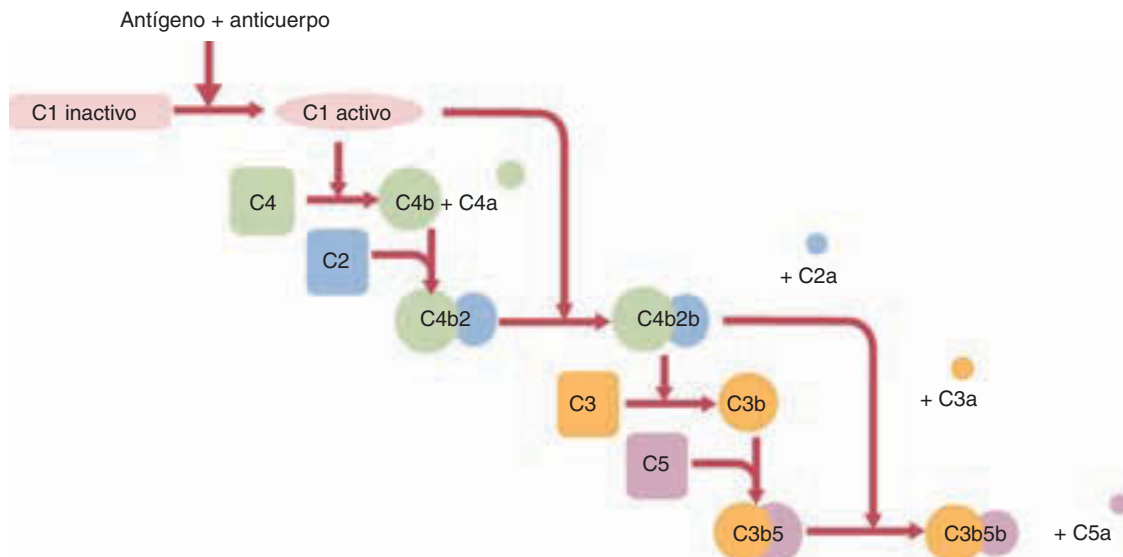


FIGURA 5-11 ■ Elementos básicos de la vía clásica del complemento.

La vía clásica

La vía clásica del complemento (fig. 5-11) se inicia normalmente por la unión de anticuerpos a la superficie de un organismo extraño, por lo que forma parte del sistema inmune adquirido. Por ello, no puede ser desencadenada hasta que se generan los anticuerpos, lo cual sucede entre los siete y diez días tras la infección. No obstante, una vez iniciada, es una vía de activación del complemento muy eficiente. Cuando las moléculas de anticuerpo se unen a un antígeno, cambian su estructura molecular y exponen sitios activos en sus regiones Fc. Si varias moléculas de anticuerpo se unen a un organismo, se expondrán múltiples sitios activos en un área reducida, que desencadenarán la activación del complemento por la vía clásica.

El primer componente de la vía clásica del complemento es un complejo proteico multimolecular llamado C1, formado por tres proteínas (C1q, C1r y C1s) unidas por calcio. C1q parece un látigo de seis hebras cuando se observa al microscopio electrónico (fig. 5-12). Dos moléculas de C1r y dos de C1s forman una estructura en forma de ocho localizada entre las hebras de C1q. C1q es activado cuando los extremos de al menos dos hebras se unen a los sitios de activación del complemento de la región Fc de las inmunoglobulinas. La unión a las inmunoglobulinas (a su vez unidas al antígeno) ocasiona un cambio conformacional en C1q que se transmite a C1r. Como resultado, C1r revela un sitio activo proteolítico que escinde un péptido unido a C1s para transformar esta molécula en una forma enzimáticamente activa. Para activar C1 es necesario que se ha-

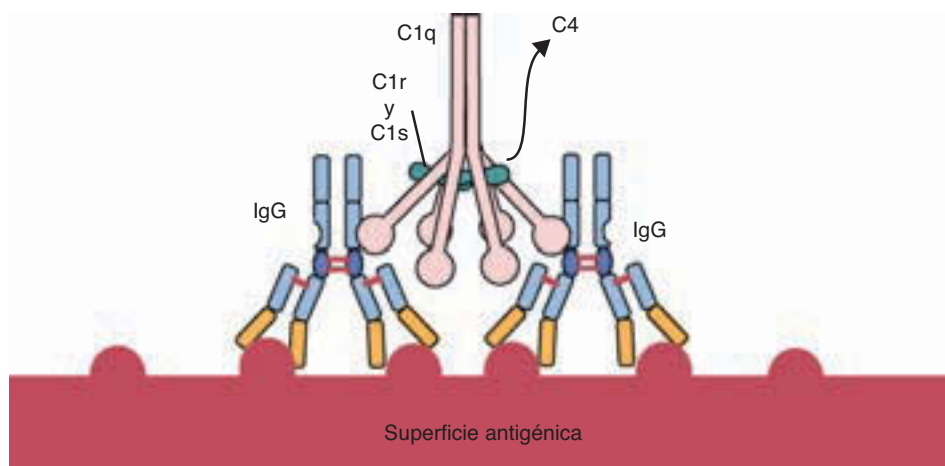


FIGURA 5-12 ■ Estructura de C1 y su papel en la interacción con los anticuerpos para iniciar la vía clásica del complemento.

yan unido al menos una molécula de inmunoglobulina M (IgM) o dos moléculas de IgG al antígeno. La explicación a esto reside en que la IgM facilita dos sitios cercanos de activación del complemento, mientras que el mismo efecto solo se consigue cuando dos moléculas de IgG se localizan muy próximas. Por este motivo, la IgG es mucho menos eficiente que la IgM a la hora de activar la vía clásica. C1 puede ser activado también directamente por algunos virus o por bacterias como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

El C1s activado escinde C4 en C4a y C4b, tras lo cual C2 se une a C4 para formar C4b2. Entonces, el C1s activado escinde el C2 ligado generando un pequeño péptido, C2a, y C4b2b. C1s no puede actuar sobre C2 soluble, sino que C2 debe unirse primero a C4 antes de ser escindido (otro ejemplo de modulación por el sustrato). El complejo C4b2b, como se ha descrito antes, es una potente proteasa que escinde C3, por lo que se conoce como la convertasa de C3 clásica. El C3b generado de esta manera liga y activa C5. Las reacciones posteriores llevan a la formación del MAC y la destrucción microbiana.

La estrecha relación entre la vía de las lectinas y la vía clásica se muestra por la observación de que algunas lectinas pueden también activar la vía clásica. Por ejemplo, la lectina SIGN (*specific intracellular adhesion molecule-grabbing nonintegrin*)-R1, que se encuentra en la superficie de los macrófagos, se une a bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, adquiriendo así la capacidad para activar C1 y desencadenar la vía clásica directamente.

REGULACIÓN DEL COMPLEMENTO

Las consecuencias de la activación del complemento son tan importantes y potencialmente peligrosas que todas las vías de activación deben ser cuidadosamente controladas por proteínas reguladoras (fig. 5-13).

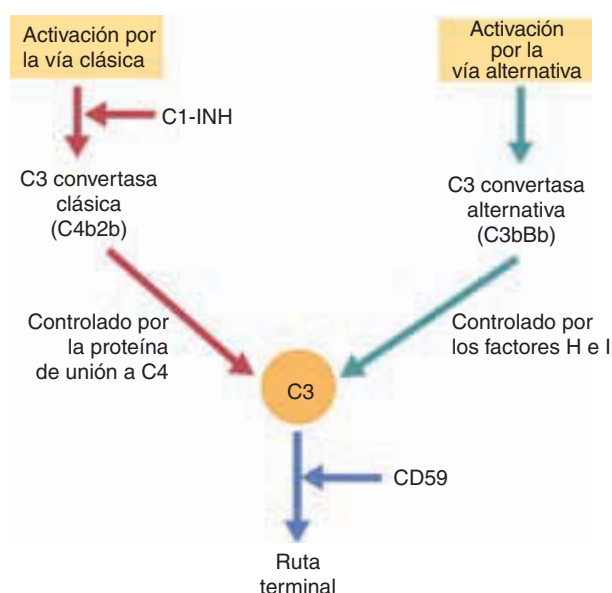


FIGURA 5-13 ■ Mecanismos básicos de control del sistema del complemento.

El regulador más importante de la vía clásica es el inactivador de C1 (C1-IHN). C1-IHN bloquea las actividades de C1r y C1s activos. Otras proteínas reguladoras controlan las actividades de las C3 y C5 convertasas. Por ejemplo, CD55, o factor de aceleración de la descomposición, es una glucoproteína que se expresa en la superficie de los glóbulos rojos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas y células endoteliales. CD55 se une a las convertasas y acelera su descomposición. Su función es proteger las células normales del ataque del complemento. Otras proteínas que aceleran la degradación de las convertasas son el factor H y la proteína de unión a C4 (C4BP) que se encuentran en el plasma, y CD35 (CR1) y CD46 de algunas membranas celulares. El control del complejo C56789 está mediado por tres glucoproteínas: vitronectina, clusterina y, la más importante, CD59 (pro-

tectina). Todas ellas inhiben la inserción de C5b6789 y la polimerización de C9 en las membranas de las células normales.

Receptores del complemento

Se han identificado cinco receptores de superficie celular para C3 o sus fragmentos, denominados CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11a/CD18), CR4 (CD11b/CD18) y CR1g.

CR1 se une a C3b y a C4b, así como al producto de la descomposición de C3b, iC3b. La presencia de CR1 se ha descrito en los glóbulos rojos de primates, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, linfocitos B y algunos linfocitos T. El CR1 de los glóbulos rojos representa el 90% de todo el CR1 de la sangre. En los primates, CR1 elimina los complejos inmunes de la circulación: los complejos inmunes se unen a CR1 sobre los glóbulos rojos, y estas células recubiertas son entonces eliminadas en el hígado y el bazo (v. cap. 27). Las deficiencias en componentes del complemento o sus receptores pueden permitir que los complejos inmunes circulantes se acumulen en órganos como el riñón y causar un daño tisular. Por ejemplo, algunos pacientes con la enfermedad autoinmune lupus eritematoso sistémico tienen una deficiencia en CR1, por lo que son incapaces de eliminar eficazmente esos complejos inmunes. Los perros deficientes en C3 desarrollan lesiones en el riñón mediadas por inmunocomplejos por la misma razón.

CR2 (CD21), detectado en la mayoría de los linfocitos B, se une al fragmento de la degradación de C3 llamado C3d. Este receptor de superficie celular forma un complejo con CD19 que regula las respuestas de los linfocitos B (v. cap. 13, fig. 13-10). Para responder a los antígenos de forma óptima, los linfocitos B requieren la estimulación por C3d que actúa mediante CR2.

CR3 (CD11a/CD18) es una integrina que liga iC3b. Se encuentra en macrófagos, neutrófilos y células NK naturales. En los seres humanos, ganado bovino y perros se ha descrito una deficiencia genética en CR3 (deficiencia en la adherencia de leucocitos), por la que los individuos afectados experimentan graves infecciones recurrentes (v. cap. 34).

CR4 (CD11c/CD18) es otra integrina detectada en neutrófilos, linfocitos T, células NK, algunas plaquetas y macrófagos. Se une a los fragmentos de la degradación de C3.

CR1g se expresa en macrófagos tisulares, incluyendo las células de Kupffer del hígado. Tiene afinidad por C3b e iC3b, y es un receptor para la opsonización dependiente de C3 de los patógenos de transmisión sanguínea.

OTRAS CONSECUENCIAS DE LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Mientras la destrucción microbiana debida a la lisis mediada por MAC es la actividad más obvia del sistema del

complemento, sus efectos protectores van más allá de esto, contribuyendo a las defensas orgánicas en diversas maneras.

Opsonización

La unión de C3b y C4b de manera covalente a la superficie microbiana implica que esta quede marcada como extraña para ser reconocida por las células fagocíticas, actuando como potentes y eficaces opsoninas. Las células fagocíticas poseen CR1, mientras que los macrófagos tisulares tienen CR1g. Así, los microorganismos recubiertos por C3 se unen fuertemente a estas células y sufren fagocitosis de tipo II (v. cap. 3). Si, por alguna razón, estos microorganismos no pueden ser ingeridos, entonces los neutrófilos pueden secretar sus enzimas lisosomales y oxidantes al espacio extracelular circundante. Estas moléculas causan inflamación y daño tisular, una reacción clasificada como hipersensibilidad de tipo III (v. cap. 27).

Quimiotaxis

El sistema del complemento es el principal contribuyente a la inflamación aguda. Por ejemplo, la activación del sistema del complemento por cualquiera de las vías genera potentes péptidos quimiotácticos, incluyendo C5a y C5b67 (tabla 5-2). C5b67 es quimiotáctico para los neutrófilos y eosinófilos, mientras que C5a atrae no solo a neutrófilos y eosinófilos, sino también a macrófagos y basófilos. Cuando C5a atrae a los neutrófilos estimula su estallido respiratorio y regula positivamente la expresión de CR1 e integrina.

Inflamación

Los pequeños péptidos C3a y C5a causan inflamación aguda cuando se inoculan en la piel. Estas moléculas han sido designadas como anafilotoxinas porque producen la desgranulación de los mastocitos y estimulan a las plaquetas a liberar las moléculas vasoactivas histamina y serotonina. Incrementan la permeabilidad vascular, causando la liberación de las enzimas lisosomales de los neutrófilos y de tromboxano a partir de los macrófagos (fig. 5-14). C3a y su derivado inactivado C3a-des Arg son

Tabla 5-2 Factores quimiotácticos derivados del complemento

Factor	Diana
C3a	Eosinófilos
C5a	Neutrófilos, eosinófilos, macrófagos
C567	Neutrófilos, eosinófilos
Bb	Neutrófilos
C3e	Promueve la leucocitosis

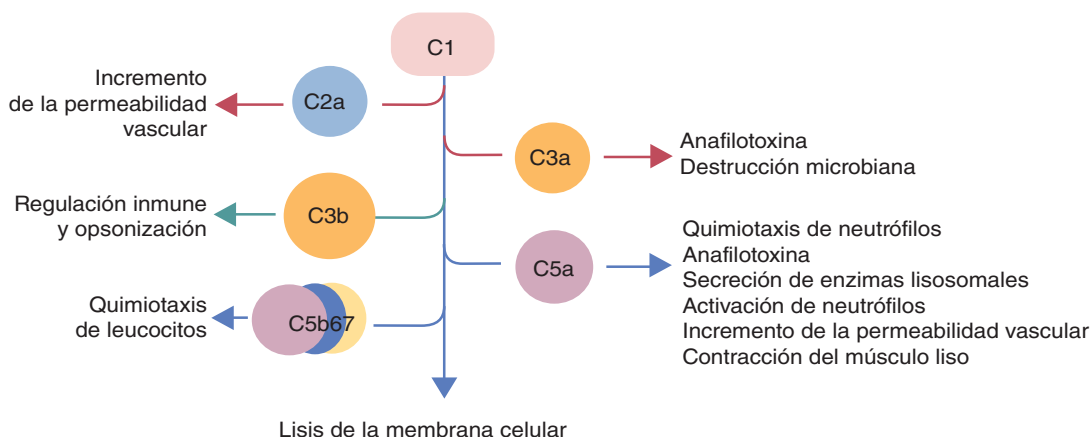


FIGURA 5-14 ■ Algunas de las consecuencias biológicas de la activación del complemento.

péptidos antibacterianos. El primero es un eficaz destructor de *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus pyogenes*, que parece actuar mediante la alteración de las membranas bacterianas, por lo que se asemeja a las defensinas y otros péptidos antimicrobianos, y proporciona un mecanismo adicional por el cual el sistema del complemento contribuye a la inmunidad innata.

Regulación inmune

El complemento regula la formación de anticuerpos mediante C3d unido al antígeno. Cuando un antígeno se une a un receptor de linfocito B, las moléculas de C3d en su superficie se unen a los complejos CD21/CD19 de la superficie del linfocito (recuérdese que varios cientos de moléculas de C3 se pueden depositar sobre el antígeno como resultado de la actividad de la C3 convertasa). La activación del complejo CD21/CD19 envía una señal que potencia significativamente la señalización del receptor del linfocito B y es una ruta de coestimulación importantísima para los linfocitos B maduros. Así, el descenso en la concentración de C3 se asocia con respuestas primarias de anticuerpos disminuidas.

El recubrimiento de los antígenos con C3d también permite que se unan a CR2 en las células dendríticas, influyendo en el procesamiento de los antígenos, por lo que la ausencia de C3 implica que los complejos inmunes no se localicen en las células dendríticas foliculares de los centros germinales.

GENES DEL COMPLEMENTO

Los genes que codifican las proteínas del complemento están diseminados por todo el genoma. Sin embargo, se han identificado dos grupos de genes principales. Los genes que codifican C4, C2 y factor B están agrupados en

la región del complejo mayor de histocompatibilidad de clase III; los genes que codifican C4BP, CD55, CD35, CD21, CD46 y factor H están ligados en el grupo RCA (regulación de la activación del complemento).

Los componentes del complemento, como otras proteínas, pueden presentarse en varias formas alélicas, variando el número de estas en función de los componentes y de la especie animal. Por ejemplo, el factor H bovino tiene tres alotipos, el C3 equino tiene seis y el C3 canino dos. El C6 canino presenta siete alotipos y el porcino 14. Se han identificado once alotipos del C7 canino, mientras que el C4 canino tiene al menos cinco. Hay una asociación entre el alotipo C4-4, los bajos niveles séricos de C4, y el desarrollo de una poliartritis autoinmune en perros. Los C4 felino y equino tienen cada uno al menos cuatro alotipos.

DEFICIENCIAS EN EL COMPLEMENTO

Deficiencia de C3 en el perro

Debido a que el sistema del complemento es un mecanismo de defensa esencial, las deficiencias en el complemento aumentan la susceptibilidad a la infección. La más grave de estas enfermedades se da en individuos deficientes en C3. Por ejemplo, se ha descrito una colonia de Brittany Spaniels con una deficiencia autosómica recesiva en C3 (fig. 5-15). Los perros homocigotos para este rasgo no tienen C3 detectable, en tanto que los animales heterocigotos presentan niveles de C3 aproximadamente la mitad de lo normal, aunque los animales heterocigotos son clínicamente normales. Los animales homocigotos (deficientes) presentan niveles más bajos de IgG de lo normal, y su capacidad para producir anticuerpos contra antígenos definidos es reducida. Los perros tienden a generar más IgM y menos IgG. Sufren infecciones recurrentes, neumonía, piómetra e infección

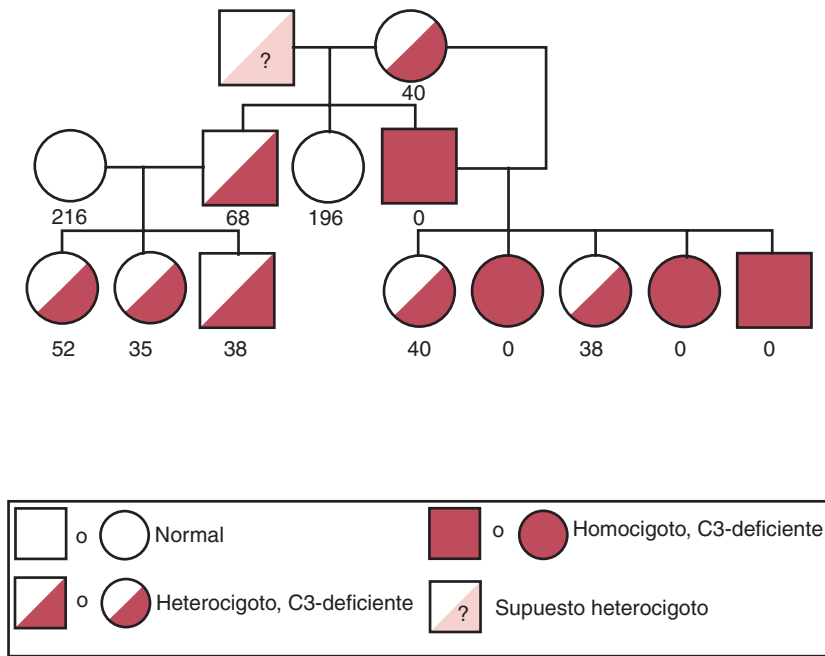


FIGURA 5-15 ■ Herencia de una deficiencia en C3 en una colonia de Brittany Spaniels. El número bajo cada círculo o cuadrado representa el nivel de C3 del animal en forma de porcentaje de un suero estándar de referencia. El nivel medio en perros sanos fue 126 (los cuadrados representan a los machos, los círculos a las hembras). (Tomada de Winkelstein JA, Cork LC, Griffin DE y cols.: *Science* 212:1169-1170, 1981.)

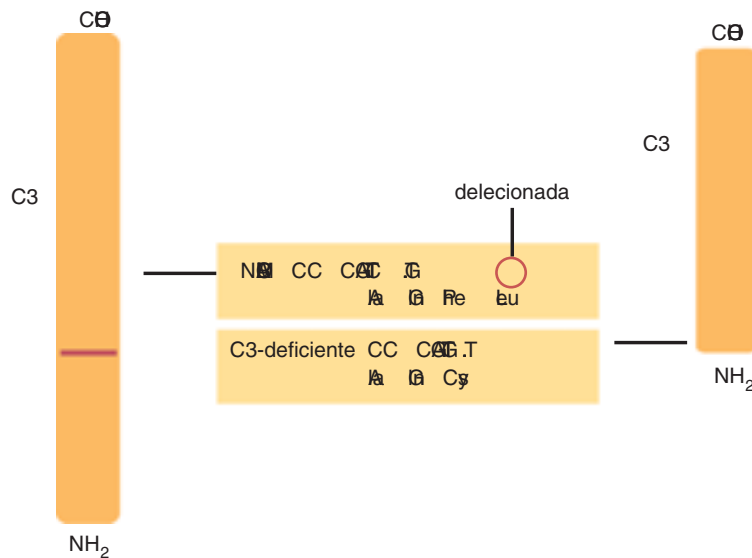


FIGURA 5-16 ■ Mutación que ocasiona la deficiencia de C3 en perros.

nes de las heridas, siendo los principales microorganismos implicados *Clostridium*, *Pseudomonas*, *E. coli* y *Klebsiella*. Algunos perros afectados desarrollan amiloidosis, y muchos de ellos pueden presentar una enfermedad renal inmune mediada por inmunocomplejos (v. cap. 27). La mutación responsable de esta deficiencia (delección de un residuo de citosina) acorta la cadena de C3 como resultado de un desplazamiento en el marco de lectura y la generación de un codón de terminación prematuro (fig. 5-16).

Deficiencia de factor H en el cerdo

El factor H es un componente crucial de la vía alternativa del complemento. Normalmente inactiva C3b tan pronto como se genera, evitando así la excesiva activación de la vía alternativa. Si un animal no es capaz de producir factor H, C3b se generará de una manera incontrolada. La deficiencia en el factor H se ha identificado como un carácter autosómico recesivo en cerdos Yorkshire. Los lechones afectados están sanos cuando

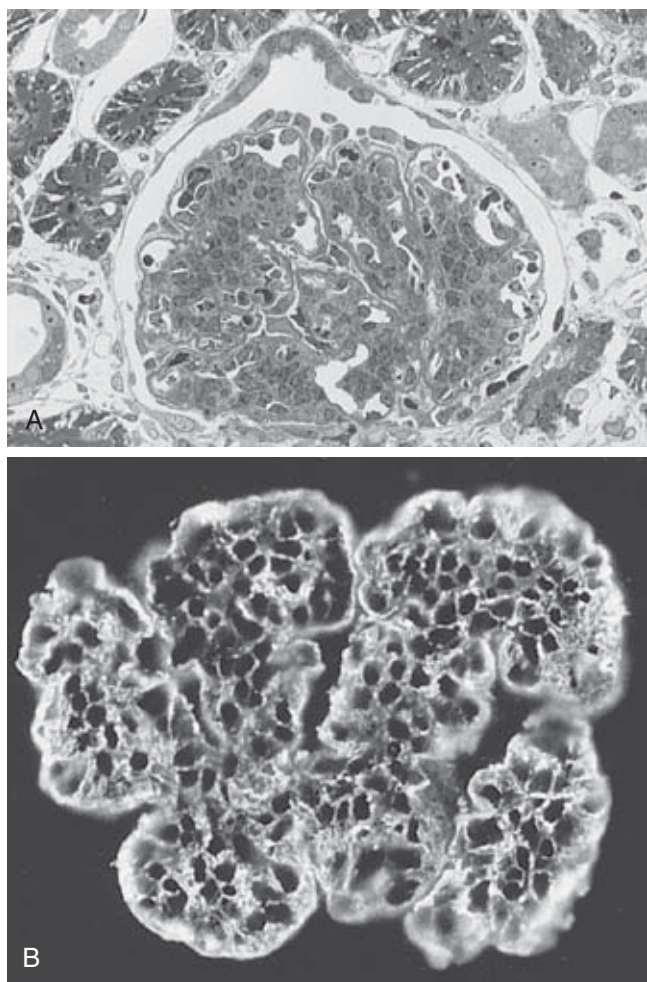


FIGURA 5-17 ■ **A**, Corte fino del glomérulo de un lechón con deficiencia en factor H. Obsérvese el engrosamiento de la membrana basal y el incremento en el número de células mesangiales, de la que proviene la denominación de *glomerulonefritis membranoproliferativa*. **B**, Fotografía al microscopio de una prueba de inmunofluorescencia en otro glomérulo de un lechón deficiente en factor H, utilizando una tinción con anti-C3 fluorescente. El brillo fluorescente indica la presencia de depósitos de C3 en este glomérulo. Compárese esta figura con la figura 27-10 del capítulo 27. (**A**, Por cortesía de Johan H. Jansen; **B**, tomada de Jansen JH, Hogasen K, Mollnes TE: *Am J Pathol* 143:1356-1365, 1993.)

nacen, y se desarrollan normalmente durante cuatro semanas. Sin embargo, con el tiempo dejan de crecer, aparecen anémicos y mueren por un fallo renal.

En la autopsia se aprecian múltiples hemorragias petequiales en la superficie de los riñones, acompañadas de una atrofia de las papilas renales. Al microscopio óptico se observan alteraciones en los glomérulos renales, como proliferación de las células mesangiales y engrosamiento de las membranas basales de los capilares (fig. 5-17). El microscopio electrónico revela extensos depósitos electrodensos intramembranosos en el interior de las membranas basales glomerulares (fig. 5-18). Este es un típico caso de glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II, o enfermedad de depósitos densos (v. cap. 27). La inmunofluorescencia indirecta demuestra la presencia masiva de depósitos de C3 (pero no inmunoglobulinas)

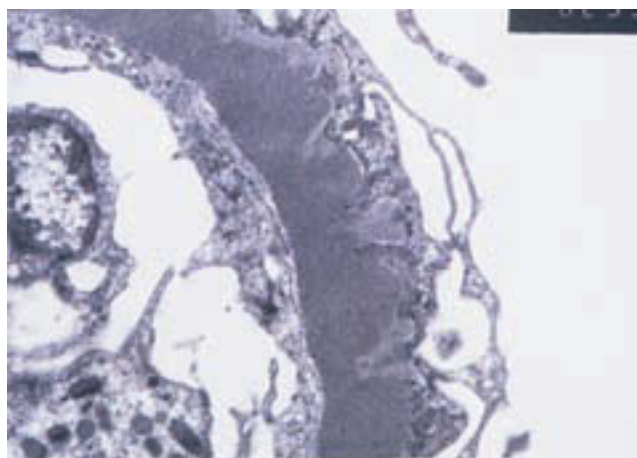


FIGURA 5-18 ■ Fotografía al microscopio electrónico que muestra depósitos densos intramembranosos en el glomérulo de un lechón con deficiencia en el factor H. (Tomada de Jansen JH: *APMIS* 101:281-289, 1993.)

en las membranas basales. C3 se puede encontrar en los glomérulos antes del nacimiento, pero los cambios morfológicos (proliferación mesangial y depósitos densos intramembranosos) nunca se observan antes de los cinco días de edad. Estos cerdos no tienen C3 en el plasma. Los lechones nefríticos son casi totalmente deficientes en factor H (el 2% de los niveles normales), mientras que los heterocigotos muestran niveles la mitad de lo normal. Si se repone el factor H mediante transfusiones de plasma, se puede ralentizar el progreso de la enfermedad, incrementándose la supervivencia de los lechones. Puesto que los heterocigotos pueden detectarse fácilmente mediante la cuantificación del C3 plasmático, esta enfermedad puede ser erradicada de las piaras afectadas.

Otras deficiencias en el complemento

La deficiencia en MBL se ha descrito en niños, a los que ocasiona un aumento de la susceptibilidad a las infecciones. Todavía no se ha descrito en animales domésticos. En contraste con los graves efectos de una deficiencia en C3, las deficiencias congénitas en otros componentes del complemento en animales de laboratorio o en seres humanos no son necesariamente letales. Así, se han identificado individuos con deficiencias en C6 o C7 que estaban bastante sanos, y se han descrito cerdos deficientes en C6 aparentemente sanos. La falta de efectos apreciables de estas deficiencias sugiere que la fase terminal de la vía del complemento produce la lisis de los microorganismos, pero puede no ser biológicamente esencial.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Acierno MJ, Labato MA, Stern LC, et al: Serum concentrations of the third component of complement in healthy dogs and dogs with protein-losing nephropathy. *Am J Vet Res* 67:1105-1109, 2006.

- Ameratunga R, Winkelstein JA, Brody L, et al: Molecular analysis of the third component of canine complement (C3) and identification of the mutation responsible for hereditary canine C3 deficiency, *J Immunol* 160:2824-2830, 1998.
- Carroll MC: The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity, *Annu Rev Immunol* 16:545-568, 1998.
- Day MJ, Kay PM, Clark WT, et al: Complement C4 allotype association with and serum C4 concentration in an autoimmune disease in a dog, *Clin Immunol Immunopathol* 35:85-91, 1985.
- DiScipio R: The relationship between polymerization of complement component C9 and membrane channel formation, *J Immunol* 147:4239-4247, 1991.
- Fujita T: Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity, *Nat Rev Immunol* 2:346-386, 2002.
- Høgåsen K, Jansen JH, Molines T, et al: Hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II is caused by factor H deficiency, *J Clin Invest* 95:1054-1061, 1995.
- Hourcade D, Holers VM, Atkinson JP: The regulators of complement activation (RCA) gene cluster, *Adv Immunol* 45:381-416, 1989.
- Jansen JH, Høgåsen K, Grøndahl AM: Porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II: an autosomal recessive deficiency of factor H, *Vet Rec* 137:240-244, 1995.
- Jansen JH, Høgåsen K, Molines TE: Extensive complement activation in hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II (porcine dense deposit disease), *Am J Pathol* 143:1356-1365, 1993.
- Lublin DM, Atkinson JP: Decay-accelerating factor: biochemistry, molecular biology, and functions, *Annu Rev Immunol* 7:35-58, 1989.
- Matsushita M, Fujita T: Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s-like serine protease, *J Exp Med* 176:1497-1502, 1992.
- Menger M, Aston WP: Isolation and characterization of the third component of bovine complement, *Vet Immunol Immunopathol* 10:317-331, 1985.
- Molina H, Kinoshita T, Inoue K, et al: A molecular and immunological characterization of mouse CR2: evidence for a single gene model of mouse complement receptors 1 and 2, *J Immunol* 145: 2974-2983, 1990.
- Morgan BP: *Complement: clinical aspects and relevance to disease*, London, 1990, Academic Press.
- Muller-Eberhard HJ: The membrane attack complex of complement, *Annu Rev Immunol* 4:503-528, 1986.
- Nielsen CH, Fischer EM, Leslie RGQ: The role of complement in the acquired immune response, *Immunology* 100:4-12, 2000.
- Nordahl EA, Rydengard V, Nyberg P, et al: Activation of the complement system generates antibacterial peptides, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:16879-16884, 2004.
- O'Neil KM, Ochs HD, Heller SR, et al: Role of C3 in humoral immunity: defective antibody formation in C3-deficient dogs, *J Immunol* 140:1939-1945, 1988.
- Sahu A, Lambris JD: Structure and biology of complement protein C3, a connecting link between innate and acquired immunity, *Immunol Rev* 180:35-48, 2001.
- Shibata T, Akita T, Abe T: Genetic polymorphism of the sixth component of complement (C6) in the pig, *Anim Genet* 24:97-100, 1993.
- Van den Berg CW, Harrison RA, Morgan BP: The sheep analogue of human CD59: purification and characterization of its complement inhibitory activity, *Immunology* 78:349-357, 1993.
- Walport MJ: Complement, *N Engl J Med* 344:1140-1144, 2001.

SEÑALIZACIÓN CELULAR: LAS CITOQUINAS Y SUS RECEPTORES

NOMENCLATURA DE LAS CITOQUINAS, 71
FUNCIONES DE LAS CITOQUINAS, 71
ESTRUCTURA DE LAS CITOQUINAS, 72
RECEPTORES DE LAS CITOQUINAS, 73
 Familias funcionales, 74
REGULACIÓN DE LAS CITOQUINAS, 75

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES, 75
 Rutas de transducción de señales, 76
La ruta de NF- κ B, 76
La ruta de NF-AT, 77
La ruta de JAK-STAT, 78
TRANSCRIPCIÓN DE GENES, 79

PUNTOS CLAVE

- Las respuestas inmunes se desarrollan como resultado de las interacciones entre las diferentes poblaciones celulares.
- Las células interactúan al secretar moléculas de señalización, tales como citoquinas y hormonas.
- Estas moléculas de señalización se unen a receptores específicos en las células diana.
- Cuando las moléculas de señalización se unen a estos receptores alteran el comportamiento celular a través de un proceso denominado «transducción de señales», generándose factores de transcripción.
- Las células alteran su comportamiento y secretan nuevas citoquinas como resultado de la transcripción génica.

El sistema inmune funciona a través de muchos tipos celulares diferentes, emitiendo y recibiendo mensajes que se envían en forma de señales químicas. Las moléculas secretadas por una célula llegan a otra, donde se unen a receptores en su superficie. Al recibir estas señales a través de los receptores apropiados, las células diana son estimuladas para realizar una función concreta. Se les puede informar para que se dividan o que cesen de dividirse, estimular para que secreten sus propias moléculas de señalización, o incluso ordenar que se suiciden. Cada célula vive constantemente en un ambiente donde está expuesta a muchas moléculas de señalización diferentes, que debe integrar de alguna forma y responder adecuadamente. En este capítulo se revisan las moléculas de señaliza-

ción secretadas por células, los receptores que reconocen estas señales, y la forma en la que la célula receptora interpreta las señales recibidas. Es importante señalar que otros sistemas orgánicos reciben muchos mensajes a través del sistema nervioso. Aunque los nervios indudablemente conectan con células del sistema inmune (v. cap. 10) y regulan determinados aspectos de la inmunidad, parece ser una ruta relativamente irrelevante comparada con la señalización a través de mediadores solubles.

Las células del sistema inmune secretan varios cientos de proteínas diferentes que regulan las respuestas inmunes mediante la comunicación entre las células. Estas proteínas se denominan «citoquinas» (cuadro 6-1). Las citoquinas se diferencian de las hormonas convencionales en varios aspectos importantes. En primer lugar, a diferencia de las hormonas clásicas, que tienden a afectar a una única diana, las citoquinas afectan a muchos tipos celulares diferentes. En segundo lugar, las células del sistema inmune rara vez secretan una única citoquina. Por ejemplo, los macrófagos secretan al menos cinco interleuquinas distintas (interleuquina-1 [IL-1], IL-6, IL-12, IL-18), así como factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). En tercer lugar, las citoquinas son «redundantes» en sus actividades biológicas, en el sentido de que muchas citoquinas diferentes tienen efectos similares. Por ejemplo, IL-1, TNF- α , TNF- β , IL-6, *high mobility group box protein-1* (HMGB1) y la quimioquina CCL-3 actúan en el cerebro para producir fiebre. Esta complejidad ha dado lugar al concepto de red de citoquinas, una red de señales que conectan todos los tipos celulares del sistema inmune, mediada por mezclas muy complejas de citoquinas.

Cuadro 6-1**Propiedades de las citoquinas**

- Proteínas de vida corta
- Gran diversidad de estructuras y de receptores
- Pueden actuar a nivel local y/o sistémico
- Pleiotrópicas: afectan a muchas células diferentes
- Redundantes: exhiben funciones biológicas solapantes
- Reguladas cuidadosamente
- Tóxicas en elevadas concentraciones

Cuadro 6-2**Nomenclatura de las citoquinas**

La denominación de las citoquinas es responsabilidad del Subcomité de Nomenclatura de Interleuquinas de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología. La denominación se ha basado en el origen y estructura de cada citoquina, así como en los efectos sobre la función de los leucocitos. Desafortunadamente, el comité de nomenclatura de genes de la Organización del Genoma Humano ha asignado nombres de interleuquinas a moléculas, basándose solo en la similitud de secuencia con otras interleuquinas. El resultado ha sido un auge de duplicaciones y errores en la nomenclatura. Por ejemplo, varias proteínas diferentes han recibido el nombre de interleuquina-25 (IL-25). Esto ha conducido a tanta confusión que el nombre IL-25 no se emplea ya. El número de «interleuquinas» descritas ha crecido rápidamente, aunque su significado biológico permanece bastante desconocido.

NOMENCLATURA DE LAS CITOQUINAS

La nomenclatura de las citoquinas no se basa en una relación sistemática entre ellas. Muchas se denominaron inicialmente aludiendo a su origen celular, o al ensayo biológico utilizado para identificarlas (cuadro 6-2).

Las interleuquinas son citoquinas que median la señalización entre los linfocitos y otros leucocitos. Se numeran secuencialmente siguiendo el orden de su descubrimiento. Dado que su definición es tan poco concreta, las interleuquinas son una mezcla heterogénea de proteínas con poco en común excepto su nombre. Hasta 2007 se habían descrito 34 interleuquinas diferentes. Como cabe esperar, sabemos mucho de algunas de estas moléculas, y muy poco de otras. De igual forma, algunas son críticas para el desarrollo de la respuesta inmune, mientras que otras parecen ser mucho menos importantes.

Los interferones son citoquinas producidas en respuesta a la infección vírica o a la estimulación inmu-

nológica. Su nombre se deriva del hecho de que interfieren con el ARN vírico y con la síntesis de proteínas de los virus, de forma que bloquean su replicación. Hay dos tipos principales de interferón. Los interferones de tipo I más importantes son el interferón- α (IFN- α) y el interferón- β (IFN- β). Solo hay un interferón de tipo II, denominado interferón- γ (IFN- γ). Los interferones de tipo I tienen principalmente un papel antivírico, siendo su papel inmunorregulador secundario, al contrario que los interferones de tipo II, tales como el IFN- γ . Muchos interferones de tipo I también desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la gestación.

Los TNF son citoquinas secretadas por los macrófagos y por los linfocitos T. Como sugiere su nombre, pueden destruir células tumorales, a pesar de que esta no es su función principal. Así, el TNF- α es el mediador clave de la inflamación aguda. Los TNF pertenecen a una familia de citoquinas relacionadas, la superfamilia del TNF, implicada en la regulación y en la inflamación. Otros miembros importantes de la superfamilia del TNF incluyen el CD178 (también denominado CD95L o ligando de Fas; v. cap. 16), y el CD154 (ligando de CD40).

Muchas citoquinas funcionan como factores del crecimiento (o factores estimuladores de colonias) y controlan la producción de leucocitos al regular las actividades de las células madre. De esta forma garantizan que el organismo tenga suficiente aporte de células para defenderse.

Las quimioquinas son una familia de al menos 50 proteínas pequeñas que ejercen un papel importante en la circulación y migración de leucocitos, especialmente durante la inflamación, funcionando como factores quimiotácticos y activadores de leucocitos. Un ejemplo típico de quimioquina es el CXCL8 (también conocido como IL-8). Las quimioquinas se describen con detalle en el capítulo 2.

FUNCIONES DE LAS CITOQUINAS

Las citoquinas se producen en respuesta a muchos estímulos diferentes, los más importantes de los cuales son los antígenos que actúan a través de los receptores de antígeno de los linfocitos T o B, los complejos antígeno-anticuerpo que actúan sobre los receptores de anticuerpos (FcR), y los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), tales como los lipopolisacáridos, que actúan a través de los receptores de tipo Toll (TLR) (fig. 6-1).

Las citoquinas actúan en muchas células diana diferentes. Por ejemplo, pueden unirse a receptores en la célula que las produjo y así tener un efecto autocrino. Por otra parte, pueden unirse solo a receptores en células vecinas (lo que se conoce como efecto paracrino). Algunas citoquinas pueden diseminarse por el organismo, afectando a células diana distantes y así tener un efecto endocrino (fig. 6-2).

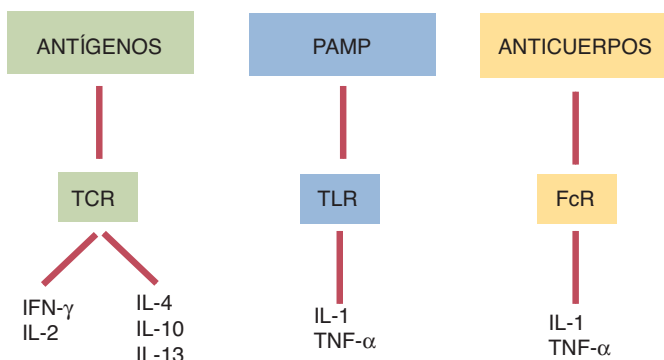


FIGURA 6-1 ■ Tres de las reacciones más importantes que inician la liberación de citoquinas son: la combinación de antígenos con sus receptores en los linfocitos T y B, la combinación de patrones moleculares asociados a patógenos (*PAMP*) con los receptores de tipo Toll (*TLR*) y la combinación de anticuerpos con sus receptores Fc (*FcR*).

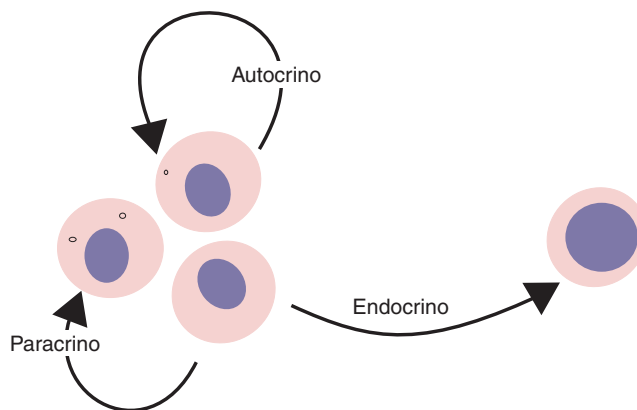


FIGURA 6-2 ■ Diferencias entre los efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos. Las citoquinas se distinguen de las hormonas en que la mayoría de sus efectos son autocrinos o paracrinos, mientras que las hormonas actúan en células distantes de forma endocrina.

Tabla 6-1 Clasificación molecular de las citoquinas

Familias estructurales	Estructura	Ejemplos
Grupo 1	Cuatro hélices α enrolladas	IL-2, -3, -4, -5, -6, -7, -9, -11, -13, -15, -21, -23, -30; GM-CSF, eritropoyetina, G-CSF, prolactina, leptina
	Subfamilia del interferón	IFN- α/β , IFN- γ
	Subfamilia de la interleuquina-10	IL-10, -19, -20, -22, -24, -26
Grupo 2	Láminas β	TNF, TGF- β , IL-1 α , IL-1 β , IL-18
Grupo 3	Hélices α y láminas β	Quimioquinas
Grupo 4	Mezcla de motivos	IL-12
Sin agrupar	Estructuras singulares	IL-17A-F, IL-14, IL-16

Cuando las citoquinas se unen a los receptores en las células diana se modifica el comportamiento de estas. Pueden inducir que la célula diana se divida o se diferencie o pueden estimular la producción de nuevas proteínas. También pueden inhibir estos efectos al impedir la división, la diferenciación o la síntesis de más proteínas. La mayoría de las citoquinas actúan sobre muchos tipos celulares diferentes, produciendo incluso diferentes respuestas en cada uno, una característica que se denomina «pleiotropía». Por el contrario, muchas citoquinas diferentes pueden actuar sobre una única diana, lo que se conoce como «redundancia». Por ejemplo, las IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6 afectan a la función de los linfocitos B. Algunas citoquinas funcionan mejor cuando actúan junto con otras citoquinas en un proceso denominado «sinergia». Por ejemplo, la combinación de IL-4 e IL-5 estimula a los linfocitos B para que sinteticen inmunoglobulina E (IgE) y así inician una respuesta alérgica. La sinergia también puede ocurrir en secuencia cuando, por ejemplo, una citoquina induce a la célula diana a que exprese el receptor de otra citoquina. Finalmente, algunas citoquinas tienen efectos opuestos y así pueden antagonizar los efectos de otras. El mejor ejemplo es el antagonismo mutuo entre la IL-4 y el IFN- γ .

ESTRUCTURA DE LAS CITOQUINAS

Las citoquinas son proteínas que poseen diferentes estructuras. No obstante, se pueden clasificar en distintas familias estructurales (tabla 6-1).

Las citoquinas de la familia más amplia, el grupo 1 (o hematopoyetinas), poseen cuatro hélices- α enrolladas entre sí. Incluye muchas interleuquinas diferentes, así como la hormona del crecimiento y la leptina. Se incluyen también en este grupo dos subfamilias de proteínas relacionadas, la subfamilia del interferón y la subfamilia de la IL-10.

Las citoquinas del grupo 2 están formadas por cadenas largas de láminas- β . Incluyen los TNF, la familia de la IL-1 y el TGF- β . Las citoquinas del grupo 3 son proteínas pequeñas que poseen tanto hélices- α como láminas- β . Incluyen las quimioquinas y moléculas relacionadas (v. cap. 2). Las citoquinas del grupo 4 están formadas por dominios con mezclas de motivos estructurales diferentes e incluyen a la IL-12. La familia de la IL-17, la IL-14 y la IL-16 son proteínas estructuralmente singulares y no pertenecen a ninguna de estas familias principales.

También se pueden identificar patrones en lo que respecta a las actividades biológicas de las citoquinas. Así, las citoquinas del grupo 1 están implicadas en la regula-

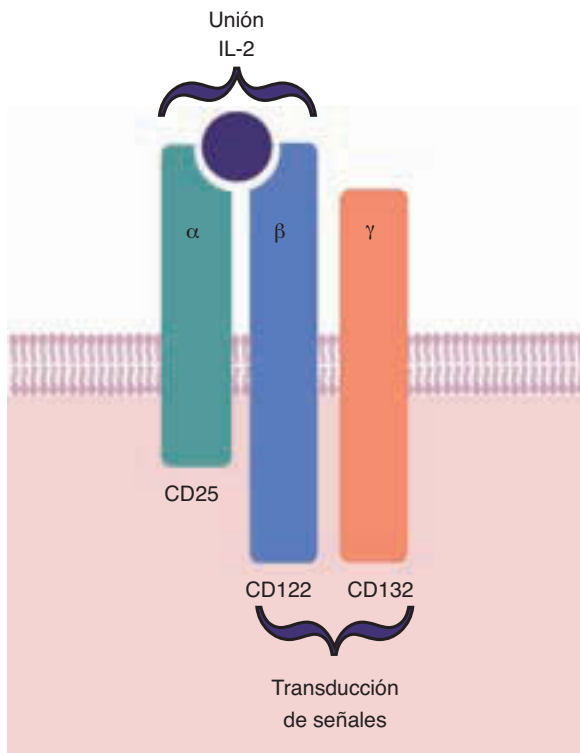


FIGURA 6-3 ■ Estructura de un receptor de citoquinas, en este caso el complejo del receptor para interleuquina-2 (*IL-2*). El trímero completo opera como un receptor de alta afinidad, mientras que el dímero $\beta\gamma$ funciona como receptor de baja afinidad.

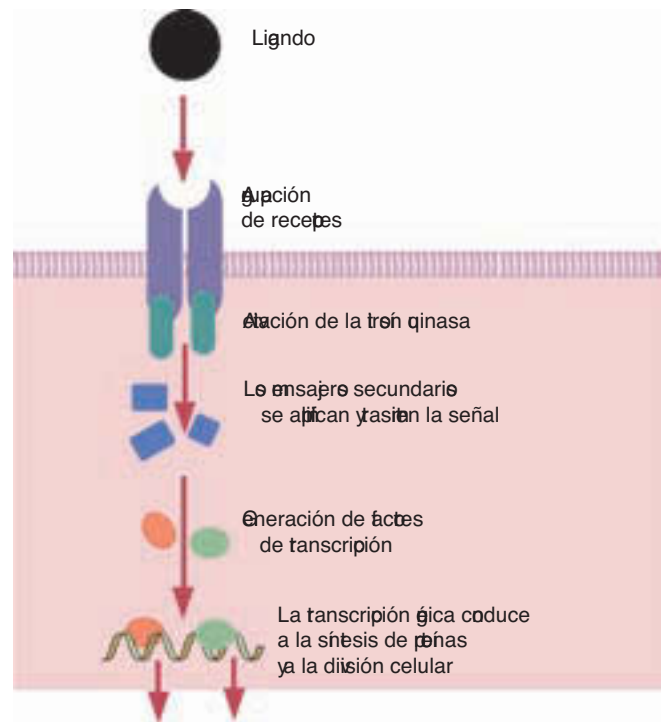


FIGURA 6-4 ■ Visión genérica de la transducción de señales que implican la activación de tirosín quinasa. Aunque la señalización por receptores varía en sus detalles, las características generales del proceso de la transducción de señales se corresponden a las que se muestran aquí.

ción inmunológica o en la regulación de las células madre. Las citoquinas del grupo 2 participan principalmente en el crecimiento y regulación celulares, la muerte celular y la inflamación. Las citoquinas del grupo 3 en la inflamación. Las actividades de las citoquinas del grupo 4 dependen de sus subcomponentes. Por ejemplo, la *IL-12* se forma por la combinación de la estructura del grupo 1 con un receptor de célula madre, pero actúa como una citoquina del grupo 1.

RECEPTORES DE LAS CITOQUINAS

Las citoquinas actúan a través de receptores celulares. Estos receptores constan de al menos dos unidades funcionales: una unidad que reconoce al ligando y otra para la transducción de señales (fig. 6-3), que pueden residir o no en la misma proteína. Los receptores de citoquinas también se pueden clasificar en función de su estructura.

Los receptores ligados a un canal, un tipo específico de estructura, funcionan como canales iónicos de transmisión. El receptor en sí funciona como un canal que se abre cuando se une a su agonista, permitiendo el paso de iones a su través. Los receptores ligados a canales se localizan en las células inflamatorias e inmunes, y aunque sus funciones no están claras, se sabe que no actúan como receptores de citoquinas.

Una segunda clase de receptores consta de proteínas que también funcionan como tirosín quinasa (TK) (fig. 6-4), e incluye los receptores para factores del crecimiento y citoquinas. La zona que reconoce al ligando, la región transmembrana y la enzima efectora generalmente están en dominios separados de la misma proteína. La unión del ligando a los dominios extracelulares de dos receptores adyacentes forma un dímero activo, por el que se aproximan las dos TK y se activan mutuamente. Estas quinasa fosforilan los residuos de tirosina en otras proteínas o incluso en el propio receptor (autofosforilación). Dado que muchas de estas otras proteínas también son TK, también las activa, de forma que se desarrolla una cascada de fosforilación intracelular cada vez más amplia (fig. 6-5). La fosforilación inicia cambios en las actividades celulares. Muchas citoquinas y otras señales inmunológicas operan a través de este tipo de receptor (especialmente a través de proteínas quinasa de la familia Src). Una clase de receptores relacionada, también extensa empleada por las células del sistema inmune, está formada por proteínas que en sí mismas no son TK pero que pueden activar a las TK asociadas a los receptores. Algunos ejemplos de receptores ligados a TK son el receptor de antígeno del linfocito T (TCR) y del linfocito B (BCR). Varias de estas TK pueden transferir sus grupos fosfato a factores de transcripción nucleares y activarlos. Otros actúan indirectamente a través de la producción de mensajeros secundarios.

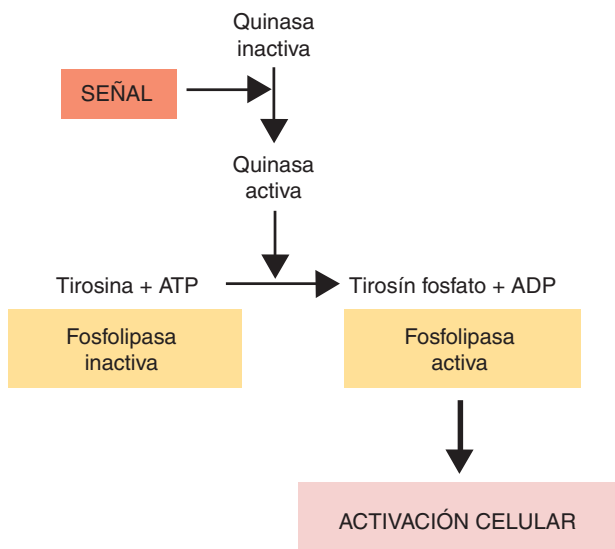


FIGURA 6-5 ■ La clave para la activación celular es la fosforilación de los residuos de tirosina por la acción de la tirosín quinasa. Por ejemplo, la fosforilación de la tirosina por una proteína quinasa trae como resultado la activación de la fosfolipasa, que conduce a su vez a la activación celular.

Una amplia clase de receptores se asocia con proteínas de unión a guanósín-trifosfato (GTP) ligadas a membrana, denominadas «proteínas G». Las proteínas G actúan como interruptores quimicomoleculares y así controlan muchos procesos celulares diferentes. En el estado inactivo se unen a guanósín-difosfato (GDP), y en el activo a GTP. Así, cuando estos receptores se unen a su ligando, el cambio en el complejo receptor/proteína G ocasiona la pérdida de GDP y ganancia de GTP (fig. 6-6). La proteína G activada actúa entonces sobre otros sustratos. El GTP se hidroliza rápidamente a GDP, de forma que la proteína G se desactiva. Las dianas de las proteínas G pueden incluir canales iónicos, enzimas (tales como la adenilato ciclasa, la fosfolipasa C) y algunas proteínas quinasa. Cuando se activa por una proteína G, la fosfolipasa C hidroliza el lípido de membrana fosfatidil-inositol 4,5-bisfosfato (PIP₂) en dos moléculas mensajeras, el inositol trifosfato y el diacilglicerol (fig. 6-7). El inositol trifosfato se une a receptores intracelulares, liberando Ca²⁺ de los depósitos internos, con lo que se incrementa la concentración de Ca²⁺ intracelular. Estos iones de calcio pueden activar muchas proteínas diferentes. El diacilglicerol permanece en la membrana plasmática y, junto con el calcio, activa una enzima denominada proteína quinasa C. Los únicos receptores inmunológicos que emplean proteínas G son los receptores para las quimioquinas (C5a y el factor activador de plaquetas).

Una cuarta clase de receptores activa la esfingomielinasa neutra que hidroliza la esfingomielina de la membrana celular a ceramida, que a su vez estimula la proteína quinasa serina-treonina, que fosforila proteínas celulares. Este mecanismo de transducción de señales es el que emplean los receptores para IL-1 e IFN- α .

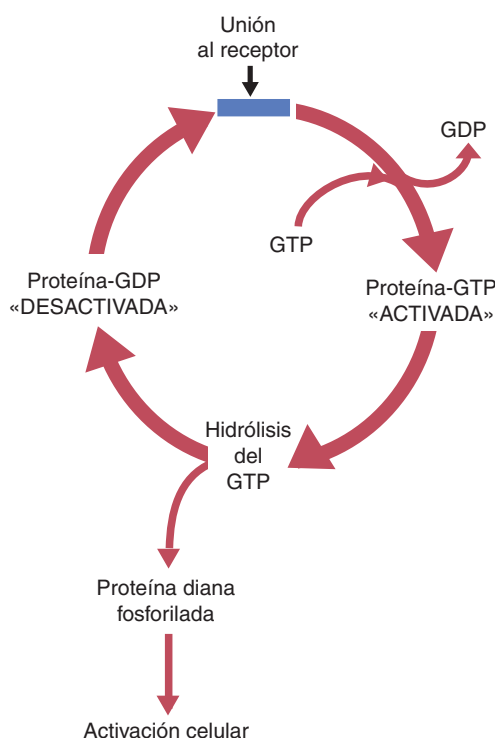


FIGURA 6-6 ■ Las proteínas G actúan como un interruptor de señales para activar y desactivar las funciones celulares.

Familias funcionales

Por lo general, las citoquinas utilizan receptores que actúan a través de las TK. No obstante, dentro de esta clase se pueden identificar familias de receptores relacionados. Por ejemplo, la familia de receptores para IL-1/TLR incluye receptores que participan en las respuestas del hospedador frente a lesiones e infecciones. Incluyen por una parte los receptores para IL-1 (IL-1R1) e IL-18 (IL-18R), y por otra los TLR. La unión a estos receptores inicia la activación del factor de transcripción, el factor nuclear kappa-B (NF- κ B).

Otra familia, la de los receptores de citoquinas del grupo 1, incluye los receptores de las siguientes citoquinas: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IFN- α/β , IFN- γ , e IL-10 (fig. 6-8). También incluye la cadena β común a los receptores de IL-3, IL-5 y GM-CSF, y la cadena γ común a los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Estas cadenas de receptores se dimerizan en presencia de su ligando y forman complejos con una quinasa separada denominada Janus quinasa (JAK). JAK fosforila una proteína citoplasmática denominada «transductor de señal y activador de la transcripción» (STAT). A su vez, STAT se dimeriza para formar un factor de transcripción activo.

Otros receptores del grupo 1 de citoquinas se unen a interferones y citoquinas relacionadas con la IL-10 (IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26) y dos moléculas de IFN- λ (IL-28 e IL-29). Estas proteínas forman heterodímeros en pre-

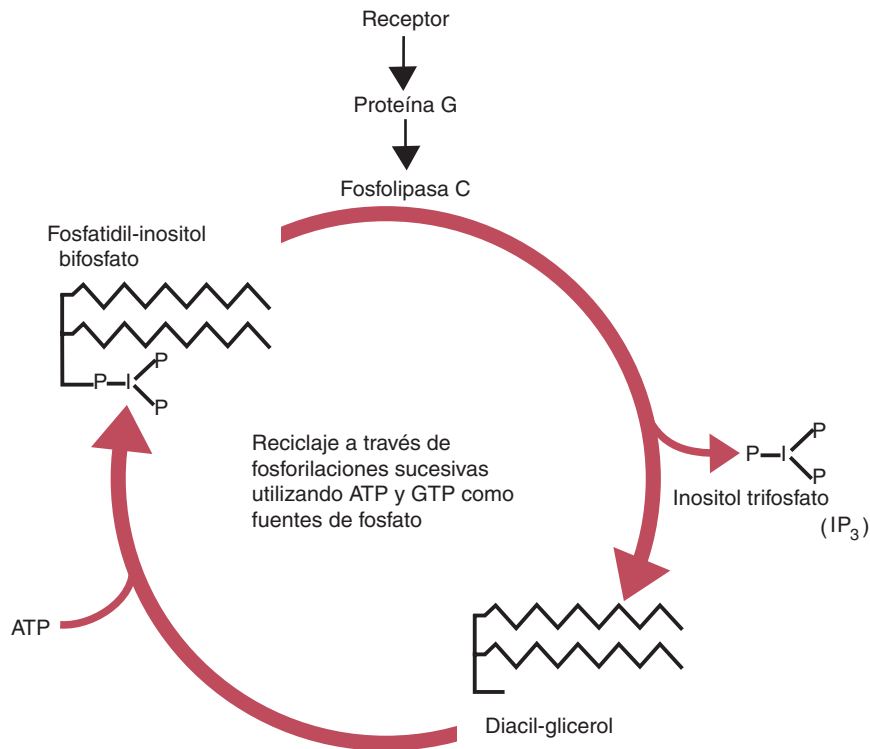


FIGURA 6-7 ■ La activación de la fosfolipasa C de la membrana celular genera inositol trifosfato y diacilglicerol. Estas dos moléculas son mensajeros que inician la activación celular.

sencia del ligando y también señalizan a través de la ruta JAK-STAT, conduciendo a respuestas específicas a las citoquinas. Se diferencian de la familia de receptores de clase I en algunas de sus secuencias aminoacídicas conservadas.

REGULACIÓN DE LAS CITOQUINAS

La señalización de las citoquinas se regula por tres mecanismos principales: mediante cambios en la expresión del receptor, mediante proteínas de unión específicas y mediante citoquinas que ejercen efectos opuestos. Por ejemplo, la expresión del receptor para IL-2 determina en gran medida la respuesta de los linfocitos T a esta citoquina. Los linfocitos T expresan pocos receptores para IL-2 cuando están en reposo, pero muchos más cuando están activados. Por el contrario, las actividades de la IL-1 se regulan por un antagonista al receptor denominado IL-1RA. IL-1RA es una forma inactiva de IL-1 que se une al receptor de esta interleuquina pero que no estimula la transducción de señales, y así bloquea las actividades de la IL-1 activa (fig. 6-9). Algunas citoquinas se pueden unir a receptores solubles en los fluidos orgánicos; tal es el caso de IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, TNF- α y M-CSF. En la mayoría de las ocasiones estos receptores solubles compiten con los de la superficie celular por las citoquinas correspondientes, y así inhiben sus actividades. Algunas citoquinas, como IL-1, IL-12 y TGF- β , pueden unirse a glucosamino-glucanos, como la heparina o CD44 en el tejido conjuntivo, donde constitu-

yen un reservorio de moléculas de disponibilidad inmediata. Posiblemente la forma más importante por la que se regula la función de las citoquinas es a través de los efectos opuestos de diferentes citoquinas. Por ejemplo, la IL-4 estimula a los linfocitos B para que cambien a producir IgE, mientras que el IFN- γ suprime la producción de IgE (v. cap. 25).

También es importante recordar que en un momento concreto, una célula recibe señales enviadas por múltiples receptores de citoquinas y que debe integrar todas estas señales de alguna forma para producir una respuesta coherente.

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

Las citoquinas, al igual que otras moléculas, actúan como ligandos de sus receptores en la superficie celular. Una vez que el ligando se une a su receptor, este transmite una señal a la célula para modificar su comportamiento. Esta conversión de señal extracelular en una serie de eventos intracelulares se denomina «transducción de señales». Los componentes clave de la transducción de señales incluyen la unión de un agonista a un receptor, la activación por el receptor de una proteína transductora, la activación secundaria de otras enzimas, la generación de nuevos factores de transcripción y la activación génica que conduce a la alteración del comportamiento celular. Dado que la señalización celular debe ser rápida y precisa, la mejor forma de conseguirla es mediante una cascada enzimática. Ya que las

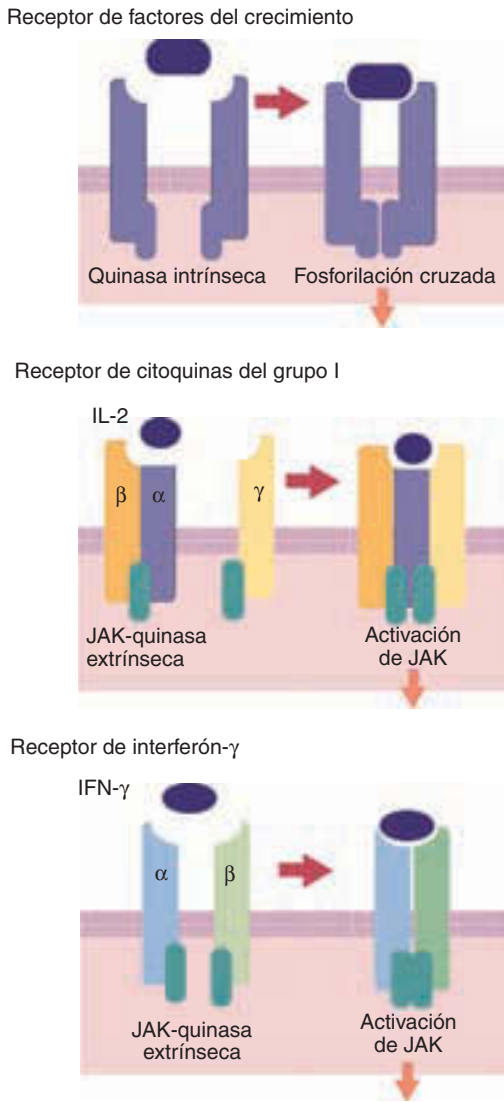


FIGURA 6-8 Principales tipos de receptores de citoquinas. Los receptores de los factores de crecimiento se asocian en presencia de su ligando para formar un dímero. Esto aproxima las tirosín quinastas en los dominios citoplasmáticos. A continuación se activan las enzimas por fosforilación cruzada. Los receptores de las citoquinas del grupo I, tales como los de la interleuquina-2 (*IL-2*), se asocian en presencia del ligando para formar oligómeros y complejos con las Janus quinastas (*JAK*). Cuando se aproximan, las *JAK* se activan y a su vez activan las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (*STAT*). Las proteínas *STAT* se disocian y activan los factores de transcripción. Las citoquinas tales como el interferón y la *IL-10* se unen a los receptores que tienen un mecanismo similar de acción que los receptores de tipo I, pero que se diferencian en sus secuencias conservadas.

enzimas pueden producir o modificar un elevado número de moléculas muy rápidamente, las rutas que empleen una secuencia de varias enzimas pueden amplificar las respuestas a gran velocidad.

La mayoría de las rutas de señalización converge en la fosforilación proteica. La fosforilación es una forma de modificación reversible de las proteínas. Todos los sistemas de transducción de señales emplean un compuesto de elevada energía (p. ej., GTP) para modificar una proteína y enviar una señal a una célula. El crecimiento celu-

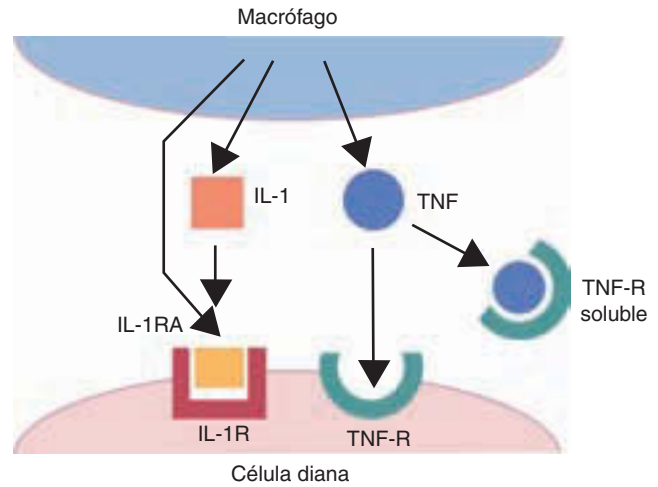
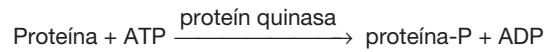


FIGURA 6-9 Control de las actividades de las citoquinas tomando como ejemplo la interleuquina-1 (*IL-1*) y el factor de necrosis tumoral- α (*TNF- α*). La actividad de la *IL-1* se regula por la presencia de *IL-1RA*, una isoforma inerte que se une y bloquea el *IL-1R*, evitando la transducción de señales. El *TNF- α* soluble, por el contrario, compete con el *TNF- α* por el receptor de membrana celular.

lar, la división celular y otros procesos críticos se regulan por fosforilación proteica. Las proteínas quinastas fosforilan enzimáticamente los aminoácidos serina, treonina y tirosina.



En algunas proteínas se fosforila solo un aminoácido y en otras muchos. Las proteínas fosforiladas y no fosforiladas tienen diferentes propiedades funcionales. Por ejemplo, la fosforilación de la serina y de la treonina activa algunas enzimas, mientras que la desfosforilación tiene el efecto contrario. La fosforilación de los tres aminoácidos clave (serina, treonina y tirosina) ejerce un papel crucial en la regulación de muchas funciones celulares. En las proteínas fosforiladas, aproximadamente el 90% del fosfato está unido a la serina, alrededor del 10% a la treonina y solo aproximadamente el 1/2.000 a la tirosina. Por tanto, la fosforilación de la tirosina es una situación poco frecuente, a pesar de ser un mecanismo clave en casi todas las rutas de transducción de señales que se describen en este libro.

Rutas de transducción de señales

Hay muchas rutas diferentes de transducción de señales, de las cuales tres desempeñan papeles clave en el sistema inmune. Estas implican la generación de factores de transcripción *NF- κ B*, factor nuclear de linfocitos T activados (*NF-AT*) y *JAK-STAT*.

La ruta de *NF- κ B*

El término *NF- κ B* se refiere a una familia de cinco factores de transcripción que efectúan un papel central en

la inflamación y en la inmunidad. Todos los miembros de la familia pueden formar homodímeros y heterodímeros los unos con los otros. El NF- κ B se encuentra inactivo en el citoplasma celular por asociarse con las proteínas I κ B, que inhiben la actividad del mismo al bloquear su lugar de unión en el núcleo. Así, en una célula en reposo el NF- κ B no puede acceder al núcleo o activar genes. Se ha demostrado que hay más de 150 estímulos diferentes que activan NF- κ B, y más de 150 genes que se expresan tras la activación de este factor. Se han identificado tres rutas de activación principales de NF- κ B. La ruta «clásica» está implicada en la señalización proinflamatoria, se activa por las citoquinas inflamatorias (IL-1 y TNF- α), TLR y receptores de antígeno, y es esencial para la inmunidad innata. Las señales inducidas por estos estímulos confluyen en un regulador central de NF- κ B, el complejo IKK (I κ B quinasa). El complejo IKK consta de múltiples subunidades con actividad quinasa. Cuando se estimula una célula, el complejo IKK fosforila I κ B, que se disocia de NF- κ B. El I κ B recién liberado se une a la ubiquitina y es destruido por los proteasomas. Así se libera NF- κ B que puede ahora penetrar en el núcleo, donde se une al ADN y activa los promotores que contienen el motivo κ B en el mismo. Esto da como resultado la activación de muchos genes, incluyendo los de las citoquinas IL-1 β , IL-6, IL-18, IL-33, TNF- α , GM-CSF e IL-4. NF- κ B inicia la activación de varios genes de quimioquinas diferentes, factores proangiogénicos, moléculas de adhesión (como la molécula de adhesión intracelular-1), proteínas antiapoptóticas, enzimas inducibles (p. ej., la óxido nítrico sintetasa inducible, la ciclooxigenasa-2), y también de más I κ B (que finalmente disminuye la activación de NF- κ B). Las moléculas o microorganismos que bloquean la destrucción de I κ B tendrán efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Así, los corticoides estimulan la producción de I κ B en exceso, mientras que algunas bacterias pueden bloquear su degradación. En ambos casos se bloquea la activación de las células y el desarrollo de la inflamación y de respuestas inmunes. Una segunda ruta de NF- κ B (a veces denominada «ruta alternativa») se inicia por la intervención de un subgrupo de receptores del TNF. Esta ruta es esencial para el desarrollo y activación de linfocitos. La tercera ruta del NF- κ B, que no implica la activación de IKK, se activa por fármacos y radiación ultravioleta que dañan el ADN.

Un ejemplo del uso de la ruta de NF- κ B se observa en las respuestas de TLR en los macrófagos (fig. 6-10). Cuando un TLR se une a un PAMP o por HMGB1, el receptor se dimeriza y cambia su conformación. Como resultado, se une a varias moléculas adaptadoras de las que una, MyD88 (*myeloid differentiation primary response gene 88*), es la más importante. Cuando MyD88 forma un complejo con el TLR también combina dos quinasas (la quinasa 1 asociada al receptor de interleuquina [IRAK-1] e IRAK-4). IRAK-4 activa a IRAK-1, que a su vez recluta el factor 6 asociado al receptor del TNF (TRAF6). TRAF6 y otras proteínas activan a su vez al complejo

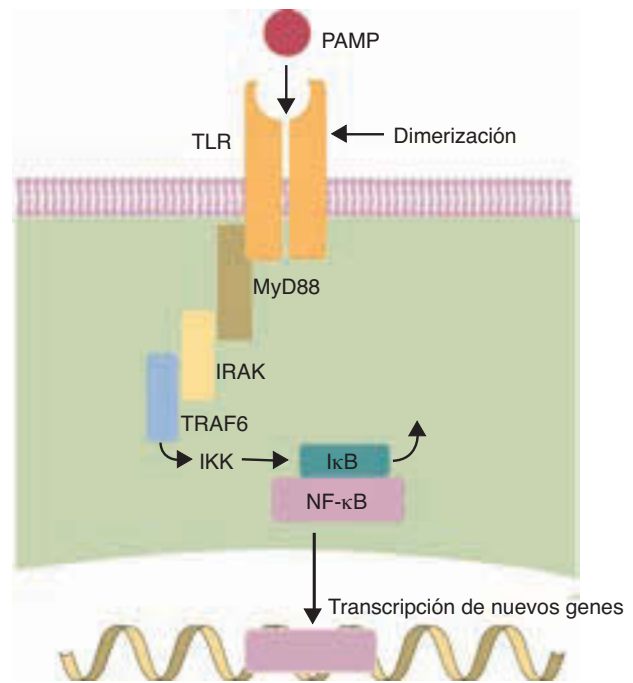


FIGURA 6-10 ■ La transducción de señales mediada por los receptores tipo Toll (*TLR*) genera el factor nuclear kappa-B (*NF- κ B*).

IKK. La activación de IKK fosforila I κ B, provocando su destrucción y la liberación de NF- κ B activo. El NF- κ B a su vez activa genes que codifican citoquinas (IL-1, IL-18 e IL-33, así como interferones de tipo I). La activación de NF- κ B por la IL-1 comparte las mismas rutas de señalización que el TLR.

La ruta de NF-AT

Cuando un antígeno se une a su receptor en un linfocito T, el receptor (TCR) emite una señal al linfocito T, que primero se transmite desde el TCR que ha reconocido al antígeno a un complejo transductor de señales, denominado CD3, cuyas cadenas se agrupan en balsas lipídicas (fig. 6-11). Las proteínas del CD3 tienen secuencias aminoacídicas específicas en sus dominios citoplasmáticos, denominadas «motivos de activación de inmunorreceptor mediado por tirosina» (ITAM). A medida que las cadenas se van agrupando según se forma la sinapsis inmunológica, estos ITAM pasan a ser los sitios de unión de varias TK. Estas TK son miembros de la familia de la Src quinasa, e incluyen Lck y Fyn en los linfocitos T y células NK, y Lyn y Fyn en los linfocitos B y en los mastocitos. En los linfocitos T, la primera TK activada, denominada Lck, fosforila los ITAM. Como resultado, estos lugares reconocen una segunda TK, denominada «proteína asociada a zeta-70» (ZAP-70), que al fosforilarse a su vez inicia tres rutas de señalización. Una ruta conduce a la activación de NF-AT a través de los mensajeros secundarios, diacil-glicerol e inositol trifosfato. El inositol trifosfato también libera iones de calcio de las organelas intracelulares y abre los canales transmembrana, permitiendo

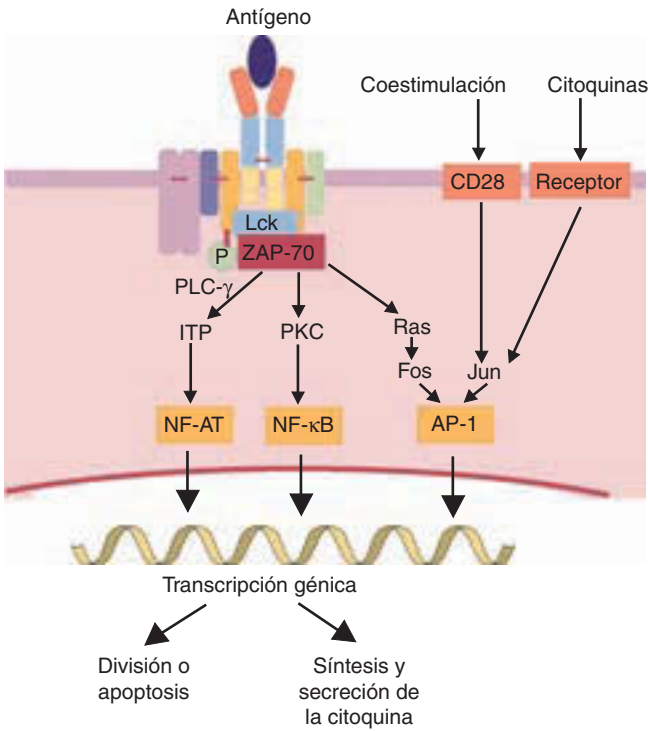


FIGURA 6-11 ■ La transducción de señales mediada por los receptores de antígeno de los linfocitos T genera tres factores de transcripción: factor nuclear de los linfocitos T activados (*NF-AT*), factor nuclear kappa-B (*NF-κB*), y proteína activadora-1 (*AP-1*). Una vez que los receptores de antígeno de los linfocitos T se agrupan activan varias proteínas quinazas, la más importante de las cuales es la denominada proteína asociada a zeta-70 (*ZAP-70*). Esto a su vez inicia tres rutas de señalización y, con el coestimulo adecuado, genera múltiples factores de transducción. El heterodímero Jun-Fos (*AP-1*) es necesario para estimular los genes de las citoquinas y de sus receptores. El resultado final del estímulo incluye la división celular o la apoptosis, así como la producción de citoquinas.

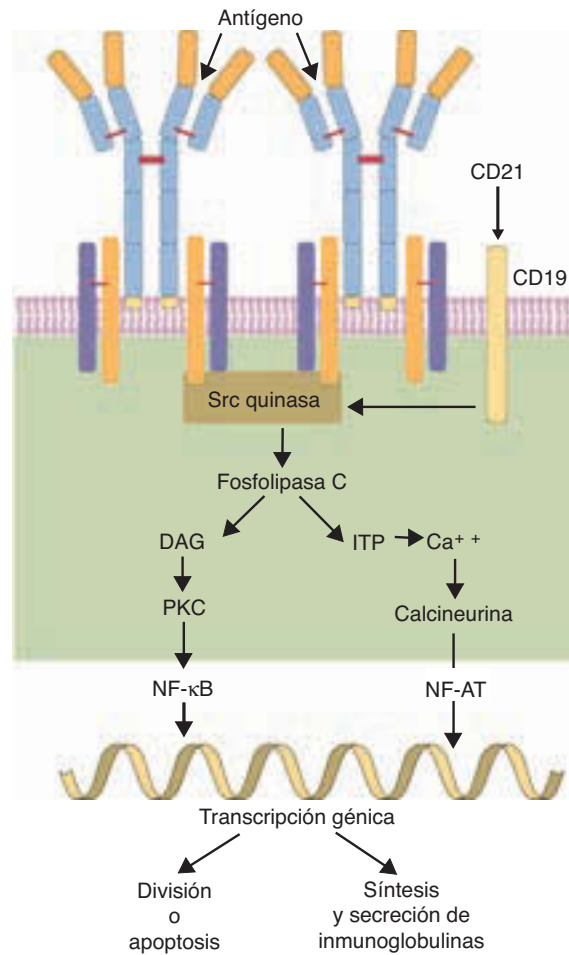


FIGURA 6-12 ■ La transducción de señales por el entrecruzamiento de dos receptores de los linfocitos B activa a estos a iniciar la división y diferenciación celular y la síntesis de inmunoglobulinas. En la transducción de señales de los linfocitos B están implicados tanto el factor nuclear kappa-B (*NF-κB*) como el factor nuclear de linfocitos T activados (*NF-AT*).

que el Ca^{2+} penetre en la célula, elevando los niveles intracelulares de este elemento. Esto, a su vez, activa una fosfatasa denominada calcineurina, que elimina un fosfato de NF-AT. El NF-AT desfosforilado penetra en el núcleo y con la ayuda de otro factor de transcripción, la proteína activadora-1 (*AP-1*), se une a los promotores de al menos 100 genes expresados en los linfocitos T activados. Las respuestas mediadas por linfocitos T se bloquean por los inmunosupresores potentes tacrolimus y ciclosporina, que se unen a la calcineurina.

En los linfocitos B, las moléculas adaptadoras $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ poseen ITAM. Cuando el antígeno los agrega y se coestimulan por CD19, las Src quinazas Lyn y Fyn se activan, lo que a su vez activa la fosfolipasa C y acaban generando NF-κB y NF-AT (fig. 6-12).

La segunda vía iniciada por ZAP-70 activa una proteína quinasa C que fosforila IκB y así activa a NF-κB. La tercera ruta activa Ras, una proteína que liga GTP, que a su vez activa a Fos. Al mismo tiempo, las señales coestimuladoras iniciadas por otro receptor, denominado CD28, conducen a la activación de una proteína denominada

Jun. Las proteínas Fos y Jun se combinan para formar AP-1, que junto con NF-AT activa múltiples genes. El efecto neto de todas estas reacciones es que los linfocitos T incrementan de tamaño, comienza su ciclo celular, y sintetizan y secretan una mezcla de citoquinas. Estas citoquinas disparan las fases subsiguientes de las respuestas inmunes.

Si el linfocito T recibe otras señales, tales como las aportadas por IL-10 o por TGF-β, el NF-AT puede asociarse con un factor de transcripción diferente denominado Foxp3. Esta señal activa un grupo de genes muy diferente y así transforma la célula en linfocito T regulador (T_{reg}) que suprime las respuestas inmunes (v. cap. 17).

La ruta de JAK-STAT

Los receptores de citoquinas del grupo 1 transmiten las señales utilizando la ruta JAK-STAT. Por tanto, esta ruta

es empleada por casi 40 citoquinas, incluyendo interleuquinas tales como IL-2, IL-7, IL-11, IL-12 e IL-13, GM-CSF e IFN- γ . Los receptores de esta ruta son dos proteínas transmembrana idénticas, cuyos extremos citoplasmáticos se unen a una molécula de un JAK. La dimerización que tiene lugar tras la unión del ligando al receptor conduce a la activación de la actividad TK de estas moléculas JAK íntimamente asociadas (familia Janus de TK). Las moléculas JAK activadas fosforilan los residuos de tirosina en una de varias proteínas STAT (transductor de señal y activador de la transcripción). Las proteínas STAT fosforiladas se dimerizan, se disocian de JAK, y se trasladan al núcleo, donde actúan como factores de transcripción y modulan la expresión de los genes diana. Se han identificado cuatro miembros de la familia JAK y siete de la STAT. Una combinación específica JAK-STAT se empareja con cada receptor de citoquina. Por ejemplo, los receptores para los factores del crecimiento suelen utilizar JAK2. Los receptores con la cadena γ común prefieren JAK1 y JAK3. El receptor del IFN- γ utiliza JAK1 y JAK2 (v. cap. 23, fig. 23-4). El IL-4R emplea JAK1 y JAK3. Es de suponer que el resultado de esta señalización dependa de qué combinación de JAK y STAT se active.

TRANSCRIPCIÓN DE GENES

La actividad de cada gen en una célula se controla minuciosamente por muchos mecanismos diferentes. Un punto central del control génico son los factores de transcripción, y la activación de los genes depende de la presencia de una mezcla adecuada de estos factores. Como se describe anteriormente, estos factores de transcripción se generan solo cuando una célula recibe la señal apropiada. La combinación de los factores de transcripción activa entonces la ARN polimerasa correspondiente (fig. 6-13).

Los factores de transcripción tienen dos sitios de unión. Un sitio se une al ADN; el otro es un lugar de unión para otras proteínas. Cuando un factor de transcripción se activa, entra en el núcleo y se une a elementos de control del ADN específicos localizados de 50 a 200 bases en sentido 5' del sitio de comienzo del gen. Los factores de transcripción se pueden unir también a elementos potenciadores (*enhancers*) localizados miles de bases en sentido 5'. Estos factores de transcripción unidos se ligan, con posterioridad, bien directamente a complejos de transcripción basal o a una molécula co-activadora. Esta unión conduce al ensamblaje del complejo de transcripción basal.

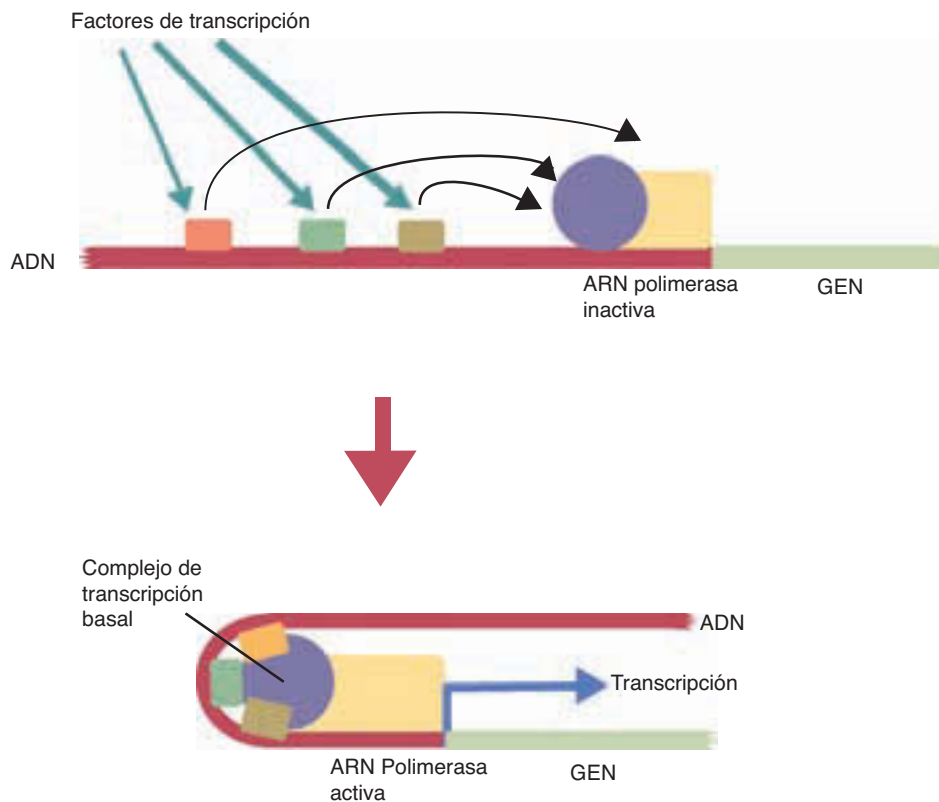


FIGURA 6-13 ■ Los factores de transcripción se unen a elementos potenciadores en el ADN localizados en sentido 5' de los genes que activan. La transcripción génica se activa por una ARN polimerasa regulada minuciosamente, que se activa solo cuando los factores de la transcripción inician la maquinaria transcripcional básica.

El complejo de transcripción basal, junto con cualquier molécula co-activadora, se une luego a la ARN polimerasa activándola. Se cree que la conformación de la polimerasa se modifica en el proceso, activándola y permitiendo que comience la transcripción del ARN del gen seleccionado.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Fickenscher H, Hor S, Kupers H, et al: The interleukin-10 family of cytokines, *Trends Immunol* 23:89-96, 2002.
- Heaney ML, Golde DW: Soluble cytokine receptors, *Blood* 87:847-857, 1996.
- Hurst S, Muchamuel T, Gorman D, et al: New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25, *J Immunol* 169:443-453, 2002.
- Huse M, Lillemeier BF, Zkuns MS, et al: T cells use two directionally distinct pathways for cytokine secretion, *Nat Immunol* 7:247-252, 2006.
- Metcalf D: The hemopoietic regulators—an embarrassment of riches, *Bioessays* 14:799-805, 1992.
- Myers MJ, Murtaugh MP, editors: *Cytokines in animal health and disease*, New York, 1995, Marcel Dekker.
- Nardelli B, Zaritskaya L, Semenuk M, et al: Regulatory effects of IFN-kappa, a novel type I IFN, on cytokine production by cells of the innate immune system, *J Immunol* 169:4822-4830, 2002.
- Okano F, Satoh M, Ido T, Yamada K: Cloning of cDNA for canine interleukin-18 and canine interleukin-1 μ converting enzyme and expression of canine interleukin-18, *J Interferon Cytokine Res* 19:27-32, 1999.
- Parham C, Chirica M, Timans J, et al: A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12 μ 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R, *J Immunol* 168:5699-5708, 2002.
- Pflanz S, Timans JC, Cheung J, et al: IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EB13 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells, *Immunity* 16:779-790, 2002.
- Vilcek J: Novel interferons, *Nat Immunol* 4:8-9, 2003.
- Wietek C, O'Neill LAJ: Diversity and regulation in the NF- κ B system, *Trends Biochem Sci* 32:301-309, 2007.
- Wolk K, Kunz S, Asadullah K, Sabat R: Immune cells as sources and targets of the IL-10 family members, *J Immunol* 168:5397-5402, 2002.

LOS ANTÍGENOS: INICIADORES DE LA RESPUESTA INMUNE

ANTÍGENOS, 81

ANTÍGENOS MICROBIANOS, 82

Antígenos bacterianos, 82

Antígenos víricos, 82

Otros antígenos microbianos, 83

ANTÍGENOS NO MICROBIANOS, 83

Antígenos de la superficie celular, 83

Autoantígenos, 83

CARACTERÍSTICAS DE UN BUEN ANTÍGENO, 84

Carácter de extraño, 85

EPITOPOS, 85

Haptenos, 85

Algunos ejemplos de haptenos, 86

REACCIONES CRUZADAS, 87

PUNTOS CLAVE

- El sistema inmune adquirido está optimizado para reconocer las macromoléculas de los microorganismos.
- Los mejores antígenos son proteínas grandes, complejas, estables y no propias.
- Las moléculas pequeñas de masa inferior a 5.000 kDa son generalmente malos antígenos.
- Las moléculas pequeñas pueden transformarse en antigénicas al conjugarlas con proteínas grandes. Las moléculas pequeñas así tratadas se denominan haptenos.
- El sistema inmune reconoce áreas concretas de las superficies de los antígenos extraños, que se denominan determinantes antigénicos o epitopos.

más potente que reconozca a todas las moléculas extrañas de un microorganismo invasor. Además, una respuesta de defensa ideal debería aprender de esta experiencia y desarrollar estrategias para combatir más eficientemente invasiones posteriores. Esta respuesta adaptativa es la función del sistema inmune adquirido.

Durante la respuesta inmune adquirida, las moléculas de los microorganismos invasores son capturadas, procesadas y presentadas a las células del sistema inmune. Cuando se presentan adecuadamente, estos antígenos desencadenarán una respuesta inmune protectora enérgica, que garantice la supervivencia del animal. Además, el sistema inmune «recuerda» estos antígenos y responde incluso más eficazmente si los vuelve a encontrar posteriormente.

■ ANTÍGENOS

Dado que la función del sistema inmune adquirido es defender al organismo de los microorganismos invasores, es esencial que estos sean reconocidos como extraños (y peligrosos) tan pronto como penetran en el cuerpo. El sistema inmune innato reconoce un número limitado de PAMP, que son característicos de los principales grupos de patógenos. El sistema inmune adquirido, no obstante, puede reconocer y responder a una amplia variedad de estructuras moleculares no propias. Estas estructuras moleculares se denominan «antígenos».

Hasta ahora hemos considerado solo las respuestas innatas del organismo frente a la invasión microbiana. Las respuestas innatas se inician por el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), tales como el ADN CpG y el lipopolisacárido. Estas moléculas desencadenan la inflamación y la movilización de las células fagocíticas, tales como los neutrófilos y los macrófagos, lo que contribuye a la destrucción rápida de los invasores microbianos. Aunque esto puede ser suficiente para proteger al organismo, no siempre es suficiente para aportar el nivel de inmunidad necesario que asegure la resistencia a la infección, requiriéndose una respuesta inmune

ANTÍGENOS MICROBIANOS

Antígenos bacterianos

Las bacterias son microorganismos ovoides o esféricos que constan de un citoplasma donde están los elementos esenciales del microorganismo, rodeado por una membrana rica en lípidos (fig. 7-1). Una pared celular gruesa, rica en carbohidratos, rodea la membrana citoplasmática. Los componentes principales de la superficie bacteriana, por tanto, incluyen la pared celular y sus estructuras proteicas asociadas: la cápsula, los pili y los flagelos. La pared celular de los microorganismos Gram-positivos está compuesta fundamentalmente por peptidoglucano (cadenas de *N*-acetil glucosamina y ácido *N*-acetil murámico alternas y entrecruzadas por cadenas laterales peptídicas cortas; v. cap. 2, fig. 2-2). Las paredes celulares de las bacterias Gram-positivas también contienen ácidos lipoteicoicos que están implicados en el transporte de iones a través de la pared celular. La pared celular de las bacterias Gram-negativas consta de una fina capa de peptidoglucano cubierto por una membrana externa de lipopolisacárido, el componente más antigénico de estas bacterias, que está formada por un oligosacárido unido a un lípido (lípido A) y a una serie de trisacáridos repetidos. La estructura de estos trisacáridos determina la antigenicidad del microorganismo. Muchas bacterias se clasifican según su estructura antigénica. Por ejemplo, el género *Salmonella* incluye una especie principal, *Salmonella enterica* que, a su vez se subdivide en 2.300 serovariedades basado en sus antígenos polisacáridicos, denominados antígenos O. Cuando un animal está infectado por bacterias Gram-negativas, los lipopolisacáridos de la pared celular externa de las mismas se unen a un receptor de tipo Toll u otro que reconozca un patrón, y así inducen la producción de una

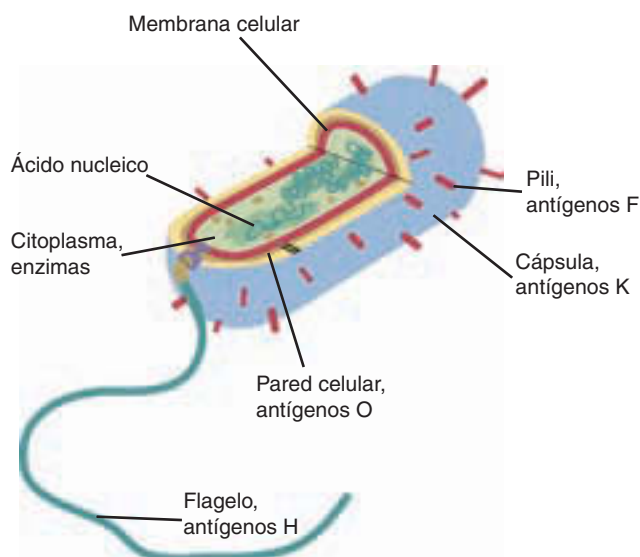


FIGURA 7-1 ■ Estructura de una bacteria típica y localización de sus antígenos más importantes.

mezcla de citoquinas. Dado que estas citoquinas son tóxicas, los lipopolisacáridos bacterianos también se denominan endotoxinas.

Las cápsulas bacterianas constan de polisacáridos (excepto en *Bacillus anthracis*, en el que la cápsula es de naturaleza proteica), que generalmente son buenos antígenos. Las cápsulas protegen a las bacterias de la fagocitosis (v. cap. 3), y los anticuerpos anticapsulares pueden proteger al animal infectado. Los antígenos capsulares se conocen colectivamente como antígenos K.

Los pili y las fimbrias son proyecciones cortas que cubren la superficie de algunas bacterias Gram-negativas y se clasifican como antígenos F o K. Los pili conectan unas bacterias con otras, y ejercen un papel importante en la conjugación bacteriana. Las fimbrias anclan las bacterias a las superficies. Los anticuerpos frente a las fimbrias pueden tener una función protectora importante, dado que evitan que las bacterias se fijen a las superficies del organismo. Los flagelos bacterianos están compuestos por una única proteína denominada flagelina. Los antígenos flagelares reciben el nombre genérico de antígenos H.

Otros antígenos bacterianos importantes son las porinas, las proteínas del choque térmico y las exotoxinas. Las porinas son proteínas que forman los poros en la superficie de los microorganismos Gram-negativos. Las proteínas del choque térmico se generan en grandes cantidades en las bacterias estresadas. Las exotoxinas son proteínas tóxicas secretadas por bacterias o liberadas al medio extracelular cuando mueren, que son muy inmunogénicas y estimulan en el animal infectado la producción de anticuerpos denominados anti-toxinas. Cuando se tratan con un agente desnaturizante de proteínas suave, tal como el formaldehído, muchas exotoxinas pierden su toxicidad pero retienen su antigenicidad. Las toxinas modificadas de esta forma se denominan toxoides y pueden emplearse para proteger de la enfermedad producida por bacterias toxigénicas, tales como *Clostridium tetani*. Los ácidos nucleicos bacterianos ricos en secuencias CpG no metiladas estimulan eficazmente al sistema inmune adquirido y así como a la inmunidad innata actuando a través de los receptores tipo Toll (TLR).

Antígenos víricos

Los virus son organismos muy pequeños que pueden crecer solo dentro de células vivas. Por tanto, son parásitos intracelulares «obligados». Los virus tienen una estructura relativamente simple consistente en un núcleo (*core*) de ácido nucleico rodeado de una capa de proteína (fig. 7-2). Esta capa proteica se denomina cápsida, y consta de muchas subunidades denominadas capsómeros. Las proteínas de la cápsida son buenos antígenos, altamente eficaces para estimular la formación de anticuerpos. Algunos virus también pueden estar rodeados por una envoltura que contiene lipoproteínas y glucoproteínas. Una partícula vírica completa recibe el nom-

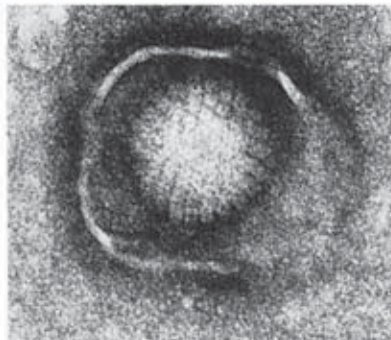
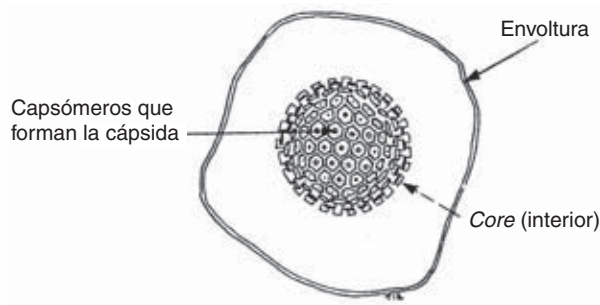


FIGURA 7-2 ■ Estructura de un virus. Fotografía al microscopio electrónico de un herpesvirus equino tipo 4 ampliado 184.000 veces. Se ha realizado una tinción negativa del virus (es decir, la «tinción» electrodensa ha rellenado las áreas deprimidas del virión, dejando las elevadas sin tinción. (Por cortesía del Dr. J.Thorsen.)

bre de virión. Cuando un virus infecta a un animal, las proteínas de los viriones actúan como antígenos y desencadenan una respuesta inmune adquirida. No obstante, los virus no siempre se encuentran libres en la circulación, sino dentro de las células, donde están protegidos de las atenciones indeseadas de los anticuerpos. Se puede dar incluso el caso extremo de que el ácido nucleico vírico se integre en el genoma celular. Durante la fase intracelular los genes víricos codifican nuevas proteínas, algunas de las cuales se transportan hasta la superficie de las células infectadas y, aunque están sintetizadas dentro de las células del animal, se siguen considerando extrañas, por lo que pueden inducir inmunidad adquirida. Estas proteínas extrañas recién sintetizadas se denominan antígenos endógenos, para distinguirlos de los antígenos extraños que penetran desde el exterior, que se denominan antígenos exógenos.

Otros antígenos microbianos

Además de las bacterias y los virus, los animales pueden ser invadidos por hongos, protozoos e incluso parásitos helmintos. Cada uno de estos organismos consta de muchas estructuras diferentes compuestas por proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos, algunos de los cuales funcionan como antígenos y desencadenan inmunidad adquirida. Sin embargo, su antigenicidad varía, y las respuestas inmunes iniciadas por estos organismos no siempre protegen al animal o eliminan al invasor.

ANTÍGENOS NO MICROBIANOS

Los microorganismos invasores no son la única fuente de material extraño que penetra en el organismo. El alimento puede contener moléculas extrañas que, en algunas circunstancias, desencadenan una respuesta inmune y producen una reacción alérgica. De igual forma, el polvo inhalado contiene partículas antigénicas, tales como esporas fúngicas o granos de polen, que pueden penetrar en el organismo a través del sistema respiratorio. Las moléculas extrañas pueden inyectarse directamente en el cuerpo a través de las mordeduras de serpiente o de mosquito, o pueden ser inoculadas intencionadamente por un veterinario que administra una vacuna o una transfusión sanguínea. Finalmente, las proteínas extrañas pueden ser inoculadas en animales con fines experimentales. Los injertos de órganos representan un método efectivo de administrar una gran cantidad de sustancias extrañas a un animal.

Antígenos de la superficie celular

La membrana citoplasmática de cada célula de mamífero consta de un mosaico de moléculas proteicas inmersas en una bicapa lipídica fluida. La mayoría de estas proteínas pueden actuar como antígenos si se inoculan en un animal de una especie diferente, o incluso en otro animal de la misma especie. Por ejemplo, las glucoproteínas conocidas como antígenos de grupo sanguíneo se localizan en la superficie de los eritrocitos. Los primeros ensayos para transfundir sangre entre individuos no relacionados, en general fracasaron estrepitosamente porque las células transfundidas eran destruidas rápidamente, incluso aunque el receptor no hubiera recibido nunca antes una transfusión. Los estudios revelaron que el problema se debía a la presencia de anticuerpos naturales frente a estas glucoproteínas de los eritrocitos (v. cap. 26).

Las células nucleadas, tales como los leucocitos, poseen cientos de moléculas proteicas diferentes en su membrana citoplasmática. Estas proteínas son buenos antígenos y provocan rápidamente una respuesta inmune cuando se inoculan experimentalmente a un animal de una especie diferente. Estas moléculas de superficie se clasifican mediante el sistema de «grupo de diferenciación» (*cluster of differentiation*, v. cap. 2). Otras proteínas de superficie pueden desencadenar una respuesta inmune (tal como el rechazo de injertos) cuando se transfieren a un individuo genéticamente diferente de la misma especie. Las proteínas de superficie más importantes que desencadenan el rechazo de injertos se denominan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Estas moléculas tienen tanta importancia en inmunología que merecen un capítulo independiente (v. cap. 9).

Autoantígenos

En algunas situaciones (y no siempre patológicas), la respuesta inmune se puede dirigir frente a los componentes normales del organismo. Esto se denomina respuesta autoinmune y a los antígenos que la desencadenan auto-

antígenos. Pueden incluir hormonas (como la tiroglobulina), componentes estructurales (como las membranas basales), lípidos complejos (como la mielina), componentes intracelulares (como proteínas mitocondriales, ácidos nucleicos o nucleoproteínas), y proteínas de superficie celular (tales como los receptores hormonales). La producción de estos autoanticuerpos y las consecuencias de su producción se tratan en detalle en el capítulo 31.

CARACTERÍSTICAS DE UN BUEN ANTÍGENO

Las moléculas tienen distinta capacidad para actuar como antígenos (su antigenicidad) y estimular una respuesta inmune (fig. 7-3). En general, las proteínas no propias constituyen los mejores antígenos, especialmente si son grandes (de peso molecular superior a 1 kDa). Muchos de los antígenos principales de los microorganismos, tales como las toxinas de los clostridios, los flagelos bacterianos, las cápsidas víricas y las membranas celulares de los protozoos son proteínas. Otras proteínas antigénicas importantes incluyen componentes del veneno de serpiente, proteínas séricas, proteínas de la superficie celular, proteínas lácteas y de los alimentos, hormonas, e incluso las propias moléculas de anticuerpo.

Los polisacáridos sencillos, tales como el almidón o el glucógeno, no son buenos antígenos, simplemente porque se degradan antes de que el sistema inmune haya tenido tiempo de responder frente a ellos. Los carbohidratos más complejos, no obstante, pueden tener relevancia inmunológica, especialmente si están ligados a las proteínas. Estos incluyen los antígenos principales de la pared celular de las bacterias Gram-negativas y los antígenos de grupo sanguíneo de los eritrocitos. Muchos de los denominados anticuerpos naturales localizados en el suero de animales no inmunizados se dirigen frente a polisacáridos, y posiblemente surgen como resultado de la exposición a glucoproteínas o carbohidratos de la

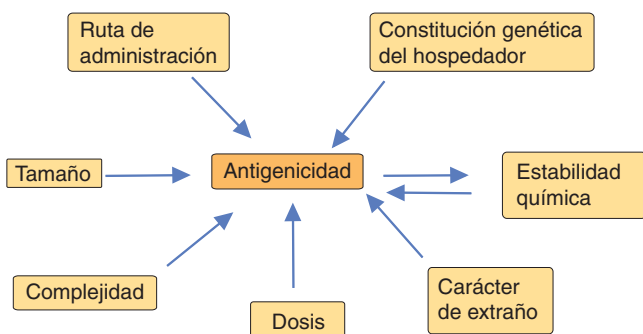


FIGURA 7-3 ■ Factores que influyen significativamente en la antigenicidad de una molécula. De estos, la estabilidad, tanto insuficiente como excesiva, reduce la antigenicidad. Los mejores antígenos son moléculas grandes, complejas y no propias. No obstante, su capacidad de estimular una respuesta inmune también depende de la ruta de administración, la cantidad de antígeno administrado y la constitución genética del animal inmunizado.

microbiota intestinal normal o de los alimentos. En este sentido, también pueden ser considerados como parte del sistema inmune innato.

Los lípidos tienden a ser malos antígenos debido a su amplia distribución, relativa simplicidad, inestabilidad estructural y rápido metabolismo. Sin embargo, cuando se ligan a proteínas o a polisacáridos, los lípidos pueden desencadenar respuestas inmunes.

Los ácidos nucleicos de los mamíferos son poco antigénicos debido a su relativa simplicidad y flexibilidad y porque se degradan muy rápidamente. Por otra parte, la estructura de los ácidos nucleicos microbianos es muy diferente de la de los eucariotas, con muchas secuencias CpG no metiladas. Como resultado, pueden estimular una respuesta inmune adquirida potente. Quizás por esto, los autoanticuerpos frente a los ácidos nucleicos son típicos de varias enfermedades autoinmunes importantes (v. cap. 33).

Las proteínas son los antígenos más efectivos porque tienen propiedades que inician de forma óptima una respuesta inmune (más correctamente, el sistema inmune adquirido está optimizado para atrapar, procesar y luego reconocer las proteínas no propias). De esta forma, las moléculas grandes son mejores antígenos que las moléculas pequeñas, y las proteínas pueden ser, de hecho, muy grandes (fig. 7-4). Por ejemplo, la hemocianina,

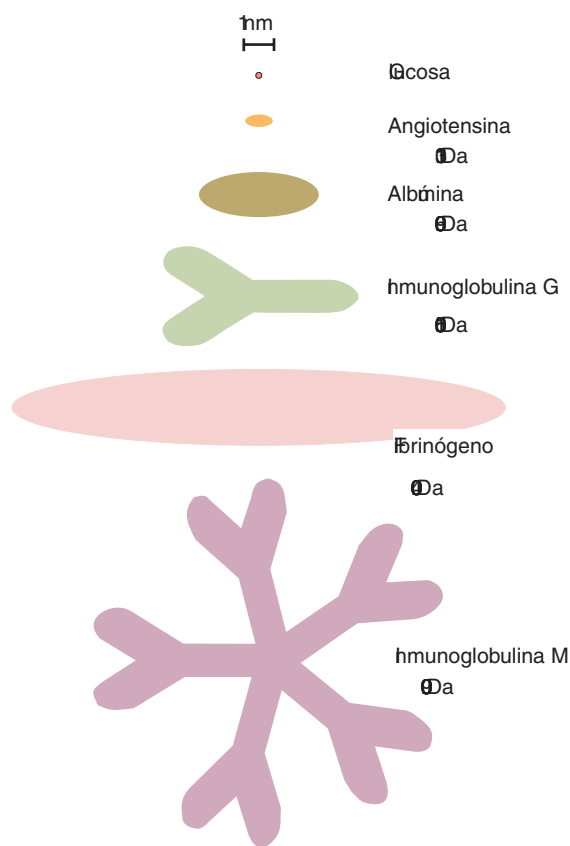


FIGURA 7-4 ■ Tamaños relativos de varios antígenos importantes. El tamaño sí importa: las moléculas grandes son generalmente mucho más antigénicas que las pequeñas. Las moléculas pequeñas, como la angiotensina, son malos antígenos.

una proteína muy grande de la sangre de los invertebrados (670 kDa), es un antígeno potente. La albúmina sérica de otros mamíferos (69 kDa) es un antígeno relativamente bueno, pero también puede inducir tolerancia. El pequeño péptido hormonal angiotensina (1.031 Da) es un mal antígeno. De igual forma, un antígeno es mejor cuanto más complejo sea. Por ejemplo, el almidón y otros polímeros simples son malos antígenos, pero los lipopolisacáridos bacterianos complejos son buenos antígenos. Las proteínas complejas que contienen muchos aminoácidos diferentes, especialmente aromáticos, son mejores antígenos que los polímeros grandes y repetidos, tales como los lípidos, los carbohidratos y los ácidos nucleicos.

La estabilidad estructural es una característica importante de los buenos antígenos, especialmente de los que desencadenan las respuestas humorales. Para unirse a una molécula extraña, los receptores de la superficie de las células del sistema inmune deben reconocer su conformación. En consecuencia, las moléculas muy flexibles, que no tienen una forma fija, son malos antígenos. Por ejemplo, la gelatina, una proteína de gran inestabilidad estructural (que es por lo que tiembla cuando se le mueve), es un mal antígeno, a no ser que se estabilice por la incorporación de moléculas de tirosina o de triptófano, que entrecruzan las cadenas peptídicas. De igual forma, la flagelina, la proteína principal de los flagelos de las bacterias, es un antígeno estructuralmente inestable y débil. Su estabilidad, y por tanto su antigenicidad, se incrementa ostensiblemente por la polimerización. También es importante recordar que la ruta de administración del antígeno, su dosis, y la constitución genética del animal receptor también influyen sobre la antigenicidad.

Obviamente, no todas las moléculas extrañas pueden estimular una respuesta inmune. Por ejemplo, las agujas y clavos de acero inoxidable que se emplean en traumatología para reparar huesos y las válvulas cardíacas de plástico no desencadenan una respuesta inmune. La falta de antigenicidad de los polímeros orgánicos grandes, tales como los plásticos, no solo es debido a su uniformidad molecular, sino también a su inercia. Estos polímeros no pueden ser degradados y procesarse por las células en la forma adecuada para desencadenar la respuesta inmune. Por el contrario, dado que las respuestas inmunes se estimulan por el antígeno, las moléculas extrañas que son inestables y se destruyen muy rápidamente pueden no persistir suficiente tiempo como para iniciar la reacción.

Carácter de extraño

Las células que responden a los antígenos (células sensibles al antígeno) se seleccionan en función de que sus receptores no se combinen normalmente con moléculas que se originan en el propio animal (autoantígenos), sino que se unan y respondan a moléculas extrañas que se diferencien incluso en aspectos mínimos de las que generalmente se localizan en el organismo. Esta falta de reactividad del sistema inmune adquirido a los componentes

normales orgánicos se debe a que las células cuyos receptores se combinan con autoantígenos se eliminan selectivamente durante su desarrollo por un proceso denominado selección negativa.

La inmunogenicidad de una molécula también depende de su carácter de extraño. Cuanto mayor sea la diferencia en la estructura molecular entre un antígeno extraño y los propios antígenos del animal, mayor será la intensidad de la respuesta inmune. Por ejemplo, un injerto de riñón de un gemelo idéntico se aceptará sin problema, porque sus proteínas son idénticas a las del propio riñón del receptor. Un injerto renal de un animal no relacionado de la misma especie se rechazará en alrededor de 10 días, a no ser que se administren fármacos para controlar el rechazo. Un injerto renal entre especies diferentes, tales como de un cerdo a un perro, se rechaza en pocas horas a pesar de utilizar fármacos inmunosupresores.

EPITOPOS

Las partículas extrañas, tales como bacterias, células nucleadas y eritrocitos, son mezclas complejas de proteínas, glucoproteínas, polisacáridos, lipopolisacáridos, lípidos y nucleoproteínas. Por tanto, la respuesta inmune adquirida frente a una partícula extraña por tanto es una combinación de muchas respuestas inmunes simultáneas frente a cada molécula extraña en la mezcla.

Una molécula grande, como por ejemplo una proteína, también estimula muchas respuestas inmunes. Las moléculas grandes tienen regiones específicas frente a las que se dirigen las respuestas inmunes. Estas regiones, generalmente en la superficie de la molécula, se denominan epitopos o determinantes antigénicos (fig. 7-5). El sistema inmune puede reconocer muchos epitopos diferentes en una molécula proteica grande y compleja, pero algunos son mucho más inmunogénicos que otros. Así, los animales pueden responder frente a unos epitopos preferentes, a los que se denomina inmuno-dominantes, y el resto de la molécula ser virtualmente no inmunogénica. Por lo general, el número de epitopos en una molécula está directamente relacionado con su tamaño: generalmente hay un epitopo por cada 5 kDa de proteína. Cuando decimos que una molécula es «extraña», por tanto, estamos implicando que contiene epitopos que no se localizan en autoantígenos. Las células del sistema inmune reconocen y responden a los epitopos extraños. Un ejemplo de un epitopo bien definido es el péptido «prolina-ácido glutámico-prolina-lisina», que se une a los anticuerpos generados frente a la bacteria *Streptococcus equi*. Es de suponer que la conformación de este péptido sea idéntica al determinante antigénico principal de *S. equi*.

Haptenos

Una molécula pequeña, como un fármaco o una hormona con un peso molecular inferior a 1 kDa, es demasiado pequeña para procesarse adecuadamente y ser presen-

tada a las células del sistema inmune, por lo que no es inmunogénica. Si se combina con una molécula proteica grande se formarán epitopos completamente nuevos en la superficie de la molécula grande (fig. 7-6). Si este complejo molecular se inocula en un animal, se desencadenan respuestas inmunes frente a sus epitopos, incluidos los nuevos epitopos constituidos por la molécula pequeña. Las moléculas pequeñas o los grupos químicos que pueden funcionar como epitopos solo cuando están ligados a moléculas grandes se denominan haptenos (en

griego, *haptein* significa agarrar o atar). La molécula antigénica a la que se unen los haptenos recibe el nombre de portadora o *carrier*. Muchas alergias medicamentosas tienen lugar porque las moléculas del fármaco, aunque son pequeñas, se pueden unir covalentemente a proteínas normales del organismo y actuar así como haptenos.

El uso de haptenos de estructura química conocida ha permitido estudiar detalladamente la interacción entre anticuerpos y epitopos. Por ejemplo, los anticuerpos que se generan frente a un hapteno pueden evaluarse en lo que respecta a su capacidad de unirse a otras moléculas estructuralmente relacionadas. Se ha demostrado mediante experimentos sencillos que cualquier alteración en la forma, tamaño o carga de un hapteno perturba su capacidad de ligar anticuerpos. Incluso modificaciones mínimas en su conformación, tales como la diferencia entre estereoisómeros, puede influir en su capacidad de ser reconocido por un anticuerpo. Dada la enorme variedad de haptenos potenciales, y que cada hapteno puede provocar sus propios anticuerpos específicos, se deduce que los animales deben ser capaces de generar una variedad extremadamente grande de moléculas de anticuerpo. Esta gran diversidad les capacita para luchar con éxito frente a multitud de microorganismos patógenos.

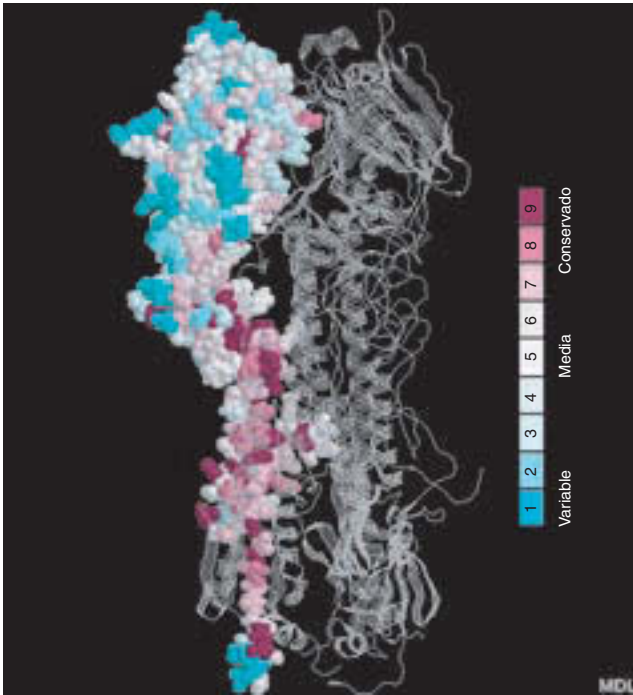


FIGURA 7-5 ■ Modelo molecular de un antígeno, la hemaglutinina, un antígeno importante del virus influenza. Consta de dos cadenas, una de las cuales se ha dibujado tenue, a fin de poder ver los detalles de la otra. La superficie irregular adquiere conformaciones características que son reconocidas por las células del sistema inmune. El virus influenza cambia constantemente la forma de esta molécula, lo que se representa por el código de colores. (Por cortesía del Dr. Fabian Glaser.)

Algunos ejemplos de haptenos

Aunque el concepto de hapteno y de molécula portadora sustenta gran parte de nuestro conocimiento sobre la especificidad de la respuesta de anticuerpos, esto no es óbice para que los haptenos también puedan tener importancia clínica. Por ejemplo, la penicilina es una molécula pequeña no inmunogénica, pero una vez degradada por el organismo forma un grupo «peniciloil» muy reactivo, que se puede unir a proteínas séricas tales como la albúmina, para formar complejos peniciloil-albúmina (fig. 7-7). Algunos individuos pueden reconocer el hapteno peniciloil como un epitopo extraño, suscitando en los mismos una respuesta inmune.

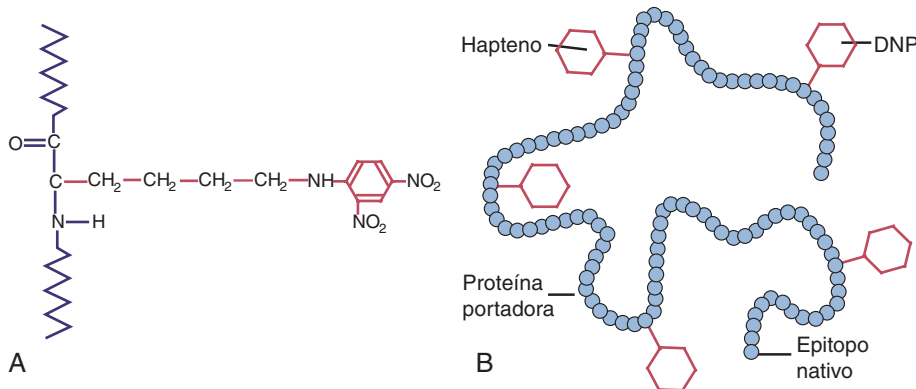


FIGURA 7-6 ■ **A**, Hapteno típico, en este caso, dinitro-fenol ligado a una cadena lateral de lisina. **B**, Cuando muchos haptenos se ligan a una cadena peptídica funcionan como nuevos epitopos que desencadenan respuestas inmunes.

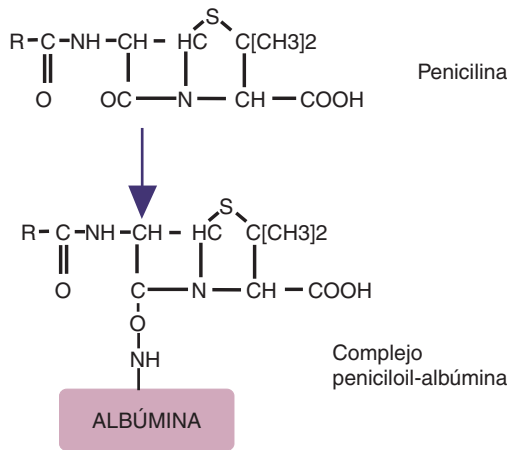


FIGURA 7-7 ■ La penicilina como hapteno. La penicilina puede descomponerse in vivo siguiendo diferentes rutas. El derivado más importante es el ácido penicilénico que se combina con grupos amino en una proteína tal como la albúmina sérica, para formar un complejo peniciloil-proteína. Este complejo puede provocar la respuesta inmune dando como resultado alergia a la penicilina.

Un segundo ejemplo de una sustancia reactiva que existe en la naturaleza que se une espontáneamente a proteínas normales y así actúa como hapteno, es el componente tóxico del toxicodendron o hiedra venenosa (*Rhus radicans*). El jugo de esta planta, denominado urushiol, puede combinarse con cualquier proteína con la que entre en contacto (incluyendo las proteínas de la piel de la persona que roce la planta). Las proteínas de la piel modificadas son consideradas como extrañas y atacadas por los linfocitos de forma similar al rechazo del injerto de piel. El resultado es una erupción cutánea desagradable denominada dermatitis alérgica de contacto (v. cap. 28).

REACCIONES CRUZADAS

Los epitopos idénticos o similares pueden algunas veces localizarse sobre moléculas aparentemente no relacionadas. Como resultado, los anticuerpos dirigidos frente a un antígeno pueden reconocer imprevisiblemente un antígeno no relacionado. En otros casos, los epitopos de una proteína pueden diferenciarse mínimamente de los de la misma proteína obtenida de un animal de una especie relacionada. En consecuencia, los anticuerpos dirigidos frente a una proteína en una especie también pueden reaccionar de forma detectable con la proteína similar u homóloga en otra especie. Ambos fenómenos se denominan reacciones cruzadas.

Un ejemplo de reacción cruzada del primer tipo sería el de los grupos sanguíneos. Muchas bacterias poseen glucoproteínas de pared celular con cadenas laterales de carbohidratos que son idénticas a los que se observan en las glucoproteínas de los eritrocitos de los mamíferos. Por ejemplo, algunas bacterias intestinales poseen glucoproteínas con cadenas laterales, denominadas A o B, en sus paredes celulares (v. cap. 26). Estas glucoproteínas son absorbidas a través de la pared intestinal ha-

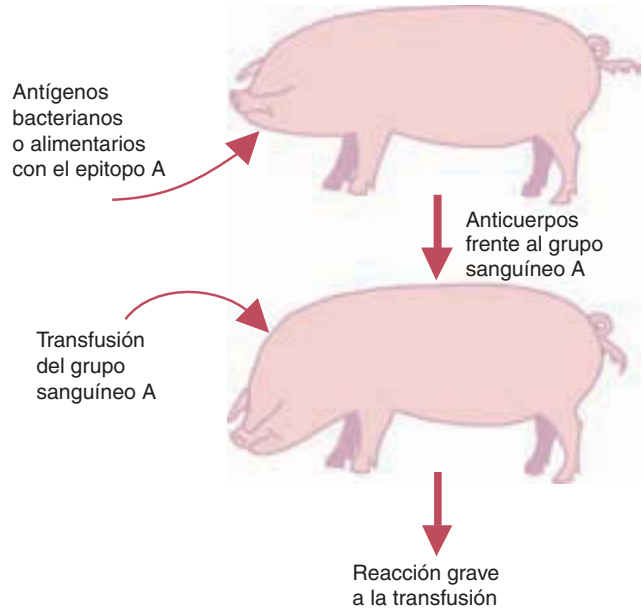


FIGURA 7-8 ■ Los antígenos bacterianos o alimentarios presentes en la dieta portan epitopos que muestran reacciones cruzadas con la glucoproteína del grupo sanguíneo A. Como resultado, los cerdos del grupo O forman anticuerpos frente al epitopo A, a pesar de no haber recibido nunca eritrocitos de este grupo sanguíneo. Si estos animales recibirían una transfusión del grupo A sufrirían una reacción inmediata y grave.

cia la circulación y desencadenan una respuesta humoral. Un ejemplo práctico estaría ilustrado por lo que ocurre en los cerdos, en los que hay un sistema de grupos sanguíneos, según el cual los animales se clasifican conforme a las glucoproteínas en la superficie de los eritrocitos. Aquellos animales pertenecientes al grupo O reconocen como extrañas las glucoproteínas del grupo sanguíneo A, desarrollando anticuerpos frente a ellas (fig. 7-8). Sin embargo, pueden existir animales del grupo O que posean anticuerpos frente a estas glucoproteínas A, no como respuesta a una inmunización previa con eritrocitos del grupo A, sino tras la exposición a glucoproteínas generadas por las bacterias intestinales. Los anticuerpos generados por reacciones cruzadas de este tipo se denominan anticuerpos heterófilos.

Otro ejemplo de reacción cruzada es el que se observa entre *Brucella abortus* y algunas cepas de *Yersinia enterocolitica*. *Y. enterocolitica*, un microorganismo relativamente poco importante, puede causar que los bóvidos formen anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con *B. abortus*. Dado que los animales infectados por esta última se detectan a través de los exámenes para evidenciar la presencia de anticuerpos séricos, un animal infectado por *Yersinia* puede considerarse equivocadamente infectado por *B. abortus* y ser sacrificado. En otro ejemplo se aprecia reactividad cruzada entre el virus de la peritonitis infecciosa felina (PIF) y el de la gastroenteritis porcina transmisible (TGE). Es muy difícil hacer crecer el virus de PIF en el laboratorio (al contrario que el virus de la TGE, que se propaga rápidamente), por lo que se dificulta la obtención de reactivos para el diagnóstico. Detectando anticuerpos frente a TGE en los ga-

Tabla 7-1 Grado de reacciones cruzadas entre un anticuerpo específico (anticuerpos frente a la cadena ligera de las inmunoglobulinas bovinas) y otras proteínas relacionadas (cadenas ligeras) de otros mamíferos

Vaca	<i>Bos taurus</i>	100
Bisonte	<i>Bos bison</i>	100
Oveja	<i>Ovis aires</i>	100
Yak	<i>Pocphagus grunniens</i>	68
Cabra	<i>Capra hircus</i>	68
Alce	<i>Cervus canadensis</i>	64
Búfalo de agua	<i>Bubalus bubalus</i>	54
Reno	<i>Rangifer tarandus</i>	37
Ser humano	<i>Homo sapiens</i>	17
Caballo	<i>Equus caballus</i>	10
Rata	<i>Rattus rattus</i>	10
Ratón	<i>Mus musculus</i>	10
Cerdo	<i>Sus scrofa</i>	8
Camello	<i>Camelus dromedarius</i>	7

Datos tomados de Henning D, Nielsen K: *Vet Immunol Immunopathol* 34:235-243, 1992.

tos es posible diagnosticar PIF sin tener que cultivar este último virus.

El segundo tipo de reactividad cruzada, que tiene lugar entre proteínas relacionadas, puede demostrarse en muchos sistemas biológicos diferentes. Un ejemplo es el método utilizado para estudiar las relaciones en-

tre las especies de mamíferos. Así los antisueros frente a la albúmina sérica bovina reaccionan de forma cruzada con la albúmina sérica ovina y caprina, pero mucho más débilmente con la albúmina sérica de otros animales (tabla 7-1). Es de suponer que esto refleje el grado de similitud estructural entre los epitopos de las proteínas séricas, y así es una herramienta útil para determinar las relaciones evolutivas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Atassi MZ: Precise determination of the entire antigenic structure of lysozyme, *Immunochemistry* 15:909-936, 1978.
- Borek F: *Immunogenicity, frontiers of biology series*, Amsterdam, 1972, Elsevier North-Holland.
- Green N, Alexander H, Olsen A, et al: Immunogenic structure of the influenza virus hemagglutinin, *Cell* 28:477-487, 1982.
- Katz ME, Maizels RM, Wicker L, et al: Immunological focusing by the mouse major histocompatibility complex: mouse strains confronted with distantly related lysozymes confine their attention to very few epitopes, *Eur J Immunol* 12:535-540, 1982.
- Landsteiner K: *The specificity of serological reactions*, Cambridge, Mass, 1945, Harvard University Press.
- Marx JL: Do antibodies prefer moving targets? *Science* 226:819-821, 1984.
- Mason D, Andre P, Bensussan A, et al: CD antigens, 2001, *Immunology* 103:401-406, 2001.
- Sela M: Antigenicity: some molecular aspects, *Science* 166:1365-1374, 1969.
- Sercarz E, editor: *Antigenic determinants and immune regulation. Chemical immunology*, vol 46, Basel, Switzerland, 1989, Karger.
- Tizard I: Antigen structure and immunogenicity, *J Am Vet Med Assoc* 181:978-982, 1982.
- Wilson IA, Niman HL, Houghten RA, et al: The structure of an antigenic determinant in a protein, *Cell* 37:767-778, 1984.

LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS Y EL PROCESAMIENTO DE ANTÍGENOS

LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS, 90

- Origen, 90
- Estructura, 90
- Subpoblaciones, 91
 - Células de Langerhans, 91*
 - Células dendríticas inmaduras, 92*
 - Células dendríticas maduras, 92*
 - Células dendríticas plasmacitoides, 94*
- Inducción de tolerancia, 94
- Células DC1 y DC2, 94
- Células dendríticas foliculares, 95

CÉLULAS DENDRÍTICAS EN LOS ANIMALES DOMÉSTICOS, 95

OTRAS CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO, 96

- Macrófagos, 96
- Linfocitos B, 96
- Otras células, 96

PROCESAMIENTO DE ANTÍGENOS EXÓGENOS, 96

PROCESAMIENTO DE ANTÍGENOS ENDÓGENOS, 97

- Presentación cruzada, 99

HISTIOCITOSIS E HISTIOCITOMAS, 99

PUNTOS CLAVE

- Ciertos tipos de células, como son las células dendríticas (DC, por sus siglas en inglés), macrófagos y linfocitos B, son capaces de capturar y procesar antígenos por lo que pueden desencadenar las respuestas inmunes adquiridas.
- Las más eficaces de estas células presentadoras de antígeno son las DC. Solo las DC pueden estimular eficazmente a los linfocitos T vírgenes.
- Las DC inmaduras están dispersas por todo el organismo. Están equipadas principalmente para capturar antígenos extraños.
- Una vez que son estimuladas por los antígenos extraños, las DC maduran y se hacen sumamente eficaces en presentar estos antígenos extraños a los linfocitos T. Para hacer esto expresan altos niveles de unos receptores de antígenos denominados moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II.
- Las DC ingieren antígenos extraños, los rompen en pequeños fragmentos y los presentan en sus moléculas del CMH de superficie, donde pueden ser reconocidos por los linfocitos T.
- Los macrófagos son también células presentadoras de antígeno, pero como también destruyen los antígenos ingeridos, son mucho menos eficaces que las DC.
- Los linfocitos B también son células presentadoras de antígeno, y son muy eficaces durante la respuesta inmune secundaria.
- Hay dos subpoblaciones principales de DC: mieloides y plasmacitoides. Las DC plasmacitoides son las principales productoras de los interferones de tipo I.

Las defensas de la inmunidad innata están diseñadas para destruir invasores microbianos tan pronto como entran en el cuerpo. La mayoría de los invasores, especialmente si son de baja virulencia, se eliminan rápidamente. Sin embargo, la inflamación, además de ser dañina y molesta, no es un proceso infalible. Para que el cuerpo se defienda efectivamente, un animal debería tener unas defensas que automáticamente detecten y eliminen todos los invasores microbianos sin el daño ni la molestia asociados con la inflamación. Este es el cometido del sistema inmune adquirido.

Para desencadenar una inmunidad adquirida, una muestra de material extraño debe ser capturado, procesado y presentado de la manera adecuada a las células que pueden reconocerlo. Los primeros pasos en este proceso son responsabilidad de las células presentadoras de antígeno.

Las células presentadoras de antígeno son atraídas por alarminas y activadas por el mismo estímulo que desencadena la inflamación. De hecho, tanto las células dendríticas (DC) como los macrófagos son células centinelas para la inmunidad innata, a la vez que células presentadoras de antígeno eficaces. Por consiguiente, el procesamiento del antígeno puede continuar al mismo tiempo que el invasor es eliminado por las defensas innatas. Una vez que se ha eliminado el invasor, el cuerpo puede seguir reforzando sus defensas frente un segundo ataque por el mismo organismo.

El procesamiento del antígeno incluye la fragmentación de las moléculas del antígeno en pequeños péptidos, los cuales se unen a receptores especializados en presentar antígenos, denominados moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Hay dos clases diferentes de moléculas de CMH, CMH I y CMH II, que ligan diferentes tipos de antígenos. Los péptidos antigénicos unidos al CMH son transportados a la superficie celular. La inmunidad adquirida se desencadena cuando estos péptidos antigénicos unidos al CMH se unen a receptores específicos en los linfocitos. Estos linfocitos (denominados linfocitos T) responden solo a los péptidos antigénicos que se han procesado correctamente, lo que ayuda a asegurar que la respuesta inmune adquirida no se desarrolle de forma indiscriminada.

Los organismos que desencadenan la respuesta adquirida son de dos tipos diferentes. Un tipo incluye los microorganismos extraños, como las bacterias, que invaden el cuerpo desde el exterior y crecen en los tejidos y fluidos extracelulares. Sus antígenos, denominados antígenos exógenos, son procesados por las células presentadoras de antígeno especializadas. Un segundo tipo de organismos invasores procede del propio cuerpo. Por ejemplo, cuando los virus invaden una célula la obligan a hacer nuevas proteínas víricas. Estas nuevas proteínas se denominan antígenos endógenos y son procesados por las células en las que se generan.

Tres tipos de células son las que capturan y procesan los antígenos exógenos: DC, macrófagos y linfocitos B. Las más eficaces, con diferencia, son las DC (fig. 8-1).

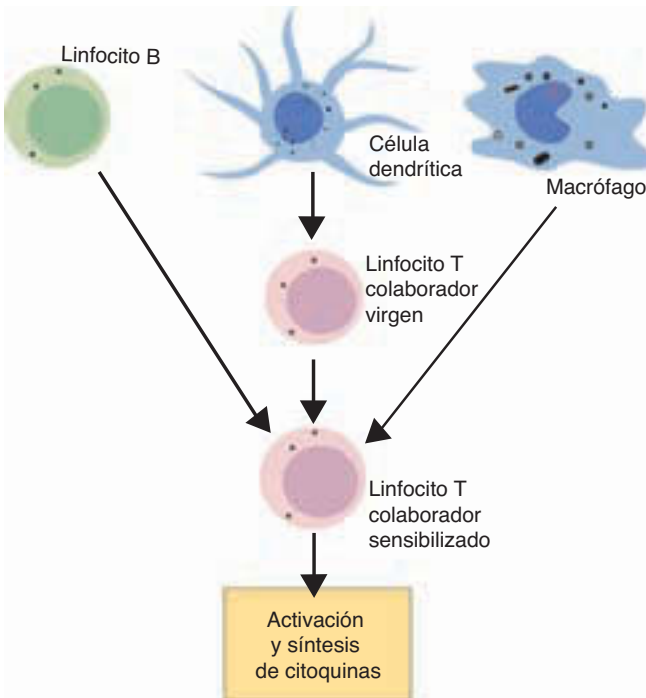


FIGURA 8-1 ■ Las tres principales poblaciones de células presentadoras de antígeno: linfocitos B, células dendríticas (DC), y macrófagos. De ellas, solo las DC son capaces de activar linfocitos T vírgenes e iniciar una respuesta inmune primaria.

LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las DC llevan a cabo tres funciones clave. Primera, actúan como células centinelas y así activan las defensas innatas. Segunda, procesan antígenos exógenos muy eficientemente para iniciar las respuestas inmunes adquiridas. Finalmente, regulan ambas formas de respuesta inmune.

Las DC son al menos 100 veces más potentes como células presentadoras de antígeno que los macrófagos o los linfocitos B. Las DC pueden capturar muchos antígenos diferentes—incluyendo microorganismos muertos, antígenos solubles en los fluidos tisulares, y antígenos liberados por células cuando mueren— y presentarlos a las células del sistema inmune. Las DC son las únicas células presentadoras de antígeno que pueden activar a los linfocitos T que nunca se hayan encontrado previamente con un antígeno (linfocitos vírgenes o *naïve*), de manera que son esenciales para iniciar las respuestas inmunes primarias.

Origen

Las DC derivan de las células madre de la médula ósea. Estas DC inmaduras migran a través del organismo y forman redes como en un enrejado prácticamente en cada tejido. Las DC se encuentran en todos los órganos excepto en el cerebro, algunas partes del ojo y los testículos. Son especialmente importantes en los nódulos linfáticos, piel, y superficies mucosas, donde es más probable el encuentro con los microorganismos invasores.

Estructura

Las DC tienen una morfología variable dependiendo de su estado de activación. Típicamente, sin embargo, presentan un pequeño cuerpo celular con muchas prolonga-

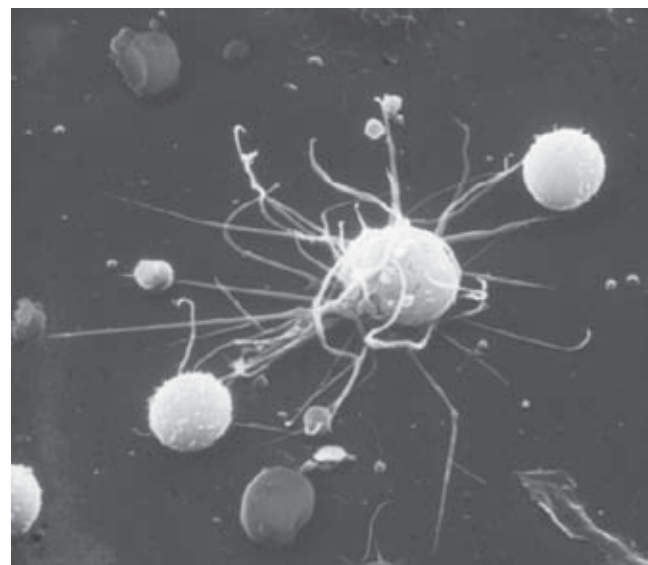


FIGURA 8-2 ■ Fotografía al microscopio electrónico de barrido de una célula dendrítica de un nódulo linfático de una cobaya. Obsérvese el cuerpo celular relativamente pequeño y las numerosas dendritas alargadas ($\times 4.000$).

ciones citoplasmáticas largas conocidas como dendritas (fig. 8-2). Se cree que las dendritas incrementan la eficiencia de la captación del antígeno y maximizan el contacto entre las DC y otras células.

Subpoblaciones

Las DC son una mezcla de poblaciones celulares con funciones variables. Se dividen en dos poblaciones principales denominadas DC mieloides (MDC) y DC plasmacitoides (PDC) (fig. 8-3). Estas dos poblaciones difieren en la morfología, los antígenos de superficie y en su función, aunque comparten moléculas de adhesión, moléculas coestimuladoras, y marcadores de activación. Las MDC son las DC tisulares derivadas de los monocitos sanguíneos. Las PDC, por el contrario, se encuentran en la sangre y en los órganos linfoides y derivan de los precursores linfoides. Cuando se exponen a los virus, las PDC secretan grandes cantidades de interferones de tipo I (interferón- α [IFN- α] e IFN- β). Su número aumenta durante la infección y es posible que las PDC sirvan como un sistema de alerta temprano en las infecciones víricas, ya que se activan rápidamente por el ADN microbiano.

En los ratones se han identificado dos poblaciones de MDC, una de las cuales expresa CD8a. Los ratones también poseen PDC. Estas subpoblaciones consisten en grupos de células que difieren en sus marcadores de superficie, en su localización en los tejidos, en las citoquinas que secretan y en sus funciones.

Células de Langerhans

Las células de Langerhans son una población especializada de MDC de vida media larga (18 meses) de la epi-

dermis, donde atrapan y procesan antígenos que penetran en la piel desde el exterior (fig. 8-4). Estos incluyen antígenos aplicados de forma tópica, como las resinas de la hiedra venenosa, o antígenos inyectados intradérmicamente, como la saliva del mosquito. Las células de Langerhans influyen en el desarrollo de las respuestas inmunes cutáneas, como la hipersensibilidad retardada y la dermatitis alérgica por contacto (v. cap. 28). Las células de Langerhans contienen unos gránulos citoplasmáticos característicos denominados gránulos de Birbeck.

Una población especializada de MDC en el timo puede reconocer a los linfocitos T autorreactivos e inducir tolerancia en linfocitos T inmaduros (v. cap. 17). Algunas de estas células pueden expresar CD95L (CD178) y así estimular la apoptosis de los linfocitos T. Es posible que estas DC se desarrollen a partir de un precursor linfoide, ya que su producción está dirigida por la interleuquina-3 (IL-3) y pierden los marcadores de células mieloides.

Los monocitos sanguíneos son los precursores inmediatos tanto de los macrófagos tisulares como de las DC mieloides, incluyendo las células de Langerhans. Que se produzca un tipo celular específico depende de las citoquinas y las células con las que se encuentra el monocito mientras madura, y cada tipo celular puede convertirse en el otro hasta una fase tardía en el proceso de diferenciación. En los animales domésticos se han caracterizado las DC mieloides en cerdos, bóvidos, caballos, pollos y perros, mientras que las células de Langerhans se han descrito en cerdos, bóvidos, caballos, perros y gatos. Las DC plasmacitoides se han identificado en cerdos.

Aunque se han caracterizado diferentes poblaciones de DC, la división más importante se basa en su estado de maduración (fig. 8-5). Así, las DC inmaduras son células

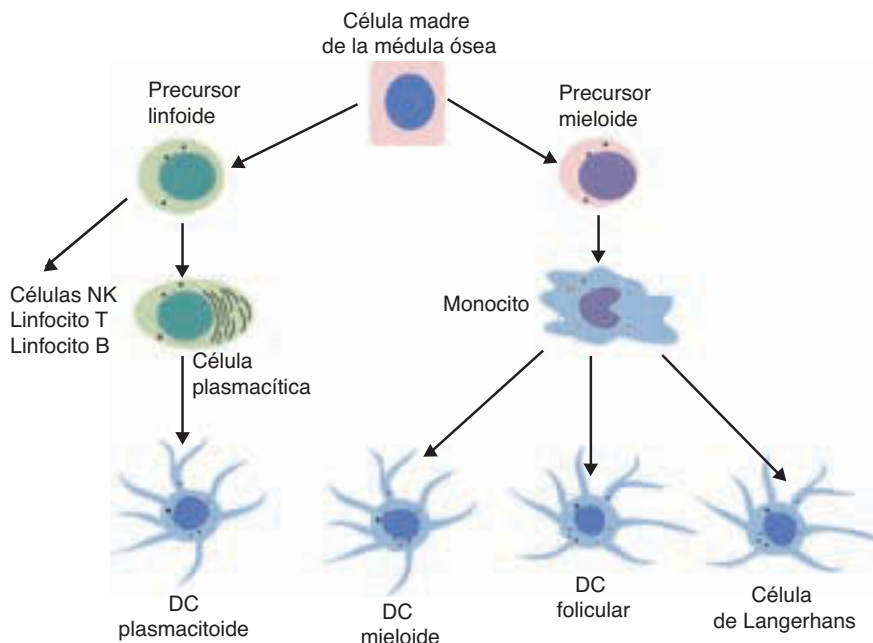


FIGURA 8-3 ■ Orígenes de las células dendríticas (DC). Una población, las DC plasmacitoides, se origina de los precursores linfoides. Estas dan lugar a las células de tipo DC2. La segunda población principal deriva de los precursores mieloides y está estrechamente relacionada con los monocitos. Esta da lugar a las células DC1.

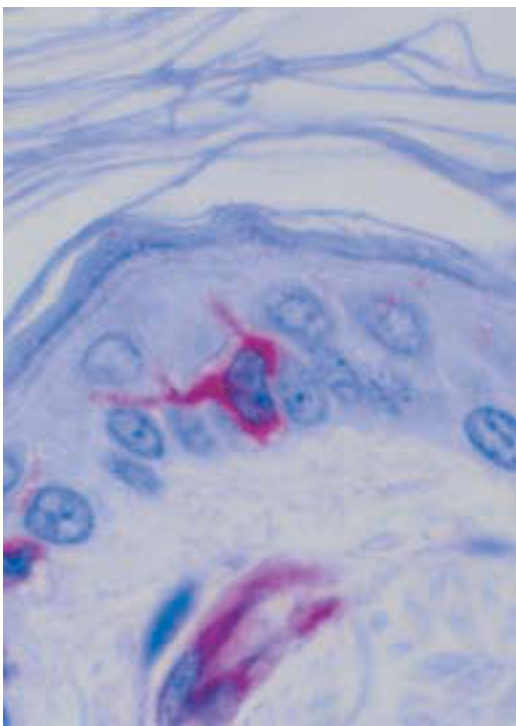


FIGURA 8-4 ■ Esta célula rojo oscuro en la epidermis de un perro es una célula de Langerhans con la proteína vimentina teñida. Obsérvese que sus dendritas se extienden entre las células epidérmicas y así es capaz de capturar eficazmente los antígenos. (Por cortesía del Dr. K.M. Credille.)

captadoras de antígeno sumamente especializadas y eficientes. Durante su maduración, las DC sufren una reorganización celular y se convierten en unas especializadas y eficientes células presentadoras de antígeno.

Células dendríticas inmaduras

Las MDC recién generadas migran desde la médula ósea por la sangre hasta la linfa y finalmente a los nódulos linfáticos o los tejidos. Allí actúan como «centinelas» cuyo papel es capturar a los microorganismos invasores. Por su corta vida media, se pueden considerar como células captadoras de antígeno «desechables». Si no encuentran antígenos, mueren en unos pocos días. Si encuentran antígenos junto con daño tisular o inflamación, se activan y maduran rápidamente. Las DC tienen muchos receptores de superficie diferentes que las ayudan a llevar a cabo sus funciones. Estos incluyen receptores de citoquinas, como IL-1R y el receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), receptores de quimioquinas, lectinas de tipo-C, receptores Fc ($Fc\gamma R$ y $Fc\epsilon R$), receptores de manosa (CD206), receptores de proteínas del choque térmico, y receptores tipo Toll (TLR).

La maduración de las DC ocurre en respuesta a alarminas, como IL-1 y $TNF-\alpha$, y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como el lipopolisacárido o los ácidos nucleicos microbianos. Así, los tejidos dañados e inflamados liberan grandes cantidades de heparán sulfato soluble que se une a TLR4 y activa las DC. La descompo-

sición de los ácidos nucleicos genera ácido úrico, otro potente activador de las DC. Uno de los activadores más importantes de las DC es la HMGB1 (*high mobility group box protein-1*). HMGB1 también induce la migración de estas células a los sitios de inflamación y de invasión microbiana. Las DC inmaduras son atraídas a las áreas de inflamación por las quimioquinas y defensinas.

Las DC inmaduras se especializan en capturar antígenos y fragmentos celulares mediante la fagocitosis, la pinocitosis (inclusión de gotas de líquido), y por la interacción de varios receptores celulares de superficie. También capturan cuerpos celulares apoptóticos. Cuando ingieren bacterias, generalmente las pueden destruir. Pueden distinguir entre restos de tejido normal y organismos extraños por un muestreo selectivo de su ambiente, y esta diferenciación depende de la capacidad del material extraño de unirse a los TLR. La activación de los TLR por componentes microbianos asegura que el material ingerido sea procesado de forma que inicie la inmunidad adquirida. El material que no activa los TLR no se procesa, por lo que no desencadena una respuesta inmune.

Mientras que los fagosomas de las células fagocíticas convencionales como neutrófilos y macrófagos son muy ácidos y por tanto, óptimos para la destrucción proteolítica del material extraño, el pH de los fagosomas de las DC y los linfocitos B es relativamente alcalino, ya que los fagosomas de las DC no pueden fusionarse con los gránulos ácidos. Las cisteín-aspartil-proteasas son inhibidas en estos altos niveles de pH y el antígeno se preserva para la presentación cruzada en las moléculas de clase I del CMH. El antígeno, por lo tanto, persiste dentro de las células durante largos períodos.

Células dendríticas maduras

Tras encontrar un antígeno, las DC maduran rápidamente y aumentan su capacidad presentadora de antígeno. Después de capturar y procesar el antígeno, las DC inmaduras lo transportan a los lugares donde puede ser reconocido por los linfocitos T. Estas DC activadas son atraídas a los órganos linfoides por la quimioquina CCL20. La infección o el daño tisular también promueven la migración de las DC portadoras de antígeno a los nódulos linfáticos o al bazo. Una vez que entran en un órgano linfóide, las DC maduran (fig. 8-6).

Las DC maduras secretan la quimioquina CCL22, que atrae a los linfocitos T, que se acumulan en grupos alrededor de la DC. Las DC envuelven en una red de dendritas a los linfocitos T mientras interactúan, y los linfocitos T examinan a las DC maduras en busca de la presencia de fragmentos de antígenos. Los linfocitos T se unirán a esos fragmentos solo si coinciden sus receptores de antígeno.

Durante la maduración de las DC, sus moléculas de CMH se desplazan desde los endosomas y lisosomas intracelulares a la superficie celular. También se incrementa la expresión en la superficie celular de moléculas coestimuladoras. Como resultado, las moléculas de CMH y los complejos CMH-peptido se encuentran en

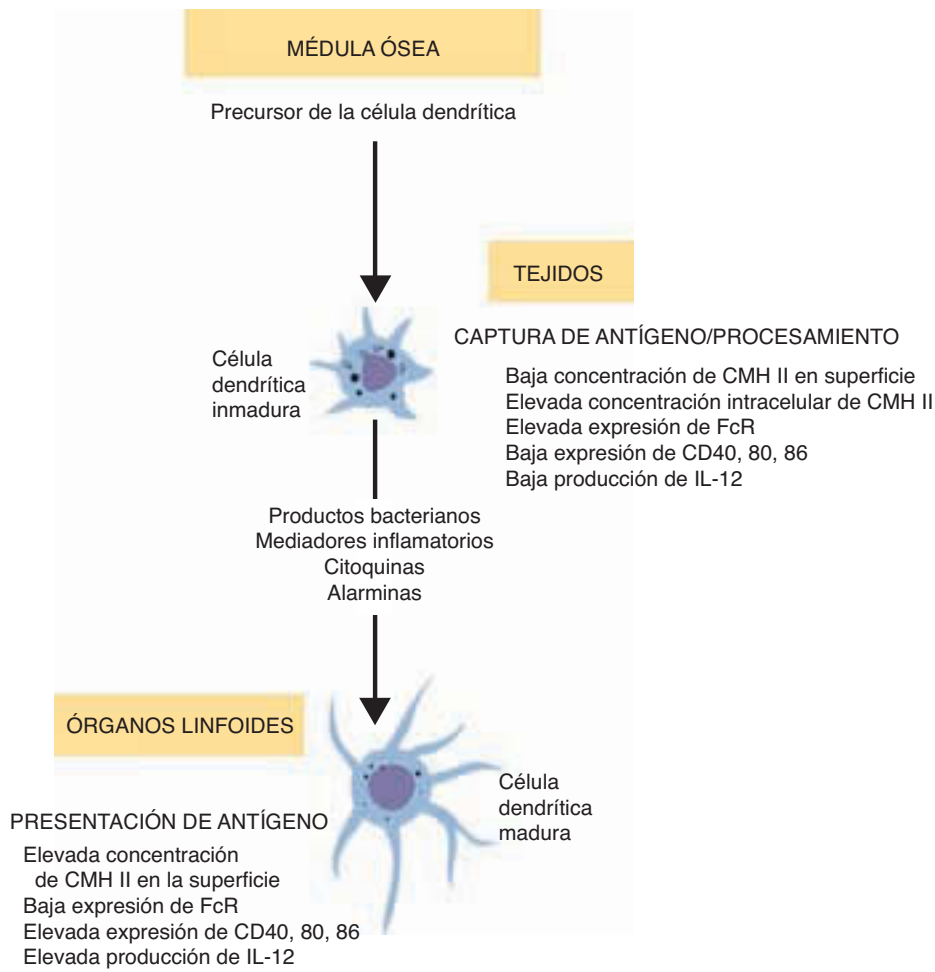


FIGURA 8-5 ■ A medida que las células dendríticas (DC) maduran, su función cambia. Las DC inmaduras son células especializadas en capturar antígenos. Las DC maduras, por el contrario, son células presentadoras de antígeno especializadas.

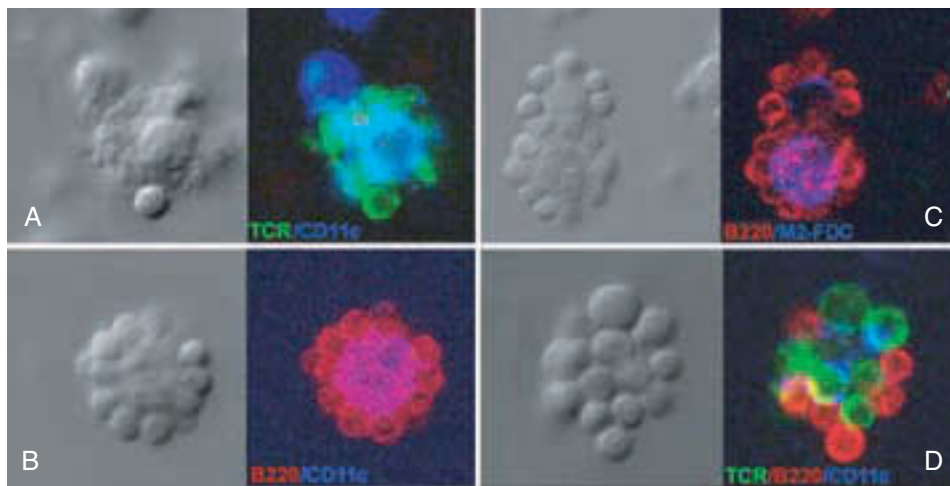


FIGURA 8-6 ■ Cuando las células dendríticas (DC) y los linfocitos T interactúan, forman grupos visibles mientras las células se comunican entre sí. En estas figuras, las DC están teñidas con un colorante azul fluorescente (anti-CD11c), los linfocitos T con un colorante verde (anti-CD3) y los linfocitos B con un colorante rojo (anti-B220). **A**, Los linfocitos T interactúan con una célula dendrítica (DC). **B**, Los linfocitos B se unen a una DC. **C**, Los linfocitos B se unen a una DC folicular. **D**, Hay un grupo con una mezcla de linfocitos B y T. Obsérvese que algunos linfocitos B parecen estar unidos a los linfocitos T. (De Hommel M, Kyewski B: *J Exp Med* 197:269-280, 2003.)

concentraciones 100 veces superiores en las DC que en otras células presentadoras de antígeno, como los linfocitos B o los macrófagos, y su expresión de moléculas coestimuladoras como CD86 (v. cap. 12) puede aumentar también 100 veces. Por el contrario, disminuye la expresión de los receptores Fc y de manosa, y se reduce la endocitosis.

Las DC maduras son las únicas células que pueden iniciar una respuesta primaria de linfocitos T. Una razón para esta eficiencia es que estas células podrían pre-reunir un completo complejo de activación de linfocitos T (CMH unido a un antígeno más moléculas coestimuladoras) en el interior de la célula antes de que lleguen a la superficie celular. Las DC maduras expresan DC-SIGN, una lectina tipo-C, que se une a su ligando intercelular, la molécula de adhesión-3 del linfocito T. Así, DC-SIGN media la unión transitoria entre DC y linfocitos T. Esto permite que una sola DC explore miles de linfocitos T para encontrar los pocos que expresan un receptor de antígeno compatible. Debido a su potencia, solo son necesarias unas pocas DC para desencadenar una intensa respuesta de linfocitos T. De hecho, una DC puede activar hasta 3.000 linfocitos T.

Si bien la función más importante de las DC es atrapar, procesar, y presentar el antígeno a las células del sistema inmune, también deben ser capaces de destruir cualquier patógeno que encuentren. Así, las DC expresan nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato-oxidasa y pueden eliminar microorganismos invasores desarrollando la explosión respiratoria. La exposición a PAMP que activan los TLR aumenta la producción de superóxido por las DC.

Células dendríticas plasmacitoides

Las DC plasmacitoides son las principales productoras de interferones de tipo I, de manera que tienen la capacidad única de enlazar la inmunidad innata y la adquirida. Después de la producción de grandes cantidades de interferón de tipo I, todavía son capaces de diferenciarse en DC maduras que pueden estimular a los linfocitos T vírgenes. Debido a que secretan grandes cantidades de IFN- α , las PDC activan a las células NK. El IFN- α secretado por las PDC puede también iniciar la activación, aumentar la supervivencia a largo plazo, y promover la diferenciación de los linfocitos T. También pueden activar algunos linfocitos B. Las PDC secretan y también son activadas por HMGB1.

Inducción de tolerancia

En condiciones estables normales (en ausencia de inflamación, alarminas o PAMP) algunas DC inmaduras maduran espontáneamente y migran a los tejidos linfoides transportando antígenos tisulares. Si un linfocito T reconoce estos antígenos «normales», puede sufrir apoptosis y morir. Alternativamente, estas DC pueden activar la producción de linfocitos T reguladores productores de IL-10. Así, el procesamiento de componentes normales

del organismo por las DC origina la delección de linfocitos T y la tolerancia inmunológica. Las DC que han madurado espontáneamente presentan el antígeno a los linfocitos T con una única señal, o quizá transmiten una señal insuficiente para activar una respuesta completa del linfocito T.

Células DC1 y DC2

Como se ha señalado previamente, el sistema inmune adquirido tiene dos ramas principales, las respuestas inmunes mediadas por anticuerpos y las mediadas por células. El tipo de respuesta inmune desarrollada por un animal está determinado por el tipo de linfocitos T colaboradores (Th) que se activan para responder a un antígeno. Así, hay dos subpoblaciones de linfocitos Th (fig. 8-7). Una subpoblación, denominada linfocitos Th1, estimulan las respuestas inmunes mediadas por células, encaminadas a proteger a los animales frente microorganismos intracelulares. La otra subpoblación, los linfocitos Th2, estimula las respuestas inmunes mediadas por anticuerpos dirigidas a la protección de los animales frente a los microorganismos invasores extracelulares. La activación de una subpoblación de linfocitos T depende de la actuación de las distintas subpoblaciones de DC.

Cuando las DC estimulan a los linfocitos T, proporcionan tres señales. La primera señal se genera por el contacto con un fragmento antigénico asociado a la molécula de CMH. La segunda señal, por coestimulación a través de moléculas como CD40 y CD80/86. La tercera señal de

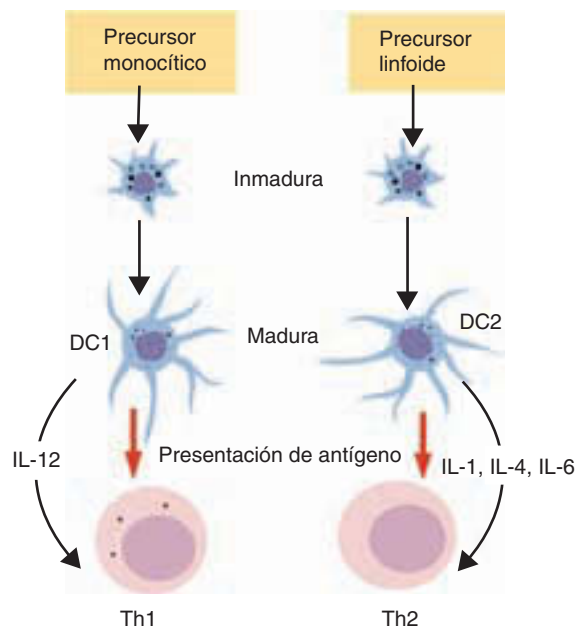


FIGURA 8-7 Las dos subpoblaciones de células dendríticas (DC) parecen favorecer diferentes subpoblaciones de linfocitos T. Los Th1 promueven la inmunidad mediada por células, mientras que los Th2 estimulan la formación de anticuerpos. El tipo de población de linfocito T colaborador empleado depende de la actuación de distintas subpoblaciones de DC. Estas células tienen distintos orígenes y secretan diferentes citoquinas coestimuladoras.

termina la polarización de los linfocitos T vírgenes. La naturaleza de esta tercera señal está determinada por las condiciones bajo las que se activan las DC. Algunas moléculas microbianas promueven la secreción de IL-12 por las DC. Estas se denominan células DC1 ya que la IL-2 activa los linfocitos Th1. Por el contrario, otras moléculas microbianas inducen a las DC para que secreten IL-1, IL-6, e IL-4. Debido a que estas citoquinas estimulan a los linfocitos Th2, las DC productoras de IL-4 se denominan células DC2. Algunas moléculas microbianas y las alarminas inducen que las DC secreten IL-23 y así estimulen a los linfocitos Th17.

El desarrollo de subpoblaciones de DC específicas depende de la acción de diferentes PAMP y alarminas a través de distintos TLR. El estímulo que promueve una respuesta DC1 incluye el ARN bicatenario a través de TLR3, el lipopolisacárido a través de TLR4, la flagelina a través de TLR5, y los ácidos nucleicos a través de TLR7 y TLR9. Por otra parte, los mediadores inflamatorios (por ejemplo, IL-10, TGF- α , prostaglandina E₂, histamina, extractos del parásito helminto *Schistosoma mansoni*, o la toxina de *Vibrio cholerae*) promueven respuestas DC2. Las respuestas DC2 también se desencadenan por lipopolisacáridos, proteoglucanos, y zymosan (levaduras) actuando a través de TLR2, TLR6, y TLR1. Como se ha señalado previamente, los macrófagos tienen una división funcional similar. Así, las células M1 tienen un programa metabólico diferente a las células M2. Estas dos poblaciones, cuando actúan como células presentadoras de antígeno, tienen efectos distintos en los linfocitos Th. Los ligandos de TLR2 inducen la producción de IL-23 pero no de IL-12.

Podría ser que la misma DC pudiera promover una respuesta Th1, Th2, o Th17 dependiendo de las dosis y el tipo de antígeno al que se expone. La respuesta también dependería de la localización de las DC cuando se encuentran con el antígeno. Por ejemplo, las DC del intestino o de las vías respiratorias parecen secretar preferentemente IL-10 e IL-4 y así inducen respuestas de Th2. En estos casos, el microambiente intestinal facilita las señales polarizantes de las DC.

Células dendríticas foliculares

Las DC especializadas localizadas en los folículos linfoides estimulan la activación de los linfocitos B. Son un tipo de MDC derivadas de los monocitos. Estas DC foliculares presentan antígenos a los linfocitos B de dos maneras diferentes. En un animal no sensibilizado (es decir, un animal que no ha estado expuesto previamente al antígeno), la presentación de antígeno es un proceso pasivo, y las DC simplemente proporcionan una superficie en la cual pueda este ser presentado. En los animales que han estado previamente expuestos al antígeno y que, por tanto, tienen anticuerpos, estos se combinan con el antígeno para formar complejos antígeno-anticuerpo (denominados también inmunocomplejos). Las DC foliculares captan estos inmunocomplejos en su superficie y luego los espargen en forma de estructuras redondeadas deno-

minadas exosomas. Los linfocitos B captan estos exosomas y, después de procesar el antígeno, lo presentan a linfocitos T sensibles al antígeno. Las DC foliculares pueden retener el antígeno en su superficie durante más de 3 meses.

CÉLULAS DENDRÍTICAS EN LOS ANIMALES DOMÉSTICOS

Se han identificado DC en las principales especies de animales domésticos, que no parecen diferir en ninguno de los aspectos significativos de las DC de seres humanos y ratones. Por ejemplo, las DC equinas son CMH II⁺, CD11⁺, EqWC1⁺ y EqWC2⁺. Las DC bovinas expresan no solo CD80, CD86, y CD40 (fig. 8-8) sino también otras moléculas restringidas a los bóvidos. Así, poseen dos subpoblaciones principales de DC que se diferencian en su capacidad de estimular a los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺. Una población sintetiza más IL-2, mientras que la otra produce más IL-1 e IL-10; estas podrían representar las subpoblaciones DC1 y DC2. Las DC derivadas de los monocitos de sangre periférica ovina son CMH II⁺, CD11c⁺ y CD13⁻. Los cerdos tienen tanto DC mieloides como plasmacitoides. Las MDC porcinas son CD172a⁺, CD11R1⁺, CD1⁺ y CD80/CD86^{+/-}, mientras que sus PDC son CD172a⁺, CD4⁺, CD1⁺ y CD80/CD86^{+/-}. Ambos tipos secretan IL-10 e IL-2. Hay dos poblaciones principales de DC caninas. Una es CMH II⁺, CD34⁺ y CD14⁻; la otra es CMH II⁺, CD34⁺, y CD14⁺. Las células de Langerhans felinas son CD18⁺, CMH II⁺, CD1a⁺ y CD4⁺. Las DC obtenidas de las células mononucleares sanguíneas son CD1⁺, CD14⁺, CMH I⁺ y CMH II⁺ (fig. 8-9).

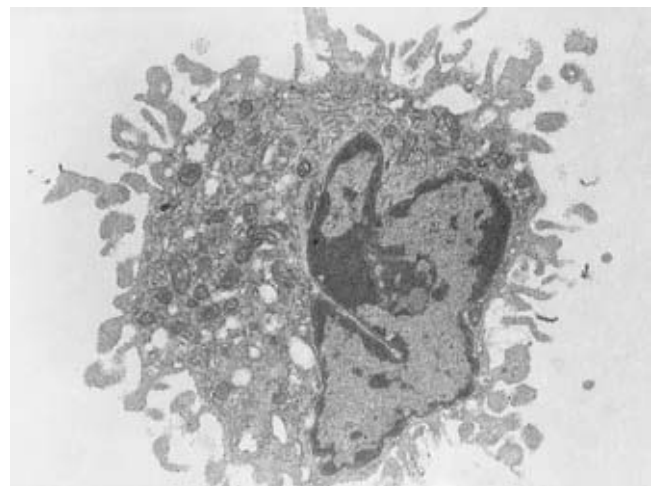


FIGURA 8-8 ■ Fotografía al microscopio electrónico de transmisión de una célula dendrítica de la linfa aferente de un bóvido. Se ha teñido con un anticuerpo monoclonal específico del CD1b bovino. (El anticuerpo está unido a partículas de oro coloidal, que aparecen como pequeños puntos electrodensos alrededor de la superficie celular.) (Por cortesía del Dr. C. J. Howard y Dr. P. Bland, Institute for Animal Health, Compton, Reino Unido.)

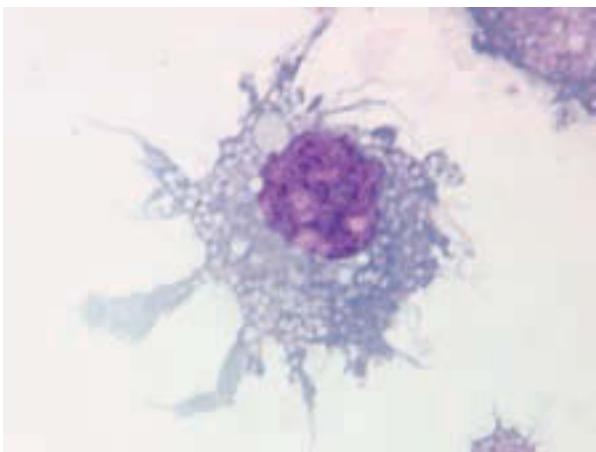


FIGURA 8-9 ■ Una célula dendrítica felina cultivada en presencia de interleuquina-4 humana recombinante y factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos. Obsérvese las extensas dendritas tan características de estas células. Iluminación en campo claro $\times 100$. (De Sprague WS, Pope M, Hoover EA: *J Comp Path* 15:139, 2005.)

OTRAS CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO

Los linfocitos T vírgenes requieren una interacción prolongada con las DC para responder a los antígenos. Una vez sensibilizados, estos linfocitos T pueden ser activados por interacciones relativamente transitorias con macrófagos o linfocitos B presentadores de antígeno.

Macrófagos

Los macrófagos son las células presentadoras de antígeno más accesibles y mejor estudiadas. Sus propiedades se han descrito en el capítulo 4. Una vez que los macrófagos captan los antígenos, parte de los mismos son procesados y presentados a los linfocitos T sensibilizados. Los macrófagos, sin embargo, son incapaces de establecer interacciones prolongadas con los linfocitos T, por lo que no pueden activar a los linfocitos T vírgenes. Además, el procesamiento de antígeno por los macrófagos no es eficiente, ya que gran parte del antígeno ingerido es destruido por las proteasas lisosomales y los oxidantes. De hecho, los macrófagos y los linfocitos B pueden considerarse como células con otras prioridades (también se denominan células presentadoras de antígeno «semi-profesionales»).

Linfocitos B

Los linfocitos B, como los macrófagos, no pueden establecer interacciones prolongadas con los linfocitos T. Sin embargo, sí tienen receptores de antígenos que les permiten unirse y procesar grandes cantidades de antígeno específico. En asociación con las moléculas de CMH de clase II, pueden ingerir y procesar los antígenos antes de presentarlos a los linfocitos T sensibilizados. Los linfocitos B probablemente jueguen un papel mucho menor

en el procesamiento de antígeno durante una respuesta inmune primaria que en la respuesta secundaria, donde su número aumenta enormemente y los linfocitos T se estimulan más fácilmente.

Otras células

En general, se pensaba que solo las células presentadoras de antígeno «profesionales» eran capaces de estimular las respuestas de linfocitos T, ya que solo estas células profesionales pueden portar fragmentos de antígenos en su superficie y proporcionar las señales coestimuladoras correctas. Sin embargo, los linfocitos T pueden ser activados por muchos otros tipos celulares «no profesionales». Estos incluyen neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T, fibroblastos, células NK, células del músculo liso, astrocitos, células de la microglía, y algunas células epiteliales, como las del epitelio tímico y células corneales. Su eficacia suele depender del ambiente local. Así, los fibroblastos pueden ser células presentadoras de antígeno muy eficaces cuando se localizan dentro de los órganos linfoides. Se supone que la coestimulación puede provenir de otras células cercanas en ese ambiente rico en citoquinas. Las células del endotelio vascular también son capaces de captar antígenos, sintetizar IL-1, y (bajo la influencia del $\text{IFN-}\gamma$) expresar moléculas del CMH de clase II. Incluso los queratinocitos de la piel pueden secretar citoquinas similares a la IL-1, expresar moléculas de CMH de clase II, y presentar antígenos a los linfocitos T. En los cerdos, una subpoblación de linfocitos T γ/δ son capaces de comportarse como células presentadoras de antígeno profesionales.

PROCESAMIENTO DE ANTÍGENOS EXÓGENOS

La presentación de antígenos exógenos está controlada por las moléculas del CMH de clase II. Aunque muchas células pueden fagocitar partículas extrañas, solo aquellas que expresan antígenos unidos a moléculas del CMH de clase II pueden inducir una respuesta inmune. Las células presentadoras de antígeno más eficaces son las DC maduras CMH II^+ . A diferencia de los macrófagos, los lisosomas de las DC tienen una actividad proteolítica limitada y degradan los antígenos interiorizados lentamente. Por consiguiente, estos antígenos podrían persistir durante mucho tiempo dentro de las DC. Las moléculas de clase II del CMH pueden ligar fragmentos de estas moléculas ingeridas y presentarlos a los linfocitos T (fig. 8-10). Los linfocitos Th reconocen y responden a los fragmentos de antígenos extraños solo si están unidos a moléculas del CMH de clase II. Si un antígeno se presenta a los linfocitos T sin estar unido a una molécula de CMH II, aquellos se inactivan o mueren, lo que ocasionará tolerancia (v. cap. 17).

El procesamiento de antígenos exógenos ocurre en varios pasos. Primero, el antígeno debe ser fagocitado e incorporado al fagosoma, el cual se fusiona con los lisosomas, que contienen proteasas. Estas descomponen los

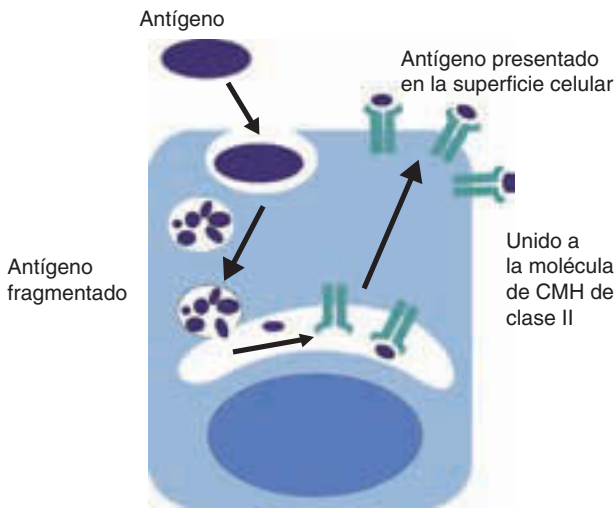


FIGURA 8-10 ■ Procesamiento de antígenos exógenos por una célula presentadora de antígeno. Los antígenos ingeridos son incorporados al fagosoma, donde son fragmentados por las proteasas. Los péptidos después se transportan a los compartimentos endosomales, donde los péptidos antigénicos se colocan en los surcos de unión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II. Los complejos se transportan entonces a la superficie celular donde son presentados a los linfocitos T colaboradores.

péptidos ingeridos en varios fragmentos de longitud variable. Los endosomas que contienen estos fragmentos peptídicos se fusionan con otros endosomas que portan las moléculas del CMH de clase II recién sintetizadas.

Las cadenas recién sintetizadas del CMH de clase II se transportan al retículo endoplásmico, donde se ensamblan en un gran complejo junto con un péptido denominado la cadena invariante (Ii). Este complejo se traslada a un endosoma, donde se digieren las moléculas de la cadena invariante, dejando un pequeño péptido denominado «péptido Ii asociado a clase II» (CLIP), que permanece asociado a la molécula del CMH. La cadena CLIP ocupa el sitio de unión antígeno de la molécula de CMH. Cuando los lisosomas que contienen antígeno se fusionan con los endosomas que contienen CMH, los péptidos antigénicos se intercambian por la cadena CLIP. El surco o hendidura de unión antígeno del CMH puede alojar un péptido lineal de 12-14 aminoácidos, con una conformación extendida que se proyecta fuera de ambos extremos del sitio de unión. Las cadenas laterales del péptido se unen en los «bolsillos» de las paredes del sitio de unión. La presencia de las cadenas CLIP evita que los endosomas que contienen las moléculas del CMH II se transporten prematuramente a la superficie celular. Así, a diferencia de la mayoría de las proteínas transmembrana que son expresadas minutos después de su ensamblaje, las moléculas del CMH de clase II son retenidas varias horas en el interior de las células hasta que son necesarias.

Una vez que el fragmento antigénico y la molécula del CMH se combinan, las vesículas fusionadas se desplazan hacia la superficie celular. Cuando alcanzan esta, la vesícula se fusiona con la membrana celular y el complejo péptido-CMH es presentado en la superficie de la célula.

Se calcula que una célula presentadora de antígeno porta alrededor de 2×10^5 moléculas del CMH de clase II capaces de presentar fragmentos antigénicos a los linfocitos T. Si se proporciona la coestimulación, un linfocito T puede activarse por exposición a 200 o 300 complejos péptido-CMH; por tanto, es posible que una célula presentadora de antígeno presente muchos antígenos diferentes de forma simultánea.

Puesto que para que se desarrollen la mayoría de las respuestas inmunes los linfocitos Th deben ser estimulados por complejos antígeno-CMH, las moléculas del CMH de clase II determinan si un animal puede responder o no a un antígeno. Las moléculas de clase II pueden ligar algunos, pero no todos, los péptidos que se forman durante el procesamiento del antígeno y, en efecto, seleccionan aquellos antígenos que van a ser presentados a los linfocitos T (se facilita más información sobre las moléculas del CMH en el capítulo 9).

PROCESAMIENTO DE ANTÍGENOS ENDÓGENOS

Una función de las respuestas inmunes mediadas por los linfocitos T es la identificación y destrucción de las células que producen proteínas anormales o extrañas. El mejor ejemplo de estas células son las infectadas por virus. Los virus toman el control de la maquinaria celular para sintetizar proteínas y la utilizan para producir nuevas proteínas víricas (fig. 8-11). Para controlar la infección, los linfocitos T citotóxicos deben reconocer las proteínas víricas expresadas en la superficie de la célula infectada, y solo responderán a los antígenos endógenos si han sido procesados y sus fragmentos unidos a las moléculas del CMH de clase Ia. Los linfocitos T reconocen los complejos proteína-CMH de clase Ia. De forma experimental esto se puede demostrar al constatar que los linfocitos T citotóxicos destruyen células diana infectadas por virus solo si reconocen la molécula del CMH de clase Ia expresada en la superficie celular (v. cap. 16). Por tanto, se dice que estos linfocitos T citotóxicos están restringidos por el CMH. La cadena α del CMH de clase Ia se pliega de tal modo que se forma un gran surco o hendidura de unión al antígeno en su superficie externa (v. cap. 9, figs. 9-5 y 9-6). Este sitio de unión, sin embargo, difiere del existente en las moléculas de CMH de clase II en que está cerrado en ambos extremos con «bolsillos» profundos, por lo que los péptidos largos no pueden proyectarse fuera de los extremos del surco. Debido a que el surco de unión está cerrado en cada extremo, las moléculas del CMH de clase Ia solo pueden unirse a péptidos que contengan nueve aminoácidos. De hecho, para conseguirlo, estos péptidos deben abultarse en su parte media. No obstante, en general los surcos de unión de las moléculas de clase II y clase Ia funcionan de forma similar.

El procesamiento de péptidos endógenos es muy diferente del procesamiento de péptidos exógenos. Las células vivas fragmentan y reciclan proteínas constantemente. Por consiguiente, se eliminan las proteínas anormales,

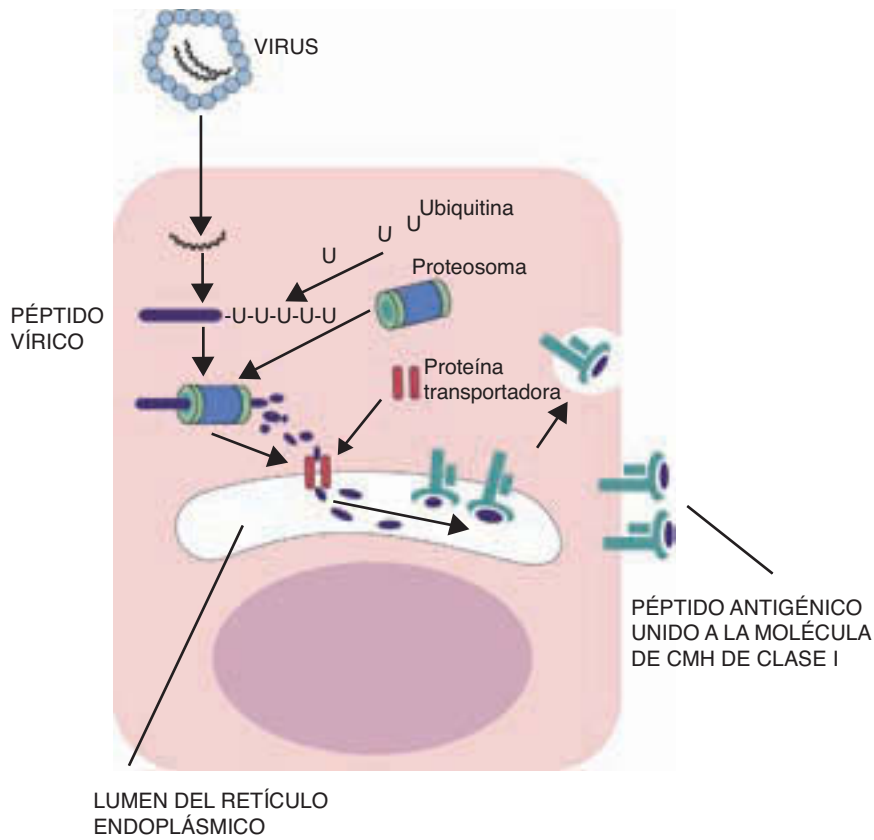


FIGURA 8-11 ■ Procesamiento de antígenos endógenos. Las muestras de proteínas recién sintetizadas se ubiquitan antes de ser fragmentadas en péptidos por un proteosoma. Los péptidos se unen a una proteína transportadora localizada en la membrana del retículo endoplásmico. Así se transportan al lumen del retículo endoplásmico donde se colocan en el surco de unión de antígeno de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I. Los complejos CMH de clase I/péptido son transportados a la superficie celular donde se presentan a los linfocitos T.

los péptidos reguladores no se acumulan, y los aminoácidos quedan disponibles para otros fines. Como primer paso, las lisinas de las moléculas de proteína a reciclar se fijan a la ubiquitina, un polipéptido de 76 aminoácidos que se encuentra en todas las células eucariotas (fig. 8-12). Generalmente se agrega una cadena de al menos cuatro moléculas de ubiquitina a cada proteína diada, como las cuentas de un collar, y las proteínas ubiquitinadas quedan marcadas para ser destruidas. Las cadenas de ubiquitina son reconocidas por un gran complejo enzimático denominado proteosoma. Los proteosomas son complejos moleculares tubulares grandes compuestos por un cilindro interno que contiene la actividad proteasa y dos anillos externos que regulan qué proteínas pueden entrar al complejo y ser destruidas. Solo las proteínas ubiquitinadas pueden unirse a los anillos externos. Estos anillos desdoblan la proteína, liberan la ubiquitina para su reutilización, y pasan la cadena peptídica al cilindro interior donde se divide en fragmentos de entre 8 y 15 aminoácidos de longitud (como en una picadora de carne). La actividad de los proteosomas está regulada por citoquinas, como el IFN- γ , y por las caspasas.

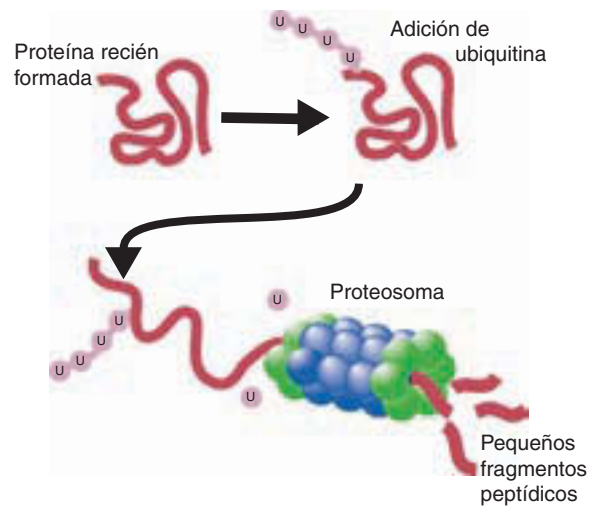


FIGURA 8-12 ■ Diagrama que muestra cómo el proteosoma actúa como una potente proteasa. Las proteínas ubiquitinadas son colocadas dentro de su cilindro interno donde son fragmentadas en pequeños péptidos.

La mayoría de estos péptidos fragmentados se reciclan en nuevas proteínas. Sin embargo, aproximadamente en una de entre un millón de moléculas, los péptidos se protegen de una mayor degradación por su unión a proteínas transportadoras. Se han identificado dos proteínas transportadoras, TAP1 y TAP2 (*TAP, transporter for antigen processing*), ambas codificadas por genes localizados dentro del CMH. TAP1 y TAP2 seleccionan los péptidos y los transportan desde el citoplasma a los endosomas. Aquí los péptidos son atacados por una aminopeptidasa que los acorta un aminoácido cada vez hasta que son completamente degradados, a no ser que un intermediario, un péptido de 9 aminoácidos encaje con gran precisión en el surco de unión de una molécula de clase I del CMH libre. En este caso, finaliza la degradación y los complejos péptido-CMH se transportan a la superficie celular, vía el aparato de Golgi, donde son expuestos durante muchas horas.

Una célula puede expresar cerca de 10^6 complejos péptidos-CMH, y se necesitan alrededor de 200 moléculas de clase I cargadas con el mismo péptido vírico para activar a un linfocito T citotóxico. De esta forma, los complejos péptido-CMH proporcionan una información bastante completa de prácticamente todas las proteínas producidas por una célula. Los linfocitos citotóxicos son capaces de examinar estos péptidos para determinar si alguno es «extraño» y se une a sus TCR.

Presentación cruzada

Aunque es habitual que las dos vías de procesamiento de antígenos permanezcan completamente separadas, en ciertas circunstancias los antígenos exógenos pueden entrar en el citoplasma, unirse a la vía de los antígenos endógenos y ser presentados en las moléculas de clase I del CMH. Así, en las células presentadoras de antígeno, como los macrófagos y las DC, los antígenos víricos que han entrado por endocitosis podrían no ser degradados en los lisosomas, sino transportados desde los fagosomas al citoplasma, donde serían degradados por los proteosomas y se procesarían como antígenos endógenos. Así, estos antígenos se quedarían asociados a las moléculas del CMH de clase I y serían reconocidos por los linfocitos T citotóxicos. Esto podría ser muy importante en la inmunidad frente a virus ya que implicaría que los antígenos de viriones muertos serían capaces de iniciar una respuesta de linfocitos T citotóxicos (v. cap. 16). En general, sin embargo, las células que ingieren un antígeno a través de la fagocitosis lo presentan a los linfocitos T por la vía asociada al CMH II.

HISTIOCITOSIS E HISTIOCITOMAS

Los animales domésticos padecen varias enfermedades en los que macrófagos o DC proliferan excesivamente, y que se denominan histiocitomas o histiocitosis. El histiocitoma cutáneo canino es una neoplasia benigna de la epidermis con origen en las células de Langerhans, que

generalmente se resuelve espontáneamente. Los histiocitomas son comunes en el perro pero raros en cabras y bóvidos. La histiocitosis de células de Langerhans es una lesión reactiva cuyo desencadenante se desconoce pero que podría ser un agente infeccioso. No es pre-maligna y puede aparecer en una forma cutánea o sistémica. Ambas se presentan con lesiones en la piel o en el tejido subcutáneo, pero la sistémica también implica otros tejidos. La histiocitosis cutánea no presenta predisposición de raza, ocurre en perros adultos de entre 3 y 9 años de edad, y se caracteriza por el desarrollo de nódulos no dolorosos aislados o múltiples en la piel o en el tejido subcutáneo. Estas lesiones tienden a aparecer en la cabeza, cuello, extremidades, perineo y escroto. Por el contrario, la histiocitosis sistémica tiende a ocurrir en razas grandes, como el perro de Montaña Bernés, Rottweiler, Golden Retriever y Labrador. Su edad de inicio es entre los 4 y 7 años. Las lesiones se desarrollan en la piel, mucosas, ojos, cavidad nasal, bazo, pulmón, hígado, médula ósea, y médula espinal, y se caracterizan histológicamente por contener una mezcla de células. En ambas lesiones el fenotipo de las células es: CD1⁺, CD11c⁺, CMH II⁺, CD4⁺ y CD90⁺, que es típico de las células de Langerhans. Las lesiones también contienen linfocitos T y neutrófilos y se pueden tratar con éxito con corticosteroides, ciclosporina y leflunomida. Al menos el 30% de los casos cutáneos y el 10% de los sistémicos se resuelven espontáneamente después de la infiltración por linfocitos T CD4⁺ y la producción de citoquinas tipo Th1 como IL-2, TNF- α e IFN- γ , así como de óxido nítrico sintasa 2, y el posterior reclutamiento de células efectoras antitumorales. La histiocitosis progresiva felina es una enfermedad cutánea que se presenta como nódulos pruriginosos solitarios o múltiples en pies, patas, y cara. Los histiocitos expresan CD1a, CD1c, CD18 y moléculas de CMH de clase II. La expresión de E-cadherina, característica de las células de Langerhans, se produce en aproximadamente el 10% de los casos. Es una enfermedad progresiva lenta que, en su fase terminal, puede afectar a órganos internos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ballerini C, Gourdain P, Bachy V, et al: Functional implication of cellular prion protein in antigen-driven interactions between T cells and dendritic cells, *J Immunol* 176:7254-7262, 2006.
- Banchereau J, Steinman RM: Dendritic cells and the control of immunity, *Nature* 392:245-252, 1998.
- Chan SS, McConnell I, Blacklaws BA: Generation and characterization of ovine dendritic cells derived from peripheral blood monocytes, *Immunology* 107:366-372, 2002.
- Cresswell P, Lanzavecchia A: Antigen processing and recognition, *Curr Opin Immunol* 13:11-12, 2001.
- Ebner S, Hofer S, Nguyen V, et al: A novel role for IL-3: human monocytes cultured in the presence of IL-3 and IL-4 differentiate into dendritic cells that produce less IL-12 and shift Th cell responses toward a Th2 cytokine pattern, *J Immunol* 168:6199-6207, 2002.
- Geijtenbeek TBH, Engering A, van Kooyk Y: DC-SIGN, a C-type lectin on dendritic cells that unveils many aspects of dendritic cell biology, *J Leukocyte Biol* 71:921-923, 2002.

- Goldberg AL, Rock KL: Proteolysis, proteasomes and antigen presentation, *Nature* 357:375-379, 1992.
- Grusby MJ, Auchincloss H, Lee R, et al: Mice lacking major histocompatibility complex class I and class II molecules, *Proc Natl Acad Sci USA* 90:3913-3917, 1993.
- Guagliardi LE, Koppelman B, Blum JS, et al: Co-localization of molecules involved in antigen processing and presentation in an early endocytic compartment, *Nature* 343:133-139, 1990.
- Hämmerling GJ, Moreno J: The function of the invariant chain in antigen presentation by MHC class II molecules, *Immunol Today* 11:337-339, 1990.
- Hart DNJ: Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune response, *Blood* 90:3245-3287, 1997.
- Johansson E, Domeika K, Berg M, et al: Characterization of porcine monocyte-derived dendritic cells according to their cytokine profile, *Vet Immunol Immunopathol* 91:183-197, 2003.
- Kaim U, Moritz A, Failing K, Baumgärtner W: The regression of a canine Langerhans cell tumour is associated with increased expression of IL-2, TNF- α , IFN- γ and iNOS mRNA, *Immunology* 118:472-482, 2006.
- Loss GE, Sant AJ: Invariant chain retains MHC class II molecules in the endocytic pathway, *J Immunol* 150:3187-3197, 1993.
- Mazzoni A, Segal DM: Controlling the toll road to dendritic cell polarization, *J Leukoc Biol* 75:721-730, 2004.
- Monaco JJ: A molecular model of MHC class I-restricted antigen processing, *Immunol Today* 13:173-179, 1992.
- Mouritsen S, Meldal M, Werdelin O, et al: MHC molecules protect T cell epitopes against proteolytic destruction, *J Immunol* 149:1987-1993, 1992.
- Neefjes JJ, Ploegh HL: Intracellular transport of MHC class II molecules, *Immunol Today* 13:179-183, 1992.
- Palucka AK, Banchereau J: Langerhans cells: daughters of monocytes, *Nat Immunol* 7:223-224, 2006.
- Peters JH, Gieseler B, Thiele B, Steinbach F: Dendritic cells: from ontogenetic orphans to myelomonocytic descendants, *Immunol Today* 17:273-278, 1996.
- Porcelli SA, Segelke BW, Sugita M, et al: The CD1 family of lipid antigen-presenting molecules, *Immunol Today* 19:362-367, 1998.
- Rammensee HG: Survival of the fitters, *Nature* 419:443-445, 2002.
- Saint-Andre MI, Dezitter-Dambuyant C, Willett BJ, et al: Immunophenotypic characterization of feline Langerhans cells, *Vet Immunol Immunopathol* 58:1-16, 1997.
- Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al: IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines, *Immunity* 23: 479-490, 2005.
- Shortman K, Caux C: Dendritic cell development: multiple pathways to nature's adjuvants, *Stem Cells* 15:409-419, 1997.
- Siedek E, Little S, Mayall S, et al: Isolation and characterization of equine dendritic cells, *Vet Immunol Immunopathol* 60:15-31, 1997.
- Vulcano M, Dusi S, Lissandrini D, et al: Toll receptor-mediated regulation of NADPH oxidase in human dendritic cells, *J Immunol* 173:5749-5756, 2004.
- Watts C: Capture and processing of exogenous antigens for presentation on MHC molecules, *Annu Rev Immunol* 15:821-850, 1997.
- Watts C: Phagosome neutrality in host defense, *Cell* 126:17-19, 2005.
- Wilkinson KD: Unchaining the condemned, *Nature* 419:351-353, 2002.
- Wolf SF, Sieburth D, Sypek J: Interleukin 12: a key modulator of immune function, *Stem Cells* 12:154-168, 1994.

EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD, 101
MOLÉCULAS DE CLASE Ia DEL CMH, 102
 Estructura, 102
 Reorganización génica, 103
 Polimorfismo, 103
MOLÉCULAS DE CLASE I DEL CMH NO POLIMÓRFICAS, 104
MOLÉCULAS DE CLASE II DEL CMH, 104
 Estructura, 105
 Reorganización génica, 105
 Polimorfismo, 105

MOLÉCULAS DE CLASE III DEL CMH, 105
EL CMH EN LOS ANIMALES DOMÉSTICOS, 105
 Caballos, 106
 Bóvidos, 106
 Cerdo, 107
 Perro, 107
 Gato, 107
 Seres humanos, 107
LAS MOLÉCULAS DEL CMH Y ENFERMEDAD, 108
EL CMH Y LOS OLORES CORPORALES, 110

PUNTOS CLAVE

- Las células presentadoras de antígeno utilizan receptores denominados moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) para ligar y presentar antígenos.
- Las moléculas del CMH son codificadas por genes localizados en la región génica denominada CMH.
- Las moléculas del CMH son altamente polimórficas; es decir, muestran una enorme heterogeneidad de variaciones estructurales que permiten a cada individuo responder a una serie distinta de antígenos.
- Las moléculas del CMH de clase I se localizan en todas las células nucleadas. Su función es presentar antígenos endógenos a los linfocitos T CD8⁺.
- Las moléculas de clase II se localizan en las células presentadoras de antígeno profesionales (las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B). Su función es presentar antígenos exógenos a los linfocitos T CD4⁺.
- La región de clase III del CMH contiene una mezcla de genes, algunos de los cuales codifican componentes del complemento.

Para iniciar una respuesta inmune adquirida, las moléculas antigénicas deben fraccionarse en el interior de las células, y los fragmentos generados deben unirse a los receptores apropiados para la presentación de antígeno (fig. 9-1). Estos receptores que presentan antígeno se llaman «moléculas de histocompatibilidad» (o an-

tígenos de histocompatibilidad). Son glucoproteínas codificadas por genes localizados en un clúster génico denominado «complejo mayor de histocompatibilidad» (CMH). Los fragmentos antigénicos pueden iniciar una respuesta solo cuando están unidos a moléculas del CMH, que a su vez sean reconocidas por los receptores de antígeno de los linfocitos T. Este requisito se denomina «restricción por el CMH». Dado que las moléculas del CMH actúan como receptores específicos de antígeno, los genes del CMH determinan qué antígenos pueden iniciar la inmunidad adquirida. De esta forma el CMH puede considerarse como un clúster organizado de genes que controlan la presentación de antígeno y así determinan la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas o autoinmunes.

EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Todos los vertebrados, desde los peces cartilaginosos hasta los mamíferos, poseen moléculas de histocompatibilidad, que generalmente forman un clúster en el CMH. Cada CMH contiene tres clases de *loci* génicos (fig. 9-2). Los *loci* de clase I codifican moléculas del CMH expresadas en la mayoría de las células nucleadas. Estos *loci* de clase I pueden clasificarse en altamente polimórficos (*loci* de clase Ia) y los que muestran muy poco polimorfismo (*loci* de clases Ib, Ic o Id). Por *polimorfismo* se entiende diferencias estructurales entre proteínas codifica-

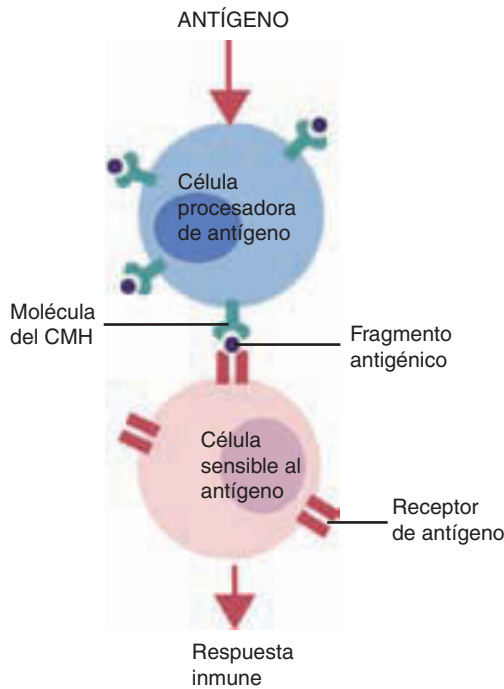


FIGURA 9-1 El paso inicial clave en cualquier respuesta inmune es la presentación de antígenos por las células procesadoras a células sensibles a antígeno. En esta etapa las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) localizadas en la superficie de las células procesadoras de antígeno son claves para el reconocimiento.

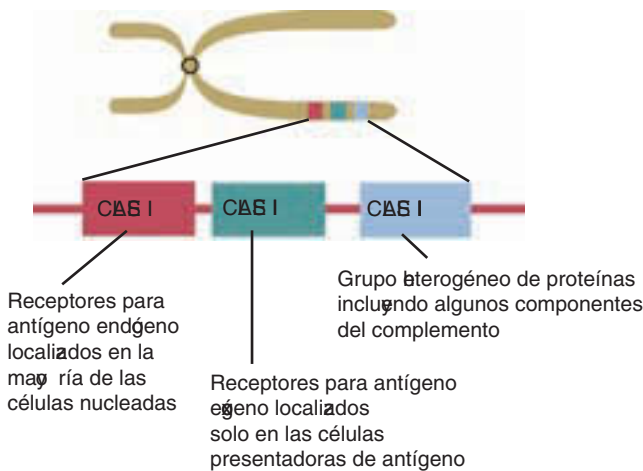


FIGURA 9-2 Las tres clases principales de genes localizados en el complejo mayor de histocompatibilidad: distribución y funciones.

das en el mismo *locus*. Los *loci* de clase Id se localizan fuera del CMH en un cromosoma diferente. Los *loci* de clase II, por otra parte, codifican moléculas del CMH polimórficas que se localizan solo en las células presentadoras de antígeno profesionales (células dendríticas, macrófagos y linfocitos B) (tabla 9-1). Los *loci* de clase III del CMH codifican proteínas con funciones diversas, muchas de las cuales están asociadas a la inmunidad innata. Por ejemplo, los *loci* de clase III contienen genes que codifican algunas proteínas del complemento.

Tabla 9-1		Comparación entre las características de la clase I y la clase II del CMH	
	Clase I	Clase II	
Los <i>loci</i> incluyen	Normalmente A, B y C	DP, DQ y DR	
Distribución	La mayoría de las células nucleadas	Linfocitos B, macrófagos, y células dendríticas	
Función	Presentan antígeno a los linfocitos T citotóxicos	Presentan antígeno a los linfocitos T colaboradores	
Resultado	Toxicidad mediada por linfocitos T	Colaboración mediada por linfocitos T	

A pesar de que cada CMH contiene las tres clases de *loci*, su número y disposición varía entre las especies. El nombre colectivo que se da a las proteínas codificadas por estos genes del CMH también es diferente para cada especie. En los seres humanos estas moléculas se denominan antígenos de leucocitos humanos (HLA), en los perros se denominan DLA, en los conejos RLA, en los bóvidos BoLA, en los équidos ELA, en los cerdos SLA, etc. En algunas especies las moléculas del CMH se identificaron como antígenos de grupo sanguíneo antes de que se reconociera su verdadera función. En estos casos la nomenclatura no sigue la regla general: en el ratón el CMH se denomina H-2, y en los pollos se denomina B. La serie completa de alelos que se localizan en el CMH de un animal se denomina «haplotipo del CMH».

MOLÉCULAS DE CLASE Ia DEL CMH

Las moléculas de clase Ia se expresan en la mayoría de las células nucleadas. Por ejemplo, en los cerdos, las moléculas de clase I se han detectado en linfocitos, plaquetas, granulocitos, hepatocitos, células renales y espermatozoides. Generalmente no se encuentran en los eritrocitos de mamíferos, gametos, neuronas o células del trofoblasto. Algunas células, tales como las del miocardio o del músculo esquelético, pueden expresar muy pocas moléculas de clase Ia.

Estructura

Las moléculas de clase Ia constan de dos cadenas glucoproteicas unidas. La cadena α (45 kDa) se asocia a una cadena mucho más pequeña denominada β_2 -microglobulina (β_2 M) (12 kDa). La cadena α se inserta en la membrana celular (fig. 9-3). Consta de cinco dominios: tres extracelulares (denominados α_1 , α_2 y α_3 , cada uno de unos 100 aminoácidos), un dominio transmembrana, y un dominio citoplasmático. El lugar de unión al antígeno en las moléculas de clase Ia se localiza en los dominios α_1 y α_2 . La β_2 M consta de un único dominio y contribuye a estabilizar la estructura.

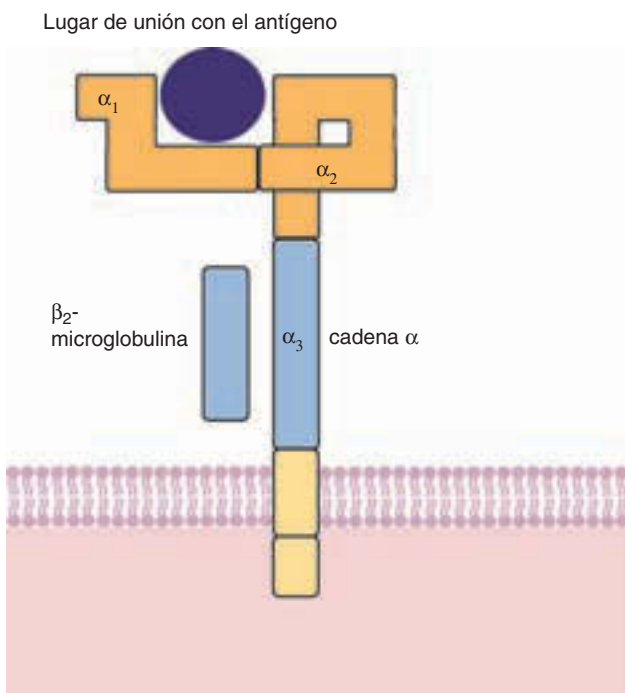


FIGURA 9-3 ■ Diagrama de la estructura de una molécula de clase Ia del complejo mayor de histocompatibilidad en una membrana celular. Su lugar de unión al antígeno está formado por el plegamiento de sus dominios α_1 y α_2 .

Reorganización génica

El tamaño de la región de clase I del CMH varía en cada especie de mamífero. Las de los roedores y los seres humanos son las más grandes, y la de los cerdos la más pequeña. La región de clase I del pollo es mucho más pequeña que la de los mamíferos (v. cap. 37). La región de clase I posee un armazón común, al que se incorporan genes que no pertenecen al CMH, debiéndose las diferencias de tamaño al tamaño y número de estos genes incorporados.

El número de *loci* de clase Ia varía entre los mamíferos. Por ejemplo, las ratas tienen más de 60, los ratones unos 30, los seres humanos 20, los bóvidos de 13 a 15 y los cerdos 11. No todos estos *loci* son funcionales. Por ejemplo, en ratones solo se expresan dos o tres genes de clase I. Los restantes son pseudogenes (genes defectivos que no pueden ser expresados). En los seres humanos, los *loci* polimórficos funcionales se denominan A, B y C, mientras que en los ratones son K y D (en algunas cepas, L) (fig. 9-4). En otras especies suelen denominarse por números.

Polimorfismo

Algunos *loci* de clase Ia codifican un número muy elevado de alelos. Estas diferencias alélicas producen variaciones en las secuencias de aminoácidos de los dominios α_1 y α_2 . Esta variación recibe el nombre de polimorfismo. El polimorfismo extremo se restringe a

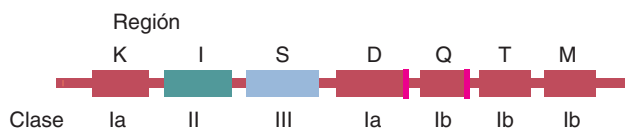


FIGURA 9-4 ■ Disposición de los genes en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del ratón, un CMH típico de mamífero.

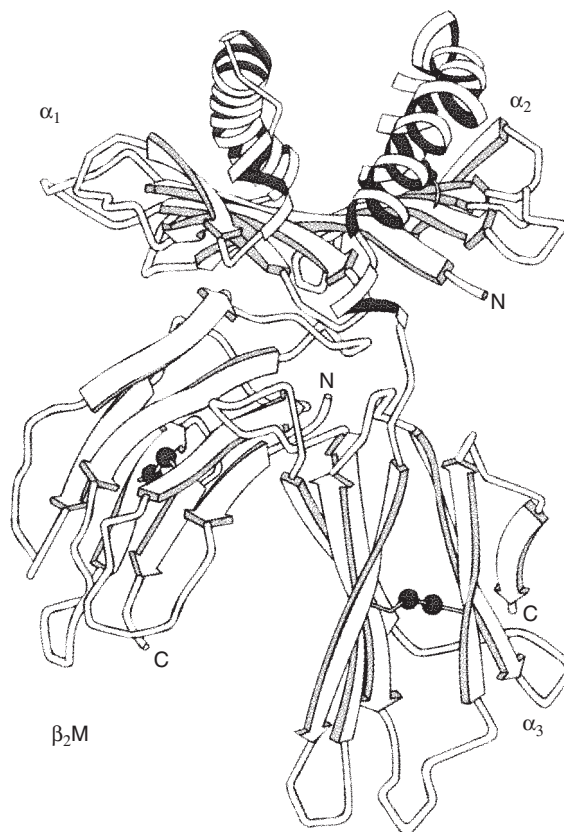


FIGURA 9-5 ■ Vista esquemática tridimensional de la estructura completa del antígeno de leucocito humano-A2 (HLA-A2) deducida a partir de los resultados de cristalografía de rayos X. El surco de unión al antígeno en la parte superior está formado por los dominios α_1 y α_2 , mientras que el dominio α_3 se une a la membrana celular. La cadena β (β_2 -microglobulina) no juega un papel directo en la unión al antígeno. (Tomada de *Nature* 320:506, 1987. Macmillan Magazines Ltd.)

tres o cuatro regiones pequeñas en los dominios α_1 y α_2 . En estas regiones variables puede haber dos o tres aminoácidos diferentes en cada posición, mostrando los otros dominios de las moléculas de clase Ia del CMH poca variación.

El análisis de las moléculas de clase Ia del CMH ha mostrado que los dominios α_1 y α_2 se pliegan para formar un surco entre los dos (fig. 9-5). El suelo del surco está formado por una lámina- β plana, mientras que las paredes las forman dos hélices- α (fig. 9-6). Este surco se une a péptidos antigénicos que contienen nueve aminoácidos. Las regiones variables localizadas a lo largo de las paredes del surco definen su forma, que a su vez determina qué péptidos se unen, y por tanto, inician una respuesta inmune. La variabilidad de aminoácidos en los

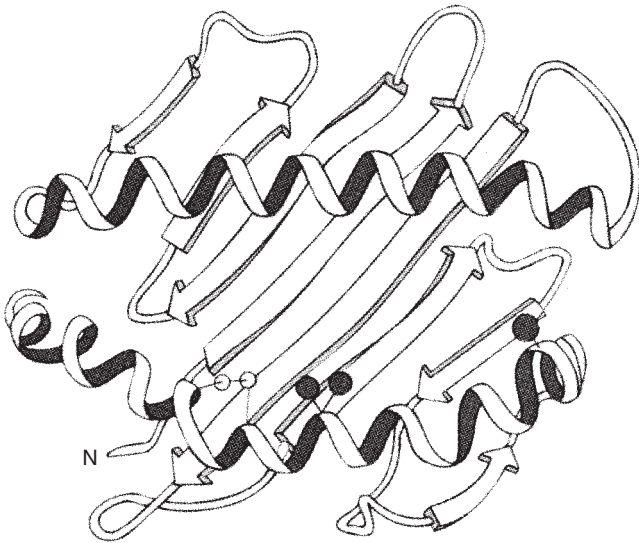


FIGURA 9-6 ■ Vista superior del surco de unión al antígeno en una molécula de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad. El suelo del surco está constituido por una amplia lámina-β, y las paredes por dos hélices-α paralelas. Esta estructura se establece por el plegamiento de los dominios α_1 y α_2 de la cadena α . (Tomada de *Nature* 320:506, 1987. Macmillan Magazines Ltd.)

dominios α_1 y α_2 resulta de variaciones en la secuencia génica de los alelos del CMH. Las variaciones nucleotídicas son el resultado de mutaciones puntuales, recombinación recíproca y conversión génica. Las mutaciones puntuales son simples cambios en los nucleótidos individuales. La recombinación recíproca implica el intercambio de segmentos de ADN entre dos cromosomas. En la conversión génica, se intercambian pequeños bloques de ADN entre genes de clase I diferentes de forma no recíproca. Los bloques donados pueden derivar de genes de clase I no polimórficos, de pseudogenes no funcionales, o de otros genes de clase I polimórficos. Los genes de clase I del CMH tienen el grado de mutación más elevado de cualquier gen de línea germinal conocido (en el ratón 10^{-3} mutaciones por gen por generación). Este elevado grado de mutación implica que debe haber ventajas significativas que se adquieren al tener genes del CMH muy polimórficos.

MOLÉCULAS DE CLASE I DEL CMH NO POLIMÓRFICAS

Las células de mamífero también expresan muchas moléculas de clase I no polimórficas en su superficie. Algunas están codificadas por genes del CMH, mientras que otras, por genes en otros cromosomas. Se clasifican según su origen evolutivo.

Las moléculas de clase Ib se expresan en menos tejidos que las moléculas de clase Ia, pero son parte del complejo del CMH. Su polimorfismo es limitado y posiblemente se originaron de precursores de la clase Ia mediante duplicación génica. Por ejemplo, los *loci* de los genes de clase Ib en los ratones se localizan en tres

clústeres denominados Q, T y M (v. fig. 9-4). Codifican proteínas en la superficie de los linfocitos reguladores e inmaduros y en células hematopoyéticas. Constan de una cadena α (44 kDa) asociada con la β_2 -microglobulina. Su forma general es similar a la de las moléculas de clase Ia, conteniendo un surco para que se engarce el antígeno. Dado que no son polimórficas, las moléculas de clase Ib del CMH se unen a un número limitado de ligandos. Son receptores para patrones moleculares asociados a patógenos microbianos (PAMP). Por ejemplo, la molécula de clase Ib del ratón M3 se une a péptidos que contienen *N*-formil-metionina en su extremo amino terminal.

Los genes de clase Ic son moléculas de bajo polimorfismo que se localizan en el CMH, pero posiblemente se originaron antes de la divergencia de los mamíferos placentados. Este grupo incluye MICA y MICB, moléculas especializadas implicadas en la comunicación entre linfocitos T y células NK pero que no se unen a péptidos (v. cap. 30).

Los genes de clase Id son genes no polimórficos relacionados con los de clase I y que no se localizan en el cromosoma del CMH. Dado que pueden ligar PAMPs, muchas de estas moléculas participan en la inmunidad innata. Por ejemplo, las moléculas CD1 se unen a lípidos bacterianos, incluyendo los ácidos micólicos y los glucolípidos de las micobacterias. El receptor FcRn es una molécula de clase Id del CMH que actúa como receptor de anticuerpos (Fc) en las células epiteliales. Se expresa en el epitelio de la glándula mamaria y en los enterocitos de los mamíferos recién nacidos (v. cap. 19). FcRn se une a los anticuerpos ingeridos presentes en la leche de la madre y los transfiere a la circulación sanguínea del recién nacido.

MOLÉCULAS DE CLASE II DEL CMH

Los mamíferos difieren en la expresión de las moléculas de clase II del CMH. En los roedores se expresan constitutivamente en las células presentadoras de antígeno profesionales (células dendríticas, macrófagos y linfocitos B) y pueden inducirse en los linfocitos T, queratinocitos y células del endotelio vascular. Los linfocitos T murinos en reposo no expresan moléculas de clase II del CMH, pero en los cerdos, perros, gatos, visones y caballos las moléculas de clase II se expresan constitutivamente en casi todos los linfocitos T adultos en reposo. En los bóvidos, la mayoría de las moléculas de clase II se expresa solo en los linfocitos B y en los linfocitos T activados. En cerdos, los linfocitos T en reposo expresan moléculas de clase II del CMH al mismo nivel que los macrófagos aproximadamente. También están presentes en el semen de cerdo. En los seres humanos y en los cerdos, las moléculas de clase II se expresan en el endotelio vascular de los riñones y en los glomérulos (un hecho de relevancia en el rechazo de injertos renales). La expresión de moléculas de clase II se favorece en las células en división rápida y en las células tratadas con interferón- γ (v. cap. 29).

Estructura

Las moléculas de clase II del CMH constan de dos cadenas proteicas, denominadas α (31 a 34 kDa) y β (25 a 29 kDa). Cada cadena tiene dos dominios extracelulares, un péptido de conexión, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático (fig. 9-7). Una tercera cadena, denominada cadena ι o γ , se asocia con las moléculas de clase II intracelulares y se discutió en el capítulo 8.

Reorganización génica

Una región de clase II «completa» posee tres *loci* pareados. En los primates son DPA y DPB, DQA y DQB, y DRA y DRB. Los genes de las cadenas α se denominan A y los de las cadenas β B. Algunos de estos genes (pero no todos) son polimórficos. En los seres humanos también puede haber algunos *loci* no polimórficos, tales como DM y DO. Los *loci* DM y DO codifican moléculas cuya función es re-

gular la carga de fragmentos antigénicos en el surco. Sin embargo, no todos los mamíferos poseen un «lote completo» de genes de clase II, ya que no todos los *loci* contienen genes para ambas cadenas, y algunos contienen muchos pseudogenes. Estos pseudogenes sirven como donantes de ADN que se puede utilizar mediante conversión génica para generar polimorfismo de clase II adicional.

Polimorfismo

Las proteínas de clase II tienen un surco donde se aloja el antígeno, configurado por los dominios α_1 y β_1 . Sus paredes están formadas por dos hélices- α paralelas y su suelo consta de una lámina- β . El polimorfismo resulta de variaciones en los aminoácidos que forman los lados del surco, que se generan de la misma manera que en las moléculas de clase Ia. Otras moléculas codificadas por los genes en la región de clase II también participan en el procesamiento de antígeno. Entre estas se incluye el transportador de proteínas para el procesamiento de antígeno-1 (TAP1) y TAP2 y algunos componentes del proteosoma (v. cap. 8).

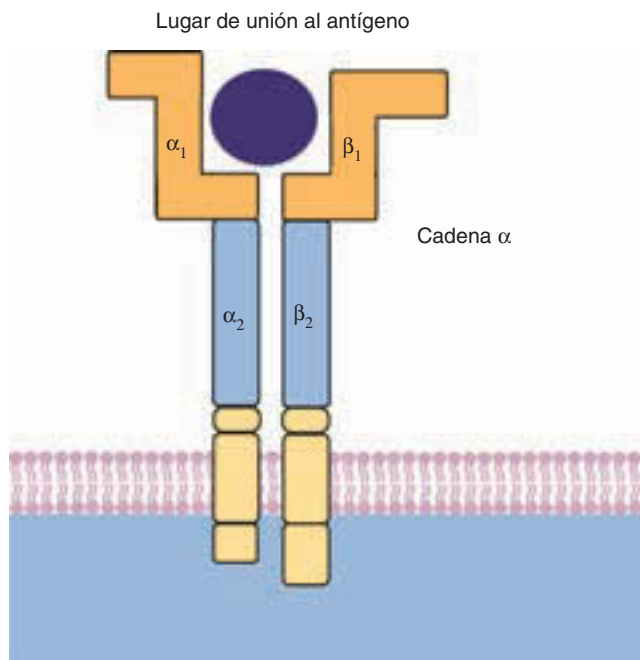


FIGURA 9-7 ■ Diagrama de la estructura de una molécula de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en una membrana celular. Obsérvese que el lugar de unión al antígeno está formado por las dos cadenas peptídicas.

MOLÉCULAS DE CLASE III DEL CMH

Los genes restantes de la región del CMH se clasifican como genes de clase III (fig. 9-8). Codifican proteínas con funciones muy diferentes, algunas de las cuales son importantes en la defensa del organismo, incluyendo los genes para los factores del complemento C4, factor B y C2 (v. cap. 5). También incluyen genes que codifican la enzima 21-hidroxilasa implicada en la síntesis de esteroides, el citocromo P450, el factor de necrosis tumoral (TNF- α), varias linfoxinas, algunos receptores de las células NK y varias proteínas de choque térmico.

EL CMH EN LOS ANIMALES DOMÉSTICOS

Cada mamífero estudiado posee un CMH que contiene genes de clase I, de clase II y de clase III. Al comparar los CMH de los distintos mamíferos se observa que algunas regiones están muy bien conservadas, mientras que otras son extraordinariamente diversas. De igual forma,

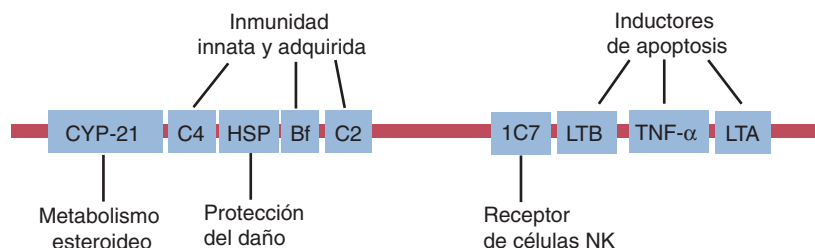


FIGURA 9-8 ■ Disposición de genes seleccionados en la región de clase III del complejo mayor de histocompatibilidad. Estos genes fueron seleccionados porque sus funciones se relacionan con la inmunidad innata. Hay otros muchos genes en esta región que aparentemente no están relacionados con la inmunidad.

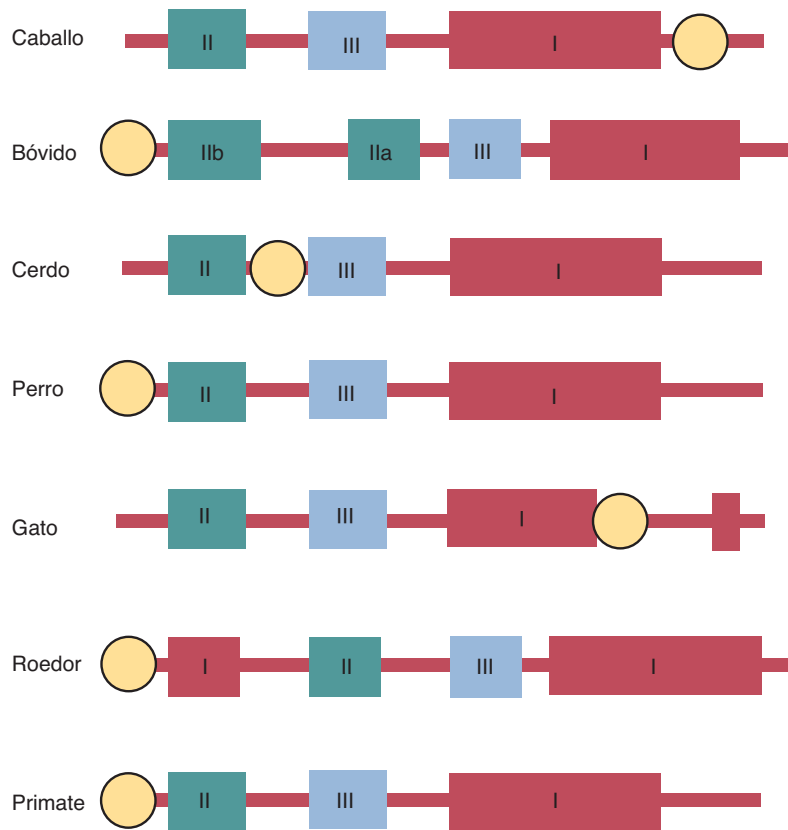


FIGURA 9-9 ■ Disposición de las regiones genéticas en el complejo mayor de histocompatibilidad en diferentes especies de animales domésticos.

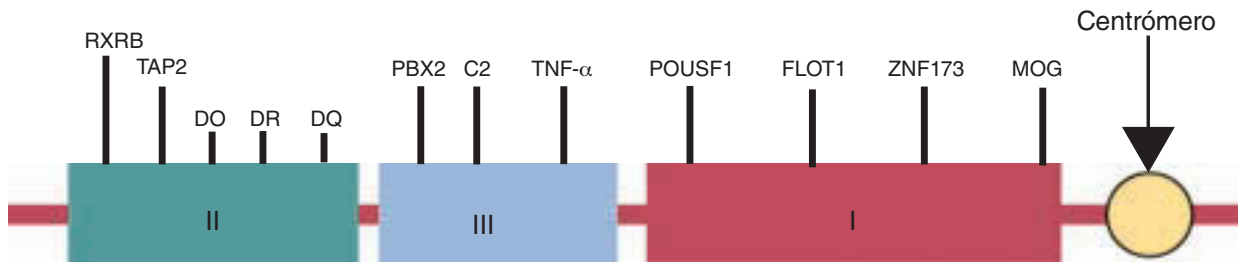


FIGURA 9-10 ■ Diagrama esquemático de la disposición general del complejo mayor de histocompatibilidad equino (antígeno de leucocitos equinos, ELA). (Por cortesía de los Drs. A.L. Gustafson y L. Skow.)

la disposición precisa y el número de *loci* varían entre las especies (fig. 9-9). Por lo general, los genes de clase II y de clase III son ortólogos, es decir, se derivan claramente de un único ancestro y generalmente no han experimentado reorganizaciones importantes durante la evolución (los genes de clase II de los rumiantes son una excepción). Por el contrario, los genes de clase I se han reorganizado tantas veces por delección y duplicación, que sus secuencias de aminoácidos difieren ampliamente y es muy difícil comparar los de las diferentes especies. Se dice que son parálogos.

Caballos

En el caballo, el complejo ELA, localizado en el cromosoma 20, posee una estructura convencional pero su se-

cuencia es inversa a la de los CMH de otras especies con relación al centrómero (fig. 9-10). A diferencia de otros mamíferos, el *locus* DRA equino es polimórfico con al menos 11 alelos. Los caballos poseen al menos siete genes de clase I que se expresan y ocho pseudogenes de clase I.

Bóvidos

La estructura del CMH bovino es única, en el sentido de que la inversión de un gran segmento del cromosoma 23 ha desplazado a varios genes de clase II cerca del centrómero de este cromosoma. Como resultado, la región de clase II de BoLA se divide en dos subregiones denominadas IIa y IIb, separadas por un «espacio» de 17 centimorgans (cM) (fig. 9-11).

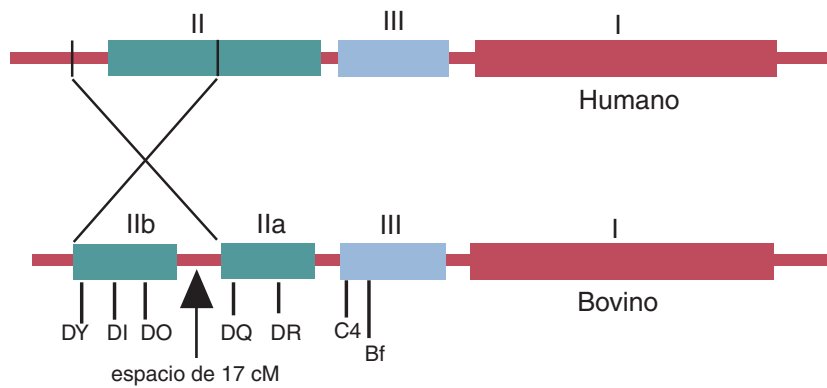


FIGURA 9-11 ■ Disposición de los genes en el complejo mayor de histocompatibilidad humano y bovino. La única diferencia notable es la presencia de una inversión larga en el extremo 5' de la región de clase II bovina que conduce al desarrollo de un gran espacio en la misma.

Los bóvidos expresan tan solo dos proteínas de clase II (DQ y DR), aunque en muchos haplotipos bovinos el *locus* DQ está duplicado, lo que permite generar más diversidad del CMH por emparejamiento inter-haplotipo (es decir, los productos génicos DQA y DQB de diferentes cromosomas pueden emparejarse). La cadena DRA en los bóvidos no es polimórfica y el polimorfismo de las cadenas DRB es la única fuente de diversidad en DR. Por el contrario, tanto DQA como DQB son polimórficos. Los bóvidos, las ovejas y las cabras poseen genes de clase II específicos de rumiantes (DYA, DYB y DI) y carecen de un *locus* DP.

Los bóvidos tienen seis *loci* de clase I pero solo se expresa uno o combinaciones de dos o tres en diferentes haplotipos (por ejemplo, 1,2,4 o 3,5 o 2,3), siendo algunas combinaciones más frecuentes que otras. Asimismo, hay tres genes comunes, igualmente polimórficos, que se expresan solo en ciertas combinaciones. Uno de estos (gen 2) se expresa en casi todos los haplotipos. Los genes 1 y 3 nunca se expresan juntos. Los genes 4, 5 y 6 se expresan en un número limitado de haplotipos. También hay cierto grado de recombinación inter-*locus*, lo que da por resultado la producción de «genes híbridos».

Los mamíferos utilizan dos estrategias diferentes para mantener altos niveles de polimorfismo de clase I del CMH. La estrategia de los ratones y de los seres humanos es utilizar un pequeño número de genes altamente polimórficos. En el resto de los primates y en las ratas, sin embargo, el polimorfismo se consigue variando el número y combinaciones de genes transcritos. Los bóvidos emplean ambas estrategias, al utilizar diferentes combinaciones de seis o más genes clásicos de clase I, pero tres de estos son también altamente polimórficos.

Cerdo

El complejo SLA se localiza en el cromosoma 7 y está dividido por el centrómero. Las regiones de clase I y de clase III se localizan en el brazo corto, y la región de clase II en el brazo largo del cromosoma. El CMH porcino es el más pequeño que se ha descrito hasta la fecha entre los mamíferos, ya que tiene un tamaño de tan solo unos

2 Mb. Los cerdos tienen 11 genes de clase Ia, de los cuales solo tres son funcionales. Otros pueden ser transcritos, y por tanto son claramente pseudogenes. Como en los bóvidos, el número de genes de clase I expresados varía entre los haplotipos. De los genes de clase II porcinos, algunos codifican los heterodímeros DR y DQ pero no hay un producto DP.

Perro

El complejo DLA se localiza en el cromosoma 12. Se transcriben alrededor de cuatro genes de clase I (DLA-12, -79, -64 y -88), pero solo uno, DLA-88, es polimórfico. Se han identificado los *loci* de clase II DLA-DRA, DRB, DQA y DQB, y muchos son altamente polimórficos. Por ejemplo, hasta la fecha se han identificado 62 alelos DRB1, 21 DQA1 y 48 DQB1. Algunos haplotipos de clase II parecen ser característicos de determinadas razas, y las variaciones inter-raciales son grandes. Esta gran variación inter-raza pero no intra-raza muy posiblemente sea responsable de las diferencias raciales en la susceptibilidad a determinadas enfermedades infecciosas y autoinmunes.

Gato

El CMH felino tiene un tamaño intermedio entre el del ratón y el de los seres humanos, y se localiza en el cromosoma B2. Su región de clase I parece contener un único *locus* polimórfico funcional. La región de clase II tiene genes DP no funcionales y la región DQ ha sido delecionada (una característica que solo se ha observado en los gatos). Para compensar, el *locus* DR es altamente polimórfico, conteniendo al menos dos genes DRB y 24 alelos y tres genes DRA. La región de clase I del FeLA está dividida en dos regiones por el centrómero.

Seres humanos

El CMH de los seres humanos, conocido como HLA, contiene tres *loci* de clase Ia (A, B y C) y al menos tres *loci* Ib funcionales (E, F y G). La mayoría de los primates del

Viejo Mundo poseen todos estos *loci* excepto C, que solo está en los seres humanos, los gorilas y los chimpancés, y G que se encuentra solo en los seres humanos. En los orangutanes y en los monos rhesus, los *loci* A y B están duplicados. Por el contrario, en los monos de América, como el tamarino algodonoso (*Saguinus oedipus*), tienen genes de clase I del CMH muy relacionados con HLA-G, pero no poseen genes relacionados con HLA-A, -B o -C. A la vista de la falta de diversidad de clase I del CMH de estos tamarinos, no es sorprendente que sean susceptibles a infecciones letales con virus que no son letales para los seres humanos.

LAS MOLÉCULAS DEL CMH Y ENFERMEDAD

Dado que la función de las moléculas del CMH es presentar antígenos a las células del sistema inmune, los genes CMH regulan las respuestas inmunes. Una molécula extraña que no se ubique en el surco de, al menos, una molécula del CMH, no estimulará la inmunidad adquirida (fig. 9-12). Así los alelos del CMH determinan susceptibilidad a las enfermedades en las que las respuestas inmunes juegan un papel significativo, incluyendo no solo las infecciones sino también enfermedades autoinmunes.

Dado que las moléculas de clase Ia y clase II del CMH son polimórficas, cada alelo CMH se une a una serie diferente de péptidos antigénicos. Cuanto más variado sea el CMH del animal, a más antígenos podrá responder. Así, un animal heterocigoto para el CMH expresa más alelos y puede unirse a una variedad más amplia de péptidos antigénicos que un animal homocigoto (fig. 9-13).

El polimorfismo del CMH se mantiene en las poblaciones por un proceso denominado «selección sobredominante» o «ventaja heterocigótica». En resumen, los heterocigotos para el CMH están en ventaja porque pueden

responder a antígenos más variados y así están más preparados para sobrevivir a las enfermedades infecciosas. El lugar de unión al antígeno en una molécula de clase Ia o de clase II del CMH es también muy inespecífica (o degenerada), y se ha estimado que cada molécula del CMH puede ligar alrededor de 2.500 péptidos diferentes. Esto es así porque el surco se une fuertemente al armazón del péptido, más que a las cadenas aminoacídicas laterales. No obstante, hay restricciones estructurales que limitan la eficiencia de unión en cada alelo. Por este motivo, es posible que solo uno o dos péptidos de una proteína antigénica se unan a cada molécula concreta del CMH. La capacidad de las moléculas del CMH para unirse a los antígenos debe de ser un factor limitante para la generación de la inmunidad adquirida y la resistencia a los agentes infecciosos. El incremento de la diversidad de las moléculas del CMH amplía claramente la diversidad de péptidos que se unen y así aumenta la resistencia a las infecciones. Dado que la mayoría de los individuos son heterocigotos para el CMH, cada individuo expresa generalmente al menos seis moléculas de clase Ia diferentes. Por ejemplo, en los seres humanos cada *locus* HLA-A, -B y -C codifica dos moléculas. El número de moléculas del CMH expresadas no es mayor porque incrementaría el riesgo de que ligaran y presentaran más antígenos «propios». Esto exigiría eliminar muchos más linfocitos T autorreactivos durante el desarrollo (v. cap. 17). Así, seis

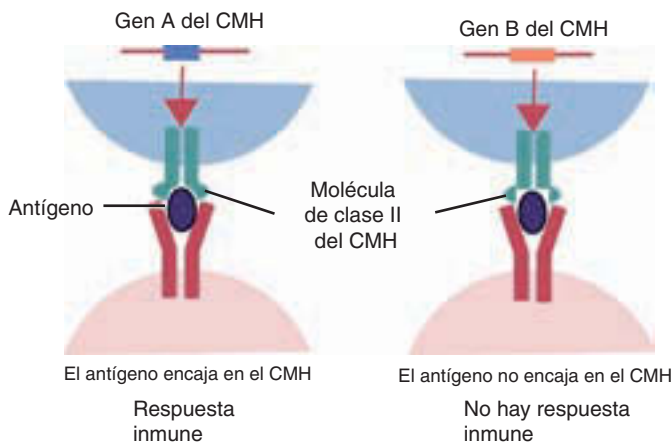


FIGURA 9-12 ■ Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) regulan la respuesta inmune. Solo las moléculas que se unan al surco de una molécula del CMH iniciarán una respuesta inmune. Esto se denomina restricción por el CMH. De esta forma, los genes del CMH que codifican estas moléculas también regulan la respuesta inmune.

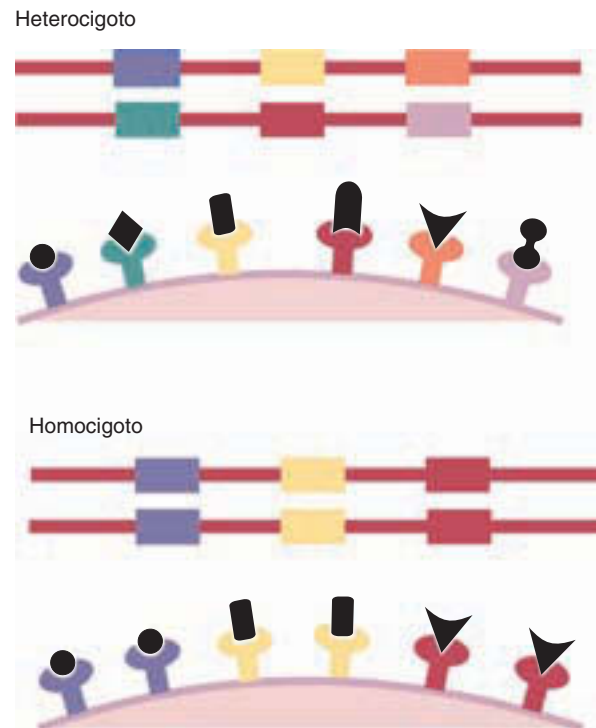


FIGURA 9-13 ■ Los animales heterocigotos con dos tipos de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) codificadas en cada *locus* expresan seis moléculas presentadoras de antígeno diferentes en la superficie celular. Por tanto, generan una respuesta inmune más diversa y efectiva que los animales homocigotos con solo una molécula del CMH codificada en cada *locus*. Un ejemplo de ventaja heterocigótica.

moléculas de clase Ia del CMH diferentes representan un compromiso razonable entre maximizar el reconocimiento de antígenos extraños y minimizar el reconocimiento de autoantígenos (fig. 9-14).

Algunos *loci* de clase Ia del CMH contienen genes altamente polimórficos que codifican un número elevado de alelos. Por ejemplo, el *locus* H-2K en el ratón codifica más de 100 alelos. Dado que nunca puede haber más de dos alelos/*locus* en un individuo, parece que este número de alelos es necesario para maximizar el polimorfismo en la población murina. Un posible motivo para esto es proteger a la totalidad de la población de la enfermedad. Dado el polimorfismo del CMH, la mayoría de los individuos de una población tiene un lote único de moléculas de clase Ia y cada individuo puede responder a una serie concreta de antígenos. Cuando una enfermedad infecciosa nueva afecta a una población, es posible que al menos algunos individuos tengan moléculas del CMH que se puedan unir a los antígenos microbianos nuevos e iniciar la inmunidad. Los que puedan responder desarrollarán una respuesta inmune y vivirán, pero los que no puedan responder morirán.

Cuando se examina el CMH de una gran muestra de seres humanos o de ratones, no hay ningún haplotipo que alcance una alta frecuencia. En otras palabras, ningún haplotipo del CMH confiere ventajas importantes a un animal individual. Esto refleja la incapacidad del hospedador por igualar la variabilidad antigénica de los microorganismos patógenos invasores. Un microorganismo siempre será capaz de mutar y evadir la respuesta inmune con mayor rapidez que una población de mamíferos desarrolle resistencia frente al mismo. Cualquier cambio en un alelo del CMH, aunque pueda incrementar la resistencia a un microorganismo, puede al mismo tiempo disminuir la resistencia a otro. Por tanto, es más ventajoso para los miembros de una población poseer múltiples alelos del CMH diferentes y únicos, de forma que cualquier patógeno que se disemina a través de la población tendrá que adaptarse a cada individuo.

Los animales sociales altamente adaptables, tales como los seres humanos o los ratones, con estructuras sociales basadas en densidades de población altas a través de las cuales la enfermedad puede diseminarse rápidamente, generalmente presentan un polimorfismo del CMH extenso (fig. 9-15). Por el contrario, las especies solitarias que viven en densidades de poblaciones bajas, tales como los mamíferos marinos (las ballenas y los elefantes marinos), los alces o los leones asiáticos, tienen mucho menos polimorfismo. Es también interesante señalar el caso del guepardo, que tiene un polimorfismo mínimo como resultado de ciertos «cuellos de botella» de población. Debido a esta falta de diversidad del CMH, los guepardos no rechazan aloinjertos de otros guepardos no relacionados. De igual forma, una enfermedad infecciosa, la peritonitis infecciosa felina, produce un 60% de mortalidad en los guepardos (en los gatos domésticos es del 1% al 2%), y puede ocasionar la extinción potencial de la especie.

Hay muchos ejemplos de relaciones entre el haplotipo del CMH y la resistencia a una enfermedad infecciosa. Por ejemplo, en los bóvidos se ha descrito una asociación entre determinados alelos de BoLA y la resistencia a la leucosis bovina, el carcinoma ocular de células escamosas, y la tripanosomiasis; la respuesta al virus de la fiebre aftosa; y la susceptibilidad a la garrapata *Boophilus microplus*.

Las vacas con el BoLA-Aw8 son más propensas a ser seropositivas a leucosis, una enfermedad producida por el virus de la leucemia bovina (BLV). La resistencia se asocia a la presencia de BoLA-Aw7, y la susceptibilidad a BoLA-Aw12. La proliferación de linfocitos B y la expresión de tumores de linfocitos B inducidos por BLV son controladas también por BoLA. BoLA-Aw14 parece influir sobre la edad a la que se produce la seroconversión, mientras que BoLA-Aw12 parece asociarse con la susceptibilidad a la proliferación de linfocitos B. No obstante, estas asociaciones con el *locus* BoLA-A son relativamente débiles comparadas con la asociación entre la susceptibilidad y determinados alelos BoLA-DRB, tales como DRB3. El polimorfismo de BoLA-DRB3 influye so-

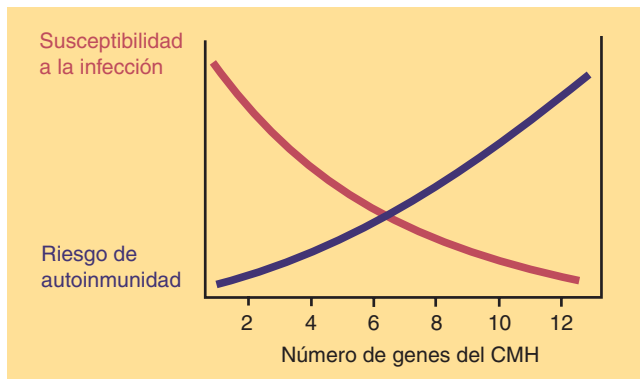


FIGURA 9-14 ■ El número óptimo de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) representa el equilibrio entre la necesidad de responder al mayor número posible de antígenos microbianos y la necesidad de evitar las respuestas autoinmunes. La modelización por ordenador sugiere que el número óptimo de moléculas del CMH es seis.

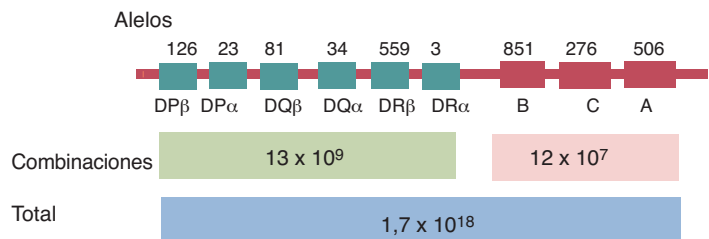


FIGURA 9-15 ■ Un ejemplo de cómo el polimorfismo del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) puede generar un número enorme de haplotipos del CMH diferentes. Los valores sobre cada *locus* son el número de alelos identificados en el CMH humano hasta enero de 2007. El número de combinaciones diferentes puede determinarse multiplicando todos los genes entre sí. Así, hay 13 x 10⁹ combinaciones de clase II, 12 x 10⁷ combinaciones de clase I y 1,7 x 10¹⁸ combinaciones totales posibles, más que suficientes para que cada ser humano tenga un haplotipo diferente.

bre la resistencia o la susceptibilidad a BLV. Esta resistencia se asocia con la presencia del dipéptido ácido glutámico-arginina en el lugar de unión al antígeno de DRB3 en las posiciones 70 y 71, mientras que la presencia del oligopéptido val-asp-thr-tyr en las posiciones 75 a 78 se asocia con la susceptibilidad.

BoLA-A*16 se asocia con resistencia a la mastitis, BoLA-A*6 y BoLA-A*16 con respuestas humorales altas a la albúmina sérica humana altas y BoLA-A*2 con respuestas bajas. Las asociaciones con la enfermedad se observan también con los alelos de clase II. Así, los animales con BoLA-DRB3.2*23 parecen tener mayor incidencia de mastitis grave causada por coliformes. El alelo DRB3*3 se asocia con un riesgo inferior de retención de placenta, mientras que DRB3*6 y DRB3*22 se asocian con un riesgo inferior de enfermedad ovárica quística. La resistencia a *Dermatophilus* también se ha mapeado al locus DR de BoLA.

En las ovejas hay una asociación entre el alelo de clase I SY1 y la resistencia a *Trichostrongylus colubriformis*. El locus ovar-DRB1 afecta a la producción de huevos en la infestación por *Ostertagia*. La resistencia al prurito ovino enzoótico (*scrapie*) y a la linfadenitis caseosa parece estar asociada a la presencia de determinados alelos de clase I del CMH.

En las cabras, el alelo de clase I Be7 se asocia con la resistencia a la artritis encefalitis y Be1 y Be14 con la susceptibilidad. La resistencia o la susceptibilidad genética a la infección por *Ehrlichia ruminantium* se vincula a los alelos de clase I CLA y Be.

En los caballos, una respuesta alérgica a las picaduras de los mosquitos *Culicoides* se vincula a ELA-Aw7. También hay una fuerte asociación entre ELA-A3, ELA-A15 y ELA-Dw13 y el desarrollo de tumores sarcoides (tumores fibroblásticos dérmicos, posiblemente inducidos por el virus del papiloma bovino). Una enfermedad autoinmune, la uveítis equina recurrente, se asocia fuertemente al haplotipo ELA-A9.

En los cerdos, el complejo SLA influye sobre los principales parámetros de reproducción, tales como la frecuencia de ovulación, el tamaño de la camada y la variabilidad de los lechones. Esto puede ser debido al papel que juega la enzima 21-hidroxilasa, cuyo gen se localiza en la región de clase III. Los niveles de anticuerpos séricos también se ven influidos en parte por el haplotipo de SLA. Incluso el número de larvas del parásito *Trichinella spiralis* en el músculo se regula por genes del complejo del SLA. Otros parámetros que se mapean en el complejo del SLA son el espesor de la grasa dorsal, la ganancia media diaria, el peso y los rasgos reproductivos. Por ejemplo, la menor ganancia de peso que se observa en los cerdos Large White se asocia a la presencia de alelos de clase I de SLA 4, 5 y 20. El porcentaje alto de grasa en las canales de cerdos Landrace se asocia con los alelos 1, 15 y 18. El gen o genes precisos responsables de estos parámetros no se han identificado. Un posible candidato es el gen que codifica la 17 β -hidroxisteroide deshidrogenasa, denominada FABGL, ya que esta enzima oxida el estradiol, la testosterona y la dehidrotestosterona, y estas hormonas regulan la formación de tejido adiposo.

La selección de haplotipos específicos del CMH tiene una utilidad potencial para desarrollar variedades de animales domésticos resistentes a la enfermedad. No obstante, es preciso señalar que al seleccionar un locus en un gen específico también se puede seleccionar inadvertidamente la susceptibilidad frente a una enfermedad concreta que resida en loci íntimamente ligados. Esto puede sobrepasar los beneficios aportados por un alelo en un locus que confiera resistencia. Un animal no puede ser resistente a todas las enfermedades infecciosas.

EL CMH Y LOS OLORES CORPORALES

El órgano vomeronasal en los mamíferos es un órgano olfatorio que se utiliza para detectar información sobre el sexo, el estatus y la individualidad de otros individuos. Las moléculas que aportan esta información son pequeños péptidos volátiles que se encuentran en la orina. Estos péptidos se pueden insertar en los surcos que unen antígeno en las moléculas de clase I del CMH. Así se demostró que los péptidos determinados que se unen a dos moléculas de clase I del CMH murino de diferentes haplotipos inducen respuestas (potenciales de campo) en los órganos vomeronasales del ratón. Las respuestas no eran específicas de haplotipo, pero péptidos distintos inducían diferentes patrones de activación. Este hallazgo puede muy bien explicar cómo los mamíferos, tales como los ratones, pueden reconocer el CMH de otros ratones por el olfato.

La región de clase I de los ratones, bóvidos y cerdos contiene al menos cuatro genes que codifican los receptores olfatorios de las feromonas. Como resultado, el haplotipo del CMH afecta al reconocimiento de los olores individuales de una forma específica de alelo y así influye en las preferencias de emparejamiento de los mamíferos. En condiciones controladas, los ratones (y los seres humanos) prefieren emparejarse con individuos incompatibles en el CMH. Dichos emparejamientos generan preferentemente una ventaja heterocigótica, que podría conducir a una mayor resistencia a la enfermedad. No obstante, este tipo de emparejamiento permitiría también evitar la endogamia, que puede ser la función más importante de las preferencias de emparejamiento basadas en el CMH y, por tanto, la fuerza selectiva fundamental que diversifica el CMH en las especies con estos patrones de emparejamiento.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Amills M, Ramiya V, Norimine J, Lewin HA: The major histocompatibility complex of ruminants, *Rev Sci Tech* 17:108-120, 1998.
- Andre P, Biassoni R, Colonna M, et al: New nomenclature for MHC receptors, *Nat Immunol* 2:661, 2001.
- Beck, TW, Menninger J, Murphy, WJ, et al: The feline major histocompatibility complex is rearranged by an inversion with a breakpoint in the distal class I region. *Immunogenetics* 56:702-709, 2005.

- Charon P, Renard C, Vaiman M: The major histocompatibility complex in swine, *Immunol Rev* 167:179-192, 1999.
- Davies CJ, Andersson L, Ellis SA, et al: Nomenclature for factors of the BoLA system, 1996: report of the ISAG BoLA nomenclature committee, *Anim Genet* 28:159-168, 1997.
- Deverson EV, Wright H, Watson S, et al: Class II major histocompatibility complex genes of the sheep, *Anim Genet* 22: 211-225, 1991.
- Ellis S: The cattle major histocompatibility complex: is it unique? *Vet Immunol Immunopathol* 102:1-8, 2004.
- Fraser DG, Bailey E: Polymorphism and multiple loci for the horse *DQA* gene, *Immunogenetics* 47:487-490, 1998.
- Fremont DH, Matsumura M, Stura EA, et al: Crystal structures of two viral peptides in complex with murine MHC class I H-2K^b, *Science* 257:919-927, 1992.
- Geraghty DE, Koller BH, Hansen JA, Orr HT: The HLA class I gene family includes at least six genes and twelve pseudogenes and gene fragments, *J Immunol* 149:1934-1946, 1992.
- Hedrick SM: Dawn of the hunt for nonclassical MHC function, *Cell* 70:177-180, 1992.
- Hughes AL, Yeager M, Ten Elshof AE, Chorney MJ: A new taxonomy of MHC class I molecules, *Immunol Today* 20:22-26, 1999.
- Jacobs K, Mattheeuws M, Van Poucke M, et al: Characterization of the porcine FABGL gene, *Anim Genet* 33:220-227, 2002.
- Kennedy LJ, Barnes A, Happ GM, et al: Evidence for extensive DLA polymorphism in different dog populations, *Tissue Antigens* 60:43-52, 2002.
- Kennedy LJ, Barnes A, Happ GM, et al: Extensive interbreed, but minimal intrabreed, variation of DLA class II alleles and haplotypes in dogs, *Tissue Antigens* 59:194-199, 2002.
- Leinders-Zufall T, Brennan P, Widmayer P, et al: MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ, *Science* 306:1033-1037, 2004.
- Lewin HA, Russell GC, Glass EJ: Comparative organization and function of the major histocompatibility complex of domesticated cattle, *Immunol Rev* 167:145-158, 1999.
- Madden DR, Gorga JC, Strominger JL, Wiley DC: The three dimensional structure of HLA-B27 at 2.1 Å resolution suggests a general mechanism for tight peptide binding to MHC, *Cell* 70:1035-1048, 1992.
- Pamer EG, Bevan MJ, Lindahl KF: Do nonclassical, class Ib MHC molecules present bacterial antigens to T cells? *Trends Microbiol* 1:35-38, 1994.
- Pullen JK, Horton RM, Cai Z, Pease LR: Structural diversity of the classical H-2 genes: K, D, and L, *J Immunol* 148:958-967, 1992.
- Trowsdale J: "Both man and bird and beast": comparative organization of MHC genes, *Immunogenetics* 41:1-17, 1995.
- Vaiman M, Chardon P, Rothschild MF: Porcine major histocompatibility complex, *Rev Sci Tech* 17:95-107, 1998.
- Van der Zijpp AJ, Egberts E: The major histocompatibility complex and diseases in farm animals, *Immunol Today* 10:109-111, 1989.
- Velten F, Rogel-Gaillard C, Renard C, et al: A first map of the porcine major histocompatibility complex class I region, *Tissue Antigens* 51:183-194, 1998.
- Wagner JL, Sarmiento UM, Storb R: Cellular, serological, and molecular polymorphism of the class I and class II loci of the canine major histocompatibility complex, *Tissue Antigens* 59:205-210, 2002.
- Xu A, van Eijk MJT, Park C, Lewin HA: Polymorphism in BoLA-DRB3 exon 2 correlates with resistance to persistent lymphocytosis caused by bovine leukemia virus, *J Immunol* 151:6977-6985, 1993.
- Yuhki H, Heidecker GF, O'Brien SJ: Characterization of MHC cDNA clones in the domestic cat. Diversity and evolution of class I genes, *J Immunol* 142:3676-3682, 1989.

ÓRGANOS DEL SISTEMA INMUNE

FUENTES DE LINFOCITOS, 113

ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS, 113

Timo, 113

Estructura, 114

Función, 114

Hormonas tímicas, 116

Bolsa de Fabricio, 116

Estructura, 116

Función, 116

Placas de Peyer, 117

Estructura, 117

Función, 117

Complejos linfoides, 118

Médula ósea, 118

ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS, 118

Nódulos linfáticos, 118

Estructura, 118

Circulación de los linfocitos, 121

Diferencias entre especies, 122

Respuesta a los antígenos, 123

Nódulos hemolinfáticos, 124

Bazo, 124

Estructura de la pulpa blanca, 124

Respuesta antigénica, 125

Otros órganos linfoides secundarios, 125

PUNTOS CLAVE

- La inmunidad adquirida está mediada por células llamadas linfocitos que se encuentran en los órganos linfoides.
- Los linfocitos se originan en las células madre (pluripotenciales) de la médula ósea.
- Los linfocitos maduran en los órganos linfoides primarios: los linfocitos T lo hacen en el timo y, dependiendo de las especies, los linfocitos B maduran en los vasos linfoides gastrointestinales, en la médula ósea o en la bolsa de Fabricio.
- Los linfocitos que presentan receptores frente a los autoantígenos se destruyen en los órganos linfoides primarios a través de un proceso llamado selección negativa.
- Los linfocitos maduros residen en los órganos linfoides secundarios, donde su función es encontrar y responder a los antígenos extraños.
- Los principales órganos linfoides secundarios son los nódulos linfáticos, el bazo, la médula ósea y algunas placas de Peyer del intestino.

Aunque los antígenos son captados y procesados por las células dendríticas (DC), los macrófagos y los linfocitos B, en realidad las respuestas inmunes adquiridas las realizan células llamadas linfocitos.

Los linfocitos son las células pequeñas y redondeadas que predominan en órganos linfoides, como el bazo, los nódulos linfáticos y el timo (fig. 10-1). Los linfocitos tienen receptores de antígeno en su superficie, por lo que pueden reconocer y responder a los antígenos, siendo responsables de la producción de anticuerpos y de la respuesta inmune mediada por células. Por tanto, los órganos linfoides deben proporcionar el ambiente adecuado para una interacción eficiente entre los linfocitos, las células presentadoras de antígeno y los antígenos extraños, así como lugares donde los linfocitos puedan responder de forma óptima a los antígenos procesados.

Las respuestas inmunes deben ser reguladas cuidadosamente. Los linfocitos deben ser seleccionados para que sus receptores sólo reconozcan antígenos extraños, y además la respuesta de cada uno de ellos debe estar controlada para que sea suficiente y no excesiva para las necesidades del organismo. Por tanto, los órganos linfoides se clasifican según el papel que tengan en la generación de linfocitos, en la regulación de su producción y en proporcionar un medio ambiente adecuado para captar antígenos extraños y procesarlos, maximizando la ocasión para que los antígenos procesados se encuentren e interactúen con las células sensibles al antígeno (fig. 10-2).

FUENTES DE LINFOCITOS

En estadios fetales tempranos, las células madre linfoides se producen en el saco vitelino, omento e hígado, mientras que en estadios fetales tardíos, así como en el adulto, estas células madre se encuentran principalmente en la médula ósea. La médula ósea tiene numerosas funciones en los mamíferos adultos. Es un órgano hematopoyético que contiene células madre que originan todas las células sanguíneas, incluidos los linfocitos. En algunos mamíferos, como los primates, también actúa como un órgano linfóide primario (un lugar donde los linfocitos recién formados pueden madurar). Al igual que el bazo, el hígado y los nódulos linfáticos, la médula ósea contiene DC y macrófagos, y de este modo puede eliminar material extraño de la sangre. Finalmente, contiene numerosas células productoras de anticuerpos siendo, por lo tanto, la principal fuente de los mismos. Debido a estas múltiples funciones, la médula ósea se

divide en un compartimento hemapoyético y en un compartimento vascular, que se alternan, como trozos de un pastel, en áreas con forma de cuña en el interior de los huesos largos. El compartimento hematopoyético contiene las células madre de todas las células sanguíneas, así como macrófagos, DC y linfocitos, y está recubierto por una capa de células adventicias. En los animales viejos estas células adventicias pueden comenzar a llenarse de grasa, lo que le daría un aspecto amarillento. El compartimento vascular, donde se captan los antígenos, está formado por sinusoides sanguíneos revestidos por células endoteliales y cruzados por células reticulares y macrófagos.

ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS

Los órganos que regulan el desarrollo de los linfocitos se llaman órganos linfoides primarios. En función del órgano en el que maduren, los linfocitos se pueden dividir en dos poblaciones principales, que se denominan linfocitos T y linfocitos B. Así, todos los linfocitos T maduran en el timo, mientras que los linfocitos B maduran en diferentes órganos dependiendo de las especies: la bolsa de Fabricio en aves, la médula ósea en primates y roedores, y el tejido linfóide intestinal en conejos, rumiantes y cerdos. Todos los órganos linfoides primarios se desarrollan en estadios fetales tempranos. A medida que el animal se desarrolla, los linfocitos inmaduros recién formados migran desde la médula ósea hacia los órganos linfoides primarios donde madurarán (tabla 10-1). Los órganos linfoides primarios no son los sitios donde los linfocitos se encuentran con antígenos extraños, y tampoco aumentan de tamaño en respuesta a la estimulación antigénica.

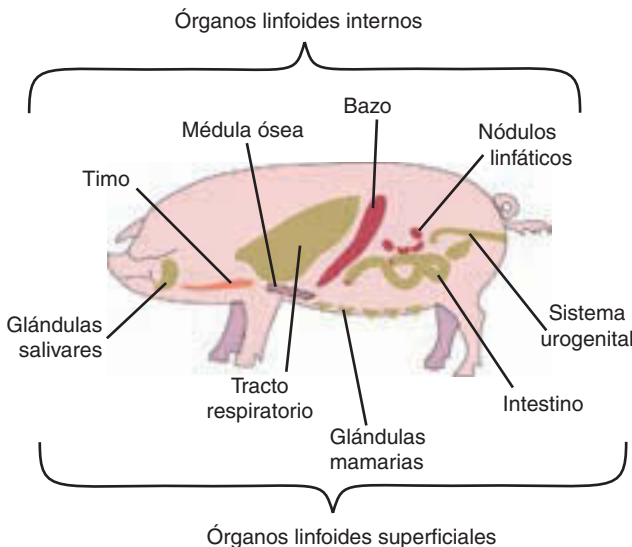


FIGURA 10-1 Principales tejidos linfoides del cerdo, un mamífero típico.

Timo

El timo se localiza en la cavidad torácica en posición craneal respecto al corazón. En caballos, bóvidos, ovejas, cerdos y pollos también se extiende hacia el cuello hasta la glándula tiroides. El tamaño del timo es variable; su

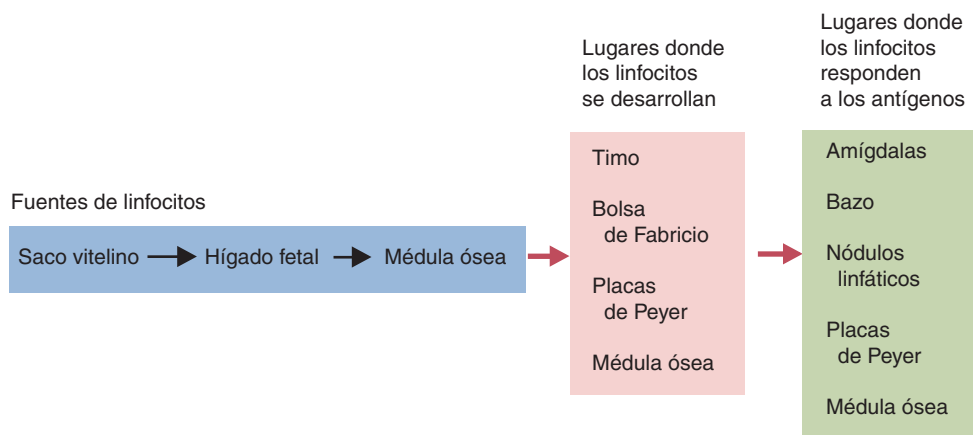


FIGURA 10-2 Papel de los órganos linfoides en el desarrollo y funcionalidad de las poblaciones linfocíticas.

Tabla 10-1 Comparación entre los órganos linfoides primarios y secundarios

	Primarios	Secundarios
Origen	Unión ectoendodérmica o en el endodermo	Mesodermo
Momento de desarrollo	Estadios embrionarios tempranos	Estadios embrionarios tardíos
Persistencia	Involucionan tras la pubertad	Persisten en el adulto
Efecto tras la extirpación	Pérdida de linfocitos	No hay efectos o son mínimos
Respuesta al antígeno	No hay respuesta	Completamente reactivos
Ejemplos	Timo, bolsa de Fabricio, algunas placas de Peyer	Bazo, nódulos linfáticos

tamaño relativo es mayor en los animales recién nacidos, mientras que su tamaño absoluto es mayor en la pubertad. Puede ser muy pequeño y difícilmente localizable en los animales adultos.

Estructura

El timo está formado por lóbulos de células epiteliales empaquetadas laxamente, que se encuentran rodeados de una cápsula de tejido conjuntivo. La parte externa de cada lóbulo, la corteza, está densamente infiltrada por linfocitos (o timocitos), pero la parte interna de la médula contiene pocos linfocitos y las células epiteliales son claramente visibles (fig. 10-3). Dentro de la médula también se encuentran cuerpos redondeados tímicos o corpúsculos de Hassall. Estos cuerpos contienen queratina y en su centro pueden aparecer reminiscencias de un pequeño vaso sanguíneo. En bóvidos estos corpúsculos pueden contener inmunoglobulina A (v. cap. 14). Estimulan la proliferación timocítica al secretar factores de crecimiento. Los capilares que irrigan la corteza tímica están rodeados por una membrana basal extraordinariamente gruesa y por una capa continua de células epiteliales, que forman una barrera que evita la entrada de antígenos extraños circulantes. No hay vasos linfáticos eferentes. Con la edad, el timo se retrae y es reemplazado gradualmente por grasa, aunque el timo de los animales viejos todavía contiene una pequeña cantidad de tejido linfoide y es funcionalmente activo.

Función

Las funciones del timo se conocen muy bien por los estudios de los efectos de su extirpación quirúrgica (timectomía) en roedores. Los efectos de esta cirugía difieren dependiendo de la edad del animal. Por ejemplo, los ratones timectomizados en el primer día de vida se vuelven susceptibles a infecciones y se puede interrumpir su crecimiento. La circulación de linfocitos es muy escasa en estos animales y no pueden rechazar aloinjertos porque han perdido la capacidad de desarrollar respuestas inmunes mediadas por células (tabla 10-2).

La extirpación quirúrgica del timo en animales adultos no presenta efectos obvios inmediatos, pero si estos animales son monitorizados durante varios meses, el número de linfocitos en su sangre y su capacidad de

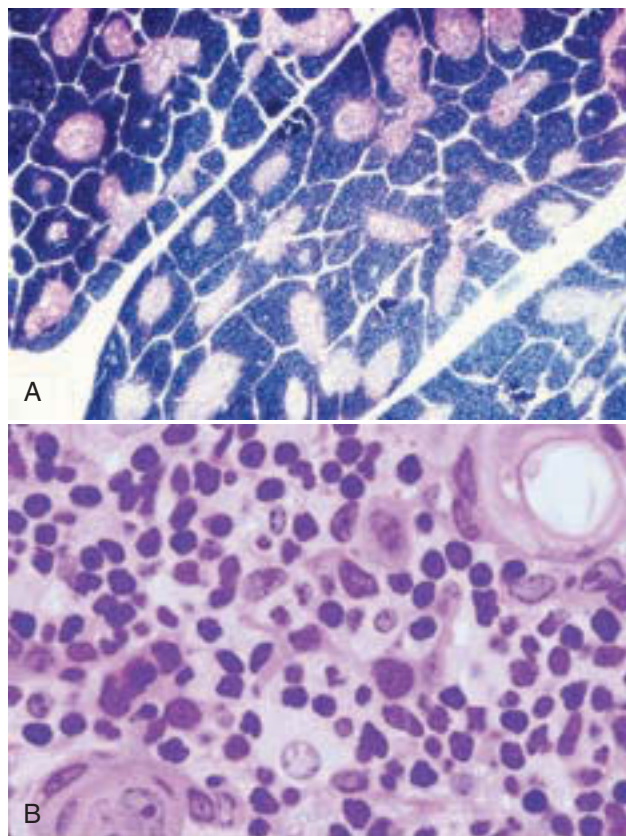


FIGURA 10-3 ■ **A**, Sección del timo de un mono. Cada lóbulo está dividido en una corteza rica en linfocitos, por lo que aparece teñida más oscura, y una médula más pálida, formada principalmente por células epiteliales. Aumento original $\times 10$. **B**, Imagen muy aumentada de la médula del timo de un mono mostrando varias células epiteliales con proyecciones citoplásmicas (teñidas de tono claro) y muchos linfocitos redondeados (teñidos de tono oscuro). Aumento original $\times 1.000$.

desarrollar respuestas inmunes mediadas por células se reduce gradualmente. Esto sugiere que el timo continúa funcional en adultos, pero hay una reserva de células tímicas de larga vida que debe agotarse antes de que los efectos de una timectomía en el adulto sean perceptibles (fig. 10-4).

Los resultados de la timectomía indican que el timo del neonato es la mayor fuente de linfocitos sanguíneos, denominados «linfocitos derivados del timo» o linfocitos T, y que estos son los principales responsables de

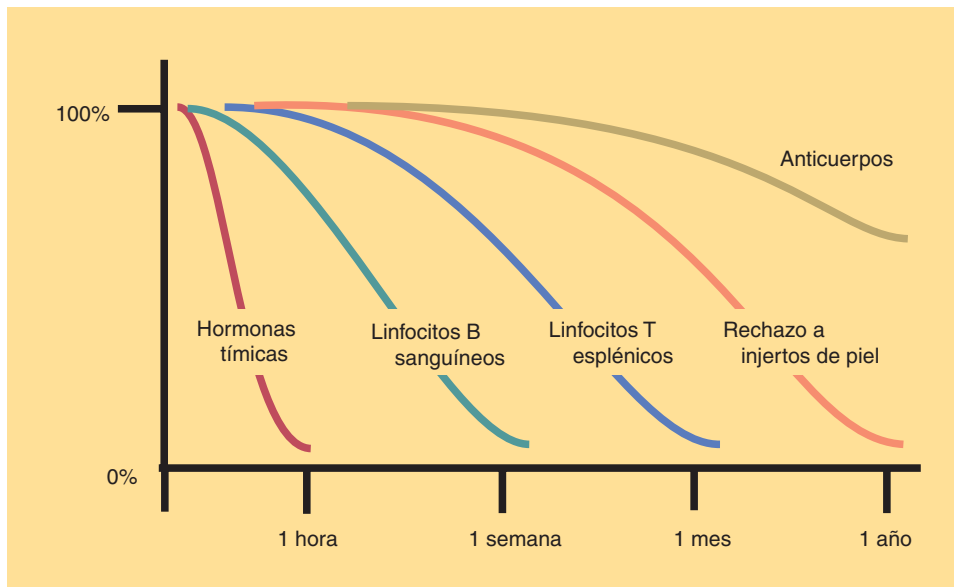


FIGURA 10-4 ■ Efectos de la timectomía en el adulto sobre la respuesta inmune. Obsérvese que tiene que pasar un año para que la totalidad de las consecuencias sean aparentes.

Tabla 10-2	Efectos de la timectomía y bursectomía neonatales	
Función	Timectomía	Bursectomía
Número de linfocitos circulantes	Desaparecen	Sin efecto
Presencia de linfocitos en áreas T-dependientes	Desaparecen	Sin efecto
Rechazo a injertos	Suprimida	Sin efecto
Presencia de linfocitos en áreas T-independientes	Reducción poco importante	Desaparecen
Células plasmáticas en los tejidos linfoides	Disminución poco importante	Desaparecen
Inmunoglobulinas séricas	Disminución poco importante	Disminución importante
Formación de anticuerpos	Efectos mínimos	Disminución importante

desarrollar las respuestas inmunes mediadas por células. Los precursores de los linfocitos T se originan en la médula ósea pero entran en el timo, donde las células (llamadas timocitos) se dividen rápidamente. De las nuevas células que se producen, muchas mueren por apoptosis, mientras que las supervivientes (cerca de un 5% del total en roedores y un 25% en terneros) permanecen en el timo durante 4 a 5 días antes de abandonar el timo y colonizar los órganos linfoides secundarios.

Los linfocitos T que entran en el timo tienen dos tareas conflictivas: deben reconocer los antígenos extraños, pero al mismo tiempo no deben responder con fuerza a los componentes normales del organismo (autoantígenos). Esta proeza se logra gracias a un proceso selectivo en dos etapas que se produce en la médula tímica. En la primera etapa, los timocitos con receptores que se unen fuertemente a los autoantígenos y que pueden, por lo tanto, causar autoinmunidad, se destruyen por apoptosis (selección negativa). Los timocitos con receptores que no pueden unirse a las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad

(CMH), y que por lo tanto no son capaces de reaccionar frente a ningún antígeno procesado, también son destruidos.

Por otro lado, aquellos timocitos que sobreviven al proceso de selección negativa, pero que todavía pueden reconocer complejos específicos antígeno-CMH de clase II con moderada afinidad, son estimulados para multiplicarse en un proceso llamado selección positiva. Estas células supervivientes pueden, finalmente, abandonar el timo como linfocitos T maduros, circular por el torrente sanguíneo y colonizar los órganos linfoides secundarios.

Las células epiteliales tímicas son poco corrientes porque expresan más de 400 antígenos que normalmente se expresan en otros tejidos. Esta expresión génica «promiscua» asegura que los linfocitos T en desarrollo estén expuestos a una gran diversidad de antígenos tisulares normales. Como los linfocitos T que responden a estos antígenos morirán, el sistema asegura que los linfocitos T que abandonen el timo no responderán a los componentes normales del organismo.

Hormonas tímicas

En el timo, las funciones celulares se regulan por una mezcla compleja de citoquinas y pequeños péptidos que se conocen de forma colectiva como hormonas tímicas. Entre ellas se incluyen diversos péptidos denominados timosinas, timopoyetinas, factor tímico humoral, timulina y timoestimulina. La timulina es especialmente interesante porque es un péptido secretado por las células epiteliales tímicas que contiene zinc, y que puede restablecer parcialmente la función de los linfocitos T en animales timectomizados. El zinc es esencial para el desarrollo de los linfocitos T, por lo que los animales con deficiencias en zinc tienen defectuosas las respuestas inmunes mediadas por células (v. cap. 35). Los corpúsculos de Hassall son unos grupos de células epiteliales diseminados en la médula del timo. Juegan un papel funcional en la regulación de la actividad tímica, ya que expresan un factor de crecimiento llamado linfopoyetina estrómica tímica, que activa a las DC tímicas para que expresen altos niveles de las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86. Como resultado, estas DC pueden estimular a los linfocitos T reguladores, lo que posiblemente capacite a éstas para controlar la selección positiva de los linfocitos T en desarrollo.

Bolsa de Fabricio

La bolsa de Fabricio sólo se encuentra en las aves. Es un saco redondeado localizado justo por encima de la cloaca (fig. 10-5). Como el timo, la bolsa alcanza su mayor tamaño en el pollo entre una y dos semanas tras la eclosión, a partir de lo cual se va retrayendo a medida que el ave crece, siendo muy difícil identificarla en aves de mayor edad.

Estructura

Como el timo, la bolsa está formada por linfocitos embebidos en tejido epitelial, formando un saco hueco que conecta con la cloaca por un conducto. Dentro del saco,



FIGURA 10-5 ■ Bolsa de Fabricio de un pollo de una semana de edad. Se ha abierto para observar los pliegues internos.

los pliegues epiteliales se extienden hacia la luz y dispersos por los pliegues aparecen masas redondeadas de linfocitos llamados folículos linfoides (fig. 10-6). Cada folículo está dividido en una corteza y una médula. La corteza contiene linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. En la unión corticomedular hay una membrana basal y una red capilar dentro de la cual hay células epiteliales, que son remplazadas por linfoblastos y linfocitos en el centro del folículo. Rodeando cada folículo se encuentran DC neuroendocrinas especializadas de función desconocida.

Función

La bolsa de Fabricio puede extirparse quirúrgicamente o por infección de los pollos recién nacidos con un virus que la destruye (virus de la bursitis infecciosa aviar o de la enfermedad de la bolsa). Dado que la bolsa involuciona cuando comienza la madurez sexual, su atrofia puede provocarse también por la administración de testosterona. Las aves bursectomizadas tienen bajos niveles de anticuer-

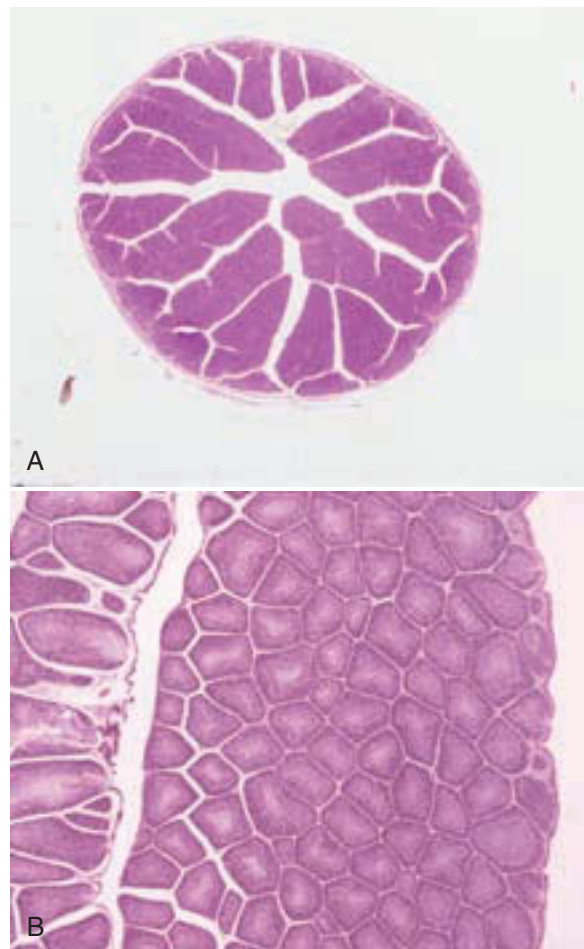


FIGURA 10-6 ■ Fotografías al microscopio óptico que muestran la estructura de la bolsa de Fabricio. **A**, Fotografía a bajo aumento donde se muestra la bolsa de un pollo de 13 días de edad. Aumento original $\times 5$. **B**, Imagen a gran aumento. Aumento original $\times 360$ (De una muestra proporcionada por los Drs. N.H. McArthur y L.C. Abbott.)

pos en su sangre y las células productoras de anticuerpos desaparecen de los órganos linfoides, aunque todavía poseen linfocitos circulantes y pueden rechazar aloinjertos de piel. Por tanto, la bursectomía tiene poco efecto sobre la respuesta inmune mediada por células. Las aves bursectomizadas son más susceptibles que las normales a la leptospirosis y a la salmonelosis, pero no a las bacterias intracelulares, como *Mycobacterium avium*.

Por lo tanto, la bolsa de Fabricio es un órgano linfoides primario con funciones tales como ser el lugar de maduración y diferenciación de las células formadoras de anticuerpos. Los linfocitos que se originan en la bolsa se denominan linfocitos B. La bolsa actúa como el timo, en la medida en que a ella migran las células inmaduras producidas en la médula ósea. Estas células proliferan rápidamente, pero del 90 al 95% de ellas acaba muriendo por apoptosis (selección negativa de los linfocitos B autorreactivos). Una vez completada su maduración, los linfocitos B supervivientes migran hacia los órganos linfoides secundarios.

Un examen minucioso de la bolsa de Fabricio muestra que no es un órgano linfoides primario puro, porque también puede captar antígenos y asumir la síntesis de algunos anticuerpos. También contiene un pequeño foco de linfocitos T justo por encima de la abertura del conducto de la bolsa. De la bolsa pueden extraerse diferentes hormonas, la más importante de las cuales es un tripéptido (Lys-His-glicilamida) denominado bursina que activa a los linfocitos B pero no a los linfocitos T.

Placas de Peyer

Estructura

Las placas de Peyer (PP) son órganos linfoides localizados en las paredes del intestino delgado. Su estructura y funciones varían dependiendo de las especies. Así, en rumiantes, cerdos, caballos, perros y seres humanos (grupo I), del 80 al 90% de las PP se encuentran en el íleon, donde forman una estructura simple continua que se extiende hacia delante desde la unión ileocecal. En rumiantes jóvenes y en cerdos las PP ileales pueden llegar a los 2 m. Las PP ileales están formadas por folículos linfoides densamente empaquetados, cada uno de ellos

separado por una envoltura de tejido conjuntivo, y contienen sólo linfocitos B (fig. 10-7).

Las PP ileales alcanzan su tamaño y madurez máximas antes del nacimiento, en un momento en que están protegidas de los antígenos extraños. Colectivamente, las PP ileales forman el mayor tejido linfoides en corderos de 6 semanas de edad (constituyen alrededor del 1% del total del peso corporal, como el timo). Desaparecen a los 15 meses de edad y no pueden detectarse en ovejas adultas.

Las especies de este grupo I también tienen un segundo tipo de PP constituidas por numerosas acumulaciones pequeñas de folículos en el yeyuno. Estas PP yeyunales persisten durante la vida del animal, y son folículos con forma de pera separados por un extenso tejido interfolicular; contienen principalmente linfocitos B, con un 30% de linfocitos T (fig. 10-8). En otros mamíferos, como los conejos y los roedores (grupo II), las PP se localizan a intervalos al azar en el íleon y el yeyuno. En estos mamíferos las PP no se desarrollan hasta las 2 a 4 semanas después del nacimiento y persisten hasta la vejez. El desarrollo de las PP en el grupo II parece depender enteramente de la estimulación por la microbiota bacteriana normal, ya que se mantienen pequeños y poco desarrollados en los ratones libres de gérmenes. En los conejos el apéndice también juega un papel en el desarrollo de los linfocitos B.

Función

El comportamiento de los linfocitos B en las PP ileales de las especies del grupo I se parece al de los linfocitos B de la bolsa de Fabricio aviar. Así, las PP ileales son sitios de rápida proliferación de linfocitos B, aunque la mayoría de las células sufren apoptosis y las supervivientes se liberan a la circulación. Si se extirpan quirúrgicamente las PP ileales, en los corderos comienza una deficiencia de linfocitos B durante al menos un año, y fracasan en la producción de anticuerpos. La médula ósea de los corderos contiene muchos menos linfocitos que la de los roedores de laboratorio, y las PP ileales son su principal fuente de linfocitos B. Por lo tanto, las PP del grupo I son un órgano linfoides que tiene una función similar a la bolsa de Fabricio.

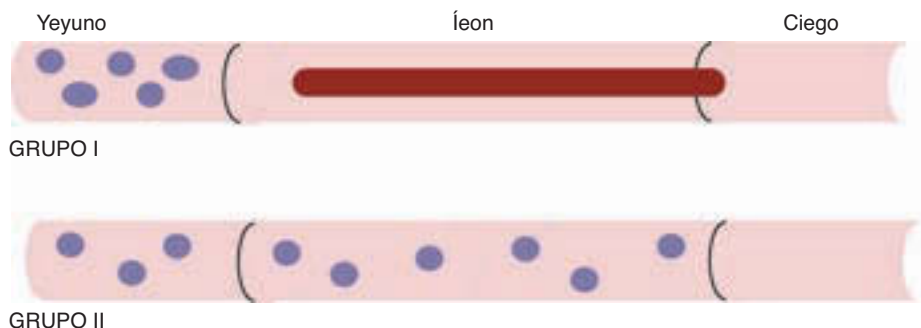


FIGURA 10-7 ■ Diagrama esquemático que muestra las diferencias en la disposición de las placas de Peyer (PP) entre los mamíferos del grupo I y del grupo II. La gran PP ileal de los mamíferos del grupo I es un órgano linfoides primario que involuciona en torno al año de vida.

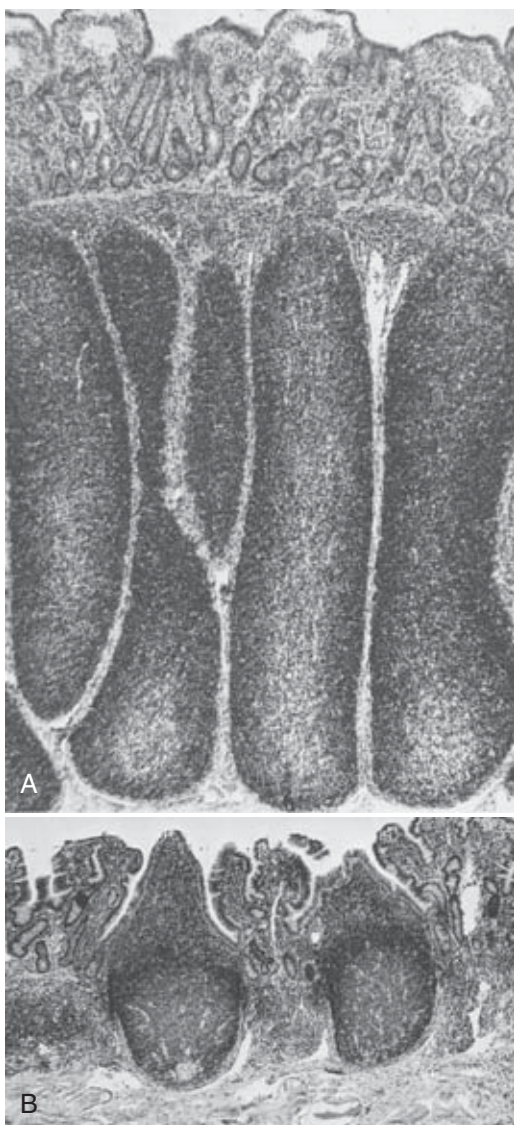


FIGURA 10-8 ■ Estructura de dos tipos diferentes de placas de Peyer (PP) en la oveja. **A**, Una PP ileal a las 8 semanas de edad. **B**, Una PP yeyunal, también a las 8 semanas. Aumento original $\times 32$. (De Reynolds JD, Morris B.: *Eur J Immunol* 13:631, 1983.)

El cerdo es también una especie del grupo I. Tiene cerca de 30 PP yeyunales con una estructura típica y una única y grande PP ileal. La PP ileal carece de linfocitos T y tiene una estructura similar a la de las ovejas. Involuciona durante el primer año de vida, y lo más probable es que sea un órgano linfóide primario.

Los perros también pertenecen al grupo I. Tienen dos tipos de PP, incluida una PP ileal única que presenta una involución temprana y contiene de forma predominante linfocitos B inmaduros.

Complejos linfoglandulares

Los complejos linfoglandulares se encuentran en las paredes del intestino grueso y en el ciego de caballos, rumiantes, perros y cerdos. Son masas submucosas de tejido linfóide atravesadas por extensiones ramificadas

radialmente de glándulas mucosas. Estas glándulas penetran tanto en la submucosa como en el nódulo linfóide. Están revestidos por epitelio intestinal columnar glandular que contiene células caliciformes, linfocitos intraepiteliales y células M (v. cap. 19). Su función es desconocida, pero contienen muchas células plasmáticas, lo que sugiere que son lugares de producción de anticuerpos. Debido a su similitud estructural con la bolsa aviar y a la presencia de numerosas células M, pueden ser lugares de captación de antígenos.

Médula ósea

Para los mamíferos del grupo I (rumiantes, cerdos y perros), las PP ileales especializadas son el órgano linfóide primario para los linfocitos B. En el grupo II de mamíferos probablemente sea la médula ósea la que realice esta función. En la médula ósea no hay un lugar exclusivo de desarrollo de linfocitos B, aunque se ha sugerido que los precursores de los linfocitos B se desarrollan en la periferia de la médula, y de allí migran hacia el centro para madurar y multiplicarse. Parece que la selección negativa ocurre dentro de la médula ósea, ya que la mayoría de los linfocitos pre-B que se generan son destruidos.

ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS

En contraste con los órganos linfoides primarios, los órganos linfoides secundarios se originan durante la vida fetal tardía y persisten en el individuo adulto. A diferencia de los órganos linfoides primarios, aumentan como respuesta a una estimulación antigénica. La extirpación quirúrgica de un órgano linfóide secundario no reduce significativamente la capacidad inmune. Ejemplos de órganos linfoides secundarios son el bazo, los nódulos linfáticos, las amígdalas y otros tejidos linfoides en los tractos intestinal, respiratorio y urogenital. Estos órganos contienen DC que captan y procesan antígenos, y linfocitos que median en las respuestas inmunes. Por lo tanto, la estructura anatómica general de estos órganos está diseñada para facilitar la captación antigénica y para proporcionar la máxima oportunidad para que los antígenos procesados sean presentados a los linfocitos.

Nódulos linfáticos

Estructura

Los nódulos linfáticos son filtros redondeados o con forma de judía, estratégicamente situados en los vasos linfáticos, de tal manera que captan los antígenos que transporta la linfa (fig. 10-9). Están formados por una estructura reticular repleta de linfocitos, macrófagos y DC, a través de la cual penetran los senos linfáticos (fig. 10-10). Inmediatamente por debajo de la cápsula de tejido conjuntivo del nódulo se localiza un seno subcapsular. Otros senos pasan a través del cuerpo del nódulo, pero son más prominentes en la médula. Los vasos lin-



FIGURA 10-9 ■ Vista lateral de la cabeza de un bóvido mostrando la red de drenaje linfático del nódulo linfático parotídeo. (De Sisson S [revisado por Grossman JD]: *Anatomy of the domestic animals*, 4.^a ed., Filadelfia, 1953, Saunders.)

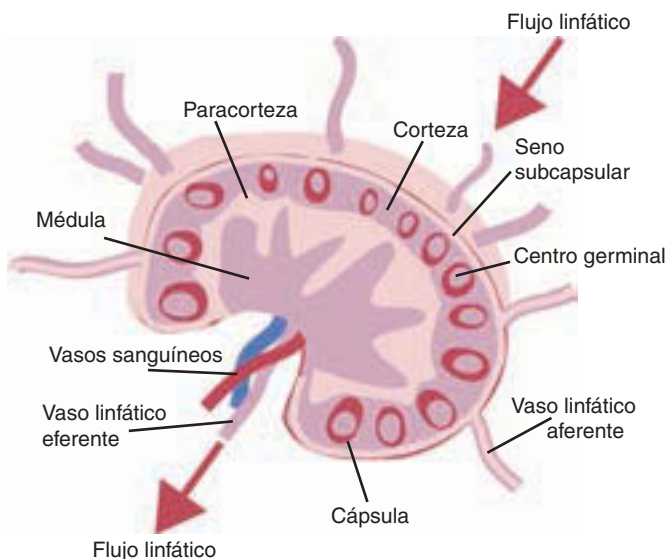


FIGURA 10-10 ■ Principales características estructurales de un nódulo linfático típico.

El interior del nódulo linfático está dividido en una corteza periférica, una médula central y una región mal definida entre estas dos regiones llamada paracorteza (fig. 10-11). Los linfocitos B predominan en la corteza, donde se organizan en nódulos. En los nódulos linfáticos que han sido estimulados por un antígeno, algunas de las células se expanden para formar focos de división celular llamados centros germinales (fig. 10-12). Los centros germinales tienen zonas claras y oscuras. Las zonas oscuras son lugares donde los linfocitos B proliferan y sufren un proceso llamado hipermutación somática (v. cap. 15), y las zonas claras son lugares donde tiene lugar el cambio de clase de las inmunoglobulinas y se forman los linfocitos B de memoria (v. cap. 13). En la corteza, en la región que rodea cada centro germinal, se encuentran unos pocos linfocitos T.

En la paracorteza predominan los linfocitos T y las DC. En animales timectomizados al nacer o que carecen de timo de forma congénita, esta zona pierde células, y por eso se dice que es una región T-dependiente (fig. 10-13). En la médula se encuentran muchos tipos diferentes de células, incluidos las células reticulares que generan el andamiaje fibrilar, las DC y los macrófagos, que captan a los antígenos, y los linfocitos B y las células plasmáticas que producen anticuerpos. Estas células están organizadas en cordones celulares entre los senos linfáticos.

fáticos aferentes entran en el nódulo por cualquier punto de su periferia, y los eferentes lo abandonan por un único punto, que es una depresión llamada hilio. Los vasos sanguíneos que irrigan el nódulo también entran y salen de él por el hilio.

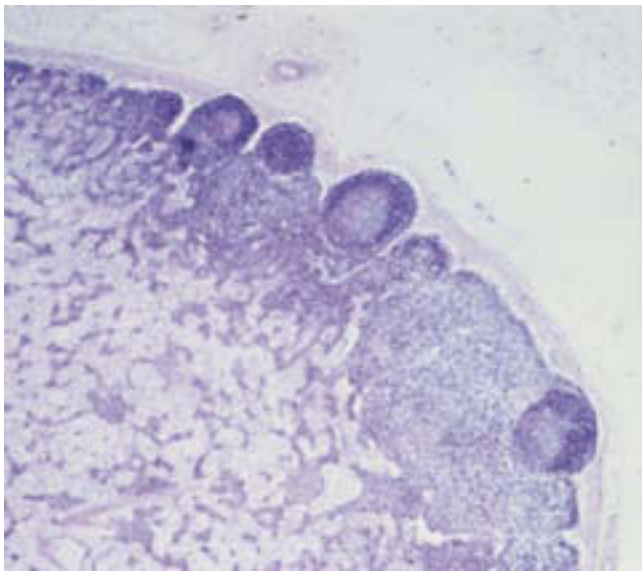


FIGURA 10-11 ■ Sección de un nódulo linfático bovino. Aumento original $\times 12$. (De una muestra proporcionada por el Dr. W. E. Haensly.)

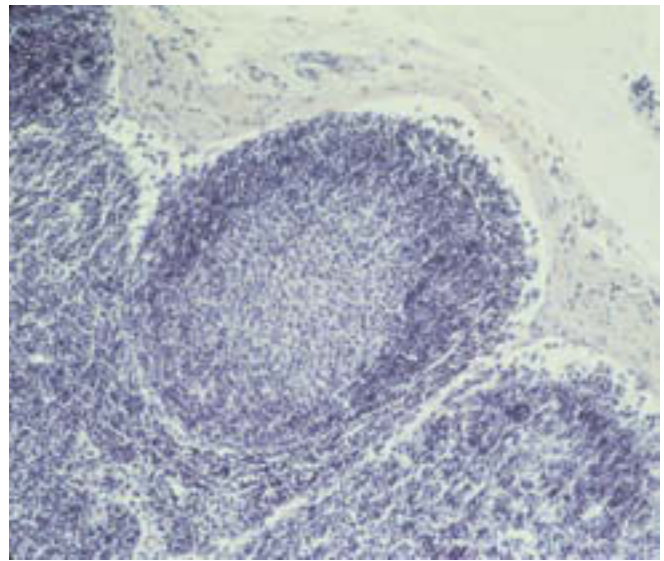


FIGURA 10-12 ■ Centro germinal en la corteza de un nódulo linfático de gato. Obsérvese la zona pálida del centro del centro germinal donde las células están dividiéndose. Aumento original $\times 120$. (De una muestra proporcionada por el Dr. W. E. Haensly.)

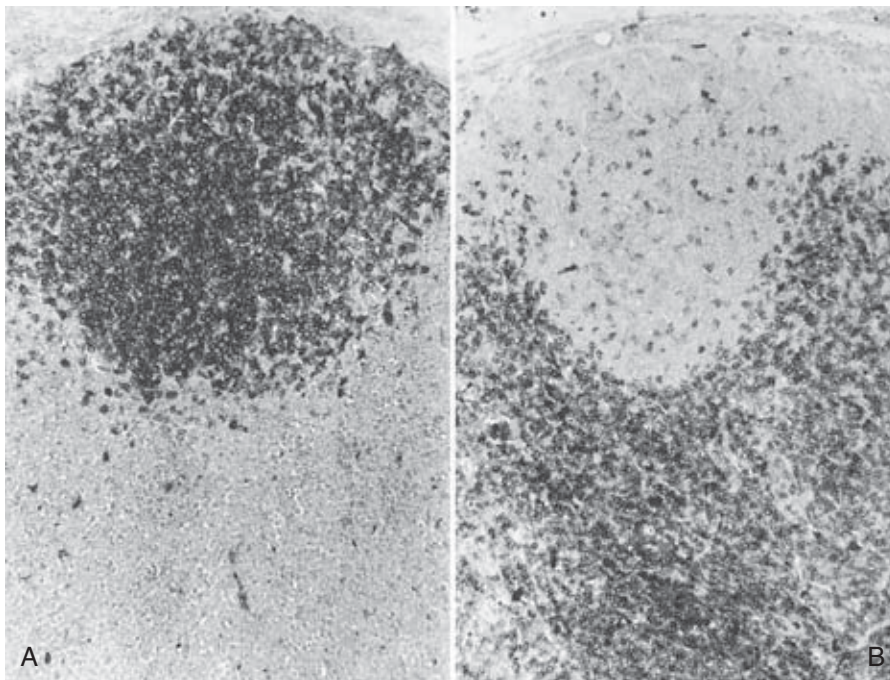


FIGURA 10-13 ■ Nódulo linfático bovino normal teñido por la técnica de la inmunoperoxidasa (v. cap. 38) con **A**) un anticuerpo monoclonal que identifica linfocitos B, y **B**) un anticuerpo monoclonal que identifica linfocitos T. (Por cortesía de los Drs. I. Morrison y N. MacHugh.)

Los nódulos linfáticos son lugares muy activos con células que vienen y van en respuesta a una multitud de señales. Una cuestión obvia es cómo se distribuyen estas señales. Parece que las fibras reticulares que proporcionan el andamiaje a los nódulos linfáticos también sirven como conductos para la transmisión de señales. Las moléculas solubles se transmiten a través de estos pequeñí-

simos tubos y se encuentran con los conductos asociados a las DC. Los huecos en los conductos están «recubiertos» por DC, que pueden percibir el contenido del fluido del conducto. Los conductos están conectados con los vasos linfáticos aferentes, con lo que los antígenos solubles pueden alcanzar la profundidad del nódulo mucho antes de que accedan las DC cargadas de antígeno.

La principal función de los órganos linfoides secundarios, como los nódulos linfáticos, es facilitar las interacciones entre las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T y B sensibles al antígeno. Estas células viajan frecuentemente largas distancias y son guiadas a sus contactos apropiados con gran precisión debido a la acción de una mezcla compleja de pequeñas proteínas, llamadas quimioquinas. Por lo tanto, las quimioquinas, junto con las moléculas de adhesión, dirigen la migración de los linfocitos desde las vénulas endoteliales altas (HEV) hacia los nódulos linfáticos. Una vez que entran en el nódulo linfático, los linfocitos T y los linfocitos B son guiados a sus respectivas regiones por las quimioquinas secretadas por las células del estroma del nódulo linfático y por las DC foliculares e interdigitadas. Cuando encuentran el antígeno, las DC inmaduras son guiadas a los nódulos linfáticos por las quimioquinas, siendo atraídas a la paracorteza, donde presentan el antígeno a los linfocitos T. Una vez que esto se logra, las DC cambian su fenotipo receptor de quimioquinas y abandonan el nódulo. El antígeno soluble que entra en el nódulo puede ser captado por las DC, los macrófagos o los linfocitos B. Los linfocitos T activados pueden interactuar con los linfocitos B y provocar la formación de anticuerpos y la producción de células plasmáticas y células de memoria. Los linfocitos T y B activados migran hacia la zona marginal del nódulo linfático, donde interactúan.

Las quimioquinas controlan la reubicación y la recirculación de los linfocitos, y aseguran que los linfocitos adecuados lleguen a sus posiciones correctas. Por ejemplo, los linfocitos T que expresan CCR7 son atraídos al área perifolicular de la corteza, donde se producen las quimioquinas CCL19 y las CCL21. Por otro lado, los linfocitos B expresan CXCR5 y son atraídos al interior de los

centros germinales, donde se produce su ligando, la quimioquina CXCL13. Cuando se activan los linfocitos T también pueden expresar CXCR5, entrando en los centros germinales donde «ayudan» a los linfocitos B a responder a los antígenos.

Otros órganos linfoides emplean otros receptores de reubicación (*homing receptors*). Así, el receptor de reubicación MAdCAM-1 se expresa en los vasos sanguíneos de los tejidos linfoides intestinales, como las placas de Peyer, y los linfocitos que recirculan en el intestino tienden a expresar altos niveles de integrina $\alpha_4\beta_7$, el ligando de la MAdCAM-1.

Circulación de los linfocitos

Los linfocitos T circulan constantemente por el organismo en la sangre y en los fluidos tisulares, y son los linfocitos mayoritarios de la sangre (fig. 10-14). En su camino, inspeccionan el cuerpo en busca de antígenos extraños, preferentemente en los lugares de invasión microbiana y de inflamación. También pasan tiempo en los órganos linfoides secundarios.

Los linfocitos T circulantes abandonan el torrente sanguíneo por dos rutas. Los linfocitos T que no encuentran antígenos (linfocitos T no sensibilizados o vírgenes) se unen a las vénulas de la paracorteza de los nódulos linfáticos, llamadas vénulas endoteliales altas (HEV) porque tienen células endoteliales altas y redondeadas (fig. 10-15), a diferencia de los endotelios aplanados que se encuentran en otros vasos. Las células endoteliales altas no están unidas por uniones fuertes, sino por uniones discontinuas en forma de «puntos de soldadura». Esto implica que los linfocitos pueden pasar fácilmente entre las células endoteliales altas, de forma que los lin-

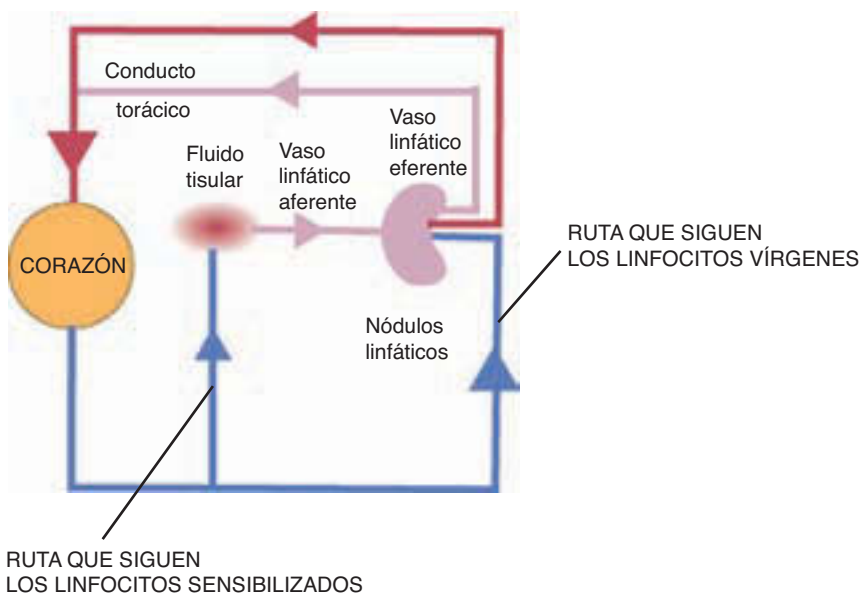


FIGURA 10-14 ■ Circulación de los linfocitos. Los linfocitos T circulan tanto en el torrente sanguíneo como en la linfa. La ruta precisa en el nódulo linfático depende de si son linfocitos vírgenes o sensibilizados. Así, los linfocitos vírgenes entran en los nódulos linfáticos a través del torrente sanguíneo y de las vénulas endoteliales altas. Los linfocitos sensibilizados migran a través de los tejidos y entran por los vasos linfáticos aferentes. Todos abandonan el nódulo linfático por los vasos linfáticos eferentes.

focitos circulantes pueden adherirse a estas células y migrar hacia la paracorteza. La migración de los linfocitos desde las HEV se asemeja a la de los neutrófilos en los vasos sanguíneos inflamados: las células ruedan a lo largo de la superficie endotelial uniéndose a selectinas. Por ejemplo, la L-selectina (CD62L) de los linfocitos se une a receptores como GlyCAM-1 o CD34 (sialomucina) de las células que recubren las HEVs (fig. 10-16). A medida que ruedan, los linfocitos se activan y expresan integrinas, lo que provoca su detención y migración. El número y longitud de las HEV es variable y están controladas por la actividad local, de manera que la estimulación de un nódulo linfático por la presencia de antígenos provoca un rápido incremento de la longitud de sus HEV. Sin embargo, si el nódulo linfático está protegido de los antígenos, sus HEV se acortan. En los nódulos linfáticos de las ovejeras normalmente no hay HEV.

En contraste con los linfocitos T no sensibilizados, los linfocitos T de memoria abandonan el torrente sanguíneo a través de vasos sanguíneos convencionales de los tejidos, y son transportados a los nódulos linfáticos por el fluido tisular (linfa aferente). Hasta el 90% de los linfocitos que abandonan un nódulo deriva de las células que entran a través de las HEV, mientras

que alrededor del 10% entra a través de los vasos linfáticos aferentes.

La circulación linfática desde los tejidos a los nódulos linfáticos se produce a través de los vasos linfáticos aferentes, abandonando los nódulos linfáticos por los vasos linfáticos eferentes. La linfa aferente en la oveja contiene un 85% de linfocitos T, 5% de linfocitos B y 10% de DC. La linfa eferente contiene más de un 98% de linfocitos, de los cuales, el 75% son linfocitos T y un 25% linfocitos B. Finalmente los vasos linfáticos eferentes confluyen para formar grandes vasos linfáticos. El mayor de estos vasos linfáticos es el conducto torácico, que drena la linfa desde las partes inferiores del cuerpo y el intestino, y vierte en la vena cava craneal. Si se canula el conducto torácico y se extrae la linfa, el número de linfocitos sanguíneos circulantes (esencialmente linfocitos T) disminuye significativamente en unas pocas horas, y los linfocitos T también desaparecen de la paracorteza de los nódulos linfáticos. Este rápido descenso de linfocitos T implica que los linfocitos del conducto torácico normalmente circulan de nuevo a los nódulos linfáticos a través de la sangre.

Diferencias entre especies

Los cerdos domésticos y otros suidos emparentados con ellos, los hipopótamos, rinocerontes y algunos delfines son diferentes. Sus nódulos linfáticos están formados por varios «nódulos» linfoides orientados de forma que la corteza de cada nódulo está localizada hacia el centro del nódulo mientras que la médula está orientada hacia la periferia (fig. 10-17). A cada nódulo llega un único vaso aferente linfático que entra en la corteza por la superficie cóncava del nódulo, de manera que la linfa aferente se lleva al interior del nódulo linfático. Una corteza rodea el seno linfático. Fuera de esta región está la paracorteza y la médula, que puede ser compartida por nódulos adyacentes (fig. 10-18). La linfa pasa de la corteza del centro del nódulo a la médula situada en la periferia antes de abandonarlo por los vasos eferentes que drenan la región entre nódulos. La corteza y la paracorteza tienen una estructura similar a la de los otros mamíferos. La médula tiene muy pocos senos, pero está formada por una densa masa de células que es relativamente impermeable a las

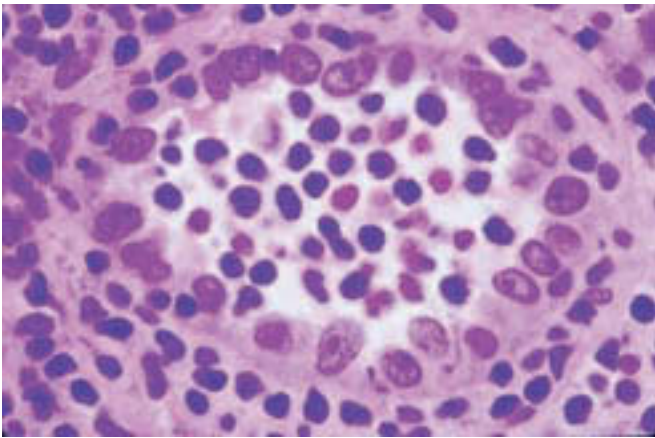


FIGURA 10-15 ■ Sección de una amígdala humana donde se muestra una vena endotelial alta con sus características células endoteliales redondeadas altas. Obsérvense los linfocitos migrando entre las células endoteliales.

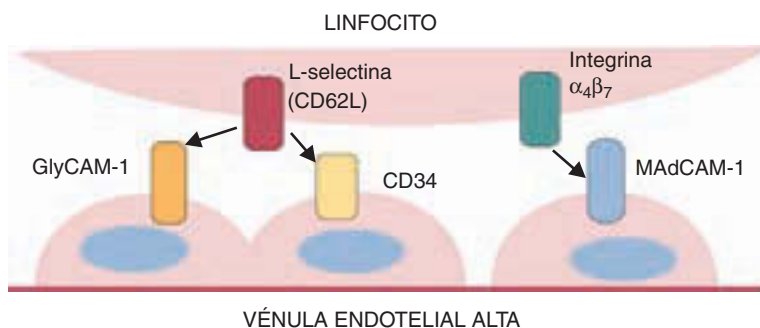


FIGURA 10-16 ■ La unión de los linfocitos circulantes a los ligandos en las células endoteliales de las vénulas endoteliales altas se lleva a cabo principalmente por la L-selectina que se une a GlyCAM-1 y a CD34. En el intestino, los linfocitos expresan la integrina $\alpha_4\beta_7$ que se une a su ligando MAdCAM-1 en las células endoteliales.

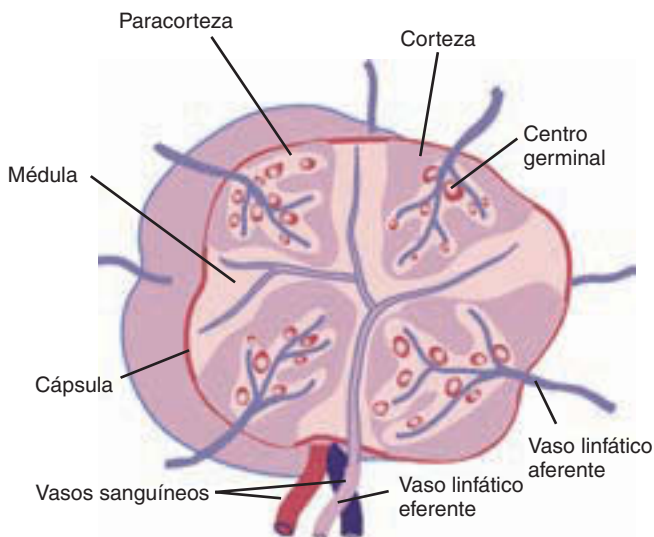


FIGURA 10-17 ■ Estructura de un nódulo linfático de cerdo. Compárese con la figura 10-18.

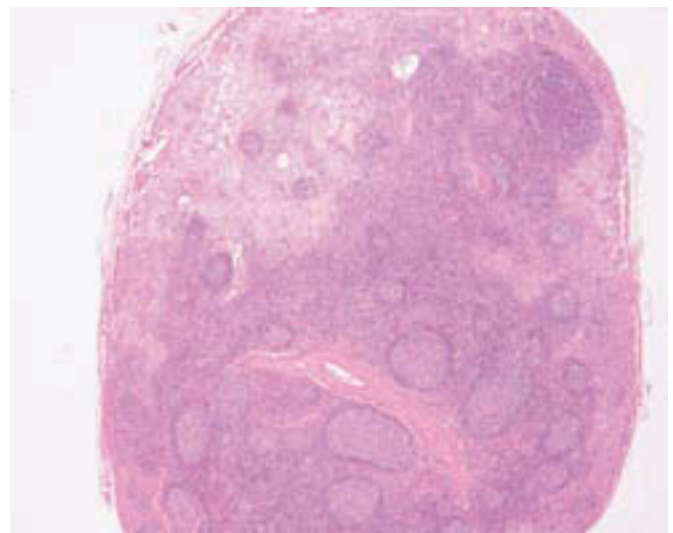


FIGURA 10-18 ■ Sección de un nódulo linfático de cerdo. Obsérvese cómo los centros germinales están ubicados en el interior del nódulo. Aumento original $\times 12$. (De una muestra proporcionada por los Drs. N. H. McArthur y L. C. Abbott.)

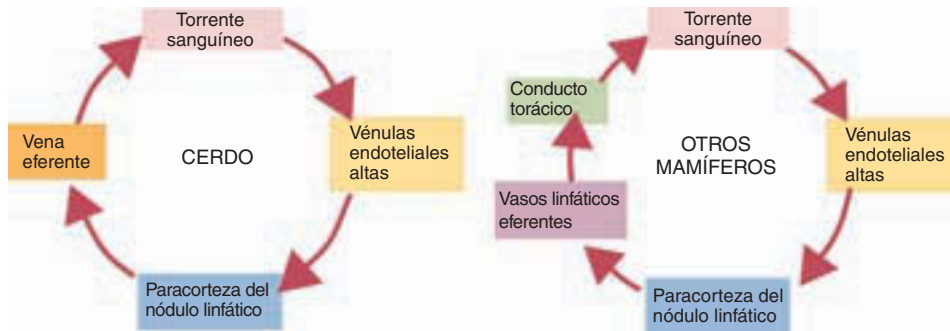


FIGURA 10-19 ■ Comparación entre la principal ruta de circulación de los linfocitos T en el cerdo y en otros mamíferos. Obsérvese que los linfocitos del cerdo están limitados en gran medida al torrente sanguíneo.

células de la linfa, por lo que muy pocas células migran a través de la misma. En estas especies los linfocitos T entran en el nódulo linfático de la forma convencional a través de las HEV. Sin embargo, no abandonan el nódulo linfático a través de los linfáticos, sino que vuelven directamente a la circulación sanguínea a través de las HEV de la paracorteza (fig. 10-19). En la linfa del cerdo se encuentran muy pocos linfocitos.

En los mamíferos marinos, la estructura del nódulo linfático es muy variable. Los nódulos linfáticos de los delfines mulares tienen una estructura convencional. En los delfines listados algunos nódulos linfáticos (por ejemplo los mesentéricos) tienen una estructura convencional mientras que otros (los mediastínicos) tienen una estructura invertida como la descrita anteriormente. Por lo tanto, las dos formas de nódulos linfáticos pueden estar presentes en un mismo individuo.

Respuesta a los antígenos

Cuando los microorganismos invaden los tejidos, las DC residentes se activan y migran al nódulo linfático drenante,

donde se acumulan en la paracorteza y en la corteza. Estas DC forman una red a través de la cual deben pasar los antígenos, de manera que éstos son capturados y presentados por las DC a los linfocitos T. Los linfocitos T se activan inicialmente en la paracorteza, mientras que los linfocitos B se mantienen dispersos al azar en los folículos primarios. Ambas poblaciones celulares migran a los bordes de los folículos donde interactúan. Una vez que se estimula la producción de anticuerpos, la progenie de estos linfocitos B se desplaza a la médula y comienza a secretar anticuerpos. Algunas de estas células productoras de anticuerpos pueden salir en la linfa eferente y colonizar los siguientes nódulos linfáticos de la corriente linfática. Varios días después de que la producción de anticuerpos se observe en la médula, aparecen centros germinales en la corteza.

Una vez que un animal ha sido sensibilizado por exposición previa a un antígeno, la adhesión a las DC foliculares es el principal medio de captura de antígenos. En una respuesta secundaria los centros germinales son menos evidentes, pues las células de memoria activadas migran en la linfa eferente. Una vez que se ha completado esta fase, los centros germinales vuelven a formarse.

Los nódulos linfáticos activados antigénicamente captan linfocitos. Las interacciones locales entre agentes infecciosos y los mastocitos inducen la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que bloquea el paso de linfocitos a través de esos órganos, los linfocitos se acumulan y los nódulos linfáticos se dilatan. Esta captación concentra los linfocitos cerca de los lugares de acumulación de antígenos. Pasadas 24 horas los nódulos linfáticos liberan sus células captadas y esta liberación celular aumenta durante varios días.

Cuando los antígenos estimulan una respuesta de base celular en lugar de una respuesta inmune mediada por anticuerpos, como en los aloinjertos de piel, se producen grandes células pironinofílicas en las áreas paracorticales ricas en linfocitos T. La pironina es un colorante para el ARN; por lo tanto, las células con el citoplasma pironinofílico son ricas en ribosomas y probablemente son productoras de proteínas. Estas grandes células pironinofílicas, a su vez, dan origen a nuevos grupos de pequeños linfocitos T, que abandonan el ganglio hacia la circulación periférica y participan en respuestas inmunes mediadas por células.

Nódulos hemolinfáticos

Los nódulos hemolinfáticos son estructuralmente similares a los nódulos linfáticos y se encuentran asociados a los vasos sanguíneos de los rumiantes y otros mamíferos. Su función no está clara. Difieren de los nódulos linfáticos convencionales en que los senos linfáticos contienen numerosos glóbulos rojos. Tienen una corteza que contiene centros germinales y linfocitos B. Los linfocitos T predominan en el centro asociados a los senos linfáticos, aunque hay algunas diferencias en las características de estos linfocitos T en comparación con los de los nódulos linfáticos convencionales (más linfocitos γ/δ^+ y WC1 $^+$; menos linfocitos T CD8 $^+$) (v. cap. 12). Si se inoculan por vía intravenosa partículas de carbón, éstas son captadas por los senos de los nódulos hemolinfáticos, lo que sugiere que pueden combinar características del bazo y de los nódulos linfáticos.

Bazo

Así como los nódulos linfáticos filtran antígenos de la linfa, el bazo filtra sangre. En realidad, el bazo puede considerarse como un nódulo linfático especializado en antígenos de la sangre. Los procesos de filtración eliminan las partículas antigénicas, como los microorganismos sanguíneos, así como restos celulares y células sanguíneas viejas. La función de filtración, junto con su tejido linfoide altamente organizado, hace del bazo un componente importante del sistema inmune. Además de sus funciones inmunes, el bazo también almacena glóbulos rojos y plaquetas, recicla el hierro y asume la producción de glóbulos rojos en el feto. Como resultado, el bazo está formado por dos formas de tejido: la llamada pulpa roja, que se utiliza predominantemente en la filtración de la sangre y el almacenamiento de glóbulos rojos; y la pulpa blanca, que es rica en linfocitos, es donde ocurren las respuestas inmunes.

Estructura de la pulpa blanca

Los vasos que entran en el bazo atraviesan las trabéculas musculares antes de penetrar en sus áreas funcionales. Inmediatamente después de desgajarse de las trabéculas, cada arteriola aparece rodeada por una vaina de tejido linfoide, conocida como vaina (o manguito) linfoide periarteriolar (fig. 10-20). Finalmente la arteriola pierde esta vaina y forma arteriolas penicilares (en forma de pincel). En algunos mamíferos, pero no en todos, estas arteriolas penicilares están rodeadas por elipsoides (vainas de macrófagos periarteriolas). Estas arteriolas se abren, directa o indirectamente, en senos venosos que drenan en las vénulas esplénicas. Los elipsoides son relativamente grandes y prominentes en cerdos, visones, perros y gatos, y son pequeños y poco definidos en caballos y bóvidos, estando ausentes en animales de laboratorio como ratones, ratas, cobayas y conejos. En especies que carecen de elipsoides, las partículas parecen captarse en la zona marginal de la pulpa blanca.

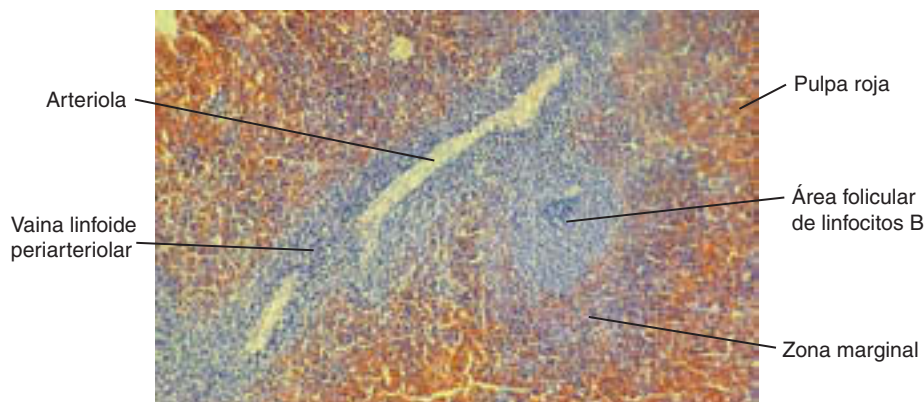


FIGURA 10-20 ■ Sección histológica que muestra la estructura del bazo bovino. Aumento original $\times 50$. (De una muestra proporcionada por el Dr. J. R. Duncan.)

La pulpa blanca contiene tanto linfocitos B como linfocitos T, que se acumulan en sus zonas respectivas específicas bajo la influencia de diferentes quimioquinas. Las vainas linfoides periarteriolas están formadas en gran parte por linfocitos T, y las áreas de linfocitos B por folículos primarios redondeados dispersos en las vainas. Dentro de las áreas de linfocitos T, los linfocitos T interactúan con las DC esquivando a los linfocitos B. Los folículos de linfocitos B son regiones donde se produce la expansión clonal, el cambio de isotipo y la hipermutación somática. Tras la estimulación antigénica, estos folículos desarrollan centros germinales.

La pulpa blanca está separada de la pulpa roja por un seno marginal, una vaina reticular y una zona marginal de células. Esta zona marginal es un área importante de tránsito de células blancas que se mueven entre la sangre y la pulpa blanca. Además es rica en macrófagos, DC y linfocitos B. La mayor parte de la sangre que entra en el bazo circula en el seno marginal y atraviesa la zona marginal antes de volver a la circulación por los senos venosos. Este patrón de circulación asegura que las células presentadoras de antígeno puedan capturar los antígenos circulantes y entregarlos a las células linfoides de la pulpa blanca. La pulpa blanca participa en las respuestas de la inmunidad adquirida, mientras que las células de la zona marginal pueden participar tanto en respuestas inmunes innatas como adquiridas. La pulpa blanca no tiene HEV, y los linfocitos entran a la pulpa blanca a través de la zona marginal, aunque la ruta que siguen para abandonar el bazo no está clara.

Respuesta antigénica

Los antígenos administrados por vía intravenosa son captados en el bazo. Dependiendo de las especies, son cap-

tados por las DC en la zona marginal o en las vainas de macrófagos periarteriales. Estas DC y los macrófagos llevan el antígeno a los folículos primarios de la pulpa blanca, desde donde migran las células productoras de anticuerpos pasados unos pocos días. Estas células productoras de anticuerpos (células plasmáticas y plasmoblastos) colonizan la zona marginal y salen a la pulpa roja. Los anticuerpos producidos por estas células se dirigen rápidamente al torrente sanguíneo. En los folículos primarios también se produce la formación de centros germinales. En un animal con anticuerpos circulantes es importante la captura por las DC dentro de los folículos. Como en la respuesta inmune primaria, las células productoras de anticuerpos migran desde los folículos hacia la pulpa roja y la zona marginal, donde tiene lugar la producción de anticuerpos, aunque también pueden producirse algunos anticuerpos en el interior de los folículos.

Otros órganos linfoides secundarios

Los anticuerpos no sólo se producen en el bazo y en los nódulos linfáticos, sino también en la médula ósea, en las amígdalas y en los tejidos linfoides dispersos por todo el cuerpo (de forma más notable en los tractos digestivo, respiratorio y urogenital). Aunque su naturaleza dispersa hace difícil su medición, la médula ósea es la mayor masa de tejido linfoide secundario en el adulto. Si se administra un antígeno por vía intravenosa, gran parte será captada no sólo en el hígado y en el bazo sino también en la médula ósea. Sin embargo, durante una respuesta inmune primaria los anticuerpos se producen principalmente en el bazo y en los nódulos linfáticos (fig. 10-21). Hacia el final de esa respuesta, las células de memoria dejan el bazo y colonizan la médula

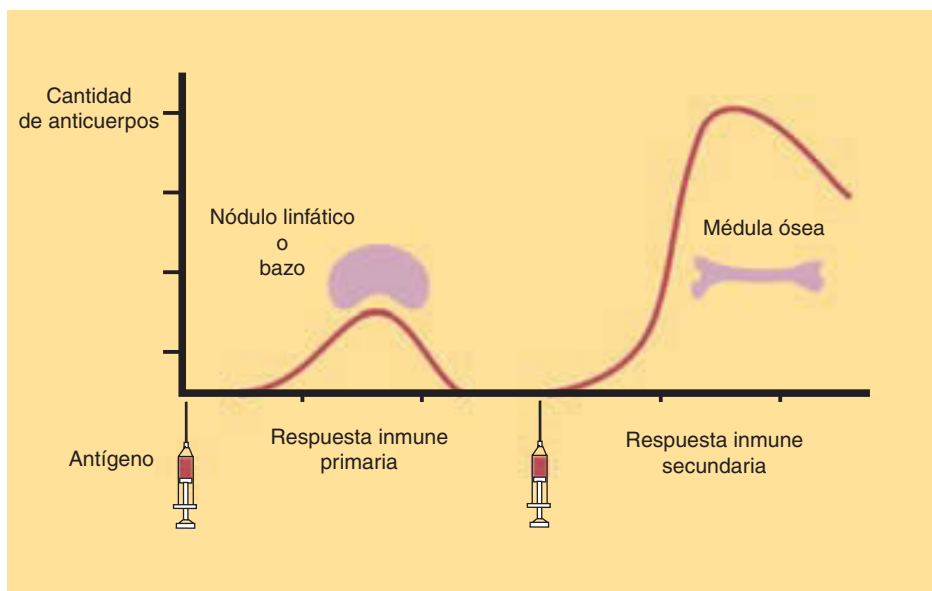


FIGURA 10-21 ■ Aunque la respuesta inmune primaria frente a antígenos inoculados por vía intravenosa se lleva a cabo en los nódulos linfáticos o en el bazo, los anticuerpos que se producen en una respuesta secundaria se sintetizan en gran medida en la médula ósea.

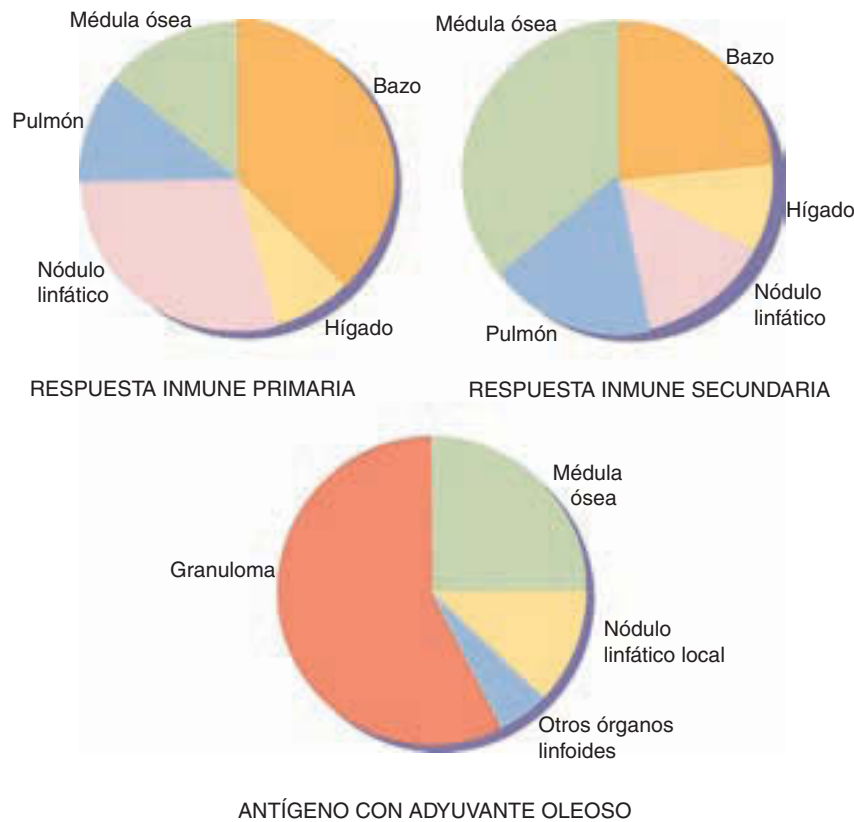


FIGURA 10-22 ■ Contribución relativa de los diferentes órganos o tejidos a la producción de anticuerpos después de la administración de un antígeno por vía intravenosa o intramuscular con adyuvante completo de Freund. El adyuvante (v. cap. 20) produce la acumulación de linfocitos y células presentadoras de antígeno. Así se forma un acúmulo linfocitario donde se producen los anticuerpos.

ósea. Cuando se administra una segunda dosis de antígeno, la médula ósea produce grandes cantidades de anticuerpos y es la mayor fuente de anticuerpos en los roedores adultos. Hasta el 70% de los anticuerpos frente a algunos antígenos puede producirse por células de la médula ósea (fig. 10-22).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Audhya T, Kroon D, Heavner G, et al: Tripeptide structure of bursin, a selective B cell differentiating hormone of the bursa of Fabricius, *Science* 231:997-999, 1986.
- Binns RM, Pabst R: Lymphoid tissue structure and lymphocyte trafficking in the pig, *Vet Immunol Immunopathol* 43:79-87, 1994.
- Cunningham CP, Kimpton WG, Holder JE, Cahill RN: Thymic export in aged sheep: a continuous role for the thymus throughout pre- and postnatal life, *Eur J Immunol* 31:802-811, 2001.
- Duijvestijn A, Hamann A: Mechanisms and regulation of lymphocyte migration, *Immunol Today* 10:23-28, 1989.
- Edelson RL, Fink JM: The immunologic function of skin, *Sci Am* 252:46-53, 1985.
- Ekino S, Suginothara K, Urano T, et al: The bursa of Fabricius: a trapping site for environmental antigens, *Immunology* 55:405-410, 1985.
- Galeotti M, Sarli G, Eleni C, Marcato PS: Identification of cell types present in bovine haemolymph nodes and lymph nodes by immunostaining, *Vet Immunol Immunopathol* 36:319-331, 1993.
- Garside P, Ingulli E, Merica RR, et al: Visualization of specific B and T lymphocyte interactions in the lymph node, *Science* 281:96-100, 1998.
- Harp JA, Pesch BA, Runnels PL: Extravasation of lymphocytes via paracortical venules in sheep lymph nodes: visualization using an intracellular fluorescent label, *Vet Immunol Immunopathol* 24:159-168, 1990.
- Hopkins J, McConnell I: Immunological aspects of lymphocyte recirculation, *Vet Immunol Immunopathol* 6:3-33, 1984.
- Landsverk T, Halleraker M, Aleksandersen M, et al: The intestinal habitat for organized lymphoid tissues in ruminants; comparative aspects of structure, function and development, *Vet Immunol Immunopathol* 28:1-16, 1991.
- Monroe WE, Roth JA: The thymus as part of the endocrine system, *Comp Cont Ed Pract Vet* 8:24-33, 1986.
- Motyka B, Reynolds JD: Apoptosis is associated with the extensive B cell death in the sheep ileal Peyer's patch and the chicken bursa of Fabricius: a possible role in B cell selection, *Eur J Immunol* 21:1951-1958, 1991.
- Pezzano M, Samms M, Martinez M, Guyden J: Questionable thymic nurse cell, *Microbiol Mol Biol Rev* 65:390-403, 2001.
- Ratcliff MJH: The ontogeny and cloning of B cells in the bursa of Fabricius, *Immunol Today* 6:223-227, 1985.

- Reynaud CA, Mackay CR, Müller RG, Weill JC: Somatic generation of diversity in a mammalian primary lymphoid organ: the sheep ileal Peyer's patches, *Cell* 64:995-1005, 1991.
- Reynolds JD: Evidence of extensive lymphocyte death in sheep Peyer's patches. I. A comparison of lymphocyte production and export, *J Immunol* 136:2005-2010, 1986.
- Sorby R, Wien TN, Husby G, et al: Filter function and immune complex trapping in splenic ellipsoids, *J Comp Path* 20:1-9, 2005.
- Thorp BH, Seneque S, Staute K, Kimpton WG: Characterization and distribution of lymphocyte subsets in sheep hemal nodes, *Dev Comp Immunol* 15:393-400, 1991.
- Velinova M, Theilen C, Melot F, et al: New histochemical and ultrastructural observations on normal bovine tonsils, *Vet Rec* 149:613-617, 2001.
- Vukovic S, Lucic H, Gomercic H, et al: Morphology of the lymph nodes in bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) and striped dolphin (*Stenella coeruleoalba*) from the Adriatic sea, *Acta Vet Hung* 53:1-11, 2005.
- Watanabe N, Wang YH, Lee HK, et al: Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus, *Nature* 436:1181-1185, 2005.

LOS LINFOCITOS

ESTRUCTURA DE LOS LINFOCITOS, 128

POBLACIONES DE LINFOCITOS, 129

MOLÉCULAS DE SUPERFICIE DE LOS LINFOCITOS, 130

El complejo receptor de antígeno, 131

Moléculas que regulan la función de los linfocitos, 133

Receptores de citoquinas, 133

Receptores de anticuerpos, 134

Receptores del complemento, 134

Moléculas de adhesión, 134

Integrinas, 135

Selectinas, 135

Superfamilia de las inmunoglobulinas, 135

CD58 y CD2, 135

Otras moléculas de superficie importantes, 135

CD1, 135

WC1, 136

Cambios en el inmunofenotipo, 136

DIFERENCIAS ENTRE ESPECIES, 136

Caballos, 136

Bovinos, 136

Ovejas, 136

Cerdos, 136

Perros y gatos, 136

MITÓGENOS LINFOCÍTICOS, 137

PUNTOS CLAVE

- Los linfocitos son las células que pueden reconocer y reaccionar frente a los antígenos extraños.
- Todos los linfocitos presentan un aspecto similar, pero pueden diferenciarse por sus moléculas de superficie características.
- Estas moléculas de superficie se clasifican por el sistema de grupos de diferenciación o marcadores CD (*cluster of differentiation*).
- Los linfocitos poseen moléculas de superficie implicadas en la transducción de las señales de activación, que se originan en los receptores de antígeno.
- Los linfocitos poseen receptores para citoquinas, anticuerpos y componentes del complemento.
- En animales domésticos, algunas de las moléculas de superficie celular son características de especie. Estas moléculas se clasifican por el sistema de marcadores *workshop cluster* (WC).
- Al conjunto de moléculas de superficie de un linfocito se le denomina inmunofenotipo. Estas moléculas de superficie se pueden detectar y analizar utilizando un instrumento denominado citómetro de flujo.

Los linfocitos desempeñan un papel fundamental en la defensa del organismo. Existen tres tipos principales de linfocitos: las células asesinas naturales o *natural killer* (NK), que desempeñan un papel importante

en la inmunidad innata; los linfocitos T, que regulan la inmunidad adquirida y que son responsables de la inmunidad de base celular; y los linfocitos B, que son responsables de la producción de anticuerpos. Dentro de estos tres tipos principales hay un gran número de subpoblaciones celulares, cada una con diferentes características y funciones. En este capítulo se analizan la estructura y las propiedades de estos linfocitos y de algunas de las subpoblaciones más importantes.

ESTRUCTURA DE LOS LINFOCITOS

Los linfocitos son células pequeñas y redondeadas de 7 a 15 μm de diámetro. Cada linfocito contiene un núcleo grande y redondo, que se tiñe de intensamente y de modo uniforme con hematoxilina (fig. 11-1). El linfocito está delimitado por una fina capa citoplasmática que contiene algunas mitocondrias, ribosomas libres y un reducido aparato de Golgi (fig. 11-2). La microscopía electrónica de barrido muestra que la superficie de algunos linfocitos es lisa, mientras que otros presentan numerosas proyecciones de pequeño tamaño (fig. 11-3). Las células NK normalmente son más grandes que los linfocitos B o T, y contienen gránulos citoplasmáticos evidentes. Salvo esta excepción, la estructura de los linfocitos no proporciona ninguna evidencia acerca de su función o complejidad (fig. 11-4).

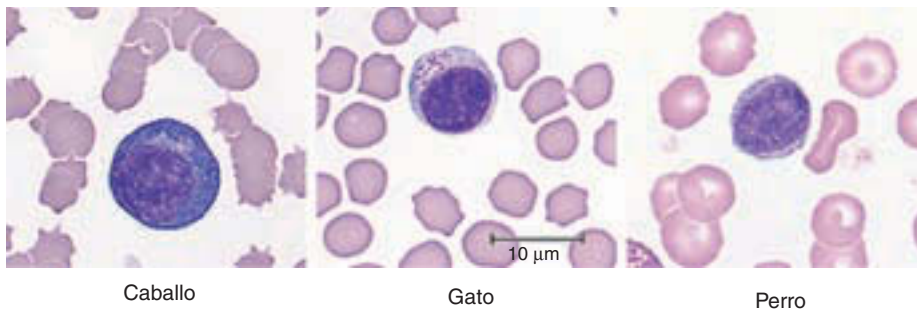


FIGURA 11-1 ■ Fotografía al microscopio en la que se muestran los linfocitos en frotis sanguíneos de caballo, gato y perro. Tinción Giemsa. (Por cortesía del Dr. M. C. Johnson.)

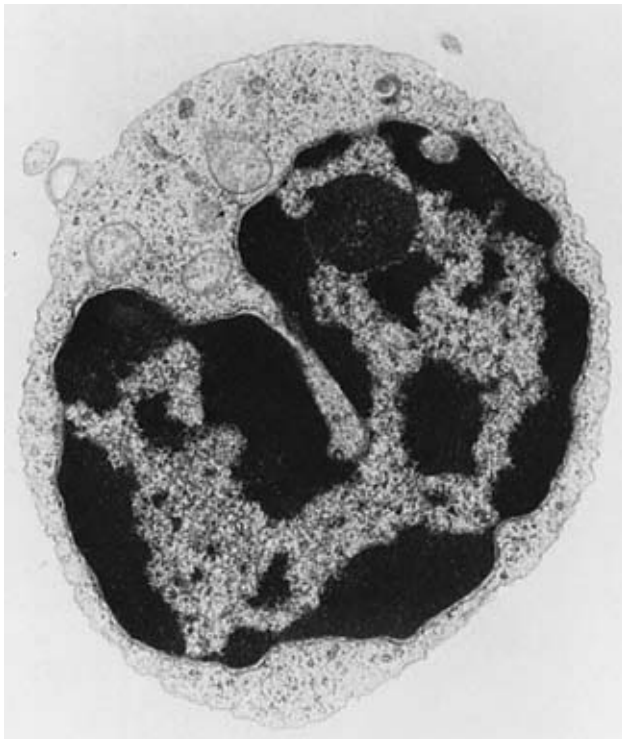


FIGURA 11-2 ■ Fotografía al microscopio electrónico de transmisión de un linfocito sanguíneo de conejo. (Por cortesía del Dr. S. Linthicum.)

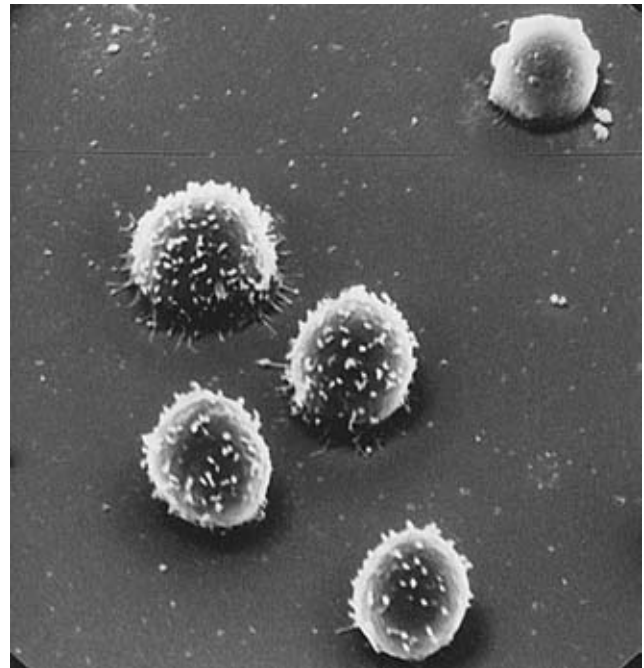


FIGURA 11-3 ■ Fotografía al microscopio electrónico de barrido de linfocitos de un nódulo linfático de ratón. (Aumento $\times 1.500$.)

POBLACIONES DE LINFOCITOS

Los linfocitos se localizan por todo el cuerpo: en los órganos linfáticos, en la sangre, y diseminados bajo las superficies mucosas (fig. 11-5). A pesar de su aspecto uniforme, existe una mezcla diversa de subpoblaciones linfocitarias que aunque no pueden ser identificadas por su estructura, sí se pueden diferenciar por sus moléculas de superficie celular características y por sus propiedades (tabla 11-1). El patrón de moléculas de superficie expresadas por una célula se denomina inmunofenotipo. El análisis de los inmunofenotipos celulares permite identificar varias subpoblaciones linfocitarias.

La existencia de los linfocitos T se demostró mediante los experimentos de timectomía neonatal en animales, que ocasionaban la pérdida de la inmunidad mediada por células (fig. 11-6). Una vez que los linfocitos T

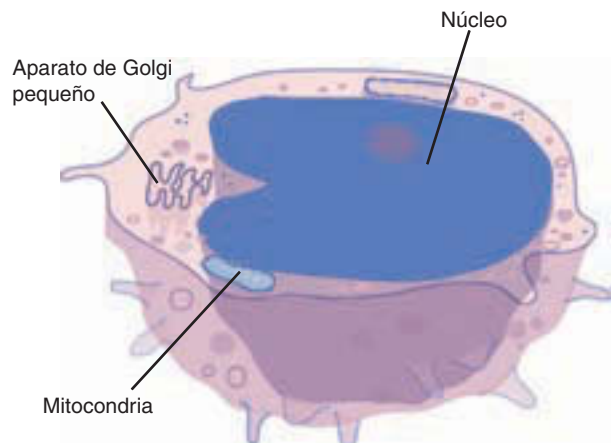


FIGURA 11-4 ■ Esquema en el que se muestran las características estructurales de un linfocito.

abandonan el timo, se acumulan en la paracorteza de los nódulos linfáticos, las vainas linfoides periarteriolas del bazo, y las áreas interfoliculares de las placas de Peyer. Los linfocitos T también representan entre el 60 y el 80% de los linfocitos de la sangre (tabla 11-2).

Mediante experimentos similares sobre los efectos de la burssectomía en pollos se ha demostrado la existencia de linfocitos B. En mamíferos, los linfocitos B se originan en la médula ósea, pero maduran en las placas de Peyer o en la propia médula ósea, antes de migrar a los órganos linfoides secundarios. Los linfocitos B predominan en la corteza de los nódulos linfáticos, en los folículos de las placas de Peyer y el bazo, y en la zona marginal de la pulpa blanca esplénica. Los linfocitos B pueden llegar a constituir entre el 10 y el 40% de los linfocitos sanguíneos (v. tabla 11-2).

Las células NK se identificaron como resultado de la existencia de actividad citotóxica en animales no sensibilizados. Las células NK probablemente se originan a

partir de las mismas células madre que los linfocitos T pero, a diferencia de estos, no experimentan la maduración tímica. Están ampliamente distribuidas por los órganos linfoides y representan entre el 5 y el 10% de los linfocitos sanguíneos.

MOLÉCULAS DE SUPERFICIE DE LOS LINFOCITOS

Se han caracterizado muchas moléculas de superficie de los linfocitos, especialmente en seres humanos y en ratón. Normalmente cada molécula posee un nombre químico o funcional, así como una designación o marcador CD (*cluster of differentiation*) (figs. 11-7 y 11-8). Normalmente, el sistema de clasificación CD proporciona números secuenciales a cada molécula: CD4, CD8, CD16, y así sucesivamente hasta CD350. Dado que recordar números arbitrarios resulta difícil, el principio adoptado en este libro es el de utilizar el nombre común de la molécula cuando este sea ampliamente conocido o describa su función. Algunos ejemplos son FcαR (CD89), interleuquina-6R (CD126), y L-selectina (CD62L). Se utilizará la nomenclatura CD para moléculas donde esta denominación es habitual, tal como CD4 y CD8, y también para moléculas que tengan una denominación irracional o arbitraria. En el Apéndice I se encuentra una lista de los marcadores CD más importantes y sus funciones.

Las moléculas CD expresadas en la superficie de los linfocitos de las especies domésticas se clasifican en dos categorías. La mayoría de ellas se han encontrado en los seres humanos y también en el ratón (moléculas homólogas) y, por tanto, tienen denominación o marcador CD. Sin embargo, existen varias moléculas de superficie celular en las especies domésticas que no tienen un homólogo reconocido en el hombre o en el ratón, las cuales reciben su número de designación con el prefijo WC (*workshop cluster*), como por ejemplo BoWC1 y BoWC2 del ganado bovino.

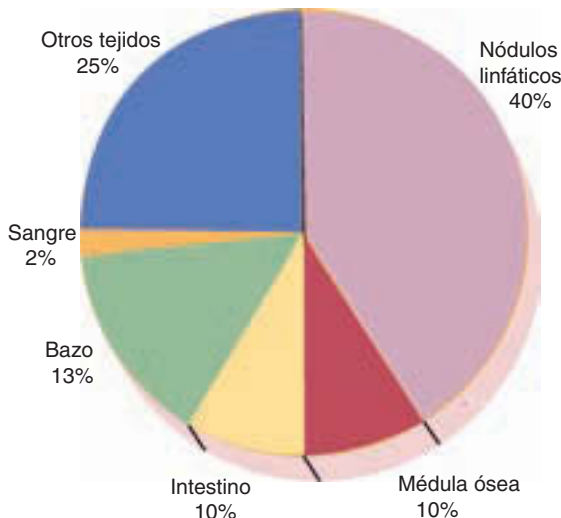


FIGURA 11-5 ■ Distribución de los linfocitos en el organismo.

Tabla 11-1 Características que identifican a los linfocitos B y T

Característica	Linfocitos B	Linfocitos T
Lugar de desarrollo	Médula ósea, bolsa de Fabricio y placas de Peyer	Timo
Distribución	Corteza de nódulos linfáticos Folículos esplénicos	Paracorteza de nódulos linfáticos Vaina periarteriolar esplénica
Circulación en sangre	No	Sí
Receptores antigénicos	BCR-inmunoglobulina	TCR-heterodímero de proteína Asociado a CD3, CD4 o CD8
Antígenos de superficie importantes	Inmunoglobulinas	CD2, CD3, CD4 o CD8
Mitógenos	PWM, lipopolisacárido	Fitoheماغlutinina, vacuna BCG concanavalina A, PWM
Antígenos reconocidos	Proteínas extrañas libres	Proteínas extrañas procesadas en antígenos unidos al CMH
Inducción de tolerancia	Difícil	Fácil
Células que originan	Células plasmáticas y linfocitos B de memoria	Linfocitos T efectores y linfocitos T de memoria
Productos de secreción	Inmunoglobulinas	Citoquinas

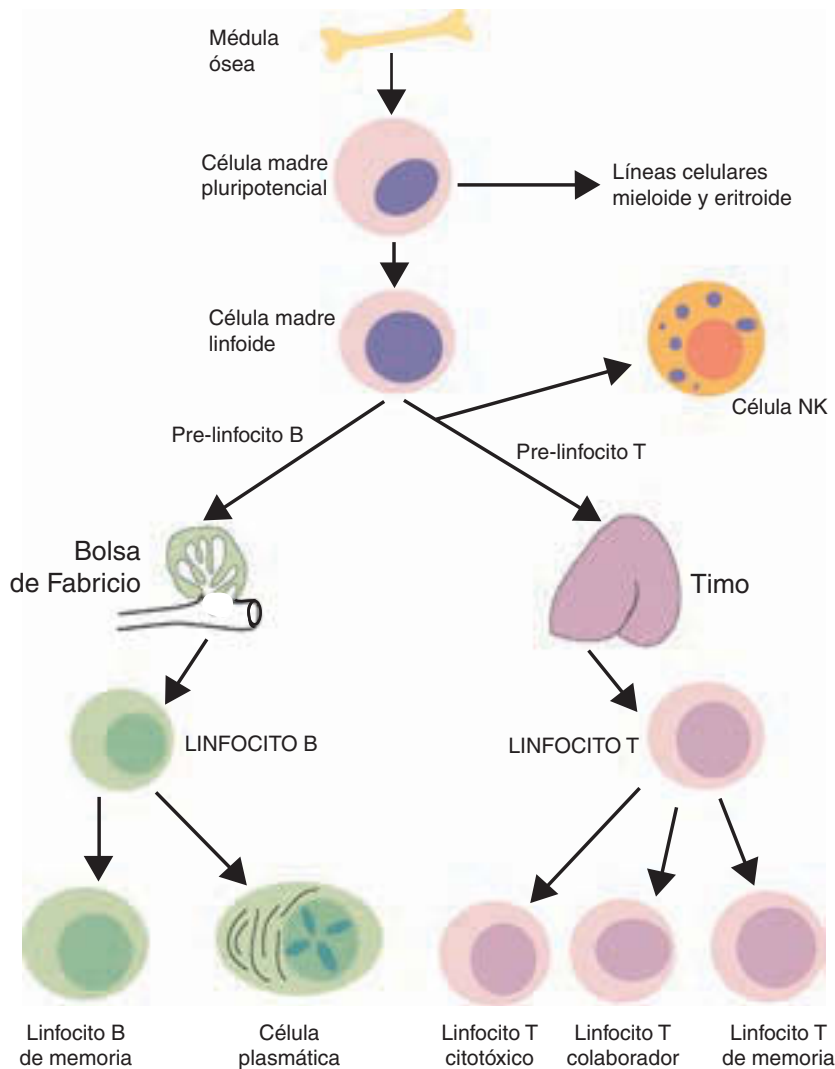


FIGURA 11-6 ■ Desarrollo de los linfocitos B y T. Ambos tipos de células se originan a partir de precursores de la médula ósea. Los linfocitos B se desarrollan en la bolsa de Fabricio, placas de Peyer o en la médula ósea. Los linfocitos T se desarrollan en el timo. Las células asesinas naturales o *natural killer* (NK) constituyen una tercera población de linfocitos distintos de los T y B.

El complejo receptor de antígeno

Las estructuras más importantes en la superficie de los linfocitos son sus receptores para el antígeno, que se denominan abreviadamente TCR (receptor de antígeno del linfocito T) o BCR (receptor de antígeno del linfocito B). Ambos son estructuras complejas que contienen varias proteínas diferentes. Algunas de estas proteínas están implicadas en la unión al antígeno, mientras que otras actúan en la transducción de señales de activación. Existen dos poblaciones principales de linfocitos T que se diferencian por su TCR, en función de si contienen la pareja de cadenas peptídicas α y β (TCR α/β), o la pareja de cadenas γ y δ TCR (γ/δ). También existen subpoblaciones de linfocitos B que utilizan cinco cadenas peptídicas diferentes (γ , μ , α , ϵ y δ) en sus BCR. Los BCR también se diferencian de los TCR en que se liberan de la célula en grandes cantidades, pudiendo pasar a los fluidos tisulares y a la sangre, donde se conocen con el nombre de anticuerpos. Los anticuerpos son, por tanto, las formas solubles de los BCR.

Las células NK no tienen receptores de antígeno como los linfocitos B o T, pero poseen receptores para moléculas de superficie que se expresan en las células sanas normales pero no en células enfermas o células anómalas. Las células NK eliminan las células diana que no expresan dichas moléculas de superficie.

CD3 es el nombre con el que se denomina a un conjunto de proteínas del TCR implicadas en la transmisión de la señal de activación desde el receptor hasta el interior de la célula, tras la unión del antígeno al receptor del linfocito T. Por tanto, el complejo CD3 está presente en todos los linfocitos T. Otra proteína, CD4, solo se encuentra en los linfocitos T que reconocen los antígenos exógenos procesados, es decir, los linfocitos T colaboradores. El CD4 es un receptor para las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II de las células presentadoras de antígeno. Por el contrario, CD8 solo se encuentra en los linfocitos T citotóxicos, que atacan y destruyen las células anómalas y es un receptor para las moléculas del CMH de

Tabla 11-2 Principales poblaciones de linfocitos en sangre periférica de mamíferos (los valores están expresados como porcentaje de la población total)

	Linfocitos B	Linfocitos T	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4/CD8
Caballos	38-66	17-38*	56 [†]	20-37 [‡]	4,75 [†]
Bovinos	45-53 [§]	16-21 [§]	8-31	10-30	1,53 [§]
Ovejas	56-64 [¶]	11-50 [¶]	8-22 [¶]	4-22 [¶]	1,55 [¶]
Cerdos	45-57 [#]	13-38 ^{**}	23-43	17-39	1,4 ^{††}
Perros	46-72	7-30	27-33 [‡]	17-18 [‡]	1,7 [‡]
Gatos	31-89 ^{‡‡}	6-50 ^{‡‡}	19-49 ^{‡‡}	6-39 ^{‡‡}	1,9 ^{‡‡}
Ser humano	70-75	10-15	43-48 ^{§§}	22-24 ^{§§}	1,9-2,4 ^{§§}

*McGorum BC y cols.: *Vet Immunol Immunopathol* 36:207-222, 1993.
[†]Grunig G y cols.: *Vet Immunol Immunopathol* 42:61-69, 1994.
[‡]Rivas AL y cols.: *Vet Immunol Immunopathol* 45:55-71, 1995.
[§]Park YH y cols.: *J Dairy Sci* 75:998-1006, 1992.
[¶]Thorp BH y cols.: *Dev Comp Immunol* 15:393-400, 1991.
[¶]Smith HE: *Can J Vet Res* 58:152-155, 1994.
[#]Pescovitz MD y cols.: *Vet Immunol Immunopathol* 43:53-62, 1994.
^{**}Saalmüller A y cols.: *Vet Immunol Immunopathol* 43:45-52, 1994.
^{††}Joling P y cols.: *Vet Immunol Immunopathol* 40:105-118, 1994.
^{‡‡}Walker R y cols.: *Aust Vet J* 72:93-97, 1995.
^{§§}Bleavins MR y cols.: *Vet Immunol Immunopathol* 37:1-13, 1993.

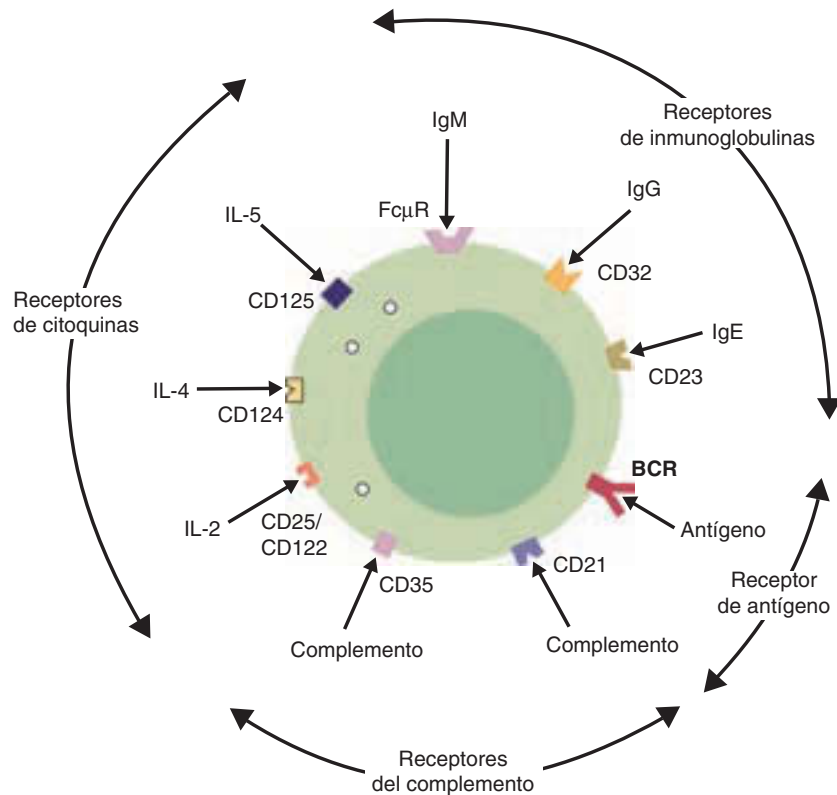


FIGURA 11-7 Principales receptores de superficie de los linfocitos B, sus ligandos y sus funciones.

clase I. La mayoría de los linfocitos T del ser humano y del ratón expresan CD4 o CD8 pero rara vez ambos. En el ser humano, por ejemplo, alrededor del 65% de los linfocitos T son CD4⁺CD8⁻ y el 30% son CD4⁺CD8⁺. El resto de los linfocitos T no expresan ni CD4 ni CD8 (CD4⁻CD8⁻) y

reciben el nombre de linfocitos nulos o doblemente negativos. La proporción entre las células CD4⁺ y CD8⁺ en sangre puede utilizarse para estimar la función de los linfocitos y el estado del sistema inmunitario. Así, un recuento elevado de linfocitos CD4 se asocia con un

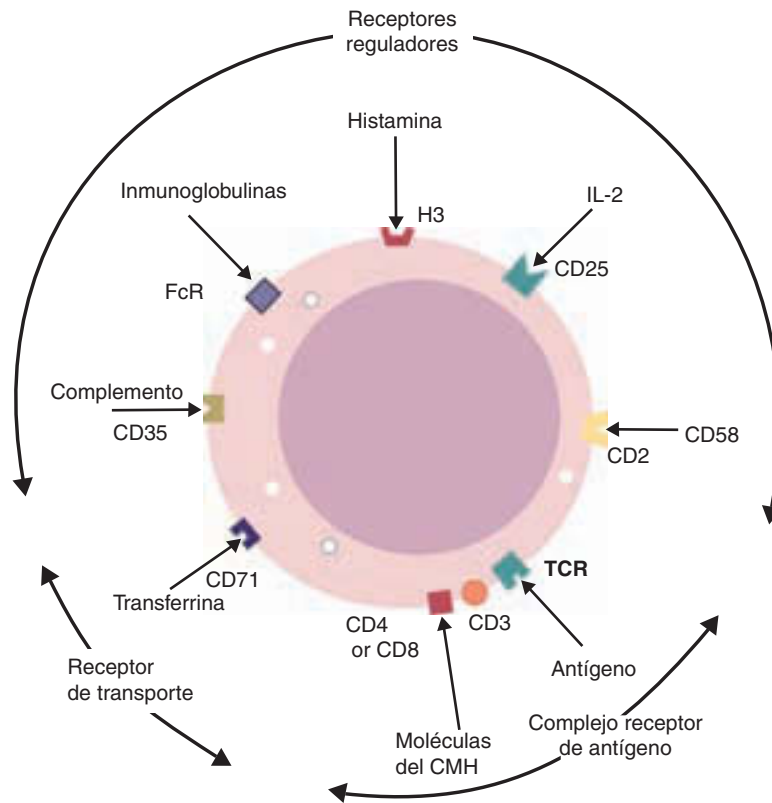


FIGURA 11-8 Principales receptores de superficie de los linfocitos T, sus ligandos y sus funciones.

incremento de la reactividad linfocítica, debido al predominio de los linfocitos colaboradores, mientras que un recuento elevado de linfocitos CD8 se asocia con una disminución de la reactividad linfocítica. La proporción relativa entre los linfocitos CD4 y CD8 varía entre los seres humanos y otros mamíferos (tabla 11-3). En los linfocitos B y células NK no se expresan los marcadores CD4 o CD8.

El marcador CD45 se expresa en las tres poblaciones de linfocitos. Así, por ejemplo, cerca del 10% de la superficie de los linfocitos T está cubierta por moléculas CD45. Estas moléculas regulan la transducción de señales de activación por el TCR. Se han identificado distintas formas de CD45, de modo que los linfocitos *naive* (linfocitos vírgenes o no estimulados), expresan una isoforma de CD45, mientras que los linfocitos T activados o de memoria expresan otras.

Los componentes implicados en la transducción de señales de activación desde el complejo BCR son dos pequeños heterodímeros formados por el emparejamiento entre CD79a (inmunoglobulina- α [Ig- α]) con CD79b (Ig- β). Todo esto se trata en detalle en el capítulo 13.

Moléculas que regulan la función de los linfocitos

Las proteínas situadas sobre la superficie celular desempeñan diversas funciones fisiológicas: algunas son enzimas, otras son proteínas transportadoras y muchas son

Tabla 11-3 Moléculas de superficie en linfocitos T de sangre periférica

Marcador	Porcentaje de células			
	Ratón	Bovinos	Cerdos	Ovejas
TCR- α/β	85-95	5-30	14-34	5-30
TCR- γ/δ	5-15	45-50	31-39	22-68
CD2	95	41-60	58-72	10-36
CD4	24	8-28	23-43	8-22
CD8	11	10-30	17-39	4-22
WC1	—	5-44	40	15-70

receptores. Todas las células utilizan receptores moleculares para comunicarse con su ambiente. Las células necesitan receptores para unirse a otras células, así como para la unión de citoquinas, de anticuerpos y de los componentes del complemento.

Receptores de citoquinas

Los linfocitos tienen muchos receptores para las distintas citoquinas. Algunos ejemplos incluyen la molécula CD25, que es parte del receptor de la interleuquina-2 (IL-2); el CD118, un receptor de interferón; el CD120, receptor del factor de necrosis tumoral; y CDw210, el receptor de la IL-10. (Esto se trata en el cap. 6.)

Tabla 11-4 Receptores de la IgG (Fc γ R)

Propiedad	Fc γ RI	Fc γ RII	Fc γ RIII
Denominación CD	CD64	CD32	CD16
Peso molecular	75 kDa	39-48 kDa	50-65 kDa
Células donde se encuentran	Monocitos, macrófagos	Linfocitos B, macrófagos, granulocitos, eosinófilos	Células NK, macrófagos, granulocitos
Afinidad	Alta	Moderada	Baja
Función	Fagocitosis	Inhibición de linfocitos B Fagocitosis (macrófagos)	ADCC (células NK) Fagocitosis (granulocitos)

Receptores de anticuerpos

Los linfocitos tienen receptores para anticuerpos, llamados receptores Fc o FcR, ya que se unen a las regiones Fc de las moléculas de anticuerpos. (El significado del término Fc puede consultarse en el cap. 13.) Los FcR para la IgG se denominan Fc γ R, ya que se unen a la cadena gamma (γ) de la IgG. Del mismo modo, los receptores que se unen a la IgA se denominan Fc α R y los que se unen a la IgE, Fc ϵ R. Se han identificado receptores para la IgM en los linfocitos B y T pero aún no están bien caracterizados.

Se han descrito tres tipos diferentes de receptores para IgG en leucocitos (tabla 11-4) que se denominan Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32) y Fc γ RIII (CD16), siendo todos glucoproteínas de cadenas múltiples. Normalmente, una cadena se une al anticuerpo, mientras que las otras cadenas se necesitan para la transducción de la señal. A veces estas cadenas implicadas en la transducción de señales son compartidas con otros receptores, tales como el TCR.

El receptor CD64 (Fc γ RI) se encuentra en células dendríticas, monocitos y macrófagos y, en mucho menor grado, en neutrófilos (CD64 no se localiza en linfocitos, pero se menciona en este capítulo para hacer una descripción más completa de este apartado). El receptor CD64 se une a la IgG con alta afinidad.

El receptor CD32 (Fc γ RII) se encuentra en linfocitos B, células dendríticas y macrófagos. Tiene una afinidad moderada por la IgG y solo se une a inmunocomplejos (complejos antígeno-anticuerpo). Existen tres subclases de CD32 denominados a, b y c. Se desconoce la función de CD32c, en cambio, CD32b se encuentra en los linfocitos B, donde actúa como un receptor inhibitorio, regulando negativamente la producción de anticuerpos. CD32a se expresa en macrófagos y neutrófilos, donde actúa como un receptor de activación, promoviendo la fagocitosis y estimulando la liberación de citoquinas. Las tres subclases se expresan en las células dendríticas, estimulando su maduración y la presentación de antígeno.

El receptor CD16 (Fc γ RIII) se une a la IgG con baja afinidad y solo cuando forma inmunocomplejos. Se encuentra en granulocitos, células NK y macrófagos, pero no en los linfocitos B. La señalización a través de CD16 puede desencadenar la activación de las células NK.

En el ganado bovino existe un único FcR denominado Fc γ 2R que, aunque no está relacionado con otros receptores Fc γ de mamíferos, pertenece a una familia de genes nuevos que incluyen a Fc α RI (CD89). Fc γ 2R se expresa

en células mieloides, se une solo a agregados de IgG2 bovinos y puede ser importante para promover la fagocitosis y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Fc α RI (CD89) se expresa en neutrófilos, eosinófilos, monocitos/macrófagos y células dendríticas. Este receptor se une a la IgA provocando su endocitosis y reutilización.

El receptor Fc ϵ RI es un receptor de alta afinidad para la IgE, que se encuentra en los mastocitos (v. cap. 25) y que juega un importante papel en las alergias. CD23 o Fc ϵ RII es, sin embargo, un receptor de baja afinidad para la IgE, que se expresa en los linfocitos B activados, plaquetas, eosinófilos, macrófagos, células NK, células dendríticas, y posiblemente incluso, en linfocitos T. Los linfocitos B activados pueden secretar CD23 soluble, regulando así las respuestas alérgicas.

En ratones existe un receptor para IgG adicional, denominado FC γ RIV, relacionado con proteínas de seres humanos, chimpancés, ratas, perros, gatos, cerdos y ganado vacuno. Este receptor se une con moderada afinidad a IgG2a y a IgG2b, pero no se une a IgG1 o IgG3, y se expresa exclusivamente en neutrófilos, macrófagos y células dendríticas.

PIgR y FcRn son dos receptores implicados en el transporte de inmunoglobulinas a través de las superficies epiteliales, que se describen con mayor detalle en los capítulos 18 y 19.

Receptores del complemento

En los linfocitos existen cuatro tipos principales de receptores para componentes del complemento (CR1-4). Los linfocitos B y T activados expresan CR1 (CD35), que se une a C3b y C4b, y CR2 (CD21) que se une a C3d y C3bi. El receptor CR2 está muy relacionado con el BCR y regula las respuestas del linfocito B al antígeno. Las células NK expresan CR3 y CR4.

Moléculas de adhesión

Como se discute en el capítulo 3, algunas moléculas de superficie están implicadas en la unión y la interacción entre las células del sistema inmune y controlan el desplazamiento de los leucocitos hacia los tejidos. Las moléculas de adhesión identificadas en linfocitos incluyen integrinas, selectinas y miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

Integrinas

Las integrinas son heterodímeros proteicos, que se clasifican de acuerdo a sus cadenas β . Por ejemplo, las integrinas β_1 están formadas por una cadena β_1 común (CD29) y una de las diferentes cadenas α posibles (CD49). Las integrinas β_1 fijan las células a las proteínas de la matriz extracelular, tales como la fibronectina, la laminina y el colágeno.

Las integrinas β_2 están formadas por una cadena común β_2 (CD18) y una de las distintas cadenas α (CD11). Estas integrinas desempeñan un papel clave en la unión de los leucocitos al endotelio vascular y en la unión de los linfocitos T a las células presentadoras de antígeno. Así, la integrina CD11a/CD18, también denominada LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*) del linfocito T puede unirse a su ligando, la molécula de adhesión intercelular de tipo 1 (ICAM-1) de la célula presentadora de antígeno. La interacción estable y duradera de estas dos células, mediada por la integrina y su ligando, resulta indispensable para el reconocimiento antigénico y la formación de la sinapsis inmunitaria (fig. 11-9).

Selectinas

La migración de los linfocitos desde la sangre a los tejidos está regulada por la selectina-P (CD62P), la selectina-L (CD62L) y la selectina E (CD62E). La selectina-P y la selectina E se encuentran en las células endoteliales de los capilares sanguíneos. En los procesos de inflamación, la activación de estas células conlleva la expresión de selectinas en su superficie que permiten la unión de los neutrófilos, los linfocitos T activados y los monocitos. La selectina-L media la adhesión de los linfocitos a las vénulas endoteliales altas de los órganos linfoides (v. cap. 10).

Superfamilia de las inmunoglobulinas

Algunos miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF) son moléculas de adhesión de los linfocitos. Por ejemplo, ICAM-1 (CD54) puede unirse a CD11a/CD18 y a CD43 (v. cap. 3, fig. 3-7). La molécula ICAM-1 se expresa normalmente en las células dendríticas y linfocitos B, pero la inflamación induce la expresión de ICAM-1 en las

células del endotelio vascular y, de este modo, permite la adhesión de las células fagocíticas y su migración a los tejidos inflamados. La molécula ICAM-1 es también responsable del desplazamiento de los linfocitos T a las áreas de inflamación (las reacciones de hipersensibilidad retardada que se tratan en el cap. 28). Otra molécula IgSF de adhesión es la molécula de adhesión celular vascular -1 (VCAM-1), o CD106. La VCAM-1 se expresa en las células del endotelio vascular inflamado y su ligando es la integrina β_1 , concretamente la CD49d/CD29, de los linfocitos y monocitos.

CD58 y CD2

CD58 es el ligando para CD2. La molécula CD2 solo se encuentra en los linfocitos T, mientras que CD58 está ampliamente distribuida en varios tipos celulares. Las moléculas CD2 y CD58 se unen cuando los linfocitos T citotóxicos interactúan con sus células diana, de modo que CD58 facilita la unión del linfocito T a cualquier célula que vaya a someterse a un reconocimiento celular (v. cap. 16). La molécula CD58 también se encuentra en las células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas y los macrófagos. La unión del CD58 de estas células al CD2 del linfocito T facilita el reconocimiento del antígeno por parte de este y a la vez, estimula la secreción de citoquinas por parte de la célula presentadora de antígeno.

Otras moléculas de superficie importantes

Los linfocitos B actúan como células presentadoras de antígeno y expresan moléculas del CMH II en su superficie. Sin embargo, la expresión de estas moléculas varía entre las distintas especies. Ambos tipos de linfocitos expresan moléculas de CMH de clase Ia y de clase Ib.

CD1

Las moléculas CD1 son una familia de moléculas del CMH no polimórficas que presentan antígenos lipídicos y glucolipídicos a los linfocitos T. Existen dos grupos distintos de moléculas CD1. Algunas se expresan en las células

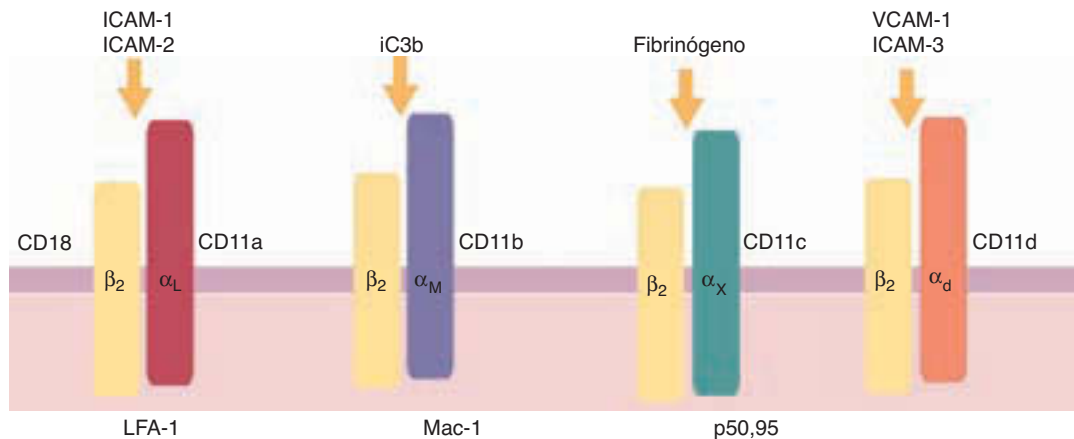


FIGURA 11-9 ■ Las familias de las integrinas se clasifican en función de la unión de las diferentes cadenas α con un número limitado de cadenas β . Este ejemplo muestra la estructura de algunas integrinas β_2 muy importantes que actúan como moléculas de adhesión en la unión célula-célula.

presentadoras de antígeno, especialmente en las células dendríticas y los linfocitos B, mientras que otras se expresan en el epitelio intestinal y en algunos timocitos. En ratones y en los seres humanos CD1d interviene en la presentación de glucolípidos a un subgrupo de linfocitos T denominados células NKT. En el ganado bovino existen dos pseudogenes para CD1d pero no son funcionales, de modo que carecen de células NKT.

WC1

Los linfocitos de la mayoría de los mamíferos domésticos poseen varias proteínas de superficie que no se encuentran ni en el ratón ni en el ser humano. La que mejor se conoce es la WC1, una glucoproteína formada por una cadena con un peso molecular de 220 kDa que se encuentra en el 90% de los linfocitos T γ/δ bovinos. En el ganado vacuno las células WC1⁺ se encuentran en altas cantidades en la piel y en las membranas mucosas, así como en los nódulos hemáticos y el timo. La molécula WC1 pertenece a una familia de proteínas descritas en muchos mamíferos, en anfibios y en invertebrados. Las sondas que hibridan con el ADNc de WC1 también hibridan con el ADN del ser humano, roedores y caballo, sugiriendo que existen genes relacionados con WC1 en estas especies, que no se expresan. En el ganado bovino y ovino existen múltiples copias del gen WC1 y se han identificado también homólogos de este gen en camellos, llamas, ciervos y alces. Aunque se desconoce su ligando natural, WC1 probablemente se una a ligandos en las células dendríticas y macrófagos. La molécula WC1 podría tener funciones similares a CD4 y CD8.

Cambios en el inmunofenotipo

Los linfocitos no expresan el mismo inmunofenotipo a lo largo de todas las fases de su ciclo biológico. El fenotipo de una célula depende de su estado de maduración y de activación. Por ejemplo, en el ser humano los linfocitos T inmaduros expresan CD9 y CD10, pero cuando maduran en el timo, pierden la expresión de CD9 y adquieren la de CD4 y CD8. Los linfocitos T maduros pueden dividirse en dos subpoblaciones: una población se diferencia como CD4⁺CD8⁻ y la otra como CD4⁺CD8⁺. Además, el fenotipo de los linfocitos cambia tras su exposición al antígeno, de modo que los linfocitos T vírgenes expresan altas cantidades de CD45R y selectina-L y bajas cantidades de CD44, mientras que los linfocitos T de memoria muestran un perfil opuesto, es decir, bajos niveles de CD45R y selectina-L y altas cantidades de CD44.

DIFERENCIAS ENTRE ESPECIES

Caballos

Los linfocitos de los caballos expresan cuatro proteínas específicas de especie, de EqWC1 a EqWC4. La proteína EqWC1, que podría ser un homólogo de CD90, se en-

cuentra en el 70% de los linfocitos T equinos, el 30% de los linfocitos B y el 50% de los granulocitos. La EqWC2 se encuentra en los granulocitos y en la mayoría de los linfocitos T. Además, algunos estudios muestran que cada molécula WC puede tener una proteína CD homóloga. Por ejemplo, EqWC3 corresponde a CD2 y EqWC4 podría ser un homólogo de CD28.

Bovinos

Los linfocitos del ganado bovino expresan las moléculas de superficie denominadas BoWC1 a BoWC15. BoWC3 se ha reconocido como el homólogo de CD21 y BoWC10 el de CD26.

En el ganado adulto aproximadamente entre el 10 y el 15% de los linfocitos T circulantes son γ/δ , mientras que el resto son α/β , mientras que en terneros jóvenes la proporción de linfocitos T γ/δ puede aumentar hasta el 40%. Sin embargo, esta proporción fluctúa en respuesta a las condiciones de manejo y al estrés. La mayoría de los linfocitos T γ/δ bovinos también expresan WC1 y de hecho, estos linfocitos pueden ser activados tanto a través de sus TCR como a través de WC1. Como respuesta producen TNF- α , IL-1, IL-12 e interferón- γ lo que sugiere que estos linfocitos pueden promover la inflamación y, a la vez, contribuir al predominio de los linfocitos Th1 en la respuesta inmune bovina, actuando de este modo como nexo de unión de los sistemas inmunes innato y adquirido.

La molécula CD4 se expresa en el 20 al 30% de los linfocitos sanguíneos de los rumiantes adultos. Los linfocitos T doblemente negativos constituyen del 15 al 30% de los linfocitos sanguíneos de los rumiantes jóvenes, pero pueden alcanzar el 80% en terneros recién nacidos. La mayoría de estas células doblemente negativas son γ/δ ⁺ y WC1⁺ y, por tanto, la mayoría de los linfocitos T circulantes en los rumiantes (γ/δ ⁺, WC1⁺, CD4⁻ y CD8⁻) son diferentes de los linfocitos T predominantes en el ser humano y en el ratón (α/β ⁺, WC1⁻, CD4⁺ y CD8⁻).

Ovejas

Los linfocitos T de las ovejas expresan OvWC1 (también denominada T19). La isoforma de esta molécula que se expresa en los linfocitos T α/β es diferente de la que se expresa en los linfocitos T γ/δ . En corderos recién nacidos, las células T γ/δ constituyen hasta el 60% de los linfocitos T de la sangre pero esta cantidad desciende hasta el 30% hacia el primer año de vida y hasta el 5% hacia los cinco años de edad.

Cerdos

Los leucocitos porcinos expresan nueve proteínas de superficie (SWC1-SWC9) especiales. SWC1 se expresa en los linfocitos T en reposo, monocitos y granulocitos, pero no en los linfocitos B. SWC3 se encuentra en monocitos/macrófagos y SWC9 se expresa sólo en macrófagos maduros. En cerdos jóvenes el 66% de los linfocitos T de la sangre son γ/δ positivos pero esta cantidad desciende hasta el

25 o el 50% en adultos. Los cerdos poseen dos subpoblaciones de linfocitos T γ/δ : una es CD2⁺ y la otra es CD2⁻, la cual no se ha identificado, hasta el momento, en ninguna otra especie. Algunos linfocitos T γ/δ porcinos pueden funcionar como células presentadoras de antígeno utilizando las moléculas del CMH de tipo II de su superficie. Hasta el 60% de los linfocitos T sanguíneos en cerdos son doblemente positivos CD4⁺ y CD8⁺ y el resto son, mayoritariamente, doblemente negativos (CD4⁻ y CD8⁻).

Perros y gatos

En los perros, CD4 se expresa en neutrófilos y macrófagos pero no en monocitos, mientras que en los gatos, CD4 se encuentra solo en un subgrupo de linfocitos T y sus precursores.

MITÓGENOS LINFOCÍTICOS

Además de sus proteínas de superficie, los linfocitos pueden caracterizarse por las moléculas que les inducen a dividirse. Las moléculas más importantes de este tipo son las proteínas denominadas lectinas, que se unen a las glucoproteínas de la superficie celular y así estimulan la división celular (cuadro 11-1). Estas lectinas se suelen aislar de plantas. Algunos ejemplos incluyen la fitohemaglutinina (PHA) que se obtiene de la alubia (*Phaseolus vulgaris*) la concanavalina A (ConA) que se obtiene de la judía de caballo (*Canavalis ensiformis*) y el mitógeno PWM que se obtiene de la hierba carmín o fito-

laca (*Phytolacca americana*). Las lectinas se unen específicamente a los residuos de azúcar de las cadenas laterales de la glucoproteína. Así por ejemplo, la PHA se une a la N-acetilgalactosamina y la ConA se une a los residuos de α -manosa y α -glucosa.

No todos los linfocitos responden de igual forma a todas las lectinas. Así, la PHA estimula preferentemente células T, aunque tiene un pequeño efecto sobre los linfocitos B. La ConA es también un mitógeno de linfocitos T mientras que la PWM actúa tanto sobre linfocitos T como sobre linfocitos B.

Aunque las lectinas vegetales son los mitógenos linfocíticos más eficaces, también se pueden encontrar mitógenos de otras fuentes insospechadas. Por ejemplo, el extracto procedente del caracol *Helix pomata* estimula a los linfocitos T mientras que el lipopolisacárido de las bacterias Gram-negativas estimula la división de los linfocitos B. Otros mitógenos importantes de linfocitos B incluyen proteasas, como la tripsina, y los fragmentos Fc de las inmunoglobulinas. La vacuna del bacilo de Calmette-Guérin, una cepa avirulenta de *Mycobacterium bovis* que se utiliza como vacuna frente a la tuberculosis, es un mitógeno de linfocitos T. Estos mitógenos pueden favorecer la diferenciación de linfocitos B y T y proporcionar una estimación de la sensibilidad de ambos tipos de células al estímulo, mediante la cuantificación de la respuesta provocada en ellas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Albelda SM, Buck CA: Integrins and other cell adhesion molecules, *FASEB J* 4:2868-2880, 1990.
- Antczak DF, Kydd J, editors: Equine leukocyte antigens, *Vet Immunol Immunopathol* 42:1-116, 1994.
- Appleyard GD, Wilkie BN: Characterization of porcine CD5 and CD5⁺ B cells, *Clin Exp Immunol* 111:225-230, 1998.
- Becker BA, Misfeldt ML: Evaluation of the mitogen-induced proliferation and cell surface differentiation antigens of lymphocytes from pigs 1 to 30 days of age, *J Anim Sci* 71:2073-2078, 1993.
- Binns RM: The null/ $\gamma\delta$ ⁺ T cell family in the pig, *Vet Immunol Immunopathol* 43:69-77, 1994.
- Carr MM, Howard CJ, Sopp P, et al: Expression on porcine $\gamma\delta$ lymphocytes of a phylogenetically conserved surface antigen previously restricted in expression to ruminant $\gamma\delta$ T lymphocytes, *Immunology* 81:36-40, 1994.
- Elangbam CS, Qualls CW Jr, Dahlgren RR: Cell adhesion molecules: update, *Vet Pathol* 34:61-73, 1997.
- Evans CW, Lund BT, McConnell I, Bujdoso R: Antigen recognition and activation of ovine $\gamma\delta$ T cells, *Immunology* 82:229-237, 1994.
- HCDN, human cell differentiation molecules, 2007: <http://www.hlda8org>. Accessed October 8, 2007.
- Hein WR, Mackay CR: Prominence of $\gamma\delta$ T cells in the ruminant immune system, *Immunol Today* 12:30-34, 1991.
- Howard CJ, Morrison WI, editors: Leukocyte antigens in cattle, sheep and goats, *Vet Immunol Immunopathol* 27:1-276, 1991.
- Jungi TW, Francey T, Brcic M, et al: Sheep macrophages express at least two distinct receptors for IgG which have similar affinity for homologous IgG₁ and IgG₂, *Vet Immunol Immunopathol* 33:321-337, 1992.

Cuadro 11-1

Cómo cuantificar el efecto de los mitógenos

Para medir el efecto de los mitógenos los linfocitos se hacen crecer en cultivos tisulares. Los linfocitos se pueden obtener directamente de la sangre y se cultivan durante al menos 24 horas antes de añadir el mitógeno. Tras la adición del mitógeno, los linfocitos comienzan a dividirse, sintetizan nuevo ADN e incorporan cualquiera de los nucleótidos disponibles del medio. Es frecuente incorporar una pequeña cantidad de timidina marcada con un isótopo radiactivo del hidrógeno, el tritio (H³), en el medio de cultivo tisular. La timidina es incorporada únicamente en el ADN de las células que se dividen. A las 24 horas las células se separan del medio de cultivo, bien por centrifugación o filtración, y se mide la radiactividad incorporada. La cantidad de radiactividad incorporada por las células tratadas con el mitógeno se compara con la incorporada por los linfocitos cultivados sin tratar, denominándose este valor índice de estimulación. Como alternativa a la utilización de timidina tritiada puede utilizarse un aminoácido marcado radiactivamente, como la leucina marcada en el carbono 14 (¹⁴C-leucina). La incorporación de este compuesto indica un incremento en la síntesis de proteínas de las células.

- Mackay CR, Marston WL, Dudler L, Hein WR: Expression of the T19 and "null cell" markers on γ/δ T cells of the sheep, *Vet Immunol Immunopathol* 27:183-188, 1991.
- Martin KH, Slack JK, Boerner SA, et al: Integrin connections map: to infinity and beyond, *Science* 296:1652-1653, 2002.
- Nimmerjahn F, Bruhns P, Hurluchi K, Ravetch JV: Fc γ RIV: a novel FcR with distinct IgG subclass specificity, *Immunity* 23:41-51, 2005.
- O'Keefe MA, Metcalfe SA, Cunningham CP, Walker ID: Sheep CD4⁺ $\alpha\beta$ T cells express novel members of the T19 multi-gene family, *Immunogenetics* 49:45-55, 1999.
- Otani I, Niwa T, Tajima M, et al: CD56 is expressed exclusively on CD3⁺ T lymphocytes in canine peripheral blood, *J Vet Med Sci* 64:441-444, 2002.
- Saalmüller A, Bryant J: Characteristics of porcine T lymphocytes and T-cell lines, *Vet Immunol Immunopathol* 43:45-52, 1994.
- Saalmüller A, Hirt W, Maurer S, Weiland E: Discrimination between two subsets of porcine CD8⁺ cytolytic T lymphocytes by the expression of CD5 antigen, *Immunology* 81:578-583, 1994.
- Van Rhijn I, Koets AP, Im JS, et al: The bovine CD1 family contains group 1 CD1 proteins but no functional CD1d, *J Immunol* 176:4888-4893, 2006.
- Walker ID, Glew MD, O'Keefe MA, et al: A novel multi-gene family of sheep γ/δ T cells, *Immunology* 83:517-523, 1994.
- Wijngaard PLJ, Metzelaar MJ, MacHugh ND, et al: Molecular characterization of the WC1 antigen expressed specifically on bovine CD4⁺CD8⁻ γ/δ T lymphocytes, *J Immunol* 149:3273-3277, 1992.
- Yang H, Parkhouse RME: Phenotypic classification of porcine lymphocyte subpopulations in blood and lymphoid tissues, *Immunology* 89:76-83, 1996.

LINFOCITOS T COLABORADORES Y SU RESPUESTA AL ANTÍGENO

LA SUPERFAMILIA

DE LAS INMUNOGLOBULINAS, 140

EL RECEPTOR ANTIGÉNICO

DE LOS LINFOCITOS T, 140

El componente de unión al antígeno, 140

El componente de transducción de señales, 142

CD3, 142

CD4 y CD8, 142

COESTIMULADORES, 143

Señales de coestimulación, 143

Citoquinas coestimuladoras, 144

Moléculas de adhesión, 144

FORMACIÓN DE LA SINAPSIS INMUNITARIA, 144

TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL DE ACTIVACIÓN, 145

CONSIDERACIONES GENERALES, 146

SUPERANTÍGENOS, 146

SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T

COLABORADORES, 147

Linfocitos Th1, 147

Linfocitos Th2, 148

Linfocitos Th0, 149

Linfocitos Th17, 149

Diferencias entre especies, 149

LINFOCITOS T γ/δ , 149

LINFOCITOS T DE MEMORIA, 150

PUNTOS CLAVE

- Los linfocitos T poseen receptores de unión al antígeno (TCR) formados por dos cadenas peptídicas, que pueden ser la pareja α y β , o la pareja de cadenas γ y δ .
- Estos receptores poseen un surco de unión al antígeno, que sirve para enlazar los TCR con los péptidos antigénicos asociados a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de la célula presentadora de antígeno.
- Las cadenas de unión al antígeno del TCR están vinculadas a un complejo de proteínas denominado CD3, que es el componente de transducción de la señal de activación.
- Cada TCR está asociado con un correceptor que puede ser CD4 o CD8. El CD4 se une a las moléculas de clase II del CMH de las células presentadoras de antígeno. El CD8 se une a las moléculas de clase I del CMH presentes en todas las células nucleadas.
- Para reaccionar frente a los antígenos, los linfocitos T deben unirse a los péptidos antigénicos asociados con las moléculas del CMH y recibir la coestimulación de las citoquinas y de otras moléculas de coestimulación.
- Las señales de activación que se producen desde la célula presentadora de antígeno al linfocito T transcurren a través de una zona de contacto y comunicación denominada sinapsis inmunitaria.
- Existen tres subpoblaciones principales de linfocitos T colaboradores. Los linfocitos Th1 son estimulados por interleuquina-12 (IL-12) y secretan IL-2 e interferón- γ tras su activación. Estos linfocitos promueven respuestas inmunes de base celular.
- Los linfocitos Th2 son estimulados por IL-1 y secretan IL-4, IL-13 e IL-10. Estos linfocitos generalmente promueven respuestas inmunes mediadas por anticuerpos.
- El desarrollo de los linfocitos Th17 es estimulado por IL-6, el factor de crecimiento transformante- β e IL-23. Estos linfocitos secretan IL-17 y promueven la inflamación mediada por neutrófilos.
- Los linfocitos T colaboradores con TCR del tipo α/β son los linfocitos T predominantes en la mayoría de los mamíferos. Los linfocitos T colaboradores con TCR del tipo γ/δ están principalmente limitados a las paredes intestinales en el ser humano, pero son los linfocitos T mayoritarios en la circulación de los rumiantes jóvenes.

A diferencia de las respuestas inmunes de tipo innato, que son estimuladas por un número limitado de patrones moleculares restringidos a los grupos principales de microorganismos patógenos, los linfocitos que intervienen en el sistema inmune adquirido son capaces de reconocer y reaccionar frente a «cualquier cosa», o al menos, frente a una gran cantidad de antígenos extraños diferentes. Estos linfocitos poseen receptores que se unen a antígenos específicos y, en las condiciones adecuadas, generan respuestas inmunes mediadas por células o por anticuerpos.

Existen tres poblaciones principales de linfocitos T con receptores de unión al antígeno: los linfocitos T colaboradores, que regulan las respuestas inmunes; los linfocitos T efectores o citotóxicos, que destruyen las células que ex-

presan antígenos endógenos; y los linfocitos B, que producen anticuerpos para destruir a los antígenos exógenos. Los linfocitos de cada uno de estos tipos celulares son seleccionados de tal modo que solo los antígenos que se unen a sus receptores pueden inducir su activación y, por tanto, la respuesta inmune. En este capítulo se analiza la primera de estas poblaciones linfocitarias, es decir, los linfocitos T colaboradores.

El antígeno exógeno es capturado y procesado por células dendríticas y otras células presentadoras de antígeno, y después es presentado por estas células a los linfocitos T colaboradores en los órganos linfoides secundarios. Cada linfocito T está recubierto por muchos receptores antigénicos idénticos (con una única especificidad de antígeno). Si estos receptores se unen al antígeno de una manera correcta, el linfocito T colaborador se activa, iniciando una respuesta inmune mediante la secreción de citoquinas, y la división y diferenciación celular. Como se estudiará más adelante, las otras poblaciones celulares sensibles al antígeno, los linfocitos B y los linfocitos T citotóxicos, no pueden reaccionar de modo óptimo al antígeno, a menos que también sean estimulados por los linfocitos T colaboradores. Debido al papel central de los linfocitos T colaboradores, estas células deben ser cuidadosamente reguladas a través de interacciones celulares y por la actividad de muchas citoquinas diferentes.

Es importante resaltar que los receptores de los linfocitos T no se sintetizan para unirse específicamente a los antígenos extraños, sino que se generan al azar y, como resultado de ello, los receptores de antígeno de los linfocitos T del organismo forman un amplio y diverso repertorio. Es de esperar, por tanto, que cualquier antígeno extraño que penetre en el organismo encontrará y se unirá al menos, a un clon de linfocitos T. Debido a que cada linfocito T tiene receptores con una única especificidad, el repertorio de posibles receptores constituye el conjunto de linfocitos T. Dada la naturaleza arbitraria de la zona de unión del receptor, la fuerza de unión (o afinidad) entre un antígeno y su receptor variará, de modo que un antígeno puede unirse fuertemente a varios receptores y débilmente a otros. Si la fuerza de unión es muy débil, el encuentro entre el antígeno y su receptor podría ser insuficiente para activar al linfocito T.

En animales recién nacidos, en los que no ha habido un contacto previo con ningún antígeno, el número de linfocitos T capaces de unirse a cualquier antígeno específico podría ser muy bajo. Con el fin de aumentar la probabilidad de que un antígeno encuentre un linfocito T con un receptor adecuado, los linfocitos T se concentran en los órganos linfoides secundarios, como los nódulos linfáticos, donde la probabilidad de la interacción adecuada con el antígeno transportado por una célula dendrítica es máxima. En animales sensibilizados, en los que los linfocitos T maduros son abundantes, estos pueden migrar a los tejidos, donde encontrarán otras células presentadoras de antígeno, como macrófagos y linfocitos B. Los receptores de antígeno de los linfocitos T han evolucionado para reconocer el complejo formado entre un péptido antigénico y la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), y no pueden reaccionar frente a moléculas de antígeno libres.

LA SUPERFAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Las proteínas están formadas por la unión de múltiples módulos o dominios peptídicos. Normalmente cada dominio tiene una función característica. Por ejemplo, en las proteínas localizadas sobre la superficie celular, el dominio de anclaje a la membrana contiene aminoácidos hidrofóbicos que le permiten penetrar en la membrana plasmática. Otros dominios pueden estar implicados en la estabilidad estructural de una proteína o en su actividad biológica. En las moléculas de anticuerpo (inmunoglobulinas), uno de los dominios es responsable de la unión al antígeno y el otro, de la unión a la célula. La presencia de dominios similares en proteínas distintas sugiere que estas tienen un origen común y que las proteínas pueden ser clasificadas en familias o superfamilias, según la estructura de sus dominios.

Las proteínas que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas juegan un papel clave en el sistema inmune. Todos los miembros de esta superfamilia contienen al menos un dominio de inmunoglobulina. En un dominio de inmunoglobulina típico, las cadenas peptídicas se entrelazan sucesivamente para formar una lámina plegada que se dobla en una estructura semejante a un sándwich. Los dominios de inmunoglobulina fueron identificados por primera vez en las moléculas de anticuerpo (inmunoglobulinas), y desde entonces se han encontrado en muchas otras proteínas que forman el conjunto de proteínas de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Esta superfamilia incluye algunas proteínas con múltiples dominios de inmunoglobulina y otras que solo contienen un único dominio. Proteínas importantes de la superfamilia que contienen múltiples dominios de inmunoglobulina son los receptores de antígeno de los linfocitos B (BCR), de los linfocitos T (TCR) y, las moléculas de clases I y II del CMH (fig. 12-1). Todos los miembros de esta superfamilia son receptores, la mayoría de los cuales se localizan en la superficie de las células y ninguno posee actividad enzimática. En muchos casos, las interacciones celulares están mediadas por la unión entre dos miembros diferentes de la superfamilia, como entre el TCR y las moléculas del CMH.

EL RECEPTOR ANTIGÉNICO DE LOS LINFOCITOS T

El componente de unión al antígeno

Cada linfocito T posee alrededor de 30.000 receptores antigénicos idénticos (TCR) sobre su superficie, y cada linfocito posee un único tipo de TCR, de modo que cada linfocito solo puede reaccionar frente al péptido específico que corresponde a su receptor. Cada TCR es una estructura compleja formada por varias cadenas de glucoproteínas, dos de las cuales se emparejan para formar el componente de unión al antígeno, mientras que las otras transmiten la señal, generada por la unión del antígeno, al interior de la célula. En función de las cadenas peptídicas

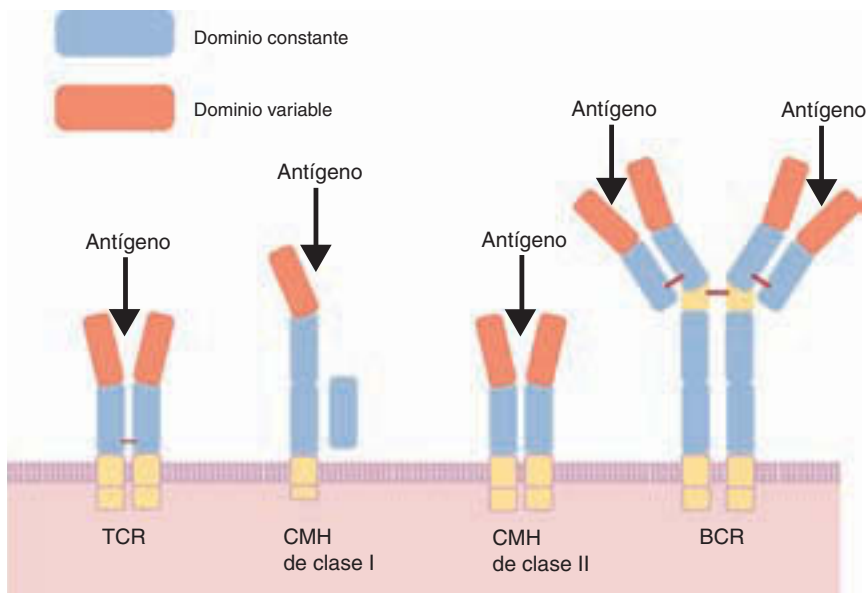


FIGURA 12-1 ■ Los cuatro receptores antigénicos claves del sistema inmune: receptor antigénico del linfocito T (*TCR*), complejo mayor de histocompatibilidad (*CMH*) de clase I, *CMH* de clase II y receptor antigénico del linfocito B (*BCR*). Se forman utilizando los dominios de inmunoglobulina como bloques de construcción. Cada uno de ellos se une al antígeno a través de los dominios variables. Todos son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

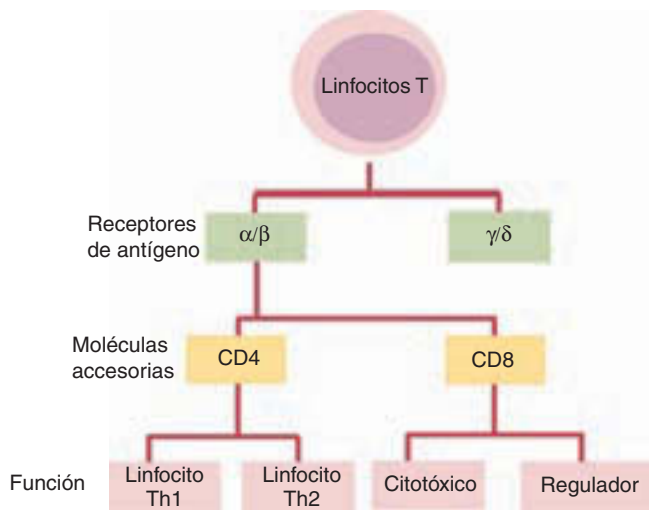


FIGURA 12-2 ■ Los linfocitos T pueden clasificarse en varias subpoblaciones diferentes en función de los receptores antigénicos que utilizan, de las moléculas accesorias que sustentan su actividad y, por último, de sus funciones.

utilizadas en el componente de unión al antígeno, se han identificado dos tipos diferentes de TCR (fig. 12-2). Uno de ellos consta de dos cadenas diferentes denominadas γ y δ (γ/δ), mientras que el otro tipo está formado por las cadenas α y β (α/β). En el ser humano, ratones y probablemente en la mayoría de los mamíferos no rumiantes, del 90 al 99% de los linfocitos T poseen receptores α/β , pero en terneros y corderos el 60% de los linfocitos T tienen receptores γ/δ (cuadro 12-1).

Las cuatro cadenas de unión al antígeno (α , β , γ y δ) tienen una estructura similar, aunque difieren en tamaño: la cadena α presenta un peso molecular entre 43 y 49 kDa, la cadena β entre 38 y 44 kDa, la cadena γ entre 36 y 46 kDa, y la cadena δ es de 40 kDa. Estas diferencias se deben a las variaciones en la glucosilación de las cadenas. Cada cadena peptídica del TCR está formada por cuatro do-

Cuadro 12-1

Los neutrófilos ¿son linfocitos T?

Un extraordinario estudio* muestra que una subpoblación de neutrófilos del ser humano y del ratón expresan receptores de linfocitos T (TCR) funcionales. Estos neutrófilos constituyen del 5 al 8% de los neutrófilos humanos. Además, para expresar los receptores α/β , estas células poseen el complejo formado por el gen 1 de activación de la recombinación (RAG-1)/RAG-2. La asociación del complejo TCR de los neutrófilos protege a las células de la apoptosis y estimula su secreción de interleuquina-8.

Este hallazgo es muy sorprendente ya que con anterioridad los neutrófilos se habían considerado células fagocíticas de vida corta, ligadas exclusivamente a los procesos de inflamación. En contraste los linfocitos T son células antígeno-específicas relacionados exclusivamente con la inmunidad adquirida. No se había considerado que estos dos tipos de células estuviesen funcionalmente unidas, por lo que será esencial confirmar estos hallazgos, así como determinar si estas células existen en los mamíferos domésticos.

*Puellmann K, Kaminski WE, Vogel M y cols.: A variable immunoreceptor in a population of human neutrophils, *Proc Natl Acad Sci* 103:14441-14446, 2006.

minios (fig. 12-3). El dominio N-terminal contiene alrededor de 100 aminoácidos cuya secuencia varía enormemente de un linfocito a otro denominándose, por tanto, dominio variable (V). El segundo dominio contiene unos 150 aminoácidos cuya secuencia no varía, por lo que se le denomina dominio constante (C). El tercer dominio, que es muy pequeño, consta de 20 aminoácidos hidrofóbicos que atraviesan la membrana del linfocito T (dominio transmembrana). El dominio C-terminal se localiza dentro del citoplasma del linfocito T y tiene solo de 5 a 15 aminoácidos de longitud.

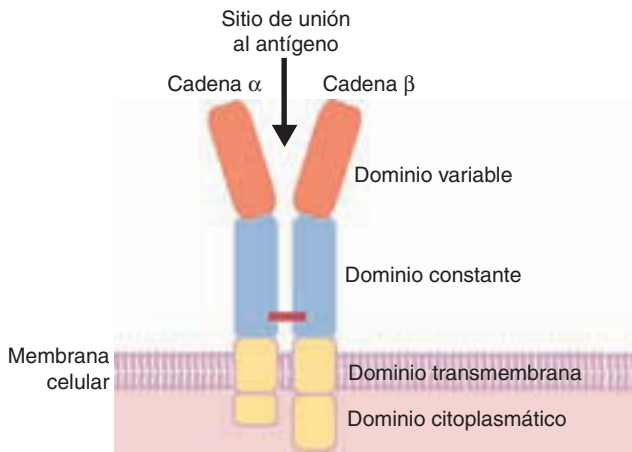


FIGURA 12-3 Esquema que muestra la estructura de los dominios de las dos cadenas peptídicas que conforman el componente de unión al antígeno del receptor antigénico del linfocito T α/β.

Las dos cadenas peptídicas están unidas por un puente disulfuro entre sus dominios constantes, para formar un heterodímero estable. Debido a que cada TCR consiste en dos cadenas emparejadas, los dos dominios V forman en conjunto un surco de unión a los péptidos antigénicos asociados con las moléculas del CMH. La forma precisa de este surco de unión al antígeno varía entre los diferentes TCR, debido a la variabilidad de la secuencia de aminoácidos en los dominios V. La especificidad de la unión entre el TCR y un péptido antigénico está determinada por la forma del surco formado por los dominios V.

Cuando se examinan con detalle los dominios V del TCR se observa que en cada dominio V existe una zona de la cadena donde la secuencia de aminoácidos es especialmente variable. Esta es la región que realmente entra en contacto con el antígeno (que en realidad es el péptido antigénico-CMH), por lo que se denomina región hipervariable o región determinante de complementariedad (CDR). Así pues, el sitio de unión para el antígeno en el TCR está formado por el conjunto de los dos CDR que delimitan la forma y tamaño del surco. El resto de los aminoácidos de los dominios V que quedan fuera de los CDR y que tienen una secuencia constante, forman lo que se conoce con el nombre de región de armazón.

El componente de transducción de señales

CD3

La unión del TCR al antígeno genera una respuesta que se traduce en una señal de activación del linfocito T. Las dos cadenas de unión al antígeno de cada TCR están asociadas con un grupo de proteínas que forman el denominado complejo CD3 (fig. 12-4), y que consiste en cinco cadenas proteicas (γ, δ, ε, ζ y η) (tabla 12-1) organizadas en tres dímeros: γε, δε y ζξ o ξη. La cadena β del TCR está unida al dímero γε, y la cadena α del TCR está unida al dímero δε. Aproximadamente el 80% de los TCR del tipo α/β contienen el homodímero ζξ, de modo que el complejo CD3 completo

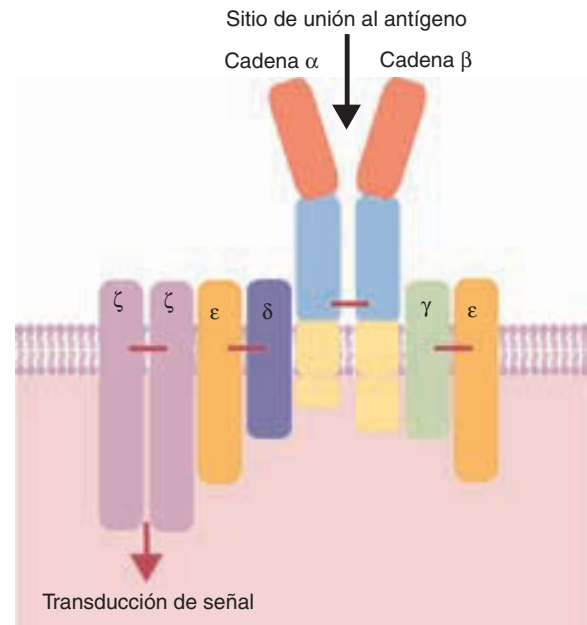


FIGURA 12-4 Estructura general del complejo de receptor de antígeno del linfocito T (TCR). Las proteínas de transducción de señales son clasificadas en conjunto como CD3. Aproximadamente el 80% de los TCR α/β utilizan el dímero ζζ, y el 20% restante utilizan heterodímeros ηζ. La mayoría de los TCR γ/δ probablemente utilizan un complejo de transducción de señales diferentes.

Tabla 12-1 El complejo receptor TCR-CD3

Cadena peptídica	Función	Peso molecular (kDa)
TCR α	Reconocimiento de antígeno y CMH	45-60
TCR β		40-55
TCR γ	Reconocimiento de antígeno	36-46
TCR δ		40-60
CD3 γ	Transducción de señales	21-28
CD3 δ	Transducción de señales	20-28
CD3 ε	Transducción de señales	20-25
CD3 ζ	Transducción de señales	16
CD3 η	Transducción de señales	22
CD4	Receptor del CMH de clase II	55
CD8	Receptor del CMH de clase I	34

consiste en la disposición de las proteínas en los siguientes dímeros: αβ-γε-δε-ζξ. El 20% restante contienen el heterodímero ξη, presentando la disposición de dímeros: αβ-γε-δε-ξη.

CD4 y CD8

Existen otras dos proteínas estrechamente asociadas con el TCR, que se denominan CD4 y CD8. La proteína CD4 es una glucoproteína formada por una única cadena peptídica de 55 kDa y CD8 es un dímero de dos cadenas peptídicas (denominadas α y β), con un peso molecular total de 68 kDa. En el ser humano, cerdos, ratones y gatos, CD8 es un hete-

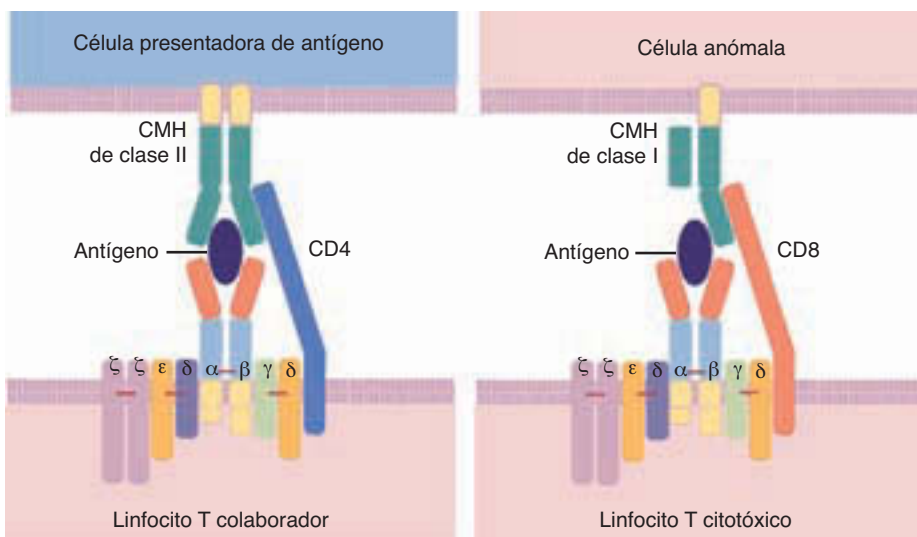


FIGURA 12-5 ■ Papel del CD4 y CD8 en la generación de la respuesta del linfocito T. Estas moléculas unen el linfocito T a la célula presentadora de antígeno, haciendo que ambas células permanezcan juntas para la transmisión eficaz de señales entre ellas. La molécula CD4 se une al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II. Esta interacción se ha visto en el capítulo 8, figura 8-6, A.

rodímero $\alpha\text{-}\beta$ y, menos frecuentemente, un homodímero $\alpha\text{-}\alpha$. Tanto CD4 como CD8 son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas. La presencia de CD4 o CD8 determina la clase de molécula del CMH que es reconocida por el TCR (fig. 12-5). CD4 se localiza únicamente en linfocitos T colaboradores y se une a las moléculas de clase II del CMH de las células presentadoras de antígeno, mientras que CD8 se encuentra solo en los linfocitos T citotóxicos y se une a las moléculas de clase I del CMH. Tanto CD4 como CD8 aumentan unas 100 veces la transducción de la señal de activación del linfocito T cuando se unen a las moléculas del CMH de la célula presentadora de antígeno.

COESTIMULADORES

La unión del TCR al complejo péptido-CMH no es suficiente por sí misma para desencadenar la activación del linfocito T colaborador, sino que se necesitan unas señales de estimulación adicionales. Estas señales de coestimulación son de tres tipos: en primer lugar, ligandos como CD40 de la célula presentadora de antígeno se unen a sus receptores en el linfocito T. En segundo lugar, los linfocitos T son estimulados por citoquinas secretadas por las células presentadoras de antígeno, determinando el modo en el que el linfocito T responde al antígeno. Finalmente, y para conseguir un efecto máximo, las moléculas de adhesión deben unir a los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno firmemente durante un tiempo prolongado, estableciendo una fuerte comunicación entre las células.

Señales de coestimulación

CD40 es un receptor que se expresa en la superficie de las células presentadoras de antígeno, y su ligando, CD154, se expresa en los linfocitos T varias horas después de que el TCR se haya unido al antígeno (fig. 12-6). Cuando CD154 y CD40 se unen se establece un diálogo bidireccional entre ambas células, de modo que el linfocito T envía señales a la célula presentadora de antígeno y esta a su vez, envía seña-

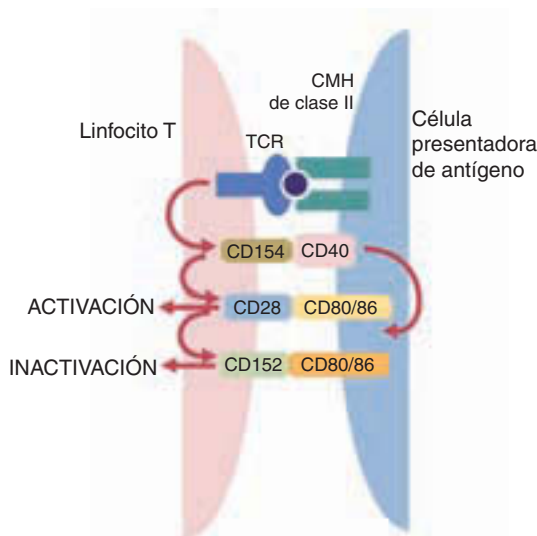


FIGURA 12-6 ■ Las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T colaboradores establecen un diálogo celular. Así, la unión del antígeno al receptor de antígeno del linfocito T (*TCR*) hace que el linfocito T exprese el ligando de CD40 (*CD154*), lo cual hace que CD40 se acople a la célula presentadora de antígeno. Como resultado, el linfocito T expresa CD28 y CD152, y la célula presentadora de antígeno expresa CD80 o CD86. Dependiendo de los receptores que se acoplen, el linfocito T puede ser estimulado o inhibido.

les al linfocito T que desencadenan la expresión del receptor CD28 en la superficie del linfocito T y de CD80 o CD86, o ambas, en la célula presentadora de antígeno. La unión de CD40 a CD154 también estimula la producción de varias citoquinas por parte de la célula presentadora de antígeno, incluyendo la interleuquina-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-12, CCL3 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Esta señal también prolonga la supervivencia de las células dendríticas, permite a los linfocitos B reaccionar frente al antígeno y activa a los macrófagos. El CD28 inducido en el linfocito T tras la interacción CD40 con CD154 posee dos ligandos: el CD80 localizado en las células dendríticas, macrófagos o linfocitos B activados; o el CD86 de la superficie de los linfocitos B. Cuando CD28 se une a CD80 o CD86, se produce la estimulación del linfocito T para expresar entonces otro recep-

tor, CD152 (CTLA-4), que también puede unirse a CD80 o CD86. La unión de CD28 a CD80 o CD86 es necesaria para la activación completa del linfocito T colaborador, ya que amplifica unas 100 veces el estímulo del linfocito T. La estimulación producida por CD28 aumenta la producción de IL-2 y otras citoquinas que regulan positivamente los genes de supervivencia celular, promueven el metabolismo energético y facilitan la división celular. Por el contrario, la unión de CD152 a CD80 o CD86 suprime la activación del linfocito T. Así pues, las señales opuestas creadas a través de estos dos receptores, CD28 y CD152, regulan la intensidad de las reacciones del linfocito T.

Las células presentadoras de antígeno en reposo no expresan ni CD80 ni CD86. Tienen que transcurrir de 48 a 72 horas para que el CD154 del linfocito T se una al CD40 y que las células presentadoras de antígeno expresen CD80/CD86 y los linfocitos T expresen CD152. Tanto CD80 como CD86 pueden unirse a CD28 o a CD152, aunque, debido a que CD152 se une a estas moléculas con mayor afinidad de lo que lo hace CD28, el efecto inhibitorio de CD80/CD86 se hace predominante de manera gradual. Cuando CD152 se une al CD80 de las células dendríticas, se induce la producción de la indol-amina dioxigenasa (IDO), una enzima que degrada el triptófano. En ausencia de este aminoácido, los linfocitos T no pueden reaccionar frente al antígeno y finaliza la respuesta del linfocito T.

Citoquinas coestimuladoras

Como se ha descrito anteriormente, las citoquinas son proteínas de señalización que regulan las funciones de las células del sistema inmune. La secreción de citoquinas por parte de las células presentadoras de antígeno es promovida por muchos estímulos diferentes, incluidos los denominados patrones moleculares asociados a patógenos microbianos (PAMP) que se unen a los receptores de tipo Toll (TLR). La secreción de citoquinas por parte de las células presentadoras de antígeno también puede inducirse a través de la señalización del linfocito T, mediada por la unión de CD40 y CD154. Como se ha descrito en el capítulo sobre las células dendríticas, las diferentes poblaciones de células dendríticas secretan diferentes mezclas de citoquinas que a su vez determinan el tipo de respuesta de los linfocitos T colaboradores. Por ejemplo, el desarrollo de la población de linfocitos T colaboradores denominados linfocitos Th1, se ve estimulado por la IL-12 producida por las células dendríticas (DC1) o macrófagos (M1). La IL-12 estimula a los linfocitos Th1 para producir interferón- γ (IFN- γ) e IL-2. La activación completa del linfocito Th1, su proliferación y máxima producción de IFN- γ se alcanza por la estimulación adicional de IL-18. Por el contrario, las células dendríticas que secretan IL-1 o IL-4 (células DC2) estimulan preferentemente a la subpoblación de linfocitos T colaboradores denominados linfocitos Th2. La IL-1 producida por las células presentadoras de antígeno puede secretarse a los fluidos tisulares (IL-1 α), o permanecer unida a la superficie celular (IL-1 β), donde estimulará a los linfocitos T unidos. Las células dendríticas y los macrófagos estimulados a través de TLR2 secretan IL-23. Esta citoquina, junto con la IL-6 y el

factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), activa a la subpoblación de linfocitos T denominada linfocitos Th17, los cuales secretan sus citoquinas características, IL-17 e IL-21, que provocan la inflamación aguda mediada por neutrófilos.

Tres citoquinas relacionadas, miembros todas de la familia IL-12, juegan un papel crítico en el desarrollo de las poblaciones de linfocitos T colaboradores. La IL-12, producida principalmente por macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, es un heterodímero formado por dos subunidades p35 y p40. La IL-12 tiene un efecto sinérgico con el TNF- α en inducir la producción de IFN- γ y, como efecto secundario, la IL-12 suprime la producción de la inmunoglobulina E (IgE), por inhibición de la síntesis de IL-4. La IL-23 es también un heterodímero que comparte la cadena p40 con la IL-12. Los receptores de IL-12 y de IL-23 también comparten la cadena β . La IL-23 estimula la actividad de los linfocitos Th17 y la secreción de IL-17, dando lugar a la inflamación aguda mediada por neutrófilos. La IL-27 es el tercer miembro de la familia de la citoquina IL-12 y comparte una secuencia homóloga a IL-12 y a IL-23. Originalmente se pensó que la IL-27 estimulaba a los linfocitos Th1, pero ahora se sabe que su papel fundamental es el de actuar como una citoquina reguladora que inhibe las actividades de las tres poblaciones de linfocitos T colaboradores.

La citoquina IL-18 es producida, al igual que la IL-1 β , por la escisión de un precursor de mayor tamaño por la acción de la caspasa-1. Esta citoquina también actúa sobre los linfocitos T estimulando la producción de IFN- γ y de otras citoquinas, pudiendo provocar un efecto de retroalimentación positiva, en el que la IL-18 y el IFN- γ refuerzan cada una las actividades de la otra.

Moléculas de adhesión

Además de estimularse mutuamente a través de las moléculas de coestimulación, los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno se estimulan entre sí, de forma muy eficaz, cuando se mantienen estrechamente unidas a través de moléculas de adhesión como las integrinas. Así por ejemplo, CD2 y CD11a/CD18 del linfocito T se unen a sus ligandos CD58 y CD54 en las células presentadoras de antígeno, de modo que las células se mantienen juntas.

FORMACIÓN DE LA SINAPSIS INMUNITARIA

Para que los linfocitos T reaccionen de modo apropiado frente al antígeno, todas las moléculas descritas anteriormente deben interaccionar de la forma y en el orden correctos. Por tanto, cuando un linfocito T y una célula presentadora de antígeno entran en contacto, el citoesqueleto de la superficie de cada célula sufre una reestructuración, de modo que los complejos TCR-péptido antigénico-CMH y los receptores de las moléculas de coestimulación forman un área de contacto especializada que se denomina sinapsis inmunitaria (fig. 12-7). Esta sinapsis inmunitaria está formada por anillos concéntricos

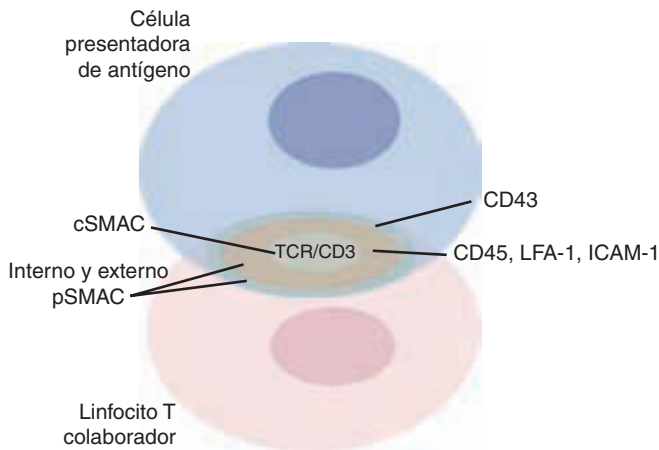


FIGURA 12-7 ■ La interacción entre un linfocito T y una célula presentadora de antígeno genera la estructura supramolecular denominada sinapsis inmunitaria. De este modo se forman una serie de anillos concéntricos alrededor de la interacción del receptor de antígeno del linfocito T-complejo mayor de histocompatibilidad. Estos anillos contienen diferentes moléculas de coestimulación.

de complejos moleculares denominados complejos macromoleculares de activación (SMAC). Estos forman un «ojo de buey» característico que consiste en un SMAC central (c) rodeado por un SMAC periférico (p) y un anillo externo. El SMAC central contiene las moléculas del CMH y el TCR, así como CD4, CD3, CD2, CD28, CD80/CD86 y CD40/CD154. El SMAC periférico contiene CD45 y las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1 o CD54) y del antígeno asociado a la función del leucocito-1 (LFA-1). El tercer anillo externo contiene las proteínas excluidas de la sinapsis central, como CD43, que es una glucoproteína muy grande que podría interferir con el funcionamiento de la sinapsis.

Las membranas celulares están formadas por bicapas lipídicas que no son homogéneas y que contienen áreas denominadas balsas lipídicas, donde la membrana está enriquecida con lípidos específicos y colesterol. Las balsas pequeñas se disponen uniformemente sobre la superficie de los linfocitos T en reposo. Cuando las células interactúan, estas balsas lipídicas, junto con los receptores proteicos de los linfocitos T, se agregan para formar la sinapsis. Las sinapsis se crean pocos minutos después del ensamblaje del TCR y son muy estables. Sin embargo, es importante señalar que los linfocitos T podrían inicialmente formar sinapsis con diferentes células presentadoras de antígeno, pero se polarizará hacia la célula que le proporcione el estímulo más fuerte, de manera que los linfocitos T buscan los péptidos antigénicos que se unen con mayor afinidad a su TCR. Una vez que se completa la señalización, los componentes de la sinapsis inmunitaria son endocitados y degradados, terminando así, las interacciones celulares.

TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL DE ACTIVACIÓN

Una vez que el TCR se une al péptido antigénico sobre la célula presentadora de antígeno y se forma la sinapsis in-

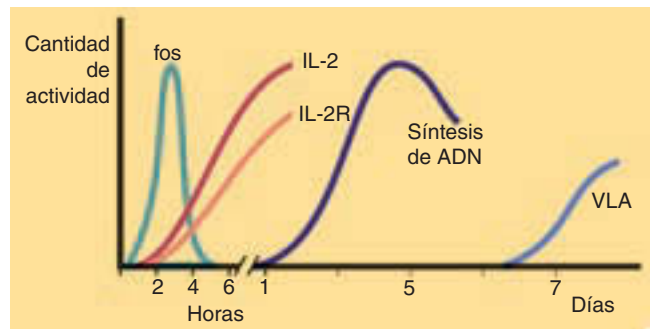


FIGURA 12-8 ■ Evolución cronológica de los sucesos que acompañan a la estimulación del linfocito T por el antígeno y la interleucina 1. *c-fos* es un factor de transcripción. (Tomada de Krensky AM: *N Engl J Med* 322:515, 1991.)

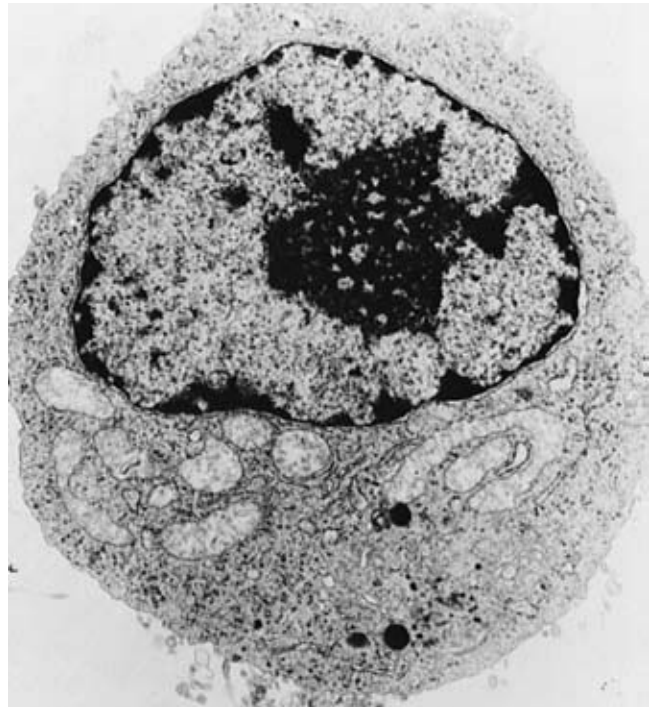


FIGURA 12-9 ■ Fotografía al microscopio electrónico de transmisión de un linfoblasto. Compárese esta con un linfocito no estimulado en el capítulo 11, figura 11-2. Obsérvese el extenso citoplasma y la gran cantidad de ribosomas y mitocondrias. (Por cortesía del Dr. S. Linthicum.)

munitaria, los receptores de la superficie celular envían señales de activación al linfocito T. La primera señal se transmite desde las cadenas α y β de unión al antígeno del TCR al complejo CD3 (fig. 12-8), lo cual sucede probablemente como resultado del agrupamiento de varios TCR. Cuando las cadenas están agrupadas, los aminoácidos de los extremos citoplasmáticos que forman los ITAM (motivos de activación del inmunorreceptor vía tirosina), pueden activar a varias tirosín quinasa (v. cap. 6). Estas fosforilan a la proteína asociada zeta-70 (ZAP-70), lo cual activa tres rutas de señalización: una ruta activa el factor nuclear de activación del linfocito T, otra activa el factor nuclear kappa-B y la tercera ruta genera la proteína-1 activadora. Todas ellas en conjunto activan a los genes que codifican para las citoqui-

nas IL-2, IL-2R, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 y IFN- γ (fig. 12-9). El efecto neto de estas reacciones es que los linfocitos T aumentan de tamaño, comienzan su ciclo celular y sintetizan y secretan una mezcla de citoquinas que desencadenan los siguientes pasos de las respuestas inmunes.

CONSIDERACIONES GENERALES

Los linfocitos T son unas células muy móviles y migran rápidamente a través de los nódulos linfáticos buscando continuamente antígenos sobre las superficies de las células dendríticas. Cuando un linfocito T reconoce un antígeno extraño, cambia su comportamiento: reduce su movimiento, se detiene y finalmente se une con fuerza a una célula presentadora de antígeno. Este contacto da lugar a la formación de una sinapsis inmunitaria que depende de la fuerza de unión del linfocito T al antígeno diana y no se formará por una unión débil al antígeno.

Cuando se forma una sinapsis inmunitaria, los TCR y las moléculas de coestimulación envían una señal al linfocito T. Sin embargo, el TCR no funciona como un sistema binario de señales simples de activación/desactivación. En cambio, las diferencias en la fuerza de unión, en el grado de coestimulación y en la duración de la interacción celular afecta a las respuestas del linfocito T.

El reconocimiento del péptido antigénico por el linfocito T colaborador debe ser sumamente sensible. Debido a que las moléculas del CMH pueden unirse a una gran variedad de péptidos antigénicos diferentes, cualquier péptido individual normalmente solo se presentará en pequeñas cantidades. Los linfocitos T deben ser capaces de reconocer específicamente unos pocos complejos péptido-CMH de entre la extensa cantidad de moléculas de CMH que portan péptidos irrelevantes. El número de complejos péptido-CMH necesarios para la activación del linfocito T también es importante, ya que el estímulo necesario para desencadenar la respuesta del linfocito T varía en función del tipo de linfocito T. Así, tan solo se necesita un complejo péptido-CMH para desencadenar la respuesta del linfocito T CD8⁺, mientras que se necesitan aproximadamente unos 1.000 de esos complejos para provocar la respuesta del linfocito T CD4⁺. En la activación del linfocito T parece que, en general, intervienen umbrales graduables. Cada umbral determina una señal de activación que depende del nivel de coestimulación (fig. 12-10). Por ejemplo, para que un linfocito T CD4⁺ se active se necesita que un mínimo de 8.000 TCR se unan al antígeno en ausencia de la coestimulación de CD28, y de aproximadamente 1.000 TCR cuando existe la coestimulación apropiada. La duración de la señal de activación también determina la respuesta del linfocito T: la activación del linfocito T necesita recibir una señal de activación mantenida por la estimulación sucesiva de sus TCR, que va a depender de la cinética de interacción TCR-ligando. Así, durante una interacción celular prolongada, cada complejo péptido-CMH puede estimular hasta 200 TCR. La molécula de coestimulación CD28 incrementa la señal de transducción mediante la reducción del tiempo necesario para activar al linfocito T y la disminución del umbral de estimula-

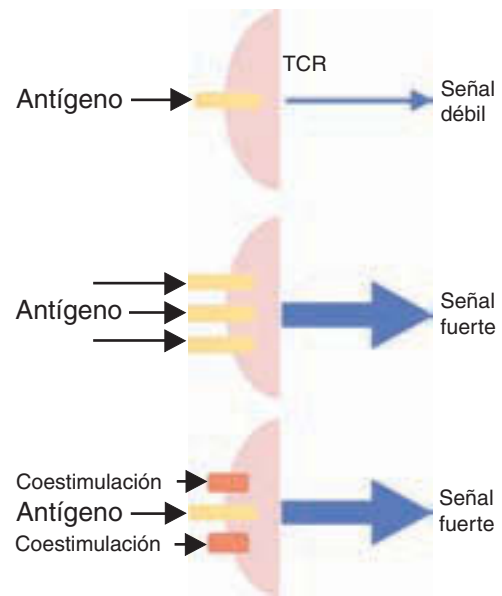


FIGURA 12-10 La estimulación eficaz de un linfocito T requiere múltiples señales. Dependiendo del tipo de antígeno, el linfocito T puede ser activado por señales de múltiples TCR o por una coestimulación apropiada.

ción del TCR. Las moléculas de adhesión estabilizan la interacción entre el linfocito T y la célula presentadora de antígeno, permitiendo que la comunicación entre las dos células se mantenga durante horas. El destino del linfocito T colaborador está determinado por el tipo de célula presentadora de antígeno implicada y por la naturaleza de la señal recibida de esta. Así, los linfocitos T vírgenes tienen requerimientos más estrictos para ser activados, necesitando recibir una señal de activación mantenida durante al menos 10 horas en presencia de coestimulación y de hasta 30 horas en ausencia de esta. Este nivel de coestimulación solo puede provenir de células dendríticas que proporcionan altos niveles de moléculas de coestimulación y moléculas de adhesión, ya que las otras células presentadoras de antígeno solo actúan de forma transitoria. Así, aunque los macrófagos y los linfocitos B pueden estimular temporalmente al TCR, son incapaces de completar el proceso de activación de los linfocitos T vírgenes. Una vez sensibilizados, los linfocitos T requieren aproximadamente una hora para su activación y solo entonces, pueden ser activados por macrófagos y linfocitos B.

En ausencia de una coestimulación eficaz, el linfocito T experimentará una anergia clonal, es decir que ni se dividirá ni producirá citoquinas, sino que se vuelve insensible al estímulo antigénico (anérgico) o sufre una apoptosis y muere.

SUPERANTÍGENOS

Cuando los animales se exponen a un antígeno extraño, normalmente un pequeño número de linfocitos T, menos de 1 de cada 10.000, responden a dicho antígeno. Sin embargo, algunas moléculas microbianas, denominadas superantígenos,

nos son capaces de estimular la división de uno de cada cinco linfocitos. En un principio se pensó que estas proteínas eran simplemente mitógenos inespecíficos, pero esto no es cierto, ya que los superantígenos solo activan a los linfocitos T en los que las cadenas β del TCR contienen ciertos dominios V a los que pueden unirse. A diferencia de los antígenos convencionales, que deben unirse tanto a los surcos de unión de la molécula del CMH y del TCR, los superantígenos unen directamente el dominio V_β del TCR a las moléculas de clase II del CMH de las células presentadoras de antígeno. Todos los superantígenos son de origen microbiano, como los estreptococos, estafilococos y micoplasmas, y de virus como el virus de la rabia. Las reacciones a los superantígenos no están restringidas por el CMH (no dependen de los haplotipos específicos del CMH), pero es necesario que el antígeno esté ligado al CMH para una respuesta eficaz, ya que los superantígenos no se acoplan al surco de unión del antígeno de la molécula de clase II del

CMH, sino que se fijan en otro sitio de su superficie (fig. 12-11) y mantienen estrechamente unidos al linfocito T y a la célula presentadora de antígeno. Debido a la fuerza de esta unión, los superantígenos desencadenan una enérgica respuesta en el linfocito T, que puede ser una respuesta normal acompañada de la secreción de una cantidad anormalmente elevada de citoquinas, o que puede ser expresada como tolerancia. De hecho, debido a la gran proporción de linfocitos T que son estimulados por los superantígenos, esta tolerancia puede ser mucho menos específica que la inducida por los antígenos habituales. Algunos superantígenos pueden estimular la secreción de tal cantidad de citoquinas que desencadenan el síndrome del choque tóxico (v. cap. 4).

SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T COLABORADORES

Se han identificado tres subpoblaciones principales de linfocitos $CD4^+$ colaboradores, que se denominan linfocitos colaboradores 1 (Th1), Th2 y Th17, y que pueden distinguirse por la mezcla de citoquinas que secretan (fig. 12-12). Como siempre, muchos de los detalles sobre sus funciones se han estudiado en ratones y en el ser humano, y no debe de asumirse que estas subpoblaciones linfocitarias funcionan de manera completamente idéntica en otros mamíferos. Estas subpoblaciones de linfocitos colaboradores se activan por el antígeno y los coestimuladores presentados por las diferentes células presentadoras de antígeno. Por ejemplo, las células DC1 estimulan preferentemente la respuesta de los linfocitos Th1, mientras que las células DC2 desencadenan la respuesta de los linfocitos Th2.

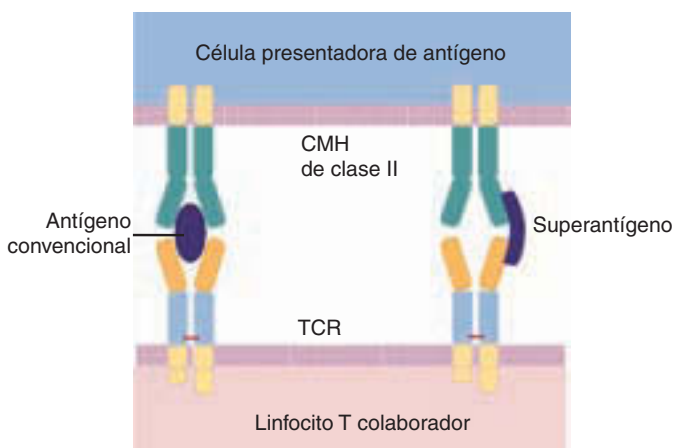


FIGURA 12-11 ■ Diferencias en la unión al TCR entre un antígeno convencional que ocupa el surco que forman las cadenas α y β , y un superantígeno que se une solo a la cadena β .

Linfocitos Th1

Los linfocitos Th1 responden de forma eficaz al antígeno presentado por las células dendríticas mieloides (DC1) y

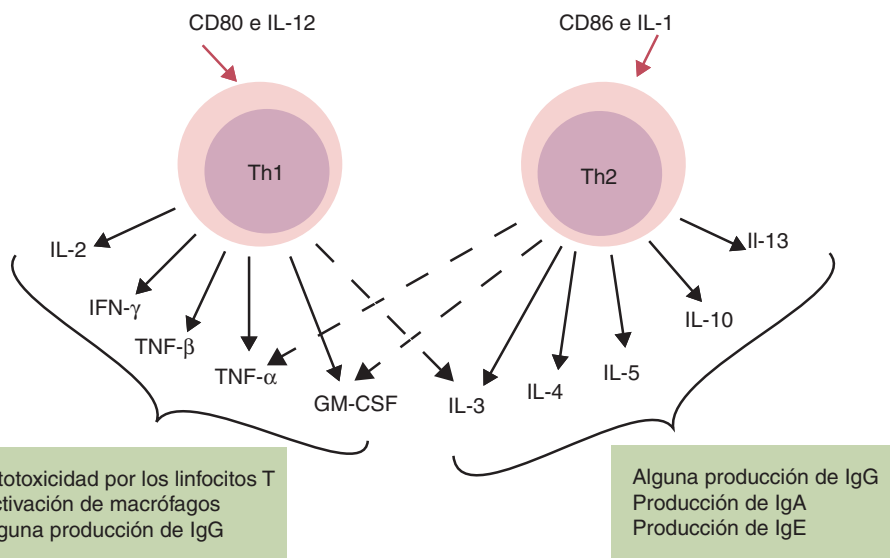


FIGURA 12-12 ■ Principales diferencias entre los linfocitos Th1 y Th2. Obsérvese que la coestimulación que desencadena su activación es diferente, así como el conjunto de citoquinas que secretan.

por los linfocitos B, utilizando la molécula de coestimulación CD80. DC1 activan a los linfocitos Th1 mediante la secreción de IL-12 y de IL-18 y, una vez activados, los linfocitos Th1 secretan IL-2, IFN- γ , TNF- α y linfotóxina (TNF- β) (fig. 12-13). La secreción de IL-2 e IFN- γ por parte de los linfocitos T colaboradores activados se realiza de una manera muy dirigida a través de la sinapsis inmunitaria, mientras que el TNF- α se secreta al medio externo. Probablemente, las citoquinas secretadas a través de la sinapsis inmunitaria desempeñan una labor específica en la comunicación con las otras células, mientras que las que se secretan al exterior facilitan la inflamación y las respuestas sistémicas. Los linfocitos Th1 intervienen en las respuestas inmunes de base celular, como las reacciones de hipersensibilidad retardada y la activación de macrófagos. Por tanto, estos linfocitos desarrollan inmunidad

frente a microorganismos intracelulares, como las micobacterias y los virus. En ausencia de IL-12 la respuesta de los linfocitos T colaboradores responde automáticamente de Th1 a Th2 (fig. 12-14).

Linfocitos Th2

Los linfocitos Th2 responden de forma eficaz al antígeno presentado por las células dendríticas linfoides (DC2) (v. cap. 8, fig. 8-7), macrófagos y, en menor grado, al presentado por los linfocitos B. Las células DC2 secretan IL-4 y proporcionan una coestimulación mediada por CD86. Los linfocitos Th2 también tienen receptores para IL-1 y pueden responder a esta citoquina coestimuladora procedente de los macrófagos o de las células dendríticas. Una vez activados, los linfocitos Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (fig. 12-15). Estas citoquinas estimulan la proliferación de los linfocitos B y la secreción de inmunoglobulinas, pero no tienen efecto sobre las reacciones de hipersensibilidad retardada u otras reacciones mediadas por células. Las citoquinas producidas por los linfocitos Th2 aumentan la producción por parte del linfocito B de IgG y de IgA hasta veinte veces y hasta 1.000 veces la producción de IgE. Las respuestas de los linfocitos Th2 se asocian con el aumento de la inmunidad frente a algunos parásitos helmintos como *Toxocara canis*, pero con una menor resistencia frente a micobacterias y otros microorganismos intracelulares.

Como resultado de la expresión diferencial de los receptores para P- y E-selectina y la quimioquina CCL11 (eotaxina), los linfocitos Th1 y Th2 pueden migrar preferente-

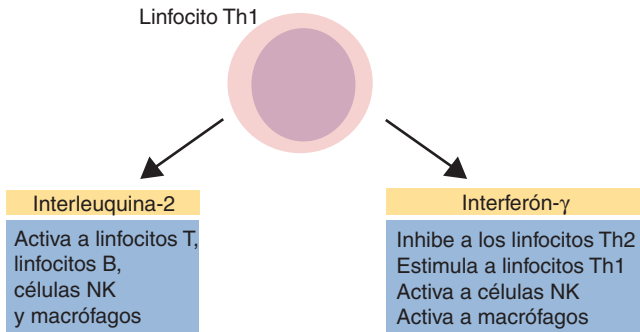


FIGURA 12-13 ■ Citoquinas producidas por los linfocitos Th1 y sus principales propiedades.

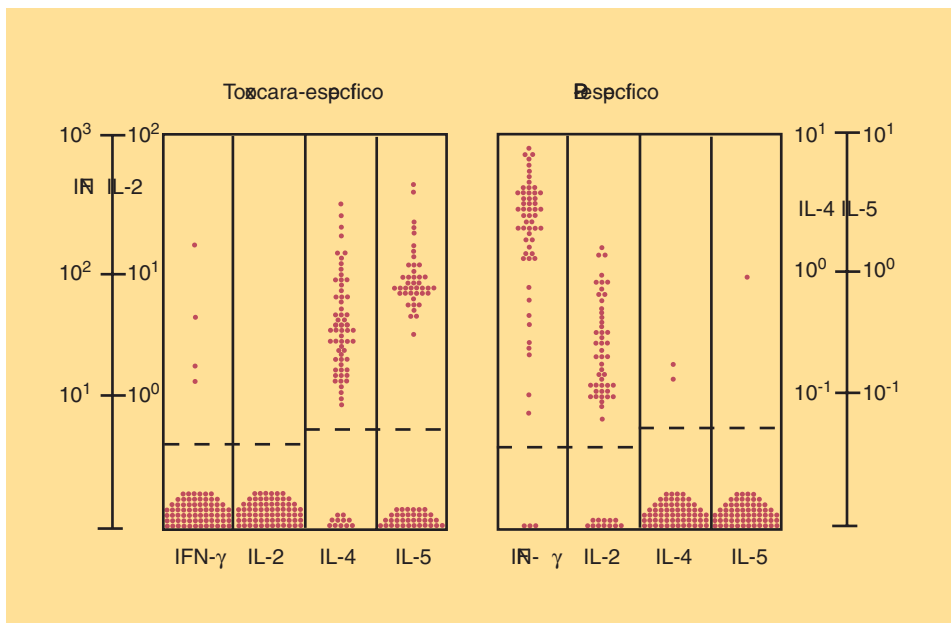


FIGURA 12-14 ■ Diferentes antígenos pueden estimular a las distintas poblaciones de linfocitos Th. Por ejemplo, los linfocitos T expuestos a un antígeno parasitario del nematodo *Toxocara canis* producen una respuesta de tipo Th2 y secretan principalmente interleuquina-4 (IL-4) e IL-5. Por el contrario, los linfocitos T expuestos al derivado proteínico purificado (PPD) de *Mycobacterium tuberculosis* desarrollan una respuesta de tipo Th1 caracterizada por la secreción de interferon- γ e IL-2. (Tomada de Del Prete G, De Carli M, Mastroianni C y cols.: *J Clin Invest* 88:346-350, 1991.)

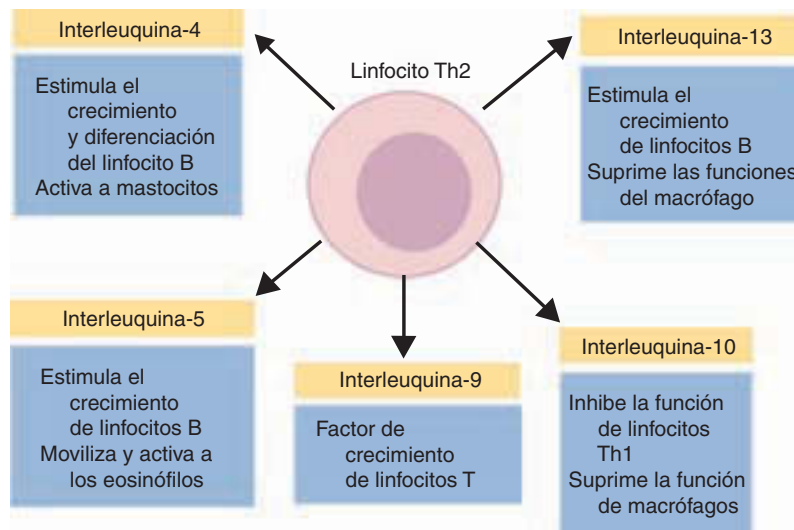


FIGURA 12-15 ■ Citoquinas producidas por los linfocitos Th2 y sus principales propiedades.

mente, a distintos tipos de tejidos inflamados. Esto puede ser importante para asegurar que en cada caso se emplea la subpoblación de linfocitos T más adecuada frente a un invasor específico.

Linfocitos Th0

Aunque las subpoblaciones de linfocitos T descritas anteriormente se consideran normalmente subgrupos bien delimitados, se ha sugerido que los perfiles de citoquinas de los linfocitos T forman un espectro continuo que tiene a los linfocitos Th1 y Th2 como fenotipos extremos. Así, algunas células secretan una mezcla de citoquinas representativa tanto de los linfocitos Th1 como Th2. Estas células denominadas linfocitos Th0, podrían ser los precursores de Th1 y Th2 o células en transición entre las dos poblaciones. Algunos linfocitos secretores de IL-2 pueden convertirse en linfocitos secretores de IL-4 tras su exposición al antígeno, lo cual implica un cambio de fenotipo de Th1 a Th2. Las moléculas principales que controlan este cambio son la IL-4 y la IL-12. Cuando los linfocitos Th0 se cultivan en presencia de IL-4 estos se convierten en linfocitos Th2, y cuando se cultivan en presencia de IL-12 se convierten en linfocitos Th1. Las poblaciones de linfocitos mixtas (Th0) son más propias del inicio de las respuestas inmunes, mientras que los subgrupos Th1 y Th2 son más determinantes en enfermedades crónicas donde los antígenos persisten y no pueden ser eliminados fácilmente.

Linfocitos Th17

Recientemente se ha identificado una población distinta de linfocitos CD4⁺ que secretan IL-17 y que promueven algunas reacciones de inflamación. La producción de estas células se induce por la presencia conjunta de la IL-6 y el TGF-β derivadas de las células dendríticas y por IL-23 o IL-21. Debido a que los linfocitos T17 secretan IL-21, pueden promover su propio desarrollo. Los linfocitos T17 se asocian con reacciones inflamatorias y con varias enfer-

medades autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas. Las citoquinas de la familia de la IL-17 regulan las respuestas inmunes adaptativas destinadas a la eliminación de bacterias extracelulares y hongos.

Diferencias entre especies

Los detalles sobre la función de la subpoblación de linfocitos T colaboradores descritas anteriormente, se han obtenido de los estudios en ratones de laboratorio. La mayoría de los bóvidos poseen linfocitos Th1 y Th2 que pueden polarizar respuestas inmunes de base celular o humoral. La expresión de IgG1 está regulada positivamente por IL-4 y la expresión de IgG2 por IFN-γ. Una gran proporción de linfocitos CD4⁺ bovinos producen múltiples citoquinas, incluidas IL-2, IL-4, IL-10 y el IFN-γ, y por tanto, parecen ser linfocitos Th0.

LINFOCITOS T γδ

La función de los linfocitos T con TCR del tipo γδ continúa siendo un enigma debido a las grandes diferencias existentes entre las distintas especies. Por ejemplo, constituyen solo entre el 5 y el 15% de los linfocitos sanguíneos del ser humano y del ratón, pero hasta el 60% de los de los rumiantes jóvenes son linfocitos T con TCR γδ. Es probable que estas células tengan diferentes funciones en los dos grupos de mamíferos.

En los seres humanos y en ratones, donde los linfocitos T γδ constituyen una subpoblación minoritaria, se pueden diferenciar dos subgrupos en función de la diversidad de sus receptores antigénicos γδ. Un subgrupo se caracteriza por tener receptores γδ de diversidad restringida, y se localizan principalmente en la piel y el tracto genital. El otro subgrupo presenta un TCR de amplia diversidad antigénica, y se encuentran principalmente en los órganos linfoides secundarios y en la mucosa intestinal. Los linfocitos T de la piel se unen preferentemente a

los PAMP comunes de los microorganismos, especialmente a las proteínas de choque térmico y otros ligandos fosforilados (carbohidratos o nucleótidos con un grupo fosfato). Los otros linfocitos T γ/δ responden preferentemente a las moléculas de clase Ib del CMH, MICA y MICB, que son producidas por células estresadas, cancerosas y células infectadas por virus. Cuando son estimulados, algunos de estos linfocitos T γ/δ secretan un factor de crecimiento fibroblástico y de este modo facilitan la cicatrización de las heridas. Las funciones de los linfocitos T γ/δ de la piel pueden variar de acuerdo a la progresión de la infección. Así, al inicio de la infección, los linfocitos con unión de antígeno restringida, tendrían una función inmune innata y favorecerían la resistencia frente a bacterias intracelulares tales como *Mycobacterium* o *Listeria*. En infecciones más avanzadas estos linfocitos pueden tener un papel antiinflamatorio o contribuir a la cicatrización de las heridas.

En contraste, el otro subgrupo de linfocitos T γ/δ humanos con receptores de unión al antígeno de variado perfil pueden reconocer antígenos directamente, sin necesidad de las moléculas del CMH. Estos linfocitos T γ/δ incluyen al menos dos poblaciones: una población puede dividirse en linfocitos de los subtipos Th1 y Th2, en función de las citoquinas secretadas; la otra es citotóxica y puede destruir células diana, como células infectadas por micobacterias y algunas células leucémicas. Como la amplia mayoría de estos linfocitos se localizan sobre las superficies corporales, probablemente tengan una mayor función defensiva. En los seres humanos los linfocitos T γ/δ pueden actuar también como células presentadoras de antígeno profesionales, de modo que pueden capturar y procesar antígenos y presentar los fragmentos antigénicos ligados a las moléculas de clase II del CMH, a los linfocitos T α/β .

En rumiantes jóvenes y en cerdos, los linfocitos T γ/δ constituyen la mayor población de linfocitos circulantes. Estos linfocitos pueden unirse a una amplia variedad de antígenos, por lo que podrían tener un papel importante en la inmunidad adquirida. Colonizan la piel, la glándula mamaria, los órganos reproductores y la pared intestinal, donde forman la población mayoritaria de linfocitos T. En los cerdos, los linfocitos T γ/δ son policlonales tras el nacimiento, pero la diversidad antigénica de sus receptores se restringe paulatinamente con la edad. En suma, los linfocitos T γ/δ localizados en los diferentes órganos o incluso en diferentes partes del tracto gastrointestinal poseen repertorios antigénicos diferentes.

En los rumiantes, los linfocitos T γ/δ se dividen en dos poblaciones: WC1+ y WC1-. Los linfocitos WC1+ están implicados en la inmunidad innata, mientras que los WC1- tienen funciones reguladoras. Las dos poblaciones presentan una distribución tisular distinta. En las infecciones por micobacterias y en casos de esquistosomiasis, se forman granulomas alrededor del microorganismo invasor y, en ambos casos, la infiltración inicial de linfocitos T está dominada por linfocitos T γ/δ , seguida más tarde por los linfocitos T α/β . Una segunda oleada de linfocitos T γ/δ podrían finalizar la respuesta. Estos linfocitos T γ/δ WC1+ secretan IL-12 e IFN- γ , y podrían polarizar la respuesta inmune hacia el tipo Th1.

Los linfocitos T γ/δ humanos y bovinos responden a los PAMP microbianos mediante el aumento de la expresión de los genes que codifican las quimioquinas y por tanto, aumentan la linfotatina (XCL1), la proteína-1 β inflamatoria de macrófagos, el TNF- α y el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF). Los linfocitos T γ/δ que responden al antígeno expresan TLR3, TLR9, la lectina de unión a manosa y CD36, y podrían contribuir principalmente en la inmunidad innata. Muchos linfocitos T γ/δ tienen TCR no polimórficos que reconocen glucolípidos presentados por células presentadoras de antígeno DC1 positivas, liberan citoquinas y lisan células diana, como los linfocitos α/β convencionales. El papel de estos linfocitos T γ/δ de las superficies mucosas se trata posteriormente en el capítulo 19.

LINFOCITOS T DE MEMORIA

Cuando los linfocitos T vírgenes son estimulados por el antígeno en condiciones que dan lugar a un aumento de linfocitos Th1, se desarrollan dos tipos celulares de linfocitos. Uno de ellos secreta IFN- γ y desempeña funciones efectoras. Estos linfocitos son células de vida corta debido a que son eliminados, bien de forma autocrina por el IFN- γ y por la IL-2 que desencadenan el proceso de apoptosis mediado por Fas, o bien por el óxido nítrico producido por los macrófagos. Los linfocitos del segundo tipo celular no secretan IFN- γ , son resistentes a la apoptosis y se convierten en linfocitos de memoria de larga vida. Esta diferenciación en dos poblaciones distintas resulta de la división asimétrica del linfocito T. Así, el linfocito T interactúa con las células presentadoras de antígeno durante varias horas a través de una sinapsis inmunitaria y, una vez que recibe las señales apropiadas el linfocito T experimenta una mitosis y probablemente comience a dividirse antes de que las dos células se separen. El linfocito T todavía unido se polariza: un polo de la célula contiene la sinapsis inmunitaria y las estructuras asociadas y el otro polo contiene las moléculas excluidas de la sinapsis. Así, cuando el linfocito T comienza a dividirse da lugar a dos células hijas diferentes: la célula hija adyacente a la sinapsis es la precursora de la célula efectora, mientras que la formada en el polo distal es la precursora del linfocito T de memoria. Los linfocitos T de memoria son funcionalmente heterogéneos. Así, los linfocitos T de memoria permanecen en los tejidos linfoides secundarios, como los nódulos linfáticos, aguardando la llegada de los microorganismos, mientras que los otros linfocitos T de memoria efectores se sitúan en tejidos inflamados, donde inmediatamente atacan a los microorganismos invasores. Los linfocitos T de memoria CD4+ y CD8+ persisten en ausencia de antígeno, se dividen lentamente y reponen su número. Las citoquinas IL-7 e IL-15 son necesarias para la supervivencia de los linfocitos T de memoria CD8+, mientras que tan solo se necesita la IL-7 es necesaria para la supervivencia de los linfocitos CD4+. En los seres humanos, los linfocitos T de memoria CD4+ tienen una vida media de 8 a 12 años mientras que la de los CD8+ es de 8 a 15 años.

Por otro lado, algunos individuos pueden perder sus linfocitos T de memoria muy rápidamente por razones desconocidas.

Los linfocitos T de memoria de los seres humanos expresan TLR2 y, si se exponen a su ligando, los lipopéptidos en presencia de IL-2 o de IL-15, proliferarán. De este modo, es posible que los PAMP bacterianos, tales como los lipopéptidos puedan promover la supervivencia de los linfocitos T de memoria durante largos periodos de tiempo, incluso en ausencia de antígeno.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Abbas AK, Murphy KM, Sher A: Functional diversity of helper T lymphocytes, *Nature* 383:787-793, 1996.
- Brandes M, Willmann K, Moser B: Professional antigen-presentation by human $\gamma\delta$ T cells, *Science* 309:264-267, 2005.
- Brown WC, Woods VM, Chitko-McKown CG, et al: Interleukin 10 is expressed by bovine type 1 helper, type 2 helper and unrestricted parasite-specific T-cell clones and inhibits proliferation of all three subsets in an accessory-cell-dependent manner, *Infect Immun* 62:4697-4708, 1994.
- Charerntantanakul W, Roth JA: Biology of porcine T lymphocytes, *Anim Health Res Rev* 8:1-16, 2007.
- Clarke SRM: The critical role of CD40/CD40L in the CD4-dependent generation of CD8⁺ T cell immunity, *J Leukocyte Biol* 67:607-613, 2000.
- Davis WC, Hamilton MJ: Comparison of the unique characteristics of the immune system in different species of mammals, *Vet Immunol Immunopathol* 63:7-13, 1998.
- Dinarello CA: IL-18: a Th1-inducing, proinflammatory cytokine and a new member of the IL-1 family, *J Allergy Clin Immunol* 103:11-24, 1999.
- Dustin ML, Chan AC: Signaling takes shape in the immune system, *Cell* 103:283-294, 2000.
- Heath WR: $\gamma\delta$ T cells: have we been looking in the wrong direction? *Trends Mol Med* 8:368, 2002.
- Hedges JF, Lubick KJ, Jutila MA. $\gamma\delta$ T cells respond directly to pathogen-associated molecular patterns, *J Immunol* 174:6045-6053, 2005.
- Holtmeier W, Käller J, Geisel W, et al: Development and compartmentalization of the porcine TCR delta repertoire at mucosal and extraintestinal sites: the pig as a model for analyzing the effects of age and microbial factors, *J Immunol* 169:1993-2002, 2002.
- Hurst S, Muchamuel T, Gorman D, et al: New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25, *J Immunol* 169:443-453, 2002.
- Janes PW, Ley SC, Magee AI, Kabouridis PS: The role of lipid rafts in T cell antigen receptor (TCR) signaling, *Immunology* 12:23-34, 2000.
- Kabelitz D: Do CD2 and CD3-TCR T-cell activation pathways function independently? *Immunol Today* 11:44-46, 1990.
- Kuchroo VK, Das MP, Brown JA, et al: B7-1 and B7-2 costimulatory molecules activate differentially the Th1/Th2 developmental pathways: application to autoimmune disease therapy, *Cell* 80:707-718, 1995.
- Matis LA: The molecular basis of T cell specificity, *Annu Rev Immunol* 8:65-82, 1990.
- Miller-Edge M, Worley M: In vitro mitogen responses and lymphocyte subpopulations in cheetahs, *Vet Immunol Immunopathol* 28:337-349, 1991.
- Morrison WI, Howard CJ, Hinson CJ, et al: Identification of three distinct allelic forms of bovine CD4, *Immunology* 83:589-594, 1994.
- Nel AE: T-cell activation through the antigen receptor. Part 1: signaling components, signaling pathways, and signal integration at the T-cell antigen receptor synapse, *J Allergy Clin Immunol* 109:758-770, 2002.
- Nel AE, Slaughter N: T-cell activation through the antigen receptor. Part 2: role of signaling cascades in T-cell differentiation, anergy, immune senescence, and development of immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol* 109:901-915, 2002.
- Noelle RJ: CD40 and its ligand in host defense, *Immunity* 4:415-419, 1996.
- Parrish-Novak J, Foster DC, Holly RD, Clegg CH: Interleukin-21 and the IL-21 receptor: novel effectors of NK and T cell responses, *J Leukoc Biol* 72:856-863, 2002.
- Rissoan M-C, Soumelis V, Kadowaki N, et al: Reciprocal control of helper T and dendritic cell differentiation, *Science* 283:1183-1186, 1999.
- Seder RA, Le Gros GG: The functional role of CD8⁺ helper type 2 cells, *J Exp Med* 181:5-7, 1995.
- Sprent J, Tough DF: T cell death and memory, *Science* 293:245-247, 2001.
- Thome M, Hirt W, Pfaff E, et al: Porcine T-cell receptors: molecular and biochemical characterization, *Vet Immunol Immunopathol* 43:13-18, 1994.
- Van der Merwe PA, Davis SJ, Shaw AS, Dustin ML: Cytoskeletal polarization and redistribution of cell-surface molecules during T cell antigen recognition, *Immunology* 12:5-21, 2000.
- Weaver CT, Unanue ER: The costimulatory function of antigen-presenting cells, *Immunol Today* 11:49-55, 1990.
- Wilson E, Hedges JF, Butcher EC, et al: Bovine $\gamma\delta$ T cell subsets express distinct patterns of chemokine responsiveness and adhesion molecules: a mechanism for tissue-specific $\gamma\delta$ T cell subset accumulation, *J Immunol* 169:4970-4975, 2002.

LOS LINFOCITOS B Y SU RESPUESTA AL ANTÍGENO

EL RECEPTOR DE ANTÍGENO DEL LINFOCITO B, 153

El componente de unión al antígeno, 153

Cadenas ligeras, 153

Cadenas pesadas, 153

Regiones variables, 154

Regiones constantes, 154

Región de la bisagra, 155

El componente de transducción de señales, 155

COESTIMULACIÓN DE LINFOCITOS B, 155

Presentación del antígeno por los linfocitos B

Secreción de citoquinas, 156

CD40 y CD154, 157

El complejo CD21/CD19, 157

TLR y PAMP, 158

LA RESPUESTA DEL LINFOCITO B, 158

La señal de diferenciación, 158

RESPUESTAS CELULARES, 160

CÉLULAS PLASMÁTICAS, 160

CÉLULAS DE MEMORIA, 161

CENTROS GERMINALES, 162

Subpoblaciones de linfocitos B, 163

MIELOMAS, 163

HIBRIDOMAS, 166

PUNTOS CLAVE

- Los linfocitos B poseen receptores de unión al antígeno (receptores antigénicos del linfocito B [BCR]).
- Cuando los BCR son liberados en los fluidos corporales se denominan inmunoglobulinas o anticuerpos.
- Los BCR están formados por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras unidas entre sí por enlaces disulfuro.
- Los linfocitos B pueden reconocer muchos antígenos sin procesamiento previo. Sin embargo, una respuesta óptima del linfocito B normalmente requiere la estimulación por los linfocitos T colaboradores.
- Los linfocitos T colaboradores proporcionan una coestimulación a través de una sinapsis inmunitaria en la que intervienen moléculas coestimuladoras y citoquinas.
- La respuesta del linfocito B puede consistir tanto en la formación de células de memoria como en la formación de células plasmáticas secretoras de anticuerpos.
- Las células plasmáticas son la progenie de los linfocitos B modificados para secretar grandes cantidades de anticuerpos.
- La diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas tiene lugar en los centros germinales de los nódulos linfáticos.
- Las células plasmáticas malignas, denominadas células de mieloma, producen grandes cantidades de una inmunoglobulina muy pura. Si se fusionan con células plasmáticas normales, los hibridomas resultantes pueden producir grandes cantidades de anticuerpos monoclonales puros.

La división del sistema inmune adquirido en dos componentes principales está basada en la necesidad de reconocer dos formas básicamente diferentes de invasores extraños. Algunos de estos invasores penetran en el cuerpo libremente y proliferan en los fluidos extracelulares. Estos antígenos exógenos son destruidos por los anticuerpos, que son producidos por células denominadas linfocitos B. Otros microorganismos invasores proliferan en el interior de las células, donde los anticuerpos no pueden alcanzarlos, y son destruidos por reacciones inmunes mediadas por linfocitos T. Este capítulo trata de los linfocitos B y su respuesta a los antígenos.

Los linfocitos B se encuentran en la corteza de los nódulos linfáticos, en la zona marginal del bazo, en la médula ósea, por todo el intestino y en las placas de Peyer, y unos pocos circulan por la sangre. Al igual que los linfocitos T, cada linfocito B posee una gran cantidad de receptores de unión al antígeno idénticos sobre su superficie. Por tanto, cada linfocito B solo puede unirse y reaccionar frente a un único antígeno. Los receptores de antígeno son generados al azar durante el desarrollo del linfocito B, en un proceso que se describe en el capítulo 15. Si un linfocito B encuentra a un antígeno que pueda unirse a sus receptores, con la coestimulación apropiada, reaccionará secretando moléculas de receptor a los fluidos corporales, donde se llaman anticuerpos. Cada linfocito B produce anticuerpos con la misma especificidad de la de sus receptores. Esta especificidad es el resultado de una serie de reorganizaciones genéticas al azar, que deben realizarse con éxito para que el lin-

focito B sobreviva. Además, durante una respuesta inmune tiene lugar un segundo proceso de selección, en el que los receptores de los linfocitos B son modificados por mutaciones somáticas al azar o por conversión génica. Solo los linfocitos B con receptores capaces de ligar un antígeno con una alta afinidad, sobrevivirán para convertirse en células de memoria.

EL RECEPTOR DE ANTÍGENO DEL LINFOCITO B

Cada linfocito B está recubierto por entre 200.000 y 500.000 receptores de antígeno idénticos (receptores antigénicos del linfocito B [BCR]), muchos más que los 30.000 receptores de antígeno (TCR) expresados por el linfocito T. Cada BCR está formado por varias cadenas peptídicas que, al igual que en el TCR, pueden dividirse en dos componentes: el de unión al antígeno y el de transducción de la señal de activación. Sin embargo, a diferencia del TCR, el BCR puede unirse a los antígenos cuando es liberado de la superficie del linfocito B. Los anticuerpos son, simplemente, las formas solubles del BCR secretadas por los linfocitos B en los fluidos corporales; todos ellos pertenecen a la familia de proteínas denominadas inmunoglobulinas (v. cap. 12).

El componente de unión al antígeno

El componente de unión al antígeno del BCR (o inmunoglobulina) es una glucoproteína de 160 a 180 kDa, que está constituida por cuatro cadenas peptídicas unidas, las cuales forman dos parejas idénticas: un par de cadenas pesadas, de 60 kDa de peso molecular cada una y un par de

cadenas más pequeñas, de aproximadamente 25 kDa, denominadas cadenas ligeras (fig. 13-1). Las cadenas ligeras están unidas a las cadenas pesadas por un puente disulfuro, de modo que la molécula completa adopta la forma de la letra Y. La base de la Y (denominada región Fc) está formada por las dos cadenas pesadas y está anclada a la bicapa lipídica de la membrana del linfocito B. Los brazos de la Y (denominada región Fab) están formados por las parejas de las cadenas ligeras y pesadas, y son las zonas de unión de los antígenos (fig. 13-2). Los sitios de unión al antígeno están formados por los surcos que se forman entre las cadenas ligera y pesada, por lo que cada BCR tiene dos sitios idénticos de unión al antígeno.

Cadenas ligeras

Las cadenas ligeras están formadas por dos dominios de aproximadamente 110 aminoácidos cada uno. Las secuencias aminoácidas del dominio C-terminal de las cadenas ligeras de los diferentes linfocitos B son idénticas, de modo que forman el dominio constante (C_L). Sin embargo, las secuencias en el dominio N-terminal de las cadenas varía en cada linfocito analizado y forman el dominio variable (V_L).

En los mamíferos existen dos tipos distintos de cadenas ligeras, denominadas κ (kappa) y λ (lambda). Aunque sus secuencias de aminoácidos son diferentes, ambas son funcionalmente idénticas. En los mamíferos, la proporción de cadenas κ con respecto a las cadenas λ de los BCR varía entre las distintas especies, pudiendo oscilar entre más del 95% de cadenas κ en ratas y ratones, y el 95% de cadenas λ en bóvidos y caballos. Los primates como el mono rhesus o el babuino tienen el 50% de cada tipo, mientras que en los seres humanos el 70% de las cadenas son κ . Los carnívoros, como los gatos y los perros, tienen el 90% de cadenas λ .

Cadenas pesadas

Las cadenas pesadas de una inmunoglobulina típica contienen entre 400 y 500 aminoácidos que se distribuyen en cuatro o cinco dominios, cada uno de los cuales tiene unos 110 aminoácidos aproximadamente. El dominio N-terminal de cada cadena contiene una secuencia altamente variable que, por tanto, se denomina dominio variable (V_H). Los tres

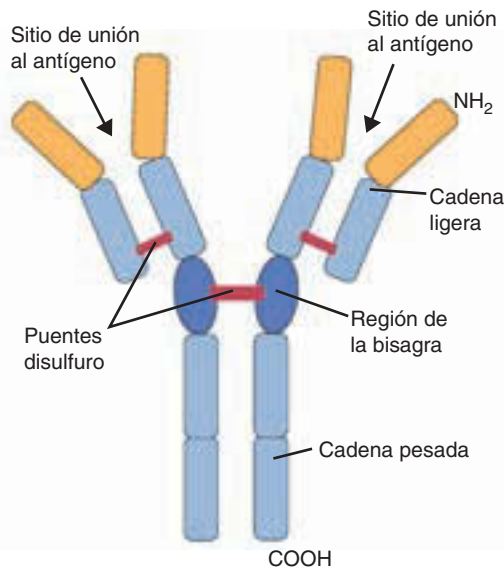


FIGURA 13-1 ■ Estructura general de una molécula de inmunoglobulina. Cuando esta molécula está unida a la superficie de un linfocito B, actúa como un receptor de antígeno (receptor antigénico del linfocito B o BCR). Cuando es liberada por el linfocito B y se encuentra libre en la circulación, actúa como un anticuerpo. Obsérvese que a diferencia del receptor de antígeno del linfocito T, el BCR posee dos sitios de unión.

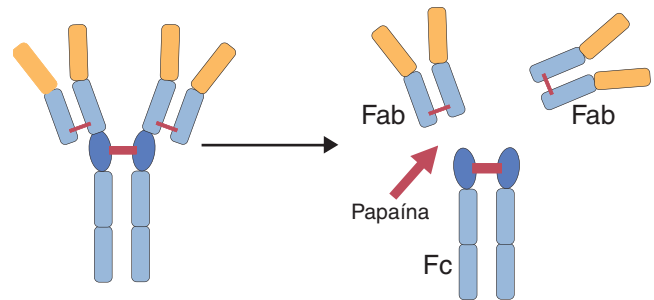


FIGURA 13-2 ■ Efecto del tratamiento de una molécula de inmunoglobulina con las enzimas proteolíticas pepsina o papaína. La papaína escinde la molécula en tres fragmentos grandes. La pepsina escinde la molécula en un fragmento grande y muchos otros pequeños. La terminología de estos fragmentos indica la nomenclatura utilizada para las diferentes regiones de la molécula de inmunoglobulina.

o cuatro dominios restantes muestran pocas diferencias, así que forman los dominios constantes (C_H).

Los linfocitos B elaboran cinco clases diferentes de cadenas pesadas que varían en sus secuencias de aminoácidos y en sus dominios estructurales por lo que, en definitiva, cada clase de inmunoglobulina tiene una actividad biológica diferente. Las cinco cadenas pesadas de inmunoglobulinas distintas se denominan α , γ , δ , ϵ y μ . Estas cadenas pesadas determinan la clase (o isotipo), de inmunoglobulina, de modo que las que utilizan las cadenas α se denominan inmunoglobulina A (IgA); las que contienen dos cadenas γ , se llaman IgG; las de cadenas μ , IgM, las de cadenas δ , IgD y las de cadenas ϵ , IgE.

Regiones variables

Cuando se examinan con detalle las secuencias de aminoácidos de un gran número de dominios V de las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas, se observan dos características evidentes. En primer lugar, su variación en la secuencia está limitada, mayoritariamente, a tres regiones más pequeñas (de 6 a 10 aminoácidos cada una), del dominio variable (fig. 13-3), que se han denominado regiones hipervariables. Entre las tres regiones hipervariables existen regiones de secuencias aminoacídicas relativamente constantes, denominadas regiones de armazón. Las tres regiones hipervariables de cada cadena determinan la forma del sitio de unión al antígeno y por tanto, determinan también la especificidad del antígeno que se une. Ya que la forma del sitio de unión al antígeno es complementaria a la conformación del determinante antigénico, a las secuencias hipervariables también se las denominan regiones determinantes de complementariedad (CDR). Cada dominio variable se pliega de modo que sus tres CDR llegan a estar en estrecho contacto con el antígeno (fig. 13-4).

Regiones constantes

El número de dominios constantes varía entre las distintas clases de inmunoglobulinas. Por ejemplo, en una cadena pesada γ , existen tres dominios constantes que se nombran, desde el extremo N-terminal, como: C_{H1} , C_{H2} y C_{H3} . En las cadenas α y en la mayoría de las cadenas δ se observa una organización similar, mientras que las cadenas μ y ϵ poseen un dominio constante adicional denominado C_{H4} .

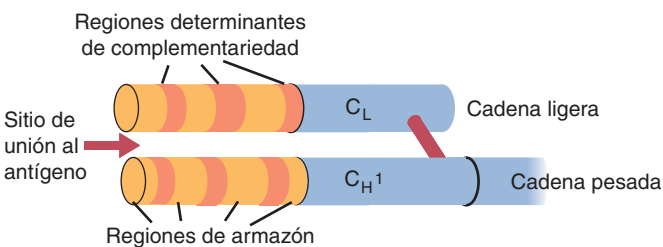


FIGURA 13-3 Las regiones variables de las cadenas ligeras y pesadas de una molécula de inmunoglobulina se dividen en tres regiones determinantes de complementariedad separadas por regiones relativamente constantes que actúan como regiones de soporte o armazón.

Dado que las cadenas pesadas están emparejadas, los dominios de cada cadena llegan a estar juntos y forman una estructura que permite a las moléculas de anticuerpo ejercer sus funciones biológicas. Así, las regiones V_H y V_L interactúan para formar un dominio de unión al antígeno y las regiones C_{H1} y C_L actúan conjuntamente para estabilizar el sitio de unión al antígeno. Los dominios C_{H2} apareados de la IgG contienen un sitio que activa la ruta clásica del sistema de complemento (v. cap. 5), y un sitio que se une a los receptores Fc de las células fagocíticas (fig. 13-5). La cadena pesada también regula la transferencia de IgG a través de la placenta y las respuestas de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (v. cap. 16). Cuando las moléculas de inmunoglobulinas actúan como BCR, parte de sus regiones Fc se internan en la membrana del linfocito B. Estas inmunoglobulinas fijadas a la superficie celular varían de las formas secretadas en que po-

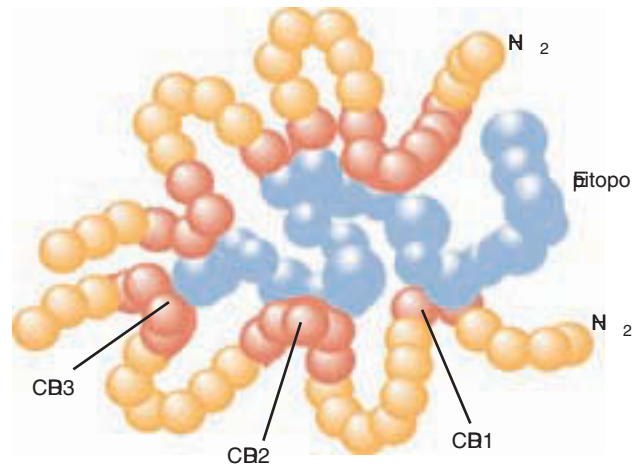


FIGURA 13-4 Modo en que las regiones determinantes de complementariedad interactúan para formar el sitio de unión al antígeno en la molécula de inmunoglobulina. Un plegamiento similar existe en las cadenas peptídicas del receptor de antígeno del linfocito T.

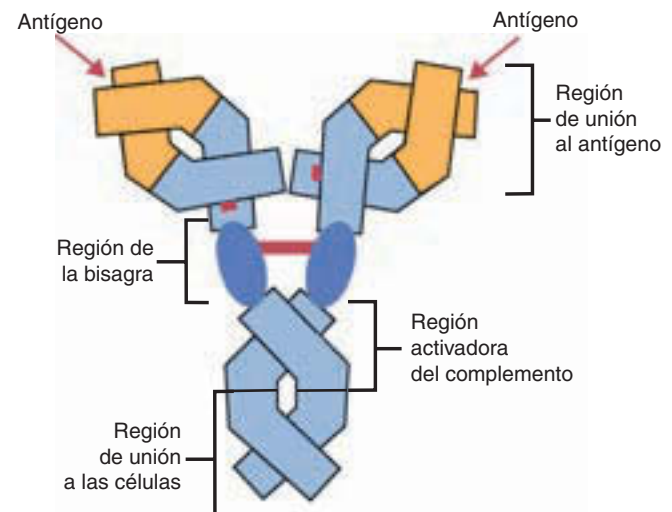


FIGURA 13-5 Estructura de la molécula de inmunoglobulina G que muestra cómo las cadenas ligeras y pesadas interactúan entrelazándose para formar regiones de la molécula claramente definidas. Cada región posee unas funciones biológicas concretas.

seen un pequeño dominio transmembrana, localizado en el extremo C-terminal, que contiene aminoácidos hidrofóbicos que permiten la asociación de la inmunoglobulina con los lípidos de la membrana celular.

Región de la bisagra

Una característica importante de las inmunoglobulinas es que las regiones Fab que contienen los sitios de unión al antígeno pueden moverse libremente en torno al centro de la molécula como si estuviesen articuladas. La región de la bisagra consta de un pequeño dominio de aproximadamente 12 aminoácidos localizados entre los dominios C_H1 y C_H2 y contiene gran cantidad de residuos hidrofóbicos y de prolina, que hacen que esta región sea más accesible a las proteasas. Esta región también contiene los puentes disulfuro que unen las dos cadenas pesadas. Debido a su configuración, cuando la prolina se inserta en una cadena polipeptídica, produce un ángulo de 90 grados. Como los aminoácidos pueden girar alrededor del enlace peptídico, el efecto de los residuos de prolina próximos es el de producir una articulación completa, alrededor de la cual las cadenas de inmunoglobulina pueden girar libremente. Las cadenas μ de la IgM no poseen esta región de la bisagra.

El componente de transducción de señales

Las inmunoglobulinas del receptor del linfocito B no pueden enviar directamente las señales de activación al linfocito, ya que sus dominios citoplasmáticos contienen solo tres aminoácidos. No obstante, sus dominios C_H4 y transmembrana están asociados con un heterodímero de glucoproteínas formado por el emparejamiento de las cadenas CD79a (Ig-α) y CD79b (Ig-β), de 47 kDa y 37 kDa respectivamente, que actúan como transductores de la señal de activación (fig. 13-6). Las cadenas CD79b son idénticas en todos los BCR, mientras que las cadenas CD79a varían en función del isotipo de las cadenas pesadas a las que estén asociadas, de modo que utilizan diferentes rutas de señalización.

La señal de activación se inicia con la unión del antígeno al BCR, que da lugar a una agregación de los receptores y posteriormente, a una reacción de fosforilación de los residuos de tirosina de los extremos citoplasmáticos de las cadenas CD79a y CD79b del receptor (motivos de activación basada en tirosina del inmunoreceptor, ITAM). La fosforilación de estos residuos de tirosina por la familia de las Src quinasas, lyn, fyn o blk da lugar a la activación de otra quinasa denominada syk que inicia varias reacciones en cascada de señalización posterior (v. cap. 6).

COESTIMULACIÓN DE LINFOCITOS B

Para su activación completa, los linfocitos B requieren varias señales (fig. 13-7). Por tanto, aunque la unión del antígeno al BCR resulta un paso esencial en la respuesta del linfocito B, normalmente es insuficiente para generar la for-

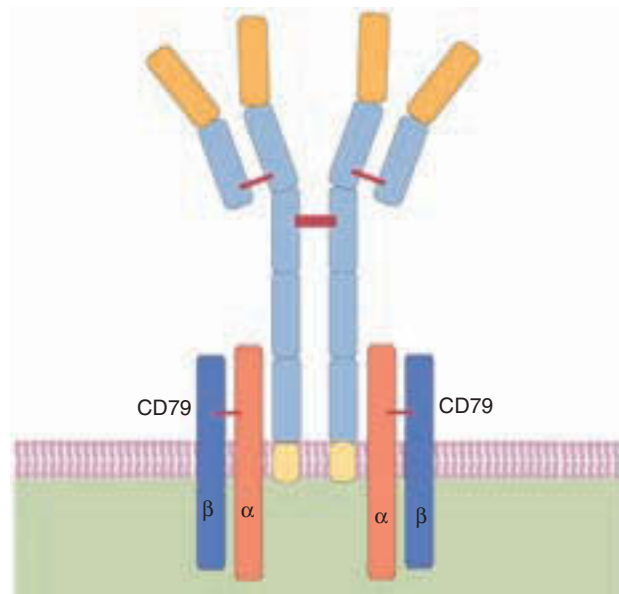


FIGURA 13-6 Estructura completa del complejo receptor de antígeno del linfocito B, que muestra tanto el componente de unión al antígeno (inmunoglobulina) como los componentes de transducción de señales (CD79). Se destaca el pequeño dominio transmembrana en el extremo de cada cadena pesada.

mación de anticuerpos. La activación completa de un linfocito B requiere coestimulación por los linfocitos T colaboradores que, a su vez, deben haber sido estimulados por la presentación del antígeno por parte de las células presentadoras de antígeno: una célula dendrítica, un macrófago o, incluso, un linfocito B. Así pues, el linfocito B puede capturar y procesar el antígeno, presentárselo al linfocito T colaborador y entonces, recibir la coestimulación del mismo linfocito T. Por tanto, los linfocitos B desempeñan dos funciones simultáneas: responden al antígeno mediante la producción de anticuerpos y, a la vez, actúan como células presentadoras de antígeno. Los linfocitos T colaboradores proporcionan al linfocito B las señales de coestimulación procedentes de las citoquinas, así como las de la interacción con sus receptores de superficie.

Presentación del antígeno por los linfocitos B

Los linfocitos B son células presentadoras de antígeno eficaces. Tras la unión del antígeno, el BCR puede ser internalizado y degradado, o transportado a un compartimento intracelular, donde los fragmentos antigénicos se unen a las moléculas de clase II del CMH recién sintetizadas, para formar complejos. Estos complejos péptido-antigénico-CMH de clase II se llevan hasta la superficie del linfocito B, donde forman una sinapsis con los linfocitos T colaboradores (v. fig. 13-8). Esto conduce a la activación de los linfocitos T, los cuales proporcionan la coestimulación necesaria al linfocito B para su activación completa.

Debido a que todos los receptores del linfocito B son idénticos, cada linfocito B solo puede unirse y reaccionar frente a un tipo de antígeno. Esto les convierte en células

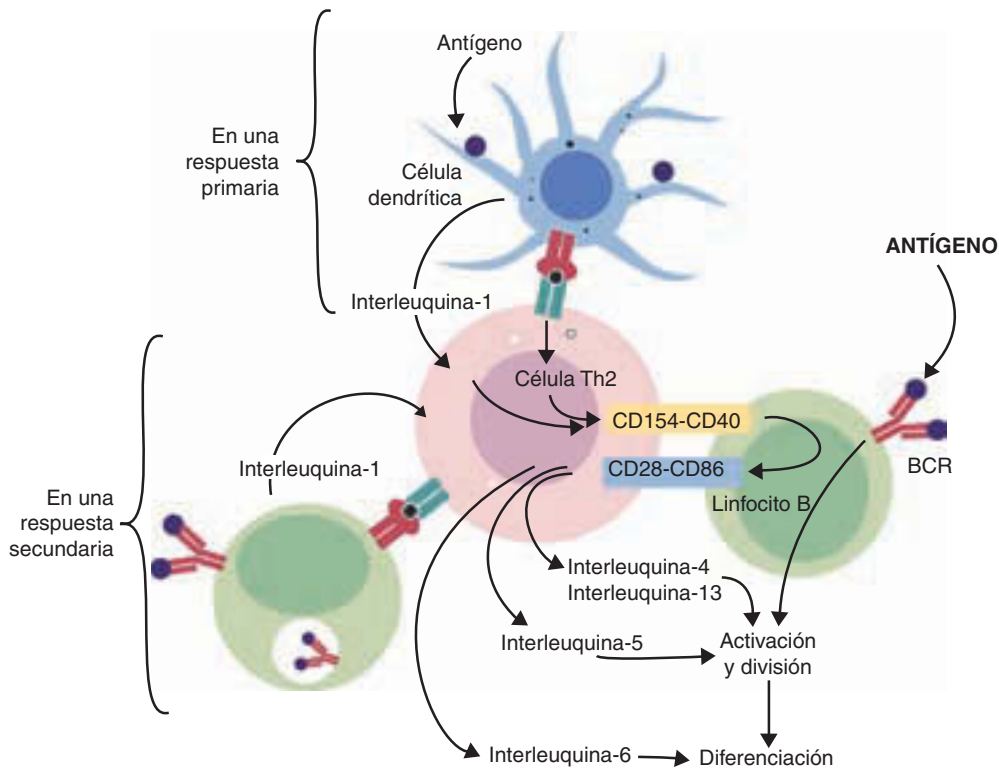


FIGURA 13-7 ■ Secuencia de acontecimientos que deben suceder para que un linfocito B responda al antígeno. El linfocito B no solo debe ser estimulado por el antígeno sino que también debe recibir la coestimulación procedente del linfocito T colaborador y de las citoquinas secretadas. Esta interacción compleja puede verse en el capítulo 8, figura 8-6, D.

presentadoras de antígeno mucho más eficaces que los macrófagos, que deben fagocitar cualquier material extraño que encuentren por el camino. Esto resulta especialmente efectivo en un animal sensibilizado, en el que un gran número de linfocitos B pueden unirse a un antígeno específico. Por tanto, los linfocitos B pueden activar a los linfocitos Th con el 0,1% de la concentración del antígeno que necesitarían las células presentadoras de antígeno inespecíficas, como los macrófagos.

Secreción de citoquinas

Los linfocitos Th2 secretan varias citoquinas que inician la activación y diferenciación del linfocito B, entre las que destacan por su importancia la interleuquina-4 (IL-4), IL-5, IL-6 e IL-13.

La IL-4 es producida por los linfocitos Th2 activados, mastocitos y basófilos activados. Esta citoquina estimula el crecimiento y diferenciación de los linfocitos B, y también aumenta la expresión de las moléculas de clase II del CMH y de los receptores Fc en estas células. La IL-4 también induce en los linfocitos B el cambio de isotipo en la síntesis de inmunoglobulinas estimulando, por ejemplo, la producción de IgE (tabla 13-1). La acción de IL-4 es neutralizada por el interferón- γ (IFN- γ), que inhibe la proliferación de los linfocitos B y la síntesis de IgE.

La IL-5 actúa sobre los linfocitos B activados promoviendo su diferenciación en células plasmáticas. Esta citoquina estimula la producción de IgM e IgG y aumenta la producción de IgE inducida por IL-4 y, de forma selectiva,

Tabla 13-1

Inmunoglobulinas producidas por los linfocitos B en presencia de clones de linfocitos T colaboradores específicos de antígeno, del tipo Th1 y Th2, en ratones

Clase	Linfocitos Th1 (ng/ml)	Linfocitos Th2 (ng/ml)
IgG1	<8	21.600
IgG2a	14	39
IgG2b	<8	189
IgG3	<8	354
IgM	248	98.000
IgA	<1	484
IgE	<1	187

Adaptada de Coffmann RL y cols.: *Immunol Rev* 102:5, 1988.

estimula la producción de IgA en los linfocitos B de la mucosa intestinal.

La IL-13 tiene actividades biológicas similares a las de IL-4, ya que actúa a través de un receptor (CD213) que comparte una cadena α común con el IL-4R. Esta citoquina tiene efectos similares a IL-4 sobre los linfocitos B, estimulando su proliferación e incrementando la secreción de inmunoglobulinas. La IL-13 es necesaria para la inducción óptima de IgE, especialmente si la concentración de IL-4 es baja o nula.

La IL-6 es necesaria para la diferenciación final de los linfocitos B activados en células plasmáticas y actúa junto con IL-5 para inducir la producción de IgA y con IL-1 para promover la producción de IgM.

CD40 y CD154

Las citoquinas solas no pueden activar completamente a los linfocitos B. La coestimulación adecuada del linfocito B también requiere las interacciones célula-célula que se producen a través de la sinapsis por pares de receptores, tales como CD40 y CD154. La molécula de coestimulación CD40 se expresa en linfocitos B en reposo, mientras que su ligando CD154 se expresa en linfocitos T colaboradores activados. La interacción de CD40 con CD154 es necesaria para que el linfocito B comience su ciclo celular y regule positivamente la expresión de los receptores de IL-4 y de IL-5 (figs. 13-8 y 13-9). Las señales procedentes de CD40 actúan sinérgicamente con IL-4 e IL-5 para dirigir la activación del linfocito B, el desarrollo de las células de memoria y el cambio de clase de inmunoglobulina. Además de la interacción CD40 : CD154, el CD28 del linfocito T también debe interactuar con el CD86 del linfocito B para que la coestimulación tenga lugar.

El complejo CD21/CD19

Para responder completamente al antígeno, los linfocitos B también deben recibir señales transmitidas a través del complejo CD21-CD19 de la superficie del linfocito. CD21 es un receptor del complemento (CR2) que puede unirse a su ligando, C3. CD19 es un componente de señalización. Si una molécula de antígeno ha fijado C3, este se une a CD21

y se transmite una señal vía CD19, al BCR (fig. 13-10). Las señales generadas por cada receptor actúan de forma sinérgica de modo que la estimulación tanto del BCR como del complejo CD19/CD21 hacen disminuir el umbral de activación del linfocito B unas 100 veces. La importancia del complemento en la estimulación se acentúa por la observación de que ratones deficientes en algunos compo-

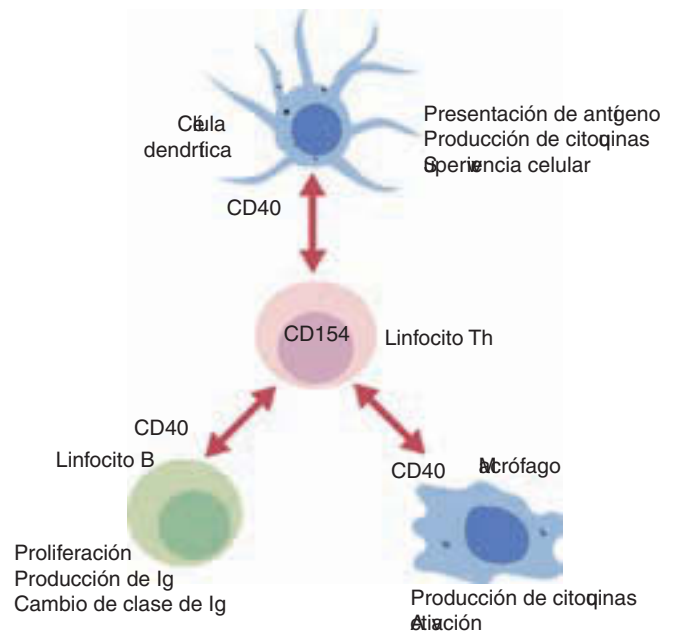


FIGURA 13-9 ■ CD40 y CD154 participan en el diálogo entre el linfocito T colaborador y las células presentadoras de antígeno profesionales. Como resultado, ambos tipos de células son estimuladas. En el caso de los linfocitos B, la estimulación mediada por el linfocito T colaborador les permite proliferar y producir inmunoglobulinas.

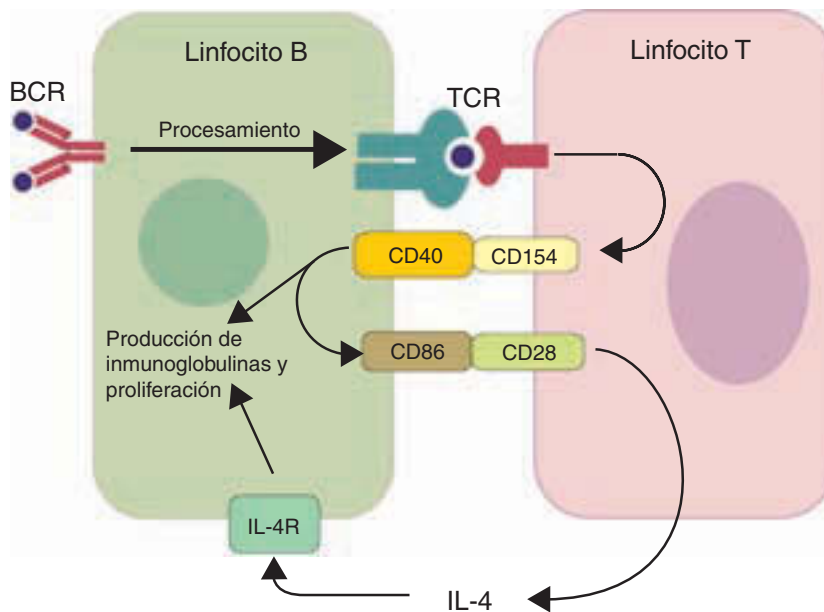


FIGURA 13-8 ■ Secuencia de acontecimientos que suceden cuando un linfocito B procesador de antígeno interactúa con un linfocito T colaborador. Durante la respuesta inmune primaria, el antígeno es procesado por una célula dendrítica y presentado al linfocito T colaborador. Durante la respuesta inmune secundaria, el linfocito B puede actuar como una célula presentadora de antígeno. Los coestimuladores como CD154 y CD28 se emparejan gradualmente para estimular la secreción de interleuquina-4 (IL-4) por el linfocito T colaborador y la síntesis de IL-4R por el linfocito B.

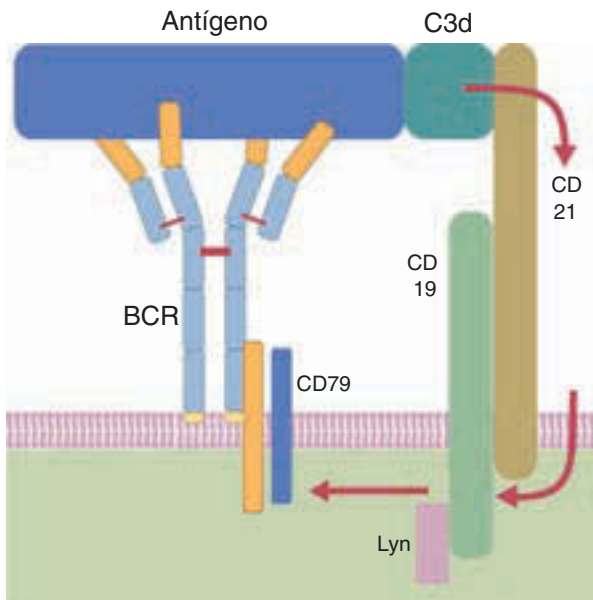


FIGURA 13-10 ■ Estimulación del linfocito B a través del complejo CD21/CD19. CD21 se une al componente C3d sobre el antígeno. La señalización a través de CD19 genera una fuerte señal de coestimulación que aumenta las respuestas del linfocito B.

nentes del complemento (C3, C4 o CR2) no pueden desarrollar una respuesta de anticuerpos efectiva para los antígenos T-dependientes.

El receptor Fc del linfocito B, FcγRIIb, es un regulador negativo de la función del linfocito B. Cuando una molécula de IgG se une al Fc del linfocito B y se entrecruza con un BCR a través del antígeno, se inhibe la formación de anticuerpos. Esto tiene consecuencias prácticas importantes cuando se vacunan animales jóvenes (v. cap. 18).

TLR y PAMP

Aunque la estimulación del BCR y de los linfocitos T colaboradores activan la división inicial del linfocito B, estos estímulos no pueden inducir una respuesta sostenida en el linfocito B. Para ello se requiere la estimulación de receptores de tipo Toll (TLR).

Los TLR desempeñan un papel clave en la estimulación de respuestas inmunes adquiridas. Por ejemplo, los lechones recién nacidos libres de gérmenes no pueden responder de forma eficaz a los antígenos a menos que sean primero colonizados por bacterias. La señalización a través de TLR4 facilita la maduración de los precursores de los linfocitos B, mientras que la señalización a través de TLR2 parece retrasar su desarrollo. Los análisis muestran que los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como el muramil dipéptido, lipopolisacáridos y oligonucleótidos CpG, tanto de forma individual como colectivamente, pueden inducir respuestas mediadas por anticuerpos, y que algunas combinaciones pueden inducir el cambio de clase de inmunoglobulina.

Además, para facilitar el desarrollo del sistema de linfocitos B neonatales, los TLR también promueven las respuestas del linfocito B a los antígenos cuando se exponen

a los PAMP. De hecho, la activación completa de los linfocitos B requiere la activación de sus TLR. Los ligandos que estimulan a los linfocitos B incluyen flagelinas, lipopolisacáridos y CpG DNA. La activación de TLR4 aumenta la presentación de antígeno por el linfocito B, facilita la formación del centro germinal y es necesaria para la producción óptima de anticuerpos frente a los antígenos T dependientes (al menos para algunas subclases de IgG). Esta respuesta es inhibida por la presencia de TLR2. La señalización de los TLR en los linfocitos B de memoria aumenta la producción de anticuerpos. La estimulación del TLR no parece ser necesaria para la producción de IgA e IgE. Así, la señalización del TLR puede sustituir en parte al linfocito T colaborador, lo que explica por qué la producción de anticuerpos todavía ocurre en pacientes de SIDA, a pesar de carecer de linfocitos T. La molécula adaptadora MyD88 es necesaria para la señalización del TLR, ya que en ratones, MyD88 bloquea la producción de IgM, IgG1, y la de IgG2c se afecta significativamente. Este bloqueo no tiene ningún efecto directo aparente sobre la producción de IgG3, IgA o IgE. El bloqueo de TLR4 en ratones también produce menores respuestas de IgM. Esto además demuestra el solapamiento entre la respuesta de los sistemas innato y adquirido.

LA RESPUESTA DEL LINFOCITO B

La unión del antígeno al BCR, especialmente si dos receptores están entrecruzados, deja al descubierto a los ITAM, desencadena la activación de varias tirosín-quinasas diferentes y da lugar a la fosforilación de una fosfolipasa C y posiblemente una proteína-G (fig. 13-11). Al igual que en el caso del TCR, estas reacciones son dinámicamente reguladas por las CD45 tirosín-fosfatasa. Como consecuencia de la hidrólisis del fosfatidil inositol y la movilización del calcio, se activa una proteína-quinasa C y calcineurina produciéndose la activación de los factores de transcripción fos y myc.

La señal de diferenciación

Al igual que el TCR, es probable que el BCR produzca una señal modulable y como resultado, desencadena respuestas biológicas que varían en función de las características del antígeno y la cantidad de coestimulación recibida. Así, la afinidad del receptor puede influir en la proliferación del linfocito B y en la secreción de anticuerpos. Por otro lado, el grado de ocupación del receptor influye en la expresión de moléculas del CMH II en la membrana celular y en la transducción de señales. El cambio en la clase de inmunoglobulina sintetizada dependerá de si el linfocito B se expone a las citoquinas de Th1 o de Th2.

Ciertos antígenos pueden provocar la formación de anticuerpos en ausencia de linfocitos T colaboradores. Estos antígenos, llamados T-independientes, son normalmente polímeros repetitivos simples (y PAMP), como el lipopolisacárido de *Escherichia coli*, la flagelina polimerizada de las salmonelas y el polisacárido neumocócico.

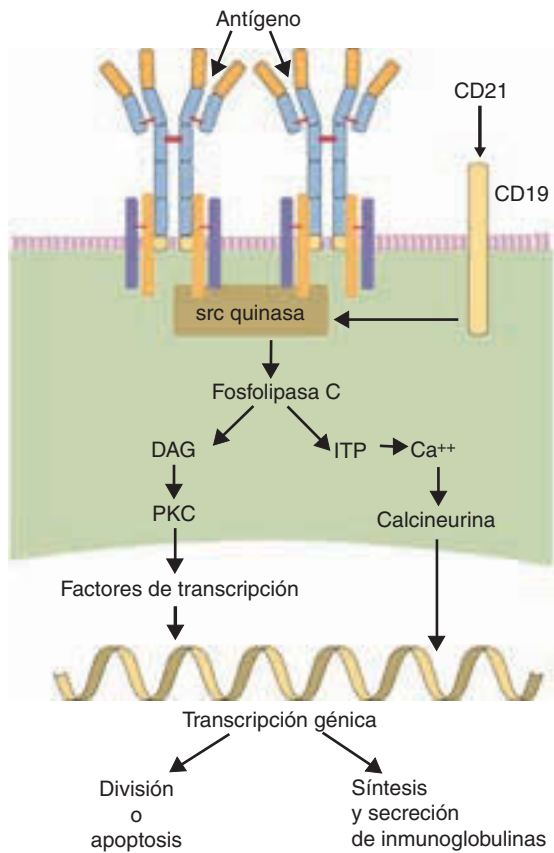


FIGURA 13-11 ■ La transducción de señales por dos BCR entrecruzados activa a los linfocitos B, promoviendo su división celular, su diferenciación y la síntesis de inmunoglobulinas.

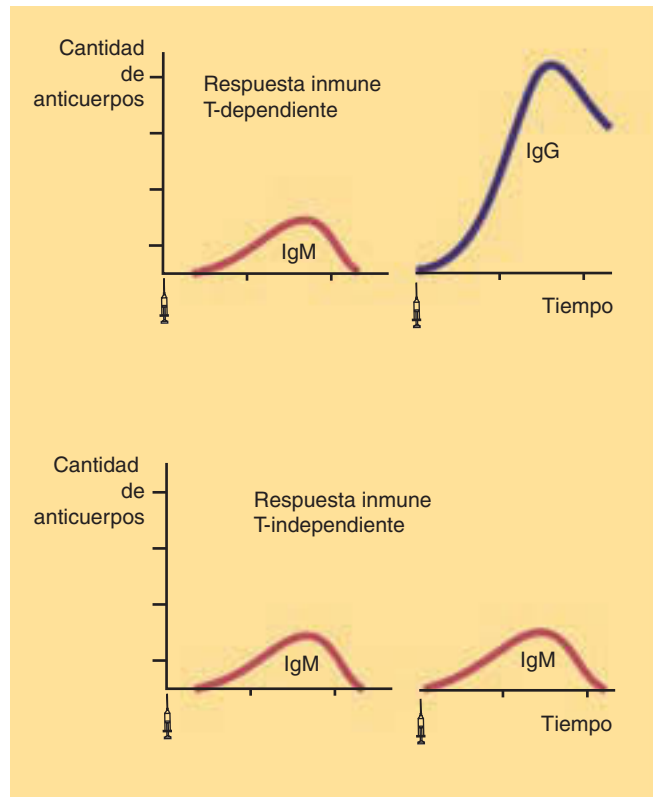


FIGURA 13-12 ■ Diferencias durante el transcurso de la respuesta humoral frente a antígenos T-dependientes y T-independientes. Los antígenos T-independientes no pueden inducir el cambio de clase de la inmunoglobulina, ni memoria inmunológica en la respuesta secundaria mediada por anticuerpos.

Estos antígenos T-independientes se unen directamente a los TLR del linfocito B y producen el entrecruzamiento de varios BCR, proporcionando una señal suficiente para la proliferación del linfocito B. Los antígenos T-independientes se caracterizan por inducir respuestas, únicamente de IgM y por no generar células de memoria (fig. 13-12), debido a que, al no depender de la coestimulación de los linfocitos T, no se produce la variación de isotipo.

En este punto, es importante señalar que el BCR tiene la misma capacidad de ligar antígeno que las moléculas de anticuerpo, por lo que pueden unirse a moléculas antigénicas intactas, libres en solución. Esto es muy distinto de lo que sucede en los receptores T α/β que pueden ligar y reaccionar solo frente a un antígeno procesado y unido a una molécula del CMH (fig. 13-13). Esta diferencia entre los linfocitos B y T en su capacidad de reconocer al antígeno es importante, ya que explica por qué los linfocitos B pueden responder a una mayor variedad de antígenos que los linfocitos T.

De modo similar, los anticuerpos se dirigen no frente a productos de degradación antigénica, sino frente a moléculas de antígeno intactas, por lo que las interacciones antígeno-anticuerpo dependen, normalmente, del mantenimiento de la conformación tridimensional del antígeno. Un buen ejemplo de esto se observa en el toxoide tetánico: los anticuerpos originados frente a la molécula intacta solo se unen a esta y son incapaces de unirse a los frag-

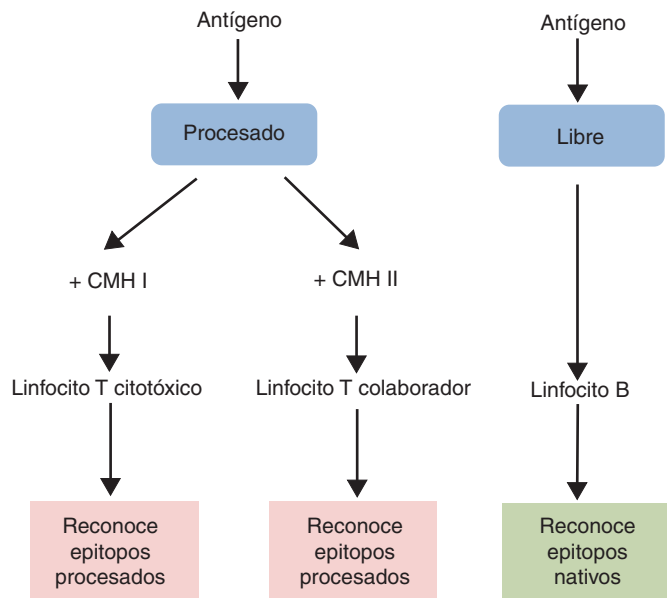


FIGURA 13-13 ■ Los receptores de antígeno de los linfocitos B (BCR) y T (TCR) reconocen al antígeno de un modo muy diferente. Así, el BCR puede unir antígeno libre o soluble, mientras que el TCR puede reconocer únicamente antígenos procesados y presentados junto con una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

mentos proteolíticos como los que se generarían tras su procesamiento por el macrófago.

■ RESPUESTAS CELULARES

Cuando un antígeno entra en el organismo puede estimular al linfocito B solo a través de sus receptores específicos. El término clonotipo describe a un clon de linfocitos B con un BCR capaz de reaccionar frente a un único epitopo. Un animal recién nacido solo posee un número limitado de clonotipos diferentes, pero este número aumenta conforme el animal madura, como resultado de la utilización de grupos alternativos de genes V y de la hipermutación somática en estos genes (v. cap. 15). En un animal adulto el número de linfocitos B de un clonotipo determinado varía como resultado de su exposición a los diferentes antígenos a lo largo de la vida. Por tanto, con los años, los clonotipos más utilizados se expandirán. Para algunos antígenos poco frecuentes podría haber hasta 10 células reactivas en el bazo o en la médula ósea, para otros antígenos más comunes, podría haber hasta 10^4 células reactivas.

En ratones, y probablemente en la mayoría de los mamíferos, cada linfocito B en reposo lleva tanto IgM como IgD en sus BCR de superficie, con cerca de 10 veces más moléculas de IgD que de IgM. Estos linfocitos B no sensibilizados (vírgenes) pueden secretar una pequeña cantidad de IgM monomérica. Cuando el antígeno se une al BCR en presencia de linfocitos T colaboradores y con la coestimulación apropiada, se generan señales que dan como resultado un incremento de IgM, BCR y moléculas de clase II del CMH, así como de receptores para las citoquinas IL-4, IL-5, IL-6, factor de necrosis tumoral α y factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Estas señales inician un proceso que da como resultado la división del linfocito B.

Un linfocito B estimulado de manera apropiada, crecerá y se dividirá varias veces. Algunas de las células de su progenie se diferenciarán, desarrollando un retículo endoplásmico rugoso, aumentando su tasa de síntesis y comenzando a secretar grandes cantidades de inmunoglobulinas. A los pocos días la célula cambia la producción de IgM a otra clase de inmunoglobulina. Esta conmutación de clase ocurre mientras el linfocito B está en el centro germinal, y da lugar a la producción de IgG, IgA o IgE. El cambio de clase resulta de la delección de genes de la cadena pesada no deseados y la unión de los genes de la región variable a los genes adyacentes disponibles de las cadenas pesadas (v. cap. 14). La especificidad de los anticuerpos producidos permanece inalterable. El cambio de clase está controlado por IL-4, IFN- γ y TGF- β . Así, la IL-4 de los linfocitos Th2 dirige a los linfocitos B de ratón para que produzcan IgG1 e IgE, mientras que en los linfocitos B humanos dirige la producción de IgG4 e IgE (v. tabla 13-1). La IL-4 por sí sola es insuficiente para provocar el cambio de clase de inmunoglobulina y se requieren señales adicionales para completar el proceso, que en los seres humanos se obtienen a través de la interacción de CD40 con CD154.

El IFN- γ producido por los linfocitos Th1 estimula un cambio a IgG2a e IgG3 en linfocitos B de ratones y suprime de forma eficaz los efectos de la IL-4.

■ CÉLULAS PLASMÁTICAS

Las células plasmáticas se desarrollan a partir de los linfocitos B activados por el antígeno (fig. 13-14). Las células que estructuralmente son intermedias entre los linfocitos y las células plasmáticas (plasmablastos), pueden identificarse en la corteza y paracorteza de los nódulos linfáticos y en la zona marginal del bazo. Las células plasmáticas totalmente desarrolladas emigran de estas áreas y se distribuyen por todo el organismo, concentrándose en grandes cantidades en el bazo, en la médula de los nódulos linfáticos y en la médula ósea.

Las células plasmáticas son células ovoides de 8 a 9 μm de diámetro (fig. 13-15). Poseen un núcleo redondo y excéntrico con una distribución desigual de la cromatina, de manera que puede recordar a la esfera de un reloj o la rueda de un carro. Las células plasmáticas tienen un citoplasma abundante y rico en retículo endoplásmico rugoso que se tiñe intensamente con colorantes básicos y pironina. Poseen un gran aparato de Golgi que se tiñe de color pálido (figs. 13-16 y 13-17). Las células plasmáticas pueden

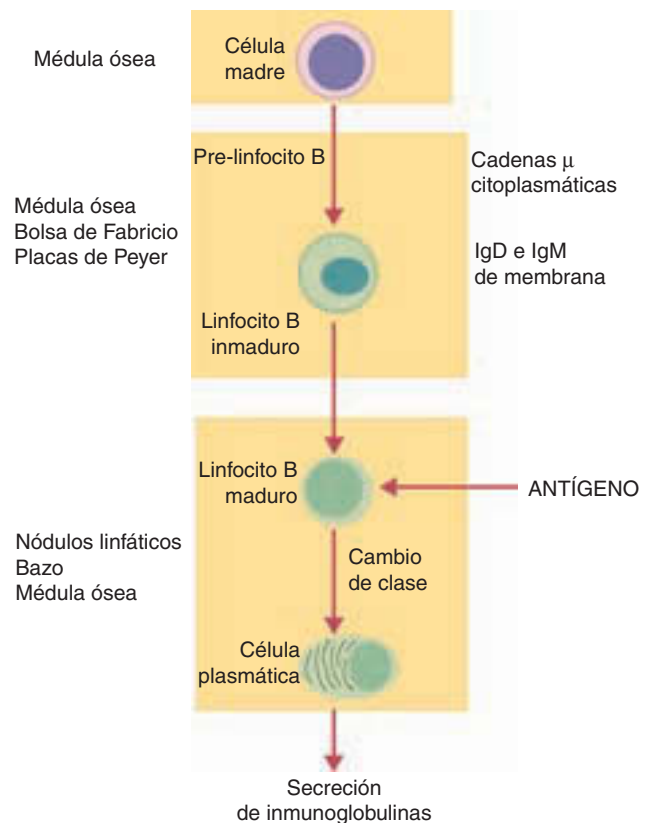


FIGURA 13-14 ■ Los linfocitos B se originan en la médula ósea y pasan por una serie de etapas de diferenciación antes de convertirse en células capaces de responder al antígeno. Cuando los linfocitos B reaccionan frente a un antígeno, responden mediante la división y diferenciación celular de su progenie en células plasmáticas.

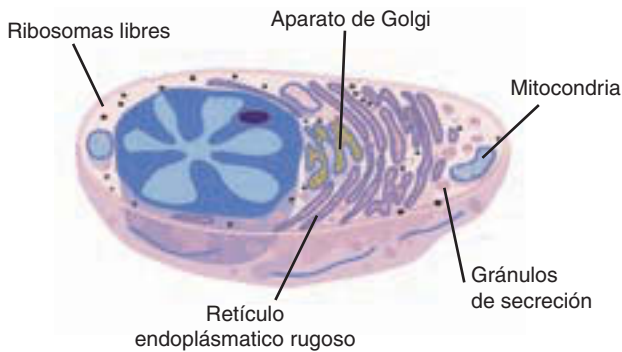


FIGURA 13-15 ■ Estructura de una célula plasmática típica. La existencia de un retículo endoplásmico rugoso grande es típico de una célula dedicada a la producción de grandes cantidades de inmunoglobulina.

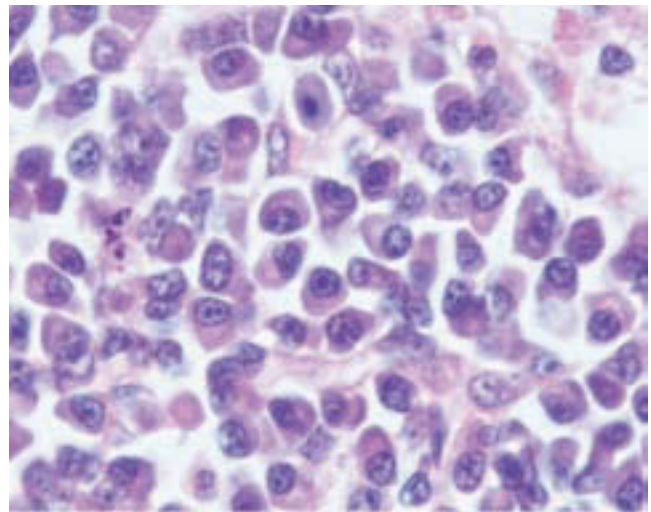


FIGURA 13-17 ■ Células plasmáticas en la médula de un nódulo linfático de un perro. Sus citoplasmas son ricos en ribosomas, por lo que se tiñen intensamente con pironina, adoptando una apariencia de color rojo oscuro. Aumento $\times 450$. (Fotografía procedente de una muestra amablemente cedida por los Dres. N. McArthur y L.C. Abbott.)

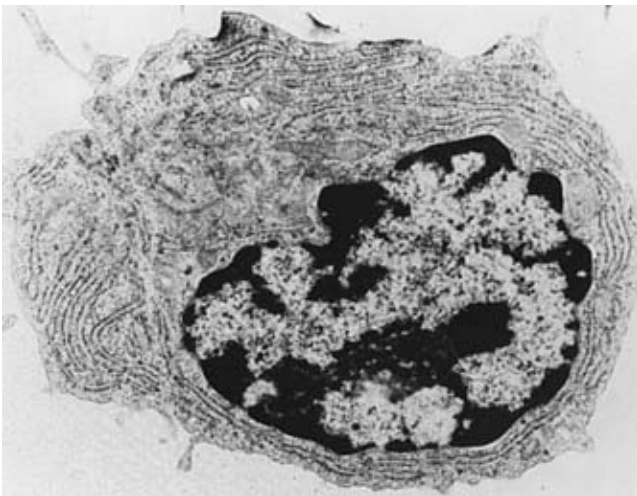


FIGURA 13-16 ■ Fotografía al microscopio electrónico de transmisión de una célula plasmática de un conejo. (Por cortesía del Dr. S. Linthicum.)

producir y secretar hasta 10.000 moléculas de inmunoglobulinas por segundo. Las inmunoglobulinas producidas por una célula plasmática tienen idéntica especificidad antigénica a los BCR de su linfocito B progenitor.

CÉLULAS DE MEMORIA

Una razón por la que la respuesta inmune primaria finaliza es simplemente porque los linfocitos B reactivos y las células plasmáticas son eliminadas por apoptosis. Sin embargo, si todas las células mueren no se podría desarrollar la memoria inmunológica, por lo que resulta evidente que algunos linfocitos B deben sobrevivir como células de memoria. Los linfocitos B son activados por el antígeno y los linfocitos T colaboradores en la paracorteza de los nódulos linfáticos. La mayoría de estos linfocitos B se diferencian en células plasmáticas y emigran a la médula ósea, pero algunos linfocitos, precursores de las células de memoria, permanecen en la corteza, proliferan y forman centros germinales. Estas células permanecen en el centro

germinal bajo la influencia de señales de programación y rescate. Así, las células de memoria son primero examinadas por su capacidad de unirse al antígeno. Esto induce la expresión de CD154 en los linfocitos T cercanos, lo que a su vez facilita la supervivencia de los linfocitos B de memoria y promueve la expresión de *bcl-2*. El producto de este gen (*Bcl-2*) protege al linfocito B de la apoptosis y permite su diferenciación en células de memoria (v. cap. 16).

Las células de memoria forman una reserva de células sensibles al antígeno que se requerirán en posteriores exposiciones al mismo antígeno. Probablemente hay varios tipos de células de memoria. Una población consiste en células en reposo pequeñas con IgG en su BCR. Estas células, a diferencia de las células plasmáticas, no tienen una morfología característica pero se parecen a otros linfocitos. Su supervivencia prolongada no depende del contacto con el antígeno. Al entrar en contacto con el antígeno, estas células proliferan y se diferencian en células plasmáticas sin sufrir otra mutación. Se ha estimado que en una respuesta inmune secundaria, la expansión clonal de las células B de memoria es entre ocho y diez veces mayor que la de las células plasmáticas en la respuesta inmune primaria. Un segundo tipo de población de células de memoria consiste en células grandes, que se dividen y con IgM en su BCR. Estas células persisten dentro de los centros germinales, donde su continua supervivencia depende de su exposición al antígeno en las células dendríticas foliculares. En los seres humanos, los niveles de células B de memoria parecen estar estabilizados hasta 60 años tras la vacunación, indicando que se encuentran bajo el control de mecanismos homeostáticos muy eficaces.

Una característica de las células de memoria es que producen anticuerpos de forma prolongada varios meses o años después de la inmunización. Así, los gatos inmunizados con virus de la panleucopenia inactivados continuarán produciendo anticuerpos a bajas concentraciones durante

varios años. Se cree que la fuente de estos anticuerpos son células plasmáticas de vida larga estimuladas para secretar anticuerpos por la exposición a PAMP y en presencia de un linfocito T colaborador. Existen al menos dos poblaciones de células plasmáticas: una población de vida corta que sobrevive entre 1 y 2 semanas y produce grandes cantidades de anticuerpos poco tiempo después de la exposición al antígeno, y una población de vida larga que puede sobrevivir durante meses o años (quizá hasta décadas en los seres humanos). En los seres humanos estas células plasmáticas tienen una vida media de 8 a 15 años, de modo que producen anticuerpos durante años después de la inmunización, proporcionando una inmunidad inmediata a los patógenos microbianos. Las células plasmáticas de vida corta se localizan en el bazo y los nódulos linfáticos inmediatamente después de la inmunización, y las de vida larga se acumulan en la médula ósea. Estas células plasmáticas de vida larga probablemente se desarrollen a partir de una población de células B de memoria que se autorregeneran, viven durante largo tiempo y se dividen muy lentamente. Estas células B de memoria necesitan BCR funcionales para sobrevivir, sugiriendo que la unión constante de antígeno de baja afinidad las mantiene con vida.

Cuando se administra una segunda dosis de antígeno a un animal ya sensibilizado, aparecen grandes cantidades de células B de memoria, que responden de la manera descrita previamente para los linfocitos B sensibles al antígeno (fig. 13-18). Como resultado, la respuesta inmune secundaria es mucho mayor en duración e intensidad que la respuesta inmune primaria: el período de retardo se acorta ya que se producen más anticuerpos que pueden ser detectados antes, y también se produce IgG mayoritariamente, en lugar de la IgM característica de la respuesta primaria.

CENTROS GERMINALES

Como se ha descrito en el capítulo 10, el desarrollo de los centros germinales en los nódulos linfáticos y el bazo transcurre de forma paralela al desarrollo de células de memoria. Estos centros germinales son sitios donde tienen lugar la proliferación celular dirigida por el antígeno, la hipermutación somática y la selección negativa y positiva de las poblaciones de linfocitos B (fig. 13-19). Los linfocitos B estimulados por el antígeno y los linfocitos T colaboradores migran al centro germinal aproximadamente a los 6 días del comienzo de la respuesta y aquí se dividen rápidamente. Estas múltiples divisiones celulares confieren la apariencia pálida que se observa en los cortes histológicos del centro germinal. Durante esta rápida división del linfocito B, los genes de la región V del BCR experimentan mutaciones con una tasa de aproximadamente una mutación por división. Esta mutación somática genera grandes cantidades de linfocitos B con BCR distintos que difieren del de la célula parental. Una vez que estas células se han expandido clonalmente, proceso que dura entre 10 a 20 días, migran a la periferia del centro germinal donde se encuentran con el antígeno transportado por las células dendríticas (las células dendríticas foliculares de los centros germinales capturan el antígeno muy eficazmente). Debido a las mutaciones, algunos de los linfocitos B del centro germinal se unen al antígeno con mayor afinidad, pero muchos, quizá la gran mayoría, se ligan al antígeno débilmente. Si la mutación ha dado lugar a una mayor afinidad del BCR por el antígeno, los linfocitos B con estos receptores se dividirán y posteriormente abandonarán el centro germinal para formar tanto células plasmáticas como células de memoria. Sin embargo, la mayoría de los

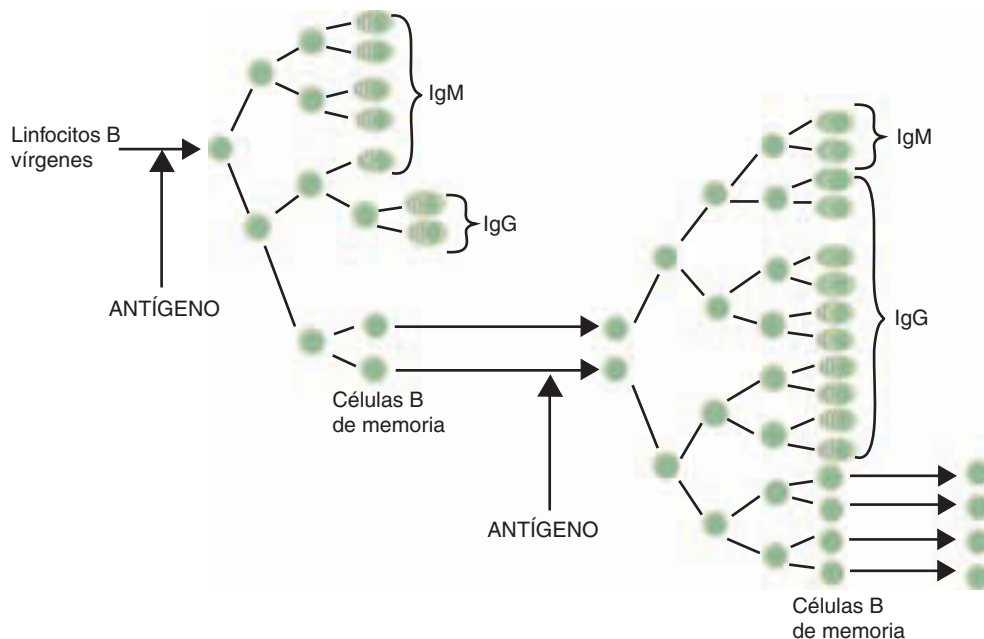


FIGURA 13-18 ■ Desarrollo cronológico de la respuesta del linfocito B y de los acontecimientos que concurren. Obsérvese que durante la respuesta inmune primaria se sintetiza cierta cantidad de IgG, mientras que una pequeña cantidad de IgM se sintetiza en la respuesta inmune secundaria.

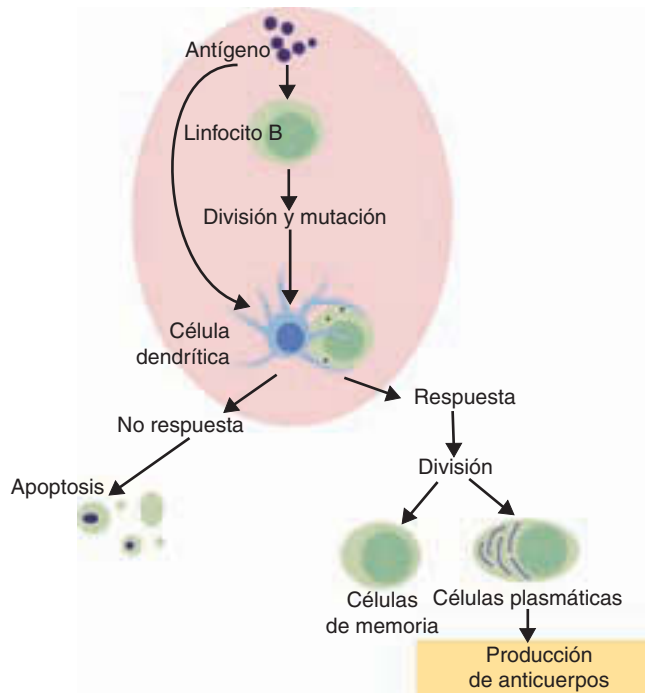


FIGURA 13-19 ■ En el centro germinal los linfocitos B experimentan la mutación somática como respuesta al antígeno presentado por las células dendríticas. Si la mutación ha dado lugar a una unión más fuerte con el antígeno, entonces estos linfocitos B serán estimulados para seguir dividiéndose. Si por el contrario la mutación reduce su capacidad para ligar el antígeno sufrirán apoptosis.

BCR mutados muestran una menor unión al antígeno, por lo que sufren apoptosis y sus restos celulares son eliminados por los macrófagos. Por tanto, la población de linfocitos B que resulta de un centro germinal es muy diferente de la población de células que entran en él. Además de la mutación de los genes de las regiones V, en los centros germinales los BCR experimentan la conmutación de clase de inmunoglobulina.

Subpoblaciones de linfocitos B

Existen dos subpoblaciones distintas de linfocitos B que se desarrollan a partir de células madres precursoras diferentes, y que se denominan linfocitos B1 y B2. Los linfocitos B2 son linfocitos B convencionales que constituyen el eje central de las respuestas del sistema inmune humoral que se tratan en este capítulo y a lo largo de todo el libro. Estos linfocitos B aparecen tarde en la vida neonatal, son la población predominante en la médula ósea de los animales adultos y en la mayoría de los organismos producen IgG.

Los linfocitos B1 se han identificado en seres humanos, ratones, conejos, cobayas, cerdos, ovejas y bóvidos. Muchas de las células productoras de IgA en el intestino se originan a partir de linfocitos B1 que, a su vez, se originan a partir de células madre en el hígado fetal o el epiplón, pero no en la médula ósea. En ratones hay dos subpoblaciones de linfocitos B1, denominadas B1a y B1b. Los linfocitos B1a se desarrollan exclusivamente en los animales

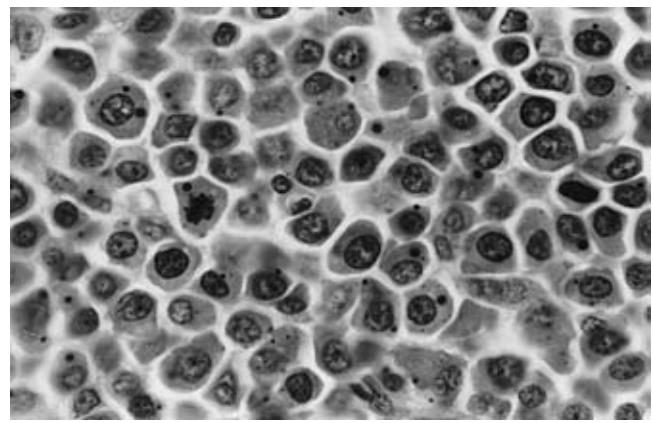


FIGURA 13-20 ■ Corte de una masa tumoral de mieloma de un perro. Aumento x900. Las células son claramente células plasmáticas. (Fotografía procedente de una muestra amablemente cedida por el Dr. R. G. Thompson.)

neonatos, tienen capacidad de autorenovación y son los responsables de la producción de los anticuerpos IgM «naturales» del suero, que participan en la inmunidad innata. Los linfocitos B1a expresan CD5, una molécula de adhesión y funciones de receptor (CD5 es el receptor de CD72). Reconocen moléculas bacterianas comunes, así como otras moléculas, como fosforil colina, fosfatidil colina, inmunoglobulinas y ADN, y producen anticuerpos de una manera T-independiente. Los linfocitos B1a también difieren de los linfocitos B2 convencionales en que se localizan en la cavidad peritoneal y pleural de los roedores y tienen el potencial de autorrenovación. Los linfocitos B1b se distinguen de los linfocitos B1a porque carecen de CD5, se producen a lo largo de la vida adulta y actúan en la protección frente a parásitos y bacterias.

Muchas de las células que producen IgA en el intestino se originan a partir de linfocitos B1. Estos linfocitos se han identificado en seres humanos, ratones, conejos, cobayas, cerdos, ovejas y vacas.

MIELOMAS

La transformación maligna de un solo linfocito B puede originar el desarrollo de un clon de células tumorales productoras de inmunoglobulinas. La estructura de estas células varía pero normalmente se las reconoce como células plasmáticas (fig. 13-20). Los tumores de células plasmáticas se denominan mielomas o plasmacitomas. Debido a que los mielomas se originan de una sola célula o clon precursor, secretan una inmunoglobulina homogénea, denominada proteína de mieloma. En una electroforesis de las proteínas séricas, esta proteína de mieloma aparece como un pico marcado, bien definido, que se conoce como gammapatía monoclonal (fig. 13-21).

Las proteínas del mieloma pueden pertenecer a cualquier clase de inmunoglobulina. Por ejemplo, se han descrito mielomas de IgG, IgA e IgM en el perro, y en los seres humanos, además de los mielomas de las principales cla-

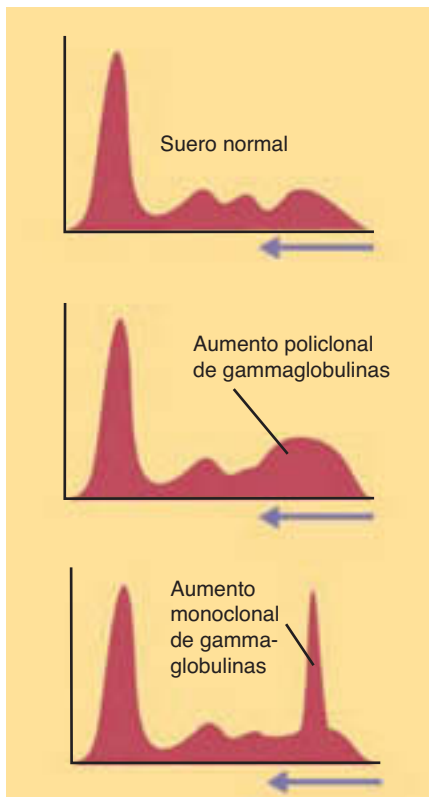


FIGURA 13-21 ■ Patrones electroforéticos de suero que muestran el patrón de proteínas normales y el característico de una gammapatía monoclonal y policlonal. El pico de anticuerpos monoclonales refleja la producción de grandes cantidades de inmunoglobulinas iguales. Las gammapatías monoclonales normalmente se deben a la presencia de un mieloma. La flecha indica la dirección de la migración de las proteínas.

ses de inmunoglobulinas, se han descrito casos raros de mielomas de IgD e IgE. La prevalencia de las diversas clases de inmunoglobulinas en las proteínas del mieloma se correlaciona bien con sus cantidades relativas en el suero normal, indicando que el tumor surge como resultado de una mutación al azar en un único linfocito B. La enfermedad de las cadenas ligeras es un mieloma en el que solo se producen las cadenas ligeras, o su producción está en exceso con respecto a la de las cadenas pesadas. Del mismo modo, existe una forma muy rara de mieloma en la que solo se producen los fragmentos Fc, que erróneamente se denomina enfermedad de las cadenas pesadas.

Se han descrito mielomas en los humanos, ratones, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, hurones y conejos. Los mielomas representan menos del 1% de todos los tumores caninos, y son considerablemente raros en otras especies de animales domésticos. La presentación clínica de mielomas es muy variable y varía entre las distintas especies, aunque existen varias manifestaciones básicas: desórdenes hemorrágicos, hiperviscosidad, fallo renal e hipercalcemia. Otros síntomas que pueden aparecer son: letargia, infecciones recurrentes, anemia, cojera, fractura de huesos y síntomas neurológicos que incluyen demencia y neuropatía periférica. La manifestación clínica más común en los perros es una excesiva hemorragia que apa-



FIGURA 13-22 ■ Radiografía de un perro que muestra áreas radiolúcidas en las que el hueso se ha erosionado por la presencia de un mieloma. (Por cortesía de la Dra. Claudia Barton.)

rece como resultado de una trombocitopenia y de la pérdida de los componentes de coagulación, ya que estos se unen a las proteínas del mieloma. La presencia en el suero de cantidades excepcionalmente elevadas de inmunoglobulinas produce el síndrome de hiperviscosidad, que es especialmente grave en animales con mielomas IgM (macroglobulinemia). Como resultado del incremento de viscosidad en la sangre, el corazón debe trabajar más y se produce un fallo cardíaco congestivo, retinopatía y trastornos neurológicos. Debido a que las células del mieloma estimulan la actividad de los osteoclastos, la presencia de tumores en la médula ósea puede originar una grave destrucción del hueso. Las múltiples lesiones osteolíticas radiolúcidas, que dan como resultado fracturas patológicas y el desarrollo de una osteoporosis difusa pueden verse fácilmente en las radiografías (fig. 13-22). Las cadenas ligeras, al ser relativamente pequeñas, se excretan en la orina pero, desgraciadamente, son tóxicas para las células de los túbulos renales, por lo que pueden causar fallo renal. Estas cadenas ligeras pueden detectarse por electroforesis de la orina concentrada o, en algunos casos, por calentamiento de la orina, ya que las cadenas ligeras precipitan cuando se calientan a 60 °C pero se disuelven de nuevo cuando la temperatura sube a 80 °C. Las proteínas que poseen esta curiosa propiedad se denominan proteínas de Bence-Jones, y su presencia en la orina es indicativa de un mieloma. Se observan en el 40% de los casos en perros. Los mielomas no secretores se diagnostican ocasionalmente en esta especie.

Debido al abrumador compromiso de los recursos inmunes del organismo la producción de células plasmáticas neoplásicas, así como en la renovación del tejido

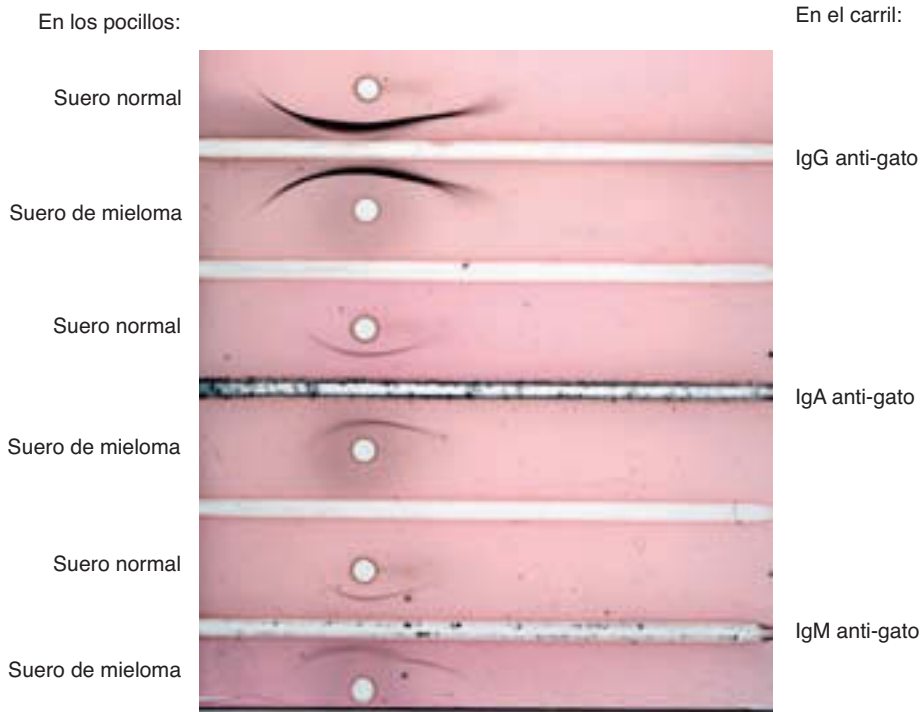


FIGURA 13-23 ■ Inmunolectroforesis del suero de un gato. Obsérvese que la línea de precipitado formada por la reacción entre el suero anti-IgM felina y el suero del mieloma está deformada (*pocillo inferior*). La línea es mucho más gruesa que en el control y forma dos arcos distintos y unidos como consecuencia de la presencia de la proteína IgM monoclonal de mieloma. (Los detalles de esta técnica se pueden consultar en el capítulo 38.) (Por cortesía del Dr. G. Elissalde.)

medular normal por las células tumorales y la retroalimentación negativa inducida por el elevado número de inmunoglobulinas en suero, los animales con mielomas están inmunosuprimidos y anémicos. En los seres humanos, las causas más corrientes de la muerte en pacientes con mieloma son el fallo renal y las infecciones graves.

Los animales con mielomas presentan de manera característica, una gammapatía monoclonal, que se puede identificar por la electroforesis de las proteínas del suero. La clase de inmunoglobulina que participa puede identificarse mediante inmunolectroforesis (fig. 13-23), y puede cuantificarse por inmunodifusión radial (v. cap. 38).

Los animales afectados deberían recibir terapia de mantenimiento para aliviar sus problemas clínicos de forma inmediata: los antibióticos pueden utilizarse en el control de las infecciones secundarias, y se debería realizar un aporte de líquidos a fin de combatir la deshidratación causada por el fallo renal. Los esteroides y los diuréticos son útiles para facilitar la excreción del calcio. La hiperviscosidad del suero puede reducirse mediante plasmáferesis, para eliminar la proteína del mieloma. El tumor en sí mismo, puede tratarse con la quimioterapia adecuada, siendo el fármaco de elección el melfalán, un agente alquilante que a veces se utiliza en asociación con la prednisona. En los casos que no respondan a este tratamiento se puede emplear ciclofosfamida o talidomida.

A veces, en humanos, perros y caballos clínicamente normales puede desarrollarse una gammapatía monoclo-

nal benigna, que no se debe a un mieloma. Estos anticuerpos monoclonales son un hallazgo casual en la electroforesis del suero, y su origen no es claro. Pueden desaparecer de manera espontánea en poco tiempo, o bien persistir durante varios años. En la necropsia de los animales afectados se puede observar un número excepcionalmente elevado de células plasmáticas en los órganos internos.

A diferencia de las gammapatías monoclonales, que normalmente se producen por un mieloma, las gammapatías policlonales aparecen en una amplia variedad de procesos patológicos, caracterizándose por un aumento de todas las inmunoglobulinas como consecuencia de la actividad excesiva de varios clones de células plasmáticas diferentes. El trastorno que más se asemeja a un mieloma es la enfermedad aleutiana del visón (v. cap. 23). Los animales infectados por el virus de esta enfermedad muestran, en la forma progresiva de la enfermedad, una intensa plasmocitosis y una infiltración de linfocitos en varios órganos y tejidos, así como una gammapatía policlonal (en ocasiones monoclonal). Como resultado de los elevados niveles de inmunoglobulinas, los visones afectados sufren un síndrome de hiperviscosidad y presentan una inmunosupresión grave.

Otras causas de gammapatía policlonal son enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la miastenia grave (v. cap. 33), así como ciertas infecciones, como la pancitopenia tropical de los perros producida por *Ehrlichia canis*, la tripanosomosis africana, e infecciones bacterianas cró-

nicas, como piómetra y pioderma. En caballos fuertemente parasitados con *Strongylus vulgaris*, los niveles de IgG3 policlonal aumentan significativamente. La gammapatía policlonal también ocurre en enfermedades víricas, como la peritonitis infecciosa felina y la fiebre porcina africana, y en enfermedades en las que existe daño hepático.

HIBRIDOMAS

En los mielomas, las células plasmáticas se vuelven neoplásicas de una manera enteramente al azar, de modo que las inmunoglobulinas que secretan normalmente no se dirigen contra ningún antígeno de importancia práctica. No obstante, las células de mieloma pueden hacerse crecer en cultivos tisulares, donde sobreviven indefinidamente. La obtención de un sistema capaz de obtener grandes cantidades de inmunoglobulinas específicas, absolutamente puras, frente a un antígeno de interés es de enorme interés. Esto puede realizarse mediante la fusión de una célula plasmática normal, productora del anticuerpo de interés, con una célula de mieloma que tenga capacidad de sobrevivir indefinidamente en cultivo

tisular. La mezcla de células resultante se denomina híbrida.

El primer paso en la producción de un hibridoma consiste en generar células plasmáticas productoras de anticuerpo (fig. 13-24). Esto se hace inmunizando un ratón contra el antígeno de interés y repitiendo el proceso varias veces para asegurar que se consigue una buena respuesta. Entre dos y cuatro días después de la administración del antígeno, se extirpa el bazo y se tritura para disgregar el tejido y extraer las células esplénicas, las cuales se suspenden en medio de cultivo junto con las células de mieloma de ratón cultivadas. Generalmente se utilizan células de mieloma que no secretan inmunoglobulinas, ya que esto simplifica la purificación posterior. A esta mezcla celular se añade polietilén glicol ya que este compuesto induce la fusión de muchas de las células (aunque se necesitan aproximadamente 200.000 células esplénicas de media para formar un híbrido viable con una célula de mieloma). Si la mezcla de células fusionadas se cultiva durante varios días, cualquier célula esplénica no fusionada morirá. Las células del mieloma sobreviven normalmente, pero se eliminan por un mecanismo simple.

Existen tres rutas biosintéticas por las que las células pueden sintetizar nucleótidos y por tanto, ácidos nucleí-

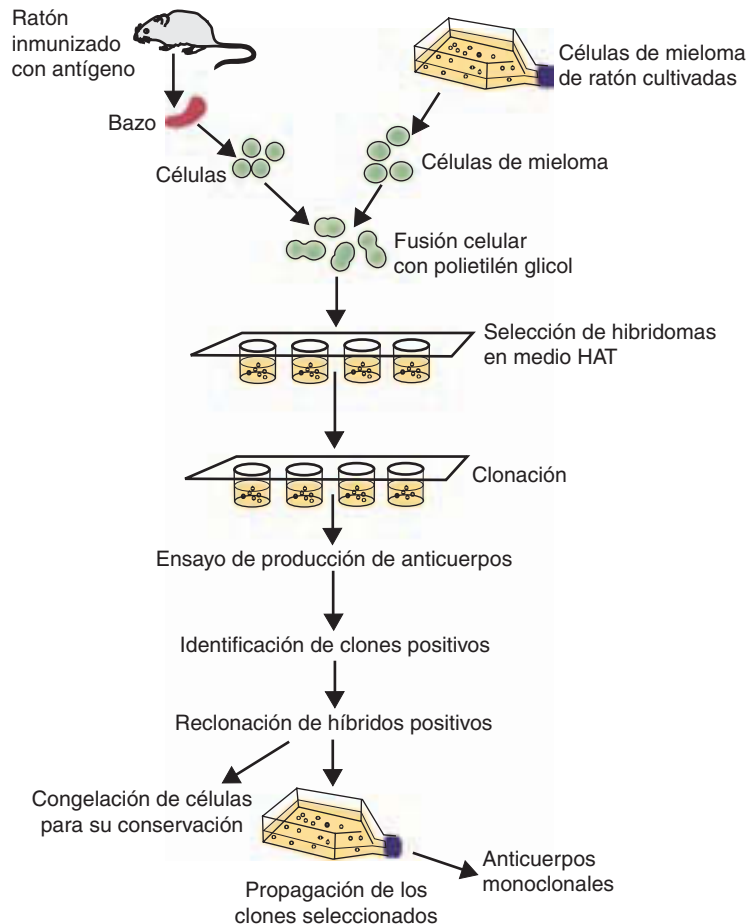


FIGURA 13-24 ■ Diagrama esquemático en el que se muestra el método de producción de anticuerpos monoclonales. Las células plasmáticas productoras de anticuerpos se fusionan con células de mieloma. Las células del hibridoma resultante se cultivan, se clonan y se seleccionan para la producción de anticuerpos frente al antígeno de interés.

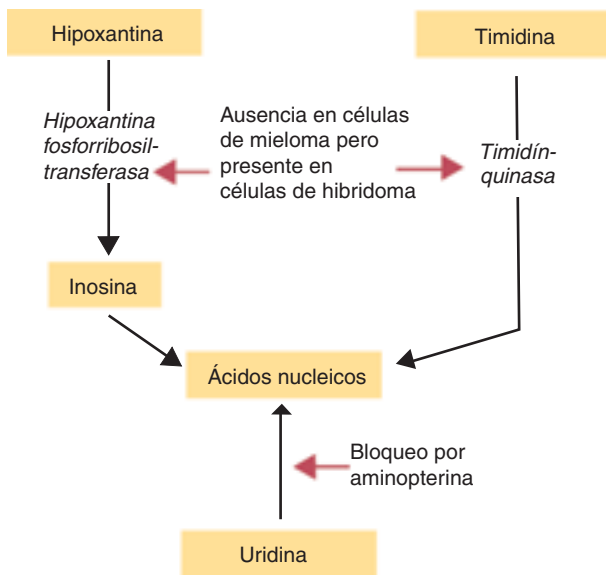


FIGURA 13-25 ■ Rutas de la síntesis de purinas y mecanismo de acción del medio hipoxantina-aminopterina-timidina (medio HAT).

cos. Las células de mieloma se seleccionan de forma que carezcan de dos enzimas: hipoxantina fosforribosil transferasa y timidina quinasa. Así pues, las células de mieloma no pueden utilizar ni la timidina ni la hipoxantina y se ven obligadas a utilizar una ruta biosintética alternativa para convertir la uridina en nucleótidos. La mezcla de células fusionadas se cultiva entonces en un medio que contiene tres compuestos: hipoxantina, aminopterina y timidina (conocido como medio HAT). La aminopterina es un fármaco que impide que las células fabriquen sus propios nucleótidos a partir de la uridina. Dado que las células de mieloma no utilizan ni hipoxantina ni timidina, y que la aminopterina les impide utilizar la ruta alternativa de biosíntesis, no pueden producir ácidos nucleicos y mueren pronto (fig. 13-25), de manera que solo las células híbridas formadas por una célula de mieloma y una célula normal crecerán, puesto que poseen las enzimas críticas. Los hibridomas se dividen rápidamente en el medio HAT, duplicando su número cada 24 a 48 horas. De un bazo de ratón se aíslan aproximadamente, entre 300 y 500 híbridos diferentes como media, aunque no todas fabricarán los anticuerpos de interés.

Cuando una mezcla de células procedente de un experimento de fusión se cultiva en los pocillos de una placa con aproximadamente unas 50.000 células de mieloma por pocillo, es normal obtener un híbrido por cada tres pocillos. Después de cultivarlas durante 2 a 4 semanas, se pueden ver las células en crecimiento, y se puede investigar la presencia de anticuerpos en el líquido sobrenadante. Para esto resulta esencial la utilización de una prueba sensible, como los ensayos de radioinmunoanálisis o de ELISA (v. cap. 38). Los clones que producen el anticuerpo deseado se hacen crecer masivamente en cultivo y se vuelven a clonar para eliminar los híbridos no productores de anticuerpos.

Desgraciadamente, los clones productores de anticuerpos tienden a perder esta habilidad cuando se cultivan durante varios meses, por lo que es habitual obtener grandes cantidades de células de hibridoma y almacenarlas congeladas en pequeñas alícuotas, hasta que se necesite nuevamente cultivarlas a gran escala. De manera alternativa las células del hibridoma pueden inyectarse intraperitonealmente en ratones. Dado que son células tumorales, los hibridomas crecen rápidamente y provocan la efusión de grandes volúmenes de fluido dentro de la cavidad peritoneal del ratón. Este fluido es rico en anticuerpos monoclonales y puede recogerse fácilmente.

Aunque los métodos clásicos de obtención de hibridomas producen solo inmunoglobulinas de ratón, es posible generar anticuerpos monoclonales a partir de células de otras especies de mamíferos. Por ejemplo, se pueden obtener hibridomas bovinos por fusión de linfocitos B bovinos con una línea celular de linfoblastos bovinos cultivados. Sin embargo, generalmente es más fácil obtener hibridomas por fusión de linfocitos B de la especie en estudio con células de mieloma de ratón. Estos xenohibridomas o heterohibridomas se elaboran tal y como se ha descrito anteriormente, pero la fuente de células productoras de anticuerpo es otra distinta del ratón. Así, se pueden obtener xenohibridomas equinos por fusión de linfocitos productores de anticuerpos de bazo de caballo y células de mieloma de ratón. Los hibridomas interespecíficos resultantes pueden secretar anticuerpos monoclonales equinos. Por desgracia, las células de los xenohibridomas son inestables y tienden a perder los cromosomas no murinos tan pronto como se dividen, dando lugar al cese de la síntesis de inmunoglobulinas prematuramente. Se puede conseguir una mejora en la estabilidad cultivando primero las células del xenohibridoma en presencia de 8-azaguanina para seleccionarlas por su sensibilidad a la aminopterina, y utilizar estos xenohibridomas en la fusión con los linfocitos de los animales inmunizados de la especie correcta (fig. 13-26). Los xenohibridomas resultantes pueden ser seleccionados posteriormente y utilizados en una fusión posterior para producir xenohibridomas terciarios.

Los anticuerpos monoclonales se han convertido en la fuente preferida de anticuerpos para muchos análisis inmunológicos, ya que son absolutamente específicos para un único epitopo, están disponibles en grandes cantidades y debido a su pureza, se pueden utilizar como reactivos químicos corrientes. Los anticuerpos monoclonales se están incorporando rápidamente en las técnicas de diagnóstico clínico en las que se necesitan grandes cantidades de anticuerpos de buena calidad. Aunque las células de ratón han sido la fuente preferida, los estudios experimentales más recientes han mostrado que los bóvidos y las cabras pueden manipularse genéticamente para que produzcan anticuerpos monoclonales en la leche. Incluso ha sido posible la incorporación de genes de anticuerpos en plantas como la soja, el maíz o el tabaco. Estos «planticuerpos» se producen en cantidades abundantes y, aunque estén fuertemente glucosilados, parecen ser funcionales.

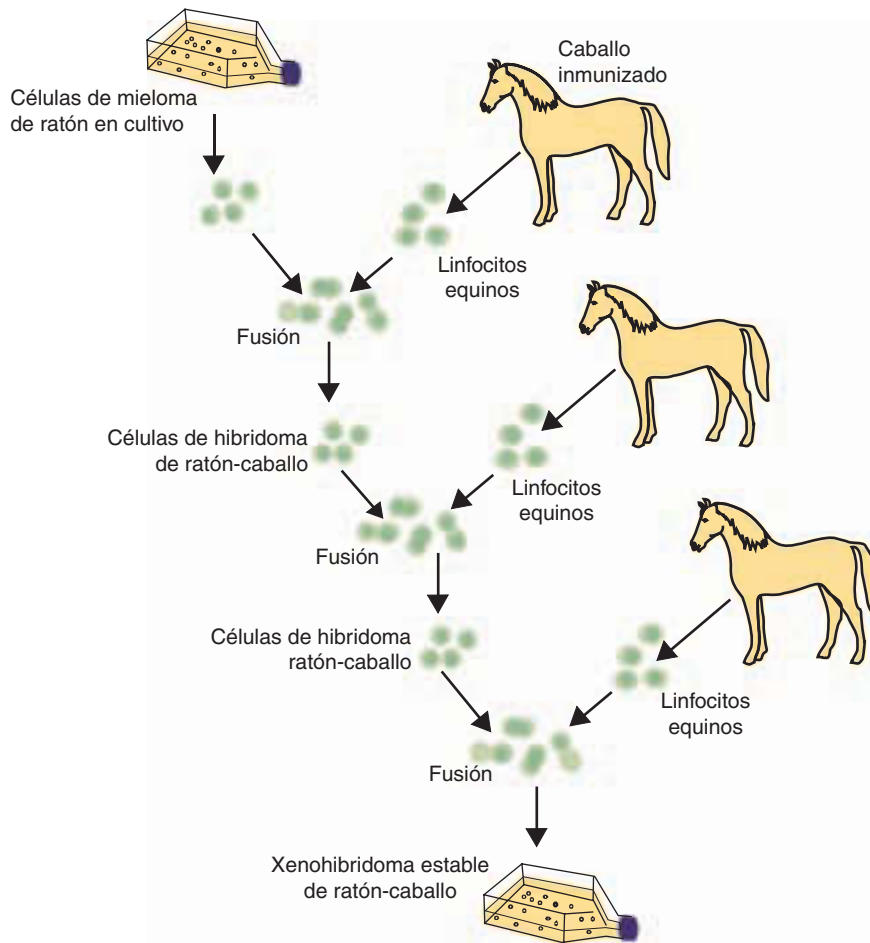


FIGURA 13-26 ■ Diagrama esquemático en el que se muestra un método para producir xenohibridomas, en este caso utilizando linfocitos de caballo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Armitage RJ, Maliszewski CR, Alderson MR, et al: CD40L: a multifunctional ligand, *Semin Immunol* 5:401-412, 1993.
- Berek C: The development of B cells and the B-cell repertoire in the microenvironment of the germinal center, *Immunol Rev* 126:5-19, 1992.
- Berek C, Ziegner M: The maturation of the immune response, *Immunol Today* 14:400-404, 1993.
- Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A: Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells, *Science* 298:2199-2202, 2002.
- Butler JE, Francis DH, Freeling J, et al: Antibody repertoire development in fetal and neonatal piglets. IX. Three pathogen-associated molecular patterns act synergistically to allow germfree piglets to respond to type 2 thymus-independent and thymus dependent antigens, *J Immunol* 175:6772-6785, 2005.
- Cambier JC, Campbell KS: Membrane immunoglobulin and its accomplices: new lessons from an old receptor, *FASEB J* 6:3207-3217, 1992.
- Carter RH, Fearon DT: CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes, *Science* 256:105-107, 1992.
- Clark MR, Campbell KS, Kazlauskas A, et al: The B cell antigen receptor complex: association of Ig- α and Ig- β with distinct cytoplasmic effectors, *Science* 258:123-126, 1992.
- Durie FH, Foy TM, Masters SR, et al: The role of CD40 in the regulation of humoral and cell-mediated immunity, *Immunol Today* 15:406-411, 1994.
- Esser C, Radbruch A: Immunoglobulin class switching: molecular and cellular analysis, *Annu Rev Immunol* 8:717-735, 1990.
- Finkelman FD, Holmes J, Katona IM, et al: Lymphokine control of in vivo immunoglobulin isotype selection, *Annu Rev Immunol* 8:303-333, 1990.
- Finkelman FD, Lees A, Morris SC: Antigen presentation by B lymphocytes to CD4+ T lymphocytes in vivo: importance for B lymphocyte and T lymphocyte activation, *Semin Immunol* 4:247-255, 1992.
- Gauld SB, Dal Porto JM, Cambier JC: B cell antigen receptor signaling: roles in cell development and disease, *Science* 296:1641-1642, 2002.
- Gearhart PJ: The roots of antibody diversity, *Nature* 419:29-31, 2002.
- Gold MR: To make antibodies or not: signaling by the B-cell antigen receptor, *Trends Pharm Sci* 23:316-324, 2002.
- Greenlee AR, Magnuson NS, Smith C, et al: Characterization of heteromyeloma fusion partners which promote the outgrowth of porcine hybridomas, *Vet Immunol Immunopathol* 26:267-284, 1990.
- Hayashi EA, Akira, S, Nobrega A: Role of TLR in B cell development: signaling through TLR4 promotes B cell maturation and is inhibited by TLR2, *J Immunol* 174:6639-6647, 2005.

- Herzenberg LA, Tung JW: B cell lineages: documented at last! *Nat Immunol* 7:225-226, 2006.
- Lutje V, Black SJ: Cellular interactions regulating the in vitro response of bovine lymphocytes to ovalbumin, *Vet Immunol Immunopathol* 28:275-288, 1991.
- Nossal GJV: The molecular and cellular basis of affinity maturation in the antibody response, *Cell* 68:1-2, 1992.
- Ozaki K, Spolski R, Feng C, et al: A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production, *Science* 298:1630-1631, 2002.
- Pasare C, Medzhitov R: Control of B-cell responses by toll-like receptors, *Nature* 438:364-368, 2005.
- Pleiman CM, D'Ambrosio D, Cambier JC: The B-cell antigen receptor complex: structure and signal transduction, *Immunol Today* 15:393-399, 1994.
- Reth M, Hombach J, Weiser P, Weinands J: Structure and signaling function of B cell antigen receptors of different classes. In Alt FW, Vogel HJ, editors: *Molecular mechanisms of immunological self-recognition*, New York, 1993, Academic Press.
- Tedder TF, Zhou L-J, Engel P: The CD19/CD21 signal transduction complex of B lymphocytes, *Immunol Today* 15:437-442, 1994.
- Wakabayashi C, Adachi T, Wienands J, Tsubata T: A distinct signaling pathway used by the IgG-containing B cell antigen receptor, *Science* 298:2392-2395, 2002.

LOS ANTICUERPOS: RECEPTORES SOLUBLES DE ANTÍGENO

INMUNOGLOBULINAS, 170

CLASES DE INMUNOGLOBULINAS, 171

- Inmunoglobulina G, 171
- Inmunoglobulina M, 172
- Inmunoglobulina A, 172
- Inmunoglobulina E, 173
- Inmunoglobulina D, 173

ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL

DE LAS INMUNOGLOBULINAS, 174

VARIANTES DE INMUNOGLOBULINAS, 176

- Subclases, 176
- Alotipos, 176
- Idiotipos, 176

PRODUCCIÓN DE LAS CADENAS PESADAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS, 177

- Recombinación y cambio de clase, 177
- BCR e inmunoglobulinas solubles, 178

INMUNOGLOBULINAS DE LOS ANIMALES DOMÉSTICOS, 178

- Caballos, 178
- Bóvidos, 178
- Ovejas, 179
- Cerdos, 179
- Perros y gatos, 180
- Primates, 180
- Otros mamíferos, 180

PUNTOS CLAVE

- Hay cinco clases de inmunoglobulinas en los mamíferos: IgG, IgM, IgA, IgE e IgD. Todas son receptores de antígeno de los linfocitos B que se liberan hacia los fluidos corporales.
- La IgG es la inmunoglobulina predominante en el suero y es responsable principalmente de la defensa sistémica.
- La IgM es una inmunoglobulina muy grande producida fundamentalmente durante la respuesta inmune primaria.
- La IgA es la inmunoglobulina producida en las superficies mucosas del organismo. Es responsable de la defensa en los tractos intestinales y respiratorios.
- La IgE se encuentra en cantidades muy pequeñas en el suero y es responsable de la inmunidad frente a helmintos e implicada en los procesos de las reacciones de alergia.
- La IgD se localiza en la superficie de los linfocitos inmaduros. Su función es desconocida.

Las propiedades de los receptores de antígeno de los linfocitos B (BCR) se discuten en el capítulo 13. Sin embargo, estos receptores no están limitados a la superficie del linfocito B. Una vez que la respuesta del linfocito B se inicia, los receptores se liberan hacia el espacio circundante, donde actúan como anticuerpos.

Estos anticuerpos se unen a antígenos específicos y aceleran su destrucción o eliminación. Los anticuerpos se localizan en muchos fluidos orgánicos pero están presentes en concentraciones más elevadas y se obtienen más fácilmente en el suero sanguíneo. Los anticuerpos tienen que defender al animal frente a una variedad de microorganismos, incluyendo bacterias, virus y protozoos. También deben actuar en diferentes ambientes (p. ej., en la sangre, la leche y las superficies corporales). No es sorprendente, por tanto, que haya varias clases diferentes de inmunoglobulinas. Cada clase está optimizada para una acción en un ambiente específico: por ejemplo, la IgA protege las superficies mucosas del organismo. Las inmunoglobulinas también pueden estar optimizadas para una actividad frente a un grupo específico de patógenos. Por ejemplo, la IgE es especialmente eficaz frente a helmintos.

INMUNOGLOBULINAS

Las moléculas de anticuerpo son glucoproteínas denominadas inmunoglobulinas (Ig). El término inmunoglobulina se utiliza para describir todos los BCR solubles. Hay cinco clases (o isotipos) diferentes de inmunoglobulinas, que se diferencian en la cadena pesada. La clase

Tabla 14-1 Principales clases de inmunoglobulina en los mamíferos domésticos

Propiedad	Clases de inmunoglobulina				
	IgM	IgG	IgA	IgE	IgD
Peso molecular	900.000	180.000	360.000	200.000	180.000
Subunidades	5	1	2	1	1
Cadena pesada Sintetizada	μ	γ	α	ϵ	δ
fundamentalmente en:	Bazo y ganglios linfáticos	Bazo y ganglios linfáticos	Tractos intestinal y respiratorio	Tractos intestinal y respiratorio	Bazo y ganglios linfáticos

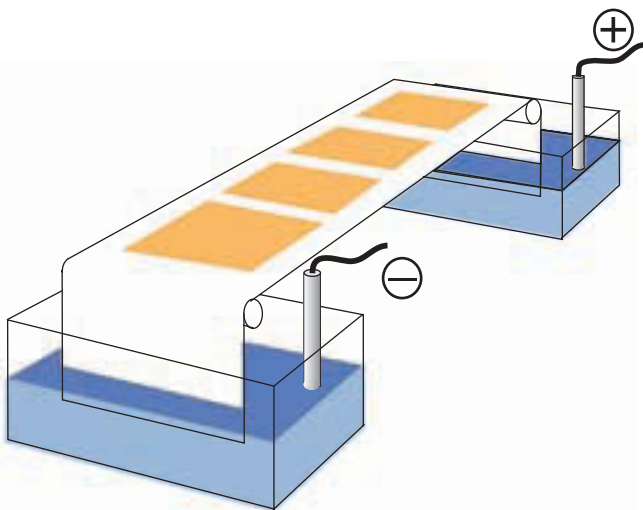


FIGURA 14-1 ■ Electroforesis de una mezcla proteica en una tira de papel u otro soporte. Se aplica un potencial eléctrico entre los dos soportes que hacen de puente entre ambas cubetas con tampón.

que se encuentra en concentraciones más elevadas en el suero se denomina inmunoglobulina G (IgG). La sigue en concentración (en la mayoría de los mamíferos) la IgM. La tercera en la mayoría de los mamíferos es la inmunoglobulina A (IgA). La IgA es, sin embargo, la inmunoglobulina predominante en secreciones tales como la saliva, la leche y los fluidos intestinales. La inmunoglobulina D (IgD) es principalmente un BCR y, por tanto, se localiza raramente en los fluidos corporales. La inmunoglobulina E (IgE) se encuentra en concentraciones muy bajas en el suero y participa en las reacciones alérgicas. Las características de cada una de estas clases se muestran en la tabla 14-1.

Cuando se somete el suero a electroforesis, sus proteínas se separan en cuatro fracciones mayoritarias (fig. 14-1). La fracción de mayor carga negativa consta de una proteína del suero única y homogénea denominada albúmina sérica. Las otras tres fracciones principales contienen mezclas de proteínas clasificadas como α , β y γ -globulinas, según su movilidad electroforética (fig. 14-2). La mayoría de las inmunoglobulinas corresponden a las γ -globulinas, aunque la IgM migra entre las β -globulinas.

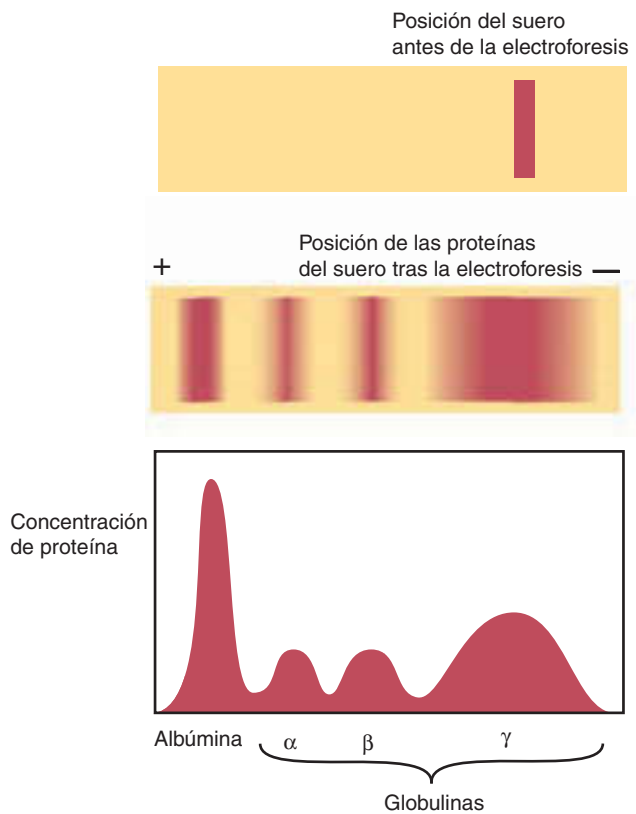


FIGURA 14-2 ■ Diagrama esquemático que muestra el resultado de la electroforesis del suero.

CLASES DE INMUNOGLOBULINAS

Inmunoglobulina G

La IgG está formada y secretada por las células plasmáticas del bazo, los nódulos linfáticos y la médula ósea. Es la inmunoglobulina que alcanza mayor concentración en la sangre (tabla 14-2) y por esta razón juega un papel primordial en los mecanismos de defensa mediados por anticuerpos. Tiene un peso molecular de alrededor de 180 kDa y una estructura de BCR típica con dos cadenas ligeras (κ o λ) idénticas y dos cadenas pesadas γ tam-

Tabla 14-2 Niveles de inmunoglobulinas séricas en los animales domésticos y en el ser humano

Especie	Niveles de inmunoglobulinas (mg/dl)			
	IgG	IgM	IgA	IgE
Caballo	1.000-1.500	100-200	60-350	
Bóvido*	1.700-2.700	250-400	10-50	
Oveja	1.700-2.000	150-250	10-50	
Cerdo	1.700-2.900	100-500	50-500	
Perro	1.000-2.000	70-270	20-150	1-7
Gato†	400-2.000	30-150	30-150	
Pollo	300-700	120-250	30-60	
Ser humano	800-1.600	50-200	150-400	0,002-0,05

*Los bóvidos muestran diferencias estacionales significativas en los niveles de inmunoglobulinas séricas.
†Los niveles de inmunoglobulina en los gatos libres de patógenos específicos son aproximadamente la mitad que los de los gatos domésticos.

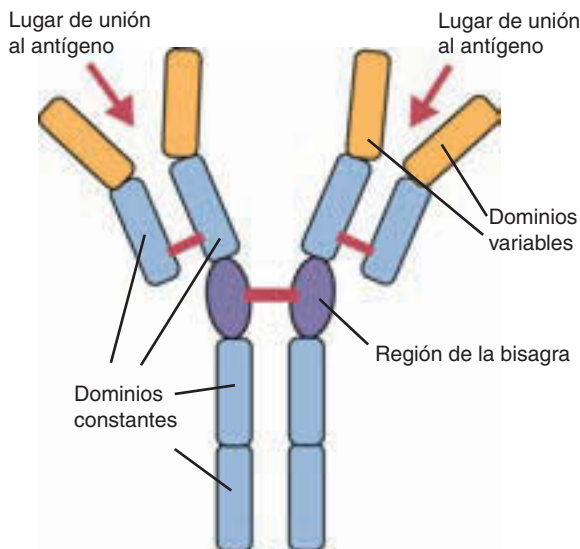


FIGURA 14-3 Estructura de la IgG, la molécula prototipo de inmunoglobulina. Compárese esta con la del capítulo 13, figura 13-6, un receptor de antígeno de linfocito B típico.

bién idénticas (fig. 14-3). Debido a que es la más pequeña de las moléculas de inmunoglobulina, la IgG puede extravasarse de los vasos sanguíneos más fácilmente que las otras. Esto es especialmente importante en la inflamación, donde el incremento de la permeabilidad vascular permite a la IgG participar en la defensa en los tejidos y superficies corporales. La IgG se une a antígenos específicos, tales como los que se encuentran en la superficie de las bacterias. La unión de estas moléculas de anticuerpo a estas superficies bacterianas puede producir su aglutinación y opsonización. Los anticuerpos de la clase IgG pueden activar el complemento por la vía clásica solo cuando se han acumulado suficientes moléculas en una configuración correcta sobre la superficie antigénica (v. cap. 5).

Inmunoglobulina M

La IgM está también producida por las células plasmáticas en el bazo, los nódulos linfáticos y la médula ósea. En el suero de la mayoría de los mamíferos representa la segunda clase en cuanto concentración se refiere, tras la IgG. Cuando está en la superficie de los linfocitos B y actuando como BCR, la IgM es un monómero de inmunoglobulina de 180 kDa. Sin embargo, la forma secretada de IgM consiste en cinco (en ocasiones seis) subunidades de 180 kDa unidas por puentes disulfuro en una disposición circular. Su peso molecular total es de 900 kDa (fig. 14-4). Un pequeño polipéptido llamado cadena J (15 kDa) une dos de las unidades para completar el círculo.

Cada monómero de IgM tiene la estructura convencional de inmunoglobulina y, por tanto, posee dos cadenas ligeras κ o λ y dos cadenas pesadas μ ; las cadenas μ se diferencian de las cadenas γ en que tienen un cuarto dominio constante (C_{H4}), así como 20 aminoácidos más en el extremo C terminal, pero no tienen región de la bisagra. El sitio de activación del complemento en la IgM se localiza en el dominio C_{H4} .

La IgM es la principal inmunoglobulina producida durante la respuesta inmune primaria (fig. 14-5). También se produce en las respuestas secundarias, pero esto tiende a pasar desapercibido por el predominio de IgG. Aunque se produce en cantidades pequeñas, la IgM es más eficaz que la IgG en la activación del complemento, opsonización, neutralización de virus y aglutinación. Dado que son muy grandes, las moléculas de IgM rara vez entran en los fluidos tisulares, ni siquiera en los lugares de inflamación aguda.

Inmunoglobulina A

La IgA es secretada por las células plasmáticas localizadas bajo las superficies corporales. Por tanto, se produce en las paredes del intestino, el tracto respiratorio, el

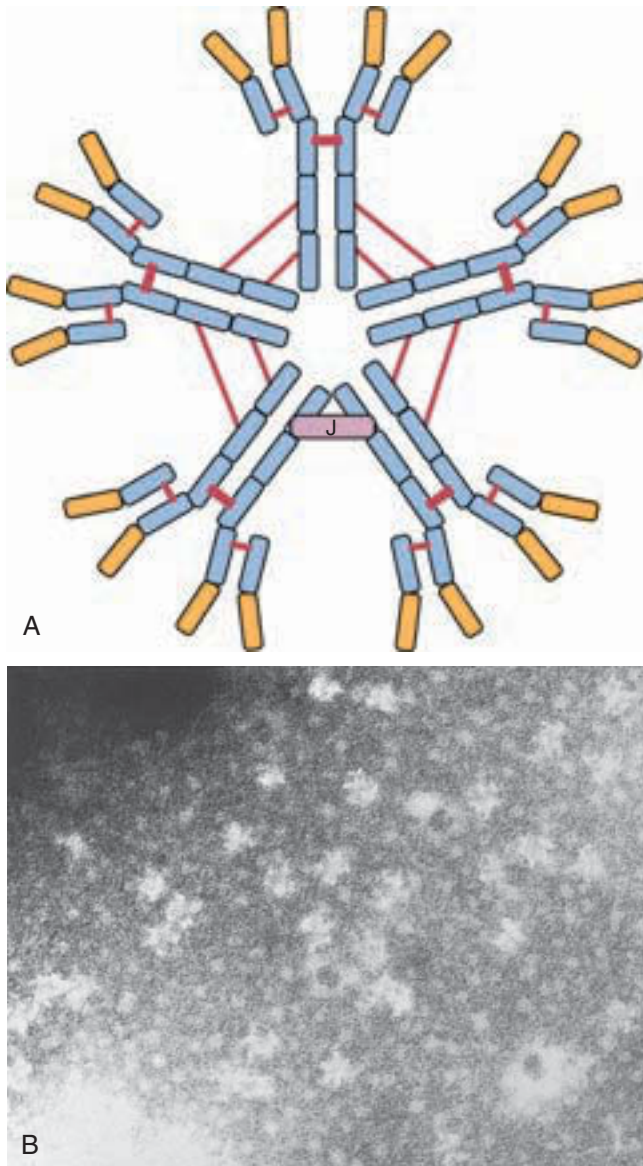


FIGURA 14-4 ■ Estructura de la IgM (A) y fotografía al microscopio electrónico (B) de esta inmunoglobulina del suero bovino ($\times 240.000$). Obsérvese que algunas de las estrellas son de cinco puntas y otras de seis. (Por cortesía de los Dres. K. Neilsen y B. Stemshorn.)

sistema urinario, la piel y la glándula mamaria. Su concentración en el suero en la mayoría de los mamíferos es generalmente más baja que la IgM. Los monómeros de IgA tienen un peso molecular de 150 kDa, pero normalmente se secretan como dímeros. Cada monómero de IgA consta de dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas α con tres dominios constantes (fig. 14-6). En el suero se pueden hallar ocasionalmente polímeros más grandes de IgA.

La IgA producida en las superficies corporales atraviesa las células epiteliales hacia las secreciones externas. Por ejemplo, la mayoría de la IgA formada en la pared intestinal es transportada hacia la luz intestinal a través de las células epiteliales intestinales unida al re-

ceptor de inmunoglobulina polimérica (pIgR) o «componente secretor». El componente secretor se une a los dímeros de IgA para formar una molécula compleja llamada IgA secretora (SIgA), protegiendo a la IgA de la digestión por las proteasas intestinales.

La IgA secretora es la inmunoglobulina principal en las secreciones externas de los mamíferos no rumiantes. Como tal, es crítica en la protección de los tractos intestinal, respiratorio y urogenital, la glándula mamaria y los ojos, frente a la invasión microbiana. La IgA no activa el complemento por la vía clásica, ni puede actuar como opsonina. Sin embargo, puede aglutinar antígenos particulados y neutralizar virus. La IgA impide la adherencia de los microorganismos invasores a las superficies corporales. Dada su importancia, la IgA se examina con más detalle en el capítulo 19.

Inmunoglobulina E

La IgE, como la IgA, es producida por las células plasmáticas localizadas bajo las superficies corporales. Tiene forma típica de Y, cuatro cadenas de inmunoglobulinas con cuatro dominios constantes en sus cadenas pesadas ϵ y un peso molecular de 190 kDa (fig. 14-7). La IgE está presente en concentraciones extraordinariamente bajas en el suero, por lo que no puede actuar uniendo y recubriendo antígenos, como lo hacen las otras inmunoglobulinas. La IgE inicia la inflamación aguda actuando como una molécula transductora de señales. Así, las moléculas de IgE se unen fuertemente a receptores (Fc ϵ R1) de los mastocitos y basófilos. Cuando el antígeno se une a esta IgE, dispara la liberación rápida de moléculas inflamatorias a partir de los mastocitos. La inflamación aguda resultante potencia las defensas locales y ayuda a eliminar al invasor. La IgE media las reacciones de hipersensibilidad de tipo I y es en gran medida responsable de la inmunidad frente a parásitos helmintos. La IgE es una de las inmunoglobulinas con la vida media más corta (2 a 3 días) y es destruida rápidamente por los tratamientos térmicos suaves. La IgE se describe en más detalle en el capítulo 25.

Inmunoglobulina D

La IgD se ha encontrado en caballos, bóvidos, ovejas, cerdos, perros, roedores y primates, pero todavía no se ha hallado en conejos o gatos. Se ha identificado en muchos peces teleosteos (pez gato, platija, halibut, carpa, salmón, trucha arco iris, fugu, pez cebra y bacalao) pero no se ha detectado en aves. La IgD es un BCR que se detecta principalmente unido a los linfocitos B y apenas se secreta a la sangre. Las moléculas de IgD constan de dos cadenas pesadas δ y dos cadenas ligeras, pero en otros sentidos es estructuralmente variada. La IgD muestra muchas variaciones en la estructura dependiendo de la especie animal. Por ejemplo, la IgD murina carece de dominio C δ 2 y por tanto tiene solo dos dominios constantes en sus cadenas pesadas. Tiene un peso molecular de alrededor de 170 kDa (fig. 14-8). La IgD del caballo, vaca,

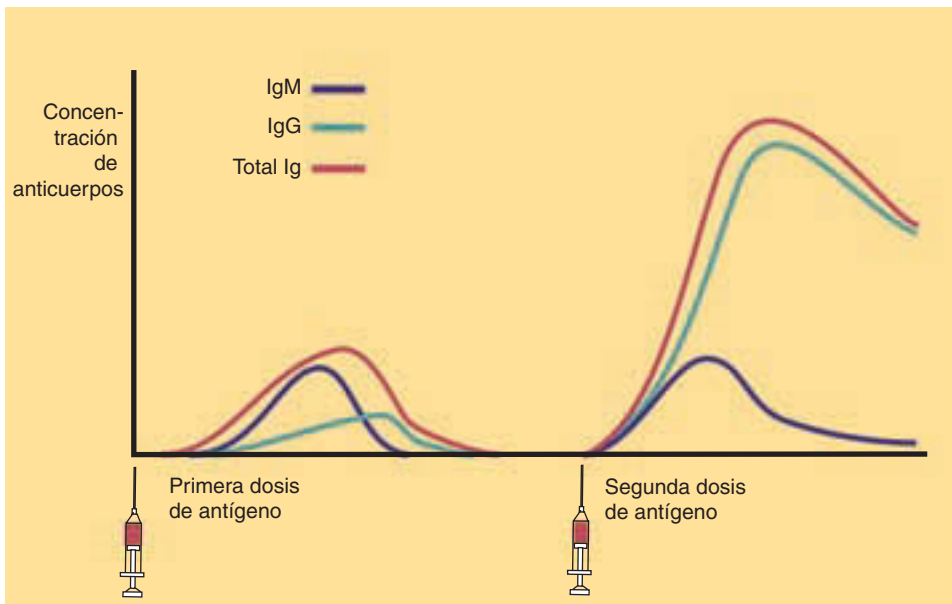


FIGURA 14-5 ■ Cantidades relativas de cada clase de inmunoglobulina producida durante las respuestas inmunes primaria y secundaria. Obsérvese que la IgM predomina en la respuesta inmune primaria, mientras que la IgG lo hace en la respuesta posterior.

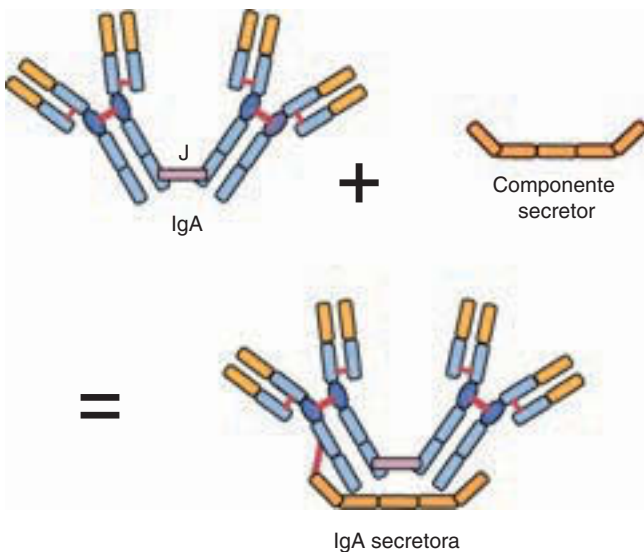


FIGURA 14-6 ■ Estructura de la IgA y de la IgA secretora. El componente secretor consta de cinco dominios de inmunoglobulina ligados. Se localiza en la superficie de determinadas células epiteliales, donde funciona como receptor para las inmunoglobulinas poliméricas (pIgR). También puede combinarse con la IgM.

oveja, perro, mono y humana, por el contrario, tiene tres dominios constantes en la cadena pesada y una región de la bisagra muy larga codificada por dos exones (fig. 14-9). La IgD del cerdo tiene una región de la bisagra corta codificada por un único exón. En bóvidos, ovejas y cerdos (pero no en caballos o perros), el dominio C δ 1 es casi idéntico al dominio C μ 1 de la IgM, mientras que los otros dominios constantes son claramente diferentes. En los ratones, los dos dominios de la región constante

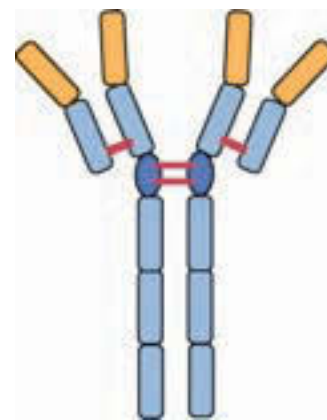


FIGURA 14-7 ■ Estructura de la IgE. Obsérvese la presencia de cuatro dominios constantes en la cadena pesada y de la región de la bisagra.

(C δ 1 y C δ 3) están separados por una región de la bisagra muy larga. Por esta región de la bisagra larga y por el hecho de que no hay enlaces disulfuro intercatenarios, la IgD de los ratones es extraordinariamente susceptible a la destrucción por proteasas y no puede detectarse en el suero de los ratones, aunque sí en el plasma. Al igual que la IgE, la IgD se destruye por tratamiento térmico suave.

ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Las cadenas peptídicas de las inmunoglobulinas se pliegan de forma muy compleja, de manera que una molécula de IgG consta de tres regiones globulares (dos regio-

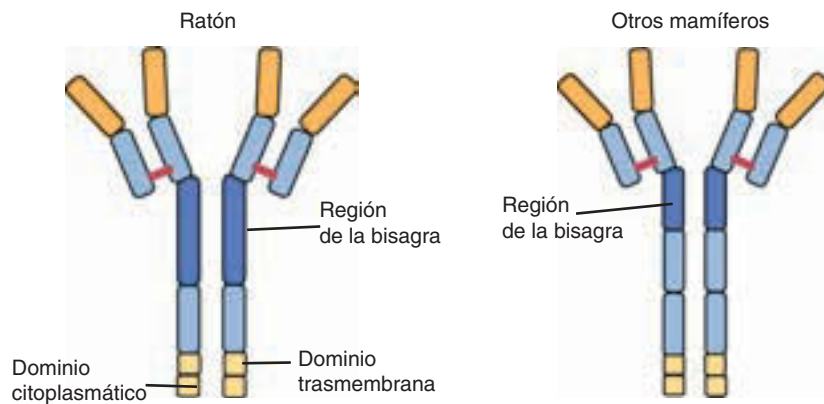


FIGURA 14-8 Estructura de la IgD en el ratón y otros mamíferos. Obsérvese la región de la bisagra larga y expuesta en la IgD murina que hace que esta molécula sea muy inestable.

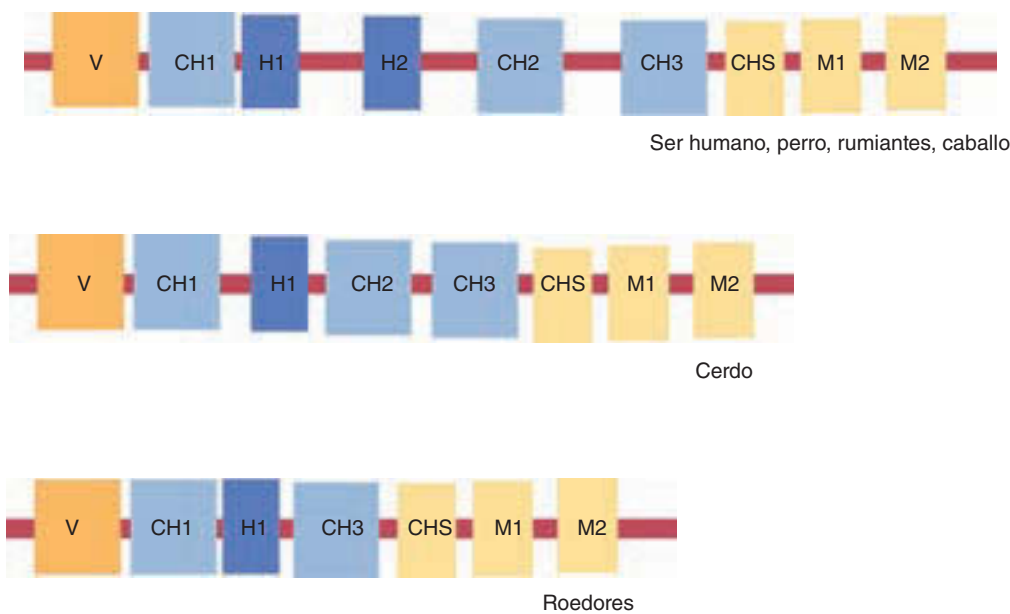


FIGURA 14-9 La estructura génica de la IgD se diferencia considerablemente entre los mamíferos. El diagrama muestra la estructura del exón de las cadenas pesadas de la IgD en distintas especies. Ninguna otra clase de inmunoglobulina muestra tanta variación y el significado de la misma es desconocido.

nes Fab y una región Fc) unidas por una región de la bisagra flexible (fig. 14-10). Cada una de estas regiones globulares está formada por dominios pareados. Así, cada región Fab consta de dos dominios relacionados (V_H-V_L y C_H1-C_L1), mientras que la región Fc contiene dos o tres dominios pareados, dependiendo de la clase de inmunoglobulina (por ejemplo, C_H2-C_H2 , C_H3-C_H3 , y en IgE o IgM, C_H4-C_H4). Las cadenas peptídicas en cada dominio están íntimamente entrelazadas. En las regiones globulares Fab hay una hendidura entre los dos dominios variables, V_H y V_L . Los aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad (CDR) tapizan esta hendidura; como resultado, la superficie de la hendidura es altamente variable. Esta hendidura constituye el sitio de unión al antígeno. Los CDR de las cadenas pesada y ligera combinados conforman el lugar de unión al antígeno

no, aunque la cadena pesada generalmente contribuye más al proceso. Dado que las inmunoglobulinas son idénticas bilateralmente, los CDR en cada región Fab también son idénticos. Por tanto, la molécula tiene dos sitios de unión a antígeno idénticos y se une a dos antígenos igualmente idénticos.

La presencia de la región de la bisagra en el centro de las cadenas pesadas otorga a las inmunoglobulinas gran flexibilidad. Ya que los dos sitios de unión al antígeno en cada región Fab son idénticos, las inmunoglobulinas son capaces de unir de forma cruzada dos antígenos simultáneamente. Así las bacterias pueden ser aglutinadas por moléculas de anticuerpo. Cuando los anticuerpos unen de forma cruzada suficientes moléculas proteicas solubles o suficientes virus se puede producir su precipitación.

VARIANTES DE INMUNOGLOBULINAS

Subclases

Todas las moléculas de inmunoglobulina están constituidas por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Existen varias cadenas pesadas diferentes. Así, cuando se trata de cadenas γ la inmunoglobulina resultante es IgG. La IgM contiene cadenas μ , la IgA cadenas α , y así sucesivamente. Sin embargo, al examinarlas más de cerca se aprecia que incluso estas clases de inmunoglobulinas incluyen moléculas formadas por una mezcla de cadenas pesadas estructuralmente diferentes, conocida como subclase.

Las subclases de inmunoglobulinas han surgido como resultado de la duplicación génica. Así, durante el curso de la evolución los genes de la cadena pesada (*IGH*) se han duplicado y el nuevo gen ha cambiado gradualmen-

te mediante mutaciones. Las secuencias de aminoácidos codificadas por estos nuevos genes pueden diferenciarse del original en tan solo pequeños detalles. Por ejemplo, la IgG bovina es una mezcla de tres subclases (IgG1, IgG2, e IgG3) codificadas por los genes *IGHG1*, *IGHG2* e *IGHG3* respectivamente. Se diferencian en la secuencia aminoacídica y en propiedades físicas, como la movilidad electroforética. Estas subclases de inmunoglobulinas pueden también tener diferentes actividades biológicas: por ejemplo, la IgG2 bovina aglutina partículas antigénicas, mientras que la IgG1 no. Todos los animales de la misma especie poseen todas las subclases.

El número y propiedades de las subclases de inmunoglobulinas varían según la especie animal. Por ejemplo, la mayoría de los mamíferos tienen tan solo subclases de IgA 1 y 2, pero los conejos tienen hasta 13. Estas variaciones entre las especies posiblemente no tienen un significado biológico importante; simplemente reflejan el número de genes de inmunoglobulina que se han duplicado en una especie.

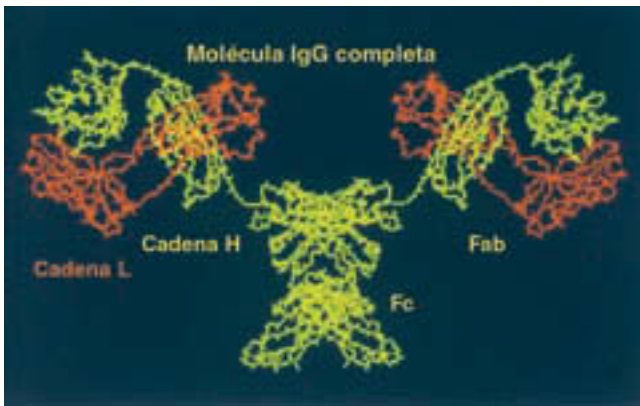


FIGURA 14-10 ■ Modelo generado por ordenador de la molécula de IgG. Es interesante compararlo con el diagrama de la estructura de la IgG expuesto en este capítulo. (Por cortesía del Dr. S. Linthicum).

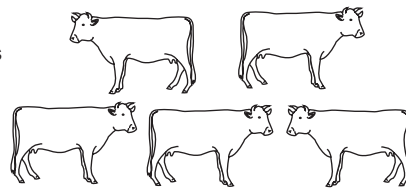
Alotipos

Además de las diferencias en las subclases, los individuos tienen variaciones heredadas en la secuencia aminoacídica de sus inmunoglobulinas. Así, las inmunoglobulinas de un individuo pueden diferir de las de otro de la misma especie (fig. 14-11). Estas variaciones heredadas en la secuencia de los genes de las cadenas pesadas reciben el nombre de alotipos.

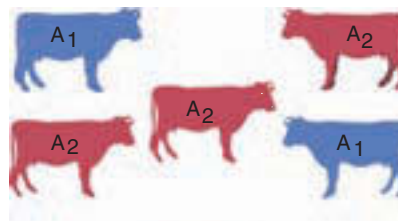
Idiotipos

El tercer grupo de variantes estructurales localizado en las inmunoglobulinas surge de variaciones en las secuencias de aminoácidos en los dominios variables de las ca-

Todos los bóvidos poseen una serie completa de clases y subclases (ISOTIPOS)



En una población los animales individuales poseen diferentes ALOTIPOS. Por ejemplo, algunos poseen IgG2(A1), otros poseen IgG2(A2)



Cada animal individual posee un número muy elevado de IDIOTIPOS diferentes



FIGURA 14-11 ■ Diagrama esquemático que muestra las diferencias de cómo se heredan las variantes de inmunoglobulinas.

denas ligera y pesada. Estas variantes se denominan «idiotopos». El conjunto de idiotopos en una inmunoglobulina se denomina idiotipo. Algunos idiotopos pueden localizarse en el lugar de unión al antígeno, y otros se localizan en áreas que no ligan antígeno en el dominio V.

PRODUCCIÓN DE LAS CADENAS PESADAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Dos genes diferentes codifican cada cadena pesada de inmunoglobulina. Un gen codifica los dominios variables (y por tanto el lugar de unión al antígeno), mientras que otro codifica los dominios constantes. La forma en que los genes pueden codificar los dominios variables se discute en el capítulo 15. Cada gen que codifica las regiones constantes de la cadena pesada de la inmunoglobulina (genes *IGH*) consta de varios exones (secuencias expresadas). Cada exón codifica un dominio constante, y uno codifica la región de la bisagra (fig. 14-12). Por tanto, un gen completo de región constante de IgM (*IGHM*) consta de cinco exones, mientras que el gen de la región constante de la IgA (*IGHA*) contiene cuatro exones. Los genes de todas las regiones constantes de las cadenas pesadas se localizan juntos en un único cromosoma. Generalmente están dispuestos en el orden 5'-*IGHM-IGHD-IGHG-IGHE-IGHA*-3'. Por tanto, todos los genes para las cadenas μ están seguidos por los genes para las cadenas δ , que a su vez lo están por los genes de las cadenas γ y así sucesivamente.

Durante su vida, los linfocitos B experimentan dos episodios de reorganización o recombinación del ADN diferentes. El primero, denominado reorganización V(D)J, crea el sitio de unión al antígeno en los linfocitos B a medida que se desarrollan en la médula ósea en ausencia de antígeno. Más adelante en su vida, cuando los antígenos activan a los linfocitos B, tiene lugar un segundo episodio de reorganización. Esta segunda fase cambia la clase de anticuerpo producido el linfocito B. Este cambio de clase por recombinación no afecta a la especificidad de unión al antígeno de la célula, pero resulta en la producción de una región constante de cadena pesada diferente.

Recombinación y cambio de clase

Durante la respuesta humoral, las clases de inmunoglobulinas cambian, aunque no su capacidad de unirse a antígeno. Este «cambio de clase» se puede explicar por la forma en que los genes de las cadenas pesadas se construyen y usan.

Las clases de inmunoglobulinas se sintetizan siguiendo una secuencia establecida. Así, el linfocito B utiliza primero los genes *IGHM* para elaborar BCR de IgM. Los genes restantes localizados hacia el extremo 3' de *IGHM* se ignoran. En las especies que poseen IgD, el linfocito B también transcribe los genes *IGHD* y así expresan tanto IgM como IgD. Con el tiempo, sin embargo, al progresar la respuesta inmune, un linfocito B que responde al antígeno cambia a utilizar los genes *IGHG*, *IGHA* o *IGHE* y se dirige a sintetizar BCR e inmunoglobulinas de una de las otras clases principales (es decir, IgG, IgA o IgE). Los genes *IGH* no deseados y sin utilizar se escinden en forma de círculo de ADN y se eliminan de la célula, a la vez que el gen *IGH* elegido se combina directamente con los genes *IGHV*.

Por ejemplo, si se va a sintetizar IgM, los genes *IGHV* se unen directamente a los genes *IGHM* (fig. 14-13). Sin embargo, si se va a sintetizar IgA, se delecionan los genes $C\mu$ a $C\epsilon$ inclusive y los genes *IGHV* se combinan directamente con los genes *IGHA*. Hay varias formas por las que los genes participantes pueden ser escindidos. En la más simple se deleciona un segmento. En este caso

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

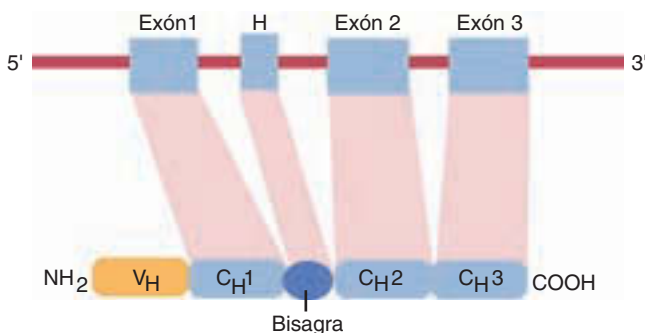


FIGURA 14-12 ■ Una cadena peptídica, como la cadena pesada de una inmunoglobulina, está codificada por una serie de exones separados por secuencias intermedias o intrones. Generalmente cada exón codifica un único dominio.

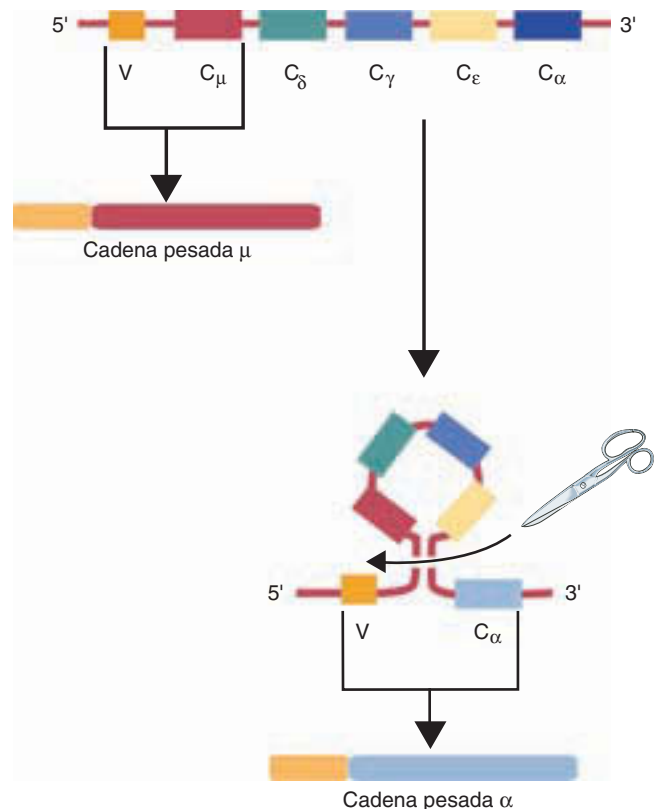


FIGURA 14-13 ■ Mecanismo del cambio de clase. En este ejemplo se produce un cambio de la producción de IgM a la producción de IgA.

los segmentos de la región V y del gen C se aproximan eliminando el ADN intermedio mediante la acción de una enzima denominada recombinasa. Se necesitan dos señales para iniciar el cambio de clase en un linfocito B. Primero, el linfocito B debe recibir una señal de activación, que surge por la reacción entre CD40 en el linfocito B y CD154 en un linfocito T colaborador. Después se debe determinar el cambio de clase específico. Esta elección está regulada por citoquinas, especialmente por la interleuquina-4, el factor de crecimiento transformante- β , y el interferón- γ . Las señales de CD40 y el antígeno activan la recombinasa en el linfocito B mientras las citoquinas, al activar las regiones promotoras específicas, dirigen la recombinasa hacia un gen concreto de inmunoglobulina específico.

BCR e inmunoglobulinas solubles

Las inmunoglobulinas pueden encontrarse bien como BCR o bien como anticuerpos secretados. La cadena pesada de un BCR posee un dominio hidrofóbico transmembrana C-terminal, que la une al linfocito B. El anticuerpo secretado no posee este dominio. El cambio entre estas dos formas depende de la combinación diferencial de los exones. Por ejemplo, en el gen *IGHM* hay dos exones cortos, $C\mu S$ y $C\mu M$, localizados 3' con respecto a $C\mu 4$ (fig. 14-14). $C\mu S$ codifica el dominio C-terminal de la forma secretada, mientras que $C\mu M$ codifica el dominio hidrofóbico en la forma ligada a la célula. Cuando se sintetiza IgM todos los exones $C\mu$ se transcriben inicialmente a ARNm. Para producir IgM de membrana, el ARNm se escinde, de forma que el exón $C\mu S$ se deleciona y el $C\mu 4$ se combina directamente con el exón $C\mu M$. Para

producir IgM secretada, el exón que codifica el dominio $C\mu M$ se deleciona y se detiene la traducción tras $C\mu 4$, leyéndose $C\mu S$.

INMUNOGLOBULINAS DE LOS ANIMALES DOMÉSTICOS

Todos los mamíferos poseen genes que codifican inmunoglobulinas, expresándose cuatro o cinco clases (IgG, IgM, IgA, IgE e IgD), aunque no todas se hayan identificado «oficialmente» en todas las especies (tabla 14-3). Las características principales de cada una de estas clases se han descrito más arriba. Sin embargo, como se ha mencionado previamente, durante la evolución los genes de la cadena pesada (*IGH*) se han duplicado, en algunas ocasiones más de una vez. Estos genes duplicados han mutado, de manera que los mamíferos pueden producir varias subclases diferentes de una inmunoglobulina concreta. Si un gen muta de forma que pierde su funcionalidad se convierte en un pseudogén. El número de duplicaciones y, en consecuencia, el número de subclases y pseudogenes, varía enormemente entre las especies. Al analizar estas diferencias, el lector puede percibir las relaciones filogenéticas entre las especies animales domésticas (v. figs. 37-13 y 37-14).

Caballos

El caballo tiene siete genes *IGHV* y todos se expresan. Por tanto, presenta siete subclases de IgG: IgG1 (IgGa), IgG2 (IgGc), IgG3 (IgG[T]), IgG4 (IgGb), IgG5, IgG6 (IgG[B]) e IgG7. (El nombre previo de la IgG3 (IgG[T]) se derivó inicialmente de la observación de que esta inmunoglobulina abunda en el suero de los caballos utilizados para obtener suero antitetánico.) La IgG3 no activa el complemento de cobaya y da una reacción de precipitado con una floculación característica. El orden de los genes de la cadena pesada en el caballo es: 5'-*MD-G1-G2-G3-G7-G4-G6-G5-E-A*-3'. El gen que codifica IgG7 está íntimamente relacionado con *IGHG4* y posiblemente surgió de una duplicación reciente del mismo. El *locus* del gen de la cadena pesada se localiza en el cromosoma 24qtr. Esto corresponde al cromosoma 14 humano, donde se localiza el *locus IGH* humano. Los caballos también poseen y expresan IgM, IgD, IgA, e IgE. El gen *IGHD* del caballo se localiza en dirección 3' del *IGHM* y aparentemente se expresa al menos a nivel de ARNm. Los caballos tienen dos alotipos de IgG4 (IgG4^a e IgG4^b) y cuatro alotipos de IgE (IgE¹⁻⁴).

Bóvidos

Los bóvidos tienen tres genes *IGHG* y, por tanto, tres subclases: IgG1, IgG2 e IgG3. IgG1 representa alrededor del 50% de la IgG del suero y es la inmunoglobulina predominante en la leche de las vacas, a diferencia de otras especies, en las que predomina la IgA. Los niveles de IgG2 son en gran medida heredados; por tanto, su con-

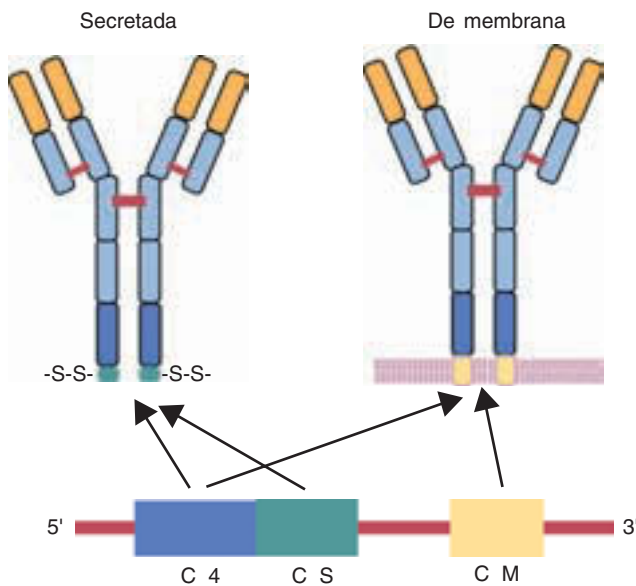


FIGURA 14-14 Las inmunoglobulinas que funcionan como receptores de antígeno en los linfocitos B tienen una región carboxi-terminal hidrofóbica transmembrana. Por el contrario, la forma secretada carece de esta secuencia. La diferencia entre las dos formas surge por el corte del ARN tras la transcripción.

Tabla 14-3 Clases y subclases de inmunoglobulinas en determinados mamíferos

Especie	Clases de inmunoglobulina				
	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Caballo	G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7	A	M	E	D
Bóvido	G1, G2, G3	A	M	E	D
Oveja	G1, G2, G3	A1, A2	M	E	D
Cerdo	G1, G2a, G2b, G3, G4	A	M	E	D
Perro	G1, G2, G3, G4	A	M	E1, E2	D
Gato	G1, G2, G3, (¿G4?)	A	M	(¿E1, E2?)	¿?
Ratón	G1, G2a, G2b, G3	A1, A2	M	E	D
Chimpancé	G1, G2, G3	A	M	E	D
Ser humano	G1, G2, G3, G4	A1, A2	M1, M2	E	D

centración varía mucho entre los animales. Los bóvidos poseen un receptor Fc especial en los macrófagos y neutrófilos que es estructuralmente diferente de otros receptores y liga solo IgG2. Ya que la IgG2 bovina tiene una región de bisagra muy pequeña, este receptor puede representar una adaptación especial a la estructura de esta inmunoglobulina. Se han identificado dos alotipos de cadena pesada (a y b) en las tres clases. El alotipo B1 se localiza en las cadenas ligeras de algunos bóvidos pero es relativamente infrecuente. Los bóvidos también poseen IgA, IgM e IgE. Tienen asimismo genes *IGHD* funcionales, pudiendo expresarse la IgD en la superficie de los linfocitos B. Los bóvidos también son especiales en el sentido de que tienen dos genes *IGHM*, aunque uno, el gen *IGHML* es un pseudogen localizado en el cromosoma 9. El gen *IGHM* funcional se localiza en el cromosoma 21 junto con los genes de las otras cadenas pesadas.

Ovejas

Las subclases de inmunoglobulinas de las ovejas son similares a las de los bóvidos, con tres genes *IGHG* que codifican IgG1, IgG2 e IgG3. Algunas ovejas tienen un alotipo IgG1a. Se ha detectado también un gen *IGHD* y se han identificado tres alotipos de cadenas pesadas de IgA.

Cerdos

Los cerdos tienen al menos cinco subclases de IgG (denominadas IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3 e IgG4) aunque no hay un acuerdo general de que todas sean subclases. Por ejemplo, IgG2a e IgG2b se diferencian tan solo en tres aminoácidos. Sin embargo, los análisis de ADN han indicado que los cerdos pueden tener de 8 a 12 genes *IGHG* diferentes. Presumiblemente los genes no utilizados son pseudogenes. La IgG es la inmunoglobulina predominante en el suero, representando alrededor del 85% del total. La IgM constituye el 12% y la IgA dimérica alrededor del 3% de las inmunoglobulinas séricas. Los cerdos tienen un único gen *IGHA* que aparece en dos variantes alélicas

Cuadro 14-1

El curioso caso del camello

Los miembros de la familia del camello tanto de África como de América (camellos y llamas) tienen tres subclases de IgG: IgG1, IgG2 e IgG3. La IgG1 tiene una estructura convencional con cuatro cadenas y, por tanto, su peso molecular es de 170 kDa. Por el contrario, la IgG2 e IgG3, que en conjunto representan el 75% de las inmunoglobulinas del camello, poseen dímeros de cadena pesada de 100 kDa que carecen de cadenas ligeras. Además, las cadenas pesadas de la IgG2 del camello no poseen el dominio CH1, pero compensan esta carencia al tener una región de la bisagra muy larga. A pesar de carecer de cadenas ligeras, estas moléculas pueden reconocer muchos antígenos. Se ha observado que estos anticuerpos parecen combinarse con los lugares de unión al sustrato de las enzimas. Los estudios han demostrado recientemente que el lugar de unión al antígeno en estas cadenas pesadas (el paratopo) es muy convexo. Esto permite que encaje de forma ajustada en el sitio activo cóncavo de una enzima. Así, estos anticuerpos de cadena sencilla pueden tener una ventaja estructural sobre las inmunoglobulinas convencionales en neutralizar la actividad enzimática.

codominantes. Una forma, el *IGHAa*, posee una región de bisagra normal con seis aminoácidos. El otro alelo, *IGHAb*, tiene una delección, de forma que la bisagra solo posee dos aminoácidos. Las consecuencias biológicas que esto pueda tener son en gran medida desconocidas. El primer dominio constante de la cadena pesada de la IgD del cerdo puede codificarse bien por un gen *CHIδ* o bien por un gen *CHIμ*. Así, las cadenas pesadas de IgD pueden codificarse por «*VDJ-CHIμ-CH2δ-CH3δ*» o por «*VDJ-CHIδ-CH2δ-CH3δ*». Este patrón no se ha descrito en otros mamíferos. Estos dos genes muestran, no obstante, un 98,7% de similitud, por lo que las consecuencias biológicas posiblemente no sean muy importantes. Se han descrito cuatro alotipos de IgG y uno de IgM (cuadro 14-1).

Perros y gatos

Los perros tienen cuatro genes *IGHG* y, por lo tanto, cuatro subclases de IgG, denominadas IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, en orden de concentración (previamente denominadas IgG-A, -B, -C y -D). Además, los perros tienen IgA, IgM, IgD e IgE. Datos preliminares sugieren también que puede haber dos subclases de IgE, IgE1 e IgE2. Se han descrito cuatro variantes alélicas del gen *IGHA* canino. Todas se limitan a la región de la bisagra.

Los gatos tienen al menos tres, y posiblemente cuatro, genes *IGHG* (codificando así las subclases IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), una subclase de IgM y posiblemente dos subclases de IgA (IgA1 e IgA2), así como posiblemente dos subclases de IgE. En el perro se ha descrito un alotipo de IgM.

Primates

Los seres humanos poseen cuatro genes *IGHG* que codifican IgG1 a IgG4. Los chimpancés y los macacos rhesus tienen tres genes *IGHG* que codifican IgG1, IgG2 e IgG3. La molécula IgG2 del chimpancé contiene epitopos que también se localizan en las IgG2 e IgG4 humanas, lo que sugiere que los genes *IGHG2* e *IGHG* divergieron después de que los hombres se separaran de los chimpancés. Los babones (*Papio cynocephalus*) tienen cuatro genes *IGHG*, pero se diferencian ostensiblemente de la IgG humana en la región de la bisagra. Los macacos rhesus pueden tener dos subclases de IgM. Todos los grandes simios, a excepción del orangután, tienen dos subclases de IgA.

Otros mamíferos

Las ratas y los ratones tienen cuatro o cinco genes *IGHG* funcionales. Por el contrario, los conejos tienen un único gen *IGHG*, a pesar de poseer trece genes *IGHA*, de los cuales al menos 12 son funcionales. Aparentemente carecen de IgD. La expresión de estas subclases de IgA varía entre los diferentes tejidos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Baldwin CI, Denham DA: Isolation and characterization of three subpopulations of IgG in the common cat (*Felis catus*), *Immunology* 81:155-160, 1994.
- Burton DR: Antibody: the flexible adaptor molecule, *Trends Biochem Sci* 15:64-69, 1990.
- Butler JE, Brown WR: The immunoglobulins and immunoglobulin genes of swine, *Vet Immunol Immunopathol* 43:5-12, 1994.

- Conrath KE, Wernery U, Muyldermans S, Nguyen VK: Emergence and evolution of functional heavy-chain antibodies in Camelidae, *Dev Comp Immunol* 27:87-103, 2003.
- De Genst E, Silence K, Decanniere K, et al: Molecular basis for the preferential cleft recognition by dromedary heavy-chain antibodies, *Proc Natl Acad Sci* 103:4586-4591, 2006.
- Foster AP, Duffus WPH, Shaw SE, Gruffydd-Jones TJ: Studies on the isolation and characterization of a reaginic antibody in a cat, *Res Vet Sci* 58:70-74, 1995.
- Grant CK: Purification and characterization of feline IgM and IgA isotypes and three subclasses of IgG. In Willett BJ, Jarrett O, editors: *Feline immunology and immunodeficiency*, Oxford, England, 1995, Oxford University Press.
- Hamers-Casterman C, Atarhouch T, Muyldermans S, et al: Naturally occurring antibodies devoid of light chains, *Nature* 363:446-448, 1993.
- Kacskovics I, Sun J, Butler JE: Five putative subclasses of swine IgG identified from the cDNA sequence of a single animal, *J Immunol* 153:3565-3573, 1994.
- Naessens J, Newson J, Williams DJL, Lutje V: Identification of isotypes and allotypes of bovine immunoglobulin M with monoclonal antibodies, *Immunology* 63:569-574, 1988.
- Overesch G, Wagner B, Radbruch A, Leibold W: Organization of the equine immunoglobulin constant heavy chain genes. II. Equine $C\gamma$ genes, *Vet Immunol Immunopathol* 66:273-287, 1998.
- Purkerson J, Isakson P: A two-signal model for regulation of immunoglobulin isotype switching, *FASEB J* 6:3245-3252, 1992.
- Roe JM, Patel D, Morgan KL: Isolation of porcine IgE and preparation of polyclonal antisera, *Vet Immunol Immunopathol* 37:83-97, 1993.
- Tang L, Sampson C, Dreitz MJ, McCall C: Cloning and characterization of cDNAs encoding four different canine immunoglobulin gamma chains, *Vet Immunol Immunopathol* 80:259-270, 2001.
- Wagner B, Miller DC, Lear TL, Antczak DF: The complete map of the Ig heavy chain constant gene region reveals evidence for seven IgG isotypes and for IgD in the horse, *J Immunol* 173:3230-3242, 2004.
- Yang M, Becker AB, Simons FE, Peng Z: Identification of a dog IgD-like molecule by a monoclonal antibody, *Vet Immunol Immunopathol* 47:215-224, 1995.
- Zhang G, Young JR, Tregaskes CA, et al: Identification of a novel class of mammalian Fc γ receptor, *J Immunol* 155:1534-1541, 1995.
- Zhao Y, Kacskovics I, Pan Q, et al: Artiodactyl IgD: the missing link, *J Immunol* 169:4408-4416, 2002.
- Zhao Y, Pan-Hammarström Q, Kacskovics I, Hammarström L: The porcine Ig delta gene: unique chimeric splicing of the first constant region domain in its heavy chain transcripts, *J Immunol* 171:1312-1318, 2003.

CÓMO SE FORMAN LOS RECEPTORES DE ANTÍGENO

UNIÓN RECEPTOR-ANTÍGENO, 182

GENES PARA LOS RECEPTORES DE ANTÍGENO, 183

DIVERSIDAD DE LAS INMUNOGLOBULINAS / RECEPTORES DE LINFOCITOS B, 183

REORGANIZACIÓN GÉNICA, 184

El grupo génico *IGL*, 184

El grupo génico *IGK*, 184

El grupo génico *IGH*, 184

GENERACIÓN DE LA DIVERSIDAD EN LA REGIÓN V, 184

Reorganización génica, 184

Deleción de bases, 186

Inserción de bases, 186

Edición del receptor, 186

HIPERMUTACIÓN SOMÁTICA, 186

CONVERSIÓN GÉNICA, 188

Ensamblaje del receptor, 189

Diversidad potencial de las inmunoglobulinas, 189

DIFERENCIAS ENTRE ESPECIES, 190

Bóvidos, 190

Ovejas, 190

Cerdos, 191

Conejos, 191

Seres humanos y ratones, 191

Las bacterias intestinales y la expansión del repertorio de linfocitos B, 192

DIVERSIDAD DEL RECEPTOR DE LINFOCITOS T, 192

Estructura génica del receptor de linfocitos T, 192

Cadenas α y δ , 192

Cadena β , 192

Cadena γ , 193

Generación de la región V del receptor de linfocitos T, 193

Reorganización génica, 193

Deleción e inserción de bases, 194

Hipermutación somática, 194

¿Dónde ocurren las reorganizaciones del TCR?, 194

Diversidad del receptor de linfocitos T, 194

DIVERSIDAD DE LOS LINFOCITOS T γ/δ , 195

PUNTOS CLAVE

- Los receptores de antígeno deben ser capaces de ligar antígenos extraños ya desde su primer encuentro con el mismo. Esto se consigue reorganizando las secuencias peptídicas que conforman el lugar de unión al antígeno, generando millones de conformaciones estructurales diferentes. Estos receptores recién generados pueden unirse a casi cualquier microorganismo invasor.
- El antígeno se une al receptor de antígeno en el linfocito T (TCR) o en el linfocito B (BCR) cuando su forma se complementa con la del surco en el receptor que liga antígeno.
- La forma del surco que liga antígeno depende de la secuencia de los aminoácidos que la tapizan, que a su vez depende de la secuencia de nucleótidos en los genes que codifican el receptor.
- Las secuencias de nucleótidos pueden reorganizarse en estos genes, lo que puede generar un número elevadísimo de BCR y TCR diferentes.
- En algunos mamíferos las regiones variables se construyen gracias a la reorganización de segmentos génicos diferentes seleccionados al azar a partir de una gran biblioteca, que se unen dando lugar a un elevado grado de diversidad.
- En otros mamíferos la diversidad de receptores se genera por conversión génica, insertándose pequeños bloques de nucleótidos en los genes de la región V.
- Los sitios de unión al antígeno en los BCR (pero no en los TCR) también experimentan hipermutación somática.
- Todos estos mecanismos permiten, de forma conjunta, que se sinteticen millones de receptores diferentes que pueden unirse a casi cualquier antígeno extraño.

Uno de los problemas principales que surgen al analizar la inmunidad adquirida es cómo los linfocitos reconocen la enorme diversidad de agentes patógenos que pueden invadir el organismo. Dado que los microorganismos evolucionan rápidamente, el sistema inmune debe ser capaz de responder, no solo a los agentes existentes en el presente, sino también a los futuros. Esto

implica que cualquier animal debe ser capaz de producir un elevado número de receptores de antígeno diferentes en los linfocitos B. Esto mismo es aplicable a los receptores de antígeno en los linfocitos T. La capacidad de las respuestas inmunes adquiridas para responder específicamente a un número elevadísimo de antígenos extraños implica la existencia de un número igualmente elevadísimo de linfocitos diferentes, cada uno con sus propios receptores de antígeno específicos. Los receptores de antígeno en los linfocitos T y B no han evolucionado para enfrentarse a antígenos microbianos específicos, pero el repertorio de receptores de antígeno en los linfocitos T (*T cell receptors*, TCR) y en los linfocitos B (*B cell receptors*, BCR) es tan amplio que al menos algunos de estos receptores se unirán a un antígeno concreto.

La capacidad del receptor para unirse a un antígeno queda determinada por la conformación de su lugar de unión. Esta conformación depende del plegamiento de sus cadenas peptídicas, que a su vez depende de sus secuencias de aminoácidos. Cada aminoácido en una cadena peptídica ejerce una influencia en los aminoácidos vecinos que establece su orientación relativa. La forma de una cadena peptídica, por tanto, representa las contribuciones de todos los aminoácidos en la cadena, ya que el péptido asume la conformación más favorable en términos de energía. La forma de una proteína está determinada por su secuencia de aminoácidos, y esa secuencia viene establecida por la secuencia de bases en el ADN que codifica esa proteína.

UNIÓN RECEPTOR-ANTÍGENO

Cuando un antígeno y su receptor se combinan, interactúan a través de los grupos químicos ubicados en la superficie del antígeno y en las regiones determinantes de complementariedad (CDR) del receptor. En las reacciones químicas clásicas, las moléculas se ensamblan al formar enlaces covalentes fuertes, que se rompen solo cuando reciben una gran cantidad de energía (energía de la que no dispone el organismo constantemente). Por el contrario, la formación de enlaces no covalentes representa una manera rápida y reversible de formar complejos y hace posible reutilizar las moléculas de un modo que los enlaces covalentes no permitiría. Sin embargo, los enlaces no covalentes actúan en distancias intermoleculares cortas, por lo que se forman solo cuando las dos moléculas están muy próximas. La unión de un antígeno al BCR o al TCR es exclusivamente no covalente, de manera que la unión es más fuerte cuando las formas del antígeno y la del receptor se complementan. Esta necesidad de encajar en su conformación se ha comparado con la especificidad de una llave con su cerradura.

Los enlaces principales formados entre un antígeno y su receptor son hidrofóbicos (fig. 15-1). Cuando las moléculas de antígeno y de anticuerpo se aproximan, excluyen las moléculas de agua del área de contacto, estabilizando la unión en términos de energía. (El enlace puede compararse al de dos portaobjetos de microscopio hú-

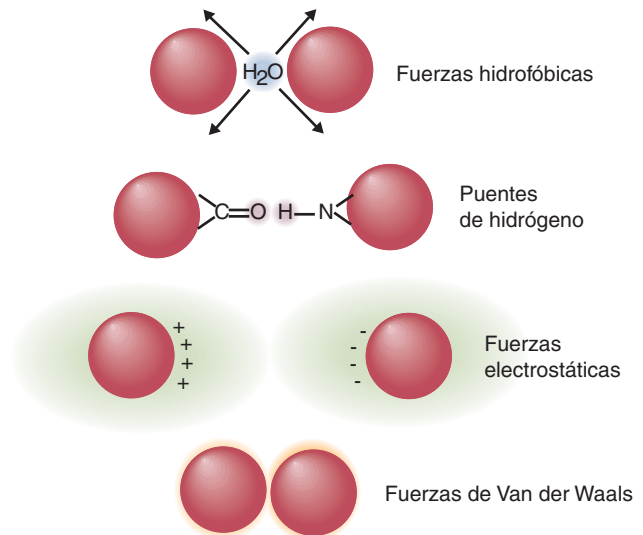


FIGURA 15-1 ■ Enlaces no covalentes que mantienen unido al antígeno con el receptor, ordenados según su importancia relativa. Todos estos enlaces son efectivos solo en distancias muy cortas. Por tanto, para que la unión sea fuerte es esencial que la forma del antígeno y la de su receptor encajen perfectamente.

medos que se pegan. Cualquiera que haya intentado separar portaobjetos húmedos puede confirmar la eficacia de este tipo de enlaces.)

Un segundo tipo de enlace entre el antígeno y su receptor está mediado por puentes de hidrógeno. Cuando un átomo de hidrógeno unido covalentemente a un átomo electronegativo (por ejemplo, un grupo $-OH$) se aproxima a otro átomo electronegativo (por ejemplo, un grupo $O=C-$), los dos átomos electronegativos comparten el hidrógeno. Esta situación es favorable en términos de energía y se denomina puente de hidrógeno. Los principales puentes de hidrógeno formados en una interacción antígeno-receptor son $O-H-O$, $N-H-N$, y $O-H-N$. En una solución acuosa, los puentes de hidrógeno normalmente se establecen entre las proteínas y las moléculas de agua, de forma que la unión de un antígeno a su receptor por puentes de hidrógeno requiere un cambio de energía neta relativamente pequeño.

Los puentes electrostáticos formados entre aminoácidos de cargas opuestas pueden contribuir a la unión antígeno-receptor, pero la carga de muchos grupos proteicos suele neutralizarse por los electrólitos en la solución. Por tanto, no está clara la importancia relativa de los enlaces electrostáticos.

Cuando se aproximan mucho dos átomos opera una fuerza de atracción inespecífica, denominada fuerza de Van der Waals. Surge como resultado de asimetrías mínimas en la carga de un átomo, debidas a la posición de sus electrones. Esta fuerza, aunque muy débil, puede volverse importante de manera global cuando dos moléculas grandes entran en contacto, pudiendo contribuir a la unión antígeno-receptor.

Por tanto, la unión de un receptor a su antígeno está mediada por enlaces no covalentes múltiples. Cada enlace es relativamente débil por sí mismo, pero de forma colec-

tiva los enlaces pueden adquirir una fuerza de unión significativa. Todos estos enlaces actúan solo en distancias cortas y se debilitan rápidamente a medida que aumenta la distancia. Las fuerzas electrostáticas y los puentes de hidrógeno son inversamente proporcionales al cuadrado de la distancia entre las moléculas que interactúan; las fuerzas de Van der Waals y las hidrofóbicas son inversamente proporcionales a la distancia elevada a la séptima potencia. Por tanto, la unión más fuerte entre el antígeno y sus receptores tiene lugar cuando las conformaciones encajan perfectamente y se forman múltiples enlaces no covalentes entre ambos. Los antígenos pueden unirse a receptores con los que no coinciden perfectamente, pero la fuerza de la unión será notablemente inferior.

GENES PARA LOS RECEPTORES DE ANTÍGENO

La información necesaria para formar todas las proteínas, incluida la de los receptores de antígeno, se almacena en el genoma de cada animal. Por tanto, estas moléculas se sintetizarán cuando los genes necesarios se expresen. Una vez que los genes apropiados se activan, se transcriben a ARN y se traducen en las proteínas del receptor en los linfocitos B o T. Se ha estimado que los mamíferos pueden producir hasta 10^{15} receptores de antígeno de linfocitos T o B diferentes, aunque para producir esta grandísima diversidad no se emplean más de 500 genes.

La clave para generar esta diversidad de receptores tan ingente radica en que cada cadena peptídica del receptor se codifica por múltiples genes: varios genes codifican cada región variable, mientras que solo uno codi-

fica para la región constante. En consecuencia, para formar una cadena peptídica completa del receptor un único gen de la región constante puede combinarse con cualquiera de un gran número de genes diferentes para las regiones variables (fig. 15-2). En vez de tener que conservar información acerca de todas las posibles cadenas de receptor, solo se requiere almacenar la información (genes) para todas las regiones variables y combinar éstos con el gen apropiado de la región constante cuando sea necesario. Además, las cadenas del receptor de antígeno pueden emparejarse en combinaciones diferentes para generar una diversidad aún mayor, un proceso denominado asociación combinatoria.

DIVERSIDAD DE LAS INMUNOGLOBULINAS / RECEPTORES DE LINFOCITOS B

A fin de formar el máximo número de anticuerpos diferentes posible, es necesario que las secuencias de aminoácidos en los dominios variables de las cadenas tanto ligera como pesada sean tan diversos como sea posible. Dado que estas secuencias de aminoácidos están determinadas por las secuencias de bases en los genes que codifican estas regiones variables, debe haber mecanismos que generen esta diversidad de secuencias nucleotídicas. En la práctica, esta diversidad de secuencia de nucleótidos se consigue por tres mecanismos diferentes: reorganización génica, hipermutación somática y conversión génica. Los tres mecanismos alteran y diversifican los genes de los anticuerpos para generar una variedad de receptores de antígeno increíblemente amplia. La importancia relativa

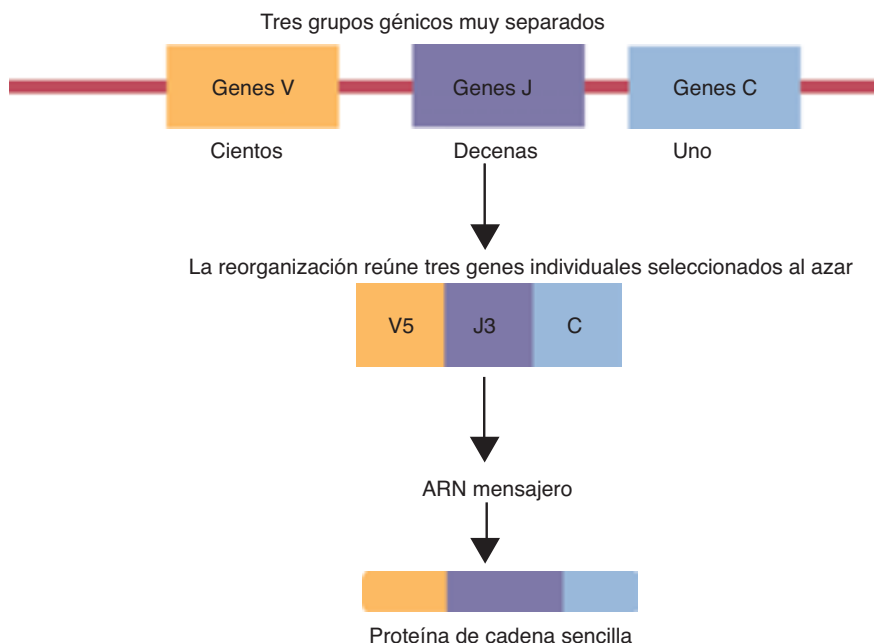


FIGURA 15-2 ■ Las cadenas del receptor de antígeno son codificadas por tres genes localizados en tres grupos génicos significativamente separados. Los genes de una cadena completa del receptor se ensamblan combinando un gen seleccionado de cada grupo.

de cada uno de estos mecanismos difiere entre las especies, de forma que los mecanismos de diversidad que operan en los seres humanos y en los ratones no son los mismos que los que actúan en los mamíferos domésticos.

REORGANIZACIÓN GÉNICA

La reorganización génica resulta de la selección al azar de un gen cualquiera de cada uno de varios grupos génicos, seguida de la recombinación de los genes seleccionados. El mecanismo es fácil de seguir en los genes que codifican las inmunoglobulinas.

Los tres grupos génicos que codifican las cadenas peptídicas de las inmunoglobulinas se localizan en tres cromosomas distintos (fig. 15-3). Un grupo génico, denominado *IGK*, codifica las cadenas ligeras κ ; otro, denominado *IGL*, codifica las cadenas ligeras λ ; y un último, denominado *IGH*, codifica las cadenas pesadas.

El grupo génico *IGL*

Cada cadena ligera λ está codificada por tres genes del grupo génico *IGL*: *IGLV*, *IGLJ* e *IGLC*. El gen *IGLV* codifica la mayor parte de la región variable de la inmunoglobulina, hasta la posición 95 a partir del extremo aminoterminal. El gen *IGLC* codifica la región constante, comenzando en la posición 110. Los 15 aminoácidos entre ambos son codificados por un gen corto denominado *IGLJ*. En los seres humanos, cada grupo génico *IGL* contiene alrededor de 100 genes *IGLV* distintos, seis *IGLJ* y tres *IGLC* (los tres genes *IGLC* codifican tres subtipos de cadena λ). El grupo génico *IGL* en los bóvidos contiene alrededor de 20 genes *IGLV*, pero 14 de ellos son pseudogenes. Muchos de los pseudogenes se fusionan con *IGLJ* en la línea germinal, sugiriendo que probablemente no se expresan. Hay más de un gen *IGLJ*, pero solo se expresa uno. En la oveja hay de 90 a 100 genes *IGLV* pero solo un gen *IGLJ*.

El grupo génico *IGK*

Las cadenas ligeras κ también están codificadas por tres genes: *IGKV*, *IGKJ* e *IGKC*. En los seres humanos, por ejemplo, el grupo génico *IGK* contiene 40 genes *IGKV* di-

ferentes, cinco genes *IGKJ* y un único gen *IGLC*. El grupo génico *IGK* del caballo contiene hasta 30 genes *IGKV*, tres genes *IGKJ*, y un único gen *IGKC*.

El grupo génico *IGH*

En los seres humanos, las regiones V de la cadena pesada están codificadas por tres genes: *IGHV*, *IGHD* e *IGHJ*. El grupo génico *IGH* contiene alrededor de 90 genes *IGHV* diferentes. El *IGH* del ratón puede tener hasta 1.500 genes *IGHV* diferentes, pero alrededor del 40% de los mismos son pseudogenes. El grupo génico *IGH* también contiene varios genes *IGHJ* situados en sentido 3' de los genes *IGHV*. Entre los genes *IGHV* e *IGHJ* se localizan varios genes cortos, denominados *IGHD* (D de diversidad) (v. fig. 15-3). En los ratones hay alrededor de 12 genes *IGHD*, y en el hombre al menos 30.

Una gran región no codificante separa los genes *IGHJ* de los *IGHC*. Los genes *IGHC* constan de una serie de genes de la región constante, uno para cada clase y subclase de cadena pesada, dispuestos en el cromosoma en el orden 5'-C μ -C δ -C γ -C ϵ -C α -3'.

GENERACIÓN DE LA DIVERSIDAD EN LA REGIÓN V

Reorganización génica

La forma más obvia de generar diversidad en la región V es seleccionar al azar un gen V del conjunto disponible y unirlo con un gen J seleccionado igualmente al azar (un proceso que recibe varios nombres: recombinación, reorganización, transposición o reordenamiento). Dado que hay muchos genes V y J disponibles, el número de combinaciones posibles puede ser muy elevado. Por ejemplo, si hay 100 genes V y 10 genes J se pueden construir $100 \times 10 = 1.000$ regiones V distintas.

El ensamblaje de las cadenas ligeras requiere la combinación de un gen V, un gen J y un gen C. Durante la maduración de los linfocitos B, los segmentos de ADN intermedios forman un bucle, se escinden y eliminan. Los genes V y J tienen lugares especiales en cada extremo que guían a las enzimas cortadoras (fig. 15-4). Los genes

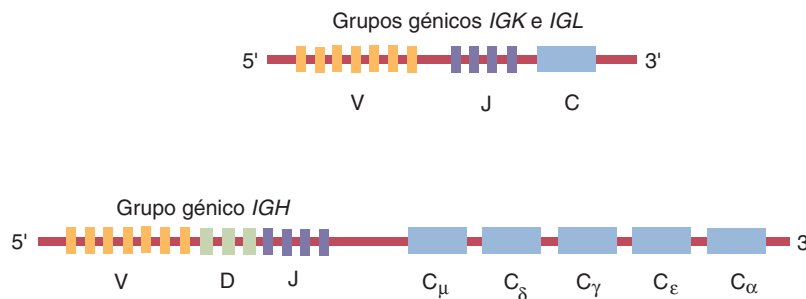


FIGURA 15-3 ■ Genes que codifican las cadenas ligeras y las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. Obsérvese que hay dos grupos distintos de genes de cadenas ligeras, uno que codifica las cadenas kappa y otro que codifica las lambdas, y que se localizan en diferentes cromosomas. El número concreto de genes V, D y J depende de cada especie.

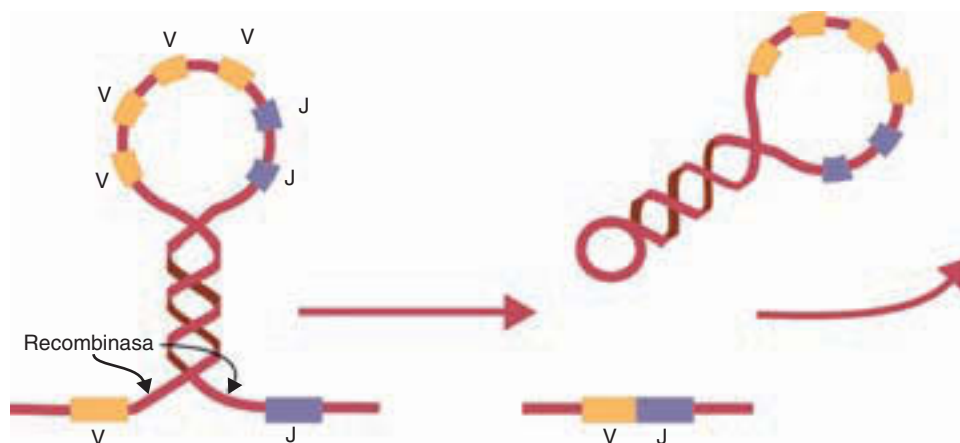


FIGURA 15-4 ■ Uno de los mecanismos más importantes para deleción de genes no deseados es eliminarlos mediante bucles. En este caso, los genes *V* no deseados forman un bucle que luego se escinde y los extremos cortados se unen. Como resultado, el gen *V* seleccionado se une directamente a un gen *J*.

que hay en el bucle se escinden y los extremos libres del ADN se vuelven a juntar, de manera que los genes forman una secuencia continua con un gen *V* unido directamente a un gen *J*. En este proceso se emplean dos tipos de enzimas. Las recombinasas cortan el ADN en dos puntos, escindiendo los segmentos génicos no deseados. Después, las enzimas reparadoras del ADN unen los dos extremos libres para formar una secuencia continua. Si cualquiera de estas enzimas es defectuosa no pueden formarse anticuerpos (ni TCR). Por ejemplo, los potros con inmunodeficiencia combinada grave sufren un defecto en la enzima reparadora del ADN, por lo que estos potros no pueden formar ni TCR ni BCR y no tienen linfocitos B o T funcionales (v. cap. 34).

La recombinación de los genes de la cadena ligera tiene lugar en dos etapas. Los genes *V* y *J* seleccionados al azar se unen inicialmente para formar un gen completo de la región *V*. Los genes *V-J* unidos permanecen separados del gen *C* hasta que se genera el ARN mensajero. El ARNm *V-J-C* completo se traduce para formar la cadena ligera (fig. 15-5).

El ensamblaje de una región *V* de la cadena pesada es más complejo por la presencia de los genes *D* entre los genes *V* y *J*. Así, para la construcción de esta región *V* es necesario el *splicing* o corte y empalme conjunto de genes *IGHV*, *IGHD* e *IGHJ* (fig. 15-6). El uso de tres genes seleccionados al azar incrementa enormemente la cantidad de variabilidad. Por ejemplo, si hay un conjunto de 100 genes *V*, 10 *J* y 10 *D*, al recombinarse se pueden construir $100 \times 10 \times 10 = 10.000$ regiones *V* distintas. La recombinación de estos genes también tiene lugar en un orden concreto. Así, *IGHD* se une primero a *IGHJ*, e *IGHV* se añade al final. Tras la transcripción, cualquier segmento no deseado se delecciona y se traduce un ARNm completo *V-D-J-C* para formar una cadena pesada.

Aunque la selección al azar de genes de dos o tres conjuntos distintos genera un gran número de combinaciones diferentes, no todas las combinaciones producirán anticuerpos útiles. Algunas combinaciones pueden dar como resultado una secuencia de nucleótidos que no se

puede traducir en una proteína, y se denominan «recombinaciones no productivas». Por ejemplo, los nucleótidos se leen como tripletes denominados codones, cada uno de los cuales codifica un aminoácido concreto. Al leerse los codones, la secuencia debe estar en el marco de lectura abierto correcto. Si se insertan o deleccionan bases de forma que se cambie el marco de lectura abierto, el gen resultante puede codificar una secuencia aminoacídica totalmente distinta. Si este desplazamiento del marco de lectura produce un empalme inapropiado, la traducción termina de forma prematura. Es posible que las recombinaciones no productivas ocurran dos de cada tres veces durante la ontogenia de los linfocitos B (ya que hay tres marcos de lectura, de los cuales solo uno es funcional). Cuando esto ocurre, el linfocito B tiene varias oportunidades adicionales para producir un anticuerpo funcional. Por ejemplo, los linfocitos B inmaduros utilizan inicialmente uno de los genes *IGK* (fig. 15-7). Si esto no produce una cadena ligera funcional, cambian al otro alelo *IGK* para una segunda oportunidad. Si sigue sin funcionar, el linfocito B utilizará uno de los alelos *IGL* y, si esto falla, el último recurso es el segundo alelo *IGL*. Si todos estos esfuerzos no dan una cadena ligera funcional, el linfocito B no puede producir una inmunoglobulina funcional, y la célula morirá sin participar en la respuesta inmune.

La secuencia de reorganización génica detallada antes se ha descrito en el ratón y en los seres humanos, pero puede no ser igual en los mamíferos domésticos. Una diferencia obvia reside en el uso de las cadenas ligeras κ y λ . En ratón, conejo, cerdo y ser humano se emplean preferentemente las cadenas κ (95% en ratones, 90% en conejos, 60% en cerdos, 60% en seres humanos). En las otras especies domésticas, predominan las cadenas ligeras λ (98% en rumiantes, 60-90% en caballos). Los motivos de estas diferencias son desconocidos.

También hay que señalar que la reorganización génica de las inmunoglobulinas no ocurre completamente al azar. Por ejemplo, en conejos, ratones y seres humanos se emplean más frecuentemente los genes *IGHV* situados más cercanos al extremo 3'. Los motivos para este uso preferente

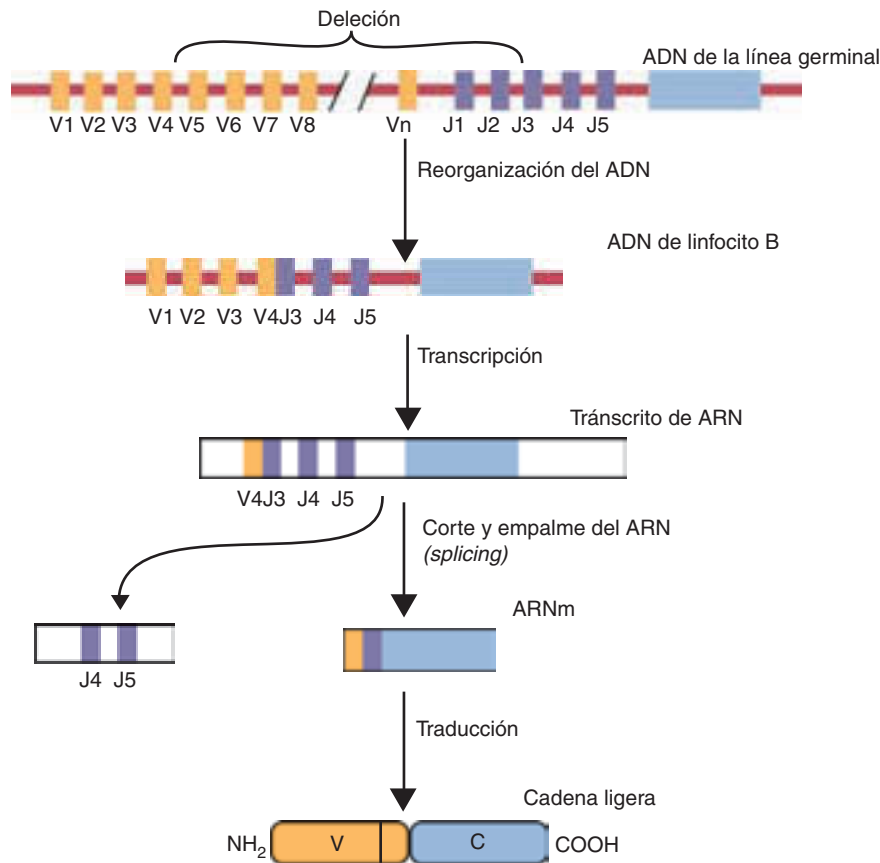


FIGURA 15-5 ■ Construcción de una cadena ligera de inmunoglobulina. Los genes *V* y *J* se combinan inicialmente. Los genes *VJ* y *C* permanecen separados hasta que tiene lugar el corte y empalme del ARN. La reorganización del ADN tiene lugar durante el desarrollo temprano del linfocito B, de forma que cada una de estas células se compromete a formar una única cadena ligera para su receptor de antígeno.

de ciertos genes son variados, incluidas las secuencias de señales de recombinación, la accesibilidad de los genes a la enzima recombinasa, las secuencias en los sitios de corte y empalme, y la selección de la célula por el antígeno.

Delección de bases

Aunque la reorganización al azar de los genes genera gran parte de la diversidad de la región *V*, hay mecanismos adicionales que incrementan esta diversidad. Por ejemplo, las endonucleasas eliminan bases de los extremos cortados de los genes. Como resultado, el nucleótido preciso en el que se juntan los genes *V* y *J* puede variar, ocasionando cambios en la secuencia de bases en el sitio de empalme. A consecuencia de esto varía la secuencia de aminoácidos de la región *V*.

Inserción de bases

En el procesamiento de genes de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, se pueden insertar bases adicionales en los sitios de empalme *V-D* y *D-J*. Algunos de estos nucleótidos (nucleótidos *N*) son añadidos al azar por una enzima denominada desoxinucleotidil-transferasa terminal (*TdT*). Así, se pueden insertar entre 1 y 10 nucleótidos *N* entre los genes *V* y *D* y entre *D* y *J*.

Edición del receptor

Aunque cada linfocito B expresa un receptor de antígeno diferente, los linfocitos B en desarrollo pueden continuar reorganizando sus genes *V*, *D* y *J* incluso tras la exposición al antígeno. Así, un linfocito B que expresa una cadena κ determinada puede reiniciar el ordenamiento génico de *V* cambiando a los otros genes *IGKV*, o incluso saltando a uno de los dos genes *IGLV*. Puede continuar reorganizando genes *V* no recombinados en sentido 5' o genes *J* no recombinados en sentido 3'. Esta edición del receptor, que tiene lugar en los centros germinales, puede ser un método de eliminar receptores que se unan a antígenos propios (ver Capítulo 31).

HIPERMUTACIÓN SOMÁTICA

Aunque la reorganización génica puede generar muchos receptores de antígeno distintos en los linfocitos B inmaduros, los anticuerpos producidos inicialmente en la respuesta inmune se suelen unir débilmente a los antígenos. Además, la reorganización génica no puede ser responsable de toda la variabilidad que ocurre en las regiones *V* de las inmunoglobulinas. Por ejemplo, hay tres *CDR* en cada región *V* (fig. 15-8). Uno de éstos, el

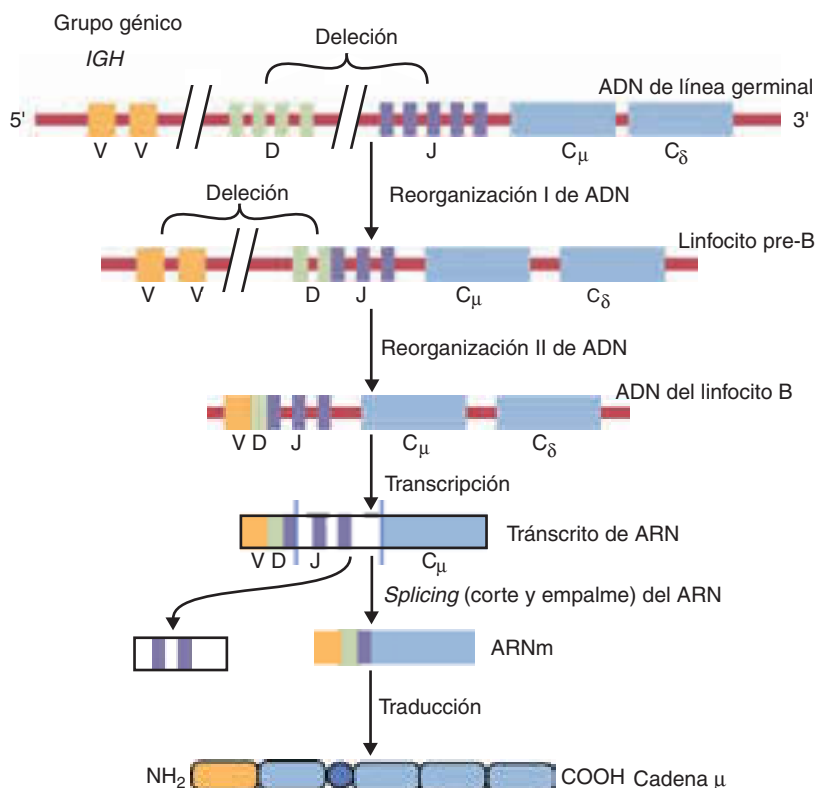


FIGURA 15-6 ■ Producción de un gen completo de cadena pesada de inmunoglobulina. Se necesitan dos acontecimientos de reorganización del ADN para ligar los genes *V*, *D* y *J*.

CDR3, se localiza cerca de la posición 96 y surge claramente por una reorganización génica. Sin embargo, el CDR1 y el CDR2 están localizados lejos de los sitios de empalme V-J o V-D-J, por lo que deben existir otros mecanismos para generar la variabilidad de anticuerpos (cuadro 15-1), de los que la reorganización génica es solo el primer paso. Los anticuerpos generados durante la respuesta secundaria se unen muy intensa y específicamente al antígeno. De esto se deduce que la respuesta de anticuerpos se vuelve más precisa con el tiempo, y esto se consigue mediante hipermutación somática.

Tras la exposición inicial al antígeno, los linfocitos B se concentran en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios, en cuyas zonas oscuras se multiplican, y luego experimentan una selección condicionada por el antígeno en las zonas claras. Si tras la inmunización se estudian las secuencias de las regiones V de los anticuerpos se observan cambios progresivos a medida que avanza la respuesta inmune. Estos cambios son consecuencia de mutaciones en los genes *IGHV* recombinados.

Las mutaciones al azar de las regiones V de las inmunoglobulinas se estimulan por el entrecruzamiento de dos BCR por el antígeno, por la unión de CD40 a CD154, y de CD80 a CD28. Estas señales activan una enzima de los linfocitos B, denominada citidina desaminasa inducida por activación, que al desaminar las citidinas en el ADN de la región V las transforma en uracilos. Estos uracilos se reconocen como errores (pues el uracilo no se encuentra normalmente en el ADN), y su presencia inicia los procesos

de reparación, uno de los cuales emplea una polimerasa del ADN que por error reemplaza los uracilos por timidinas durante la transcripción. Otros mecanismos escinden los uracilos y dejan un hueco que es reparado por polimerasas de ADN utilizando secuencias cortas de nucleótidos seleccionados al azar. Como resultado de esta «reparación» las secuencias de los genes de la región V cambian a medida que el linfocito B responde a los antígenos. De media, cada vez que el linfocito B se divide cambia un aminoácido.

El grado de estimulación de un linfocito B depende de la fuerza (afinidad) con la que su receptor se une al antígeno. Cualquier linfocito B cuyos BCR recién modificados no puedan unirse al antígeno no se estimulará más y morirá. Por el contrario, se estimularán preferentemente los linfocitos B cuyos receptores se unan al antígeno con gran afinidad, que sobrevivirán y proliferarán (fig. 15-9). Cuanto mejor sea el ajuste, mayor será el estímulo para dividirse. Así, durante la respuesta a un antígeno, los ciclos sucesivos de mutación y selección generan progresivamente poblaciones de linfocitos B que producen anticuerpos de mayor afinidad.

La hipermutación somática no comienza hasta que los linfocitos B han cambiado de producir IgM a producir IgG o IgA. Esto sugiere que los mecanismos de mutación no se activan hasta que un linfocito B reactivo se ha comprometido para utilizar un gen *V* específico de la cadena pesada. Esto explica por qué la afinidad de los anticuerpos IgM no aumenta durante la respuesta inmune, mientras que sí lo hace la de los anticuerpos IgG.

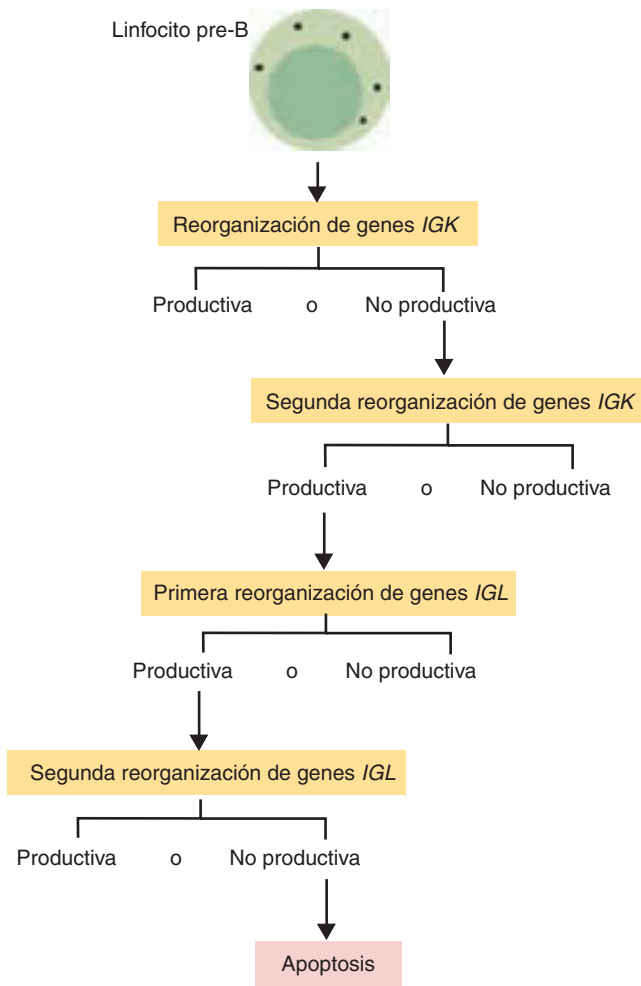


FIGURA 15-7 El linfocito B tiene cuatro ocasiones para formar una inmunoglobulina funcional. Si fracasa en los cuatro intentos, la célula muere por apoptosis.

CONVERSIÓN GÉNICA

En los mamíferos distintos del hombre y del ratón puede no haber una diversidad de genes *V* elevada. Como resultado, el repertorio de inmunoglobulinas no se explica por reorganización génica. En estas especies la diversidad de la región *V* se genera por un proceso denominado «conversión génica» (fig. 15-10). Las especies que emplean la conversión génica deben disponer bien de múltiples genes *V* o de pseudogenes (segmentos de ADN defectuosos y que, por lo tanto, no pueden ser transcritos). Durante la conversión génica, la AID de los linfocitos B inserta un uracilo que es eliminado posteriormente, dejando un hueco en el gen *V* más próximo. El hueco se rellena por segmentos cortos seleccionados al azar obtenidos de uno o más de los genes presentes en sentido 5' de la región *V* o por pseudogenes. El gen *V* «reparado» tendrá así una secuencia distinta que su precursor. En ocasiones, la conversión génica produce un gen *V* «inactivo» que no sintetiza una región *V* funcional. En estos casos, estos linfocitos B se eliminan. Por el contrario, los linfocitos B con genes *V* activos se unen al antígeno, se dividen y se diferencian.

Cuadro 15-1

Métodos para generar diversidad de anticuerpos

- Recombinación de genes *VJ* y *VDJ*
- Delección de bases
- Inserción de bases
- Hipermutación somática
- Asociación combinatoria
- Conversión génica
- Edición del receptor

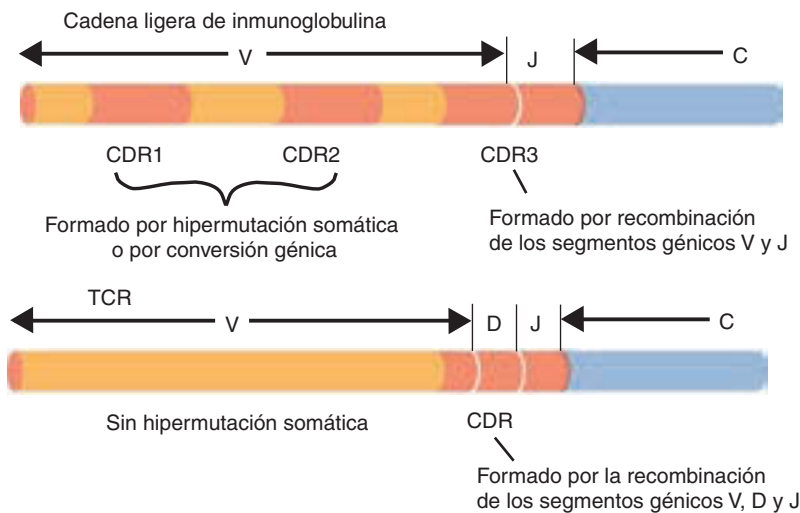


FIGURA 15-8 La principal diferencia entre las regiones variables del receptor del linfocito T (*TCR*) y de la inmunoglobulina reside en la formación de las regiones determinantes de complementariedad (*CDR*). Las inmunoglobulinas tienen tres *CDR*. *CDR1* y *CDR2* se generan por hipermutación somática o, en el caso de *CDR2*, también por conversión génica. En el *TCR* la hipermutación somática está estrictamente inhibida.

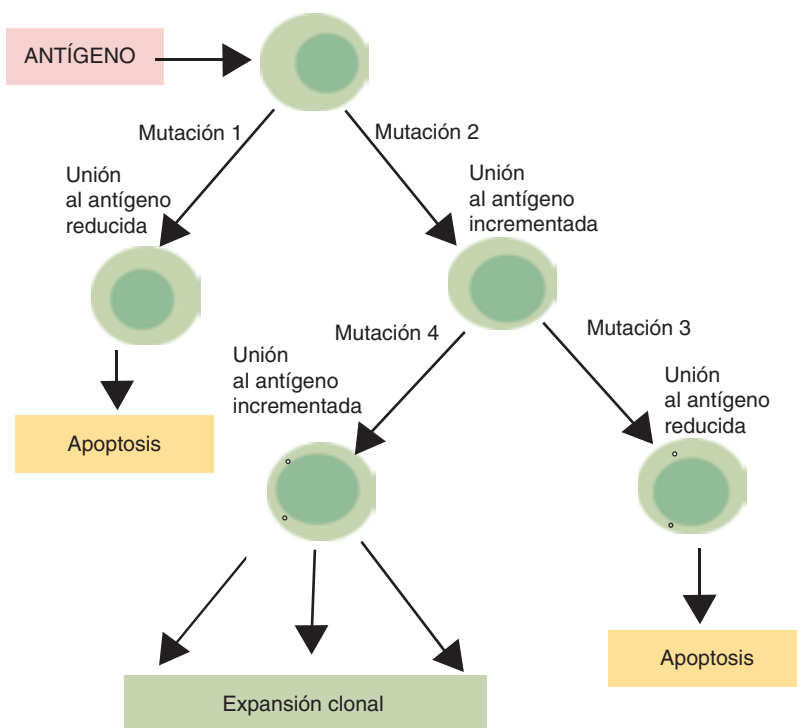


FIGURA 15-9 ■ Selección de mutantes somáticos. La mutación espontánea que tiene lugar durante la expansión clonal de un linfocito B da como resultado el desarrollo de células con receptores de linfocitos B que se diferencian en su capacidad de ligar antígenos. Las células que ligan antígeno fuertemente se estimularán más intensamente que las que se unen débilmente.

Ensamblaje del receptor

Durante la generación de los receptores de antígeno de los linfocitos B, el proceso de ensamblaje tiene lugar en un orden preestablecido. La primera cadena que se ensambla reúne los genes *V*, *D* y *J* juntos. Esta cadena (incluidas la cadena pesada de los linfocitos B y las cadenas β y δ del TCR) es capaz de generar más diversidad en la región *V* y por recombinación que la otra, contribuyendo de forma predominante a la diversidad de receptor. Inicialmente, por tanto, los linfocitos B precursores expresan solo la cadena pesada de la inmunoglobulina. Esta cadena pesada se asocia con una cadena compañera sustituta temporal y está ligada a moléculas de transducción de señales, de forma que el linfocito pre-B puede responder de forma limitada a los antígenos. Como resultado, se forma un pequeño clon de linfocitos B que expresa solo una cadena IgH. De forma similar, los linfocitos pre-T pueden sintetizar un receptor inicial, formado únicamente por cadenas β o δ junto con una cadena compañera sustituta temporal. La proliferación celular tras la señalización a través de este prerreceptor es limitada.

Esta fase inicial continúa con el ensamblaje de una cadena compañera, que es la cadena ligera en los linfocitos B, o las cadenas α o γ en los linfocitos T. La cadena compañera utiliza solo un único lugar de empalme entre *V* y *J* y así contribuye en menor medida a la diversidad del receptor de antígeno. Una vez ensamblada, se forma un BCR o un TCR completo.

Cuando se forma la primera cadena utilizando los genes *VD* y *J*, los mecanismos de señalización intentan evitar más recombinaciones y reorganizaciones de sus genes y así no se permite el ensamblaje del segundo alelo. La presencia de la primera cadena también influye en la generación de diversidad en la cadena compañera. Como consecuencia, la generación de diversidad en la segunda cadena parece «afinar» la capacidad de unión al antígeno de la primera cadena.

Diversidad potencial de las inmunoglobulinas

El proceso de reorganización génica descrito antes puede generar una enorme diversidad y especificidad antigénica de la región *V*. Primero, como ocurre en el caso de la familia *IGKV* humana, solo un gen *V* de 80 posibles se selecciona para transcribirse, al igual que uno de los cinco genes *IGKJ*. Esta unión al azar de los segmentos aportará una variabilidad significativa, ya que hay 400 (80×5) combinaciones *IGKV-IGKJ* posibles. El uso de un tercer segmento génico seleccionado al azar incrementa la diversidad de la secuencia aún más. Así, en el hombre, con 300 segmentos *IGHV*, cinco *IGHD* y dos *IGHJ* disponibles se pueden generar 3.000 ($300 \times 5 \times 2$) combinaciones diferentes de las regiones *V* de la cadena pesada. Dado que se emplean cadenas tanto pesadas como ligeras para formar el sitio de unión al antígeno, el número total de combinaciones posibles en los seres humanos es de 1,2 millones (400×3.000). Además, la presencia de dos

sitios de empalme multiplica el potencial de diversidad generado como resultado de la deleción e inserción de bases. Sin embargo, como se indicó antes, muchas de las combinaciones de genes pueden tener un valor funcional escaso o nulo.

Si se combinan todos los posibles mecanismos, el número de sitios diferentes de unión al antígeno, y por tanto de especificidades, generado es alrededor de $1,8 \times 10^{16}$, sin contar con la hipermutación somática (esta cifra puede compararse con la estimada de 1×10^7 antígenos diferentes que el sistema inmune puede reconocer).

DIFERENCIAS ENTRE ESPECIES

Dependiendo de la especie animal hay dos patrones diferentes de mecanismos de generación de diversidad del receptor de antígeno. Algunos mamíferos la adquieren mediante reorganización génica seguida de hipermutación somática. En estas especies, la diversidad de inmunoglobulinas se genera continuamente a lo largo de la vida del animal a partir de precursores de linfocitos B. Por el contrario, otras especies utilizan la conversión génica durante un breve período en la etapa inicial de su vida y, una vez que se ha generado la diversidad inicial de linfocitos B, este conjunto de linfocitos B se expande mediante mecanismos que apenas implican hipermutación somática.

Bóvidos

Posiblemente los bóvidos empleen ambos procesos para generar diversidad. Así, utilizan la reorganización génica para sus cadenas ligeras y la conversión génica para sus cadenas pesadas. La diversificación inicial en los órganos linfoides es seguida de los procesos de hipermutación somática en las placas de Peyer del íleon. Los bóvidos pueden tener 15 genes *IGHV* íntimamente relacionados, pertenecientes todos a la misma familia (tabla 15-1). Los bóvidos también tienen muchos pseudogenes *V* y genes *IGHD* cortos y largos. Como resultado, las regiones CDR3 de las cadenas pesadas son variables en tamaño y, en casos extremos, pueden contener hasta 61 aminoácidos.

Ovejas

Las ovejas también utilizan ambos procesos. Los linfocitos B inmaduros diversifican primero sus genes *V* (*D*) y *J* en los tejidos linfoides, tales como el bazo o la médula ósea. Las células inmaduras migran posteriormente a los folículos en las placas de Peyer del íleon, donde hay más diversificación como resultado de mutaciones somáticas (fig. 15-11). Esta etapa de diversificación inicial está mediada por un conjunto de mecanismos. Para codificar las cadenas ligeras ovinas hay más de 90 genes *IGLV* y un único gen *IGLJ*, de forma que se diversifican mediante reorganización génica. Por el contrario, el número de genes *IGHV* es limitado y, por tanto, las ovejas utilizan la conversión génica para diversificar sus cadenas pesadas.

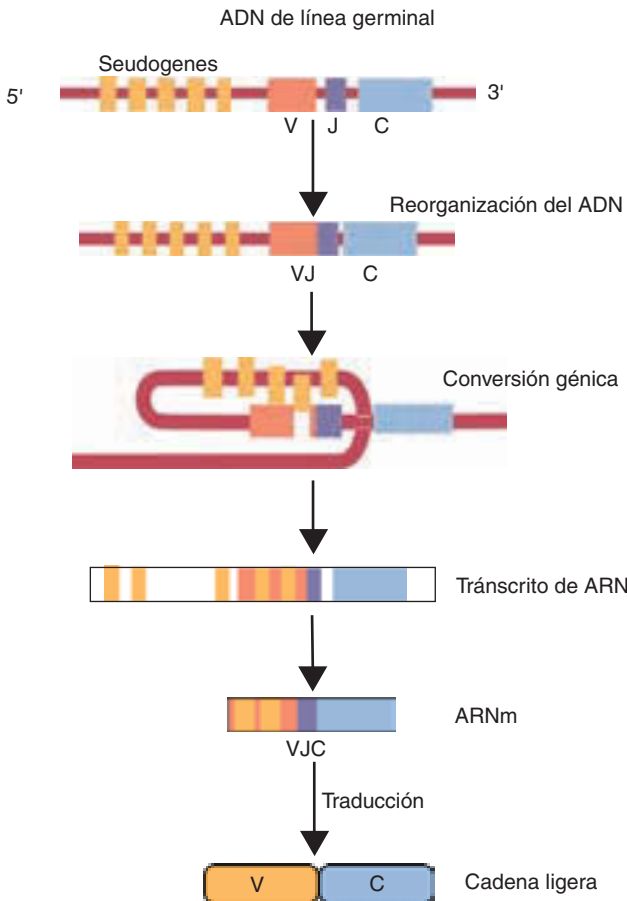


FIGURA 15-10 ■ Proceso de conversión génica. En este proceso, determinados segmentos de genes o pseudogenes situados en sentido 5' se insertan en una región *V* única para generar diversidad de secuencias.

Tabla 15-1 Ejemplos de utilización génica diferente en los mamíferos							
Especie	<i>IGKV</i>	<i>IGKJ</i>	<i>IGLV</i>	<i>IGLJ</i>	<i>IGHV</i>	<i>IGHJ</i>	<i>IGHD</i>
Caballo	20	5	25	4	>7	5	10
Bovino			20	4	15	2	3
Oveja	10	3	>100	1	7	2	>1
Cerdo	250	>5	100	3	20	1	2
Ratón	111	9	14	3	200	7	18
Ser humano	48	9	69	8	215	27	30

Tienen seis genes *IGHJ*, dos de los cuales son pseudogenes. Uno de los genes activos, *IGHJ1*, se utiliza en el 90% de las cadenas pesadas, sugiriendo que la recombinación génica es mínima. Más del 98% de los fenómenos de reorganización permanece en el mismo marco de lectura abierta, y hay pocos nucleótidos N- o P-. A diferencia de lo que ocurre en conejos, seres humanos o ratones, en las ovejas el estímulo por bacterias comensales no es absolutamente necesario para la diversificación de los genes V.

Cerdos

Los cerdos tienen alrededor de 20 genes *IGHV*, dos genes *IGHD* y un único gen *IGHJ* en la línea germinal. En esta especie, al comienzo del desarrollo en la etapa fetal se utilizan solo 4 o 5 genes *IGHV* y su repertorio temprano implica solo 8 o 10 combinaciones. Más tarde y todavía en esta etapa fetal, este limitado repertorio se compensa mediante la actividad de la TdT y varias adiciones de bases en el mismo marco de lectura, que generan una gran diversidad. Los linfocitos B porcinos no experimentan edición del receptor porque solo tienen un gen *IGHJ*.

La presencia de bacterias comensales en el intestino contribuye al desarrollo de los linfocitos B porcinos, cuyo número aumenta enormemente durante las dos primeras semanas de vida, aunque la diversidad del receptor puede no incrementar de manera significativa hasta las 4 o 6 semanas de edad. Los cerdos libres de gérmenes tienen niveles de inmunoglobulinas séricas de 20 a 100 veces inferiores que los cerdos convencionales. La diversidad en los genes V de la IgM e IgA en las mucosas (pero no en los genes V de la IgG del bazo) de estos últimos es muy superior que la de los cerdos libres de gérmenes.

Conejos

El principal mecanismo por el que los conejos generan diversidad de anticuerpos es la conversión génica. Así, los linfocitos B inmaduros del conejo combinan primero un número pequeño de genes V (*D*) y *J* y luego migran al apéndice, en cuyos centros germinales se diversifican posteriormente mediante conversión génica e hipermutación somática. La presencia de bacterias comensales es necesaria para que tenga lugar esta diversificación. Estas bacterias aportan glucanos y otros patrones moleculares asociados a patógenos que inducen la diversificación de anticuerpos y la proliferación de los linfocitos B. Los conejos tienen más de 200 genes *IGHV*, pero casi el 90% de las reorganizaciones de la región V emplea el gen V más cercano al segmento D. Los otros genes V presumiblemente sirven de donantes para la conversión génica.

Seres humanos y ratones

Gran parte de la diversidad de anticuerpos de los seres humanos y de los ratones, con muchos genes *IGHV*, ocurre gracias a múltiples reorganizaciones de segmentos génicos (tabla 15-2). En las uniones entre los genes hay delección e inserción de bases, lo que contribuye también a la diversidad. El punto final de la diversidad en estas especies se genera mediante hipermutación somática. En estas especies se producen linfocitos B con receptores de antígeno diversos durante toda la vida del animal.

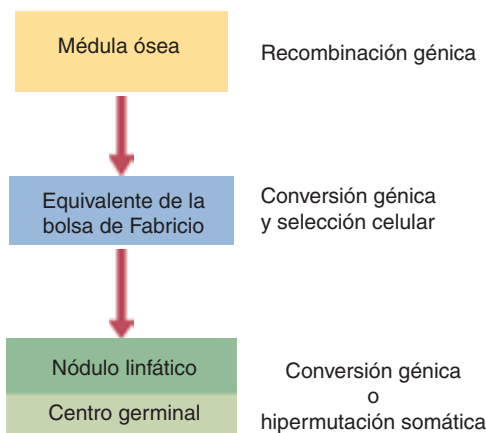


FIGURA 15-11 ■ Órganos linfoides donde ocurre la reorganización génica, conversión génica e hipermutación somática.

Tabla 15-2 Diversidad de las inmunoglobulinas entre los mamíferos

Especie	Genes C _H					Genes C _L		Familias V _H y V _L		
	IgM	IgD	IgG	IgE	IgA	λ	κ	H	λ	κ
Caballo	1	1	7	1	1	4	1	7	1	?
Bovino	2	1	3	1	1	4	1	1	2	?
Oveja	1	1	3	1	2	>1	1	1	6	3
Cerdo	1	1	8-12	1	1	¿1?	1	1	¿?	¿?
Perro	1	1	4	¿2?	1					
Conejo	1	0	1	1	13	8	2	1	¿?	¿?
Ratón	1	1	4	1	1	3	1	14	3	4
Ser humano	1	1	4	1	2	7	1	7	7	7

De Butler JE: *Scand J Immunol* 45:455-462, 1997 y otras fuentes.

Las bacterias intestinales y la expansión del repertorio de linfocitos B

Como ha mencionado, en algunos mamíferos, incluidos los herbívoros domésticos grandes, el repertorio de anticuerpos en los linfocitos B se desarrolla en dos etapas. La diversificación que ocurre en la primera etapa implica la reorganización de un pequeño número de segmentos génicos *V*, *D* y *J*. Los linfocitos B migran posteriormente al tejido linfoide asociado al intestino (GALT), donde el número de linfocitos B y la diversificación de su repertorio aumentan espectacularmente. Por tanto, esta segunda fase de diversificación de los linfocitos B tiene lugar en órganos linfoides intestinales que están en contacto directo con el contenido intestinal y, muy especialmente, con la microbiota allí presente cuya importancia se demuestra por el hecho de que los cerdos gnotobióticos (libres de gérmenes) son incapaces de desarrollar una diversidad de linfocitos B significativa. Algunas especies de esta microbiota intestinal juegan un papel crucial en este proceso. Por ejemplo, en los conejos, el desarrollo normal del GALT tiene lugar cuando están presentes tanto *Bacteroides fragilis* como *Bacillus subtilis*, pero no cuando falta uno de ellos. Otras combinaciones bacterianas también son efectivas, lo que sugiere que se requiere que las bacterias interactúen de alguna manera para que el efecto sea el óptimo.

Se ha demostrado que un glucano de *B. fragilis* es procesado por las células presentadoras de antígeno, estimulando la multiplicación y maduración de los linfocitos T CD4⁺ y la producción de citoquinas por los mismos, que a su vez intervienen en el desarrollo y maduración definitivas de los linfocitos B.

El análisis de la expansión de los linfocitos B en el intestino por la presencia de bacterias comensales muestra la estimulación de linfocitos B con determinados dominios *Vh*. Así, la expansión no es una simple respuesta específica a antígenos microbianos, sino una respuesta policlonal, no específica de antígeno, que se puede dirigir mediante receptores de reconocimiento de patrones, como los TLR, o como resultado de superantígenos que se unen al BCR, o a combinaciones entre ellos. El superantígeno podría ser un componente microbiano concreto o ser producido en los tejidos del hospedador bajo la influencia de las bacterias. El estímulo preferente de linfocitos B con determinados genes *Vh* apunta hacia la teoría del superantígeno.

DIVERSIDAD DEL RECEPTOR DE LINFOCITOS T

Las reorganizaciones génicas del TCR y de las inmunoglobulinas son específicas en el sentido de que los genes de las inmunoglobulinas no se reorganizan en los linfocitos T y los genes del TCR no se reorganizan en los linfocitos B. Al igual que las inmunoglobulinas, las cuatro cadenas peptídicas que componen los dos tipos de TCR (α , β , γ y δ) pueden unirse a muchos antígenos diferentes, dado que constan de una región variable ensambla-

da con la región constante. En todas las especies animales analizadas hasta la fecha la diversidad de la región *V* del TCR se genera solo por reorganización génica y asociación combinatoria, lo que contrasta con la variedad de mecanismos empleados por los linfocitos B.

Estructura génica del receptor de linfocitos T

Las cuatro cadenas peptídicas del receptor de los linfocitos T están codificadas por tres grupos génicos. El grupo génico *TRA/D* codifica las cadenas α y δ , el *TRB* codifica las cadenas β , y el *TRG* codifica las cadenas γ . Los tres grupos génicos contienen genes *V*, *J*, y *C*, y los grupos génicos *TRB* y *TRD* también contienen genes *D* (fig. 15-12). Cada grupo génico del TCR contiene dos o más genes *C*. En el grupo génico *TRA/D* los dos genes *C* son funcional y estructuralmente diferentes, de forma que uno codifica *TRAC* y el otro *TRDC*. El número de genes *TRGC* varía según la especie. Así, hay dos genes *TRGC* diferentes en los seres humanos, tres en los ratones, cuatro en los cerdos y cinco en los bóvidos y óvidos. Hay dos genes *TRBC* idénticos en los seres humanos y en los ratones. Algunos linfocitos T colaboradores y citotóxicos reorganizan y expresan los genes *TRA* y *TRB* (linfocitos T α/β), mientras otros utilizan los genes *TRG* y *TRD* (linfocitos T γ/δ). Como se indicó en capítulos previos, la función de estas dos poblaciones de linfocitos T varía entre las especies.

Cadenas α y δ

A diferencia de los demás grupos génicos, los genes *TRD* del grupo génico *TRA/D* están incrustados dentro de los *TRA*. Los linfocitos T inmaduros utilizan las cadenas δ para formar sus receptores de antígeno. A medida que maduran, delecionan los genes *TRD* y comienzan a utilizar la cadena α . Algunos genes *V* en el grupo génico α/β pueden participar en el ensamblaje de las cadenas TCR tanto α como δ .

Los genes *TRD* incrustados dividen los genes *V*, *J* y *C* del grupo génico *TRA* en dos regiones. En los seres humanos hay alrededor de 100 genes *TRAV*, 75 genes *TRAJ* y un único gen *TRAC*. Por tanto, hay muchos más genes *J* que los que se encuentran en los grupos génicos de las inmunoglobulinas. El grupo génico *TRD* contiene genes *V*, *D*, *J* y *C*. En los ratones hay alrededor de 10 genes *TRDV*, dos genes *TRDD*, dos genes *TRDJ* y un gen *TRDC*. Los dos genes *TRDD* podrían contribuir al producto final, de forma que una secuencia $V\delta$ completa puede ser codificada por genes *TRDV*, *TRDD1*, *TRDD2* y *TRDJ*. Este sistema puede generar mucha mayor diversidad que las otras cadenas del receptor. En los cerdos hay 61 genes *TRAJ*, 31 genes *TRDV*, 3 genes *TRDD* y 4 genes *TRDJ*. Hay 24 genes *TRDV* en las ovejas y 12 en los bóvidos. Ambos tienen 3 genes *TRDJ*, pero los genes *TRDD* no se han descrito en otras especies.

Cadena β

El grupo génico *TRB* contiene un elevado número de genes *V* localizados en sentido 5' de dos grupos génicos

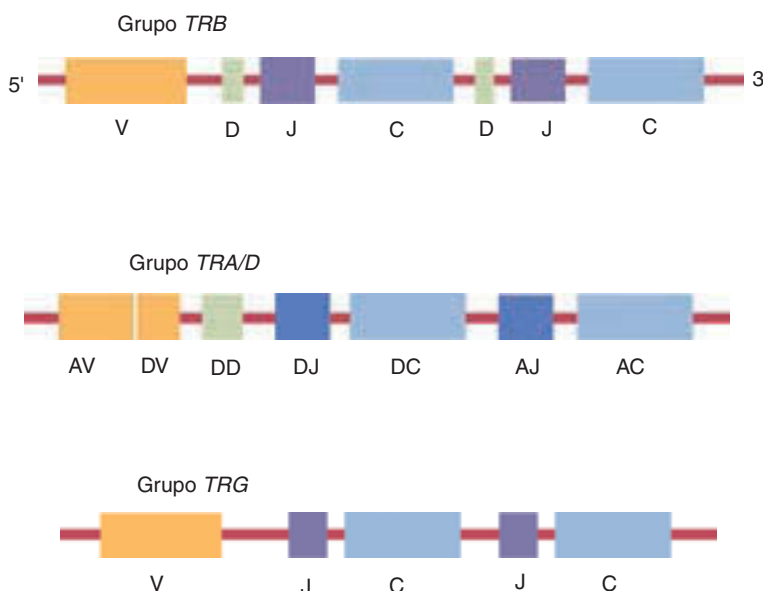


FIGURA 15-12 Estructura básica de los tres grupos de genes que codifican las cuatro cadenas diferentes del receptor de antígeno del linfocito T. Los genes para las cadenas δ están incrustados entre los genes de la cadena α , formando un único grupo.

D-J-C casi idénticos, cada uno con unos seis genes *J* funcionales. La secuencia y longitud de todos los genes *D* es similar, y su uso es opcional. Cualquiera de los genes *TRBV* puede unirse a uno de los dos genes *D-J-C*, y el gen *V* puede unirse bien a un gen *D* o a uno *J*. Los perros tienen alrededor de 20 genes *TRBV*, pero alrededor del 90% del repertorio de los linfocitos T está formado por solo un tercio de estos. De hecho, el empleo del gen *V* del TCR puede estar restringido a una única familia de genes *V* en el perro.

Cadena γ

El grupo génico *TRG* en los seres humanos contiene alrededor de 50 genes *V*, 5 genes *J* y 2 genes *C*. Los caballos también poseen 2; los ratones, cerdos y bóvidos, 6; y las ovejas 5 genes *TRGC*. No hay ningún gen *TRGD*, de forma que los genes *TRGV* se combinan directamente con los genes *TRGJ*. Los bóvidos poseen 11 genes *TRGV*.

Generación de la región V del receptor de linfocitos T

Hay tres zonas hipervariables (CDR) en cada región V del TCR. Las dos primeras probablemente surgieron a partir de la selección de los genes *V*, entre los que se localizan. La tercera está codificada en la región donde los genes *V*, *D* y *J* se recombinan. La mayor parte de la diversidad en las cadenas TCR se genera por la recombinación de genes *V*, *J* y *D* múltiples (cuadro 15-2). Los genes del TCR no experimentan hipermutación somática o conversión génica. Por tanto, los genes que están separados en la línea germinal se aproximan mediante reorganización del ADN, asociación combinatoria e in-

Cuadro 15-2

Métodos para generar diversidad de TCR

- Recombinación de genes *VJ*, *VDJ* y *VDDJ*
- Deleción de bases
- Inserción de bases
- Emparejamiento entre las cadenas del TCR (asociación combinatoria)

serción o deleción de bases a medida que los linfocitos T se diferencian (fig. 15-13).

Reorganización génica

Las cadenas α y γ utilizan tan solo los genes *V* y *J* para formar sus regiones V, mientras que las cadenas β y δ del TCR utilizan los genes *V*, *D* y *J*. Las cadenas δ del ratón pueden utilizar los dos genes *D* y, como resultado, se pueden formar regiones V-D-D-J. El marco de lectura de las cadenas β y δ cambia habitualmente, pudiendo originar reordenaciones productivas, hecho que es muy infrecuente en las inmunoglobulinas. La eliminación de segmentos de ADN es responsable de más del 75% de las reorganizaciones del TCR. El resto de las reorganizaciones se debe bien al intercambio desigual con la cromátida hermana, o bien al proceso de inversión, es decir, traslado de un segmento invertido de un gen al lado de otro segmento en la orientación opuesta. La eliminación de segmentos de ADN de los genes del TCR está mediada por señales idénticas a las de las inmunoglobulinas, y se sospecha que la misma enzima (una recombinasa) actúa sobre los genes tanto de las inmunoglobulinas como del TCR.

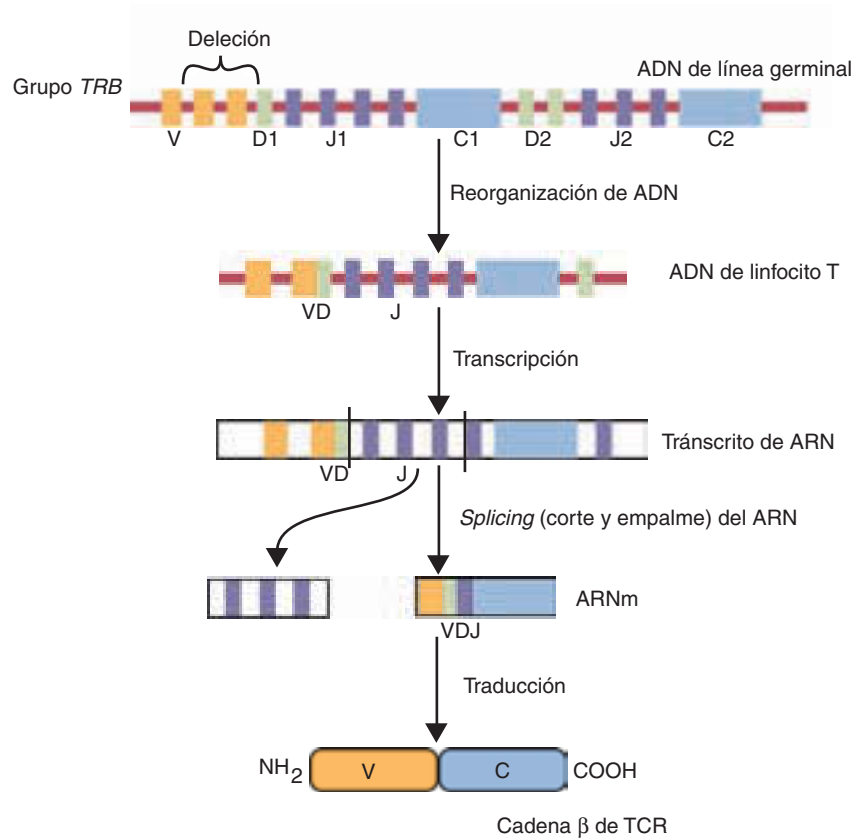


FIGURA 15-13 ■ Producción de una cadena peptídica completa de receptor del linfocito T. Obsérvense las similitudes entre esta y la figura 15-6.

Delección e inserción de bases

Aunque en general los TCR se construyen a partir de menos genes de las regiones V, D y J que las inmunoglobulinas, su diversidad es superior debido a la mayor predisposición de los genes implicados para insertar o eliminar bases. Así, nucleótidos N pueden insertarse al azar en las uniones V, D y J por acción de la TdT. Se pueden intercalar hasta cinco nucleótidos entre los genes V y D y cuatro entre los D y J. De igual forma, las nucleasas pueden eliminar nucleótidos al azar. Esta inserción de nucleótidos N y delección de bases es mucho más frecuente que lo observado en los genes de las inmunoglobulinas y es probablemente el mecanismo más significativo de la generación de la diversidad de los TCR.

Hipermutación somática

La hipermutación somática no se da en los genes V del TCR. Los linfocitos T deben poder reconocer los antígenos externos asociados a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), siendo imprescindible que reconozcan las moléculas propias del CMH, pero que no respondan a los antígenos propios. Si se produjera hipermutación somática al azar posiblemente conllevaría el riesgo inaceptable de alterar la restricción del CMH, con la consecuencia de no poder reconocer el antígeno extraño. También podría conducir a la produc-

ción de TCR capaces de ligar antígenos propios, desarrollando así respuestas autoinmunes.

¿Dónde ocurren las reorganizaciones del TCR?

Los genes del TCR se reorganizan y expresan durante el desarrollo de las células en el timo. El linfocito T inmaduro primero intenta reorganizar los genes γ y δ , y si esto no es productivo procede a reorganizar los genes de las cadenas α y β (también se ha sugerido que γ/δ y α/β pertenecen a dos linajes celulares distintos y expresan estos receptores independientemente). Las reorganizaciones en el grupo génico *TRD* parecen ser los primeros fenómenos en el desarrollo de los linfocitos T. Debido a la estructura del grupo génico *TRA/D*, la unión de un gen *TRAV* con uno *TRAJ* inevitablemente deleciona los genes D en ese alelo. Así, las reorganizaciones en la cadena α eliminan la posibilidad de expresión de cadenas δ .

Diversidad del receptor de linfocitos T

En el *locus TRA* de los seres humanos hay 75 genes *TRAJ* y 100 genes *TRAV*, dando un total de $75 \times 100 = 7.500$ combinaciones posibles. También se produce adición de nucleótidos N y delección de bases, dando como resultado una gran diversidad. Tras corregir la posible redundancia

de codones y el marco de lectura abierto, el número de cadenas α del TCR potencialmente distintas es de alrededor de 10^6 . En el *locus TRB* humano hay alrededor de 75 genes *TRBV*, 2 genes *TRBD* y 12 genes *TRBJ*, proporcionando $75 \times 2 \times 12 = 1.800$ combinaciones posibles. Además, hay diversidad de unión y se emplean posiblemente 110 combinaciones del *TRBD* diferentes. Tras las correcciones, hay alrededor de 5×10^9 secuencias *VDJ* posibles. Así, el número de combinaciones α/β del TCR diferentes es de $5 \times 10^9 \times 10^6 = 5 \times 10^{15}$. (En el caso del ratón es una cifra similar. No obstante, el ratón tiene tan solo 5×10^7 linfocitos T, de forma que la diversidad potencial es muy superior a lo que el ratón podrá utilizar en toda su vida.)

En el grupo génico *TRD* humano pueden concurrir la diversidad de la región V, dos genes *TRDD*, tres sitios donde hay adición y deleción de N, y la diversidad en la unión V-J puede generar alrededor de 10^{14} secuencias de aminoácidos posibles, mientras que en *TRGV* son posibles 7×10^6 secuencias diferentes. Por tanto, la gran diversidad observada en los TCR es totalmente posible.

DIVERSIDAD DE LOS LINFOCITOS T γ/δ

La función de los linfocitos T γ/δ es distinta dependiendo de la especie de mamífero. Por ejemplo, en los seres humanos y en los ratones hay pocos genes *V* en los *loci TRD* y *TRG*, y el repertorio de combinaciones es relativamente pequeño. Además, el repertorio γ/δ del TCR está considerablemente restringido, ya que las células que portan estos receptores utilizan solo unas pocas combinaciones de genes *V*. Como resultado, entre el 70 y el 90% de los linfocitos T γ/δ del hombre expresa los productos de los genes *TRGV9* y *TRDV2*. Por el contrario, los linfocitos T α/β humanos presentan un amplio rango de especificidades de unión. En consecuencia, en los seres humanos y en los ratones hay diferencias notables entre el tamaño de los repertorios α/β y γ/δ de los TCR. Los linfocitos T α/β reconocen y responden a una amplia variedad de antígenos procesados, mientras que los linfocitos T γ/δ posiblemente tengan un papel limitado en la defensa, y reconozcan un número restringido de antígenos.

La situación en los artiodáctilos es muy diferente. En estos mamíferos, los linfocitos T γ/δ representan una proporción muy superior del total de linfocitos T. Por ejemplo, en los terneros o corderos jóvenes ascienden al 60% del total de linfocitos T. Además, los linfocitos T γ/δ de los rumiantes presentan una diversidad de receptores considerablemente superior. Así, la diversidad de la región V γ/δ de las ovejas surge del empleo de 24 genes *TRDV* y de 15 a 20 genes *TRGV* que contienen dos segmentos hipervariables distintos, similares a los CDR vistos en los genes *V* de las inmunoglobulinas. Además, el heterodímero γ/δ ovino adquiere al menos cinco conformaciones, constituidas por la asociación de una cadena C δ con una de cinco cadenas C γ . Todo esto sugiere que los linfocitos T γ/δ de las ovejas pueden reconocer una variedad muy amplia de antígenos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Baltimore D: Somatic mutation gains its place among the generators of diversity, *Cell* 26:295-296, 1981.
- Butler JE: Immunoglobulin gene organization and the mechanism of repertoire development, *Scand J Immunol* 45:455-462, 1997.
- Butler JE: Immunoglobulin diversity, B-cell and antibody repertoire development in large farm animals, *Rev Sci Tech* 17:43-70, 1998.
- Butler JE: Disparate mechanisms drive antibody diversity among mammals: a useful addition to immunology textbooks, *Curr Trends Immunol* 5:1-18, 2003.
- Butler JE, Sun J, Weber P, et al: Antibody repertoire development in fetal and newborn piglets, III. Colonization of the gastrointestinal tract selectively diversifies the preimmune repertoire in mucosal lymphoid tissues, *Immunology* 100:119-130, 2000.
- Calame KL: Immunoglobulin gene transcription: molecular mechanisms, *Trends Genet* 5:395-399, 1989.
- Conrad ML, Pettman R, Whitehead J, et al: Genomic sequencing of the bovine T cell receptor beta locus, *Vet Immunol Immunopathol* 87:439-441, 2002.
- Davis MM: Molecular genetics of T cell antigen receptors, *Hosp Pract* 23:157-170, 1988.
- Davis MM, Bjorkman PJ: T cell antigen receptor genes and T-cell recognition, *Nature* 334:395-402, 1988.
- Diaz M, Flajnik MF: Evolution of somatic hypermutation and gene conversion in adaptive immunity, *Immunol Rev* 162:13-24, 1998.
- Eckhardt LA: Immunoglobulin gene expression only in the right cells at the right time, *FASEB J* 6:2553-2560, 1992.
- Faili A, Aoufouchi S, Flatter E, et al: Induction of somatic hypermutation in immunoglobulin genes is dependent on DNA polymerase iota, *Nature* 419:944-947, 2002.
- Gearhart PJ, Bogenhagen DF: Clusters of point mutations are found exclusively around rearranged antibody variable genes, *Proc Natl Acad Sci U S A* 80:3439-3443, 1983.
- Glusman G, Rowen L, Lee I, et al: Comparative genomics of the human and mouse T cell receptor loci, *Immunity* 15:337-349, 2001.
- Jenne CN, Kennedy LJ, McCullagh P, Reynolds JD: A new model of sheep Ig diversification: shifting the emphasis toward combinatorial mechanisms and away from hypermutation, *J Immunol* 170:3739-3750, 2003.
- Kallenbach S, Doyen N, Fanton d'Andon MF, Rougeon F: Three lymphoid-specific factors account for all junctional diversity characteristic of somatic assembly of T cell receptor and immunoglobulin genes, *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:2799-2803, 1992.
- Lai E, Wilson RK, Hood LE: Physical maps of the mouse and human immunoglobulin-like loci, *Adv Immunol* 46:1-59, 1989.
- Moss PA, Rosenberg WMC, Bell JI: The human T cell receptor in health and disease, *Annu Rev Immunol* 10:71-96, 1992.
- Niku M, Pessa-Morikawa T, Andersson L, Iivanainen A: Oligoclonal Peyer's patch follicles in the terminal small intestine of cattle, *Dev Comp Immunol* 26:689-695, 2002.
- Papavasiliou FN, Schatz DG: Somatic hypermutation of immunoglobulin genes: merging mechanisms for genetic diversity, *Cell* 109:S35-S44, 2002.
- Reynaud C-A, Mackay CR, Müller RG, Weill J-C: Somatic generation of diversity in a mammalian primary lymphoid organ: the sheep ileal Peyer's patches, *Cell* 64:995-1005, 1991.

FUNCIÓN DE LOS LINFOCITOS T Y DESTRUCCIÓN DE LOS INVASORES CELULARES

ANTÍGENOS ENDÓGENOS, 196
APOPTOSIS, 197
COOPERACIÓN CELULAR, 199
**RESPUESTAS DE LINFOCITOS T
CITOTÓXICOS, 199**
 La ruta de las perforinas, 200
La fase de adhesión, 200
El golpe letal, 201
 La ruta del receptor de muerte, 202
**SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T
CITOTÓXICOS, 202**

**OTROS MECANISMOS DE CITOTOXICIDAD
CELULAR, 202**
ACTIVACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS, 203
 Activación de los macrófagos por la vía
clásica (M1), 204
 Activación de los macrófagos por la vía
alternativa (M2), 206
 Reacciones de hipersensibilidad retardada, 207
**MEMORIA EN LOS LINFOCITOS T
EFECTORES, 207**

PUNTOS CLAVE

- La apoptosis es un mecanismo por el que el organismo elimina las células no deseadas. Hay dos rutas apoptóticas principales: intrínseca y extrínseca. Ambas convergen en la activación de la cascada intracelular de las caspasas.
- La inmunidad mediada por células elimina las células anormales y los patógenos intracelulares.
- Una ruta de inmunidad mediada por células implica la eliminación de las células infectadas por virus mediante inducción de apoptosis por los linfocitos T citotóxicos.
- Los linfocitos T citotóxicos utilizan dos mecanismos para destruir sus dianas: la ruta intrínseca utilizando perforinas y granzimas, o la ruta extrínseca, utilizando el receptor de muerte Fas y su ligando.
- Los microorganismos intracelulares también pueden ser destruidos por la activación de los macrófagos M1 a causa del interferón- γ producido por los linfocitos Th1.

Los anticuerpos se unen a los agentes invasores que están en la circulación o en los fluidos tisulares, acelerando su destrucción. No obstante, no todos los agentes extraños viven fuera de las células. Todos los virus y algunas bacterias crecen en el interior de células,

permaneciendo así inaccesibles a los anticuerpos, por lo que estos tienen una eficacia limitada frente a estos invasores. El organismo emplea dos técnicas diferentes para eliminar a los virus y a otros microorganismos intracelulares: o bien la célula infectada es destruida rápidamente para que el invasor no tenga tiempo de crecer, o bien desarrolla la capacidad de destruir al microorganismo intracelular. Por lo general, los virus localizados en el citoplasma o en el núcleo se destruyen por mecanismos citotóxicos, mientras que las bacterias o los parásitos que se localizan en vacuolas citoplasmáticas se eliminan por activación celular. Los linfocitos T median ambos procesos. Los antígenos que desencadenan las respuestas de estas células se originan en localizaciones intracelulares, y por esto se denominan antígenos endógenos.

■ ANTÍGENOS ENDÓGENOS

Como se describe en el capítulo 9, cada vez que una célula sintetiza una proteína, procesa una muestra de la misma, y transporta los pequeños péptidos resultantes unidos a moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) hasta la superficie celular (fig. 16-1). Si estos péptidos no son reconocidos por los linfocitos T, no se promueve ningún tipo de respuesta;

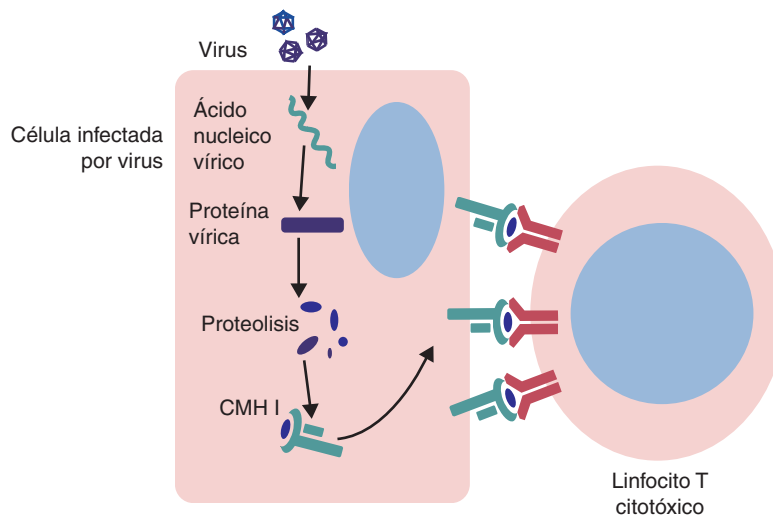


FIGURA 16-1 ■ Procesamiento de antígenos endógenos. El antígeno endógeno es fragmentado inicialmente en pequeños péptidos que se insertan en el surco de unión al antígeno de las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), y cuando se presentan en la superficie desencadenan una respuesta de linfocitos T citotóxicos.

pero si el complejo péptido-CMH se une a un receptor de antígeno de un linfocito T (TCR), se dispara la respuesta de ese linfocito T. De esta forma, cuando un virus infecta una célula, los linfocitos T pueden reconocer muchos péptidos derivados de las proteínas víricas. Los linfocitos T que responden a estos antígenos endógenos son CD8⁺, que es el receptor de los linfocitos T utilizado para reconocer las moléculas de clase I del CMH.

■ APOPTOSIS

Las células pueden suicidarse. Las células viejas en exceso, dañadas o anormales que interferirían con las funciones tisulares normales pueden ser inducidas a morir en caso de que fuera necesario. Este suicidio celular se denomina «apoptosis». La apoptosis es un fenómeno regulado estrictamente, y la maquinaria apoptótica solo se activa cuando una célula debe morir. La apoptosis se caracteriza estructuralmente por el desarrollo de evaginaciones de la membrana y la fragmentación nuclear, y por la fagocitosis de la célula moribunda.

Existen dos rutas principales de apoptosis. La ruta «extrínseca» se dispara por citoquinas, como por ejemplo el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que actúan a través de receptores específicos de «muerte», tales como el CD95 (Fas). En las células que mueren por esta ruta, la unión de ligandos a los receptores de muerte estimula la formación de un complejo de señalización inductor de muerte (*death-inducing signaling complex*, DISC), que incluye a las caspasas 8 y 10. La ruta «intrínseca» se desencadena por la activación de las proteínas proapoptóticas Bcl-2 que induce la liberación de citocromo *c* de la mitocondria (fig. 16-2). En las células que mueren por esta ruta, el citocromo *c* dispara la formación de un complejo proteico denominado «apoptosoma», que recluta y activa la caspasa 9. Independientemente de su origen, las caspasas activadas pueden

iniciar una cascada de «caspasas verdugo» que degradan las proteínas citoplasmáticas y del esqueleto celular, activan endonucleasas, y dan como resultado la muerte celular. Las células apoptóticas tienen el ADN fragmentado en muchos segmentos de bajo peso molecular, que puede ser responsable de la característica condensación de cromatina. En las células apoptóticas que mueren por cualquiera de las dos rutas, la cromatina se condensa junto a la membrana nuclear (fig. 16-3). Las células afectadas se encogen y se despegan de las células circundantes. Con el tiempo, la disgregación nuclear y las evaginaciones citoplasmáticas hacen que la célula se fragmente en los denominados «cuerpos apoptóticos» (fig. 16-4).

A medida que las células mueren, sus membranas celulares también experimentan cambios, de forma que el lípido fosfatidil-serina se expone en la superficie. Este lípido es reconocido por los receptores en los macrófagos y células dendríticas y desencadena la fagocitosis de la célula moribunda. También inicia la liberación de citoquinas antiinflamatorias, tales como el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), a la vez que inhiben la liberación de citoquinas proinflamatorias, como TNF- α . Por lo general, cuando las células dendríticas fagocitan células apoptóticas, procesan las moléculas proteínicas de las mismas y las presentan en su superficie como complejos antígeno-CMH pero, sin embargo, no expresan moléculas coestimuladoras, por lo que los linfocitos T que reconocen estos antígenos no son coestimulados y se inactivarán selectivamente, desarrollándose tolerancia.

Si las células están gravemente dañadas, como resultado de un traumatismo, toxicidad o invasión microbiana, experimentarán necrosis y morirán (la apoptosis es un proceso activo; la necrosis un proceso pasivo). Las células que mueren por necrosis inducen inflamación, porque la proteína HMGB1 (*high mobility group box protein-1*) del núcleo es un potente mediador de la inflamación. De igual forma, cuando las células dendríticas fagocitan células necróticas

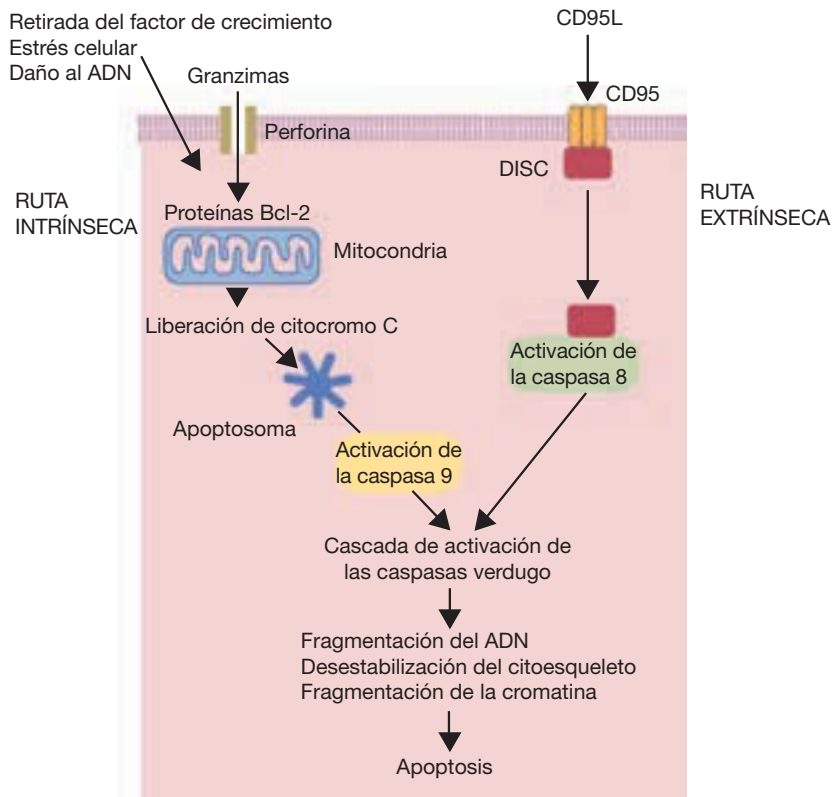


FIGURA 16-2 ■ Las dos rutas por las que se puede desencadenar la apoptosis. Ambas rutas convergen en la activación de las caspasas, la fragmentación del ADN y la muerte celular. La ruta extrínseca se activa tras la unión de los receptores de muerte, como CD95, y la formación de un complejo de señalización inductor de muerte (*death-inducing signaling complex, DISC*). La ruta intrínseca se inicia por múltiples señales de daño, como la inyección de granzimas, y conduce a la liberación de citocromo C de la mitocondria, la formación de un apoptosoma y la activación de la caspasa 9.

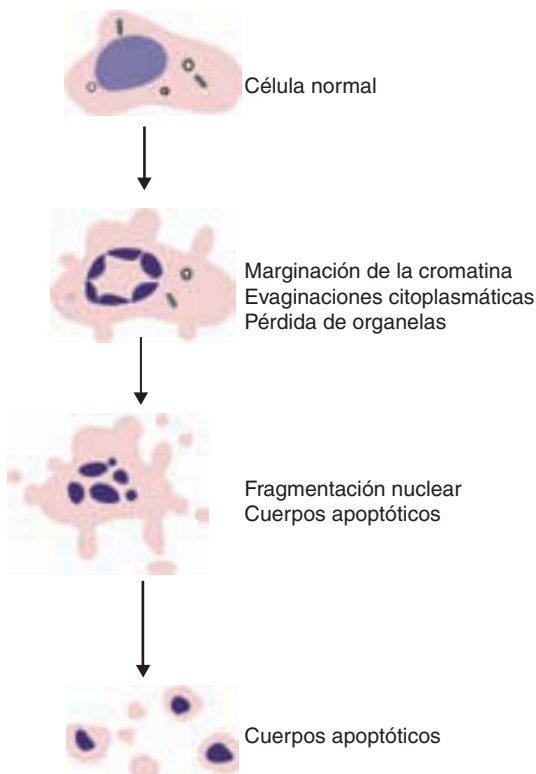


FIGURA 16-3 ■ Características morfológicas principales de la muerte celular por apoptosis.

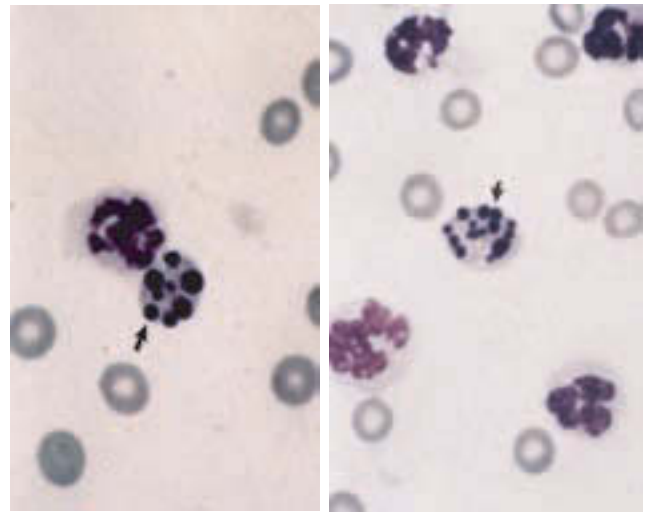


FIGURA 16-4 ■ Dos neutrófilos de rata que muestran la condensación nuclear y fragmentación característica de la apoptosis. (Por cortesía de la Sra. K. Kennon.)

no solo procesan sus proteínas en complejos antígeno-CMH, sino que también expresan moléculas coestimuladoras, y los linfocitos T que reconocen estos antígenos son activados. Por tanto, una célula destruida por un virus iniciará una inflamación intensa y provocará una respuesta significativa de linfocitos T frente a los antígenos víricos.

COOPERACIÓN CELULAR

Durante la respuesta inmune primaria los linfocitos T citotóxicos no pueden responder a las células infectadas sin ayuda. Hay alrededor de 10^{13} células nucleadas en el cuerpo humano y en los animales de tamaño similar, y posiblemente tan solo unos pocos cientos de linfocitos T vírgenes con receptores para cualquier antígeno vírico individual. Sería casi imposible que los linfocitos T encontraran las células infectadas por virus por sí mismos. Los linfocitos T citotóxicos vírgenes permanecen en los órganos linfoides y las células dendríticas transportan el antígeno hasta ellos. Una subpoblación de células dendríticas procesa los antígenos endógenos, lo unen a sus moléculas de clase I del CMH y lo transportan a los órganos linfoides, donde lo presentan a los linfocitos T CD8⁺. Estas células CD8⁺ también deben ser coestimuladas por linfocitos Th1 CD4⁺. La coestimulación solo es efectiva si la misma célula presenta el antígeno tanto a los linfocitos T CD4⁺ como a los CD8⁺. Así, un linfocito T colaborador CD4⁺ interactúa primero con la célula dendrítica presentadora de antígeno siguiendo el mecanismo habitual mediante CD40 y CD154. Las células dendríticas inmaduras expresan tan solo bajos niveles de CMH y de moléculas coestimuladoras y, por tanto, apenas estimulan a los linfocitos T. Pero tras la interacción con el linfocito T colaborador, la célula dendrítica se activa, incrementando su expresión de moléculas del CMH, y estimulándose su producción de IL-12 y de CCL22, una citoquina quimiotáctica para linfocitos T. Solo cuando está totalmente activada puede la célula dendrítica iniciar una respuesta de linfocito T citotóxicos de manera eficaz.

Las células dendríticas activadas presentan péptidos antigénicos unidos a moléculas de clase I del CMH a los linfocitos T CD8⁺. Esto es más fácil conceptualmente si la propia célula dendrítica está infectada, pero también pueden presentar péptidos de organismos que no se repliquen en su interior o a partir de células infectadas moribundas. Así, al procesar estas células agónicas, las células dendríticas activan a los linfocitos T frente a antígenos endógenos. Estos linfocitos T citotóxicos no necesitan la coestimulación de CD40/CD154, pero sí tres señales clave: la primera es la IL-12 secretada por células dendríticas activadas; la segunda señal procede del complejo antígeno-moléculas de clase I del CMH; la tercera señal procede de la interleuquina-2 (IL-2) y del interferón- γ (IFN- γ) secretados por los linfocitos Th1. Una vez han recibido estos tres estímulos, los linfocitos T CD8⁺ están preparados para responder.

Los distintos niveles de estimulación inician respuestas diferentes en los linfocitos T CD8⁺. Así, la citotoxicidad por linfocitos T se induce a niveles mucho más bajos

que los necesarios para la síntesis de citoquinas. De igual forma, aunque una breve exposición al antígeno pueda estimular a los linfocitos T citotóxicos activados, los linfocitos T vírgenes tienen que ser estimulados durante varias horas antes de responder. Sin embargo, el tiempo de estímulo necesario puede abreviarse al incrementar la ocupación de los TCR o aportando coestimulación adicional. Una vez activados, las poblaciones de linfocitos T citotóxicos se expanden rápidamente.

RESPUESTAS DE LINFOCITOS T CITOTÓXICOS

Una vez activados totalmente, los linfocitos T CD8⁺ abandonan los órganos linfoides y buscan por sí mismos las células infectadas. Cuando un linfocito T CD8⁺ activado reconoce un complejo antígeno-CMH expresado en otra célula y se ocupa su TCR, destruye a la célula diana. Aunque la mayoría de las células solo experimentan apoptosis tras la estimulación por señales específicas, los linfocitos T pueden inducir apoptosis en cualquier célula que reconozcan (fig. 16-5).

La densidad de los complejos péptido-CMH en una célula diana necesaria para estimular la citotoxicidad de un

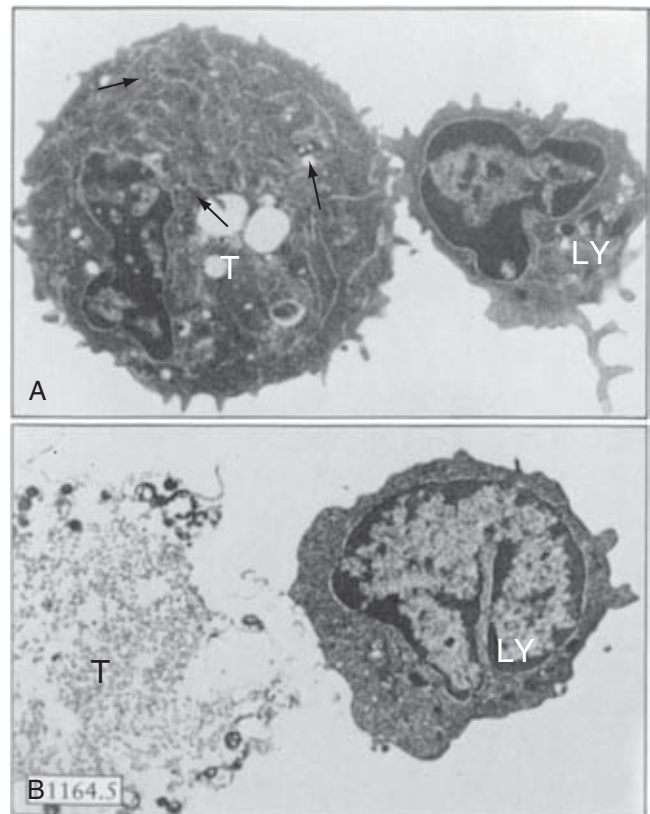


FIGURA 16-5 ■ Destrucción de células diana por linfocitos T citotóxicos. **A**, Conjugación entre un linfocito de exudado peritoneal (la célula pequeña de la derecha) y una célula diana. Obsérvense los cuerpos similares a lisosomas (LY) y la fragmentación nuclear de la célula diana (T). **B**, Un linfocito con los restos de una célula diana lisada. (Tomada de Zagury D y cols.: *Eur J Immunol* 5:881, 1975.)

linfocito T es muy inferior a la requerida para estimular la producción de citoquinas y la expansión clonal, pudiendo ser un único complejo péptido-CMH el que inicie la citotoxicidad, pero de 100 a 1000 veces más para lo segundo. Probablemente sea necesario que los linfocitos T citotóxicos sean extraordinariamente sensibles a pequeñas cantidades de péptidos víricos, de forma que puedan destruir células infectadas lo más pronto posible. Tal vez estas diferencias en los umbrales de señal se deban a la estructura de las sinapsis inmunológicas formadas.

Cuando los linfocitos T contactan con su diana se forma una sinapsis inmunológica (fig. 16-6). La sinapsis tiene dos «centros». Un centro (grupo de activación supramolecular central o cSMAC) contiene el complejo TCR/CD8. El otro actúa como puerta en las células diana para la entrada de las moléculas citotóxicas secretadas. Ambos están rodeados por un SMAC periférico (pSMAC) rico en moléculas de adhesión que forman un «contenedor» que impide el vertido accidental de moléculas citotóxicas. Una vez que se ha formado la sinapsis, la citotoxicidad del linfocito T es extraordinariamente eficiente, pudiendo destruir a una célula diana en un tiempo que va de 2 a 10 minutos. Unos segundos después del contacto entre un linfocito T y su diana, las organelas y el núcleo de la célula diana experimentan cambios apoptóticos. Los linfocitos T citotóxicos también son «asesinos en serie» que pueden desligarse y desplazarse para matar otras células diana en cinco o seis segundos.

Los linfocitos T citotóxicos destruyen sus dianas mediante dos rutas. Una implica la liberación a partir de los lisosomas secretores de proteínas denominadas perforinas y granzimas (la ruta de las perforinas) (fig. 16-7), que destruye las células por mecanismos apoptóticos intrín-

secos. La otra ruta elimina las células a través del receptor de muerte CD95 (fig. 16-8). La ruta de las perforinas se utiliza fundamentalmente para destruir células infectadas por virus, mientras que la del CD95 sirve para eliminar otros linfocitos T no deseados.

La ruta de las perforinas

Esta ruta se emplea fundamentalmente para destruir células infectadas por virus. El proceso de destrucción puede dividirse en tres fases: adhesión, golpe letal, y muerte celular.

La fase de adhesión

El complejo CD8-TCR en la membrana del linfocito T citotóxico reconoce las moléculas de clase I del CMH en la superficie de la célula diana, formándose rápidamente una sinapsis inmunológica alrededor del área de contacto. Los TCR y otras moléculas de señalización se agrupan en uno de los centros del complejo mientras están rodeadas por anillos de moléculas de adhesión (v. fig. 16-6). Las moléculas CD8 se unen a las moléculas de clase I del CMH y promueven la unión entre el linfocito T y su diana. Si el TCR tiene gran afinidad por la diana, puede no ser necesaria la coestimulación mediante moléculas CD8.

Además de la señal de los complejos antígeno-CMH-CD8, los linfocitos T citotóxicos necesitan señales coestimuladoras. Al igual que los linfocitos T colaboradores CD4⁺, la activación óptima de los linfocitos T citotóxicos

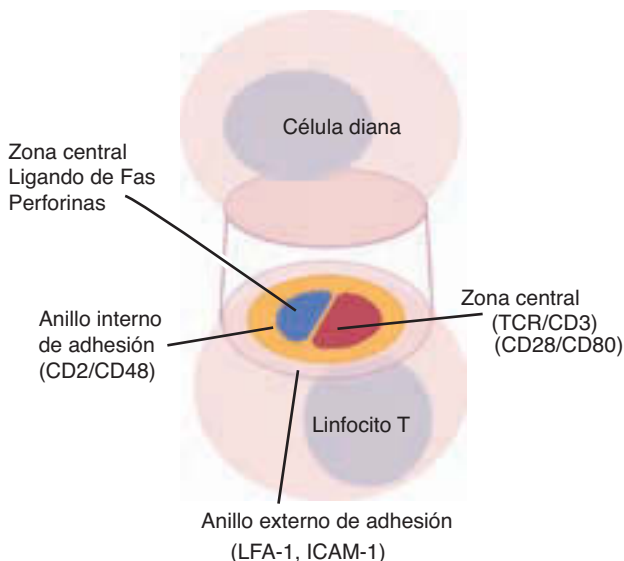


FIGURA 16-6 ■ Estructura de la sinapsis inmunológica que se forma entre un linfocito T y su célula diana. El anillo más externo de proteínas de adhesión impide el escape de moléculas citotóxicas al fluido tisular. Hay dos grupos de activación supramolecular central o cSMAC (*central supramolecular activation clusters*): uno participa en la señalización, y por lo tanto contiene el receptor de antígeno del linfocito T con las moléculas accesorias y las coestimuladoras, y el otro participa en los mecanismos citotóxicos, canalizando las perforinas, granzimas y las señales Fas-FasL.

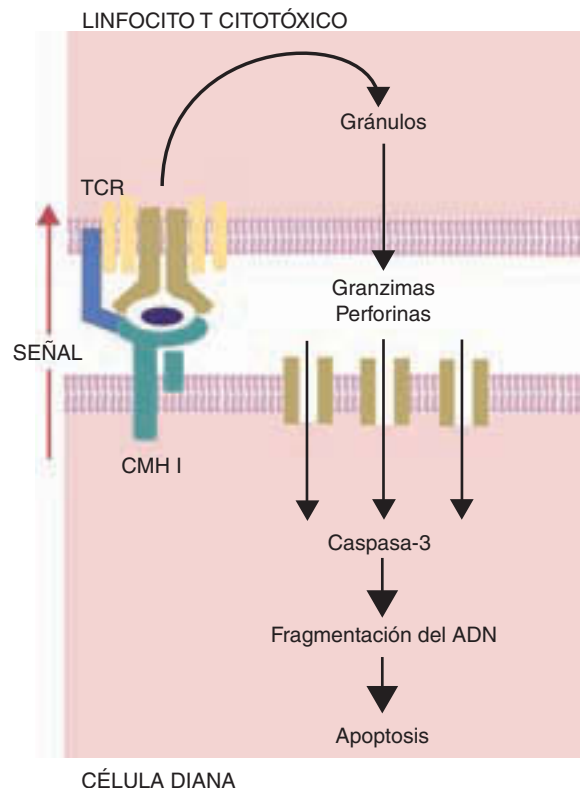


FIGURA 16-7 ■ Ruta de las perforinas por la que los linfocitos T destruyen a las células diana.

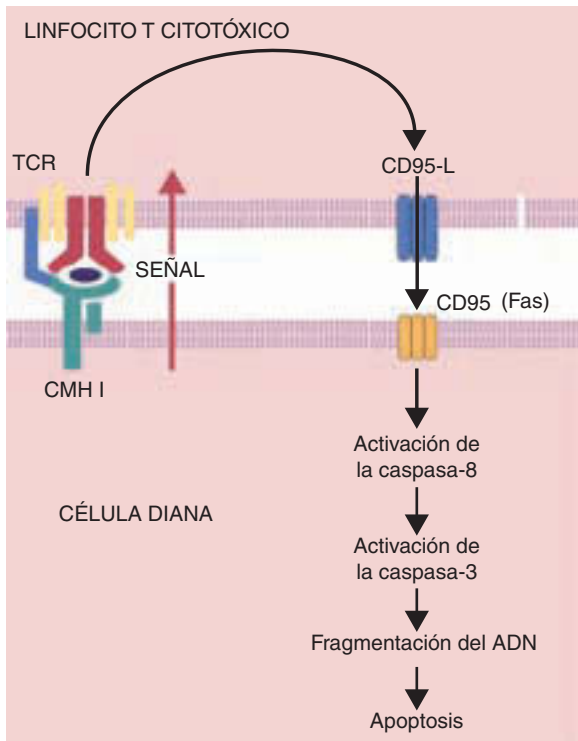


FIGURA 16-8 ■ Ruta del CD95 de la citotoxicidad mediada por linfocitos T.

CD8⁺ tiene lugar solo cuando su CD28 se une a CD86 en la célula diana. Las demás señales desencadenadas por la unión CD28-CD86 permiten a los linfocitos T citotóxicos destruir las células diana en ausencia de IL-2 de los linfocitos Th1. Los tumores o las células infectadas por virus que expresan CD86 son mucho más sensibles a la destrucción por linfocitos T citotóxicos que las células que no lo expresan. La adhesión entre los linfocitos T citotóxicos y sus dianas se incrementa tras el reconocimiento entre CD2 del linfocito T y CD58 (en no roedores) o CD48 (en roedores) en la célula diana. Se aporta mayor adhesión cuando también reaccionan CD11a/CD18 (LFA-1) en el linfocito T y CD54 (ICAM-1) en la célula diana.

El golpe letal

El primer paso ocurre en cuestión de pocos minutos tras la unión a la célula diana, a medida que los linfocitos T orientan sus centros organizadores de microtúbulos, su complejo de Golgi, y sus gránulos hacia la célula diana. Los gránulos citoplasmáticos migran a la sinapsis inmunológica, donde se fusionan con la membrana del linfocito T, de forma que el contenido tóxico de los mismos se libera hacia el centro de esta región, afectando directamente a la diana. Los gránulos de los linfocitos T citotóxicos contienen multitud de moléculas tóxicas, siendo las más importantes las perforinas, las granzimas y la granulicina.

Las perforinas son glucoproteínas producidas por los linfocitos T citotóxicos y las células asesinas naturales (NK) que desestabilizan la membrana. Las perforinas se pueden insertar en la membrana de la célula diana, pero su mecanismo de acción preciso no está totalmente dilu-

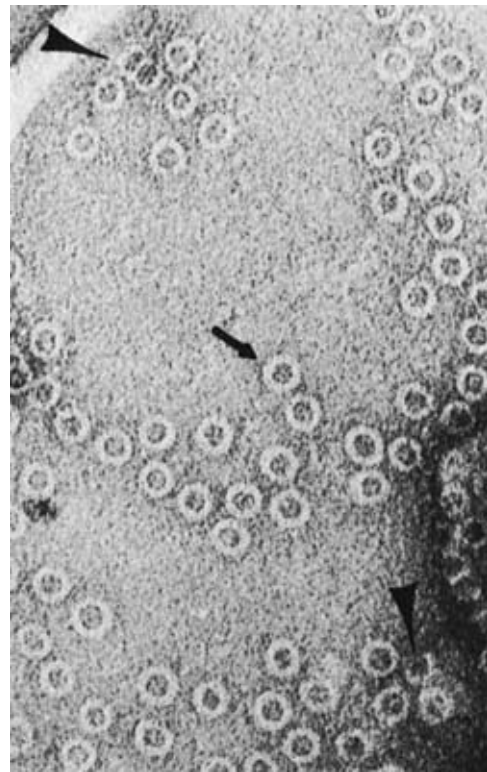


FIGURA 16-9 ■ Efecto de las perforinas de una célula asesina natural (NK) humana en la superficie de un eritrocito de conejo que actúa como diana. Las cabezas de flecha señalan a los anillos incompletos, y la flecha a un anillo doble. (Tomada de Podack ER, Dennert G: *Nature* 301:44, 1983.)

cido. A elevadas concentraciones en presencia de Ca⁺⁺, las perforinas del linfocito T polimerizan para formar canales tubulares transmembrana (fig. 16-9) por agregación de 12 a 18 monómeros, que forman un complejo de ataque a la membrana que produce grandes lesiones (16 nm) en la membrana de la célula diana. Las perforinas están relacionadas con C9 y actúan de forma similar a este, la molécula que forma el complejo de ataque a la membrana del complemento. El poro central de la poliperforina permite a las granzimas penetrar en las células diana, pero la destrucción también se lleva a cabo aunque haya bajas concentraciones de perforinas. Se cree que las perforinas liberan a las granzimas desde los endosomas de la célula diana tras su endocitosis, permitiendo así que penetren en su citosol. La actividad perforina en los linfocitos T citotóxicos se incrementa significativamente por IL-2, IL-3, IL-4, IL-6 y, en menor grado, por TNF-α e IFN-γ.

Las granzimas son una familia de al menos 12 serín-proteasas localizada en los linfocitos T, donde representa alrededor del 90% del total del contenido de los gránulos. La granzima A es la más abundante e inicia la apoptosis en las células diana. Funciona de forma sinérgica con la granzima B. La granzima A destruye las histonas y libera una ADNasa nuclear que está reprimida, que produce el daño en el ADN. La granzima B penetra luego en la célula diana, bien mediante inyección a través del poro central del complejo de perforinas, o bien por endocitosis, que activa las proteínas proapoptóticas Bcl-2 y de esta forma

da comienzo a la liberación del citocromo *c* de las mitocondrias. Como se describe más arriba, el citocromo *c* activa un apoptosoma que a su vez activa a la caspasa 9 en la cascada de las caspasas. Una vez iniciada, la cascada de las caspasas induce la activación de endonucleasas, que fragmentan el ADN y conducen a la muerte celular.

La granulinsina es un péptido antibacteriano que se encuentra en los gránulos de linfocitos T citotóxicos y de células NK. Una molécula relacionada (Bo-lisina) se expresa en los linfocitos T bovinos. Puede destruir células diana, así como una amplia variedad de bacterias patógenas extracelulares, hongos y parásitos. Comparte homología con otras proteínas, denominadas saposinas, que atacan a las membranas lipídicas. Estas no son proteínas que forman poros, sino moléculas que activan enzimas que degradan lípidos, como las esfingomielinasas. Como resultado, el incremento de saposinas aumenta el contenido de ceramida, que puede inducir apoptosis. La importancia de la granulinsina reside en asegurar que las células lisadas no liberen bacterias viables. Por ejemplo, los linfocitos T citotóxicos pueden controlar las infecciones de *Listeria monocytogenes* y de *Mycobacterium tuberculosis* simplemente destruyendo las células infectadas, pero las bacterias vivas liberadas a partir de las células destruidas pueden infectar a otras células. Para impedirlo, los linfocitos T citotóxicos liberan granulinsina, destruyendo no solo a los macrófagos infectados, sino también sus bacterias intracelulares.

El TNF- β , también denominado linfotóxina- α (LT- α), es secretado por algunos linfocitos T citotóxicos y tiene un mecanismo de acción similar a CD95L. El TNF- β puede actuar mediante dos mecanismos: se une al LT- β en la membrana del linfocito T para formar un complejo que destruya las células diana tras el contacto, o bien se une a receptores en las células diana y así desencadena su apoptosis. A las 2 o 3 horas se observan ya cambios estructurales, y transcurridas 16 horas, más del 90% de las células diana expuestas a TNF- β han muerto.

La ruta del receptor de muerte

El segundo mecanismo por el que los linfocitos T producen citotoxicidad implica la unión entre una proteína del linfocito T, denominada CD95L (ligando de Fas o CD178) y un receptor en la célula diana denominado CD95 (Fas). CD95L se expresa en linfocitos T CD8⁺ activados y en células NK, y se combina con CD95 en las células diana. Cuando un linfocito T contacta con su diana, el CD95L se une a CD95, que trimeriza. Esto conduce a la formación de un DISC que genera caspasas 8 y 10 activas (v. fig. 16-2). Estas enzimas, a su vez, activan a la caspasa 3 y disparan la cascada de la apoptosis. El sistema CD95L-CD95 regula la supervivencia de los linfocitos T, de forma que los que están presentes en exceso o reaccionan contra los antígenos propios se eliminan convenientemente una vez que han realizado sus funciones. Así, cuando los linfocitos T activados han cumplido con su misión de destruir sus dianas, se suicidan mediante apoptosis mediada por CD95 para no seguir excitando la respuesta inmune.

En los ratones, ciertas mutaciones de los genes que codifican CD95 y CD95L, *lpr* (linfoproliferación) y *gld* (enfermedad linfoproliferativa generalizada) respectivamente, hacen que pierdan su función. En los ratones que sufren estas mutaciones, los linfocitos T activados se acumulan y propician enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, los ratones *lpr* no expresan CD95 en sus timocitos. Como resultado, los timocitos no sufren apoptosis (selección negativa) y pueden colonizar los órganos linfoides secundarios, donde proliferan desmedidamente, incrementando el tamaño de los mismos (linfadenopatía). Debido a que no se destruyen las células que reconocen lo propio, muchos de estos linfocitos responden a antígenos propios, y los ratones *lpr* desarrollan una enfermedad autoinmune similar al lupus eritematoso sistémico (v. cap. 33).

SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T CITOTÓXICOS

Como se mencionó en el capítulo 12, hay dos subpoblaciones de linfocitos T CD4⁺, Th1 y Th2, que se diferencian por las citoquinas que secretan. En roedores también se han identificado subpoblaciones de linfocitos T CD8⁺, que se denominan Tc1 y Tc2. Los linfocitos Tc1 secretan IL-2 e IFN- γ , mientras que los Tc2 secretan IL-4 e IL-5. Una tercera subpoblación, Tc0, tiene un perfil de citoquinas no restringido. A diferencia de los linfocitos T colaboradores, que se diferencian indistintamente en Th1 o Th2, los linfocitos T CD8⁺ muestran una preferencia marcada por el fenotipo Tc1. La diferenciación hacia Tc2 exige la exposición a elevadas concentraciones de IL-4. Los tres subtipos son citotóxicos.

Otra forma de clasificar los linfocitos T citotóxicos es en función de su expresión de CD8. Así, en los ratones hay linfocitos T citotóxicos CD8⁺ que destruyen a los macrófagos infectados por *M. tuberculosis* utilizando granulinsina, y eliminando también a las micobacterias. Los ratones también tienen una población de células doblemente negativas (CD4⁻CD8⁻) que destruyen a las células diana a través de la ruta del CD95 pero no inhiben el crecimiento de las micobacterias.

En los seres humanos y en los ratones, una gran proporción de los linfocitos T γ/δ pueden reconocer micobacterias. Los linfocitos T γ/δ activados expresan el receptor para IL-2 (IL-2R), secretan esta citoquina y pueden destruir células infectadas por estos microorganismos.

OTROS MECANISMOS DE CITOTOXICIDAD CELULAR

La citotoxicidad mediada por células no es la única manera por la que las células del sistema inmune pueden destruir células anormales (tabla 16-1; fig. 16-10). Por ejemplo, las células que poseen receptores Fc γ RI o Fc γ RII pueden unirse a células diana o a bacterias tras el reconocimiento de la fracción Fc de los anticuerpos específicos, para posteriormente destruir el agente desencade-

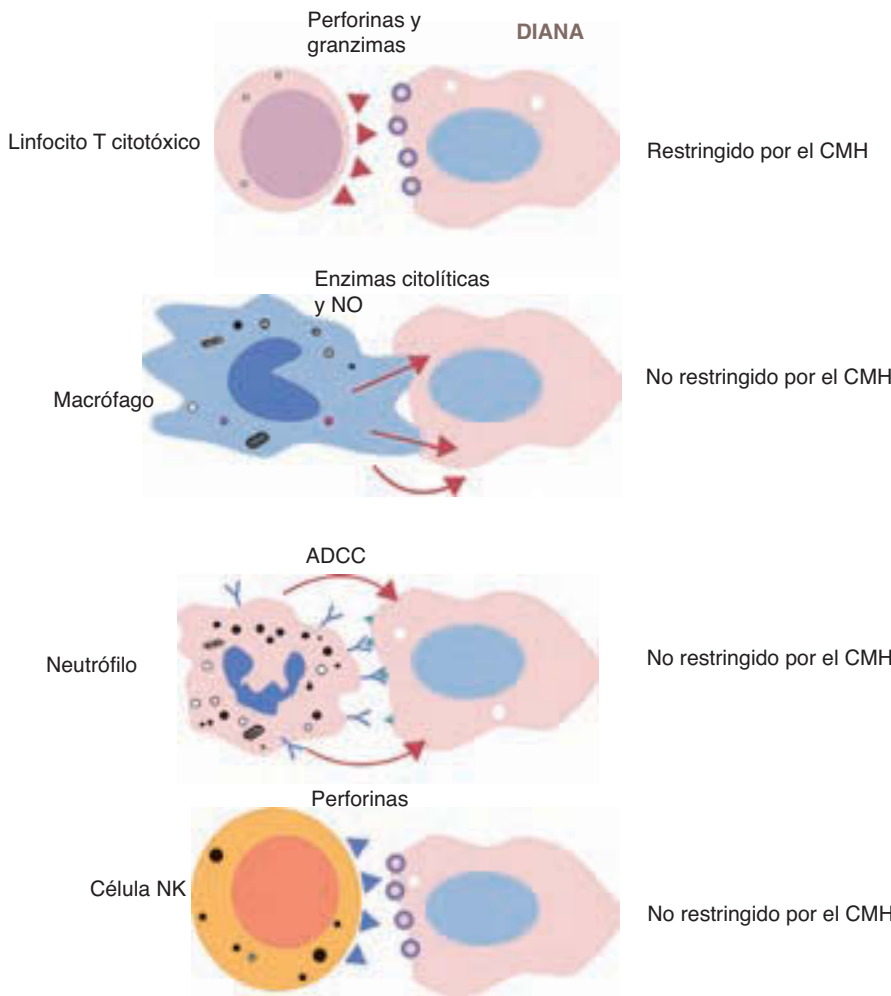


FIGURA 16-10 ■ Principales vías por las que las células del sistema inmune pueden eliminar células nucleadas diana. Estas dianas normalmente son células tumorales o infectadas por virus.

Tabla 16-1 Comparación de los tres mecanismos principales de citotoxicidad mediada por células

Células citotóxicas	Tiempo (horas)	Mecanismo	Restricción por el CMH	Especificidad de antígeno
Células NK	24	Citotoxicidad mediada por NK	No	No
Linfocitos o macrófagos normales con Fc γ RIII con anticuerpos específicos	6-18	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)	No	Sí
Linfocitos T sensibilizados	<1	Citotoxicidad mediada por linfocitos T	Sí	Sí

nante. Entre estas células citotóxicas se incluyen monocitos, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos B y células NK (v. cap. 30). El mecanismo de esta citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) no está plenamente dilucidado. Sin embargo, los neutrófilos y los eosinófilos probablemente liberan oxidantes. La ADCC es más lenta y menos eficiente que la citotoxicidad directa mediada por linfocitos T, pues requiere de 6 a 18 horas.

El que un macrófago pueda actuar mediante ADCC depende de su expresión de receptores Fc y de su grado de activación. Las citoquinas que activan macrófagos, tales como el IFN- γ o el factor estimulador de colonias de granu-

locitos-macrófagos (GM-CSF), promueven ADCC. Los macrófagos también pueden destruir células diana en un proceso independiente de anticuerpos. Por ejemplo, cuando ingieren bacterias o parásitos, los macrófagos liberan óxido nítrico, proteasas, y TNF- α . El óxido nítrico destruirá a las bacterias y a las células vecinas, mientras que el TNF- α es citotóxico para algunas células tumorales.

■ ACTIVACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS

Aunque la destrucción de las células infectadas mediante apoptosis es un mecanismo de defensa importante, hay

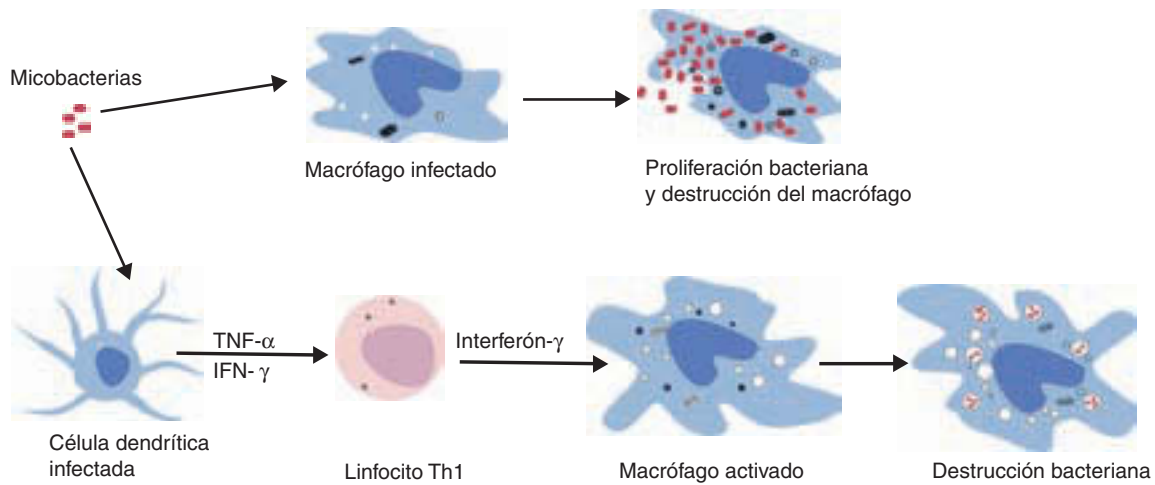


FIGURA 16-11 ■ Los macrófagos normales son destruidos por las bacterias intracelulares. La secreción de interferón- γ (*IFN- γ*) y de interleuquina-2 por los linfocitos Th1 activa a los macrófagos y les facultan para destruir a las bacterias intracelulares resistentes.

ocasiones en las que no se requieren medidas tan extremas. Puede ser suficiente simplemente activar los macrófagos de forma que puedan destruir eficazmente a los invasores. Por ejemplo, dentro de los macrófagos normales sobreviven y se multiplican bacterias tales como *L. monocytogenes*, *M. tuberculosis* y *Brucella abortus*, y protozoos del tipo de *Toxoplasma gondii*. Dado que los anticuerpos son ineficaces frente a estos organismos, la protección frente a estos agentes reside en la activación de los macrófagos (fig. 16-11).

Los macrófagos activados están polarizados funcionalmente: cuando se activan por la vía clásica, son células proinflamatorias (macrófagos M1), y cuando se activan por la vía alternativa (macrófagos M2) tienen efectos antiinflamatorios y juegan un papel relevante en la inducción de tolerancia y en resolver la inflamación.

Activación de los macrófagos por la vía clásica (M1)

Las células M1 se pueden activar por diferentes vías: a través de una ruta innata, a través de la estimulación de receptores tipo Toll (TLRs), o por *IFN- γ* y señales generadas por los linfocitos Th1. En general, cualquiera de los dos mecanismos activa a los macrófagos totalmente. La señal iniciadora de activación parte del *IFN- γ* . La segunda señal puede provenir del *TNF- α* o, indirectamente, de inductores de la producción de *TNF- α* , a través de los TLRs (fig. 16-12). Por este motivo, la ruta innata se desencadena cuando los macrófagos se enfrentan a través de sus TLRs a patrones moleculares asociados a patógenos microbianos, tales como glucolípidos de micobacterias o lipoproteínas. Estos receptores incrementan la producción de *TNF- α* , que estimula posteriormente a las células NK para que secreten *IFN- γ* , el cual se une a su receptor en los macrófagos, iniciando así la activación.

En la ruta mediada por linfocitos T, el antígeno procesado estimula a los linfocitos Th1 para que secreten *IFN- γ* , que activa a los macrófagos como se ha descrito. El *TNF- α*

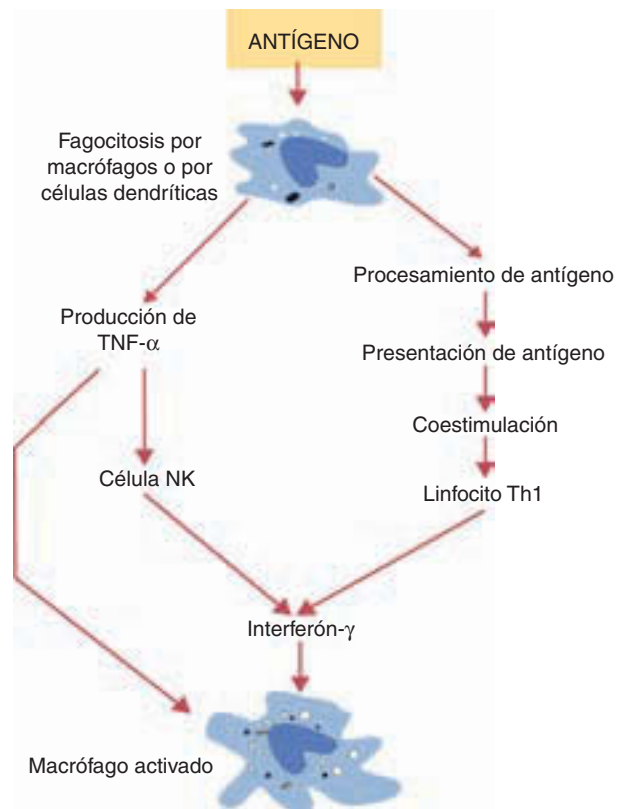


FIGURA 16-12 ■ Las dos vías por las que se pueden activar los macrófagos. Una implica la producción de interferón- γ (*IFN- γ*) por las células asesinas naturales (NK) y, por tanto, es una vía innata. La otra se media por *IFN- γ* sintetizado por los linfocitos Th1, por lo que es una respuesta adquirida.

necesario para la segunda señal procede de la invasión microbiana, o esta señal se genera por la interacción entre CD40 en el macrófago y CD154 en un linfocito T. Es muy posible que la ruta innata actúe en las etapas iniciales de la infección, mientras que los mecanismos dependientes de linfocitos T comienzan a operar más tarde.

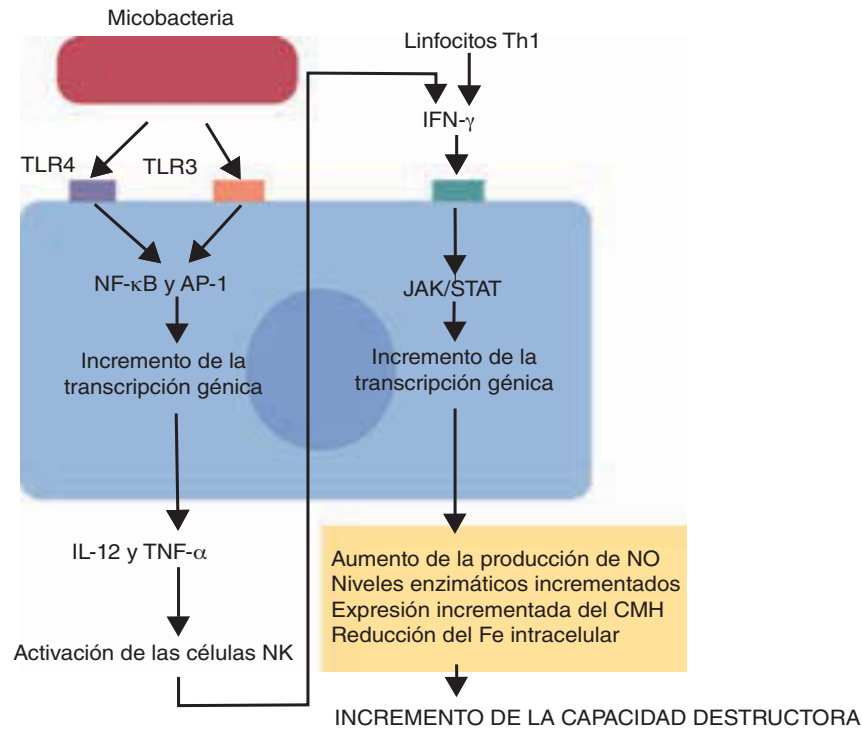


FIGURA 16-13 ■ La activación de los macrófagos M1 tiene lugar a través de dos vías de señalización ligadas. Por una parte, los patrones moleculares asociados a patógenos microbianos (PAMP), a través de los receptores de tipo Toll (*TLR*) y del factor nuclear kappa-B (*NF-κB*) inducen el aumento de la síntesis de interleuquina-12 (*IL-12*) y del factor de necrosis tumoral- α (*TNF- α*). El segundo mecanismo actúa a través del receptor para interferón- γ (*IFN- γ*) y de la ruta del inductor de señal Janus quinasa y transductor de señal y activador de la transcripción (*JAK/STAT*).

Los macrófagos activados muestran cambios importantes en su perfil secretor. Las células M1 activadas por $IFN-\gamma$ y $TNF-\alpha$ secretan cantidades elevadas de $IL-12$ e $IL-23$ y escasas de $IL-10$. Como resultado, inducen una respuesta Th1 potente. El óxido nítrico derivado de estos macrófagos también tiene efecto sobre los linfocitos T (fig. 16-13). Al activar la guanil-ciclasa, incrementa la expresión del receptor de $IL-12$, pero no tiene efecto sobre el receptor de $IL-4$, lo que también deriva en mayor actividad Th1. Los macrófagos activados secretan proteasas, que activan componentes del complemento. También secretan interferones, tromboplastina, prostaglandinas, fibronectinas, activador del plasminógeno y los componentes del complemento C2 y B. Expresan mayores cantidades de moléculas de clase II del CMH en su superficie por lo que tienen mayor capacidad para procesar antígenos.

Los macrófagos M1 son más grandes y presentan considerable incremento de actividad de membrana (especialmente sinuosidades), formación de pseudópodos, y pinocitosis (incorporación de gotículas de fluido) (fig. 16-14). Se mueven más rápidamente en respuesta a estímulos quimiotácticos. Además, contienen mayores cantidades de enzimas lisosomales y metabolitos del estallido respiratorio, son más fagocíticas, y producen más óxido nítrico sintasa-2 que las células normales. Como resultado, pueden destruir microorganismos intracelulares o células tumorales generando niveles elevados de óxido nítrico, que puede producir la muerte de las células tumorales próximas y de las bacterias intracelulares,

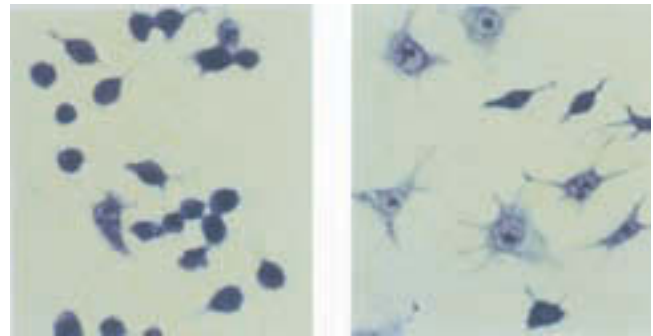


FIGURA 16-14 ■ Macrófagos murinos cultivados en idénticas condiciones y teñidos posteriormente: Izquierda, Macrófagos normales no estimulados. Derecha, Macrófagos activados por la exposición a interferón- γ y a acemanano. Obsérvese la emisión de pseudópodos en las células activadas. Estas células secretan elevadas cantidades de citoquinas y de óxido nítrico. Aumentos originales x400. (Por cortesía de la Dra. Linna Zhang.)

como *L. monocytogenes* (fig. 16-15). Los macrófagos activados por $IFN-\gamma$ también pueden inhibir el crecimiento de bacterias intracelulares, como *Legionella pneumophila*, al limitar la disponibilidad de hierro. Esto lo consiguen al disminuir los receptores de transferrina (CD71), de forma que se incorpora menos transferrina por endocitosis y se reduce la concentración de ferritina intracelular, la proteína principal de almacenamiento de hierro en los macrófagos. Todos estos cambios reducen la capacidad de las células para mantener el crecimiento microbiano.

Activación de los macrófagos por la vía alternativa (M2)

En ocasiones la activación de los macrófagos puede dar como resultado células que se diferencian de las M1 en la expresión de receptores, la función citotóxica y la producción de citoquinas (fig. 16-16). Así, cuando se activan a través de su Fc γ R, o bajo la influencia de citoquinas Th2, como IL-4, IL-10 e IL-13, los macrófagos se transforman en células M2. Estas células M2 son funcionalmente inmunosupresoras y antiinflamatorias, ya que actúan a favor de la resolución de la inflamación y la reparación de las heridas. También tienen una función protectora en algunas enfermedades parasitarias, al cercar a parásitos,

como los esquistosomas. En vez de producir óxido nítrico, utilizan arginasa 1 para producir ornitina. Secretan bajas cantidades de IL-1 α , IL-12, IL-23 y caspasa 1, y gran cantidad de IL-10 e IL-1RA. Como resultado, tienden a promover respuestas Th2. Este importante proceso regulatorio se trata en el capítulo 17.

El TGF- β secretado por las células M2 estimula la producción de matriz extracelular (ECM) por los fibroblastos circundantes, a la que contribuye la fibronectina secretada por las células M2. También secretan transglutaminasa, que promueve el entrecruzamiento de la ECM, y osteopontina, que promueve la unión de células a la ECM. La arginasa 1 participa en la síntesis de prolina (implicada en la construcción de ECM), y poliamina (que participa en la proliferación celular), y β FGF, TGF- α y VEGF, que participan en la angiogénesis. Por tanto, las moléculas secretadas por las células M2 inducen la resolución de la inflamación y la reparación de heridas, y tienen propiedades antiinflamatorias fibróticas, proliferativas y angiogénicas.

La importancia de estas rutas de activación se puede observar en la tuberculosis. Las micobacterias que penetran en los pulmones son fagocitadas rápidamente por los macrófagos alveolares, que ponen en marcha el estallido respiratorio y secretan citoquinas proinflamatorias. Dichas citoquinas actúan sobre las células NK, disparando la producción de IFN- γ y cierta activación de los macrófagos. Esta respuesta innata rápida puede ralentizar significativamente el crecimiento de las micobacterias, aunque estos macrófagos no pueden destruir las bacterias solo a través de estos mecanismos. Después de varios días, se reclutan linfocitos T, que son estimulados por las células

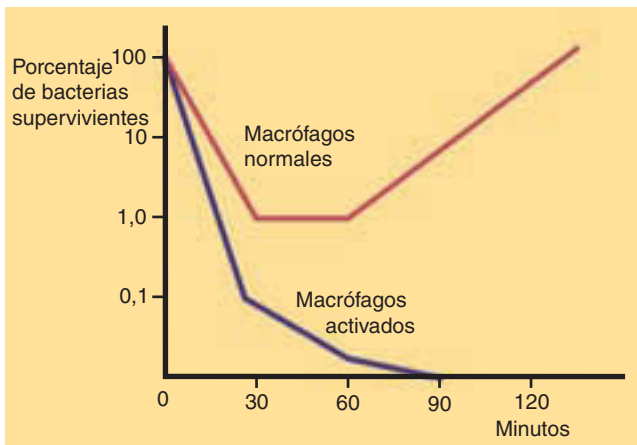


FIGURA 16-15 ■ Destrucción de *Listeria monocytogenes* cuando se mezcla in vitro con cultivos de macrófagos normales o con macrófagos «activados» extraídos de ratones infectados con *Listeria*.

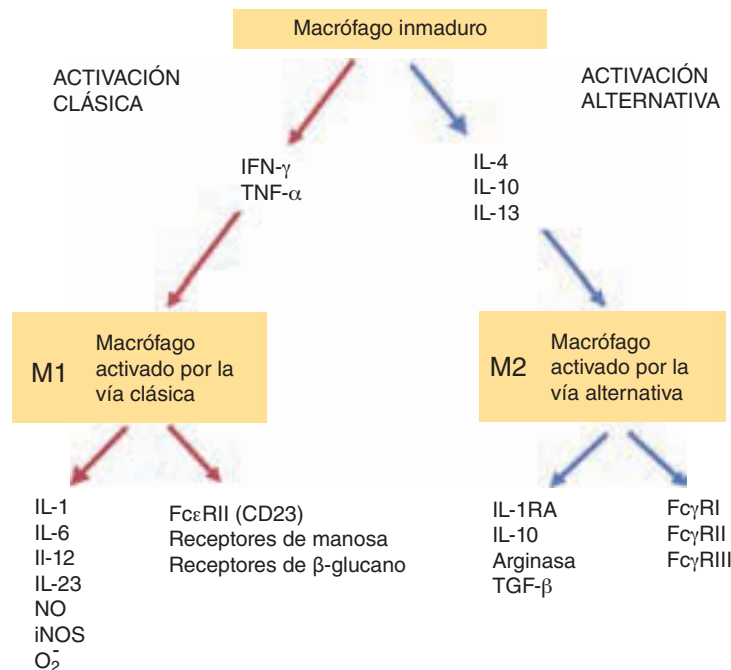


FIGURA 16-16 ■ Dependiendo de la exposición a citoquinas, los macrófagos pueden ser activados por una vía clásica (células M1) o por una vía alternativa (células M2). Estas últimas juegan un papel regulador fundamental y son críticas en la formación del granuloma y en la reparación de las heridas.

Tabla 16-2 Efectos de las citoquinas sobre la función de los macrófagos

Citoquina	Fuente principal	Efecto
IL-2	Linfocitos Th1	Activa
IFN- γ	Linfocitos Th1, células NK	Activa
IFN- α/β	Macrófagos, linfocitos T	Activa
TNF- α	Macrófagos, linfocitos Th1	Activa
TNF- β	Linfocitos Th1	Activa
GM-CSF	Muchos tipos celulares	Activa
IL-4	Linfocitos Th2	Suprime
IL-10	Linfocitos Th2, macrófagos	Suprime
IL-13	Linfocitos Th2	Suprime
TGF- β	Linfocitos T	Suprime

dendríticas infectadas por micobacterias secretoras de IL-12, TNF- α e IFN- α . Como resultado, los linfocitos Th1 secretan IFN- γ y activan completamente a los macrófagos alrededor de 10 días después de la infección (tabla 16-2). En la mayoría de los individuos, este nivel de activación es suficiente para controlar la infección.

Los linfocitos T citotóxicos pueden interactuar con los macrófagos infectados. Por ejemplo, los linfocitos T citotóxicos generados en los bóvidos infectados por *M. bovis* destruyen específicamente macrófagos infectados. Esta citotoxicidad está mediada por los linfocitos T WC1⁺ γ/δ y por los CD8⁺. Probablemente, cualquier micobacteria que se libere de estas células infectadas es destruida por la granulinsina.

Reacciones de hipersensibilidad retardada

Cuando se inyectan determinados antígenos en la piel de un animal sensibilizado, puede desarrollarse una respuesta inflamatoria lenta, que tarda muchas horas. Esta es una respuesta mediada por linfocitos T denominada «hipersensibilidad retardada», clasificada como una reacción de hipersensibilidad de tipo IV (v. cap. 28). Un ejemplo importante de hipersensibilidad retardada es la respuesta a la tuberculina (la reacción de la piel que tiene lugar tras la inoculación intradérmica de tuberculina).

MEMORIA EN LOS LINFOCITOS T EFECTORES

A diferencia de la prolongada presencia de anticuerpos, la fase efectora de las respuestas de los linfocitos T es relativamente breve. De hecho, la citotoxicidad se aprecia solo en presencia de antígeno. Esto es lógico, ya que las actividades citotóxicas mantenidas o la sobreproducción de citoquinas pueden originar daño tisular.

Los linfocitos T vírgenes son células en reposo de vida larga, que circulan constantemente entre el torrente san-

guíneo y los órganos linfoides. Una vez se han topado con el antígeno, estas células responden y se multiplican rápidamente, en un esfuerzo por igualar el crecimiento del patógeno invasor. El número de células que responden puede incrementar más de 1000 veces en pocos días. Alcanzan su pico entre cinco y siete días después de la infección, momento en el que los linfocitos T citotóxicos específicos del patógeno pueden alcanzar del 50 al 70% del total de linfocitos T CD8⁺. Una vez la infección se ha controlado, la mayoría de estas células sobra, por tanto, muchas sufren apoptosis entre una y dos semanas tras la infección. La eliminación del exceso de linfocitos T citotóxicos está estrechamente controlada por el sistema CD95L-CD95 (en ausencia de CD5 o CD95L, los ratones desarrollan hiperplasia linfoide y autoinmunidad). Las células supervivientes de esta etapa se convierten en linfocitos T de memoria de larga vida. En las infecciones víricas agudas, los linfocitos T de memoria probablemente se desarrollen solo cuando el antígeno se elimina; en las infecciones crónicas o persistentes, los linfocitos T citotóxicos probablemente persistan.

El número de células de memoria supervivientes es directamente proporcional a la intensidad de la respuesta primaria. En general solo del 5 al 10% del número máximo de linfocitos T citotóxicos específicos sobrevivirán para transformarse en linfocitos T de memoria. La supervivencia puede depender de la duración de la exposición al antígeno: las células expuestas al antígeno durante periodos prolongados morirán, mientras que las células expuestas solo brevemente podrán vivir. La observación de que las infecciones víricas sobreagudas pueden agotar las reservas de linfocitos T y menoscabar la capacidad de memoria es coherente con esta idea.

Los linfocitos T de memoria pueden distinguirse de los linfocitos T vírgenes en su inmunofenotipo, por el patrón de citoquinas que secretan y por su comportamiento. Por ejemplo, los linfocitos T de memoria son CD44⁺ y expresan niveles elevados de IL-2R β , un receptor que se une tanto a IL-2 como a IL-15. También sobreexpresan moléculas de adhesión, de forma que se pueden unir más eficazmente a las células presentadoras de antígeno. Producen más IL-4 e IFN- γ y responden más intensamente al estímulo de su TCR. Las respuestas incrementadas también pueden ser debidas a que poseen receptores de IL-2 de mayor afinidad. Continúan dividiéndose, aunque muy lentamente, en ausencia de antígeno. Esta división requiere IL-15 ligada a la célula y se inhibe por IL-2 soluble. La IL-15 es una citoquina especial, en el sentido de que persiste durante periodos de tiempo muy prolongados combinada con su receptor en los linfocitos T, de manera que actúa como fuente persistente para el microambiente de linfocitos de memoria y estimula a las células vecinas por contacto célula-célula. De esta forma, el equilibrio entre IL-15 e IL-2 regula la persistencia de linfocitos T de memoria. En ausencia de IL-15, las células de memoria experimentan apoptosis. En los seres humanos, la vida media de los linfocitos T CD8⁺ de memoria es de 8 a 15 años.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Anderson CF, Mosser DM: A novel phenotype for an activated macrophage: the type 2 activated macrophage, *J Leukoc Biol* 72:101-106, 2002.
- Bevan MJ: Immunology: remembrance of things past, *Nature* 420:748-749, 2002.
- Carter LL, Dutton RW: Relative perforin- and Fas-mediated lysis in T1 and T2 CD8 effector populations, *J Immunol* 155:1028-1031, 1995.
- Cohen JJ: Apoptosis, *Immunol Today* 14:126-130, 1993.
- Dooms H, Abbas AK: Life and death in effector T cells, *Nat Immunol* 9:797-798, 2002.
- Endsley JJ, Furrer JL, Endsley MA, et al: Characterization of bovine homologues of granulysin and NK-lysin, *J Immunol* 173:2607-2614, 2004.
- Green DR, Beere HM: Apoptosis: gone but not forgotten, *Nature* 405:28-29, 2000.
- Krammer PH: CD95's deadly mission in the immune system, *Nature* 407:789-795, 2000.
- Liu CC, Young LHY, Young JD: Lymphocyte-mediated cytotoxicity and disease, *N Engl J Med* 335:1651-1659, 1996.
- Lowin B, Hahne M, Mattmann C, Tschopp J: Cytolytic T-cell cytotoxicity is mediated through perforin and Fas lytic pathways, *Nature* 370:650-652, 1994.
- MacDonald HR: Immunology. T before NK, *Science* 296:481-482, 2002.
- Nagata S: Fas ligand and immune evasion, *Nat Med* 2:1306-1307, 1996.
- O'Rourke AM, Mescher MF: The roles of CD8 in cytotoxic T lymphocyte function, *Immunol Today* 14:183-188, 1993.
- Pinkoski MJ, Waterhouse NJ, Heibin JA, et al: Granzyme B-mediated apoptosis proceeds predominantly through Bcl-2-inhibitable mitochondrial pathway, *J Biol Chem* 276:12060-12067, 2001.
- Rouvier E, Luciani MF, Golstein P: Fas involvement in Ca(2+)-independent T cell-mediated cytotoxicity, *J Exp Med* 177:195-200, 1993.
- Smyth MJ, Ortaldo JR: Mechanisms of cytotoxicity used by human peripheral blood CD4⁺ and CD8⁺ T cell subsets. The role of granule exocytosis, *J Immunol* 151:740-747, 1993.
- Sprent J, Tough DF: Lymphocyte life-span and memory, *Science* 265:1395-1400, 1994.
- Squier MKT, Sehnert AJ, Cohen JJ: Apoptosis in leukocytes, *J Leukoc Biol* 57:2-10, 1995.
- Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, et al: An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin, *Science* 282:121-125, 1998.
- Stinchcombe JC, Bossi G, Booth S, Griffiths GM: The immunological synapse of CTL contains a secretory domain and membrane bridges, *Immunity* 15:751-761, 2001.
- Suda T, Takahashi T, Golstein P, Nagata S: Molecular cloning and expression of the fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family, *Cell* 75:1169-1178, 1993.

REGULACIÓN DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA

TOLERANCIA, 210

TOLERANCIA DE LINFOCITOS T, 210

Tolerancia central de linfocitos T, 210

Selección negativa, 210

Edición del receptor, 212

Tolerancia periférica de los linfocitos T, 212

Anergia clonal, 212

TOLERANCIA DE LINFOCITOS B, 212

Tolerancia periférica de los linfocitos B, 213

DURACIÓN DE LA TOLERANCIA, 214

CONTROL DE LAS RESPUESTAS INMUNES, 214

REGULACIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNES POR EL ANTÍGENO, 214

Procesamiento de antígenos y regulación inmune, 214

REGULACIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNES POR LOS ANTICUERPOS, 215

RECEPTORES INHIBIDORES, 215

Receptores inhibidores de los linfocitos B, 216

Receptores inhibidores de los linfocitos T, 216

CÉLULAS REGULADORAS, 216

Linfocitos T reguladores, 216

Interleuquina-10, 217

Factor de crecimiento transformante- β , 217

Linfocitos Th17, 217

Macrófagos reguladores, 218

IDO y tolerancia, 218

Células dendríticas tolerogénicas, 219

Células supresoras naturales, 219

¿Cuándo funcionan las células reguladoras?, 219

REGULACIÓN DE LA APOPTOSIS, 219

REGULACIÓN NEUROLÓGICA

DE LA INMUNIDAD, 220

Estrés, 220

Inervación, 221

PUNTOS CLAVE

- Los linfocitos T deben hacerse tolerantes hacia los antígenos propios. Esto puede conseguirse mediante tolerancia central, eliminando los linfocitos T autorreactivos, o mediante tolerancia periférica, por la que los linfocitos T circulantes se «inactivan» por una señalización inadecuada.
- Los linfocitos B se hacen tolerantes más difícilmente que los linfocitos T. Generalmente están regulados por mecanismos periféricos y por la ausencia de colaboración por parte de los linfocitos T.
- Por lo general, los antígenos estimulan las respuestas inmunes, aunque dosis muy altas o muy bajas de antígenos pueden causar tolerancia.
- Los anticuerpos tienden a suprimir la producción de anticuerpos a través de mecanismos de retroalimentación negativa. Esto puede impedir que la vacunación sea eficaz en animales recién nacidos, como resultado de la inmunidad materna.
- Las respuestas inmunes también pueden ser controladas por los linfocitos T reguladores.
- El sistema inmune y el sistema nervioso central están íntimamente interconectados y pueden influir el uno sobre el otro.

El sistema inmune adquirido es un sistema de defensa sofisticado. Puede reconocer y responder a los agentes invasores, y aprender de la experiencia, de forma que el organismo responde más rápido y más eficazmente cuando se expone al invasor por segunda vez. Sin embargo, hay un riesgo asociado a este sistema: el de dañar a los componentes normales del organismo. Una razón de que el sistema inmune sea tan complejo es que se debe invertir un esfuerzo considerable en asegurar que solo atacará a los tejidos extraños o anormales e ignorará a los tejidos sanos normales. Como se puede anticipar, hay muchos mecanismos diferentes que garantizan que las oportunidades de desarrollar autoinmunidad sean mínimas. Además, las respuestas inmunes deben ser reguladas para asegurar que son apropiadas en calidad y en cantidad (fig. 17-1).

Dado que tanto los linfocitos T como los linfocitos B generan al azar receptores que ligan antígenos, es obvio que la producción inicial de células autorreactivas no puede evitarse. Un animal no puede controlar la secuencias de aminoácidos y, en consecuencia, la especificidad de estos receptores. Como resultado, entre el 20 y el 50% de los receptores de los linfocitos T (TCR) y de los linfo-

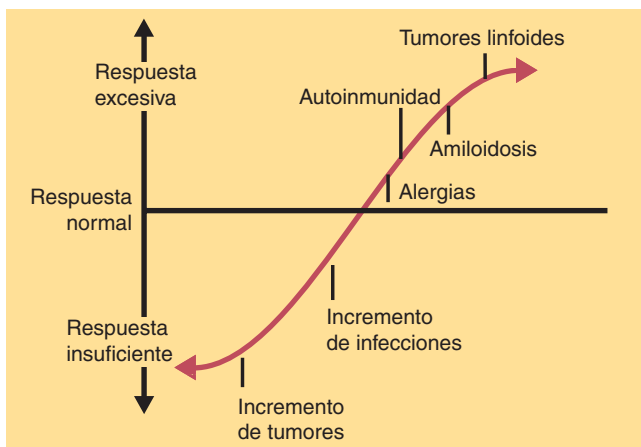


FIGURA 17-1 ■ Algunas de las consecuencias perjudiciales derivadas de la mala regulación del sistema inmune.

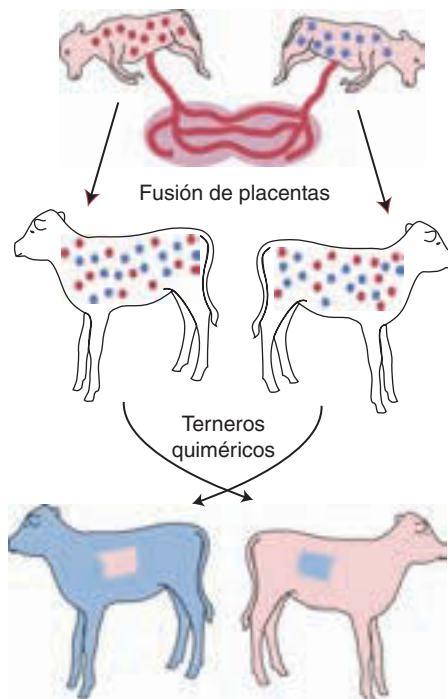
citos B (BCR) que se generan pueden comenzar reconociendo autoantígenos. Por tanto, la tolerancia a lo propio exige que esos linfocitos con receptores inapropiados se destruyan o se inactiven.

TOLERANCIA

La tolerancia se define como la situación en la que el sistema inmune no responde a un antígeno específico. La tolerancia se dirige principalmente a antígenos propios de los tejidos normales. En 1948 Burnet y Fenner reconocieron la necesidad de la autotolerancia y sugirieron que los linfocitos inmaduros se volverían tolerantes a un antígeno si se enfrentaban a él al inicio de la etapa fetal.

El caso de los terneros quiméricos apoya esta propuesta. En 1945 Owen observó que cuando las vacas gestan terneros gemelos, los vasos sanguíneos de las dos placentas se suelen fusionar, de manera que la sangre de los gemelos se entremezcla libremente, y las células madre de la médula ósea de un animal colonizan al otro. Cada ternero nace con una mezcla de células sanguíneas, algunas propias y otras de su gemelo. En los gemelos dicigotos (no idénticos) esto se denomina «quimera». Estas células «extrañas» persisten indefinidamente porque cada ternero quimérico es totalmente tolerante a la presencia de las células de su gemelo (fig. 17-2). Burnet y Fenner sugirieron que esto solo podía ocurrir porque cada ternero se había expuesto a las células extrañas en el inicio de la etapa fetal, durante el periodo en el que los linfocitos se vuelven tolerantes tras encontrar antígenos, ya que las células de un ternero no relacionado se rechazan normalmente si se administran después del nacimiento.

Estudios posteriores han demostrado que la autotolerancia es de dos tipos: central y periférica. En la tolerancia central, los linfocitos inmaduros autorreactivos en el timo, la bolsa de Fabricio o la médula ósea, mueren o modifican su especificidad de receptor. En la tolerancia periférica, los linfocitos maduros que se enfrentan a autoantígenos mueren, o son inactivados (anergia), o son suprimidos por los linfocitos T reguladores. La reconstitución



Aceptación de injertos de piel del ternero gemelo

FIGURA 17-2 ■ Cuando las placentas de los terneros gemelos dicigotos se fusionan se desarrollan los denominados terneros quiméricos, en los que las células madre de cada animal colonizan la médula ósea del otro. Cada quimera es tolerante a las células de su gemelo y así aceptan los injertos de piel del otro, aunque haya diferencias genéticas.

con linfocitos T y B derivados de donantes normales o tolerantes de ratones irradiados subletalmente muestra que la tolerancia puede ocurrir en ambas poblaciones celulares. Sin embargo, su susceptibilidad a la inducción de tolerancia periférica difiere considerablemente: los linfocitos T pueden volverse tolerantes rápida y fácilmente en 24 horas, y permanecen en este estado durante más de 100 días (fig. 17-3), pero los linfocitos B desarrollan tolerancia en unos 10 días y vuelven a la normalidad en 50 días.

TOLERANCIA DE LINFOCITOS T

Tolerancia central de linfocitos T

Selección negativa

La tolerancia tendrá lugar si no hay linfocitos T funcionales con receptores que reconozcan autoantígenos (fig. 17-4). Aunque en teoría el organismo puede disponer de una enorme diversidad de TCR, la realidad es que los linfocitos T maduros utilizan muchos menos receptores de los que cabría esperar. Varios procesos limitan la diversidad de receptores. Primero, los mecanismos utilizados para generar la diversidad de TCR producen siempre receptores no funcionales. Por ejemplo, inevitablemente dos tercios de las posibles reorganizaciones génicas no estarán en un marco de lectura, y las células que portan estos TCR no funcionales mueren por apoptosis.

Dado que los linfocitos T maduran en el timo, la selección positiva garantiza que las células que reconocen las moléculas propias del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) sobrevivan. Sin embargo, en este punto, las células cuyos receptores se unen con demasiada avidez a antígenos propios se eliminan (fig. 17-5). El momento y la extensión de la eliminación dependen de la afinidad del TCR por el autoantígeno. Los linfocitos T que se unen a antígenos propios fuertemente (con mucha avidez) se eliminan más temprano y más completamente que los débiles. Así, los linfocitos T que posteriormente abandonan el timo se han purgado de células autorreactivas peligrosas.

El tercer mecanismo por el que se eliminan los linfocitos T a nivel central es el proceso de selección negativa, al que contribuye la presencia en el timo de muchos autoantígenos. Generalmente cada tejido o tipo celular poseerá sus propios antígenos específicos de tejido; por ejemplo, los «antígenos de la piel» no se expresan en el hígado. Sin

embargo, las células epiteliales de la médula tímica son especiales, ya que pueden exhibir expresión génica «promiscua». Estas células epiteliales tímicas contienen un regulador de la transcripción, denominado «regulador autoinmune», que promueve la expresión de muchas proteínas diferentes que se creía que estaban restringidas a otros tejidos. Algunos ejemplos son la insulina, la tiroglobulina y la proteína básica de la mielina. De esta forma, las células epiteliales tímicas garantizan que los linfocitos T autorreactivos se enfrenten en el timo a muchos antígenos tisulares normales, siendo así eliminados. Además, los macrófagos transportan hacia el timo algunos antígenos tisulares normales, siendo igualmente eliminados los linfocitos T autorreactivos que responden a los mismos. Sin embargo, esto plantea otra duda: ¿cómo se induce tolerancia a los autoantígenos que no se expresan o no llegan a entrar en el timo? Por ejemplo, ciertos antígenos del ojo, testículos o cerebro no se procesan de esta forma, y es posible que no se desarrolle tolerancia central completa a los mismos.

El proceso en el timo implica una selección, tanto positiva como negativa. Inicialmente se seleccionan los linfocitos T que se unen a las moléculas propias del CMH, experimentando selección positiva, y posteriormente se eliminan aquellos que se unen a las moléculas del CMH con afinidad muy baja o muy alta (selección negativa). Esto conlleva que solo los clones de afinidad moderada sobrevivan y sean capaces de reconocer antígenos extraños. Un factor adicional que probablemente determina si una célula vivirá o morirá es la dosis de antígeno presentado a las células en el timo. Así, si la cantidad de un antígeno específico es elevada (como cabe de esperar para un autoantígeno), se ocuparán múltiples TCR en cada timocito, y esto puede disparar la apoptosis. Por el contrario, si solo hay una pequeña cantidad de antígeno, este ocupará solo unos pocos TCR en cada timocito, y este

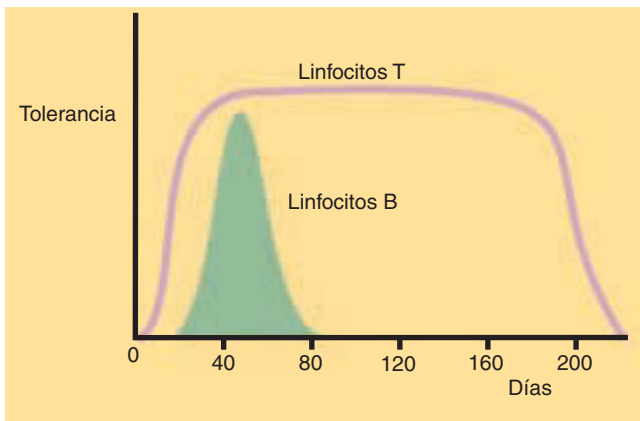


FIGURA 17-3 ■ Duración de la tolerancia en los linfocitos T y B. Los linfocitos T se vuelven tolerantes más fácilmente y permanecen en este estado mucho más tiempo que los linfocitos B.

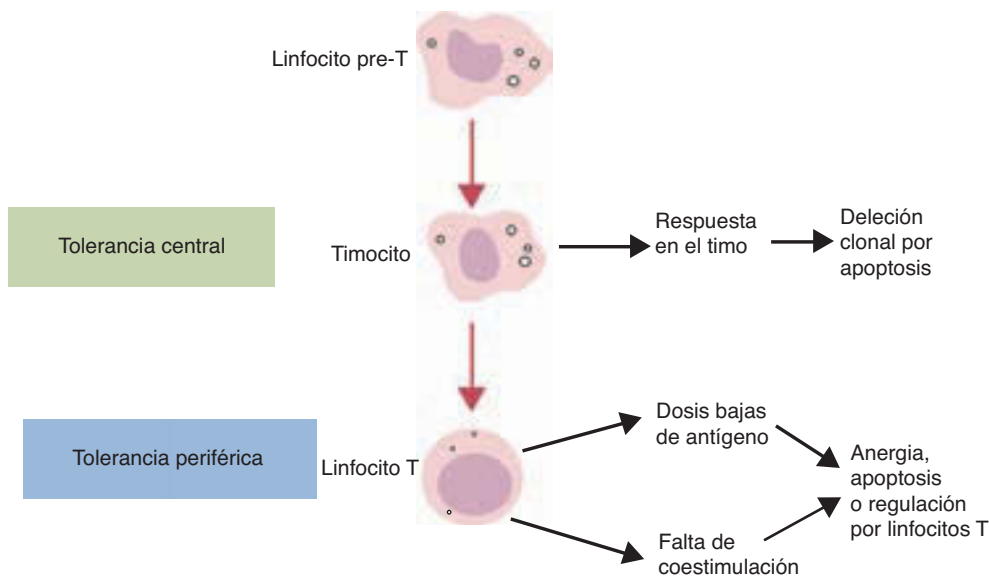


FIGURA 17-4 ■ Mecanismos principales por los que los linfocitos T se hacen tolerantes.

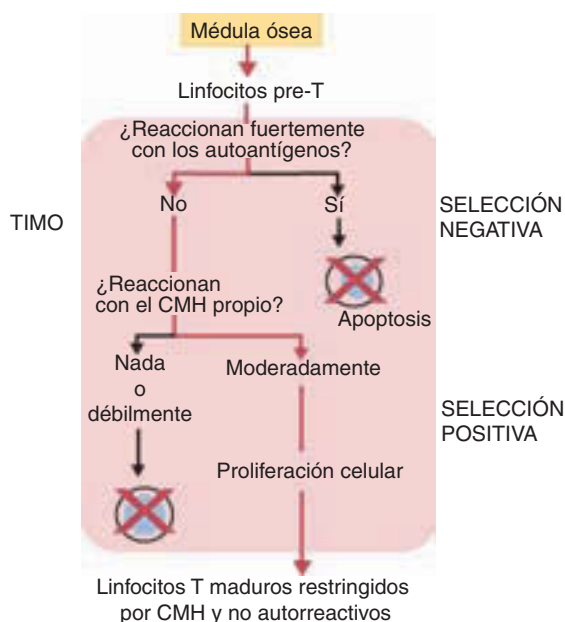


FIGURA 17-5 ■ Mecanismos por los que el timo induce tolerancia central de linfocitos T mediante selección negativa. Los linfocitos T supervivientes no reaccionan con los autoantígenos, pero pueden responder a los péptidos antigénicos extraños que estén asociados a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) como resultado de la selección positiva.

nivel de señal puede inducir la selección positiva y la proliferación de las células.

Edición del receptor

Cuando los receptores de antígeno de un linfocito T en desarrollo se unen a autoantígenos, otra estrategia para evitar autoinmunidad es la edición de receptor (v. cap. 15). En este proceso se detiene la maduración celular, pero los genes que activan la recombinasa permanecen activos y continúa la recombinación $V(D)J$. Como resultado, la cadena α del TCR se sustituye por otra cadena α . Si una célula tiene éxito al editar sus receptores, produciendo proteínas que reúnan los requisitos de estar en el marco de lectura correcto y reconocer el CMH con avidéz moderada, su maduración puede proseguir, pero el fracaso significará apoptosis.

Tolerancia periférica de linfocitos T

Anergia clonal

Algunos linfocitos T autorreactivos de baja afinidad pueden escapar del timo y, para que no ocasionen perjuicio, deben ser suprimidos mediante tolerancia periférica. Un mecanismo de tolerancia periférica es la anergia clonal (la supresión prolongada, específica de antígeno, de la función de un linfocito), que depende de las señales que llegan al linfocito T. Para responder al antígeno, los linfocitos T requieren señales específicas procedentes de varias fuentes, pero si son insuficientes o inapropiadas, los linfocitos T no se activan o revierten a inactivos. Por

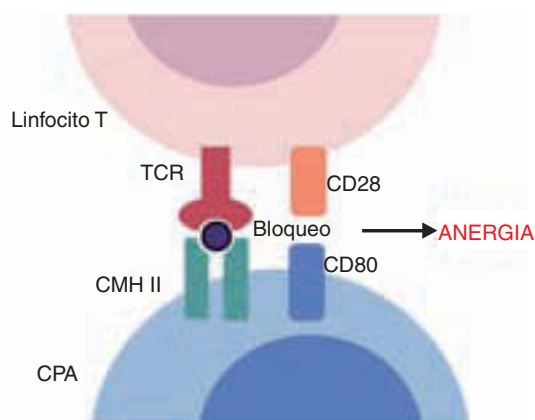


FIGURA 17-6 ■ Si el receptor de un linfocito T se estimula por un antígeno, pero la célula presentadora de antígeno (CPA) no aporta coestimulación simultánea a través de CD28/CD80 o CD28/CD86, se desarrolla tolerancia periférica mediante el mecanismo de anergia clonal.

ejemplo, las soluciones proteicas normalmente contienen algunas moléculas agregadas, que son rápidamente procesadas por las células dendríticas, por lo que son altamente inmunogénicas. Si se ultracentrifuga una solución de estas proteínas, como por ejemplo de gammaglobulina bovina, de forma que se eliminen los agregados, las moléculas no agregadas inducirán anergia. Esto ocurre porque los linfocitos T colaboradores se exponen a antígenos solubles en ausencia de señales coestimuladoras normalmente aportadas por la célula presentadora de antígeno (fig. 17-6).

Como se indicó en el capítulo 12, la unión de un antígeno a un TCR es por sí misma insuficiente para iniciar respuestas de linfocitos T. De hecho, la ocupación de los TCR por un antígeno en ausencia de coestimulación induce tolerancia: la unión del antígeno a un TCR activa las tirosín quinasas y la fosfolipasa C del linfocito T e incrementa su Ca^{2+} intracelular. Esto estimula la producción de $I\kappa B$, que inhibe eficazmente al factor nuclear kappa-B (NF- κB) e inactiva a la célula. Solo si la interleuquina-12 (IL-12) se une a su receptor y CD28 se une a CD80, se bloqueará la producción del represor y la célula se activará. Los linfocitos Th1 tolerantes apenas producen IL-2 (entre el 1 y el 3% de los niveles normales) y cantidades ínfimas de interferón- γ (IFN- γ). Una vez inducida, la anergia puede durar varias semanas.

Las dosis muy elevadas de un antígeno pueden inducir una forma de anergia clonal denominada «parálisis inmune» (fig. 17-7); probablemente con tanta cantidad de antígeno no hay suficientes células presentadoras de antígeno, por lo que alcanza a los receptores de los linfocitos T colaboradores directamente y, en ausencia de coestimulación, los vuelven anérgicos.

TOLERANCIA DE LINFOCITOS B

A diferencia del repertorio TCR, la diversidad de anticuerpos en los linfocitos B se genera en dos fases. La primera tiene lugar en los órganos linfoides primarios por reorgani-

zación de *VDJ* o por conversión génica; la segunda implica la mutación somática al azar en los órganos linfoides secundarios. Por tanto, los linfocitos B disponen de varias oportunidades para generar receptores para los autoantígenos. Se ha estimado que del 55 al 75% de los linfocitos B inmaduros iniciales tienen receptores autorreactivos, por lo que su supresión debe comenzar en una etapa temprana del desarrollo del animal.

Los linfocitos B muy inmaduros presentes en la médula ósea pueden volverse tolerantes una vez han organizado los genes de su región V y se dirigen a expresar moléculas de inmunoglobulina M (IgM) completas en su superficie: cuando estos linfocitos inmaduros se unen fuertemente al antígeno, el BCR transmite una señal que detiene el desarrollo celular e inicia la apoptosis. La dosis de antígeno

necesaria para volver tolerante a una población de linfocitos B inmaduros es un millón de veces inferior a la necesaria para el mismo fin en los linfocitos B maduros. Los linfocitos B de los animales jóvenes también pueden ser incapaces de regenerar sus inmunoglobulinas de superficie después de la formación de la sinapsis.

Los linfocitos B inmaduros también pueden experimentar edición del receptor, como se describe más arriba, y pueden sustituir la cadena ligera por otra diferente. Si la edición del receptor es incapaz de generar un linfocito B no autorreactivo, morirá.

Tolerancia periférica de los linfocitos B

La tolerancia periférica de los linfocitos B puede inducirse por apoptosis, anergia clonal, agotamiento clonal, y bloqueo de los BCR.

Dado que los BCR experimentan mutación somática al azar dentro de los centros germinales también pueden generarse linfocitos B autorreactivos en los órganos linfoides periféricos. Estas células no formarán autoanticuerpos en ausencia de células presentadoras de antígeno y de linfocitos T colaboradores, o si los linfocitos T reguladores están activos (fig. 17-8). No obstante, este método de prevenir la autorreactividad no es infalible. En ausencia de linfocitos T colaboradores los linfocitos B pueden recibir una segunda señal a través de sus TLR a partir de lipopolisacáridos bacterianos, flagelinas o ADN CpG no metilado. Los linfocitos B también pueden activarse por epítopos entrecruzados o por una molécula portadora extraña que estimule a los linfocitos T colaboradores no tolerantes (v. cap. 31, fig. 31-2).

Al igual que en los linfocitos T, la anergia en los linfocitos B se produce cuando estos se exponen a antígenos en

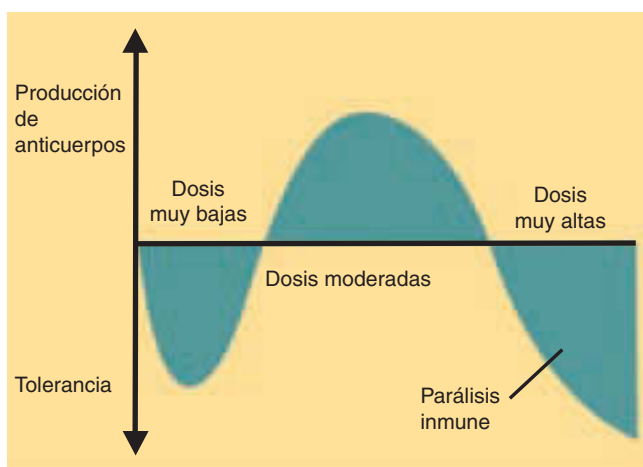


FIGURA 17-7 ■ Capacidad de diferentes dosis de antígeno para inducir tolerancia periférica. Las dosis tanto muy bajas como muy altas pueden inducir tolerancia. Por el contrario, las dosis moderadas inducen respuesta inmune.

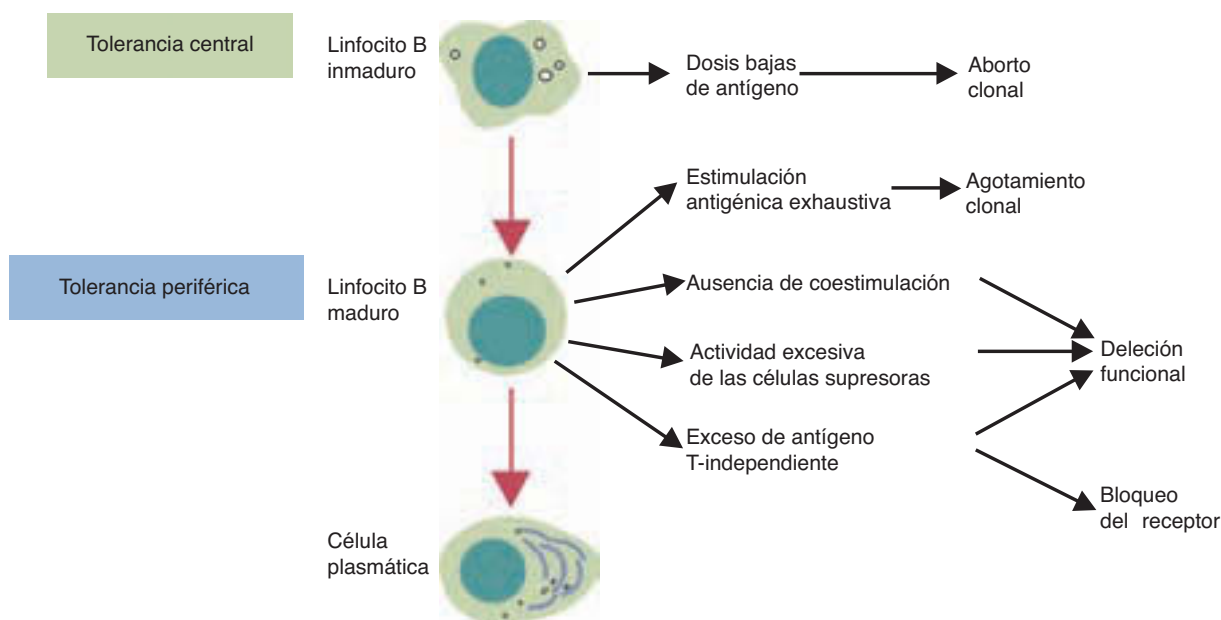


FIGURA 17-8 ■ Mecanismos de tolerancia central y periférica en los linfocitos B.

ausencia de coestimulación. No obstante, los linfocitos B son difíciles de mantener en un estado tolerante, y recuperan la actividad relativamente rápido, a no ser que se emprendan medidas para mantener la tolerancia. Los linfocitos B autorreactivos también deben unirse a un umbral crítico de autoantígeno para volverse tolerantes. Como resultado, se produce el silenciamiento selectivo de los linfocitos B de alta afinidad. Es de suponer que el fracaso de los linfocitos B de baja afinidad antimoléculas propias para volverse tolerantes representa una amenaza muy pequeña de desarrollar enfermedades autoinmunes, debido a que los anticuerpos de baja afinidad no ocasionarán destrucción tisular.

Los linfocitos B sometidos a estimulación antigénica exhaustiva repetida pueden diferenciarse hacia células plasmáticas de vida corta. Si esto ocurre con todos los linfocitos B, no quedarán linfocitos B de memoria para responder al antígeno, lo que desencadena tolerancia. Algunos antígenos poliméricos (T-independientes), como el polisacárido del neumococo, pueden unirse irreversiblemente a los BCR, bloqueando la membrana del linfocito B e impidiendo cualquier respuesta posterior de estas células. Los linfocitos B se recuperan de este estado de pseudotolerancia una vez que se ha eliminado el antígeno.

La administración oral de proteínas también puede inducir tolerancia, y los mecanismos implicados dependen de la cantidad del antígeno ingerido: las dosis elevadas conllevan delección clonal y anergia, mientras que las dosis bajas inducen el desarrollo de linfocitos T reguladores.

DURACIÓN DE LA TOLERANCIA

La duración de la tolerancia depende de la persistencia del antígeno y de la capacidad de la médula ósea para generar linfocitos T o B de reemplazo. Cuando un antígeno se metaboliza completamente, la tolerancia decae, pero si el antígeno persiste, como ocurre en los terneros quiméricos o con los autoantígenos, la tolerancia persiste. En presencia continua de un antígeno, los nuevos linfocitos sensibles al mismo se eliminan tan pronto como sus receptores lo reconozcan. Los tratamientos que promueven la actividad de la médula ósea, tales como irradiación X a dosis bajas, aceleran el decaimiento de la tolerancia, mientras que los tratamientos inmunosupresores tienen el efecto contrario.

CONTROL DE LAS RESPUESTAS INMUNES

La tolerancia no es el único mecanismo de regulación de la inmunidad que utiliza el organismo. También debe regularse la magnitud de las respuestas inmunes. Una respuesta inmune demasiado controlada puede conducir a una inmunodeficiencia y a una mayor susceptibilidad a las infecciones, mientras que una respuesta inmune excesiva puede resultar en el desarrollo de

alergias o de autoinmunidad (v. cap. 25). Si no se controla correctamente la proliferación de linfocitos que tiene lugar durante las respuestas inmunes pueden desarrollarse células tumorales linfoides. Los fallos en el control de las respuestas inmunes de la madre al feto pueden desembocar en aborto (v. cap. 29). Por tanto, las respuestas inmunes deben ser reguladas cuidadosamente para garantizar que son apropiadas, tanto en calidad como en cantidad. Como puede anticiparse, existen muchos mecanismos de control.

REGULACIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNES POR EL ANTÍGENO

Las respuestas inmunes son inducidas por el antígeno. Comienzan solo tras la exposición al antígeno, y una vez que decae su concentración por debajo de un umbral crítico, se detienen. Si un antígeno persiste, el estímulo persiste y la respuesta inmune se prolonga. Las respuestas prolongadas tienen lugar tras la inmunización con antígenos que se degradan lentamente, como los polisacáridos bacterianos, o antígenos incorporados en adyuvantes oleosos o insolubles. Los linfocitos T y B responden de forma óptima de 3 a 5 días a los antígenos presentados. Los linfocitos T responden débilmente, si es que lo hacen, a los antígenos que están constantemente presentes en los órganos linfoides (por ejemplo, autoantígenos). Los antígenos que no alcanzan los tejidos linfoides organizados, independientemente de su origen, fracasan en inducir inmunidad o tolerancia. De esta forma, los autoantígenos restringidos a sitios tales como el cerebro, o agentes infecciosos como los virus del papiloma, que nunca entran en los órganos linfoides, generalmente son ignorados por el sistema inmune.

Las respuestas de anticuerpos también son reguladas por el antígeno. Así, los antígenos poliméricos rígidos, como los de la superficie bacteriana, o antígenos relacionados con la activación de TCR, como los lipopolisacáridos, pueden inducir respuestas de linfocitos B en ausencia de colaboración de linfocitos T. Por el contrario, los antígenos no poliméricos, flexibles, como las proteínas solubles, inducen respuestas de linfocitos B solo en presencia de linfocitos T CD4⁺. La concentración de antígeno también es importante: cuanto más baja sea, más ayuda requieren de los linfocitos T.

Procesamiento de antígenos y regulación inmune

La naturaleza de la respuesta inmune puede variar en diferentes partes del organismo como resultado de su procesamiento por diferentes poblaciones de células dendríticas. Las células de Langerhans parecen especialmente adecuadas para promover respuestas de linfocitos T, mientras que las células dendríticas foliculares estimulan a los linfocitos B. Las células DC1 son óptimas para presentar antígenos a los linfocitos Th1, mientras que las DC2 lo hacen a los linfocitos Th2. Los adyuvantes tam-

bién afectan al tipo de respuesta inmune, a través de sus efectos en las células presentadoras de antígeno (v. cap. 20). Así, los lípidos conjugados a antígenos proteicos inducen frecuentemente respuestas mediadas por células, más que la producción de anticuerpos, y se localizan en áreas de los tejidos linfoides dominadas por linfocitos T más que por linfocitos B.

REGULACIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNES POR LOS ANTICUERPOS

Los anticuerpos generalmente suprimen las respuestas inmunes. Los anticuerpos de la clase IgG tienden a suprimir la producción de IgM e IgG, mientras que los de la clase IgM tienden a suprimir solo la síntesis de más IgM. Los anticuerpos específicos tienden a suprimir la respuesta inmune específica mejor que las inmunoglobulinas no específicas. Un ejemplo excelente de esto se observa en el método empleado para prevenir la enfermedad hemolítica del recién nacido en los seres humanos (v. cap. 26). En esta enfermedad, la madre sin antígenos Rh forma anticuerpos frente a estos antígenos de los eritrocitos del feto. Si durante el parto se administra un antisuero anti-Rh a la madre, cuando esta se exponga a los eritrocitos no responderá a este antígeno.

Esta retroalimentación negativa de los anticuerpos sobre los linfocitos B está mediada por el BCR y CD32b (Fc γ RIIb). En las enfermedades en las que los títulos de inmunoglobulinas séricas son anormalmente elevados, como ocurre en pacientes con mielomas (v. cap. 13), esta retroalimentación deprime la síntesis normal de anticuerpos, y los pacientes se vuelven susceptibles a las infecciones. Un fenómeno similar tiene lugar en los animales recién nacidos que reciben anticuerpos de su madre. La presencia de estos anticuerpos maternos, a la vez que confiere protección al recién nacido, inhibe la síntesis de inmunoglobulinas por él mismo, y así impide que la vacunación de estos tenga éxito (fig. 17-9).

Los niveles de IgG sérica también se regulan a través del receptor de inmunoglobulina FcRn, un receptor que está ampliamente distribuido en las células endoteliales del músculo, vasos sanguíneos, y sinusoides hepáticos. Las inmunoglobulinas que se unen a FcRn quedan protegidas de la degradación. Si la expresión de FcRn permanece constante, los niveles de IgG se mantienen estables, pero si los niveles de IgG aumentan, los anticuerpos en exceso no conseguirán unirse a los FcRn y se degradarán. Por el contrario, si los niveles de IgG disminuyen, una proporción más elevada se unirá a FcRn y quedarán protegidos de la degradación.

Al igual que la cantidad, también se regula la clase de inmunoglobulinas producidas durante una respuesta inmune. La mayoría de los linfocitos B no estimulados expresan BCR tanto de clase IgM como IgD, pero durante una respuesta inmune, estas células cambian a producir IgM, IgG, IgA o IgE. Este cambio de clase se controla por los linfocitos T colaboradores, que secretan las citoquinas correspondientes. En los animales a los que se ha administrado antígenos T-independientes no se observa cambio de clase y persiste la respuesta IgM de bajo nivel (v. cap. 11, fig. 11-12). La bursectomía neonatal en las aves también puede bloquear el cambio de la clase IgM a la IgG.

RECEPTORES INHIBIDORES

Una característica fundamental del sistema inmune adquirido es que, a la vez que está preparado para desplegar una variedad increíble de mecanismos destructores frente a los agentes invasores, permite que el organismo mantenga el control del proceso. Es especialmente importante limitar y, llegado el momento, finalizar las respuestas inactivando o eliminando rutas que no se necesitan más. Esta regulación implica el uso extenso de receptores inhibidores, especialmente importantes para disminuir la actividad de los linfocitos una vez que han

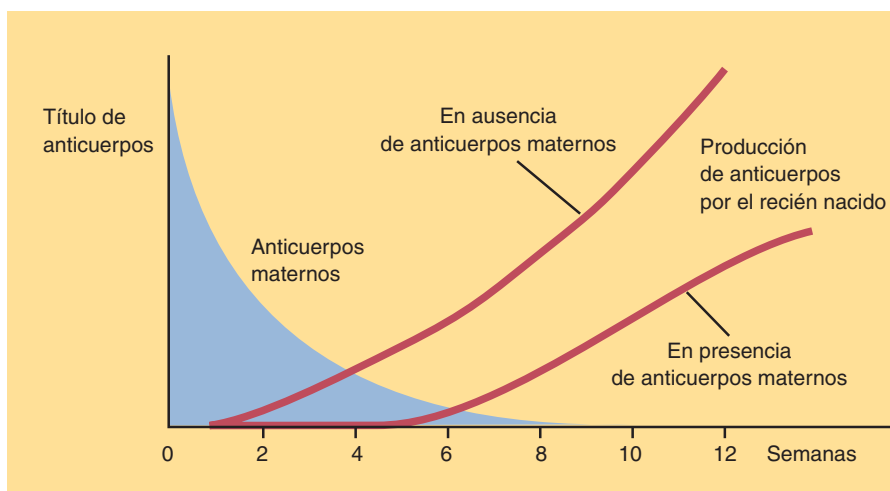


FIGURA 17-9 ■ La presencia de anticuerpos maternos en el animal recién nacido retrasa el inicio de la síntesis de inmunoglobulinas por él mismo mediante un proceso de retroalimentación negativa.

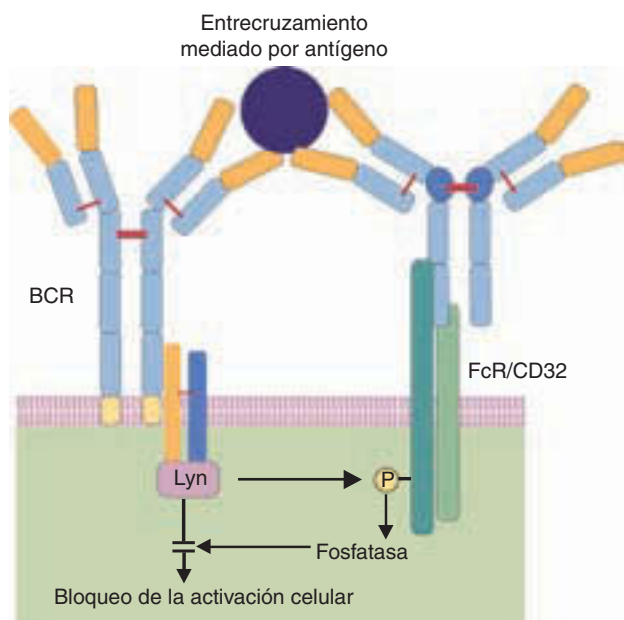


FIGURA 17-10 ■ El entrecruzamiento de un receptor de linfocitos B (*BCR*) con un anticuerpo unido a CD32 (un receptor de Fc) a través del antígeno puede desactivar al linfocito B al activar a la fosfatasa, que a su vez bloquea la señalización por la tirosín quinasa.

consumado su tarea. De este modo se consigue una salvaguarda crucial frente a las respuestas inmunes inapropiadas. Así, la activación e inhibición deben actuar conjuntamente para iniciar y terminar respuestas inmunes. En algunos casos, los receptores de activación y de inhibición reconocen ligandos similares, de forma que el resultado neto es producto de la fuerza relativa de estas señales. La pérdida de estas señales inhibitoras generalmente se asocia con autoinmunidad o hipersensibilidad.

Receptores inhibidores de los linfocitos B

Un ejemplo excelente de receptor inhibitor es CD32b (*FcγRIIb*), que se expresa en los linfocitos B y que reacciona con cualquier anticuerpo. Si los anticuerpos ligados a *FcγRIIb* se combinan con el BCR a través de un antígeno, el BCR y CD32 se aproximan (fig. 17-10). Como resultado, sus rutas de transducción de señales interactúan, bloqueándose la del BCR, lo que evita la activación del linfocito B e inicia la apoptosis. Esta ruta actúa como mecanismo de retroalimentación negativa mientras la activación del linfocito B esté suprimida por el anticuerpo, y así evita las respuestas incontroladas de los linfocitos B. Ya que otro receptor, *FcγRIII*, estimula a los linfocitos B, las respuestas de estos pueden controlarse regulando la relación entre *FcγRIIb* y *FcγRIII*. La activación de los macrófagos se controla por un mecanismo similar, y cuando están activados tienen un cociente *FcγRIII*/*FcγRIIb* elevado. Otros receptores inhibidores de los linfocitos B son CD5, CD22, CD66a y CD72. La deficiencia de cualquiera de estos ocasiona la proliferación incontrolada de los linfocitos B.

Receptores inhibidores de los linfocitos T

Tanto CD28 como CTLA4 de los linfocitos T reaccionan con el mismo ligando (CD80), pero inician señales antagonistas: CD28 es un activador, mientras que CTLA4 es un inhibidor. La deficiencia de CTLA4 conduce a proliferación incontrolada de los linfocitos T y a un proceso de autoinmunidad.

CÉLULAS REGULADORAS

Aunque gran parte de la regulación inmune es «pasiva», en el sentido de que los linfocitos autorreactivos se eliminan por la tolerancia central, es obvio que las células reguladoras en los tejidos periféricos también controlan «activamente» el sistema inmune. Algunas células con función reguladora son los linfocitos T, macrófagos, células dendríticas, células NKT y células supresoras naturales.

Linfocitos T reguladores

El sistema inmune ha desarrollado una red de linfocitos T reguladores (linfocitos T_{reg}), que juegan un papel fundamental en la regulación del sistema inmune y mantienen el equilibrio entre la tolerancia periférica y la inmunidad. En el perro constituyen aproximadamente el 5% de los linfocitos T circulantes y el 10% de los linfocitos T de los nódulos linfáticos. Algunos de estos linfocitos T_{reg} se generan naturalmente, mientras que otros se inducen por exposición a citoquinas. Los linfocitos T_{reg} se diferencian en el timo como una subpoblación funcionalmente diferente con un repertorio amplio de TCR. Expresan CD4 y CD25 (la cadena α del receptor de IL-2, una citoquina que regula su actividad) (todos los linfocitos T activados expresan CD25, pero los linfocitos T_{reg} son los únicos que lo expresan cuando son vírgenes). También expresan el factor de transcripción FoxP3, que controla su desarrollo. Los linfocitos T_{reg} naturales pueden actuar a través del contacto directo célula-célula, o bien secretando citoquinas supresoras, incluidas las dos principales: la IL-10 y el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β). Estos linfocitos T_{reg} pueden suprimir la proliferación de linfocitos T colaboradores en respuesta a un antígeno y evitar el desarrollo experimental de enfermedades autoinmunes. Impiden la activación inapropiada de linfocitos T en ausencia de antígeno. Cuando un animal se infecta, las células dendríticas activadas secretan IL-6, que supera los efectos supresores de los linfocitos T_{reg} y permite la respuesta de linfocitos T efectoras. Los linfocitos T_{reg} pueden suprimir también las respuestas de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ mediante mecanismos independientes de IL-10 y de TGF- β . El proceso no está perfectamente dilucidado, pero puede ser mediante señalización inversa a través de CD80. Los linfocitos T_{reg} también pueden ser citotóxicos para los linfocitos T efectoras y destruirlos mediante perforinas y granzimas.

La administración oral de un antígeno puede hacer que aparezcan linfocitos T_{reg} . Los linfocitos T_{reg} de los nódulos

dulos linfáticos mesentéricos de animales que han adquirido una tolerancia oral secretan TGF- β y concentraciones variables de IL-4 e IL-10. Desde hace tiempo se reconoce que las actividades de estas células se controlan por citoquinas. Dado que los linfocitos T_{reg} expresan CD25, su desarrollo se regula por IL-2. Los ratones deficientes en IL-2 desarrollan linfoproliferación seguida de autoinmunidad y muerte. Los linfocitos T_{reg} también se ven afectados por señales mediadas a través de los TLR. Expresan TLR1, 2, 5, 7 y 8 y, posiblemente, TLR4. Los ratones deficientes en TLR2 tienen muy pocos linfocitos T_{reg}. Por lo general, parece que la estimulación de los TLR tiende a inhibir los efectos supresores de estas células, promoviendo las respuestas inmunes.

Los linfocitos T_{reg} no son los únicos sistemas de control de las respuestas inmunes. Muchas de las actividades reguladoras de los linfocitos T reflejan las funciones antagonistas de los linfocitos Th1 y Th2. Por ejemplo, el IFN- γ de los linfocitos Th1 puede suprimir la producción de IgE, mientras que la IL-10 de los linfocitos Th2 suprime la producción de IL-12 por las células dendríticas, y así la producción de citoquinas por los linfocitos Th1. De igual forma, la IL-4 puede suprimir la proliferación de linfocitos B mediada por IL-2.

Los linfocitos T CD8⁺ también pueden secretar mezclas de citoquinas características de linfocitos Th1 o Th2, de forma que una célula CD8⁺ que secreta IL-10 puede actuar como célula supresora eficaz. Otro posible mecanismo supresor implica la estimulación de linfocitos T citotóxicos por antígeno presentado en linfocitos B. Dado que algunos linfocitos T citotóxicos están restringidos por las moléculas de clase II del CMH, pueden destruir a los linfocitos B que presenten antígenos de la manera convencional.

Interleuquina-10

La IL-10 se describió como un inhibidor de la síntesis de citoquinas producida por los linfocitos Th2. No obstante, hoy parece indudable que las células dendríticas, los macrófagos y las células asesinas naturales (NK) también pueden secretar IL-10. Los linfocitos T_{reg} y los macrófagos M2 la producen en grandes cantidades. La IL-10 puede inhibir la producción de muchas citoquinas, incluyendo IL-1 α , IL-1 β , IL-5, IL-6, CXCL8, IL-12, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). Disminuye la expresión de moléculas de clase II del CMH, y de moléculas coestimuladoras en las células dendríticas y en los macrófagos, alterando así su capacidad de presentar antígenos. La IL-10 inhibe selectivamente la ruta coestimuladora CD28 al bloquear la fosforilación de esta molécula. Como resultado, inhibe la síntesis de las citoquinas IL-1, IFN- γ y TNF- α por los linfocitos Th1, y de IL-1, IL-6, TNF- α y oxidantes por los macrófagos. Disminuye la expresión de moléculas de clase II del CMH y estimula la producción de IL-1RA, una citoquina antiinflamatoria. La IL-10 disminuye la producción de IFN- γ y TNF- α por las células NK e inhibe, no solo las respuestas Th1, sino también las Th2. La IL-10 o las células dendríticas

tratadas con IL-10 pueden inducir un estado anérgico específico de antígeno de larga duración cuando tanto los linfocitos T CD4⁺ como los CD8⁺ se activan en su presencia. Es interesante resaltar que los cerdos que se vuelven tolerantes a un aloinjerto renal poseen linfocitos T productores de cantidades inusualmente elevadas de IL-10.

Factor de crecimiento transformante- β

Los TGF- β son una familia de cinco glucoproteínas, tres de las cuales (TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3) se encuentran en los mamíferos y otras dos (TGF- β 4 y TGF- β 5) se han descrito en pollos y ranas *Xenopus*. Se secretan en forma de molécula inactiva o latente, para activarse posteriormente. Son producidos por plaquetas, macrófagos activados, neutrófilos, linfocitos B y linfocitos T, y actúan sobre la mayoría de los tipos celulares, incluyendo linfocitos T y B, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, y fibroblastos. Los TGF- β regulan la división celular y son inmunosupresores.

Los TGF- β regulan el crecimiento, diferenciación y función de todas las clases de linfocitos, células dendríticas y macrófagos. En general, inhiben la proliferación de los linfocitos T y B y estimulan su apoptosis, actuando eficazmente como una molécula inmunosupresora. Los linfocitos T apoptóticos liberan TGF- β , contribuyendo así al ambiente supresor. Los linfocitos Th3, una subpoblación de linfocitos T CD4⁺, pueden actuar como células reguladoras, al secretar elevadas cantidades de TGF- β , y jugar un papel relevante en algunas formas de tolerancia. Los TGF- β influyen en la diferenciación de las subpoblaciones Th: tienden a promover las respuestas Th1 y la producción de IL-2 en los linfocitos T vírgenes, pero también antagonizan los efectos del IFN- γ e IL-12 sobre las células de memoria.

Los TGF- β son necesarios para el desarrollo óptimo de las células dendríticas y regulan la interacción entre las células dendríticas foliculares y los linfocitos B. También controlan el desarrollo y la diferenciación de estos últimos, inhibiendo su proliferación, induciendo apoptosis y regulando el cambio de clase para que produzcan IgA.

Los macrófagos también producen TGF- β , que regula sus actividades, inhibiéndolos o estimulándolos, dependiendo de la presencia de otras citoquinas. De esta forma, puede promover la expresión de integrina, así como la fagocitosis por los monocitos sanguíneos. Por otra parte, suprime el estallido respiratorio y la producción de óxido nítrico. Bloquea la diferenciación de los monocitos a macrófagos y los efectos citotóxicos de los macrófagos activados.

Linfocitos Th17

Mientras que los linfocitos Th1 y Th2 son indispensables para la regulación de la inmunidad adquirida, se ha hallado que una tercera subpoblación de células colaboradoras, denominada linfocitos Th17, regula la inmunidad innata, específicamente la inflamación (fig. 17-11). Por ejemplo, en la inflamación crónica, las células dendríticas y los macrófagos activados a través de TLR2 secretan

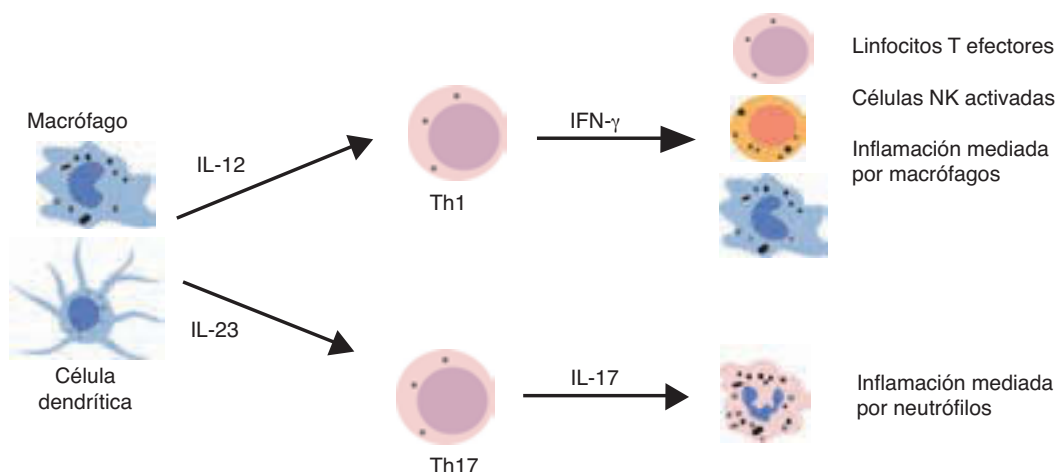


FIGURA 17-11 ■ La generación de linfocitos Th1 y Th17 depende de la producción de interleuquina-12 (*IL-12*) o de *IL-23* por las células presentadoras de antígeno. Los linfocitos Th1 promueven las respuestas mediadas por células, mientras que los Th17 favorecen las respuestas innatas.

IL-23, más que IL-12 (la IL-23 está relacionada con la IL-12, al compartir una cadena común, denominada p40). La IL-23 promueve la supervivencia y activación de los linfocitos Th17, que se desarrollan en presencia de TGF- β e IL-6 y se antagonizan por las citoquinas de tipo Th1. Los linfocitos Th17, a su vez, secretan IL-17, una mezcla de citoquinas que regula la inflamación y la autoinmunidad, así como la inmunidad frente a las bacterias y a los hongos. Este eje IL-23/IL-17 juega un papel clave en el reclutamiento de neutrófilos en los puntos de infección aguda y daño tisular. La familia IL-17 contiene varias proteínas relacionadas con propiedades biológicas similares. La IL-17 promueve respuestas inflamatorias al iniciar la producción de las citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6, y TNF- α , así como CXCL8 y CXCL1 por las células endoteliales, epiteliales y los macrófagos. También induce la producción de G-CSF por las células del estroma y la acumulación de neutrófilos en los sitios de invasión. De esta forma, la IL-17 combina la activación de los linfocitos T con la movilización de los neutrófilos. Los linfocitos Th17 también secretan IL-22, que actúa sobre las células de la piel y de los sistemas digestivo y respiratorio para incrementar la expresión de varias defensinas- β , y probablemente promueva la inmunidad innata en estos tejidos.

La IL-27 es un miembro de la familia IL-12 y está relacionada tanto con la IL-12 como con la IL-23. También es sintetizada por las células dendríticas y por los macrófagos. En un principio fue descrita como promotora de respuestas Th1, pero ahora se sabe que es una citoquina reguladora que suprime a los linfocitos Th1, Th2 y Th17 y también inhibe la migración de los neutrófilos y el estallido respiratorio. El IFN- γ de los linfocitos Th1 suprime el desarrollo de linfocitos Th17 y así inhibe la inflamación mediada por IL-17.

Macrófagos reguladores

La activación de los macrófagos por el IFN- γ (ruta clásica) conduce al desarrollo de células M1 proinflamatorias,

mientras que la IL-4 o la IL-13 implican el desarrollo de células M2. Estas células M2 participan en la inducción de tolerancia, suprimen la inflamación y participan en la reparación de los tejidos. Incrementan la expresión del receptor de manosa, del receptor de β -glucano, y de C163 por los macrófagos; promueven la endocitosis y el procesamiento de antígeno; e incrementan la expresión de moléculas de clase II del CMH. Los macrófagos M2 producen grandes cantidades de citoquinas antiinflamatorias, tales como IL-10, TGF- β e IL-1RA. No son más eficaces en la destrucción de los patógenos porque la IL-4 y la IL-13 promueven la producción de arginasa, que genera ornitina más que óxido nítrico (v. cap. 16, fig. 16-16).

En los animales sanos, las células M2 pueden encontrarse en la placenta y en el pulmón, donde inhiben las reacciones inflamatorias no deseadas. En estas localizaciones impiden la presentación de antígeno por las células dendríticas y pueden inhibir las respuestas a mitógenos en los linfocitos. Estos macrófagos reguladores son responsables del control de la formación de granulomas, así como de la tolerancia dérmica inducida por radiación UVB. También pueden encontrarse en los tejidos en recuperación tras el daño, donde se asocian a la angiogénesis.

IDO y tolerancia

Varios tipos celulares, incluyendo las células dendríticas, algunos macrófagos, fibroblastos, células gigantes del trofoblasto, células endoteliales, y algunas células tumorales pueden producir indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO). Esta enzima cataliza la degradación oxidativa del triptófano y, como resultado, provoca la depleción local del mismo en algunas zonas. El triptófano es un aminoácido esencial que se halla en muchas proteínas. En su ausencia, el ciclo celular de los linfocitos T se detiene o entra en apoptosis. Los linfocitos Th1 parecen ser más sensibles a la falta de triptófano que los Th2. Por lo tanto, la IDO funciona como inhibidor potente de la activación, proliferación y supervivencia de linfocitos T en los tejidos.

Algunos linfocitos T_{reg} pueden inducir la expresión de IDO en otras células, e incluso pueden ser responsables de regular la expresión de IDO en el trofoblasto. Así mismo, se ha demostrado que una subpoblación de células dendríticas humanas puede producir IDO. Estas parecen ser principalmente células dendríticas plasmacitoides y células que expresan CD8 α . Dentro de las actividades de la IDO se encuentran la inducción de la tolerancia de los linfocitos T a los tumores, actuar como regulador negativo en las enfermedades autoinmunes, y en algunas alergias experimentales. Es fundamental el papel de la IDO en evitar el rechazo inmune del feto y de los aloinjertos de hígado y de córnea (v. cap. 29). La IDO también puede actuar como una enzima defensiva, ya que al destruir el triptófano evita el crecimiento de *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia pneumoniae*, estreptococos y micobacterias.

Células dendríticas tolerogénicas

En el timo, las células dendríticas pueden inducir tolerancia al destruir linfocitos T autorreactivos. En los órganos linfoides, la función normal de las células dendríticas es la captura y procesamiento de antígenos extraños para ser presentados a los linfocitos T. Sin embargo, las señales precisas generadas por las células dendríticas dependen de su estado de maduración, la presencia de moléculas coestimuladoras y de la presencia o ausencia de moléculas inflamatorias. Así, las proteínas de las células muertas o moribundas que se capturan por las células dendríticas inmaduras en ausencia de inflamación pueden producir que las células dendríticas induzcan apoptosis en los linfocitos T específicos, u ocasionar que los linfocitos T se diferencien en células reguladoras productoras de IL-10. El tratamiento de células dendríticas con IL-10 puede bloquear su capacidad de activar los linfocitos Th1 a la vez que preserva su capacidad de promover respuestas Th2.

Células supresoras naturales

Las células supresoras naturales (NS) son linfocitos grandes y granulares que secretan proteínas que inducen la actividad de otras células. Suprimen la proliferación de linfocitos B y T, así como la producción de inmunoglobulinas. Las células NS aparecen normalmente en la médula ósea del adulto y en el bazo neonatal, y posiblemente regulan las respuestas inmunes innatas. En animales que experimentan enfermedad del injerto contra hospedador se desarrolla una actividad NS potente (v. cap. 29).

¿Cuándo funcionan las células reguladoras?

Se ha descrito que las actividades de las células reguladoras modulan casi todos los aspectos de la reactividad inmune. Los linfocitos T reguladores, por ejemplo, funcionan constantemente a lo largo de la vida del animal para evitar la autorreactividad. Son responsables de la falta de respuestas inmunes en el recién nacido, de la in-

munosupresión tras un traumatismo, quemadura o cirugía, de la prevención de la autoinmunidad, de algunos casos de hipogammaglobulinemia, y del bloqueo de las respuestas a mitógenos. Las células reguladoras se encuentran en algunos animales con tumores, donde bloquean el rechazo de los mismos, y en las hembras gestantes para evitar el rechazo del feto.

REGULACIÓN DE LA APOPTOSIS

El timo del ratón libera cada día alrededor de un millón de linfocitos T nuevos a la circulación, y es de suponer que una vaca producirá muchos más. A fin de mantener relativamente constante el número de linfocitos en el cuerpo del ratón, debe morir diariamente un millón de estas células. De igual forma, la médula ósea del ratón libera alrededor de 10⁷ linfocitos B cada día, y también debe morir un número equivalente. Además, los linfocitos se dividen en respuesta a los antígenos. Para mantener el número de linfocitos constante, toda esta proliferación debe equilibrarse mediante la eliminación de células por apoptosis. La apoptosis también elimina los linfocitos autorreactivos y limita la expansión clonal de estas células durante la respuesta inmune. Este sistema homeostático está regulado cuidadosamente, porque si falla, los linfocitos en exceso pueden producir tumores linfoides o autoinmunidad. La regulación depende del aporte de poblaciones celulares con señales de supervivencia, de tal forma que si estas son inadecuadas, las células mueren. Estas señales reguladoras probablemente las aporten citoquinas tales como IL-2, IL-4, IL-9 e IL-21, y sean diferentes para cada subpoblación, dado que la pérdida de algunas células, como los linfocitos T vírgenes, no se compensa con un incremento de los linfocitos T de memoria.

La apoptosis en los linfocitos está mediada por proteasas intracelulares. Las mejor caracterizadas son las cisteín-proteasas pertenecientes a la familia de las caspasas, que se expresan constitutivamente como precursores inactivos en los linfocitos. Las proteínas de la familia Bcl-2 modulan su actividad. Así, en una célula en reposo, la supervivencia depende de la presencia constante de Bcl-2. Los animales que carezcan de esta molécula pierden linfocitos progresivamente y se vuelven inmunodeficientes. Los receptores celulares también regulan la apoptosis. Así, la supervivencia se señala a través de los receptores de IL-2, IL-4, IL-7 e IL-15, mientras que la apoptosis a través de Fas (CD95) y de TGF- β . La supervivencia de los linfocitos T y B se regula así misma por receptores de adhesión, tales como integrinas. De esta forma, si un linfocito no pasa por los órganos linfoides, puede ser destruido por apoptosis, ya que estos contienen ligandos del receptor de adhesión que permite la supervivencia prolongada de los linfocitos. Por lo tanto, la combinación de citoquinas y de receptores de adhesión garantiza la supervivencia de linfocitos en reposo.

Una vez que un linfocito se ha activado, se vuelve menos susceptible a la apoptosis, a no ser que reciba señales inapropiadas o conflictivas. Cuanto más fuerte sean

las señales antigénicas, mayor es la resistencia a la apoptosis. No obstante, los linfocitos activados también adquieren más capacidad de citólisis a través de los receptores de TNF y de CD95. La activación de los linfocitos T por el antígeno origina la expresión de CD95L, por lo que se vuelven sensibles a la destrucción mediada por CD95. Sin embargo, la ruta de CD95 está normalmente bloqueada por señales estimuladoras, como las que se transmiten a través de CD28 en los linfocitos T, y de CD40 en los linfocitos B. Si se pierde el antígeno o la señal coestimuladora, la célula activada se vuelve sensible a la apoptosis inducida por CD95. Esto hace que los linfocitos se eliminen al final de la respuesta inmune. La activación de los linfocitos, a la vez que los protege temporalmente de la apoptosis, también garantiza que se eliminen con el tiempo. Así, CD40 incrementa la expresión de CD95 en los linfocitos B y la IL-2 sensibiliza a los linfocitos T para que se destruyan posteriormente por CD95L.

REGULACIÓN NEUROLÓGICA DE LA INMUNIDAD

El sistema nervioso central y el sistema inmune están considerablemente intercomunicados. El sistema nervioso central se comunica con el sistema inmune a través de los nervios parasimpático y simpático, y mediante neurotransmisores solubles. Las hormonas neuroendocrinas, como el factor liberador de corticotropina y la hormona estimuladora de α -melanocitos, regulan el equilibrio de citoquinas. A su vez, el sistema inmune modula varias

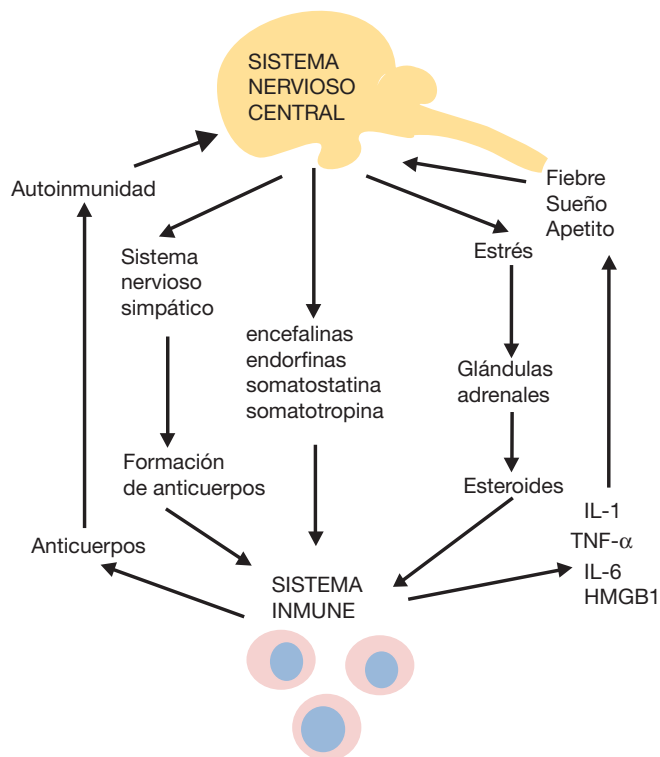


FIGURA 17-12 ■ Mecanismos de interacción entre el sistema nervioso central y el sistema inmune.

de las actividades del sistema nervioso central, como el apetito, la temperatura, o los ritmos de sueño.

Estrés

Desde hace mucho tiempo se sabe que la actitud mental, especialmente el estrés, influye en la resistencia a las enfermedades infecciosas (fig. 17-12). Un ejemplo obvio es la fiebre del transporte, un complejo respiratorio de los bóvidos producido por varios patógenos respiratorios víricos, en el que participa la infección secundaria por *Mannheimia hemolitica*. Se desarrolla en bóvidos que han sido transportados largas distancias (y por tanto, muchas horas) en espacios confinados con escasa comida y bebida, y generalmente tras el destete precoz o la castración. El estrés que implica el transporte es suficiente para volver a estos animales altamente susceptibles a neumonía. El estrés puede deprimir las respuestas de linfocitos T, la actividad NK, la producción de IL-2 y la expresión de IL-2R en los linfocitos; la reducción del estrés puede tener el efecto inverso.

El estrés puede ser debido a algo tan simple como el destete precoz, que reduce la producción de IL-2 en los lechones. El estrés en las cerdas gestantes causa inmunosupresión de los lechones, en los que se incrementa tanto la morbilidad como la mortalidad. Por este motivo, el estrés que produce el confinamiento en las últimas fases de la gestación ocasiona el nacimiento de lechones con menor capacidad de los linfocitos T y B para responder a los mitógenos. Una forma diferente de estrés surge por las estructuras sociales que regulan muchas poblaciones de mamíferos. El estatus de un animal en la pirámide social influye en su calidad de vida y, dependiendo de la forma en la que se establezca la jerarquía, algunos miembros pueden estar muy estresados. Los animales de alto rango se estresarán si el mantenimiento de la dominancia exige peleas continuas. Esto ocurre, por ejemplo, en los perros salvajes, lémures y mangostas. En las jerarquías donde los miembros dominantes intimidan a través de una dominación psicológica, como en ratones, ratas y muchos monos, los individuos de bajo rango pueden estresarse e inmunosuprimirse. Si se introducen nuevos individuos en el grupo, o un animal dominante pierde su posición, se produce estrés como resultado de la reorganización. En los cerdos se ha demostrado que el estatus social y la susceptibilidad a la enfermedad están relacionados. Así, la morbilidad y la mortalidad en los cerdos inoculados con virus de la pseudorrabia son más elevadas entre los animales subordinados, y se ha observado que los cerdos dominantes tienen linfocitos que responden mejor a los antígenos víricos. Obviamente, desde el punto de vista de la evolución esto tiene sentido, ya que los animales menos aptos para la reproducción son más proclives a morir de enfermedad; pero es difícil separar la causa del efecto en este fenómeno. ¿Están inmunosuprimidos los animales subordinados debido al estrés de su bajo estatus? O por el contrario ¿podría ser que los animales con un sistema inmune más efectivo estén más sanos, y sean así más aptos para alcanzar el estatus social elevado en la población? Los animales

dominantes ¿están mejor nutridos que los subordinados? Evidentemente hay un elevado grado de estrés en las poblaciones de animales hacinados.

En cuanto al comportamiento, los cerdos pueden dividirse en dos categorías: cerdos agresivos que tienden a luchar contra otros animales y luego pueden escapar rápidamente, y cerdos pasivos que tienden a retirarse gradualmente de las situaciones estresantes. Estas diferencias se asocian a respuestas de comportamiento, fisiológicas y endocrinas diferentes frente al estrés. De esta forma, los cerdos agresivos muestran respuestas inmunes mediadas por células más potentes *in vitro* e *in vivo* que los cerdos pasivos, pero respuestas humorales más débiles. Esto sugiere que hay diferencias en sus respuestas Th1 y Th2. Sin embargo, cuando estos animales están estresados, las respuestas de los agresivos disminuyen más que las de los animales pasivos. Así, las diferencias en las respuestas al estrés se reflejan en las disparidades en la reactividad inmune. Este efecto de estrés está claramente mediado por productos del eje cortical hipotálamo-glándula pituitaria-adrenal y por el eje medular simpático-adrenal. Por ejemplo, la corteza adrenal se estimula por la hormona adrenocorticotropa de la pituitaria bajo la influencia de la hormona liberadora de corticotropina del hipotálamo. Como resultado, se secretan glucocorticoides y se suprime la función de los linfocitos T al bloquearse la ruta NF- κ B. Otros mecanismos pueden implicar la señalización por noradrenalina que conduce a la activación de NF- κ B en las células mononucleares o la señalización directa por los nervios de los órganos linfoides. Los péptidos opiáceos son otras moléculas que pueden afectar a la actividad de las células del sistema inmune, que tienen receptores para los mismos. Los neuropéptidos, como las encefalinas y las endorfinas, liberadas durante el estrés, se pueden unir a receptores en los linfocitos y afectar a su actividad. De esta forma, la generación de linfocitos T citotóxicos se promueve por metencefalina y β -endorfina, mientras que la α -endorfina suprime la formación de anticuerpos, y la β -endorfina invierte el efecto supresor. Otros neuropéptidos que influyen sobre el sistema inmune son la hormona adrenocorticotropa, la oxitocina, el péptido intestinal vasoactivo, la somatostatina, la prolactina y la sustancia P. Algunas zonas del cerebro influyen sobre la respuesta inmune al controlar la función de los neurotransmisores o del sistema nervioso autónomo.

Inervación

Muchos órganos linfoides tienen una rica inervación a través de los nervios del sistema autónomo. Los nervios parasimpáticos contactan con los órganos linfoides a través del neurotransmisor acetilcolina. De esta forma, el estímulo del nervio vago suprime la respuesta sistémica de choque a la endotoxina, al disminuir la expresión de la síntesis de TNF- α en el hígado. La estimulación de las neuronas en los ganglios de la raíz dorsal ocasiona vasodilatación. La activación de los receptores de acetilcolina en los macrófagos inhibe la producción de IL-1 y de TNF- α . Los nervios simpáticos actúan a través del neurotransmisor norepin-

efrina. Inervan el timo, la pulpa blanca del bazo y los nódulos linfáticos, e influyen sobre el flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular y la migración y diferenciación de linfocitos. A modo de ejemplo, estos nervios están en contacto con las células de Langerhans en la piel, y cuando liberan los neuropéptidos, pueden deprimir la capacidad de presentación de antígeno que poseen estas células. Esto puede explicar por qué las «manchas calientes» en los perros empeoran con la ansiedad. La simpatectomía quirúrgica o química del bazo fomenta la producción de anticuerpos y puede producir cambios en la distribución de las subpoblaciones de linfocitos. De esta forma, la actividad de las células NK parece estar modulada directamente por el núcleo preóptico del hipotálamo, a través del nervio esplénico. Tras el daño tisular, la piel denervada está menos inflamada y sana más lentamente.

El sistema nervioso simpático puede alterar el equilibrio Th1/Th2 a través del receptor β -adrenérgico. El propranolol, un antagonista β -adrenérgico, evita la liberación de IL-10 mediada por los macrófagos. La estimulación de los nervios simpáticos favorece la producción de las citoquinas Th2, a la vez que inhibe la producción de las citoquinas Th1. La norepinefrina suprime la producción de IL-6 y de TNF- α . Muchos neuropéptidos, tales como los péptidos intestinales vasoactivos y la neuroquinina-1, tienen una estructura similar a los péptidos antimicrobianos, de forma que muchos también tienen propiedades antimicrobianas y pueden estar implicados en la defensa del hospedador. Por ejemplo, la neuroquinina-1 (NK-1, también conocida como «sustancia P») es un péptido neurotransmisor implicado en el dolor y en la inflamación, pero que también tiene una actividad antibacteriana considerable. Otros neuropéptidos tienen efectos similares. Como resultado, la estimulación nerviosa apropiada puede promover la liberación de neuropéptidos que favorecen la actividad antibacteriana local. Así, el dolor asociado a la inflamación aguda puede muy bien reflejar la resistencia local a la infección.

Las respuestas inmunes también se modulan por factores ambientales. De esta forma, los cambios en las horas de luz (fotoperiodo) influyen sobre las respuestas inmunes. Estos efectos pueden ser complejos y difíciles de evaluar, pero, por lo general, los días cortos parecen promover la reactividad inmune. El efecto parece mediarse a través de la hormona melatonina.

Por último, el sistema inmune innato puede influir sobre la función nerviosa. Por ejemplo, las citoquinas tales como IL-1, IL-6 y TNF- α inducen «comportamiento de enfermedad», que incluye fiebre, fatiga, astenia y somnolencia. Todos estos signos están íntimamente asociados con la respuesta inmune a los agentes infecciosos y a la inflamación crónica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Anderson CL, Chaudhury C, Kim J, Bronson CL, et al: Perspective-FcRn transports albumin: relevance to immunology and medicine, *Trends Immunol* 27:343-348, 2006.

- Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, et al: Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein, *Science* 298:1395-1401, 2002.
- Brogden KA, Guthmiller JM, Salzet M, Zasloff M: The nervous system and innate immunity: the neuropeptide connection, *Nat Immunol* 6:558-564, 2005.
- Cohen JJ: Programmed cell death in the immune system, *Adv Immunol* 50:55-85, 1991.
- Downing JE, Miyazaki JA: Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease, *Immunol Today* 21:281-289, 2000.
- El-Lethy H, Huber-Eicher B, Jungi TW: Exploration of stress-induced immunosuppression in chickens reveals both stress-resistant and stress-susceptible antigen responses, *Vet Immunol Immunopathol* 95:91-101, 2003.
- Epel ES, Blackburn EH, Lin J, et al: Accelerated telomere shortening in response to life stress, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:17312-17315, 2004.
- Fickenscher H, Hor S, Kupers H, et al: The interleukin-10 family of cytokines, *Trends Immunol* 23:89-96, 2002.
- Fuchs EJ, Matzinger P: B cells turn off virgin but not memory T cells, *Science* 258:1156-1159, 1992.
- Gimmi CD, Freeman GJ, Gribben JG, et al: Human T cell clonal anergy is induced by antigen presentation in the absence of B7 costimulation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:6586-6590, 1993.
- Gordon S: Alternative activation of macrophages, *Nat Rev Immunol* 3:23-35, 2003.
- Green DR, Cotter TG: Apoptosis in the immune system, *Semin Immunol* 4:355-362, 1992.
- Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P: Tolerance, dendritic cells, and tryptophan: much ado about IDO, *Trends Immunol* 24:242-248, 2003.
- Hartley SB, Cooke MP, Fulcher DA, et al: Elimination of self-reactive B lymphocytes proceeds in two stages: arrested development and cell death, *Cell* 72:325-335, 1993.
- Hessing MJC, Coenen GJ, Vaiman M, Renard C: Individual differences in cell-mediated and humoral immunity in pigs, *Vet Immunol Immunopathol* 45:97-113, 1995.
- Hessing MJC, Scheepens CJM, Schouten WGP, et al: Social rank and disease susceptibility in pigs, *Vet Immunol Immunopathol* 43:373-387, 1994.
- Jenkins MK, Miller RA: Memory and anergy: challenges to traditional models of T lymphocyte differentiation, *FASEB J* 6:2428-2433, 1992.
- Khahled AR, Durum SK: Lymphocyte: cytokines and the control of lymphoid homeostasis, *Nat Rev Immunol* 2:817-830, 2002.
- Koide J, Engleman EG: Differences in surface phenotype and mechanism of action between alloantigen-specific CD8⁺ cytotoxic and suppressor T cell clones, *J Immunol* 144:32-40, 1990.
- Marrack P, Kappler JW: How the immune system recognizes the body, *Sci Am* 269:80-89, 1993.
- Mellor AL, Munn DH: IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism, *Nat Rev Immunol* 4:762-774, 2004.
- Mills CD, Kincaid K, Alt JM, et al: M1/M2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm, *J Immunol* 164:6166-6173, 2000.
- Moldofsky H, Lue FA, Davidson JR, Gorczynski R: Effects of sleep deprivation on human immune functions, *FASEB J* 3:1972-1977, 1989.
- Munn DH, Sharma MD, Lee JR, et al: Potential regulatory function of human dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase, *Science* 297:1867-1870, 2002.
- Padgett DA, Glaser R: How stress influences the immune response, *Trends Immunol* 24:444-448, 2003.
- Pasare C, Medzhitov R: Toll pathway-dependent blockade of CD4⁺CD25⁺ T cell-mediated suppression of dendritic cells, *Science* 299:1033-1036, 2003.
- Posselt AM, Barker CF, Tomaszewski JE, et al: Induction of donor-specific unresponsiveness by intrathymic islet transplantation, *Science* 249:1293-1295, 1990.
- Ramsdell F, Fowlkes BJ: Maintenance of in vivo tolerance by persistence of antigen, *Science* 257:1130-1134, 1992.
- Reichlin S: Neuroendocrine-immune interactions, *N Engl J Med* 329:1246-1253, 1993.
- Sapolsky RM: The influence of social hierarchy on primate health, *Science* 308:648-652, 2005.
- Sutmoller RPM, Morgan ME, Netea MG, et al: Toll-like receptors on regulatory T cells: expanding immune regulation, *Trends Immunol* 27: 387-393, 2006.
- Tuchscherer M, Kanitz E, Otten W, Tuchscherer A: Effects of prenatal stress on cellular and humoral immune responses in neonatal pigs, *Vet Immunol Immunopathol* 86:195-203, 2002.
- Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM: Neuroendocrine regulation of immunity, *Annu Rev Immunol* 20:125-163, 2002.
- Yellon SM, Tran LT: Photoperiod, reproduction, and immunity in select strains of inbred mice, *J Biol Rhythms* 17:65-75, 2002.

INMUNIDAD EN EL FETO Y EN EL RECIÉN NACIDO

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE, 224

Sistemas inmunes específicos

de los animales, 224

Potros, 224

Terneros, 224

Corderos, 225

Lechones, 225

Cachorros de perro, 225

Cachorros de gato, 225

Pollitos, 226

Desarrollo de la inmunidad innata, 226

El sistema inmune y la infección

intrauterina, 226

RESPUESTA INMUNE EN LOS ANIMALES RECIÉN NACIDOS, 227

TRANSFERENCIA DE INMUNIDAD DE LA MADRE A LA DESCENDENCIA, 228

Secreción y composición del calostro y de la
leche, 229

Absorción del calostro, 230

FALLOS EN LA TRANSFERENCIA PASIVA, 231

Fallo en la producción, 231

Fallo en la ingestión, 231

Fallo en la absorción, 232

Diagnóstico del fallo de la transferencia
pasiva, 232

Manejo del fallo de la transferencia pasiva, 233

INMUNIDAD MEDIADA POR CÉLULAS EN LA LECHE, 234

DESARROLLO DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA EN LOS ANIMALES RECIÉN NACIDOS, 234

Inmunidad local, 234

Inmunidad sistémica, 234

Vacunación de los animales jóvenes, 235

INMUNIDAD PASIVA EN EL POLLO, 236

PUNTOS CLAVE

- El sistema inmune está totalmente formado en el nacimiento, pero nunca se ha utilizado. Por tanto, todas las respuestas inmunes adquiridas en el recién nacido son primarias, de desarrollo lento.
- Los mamíferos recién nacidos obtienen las inmunoglobulinas de su madre, bien por transferencia directa a través de la placenta, como en los primates, o por ingestión del calostro rico en inmunoglobulinas inmediatamente después del nacimiento.
- El fracaso de esta transferencia pasiva puede dar como resultado animales recién nacidos que sufran infecciones agudas.
- La leche constituye un aporte constante de inmunoglobulinas (IgA en la mayoría de las especies), que ayudan a proteger al recién nacido frente a las infecciones intestinales.
- Los protocolos de vacunación en los animales recién nacidos deben considerar su incapacidad para desarrollar respuestas de anticuerpos en presencia de una inmunidad materna persistente.

Cuando un mamífero nace, surge del útero estéril a un ambiente en donde se expone inmediatamente a un sinfín de microorganismos. Sus superficies, como el tracto gastrointestinal, adquieren con el tiempo una microbiota densa y compleja. Por tanto, para poder sobrevivir el animal recién nacido debe ser capaz de controlar esta invasión microbiana. En la práctica, el sistema inmune adquirido tarda un tiempo en alcanzar una funcionalidad total y los mecanismos innatos son responsables de la resistencia inicial a la infección. En algunas especies con un corto período de gestación, como los ratones, el sistema inmune adquirido está totalmente desarrollado en el momento del nacimiento, pero no puede funcionar al nivel del de los adultos hasta transcurridas varias semanas. El desarrollo completo de la inmunidad adquirida depende del estímulo antigénico. Los linfocitos B y la diversidad del receptor de antígeno de los linfocitos B (BCR) no se desarrollan adecuadamente hasta que tiene lugar la selección clonal y la multiplicación celular dependiente del antígeno (v. cap. 13). De esta forma, los mamíferos recién nacidos son vulnerables a la infección durante las primeras semanas de vida, y necesitan ayuda para protegerse durante este tiempo.

Esta ayuda temporal se la aporta la madre en forma de anticuerpos y posiblemente linfocitos T. Por todo lo anterior, la transferencia pasiva de inmunidad de la madre al recién nacido es esencial para su supervivencia.

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE

El desarrollo del sistema inmune de los fetos de los mamíferos sigue un patrón constante. El timo es el primer órgano linfoide que se desarrolla, seguido de cerca por los órganos linfoides secundarios. Los linfocitos B aparecen pronto después del desarrollo del bazo y de los nódulos linfáticos, pero los anticuerpos no se sintetizan hasta el final de la etapa fetal, si es que lo hacen (cuadro 18-1). La capacidad del feto para responder a los antígenos se desarrolla muy rápidamente tras la formación de los órganos linfoides, pero no todos los antígenos son igualmente capaces de estimular el tejido linfoide fetal. El sistema inmune se desarrolla en una serie de etapas y en cada una se capacita al feto para responder a más antígenos. Estas etapas dependen del incremento gradual en el uso de la conversión génica o mutación somática para incrementar la diversidad de anticuerpos. La capacidad para desarrollar una respuesta inmune mediada por células surge al mismo tiempo que la producción de anticuerpos. En seres humanos los datos sugieren que en el feto y en el neonato la diversidad del receptor de los linfocitos T es limitada y que la producción de citoquinas puede ser baja. Esto puede ser debido a su falta de exposición a antígenos extraños.

Sistemas inmunes específicos de los animales

Potros

El período de gestación de la yegua es de unos 340 días. Los linfocitos aparecen en el timo de 60 a 80 días después

de la concepción, y se localizan en los nódulos linfáticos mesentéricos y en la lámina propia intestinal en el día 90 y en el bazo en el día 175. Los linfocitos sanguíneos aparecen alrededor del día 120. Se ha demostrado que la enfermedad de injerto contra hospedador, una respuesta mediada por células, tiene lugar en potros trasplantados con tejidos de un feto de 79 días. El feto equino puede responder al colifago T2 en el día 200 de gestación y al virus de la encefalitis equina venezolana en el día 230. Los potros recién nacidos tienen cantidades detectables de inmunoglobulina M (IgM) y de IgG y, ocasionalmente, de IgG3 en el suero, pero la producción de IgE en los équidos no comienza hasta que los potros tienen de 9 a 11 meses de edad. Como otros herbívoros grandes, el potro posee placas de Peyer ileales bien desarrolladas que funcionan como órganos linfoides primarios y que con el tiempo involucionan.

Terneros

El sistema inmune del ternero se forma en las fases tempranas del desarrollo fetal. A pesar de que el período de gestación de la vaca es de 280 días, el timo fetal es reconocible a los 40 días de gestación. La médula ósea y el bazo aparecen a los 55 días, y los nódulos linfáticos a los 60, pero las placas de Peyer no se observan hasta el día 175 (fig. 18-1). Los linfocitos se aprecian en la sangre periférica en los terneros fetales en el día 45, los linfocitos B IgM⁺ en el 59, y los IgG⁺ en el 135. El momento de aparición de los anticuerpos séricos depende de la sensibilidad de las técnicas empleadas. Por tanto, no es una coincidencia que las respuestas inmunes detectables precozmente (identificadas mediante pruebas de neutralización vírica muy sensibles) sean las dirigidas frente a los virus. Se ha descrito que los terneros fetales pueden responder a los rotavirus en el día 73, a los parvovirus en el 93, y al virus parainfluenza-3 en el 120. Los linfocitos de la sangre fetal pueden

Cuadro 18-1

Inmunidad en los marsupiales

Aunque las respuestas inmunes de los marsupiales suelen desarrollarse más despacio que las de los mamíferos placentados, su sistema inmune puede desarrollarse notablemente rápido. Por ejemplo, en el caso de un tipo de zarigüeya (*Monodelphis domestica*) las crías nacen tras solo 15 días de gestación, y las zarigüeyas recién nacidas carecen de tejidos y de órganos linfoides. No obstante, las zarigüeyas jóvenes pueden formar anticuerpos a los siete días del nacimiento, y durante su primera semana de vida dependen totalmente de la inmunidad pasiva adquirida a través de la leche de sus madres. Durante los primeros 16 días de vida maman constantemente, y a partir de entonces lo hacen de forma intermitente, hasta que son destetados a los 60 días, momento en el que cesa la absorción de los anticuerpos a través del epitelio intestinal.

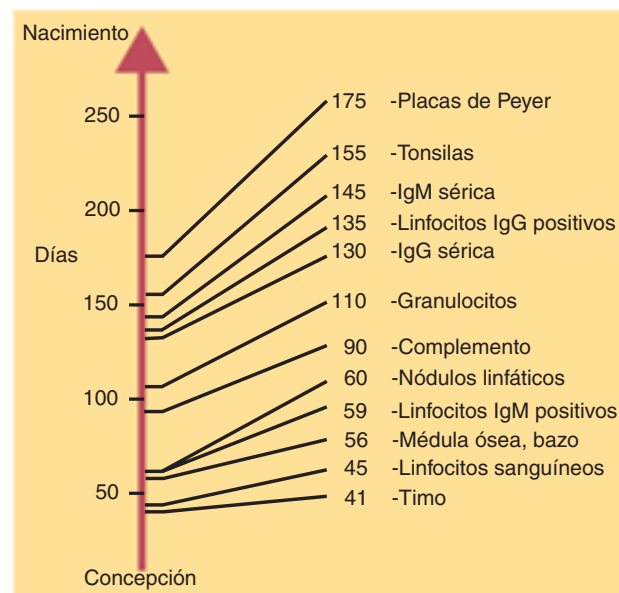


FIGURA 18-1 ■ Desarrollo progresivo del sistema inmune en el feto bovino.

responder a los mitógenos entre los días 75 y 80, pero esta capacidad se pierde temporalmente en el momento del nacimiento, como resultado de los altos niveles séricos de esteroides. Las subpoblaciones de linfocitos T están presentes en los terneros a niveles comparables a los del adulto, pero los recuentos de linfocitos B aumentan significativamente durante los primeros seis meses de vida.

Corderos

El período de gestación de la oveja es de cerca de 145 días. Se pueden detectar células positivas a clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el día 19, y a las de clase II del CMH en el día 25. El timo y los nódulos linfáticos se reconocen a los 35 y 50 días de gestación, respectivamente. Los folículos asociados al intestino aparecen en el colon a los 60 días, las placas de Peyer del yeyuno entre los días 75 y 80, y las del íleon entre los días 110 y 115. Los linfocitos se aprecian en la sangre de los corderos fetales en el día 32, y las células CD4⁺ y CD8⁺ en el timo entre los días 35 y 38. Los linfocitos B se detectan a los 48 días en el bazo y en ese momento ya han empezado a reorganizar los genes V γ . Los receptores de C3 aparecen alrededor del día 120, pero los receptores de Fc no se aprecian antes del nacimiento. Los linfocitos del hígado fetal pueden responder a la fitohemaglutinina en el día 38. Los corderos pueden producir anticuerpos frente al fago ϕ X 174 en el día 41 y rechazan los aloinjertos de piel en el 77. Algunos corderos pueden producir anticuerpos frente al virus Akabane ya el día 50 posconcepción. Los anticuerpos frente al virus del valle de Cache pueden inducirse en el día 76, frente al virus SV40 en el 90, frente al fago T4 en el 105, frente al virus de la lengua azul en el 122, y frente al virus de la coriomeningitis linfocitaria el 140. Las proporciones de linfocitos α/β y γ/δ pueden variar a medida que el cordero se desarrolla. Un mes antes del nacimiento el 18% de los linfocitos T de la sangre son γ/δ^+ , mientras al mes del nacimiento constituyen el 60%.

Lechones

El período de gestación de la cerda es de cerca de 115 días. Los linfocitos B aparecen en el saco vitelino en el día 20, progresan al hígado fetal hacia el 30, y hacia la médula ósea hacia el 45. Los primeros leucocitos SWC3⁺ se pueden observar en el saco vitelino y en el hígado en el día 17. El timo se desarrolla a los 40 días de gestación y se coloniza en dos oleadas de progenitores de linfocitos T a partir del día 38. Los linfocitos T γ/δ aparecen primero en el timo y luego en la sangre periférica. Los linfocitos T α/β se desarrollan después, pero sus recuentos aumentan rápidamente, de forma que predominan en las últimas etapas de la gestación. Los tejidos linfoides intestinales carecen de linfocitos T al nacimiento. Los linfocitos T CD4⁺ aparecen en el intestino a las dos semanas de vida, y los linfocitos T CD8⁺ a las 4 semanas, y su proliferación parece depender de la microbiota intestinal. Los linfocitos B IgM⁺ pueden observarse en la sangre en el día 50 de gestación. Los lechones fetales pueden producir anticuerpos frente a par-

vovirus en el día 58 y pueden rechazar aloinjertos aproximadamente al mismo tiempo. Los linfocitos sanguíneos pueden responder a los mitógenos entre los días 48 y 54. La actividad de las células asesinas naturales (NK) no se desarrolla hasta varias semanas tras el nacimiento, a pesar de que pueden identificarse células con el fenotipo NK en los cerdos fetales. Los linfocitos B son los primeros linfocitos en aparecer en la sangre periférica, incrementando significativamente el recuento de linfocitos B circulantes entre los días 70 y 80 de gestación. La respuesta a antígenos en el feto es esencialmente del tipo IgM, pero los lechones recién nacidos y fetales también producen una pequeña inmunoglobulina que puede carecer de cadenas ligeras. Es interesante señalar que se pueden detectar linfocitos B en el timo de los cerdos recién nacidos.

Se ha estudiado la evolución molecular del repertorio de anticuerpos en porcino, habiéndose apreciado la reorganización *VDJ* por primera vez en el hígado fetal en el día 30. Sin embargo, el cerdo fetal no utiliza inicialmente todos los genes *IGHV* o *IGHD*. De igual forma, la adición en la región N no tiene lugar antes del día 40, lo que sugiere que la actividad de la deoxi-nucleotidil-transferasa ocurre después de ese momento. Los transcritos de IgM, IgA e IgG están presentes a partir del día 50 en todos los órganos linfoides principales. Los lechones nacen así con una diversidad de linfocitos B relativamente limitada. Los recuentos de linfocitos B incrementan durante las primeras cuatro semanas tras el nacimiento, pero su repertorio de receptores de antígeno no se empieza a expandir hasta las cuatro a seis semanas de edad. Estudios similares en conejos han mostrado que el repertorio de de inmunoglobulinas fetales no se diversifica hasta después del nacimiento y esto parece estimularse con la colonización bacteriana del tracto gastrointestinal. Los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ y los linfocitos B CD2⁺ no se observan en los animales gnotobióticos, y dependen completamente del contacto del sistema inmune con microorganismos vivos.

Cachorros de perro

El período de gestación de la perra es de alrededor de 60 días. El timo se diferencia entre los días 23 y 33, y los fetos pueden responder al fago ϕ X174 en el día 40. Los linfocitos sanguíneos pueden responder a la fitohemaglutinina en el día 45 de gestación, y pueden detectarse en los nódulos linfáticos en el día 45 y en el bazo en el 55. La capacidad para rechazar aloinjertos se desarrolla alrededor del día 45, a pesar de que en esta etapa el rechazo es lento, y los cachorros fetales pueden volverse tolerantes por la inoculación intrauterina de un antígeno antes del día 42. La migración tímica de los linfocitos T hacia los órganos linfoides secundarios para colonizarlos y el desarrollo de respuestas inmunes humorales son, por tanto, un fenómeno relativamente tardío en el perro, comparado con la situación en otros animales domésticos.

Cachorros de gato

Los datos sobre la ontogenia del gatito son limitados. Los linfocitos B se observan en el hígado fetal en el día 42 de

gestación. Los gatitos fetales pueden sintetizar cierta cantidad de IgG detectable en el suero antes de mamar, aunque esto podría ser debido a anticuerpos que atraviesan la placenta.

Pollitos

Las células madre surgen en la membrana del saco vitelino y migran hacia el timo y la bolsa de Fabricio entre los días cinco y siete días de incubación. En la bolsa estas células se diferencian, desarrollándose folículos en el día 12. Los linfocitos con IgM de superficie pueden detectarse en este órgano en el día 14 y se producen anticuerpos frente a la hemocianina de la lapa *Fissurelloidea* y frente a los eritrocitos de carnero en los días 16 y 18 de incubación, respectivamente. Los linfocitos con IgY de superficie se desarrollan en el día 21, alrededor del momento en el que eclosionan del huevo. En la industria avícola moderna se vacunan habitualmente los huevos embrionados de 18 días. La principal vacuna *in ovo* actúa frente al herpesvirus de la enfermedad de Marek, pero también hay otras disponibles frente a la enfermedad de Newcastle y frente a coccidios, y están en fase de desarrollo otras frente a la bronquitis infecciosa aviar y frente a la bursitis infecciosa.

Desarrollo de la inmunidad innata

El sistema inmune adquirido es completamente virgen en el momento del nacimiento y, en consecuencia, es muy lento en responder a los agentes invasores. Por tanto, las respuestas inmunes innatas son críticas para la supervivencia durante las primeras semanas de vida. Los recién nacidos producen una variedad de moléculas antimicrobianas, incluyendo componentes del complemento en bajas concentraciones, lectinas tales como pentraxinas y colectinas, y péptidos como defensinas, lactoferrina, y lisozima. En el pulmón del cordero fetal preparto se producen las proteínas surfactantes A y D, así como la β -defensina 1 y el receptor de tipo Toll 4 (TLR4). Como resultado, los agentes patógenos se opsonizan y se eliminan con relativa eficacia y los TLR están presentes y funcionales en el recién nacido. En el cerdo fetal, los neutrófilos son totalmente capaces de fagocitar bacterias tales como *Staphylococcus aureus* en el día 90 de gestación, aunque su actividad bactericida es deficiente, y solo alcanza niveles de adulto 10 días más tarde. Cerca del nacimiento, la capacidad fagocítica y bactericida de los neutrófilos disminuye como resultado del incremento de los niveles de esteroides. Tras el nacimiento, los macrófagos muestran respuestas quimiotácticas deprimidas y, a diferencia de los adultos, también son capaces de tolerar el crecimiento de algunos virus. La actividad virucida se adquiere gradualmente. Los macrófagos de los ratones con timentomía neonatal no adquieren esta resistencia, posiblemente como resultado de una deficiencia de interferón- γ (IFN- γ). El suero de los animales recién nacidos también carece de algunos componentes del complemento, lo que da como resultado una actividad opsoni-

zante débil que se refleja en una mayor susceptibilidad a la infección. Los neutrófilos de los potros recién nacidos se desplazan relativamente lentos, comparados con los de sus madres. No obstante, la actividad fagocítica y bactericida en el potro fetal no difiere de la de las células de la yegua. El factor C3 del suero se incrementa rápidamente tras el nacimiento en los cerdos recién nacidos y alcanza los niveles de adulto a los 14 días de edad.

En el cerdo recién nacido hay cambios interesantes en la distribución de los macrófagos: en los lechones recién nacidos hay muy pocos macrófagos pulmonares intravasculares, pero durante los primeros días desde el nacimiento los monocitos sanguíneos se adhieren al endotelio de los capilares pulmonares y se diferencian hacia macrófagos. De esta forma, en el lechón recién nacido el 75% de las partículas de la sangre se elimina en el hígado y en el bazo, pero a los dos meses de edad el 75% se elimina en los pulmones. Los macrófagos alveolares de los lechones recién nacidos tienen poca actividad fagocítica, pero a los 7 días de edad ya es plenamente efectiva.

El sistema inmune y la infección intrauterina

A pesar de que el feto no está totalmente indefenso, es menos capaz de combatir las infecciones que un adulto. Su sistema inmune adquirido no es totalmente funcional y, en consecuencia, algunas infecciones pueden ser leves o inaparentes en la madre pero graves o letales en el feto. Algunos ejemplos son la lengua azul, la rinotraqueitis infecciosa bovina (herpesvirus bovino tipo 1, BHV-1), la diarrea vírica bovina (BVD), la rubeola en los seres humanos, y la toxoplasmosis. Las infecciones fetales por lo general desencadenan la respuesta inmune, como se demuestra por la hiperplasia linfoide y los niveles elevados de inmunoglobulinas con que nacen algunos animales. Por este motivo, la presencia de trazas de inmunoglobulinas en el suero del recién nacido que no ha mamado sugiere su infección en el útero.

En general, la respuesta a estos virus está determinada por el estado de desarrollo inmunológico del feto. Por ejemplo, si el virus vacunal de la lengua azul (una vacuna viva o atenuada), que no es patógeno para ovejas adultas normales, se administra a ovejas en el día 50 de la gestación, induce lesiones graves en el sistema nervioso de los corderos fetales, incluyendo hidrocefalia y displasia de la retina, mientras que si se administra a los 100 días de gestación o a corderos recién nacidos, se observa solo una respuesta inflamatoria leve. Cuando se administra a ovejas gestantes entre los días 50 y 70 de gestación el virus que compone la vacuna mencionada puede aislarse de los tejidos del cordero durante varias semanas, pero si se administra después de 100 días de gestación generalmente no se puede aislar de nuevo. El virus Akabane actúa de forma similar en los corderos: si se administra antes de 30 o 36 días de gestación induce deformidades congénitas, pero si se administra después induce la formación de anticuerpos en corderos y es menos factible que pro-

voque malformaciones. Los lechones que reciben parvovirus antes del día 55 de gestación generalmente son abortados o nacen muertos, pero si ocurre tras 72 días los lechones generalmente desarrollan niveles elevados de anticuerpos frente a este virus y sobreviven. La infección prenatal de terneros con BHV-1 induce una enfermedad fatal, en contraposición a las infecciones postnatales, que son relativamente leves. La transición entre estos dos tipos de infección tiene lugar durante el último mes de gestación.

Los efectos que produce un virus dependiendo del momento de la infección están bien documentados en el virus de la diarrea vírica bovina (BVDV). Así, si una vaca se infecta al inicio de la gestación (hasta el día 50), puede abortar. Por el contrario, las infecciones que tienen lugar entre los días 50 y 120, antes de que el sistema inmune del feto se vuelva competente, determinan una infección asintomática persistente al desarrollar los terneros tolerancia al virus (fig. 18-2). Aunque estos terneros son virémicos, son incapaces de sintetizar anticuerpos o linfocitos T frente al virus, debido a su tolerancia al mismo. Algunos de estos terneros pueden mostrar problemas neurológicos y no medran, pero muchos son clínicamente normales. Si la vaca se infecta con BVDV entre los días 100 y 180 de gestación, los terneros pueden nacer con malformaciones graves del sistema nervioso central y oculares, así como con defectos en las mandíbulas, atrofia, y retraso en el crecimiento. Las vacunas que contienen BVDV vivo modificado pueden tener un efecto similar si se administran en estos períodos. Los terneros infectados entre 150 y 180 días de gestación son generalmente normales.

Dado que son tolerantes específicamente a BVDV, los terneros persistentemente infectados eliminan grandes cantidades de virus por las secreciones actuando como fuente principal de BVDV para los otros animales del rebaño. Los terneros infectados persistentemente también pueden producir anticuerpos neutralizantes cuando se inmunizan con vacuna viva frente a la diarrea vírica bovina de un serotipo diferente del virus persistente. A pesar de todo, el virus original persistirá en estos animales. Los terneros infectados persistentemente crecen lentamente y suelen morir por infecciones oportunistas, como neumonía, antes de alcanzar la edad adulta (BVDV tiene tro-

pismo por los linfocitos y es inmunosupresor). Las capacidades fagocítica y bactericida de los neutrófilos también están deprimidas.

Hay dos biotipos distintos de virus BVD: citopáticos y no citopáticos (el nombre se deriva del comportamiento en cultivos celulares, no de su patogenicidad en animales). Las cepas no citopáticas no inducen la producción de interferón de tipo I y originan infecciones persistentes, al contrario que las cepas citopáticas, las cuales producen enfermedad de las mucosas, una enfermedad entérica grave que ocasiona diarrea profusa y muerte (fig. 18-3). La enfermedad de las mucosas se desarrolla como resultado de una mutación en un gen vírico no estructural que cambia el biotipo del BVDV de no citopático a citopático, frente al que los animales son incapaces de producir anticuerpos neutralizantes o linfocitos T. La cepa citopática puede diseminarse entre los animales tolerantes y producir un brote de enfermedad de las mucosas grave. De estos animales pueden aislarse tanto virus citopáticos como no citopáticos. También puede ocurrir una recombinación entre las cepas persistentes no citopáticas y las citopáticas administradas en vacunas, produciendo brotes de enfermedad de las mucosas. A pesar de que algunas de las lesiones de esta enfermedad son atribuibles a los efectos patógenos directos de las cepas de BVDV, también se desarrollan glomerulonefritis y otras lesiones mediadas por inmunocomplejos por causas desconocidas, pero que pueden reflejar una superinfección o la producción de anticuerpos no neutralizantes. Dado que las terneras infectadas pueden alcanzar el estado adulto y quedarse gestantes, es posible que la infección por BVDV persista indefinidamente en los animales portadores y su descendencia. Los estudios epidemiológicos sugieren que entre el 0,4 y el 1,7% de los bóvidos en los Estados Unidos están persistentemente infectados por este virus.

RESPUESTA INMUNE EN LOS ANIMALES RECIÉN NACIDOS

Tras desarrollarse en el ambiente estéril del útero, los mamíferos nacen en un ambiente rico en microorganismos,

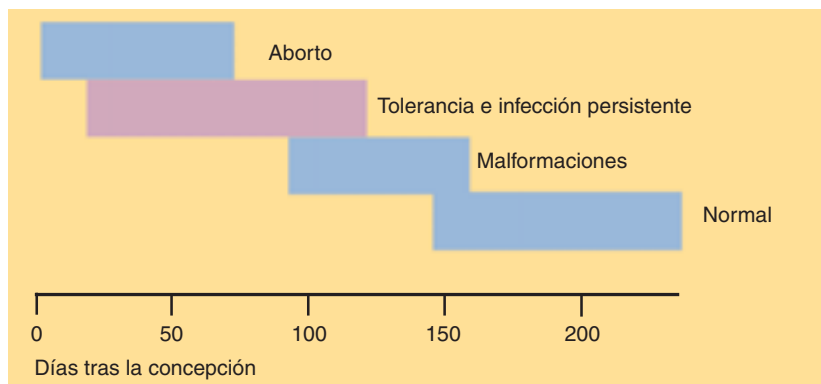


FIGURA 18-2 ■ Efectos del virus de la diarrea vírica bovina (BVDV) en el desarrollo del feto bovino dependiendo del momento de la infección. Al igual que en los animales adultos, la resistencia a la infección varía considerablemente. Los terneros infectados persistentemente pueden presentar desde problemas neurológicos menores hasta incapacidad para ganar peso.

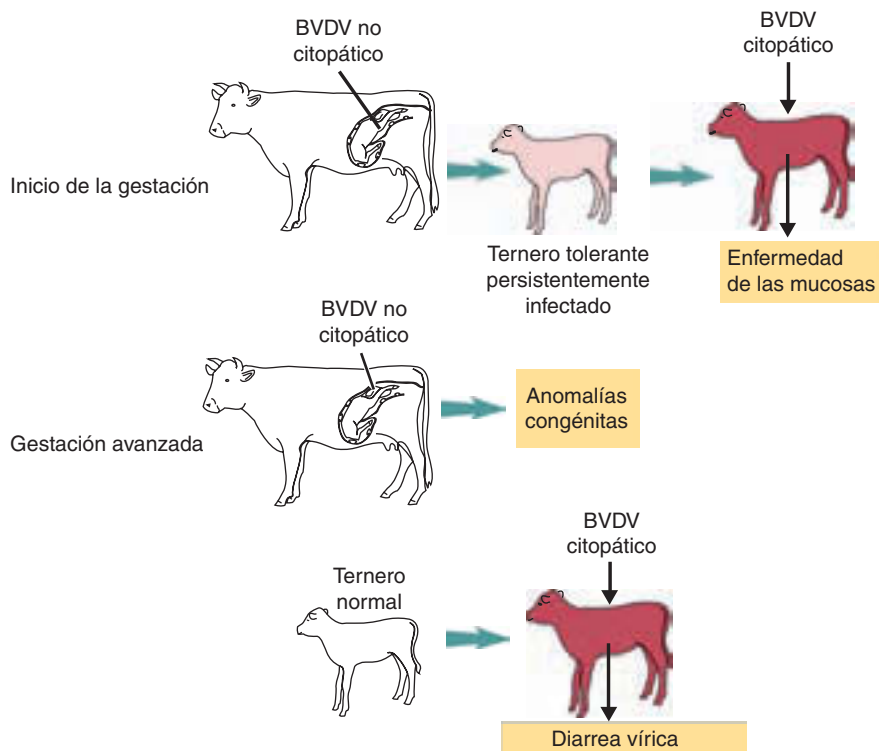


FIGURA 18-3 ■ Relación entre la enfermedad de las mucosas y la infección persistente con virus de la diarrea vírica bovina (BVDV) en bóvidos tolerantes. Los terneros persistentemente infectados con cepas no citopáticas de BVDV y superinfectados posteriormente con cepas citopáticas desarrollan la enfermedad de las mucosas.

siendo capaces de desarrollar respuestas inmunes, tanto innatas como adquiridas, en el momento del nacimiento. Sin embargo, cualquier respuesta inmune adquirida desarrollada por un recién nacido debe ser de tipo primario, con un período de latencia prolongado y baja concentración de anticuerpos. Los animales recién nacidos también desarrollan respuestas inmunes del tipo Th2 más que Th1. Los linfocitos Th1 del recién nacido parecen ser muy sensibles a la apoptosis inducida por la interleuquina-4 (IL-4) e IL-13. Algunas citoquinas Th1, como el IFN- γ , parecen dañar la placenta. Por tanto, esta preferencia por las respuestas Th2 no es accidental y posiblemente sea debida a la influencia hormonal durante la gestación. Las respuestas inmunes generalmente revierten al equilibrado patrón del adulto durante los primeros meses de vida.

Es un hecho constatado que los potros recién nacidos son altamente susceptibles a los microorganismos del tipo *Rhodococcus equi*. Las células mononucleares de los potros recién nacidos son incapaces de expresar el gen del IFN- γ , pero la producción de esta citoquina se incrementa progresivamente a lo largo de los primeros seis meses de vida, hasta alcanzar los niveles de adulto en un año. Así, los potros recién nacidos son incapaces de desarrollar respuestas Th1, una característica que podría ser la causa de su susceptibilidad a los patógenos intracelulares. También está claro que no todos los potros recién nacidos son igualmente capaces de luchar frente a las infecciones. Los potros que desarrollaron neumonía producida por *Rhodococcus equi* en las primeras semanas tras el nacimiento nacieron con menos leucocitos, menos neutrófilos seg-

mentados, y una proporción muy inferior de linfocitos T CD4⁺ y un cociente CD4/CD8 inferior a lo normal.

El desarrollo adecuado del sistema inmune del recién nacido depende en gran medida de la exposición a la microbiota intestinal (v. cap. 10). Los animales «libres de gérmenes» de algunas especies pueden ser incapaces de desarrollar tejidos linfoides asociados al intestino (GALT). La microbiota comensal produce una mezcla de patrones moleculares asociados a patógenos o polisacáridos, algunos de los cuales son captados por las células dendríticas del hospedador y presentados a los linfocitos T CD4⁺, que son activados de forma policlonal. Además, se recibe una diversidad de señales a través de los TLR. Todas estas señales promueven colectivamente el desarrollo funcional completo del sistema inmune. Sin embargo, a no ser que se reciba ayuda inmunológica adicional, algunos microorganismos que representan una débil amenaza para los adultos, pueden ser letales para los recién nacidos. Esta ayuda inmunológica es aportada por los anticuerpos transferidos por la madre a su descendencia a través del calostro. Los linfocitos maternos también pueden transferirse al feto a través de la placenta o a los animales recién nacidos por el calostro.

TRANSFERENCIA DE INMUNIDAD DE LA MADRE A LA DESCENDENCIA

La vía por la que los anticuerpos maternos llegan al feto viene determinada por la estructura de la placenta. En

los seres humanos y en otros primates la placenta es hemocorial, es decir, la sangre materna está en contacto directo con el trofoblasto. Este tipo de placenta permite la transferencia hacia el feto de las IgG maternas, pero no de las IgM, IgA o IgE. Las IgG maternas por tanto, penetran en la circulación fetal y el recién nacido humano tiene niveles de IgG comparables a los de su madre.

Los perros y los gatos tienen placenta endoteliochorial, en la que el epitelio coriónico está en contacto con el endotelio de los capilares maternos. En estas especies, del 5 al 10% de la IgG puede transferirse de la madre al cachorro de perro o de gato, pero la mayor parte debe adquirirse a través del calostro.

La placenta de los rumiantes es sindesmocorial, es decir, el epitelio coriónico está en contacto directo con los tejidos uterinos, mientras que la placenta de los caballos y la de los cerdos es epiteliochorial, estando el epitelio coriónico fetal en contacto con el epitelio uterino intacto. En los animales con estos tipos de placenta no hay paso transplacentario de moléculas de inmunoglobulina, y los recién nacidos dependen totalmente de los anticuerpos recibidos a través del calostro.

Secreción y composición del calostro y de la leche

El calostro contiene las secreciones de la glándula mamaria acumuladas durante las últimas semanas de gestación, así como proteínas transferidas activamente desde la circulación sanguínea bajo la influencia de los estrógenos y la progesterona. Por tanto, es rica en IgG e IgA, pero también contiene IgM e IgE (tabla 18-1). La inmunoglobulina predominante en el calostro de la mayoría de los animales domésticos es la IgG, que puede representar del 65 al 90% del total del contenido en anticuerpos; la IgA y las otras inmunoglobulinas constituyen generalmente componentes minoritarios pero significativos. A medida que progresa la lactación y el calostro se transforma en leche, se evidencian diferencias entre las especies. En los pri-

mates, la IgA predomina tanto en el calostro como en la leche. En los cerdos y en los caballos, la IgG prevalece en el calostro, pero su concentración disminuye rápidamente a medida que transcurre la lactación, de forma que la IgA predomina en la leche. En los rumiantes, la IgG1 es la clase de inmunoglobulina preponderante tanto en la leche como en el calostro (fig. 18-4).

Toda la IgG, la mayoría de la IgM y alrededor de la mitad de la IgA del calostro bovino procede de la transferencia a partir de la sangre de la vaca. Por el contrario, en la leche solo el 30% de la IgG y el 10% de la IgA tiene este origen; el resto se produce localmente por el tejido linfático de la ubre. El calostro también contiene el componente secretor, tanto en forma libre como ligada a la IgA, y

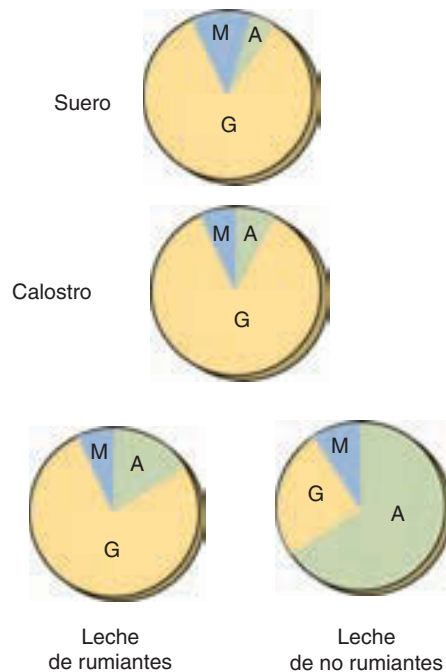


FIGURA 18-4 ■ Concentraciones relativas de las principales clases de inmunoglobulinas en suero, calostro y leche de rumiantes y no rumiantes.

Tabla 18-1 Niveles de inmunoglobulinas en la leche y en el calostro de los animales domésticos

Especie	Fluido	Inmunoglobulinas (mg/dl)				
		IgA	IgM	IgG	IgG3	IgG6
Yegua	Calostro	500-1.500	100-350	1.500-5.000	500-2.500	50-150
	Leche	50-100	5-10	20-50	5-20	0
Vaca	Calostro	100-700	300-1300	2.400-8.000		
	Leche	10-50	10-20	50-750		
Oveja	Calostro	100-700	400-1.200	4.000-6.000		
	Leche	5-12	0-7	60-100		
Cerdeja	Calostro	950-1.050	250-320	3.000-7.000		
	Leche	110-620	10-54	1-3		
Perra	Calostro	500-2.200	14-57	120-300		
	Leche	150-340	47-58	4.400-3.250		
Gata	Calostro	240-620	0	100-440		
	Leche					

también es rico en citoquinas. Por ejemplo, el calostro bovino contiene cantidades significativas de IL-1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral- α e IFN- γ . Se ha sugerido que estas citoquinas promueven el desarrollo del sistema inmune en el animal joven.

Absorción del calostro

Los animales jóvenes que maman poco después del nacimiento ingieren calostro. Por ejemplo, los terneros que maman de forma natural ingieren una media de 2 litros de calostro, aunque hay terneros que pueden ingerir incluso 6 litros. En estos animales jóvenes, la actividad proteasa en el tracto digestivo es baja y se reduce aún más por los inhibidores de la tripsina presentes en el calostro. Por tanto, las proteínas calostrales no se degradan para utilizarse como fuente de alimento, y alcanzan intactas el intestino delgado. Las inmunoglobulinas del calostro se unen a receptores Fc especializados en las células epiteliales del intestino de los recién nacidos denominados FcRn, que también se expresan en las células de los conductos y acinis de la glándula mamaria, y probablemente estén implicados en la secreción activa de IgG hacia el calostro. El FcRn es una molécula de clase Id del CMH, formada por una cadena α emparejada con una β_2 -microglobulina. Una vez unidas al FcRn, las moléculas de inmunoglobulina entran por endocitosis en las células epiteliales intestinales y pasan a los vasos quilíferos y posiblemente a los capilares intestinales. Finalmente, las inmunoglobulinas absorbidas alcanzan la circulación sanguínea, recibiendo así los animales recién nacidos una transfusión masiva de inmunoglobulinas maternas.

Los animales recién nacidos se diferencian por la selectividad y duración de la permeabilidad intestinal. En el caballo y en el cerdo la absorción de proteínas es selectiva: la IgG y la IgM se absorben en su mayoría, mientras que la IgA permanece fundamentalmente en el intestino. En los rumiantes la absorción no es selectiva, pasando todas las clases de inmunoglobulinas, aunque la IgA se vuelve a excretar gradualmente. Los lechones, y probablemente otros animales jóvenes, tienen en su intestino grandes cantidades de componente secretor libre. La IgA y, en menor grado, la IgM se pueden unir al componente secretor, que puede inhibir su absorción. La IgE también se transfiere por el calostro. Por ejemplo, en las ovejas, los niveles medios de IgE en el calostro son tres veces más elevados que en el suero. El suero de corderos antes de mamar carece de IgE, pero asciende a niveles comparables a los de las ovejas a los dos días tras el nacimiento, descendiendo a niveles bajos a los 30 días.

La duración de la permeabilidad intestinal varía entre las especies y entre las clases de inmunoglobulinas. Por lo general, la permeabilidad es más elevada justo después del nacimiento y desciende alrededor de las 6 horas, posiblemente porque las células epiteliales intestinales que poseen FcRn son sustituidas por otras más maduras que no expresan este receptor. Como regla general, la absorción de todas las clases de inmunoglobulinas habrá disminuido a niveles muy bajos tras 24 horas

aproximadamente. La alimentación con calostro tiende a acelerar este cierre, mientras que el retraso en la ingestión de alimento ocasiona un ligero retraso en el cierre (hasta 33 horas). La presencia de la madre puede asociarse al aumento de la absorción de inmunoglobulinas, por lo que los terneros a los que se ha alimentado con cantidades concretas de calostro en presencia de la madre absorberán más inmunoglobulinas que los terneros a los que se alimenta con la misma cantidad en su ausencia. Hay más variación (del 25 al 35%) en la cantidad de inmunoglobulinas absorbidas en los estudios de laboratorio, en los que se alimenta a los animales con cantidades medidas de calostro. Un buen manejo de los potros o de los terneros debería garantizar que estos ingieren al menos un litro de calostro en las 6 horas siguientes al parto. En los lechones, la capacidad de absorber inmunoglobulinas puede prolongarse hasta el cuarto día si se impide que ingieran productos lácteos.

Normalmente los animales que no han mamado tienen niveles muy bajos de inmunoglobulinas en su suero. La absorción de las inmunoglobulinas del calostro les aporta inmediatamente IgG sérica a concentraciones próximas a las que se encuentran en los adultos (fig. 18-5), alcanzando los niveles más elevados de inmunoglobulinas séricas generalmente entre las 12 y 24 horas tras el nacimiento. Cuando cesa la absorción, estos anticuerpos adquiridos pasivamente disminuyen a causa de los procesos metabólicos normales. El ritmo de disminución es diferente para cada clase de inmunoglobulina, y el tiempo que tarda en disminuir hasta niveles no protectores depende de la concentración inicial.

Mientras tiene lugar la absorción intestinal puede haber proteinuria. Esto es debido a la absorción intestinal de proteínas tales como la β -lactoglobulina, suficientemente pequeñas para ser secretadas en la orina. Además, los glomérulos de los animales recién nacidos son permeables a las macromoléculas, por lo que la orina de los rumiantes neonatos contiene moléculas intactas de inmunoglobulinas. Esta proteinuria cesa espontáneamente al finalizar la absorción intestinal. Por ejemplo, la orina de cachorros de perro recogida a las 24 horas tras del nacimiento contiene cantidades relativamente elevadas de IgG, IgM e IgA. La cantidad excretada disminuye a lo largo del tiempo, de forma que no se detecta IgM a los 14 días, a pesar de que puede haber todavía cantidades significativas de IgG y de IgA presentes. Se cree que las inmunoglobulinas pasan a la orina porque la filtración glomerular es insuficiente. Durante las primeras semanas de vida los glomérulos del cachorro maduran y adquieren la capacidad de filtrar macromoléculas.

Las secreciones de la glándula mamaria cambian gradualmente de calostro a leche. La leche de los rumiantes es rica en IgG1 e IgA; la de los no rumiantes es rica en IgA. Durante las primeras semanas de vida, mientras la actividad proteasa es baja, estas inmunoglobulinas pueden encontrarse a lo largo de todo el intestino y en las heces de los animales jóvenes, pero a medida que incrementa la capacidad digestiva del intestino, solo las moléculas de IgA secretora permanecen intactas. La cantidad de IgA

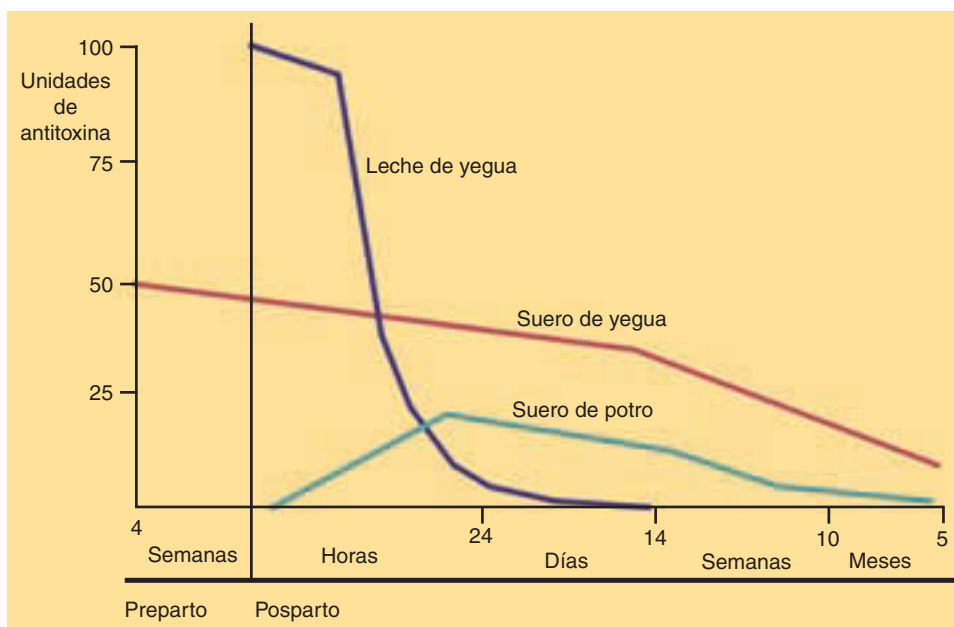


FIGURA 18-5 ■ Título de los anticuerpos frente a la toxina de *Clostridium perfringens* (en unidades de antitoxina) en el suero, calostro y leche de seis yeguas de poni y el suero de sus potros desde el nacimiento hasta los 5 meses. (Tomada de Jeffcott LB: *J Comp Pathol* 84:96, 1974.)

en el intestino puede ser elevada. Por ejemplo, un lechón de tres semanas de edad puede recibir 1,6 g diarios en la leche de la cerda.

La IgG transferida a través del calostro de la madre refleja el historial de exposición al antígeno, las respuestas de linfocitos B, y la mutación somática de las mismas, o en otras palabras, esta IgG materna representa eficazmente las experiencias inmunológicas de la madre. Los anticuerpos maternos actúan en el sistema inmune del recién nacido durante un período crítico y parecen ejercer una influencia en el desarrollo inmune del recién nacido que se prolongará a lo largo de toda la vida, y que puede ser más potente que algunas predisposiciones genéticas. Así, los anticuerpos maternos pueden estimular las respuestas inmunes a algunos antígenos y suprimir las respuestas a otros. De esta forma, pueden determinar la polarización Th1/Th2 y pueden desencadenar la autoinmunidad en el recién nacido.

FALLOS EN LA TRANSFERENCIA PASIVA

La absorción de IgG del calostro es necesaria para la protección del recién nacido frente a las enfermedades septicémicas. La protección frente a enfermedades entéricas requiere ingesta continua de IgA o IgG1 de la leche (fig. 18-6). Si no se cumplen estos requisitos, el animal joven está más predispuesto a la infección.

Hay tres razones principales por las que la transferencia pasiva a través del calostro puede fracasar: (a) la madre puede producir calostro insuficiente o de baja calidad (fallo en la producción); (b) puede producirse suficiente calostro pero haber una ingestión inadecuada

por el recién nacido (fallo en la ingestión), y (c) puede haber un fallo en la absorción intestinal, a pesar de una ingesta adecuada de calostro (fallo en la absorción).

Fallo en la producción

Dado que el calostro representa las secreciones acumuladas de la mama al final de la gestación, los nacimientos prematuros pueden significar que no se ha acumulado suficiente calostro. El calostro de elevado valor puede perderse también como resultado de lactaciones prematuras o goteo excesivo antes del nacimiento. Los niveles de IgG también varían entre los individuos, y hasta el 28% de las yeguas producen calostro de baja calidad. No es posible evaluar la calidad del calostro a ojo; hay que analizar la cantidad de IgG utilizando un calostrómetro (un hidrómetro modificado) para medir su gravedad específica. Normalmente está en el rango de 1.060 a 1.085, equivalente a una concentración en IgG de 3.000 a 8.500 mg/dl. El calostro con niveles de IgG inferiores a 3.000 mg/dl puede no proteger adecuadamente al potro, y puede requerir un suplemento con calostro de alta calidad.

Fallo en la ingestión

En las ovejas o en los cerdos la ingestión puede ser inadecuada en los partos múltiples, simplemente porque la cantidad de calostro producido no aumenta en proporción al número de recién nacidos. Puede deberse también a que la madre carezca de instinto maternal, un problema importante entre las madres jóvenes e inexpertas, o a debilidad del recién nacido, escaso reflejo de succión, o a problemas físicos, tales como mamas dañadas o defectos mandibulares.

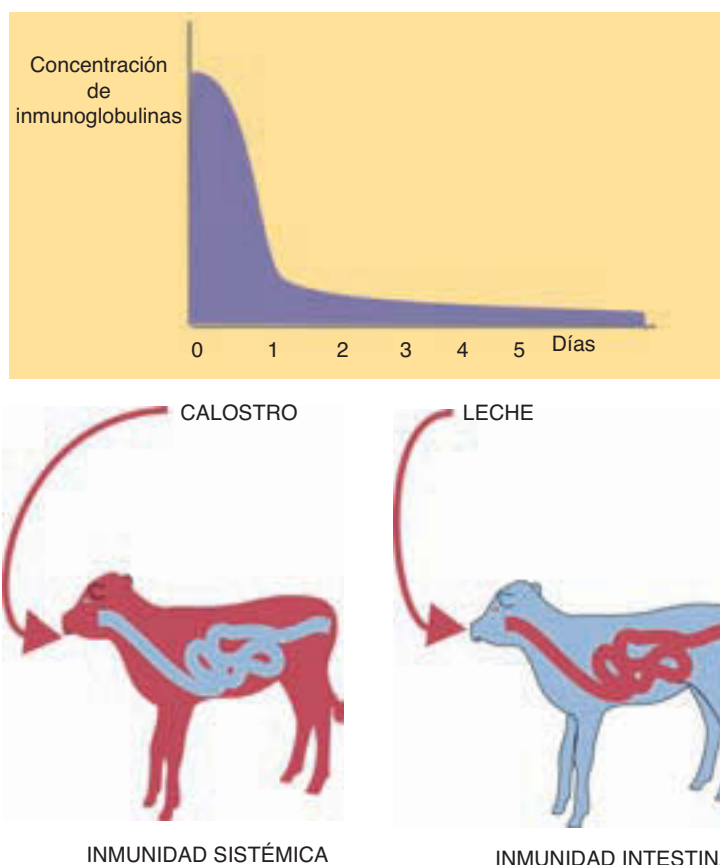


FIGURA 18-6 ■ La ingesta de calostro es necesaria para proteger a los animales jóvenes frente a las enfermedades septicémicas. La ingesta prolongada de leche es fundamental para garantizar la protección del tracto gastrointestinal frente a las infecciones entéricas.

Fallo en la absorción

Los fallos en la absorción intestinal representan un problema importante en cualquier especie. Es especialmente importante en los caballos, no solo por el valor de muchos potros, sino también porque, incluso con buenas prácticas de manejo, alrededor del 25% de los potros recién nacidos no pueden absorber suficiente cantidad de inmunoglobulinas. Las alpacas también parecen sufrir un número desproporcionado de casos de fallos de transferencia pasiva. Los potros necesitan concentraciones de IgG sérica superiores a 800 mg/dl tras recibir el calostro para garantizar su protección, y los que presentan concentraciones inferiores a esta cifra tienen mayor riesgo de infección. Si la concentración de IgG no alcanza los 400 mg/dl, indudablemente sufrirán infecciones graves (fig. 18-7).

Diagnóstico del fallo de la transferencia pasiva

El éxito de la transferencia pasiva no se puede evaluar en un potro hasta transcurridas 18 horas desde el nacimiento, cuando la absorción de anticuerpos prácticamente ha finalizado. Hay disponibles varios ensayos para valorar la cantidad de inmunoglobulinas séricas. El método más rápido y económico es la prueba de turbidez con sulfato

de zinc, que implica mezclar una solución de este reactivo con el suero del potro. El sulfato de zinc insolubiliza las globulinas, de manera que si no se ha producido nada de transferencia, la mezcla permanece clara, y en los sueros con más de 400 mg/dl de IgG, la mezcla se vuelve lechosa. Como alternativa a la inspección visual, también se puede valorar la densidad óptica en un espectrofotómetro y calcular la concentración de IgG comparándola con una curva patrón. Otras técnicas similares incluyen la precipitación con glutaraldehído o con sulfito sódico.

La inmunodifusión radial simple es un método más preciso que la precipitación, debido a que es tanto cuantitativa como específica para la IgG. Como se describe en el capítulo 38, el suero de prueba se compara con estándares conocidos midiendo el diámetro de precipitación que se produce gel de agar que contenga el antisuero específico de la IgG equina. Se considera que ha habido fallo en la transferencia pasiva en los potros si los niveles de IgG son inferiores a 400 mg/dl y fallo parcial si la concentración oscila entre 400 y 800 mg/dl. Desafortunadamente, la inmunodifusión radial es cara y lenta; se tarda de 18 a 24 horas en obtener un resultado.

Un tercer método de cuantificar los niveles de IgG es mediante una prueba de aglutinación con látex. Las partículas de látex se recubren con anticuerpos anti-IgG equina, que aglutinan en presencia de IgG. Esta prueba se puede realizar en unos 10 minutos, utilizando o bien san-

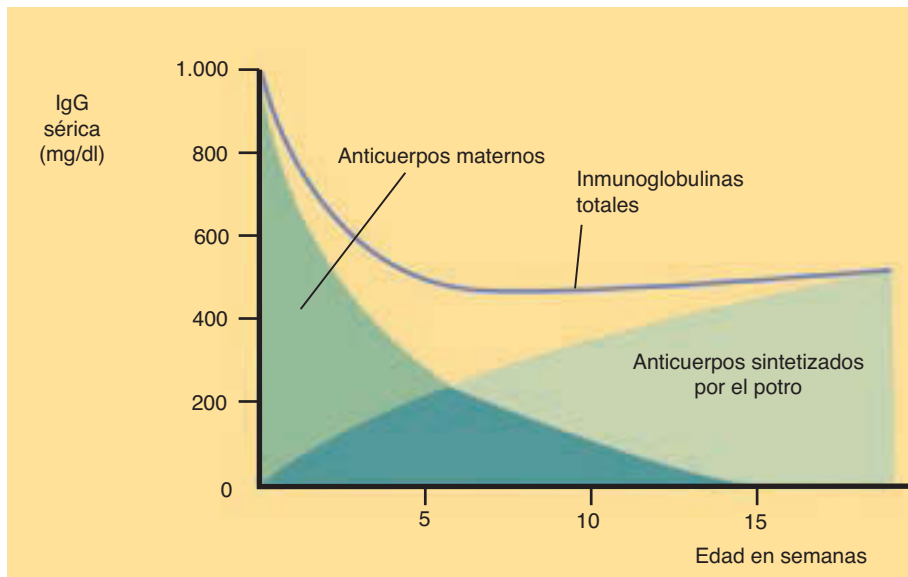


FIGURA 18-7 ■ Título de inmunoglobulinas en el suero de recién nacidos durante las primeras 15 semanas de vida que señala la contribución relativa de los anticuerpos maternos y los anticuerpos sintetizados por el animal recién nacido.

gre completa de potro o bien el suero. Aparentemente es precisa y rápida.

También es posible utilizar una prueba semicuantitativa de enzoinmunoensayo (ELISA) para medir la IgG en el suero de los potros. La intensidad del color de la reacción del suero problemático se compara con el de preparados estándares. En una variante de esta técnica se utiliza un ELISA en tira reactiva (*dipstick*). Otras técnicas menos satisfactorias son la electroforesis de proteínas séricas y la refractometría.

Manejo del fallo de la transferencia pasiva

En los potros es preferible que la concentración de IgG sea superior a 800 mg/dl, pero generalmente permanecerán sanos cuando la concentración sea sobre 400 mg/dl y no necesitarán tratamiento. Alrededor del 75% de los potros con niveles de IgG entre 200 y 400 mg/dl también permanecerán sanos, pero deben ser vigilados de cerca y tratados con antibióticos a la primera sospecha de infección bacteriana. Se debería tratar a los potros con fracaso total de la transferencia pasiva o a aquellos de menos de 3 semanas de edad con fallo parcial. Los potros con concentraciones plasmáticas inferiores a 200 mg/dl, los que no han mamado en las 6 horas posteriores al nacimiento, y los que han recibido calostro con menos de 1.000 mg de IgG/dl (gravedad específica inferior a 1.050) deberían recibir un suplemento de calostro. Se les debería administrar dos o tres litros de calostro de buena calidad (con más de 7.000 mg de IgG/dl) mediante biberón o por sonda nasogástrica, en tres o cuatro dosis a intervalos de una hora. El calostro debe carecer de anticuerpos frente a los eritrocitos del potro (v. cap. 26). El calostro se puede obtener de yeguas que secreten más de lo que necesiten sus propios potros, y se puede conservar

congelado entre -15 y -20°C durante un año. Si no se dispone de calostro congelado se puede utilizar el calostro fresco de yeguas primíparas. Si ninguna de estas alternativas es posible, se puede administrar suero o plasma por vía oral. Puede ser necesario administrar un volumen elevado (hasta 9 litros), dado que la IgG sérica no se absorbe bien y su concentración es muy inferior a la que se encuentra en el calostro.

En los potros mayores de 15 horas cesa la absorción por vía oral y se debe inocular una infusión de plasma por vía intravenosa. Se debería calcular la dosis a administrar, a fin de alcanzar una concentración de IgG de al menos 400 mg/dl. Hay plasma equino comercial, aunque este puede carecer de anticuerpos frente a los patógenos de la zona. La otra posibilidad es obtener plasma de donantes locales. Se debe extraer la sangre siguiendo prácticas asépticas, utilizando heparina o citrato sódico. El plasma se obtiene una vez que se han sedimentado los eritrocitos, y se almacena congelado hasta su uso. Se debe examinar el plasma para garantizar que no contiene anticuerpos frente a los eritrocitos y debe estar libre de contaminación bacteriana. La transfusión debe realizarse lentamente, a la vez que se monitoriza al potro para detectar las reacciones indeseadas. Se deben analizar los niveles de IgG de todos los potros que reciben el suplemento de calostro o plasma 12 a 24 horas después.

El fallo en la transferencia pasiva en el ternero tiene unas connotaciones similares a las expuestas para el potro. Los terneros con concentraciones de IgG sérica inferiores a 1.000 mg/dl a las 24 a 48 horas del nacimiento tienen porcentajes de mortalidad más de dos veces superiores a los de terneros con concentraciones más elevadas. Se puede enriquecer el calostro comercial con anticuerpos específicos para proteger al ternero frente a patógenos potenciales, tales como *Escherichia coli* K99, rotavirus, o coronavirus, las principales causas de diarrea en esta especie.

La transferencia de inmunidad a través del calostro es esencial para la supervivencia de los animales jóvenes, pero también puede producir enfermedad. Si una madre se inmuniza contra los eritrocitos del feto, los anticuerpos calostrales pueden producir destrucción de los eritrocitos del animal recién nacido, un proceso denominado «enfermedad hemolítica del recién nacido» (desarrollado extensamente en el capítulo 26).

INMUNIDAD MEDIADA POR CÉLULAS EN LA LECHE

El calostro está cargado de linfocitos. Por ejemplo, el calostro de la cerda contiene entre 1×10^5 y 1×10^6 linfocitos/ml, de los cuales del 70 al 80% son linfocitos T. El cociente CD4/CD8 es aproximadamente 0,57, bastante inferior al de la sangre (1,4). El calostro bovino también contiene alrededor de 1×10^6 linfocitos/ml, de los cuales la mitad son linfocitos T. A diferencia del calostro, en la leche generalmente hay muy pocos linfocitos. Los linfocitos calostrales pueden sobrevivir hasta 36 horas en el intestino de los terneros recién nacidos, y algunos penetran por la pared intestinal a través del epitelio de las placas de Peyer y alcanzan los vasos quilíferos o los nódulos linfáticos mesentéricos. Se ha observado la presencia de linfocitos maternos en la circulación de lechones dos horas después de haber recibido calostro con células marcadas, por lo que es posible que se transfiera inmunidad mediada por células a los recién nacidos por este mecanismo. Los lechones que recibieron estas células calostrales mostraron respuestas más elevadas a los mitógenos al contrastarlos con los animales control. Al comparar la capacidad de los calostros con células y sin ellas para proteger a terneros frente a *E. coli* enteropatógeno, se determinó que los terneros que recibieron células calostrales excretaron un número significativamente inferior de bacterias que los animales que recibieron calostro libre de células. La concentración de anticuerpos específicos IgA e IgM frente a *E. coli* en el suero de los terneros recién nacidos fue más elevada en los que recibieron células calostrales que en los que no. Los terneros que recibieron células calostrales tuvieron mejores respuestas al mitógeno concanavalina A y a antígenos, tales como eritrocitos de carnero. Los mecanismos de este efecto protector no están bien definidos.

Recientemente se ha demostrado la transferencia de inmunidad mediada por células por la leche bovina, mediante un experimento con vacas gestantes vacunadas frente a BVDV. Los linfocitos sanguíneos de los terneros que recibieron calostro libre de células de estas vacas no respondieron al antígeno de BVDV, mientras que los linfocitos de los terneros que recibieron calostro con células vivas mostraron buenas respuestas frente al citado antígeno a las 24-48 horas tras de la ingestión del calostro.

Los linfocitos de los terneros que recibieron calostro completo tuvieron respuestas mitogénicas elevadas frente a los leucocitos maternos y a los de animales no relacionados tras 24 horas. También respondieron al estímulo

lo inespecífico de la enterotoxina B de *Staphylococcus*. Por el contrario, los linfocitos de terneros que recibieron calostro libre de células no respondieron ni a los leucocitos extraños ni a la enterotoxina estafilocócica hasta 2 o 3 semanas tras el nacimiento. Claramente, la ingestión de leucocitos calostrales maternos inmediatamente tras el nacimiento estimula el desarrollo del sistema inmune del recién nacido.

DESARROLLO DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA EN LOS ANIMALES RECIÉN NACIDOS

Inmunidad local

Los tejidos linfoides intestinales de los animales recién nacidos responden rápidamente a los antígenos ingeridos. Por ejemplo, los terneros vacunados frente a coronavirus por vía oral al nacer son resistentes a coronavirus virulentos de 3 a 9 días. De igual forma, los lechones vacunados por vía oral 3 días después del nacimiento con vacunas de virus de la gastroenteritis transmisible desarrollan anticuerpos neutralizantes en el intestino entre 5 y 14 días después. Gran parte de esta resistencia precoz se atribuye a la producción innata de IFN- α/β , pero también hay una respuesta intestinal temprana de IgM que cambia a IgA a las 2 semanas. En el animal joven, las respuestas de IgA surgen más temprano y alcanzan los niveles de adulto mucho antes que el resto de inmunoglobulinas. Esta rápida respuesta del tracto intestinal no sensibilizado también se ha observado en lechones libres de gérmenes. En estos animales, la síntesis de anticuerpos en el intestino puede detectarse a los 4 días tras la infección por *E. coli*.

Inmunidad sistémica

Los anticuerpos adquiridos por un animal joven por la ingestión del calostro de su madre (anticuerpos maternos) inhiben su capacidad para desarrollar sus propias defensas inmunes. Como resultado, los animales muy jóvenes son incapaces de responder a la inmunización activa mediante el uso de vacunas. Esta inhibición es específica de los linfocitos B, quedando las respuestas de linfocitos T fundamentalmente intactas, y depende de la concentración relativa de anticuerpos maternos y de la dosis de vacuna administrada.

Se han sugerido varios mecanismos diferentes para explicar esta supresión. Uno de los más sencillos es la neutralización casi inmediata del antígeno vírico en las vacunas vivas por los anticuerpos maternos. Esto evitaría la replicación vírica y no aportaría suficiente cantidad de antígeno para sensibilizar a los linfocitos B. No obstante, los datos obtenidos a partir de niños y de los mamíferos domésticos indican que hay suficiente antígeno presente como para sensibilizar a los linfocitos T. Por otra parte, este mecanismo puede no ser responsable de la inhibición de las respuestas inmunes a las vacunas no vivas.

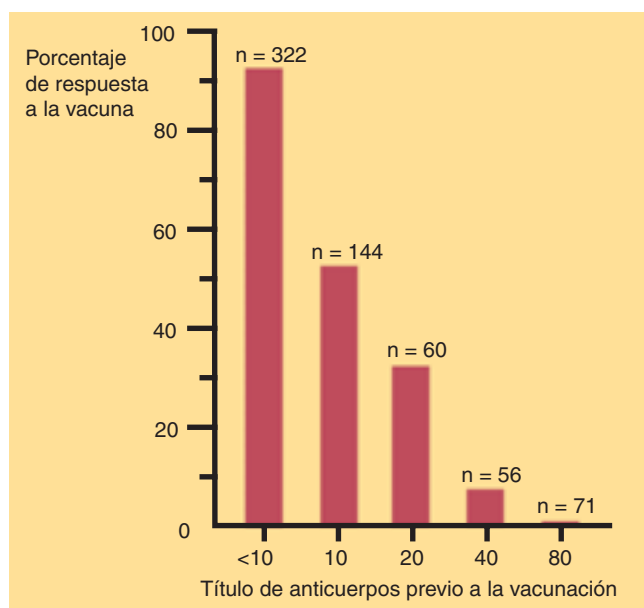


FIGURA 18-8 ■ Efecto de la presencia de anticuerpos maternos frente al parvovirus canino en 653 cachorros de perro con referencia a la respuesta de los mismos a una vacuna viva frente a este virus. El título de anticuerpos prevacunales inhibe marcadamente la respuesta de los cachorros a la vacuna. (Tomada de Carmichael LE: *Compend Contin Educ Prac Vet* 5:1043-1054, 1983.)

Un segundo mecanismo propone que la inhibición resulta de la unión de los anticuerpos a los receptores Fc de los linfocitos B, y el bloqueo de la señalización del BCR (fig. 18-8). No obstante, los estudios recientes realizados en los ratones cuyos receptores Fc se han eliminado (ratones *knock out* para FcR) han mostrado que la capacidad de los anticuerpos maternos para inhibir las respuestas de anticuerpos no resulta afectada, sugiriendo que este no puede ser el mecanismo. De igual forma, la propuesta de que los anticuerpos maternos se unen al antígeno, que luego se elimina por fagocitosis dependiente de Fc no puede ser correcta.

Un tercer mecanismo propone que los anticuerpos maternos simplemente enmascaran los epitopos de los antígenos vacunales y así evitan su reconocimiento por los linfocitos B del animal. Esta sugerencia es compatible con la inhibición selectiva de las respuestas de linfocitos B, la falta de inhibición de las respuestas de linfocitos T, y con la evidencia de que, al menos en los seres humanos y en los ratones, las dosis elevadas de antígeno pueden superar a la inmunidad materna. Así, para una dosis específica de vacuna, se puede desencadenar una respuesta inmune solo cuando los títulos de anticuerpos maternos caen por debajo de un umbral crítico.

En ausencia de anticuerpos maternos, el animal recién nacido es capaz de sintetizar anticuerpos pronto tras el nacimiento. Por ejemplo, si los terneros no pueden mamar y, por tanto, son hipogammaglobulinémicos, comenzarán a formar sus propios anticuerpos aproximadamente tras la primera semana de edad. Por el contrario, en los terneros que han mamado y que, por tanto, poseen anticuerpos maternos, la síntesis de anticuerpos no comienza hasta la cuarta semana de vida. De igual forma, los lechones que

no han ingerido calostro responden bien al virus de la pseudorrabia a los 2 días tras el nacimiento, pero si han mamado la producción de anticuerpos no comienza hasta la quinta o sexta semana. Los corderos que no han ingerido calostro sintetizan IgG1 tras 1 semana, e IgG2 tras 3 o 4 semanas. En los corderos alimentados con calostro, sin embargo, la síntesis de IgG2 no tiene lugar hasta las 5 o 6 semanas de edad.

Vacunación de los animales jóvenes

Dado que en el recién nacido los anticuerpos maternos inhiben la síntesis de inmunoglobulinas, la vacunación de los animales jóvenes con vacunas convencionales fracasa. Esta inhibición puede persistir durante muchos meses, dependiendo su duración de la cantidad de anticuerpos transferidos y de la vida media de las inmunoglobulinas implicadas. Este problema se puede ilustrar utilizando el ejemplo de la vacunación de cachorros de perro frente al moquillo.

Los anticuerpos maternos, absorbidos por el intestino del cachorro, alcanzan los niveles máximos en el suero entre las 12 y 24 horas tras el nacimiento. A partir de entonces, los niveles disminuyen lentamente gracias al catabolismo proteico normal. El ritmo de catabolismo de las proteínas es exponencial y se expresa como vida media. De esta forma, la vida media de los anticuerpos frente al moquillo y a la hepatitis infecciosa canina es de 8,4 días, y frente a la panleucopenia felina es de 9,5 días. Según la experiencia se sabe que *como media*, el nivel de anticuerpos maternos frente al moquillo disminuye hasta niveles insignificantes tras alrededor de 10 a 12 semanas, aunque puede oscilar entre 6 y 16 semanas. Por tanto, en una población típica de cachorros, la proporción de animales no inmunes incrementa gradualmente desde muy pocos o ninguno en el nacimiento hasta casi todos a las 10 a 12 semanas. En consecuencia, muy pocos cachorros recién nacidos pueden vacunarse con éxito, pero la mayoría pueden ser protegidos mediante vacunación a las 10 a 12 semanas. De vez en cuando hay cachorros que no se pueden vacunar con éxito hasta la semana 15 o 16. Si el moquillo canino no fuera tan prevalente, sería suficiente retrasar la vacunación hasta que todos los cachorros tuvieran 12 semanas, cuando el éxito está casi garantizado. En la práctica, un retraso de este tipo significa que una proporción elevada de cachorros totalmente susceptibles a la infección estarían sin protección inmune, una situación inaceptable. Tampoco es factible vacunar todos los cachorros repetidamente a intervalos cortos desde el nacimiento hasta las 12 semanas, un procedimiento que garantizaría una protección casi completa. Por tanto, hay que llegar a una solución de compromiso.

La edad más temprana a la que se puede vacunar a un perrito o a un gatito con una esperanza razonable de éxito es entre 6 y 9 semanas (cuadro 18-2). Si el riesgo de que el animal joven contraiga la infección es inusualmente elevado, puede ser apropiado comenzar la vacunación un poco antes. Los cachorros huérfanos que no han ingerido calostro pueden vacunarse a las 2 semanas de edad. Se

Cuadro 18-2**La vacuna frente al sarampión**

Un acercamiento alternativo para superar los problemas originados por la inmunidad materna frente al moquillo canino ha sido emplear la vacuna frente al sarampión. El virus del sarampión comparte un antígeno principal, el antígeno F, con el virus del moquillo canino, aunque los dos virus poseen hemaglutininas (antígenos HA) claramente diferentes. Generalmente, es necesario que haya anticuerpos dirigidos frente los antígenos F y HA para que la neutralización vírica sea efectiva y se adquiera protección completa, pero los anticuerpos frente a antígenos individuales pueden conferir protección parcial. Los anticuerpos maternos anti-HA no impiden que el virus del sarampión infecte a las células del cachorro, y el antígeno F del virus puede sensibilizar el sistema inmune del cachorro. Como resultado, la vacuna del sarampión administrada a los cachorros de seis semanas de edad puede inducir una respuesta protectora aún en presencia de altos títulos de anticuerpos antimoqueillo.

debería vacunar a los cachorros normales frente al moquillo, 2 adenovirus, parvovirus, leptospirosis y parainfluenza, administrando una segunda dosis entre las 9 y las 12 semanas, y una tercera entre las 13 y las 16 semanas. Un protocolo adecuado para los gatitos sería vacunar frente a la rinotraqueítis vírica, calicivirus y panleucopenia entre las 6 y 9 semanas, 9 y 12 semanas y 12 y 14 semanas; la vacuna frente a la leucemia felina puede administrarse dos veces a las 9 a 12 y 12 a 14 semanas; mientras que la vacuna de la rabia se debe administrar a las 12 semanas de vida. Hay otros muchos protocolos de vacunación similares, todos con el objetivo de conferir protección temprana, dejando desprotegidos a la menor cantidad posible de cachorros (fig. 18-9).

La vacunación de animales grandes exige consideraciones similares. El factor principal que influye sobre la duración de la inmunidad materna es el nivel de anticuerpos en el calostro. Así, en potros los anticuerpos maternos frente a la toxina tetánica pueden durar 6 meses, y frente al virus de la arteritis equina hasta 8 meses. Los anticuerpos frente a BVDV pueden persistir hasta 9 meses en los terneros. La vida media de los anticuerpos maternos frente a los virus de la influenza equina y de la arteritis equina en potros es de 32 a 39 días. Como en los cachorros, un potro joven puede tener títulos no protectores de anticuerpos maternos mucho tiempo antes de ser vacunado. Los anticuerpos maternos, incluso en concentraciones bajas, bloquean eficazmente las respuestas inmunes en los potros y terneros jóvenes, de forma que la vacunación prematura puede ser inefectiva. La efectividad de las vacunas incrementa progresivamente tras los 6 meses de edad (fig. 18-10). Un manejo adecuado consistiría en vacunar a los terneros y a los potros no antes de los 3 o 4 meses de edad, seguido por dos revacunaciones a intervalos de cuatro semanas. El programa preciso dependerá de la vacuna empleada y de la especie a vacunar. Los animales vacunados antes de

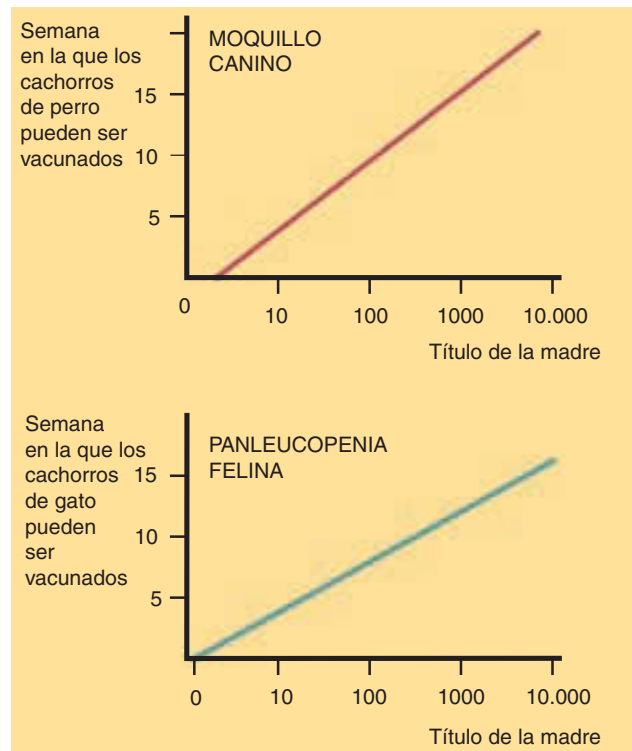


FIGURA 18-9 ■ Nomogramas en los que se muestra la relación entre el título de anticuerpos de la madre y la edad a la que se puede vacunar a su descendencia con una vacuna viva modificada frente a dos virus distintos. (Tomada de Scott FW, Csiza CK, Gillespie JH: *J Am Vet Med Assoc* 156:439-453, 1970 [panleucopenia felina]; y Baker JA, Robson DS, Gillespie JH, y cols.: *Cornell Vet* 49:158-167, 1959 [moquillo canino].)

los 6 meses de edad siempre deberían ser revacunados a los 6 meses o después del destete para garantizar la protección.

Se han desarrollado recientemente vacunas vivas recombinantes tales como la del moquillo para los perros o frente a la influenza en los caballos utilizando como vector el virus de la viruela del canario (*canarypox*), que parecen proteger eficazmente a los animales jóvenes aunque haya una inmunidad materna significativa. Una posible explicación es que las madres actualmente no tienen anticuerpos frente al vector *canarypox*, y es posible que estas vacunas pierdan eficacia una vez que una proporción significativa de la población sea inmune a este virus empleado como vector. Las vacunas de ADN frente al virus de la pseudorra-bia también parecen ser eficaces en estimular las respuestas mediadas por células en presencia de inmunidad materna, mientras que las vacunas de ADN frente al virus respiratorio sincitial bovino no lo hacen. Por tanto, la capacidad de las vacunas de ADN de superar la inmunidad materna varía entre las especies y las infecciones.

INMUNIDAD PASIVA EN EL POLLO

Al eclosionar las aves salen del ambiente estéril del huevo y, al igual que los mamíferos, necesitan ayuda inmunológica temporal. Las inmunoglobulinas séricas se transportan eficazmente desde el suero de la gallina hacia la

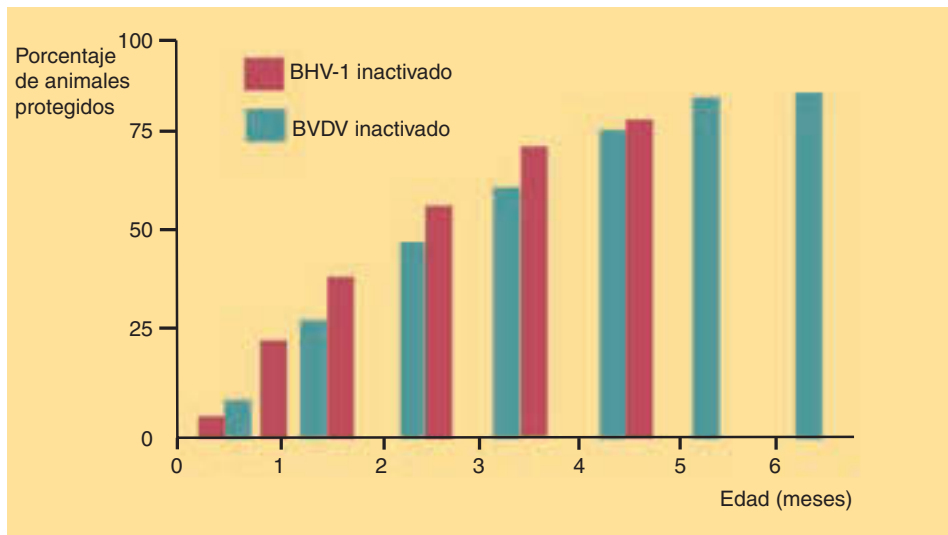


FIGURA 18-10 ■ Eficacia de dos vacunas víricas inactivadas en terneros desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad. (Por cortesía del Dr. R. J. Schultz.)

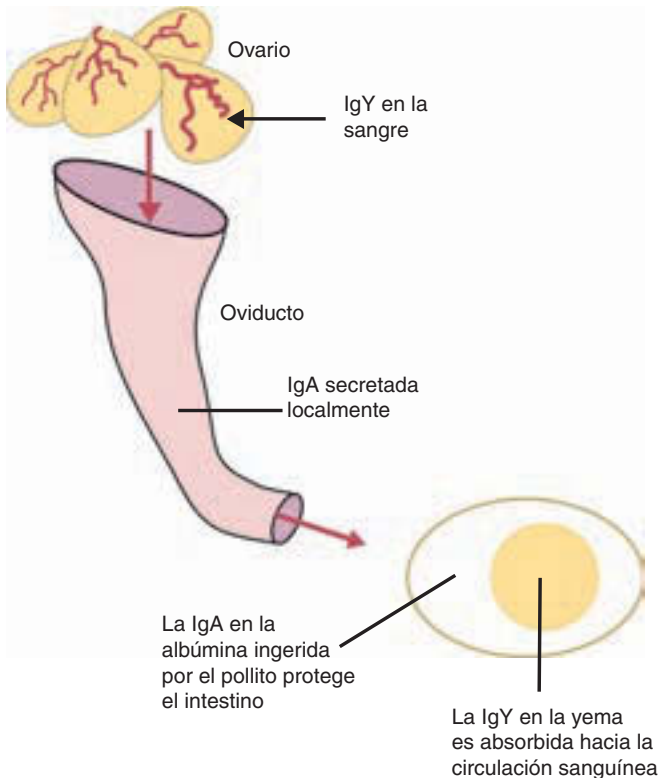


FIGURA 18-11 ■ Transferencia pasiva de la inmunidad de la gallina al pollito.

yema mientras el huevo está todavía en el ovario (la inmunoglobulina se une a un receptor de Fc, FcRY.) La IgY se encuentra, por tanto, en la fase fluida de la yema del huevo en concentraciones similares o incluso superiores que a las del suero de la gallina. Además, al descender el huevo fertilizado por el oviducto, se adquieren IgM e IgA de las secreciones del oviducto junto con la albúmina (fig. 18-11). A medida que el embrión del pollo se desarrolla en el huevo absorbe la IgY de la yema, que luego apa-

rece en su circulación. Al mismo tiempo, la IgM e IgA de la albúmina se difunden hacia el líquido amniótico y el embrión las ingiere. Así cuando un pollo eclosiona posee IgY en su suero e IgM e IgA en su intestino. Los pollitos recién eclosionados no absorben todos los anticuerpos del saco vitelino hasta las 24 horas tras la eclosión. Estos anticuerpos maternos impiden la vacunación con éxito hasta que desaparecen a los 20 días tras la eclosión.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aldridge B, Garry F, Adams R: Role of colostral transfer in neonatal calf management: failure of acquisition of passive immunity, *Compend Contin Educ Prac Vet* 14:265-270, 1992.
- Bernadina WE, van Leeuwen MAW, Hendrikx WML, Ruitenbergh EJ: Serum opsonic activity and neutrophil phagocytic capacity of newborn lambs before and 24-36 h after colostrum uptake, *Vet Immunol Immunopathol* 29:127-138, 1991.
- Breathnach CC, Sturgill-Wright T, Stiltner JL, et al: Foals are interferon gamma-deficient at birth, *Vet Immunol Immunopathol* 112:199-209, 2006.
- Butler JE, Weber P, Sinkora M, et al: Antibody repertoire development in fetal and neonatal piglets. VIII. Colonization is required for newborn piglets to make serum antibodies to T-dependent and type 2 T-independent antigens, *J Immunol* 169:6822-6830, 2002.
- Chaffin MK, Cohen ND, Martens RJ, et al: Hematologic and immunophenotypic factors associated with development of *Rhodococcus equi* pneumonia of foals at equine breeding farms with endemic infection, *Vet Immunol Immunopathol* 100: 33-48, 2004.
- Crawford TB, Perryman LE: Diagnosis and treatment of failure of passive transfer in the foal, *Equine Prac* 2:17-23, 1980.
- Donovan DC, Reber AJ, Gabbard JD, et al: Effect of maternal cells transferred with colostrum on cellular responses to pathogen antigens in neonatal calves, *Am J Vet Res* 68:778-782, 2007.
- Grell SN, Riber U, Tjørnehøj K, et al: Age-dependent differences in cytokine and antibody responses after experimental RSV infection in a bovine model, *Vaccine* 23:3412-3423, 2005.

- Hartel C, Adam N, Strunk T, et al: Cytokine responses correlate differentially with age in infancy and early childhood, *Clin Exp Immunol* 142:446-453, 2005.
- Hope JC, Sopp P, Howard CJ: NK-like CD8⁺ cells in immunologically naive neonatal calves that respond to dendritic cells infected with *Mycobacterium bovis* BCG, *J Leukoc Biol* 71:184-194, 2002.
- Kruse-Elliott K, Wagner PC: Failure of passive antibody transfer in the foal, *Compend Contin Educ Pract Vet* 6:702-706, 1984.
- Le Jan C: A study by flow cytometry of lymphocytes in sow colostrum, *Res Vet Sci* 57:300-304, 1994.
- Lemke H, Coutinho A, Lange H: Lamarckian inheritance by somatically acquired maternal IgG phenotypes, *Trends Immunol* 25:180-186, 2004.
- Levy JK, Crawford PC, Collante WR, Papich MG: Use of adult cat serum to correct failure of passive transfer in kittens, *J Am Vet Med Assoc* 219:1401-1405, 2001.
- Lunn DP: Pediatric immunology and vaccination, *AAEP Proc* 43:49-56, 1997.
- Mackay CR, Maddox JF, Brandon MR: Thymocyte subpopulations during early fetal development in sheep, *J Immunol* 136:1592-1599, 1986.
- Pfeffer A, Shaw RJ, Green RS, Phegan MD: The transfer of maternal IgE and other immunoglobulins specific for *Trichostrongylus colubriformis* larval excretory/secretory product to the neonatal lamb, *Vet Immunol Immunopathol* 108:315-323, 2005.
- Pollock JM, Rowan TG, Dixon JB, et al: Estimation of immunity in the developing calf: cellular and humoral responses to keyhole limpet hemocyanin, *Vet Immunol Immunopathol* 29:105-113, 1991.
- Reber AJ, Hippen AR, Hurley DJ: Effects of the ingestion of whole colostrum or cell-free colostrum on the capacity of leukocytes in newborn calves to stimulate or respond in one-way mixed leukocyte cultures, *Amer J Vet Res* 66:1854-1860, 2005.
- Reber AJ, Lockwood A, Hippen AR, Hurley DJ: Colostrum induced phenotypic and trafficking changes in maternal mononuclear cells in a peripheral blood leukocyte model for study of leukocyte transfer in the neonatal calf, *Vet Immunol Immunopathol* 109:139-150, 2006.
- Reynolds JD, Morris B: The evolution and involution of Peyer's patches in fetal and postnatal sheep, *Eur J Immunol* 13:627-635, 1983.
- Ricks CA, Avakian A, Bryan T, et al: In ovo vaccination technology, *Adv Vet Med* 41:495-515, 1999.
- Riedel-Caspari G: The influence of colostrum leukocytes on the course of experimental *Escherichia coli* infection and serum antibodies in neonatal calves, *Vet Immunol Immunopathol* 35:275-288, 1993.
- Schafer-Somi S, Bar-Schadler S, Aurich JE: Proteinuria and immunoglobulinuria in neonatal dogs, *Vet Rec* 157:378-382, 2005.
- Schnulle PM, Hurley WL: Sequence and expression of the FcRn in the porcine mammary gland, *Vet Immunol Immunopathol* 91:227-231, 2003.
- Stirling CMA, Charleston B, Takamatsu H, et al: Characterization of the porcine neonatal Fc receptor—potential use for trans-epithelial protein delivery, *Immunology* 114:542-553, 2005.
- Sun J, Hayward C, Shinde R, et al: Antibody repertoire development in fetal and neonatal piglets. I. Four VH genes account for 80 percent of VH usage during 84 days of fetal life, *J Immunol* 161:5070-5078, 1998.
- Taskalova-Hogenova H, Mandel L, Trebichavsky I, et al: Development of immune responses in early pig ontogeny, *Vet Immunol Immunopathol* 43:135-142, 1994.
- van Maanen C, Bruin G, deBoer-Luijtz E, et al: Interference of maternal antibodies with the immune response of foals after vaccination against equine influenza, *Vet Q* 14:13-17, 1992.
- Vivrette S: Colostrum and oral immunoglobulin therapy in newborn foals, *Compend Contin Educ Pract Vet* 23:286-291, 2001.
- Washington EA, Kimpton WG, Cahill RNP: Changes in the distribution of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells in blood and lymph nodes from fetal and postnatal lambs, *Dev Comp Immunol* 16:493-501, 1992.
- Williams PP: Immunomodulating effects of intestinal absorbed maternal colostrum leukocytes by neonatal pigs, *Can J Vet Res* 57:1-8, 1993.
- Wilson CB, Penix L, Weaver WM, et al: Ontogeny of T lymphocyte function in the neonate, *Am J Reprod Immunol* 28:132-135, 1992.

INMUNIDAD EN LAS SUPERFICIES CORPORALES

MECANISMOS PROTECTORES INNATOS, 239

TEJIDOS LINFÓIDES, 242

- Sitios inductivos, 242
- Sitios efectores, 243
- Linfocitos B*, 244
- Linfocitos T*, 244

MECANISMOS PROTECTORES ADQUIRIDOS, 245

- Exclusión inmune, 245
- Inmunoglobulina A*, 245
- Inmunoglobulina M*, 248
- Eliminación inmune, 248
- Inmunoglobulina E*, 248
- Inmunoglobulina G*, 248

INMUNIDAD EN SUPERFICIES ESPECÍFICAS, 248

- Inmunidad en el tracto gastrointestinal, 248
- Inmunidad frente a los microorganismos comensales*, 249
- Inmunidad frente a los alimentos*, 249
- Inmunidad frente a microorganismos patógenos*, 250
- Enfermedad inflamatoria intestinal, 250
- Inmunidad en la glándula mamaria, 251
- Inmunidad en el tracto urogenital, 251
- Inmunidad en el tracto respiratorio, 252
- Inmunidad de la piel, 253

VACUNACIÓN EN LAS SUPERFICIES MUCOSAS, 253

PUNTOS CLAVE

- Dado que es fundamental eliminar a los agentes invasores, gran parte de los tejidos linfoides del organismo se localizan en las mucosas, tales como las de los tractos respiratorio o digestivo.
- Los mecanismos de defensa principales en las mucosas buscan excluir a los invasores al evitar su penetración en los epitelios superficiales.
- Los linfocitos T γ/δ son linfocitos T especializados en la defensa epitelial.
- La inmunoglobulina A (IgA), la principal inmunoglobulina en las superficies mucosas, impide la adherencia de la microbiota.
- La IgE es un mecanismo de defensa «complementario». Inicia la inflamación local aguda en respuesta a los parásitos que han conseguido evadir a la IgA.
- El intestino normal no reacciona a la microbiota intestinal, a no ser que los microorganismos intenten invadir la pared intestinal.
- El organismo responde de forma limitada a los antígenos de los alimentos. No obstante, a no ser que se desarrollen alergias, la respuesta suele pasar desapercibida.

A pesar de que los mamíferos poseen una amplia variedad de mecanismos de defensa innatos o adquiridos en los tejidos, es en las superficies mucosas donde el organismo se suele exponer por vez primera a los microorganismos invasores, y donde los intenta repeler o

destruir. Aunque la piel es la más obvia de estas superficies, representa solo una pequeña fracción del área del cuerpo expuesta al exterior. Las áreas de las membranas mucosas de los tractos intestinal y respiratorio son al menos 200 veces más grandes. La defensa de estas superficies está a cargo de mecanismos tanto innatos como adquiridos.

MECANISMOS PROTECTORES INNATOS

Una de las funciones más importantes de la piel es actuar de barrera para los microorganismos invasores (fig. 19-1). Representa una barrera física potente, a lo que contribuye la descamación continua, la desecación y el bajo pH debido a los ácidos grasos del sebo, así como la presencia de una microbiota bacteriana residente que excluye otras bacterias y hongos, y cuyas propiedades protectoras se ven reducidas cuando se perturba, facilitándose entonces la invasión microbiana. Por tanto, las infecciones de la piel tienden a ocurrir en áreas tales como las axilas o las ingles, donde tanto el pH como la humedad son elevados. De forma similar, los animales forzados a pasar tiempo en el agua o en el barro tienen una frecuencia superior de infecciones en las patas, ya que la piel se macera, su estructura se desintegra y la microbiota residente se modifica en respuesta a la alteración en el ambiente local. La importancia de la microbiota residente se

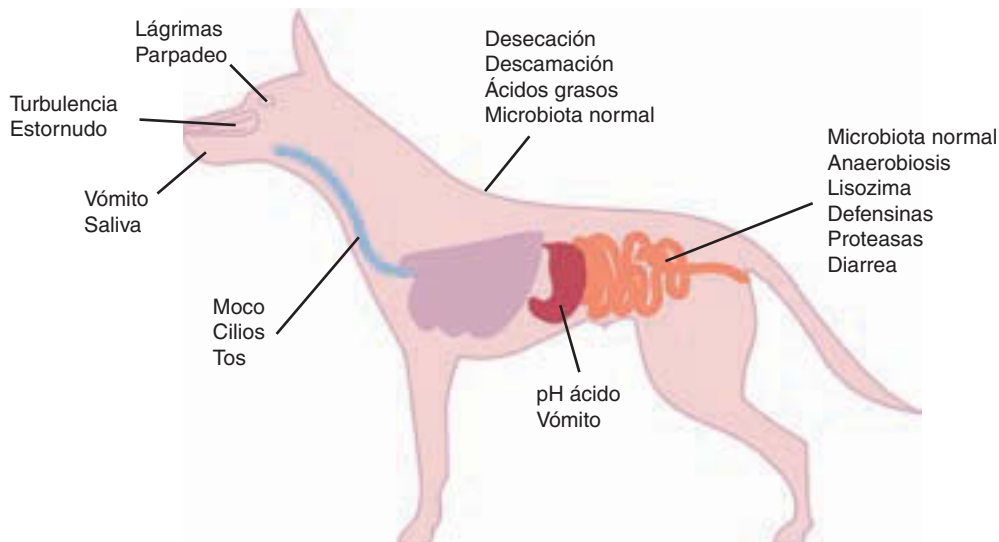


FIGURA 19-1 ■ Algunos mecanismos de protección innata de las superficies.

aprecia perfectamente en el intestino, donde es esencial no solo para el control de patógenos potenciales, sino también para la digestión de alimentos tales como la celulosa en la dieta de los herbívoros. Además, el desarrollo natural del sistema inmune en especies tales como conejos, ovejas o cerdos depende de la estimulación proporcionada por la microbiota intestinal.

Debido a que carecen de microbiota bacteriana, los cerdos o ratones gnotobióticos (libres de gérmenes) presentan órganos linfoides secundarios hipoplásicos, en los que no se desarrollan los centros germinales, siendo sus niveles de inmunoglobulinas de solo alrededor el 2% de lo normal. Por tanto, se deduce que las bacterias comensales en el intestino inducen la maduración del sistema inmune. Si la microbiota natural del intestino se elimina o su composición se modifica drásticamente (por un tratamiento antibiótico agresivo, por ejemplo), puede tener lugar un sobrecrecimiento de patógenos potenciales, lo que conduce a una colitis grave. Uno de los motivos por los que esto ocurre es porque la microbiota del tracto digestivo generalmente compite con los invasores potenciales, complementando las otras defensas físicas del sistema (fig. 19-2). Así, en la boca, la actividad de lavado que realiza la saliva se complementa con las peroxididasas producidas por los estreptococos. En los animales monogástricos el pH gástrico puede ser suficientemente bajo para tener un efecto bactericida o virucida, a pesar de que varía enormemente entre las especies y según los alimentos. Por ejemplo, el perro tiene un pH gástrico relativamente bajo en comparación con el del cerdo. De forma similar, el pH en el centro de un bolo alimenticio no tiene por qué ser necesariamente bajo, y algunos alimentos, tales como la leche son potentes tampones.

Ya en el intestino, la microbiota bacteriana residente mantiene el pH y la tensión de oxígeno bajos. La microbiota intestinal también está influenciada por la dieta; por ejemplo, el intestino de los animales lactantes está colonizado fundamentalmente por lactobacilos, que producen grandes cantidades de ácidos láctico y butírico,

de carácter bacteriostático. Estos ácidos inhiben la colonización por patógenos potenciales, tales como *Escherichia coli*, de forma que los animales jóvenes que se alimentan de leche tienden a tener menos alteraciones digestivas que los animales destetados prematuramente. En el intestino grueso la microbiota bacteriana consta principalmente de anaerobios estrictos.

Las células de Paneth (células epiteliales especializadas del intestino) secretan defensinas α (fig. 19-3). Estas defensinas entéricas, conocidas como criptidinas, se acumulan en las criptas intestinales y pueden alcanzar concentraciones muy elevadas localmente. Evitan que las bacterias penetren en el espacio de la cripta, y así protegen a los enterocitos de la invasión. En los bóvidos, se ha detectado la expresión de los genes de criptidina a lo largo del intestino delgado y del colon. Estas criptidinas bovinas se secretan como moléculas activas, al contrario de las moléculas humanas y de ratón, que se secretan como precursores inactivos y se activan por la tripsina en el intestino. La presencia de parásitos o de otras infecciones intestinales puede incrementar la producción de defensinas α y β .

La lisozima, enzima antibacteriana y antivírica, se sintetiza en la mucosa gástrica y en los macrófagos de la mucosa intestinal. Como resultado, se encuentra en grandes cantidades en el líquido intestinal.

La microbiota intestinal es esencial para el fisiologismo normal. Por este motivo, la respuesta inmune a esta microbiota en las mucosas debe ser regulada cuidadosamente. La regulación se controla por dos citoquinas, la interleuquina-2 (IL-2) y la IL-10, que actúan a través de dos rutas diferentes. Una implica a los receptores tipo Toll (TLR), mientras que la otra no. La IL-10 regula negativamente la respuesta inmune a la microbiota intestinal al inhibir la ruta TLR-MyD88. La IL-2 inhibe la inflamación mucosa inducida por los microorganismos comensales al inhibir rutas independientes de los TLR. Los ratones deficientes en IL-10 o en IL-2 desarrollan colitis grave.

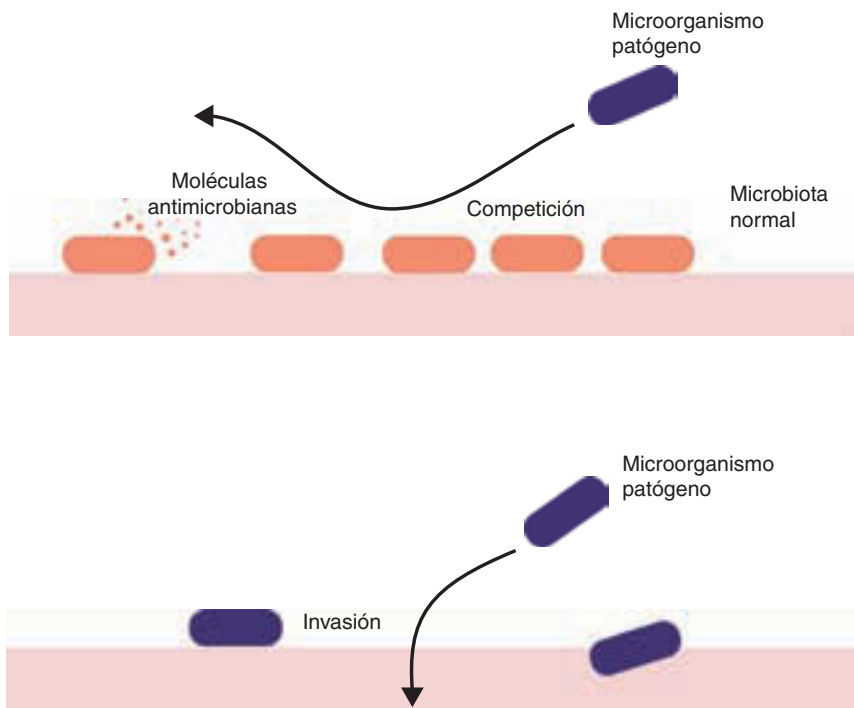


FIGURA 19-2 ■ Papel de la microbiota bacteriana normal en la exclusión de los patógenos de la superficie corporal mediante competición. En ausencia de microbiota normal, los microorganismos invasores no encuentran competición y pueden rápidamente colonizar e invadir las superficies que invaden.

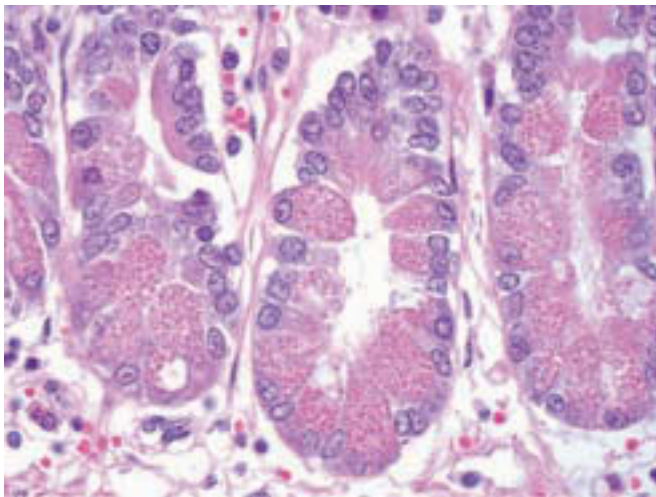
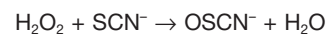


FIGURA 19-3 ■ Células de Paneth del intestino de un caballo. Las células están repletas de grandes gránulos eosinófilos y son la fuente principal de defensinas intestinales. Aumento original $\times 60$. (Por cortesía del Dr. Brian Porter.)

En el sistema urinario, la acción de lavado y el bajo pH de la orina suelen proporcionar una protección adecuada; sin embargo, cuando hay estasis urinario suele desarrollarse uretritis por el ascenso sin obstáculo de bacterias patógenas. En las hembras adultas, la vagina está colonizada casi exclusivamente por lactobacilos. La vagina está tapizada por un epitelio escamoso compuesto por células ricas en glucógeno, que cuando se descaman constituyen un sustrato para estas bacterias que, a su vez, generan grandes cantidades de ácido láctico y redu-

cen el pH a un nivel que protege la vagina contra la invasión de bacterias patógenas y levaduras. El almacenamiento de glucógeno en las células epiteliales de la vagina es estimulado por los estrógenos, lo que ocurre solo en las hembras sexualmente maduras.

En la glándula mamaria actúan varios mecanismos de defensa diferentes. En una hembra no en lactación un tapón de queratina bloquea el orificio de la mama y así excluye a las bacterias. En una hembra en lactación la acción de lavado de la leche contribuye a evitar la invasión por patógenos potenciales, y la propia leche contiene muchas sustancias antibacterianas (denominadas lacteninas). Estos agentes antibacterianos incluyen complemento, lisozima, lactoferrina y lactoperoxidasa. La lactoferrina compite con las bacterias por el hierro, y como este elemento es necesario para las mismas, se impide su crecimiento. También favorece el estallido respiratorio de los neutrófilos. La leche contiene altas concentraciones de lactoperoxidasa e iones de tiocianato (SCN^-). En presencia de peróxido de hidrógeno exógeno, la lactoperoxidasa puede oxidar el SCN^- transformándolo en productos bacteriostáticos tales como $OSCN^-$.



El peróxido de hidrógeno puede ser producido por bacterias tales como estreptococos o por la oxidación del ácido ascórbico. Algunas cepas de estreptococos son resistentes a esta ruta bacteriostática, ya que tienen una enzima que reduce el SCN^- . Las células fagocíticas liberadas a la glándula mamaria en respuesta a la irritación también contribuyen a la resistencia antimicrobia-

na, no solo a través de su capacidad fagocítica, sino también aportando más lactoferrina, peróxido de hidrógeno y peroxidasa lisosomales. La unión de la lactoferrina bovina a *Streptococcus agalactiae* no encapsulados puede activar la ruta clásica del complemento, ya que aparentemente es capaz de sustituir a los anticuerpos y activar a C1q.

El tracto respiratorio se diferencia de las otras superficies corporales en que el contacto con el interior del cuerpo es más íntimo, lo que es necesario para permitir el acceso ilimitado de aire a los alveolos. Obviamente, este sistema requiere un filtro, que se establece por la generación de turbulencias, que dirigen las partículas suspendidas en el aire que penetran en el tracto respiratorio hacia las paredes cubiertas de moco, en donde se adhieren, para ser posteriormente eliminadas. La turbulencia se causa por la conformación de los cornetes nasales, la tráquea y los bronquios, y contribuye a eliminar las partículas de un tamaño hasta 5 μm antes de que alcancen el alveolo (fig. 19-4).

Una capa de moco pegajoso producido por las células caliciformes cubre las paredes del tracto respiratorio. El moco absorbe las moléculas solubles de defensa del hospedador, tales como defensinas, lisozima e inmunoglobulina A (IgA), adquiriendo así actividad antimicrobiana. Esta capa mucosa está en flujo continuo, siendo llevada desde los bronquiolos hacia los bronquios y la tráquea por la acción ciliar (transportador mucociliar), o desde la cavidad nasal hacia la faringe. Aquí se deglute el moco sucio y presumiblemente se digiere en el tracto intestinal. Las partículas de tamaño inferior a 5 μm que consiguen esquivar el transportador mucociliar y alcanzan los alveolos, son fagocitadas por los macrófagos alveolares. Una vez que estas células han ingerido las partículas, migran al transportador

mucociliar y así se transportan a la faringe y son eliminadas. El moco respiratorio puede contener múltiples moléculas antimicrobianas, incluyendo las defensinas y las proteínas surfactantes (SP), tales como las colectinas SP-A y SP-D.

TEJIDOS LINFOIDES

Debido a la importancia de evitar la infección a través de las superficies mucosas, estas superficies están dotadas de grandes cantidades de tejido linfoide, que se puede clasificar en dos grupos: lugares donde se procesan los antígenos y se inician las respuestas inmunes (sitios inductivos), y lugares donde se generan los anticuerpos y las respuestas mediadas por células (sitios efectores).

Sitios inductivos

La mucosa asociada a los tejidos linfoides (MALT) posee todos los componentes necesarios para iniciar una respuesta inmune: linfocitos T, linfocitos B y células dendríticas. Bajo el concepto de MALT se incluyen los tejidos linfoides de los párpados y de la mucosa nasal, las tonsilas y otros tejidos linfoides en la faringe, la lengua y el paladar (denominándose al conjunto de estos como anillo de Waldeyer), las placas de Peyer, los nódulos linfáticos solitarios, el apéndice en el intestino y numerosos nódulos linfáticos en el pulmón. Estos tejidos linfoides se conocen por sus acrónimos. Por ejemplo, GALT (tejido linfoide asociado al intestino) es el término colectivo para todos los nódulos linfáticos, placas de Peyer y linfocitos individuales que se localizan en las paredes intestinales. De igual forma, BALT es el acrónimo utilizado para el tejido linfoide asociado a los bronquios en los pulmones. Estos tejidos linfoides organizados, a diferencia de los nódulos linfáticos, no se exponen a antígenos extraños que acceden a través de la linfa aferente, sino que los toman directamente del lumen de las mucosas.

Las tonsilas son especialmente importantes desde el punto de vista de inducción de inmunidad en las superficies mucosas. Sin embargo, algunos microorganismos han desarrollado mecanismos para superar las defensas de estos órganos y las utilizan como una puerta de entrada al cuerpo. Por ejemplo, patógenos tales como el herpesvirus bovino tipo 1, *Mannheimia hemolitica*, *Streptococcus suis* y *Mycobacterium tuberculosis* pueden persistir indefinidamente en las tonsilas.

La superficie del intestino está recubierta por una capa de células epiteliales (enterocitos) trabadas fuertemente entre sí, que forman una barrera altamente eficaz tanto para microorganismos como para macromoléculas (las moléculas de tamaño superior a 2 kDa son excluidas). Obviamente, algunas bacterias invasivas agresivas pueden dañar y penetrar en los enterocitos directamente y así iniciar las respuestas inflamatorias locales e inmunes. No obstante, también es claro que hay una interacción entre las células procesadoras de antígeno en la pared intestinal y los antígenos en el lu-

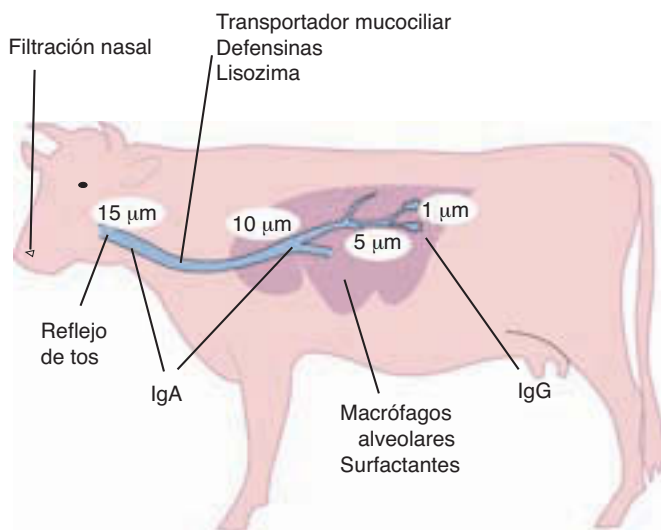


FIGURA 19-4 ■ Algunos de los mecanismos innatos implicados en la protección del tracto respiratorio frente a la infección, e influencia del tamaño de partícula sobre su lugar de depósito en dicho tracto. Obsérvese que solo las partículas más pequeñas pueden penetrar profundamente y acceder a los alveolos.

men. Así, hay otras dos rutas importantes por las que los microorganismos y las macromoléculas pueden penetrar en la pared intestinal intacta y dirigirse hacia los tejidos linfoides intestinales. Una de estas rutas implica a unas células especializadas (células M) que se localizan directamente sobre agregados de tejido linfoides o placas de Peyer; la otra implica a células dendríticas que residen en la submucosa pero que extienden sus digitaciones citoplasmáticas entre las células epiteliales hacia el lumen intestinal. Las uniones herméticas entre los enterocitos permanecen intactas, pero los antígenos pueden ser transportados por el citoplasma de la célula dendrítica. Esta ruta aporta el mecanismo por el que las bacterias no invasivas y las macromoléculas pueden ser presentadas a linfocitos T vecinos.

Las placas de Peyer son los tejidos linfoides más grandes. Un ternero recién nacido generalmente tiene alrededor de 100 placas de Peyer, que pueden cubrir casi la mitad de su superficie ileal. Por tanto, en conjunto, el intestino contiene más linfocitos que el bazo. En los rumiantes y en los cerdos hay dos tipos de placas de Peyer que difieren en localización, estructura y funciones. Las placas de Peyer ileocecales son órganos linfoides primarios, mientras que las yeyunales son secundarios (v. cap. 10, fig. 10-7). En los corderos, las placas ileocecales incrementan de tamaño desde el nacimiento hasta los seis meses de edad para involucionar a partir de entonces, dejando tan solo una pequeña cicatriz que se observa en los adultos. Por el contrario, las placas yeyunales persisten a lo largo de toda la vida del adulto y juegan un papel principal en la defensa del intestino.

Ambos tipos de placas de Peyer consisten en masas de linfocitos dispuestos en folículos y cubiertos por un epitelio que contiene células M (tienen micropliegues más que microvellosidades en su superficie) (fig. 19-5). Las células M toman los antígenos del lumen intestinal y lo presentan directamente a los linfocitos vecinos. Las células M pueden transportar macromoléculas solubles tales como IgA, partículas pequeñas e incluso microorganismos completos (algunos patógenos, tales como salmonelas, *Yersinia*, *Listeria*, *M. tuberculosis* y los reovirus pueden aprovecharse de las células M y utilizarlas para penetrar en el organismo). La proporción de células M en el epitelio asociado al folículo varía entre un 10% en los seres humanos y los ratones hasta un 50% en los conejos, y un 100% en la porción final del íleon de los cerdos y los terneros.

Sitios efectores

A pesar de que las placas de Peyer contienen un elevado número de linfocitos, la mayoría de la IgA es producida por las células plasmáticas en los nódulos linfoides difusos y por las que están aisladas en las paredes del intestino, los bronquios, las glándulas salivares y la vesícula biliar. Estas células constituyen al menos el 80% de todas las células plasmáticas del organismo. Como resultado, cada día se produce más IgA que todas las demás clases de inmunoglobulina combinadas. La presencia de la microbiota intestinal aporta un estímulo antigénico constante y mantiene el tejido linfoides en un estado de activación constante.

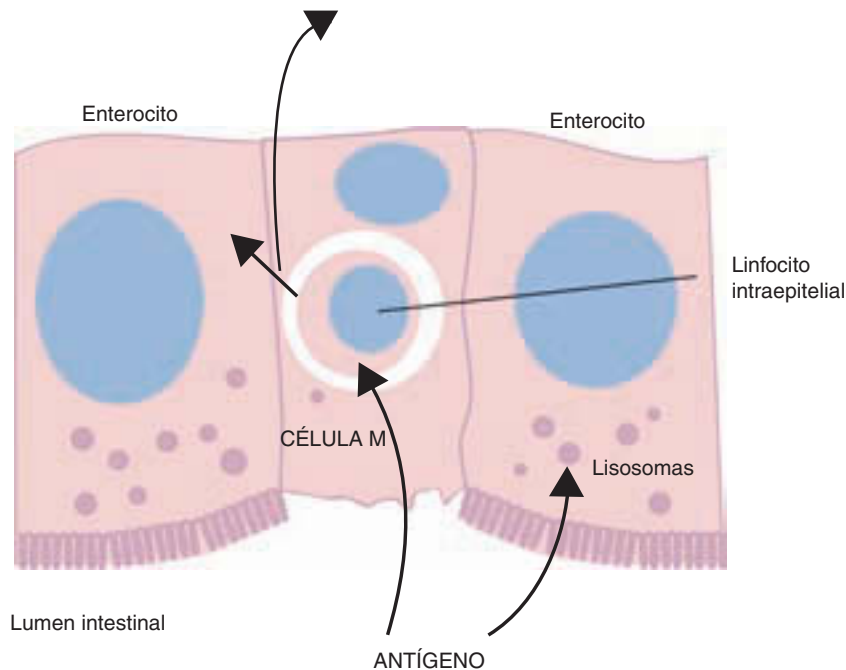


FIGURA 19-5 ■ Papel de las células M como procesadoras de antígeno en la pared intestinal. El antígeno que penetra en los enterocitos suele degradarse rápidamente en los lisosomas, pero el que penetra en las células M no se degrada. Puede ser presentado directamente a los linfocitos intraepiteliales dentro de la célula M, o bien se puede permitir que atraviese el espacio intracelular hacia el fluido tisular. Desde aquí será transportado a los nódulos linfáticos.

Linfocitos B

La pared intestinal contiene linfocitos B que responden al antígeno dividiéndose repetidamente. Algunos de estos linfocitos B reactivos migran a través de los nódulos regionales hacia los vasos linfáticos intestinales, por los que alcanzan el conducto torácico y entran en la circulación sanguínea. Estos linfocitos B circulantes positivos a IgA poseen afinidad por todas las superficies corporales. Como resultado, acaban no solo en el tracto intestinal sino también en el respiratorio, urogenital y en la glándula mamaria. Así, aunque el antígeno sensibilice en un sitio, se sintetizan anticuerpos y se desarrollan respuestas inmunes secundarias en localizaciones distantes del sitio de sensibilización (fig. 19-6). El movimiento de los linfocitos B positivos a IgA desde el intestino hasta la glándula mamaria es especialmente importante, ya que aporta una ruta por la que la inmunidad intestinal puede transferirse al recién nacido a través de la leche. La administración oral de antígeno a una hembra gestante, por tanto, tiene como resultado la presencia de anticuerpos IgA en su leche. Mediante este mecanismo, los anticuerpos dirigidos frente a patógenos intestinales inundan el intestino del animal recién nacido. Los linfocitos T que se originan en las placas de Peyer también se dirigen específicamente a la mucosa intestinal, lo que se produce por la utilización de adrelinas vasculares especializadas, moléculas que determinan los patrones de migración de linfocitos. Por ejemplo, la molécula de adhesión celular adrelinas vascular mucosa (MadCAM-1) se expresa solo en las vénulas endoteliales altas de las placas de Peyer y en las vénulas de la lámina propia intestinal y en la glándula mamaria. Su ligando es la integrina de linfocitos $\alpha 4/\beta 7$, lo que ocasiona que los linfocitos B y T que expresan esta integrina se dirijan preferentemente hacia el intestino y la glándula mamaria.

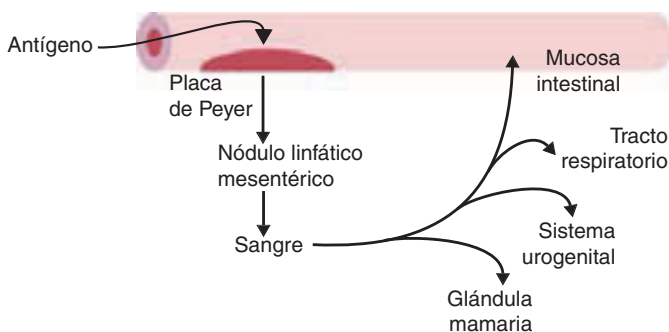


FIGURA 19-6 ■ Cuando se estimula con un antígeno, se producen linfocitos B sintetizadores de inmunoglobulina A (IgA) en los sitios inductivos, tales como las placas de Peyer. Posteriormente, estos linfocitos abandonan el intestino y son transportados por la circulación sanguínea. Con el tiempo colonizan otras superficies, tales como el pulmón, la glándula mamaria y otras regiones de los sitios efectores del tracto gastrointestinal. Esta transferencia de células productoras de anticuerpos a la glándula mamaria garantiza que la leche contenga anticuerpos de clase IgA específicos para los patógenos intestinales.

Linfocitos T

En el intestino se pueden detectar linfocitos T tanto α/β como γ/δ , pero colonizan distintas localizaciones: los linfocitos T α/β se detectan en la lamina propia, mientras que los γ/δ están bajo y entre los enterocitos, por lo que se denominan linfocitos intraepiteliales (IEL) (fig. 19-7). El número y localización de estos IEL sugiere que juegan un papel crítico en la defensa del tracto gastrointestinal, a pesar de que hay diferencias entre las especies. Por ejemplo, el 5% de los IEL de los seres humanos, el 50% de los ratones y hasta el 90% de los ruminantes tienen un receptor de linfocitos T (TCR) compuesto por γ/δ . Una elevada proporción de los linfocitos T intestinales son CD8⁺ (85% en los seres humanos, 77% en los cerdos y 24% en las ovejas). Las moléculas CD8 en estos IEL consisten en homodímeros α/α , al contrario que los heterodímeros α/β del CD8 que se detecta en los linfocitos T α/β convencionales. En vez de ligar moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) como en las respuestas convencionales, el CD8 de los IEL liga una molécula de clase Ib del CMH denominada antígeno TL (leucemia tímica), que se expresa exclusivamente en los enterocitos. La unión de los linfocitos T a las moléculas TL parece suprimir la fun-

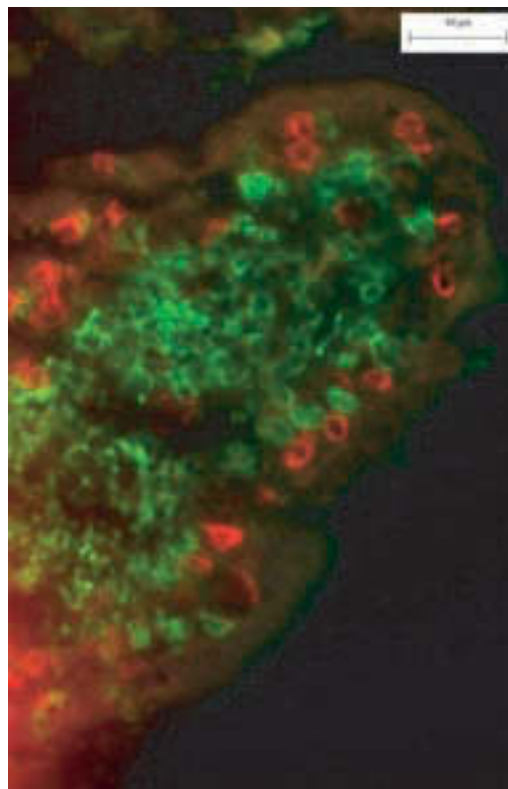


FIGURA 19-7 ■ Inmunofluorescencia directa del ápice de una vellosidad intestinal en el perro, empleando anticuerpos monoclonales frente al receptor de antígeno del linfocito T (TCR) α/β y frente al TCR γ/δ . Los linfocitos T α/β se tiñen de verde y se localizan en el interior de la vellosidad. Los linfocitos T γ/δ se tiñen de rojo y se localizan claramente en el epitelio intestinal. (Tomada de German AJ, Hall EJ, Moore PF y cols.: *J Comp Pathol* 121:249-263, 1999.)

ción de aquellos, y así impide la destrucción de los enterocitos por los linfocitos T. Por su parte, los enterocitos secretan moléculas que favorecen la supervivencia de los linfocitos T γ/δ . Los linfocitos T γ/δ bovinos expresan CD36, una molécula que se creía previamente restringida a las células mieloides y endoteliales. Esta parece ser necesaria para que estas células reconozcan eficazmente los ácidos lipoteicoicos microbianos, lo que pueden hacer muy posiblemente a través de TLR2, de la misma forma que CD14 facilita el reconocimiento de lipopolisacárido por TLR4.

Los IEL tienden a utilizar genes $V\gamma$ y $V\delta$ no usuales para formar el lugar de unión al antígeno del TCR. Estos genes no se expresan en otros órganos linfoides, lo que sugiere que los linfocitos T intraepiteliales están especializados en la vigilancia epitelial. La sugerencia de que los IEL γ/δ pueden corresponder a un linaje celular nuevo se confirma por la observación de que se detectan en los ratones sometidos a timectomía neonatal. Se originan en la médula ósea y maduran en las criptoplasmas, grupos de células localizadas justo por debajo de los enterocitos. Cada criptoplasma contiene varios cientos de linfocitos T inmaduros con los marcadores de superficie c-kit (CD117, el receptor para SCF) e IL-7R (CD127). Los IEL son positivos a las moléculas de clase II del CMH, pudiendo así actuar como células presentadoras de antígeno. No proliferan en respuesta a antígenos convencionales, y es posible que esta falta de respuesta proliferativa se deba a la ausencia de CD5 y de CD28. Algunos linfocitos T γ/δ muestran actividad contrasupresora y pueden evitar el desarrollo de tolerancia oral en los tejidos linfoides intestinales (v. cap. 17). También pueden regular las respuestas IgA de los linfocitos B. Algunos funcionan como células asesinas naturales (*natural killer*) mientras que otros son linfocitos T citotóxicos que pueden atacar a parásitos en el lumen intestinal. Una propiedad exclusiva de estos linfocitos T γ/δ es que pueden reconocer antígenos directamente sin procesamiento previo. En respuesta, secretan citoquinas tales como interferón- γ (IFN- γ). El interferón puede a su vez estimular a los macrófagos y enterocitos vecinos para que secreten óxido nítrico, que juega un papel protector en la mucosa intestinal.

Los leucocitos globulares representan una subpoblación de linfocitos T γ/δ del gato y la cabra. Contienen grandes gránulos eosinófilos en el citoplasma, pero su núcleo recuerda al de los linfocitos. Su función es desconocida.

Los linfocitos T γ/δ de los rumiantes recirculan constantemente entre las superficies epiteliales, tales como la piel o el epitelio intestinal, y la circulación sanguínea. En la piel de las ovejas se localizan principalmente cerca de la capa basal de la epidermis y en la dermis cerca de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. Son escasos en la piel cubierta por lana, pero abundantes en la piel desnuda y con pelo. Además, se detectan en el epitelio de la lengua, en el esófago, la tráquea y la vejiga de la orina.

MECANISMOS PROTECTORES ADQUIRIDOS

Las superficies corporales están protegidas por mecanismos inmunes, tanto mediados por anticuerpos como por células. Los anticuerpos producidos en las superficies mucosas incluyen IgA, IgM, IgE e IgG. Algunas de estas, especialmente la IgA y posiblemente la IgM, actúan por exclusión inmune (fig. 19-8). Los otros, especialmente la IgE y la IgG, destruyen el antígeno en las superficies tisulares por eliminación inmune.

Exclusión inmune

Inmunoglobulina A

La inmunoglobulina A predomina en las secreciones de las superficies; se encuentra en cantidades significativas en la saliva, el líquido intestinal, en las secreciones nasales y traqueales, las lágrimas, la leche, el calostro, la orina y las secreciones del tracto urogenital (fig. 19-9). La IgA parece haber evolucionado específicamente para proteger las superficies corporales (tabla 19-1). Así, en el cerdo el 90% de las células que secretan inmunoglobulinas en la lámina propia del intestino son IgA^+ .

Los linfocitos Th2 son las células colaboradoras predominantes en los tejidos superficiales. Al ser estimulados, estos linfocitos Th2 secretan citoquinas que inducen la producción preferente de IgA e IgE. El factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) es la citoquina clave para inducir el cambio de isotipo a la producción de IgA (fig. 9-10), mientras que la IL-6 es esencial para la diferenciación terminal de las células plasmáticas productoras de IgA. Otras citoquinas Th2, tales como la IL-4, IL-5 e IL-10, también promueven estos procesos.

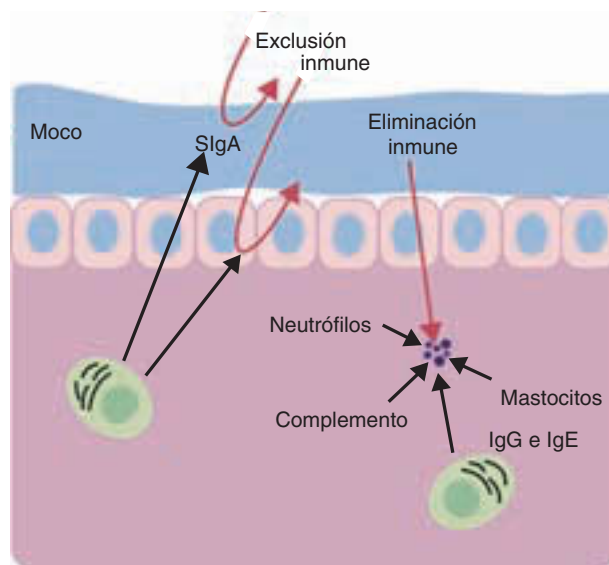


FIGURA 19-8 ■ En las superficies mucosas se emplean dos mecanismos defensivos clave. El más importante es la exclusión inmune, un efecto mediado principalmente por la inmunoglobulina A (IgA). Si los antígenos consiguen acceder a la mucosa se destruyen entonces por procesos mediados por IgG e IgE, mediante eliminación inmune.

El monómero de IgA tiene un peso molecular de unos 160 kDa y se corresponde con la típica molécula de cuatro cadenas en forma de Y (v. cap. 14, fig. 14-6). Generalmente se secreta como dímero o incluso polímero más grande, en el que los monómeros se mantienen unidos por la cadena J. La IgA tiene varios residuos extra de cisteína, mediante los que se establecen puentes disulfuro

que compactan las cadenas y protegen de las proteasas a los enlaces vulnerables.

La IgA es sintetizada y secretada por las células plasmáticas en la submucosa intestinal, especialmente en las regiones de las criptas. La IgA dimérica se combina con un receptor para inmunoglobulinas poliméricas (pIgR) de naturaleza glucoproteica en la superficie basal de los enterocitos (fig. 19-11). Para combinarse, el receptor forma puentes disulfuro con el dominio Cα2 de uno de los monómeros de IgA. El complejo de IgA y pIgR penetra por endocitosis y es transportado activamente por el enterocito. Cuando alcanza la superficie luminal, la vesícula endocítica se fusiona con la membrana plasmática y expone la IgA al lumen intestinal. Los dominios extracelulares del pIgR son escindidos por proteasas, de forma que la IgA con el péptido del receptor todavía unido (IgA secretora) se libera hacia el lumen. El péptido receptor se denomina «componente secretor». La producción, transporte y secreción del componente secretor tiene lugar incluso en ausencia de IgA, de forma que este se detecta en altas concentraciones en las secreciones intestinales.

La IgA no es bactericida y no activa el complemento por la vía clásica. Puede neutralizar virus, así como algunas enzimas víricas y bacterianas, y puede actuar como opsonina y funcionar en algunos sistemas de citotoxici-

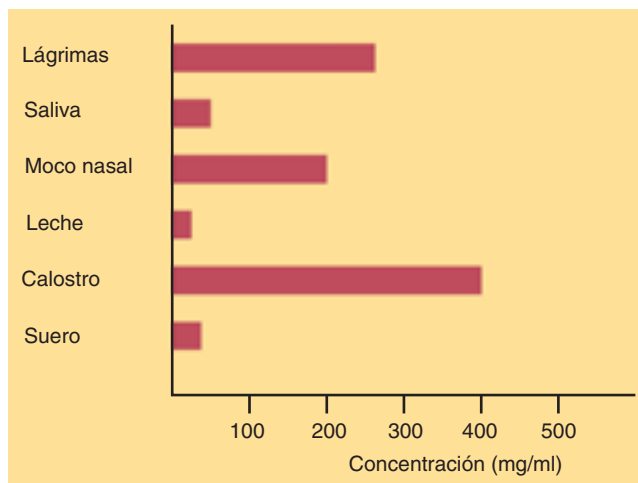


FIGURA 19-9 ■ Niveles de referencia de la inmunoglobulina A (IgA) en los fluidos corporales bovinos. En otras especies, la concentración de IgA en leche y en el calostro pueden ser considerablemente más altas.

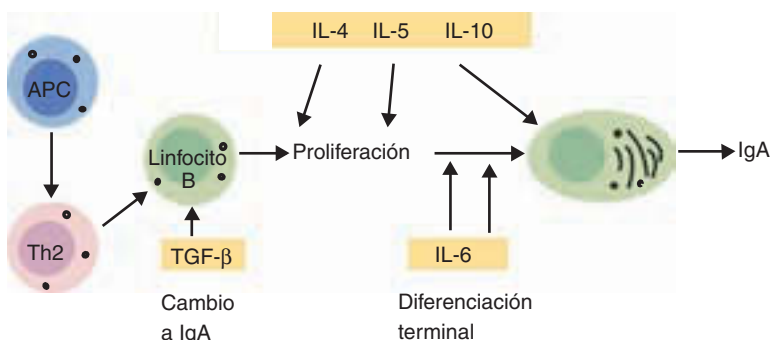


FIGURA 19-10 ■ Control de la producción de inmunoglobulina A (IgA). El factor de crecimiento transformante-β (*TGF-β*) es el principal responsable del cambio de clase de IgM a IgA. La diferenciación terminal de las células plasmáticas productoras de IgA está mediada fundamentalmente por la interleuquina-6 (*IL-6*). Otras citoquinas también son relevantes en el proceso.

Tabla 19-1 Niveles aproximados de IgA en el suero y diferentes secreciones de los animales domésticos

Animal	Secreción (mg/dl)					
	Suero	Calostro	Leche	Moco nasal	Saliva	Lágrimas
Caballo	170	1000	130	160	140	150
Vaca	30	400	10	200	56	260
Oveja	30	400	10	50	90	160
Cerdo	200	1000	500	—	—	—
Perro	100	250	400	—	—	—
Gato	200	100	24	—	54	—
Pollo	50	—	—	—	20	15

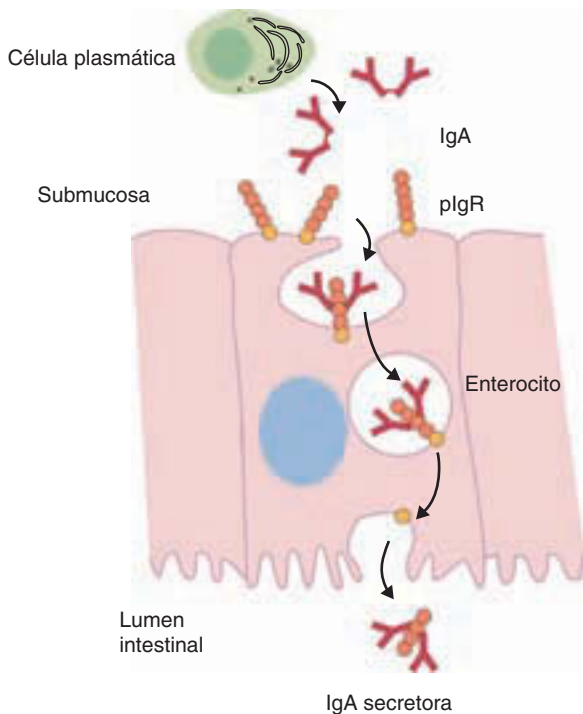


FIGURA 19-11 ■ La inmunoglobulina A (IgA) es secretada por las células plasmáticas de las mucosas y se combina con los receptores (pIgR) en el interior de los enterocitos. La IgA unida penetra en el enterocito y es transportada en vesículas hasta la superficie celular. Una vez en el lumen intestinal, pIgR se escinde de la célula y permanece unido a la IgA. En este estado se denomina «componente secretor» y protege a la IgA de la degradación.

dad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). No obstante, su función más importante es la exclusión inmune, que consigue al impedir la adherencia de bacterias y virus a las superficies epiteliales, por lo que éstos continúan su tránsito por el intestino y se eliminan sin producir daño.

Debido a que la IgA se transporta a través de los enterocitos, también puede actuar dentro de las células (fig. 19-12). De esta forma, la IgA puede unirse a proteínas víricas recién sintetizadas en el interior de las células epiteliales e interrumpir la replicación vírica, evitando que los virus alcancen concentraciones elevadas antes de que se altere la integridad del epitelio. Este constituye un ejemplo único de anticuerpo que actúa a nivel intracelular. La segunda función exclusiva de la IgA intracelular es eliminar antígenos extraños: la IgA puede combinarse con antígenos que han penetrado en la submucosa, uniéndose a la pIgR y se transportan activamente a través de los enterocitos hacia el lumen intestinal. La IgA puede, por tanto, actuar a tres niveles diferentes para excluir a los antígenos extraños: en la submucosa, dentro de los enterocitos y en el lumen intestinal.

En algunas especies, tales como las ratas, los conejos y los pollos, hasta el 75% de la IgA producida en la pared intestinal puede difundir hacia la circulación portal y transportarse hacia el hígado (fig. 19-13). En estas especies, los hepatocitos expresan pIgR. La IgA sanguínea se une así a los hepatocitos y es transportada por su citoplasma para ser liberada en los canalículos biliares. La

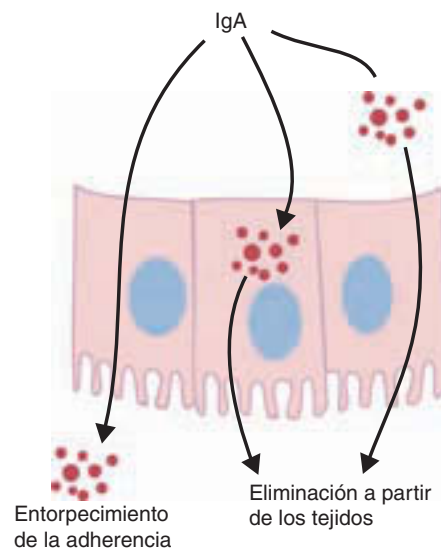


FIGURA 19-12 ■ La inmunoglobulina A (IgA) es excepcional porque puede actuar a tres niveles. Puede unirse a antígeno en el fluido tisular, en los enterocitos, o en el lumen intestinal. El antígeno combinado en los tejidos o en los enterocitos es eliminado hacia el lumen intestinal.

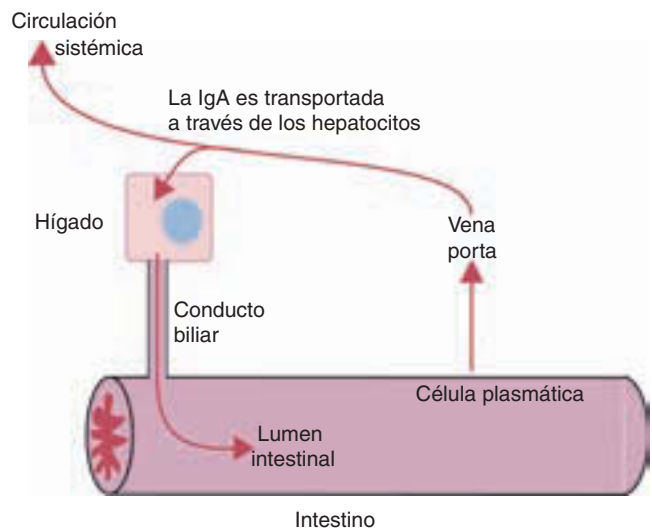


FIGURA 19-13 ■ Parte de la inmunoglobulina A (IgA) en vez de secretarse directamente hacia el intestino, como se muestra en la figura 19-11, puede ser transportada hacia el hígado, donde atraviesa los hepatocitos para alcanzar el conducto biliar. En algunas especies, como la rata, esta representa una ruta muy importante. En otras es mucho menos significativa. Por ejemplo, en los seres humanos solo alrededor del 5% de la IgA alcanza el intestino por esta ruta.

bilis es, por tanto, la ruta principal por la que la IgA alcanza el intestino en estas especies. También es una ruta por la que los antígenos unidos a IgA circulantes se pueden eliminar del organismo. No obstante, es importante señalar que en la mayoría de los mamíferos domésticos (perros, rumiantes y cerdos), menos del 5% de la IgA penetra en la bilis.

La IgA se une a pIgR en los enterocitos y los hepatocitos antes de ser transportada al lumen intestinal o a la bilis. Además, los complejos de IgA-antígeno pueden unirse a monocitos y macrófagos, neutrófilos y eosinófi-

los a través del receptor de baja afinidad $Fc\alpha R1$ (CD89). Cuando las partículas opsonizadas por IgA se combinan con $Fc\alpha R$ en las células fagocíticas pueden iniciar la producción de superóxido, la opsonización, ADCC y la liberación de mediadores de la inflamación. La IgA también se adhiere selectivamente a las células M de las placas de Peyer, que parecen tener receptores para esta inmunoglobulina diferentes de $Fc\alpha R1$, y que transportan a la IgA desde el lumen hacia los tejidos linfoides subyacentes. Así se explica cómo un animal puede ser capaz de desarrollar una respuesta inmune secundaria frente a un antígeno en el intestino, incluso en presencia de IgA.

Inmunoglobulina M

Las inmunoglobulinas más tempranas que se observan en el intestino del recién nacido son de la clase IgM, que también se une a pIgR y se transporta a través del enterocito hacia el lumen. No obstante, debido a su estructura, la SIgM es mucho más susceptible a las proteasas que la SIgA.

Eliminación inmune

Inmunoglobulina E

Debido a que la IgA no activa el complemento, funciona por exclusión inmune. Sin embargo, hay una segunda línea de defensa, denominada eliminación inmune y mediada por la IgE, que destruye el antígeno que penetra la barrera mucosa. Las células que producen IgE se localizan fundamentalmente en las superficies corporales, más que en los nódulos linfáticos o en el bazo. La IgE se une a los mastocitos en las paredes del intestino, en el tracto respiratorio y en la piel. Así, si los microorganismos invasores evaden la IgA y alcanzan los tejidos, se inician las respuestas mediadas por IgE (fig. 19-14). Estas respuestas implican la desgranulación de los mastocitos y la liberación de sus moléculas vasoactivas hacia los tejidos circundantes. Como se describe en el capítulo 2, estas moléculas vasoactivas provocan inflamación aguda, incremento de la permeabilidad de los capilares, y promueven la salida de líquido entre los enterocitos, lo que también produce salida de líquidos que contienen grandes cantidades de IgG.

Este proceso ocurre, por ejemplo, cuando los helmintos parásitos invaden la mucosa intestinal. La IgA tiene poco efecto sobre estos invasores, de forma que no tendrán dificultad en esconderse en las capas superficiales de la mucosa. Sin embargo, cuando los antígenos de los parásitos se exponen a mastocitos sensibilizados, la liberación de moléculas vasoactivas junto con la inflamación local intensa, los cambios en el flujo sanguíneo y la motilidad intestinal pueden ser suficientes para forzar al parásito a desengancharse (un fenómeno conocido como «autocuración») (v. cap. 24).

De esta forma, la IgA y la IgE trabajan conjuntamente. La IgA constituye generalmente la primera línea de defensa y la IgE sirve como sistema de reserva o seguridad. Si la producción de IgA es defectiva, la respuesta de IgE

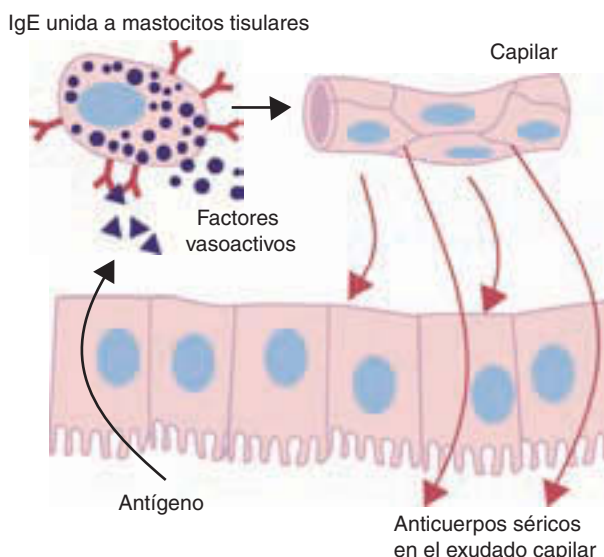


FIGURA 19-14 ■ Respuesta de la inmunoglobulina E (*IgE*) en la pared intestinal. El antígeno alcanza los mastocitos sensibilizados por IgE para producir su desgranulación, liberándose factores vasoactivos. Estos inducen un incremento de la permeabilidad vascular y la exudación de anticuerpos de la clase IgG desde el suero.

puede ser estimulada exageradamente. Por tanto, los niveles de IgA bajos traen como consecuencia la producción incrementada de IgE y en el desarrollo de respuestas alérgicas a los alimentos y a los antígenos inhalados.

Inmunoglobulina G

En los rumiantes (especialmente en los bóvidos) la principal inmunoglobulina secretora en el calostro y en la leche es la IgG1, en vez de la IgA, debido a la transferencia selectiva desde la circulación hacia la glándula mamaria. No obstante, en otras superficies corporales de los rumiantes la IgA permanece como la inmunoglobulina predominante, aunque la IgG1 también está presente en concentraciones elevadas. La IgG2 se transfiere también hacia el intestino y saliva de los rumiantes. La IgG puede tener un papel protector más relevante en el tracto respiratorio que en el intestino, ya que en esa localización es menos susceptible de ser degradada por las proteasas.

INMUNIDAD EN SUPERFICIES ESPECÍFICAS

Inmunidad en el tracto gastrointestinal

La saliva es rica en IgA, que protege la boca contra las infecciones. También se secretan pequeñas cantidades de IgG hacia el surco crevicular entre las encías y la base de los dientes, por lo que podría ser eficaz una vacuna frente a las bacterias que producen las caries. La inmunización de los perros con estos microorganismos reduce la colonización microbiana y evita la formación de sarro y periodontitis.

La barrera mucosa gastrointestinal también es crítica para la defensa de las superficies orgánicas. Las mucinas gastrointestinales son glucoproteínas secretadas hacia el intestino, donde forman un gel mucoso, que funciona como una barrera física que evita el contacto de los enterocitos con los microorganismos patógenos y los productos químicos. También actúa como lubricante, bloquea las agresiones químicas y puede atrapar a los microorganismos patógenos para eliminarlos posteriormente. El recubrimiento mucoso tiene un componente interno y otro externo. La capa interna es rica en defensas y lisozima y contiene pocas bacterias (incluso comensales), al quedar limitada la capacidad de estas de adherirse a las células epiteliales. Muchos patógenos entéricos poseen receptores para las mucinas, y algunos pueden secretar enzimas que las destruyen.

Inmunidad frente a los microorganismos comensales

Un elevadísimo número de bacterias viven en el tracto gastrointestinal. Estas bacterias comensales invaden este nicho pronto tras el nacimiento y dirigen el desarrollo normal del sistema inmune en especies tales como los cerdos y los conejos. Los animales libres de gérmenes son incapaces de desarrollar completamente sus tejidos linfoides intestinales. La microbiota intestinal consta de más de 800 especies bacterianas y alcanzan alrededor de cien billones (10^{14}) de células bacterianas en los seres humanos. Incluyen bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y microorganismos aerobios facultativos y anaerobios. Los animales sanos impiden que estos microorganismos abandonen el intestino y penetren en los tejidos. Sin embargo, tras la muerte invaden inmediatamente el organismo y son la causa principal de la descomposición post mórtem, por lo que es razonable que los animales vivos inviertan un esfuerzo considerable para garantizar que esto no ocurra antes de la muerte.

Las bacterias comensales residen principalmente en el lumen intestinal por encima de la barrera del glucocálix, que les impide el contacto directo con los enterocitos. No obstante, se ha demostrado que las células dendríticas intestinales insertan sus digitaciones en el lumen intestinal, donde captan bacterias comensales. Estas bacterias pueden persistir en las células dendríticas varios días. Las células dendríticas cargadas de bacterias comensales no se desplazan más allá de los nódulos linfáticos mesentéricos, lo que les permite inducir una respuesta de IgA local que impide la penetración de estos comensales en la mucosa. Las células dendríticas cargadas de microorganismos comensales quedan restringidas a la región mucosa y así inducen una respuesta de IgA confinada a esta zona. La respuesta de IgA evita que los microorganismos comensales agrieten la barrera mucosa, mientras que los nódulos linfáticos mesentéricos forman una barrera que evita que estos alcancen el sistema inmune sistémico e induzcan una inflamación perjudicial. Los datos sugieren que las bacterias comensales pueden suprimir activamente las respuestas inflamatorias en la pared intestinal, po-

siblemente al inhibir la activación del factor nuclear kappa-B (NF- κ B) al bloquear la degradación de su inhibidor, I κ B. En los seres humanos una respuesta inmune excesiva frente a esta microbiota es la causa de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII, IBD por sus siglas en inglés) crónica. Es posible que la respuesta local de IgA frente a los antígenos alimentarios sea similar. Por este motivo, hay más actividad inmune en el intestino que en todos los demás tejidos linfoides combinados. Se ha estimado, por ejemplo, que más del 80% de los linfocitos B activados se localizan en el intestino.

Inmunidad frente a los alimentos

Aunque se comprende razonablemente bien cómo se mantiene la respuesta inmune frente a las bacterias comensales, sigue sin conocerse plenamente cómo se regulan las respuestas inmunes frente a los alimentos. Generalmente no se generan respuestas de IgA secretora frente a los antígenos alimentarios. De igual forma, las proteínas solubles del alimento no suelen iniciar respuestas de TLR intensas (a pesar de que los ratones deficientes en TLR4 desarrollan rápidamente alergias). Una posible explicación apunta a que las células T_{reg} juegan un papel transcendental en la tolerancia frente a los antígenos alimentarios.

Se ha estimado que alrededor del 2% de las proteínas alimentarias ingeridas se absorbe como fragmentos peptídicos lo suficientemente grandes como para ser reconocidos por el sistema inmune, aunque una fracción mucho más pequeña (<0,002%) se absorbe intacta. Estas proteínas alcanzan rápidamente la circulación portal, pero muy poca pasa el hígado y penetran en la circulación sistémica. Presumiblemente las células de Kupffer del hígado capturan antígenos alimentarios eficazmente. Los anticuerpos producidos localmente pueden unirse a los antígenos absorbidos y generar complejos inmunes que se eliminan a medida que la sangre pasa por el hígado. Así, si se alimenta a un ternero con un antígeno dietético concreto, tal como proteína de soja, a pesar de absorberse bien inicialmente, el animal pronto comienza a formar anticuerpos de clase IgA frente a ella. Una vez que los anticuerpos se han producido y se desarrolla la exclusión inmune, la cantidad de proteína absorbida disminuye significativamente. Si se introduce una nueva proteína en la dieta, también será absorbida inicialmente hasta que se produzca IgA frente a ella. Por tanto, el papel principal de la IgA puede ser excluir los antígenos alimentarios de la circulación.

El grado hasta el que los animales normales forman anticuerpos frente a las proteínas en su alimentación permanece desconocido. En un estudio se alimentaron gatos con soja y caseína, bien como suspensiones acuosas no procesadas o como componente de latas de alimento para gatos, hallándose que los gatos tenían en el suero niveles elevados de anticuerpos de las clases IgG e IgA frente a ambas proteínas. Por el contrario, no desarrollaron respuestas salivares de IgA detectables frente a los antígenos no procesados, pero sí frente a la caseína de las latas. De ello, se deduce que los gatos pueden res-

ponder intensamente frente a determinados antígenos en sus dietas, especialmente si estos antígenos se presentan en alimentos en lata.

Si una pequeña cantidad de antígeno de la dieta alcanza la circulación general en los adultos, los linfocitos T reguladores pueden evitar que se despliegue una respuesta inmune sistémica y es posible desarrollar tolerancia oral. La tolerancia oral puede implicar tanto supresión celular como anergia clonal, y generalmente se dirige frente a los linfocitos Th1. El factor que determina el mecanismo implicado en esta tolerancia es posiblemente la dosis de antígeno. Las dosis bajas inducen supresión activa; las dosis altas anergia clonal. Para garantizar que la exclusión inmune continúe actuando, la mucosa intestinal es rica en células contrasupresoras (v. cap. 17).

Inmunidad frente a microorganismos patógenos

Los microorganismos patógenos invasivos, tales como *E. coli* o *Salmonella enterica*, pueden atravesar el glucocálix, y o bien adherirse a los enterocitos o bien liberar toxinas dañinas. Pueden penetrar en la mucosa intestinal y acceder a los vasos quilíferos o portales; posteriormente son atrapados en los nódulos linfáticos mesentéricos y en el hígado. Otros microorganismos pueden penetrar en el organismo a través de los tejidos linfoides superficiales. Por ejemplo, el epitelio en la parte inferior de las criptas tonsilares es muy fino (fig. 19-15). Los virus pueden penetrar en el organismo por esta zona y multiplicarse localmente en las tonsilas antes de diseminarse a otras localizaciones.

Los microorganismos patógenos que penetran en la pared intestinal estimulan una respuesta inflamatoria más intensa que los comensales, posiblemente debido a los mecanismos distintos para penetrar en la mucosa y el desarrollo de eliminación inmune más que exclusión inmune. De hecho, la inflamación puede contribuir a que los patógenos penetren al agrietar las barreras tisulares. Los linfocitos T proinflamatorios, tales como los linfocitos

Th17 (v. cap. 17), pueden promover esta reacción. La vacunación oral puede favorecer la protección frente a las enfermedades a las que el animal es susceptible solo durante un corto período de tiempo. Así, la administración a los terneros y cerdos de una dieta con *E. coli* inactivados ha producido varios efectos beneficiosos, reduciendo la incidencia de diarrea, mejorando la conversión de la dieta y la salud general de los animales. La vacuna viva oral frente a la gastroenteritis transmisible puede administrarse también a cerdas gestantes para estimular la respuesta de IgA intestinal y dirigir células productoras de anticuerpos hacia la mama. Esto provoca la aparición de anticuerpos específicos en el calostro y así la protección de los lechones lactantes.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Como se indicó más arriba, la respuesta continua de IgA evita que las bacterias comensales que se desarrollan en el intestino invadan la pared intestinal. La IgA también suprime la inflamación al bloquear la activación de NF- κ B. La inhibición de la inflamación de las mucosas es probablemente debida en parte a la presencia de linfocitos T_{reg} secretores de IL-10. Cuando fallan estos mecanismos de control se puede producir inflamación grave, lo que hace que el intestino sea mucho más susceptible a la lesión inducida por bacterias (cuadro 19-1).

Las IBDs caninas se caracterizan por la persistencia de enfermedad gastrointestinal recurrente por causas no determinadas. La forma más frecuente es la enteritis linfoplasmocitaria. Como su nombre indica, se asocia a una infiltración extensa de la lámina propia del intestino delgado con linfocitos y células plasmáticas. Esta enfermedad se caracteriza por vómitos, diarrea y pérdida de peso crónicos y se asocia con el incremento de linfocitos T y de células plasmáticas IgA⁺ en el intestino delgado.

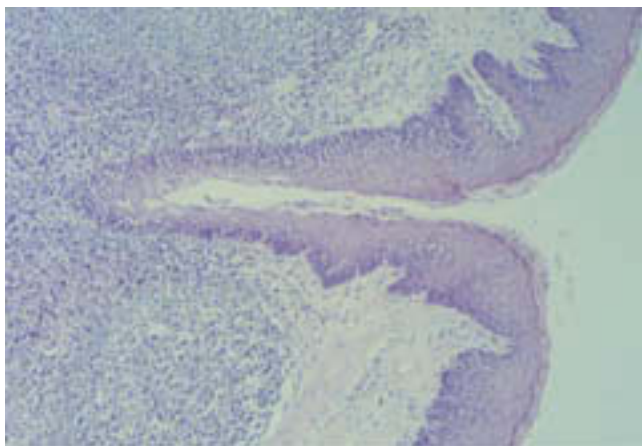


FIGURA 19-15 ■ Sección de la tonsila mostrando una cripta tonsilar. Obsérvese el epitelio fino en la base de la cripta, una ruta fácil de invasión para muchos microorganismos. Aumento original $\times 150$. (Por cortesía del Dr. S. Yamashiro.)

Cuadro 19-1

Cómo suprimir la inflamación intestinal

Las bacterias que pretenden residir pacíficamente en el intestino deben impedir que se desarrolle una respuesta inflamatoria. Uno de estos microorganismos es *Salmonella enterica pullorum*, causante de la pullorosis. Inhibe la inflamación al impedir la activación del factor de transcripción factor nuclear kappa-B (NF- κ B), que se suele encontrar unido a su inhibidor I κ B, de forma que no puede acceder al núcleo y activar a los genes. Cuando I κ B se fosforila, se combina con ubiquitinas y se degrada, libera NF- κ B, que se traslada al núcleo y activa los genes de varias citoquinas y quimioquinas que funcionan como mediadores inflamatorios. *S. enterica pullorum* impide la combinación con ubiquitinas y la degradación de I κ B, por lo que NF- κ B permanece inhibido y los tejidos invadidos por *S. enterica pullorum* no se inflaman. Es posible que esta ruta sea utilizada por otros miembros de la microbiota normal del intestino para evitar la inflamación excesiva en la pared del mismo.

Los linfocitos T son principalmente células CD4⁺ α/β, pero también hay un número incrementado de mastocitos. La porción afectada del intestino delgado muestra un incremento del ARNm de IL-12, IFN-γ, factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) y TGF-β. Una dieta hipoalérgica puede producir una mejora clínica significativa, lo que indica que la enfermedad resulta de una hipersensibilidad alimentaria. También puede responder bien a glucocorticosteroides y al fármaco inmunosupresor azatioprina. Este proceso se ha asociado con una gammapatía monoclonal. La enteritis linfoplasmocitaria también se ha descrito en gatos, caballos y en una vaca.

La colitis ulcerativa histiocítica en perros de raza Bóxer es una forma muy grave de IBD. Las lesiones se caracterizan por la presencia de macrófagos grandes que se tiñen intensamente con ácido periódico de Schiff. Es posible que esta enfermedad se inicie por un agente infeccioso no identificado, ya que recuerda a la enfermedad de Johne. En las lesiones también se detecta un incremento de células plasmáticas IgG⁺, células que expresan clase II del CMH, macrófagos y granulocitos.

La enteropatía inmunoproliferativa de los perros de raza Basenji es una enfermedad heredada autosómica. La enfermedad se caracteriza por hipertrofia de la mucosa gástrica, con infiltración de células linfoides y ulceración. Todo el intestino delgado puede mostrar acortamiento de las vellosidades, elongación de las criptas e infiltración de la mucosa con linfocitos, células plasmáticas y algunos neutrófilos. Los perros muestran un incremento policlonal de IgA sérica. La enfermedad puede controlarse mediante corticosteroides a elevadas dosis.

La enteropatía con pérdida de proteínas en los perros de raza Wheaten Terrier de pelo suave también es una enfermedad heredada. El examen histológico muestra que se trata de una IBD. Aunque el infiltrado predominante es linfoplasmocitario, también suele haber neutrófilos y eosinófilos. La enfermedad puede derivarse de una hipersensibilidad alimentaria, posiblemente al gluten de trigo.

La enteropatía por sensibilidad al gluten del Setter Irlandés es una enfermedad del intestino delgado producida por la exposición al gluten de trigo. Es un proceso autosómico recesivo en el que, como en las enfermedades descritas más arriba, el intestino delgado afectado presenta infiltración linfocitaria y otras células inflamatorias. La mucosa presenta incremento de los linfocitos T CD4⁺ y disminución de los CD8⁺. Los perros afectados también pueden tener los niveles séricos de IgA elevados.

Inmunidad en la glándula mamaria

Presumiblemente, los mecanismos protectores en la glándula mamaria no se encuentran en óptimas condiciones de eficacia en la anomalía biológica que representa la vaca lechera actual. La acción de lavado de la leche evita la invasión de algunos patógenos potenciales, a la vez que la leche en sí misma contiene inhibidores bacterianos (lacteninas) y células fagocíticas. Además, la leche contiene IgA, componente secretor e IgG1. La IgA y el componente secretor están asociados íntimamente

con los glóbulos grasos de la leche. En los animales monogástricos predomina la IgA, mientras que en los rumiantes predomina la IgG1.

La IgA se sintetiza localmente en el tejido mamario, aunque muchas de las células productoras de IgA de la glándula se derivan de precursores procedentes del intestino. Estas células son una fuente de anticuerpos frente a los patógenos intestinales. Por el contrario, la IgG1 se transfiere de forma selectiva por el transporte activo desde el suero utilizando el receptor FcRn en las células epiteliales de la glándula mamaria.

Si el antígeno se inyecta en la glándula mamaria en lactación, tiende a ser rápidamente eliminado de nuevo con la leche. Si se le inyecta en una glándula no en lactación, se desarrolla una respuesta inmune local en la que predominan inmunoglobulinas de las clases IgA e IgG1. Desafortunadamente, dado que hay una eliminación continua de leche, la concentración de inmunoglobulinas en este fluido permanece baja (<100 mg/dl) aunque, a lo largo del tiempo, la cantidad de inmunoglobulinas producidas por la mama puede ser considerable. En la mastitis aguda, la respuesta inflamatoria conduce a la afluencia de células fagocíticas activas, especialmente neutrófilos, y a la exudación de proteínas séricas. Como resultado, los niveles de inmunoglobulinas en la leche mamaria pueden incrementar hasta concentraciones que pueden ejercer una influencia protectora (≈800 mg/dl).

Debido a que la respuesta inmune local en la mama es relativamente ineficaz para evitar la infección, los intentos para vacunar frente a los microorganismos productores de mastitis han resultado generalmente infructuosos. No obstante, algunos progresos recientes han obtenido resultados prometedores. Así, se ha desarrollado una vacuna aparentemente eficaz frente a *Staphylococcus aureus* que estimula la producción de anticuerpos frente a la pseudocápsula. Esta pseudocápsula interfiere con la capacidad de los leucocitos de la leche de fagocitar *S. aureus*. Los anticuerpos inducidos por la vacuna promueven la opsonización y la destrucción de estas bacterias. Una vacuna diseñada para estimular la producción de anticuerpos frente a la toxina α estafilocócica a la vez que frente a la pseudocápsula ha reducido en un 50% la incidencia de mastitis tras la infección inducida. También son prometedores los resultados de la vacuna utilizando el mutante J5 de bacterias coliformes (v. cap. 22). La vacuna, administrada a las vacas en el momento del secado, 30 días después, y en el parto, parece ser altamente efectiva.

El calostro es rico en macrófagos y linfocitos. Estos macrófagos pueden procesar antígeno y cuando se cultivan, el fluido extracelular puede inducir la síntesis de IgA por los linfocitos sanguíneos. Los linfocitos de la leche pueden sobrevivir durante algún tiempo en el intestino y pueden transferir cierto grado de inmunidad al recién nacido (v. cap. 18).

Inmunidad en el tracto urogenital

La inmunoglobulina predominante en el moco cérvico-vaginal es la IgA, mientras que en el útero es la IgG. Las

bacterias, tales como *Campylobacter fetus*, que infectan el tracto genital, son inmovilizadas y aglutinadas por los anticuerpos IgA de la vagina. Si la membrana mucosa se inflama, los anticuerpos de clase IgG del suero también contribuyen a la protección. Las infecciones por *C. fetus* se asocian con la presencia de muchas células mononucleares, así como con reacciones dérmicas retardadas (hipersensibilidad de tipo IV), y es posible que también esté implicada la inmunidad mediada por células en esta resistencia a la infección local. Otros microorganismos similares que producen infección en el cérvix y en la vagina también pueden inducir respuestas inmunes locales, y la presencia de anticuerpos aglutinantes en el moco vaginal puede utilizarse como una prueba diagnóstica para la brucelosis, campilobacteriosis y tricomoniasis (en esta última, la respuesta inmune está fundamentalmente mediada por IgE; v. cap. 24). Los lavados prepuciales de los toros infectados con *C. fetus* pueden contener aglutininas, principalmente de las clase IgG1, con algo de IgM y de IgA. La IgA está presente en pequeñas cantidades en la orina normal, producida principalmente por los tejidos linfoides en las paredes del tracto urinario. No obstante, en los casos de nefritis también pueden detectarse grandes concentraciones de IgG en la orina por la alteración de la barrera glomerular. La proteína surfactante A también es importante en la protección de la vagina frente a la infección.

Inmunidad en el tracto respiratorio

A diferencia del intestino, que está expuesto diariamente a grandes cantidades de material extraño, al tracto respiratorio llegan cantidades muy pequeñas de materiales extraños, generalmente en forma de polvo o aerosoles inhalados. Las partículas grandes son atrapadas generalmente en el tracto respiratorio superior, y solo las más pequeñas penetran hasta el pulmón. De hecho, los pulmones son normalmente estériles. El tracto respiratorio contiene nódulos linfoides en las paredes de los bronquios, así como linfocitos distribuidos difusamente a lo largo de los pulmones y de las paredes de los conductos aéreos (fig. 19-16). La mucosa de la laringe contiene muchas células inmunológicamente activas, incluyendo grandes cantidades de linfocitos T. Las células M pueden asociarse a estos nódulos linfoides, así como a los tejidos linfoides mucosos nasales. La inmunoglobulina sintetizada en estos tejidos es principalmente IgA secretora, especialmente en las regiones superiores del tracto respiratorio. Esta IgA está ligada a la capa mucosa a través del componente secretor y así favorece la eliminación de bacterias adherentes. El pIgR se expresa en pequeñas cantidades en las células epiteliales bronquiales. No obstante, en los bronquiolos y en los alveolos las secreciones contienen una gran cantidad de IgG, cuya concentración es intermedia entre los niveles de la tráquea y los del suero. La IgE también se sintetiza en cantidades insignificantes en los tejidos linfoides del tracto respiratorio superior. Como en otras superficies corporales, la IgA en el tracto respiratorio

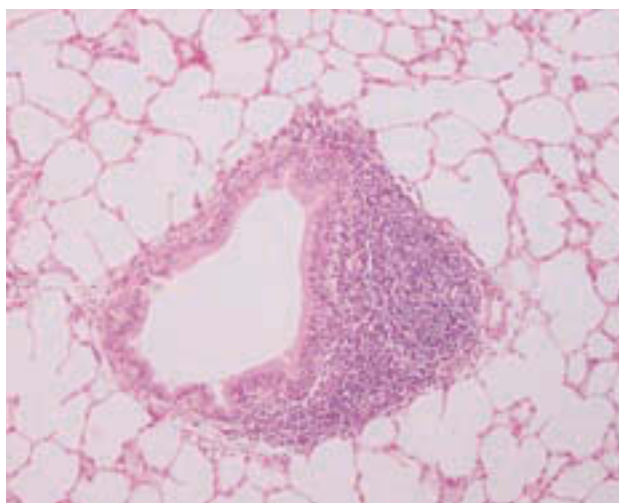


FIGURA 19-16 ■ Folículo linfóide en la bifurcación de un conducto aéreo en una sección de pulmón de ternero. Este tipo de tejido linfóide asociado a los bronquios es un componente clave para las defensas del tracto respiratorio. (De una muestra amablemente cedida por los Drs. N. H. McArthur y L. C. Abbott.)

protege probablemente mediante exclusión inmune, mientras que la IgG y la IgE actúan mediante eliminación inmune (v. fig. 19-14).

La capa mucosa que tapiza los conductos de aire contiene una mezcla compleja de moléculas antimicrobianas, incluyendo lisozima, lactoferrina, proteínas surfactantes y péptidos catiónicos tales como defensinas y catelicidinas. La mayoría de los microorganismos que se enfrentan con esta capa mucosa posiblemente se destruyan rápidamente.

Los surfactantes pulmonares son complejos lipoproteicos de actividad jabonosa que reducen la tensión superficial en los pulmones y hacen que la respiración sea más fácil. También son componentes críticos de las defensas pulmonares, al favorecer la eliminación de los patógenos y regular la inmunidad pulmonar. Hay cuatro surfactantes principales: A, B, C y D. Los surfactantes B y C son extremadamente hidrofóbicos y reducen la tensión superficial en el alveolo, de forma que se establece una pequeña película en la superficie del mismo que evita el colapso pulmonar. Las proteínas surfactantes A y D son colectinas (lectinas que se unen a los carbohidratos, entre otros, los de la pared de los microorganismos). Son opsoninas potentes para la mayoría de las bacterias pulmonares, así como para algunos virus. Estos surfactantes facilitan la fagocitosis, activan a los macrófagos, promueven la quimiotaxis, favorecen el estallido respiratorio y suscitan la producción de citoquinas inflamatorias. También regulan la producción de mediadores inflamatorios por las células inmunes: la SP-A regula la producción de TNF- α , el estallido respiratorio y el NO. Las proteínas surfactantes favorecen la eliminación de células apoptóticas del pulmón. Esto es especialmente importante en la resolución de la inflamación, donde los macrófagos deben eliminar los neutrófilos apoptóticos tan pronto como sea posible. Las proteínas surfactantes también pueden

Tabla 19-2 Composición celular en el líquido del lavado broncoalveolar canino

Células	Porcentaje (rango)
Macrófagos	79,4 (71-87)
Linfocitos	13,5 (7-20)
Eosinófilos	3,6 (0-14)
Mastocitos	2,1 (0-5)
Células epiteliales	0,8 (0-6)
Neutrófilos	0,6 (0-2)
Porcentajes de linfocitos	
Linfocitos T	52,0 (34-69)
CD4 ⁺	21,9 (10-32)
CD8 ⁺	17,8 (6-25)
Cociente CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,3 (0,8-2,4)

Tomado de Vail DM, Mahler PA, Soergel SA: *Am J Vet Res* 56:282-285, 1995.

modular las funciones de las células dendríticas y de los linfocitos T. La SP-A inhibe la maduración de las células dendríticas, al contrario que la SP-D, que favorece la ingestión y presentación de antígeno por las mismas. Tanto la SP-A como la SP-D inhiben la proliferación de los linfocitos T. En cerdos que padecen bronconeumonía aumenta la producción de SP-D en los tejidos afectados, que se expresa en la capa surfactante alveolar y se localiza en la superficie de los macrófagos alveolares así como en el citoplasma de las células dendríticas.

Se pueden extraer muchas células de los conductos aéreos del pulmón mediante lavados con solución salina. En los perros, alrededor del 80% de las células broncoalveolares son macrófagos y el 13% linfocitos, de los que alrededor de la mitad son linfocitos T (tabla 19-2). En los caballos sanos, alrededor del 50% de las células del lavado broncoalveolar son macrófagos, el 40% linfocitos y un 2% neutrófilos. En las ovejas, los linfocitos B representan menos del 10% de la población linfocitaria del pulmón. Los linfocitos T pulmonares pueden producir citoquinas, y los macrófagos alveolares se activan tras la infección con *Listeria monocytogenes*. Por este motivo, las reacciones inmunes mediadas por células se suscitan rápidamente entre las células del tracto respiratorio inferior.

Los pulmones de la mayoría de las especies domésticas (cerdos, caballos, ovejas, cabras, bóvidos y gatos) se diferencian de los de los roedores, seres humanos y perros en que contienen elevados números de macrófagos intravasculares (v. cap. 4). Se ha estimado que estos macrófagos cubren el 16% de la superficie de los capilares pulmonares en los lechones. Como resultado de la presencia de estas células, los pulmones de estas especies pueden eliminar más bacterias de la sangre que el hígado y el bazo. En los cerdos, los macrófagos intravasculares del pulmón son alterados por el virus del síndrome reproductor y respiratorio, por lo que los animales infectados

por el mismo son más proclives a desarrollar neumonía por *S. suis*. Hay un intenso debate sobre si los macrófagos pulmonares son células presentadoras de antígeno eficaces. Hay una densa red de células dendríticas en el epitelio de los conductos aéreos y en los alveolos.

Inmunidad de la piel

La piel es la primera barrera de defensa frente a muchos invasores microbianos, una función que desempeña a la perfección, ya que hay pocas bacterias que puedan penetrar la piel intacta sin ayuda. La piel tiene multitud de defensas innatas, que van desde su propia microbiota hasta la producción de péptidos antimicrobianos potentes. También participa en el sistema de inmunidad adquirida a través de las células de Langerhans, que pueden ingerir antígenos exógenos y presentarlos a linfocitos T colaboradores vecinos. En las especies domésticas, la mayoría de los linfocitos T de la epidermis tienen TCRs γ/δ . En los bóvidos, por ejemplo, el 44% de los linfocitos T de la dermis son γ/δ^+ .

La vitamina D inducida por la luz solar produce la atracción selectiva de una subpoblación de linfocitos T a la piel. Si se inocula un antígeno intradérmicamente, como ocurre cuando una garrapata muerde a un animal, el antígeno es atrapado por las células de Langerhans y se presenta a estos linfocitos T dérmicos, estimulando rápidamente una respuesta inmune efectiva. Una reacción similar tiene lugar cuando se aplican reactivos químicos en la piel. Si la piel se somete a irradiación ultravioleta intensa, las células de Langerhans pueden destruirse, suprimiéndose gran parte de los mecanismos protectores en la piel. Los lavados de piel contienen inmunoglobulinas. Por ejemplo, en los bóvidos, las IgM, IgG1 e IgG2 séricas atraviesan la piel por trasudación, pero la IgA parece sintetizarse localmente.

VACUNACIÓN EN LAS SUPERFICIES MUCOSAS

Cuando se desea vacunar a los animales frente a microorganismos que producen infecciones locales, como en los tractos intestinal o respiratorio, se debe estimular preferentemente la respuesta de IgA. Para conseguirlo, el antígeno debe ser administrado a nivel local, pero desafortunadamente, esto no siempre es fácil. Los antígenos inactivados generalmente no son eficaces a la hora de iniciar una respuesta de IgA, ya que se eliminan inmediatamente en el lavado o por estornudos cuando se aplican a membranas mucosas (una excepción importante es cuando los niveles elevados de antígenos vacunales se incorporan a la dieta). La única forma en que una respuesta de IgA puede inducirse de forma significativa es mediante el empleo de vacunas vivas, ya que los microorganismos vacunales pueden invadir temporalmente las membranas mucosas. La vacuna debe persistir durante suficiente tiempo como para iniciar una respuesta inmune pero sin producir daño significativo. Algunos buenos

ejemplos de dichas vacunas son las del tracto respiratorio frente a la rinotraqueítis bovina o felina. Incluso algunas de estas vacunas pueden producir conjuntivitis o traqueítis pasajera. Otros ejemplos de vacunas orales vivas efectivas incluyen la vacuna frente a la polioencefalomielitis en los lechones (enfermedad de Teschen-Talfan).

La vacunación sistémica frente a estas infecciones superficiales aporta cierto grado de inmunidad, ya que permite transferir pequeñas cantidades de IgG desde el suero hasta la superficie mucosa. De hecho, muchas vacunas disponibles actualmente simplemente estimulan niveles elevados de anticuerpos de la clase IgG en la sangre. Estos son efectivos porque una vez que los microorganismos invasores producen daño tisular e inician una respuesta inflamatoria, el lugar de invasión se inunda por IgG. No obstante, está claro que esta no es una manera efectiva de aportar inmunidad.

Una vez que se ha estimulado la respuesta IgA protectora pueden surgir otras dificultades. Por ejemplo, las respuestas inmunes secundarias algunas veces son difíciles de inducir en las superficies y aunque se administran dosis elevadas de vacuna no se incrementará la intensidad o la duración de la respuesta inmune local. Esto no se debe a un defecto intrínseco, sino que ocurre porque los niveles elevados de IgA pueden bloquear la absorción de antígeno y evitar que alcance a las células presentadoras de antígeno.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Autenrieth IB, Schmidt MA: Bacterial interplay at intestinal mucosal surfaces: implications for vaccine development, *Trends Microbiol* 8:457-464, 2000.
- Barker E, Haverson K, Stokes CR, et al: The larynx as an immunological organ: immunological architecture in the pig as a large animal model, *Clin Exp Immunol* 143:6-14, 2006.
- Barratt MEJ, Twohig BMA, Hall H, Porter P: Hypersensitivity to dietary components in young farm animals: immunisation of calves for IgE antibody responses, *Res Vet Sci* 39:62-65, 1985.
- Bonneville M, Janeway CA, Ito K, et al: Intestinal intraepithelial lymphocytes are a distinct set of $\gamma\delta$ T cells, *Nature* 336:479-481, 1988.
- Brandtzaeg P: Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system, *APMIS* 103:1-19, 1995.
- Cave NJ, Marks SL: Evaluation of the immunogenicity of dietary proteins in cats and the influence of the canning process, *Am J Vet Res* 65:1427-1433, 2004.
- Cossart P, Sansonetti PJ: Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens, *Science* 304:242-248, 2004.
- Craven N, Williams MR: Defences of the bovine mammary gland against infection and prospects for their enhancement, *Vet Immunol Immunopathol* 10:71-127, 1985.
- Hogenesch H, Felsburg PJ: Development and functional characterization of T cell lines from canine Peyer's patches, *Vet Immunol Immunopathol* 23:29-39, 1989.
- Jepson MA, Clark MA: Studying M cells and their role in infection, *Trends Microbiol* 6:359-365, 1998.
- Kacsokovics I: Fc receptors in livestock species, *Vet Immunol Immunopathol* 102:351-362, 2004.
- Lambole F, Rocha B: Immunology. A molecular gut reaction, *Science* 294:1848-1849, 2001.
- Liebler EM, Pohlenz JF, Woode GN: Gut-associated lymphoid tissue in the large intestine of calves. I. Distribution and histology, *Vet Pathol* 25:503-508, 1988.
- Lubick K, Jutila MA: LTA recognition of bovine $\gamma\delta$ T cells involves CD36, *J Leukoc Biol* 79:1268-1270, 2006.
- Macpherson AJ, Uhr T: Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria, *Science* 303:1662-1665, 2004.
- Mantis NJ, Cheung MC, Chintalacheruvu KR, et al: Selective adherence of IgA to murine Peyer's patch M cells: evidence for a novel IgA receptor, *J Immunol* 169:1844-1851, 2002.
- Mazanec MB, Kaetzel CS, Lamm ME, et al: Intracellular neutralization of virus by immunoglobulin A antibodies, *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:6901-6905, 1992.
- Morton HC, Pleass RJ, Storset AK, et al: Cloning and characterization of equine CD89 and identification of the CD89 gene in chimpanzees and rhesus macaques, *Immunology* 115:74-84, 2005.
- Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, et al: Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I κ B- α ubiquitination, *Science* 289:1560-1563, 2000.
- Nickerson SC: Bovine mammary gland: structure and function; relationship to milk production and immunity to mastitis, *Agri-Practice* 15:8-18, 1994.
- Pabst R, Binns RM: The immune system of the respiratory tract in pigs, *Vet Immunol Immunopathol* 43:151-156, 1994.
- Phalipon A, Cardona A, Kraehenbuhl J, et al: Secretory component: a new role in secretory IgA-mediated immune exclusion in vivo, *Immunity* 17:107-115, 2002.
- Pickles K, Pirie RS, Rhind S, et al: Cytological analysis of equine bronchoalveolar fluid. Part 2: comparison of smear and cytocentrifuged preparations, *Equine Vet J* 34:292-296, 2002.
- Ridyard AE, Nuttall TJ, Else RW, et al: Evaluation of Th1, Th2, and immunosuppressive cytokine mRNA expression within the colonic mucosa of dogs with idiopathic lymphocytic-plasmacytic colitis, *Vet Immunol Immunopathol* 86:205-214, 2002.
- Schafer-Somi S, Bar-Schadler S, Aurich JE: Immunoglobulins in nasal secretions of dog puppies from birth to six weeks of age, *Res Vet Sci* 78:143-150, 2005.
- Soerensen CM, Holmskov U, Aalbaek B, et al: Pulmonary infections in swine induce altered porcine surfactant D expression and localization to dendritic cells in bronchial-associated lymphoid tissue, *Immunology* 115:526-532, 2005.
- Solari R, Kraehenbuhl JP: The biosynthesis of secretory component and its role in the transepithelial transport of IgA dimers, *Immunol Today* 6:17-20, 1985.
- Stokes CR, Bailey M, Wilson AD: Immunology of the porcine gastrointestinal tract, *Vet Immunol Immunopathol* 43:143-150, 1994.
- Sugimoto M, Fujikawa A, Womack JE, Sugimoto Y: Evidence that bovine forebrain embryonic zinc finger-like gene influences immune response associated with mastitis resistance, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:6454-6459, 2006.
- van Egmond M, Damen CA, van Spruiel AB, et al: IgA and the IgA Fc receptor, *Trends Immunol* 22:205-211, 2001.
- Weiner HL: Oral tolerance, *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:10762-10765, 1994.
- Wold AE, Dahlgren UIH, Hanson LA, et al: Differences between bacterial and food antigens in mucosal immunogenicity, *Infect Immun* 57:2666-2673, 1989.
- Wright JR: Immunoregulatory functions of surfactant proteins, *Nat Rev Immunol* 5:58-68, 2005.

VACUNAS Y SU PRODUCCIÓN

TIPOS DE PROCEDIMIENTOS DE INMUNIZACIÓN, 255

INMUNIZACIÓN PASIVA, 256

INMUNIZACIÓN ACTIVA, 258

Vacunas vivas e inactivadas, 258

Inactivación, 259

Atenuación, 259

MODERNAS TECNOLOGÍAS EN VACUNAS, 260

Antígenos generados mediante ingeniería genética (categoría I), 260

Microorganismos atenuados genéticamente (categoría II), 262

Microorganismos vivos recombinantes (categoría III), 262

Vacunas de ácidos nucleicos, 264

Estrategias de sensibilización-recuerdo, 265

Péptidos sintéticos, 265

ADYUVANTES, 265

Adyuvantes de liberación prolongada, 266

Adyuvantes particulados, 267

Adyuvantes inmunoestimulantes, 267

Adyuvantes combinados, 268

PUNTOS CLAVE

- La inmunización pasiva empleando anticuerpos preformados por un animal, proporciona una protección inmediata, pero la inmunidad resultante es de corta duración.
- La inmunización activa mediante el empleo de vacunas vivas o muertas genera una inmunidad de desarrollo lento pero de larga duración.
- En general, las vacunas vivas tienden a estimular una respuesta inmune más eficaz que las vacunas que contienen microorganismos inactivados. Sin embargo, las vacunas de microorganismos inactivados suelen ser más seguras.
- Las nuevas técnicas moleculares, como el uso de las vacunas de ADN, pueden permitir el desarrollo de vacunas contra enfermedades frente a las que no se dispone de vacunas convencionales eficaces.
- Los adyuvantes son sustancias añadidas a las vacunas para incrementar su eficacia.

La vacunación es, con mucho, el método más eficaz y rentable para controlar las enfermedades infecciosas en las personas y en los animales. La erradicación mundial de la viruela, la eliminación de la peste porcina clásica y de la brucelosis en muchos países, así como el control de enfermedades como la fiebre aftosa, el moquillo canino, la pseudorabia y la peste bovina no podrían haber sido posibles sin el empleo de vacunas eficaces. La tecnología de las vacunas continúa avanzando rápidamente, especialmente mediante el uso de las

modernas técnicas moleculares, así como por el mejor conocimiento de los mecanismos inmunes y de las maneras de optimizar las respuestas inmunes para lograr la máxima protección.

TIPOS DE PROCEDIMIENTOS DE INMUNIZACIÓN

Hay dos métodos básicos por los que cualquier animal puede ser inmunizado frente a una enfermedad infecciosa (fig. 20-1): inmunización pasiva y activa. Los procedimientos de inmunización pasiva producen una inmunidad temporal mediante la transferencia de anticuerpos de un animal resistente a uno susceptible. Esta transferencia pasiva de anticuerpos proporciona una protección inmediata, pero a medida que son catabolizados, esta inmunidad decae y con el tiempo, el receptor vuelve a ser susceptible.

La inmunización activa, por el contrario, implica la administración del antígeno a un animal, de manera que este responda desarrollando una respuesta inmune. La reinmunización o la exposición a la infección del mismo animal ocasionará una segunda respuesta inmune y una inmunidad mucho mayor. La desventaja de la inmunización activa es que, al igual que ocurre con todas las respuestas inmunes adquiridas, la protección no se adquiere inmediatamente. Sin embargo, una vez establecida, la inmunidad dura más tiempo y puede ser estimulada de nuevo (fig. 20-2).

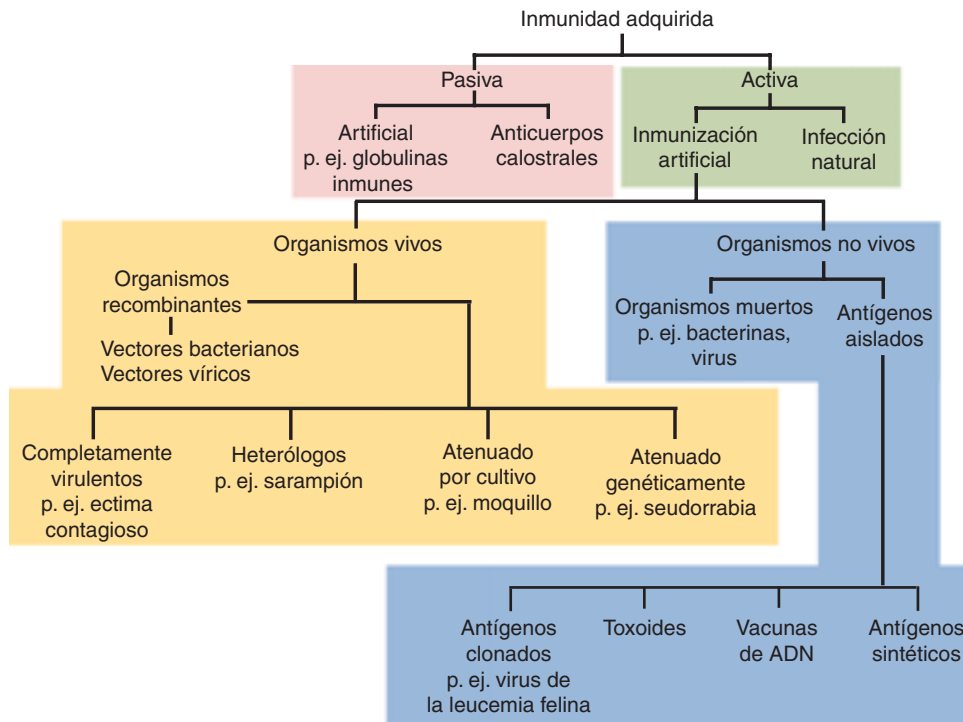


FIGURA 20-1 ■ Clasificación de los diferentes tipos de inmunidad adquirida y de los métodos empleados para inducir protección.

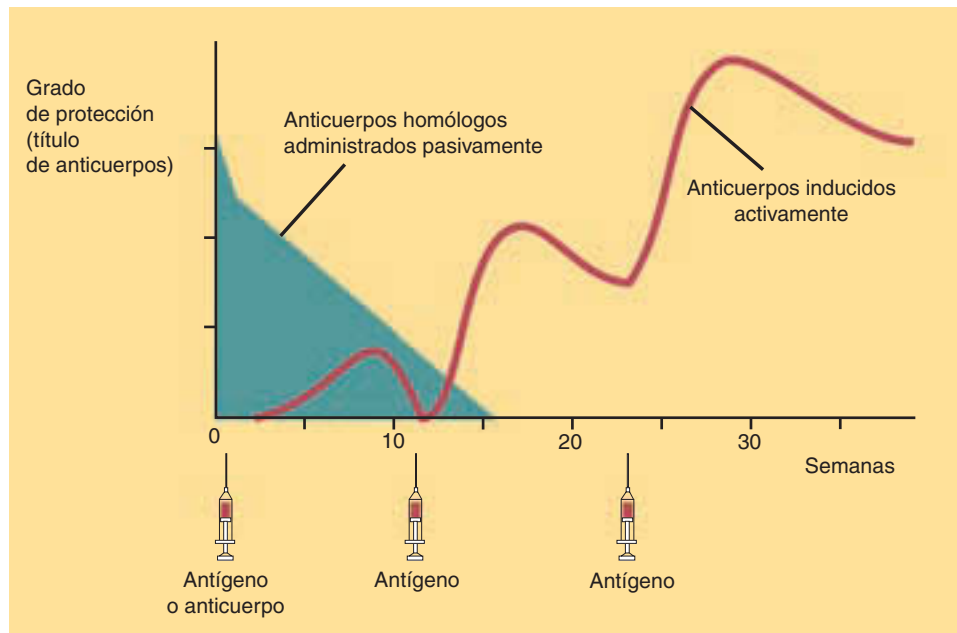


FIGURA 20-2 ■ Niveles de anticuerpos séricos (y, por tanto, el grado de protección) conferidos por métodos activos y pasivos de inmunización.

■ INMUNIZACIÓN PASIVA

La inmunización pasiva requiere que los anticuerpos sean producidos en un animal donante mediante inmunización activa, y que esos anticuerpos se administren a los animales susceptibles para conferirles una protección inmediata. El suero que contiene estos anticuerpos

(antisuero) se puede producir frente a una amplia variedad de patógenos. Por ejemplo, se puede producir en bovinos contra el carbunco bacteriano (ántrax), en perros frente al moquillo, en gatos contra la panleucopenia, y en los seres humanos frente al sarampión. Son más eficaces en la protección de los animales frente a microorganismos toxicogénicos como *Clostridium teta-*

ni o *Clostridium perfringens*, utilizando antisueros producidos en caballos. Los antisueros generados de este modo se denominan inmunoglobulinas, y se producen normalmente en caballos jóvenes mediante una serie de inyecciones inmunizantes. Las toxinas de los clostridios son proteínas que pueden ser desnaturalizadas, eliminando su toxicidad mediante un tratamiento con formaldehído, denominándose entonces toxoides. Para preparar estas antitoxinas, los caballos donantes se inoculan primero con toxoides, pero una vez que se producen los anticuerpos, las siguientes inyecciones pueden contener toxinas purificadas. Las respuestas de los caballos son monitorizadas, y cuando sus niveles de anticuerpos son suficientemente altos, se someten a sangrado. Los sangrados se realizan a intervalos hasta que los niveles de anticuerpos caen, y entonces los animales son estimulados de nuevo con el antígeno. El plasma se separa de la sangre, y la fracción de globulinas que contiene los anticuerpos se concentra, se titula y se dispensa.

Para estandarizar la potencia de las diferentes inmunoglobulinas, se debe hacer una comparación con un estándar biológico internacional. En el caso de la inmunoglobulina tetánica, la dosis de la inmunoglobulina a valorar necesaria para proteger a los cobayas frente a una cantidad fijada de toxina tetánica se compara con la dosis del preparado estándar de inmunoglobulina necesaria para conseguir el mismo efecto. El estándar internacional de inmunoglobulina tetánica es una cantidad guardada en el Instituto Estatal de Sueros en Copenhague. Una unidad internacional (UI) de inmunoglobulina tetánica es la actividad específica neutralizante contenida en 0,03384 mg del estándar internacional. La unidad estándar estadounidense (AU) es el doble de la unidad internacional.

La inmunoglobulina tetánica se administra a los animales que requieren protección inmediata contra el tétanos. Al menos se deben aplicar 1.500 UI de inmunoglobulina a los caballos y bóvidos; 500 UI a los terneros, ovejas, cabras y cerdos; y 250 UI a los perros. La cantidad exacta varía según la extensión del daño tisular, el grado de contaminación de la herida y el tiempo transcurrido tras la lesión. La inmunoglobulina tetánica es de poca utilidad una vez que la toxina se ha unido a su receptor específico y aparecen los signos clínicos.

Aunque las inmunoglobulinas proporcionan una protección inmediata, se han asociado algunos problemas a su utilización. Por ejemplo, cuando una inmunoglobulina tetánica de caballo se administra a caballos, persistirá por un tiempo relativamente prolongado, y solo desaparece por el catabolismo. Sin embargo, cuando se administra a una vaca o a un perro, las proteínas equinas se percibirán como extrañas, estimulando una respuesta inmune, y son eliminadas rápidamente (fig. 20-3). Para reducir la antigenicidad, las inmunoglobulinas se tratan normalmente con pepsina para destruir la fracción Fc, dejando intacta solo la porción de la molécula necesaria para la neutralización de la toxina: el fragmento F(ab)₂.

Si los anticuerpos equinos circulantes todavía están presentes cuando el animal receptor desarrolla una

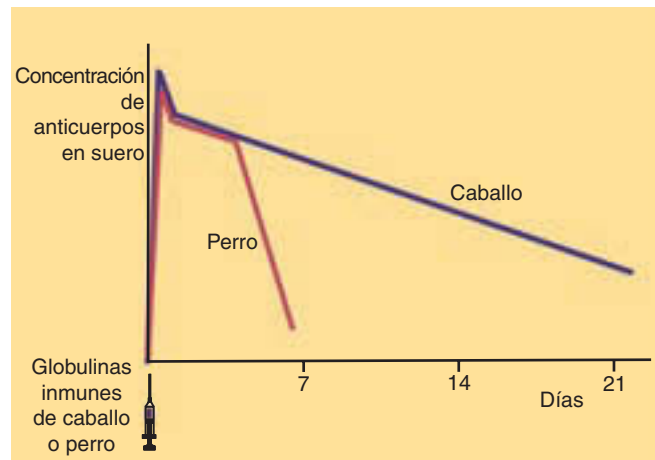


FIGURA 20-3 ■ Destino de las inmunoglobulinas inmunes administradas pasivamente cuando se administran a una especie homóloga (caballo) o a una especie heteróloga (perro).

Cuadro 20-1

Hepatitis sérica en caballos

En raras ocasiones los caballos pueden desarrollar necrosis hepática aguda entre 30 y 70 días tras la administración de plasma de caballo, inmunoglobulinas equinas contra el tétanos, carbunco bacteridiano (ántrax), paperas, influenza y encefalitis equina. También ha ocurrido tras la inmunización activa frente a la encefalitis equina y la rinoneumonitis, en que las vacunas se prepararon utilizando células fetales equinas. Ciertas mezclas de suero o un único lote de vacuna se pueden asociar con una alta incidencia de la enfermedad. Su etiología, mecanismo de transmisión y patogenia son desconocidos. Se han descrito casos esporádicos en animales no tratados que convivían con animales afectados, sugiriendo que un virus puede transmitir la enfermedad. Sin embargo, la transmisión experimental y los estudios serológicos no han podido determinar el agente causal. La enfermedad es grave, con una mortalidad que varía entre el 53 y el 88%. Los signos clínicos incluyen anorexia, ictericia, sudoración excesiva y anomalías neurológicas. Los análisis confirman un grave daño hepático con altos niveles de las enzimas hepáticas, amoniaco y bilirrubina.

respuesta inmune, los complejos inmunes formados pueden causar una reacción de hipersensibilidad de tipo III, denominada enfermedad del suero (v. cap. 27). Si se administran dosis repetidas de inmunoglobulina equina a una animal de otra especie, puede provocar la producción de inmunoglobulina E (IgE) y anafilaxia (v. cap. 25). Finalmente, la presencia de altos niveles de anticuerpos equinos circulantes puede interferir con la inmunización activa frente al mismo antígeno, de forma similar a lo que ocurre con los animales recién nacidos protegidos por los anticuerpos maternos (cuadro 20-1).

Los anticuerpos monoclonales son otra fuente de protección pasiva para los animales. No obstante, al ser producidos principalmente por hibridomas ratón-ratón, son inmunoglobulinas de ratón, y estimulan una respuesta inmune cuando se administran en animales de otras especies. Sin embargo, los anticuerpos monoclonales de ratón contra los antígenos K99 de *Escherichia coli* se pueden administrar oralmente a terneros para protegerlos de la diarrea causada por este microorganismo. Se ha empleado con éxito un anticuerpo monoclonal para las células de linfoma en el tratamiento de perros con este tumor. Ahora que se han desarrollado métodos para producir anticuerpos monoclonales a partir de células de animales domésticos (xenohibridomas; v. cap. 13), es probable que estos también tengan su utilidad para el control de las enfermedades infecciosas.

INMUNIZACIÓN ACTIVA

La inmunización activa presenta varias ventajas en comparación con la inmunización pasiva, incluyendo el prolongado período de protección y la memoria, y la estimulación de esta respuesta protectora mediante repetidas inyecciones del antígeno o por exposición a la infección. Por tanto, una vacuna ideal para la inmunización activa debería inducir una inmunidad fuerte y prolongada. Esta inmunidad debería conferirse tanto al animal inmunizado como al feto, en el caso de gestación, y la vacuna debería estar libre de efectos secundarios adversos. La vacuna ideal debería ser barata, estable y adaptable a la vacunación en masa, y debería estimular una respuesta inmune distinguible de la resultante de una infección natural, la inmunización y la erradicación simultáneas.

Además de los requisitos expuestos, una vacuna eficaz debe tener otras propiedades fundamentales: primera, el antígeno debe ser liberado eficientemente, de manera que las células presentadoras de antígeno puedan procesarlo y secretar las citoquinas apropiadas; segunda, se deben estimular tanto los linfocitos B como los linfocitos T, de manera que se genere un gran número de células de memoria; tercera, se deben estimular los linfocitos T colaboradores y efectores frente a varios epitopos de la vacuna, de manera que se minimicen las variaciones individuales en el polimorfismo de las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y en las propiedades del epitopo; finalmente, el antígeno debe ser capaz de estimular a las células de memoria de tal forma que la protección dure tanto como sea posible.

Vacunas vivas e inactivadas

Por desgracia, dos de los requisitos de una vacuna ideal (la alta antigenicidad y la ausencia de efectos secundarios adversos), a menudo son incompatibles. Las vacunas vivas modificadas infectan a las células del hospedador, que sufren la replicación vírica, procesando los antígenos endógenos. De esta manera, los virus vivos estimulan una respuesta Th1 dominada por los linfocitos

citotóxicos CD8⁺. La replicación vírica puede ser peligrosa, porque los virus vacunales pueden causar la enfermedad o una infección persistente (llamada virulencia residual). Por el contrario, los organismos inactivados actúan como antígenos endógenos y normalmente estimulan respuestas dominadas por los linfocitos CD4⁺ del tipo Th2. Esta puede no ser la respuesta más apropiada para algunos microorganismos, pero es más segura. También parece que las células dendríticas responden de manera diferente a las bacterias vivas e inactivadas. Los microorganismos vivos (p. ej., *Salmonella*) inducen una mayor regulación positiva de CD40, CD86, interleuquina-6 (IL-6), IL-12 y el factor estimulador de colonias de granulocito-macrófago, a la que inducen los organismos inactivados, lo cual sugiere que las células dendríticas siguen diferentes rutas de maduración tras la exposición a bacterias vivas o inactivadas.

Las ventajas y desventajas prácticas de las vacunas que contienen organismos vivos o inactivados se reflejan bien en las vacunas disponibles frente a *Brucella abortus* en el ganado bovino. *B. abortus* produce abortos en los bóvidos, y la vacunación se ha empleado históricamente para controlar la enfermedad. Las infecciones por *Brucella* se controlan mejor mediante una respuesta inmune mediada por células, siendo necesaria una vacuna integrada por una cepa avirulenta viva de *B. abortus*. Las antiguas vacunas de *Brucella*, especialmente la vacuna formada por la cepa 19, generaban una inmunidad que duraba toda la vida de las vacas, impidiendo los abortos. Por desgracia, esta vacuna de la cepa 19 también causaba reacciones sistémicas: tumefacción en el lugar de inyección, fiebre alta, anorexia, apatía, y un descenso en la producción de leche. La cepa 19 podía causar abortos en vacas gestantes, orquitis en los toros, y fiebre ondulante en los seres humanos. Para erradicar la brucelosis se emplean tradicionalmente pruebas serológicas para identificar a los animales infectados, y la cepa 19 generaba una respuesta de anticuerpos difícil de distinguir de una infección natural.

Debido a los inconvenientes asociados con el empleo de la cepa 19, se han hecho considerables esfuerzos para encontrar una alternativa mejor. Desgraciadamente, las vacunas inactivadas (cepa 45/20) protegían a los bóvidos durante menos de un año. Más recientemente, se ha empleado en Estados Unidos una cepa viva atenuada de *B. abortus*, denominada RB-51, y que consiste en un mutante rugoso que no produce el antígeno lipopolisacárido O. Como resultado, genera una fuerte respuesta Th1 pero, a diferencia de la cepa 19, no induce resultados falsos positivos cuando se usan las pruebas de diagnóstico estándar, como la aglutinación rápida, la fijación del complemento o la aglutinación en tubo, por lo que es posible distinguir entre los animales vacunados e infectados. RB-51 es menos patógena para el ganado bovino que la cepa 19 y no se disemina por las secreciones nasales, la saliva o la orina. RB-51 no causa abortos en las vacas gestantes, pero puede causar enfermedad en las personas expuestas accidentalmente y, debido a que no estimula la producción de anticuerpos, es más difícil de diagnosticar.

Cuadro 20-2

Ventajas relativas de las vacunas vivas y muertas

Vacunas vivas

- Se requiere menor número de dosis.
- Los adyuvantes no son necesarios.
- Menos probabilidades de hipersensibilidad.
- Inducción del interferón.
- Relativamente baratas.
- Se necesitan dosis menores.
- Se pueden aplicar por una ruta natural.
- Estimulan las respuestas humoral y celular.
- Mayor duración de la protección.

Vacunas inactivadas

- Estables durante el almacenamiento.
- Poca probabilidad de causar enfermedad debida a virulencia residual.
- No se replican en el receptor.
- Pocas probabilidades de contener microorganismos vivos contaminantes.
- No se diseminan a otros animales.
- Seguridad en pacientes inmunodeficientes.
- Más fáciles de almacenar.
- Menor coste de desarrollo.
- Sin riesgo de reversión.

Las ventajas de las vacunas que contienen bacterias inactivadas, como la 45/20 de *Brucella*, son su seguridad en lo que respecta a la virulencia residual, y que son de fácil almacenamiento, ya que los microorganismos están muertos (cuadro 20-2). Estas ventajas de las vacunas inactivadas corresponden a los inconvenientes de las vacunas vivas, como las de las cepas 19 o RB-51: algunas vacunas vivas pueden mantener virulencia residual, no solo para el animal para el que se ha fabricado la vacuna, sino también para otros animales. Pueden revertir a un tipo totalmente virulento o diseminarse a animales no vacunados. Así, algunas cepas vacunales del virus del síndrome respiratorio y reproductor porcino se pueden transmitir a los cerdos no vacunados, causando infecciones persistentes y enfermedad. Las vacunas vivas siempre conllevan el riesgo de contaminación con organismos no deseados; por ejemplo, se ha seguido la pista de brotes de reticuloendoteliosis en pollos en Japón y Australia, llevando a vacunas frente a la enfermedad de Marek contaminadas. Un brote importante de leucosis bovina en Australia se originó por la contaminación de un lote de vacuna frente a la babesiosis que contenía sangre fetal completa. Han sucedido brotes de abortos, y la muerte en perras gestantes que habían recibido una vacuna de parvovirus contaminada con virus de la lengua azul. Los micoplasmas también pueden estar presentes en algunas vacunas, y el *scrapie* también se ha diseminado en vacunas de micoplasmas. Finalmente, las vacunas que contienen organismos vivos atenuados requieren un gran cuidado en su preparación, almacenamiento y manipulación, para evitar la inactivación de los microorganismos. Así, mantener la cadena del frío puede representar del 20 al 80% del coste de una vacuna en los trópicos.

Los inconvenientes de las vacunas inactivadas son paralelos a las ventajas de las vacunas vivas. Así, el uso de

adyuvantes para mejorar la antigenicidad puede causar una inflamación grave o una toxicidad sistémica, mientras que las dosis altas o múltiples de un antígeno aumentan el riesgo de ocasionar reacciones de hipersensibilidad, y también incrementan los costes. En general, las vacunas que contienen microorganismos vivos tienden a inducir una inmunidad más fuerte y de tipo Th1, respecto a las vacunas formadas por microorganismos inactivados. Una razón para este hecho es que las vacunas de virus vivos pueden invadir las células del hospedador e inducir la producción del interferón, de manera que confieren una protección rápida en los animales susceptibles. Las vacunas inactivadas estimulan más bien una respuesta de tipo Th2. Para muchos microorganismos, especialmente en el caso de virus, la respuesta Th1 sería más apropiada.

Inactivación

La antigenicidad de los microorganismos inactivados para su empleo como vacuna debe permanecer lo más similar posible a los organismos vivos. Por tanto, los métodos de inactivación poco refinados que ocasionan cambios significativos en la estructura antigénica como resultado de la desnaturalización proteica, normalmente no son satisfactorios. Si se emplean productos químicos, estos no deben alterar a los antígenos responsables de estimular una inmunidad protectora. Uno de estos productos químicos es el formaldehído, que forma enlaces cruzados en las proteínas y en los ácidos nucleicos, y les confiere rigidez estructural. Las proteínas también pueden ser desnaturalizadas ligeramente por tratamientos con acetona o alcohol. Los agentes alquilantes que forman enlaces cruzados en las cadenas de los ácidos nucleicos también pueden emplearse para inactivar microorganismos, ya que mantienen las proteínas de superficie de los mismos intactas, no interfiriendo con su antigenicidad. Ejemplos de agentes alquilantes son el óxido de etileno, la etilenimina, la acetiletlenimina y la β -propiolactona, todos los cuales se han empleado en vacunas veterinarias. Muchas vacunas eficaces que contienen bacterias inactivadas (bacterinas) o toxinas inactivadas (toxoides) se pueden fabricar de una manera relativamente simple utilizando estos agentes. Algunas bacterias pueden contener mezclas de estos componentes. Por ejemplo, algunas vacunas frente a *Mannheimia hemolytica* contienen bacterias inactivadas y leucotoxina bacteriana inactivada.

Atenuación

Los microorganismos vivos virulentos no se pueden utilizar normalmente en las vacunas, debiendo reducirse su virulencia, de manera que, aunque sigan vivos, no puedan producir la enfermedad. El proceso de reducción de la virulencia se denomina atenuación. El nivel de atenuación es crítico para el éxito de la vacuna, ya que una atenuación escasa mantendrá una virulencia residual en el organismo y la capacidad de producir enfermedad, y un exceso en la atenuación generará una vacuna ineficaz. Los métodos tradicionales de atenuación eran empíricos, y se

sabía poco de los cambios inducidos por ellos. Normalmente implicaban la adaptación de los organismos a crecer en condiciones inusuales, de manera que perdían la adaptación a su hospedador habitual. Por ejemplo, la cepa de *Mycobacterium bovis* llamada bacilo de Calmette-Guérin (BCG) se volvió avirulenta mediante su cultivo durante trece años en un medio saturado con bilis. La cepa de *Bacillus anthracis* utilizada habitualmente en las vacunas se atenuó mediante su cultivo en agar con suero al 50% en una atmósfera rica en CO₂, de manera que perdió su capacidad para formar cápsula. La cepa vacunal 19 de *B. abortus* se cultivó en condiciones de escasez de nutrientes. Desgraciadamente, la estabilidad genética no siempre se puede garantizar en estas cepas atenuadas, ya que siempre puede ocurrir una mutación y los organismos vacunales pueden volver a desarrollar virulencia.

Un método más eficaz para transformar una bacteria en avirulenta es mediante la manipulación genética. Por ejemplo, hay disponible una vacuna viva modificada que contiene *M. hemolytica* y *Pasteurella multocida* estreptomicina-dependientes. Estos mutantes dependen de la presencia de estreptomicina para su crecimiento, por lo que cuando son administradas a un animal, la ausencia de estreptomicina ocasionará la muerte de las bacterias con el tiempo, pero no antes de que hayan estimulado una respuesta inmune protectora.

Los virus han sido atenuados tradicionalmente por crecimiento en células o especies a los que no están adaptados de forma natural. Por ejemplo, el virus de la peste bovina, que normalmente es un patógeno para el ganado bovino, primero fue atenuado por crecimiento en conejos. Con el tiempo se desarrolló una vacuna del virus adaptado a cultivo celular y desprovisto de virulencia residual. Ejemplos similares son la adaptación del virus de la peste equina africana al ratón, y del virus del moquillo canino a los hurones. Los virus de mamíferos también pueden ser atenuados mediante su cultivo en huevos. Por ejemplo, la cepa Flury de virus rábico se atenuó mediante pases prolongados en huevos, perdiendo su virulencia para los perros y los gatos.

El método más empleado para la atenuación vírica ha sido el del crecimiento prolongado en cultivo tisular. Es habitual cultivar células de las especies que van a ser vacunadas para reducir los efectos secundarios resultantes de la administración de tejidos extraños. En estos casos, la atenuación del virus se lleva a cabo mediante el cultivo del microorganismo en células a las cuales no está adaptado. Por ejemplo, el virus virulento del moquillo canino ataca preferentemente a las células linfoides, por lo que, con fines vacunales, el virus se cultiva repetidamente en células de riñón canino, ocasionando así la pérdida de su virulencia.

En lugar de emplear microorganismos atenuados artificialmente, algunas vacunas utilizan microorganismos relacionados antigénicamente y adaptados naturalmente a otra especie. Por ejemplo, el virus del sarampión se ha utilizado para proteger a los perros frente al moquillo, y el virus de la diarrea vírica bovina puede proteger a los cerdos de la peste porcina clásica (v. cap. 18, cuadro 18-2).

En ciertas circunstancias es posible utilizar microorganismos completamente virulentos para la inmunización, tal y como hacían los chinos para la viruela. La vacunación frente al ectima contagioso de las ovejas es un ejemplo de este caso. El ectima contagioso es una enfermedad vírica de los corderos que causa la formación masiva de costras alrededor de la boca, impidiendo su alimentación y dificultando el desarrollo de los animales. La enfermedad tiene pocos efectos sistémicos, y los corderos se recuperan completamente al cabo de unas pocas semanas, resultando inmunes a la enfermedad a partir de entonces. Es normal vacunar a los corderos frotándoles material seco proveniente de lesiones infectadas en raspados que se hacen en la parte interna del muslo. La infección local en este sitio no tiene efectos indeseables y los corderos adquieren una inmunidad sólida. Como los animales vacunados pueden diseminar la enfermedad, deben ser separados de los animales no vacunados durante unas cuantas semanas.

MODERNAS TECNOLOGÍAS EN VACUNAS

Aunque tanto las vacunas inactivadas como las vacunas vivas modificadas han sido de gran utilidad para el control de muchas enfermedades infecciosas, siempre hay una necesidad de hacerlas más eficaces, baratas y seguras (fig. 20-4). El empleo de las modernas técnicas moleculares puede producir nuevas y mejoradas vacunas. El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) clasifica estas vacunas en tres categorías (tabla 20-1).

Antígenos generados mediante ingeniería genética (categoría I)

Las técnicas de ingeniería genética se pueden utilizar para producir grandes cantidades de antígeno purificado. En este proceso, primero se aísla el ADN que codifica el antígeno de interés. Este ADN se inserta en una bacteria, levadura u otra célula, donde se expresa el antígeno

Tabla 20-1 Clasificación del USDA de los productos biológicos veterinarios obtenidos mediante ingeniería genética

Categoría	Descripción
I	Vacunas que contienen microorganismos recombinantes inactivados o antígenos purificados derivados de microorganismos recombinantes
II	Vacunas que contienen microorganismos vivos con delecciones génicas o genes marcadores heterólogos
III	Vacunas que contienen vectores de expresión vivos que expresan genes heterólogos para antígenos inmunizantes u otros estimulantes

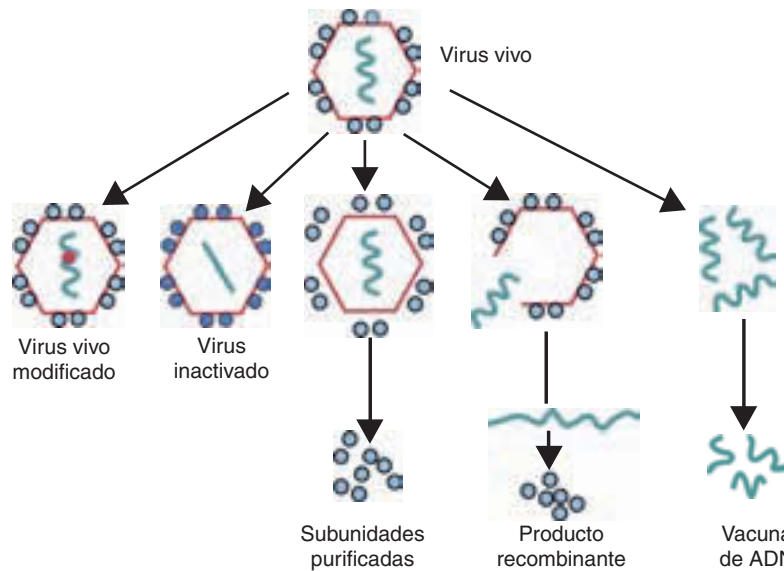


FIGURA 20-4 ■ Diagrama esquemático que muestra algunas de las diferentes maneras en las que se pueden tratar un virus y sus antígenos para producir una vacuna.

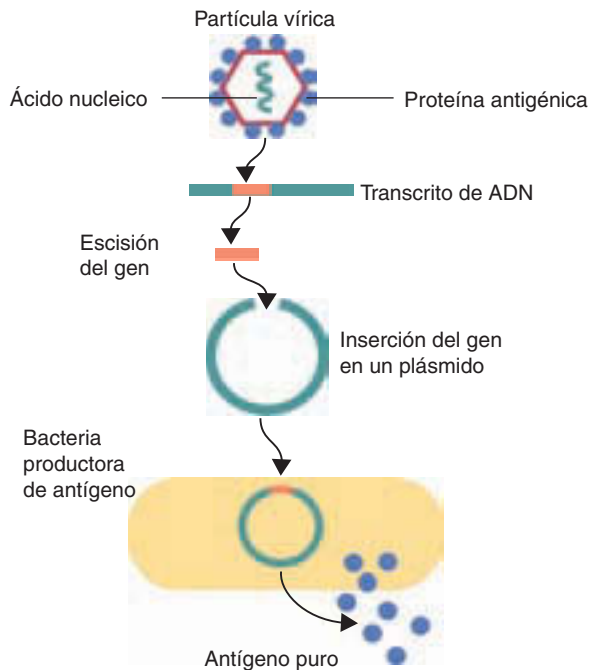


FIGURA 20-5 ■ Producción de una proteína recombinante vírica para su uso en una vacuna. El gen que codifica el antígeno vírico de interés es clonado en otro microorganismo, en este caso una bacteria, y expresado y producido en grandes cantidades.

gen de la VP1, y se insertó en un plásmido, el cual se introdujo en *E. coli*, cultivándose esta bacteria. Las bacterias recombinantes sintetizaron grandes cantidades de VP1 que fueron recogidas, purificadas e incorporadas en una vacuna. El proceso es altamente eficiente, ya que se pueden obtener 4×10^7 dosis de vacuna de la fiebre aftosa a partir de un cultivo de 10 litros de *E. coli* a una concentración de 10^{12} microorganismos por ml. Desgraciadamente, la inmunidad generada es inferior a la inducida por el virus inactivado y requiere una dosis 1.000 veces mayor para inducir una protección comparable.

La primera vacuna recombinante de categoría I disponible comercialmente se fabricó frente al virus de la leucemia felina (FeLV). La principal proteína de la envoltura de FeLV, gp70, es el antígeno responsable de la inducción de una respuesta inmune protectora en gatos. Para la elaboración de la vacuna se aisló el gen que codifica gp70 (una glucoproteína de 70 kDa), junto con una pequeña porción de una proteína ligada llamada p15e (una proteína de 15 kDa de la envoltura), y se insertó en *E. coli*, que sintetizó entonces grandes cantidades de p70. Esta p70 recombinante no está glucosilada y tiene un peso molecular apenas superior a 50 kDa. Una vez clonada, la proteína recombinante se recogía y purificaba, se mezclaba con un adyuvante de saponina, aplicándose como vacuna.

Otro ejemplo de vacuna recombinante es una dirigida contra el agente causal de la enfermedad de Lyme, *Borrelia burgdorferi*. Así, el gen de OspA, la lipoproteína inmunodominante de la superficie externa de *B. burgdorferi*, se clonó en *E. coli*. La proteína recombinante expresada en *E. coli* se purifica y se emplea como vacuna en combinación con un adyuvante. Esta vacuna es especial, ya que las garrapatas que se alimentan de los animales inmunizados ingieren los anticuerpos, que destruyen a las bacterias presentes en su intestino, evitando su diseminación a las glándulas salivales, y previniendo así la transmisión por el vector.

recombinante. El primer éxito del empleo de la ingeniería genética para preparar un antígeno de esta manera se obtuvo con el virus de la fiebre aftosa (fig. 20-5). Este virus es extremadamente simple, y se conoce bien el antígeno que induce protección (VP1), habiendo sido caracterizados los genes que codifican esta proteína. El genoma de ARN del virus de la fiebre aftosa fue aislado y transcrito en ADN mediante la enzima transcriptasa inversa. Este ADN se fragmentó mediante endonucleasas de restricción, de manera que contuviera únicamente el

En lugar de clonar el gen de interés en un microorganismo, es posible clonar los genes en plantas. Esto se ha conseguido con éxito para virus como el de la gastroenteritis transmisible y el de la enfermedad de Newcastle. Las plantas empleadas son el tabaco, la patata y el maíz. En algunos casos, estas plantas contienen altas concentraciones de antígeno y pueden ser administradas simplemente como alimento a los animales. Aunque los resultados han sido variados, una vacuna frente a la enfermedad de Newcastle producida en plantas ha sido autorizada en los Estados Unidos. Aún no está clara la mejor manera de emplear estas vacunas en los animales.

Las técnicas de ingeniería genética son útiles en cualquier situación en la que sea necesario sintetizar los antígenos proteicos puros en grandes cantidades. Desgraciadamente, las proteínas puras a menudo son malos antígenos, porque no son presentadas de manera eficaz a las células sensibles al antígeno, y pueden no estar plegadas correctamente. Además, pueden ser ineficientes debido a la restricción por el CMH. Un método alternativo para suministrar un antígeno recombinante consiste en clonar el gen de interés en un microorganismo portador vivo atenuado.

Microorganismos atenuados genéticamente (categoría II)

La atenuación mediante el cultivo prolongado en tejidos puede ser considerada como una forma primitiva de ingeniería genética. El resultado deseado es el desarrollo de una cepa del microorganismo que no pueda causar enfermedad. Esto puede ser difícil de conseguir, y la reversión a la virulencia es un riesgo siempre presente. Sin embargo, las técnicas de genética molecular hacen posible la modificación de los genes de un microorganismo de manera que quede atenuado de forma irreversible. El USDA clasifica a estas como vacunas de categoría II. Actualmente se encuentra disponible una vacuna para el herpesvirus que causa la seudorrabia (o enfermedad de Aujeszky) en el cerdo. La enzima timidín-quinasa (TK) es necesaria para que el herpesvirus se replique en células que no se dividen, como las neuronas. Los virus en los que se ha eliminado el gen de la TK pueden infectar las células nerviosas, pero no pueden multiplicarse, por lo que no pueden causar enfermedad (fig. 20-6). Como resultado, estas vacunas no solo confieren una protección efectiva, sino que también bloquean la invasión por virus de la seudorrabia virulentos, previniendo el desarrollo de un estado de portador persistente.

La manipulación genética también se puede emplear para fabricar «vacunas marcadas». Por ejemplo, el virus de la seudorrabia sintetiza dos potentes antígenos glucoproteicos llamados gX y gI, que no son esenciales para la multiplicación vírica o para su virulencia, y se expresan en todos los aislados de campo, de manera que los animales infectados con el virus de campo generarán anticuerpos frente a gX y gI. Se ha demostrado la posibilidad de construir un virus atenuado que carezca de gX o de gI, y que puede ser empleado como vacuna, por lo

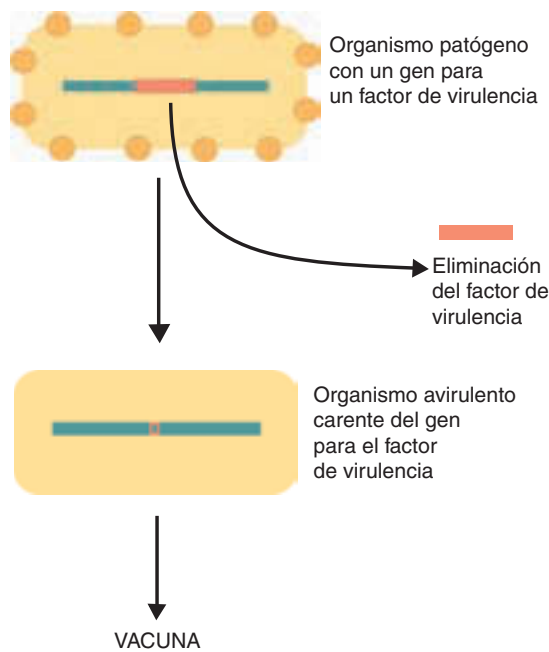


FIGURA 20-6 Producción de un virus atenuado por la eliminación de un gen necesario para la virulencia. Los genes que codifican los principales antígenos detectados mediante técnicas serológicas también se pueden eliminar, asegurando que los animales vacunados se puedan distinguir de los que han sido infectados naturalmente.

que los cerdos vacunados no sintetizarán anticuerpos frente a estas glucoproteínas, al contrario que los cerdos infectados naturalmente. La vacuna no producirá reacciones serológicas positivas en las pruebas de ELISA frente a gX o gI, y la presencia de anticuerpos contra las mismas en un cerdo evidenciará que el animal se ha expuesto a cepas de campo de este virus. Este tipo de vacunas, denominadas vacunas DIVA (*differentiate infected from vaccinated animals*), deberían ayudar en la erradicación de enfermedades infecciosas específicas de forma mucho más económica y rápida que con los métodos convencionales.

Microorganismos vivos recombinantes (categoría III)

Los genes que codifican proteínas antigénicas pueden ser clonados en una variedad de microorganismos y, en lugar de purificarlos, se puede administrar el propio microorganismo recombinante como vacuna. El USDA clasifica estas como vacunas de categoría III (fig. 20-7). Las vacunas recombinantes experimentales han empleado adenovirus, herpesvirus, y bacterias como BCG y *Salmonella*, pero los microorganismos que se han utilizado mayoritariamente con este propósito son los poxvirus como el virus vaccinia, el virus de la viruela aviar (fowlpox) o el virus de la viruela del canario (canarypox). Estos virus son fáciles de administrar por escarificación dérmica o por ingestión. Tienen un genoma grande que hace relativamente fácil insertar un nuevo gen (hasta el 10% de su genoma puede ser reemplazado por ADN extraño), y pueden expresar altos niveles del nuevo antígeno. Además,

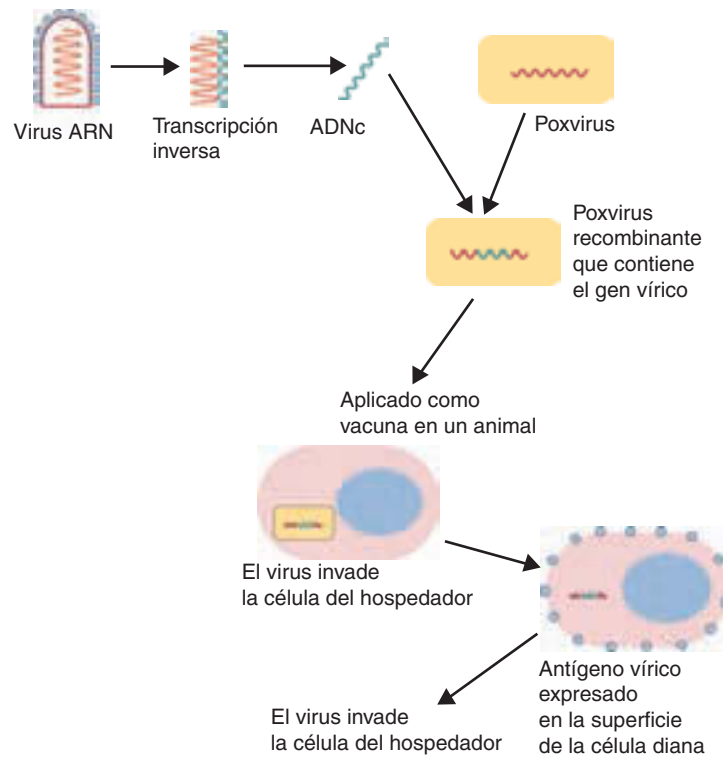


FIGURA 20-7 ■ Producción de una vacuna recombinante en vaccinia. Vaccinia se ha seleccionado porque posee espacio disponible en su genoma y es fácil de administrar a un animal. Así, los recombinantes rabia-vaccinia se pueden aplicar oralmente.

estas proteínas recombinantes sufren los pasos adecuados en su procesamiento, incluyendo la glucosilación y el transporte de membrana en el interior del poxvirus. Un buen ejemplo de estas vacunas es el virus vaccinia recombinante que contiene el gen para la proteína de la envoltura del virus de la rabia o proteína G. La glucoproteína G forma las características espículas en la superficie del virus de la rabia, y es la única proteína antigénica del virus rábico capaz de inducir anticuerpos neutralizantes y conferir protección frente a la rabia. La infección con este recombinante rabia-vaccinia induce la producción de anticuerpos frente a la proteína G y el desarrollo de inmunidad. Esta vacuna se ha empleado con éxito como vacuna oral que se ha administrado a carnívoros salvajes mediante cebos, que se pueden distribuir dejándolos caer desde un helicóptero. Así, en Bélgica, las vacunas orales de la rabia distribuidas desde el aire han acabado con la rabia en los zorros que se había diseminado por las Ardenas (fig. 20-8). También se ha empleado en Ontario para prevenir la diseminación de la rabia en los zorros, en New Jersey para los mapaches, y en Texas para bloquear la diseminación de la rabia en los coyotes. Por ejemplo, desde 1995 se han distribuido 17,5 millones de dosis de vacuna recombinante de la rabia desde el aire sobre 255.500 millas cuadradas (661.745 km cuadrados) sobre Texas con gran éxito.

También se han desarrollado vacunas eficaces de categoría III para la peste bovina; consisten en el vector vaccinia o el de la viruela caprina (capripox) que contienen los genes de la hemaglutinina (H) o de la fusión (F)

del virus de la peste bovina. La vacuna recombinante con el capripox tiene la ventaja de proteger al ganado bovino frente a la peste bovina y a la dermatitis nodular contagiosa. Cuando se emplea el virus vaccinia como vector, se puede atenuar más por inactivación de los genes TK y hemaglutinina, con la ventaja de que no causa lesiones en la piel de los animales vacunados. El virus de la viruela porcina se ha probado como un vector potencial para el virus de la seudorrabia en cerdos.

Otro ejemplo de vacuna de categoría III es la quimera vírica entre el virus de la fiebre amarilla y el virus de la enfermedad del Nilo occidental (*West Nile*), que confiere protección frente a este último. Esta tecnología combina los genes de la cápsida y genes no estructurales de la cepa vacunal atenuada de la fiebre amarilla 17D junto con los genes de la envoltura de otros flavivirus, como el virus *West Nile*. El virus resultante es una quimera fiebre amarilla/*West Nile* que es mucho menos neuroinvasiva y, por tanto, mucho más segura que cualquiera de los virus originales. El margen de seguridad se puede incrementar introduciendo mutaciones puntuales dirigidas en los genes de la envoltura.

La primera vacuna de categoría III aprobada por el USDA fue desarrollada frente al virus de la enfermedad de Newcastle. El organismo portador es un virus de la viruela aviar (fowlpox), al que se han incorporado los genes HA y F del virus de la enfermedad de Newcastle, con la ventaja de que también confiere inmunidad frente a la viruela aviar. En perros y gatos se han empleado con éxito vacunas de vectores canarypox.

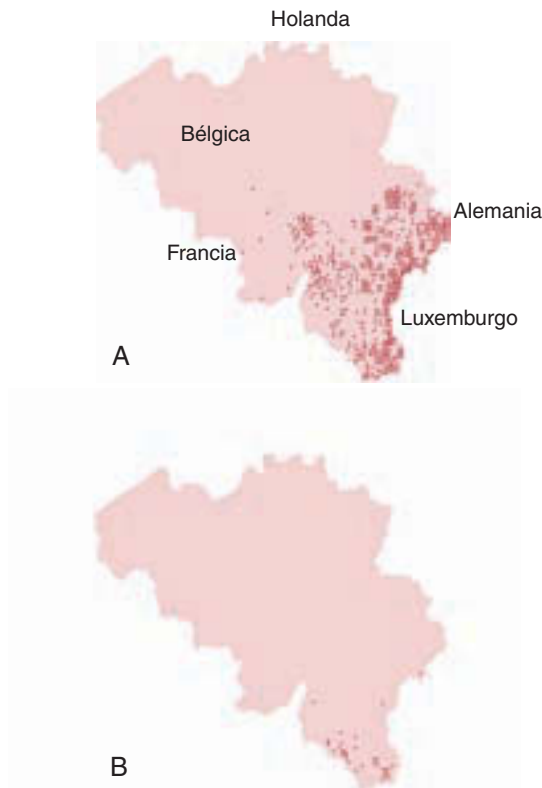


FIGURA 20-8 ■ Distribución geográfica de los casos de rabia en animales salvajes en Bélgica. **A**, En 1989. **B**, En 1992 y 1993, tras la introducción de una vacuna recombinante oral. Un ejemplo notable de la efectividad de una vacuna recombinante. (Tomada de Brochier B, Boulanger D, Costy F, Pastoret PP: *Vaccine* 12:1368-1371, 1994.)

Vacunas de ácidos nucleicos

Otro método de vacunación implica la inoculación, no de un antígeno proteico, sino del ADN que codifica al antígeno extraño. El ADN que codifica un antígeno vacunal se puede insertar en un plásmido bacteriano, un fragmento de ADN circular que actúa como un vector (fig. 20-9). El gen del antígeno vacunal se sitúa bajo el control de un potente promotor de mamífero. Cuando este plásmido construido por ingeniería genética se inyecta por vía intramuscular en un animal, es capturado por las células del hospedador, en las cuales el ADN se transcribe a ARNm y se traduce en la proteína endógena de la vacuna (fig. 20-10). El plásmido, a diferencia de los vectores víricos, no se puede replicar en las células de mamífero. La experiencia ha mostrado que la incorporación del plásmido se puede incrementar mediante el empleo de algunos «adyuvantes», como lípidos complejos, microcápsulas o copolímeros no iónicos, siendo el fosfato de aluminio especialmente eficaz para mejorar la eficiencia de estas vacunas. Las células del hospedador transfectadas expresan la proteína vacunal en asociación con las moléculas de clase I del CMH, al igual que otros antígenos endógenos, por lo que pueden llevar al desarrollo no solo de anticuerpos neutralizantes, sino también de linfocitos T citotóxicos, ya que se trata de un antígeno endógeno. Los antígenos expresados tendrán una estructura terciaria

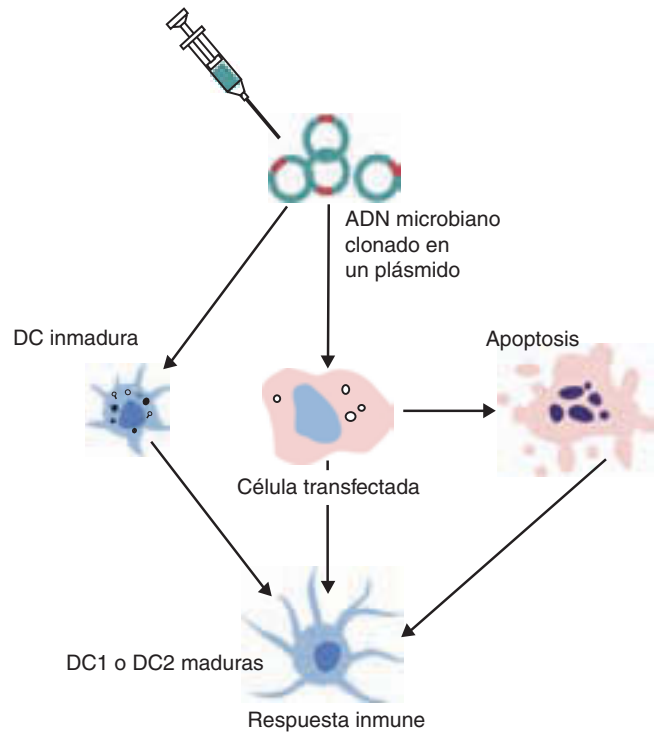


FIGURA 20-9 ■ Mecanismo por el cual pueden actuar las vacunas de ADN. El ADN que penetra en una célula es funcional y puede codificar antígenos endógenos.

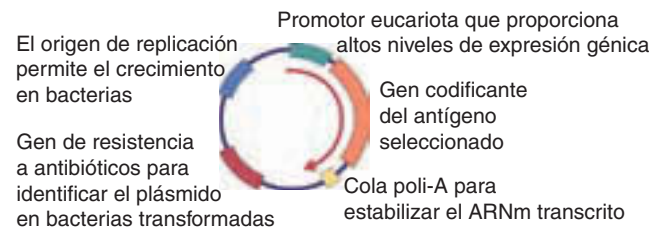


FIGURA 20-10 ■ Estructura de un típico plásmido de ADN empleado con fines vacunales. Además de codificar el antígeno en cuestión, el plásmido lleva un marcador de resistencia a antibióticos, de manera que este carácter es fácilmente localizable.

auténtica, así como las modificaciones postranslacionales, como la glucosilación. La respuesta inmune también se mejora, ya que el ADN bacteriano contiene motivos CpG no metilados que son reconocidos por el receptor tipo Toll 9 (TLR9), estimulando la activación de las células dendríticas. Esto, a su vez, promueve una fuerte respuesta Th1, con el resultado de una inmunidad protectora frente a virus o bacterias intracelulares. Este tipo de vacunas se ha empleado con éxito para proteger a los caballos frente a una infección por el virus *West Nile*. La vacuna comercial consiste en un vector plasmídico manipulado para expresar altos niveles de las proteínas víricas de la envoltura (E) y de la premembrana (prM). Además, el plásmido contiene promotores génicos y genes marcadores. Tras la inoculación con un adyuvante oleoso biodegradable, este plásmido penetra en las células, haciendo que estas sinteticen grandes cantidades de la

proteína vírica. Se administran dos dosis distanciadas entre tres y cuatro semanas. Esta aproximación también se ha aplicado experimentalmente para producir vacunas frente al herpesvirus bovino, la influenza aviar, la coriomeningitis linfocitaria, la rabia canina y felina, el parvovirus canino, la diarrea vírica bovina, el virus de la inmunodeficiencia felina, el de la leucemia felina, la seudorrabia, la influenza, el virus de la fiebre aftosa, el herpesvirus bovino-1, y la enfermedad de Newcastle. Aunque teóricamente generan una respuesta similar a la inducida por las vacunas vivas atenuadas, estas vacunas de ácidos nucleicos son muy apropiadas para preparar vacunas frente a microorganismos cuyo cultivo en el laboratorio es difícil o peligroso. Lógicamente, las vacunas de ADN no se pueden utilizar para inducir inmunidad frente a los antígenos polisacáridos.

Algunas vacunas de ADN parecen ser capaces de inducir inmunidad incluso en presencia de títulos muy altos de anticuerpos maternos, ya que aunque estos bloquean las respuestas serológicas, no se afecta el desarrollo de una buena memoria.

Las vacunas de ácidos nucleicos deben ser liberadas en el interior de las células diana. Esto se puede llevar a cabo mediante inoculación intramuscular o mediante «disparos» de plásmidos de ADN directamente en la piel, adsorbidos sobre partículas microscópicas de oro, con ayuda de una «pistola génica». Aunque la inyección intramuscular es muy poco eficiente debido a la baja tasa de transfección (alrededor de un 1 a un 5% de las miofibrillas en la vecindad del sitio de inyección), la expresión puede persistir durante al menos 2 meses. Los productos génicos son tratados como antígenos endógenos y expuestos sobre la superficie celular, o bien secretados y presentados a las células procesadoras de antígenos. El antígeno procesado de esta manera estimula preferentemente una respuesta Th1 asociada a la producción de interferón- γ (IFN- γ). El empleo de una pistola génica es más eficiente que una inyección, debido a que algo de este ADN es captado directamente por las células dendríticas del animal, minimizando su degradación. Esquivando al TLR9, este material parece estimular preferentemente una respuesta Th2, lo cual es de gran importancia práctica. El ADN vírico aplicado en colirios oculares puede inducir una respuesta de IgA en las lágrimas y la bilis de los receptores.

La inmunización con ADN purificado de esta manera permite la presentación de los antígenos víricos en su forma nativa, tal y como son sintetizados durante una infección vírica. Esto constituye una gran mejora sobre el uso de proteínas recombinantes, que difícilmente adoptan la conformación adecuada. Otra ventaja es que es posible seleccionar únicamente los genes del antígeno de interés, en lugar de utilizar un microorganismo portador complejo con su propio genoma y contenido antigénico.

Respecto a la seguridad, un inconveniente teórico es que la vacuna de ADN se puede integrar potencialmente en el genoma del hospedador y activar oncogenes o inhibir genes supresores de tumores, aunque la experiencia

indica que este es un riesgo muy pequeño. La presencia de un gen de resistencia a antibióticos en estos plásmidos también conlleva el riesgo de transferir esta resistencia a las bacterias, lo que puede evitarse mediante el empleo de otros marcadores. La adición de genes de citoquinas, como la IL-3 también podría mejorar la respuesta.

Estrategias de sensibilización-recuerdo

Ha sido una práctica habitual durante mucho tiempo utilizar como recuerdo exactamente la misma vacuna que la que se empleó en la sensibilización del animal. Este abordaje tiene muchas ventajas, como es la simplicidad en la fabricación y regulación de la producción de vacunas. Sin embargo, no hay razón por la que diferentes formas de una vacuna no puedan ser utilizadas para la sensibilización y como recuerdo. Esta aproximación se conoce como estrategia de sensibilización-recuerdo (*prime-boost*) y, en ciertas circunstancias puede incrementar significativamente la eficacia de la vacuna. La aproximación sensibilización-recuerdo es en cierto modo empírica y los investigadores simplemente comprueban numerosas combinaciones vacunales para determinar la que proporciona los mejores resultados. Esta estrategia de sensibilización-recuerdo se ha investigado ampliamente en los intentos para mejorar la eficacia de las vacunas de ADN. Las combinaciones normalmente implican la sensibilización con una vacuna de ADN, y el recuerdo con otra vacuna de ADN distinta, posiblemente en otro vector, o bien con antígenos proteicos recombinantes.

Péptidos sintéticos

Ahora que los genomas bacterianos completos están disponibles, es posible identificar posibles antígenos vacunales mediante análisis informáticos. Este análisis puede identificar rápidamente nuevos potenciales candidatos a vacunas, un proceso denominado vacunología reversa. Los procedimientos implicados incluyen la secuenciación completa de los antígenos de interés, seguida de la identificación de sus epitopos relevantes. Estos epitopos se pueden predecir mediante el empleo de modelos informáticos de la proteína, o utilizando anticuerpos monoclonales para identificar los componentes protectores críticos. Una vez identificados, los epitopos protectores se pueden sintetizar químicamente. Se han desarrollado vacunas sintéticas experimentales frente a la hepatitis B, la toxina diftérica, el virus de la fiebre aftosa, el parvovirus canino y la influenza A, que han inducido cierta inmunidad protectora.

ADYUVANTES

Con el fin de maximizar la eficiencia de las vacunas, especialmente de las que contienen microorganismos inactivados poco antigénicos o antígenos altamente purificados, se han venido adicionando unas sustancias al antígeno, denominadas adyuvantes. Los adyuvantes

Tabla 20-2 Algunos adyuvantes habituales

Tipo	Adyuvante	Modo de acción
Adyuvantes de liberación prolongada	Fosfato de aluminio	Depósito de antígeno de liberación lenta
	Hidróxido de aluminio	Depósito de antígeno de liberación lenta
	Alumbre	Depósito de antígeno de liberación lenta
Adyuvantes microbianos	Adyuvante incompleto de Freund	Depósito de antígeno de liberación lenta
	Corinebacterias anaeróbicas	Estimulador de macrófagos
	BCG	Estimulador de macrófagos
	Muramil dipéptido	Estimulador de macrófagos
	<i>Bordetella pertussis</i>	Estimulador de linfocitos
Inmunoestimulantes	Lipopolisacárido	Estimulador de macrófagos
	Saponina	Estimula el procesamiento de antígenos
	Lisolecitina	Estimula el procesamiento de antígenos
	Detergentes plurónicos	Estimula el procesamiento de antígenos
	Acemanano	Estimulador de macrófagos
	Glucanos	Estimulador de macrófagos
Sistemas de liberación	Sulfato de dextrano	Estimulador de macrófagos
	Liposomas	Estimula el procesamiento de antígenos
	ISCOM	Estimula el procesamiento de antígenos
	Micropartículas	Estimula el procesamiento de antígenos
Mezcla de adyuvantes	Adyuvante completo de Freund	Emulsión de agua en aceite más <i>Mycobacterium</i>

pueden incrementar ampliamente la respuesta orgánica a las vacunas, permitiendo inocular menor cantidad de antígeno o reducir el número de dosis, y son esenciales para establecer una memoria a largo plazo frente a los antígenos solubles. Los mecanismos de acción de los adyuvantes son todavía poco conocidos, un problema que ha dificultado el desarrollo racional de estos productos, y que ha hecho que la selección de los adyuvantes haya sido en cierto modo empírica. Sin embargo, en general los adyuvantes actúan mediante uno de estos tres mecanismos (tabla 20-2): los adyuvantes de liberación prolongada sencillamente protegen a los antígenos de la degradación rápida, prolongando las respuestas inmunes; un segundo grupo consiste en partículas que liberan eficazmente el antígeno a las células presentadoras de antígeno, mejorando su presentación; un tercer grupo (adyuvantes inmunoestimulantes) consiste en moléculas que aumentan la producción de citoquinas, estimulando selectivamente las respuestas Th1 o Th2 proporcionando la coestimulación apropiada.

Adyuvantes de liberación prolongada

Algunos adyuvantes simplemente retrasan la eliminación de los antígenos, permitiendo que la respuesta inmune dure más tiempo. El sistema inmune, al depender del antígeno, responde a la presencia del mismo y termina una vez que este es eliminado. El ritmo de eliminación del antígeno puede ser ralentizado mezclándolo con un adyuvante insoluble lentamente degradable. Algunos ejemplos de estos adyuvantes de liberación prolongada son las sales de aluminio, como el hidróxido de alumi-

nio, el aluminio fosfato y el sulfato de potasio y aluminio (alumbre), así como el fosfato de calcio (fig. 20-11). Cuando un antígeno se mezcla con una de estas sales y se inyecta en un animal, se forma un granuloma rico en macrófagos en los tejidos. El antígeno contenido en este granuloma se filtra lentamente en el organismo, proporcionando un estímulo antigénico prolongado, de manera que los antígenos que normalmente solo persisten unos pocos días, mediante esta técnica pueden ser retenidos en el organismo durante varias semanas. Estos adyuvantes de liberación prolongada influyen únicamente en la respuesta inmune primaria, teniendo poco efecto sobre la respuesta secundaria. Los adyuvantes de aluminio también tienen el inconveniente de que promueven las respuestas de anticuerpos, teniendo poco efecto estimulante sobre las respuestas mediadas por células.

Un método alternativo para formar un depósito consiste en la incorporación del antígeno en una emulsión de agua en aceite (llamada adyuvante incompleto de Freund). El aceite mineral ligero estimula una respuesta inflamatoria local crónica, formándose así un granuloma o un absceso alrededor del sitio de inoculación. El antígeno se filtra lentamente desde la fase acuosa de la emulsión. Estos adyuvantes de liberación prolongada pueden causar una irritación tisular significativa, y la destrucción del tejido. Los aceites minerales son especialmente irritantes, y los aceites no minerales son menos irritantes pero también menos efectivos. El daño tisular inducido por los adyuvantes también puede promover las respuestas inmunes, ya que las alarminas generadas por la inflamación y la necrosis celular estimulan a las células dendríticas y a los macrófagos. Sin embargo, un efecto

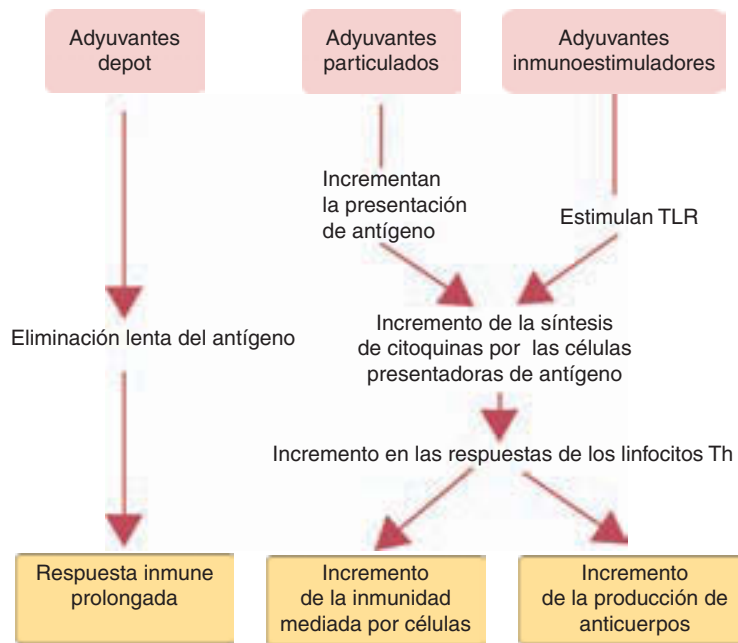


FIGURA 20-11 ■ Los tres principales grupos de adyuvantes y las maneras en que pueden actuar para incrementar las respuestas inmunes desencadenadas por los antígenos vacunales.

irritante significativo no es aceptable en las vacunas modernas, y se están realizando intentos para reducir esta irritación manteniendo la eficacia del adyuvante.

Adyuvantes particulados

El sistema inmune generalmente puede captar y procesar las partículas, como bacterias u otros microorganismos, mucho más eficazmente que los antígenos solubles. Por ello se han realizado muchos intentos para incorporar los antígenos a partículas fácilmente fagocitables. Estos adyuvantes incluyen emulsiones, micropartículas, complejos inmunoestimulantes (ISCOM) y liposomas, y todos ellos se han diseñado para liberar el antígeno de manera eficaz a las células presentadoras de antígeno, por las que son fácilmente endocitadas, al tener un tamaño similar a las bacterias. Las micropartículas biodegradables que incorporan antígenos normalmente se diseñan para ser fácilmente fagocitadas. Los liposomas son micropartículas sintéticas formadas por lípidos que contienen los antígenos encapsulados, que son fácilmente captados y procesados, siendo también protegidos frente a una degradación rápida. Los ISCOM, descritos a continuación, son micropartículas complejas formadas por lípidos. Todos estos adyuvantes particulados pueden ser potenciados mediante la incorporación de inmunoestimulantes microbianos. Todavía no se emplean de una manera generalizada en vacunas veterinarias.

Adyuvantes inmunoestimulantes

Los adyuvantes inmunoestimulantes ejercen sus efectos promoviendo la producción de citoquinas. Muchos de ellos son productos microbianos complejos que a menu-

do representan patrones moleculares asociados a patógenos. Como resultado, activan a las células dendríticas y a los macrófagos a través de los TLR y estimulan la secreción de citoquinas como IL-1 e IL-2. Estas citoquinas, a su vez, promueven las respuestas de los linfocitos T colaboradores y dirigen y focalizan las respuestas inmunes adquiridas. Dependiendo del producto microbiano específico, pueden incrementar las respuestas Th1 o Th2.

Los inmunoestimulantes empleados habitualmente son los lipopolisacáridos (o sus derivados), los cuales aumentan la formación de anticuerpos cuando se aplican simultáneamente con el antígeno, y no tienen efecto sobre las respuestas mediadas por células. No obstante, pueden romper la tolerancia y tienen una actividad inmunoestimulante general, lo que se refleja en la mayor resistencia inespecífica a las infecciones bacterianas. Las corinebacterias anaerobias inactivadas, especialmente *Propionibacterium acnes*, muestran un efecto similar, y cuando se utilizan como adyuvantes incrementan la actividad antibacteriana y antitumoral. *Bordetella pertussis*, el agente causal de la tosferina, también prolonga y mejora la memoria inmunológica y estimula la actividad de los macrófagos, a la vez que incrementa selectivamente las respuestas Th2 y la producción de IgE. El CpG microbiano también es un potente adyuvante inmunoestimulante de las respuestas Th1.

Otro grupo de adyuvantes inmunoestimulantes son las saponinas (glucósidos de triterpeno), derivados de la corteza del árbol quillay (*Quillaja saponaria*). Las saponinas tienen tanto efectos tóxicos como actividades adyuvantes, aunque se pueden separar las fracciones responsables de ambos efectos, obteniendo saponinas con potente actividad coadyuvante siendo relativamente no tóxicas. Los adyuvantes basados en saponinas pueden

estimular selectivamente la actividad Th1, ya que dirigen a los antígenos hacia las rutas endógenas de procesamiento e incrementan la actividad coestimuladora. En una vacuna recombinante de la leucemia felina se emplea una saponina purificada como adyuvante. En las vacunas del carbunco bacteriano se utilizan mezclas tóxicas de saponinas, que destruyen el tejido en el sitio de inyección, de manera que las esporas bacterianas pueden germinar. La saponina también se emplea como un adyuvante para las vacunas de la fiebre aftosa. El dextrano DEAE puede ser un sustituto eficaz para las saponinas en algunas vacunas.

Adyuvantes combinados

Se pueden construir adyuvantes muy potentes combinando un adyuvante particulado o de liberación prolongada con un agente inmunoestimulante. Por ejemplo, se puede mezclar un adyuvante de liberación prolongada oleoso con micobacterias inactivadas incorporadas en la emulsión de agua en aceite, denominándose esta mezcla adyuvante completo de Freund (FCA). El FCA no solo forma un depósito, sino que el bacilo tuberculoso contiene muramil dipéptido (*n*-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutamina), una molécula que activa a los macrófagos y a las células dendríticas a través del NOD2 (dominio de oligomerización de unión a nucleótido-2). El FCA actúa mejor cuando se administra por vía subcutánea o intradérmica y cuando la dosis de antígeno es relativamente baja. El FCA promueve la síntesis de IgG más que de la IgM, inhibe la inducción de tolerancia, favorece las reacciones de hipersensibilidad retardada, acelera el rechazo de injertos y mejora la resistencia a los tumores. El FCA se puede emplear para inducir algunas enfermedades autoinmunes experimentales, como la encefalitis alérgica experimental y la tiroiditis (v. cap. 31). También estimula la conversión de los macrófagos a células M1, promoviendo sus actividades fagocíticas y citotóxicas.

El empleo de adyuvantes oleosos en los animales destinados al consumo humano es problemático, ya que el aceite puede estropear la carne. La utilización de FCA no es aceptable en el ganado bovino, no solo por el aceite mineral, sino también porque las micobacterias del adyuvante pueden inducir una reacción positiva a la tuberculina en la piel, un importante inconveniente en zonas en las que la tuberculosis se controla mediante las pruebas cutáneas. El FCA es altamente tóxico en perros y gatos.

Los ISCOM con complejos estables que contienen colesterol, fosfolípido, saponina y antígeno. Las micelas se pueden formar utilizando antígenos proteicos y una matriz de una mezcla de saponinas denominada Quil A. Estos ISCOM son adyuvantes eficientes con pocos efectos secundarios. Son muy eficaces dirigiendo los antígenos hacia las células presentadoras de antígeno profesionales, mientras que la saponina activa a estas células, al estimular la producción de citoquinas y la expresión de moléculas coestimuladoras. En función del antígeno empleado, los ISCOM pueden estimular las respuestas Th1 o las Th2.

Dado que muchos adyuvantes actúan mediante la estimulación de la producción de citoquinas, es lógico que algunas citoquinas sean eficaces adyuvantes. La mayoría de las citoquinas evaluadas en este sentido pueden tener una toxicidad inaceptable, aunque la IL-2 parece ser especialmente eficaz, ya que estimula a los linfocitos Th1, incrementando la producción de IFN- γ . La IL-3 parece potenciar algunas vacunas de ADN.

Con diferencia, los adyuvantes más utilizados en las vacunas veterinarias comerciales son los adyuvantes de liberación prolongada, como el hidróxido de aluminio, el aluminio fosfato o el alumbre. Estos adyuvantes se producen en forma de una suspensión coloidal, a la que se adsorbe el material antigénico. Son estables durante el almacenamiento y, aunque inducen la formación de un pequeño granuloma en el lugar de inoculación, no quedan restos en los músculos ni se afectan grandes porciones de la canal que pueda inhabilitar su consumo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ada G: Vaccines and vaccination, *N Engl J Med* 345:1042-1053, 2001.
- Aucouturier J, Dupuis L, Ganne V: Adjuvants designed for veterinary and human vaccines, *Vaccine* 19:2666-2672, 2001.
- Babiuk LA: Vaccination: a management tool in veterinary medicine, *Vet J* 164:188-201, 2002.
- Babiuk LA, Pontarollo R, Babiuk S, et al: Induction of immune responses by DNA vaccines in large animals, *Vaccine* 21:649-658, 2003.
- Brochier B, Boulanger D, Costy F, Pastoret PP: Towards rabies elimination in Belgium by fox vaccination using a vaccinia-rabies recombinant virus, *Vaccine* 12:1368-1371, 1994.
- Cardenas L, Clements JD: Oral immunization using live attenuated *Salmonella* spp. as carriers for foreign antigens, *Clin Microbiol Rev* 5:328-342, 1992.
- Chattergoon M, Boyer J, Weiner DB: Genetic immunization: a new era in vaccines and immune therapeutics, *FASEB J* 11:753-763, 1997.
- Dalsgaard K, Hilgers L, Trouve G: Classical and new approaches to adjuvant use in domestic food animals, *Adv Vet Sci Comp Med* 35:121-160, 1990.
- Dunham SP: The application of nucleic acid vaccines in veterinary medicine, *Res Vet Sci* 73:9-16, 2002.
- Fischer L, Barzu S, Andreoni C, et al: DNA vaccination of neonatal piglets in the face of maternal immunity induces humoral memory and protection against a virulent pseudorabies virus challenge, *Vaccine* 21:1732-1741, 2003.
- Guglick MA, MacAllister CG, Ely RW, Edwards WC: Hepatic disease associated with administration of tetanus antitoxin in eight horses, *J Am Vet Med Assoc* 206:1737-1740, 1995.
- Jiang W, Baker HJ, Swango LJ, et al: Nucleic acid immunization protects dogs against challenge with virulent parvovirus, *Vaccine* 16:601-607, 1998.
- Krishnan S, Haensler J, Meulien P: Paving the way towards DNA vaccines, *Nat Med* 1:521-522, 1995.
- Langeveld JPM, Kamstrup S, Uttenthal A: Full protection in mink against mink enteritis virus with new generation canine parvovirus vaccines based on synthetic peptide or recombinant protein, *Vaccine* 13:1033-1037, 1995.

- Lodmell DL, Ewalt LC, Parnell MJ, et al: One-time intradermal DNA vaccination in ear pinnae one year prior to infection protects dogs against rabies virus, *Vaccine* 24:412-416, 2006.
- Mengeling WL, Vorwald AC, Lager KM, et al: Identification and clinical assessment of suspected vaccine-related field strains of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, *Am J Vet Res* 60:334-340, 1999.
- Modlin RL: Immunology. A toll for DNA vaccines, *Nature* 408:659-660, 2000.
- Norimatsu M, Chance V, Dougan G, et al: Live *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* (*S. typhimurium*) elicit dendritic cell responses that differ from those induced by killed *S. typhimurium*, *Vet Immunol Immunopathol* 98:193-201, 2004.
- O'Hagan DT, MacKichan ML, Singh M: Recent developments in adjuvants for vaccines against infectious diseases, *Biomol Eng* 18:69-85, 2001.
- Romero CH, Barrett T, Kitching RP, et al: Protection of cattle against rinderpest and lumpy skin disease with a recombinant capripox virus expressing the fusion protein gene of rinderpest virus, *Vet Rec* 135:152-154, 1994.
- Russell PH, Mackie A: Eye-drop DNA can induce IgA in the tears and bile of chickens, *Vet Immunol Immunopathol* 10:327-332, 2001.
- Singh M, O'Hagan D: Advances in vaccine adjuvants, *Nat Biotechnol* 17:1075-1081, 1999.
- Yamanouchi K, Barrett T, Kai C: New approaches to the development of virus vaccines for veterinary use, *Rev Sci Tech* 17:641-653, 1998.
- Yamanouchi K, Inui K, Sugimoto M, et al: Immunization of cattle with a recombinant vaccinia vector expressing the haemagglutinin gene of rinderpest virus, *Vet Rec* 132:152-156, 1993.
- Yancey RJ: Recent advances in bovine vaccine technology, *J Dairy Sci* 76:2418-2436, 1993.

EL EMPLEO DE VACUNAS

ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS, 271

Vacunas de antígenos múltiples, 272

Calendarios de vacunación, 272

Series iniciales, 272

Revacunación y duración de la inmunidad, 272

ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN, 274

VALORACIÓN DE LAS VACUNAS, 274

FRACASOS EN LA VACUNACIÓN, 274

Administración incorrecta, 274

Fallos en la respuesta, 275

Administración correcta y respuesta, 276

CONSECUENCIAS ADVERSAS DE LA VACUNACIÓN, 276

Toxicidad «normal», 278

Respuestas inapropiadas, 278

Errores en la fabricación o administración, 279

Sarcomas asociados al sitio de inyección, 279

Epidemiología, 279

Mecanismos posibles, 280

Enfermedades autoinmunes asociadas a vacunas, 281

Osteodistrofia inducida por vacunas, 282

REGLAS PARA ATRIBUIR LOS SUCESOS ADVERSOS A UNA VACUNA, 282

PRODUCCIÓN, PRESENTACIÓN Y CONTROL DE VACUNAS, 282

ALGUNAS VACUNAS ANTIBACTERIANAS, 283

Toxoides, 283

Bacterinas, 283

Vacunas bacterianas vivas, 284

ALGUNAS VACUNAS ANTIVÍRICAS, 284

PUNTOS CLAVE

- El empleo de las vacunas debería determinarse mediante una valoración meticulosa de los riesgos relativos y beneficios para el animal.
- Las vacunas deberían administrarse solo en las dosis y por las vías recomendadas por el fabricante.
- Las vacunas no se deberían aplicar con mayor frecuencia de lo necesario para proveer una protección eficaz.
- En algunas ocasiones, las vacunas pueden causar efectos adversos en los animales. Estos son a menudo leves, pero pueden comprometer la vida del animal, incluyendo las reacciones alérgicas y el desarrollo de tumores en gatos.

Aunque los principios de la vacunación se han conocido durante muchos años, las vacunas y los procedimientos de vacunación continúan evolucionando a medida que se intenta mejorar su eficacia y seguridad. En los comienzos, muchas vacunas eran de una eficacia limitada e inducían graves efectos secundarios, aunque estos efectos se consideraban aceptables cuando se comparaban con los riesgos de contraer la

enfermedad. Los protocolos de vacunación desarrollados entonces reflejan la corta duración de la inmunidad inducida por estas vacunas. Los avances en el diseño y en la producción de vacunas han traído como consecuencia grandes mejoras en la seguridad y eficacia de las mismas. Estas mejoras han hecho reconsiderar los riesgos relativos y los beneficios de su empleo, modificando los protocolos de vacunación. La vacunación no siempre es un procedimiento inocuo, y puede producir ocasionalmente enfermedad o muerte. Por ello, es necesario realizar un análisis de los riesgos y beneficios para que el veterinario decida la necesidad de su aplicación tras consultar al propietario del animal. Los protocolos de vacunación deberían adaptarse a cada animal, teniendo en cuenta la virulencia y el potencial zoonótico del agente, el riesgo de exposición del animal al agente infeccioso y los requerimientos legales relativos a la vacunación.

Los dos factores principales que determinan la utilización de una vacuna son seguridad y eficacia. Siempre debemos estar seguros de que los riesgos de la vacunación no excedan a los asociados con la posibilidad de contraer una enfermedad determinada. Así, puede no ser adecuado utilizar una vacuna contra una enferme-

dad que sea poco común, que pueda ser tratada fácilmente por otros medios o de poca significación clínica. Además, puesto que la detección de anticuerpos es un procedimiento de diagnóstico habitual, el uso innecesario de vacunas puede complicar el diagnóstico basado en pruebas serológicas, y quizás hace imposible la erradicación de una enfermedad. Por ello, la decisión de utilizar vacunas para el control de cualquier enfermedad debe basarse no solo en el grado de riesgo asociado a la enfermedad, sino también en la disponibilidad de otros sistemas de control o de tratamiento.

La segunda consideración fundamental es la eficacia de la vacuna. Las vacunas no siempre son eficaces. Así, en el caso de algunas enfermedades como la anemia infecciosa equina, la enfermedad aleutiana del visón y la peste porcina africana, la inmunidad que se puede inducir es débil o no protectora, incluso con las mejores vacunas. En el caso de otras enfermedades, como la fiebre aftosa en cerdos, la respuesta inmune es transitoria y relativamente ineficiente, por lo que es difícil conseguir una vacunación eficaz.

Como resultado de estas consideraciones, algunos investigadores han recomendado que las vacunas animales se dividan en categorías basadas en su importancia. La primera categoría consiste en las vacunas esenciales (o comunes), necesarias porque protegen frente a enfermedades comunes o peligrosas, de manera que cuando no se utilizan, los animales podrían sufrir un riesgo de padecer la enfermedad o la muerte. La segunda categoría consiste en las vacunas opcionales (o no comunes), que se dirigen contra las enfermedades que conllevan un bajo riesgo asociado a su no vacunación. En muchos casos, los riesgos de estas enfermedades vienen determinados por la localización o la forma de vida del animal, y su empleo podría ser determinado por un veterinario en función del riesgo de exposición. Una tercera categoría consiste en aquellas vacunas que pueden no ser necesarias como vacunación de rutina, pero que podrían emplearse en circunstancias muy definidas, especialmente aquellas dirigidas frente a agentes de escasa importancia clínica o vacunas cuyo riesgo no supera a los beneficios de su aplicación. Por supuesto, el empleo de cualquier vacuna debe realizarse tras un consentimiento informado. El propietario del animal debería tener en cuenta los riesgos y beneficios antes de aprobar su vacunación.

Cuando las vacunas se empleen para el control de las enfermedades en una población de animales en lugar de en individuos, se debería considerar también el concepto de inmunidad del rebaño, que es la resistencia de un grupo completo de animales a una enfermedad como resultado de la presencia en ese grupo de una proporción de animales inmunes. La inmunidad del rebaño reduce la probabilidad de que un animal susceptible contacte con un animal infectado, reduciendo o evitando la diseminación de la enfermedad. En este contexto, sería posible vacunar solo a una parte de la población si es admisible que se afecten algunos animales individuales a causa de la infección.

ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS

La mayoría de las vacunas se administran mediante inyección, y deberían inyectarse cuidadosamente y teniendo en cuenta la anatomía del animal. Así, se debe tener cuidado en no dañar o infectar a los animales, utilizando agujas limpias y afiladas. Las agujas sucias o romas pueden causar un daño tisular y una infección en el sitio de inoculación. La piel en el sitio de la inyección debe estar limpia y seca, aunque se debería evitar utilizar alcohol en exceso. Las vacunas se suministran en una dosis estándar, que no debería dividirse considerando el tamaño del animal, ya que las vacunas no se formulan teniendo en cuenta el peso corporal o la edad. Debe haber suficiente cantidad de antígeno para estimular a las células del sistema inmune y provocar su respuesta, y esta cantidad no está relacionada con el tamaño corporal. (Desgraciadamente, el riesgo de un efecto secundario adverso es mayor en los animales pequeños, lo que requiere hacer algún ajuste de dosis por razones de seguridad.) La vacunación por inyección subcutánea o intramuscular es el método más simple y cómodo de administración. Obviamente, este abordaje es excelente para un pequeño número de animales y en el caso de enfermedades para las que la inmunidad sistémica es importante. Sin embargo, en el caso de otras enfermedades la inmunidad sistémica no es tan importante como la inmunidad local, y quizá sea más apropiado administrar la vacuna en los lugares de invasiones potenciales. Así, hay disponibles vacunas intranasales para infecciones en la mayoría de los animales domésticos: la rinotraqueítis del ganado bovino; las infecciones por *Streptococcus equi* en caballos; la rinotraqueítis, *Bordetella bronchiseptica*, infecciones por coronavirus y calicivirus en gatos; la parainfluenza y *Bordetella* en perros, y la bronquitis infecciosa y la enfermedad de Newcastle en pollos. Desgraciadamente, estos métodos de administración requieren que cada animal se trate de una manera individual. Cuando se vacunan grandes colectividades de animales, deben emplearse otros métodos, como la aplicación de vacunas en aerosoles, que permiten su inhalación por todos los animales de un grupo. Esta técnica se emplea en granjas de visones para la vacunación contra el moquillo canino y la enteritis del visón, y en pollos contra la enfermedad de Newcastle. De manera alternativa, la vacuna puede ser administrada en la comida o en el agua de bebida, como se hace con las vacunas de *Erysipelothrix rhusiopathiae* en cerdos y frente a la enfermedad de Newcastle, la laringotraqueítis infecciosa y la encefalomiелitis aviar en los pollos.

La vacunación es actualmente el método más importante de prevención de las enfermedades infecciosas en los peces cultivados, en los que reduce significativamente la mortalidad. La mayor parte de las vacunas comerciales consisten en productos inactivados que se administran bien por inyección intraperitoneal o, preferiblemente, por inmersión de los peces en una solución de antígeno diluido. La inmersión hace que el antígeno se deposite en las superficies mucosas, como las branquias o la cavidad oral, y una parte puede ser ingerida.

Vacunas de antígenos múltiples

Por conveniencia, se ha convertido en algo habitual emplear mezclas de microorganismos en una única vacuna. Por ejemplo, para las enfermedades respiratorias del ganado bovino hay vacunas disponibles que contienen los virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina (BHV-1), de la diarrea vírica bovina (BVD), de la parainfluenza 3 (P13) e incluso de *Mannheimia haemolytica*. En perros se pueden administrar vacunas que contienen todos los microorganismos siguientes: virus del moquillo canino, adenovirus canino-1, adenovirus canino-2, parvovirus canino-2, virus de la parainfluenza canina, bacterina de leptospira y virus de la rabia. Estas mezclas suponen un ahorro considerable de tiempo y esfuerzo, protegiendo a los animales frente a varios agentes infecciosos simultáneamente. Sin embargo, también puede ser un desperdicio utilizar estas vacunas contra microorganismos que probablemente no causen problemas. Cuando se inoculan simultáneamente diferentes antígenos de una mezcla, se produce una competición entre los antígenos. Los fabricantes de vacunas de antígenos múltiples (vacunas multivalentes) tienen esto en cuenta y modifican las mezclas según este principio. Las vacunas nunca deberían mezclarse indiscriminadamente, ya que un componente puede dominar en la mezcla o interferir con la respuesta al resto de los componentes.

Algunos veterinarios han cuestionado si el uso de vacunas complejas genera una protección poco satisfactoria o incrementa el riesgo de efectos secundarios adversos. La sugerencia de que estas vacunas de antígenos múltiples pueden sobrecargar al sistema inmune es infundada, y no hay evidencia que apoye el argumento de que el riesgo de los efectos secundarios adversos se incrementa desproporcionadamente cuando se añaden más componentes a las vacunas. No obstante, tales vacunas deberían ser verificadas para asegurar que todos los componentes inducen una respuesta satisfactoria. Las vacunas permitidas suministradas por un fabricante de confianza generalmente proporcionarán una protección eficaz frente a todos los componentes.

Algunos estudios realizados en visones que han recibido repetidas vacunas de antígenos múltiples sugieren que los animales vacunados pueden presentar un número significativamente más alto de inmunoglobulinas depositadas en sus glomérulos que los animales que habían recibido una vacuna monovalente. Esto pudo deberse a la deposición de inmunocomplejos, o quizás a los componentes individuales en el producto multivalente. No hubo evidencia de una alteración de la función renal, por lo que la significación de este hallazgo no es clara.

Calendarios de vacunación

Aunque no es posible establecer unos calendarios exactos para las vacunas veterinarias disponibles, ciertos principios son comunes a todos los métodos de inmunización activa. Así, la mayoría de las vacunas requieren una serie inicial en la que se induce una inmunidad pro-

tectora, seguida por una revacunación (dosis de recuerdo) a determinados intervalos para asegurar que la inmunidad protectora continúa a un nivel adecuado.

Series iniciales

Debido a que los anticuerpos maternos protegen de forma pasiva a los recién nacidos, normalmente no es posible vacunar con éxito a los animales muy jóvenes. Si la estimulación de la inmunidad se considera necesaria en esta etapa, la madre puede ser vacunada durante las últimas etapas de la gestación, en el momento adecuado para que el pico del nivel de anticuerpos se consiga cuando se forma el calostro. Una vez nacido el animal, la vacunación activa solo es eficaz cuando la inmunidad pasiva ha decaído. Puesto que es imposible predecir el momento exacto de la pérdida de la inmunidad materna, la serie inicial de vacunación generalmente requiere la administración de al menos dos o más dosis. La administración de vacunas a los animales jóvenes se trata en el capítulo 18.

El momento de la vacunación inicial también puede venir determinado por la enfermedad. Algunas enfermedades son estacionales, y las vacunas deben aplicarse antes de que comiencen los brotes previstos. Algunos ejemplos de este caso son la vacunación frente al parásito pulmonar *Dictyocaulus viviparus*, que se aplica al inicio del verano, justo antes de la estación anticipada de la enfermedad; la vacuna frente al carbunco bacteridiano (ántrax), que se administra en primavera, y la vacuna frente a *Clostridium chauvoei*, que se aplica a las ovejas antes de que salgan a los pastos. Otro ejemplo es la lengua azul de los corderos, que se transmite por mosquitos (*Culicoides varipennis*), apareciendo la enfermedad hacia la mitad del verano y principios del otoño, por lo que la vacunación en primavera protegerá a los corderos durante el período susceptible.

Revacunación y duración de la inmunidad

Como se ha señalado en el capítulo 12, el fenómeno de la memoria inmunológica no siempre se comprende bien; no obstante, se conoce la persistencia de células de memoria, linfocitos B, células plasmáticas y linfocitos T tras la vacunación, que proporciona al animal una protección a largo plazo. La presencia de células plasmáticas de vida larga se asocia con la producción de anticuerpos persistentes, de tal forma que un animal vacunado puede tener anticuerpos en su sangre durante muchos años tras la administración de la vacuna. Se cree que estas células plasmáticas de larga vida sobreviven por la activación con moléculas microbianas inespecíficas a través de los receptores tipo Toll.

Los calendarios de revacunación se establecen conforme a la duración de la protección efectiva (tabla 21-1). Esta, a su vez, depende del antígeno específico que contiene, de si la vacuna es de microorganismos vivos o inactivados y de la vía de aplicación. En el pasado, las vacunas eran relativamente débiles, por lo que requere-

Tabla 21-1

Duración mínima estimada de la inmunidad de algunos antígenos vacunales disponibles comercialmente para perros

Vacuna	Duración mínima estimada de la inmunidad	Eficacia relativa estimada (%)
Esencial		
Moquillo canino (MLV)	>7 años	>90
Moquillo canino (R)	>3 años	>90
Parvovirus canino-2 (MLV)	>7 años	>90
Adenovirus canino-2 (MLV)	>7 años	>90
Virus rábico (I)	>3 años	>85
Opcional		
Coronavirus canino (I o MLV)	N/A	N/A
Parainfluenza canina (MLV)	>3 años	>80
<i>Bordetella bronchiseptica</i> (MLV)	<1 año	<70
<i>Leptospira canicola</i> (I)	<1 año	<50
<i>Leptospira grippotyphosa</i> (I)	<1 año	N/A
<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i> (I)	<1 año	<75
<i>Leptospira pomona</i> (I)	<1 año	N/A
<i>Borrelia burgdorferi</i> (I)	1 año	<75
<i>Borrelia burgdorferi</i> OspA (R)	1 año	<75
<i>Giardia lamblia</i> (I)	<1 año	N/A

Tomada de Paul MA, Appel M, Barret R y cols.: *J Am Anim Hosp Assoc* 39:119-131, 2003.
I, Inactivado; MLV, vacuna viva modificada; R, recombinante.

rían administraciones frecuentes, quizá incluso cada 6 meses, para mantener un nivel de inmunidad aceptable. Las vacunas modernas normalmente inducen una protección más duradera, especialmente en los animales de compañía; algunas requieren una revacunación cada 2 o 3 años, mientras que en otros casos la inmunidad puede durar toda la vida del animal. Incluso las vacunas de virus inactivados pueden proteger de la enfermedad a los animales individuales durante muchos años. Por desgracia, hasta hace poco se ha evaluado muy raramente la duración mínima de la inmunidad, por lo que no se dispone de datos fiables para muchas vacunas. De forma similar, aunque los anticuerpos séricos se pueden valorar en los animales vacunados, las pruebas para cuantificarlos no se han estandarizado y no hay un consenso respecto a la interpretación de estos títulos de anticuerpos. Incluso los animales que carecen de anticuerpos detectables pueden mostrar una resistencia significativa frente a la enfermedad. Tampoco hay mucha información disponible respecto a la inmunidad a largo plazo en las superficies mucosas. En general, la inmunidad frente a la panleucopenia felina y el moquillo, los parvovirus y los adenovirus caninos se considera de larga duración (más de 5 años). Por otro lado, la inmunidad frente a la rinotraqueítis felina, los calicivirus caninos y las clamidias parece ser relativamente corta. Un problema cuando se realizan estas valoraciones es la variación entre los individuos y entre los diferentes tipos de vacunas. Así, las vacunas recombinantes del moquillo canino pueden inducir una inmunidad mucho más corta que las vacunas vivas modificadas convencionales. O puede ha-

ber una gran diferencia entre la duración más larga y la más corta de la memoria inmunológica en un grupo de animales. Los estudios sobre la duración de la inmunidad pueden ser difíciles de interpretar por el hecho de que, en muchos casos, los animales más mayores ya presentan un aumento en la inmunidad innata. Las diferentes vacunas de una categoría pueden diferir de forma significativa en su composición, y aunque todas las vacunas pueden inducir inmunidad de corta duración, no se puede asumir que todas ellas confieren inmunidad a largo plazo. Los fabricantes utilizan diferentes cultivos de partida y distintos métodos de preparación del antígeno. El nivel de inmunidad requerido para estas enfermedades es desconocido. De la misma manera, hay una diferencia significativa entre el nivel mínimo de inmunidad requerida para proteger a la mayoría de los animales y el necesario para asegurar la protección de todos los animales.

La revacunación anual ha sido la norma para la mayoría de las vacunas animales, ya que este abordaje es simple desde un punto de vista administrativo y tiene la ventaja de asegurar la visita anual al veterinario. Sin embargo, informaciones recientes indican que algunas vacunas animales, como las del moquillo canino o frente al herpesvirus felino, pueden inducir una inmunidad protectora durante muchos años, y que una revacunación anual puede no ser necesaria. Por desgracia, no hay suficiente información disponible sobre muchas vacunas para determinar unos intervalos de vacunación mínimos. El veterinario debe valorar siempre el riesgo relativo y los beneficios para el animal a la hora de determinar

el empleo de cualquier vacuna y su frecuencia de administración. Por tanto, una buena práctica sería utilizar las pruebas de evaluación de los anticuerpos séricos, como las pruebas de ELISA si están disponibles, para obtener una indicación de los intervalos de revacunación. Los títulos persistentes de anticuerpos pueden ser indicativos de protección, pero esto no es ninguna garantía, especialmente si los mecanismos mediados por células son importantes para la defensa frente a la infección. De igual forma, los animales con pocos anticuerpos séricos o cuando estos son indetectables pueden estar protegidos como resultado de la persistencia de células de memoria B y T capaces de responder rápidamente a una reinfección.

A pesar de la discusión anterior, debería advertirse a los propietarios de los animales de que la protección frente a una enfermedad infecciosa solo se puede mantener cuando las vacunas se utilizan siguiendo los protocolos aprobados por las autoridades competentes, y que la duración de la inmunidad indicada por un fabricante es la duración mínima de la inmunidad según los datos disponibles en el momento de la autorización del uso comercial de la vacuna.

ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN

Aunque la vacunación es una herramienta poderosa para controlar las enfermedades infecciosas, su potencial para prevenir la diseminación de una enfermedad o eliminarla depende de la correcta selección de las medidas de control. Si un brote de una enfermedad infecciosa, como el que podría causar el virus de la fiebre aftosa, ha de controlarse rápidamente, es de una importancia vital seleccionar a la población adecuada para ser vacunada. El éxito de cualquier programa de vacunación masiva depende tanto de la proporción de animales vacunados como de la eficacia de la vacuna. Ninguno de estos factores alcanzará un 100%, de manera que es esencial elegir adecuadamente a los animales a vacunar. También se da el caso de vacunas que no confieren una protección inmediata, por lo que la estrategia empleada dependerá de la tasa de diseminación de la infección. Así, las vacunas pueden ser aplicadas de manera preventiva, antes de la aparición de un brote, o de forma reactiva, en respuesta a un brote existente. Ambas estrategias tienen ventajas e inconvenientes. En general, la vacunación profiláctica reduce mucho el potencial de una epidemia importante como la fiebre aftosa, al disminuir el tamaño de la población susceptible. La eficacia de este abordaje se puede aumentar identificando los animales de riesgo y asegurando que estos se hallan protegidos antes de la aparición de un brote.

Generalmente no es factible vacunar a una población completa de animales una vez que el brote infeccioso ha aparecido. Sin embargo, se pueden aplicar dos estrategias de vacunación reactiva: la «vacunación en anillo», cuyo objetivo es contener o limitar el brote mediante el establecimiento de una barrera de animales inmunes al-

rededor del área infectada, y la «vacunación predictiva», que pretende vacunar a los animales de las granjas con más posibilidades de contribuir a la futura diseminación de la enfermedad. De esta manera, la vacunación reactiva puede asegurar que una epidemia no se extienda excesivamente. Con frecuencia, un «fleco» prolongado de una epidemia permite que la enfermedad «salte» a una nueva área, pero una vacunación preventiva bien diseñada puede prevenir estos saltos. Así, los mejores resultados se podrían obtener mediante una combinación de vacunación preventiva y reactiva.

VALORACIÓN DE LAS VACUNAS

Para valorar la eficacia de una vacuna, los animales deben ser primero vacunados y posteriormente expuestos al agente patógeno (desafío o *challenge*), tras lo cual se debe evaluar el porcentaje de animales vacunados que sobrevivan a la exposición. A efectos de valoración, es importante determinar el porcentaje de animales control no vacunados que sobreviven a la exposición. La verdadera eficacia de una vacuna, denominada fracción prevenible (*preventable fraction*, PF) se calcula de la siguiente manera:

$$PF = \frac{(\% \text{ de animales control muertos} - \% \text{ de animales vacunados muertos})}{\% \text{ animales control muertos}}$$

Por ejemplo, una exposición que produce la muerte del 80% de los controles y del 40% de los vacunados muestra que el valor PF de la vacuna es:

$$PF = \frac{80 - 40}{80} = 50\%$$

Las vacunas eficaces deberían tener un PF de al menos el 80%. Obviamente, las vacunas menos eficaces son aceptables si son seguras y si no se dispone de nada mejor.

FRACASOS EN LA VACUNACIÓN

Hay muchas razones por las cuales una vacuna puede no inducir una inmunidad protectora en un animal (fig. 21-1).

Administración incorrecta

En muchos casos, el fallo en la vacunación se debe a una incorrecta administración. Por ejemplo, una vacuna viva puede haber muerto como resultado de un mal almacenamiento, del uso de antibióticos junto a vacunas bacterianas vivas, de la utilización de productos químicos para esterilizar la jeringa o del exceso de alcohol para la desinfección de la piel. Algunas veces, los animales que reciben vacunas por vías no convencionales pueden no quedar protegidos. Cuando se tienen que vacunar extensas poblaciones de pollos o visones, es común adminis-

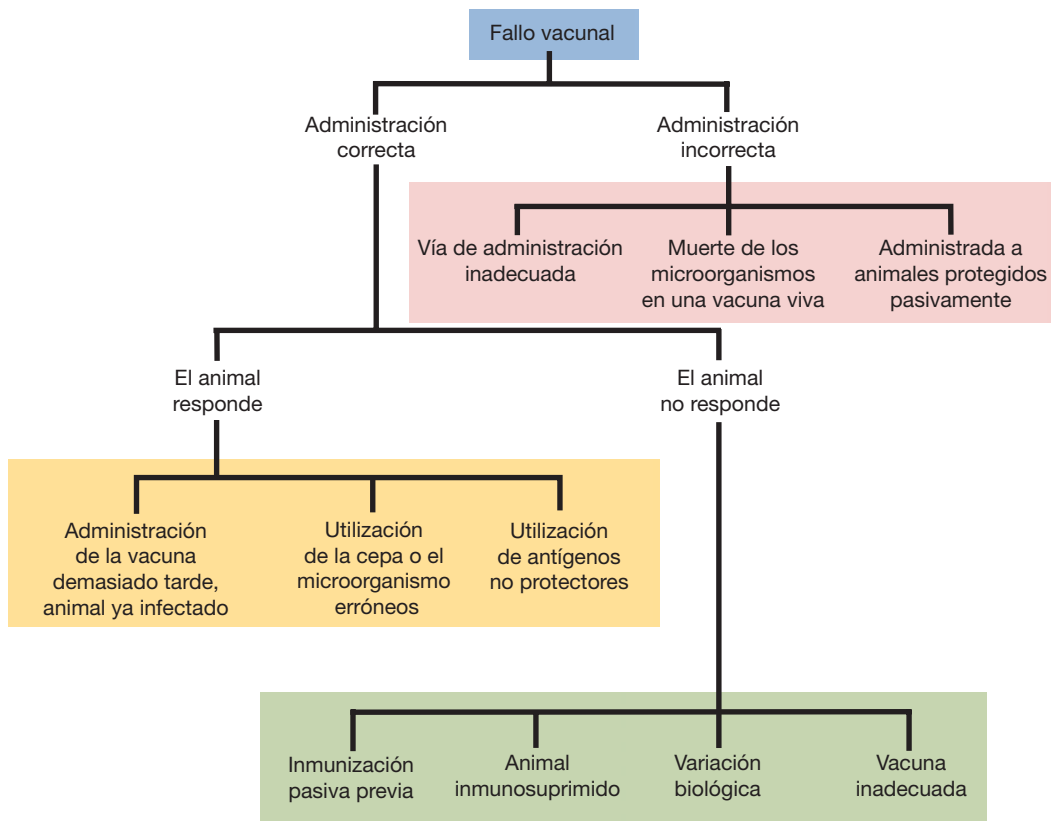


FIGURA 21-1 ■ Una clasificación simple de las maneras en las que una vacuna puede no proteger a un animal.

trar la vacuna en forma de aerosol o en el agua de bebida. Si el aerosol no se distribuye uniformemente por toda la instalación, o si algunos animales no beben, pueden recibir una insuficiente dosis de vacuna. Los animales que enferman posteriormente pueden ser considerados como casos de fallo vacunal.

Fallos en la respuesta

Ocasionalmente, una vacuna puede ser ineficaz, bien porque el método de producción haya destruido los epitopos protectores, o simplemente porque hay una cantidad de antígeno insuficiente en la vacuna. Estos problemas no son comunes, y por lo general se pueden evitar mediante el empleo únicamente de vacunas suministradas por fabricantes de confianza.

Más frecuentemente, un animal puede fracasar en el desarrollo de una respuesta inmune. La respuesta inmune, al ser un proceso biológico, nunca confiere una protección absoluta y nunca es igual en los diferentes individuos vacunados de una población. Puesto que la respuesta inmune se ve influenciada por una amplia serie de factores genéticos y ambientales, el rango de respuestas en una extensa población aleatoria de animales tiende a seguir una distribución normal. Esto significa que la mayoría de los animales responderán a los antígenos generando una respuesta inmune media, mientras que unos pocos desarrollarán una respuesta excelente y una pequeña proporción una respuesta inmune débil (fig. 21-2).

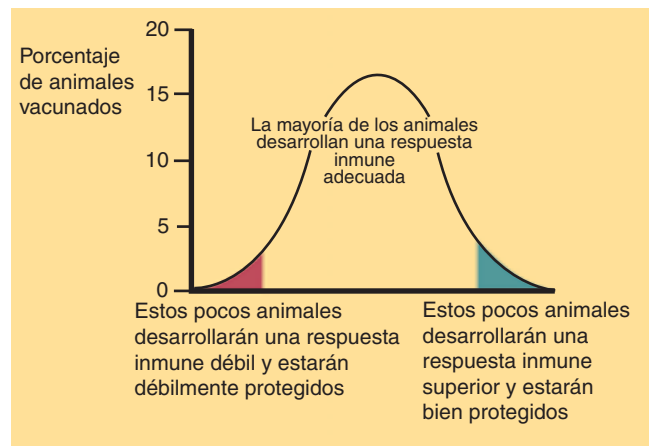


FIGURA 21-2 ■ Distribución normal de las respuestas inmunes protectoras en una población de animales vacunados. No se puede esperar de ninguna vacuna una protección del 100% de la población.

Este grupo de animales que responden débilmente puede no quedar suficientemente protegido frente a la infección, a pesar de haber recibido una vacuna eficaz. Por tanto, es esencialmente imposible proteger al 100% de una población aleatoria de animales mediante la vacunación. El tamaño de esta porción no reactiva de la población variará entre vacunas, y su importancia dependerá de la naturaleza de la enfermedad. Así, en el caso de las enfermedades altamente infecciosas frente a las cuales el ganado muestra una débil inmunidad y de

fácil y rápida transmisión, como la fiebre aftosa, la presencia de animales no protegidos podría permitir la diseminación de la enfermedad y podría alterar los programas de control. De igual manera, pueden surgir problemas si los animales no protegidos son importantes individualmente. Por el contrario, para las infecciones que no se transmiten fácilmente, como la rabia, un 70% de protección puede ser suficiente para bloquear la diseminación de la enfermedad en una población, lo que puede ser satisfactorio desde el punto de vista de la sanidad de una comunidad.

Otro tipo de fracaso vacunal sucede cuando la respuesta inmune normal está suprimida. Por ejemplo, los animales muy parasitados o mal nutridos pueden estar inmunosuprimidos y no deberían ser vacunados. Algunas infecciones víricas inducen una fuerte inmunosupresión, y los animales enfermos o con fiebre alta normalmente no deberían ser vacunados a menos que existan razones de peso para ello. El estrés puede reducir las respuestas inmunes, probablemente debido al incremento de la producción de esteroides; algunos ejemplos de este estrés son la gestación, la fatiga, la malnutrición y el calor o el frío extremos. Este tipo de inmunosupresión se trata con detalle en el capítulo 35. La causa más importante de fracaso vacunal de este tipo es la inmunidad pasiva adquirida de la madre en los animales jóvenes, como se describe en el capítulo 18.

Administración correcta y respuesta

Incluso aquellos animales que han sido vacunados con una dosis adecuada de una vacuna eficaz pueden sufrir un fracaso en la protección. Si el animal vacunado estaba incubando la enfermedad antes de la inoculación, la vacuna puede haberse administrado demasiado tarde para afectar al curso de la enfermedad. Otra posibilidad es que la vacuna puede contener una cepa errónea del

microorganismo o los antígenos incorrectos (no protectores).

CONSECUENCIAS ADVERSAS DE LA VACUNACIÓN

La vacunación continúa siendo el único modo seguro, fiable y efectivo de protección de los animales frente a las principales enfermedades infecciosas. La toxicidad relacionada con las vacunas normalmente es poco frecuente, leve y transitoria, y los hipotéticos efectos secundarios relacionados no deben dominar nuestras impresiones. Sin embargo, el uso de vacunas no está libre de riesgo. La virulencia residual y la toxicidad, las respuestas alérgicas, la enfermedad en los animales inmunodeficientes, las complicaciones neurológicas y los efectos perjudiciales sobre el feto son los principales riesgos asociados al uso de vacunas (fig. 21-3). Los veterinarios deberían utilizar únicamente las vacunas autorizadas, y deberían seguirse cuidadosamente las recomendaciones del fabricante. Antes de emplear una vacuna, el veterinario debería considerar la posibilidad de un efecto adverso, así como las posibles consecuencias o la gravedad de este suceso, y considerarlos en contraposición a los posibles beneficios en el animal. Así, una complicación leve pero frecuente puede requerir una consideración diferente de una más ocasional pero grave.

El riesgo asociado con la vacunación es, en gran parte, una cuestión filosófica, ya que las ventajas de la vacunación están ampliamente documentadas, al contrario que el riesgo de los efectos adversos que, en muchos casos, son hipotéticos. No obstante, se deberían reconocer los hechos constatados, rebatir las alegaciones sin fundamento exponiendo datos fiables y reconocer las incertidumbres. Por ejemplo, no hay evidencia alguna de que la vacunación por sí misma conlleve una enfermedad. No se ha comprobado mediante un análisis esta-

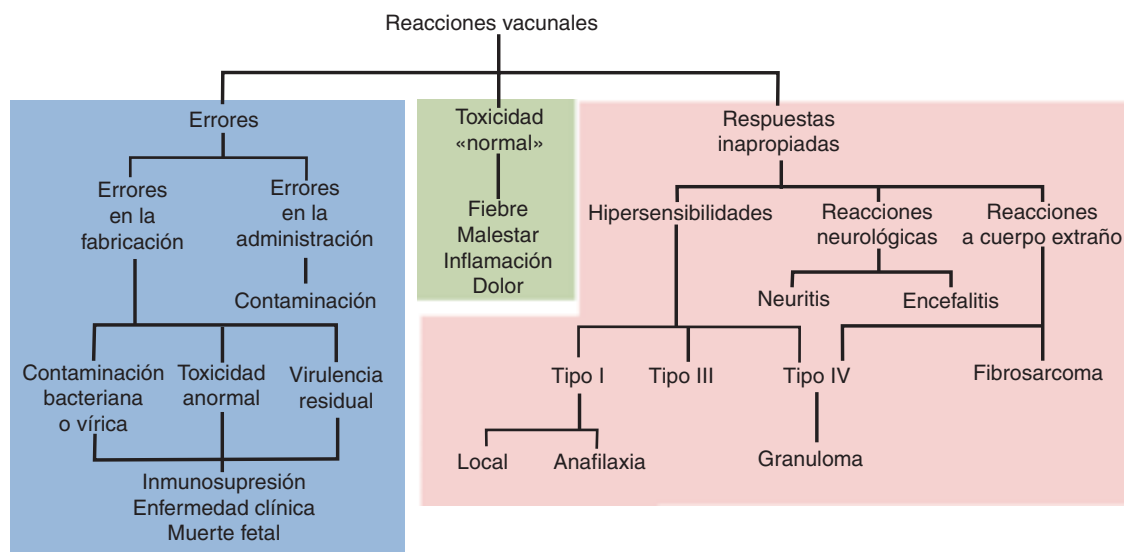


FIGURA 21-3 ■ Una clasificación simple de los principales efectos adversos de la vacunación.

dístico consistente ningún efecto adverso general de la vacunación.

Tradicionalmente, los sucesos adversos que resultan de la administración de una vacuna son notificados voluntariamente por los veterinarios a los fabricantes o a las agencias gubernamentales. Las cifras resultantes han sido imposibles de analizar de manera satisfactoria por dos razones principales: primero, la notificación es voluntaria, por lo que normalmente no se comunican todos los casos, muchos de los efectos adversos se consideran insignificantes o puede ser incómodo para un veterinario notificarlos; segundo, la disponibilidad de muy pocos datos sobre el número de animales vacunados. Mientras que los fabricantes conocen el número de dosis de vacunas vendidas, son incapaces de determinar el número de animales vacunados. Por tanto, muy rara vez se ha podido determinar la prevalencia de los efectos adversos asociados a la vacunación (VAAE) que suceden en más de un millón de perros. Se ha comprobado que esto es posible mediante el examen de los registros electrónicos de muchos veterinarios. El empleo de un sistema de registro estandarizado y la gran población estudiada permite que se anoten los efectos adversos poco frecuentes con una precisión mucho mayor de lo que era posible anteriormente. En un estudio revolucionario llevado a cabo por el Dr. Larry Glickman y sus colaboradores, se determinó la prevalencia de los efectos adversos sucedidos a los tres días tras la vacunación. De 1.226.159 perros vacunados, se registraron 4.678 efectos adversos

(38,2/10.000 perros). De estos efectos, el 72,8% tuvieron lugar el mismo día que se administró la vacuna, el 31,7% se consideraron reacciones alérgicas y el 65,8% se consideraron «reacciones vacunales» que probablemente se debieron a la toxicidad. Los análisis adicionales de estos sucesos indicaron que el riesgo de efectos adversos era significativamente mayor para los perros pequeños que para los grandes (fig. 21-4), así como para los perros castrados que para los enteros y para los que habían recibido múltiples dosis de vacunas. Cada dosis de vacuna adicional administrada incrementó el riesgo de aparición de un efecto adverso en un 27% en perros pequeños (menos de 10 kg) y en un 12% en perros de más de 12 kg. Las razas de mayor riesgo fueron Dachshunds, Pugs, Boston Terriers, Pinschers Miniatura y Chihuahuas. Sobre todo, el aumento de la incidencia de los efectos adversos en perros pequeños y su relación con las dosis múltiples sugiere que en la práctica deberíamos considerar cuidadosamente administrar la misma dosis de vacuna a todos los perros independientemente de su talla.

Un estudio similar examinó la incidencia de VAAE tras la administración de 1.258.712 dosis de vacuna a 496.189 gatos, describiéndose un total de 2.560 efectos adversos (51,6/10.000 gatos vacunados). El riesgo fue mayor para los gatos mayores de 1 año. Por razones desconocidas, el riesgo fue mayor en los gatos castrados que en los enteros. El efecto descrito más habitualmente fue la le-
targia (fig. 21-5). El número de efectos adversos aumentó

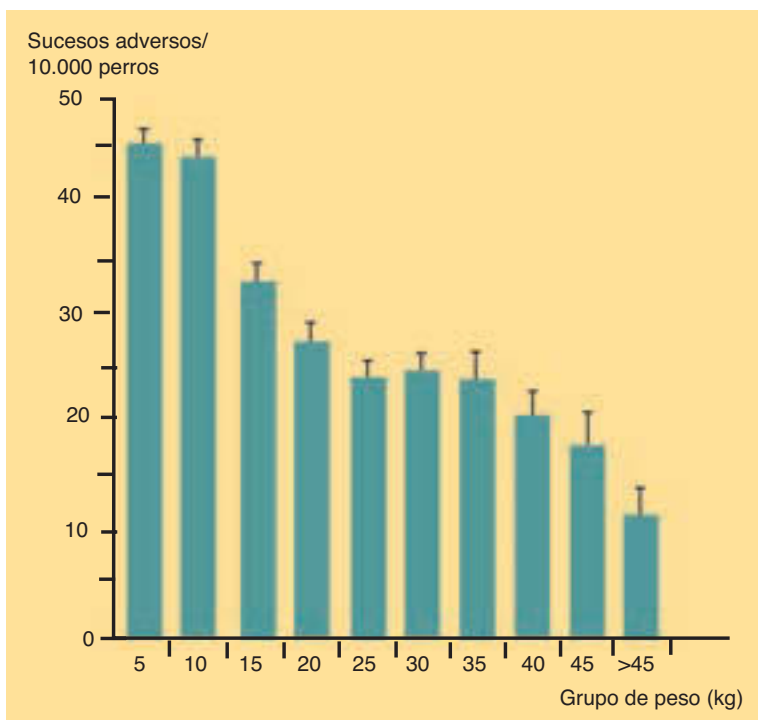


FIGURA 21-4 ■ Los sucesos adversos asociados a la vacunación (VAAE) son mucho más probables en perros pequeños que en los grandes. Medias \pm SEM de los índices de VAAE en los grupos de peso de 5 kg en 1.226.159 perros vacunados en 360 hospitales veterinarios desde el 1 de enero de 2002 al 31 de diciembre de 2003. Estos efectos adversos se diagnosticaron durante los tres días posteriores a la administración de la vacuna. (Tomada de Moore GE y cols.: *JAVMA* 227:1102-1108, 2005.)

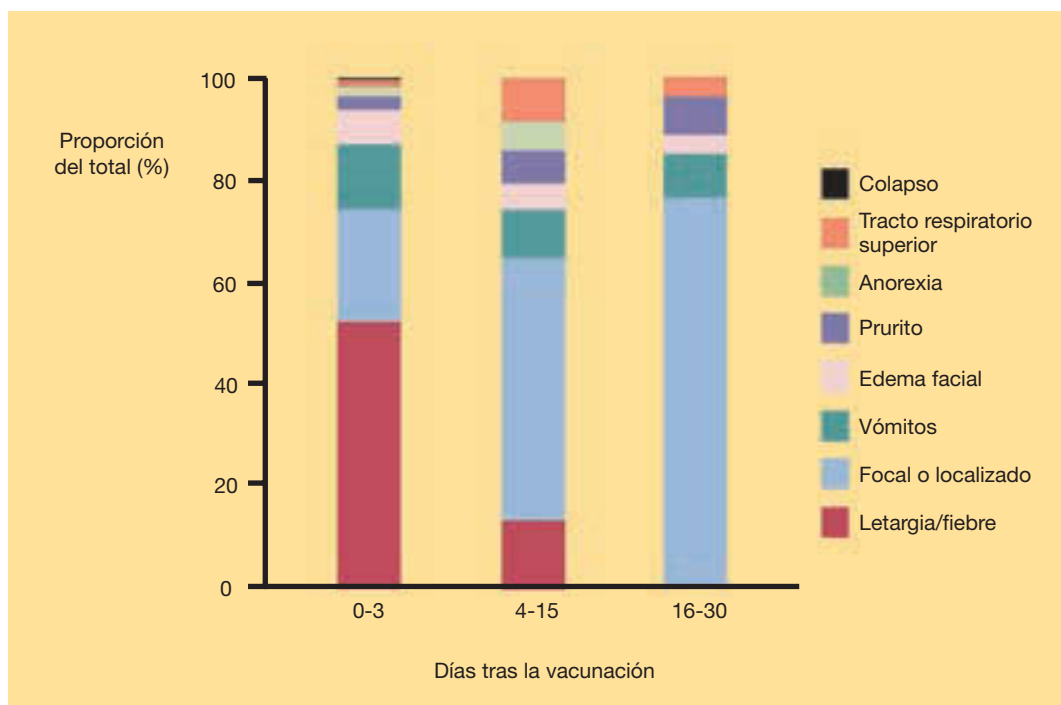


FIGURA 21-5 ■ Distribución de los tipos de sucesos adversos diagnosticados durante varios períodos tras la vacunación en 496.189 gatos a los que se administró una o más vacunas desde el 1 de enero de 2002 hasta el 31 de diciembre de 2004. (Tomada de Moore GE y cols.: *JAVMA* 231: 94-100, 2007.)

significativamente cuando se administraron múltiples vacunas en la visita al consultorio.

Debería señalarse que la identificación de un efecto adverso se basa en el juicio clínico del veterinario, por lo que los datos pueden estar sesgados y todavía no se dispone de unas definiciones de casos estándar de VAAE. Por otro lado, la importancia de dicho sesgo se reduce por la utilización de este tipo de bases de datos tan numerosas.

Toxicidad «normal»

Las vacunas normalmente inducen reacciones inflamatorias pasajeras, y se requiere cierto grado de inflamación para la inducción de respuestas inmunes protectoras eficaces. Esto puede causar un cierto grado de dolor. Así, el escozor producido por algunas vacunas puede presentar problemas no solo al animal vacunado, sino también a la persona que administra la vacuna cuando el animal reacciona violentamente. Más frecuentemente, en el sitio de inyección se puede desarrollar una tumefacción, que puede ser firme o edematosa y puede notarse caliente a la palpación. La tumefacción suele aparecer al día siguiente de la vacunación y puede durar alrededor de una semana. A menos que se desarrolle un absceso en el sitio de inyección, esta hinchazón no deja apenas marca. Las vacunas que contienen bacterias Gram-negativas inactivadas pueden ser intrínsecamente tóxicas por la presencia de endotoxinas que pueden causar la liberación de citoquinas, lo cual puede ocasionar shock, fiebre y leucopenia. Estas reacciones son solo un inconveniente temporal en anima-

les machos, pero pueden ser suficientes para provocar abortos en hembras gestantes. Por tanto, lo más prudente es evitar la vacunación de hembras gestantes a menos que el riesgo de no administrar la vacuna se considere demasiado elevado.

Respuestas inapropiadas

Las vacunas pueden causar reacciones alérgicas raras pero importantes. Por ejemplo, se puede desarrollar una hipersensibilidad de tipo I cuando un animal sintetiza IgE en respuesta no solo al antígeno inmunizante, sino también frente a otros antígenos que se encuentren en las vacunas, como antígenos de huevo o de las células del cultivo tisular. Todas las formas de hipersensibilidad se asocian más frecuentemente con múltiples inyecciones de antígenos, y por ello tienden a asociarse con el uso de vacunas inactivadas. Es importante señalar que la hipersensibilidad de tipo I es una respuesta inmediata a un antígeno, y sucede en unos pocos minutos u horas tras la exposición al mismo. Es poco probable que las reacciones que aparecen más de 2 o 3 horas tras la administración de una vacuna correspondan a este tipo de hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III también son un riesgo potencial. Pueden causar inflamación local intensa, o se pueden presentar como una alteración vascular generalizada, como la púrpura. La reacción que se observa en los ojos de los perros vacunados frente a la hepatitis infecciosa canina (v. cap. 27) corresponde a una hipersensibilidad de tipo III. Algunas vacunas de la rabia

pueden inducir una vasculitis mediada por el complemento que conduce a una dermatitis isquémica y a una alopecia local. Este tipo de reacción se observa más frecuentemente en perros pequeños, como los Dachshunds, Poodles Miniatura, Bichon Frises y Terriers.

También se pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad de tipo IV en respuesta a la vacunación, pero una reacción más frecuente es la formación de un granuloma en el sitio de inoculación. Estos podrían ser una respuesta a los adyuvantes de liberación prolongada que contienen aluminio o aceite. Las vacunas que incluyen un adyuvante de agua en aceite inducen unas lesiones más grandes y persistentes en el sitio de inyección que las vacunas que contienen alumbre o hidróxido de aluminio. Estas lesiones pueden ser granulomas o abscesos estériles. Si la piel está sucia en el sitio de infección, estos abscesos se pueden infectar.

En ciertas circunstancias, la vacunación puede desarrollar autoinmunidad. Por ejemplo, las vacunas antirrábicas que contienen tejido del sistema nervioso central pueden provocar una encefalitis autoinmune. También se ha asociado el desarrollo de polineuritis (síndrome de Guillain-Barré) con el uso de ciertas vacunas víricas (principalmente influenza porcina) en los seres humanos, y se ha registrado al menos un caso en un perro tras la vacunación con una vacuna polivalente moquillo-hepatitis-parvovirus (v. cap. 32). La patogénesis de este síndrome no está clara.

La encefalitis tras la administración de la vacuna frente al moquillo canino es una complicación poco frecuente que puede aparecer tras la administración de una vacuna viva modificada. El animal afectado puede mostrar agresión, incoordinación, ataques u otros signos neurológicos. La patogenia de este proceso no se conoce, pero podría ser debida a la virulencia residual, al incremento en la susceptibilidad o a la estimulación de un paramyxovirus latente por la vacuna.

Errores en la fabricación o administración

Algunos problemas asociados con el empleo de vacunas pueden deberse a defectos en la fabricación o en la administración. Así, algunas vacunas vivas modificadas pueden retener la capacidad para causar enfermedad, como puede ocurrir en algunas vacunas vivas modificadas de herpesvirus o de calicivirus aplicadas por vía intranasal, que pueden extenderse a la orofaringe y ocasionar una infección persistente, e incluso infectar (y proteger) a otros animales por contacto. Incluso si estas vacunas no causan una enfermedad manifiesta, pueden reducir la tasa de crecimiento de los animales de producción, con las consiguientes consecuencias económicas.

Algunas vacunas pueden inducir una inmunosupresión leve. Por ejemplo, algunas vacunas vivas modificadas de parvovirus pueden causar un descenso transitorio en la blastogénesis de linfocitos o incluso una linfopenia en algunos cachorros, aunque no todas las cepas del parvovirus canino tipo 2 son inmunosupresoras. Algunas vacu-

nas víricas polivalentes caninas pueden causar un descenso temporal del número de linfocitos y sus respuestas a los mitógenos (v. cap. 35, fig. 35-2). Esto sucede incluso aunque los componentes individuales de esas vacunas puedan no tener este efecto. Algunas combinaciones vacunales pueden originar estos cambios entre los 5 y 11 días tras la vacunación. Así, por ejemplo, una combinación de adenovirus canino tipo 1 o tipo 2 con virus del moquillo es especialmente supresora de las respuestas linfocitarias a los mitógenos. Esta supresión de las respuestas de linfocitos T puede estar acompañada por un incremento simultáneo en las respuestas de linfocitos B y aumentar los niveles de inmunoglobulinas. Por tanto, más que tener un efecto inmunosupresor puro, puede simplemente reflejar un cambio temporal en el equilibrio Th1/Th2.

Se ha descrito que vacunas como la de la lengua azul pueden causar anomalías congénitas en la descendencia de ovejas gestantes vacunadas. El estrés de la vacunación puede también ser suficiente para reactivar las infecciones latentes: por ejemplo, se ha demostrado la activación de herpesvirus equinos tras la vacunación contra la peste equina africana, y se puede desarrollar la enfermedad de las mucosas en terneros vacunados frente a la diarrea vírica bovina (BVD) (v. cap. 18).

Sarcomas asociados al sitio de inyección

La mayoría de las reacciones locales a las vacunas en gatos se resuelven rápidamente. Sin embargo, en algunos gatos se han desarrollado tumores en el sitio de inyección muchos meses después del inóculo. Estos se han localizado básicamente en las regiones cervical/interescapular y femoral, lugares en los que se inoculan normalmente las vacunas (fig. 21-6). Las células de los sarcomas asociados al sitio de inyección tienen un núcleo irregular, a menudo pleomórfico, con un elevado índice mitótico. Puede apreciarse una área central de necrosis, y rodeando al tumor puede haber agregados de linfocitos, así como macrófagos con un citoplasma repleto de vacuolas con material granular azulado. Los tumores son fundamentalmente fibrosarcomas, histiocitomas malignos y osteosarcomas, pero también se pueden encontrar rhabdomiosarcomas, hemangiosarcomas, condrosarcomas, liposarcomas y linfo sarcomas, aunque con menos frecuencia.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos han relacionado el desarrollo de estos sarcomas con la vacunación. Así, la primera descripción de estos tumores coincidió con la introducción de nuevas y potentes vacunas inactivadas adyuvantadas, como las dirigidas contra la rabia y la leucemia felina. Se compararon los gatos que habían desarrollado sarcomas en los sitios donde se administran normalmente las vacunas con gatos que los habían desarrollado en lugares diferentes. Se observó que los gatos que recibieron la vacuna del virus de la leucemia felina (FeLV) tenían

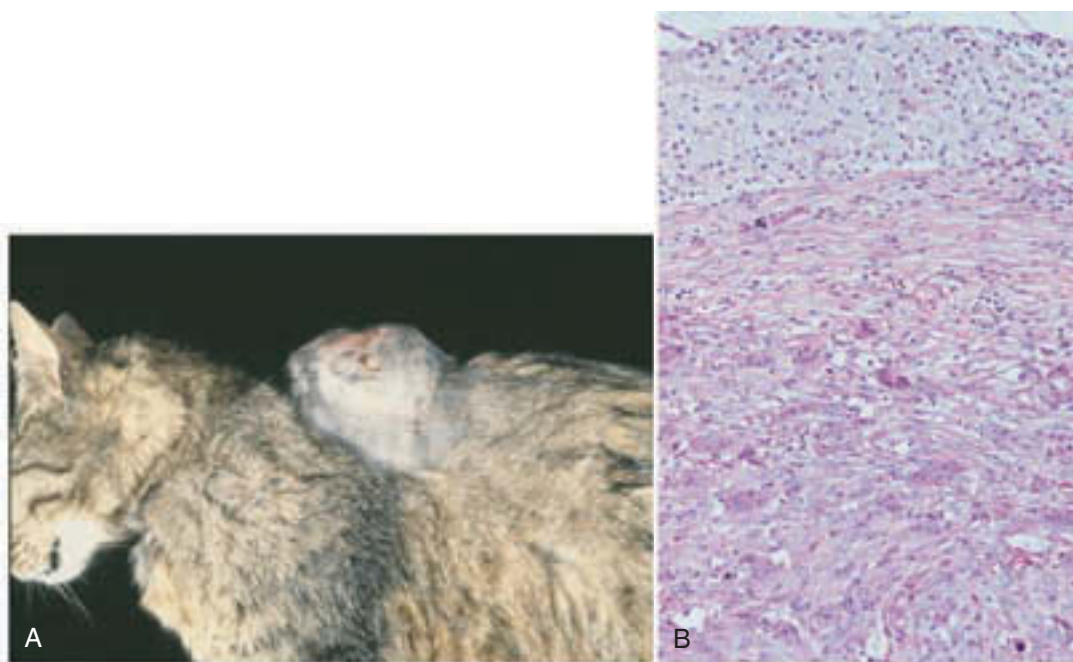


FIGURA 21-6 ■ **A**, Sarcoma posvacunal en un gato. Nótese la posición característica sobre la escápula, donde se administró la vacuna subcutáneamente. **B**, Sección histológica de un sarcoma posvacunal. Se trata de un fibrosarcoma que muestra madejas de células fusiformes entrelazadas (tinción hematoxilina-eosina). (Por cortesía del Dr. M. J. Hendrick.)

5,5 veces más probabilidades de desarrollar un sarcoma en el sitio de inyección que los gatos que no habían sido vacunados, y en los que habían sido vacunados frente a la rabia el riesgo era el doble que en los gatos no vacunados. A pesar de ello, el riesgo no fue excesivamente alto. Se calculó que se desarrollaron de 1 a 3,6 sarcomas por cada 10.000 vacunas de FeLV y de la rabia. El riesgo aumentó con el número de dosis de vacuna administradas: el 50% tras una dosis, el 127% tras dos dosis y el 175% tras tres o cuatro vacunas aplicadas simultáneamente. Los sarcomas asociados a vacunas tienden a desarrollarse en los animales más jóvenes y suelen ser más grandes y más agresivos que los sarcomas que aparecen en otras localizaciones, metastatizando entre el 25 y el 70% de los casos. En un estudio, los sarcomas en el sitio de inoculación se desarrollaron en una media de 26 meses tras la última vacunación de la rabia y 11 meses tras la vacuna de FeLV. Encuestas globales realizadas a través de la Web sugieren una menor prevalencia de los sarcomas (0,63 sarcomas/10.000 gatos, o 0,32 sarcomas/10.000 dosis de todas las vacunas, o un sarcoma de 31.000 dosis administradas). Por tanto, debe puntualizarse que los riesgos de que se desarrolle un sarcoma son considerablemente menores que los riesgos de contraer enfermedades por los gatos no vacunados. En hurones se han descrito sarcomas similares asociados al sitio de inyección de las vacunas.

Mecanismos posibles

La patogenia de estos sarcomas no está clara, pero se asume que la carcinogénesis se produce mediante múlti-

ples pasos asociados con una inflamación prolongada. Los potentes adyuvantes que incorporan las vacunas modernas inducen respuestas inmunes que protegen al animal durante varios años, administrándose por la vía subcutánea correspondiente. Como resultado, un adyuvante irritante puede persistir en el sitio de inyección durante mucho tiempo. No obstante, también se ha asociado el desarrollo de tumores con el empleo de vacunas no adyuvantadas, e incluso con la inyección de sustancias diferentes a las vacunas, así como con la presencia de suturas persistentes o el implante de microchips. No hay evidencia de que estos sarcomas estén causados por el virus del sarcoma felino, el virus de la inmunodeficiencia felina o el FeLV.

Una irritación prolongada incrementará el estado de activación de las células implicadas en la inflamación y la reparación de tejidos. El proceso de reparación conlleva la producción de células madre que se pueden diferenciar para reemplazar a las células dañadas. Estas células madre son de larga vida y tienen muchas oportunidades para acumular mutaciones. En estas células se pueden activar rutas de señalización que promuevan la autorrenovación. Una irritación crónica y prolongada podría conducir a un incremento de las células madre locales y a la posibilidad de que algunas sufran mutaciones.

Durante la inflamación crónica, los macrófagos secretan factores de crecimiento y factores angiogénicos que favorecen el crecimiento celular. Estos factores regularán positivamente la actividad del factor nuclear kappa-B (NF-κB) en los tejidos afectados. Los oxidantes liberados de los macrófagos activados pueden actuar como carci-

nógenos, especialmente en células que se están dividiendo rápidamente. Aunque los mecanismos no están claros, NF- κ B promueve la transformación maligna y las metástasis y puede suscitar la generación de células cancerosas mediante la inhibición de la apoptosis de células premalignas.

En los sitios de inflamación crónica y heridas en fase de cicatrización, los fibroblastos son estimulados a proliferar. En algunos de estos fibroblastos se activa el oncogén *sis*, mientras que en otros parece haber mutaciones en el gen que codifica el factor supresor de tumores. El oncogén *sis* codifica el receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y se ha visto que los sarcomas asociados a vacunas expresan PDGF, así como su receptor, mientras que los tumores no asociados a vacunas y los linfocitos de un gato normal son PDGF negativos. Por tanto, se ha sugerido que los linfocitos de los sarcomas asociados a vacunas secretan PDGF, que actúa como un factor de crecimiento para los fibroblastos. Esta combinación de anomalías podría ocasionar la pérdida del control del crecimiento en los fibroblastos ligada a los procesos inflamatorios crónicos.

El gen supresor de tumores *p53* codifica una proteína nuclear que regula el ciclo celular. La expresión de la proteína *p53* aumenta en respuesta a un daño celular, evitando el avance del ciclo celular y permitiendo la reparación del ADN antes de la división celular. Si la célula está gravemente dañada, *p53* induce su apoptosis, previniendo que el daño celular se extienda a la siguiente generación. En células donde *p53* está ausente o ha mutado, las células dañadas pueden continuar dividiéndose, transformándose en células anormales y posiblemente malignas. Algunos datos sugieren que hasta el 60% de los sarcomas asociados a vacunas pueden expresar *p53* mutado. Los tumores recidivaron más rápidamente en los gatos con la proteína *p53* en su citoplasma que en los gatos con células en las que *p53* se restringía a su núcleo.

La interleuquina-23 (IL-23) es una citoquina proinflamatoria producida por las células dendríticas activadas y por las células fagocíticas. IL-23 actúa sobre los linfocitos T, promoviendo las respuestas inflamatorias, regulando positivamente algunas metaloproteasas y estimulando la angiogénesis. Sin embargo, también reduce la infiltración por linfocitos T CD8, permitiendo así el crecimiento de células cancerosas. Los animales deficientes en IL-23 muestran mayor resistencia a la carcinogénesis química, y el crecimiento de tumores trasplantados está restringido en estos animales. Es posible que esta citoquina se sintetice en grandes cantidades en las lesiones inflamatorias crónicas, promoviendo el crecimiento tumoral local.

No obstante lo anteriormente expuesto, no hay evidencias que prueben que la inyección de productos menos inflamatorios pueda reducir la incidencia de sarcomas. No se han asociado marcas de vacunas ni fabricantes concretos, ni se han asociado otros factores al incremento de la prevalencia de los sarcomas.

Para minimizar los riesgos del desarrollo de tumores en los sitios de vacunación, se recomienda que cuando se administran múltiples vacunas, estas deben aplicarse en sitios concretos del animal y alejadas de los lugares donde el manejo de tumores es difícil. Por ejemplo, las recomendaciones habituales son la inyección de la vacuna antirrábica en la mitad caudal del lado derecho y la vacuna de FeLV en la mitad caudal del lado izquierdo del cuerpo del gato («rabia, derecha; leucemia, izquierda»). Si es posible, el sitio de administración de la vacuna y el producto utilizado deberían anotarse en cada vacunación para ayudar a reconocer factores de riesgo. Las vacunas no adyuvantadas parecen inducir menor irritación y el correspondiente menor riesgo de formación de tumores. Un buen tratamiento requiere combinar una resección quirúrgica agresiva con una terapia que incluya radiación, inmunoterapia (p. ej., con IL-2), y quimioterapia.

Enfermedades autoinmunes asociadas a vacunas

Una percepción generalizada es el incremento en la prevalencia de las enfermedades autoinmunes en las mascotas domésticas, especialmente en los perros, en los últimos años. Algunos investigadores lo han atribuido a la utilización excesiva de vacunas potentes, aunque esta relación no se ha demostrado; no obstante, hay algunos indicios que apoyan una asociación entre la vacunación y la autoinmunidad. En un análisis retrospectivo sobre anemia hemolítica autoinmune (AHA) (v. cap. 32), se compararon perros que habían sido vacunados con otros que no habían sido. Se observó que 15 de los 70 perros vacunados habían recibido la vacuna en el mes precedente y que tenían un cuadro clínico distinto de los no vacunados. Los estudios epidemiológicos que utilizan extensas bases de datos tienden a confirmar este efecto, mostrando un incremento aproximado del triple de casos diagnosticados de trombocitopenia autoinmune, y el doble de AHA durante los 30 días tras la vacunación, en comparación con otros períodos. Sin embargo, la incidencia general de estas enfermedades es baja, y pueden diagnosticarse en circunstancias no asociadas con la vacunación. La vacunación puede así actuar como un estímulo para estas enfermedades en algunos perros, pero también deben existir otros factores no definidos.

La tiroglobulina contaminante detectada en algunas vacunas (normalmente derivada de la presencia de suero fetal bovino) puede llevar a la producción de anticuerpos antitiroideos en los perros vacunados. Se ha descrito tiroiditis linfocítica en la necropsia del 40% de los perros Beagle, pero no se ha demostrado una asociación entre la vacunación y el desarrollo de esta tiroiditis.

Se conoce bien que el síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad autoinmune neurológica de los seres humanos, se puede desencadenar por la administración de algunas vacunas como la de la gripe. De manera simi-

lar, la administración de vacunas potentes adyuvantadas en los animales estimula la producción temporal de una variedad de autoanticuerpos. Las vacunas que contienen potentes adyuvantes pueden estimular el desarrollo de bajos niveles de autoanticuerpos frente a componentes del tejido conjuntivo, como la fibronectina y la laminina.

Osteodistrofia inducida por vacunas

La administración de una vacuna viva modificada (MLV) en algunos cachorros de raza Weimaraner puede llevar al desarrollo de osteodistrofia hipertrófica grave. La enfermedad aparece durante los 10 días tras la administración de la vacuna, y los signos clínicos incluyen anorexia, depresión y fiebre, así como síntomas gastrointestinales, nerviosos y respiratorios, observándose también lesiones simétricas de las metáfisis, con dolor e inflamación de las mismas. El examen radiológico muestra zonas radiotransparentes en las metáfisis, diáfisis engrosadas y formación de nuevo periostio. Las extremidades anteriores y las posteriores se ven igualmente afectadas. Es posible que esta condición se desencadene en animales genéticamente susceptibles por la aplicación de la vacuna del virus del moquillo vivo modificado. La enfermedad responde bien a una terapia con corticosteroides. En muchos casos, estos perros presentan una disfunción inmune previa, con bajas concentraciones de una o más clases de inmunoglobulinas, infecciones recurrentes y enfermedad inflamatoria (v. cap. 34). Se ha sugerido que los Weimaraners son especialmente susceptibles a este proceso y que deben recibir únicamente vacunas de virus inactivados.

Se ha descrito una poliartritis leve transitoria en otros perros tras la vacunación. Los perros muestran una cojera repentina, con dolor e inflamación en las articulaciones durante dos semanas tras la vacunación. Los perros se recuperan en un par de días. No se ha asociado ninguna raza vacuna a este problema. En gatos se ha asociado la vacunación frente a calicivirus con un síndrome de poliartritis y cojera posvacunal.

REGLAS PARA ATRIBUIR LOS SUCESOS ADVERSOS A UNA VACUNA

Para determinar si una vacuna causa un efecto adverso, se deben aplicar los siguientes principios o reglas:

1. Consistencia. Las respuestas clínicas descritas por diferentes investigadores deberían ser las mismas si se administra la vacuna en grupos diferentes de animales, independientemente del método de investigación.
2. Especificidad. La asociación debería ser característica y el efecto adverso debería estar relacionado específicamente con la vacuna concreta. Un efecto adverso puede ser causado por los adyuvantes vacunales y otros componentes incorporados diferentes del componente activo.

3. Relación temporal. La administración de la vacuna debería preceder a las primeras manifestaciones del suceso o a la exacerbación de un proceso preexistente.

PRODUCCIÓN, PRESENTACIÓN Y CONTROL DE VACUNAS

La producción de las vacunas veterinarias está controlada en Estados Unidos por el Animal and Plant Health Inspection Service del U.S. Department of Agriculture, en Canadá por el Health of Animals Branch del Canada Department of Agriculture y en el Reino Unido por el Veterinary Medicines Directorate. En general, las autoridades reguladoras tienen el derecho de expedir una licencia de habilitación a los establecimientos en los que se producen las vacunas y de inspeccionar sus instalaciones para asegurar que son apropiadas y que los métodos empleados son satisfactorios. Se debe controlar la seguridad y la potencia de todas las vacunas. Las pruebas de seguridad incluyen la confirmación de la identidad del microorganismo utilizado y la ausencia de otros microorganismos en la vacuna (pureza), así como las pruebas de toxicidad y esterilidad. Debido a que los microorganismos vivos o los antígenos que se encuentran en las vacunas normalmente mueren o se degradan al cabo de un período de tiempo, es necesario asegurar que serán efectivos incluso tras el almacenamiento. Así pues, es habitual emplear antígeno en exceso respecto a la dosis requerida para proteger a los animales en condiciones de laboratorio, comprobando la potencia antes y después de un envejecimiento acelerado. Las vacunas que contienen microorganismos inactivados, aunque son mucho más estables que las que incluyen vivos, también contienen un exceso de antígeno por la misma razón. Las vacunas aprobadas en función de los estudios de exposición al desafío deben mostrar una manifiesta protección en el 80% de los animales vacunados; al mismo tiempo, al menos el 80% de los controles no vacunados deben mostrar evidencia de la enfermedad tras la exposición al desafío (directriz de eficacia de 80:80). La vía y dosis de administración indicadas en la etiqueta de la vacuna deberían seguirse escrupulosamente, ya que probablemente son las únicas vías y dosis comprobadas respecto a la seguridad y eficacia durante el proceso de autorización de la vacuna. Normalmente las vacunas tienen una duración determinada, y aunque las vacunas almacenadas adecuadamente pueden ser potentes incluso tras su caducidad, nunca debería asumirse esto y todas las vacunas caducadas deberían desecharse. El correcto almacenamiento y la manipulación adecuada son esenciales. Las reacciones adversas deberían ser siempre notificadas a las autoridades apropiadas, así como al fabricante de la vacuna.

Debido a que las vacunas vivas modificadas conllevan un riesgo de virulencia residual y de contaminación con otros agentes, ciertos países no aprueban su uso.

Las vacunas inactivadas se encuentran disponibles habitualmente en forma líquida y normalmente contienen un adyuvante en suspensión. Estos preparados no

se deberían congelar, y deberían agitarse bien antes de su uso. La presencia de conservantes como el fenol o el mertiolato no impide la contaminación bacteriana masiva, y se deberían descartar los contenedores multidosis tras su uso parcial. Muchas vacunas que contienen MLV se pueden inactivar por el calor, pero son mucho más resistentes si se liofilizan. Sin embargo, hay que recordar que la exposición a la luz solar intensa y al calor puede destruir incluso a las vacunas liofilizadas. Soportan bien el almacenamiento, pero deberían mantenerse frías y lejos de la luz, y solo deben ser reconstituidas con el líquido provisto por el fabricante.

ALGUNAS VACUNAS ANTIBACTERIANAS

Toxoides

La inmunoprofilaxis del tétanos se restringe a la neutralización de la toxina. Para la inmunoprofilaxis de rutina se administra el toxoide tetánico en suspensión de hidróxido de aluminio, y una sola inyección induce una inmunidad protectora en 10 a 14 días. La sabiduría inmunológica convencional sugeriría que la utilización previa de una inmunoglobulina interferiría con la respuesta inmune al toxoide, y por tanto debería evitarse. Sin embargo, esto en la práctica no es un problema, y ambos pueden administrarse simultáneamente (en diferentes sitios) sin contratiempos. Esto puede ser debido a la relativamente pequeña cantidad de inmunoglobulina que se requiere normalmente para proteger a los animales.

Algunas vacunas veterinarias combinan el toxoide y bacterias inactivadas en una sola dosis, mediante la sencilla formolización de un cultivo entero. Estos productos, a veces llamados anacultivos, se utilizan para vacunar frente a *Clostridium haemolyticum* y *Clostridium perfringens*. La tripsinización del anacultivo puede hacerlos más inmunogénicos. Normalmente hay disponibles toxoides, por lo general incorporados con un adyuvante de alumbre, para la mayoría de las enfermedades causadas por clostridios y para las infecciones por estafilococos toxicogénicos.

Bacterinas

Las vacunas que contienen bacterias inactivadas se denominan bacterinas. Es habitual inactivar las bacterias con formaldehído e incorporar adyuvantes de alumbre o hidróxido de aluminio. Al igual que ocurre con otras vacunas inactivadas, la inmunidad generada por las bacterinas es de duración relativamente corta, permaneciendo normalmente no más de un año, y a veces durante un período de tiempo considerablemente inferior. Por ejemplo, la vacuna de la erisipela porcina (*E. rhusiopathiae*) formolizada protege únicamente durante 4 a 5 meses, y las bacterinas de *S. equi* solo durante menos de 1 año, incluso cuando la recuperación de una infección natural de papera equina puede conferir a los caballos una inmunidad de por vida.

Las bacterinas se pueden mejorar añadiendo antígenos inmunógenos purificados a las bacterias inactivadas. Así, las bacterinas de *Escherichia coli* frente a la colibacilosis entérica pueden enriquecerse y ser mucho más eficaces mediante la adición de los antígenos de los pili K88 o K99. Los anticuerpos frente a estos antígenos bloquean la unión de *E. coli* a la pared intestinal, contribuyendo de manera importante a la protección. De modo similar, las bacterinas de *Mannheimia* enriquecidas con el leucotoxide muestran una mayor eficacia que las bacterinas convencionales. Los componentes bacterianos purificados, como los antígenos de superficie de *M. haemolytica*, también pueden ser componentes efectivos de las vacunas.

Un problema que se encuentra, especialmente cuando se emplean vacunas frente a coliformes y a *Campylobacter*, es la especificidad de la cepa. Normalmente hay varios tipos antigénicos de cada microorganismo, y una vacunación eficaz requiere la inmunización con las cepas bacterianas apropiadas. Esto a veces no es posible si se emplea una vacuna comercial, por lo que un método posible para superar esta dificultad es utilizar vacunas autógenas o autovacunas. Estas son vacunas que contienen los microorganismos obtenidos a partir de los animales infectados de la granja donde la enfermedad está ocurriendo o bien del propio animal. Estas vacunas pueden ser muy eficaces si se preparan cuidadosamente, ya que la vacuna contendrá todos los antígenos necesarios para la protección en ese lugar concreto. Como una alternativa al uso de vacunas autógenas, algunos fabricantes producen vacunas polivalentes que contienen una mezcla de tipos antigénicos. Por ejemplo, las vacunas de leptosporosis normalmente incluyen hasta cinco serovares diferentes. Esta práctica, aunque es efectiva, no es eficaz, ya que solo uno de los tipos antigénicos empleados será el apropiado en una situación determinada.

Un avance importante en el desarrollo de vacunas frente a bacterias Gram-negativas es el empleo de antígenos comunes del armazón (*core*). Como se ha señalado en el capítulo 2, la membrana externa de la pared celular de las bacterias Gram-negativas está formada por lipopolisacáridos, consistentes en un oligosacárido variable (antígeno O) unido a un armazón altamente conservado de polisacáridos y lípido A. El antígeno O varía mucho entre las bacterias Gram-negativas, de manera que una respuesta inmune frente a un antígeno O no confiere inmunidad frente a las bacterias que contienen otros antígenos O. Por el contrario, el armazón interior de polisacáridos es similar entre bacterias Gram-negativas de diferentes especies y géneros, por lo que una respuesta inmune dirigida frente a esta estructura común tiene el potencial de proteger frente a una amplia variedad de bacterias Gram-negativas diferentes.

Se han empleado algunas cepas mutantes de *E. coli* (J5) y *Salmonella enterica minnesota* o *Salmonella enterica typhimurium* (Re) como fuentes de antígeno armazón. El J5 es un mutante rugoso deficiente en uridina difosfato galactosa 4-epimerasa. Como resultado, el microorganismo produce una cadena lateral de oligosacárido in-

completa, habiendo perdido la mayor parte de la estructura de lipopolisacárido externa (v. cap. 2, fig. 2-2). La inmunización con J5 confiere protección frente a *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (tipo B) y *S. enterica typhimurium*. Se ha descrito la protección por J5 frente a microorganismos como *S. enterica typhimurium* y *E. coli* en terneros y frente a *A. pleuropneumoniae* en cerdos. El resultado más alentador se ha obtenido en la protección frente a la mastitis coliforme.

Vacunas bacterianas vivas

Algunas vacunas bacterianas vivas efectivas incluyen las cepas 19 y RB51 de *Brucella abortus*, así como la empleada para la prevención del carbunco bacteriano (ántrax). Las vacunas antiguas frente al carbunco utilizaban la técnica de Pasteur consistente en el cultivo de la bacteria a una temperatura relativamente alta (42 a 43 °C), de manera que se reducía su virulencia. Las vacunas del carbunco disponibles actualmente para los animales contienen mutantes acapsulados capaces de formar esporas. La vacuna se prepara como una suspensión de esporas y se administra con saponina.

En Europa se utiliza una cepa rugosa de *Salmonella enterica dublin* (cepa 51) que proporciona una buena protección a los terneros cuando se administra entre las 2 y 4 semanas de edad. Como se ha tratado previamente, la inmunidad frente a la salmonelosis implica la activación de los macrófagos, por lo que es relativamente inespecífica. Por esta razón, la cepa 51 puede proporcionar también buena protección frente a *S. enterica typhimurium*.

ALGUNAS VACUNAS ANTIVÍRICAS

Debido a la falta de fármacos antivíricos, la vacunación es el único modo efectivo para el control de la mayoría de las enfermedades víricas en los animales domésticos. Como resultado, el desarrollo de las vacunas víricas está, en muchos sentidos, más avanzado que el desarrollo de sus homólogas bacterianas. Por ejemplo, se ha probado que es relativamente fácil atenuar muchos virus, de manera que es fácil disponer de vacunas MLV derivadas de cultivos celulares.

Como se ha tratado en el capítulo 20, las vacunas MLV normalmente son buenos inmunógenos, pero su empleo implica ciertos riesgos, principalmente en lo que respecta a su virulencia residual. Un ejemplo significativo es el desarrollo de rabia clínica en algunos perros y gatos tras la administración de antiguas cepas de vacuna antirrábica de MLV. Algunas cepas vacunales del virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina y de herpesvirus equino-1 pueden causar abortos cuando se administran, respectivamente, a vacas o yeguas gestantes, y la vacuna MLV de la lengua azul puede causar la enfermedad en corderos fetales si se aplica en ovejas gestantes (v. cap. 18). Más frecuentemente, la virulencia residual de estas vacunas

causa una enfermedad leve. También la aplicación intraocular o intranasal de las vacunas de la rinotraqueítis o de calicivirus puede ocasionar conjuntivitis o rinitis transitorias en gatos. Las vacunas MLV para la bursitis infecciosa aviar, algunas vacunas de parvovirus canino-2 y algunas vacunas de BVD pueden causar una inmunosupresión leve.

Algunos efectos secundarios pasajeros como estos, que de otro modo podrían ser considerados sin consecuencias, pueden ser importantes en la industria de la producción de pollos de engorde, donde incluso un leve descenso en el crecimiento puede tener importantes consecuencias económicas. Así, hay dos cepas vacunales de la bronquitis infecciosa: la cepa Massachusetts es algo patógena pero buena inmunógena, mientras que la cepa Connecticut no es patógena pero es poco inmunógena. Para minimizar las complicaciones es frecuente utilizar la cepa Connecticut para la vacunación primaria y, si se requiere una revacunación, utilizar entonces la cepa Massachusetts. De forma similar, de las dos cepas vacunales principales de la enfermedad de Newcastle, la cepa LaSota es un buen inmunógeno pero puede provocar reacciones adversas leves, mientras que la cepa B1 es considerablemente más benigna pero menos inmunógena, especialmente si se aplica en el agua de bebida. En otras situaciones, las aves pueden ser sensibilizadas con la cepa G2 de la enfermedad de Newcastle, que es muy benigna, pero en caso de enfrentarse a una exposición grave los animales deberían vacunarse con una vacuna viva relativamente virulenta.

Debido a los problemas de esta naturaleza, se han llevado a cabo persistentes intentos para minimizar la virulencia residual de las vacunas. Un método implica el empleo de mutantes sensibles a la temperatura (t_s). Por ejemplo, las cepas t_s del herpesvirus bovino-1 crecen solo a temperaturas inferiores en unos grados a la temperatura corporal normal. Cuando estos virus se administran por vía intranasal, son capaces de colonizar la relativamente fría mucosa nasal, pero no pueden invadir el resto del organismo. Así, la vacuna puede estimular la inmunidad local sin correr el riesgo de una invasión sistémica, y también presenta la ventaja de que esta actividad no se ve bloqueada por la inmunidad materna. Algunos virus vacunales pueden persistir en los animales vacunados y ocasionar un estado prolongado de portador. Aunque este es un problema ampliamente asociado con los herpesvirus, se ha expresado la preocupación de que la extensión del uso de vacunas MLV pueda favorecer la diseminación de virus en las poblaciones y que en el futuro puedan desarrollarse consecuencias adversas. Este es un aspecto que no debería tomarse a la ligera.

Una aproximación alternativa para solventar los problemas causados por las vacunas vivas modificadas implica el incremento de la utilización de vacunas inactivadas y de subunidades. Actualmente hay disponibles excelentes vacunas inactivadas frente a enfermedades como la fiebre aftosa, la rinoneumonitis equina (herpesvirus-4), la pseudorrabia, la panleucopenia felina, la rinotraqueítis felina (herpesvirus) y la rabia. También se

encuentra disponible una vacuna de subunidades desarrollada mediante ingeniería genética contra la proteína gp70 de la envoltura de FeLV. Como mucho, estas vacunas confieren una inmunidad comparable en intensidad y duración a la que inducen las vacunas MLV, con la seguridad de que están libres de virulencia residual.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ashford DA, di Pietra J, Lingappa J, et al: Adverse events in humans associated with accidental exposure to the live-stock brucellosis vaccine RB51, *Vaccine* 22:3435-3439, 2004.
- Buracco P, Martano M, Morello E, Ratto A: Vaccine-associated-like fibrosarcoma at the site of a deep non-absorbable suture in a cat, *Vet J* 163:105-107, 2002.
- Coyne MJ, Burr JHH, Yule TD, et al: Duration of immunity in dogs after vaccination or naturally acquired infection, *Vet Rec* 149:509-515, 2001.
- Coyne MJ, Burr JHH, Yule TD, et al: Duration of immunity in cats after vaccination or naturally acquired infection, *Vet Rec* 149:545-548, 2001.
- Duval D, Giger U: Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog, *J Vet Intern Med* 10:290-295, 1996.
- Edwards DS, Henley WE, Ely ER, Wood JLN: Vaccination and ill-health in dogs: a lack of temporal association and evidence of equivalence, *Vaccine* 22:3270-3273, 2004.
- Frank LA: Rabies vaccine-induced ischemic dermatitis in a dog, *Vet Allergy Clin Immunol* 6:9-12, 1998.
- Gaskell RM, Gettinby G, Graham SJ, Skilton D: Veterinary products committee working group report on feline and canine vaccination, *Vet Rec* 150:126-134, 2002.
- Gray A, Knivett S: Suspected adverse reactions, 1999, *Vet Rec* 147:283-284, 2000.
- Guglick MA, MacAllister CG, Ely RW, Edwards WC: Hepatic disease associated with administration of tetanus antitoxin in eight horses, *J Am Vet Med Assoc* 206:1737-1740, 1995.
- Hendrick MJ, Kass PH, McGill LD, Tizard IR: Post vaccinal sarcomas in cats, *J Natl Cancer Inst* 86:341-343, 1994.
- HogenEsch H, Dunham AD, Scott-Moncrieff C, et al: Effect of vaccination on serum concentrations of total and antigen-specific immunoglobulin E in dogs, *Am J Vet Res* 63:611-616, 2002.
- Keeling MJ, Woolhouse MEJ, May RM, et al: Modeling vaccination strategies against foot-and-mouth disease, *Nature* 421:136-142, 2003.
- Langeveld JPM, Kamstrup S, Uttenthal A, et al: Full protection against mink enteritis virus with new generation canine parvovirus vaccines based on synthetic peptide or recombinant protein, *Vaccine* 13:1033-1037, 1995.
- Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al: IL-23 promotes tumour incidence and growth, *Nature* 442:461-465, 2006.
- Li Q, Withoff S, Verma IM: Inflammation-associated cancer: NF- κ B is the lynchpin, *Trends Immunol* 26:318-325, 2005.
- McEntee MC, Page RL: Feline vaccine-associated sarcomas, *J Vet Intern Med* 15:176-182, 2001.
- Mengeling WL, Vorwald AC, Lager KM, et al: Identification and clinical assessment of suspected vaccine-related field strains of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, *Am J Vet Res* 60:334-340, 1999.
- Meyer EK: Vaccine-associated adverse events, *Vet Clin North Am* 31:493-515, 2001.
- Moore GE, Guptill LF, Ward MP, et al: Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 227:1102-1108, 2005.
- Nalin DR: Evidence-based vaccinology, *Vaccine* 20:1624-1630, 2002.
- Newman SJ, Johnson R, Sears W, Wilcock B: Investigation of repeated vaccination as a possible cause of glomerular disease in mink, *Can J Vet Res* 66:158-164, 2002.
- Schrauwen E, Van Ham L: Postvaccinal acute polyradiculoneuritis in a young dog, *Progr Vet Neurol* 6:68-70, 1995.
- Scott-Moncrieff JC, Glickman NW, Glickman LT, HogenEsch H: Lack of association between repeated vaccination and thyroiditis in laboratory beagles, *J Vet Intern Med* 20:818-821, 2006.
- Smith H: Reactions to strangles vaccination, *Aust Vet J* 71:257-258, 1994.
- Strasser A, May B, Teltscher A, et al: Immune modulation following immunization with polyvalent vaccines in dogs, *Vet Immunol Immunopathol* 94:113-121, 2003.
- Twark L, Dodds WJ: Clinical use of serum parvovirus and distemper virus antibody titers for determining revaccination strategies in healthy dogs, *J Am Vet Med Assoc* 217:1021-1024, 2000.
- Wilbur LA, Evermann JF, Levings RL, et al: Abortion and death in pregnant bitches associated with a canine vaccine contaminated with bluetongue virus, *J Am Vet Med Assoc* 204:1762-1765, 1994.

INMUNIDAD ADQUIRIDA FRENTE A BACTERIAS Y HONGOS

INMUNIDAD ADQUIRIDA, 287

Inmunidad frente a bacterias toxicogénicas, 287

Inmunidad frente a bacterias invasivas, 287

*La respuesta de las proteínas
del choque térmico, 288*

Inmunidad frente a bacterias
intracelulares, 288

Modificación de las enfermedades bacterianas
debido a las respuestas inmunes, 290

EVITACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE, 291

Evitación del reconocimiento, 291

Resistencia a los mecanismos efectores, 292

Evitación de la inmunidad innata, 292

Evitación de la inmunidad adquirida, 293

CONSECUENCIAS ADVERSAS

DE LAS RESPUESTAS INMUNES, 293

SEROLOGÍA DE LAS INFECCIONES

BACTERIANAS, 293

INMUNIDAD FRENTE A LAS INFECCIONES

FÚNGICAS, 294

PUNTOS CLAVE

- Los anticuerpos neutralizan las toxinas bacterianas.
- Los anticuerpos opsonizan a las bacterias. Los anticuerpos y el complemento pueden opsonizar a las bacterias o destruirlas directamente mediante el complejo de ataque a la membrana.
- Para la destrucción de las bacterias intracelulares se necesita la activación de los macrófagos mediante mecanismos mediados por los linfocitos T.
- En ciertos casos, sobre todo en enfermedades causadas por micobacterias, se puede desarrollar una respuesta inapropiada de tipo Th2 en lugar de la respuesta Th1 necesaria, lo que puede llevar a una enfermedad grave y a la muerte del animal.
- Las bacterias pueden resistir a la destrucción mediante diferentes mecanismos.
- En la protección frente a los hongos normalmente se necesita la intervención de las respuestas inmunes mediadas por células.

A pesar de que los animales viven en ambientes densamente poblados por bacterias, la amplia mayoría de estos microorganismos no invade los tejidos animales ni causa enfermedades. Este hecho no es sorprendente por varias razones. Primero, los esfuerzos combinados de los sistemas inmunes innato y adquirido son suficientes para prevenir la invasión. Segundo, incluso los microorganismos que logran invadir el organismo animal, ganan muy poco dañando a su hospedador; al contrario, la enfermedad o la muerte del hospedador animal puede reducir la supervivencia de las bacterias, por lo que nor-

malmente se evita. De hecho, muchas bacterias son esenciales para el bienestar del animal, ya que mantienen un ambiente en las superficies del organismo que es hostil para otros potenciales invasores. También colaboran en la digestión de determinados alimentos, como las celulosas, y promueven el desarrollo normal del sistema inmune. No obstante, muchas bacterias comensales son también potencialmente patógenas. Por ejemplo, *Clostridium tetani* y *Clostridium perfringens* se encuentran frecuentemente entre la microbiota intestinal de los caballos, y *Bordetella bronchiseptica* se encuentra en la nasofaringe de los cerdos sanos. Por tanto, las enfermedades bacterianas no son una consecuencia inevitable de la presencia de microorganismos patógenos sobre las superficies orgánicas. El desarrollo de una enfermedad está relacionado con muchos otros factores, incluyendo la respuesta del hospedador, la presencia de tejidos dañados, la localización de las bacterias en el organismo, y la capacidad patogénica (o virulencia) de las bacterias. La ruptura del equilibrio entre la inmunidad del hospedador y la virulencia de las bacterias ocasionará la enfermedad o la muerte del animal.

La inmunidad antimicrobiana consiste en una respuesta innata temprana seguida por una respuesta adaptativa posterior más prolongada. El reconocimiento de las bacterias invasoras a través de los receptores de tipo Toll (TLR) y otros receptores induce la inflamación, la liberación de citoquinas y la activación del complemento. Si esto no es suficiente para eliminar a los microorganismos invasores, entran en juego los mecanismos de la inmunidad adquirida. De este modo, las células dendríticas y los macrófagos ingieren las bacterias e inician la inmunidad adquirida me-

diante la secreción de citoquinas y la estimulación de las respuestas de los linfocitos T y B. La importancia de estas defensas innatas se pone de manifiesto al observar que la resistencia de los pollos a *Salmonella enterica* serotipo *typhimurium* parece estar relacionada con variaciones alélicas en TLR4, mientras que la resistencia de los potros a *Rhodococcus equi* depende de TLR2.

Los TLR son responsables en gran medida del reconocimiento inicial de las bacterias invasoras. La unión de los productos microbianos a los TLR estimula una cascada de señales que activa genes de vital importancia en la defensa del hospedador. Algunas bacterias patógenas pueden interferir con las rutas de señalización de los TLR, utilizándolas para evitar la destrucción inmune. Así, pueden utilizar las rutas mediadas por TLR para inducir la liberación de interleuquina-10 (IL-10), o bloquear la señalización mediada por los TLR. Por ejemplo, determinados productos derivados de *Candida* spp., *Yersinia* spp., o *Mycobacterium* spp. pueden estimular la señalización a través de TLR2, induciendo la síntesis de IL-10 por parte de los linfocitos T reguladores, y la inhibición de la producción de interferón- γ (IFN- γ). Los fosfolípidos de *Treponema* spp. pueden bloquear la activación celular inducida por TLR3, TLR4 y TLR9. Algunos microorganismos, como *Leptospira* spp., poseen lipopolisacáridos que son reconocidos por TLR2, pero no por TLR4. De la misma manera, la flagelina de *Helicobacter pylori* no es reconocida por TLR5.

INMUNIDAD ADQUIRIDA

Hay cinco mecanismos básicos por los que las respuestas inmunes adquiridas combaten las infecciones bacterianas (fig. 22-1). Estos son: 1) la neutralización de las toxinas o las enzimas por los anticuerpos; 2) la destrucción de las bacterias por los anticuerpos y el complemento; 3) la opsonización de las bacterias por los anticuerpos y el complemento, favoreciendo su fagocitosis y su destrucción;

4) la destrucción de las bacterias intracelulares por los macrófagos activados, y 5) la destrucción directa de las bacterias por los linfocitos T citotóxicos y las células asesinas naturales (NK). La relativa importancia de cada uno de estos procesos depende de las especies de bacterias implicadas y de los mecanismos por los cuales causan la enfermedad.

Inmunidad frente a bacterias toxicogénicas

En las enfermedades causadas por bacterias toxicogénicas como *Clostridium* spp. o *Bacillus anthracis*, la respuesta inmune no solo debe eliminar a las bacterias invasoras, sino también neutralizar sus toxinas. Sin embargo, la destrucción de las bacterias puede ser difícil si estas se encuentran embebidas en una masa de tejido necrótico, siendo prioritaria la neutralización de las toxinas. La neutralización tiene lugar cuando los anticuerpos evitan la unión de las toxinas a sus receptores en las células diana. El mecanismo de neutralización implica, por tanto, la competición entre los receptores y los anticuerpos por la molécula tóxica, ya que una vez que la toxina se ha combinado con sus receptores, los anticuerpos son relativamente ineficaces para deshacer esta unión.

Inmunidad frente a bacterias invasivas

La protección frente a las bacterias invasivas normalmente está mediada por anticuerpos dirigidos contra los antígenos de superficie de las bacterias. Para que la fagocitosis sea eficaz es necesario que la superficie de las bacterias esté recubierta por una capa de opsoninas que serán reconocidas por las células fagocíticas. Estas opsoninas son principalmente anticuerpos o C3b, además de las opsoninas innatas, como la lectina de unión a manosa. La activación del complemento por las bacterias mediante las vías alternativa y de las lectinas lleva a la unión

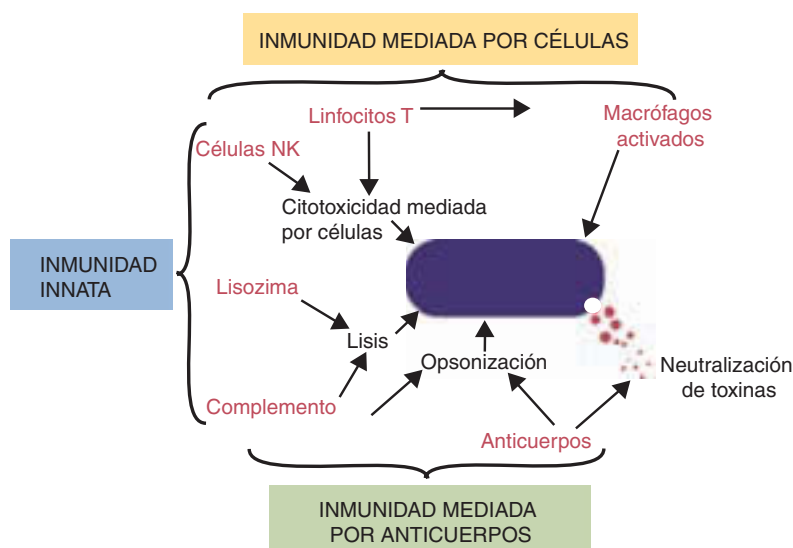


FIGURA 22-1 ■ Mecanismos por los que las respuestas inmunes pueden proteger al organismo de una invasión bacteriana.

de C3b a su superficie. Los anticuerpos no solo actúan como opsoninas por sí mismos, sino que también favorecen la unión de C3b mediante la activación del complemento por la vía clásica. Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos capsulares (K) pueden neutralizar las propiedades antifagocíticas de la cápsula, opsonizando a las bacterias y permitiendo su destrucción por parte de las células fagocíticas. En el caso de bacterias no capsuladas, los anticuerpos dirigidos contra los antígenos O actúan como opsoninas. Un efecto protector más sutil tiene lugar cuando los anticuerpos se producen contra cepas de *Escherichia coli* que presentan los antígenos de los pili F4 (K88) o F5 (K99). En este caso, los anticuerpos interfieren con la expresión de estos antígenos, y se ha postulado que estos son finalmente capaces de causar la delección del material genético (plásmido) que codifica estos antígenos. Una vez que los pili de adherencia son eliminados, estas cepas de *E. coli* no se pueden unir a la pared intestinal y, por tanto, no son patógenas.

La importancia de las cápsulas bacterianas en la inmunidad se ha visto en el carbunco bacteriano (*ántrax*). *B. anthracis* posee cápsula y exotoxina. La inmunidad antitóxica es protectora, pero se desarrolla lentamente. Además, la producción de toxina tiende a ser prolongada, ya que el microorganismo es capsulado y las células fagocíticas tienen dificultad para eliminarlo. Como resultado, los animales no vacunados suelen morir inevitablemente. La vacuna que se emplea normalmente contra el carbunco bacteriano animal contiene una cepa toxicogénica, pero no capsulada, de *B. anthracis*. Aplicada de manera que los esporos puedan germinar, las bacterias no capsuladas son eliminadas por las células fagocíticas antes de que se sinteticen grandes cantidades de toxina, pero no antes de que se estimule la inmunidad antitóxica.

Mientras que algunas bacterias son destruidas mediante fagocitosis, otras son eliminadas cuando se encuentran libres en la circulación. En animales no sensibilizados, las bacterias son destruidas por la acción del complemento por las vías alternativa o de las lectinas (mecanismos de defensa innatos). La carencia de ácido siálico en las paredes bacterianas inactiva el factor H, permitiendo la producción de la C3 convertasa por la vía alternativa (C3bBbP) y, como resultado, las bacterias son opsonizadas o lisadas. La importancia de este mecanismo se aprecia en las infecciones de los bóvidos por micoplasmas, en las que los microorganismos patógenos se pueden diferenciar de los no patógenos en función de su capacidad para activar la vía alternativa: los micoplasmas no patógenos activan el complemento por la vía alternativa, mientras que los patógenos no lo hacen.

La activación de los componentes terminales del complemento conduce al desarrollo del complejo de ataque a la membrana (MAC). Estos MAC son incapaces de insertarse entre los carbohidratos complejos de la pared celular microbiana. Sin embargo, la lisozima presente en la sangre puede digerir la pared celular y permitir a los MAC acceder a la bicapa lipídica de la membrana interna bacteriana.

En términos de concentración molar, la inmunoglobulina M (IgM) es de 500 a 1.000 veces más eficiente que la IgG

en la opsonización y unas 100 veces más potente que la IgG en la sensibilización de las bacterias para la lisis mediada por el complemento. Por tanto, en el curso de una respuesta inmune primaria, la deficiencia cuantitativa de respuesta de tipo IgM se ve compensada por su eficiencia cualitativa, asegurando una protección rápida y eficiente.

La visión tradicional de los anticuerpos era que no podían destruir a los microorganismos por sí mismos y que, simplemente, los marcaban para su destrucción. Actualmente se sabe que esto no es correcto, y hay muchos ejemplos de anticuerpos que tienen actividad antimicrobiana directa. Así, los anticuerpos frente a *E. coli* pueden ser bacteriostáticos, ya que interfieren con la secreción del quelante de hierro enteroquelina, y también impiden la detección del hierro por parte de las bacterias. Los anticuerpos de tipo IgM e IgG contra *Borrelia burgdorferi* dañan las proteínas de superficie de las bacterias y también son bactericidas en ausencia de complemento. Así mismo, hay evidencia de que los anticuerpos son capaces de generar oxidantes y destruir a las bacterias directamente.

La respuesta de las proteínas del choque térmico

En las células sometidas a situaciones estresantes, como un aumento de temperatura, inanición, exposición a radicales libres de oxígeno, toxinas o metales pesados, inhibidores de la síntesis de proteínas, o infecciones víricas, se induce la producción de nuevas proteínas. Entre estas, las proteínas del choque térmico (HSP) son las que mejor se conocen. A temperatura normal las HSP están presentes en todos los organismos en bajas cantidades, pero un estrés ligero, como una fiebre leve, induce su producción, incrementando sus niveles de manera significativa. Por ejemplo, los niveles de HSP aumentan desde un 1,5% a un 15% de las proteínas totales en *E. coli* sometidas a estrés. Se conocen tres HSPs bacterianas principales: HSP 90, HSP 70 y HSP 60. (El número se refiere a su peso molecular.) Cuando una bacteria es fagocitada y expuesta al estallido respiratorio en el interior de un neutrófilo, el estrés ocasiona la producción de una HSP bacteriana. Así, HSP 60 es el antígeno dominante en las infecciones causadas por micobacterias, *Coxiella burnetti*, *Legionella*, *Treponema* spp. y *Borrelia* spp. Estas HSP son altamente antigénicas por varias razones: primera, se producen abundantemente en el hospedador infectado; segunda, son fácilmente procesadas por las células presentadoras de antígeno; tercera, el sistema inmune puede tener un número inusualmente elevado de células capaces de responder a las HSP. Por ejemplo, algunos linfocitos T γ/δ pueden reconocer de forma preferente las HSP bacterianas. Por tanto, una respuesta anti-HSP puede ser una defensa primordial contra muchas bacterias patógenas.

Inmunidad frente a bacterias intracelulares

Como se describe en el capítulo 16, bacterias como *Bruceella abortus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Campylobacter*

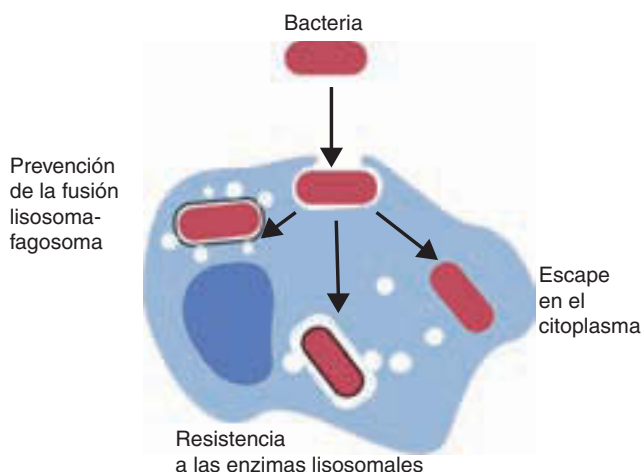


FIGURA 22-2 ■ Mecanismos por los cuales las bacterias intracelulares pueden evitar la destrucción intracelular.

Microorganismo	Mecanismo de supervivencia intracelular
<i>Brucella abortus</i>	Pared celular resistente Impide la maduración del fagosoma
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	Pared celular resistente
<i>Listeria monocytogenes</i>	Neutraliza el estallido respiratorio Escapa al citosol
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Pared celular lipídica Impide la maduración del fagosoma Suprime la presentación de antígeno
<i>Salmonella enterica</i>	Elimina los oxidantes Impide la maduración del fagosoma Modifica el tráfico endosómico
<i>Rhodococcus equi</i>	Elimina los oxidantes Regula negativamente NOS2 y NOX Sobrevive en los fagosomas

jejuni, *R. equi*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *C. burnetti*, y algunos serotipos de *S. enterica* pueden crecer fácilmente en el interior de los macrófagos. Además, *L. monocytogenes* puede trasladarse de célula a célula sin exponerse al fluido extracelular. Las bacterias pueden emplear muchas estrategias diferentes para asegurar su supervivencia en el interior de los macrófagos (fig. 22-2). Algunas bacterias utilizan una cubierta protectora para protegerse contra las enzimas lisosomales (tabla 22-1), como en el caso de las ceras de la pared celular de *C. pseudotuberculosis*, que proporciona a esta bacteria resistencia frente a las enzimas lisosomales. Otras bacterias se aseguran de que no van a exponerse a estas enzimas interfiriendo con la maduración de los fagosomas. Así, *Salmonella* serotipo *typhimurium* evita el ensamblaje del complejo NADPH oxidasa (NOX).

Mycobacterium spp., *Aspergillus flavus*, *B. abortus*, y *Chlamydia psittaci* pueden establecerse en el interior de vacuolas, impidiendo el acceso a las proteasas y los oxidantes mediante el bloqueo de la fusión lisosoma-fagosoma. En el caso de *M. tuberculosis*, la bacteria penetra en el macrófago por medio de los microdominios de la membrana enriquecidos en colesterol, que están recubiertos en la región citoplasmática por una proteína denominada TACO (*tryptophan-aspartate-containing coat protein*), la cual evita la maduración del fagosoma. Así, los lisosomas no se pueden fusionar con el fagosoma, permaneciendo distribuidos en el citoplasma, y las bacterias sobreviven y continúan multiplicándose. Las micobacterias también pueden impedir la acidificación de los fagosomas evitando la fusión de la bomba de protones ATPasa con la membrana vacuolar, de tal forma que las catepsinas lisosomales permanecen inactivas. Un tercer mecanismo empleado por las bacterias para evitar la destrucción es simplemente escapar del fagosoma y persistir libremente en el interior del citoplasma, rodeadas por una capa de actina polimerizada. Este mecanismo lo emplean muchas micobacterias y *L. monocytogenes*.

Muchas bacterias manipulan la respuesta de citoquinas del hospedador para su propio provecho. Por ejemplo el IFN- γ y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), producidos por los linfocitos T estimulados, pueden generar macrófagos M1, acidificar los fagosomas, y así destruir a las micobacterias. A su vez, las micobacterias pueden responder con la supresión de las respuestas de los linfocitos T, induciendo la síntesis de IL-6, IL-10 y factor de crecimiento transformante- β , con el objeto de prolongar su supervivencia. La IL-10 es especialmente eficaz inhibiendo la activación de los macrófagos, suprimiendo la producción de oxidantes, y regulando negativamente el procesamiento de antígenos mediante la reducción de la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

La protección frente a las bacterias intracelulares está mediada por las células M1. Aunque los macrófagos de los animales no inmunizados normalmente no son capaces de destruir estas bacterias, esta capacidad la adquieren aproximadamente 10 días después del inicio de la infección, cuando los macrófagos son activados (v. cap. 16). La respuesta de estos macrófagos activados suele ser inespecífica, particularmente en el caso de las infecciones por *Listeria*, siendo capaces de destruir a muchas bacterias normalmente resistentes. El IFN- γ , especialmente en asociación con el TNF- α , incrementa en gran medida la producción de NO y NO $_2^-$. Así, un animal recuperado de una infección por *L. monocytogenes* adquiere una mayor resistencia a la infección por *M. tuberculosis*. El desarrollo de estos macrófagos activados coincide a menudo con la aparición de una respuesta de hipersensibilidad retardada (tipo IV) a un antígeno administrado por vía intradérmica (v. cap. 28).

Los linfocitos T CD4 $^+$ y CD8 $^+$ también están implicados en la inmunidad frente a *Listeria* spp. Los linfocitos T citotóxicos CD8 $^+$ lisan las células infectadas por listerias o por micobacterias, complementando la acción de

los linfocitos Th1, que activan a los macrófagos. Los macrófagos infectados con *R. equi* son reconocidos y destruidos por los linfocitos T CD8⁺ en un proceso no restringido por el CMH de clase I.

Se ha observado que la inmunidad protectora frente a las bacterias intracelulares no puede ser inducida por vacunas que están compuestas por bacterias muertas, y solo las vacunas de bacterias vivas son protectoras. Esta diferencia probablemente se deba a la estimulación diferencial de las poblaciones de linfocitos T colaboradores por las bacterias vivas y muertas. Así, la infección de ratones con *B. abortus* vivas estimula a los linfocitos Th1 a secretar IFN- γ , mientras que la inmunización de estos ratones con extractos proteicos de *Brucella* induce la secreción de IL-4 por los linfocitos Th2. Solo las células vivas (y no las muertas) de *L. monocytogenes* o *B. abortus* inducen la secreción de TNF- α por los macrófagos. Por el contrario, células inactivadas de *Brucella* estimulan la producción de IL-1 al mismo nivel que las bacterias vivas. La resistencia a estas bacterias intracelulares normalmente es de corta duración, persistiendo solo durante el tiempo que las bacterias viables permanecen en el organismo (la tuberculosis es una excepción, pues se induce una memoria prolongada).

Cuando en una enfermedad bacteriana se observa que las vacunas inactivadas no inducen una buena protección, que el suero resultante no es protector, que los niveles de anticuerpos no se relacionan con la resistencia, y que las reacciones de hipersensibilidad retardada se pueden estimular por los antígenos bacterianos, entonces debería considerarse la posibilidad de que la inmunidad de tipo celular juegue un papel importante en la resistencia al agente causal, y se debería contemplar el empleo de vacunas integradas por bacterias vivas.

Modificación de las enfermedades bacterianas debido a las respuestas inmunes

La respuesta inmune de un animal está claramente influida por el curso y la gravedad de la infección. En el mejor de los casos, el resultado será la curación, pero, si esto no ocurre, la infección puede seguir distintos cursos, según el tipo de respuesta inmune desarrollada, de base humoral o celular. Así, el tipo de linfocitos T colaboradores inducidos por una infección puede afectar al curso de la enfermedad. Como se describe en el capítulo 16, las respuestas mediadas por células son necesarias para controlar las infecciones por bacterias intracelulares. Solo los macrófagos activados pueden impedir el crecimiento de estas bacterias, y para que tenga lugar esta activación se requiere la producción de IFN- γ por parte de los linfocitos Th1. Cuando están activados, estos macrófagos M1 pueden detener o curar estas infecciones. Si, por el contrario, la respuesta inmune frente a estas bacterias estimula inadecuadamente las respuestas de tipo Th2, la inmunidad mediada por células no se desarrolla y se generan macrófagos M2, con el resultado de una enfermedad crónica progresiva. Un típico ejemplo de esto se observa en las

enfermedades causadas por micobacterias. Por ejemplo, en los seres humanos, la lepra se desarrolla de dos formas diferentes, denominadas lepra tuberculoide y lepromatosa. La lepra tuberculoide se caracteriza por una respuesta inmune intensa de tipo celular, con activación de macrófagos y una síntesis mínima de anticuerpos frente al bacilo de la lepra. La respuesta, por tanto, está dominada por linfocitos Th1 y macrófagos M1. Las lesiones en esta forma de la enfermedad contienen muy pocos microorganismos. Por el contrario, la lepra lepromatosa se caracteriza por elevados niveles de anticuerpos y una débil respuesta inmune celular. Las personas con lepra lepromatosa desarrollan una respuesta inmune mediada por linfocitos Th2, que secretan IL-4 e IL-10. La IL-10 reduce la producción de IL-12, que a su vez reduce la secreción de IFN- γ por los linfocitos Th1 y genera macrófagos M2. Esto reduce la capacidad del hospedador para controlar la infección por *Mycobacterium leprae* y las lesiones contienen enormes cantidades de bacterias. El pronóstico de la lepra lepromatosa es más grave que el de la forma tuberculoide.

En la enfermedad de Johne de los ovinos se aprecia una diversidad similar. Algunos animales desarrollan una forma lepromatosa de la enfermedad, en la que las lesiones

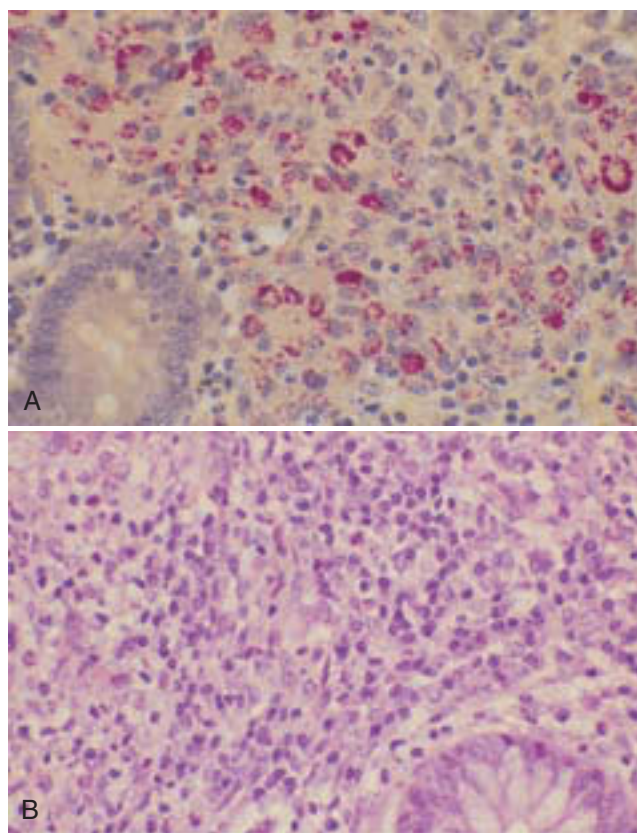


FIGURA 22-3 ■ Las dos formas de la enfermedad de Johne en las ovejas. **A**, Sección de la porción terminal del íleon en un caso de enfermedad de Johne lepromatosa, mostrando abundantes microorganismos ácido-alcohol resistentes entre abundantes infiltrados de macrófagos. **B**, Sección de la porción terminal del íleon de un caso de enfermedad de Johne tuberculoide, mostrando escaso número de bacterias ácido-alcohol resistentes y una marcada infiltración linfocitaria. Tinción de Ziehl-Nielsen. (Por cortesía del Dr. C.J. Clarke.)

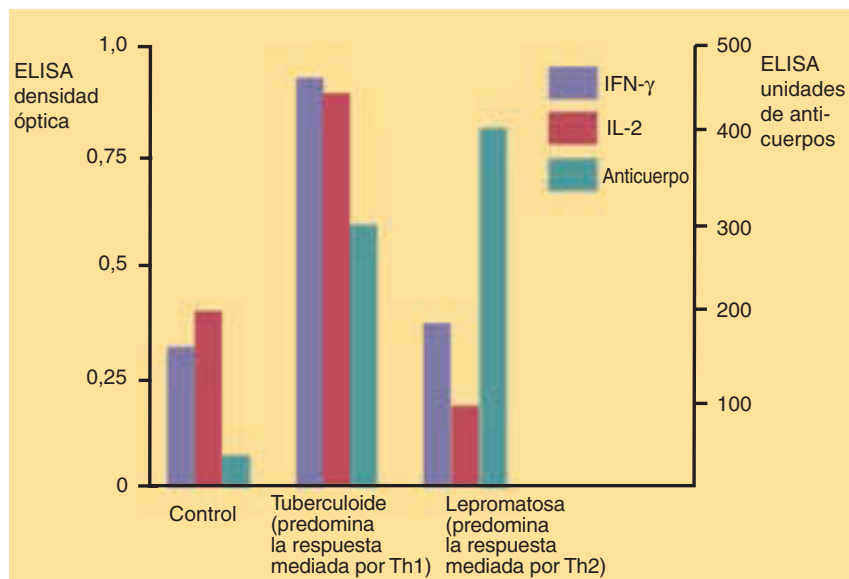


FIGURA 22-4 ■ Diferencias en sangre periférica de interleuquina-2 (*IL-2*) linfocitaria, interferón- γ (*IFN-\gamma*) y producción de anticuerpos, entre ovejas con la forma tuberculoide y ovejas con la forma lepromatosa de la enfermedad de Johne. Obsérvese que hay una marcada tendencia en los linfocitos T de los animales con la forma tuberculoide de la enfermedad a producir más citoquinas Th1, respecto a la forma lepromatosa. A pesar de ello, los animales con la forma tuberculoide parecen sintetizar más anticuerpos. (A partir de datos amablemente cedidos por el Dr. Chris Clarke y el Sr. Charles Burrells.)

nes intestinales contienen cantidades enormes de las bacterias (fig. 22-3) y en el estudio histológico hay escasa evidencia de una respuesta mediada por células. Por el contrario, otras ovejas pueden desarrollar una forma tuberculoide de la enfermedad, con lesiones que contienen muy pocas bacterias pero gran número de linfocitos. Los linfocitos T de la forma tuberculoide producen más IL-2 e IFN- γ que los de los animales con la forma lepromatosa de la enfermedad (fig. 22-4). Por el contrario, las ovejas que padecen la forma lepromatosa muestran niveles ligeramente superiores de anticuerpos. Por tanto, es probable que las ovejas con lesiones tuberculoideas desarrollen una respuesta inmune con predominio de linfocitos Th1, mientras que en las que padecen la forma lepromatosa predomine la participación de los linfocitos Th2.

La citoquina clave que regula el equilibrio entre las respuestas Th1 y Th2 es la IL-4. Por ejemplo, IL-4 normalmente estimula las respuestas Th2, suprimiendo las respuestas de tipo Th1. Parece que los animales pueden sintetizar variantes estructurales de IL-4. Por ejemplo, además de la IL-4 normal, los bóvidos sintetizan dos variantes, denominadas IL-4 δ 2 e IL-4 δ 3, mediante las dos posibilidades de corte y empalme del pre-ARNm. Estas variantes se pueden unir a los receptores para IL-4, regulando la actividad de esta citoquina. Como resultado, estas variantes de IL-4 pueden influir en la resistencia de los bóvidos a la tuberculosis bovina, y en el tipo de respuesta que se desarrolla frente a la infección. Los animales que muestran una resistencia significativa a la tuberculosis producen elevados niveles de IL-4 δ 3, en comparación con los bóvidos susceptibles. De manera similar, se observa un incremento transitorio en el cociente entre IL-4 δ 3 e IL-4 tras la vacunación frente a la tuberculosis bovina.

De las observaciones descritas anteriormente no se debe asumir que el tipo de linfocitos Th implicados en una respuesta inmune no se modifica una vez que se establece la respuesta. Diversos estudios muestran que las respuestas inmunes frente a un microorganismo pueden cambiar entre los tipos Th1 y Th2, incluso varias veces, antes de que se establezca una respuesta definitiva. Esta respuesta final puede ser bien de tipo Th1, o bien de tipo Th2, o incluso en algún punto intermedio en el espectro Th1-Th2. Esta variación parece ser una característica común de las infecciones crónicas, como la tuberculosis.

EVITACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

Como se ha mencionado previamente, un microorganismo invasor se convierte en patógeno debido a que puede eludir las defensas inmunes y sobrevivir en el hospedador. Por otro lado, las bacterias, como todos los microorganismos, intentan evitar su destrucción. Para ello han desarrollado una increíble diversidad de mecanismos mediante los cuales pueden superar las respuestas inmunes innatas y adquiridas del hospedador, evitando su eliminación. Estos mecanismos son de dos tipos principalmente: pueden evitar el reconocimiento por el sistema inmune, o bien pueden intentar neutralizar los mecanismos efectores inmunes del hospedador.

Evitación del reconocimiento

Campylobacter fetus subsp. *venerealis*, un microorganismo que coloniza normalmente el tracto genital del ganado bovino, evita el reconocimiento cambiando su cubierta superficial, de manera que la destrucción de la

mayoría de estas bacterias por la respuesta inmune local no afecta a algunas bacterias que poseen antígenos nuevos y diferentes. Esta población superviviente, diferente de la original, se multiplica hasta que el desarrollo de una respuesta inmune secundaria elimina la mayor parte de las bacterias, quedando los microorganismos de un tercer tipo antigénico diferente. Este proceso de variación antigénica cíclica se puede repetir a lo largo del tiempo, ocasionando una infección persistente. *Anaplasma marginale*, una bacteria que coloniza el interior de los eritrocitos, también muestra variación antigénica secuencial. Como resultado, el número de *Anaplasma* en sangre varía cíclicamente a intervalos de 6 a 8 semanas. El número de bacterias aumenta de manera gradual y después desciende rápidamente como resultado de una respuesta de anticuerpos, desarrollándose a continuación una nueva variante antigénica que repite el ciclo. *A. marginale* se transmite por medio de garrapatas, de manera que su diseminación depende del mantenimiento de una bacteriemia elevada.

TLR5 reconoce una región conservada de la flagelina bacteriana. Algunas bacterias móviles de importancia, como *C. jejuni*, *H. pylori*, y *Bartonella bacilliformis* sintetizan una forma poco común de flagelina que no es reconocida por TLR5. Estas bacterias necesitan los flagelos para infectar a sus hospedadores mamíferos, de manera que la evitación de TLR5 es esencial para su supervivencia.

TLR9 reconoce dinucleótidos CpG no metilados presentes en el ADN bacteriano. Pero las bacterias varían en la frecuencia de los dinucleótidos CpG en su ADN y, como resultado, varían en su capacidad para activar TLR9. Algunas bacterias que son potentes estimuladores de las señales de TLR9 son *M. tuberculosis* y *Pseudomonas aeruginosa*, y ejemplos de bacterias que lo estimulan débilmente son *C. jejuni* y *Staphylococcus epidermidis*.

Resistencia a los mecanismos efectores

Evitación de la inmunidad innata

Muchas bacterias pueden bloquear la fagocitosis, la función del receptor para Fc, la acción de los linfocitos T citotóxicos, o la actividad del complemento. Determinadas bacterias pueden sobrevivir en el interior de las células fagocíticas, y algunas impiden su reconocimiento por los receptores de estas células. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* inhibe su fagocitosis mediante la expresión de la proteína A en su superficie, que se une a la región Fc de las moléculas de IgG, evitando que los anticuerpos sean reconocidos por los receptores para Fc de las células fagocíticas, o que activen el complemento por la vía clásica. De manera similar, *Taylorella equigenitalis* se puede unir a las IgG e IgM equinas. *S. aureus* utiliza múltiples mecanismos para impedir su destrucción. Por ejemplo, la estafiloquinasa sintetizada por *S. aureus* se puede unir a las defensas neutralizantes, y la aureolisina destruye las catelicidinas. *S. aureus* utiliza un peptidoglucano de la pared celular que resis-

te la lisozima. *S. aureus* es una bacteria catalasa positiva, y la catalasa puede inactivar el peróxido de hidrógeno y los radicales libres producidos durante el estallido respiratorio. La bacteria «come-carne» *Streptococcus pyogenes* secreta una proteasa que destruye CXCL8, reduciendo el reclutamiento de neutrófilos a las zonas de invasión.

Muchas bacterias pueden evitar el sistema del complemento. Así, la proteína M de los estreptococos puede reducir la opsonización mediante su unión al fibrinógeno, enmascarando los sitios de unión a C3b, o combinándose con el factor H, inactivando el C3b que se haya podido unir. *S. aureus* sintetiza una proteína que bloquea las C3 convertasas, inhibiendo la opsonización mediada por el complemento. Otras bacterias sintetizan proteasas que destruyen componentes del complemento. *Salmonella* serotipo *typhimurium* tiene un gen denominado *Rck* que confiere resistencia a la lisis mediada por el complemento impidiendo la inserción del MAC en la membrana externa bacteriana.

Las salmonelas tienen moléculas en su superficie celular que sirven como receptores para defensinas, de manera que al unirse a las defensinas se envía una señal a la célula, alterando la expresión de los genes que colaboran en combatir las defensas inmunes del hospedador. De esta manera, la porción lipídica A del lipopolisacárido se modifica por la acción de la aminoarabinosa y los ácidos grasos, de manera que se reducen la carga negativa y la fluidez de la membrana bacteriana externa. Como consecuencia, disminuye la unión a las defensinas y aumenta la supervivencia de las bacterias.

Algunas bacterias, como *E. coli* enteropatógeno, *Yersinia pestis*, *M. tuberculosis* y *P. aeruginosa*, secretan moléculas que disminuyen la fagocitosis por los neutrófilos. En el caso de *Pseudomonas*, la bacteria utiliza un sistema de secreción de tipo III para inyectar toxinas en el interior de la célula fagocítica. Estas toxinas activan las GTPasas e interrumpen las rutas de señalización intracelular. *Streptococcus canis* puede inhibir la quimiotaxis y la fagocitosis mediante la producción de toxinas como la estreptolisina O, que lisa las membranas celulares de los neutrófilos. Varias bacterias Gram-negativas de importancia veterinaria, como *Mannheimia haemolytica* y *Fusobacterium necrophorum*, secretan leucotoxinas que destruyen a los leucocitos, especialmente a los granulocitos. Las leucotoxinas son moléculas diversas, siendo las más importantes las proteínas RTX (*repeats in toxin*). Por ejemplo, *M. haemolytica* secreta una toxina RTX que destruye a los neutrófilos, los macrófagos alveolares y los linfocitos de los rumiantes. Esta leucotoxina se une al CD18 de los leucocitos y, a bajas concentraciones, induce su apoptosis por la vía intrínseca, mientras que a una concentración elevada genera la aparición de poros transmembrana y la necrosis celular. (Esta leucotoxina se ha incorporado de manera eficaz en una vacuna contra la enfermedad respiratoria bovina.) *Moraxella bovis* también sintetiza una leucotoxina para los neutrófilos bovinos, y *Actinobacillus pleuropneumoniae* secreta una toxina que destruye los macrófagos porcinos. *Mycoplas-*

ma mycoides (y posiblemente otros micoplasmas) puede destruir a los linfocitos T bovinos. Las aflatoxinas fúngicas son también inmunosupresoras, reduciendo la resistencia de los pollos a *Pasteurella multocida* y a *Salmonella* spp. Otras bacterias, como *B. anthracis*, *Streptococcus* spp., *L. monocytogenes*, *S. aureus* y *Yersinia* spp. inducen la muerte de los linfocitos mediante la activación de las rutas apoptóticas.

Algunas bacterias pueden reducir la capacidad destructora de los fagocitos. Por ejemplo, los pigmentos carotenoides responsables del color amarillo de *S. aureus* pueden eliminar el oxígeno y permitir al microorganismo sobrevivir al estallido respiratorio. *Salmonella* serotipo *typhimurium* puede evitar la unión del complejo NOX e inhibe la actividad de la óxido nítrico sintasa-2 del hospedador. *P. multocida* e *Histophilus somni* también son capaces de inhibir el estallido respiratorio.

Evitación de la inmunidad adquirida

Muchas bacterias patógenas secretan proteasas que pueden destruir a las inmunoglobulinas o a las citoquinas. Por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* sintetizan proteasas específicas para IgA. Estos microorganismos pueden así impedir la opsonización y la fagocitosis mediada por la unión al receptor Fc. *M. haemolytica* secreta una proteasa específica para la IgG1 bovina, y *P. aeruginosa* sintetiza una proteasa que destruye a la IL-2. Los monocitos obtenidos a partir de vacas infectadas subclínicamente con *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* mostraron una expresión aumentada de IL-10 y del supresor de la señalización de citoquinas-3 durante las dos horas posteriores a la exposición al patógeno, por lo que la capacidad de estos monocitos para destruir las bacterias era menor. El cultivo de linfocitos T en presencia de células vivas de *Salmonella* serotipo *typhimurium* mostró la falta de proliferación y producción de citoquinas por parte de estos linfocitos, los cuales no fueron capaces de responder en presencia de células dendríticas infectadas con *Salmonella*. *B. abortus* sintetiza un mitógeno para los linfocitos B (PrpA) que estimula a los linfocitos B a secretar IL-10, lo cual causa una inmunosupresión transitoria, permitiendo el establecimiento de una infección crónica. Finalmente, es preciso señalar que las bacterias que crecen en una superficie formando biofilms son mucho más resistentes a la opsonización y a la fagocitosis que cuando crecen individualmente en suspensión, y parece que la matriz del biofilm es capaz de inhibir la opsonización.

CONSECUENCIAS ADVERSAS DE LAS RESPUESTAS INMUNES

Aunque las respuestas inmunes suelen ser beneficiosas porque eliminan a las bacterias invasoras, no siempre se consigue este objetivo. Estas respuestas pueden influir en el curso de las enfermedades de origen bacteriano sin lograr su curación y, en algunos casos, incluso se puede

agravar el proceso. Las consecuencias adversas de las respuestas inmunes se originan por el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad, descritas en los capítulos 25 a 28. Por ejemplo, algunas veces se aprecia una reacción local de hipersensibilidad de tipo I en ovejas vacunadas frente al pedero con una vacuna de *Dichelobacter nodosus*, pero en este caso parece que la hipersensibilidad puede influir en la prevención de las reinfecciones.

Algunos casos de anemia en animales con salmonelosis podrían deberse a una reacción de hipersensibilidad de tipo II (citotoxicidad). En estas infecciones, los lipopolisacáridos procedentes de las bacterias destruidas son adsorbidos en la superficie de los eritrocitos, por lo que la respuesta frente a las bacterias y sus productos ocasiona la lisis de los mismos. Aunque se observa una anemia similar en las leptospirosis, aún no se conoce su origen, ya que los anticuerpos generados por los animales infectados pueden aglutinar los glóbulos rojos normales extraídos del mismo animal antes de la infección.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III (mediadas por inmunocomplejos) pueden contribuir al desarrollo de la artritis en las infecciones por *Erysipelothrix rhusiopathiae* en cerdos, o en el desarrollo de lesiones intestinales en la enfermedad de Johne causada por *M. avium* subsp. *paratuberculosis*. En el primer caso, los antígenos se suelen localizar en las articulaciones, donde la formación local de complejos inmunes ocasiona la inflamación y la artritis. La administración pasiva de un antisuero puede así exacerbar la artritis en estos animales infectados. En la enfermedad de Johne, las reacciones de hipersensibilidad de tipo I o de tipo III en la mucosa intestinal pueden incrementar la salida de fluidos y la diarrea. Sin embargo, es posible que las lesiones intestinales en esta enfermedad sean debidas a un complejo etiológico, ya que la diarrea se puede transmitir a los animales normales a través del plasma o los leucocitos, y los antihistamínicos reducen la diarrea. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III están implicadas en la púrpura hemorrágica de los caballos, en la que las lesiones por los complejos inmunes se originan por la infección por *Streptococcus equi*.

Aunque las respuestas inmunes mediadas por células son manifiestamente beneficiosas, también contribuyen al desarrollo de lesiones granulomatosas en algunas infecciones crónicas. El desarrollo de grandes granulomas, aunque actúan como muro de contención de las bacterias, impidiendo su diseminación, también puede afectar a tejidos no infectados. Si estos granulomas invaden estructuras esenciales, como las vías aéreas en los pulmones o los grandes vasos sanguíneos, el daño puede ser grave.

SEROLOGÍA DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS

Las infecciones bacterianas a menudo se diagnostican mediante la detección de anticuerpos específicos en el suero. Así, las pruebas de aglutinación se emplean ha-

bitualmente en el diagnóstico de las infecciones bacterianas, especialmente las causadas por bacterias Gram-negativas, como *Brucella* spp. y *Salmonella* spp. El procedimiento habitual en las pruebas de aglutinación es la titulación del suero (anticuerpos) enfrentado a una suspensión estándar del antígeno. Obviamente, las bacterias no son antigénicamente homogéneas, sino que están recubiertas por un mosaico de antígenos muy diferentes. Así, las bacterias móviles tienen antígenos flagelares (H) que cuando son aglutinados por los anticuerpos antiflagelares generan flóculos de aspecto algodónoso por la unión de los flagelos entre sí, dejando libres los cuerpos bacterianos, o laxamente aglutinados. La aglutinación de los antígenos somáticos (O) ocasiona el agrupamiento compacto de las bacterias, de manera que la aglutinación toma forma de gránulos finos. Muchas bacterias poseen varios antígenos H y O, así como antígenos capsulares (K) y de los pili (F). Mediante el empleo de una serie de antisueros específicos es posible caracterizar la estructura antigénica de un microorganismo, y así clasificarlo. De esta manera se han clasificado los aproximadamente 2.400 serovares de *S. enterica*.

Los antígenos flagelares (H) se destruyen por el calor, mientras que los antígenos O son termorresistentes, por lo que permanecen intactos en las bacterias inactivadas por el calor. El antígeno capsular L de *E. coli* es termolábil, mientras que otro antígeno K, el antígeno A, es termoestable. *Salmonella* serotipo *typhi* posee un antígeno denominado Vi que, aunque es estable, es eliminado de las células bacterianas por efecto del calor. La presencia de antígenos K o Vi en los microorganismos les vuelve O-inaglutinables, complicando las pruebas de aglutinación. Debería tenerse en cuenta que las formas rugosas de las bacterias no forman suspensiones estables y, por tanto, no se pueden tipificar mediante las pruebas de aglutinación.

Las pruebas de aglutinación bacteriana se pueden realizar mezclando las gotas de los reactivos sobre un porta de vidrio, o titulando los reactivos en tubos o en placas de plástico de múltiples pocillos. Las pruebas de aglutinación en placa se utilizan habitualmente en el caso de enfermedades como la salmonelosis, la brucelosis, la tularemia y la campilobacteriosis. La aglutinación en porta se emplea habitualmente como técnicas de *screening*, como la prueba que emplea antígeno de *Brucella* tamponado, en la cual una suspensión de células de *Brucella* inactivadas y teñidas se suspenden en un tampón ácido (pH 3,6) que impide las aglutinaciones inespecíficas debidas a las IgM. El colorante empleado, el rosa de Bengala o una mezcla de cristal violeta y verde brillante, facilita la lectura de la prueba. La prueba de aglutinación de *Brucella* en porta tiene una especificidad de hasta el 99% y una sensibilidad del 95%. La eficiencia y la extensa utilización de estas pruebas han permitido la erradicación de la brucelosis bovina en muchos países.

La infección en pollos por *Salmonella* serotipo *pulloverum* se puede diagnosticar mediante una aglutinación en porta, en la que las bacterias inactivadas teñidas con violeta de genciana se mezclan con sangre entera de pollo,

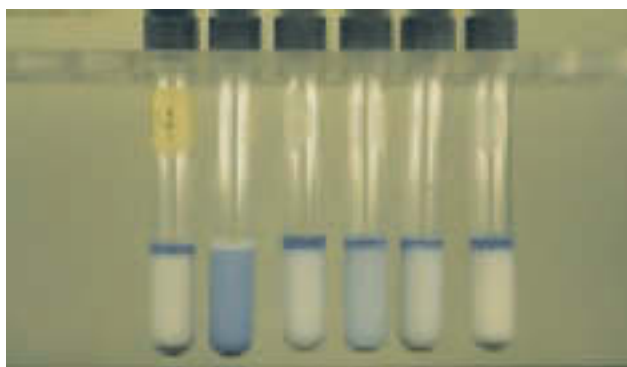


FIGURA 22-5 ■ La prueba del anillo (*milk ring test*). Las células de *Brucella* teñidas permanecen suspendidas en la leche en una prueba negativa, pero ascienden con la nata en una reacción positiva (segundo tubo). (Por cortesía del Dr. John Huff.)

observándose la aglutinación rápidamente en presencia de anticuerpos específicos. La leptospirosis se diagnostica observando al microscopio la reacción de aglutinación cuando se mezclan los microorganismos vivos con el suero problema. Esta técnica detecta preferentemente anticuerpos de tipo IgM, y por tanto es una prueba excelente para diagnosticar los brotes recientes, así como para diferenciar entre los animales infectados y vacunados.

En estas pruebas de diagnóstico no es imprescindible el empleo de suero como fuente de anticuerpos. La presencia de anticuerpos en otros fluidos orgánicos, como el suero lácteo, el mucus vaginal, o los lavados nasales, puede ser más significativa, especialmente si la infección es de naturaleza local o superficial. Un ejemplo de este tipo es la prueba del anillo (*milk ring test*) utilizada para detectar la presencia de anticuerpos frente a *B. abortus* en leche (fig. 22-5). En este caso, una muestra de leche fresca se agita con bacterias teñidas con hematoxilina o trifenil tetrazolio, y se deja reposar. En presencia de anticuerpos, especialmente de las clases IgM o IgA, las bacterias forman grumos y se adhieren a los glóbulos de grasa de la leche, alcanzando la superficie con la nata. Si no hay anticuerpos en la muestra, las bacterias teñidas permanecen dispersas en la leche, y la nata se mantiene blanca.

INMUNIDAD FRENTE A LAS INFECCIONES FÚNGICAS

Las infecciones fúngicas se pueden clasificar en tres categorías: 1) infecciones primarias por hongos que afectan a la piel u otras superficies, como *Microsporium* spp. o *Candida* spp.; 2) infecciones primarias por hongos dimórficos que causan en gran parte infecciones respiratorias, como *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*; y 3) infecciones secundarias por hongos oportunistas en animales inmunodeficientes, como los Mucorales (*Rhizopus* spp., *Mucor* spp. o *Absidia* spp.). La defensa frente a las infecciones primarias incluye la acción de mecanismos inna-

tos y adquiridos. Así, entre los mecanismos innatos contra los hongos invasivos, como *Candida* spp. o *Aspergillus* spp., se incluye la activación de la vía alternativa del complemento, ocasionando la atracción de neutrófilos y el intento de estos para ingerir las hifas o pseudohifas invasoras. Los neutrófilos también son activados por el eje IL-23/IL-17 durante las micosis. De esta manera, los patrones moleculares asociados a patógenos fúngicos, actuando mediante TLR2, o a través de una lectina de superficie denominada dectina-1, inician la síntesis de IL-23. IL-23 activa los linfocitos Th17, y la IL-17 secretada por estas células activa a los neutrófilos y a las células endoteliales, causando una inflamación aguda. Es interesante señalar que el cultivo de linfocitos T y monocitos en presencia de hifas de *Candida* inicia la generación de linfocitos Th17. Por el contrario, el cultivo en presencia de células (levaduras) de *Candida* promueve la síntesis de IL-12 y una respuesta de tipo Th1. Debido a su tamaño, los neutrófilos no pueden ingerir totalmente a los hongos invasores, pero pueden dañar significativamente las hifas fúngicas mediante la liberación de sus enzimas en el fluido tisular. Los fragmentos fúngicos muy pequeños y las esporas pueden ser ingeridos y destruidos por los macrófagos o las células NK.

Una vez establecidas, las infecciones fúngicas solo pueden ser eliminadas mediante mecanismos mediados por los linfocitos Th1. Así, algunas especies de *Aspergillus* son parásitos intracelulares facultativos, y las enfermedades crónicas o progresivas se asocian habitualmente con defectos en el sistema de linfocitos T. Los Th1 actúan en las infecciones fúngicas principalmente mediante la activación de los macrófagos e iniciando el crecimiento epidérmico y la queratinización. Algunos linfocitos T y células NK pueden ejercer un efecto citotóxico directo sobre levaduras como *Cryptococcus neoformans* y *Candida albicans*. Es relativamente frecuente que los animales que se recuperan de la infección desarrollen una hipersensibilidad de tipo IV a los antígenos fúngicos. La importancia crítica de la inmunidad adquirida frente a los hongos se aprecia en la manera en que se desarrollan las infecciones fúngicas, como las ocasionadas por *Pneumocystis carinii* en individuos inmunosuprimidos, como es el caso de los enfermos de SIDA.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Amer AO, Swanson MS: A phagosome of one's own: a microbial guide to life in the macrophage, *Curr Opin Microbiol* 5:56-61, 2002.
- Andersen-Nissen E, Smith KD, Strobe KL, et al: Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:9247-9252, 2005.
- Bonneau M, Epardaud M, Payot F, et al: Migratory monocytes and granulocytes are major lymphatic carriers of *Salmonella* from tissue to draining lymph node, *J Leukoc Biol* 79:268-276, 2006.
- Boschwitz JS, Timoney JF: Inhibition of C3 deposition on *Streptococcus equi* subsp. *equi* by M protein: a mechanism for survival in equine blood, *Infect Immun* 62:3515-3520, 1994.
- Cerca, N, Jefferson KK, Oliveira R, et al: Comparative antibody-mediated phagocytosis of *Staphylococcus epidermidis* cells grown in a biofilm or in the planktonic state, *Infect Immun* 74:4849-4855, 2006.
- Dalpe A, Frank J, Peter M, Heeg K: Activation of toll-like receptor 9 by DNA from different bacterial species, *Infect Immun* 74:940-946, 2006.
- Darrah PA, Monaco MCG, Jain S, et al: Innate immune responses to *Rhodococcus equi*, *J Immunol* 173:1914-1924, 2004.
- Fenton MJ, Vermeulen MW: Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes, *Infect Immun* 64:683-690, 1996.
- Halbert ND, Cohen ND, Slovis NM, et al: Variations in equid SLKC11A1 (NRAMP1) genes and associations with *Rhodococcus equi* pneumonia in horses, *J Vet Intern Med* 20:974-979, 2006.
- Hancock REW, McPhee JB: Salmonella's sensor for host defense molecules, *Cell* 122:320-322, 2005.
- Hondalus MK, Mosser DM: Survival and replication of *Rhodococcus equi* in macrophages, *Infect Immun* 62:4167-4175, 1994.
- Hsieh C-S, Macatonia SE, Tripp CS, et al: Development of Th1 CD4⁺ T cells through IL-12 produced by *Listeria*-induced macrophages, *Science* 260:547-549, 1993.
- Lehmann PF: Immunology of fungal infections in animals, *Vet Immunol Immunopathol* 10:33-69, 1985.
- Leveque G, Forgetta V, Morroll S, et al: Allelic variation in TLR4 is linked to susceptibility to *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in chickens, *Infect Immun* 71:1116-1124, 2003.
- Majury AL, Shewen PE: The effect of *Pasteurella hemolytica* A1 leukotoxic culture supernate on the in vitro proliferative response of bovine lymphocytes, *Vet Immunol Immunopathol* 29:41-56, 1991.
- Malaviya R, Abraham SN: Mast cell modulation of immune responses to bacteria, *Immunol Rev* 179:16-24, 2001.
- Narayanan SK, Nagaraja TG, Chengappa MM, Stewart GC: Leukotoxins of Gram-negative bacteria, *Vet Microbiol* 84:337-356, 2002.
- Nathan C: Natural resistance and nitric oxide, *Cell* 82:873-876, 1995.
- Nemchinov LG, Paape MJ, Sohn EJ, et al: Bovine CD14 receptor produced in plants reduces severity of intramammary bacterial infection, *FASEB J* 20:1345-1351, 2006.
- Netea MG, Van der Meer JWM, Kullberg BJ: Toll-like receptors as an escape mechanism from the host defense, *Trends Microbiol* 12:484-488, 2004.
- Ozmen L, Pericin M, Hakimi J, et al: Interleukin 12, interferon γ , and tumor necrosis factor α are the key cytokines in the generalized Shwartzman reaction, *J Exp Med* 180:907-915, 1994.
- Patton KM, McGuire TC, Fraser DG, et al: *Rhodococcus equi*-infected macrophages are recognized and killed by CD8⁺ T lymphocytes in a major histocompatibility complex class I-unrestricted fashion, *Infect Immun* 72:7073-7083, 2004.
- Pieters J, Gatfield J: Hijacking the host: survival of pathogenic mycobacteria inside macrophages, *Trends Microbiol* 10:142-146, 2002.
- Pisetsky DS: Immune activation by bacterial DNA: a new genetic code, *Immunity* 5:303-310, 1996.
- Pusteria N, Magdesian KG, Mapes S, Leutenegger CM: Expression of molecular markers in blood of neonatal foals with sepsis, *Am J Vet Res* 67:1045-1049, 2006.
- Ramamoorthi N, Narasimhan S, Pal U, et al: The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host, *Nature* 436:573-577, 2005.
- Salyers AA, Whitt DD: *Bacterial pathogenesis: a molecular approach*, Washington, DC, 1994, ASM Press.

- Seabury CM, Halbert ND, Gogan PJP, et al: Bison PRNP genotyping and potential association with *Brucella* spp. Seroprevalence, *Anim Genet* 36:104-110, 2005.
- Thomas CB, Van Ess P, Wolfgram LJ, et al: Adherence to bovine neutrophils and suppression of neutrophil chemoluminescence by *Mycoplasma bovis*, *Vet Immunol Immunopathol* 27:365-381, 1991.
- Tyler JW, Cullor JS, Spier SJ, Smith BP: Immunity targeting core antigens of Gram-negative bacteria, *J Vet Intern Med* 4:17-25, 1990.
- Van der Velden AWM, Copass MK, Starnbach MN: Salmonella inhibit T cell proliferation by a direct, contact-dependent immunosuppressive effect, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:17769-17774, 2005.
- Wannemuehler MJ, Galvin JE: Bacterial immunogens and protective immunity in swine, *Vet Immunol Immunopathol* 43:117-126, 1994.
- Weiss DJ, Evanson OA, Souza CD: Expression of interleukin-10 and suppressor of cytokine signaling-3 associated with susceptibility of cattle to infection with *Mycobacterium avium* subsp *paratuberculosis*, *Am J Vet Res* 66:1114-1120, 2005.
- Wigley P, Hulme SD, Powers C, et al: Infection of the reproductive tract and eggs with *Salmonella enterica* Serovar Pullorum in the chicken is associated with suppression of cellular immunity at sexual maturity, *Infect Immun* 73:2986-2990, 2005.
- Wright SD: CD14 and innate recognition of bacteria, *J Immunol* 155:6-8, 1995.
- Zhan Y, Cheers C: Differential induction of macrophage-derived cytokines by live and dead intracellular bacteria in vitro, *Infect Immun* 63:720-723, 1995.

INMUNIDAD ADQUIRIDA FRENTE A VIRUS

ESTRUCTURA VÍRICA Y ANTÍGENOS, 298

PATOGENIA DE LAS INFECCIONES VÍRICAS, 298

INMUNIDAD INNATA, 299

Citoquinas antivíricas, 299

Inducción del interferón, 300

Interferones de tipo I, 301

Actividades antivíricas, 301

INMUNIDAD ADQUIRIDA, 302

Inmunidad mediada por anticuerpos, 302

Inmunidad mediada por células, 303

EVITACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE POR LOS VIRUS, 303

Inhibición de la inmunidad humoral, 303

Interferencia con los interferones, 305

Inhibición de los linfocitos T citotóxicos
y las células NK, 305

CITOQUINAS VÍRICAS, 305

CONSECUENCIAS ADVERSAS DE LA INMUNIDAD FRENTE A LOS VIRUS, 305

Enfermedad aleutiana del visón, 307

Peritonitis infecciosa felina, 307

Anemia infecciosa equina, 308

Síndrome respiratorio y reproductor porcino, 309

SEROLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES VÍRICAS, 309

Pruebas de detección e identificación
de virus, 309

Pruebas de detección e identificación
de anticuerpos antivíricos, 310

PUNTOS CLAVE

- Cuando las células centinela detectan ácidos nucleicos extraños mediante sus receptores de tipo Toll y otros receptores, son estimuladas para secretar los interferones antivíricos de tipo I.
- Los anticuerpos son eficaces contra los virus extracelulares y pueden prevenir su unión a las células y, por tanto, neutralizarlos.
- Las respuestas mediadas por células son las principales responsables de la inmunidad antivírica. El principal mecanismo implicado es la destrucción de las células infectadas por los linfocitos T citotóxicos.
- Debido a que los virus son parásitos intracelulares obligados, emplean una amplia variedad de mecanismos para evadir la respuesta inmune.
- Algunos virus pueden causar enfermedades leves por sí mismos, pero se pueden ocasionar daños significativos y enfermedades por la respuesta inmune frente a estos virus.

Como los virus son organismos intracelulares obligados, su existencia se ve amenazada si son destruidos por el sistema inmune o por la muerte de su hospedador. Debido a estos factores opuestos, los virus y sus hospedadores han sido sometidos a una rigurosa selección y adaptación. Los virus son seleccionados

por su capacidad para evadir las respuestas inmunes del hospedador, mientras que los animales se seleccionan por su resistencia a las enfermedades inducidas por virus. Los virus que son eliminados antes de que se repliquen no se pueden diseminar, y los hospedadores eliminados por los virus no pueden actuar más como hospedador. Un virus «excesivamente exitoso» reducirá la disponibilidad de los hospedadores susceptibles, mientras que un hospedador de gran éxito será el principal objetivo para la próxima generación de virus. Como resultado, no puede haber una «solución» para el problema de los virus. Las enfermedades víricas, por tanto, tienden a ser letales cuando el virus entra en contacto por primera vez con su especie hospedadora o infecta a la especie errónea. Sin embargo, una vez que los virus y sus hospedadores han interactuado un largo periodo, cualquier enfermedad resultante tiende a ser cada vez más leve.

Por ejemplo, en infecciones en las que virus y hospedador están poco adaptados, las enfermedades tienden a ser agudas y graves. La rabia es un excelente ejemplo de este caso. El virus es letal en perros, gatos, caballos y ganado bovino, porque no son sus hospedadores naturales. Por otro lado, en sus hospedadores naturales, especialmente murciélagos y mofetas, el virus rábico persiste y puede ser diseminado por la saliva durante largo tiempo sin causar enfermedad. Desde el «punto de vista» del vi-

rus, la infección en perros, bóvidos o caballos, no es provechosa, ya que estos animales casi nunca transmiten la rabia a las mofetas. Otras enfermedades de este tipo son la panleucopenia felina, el parvovirus-2, y las formas virulentas de la enfermedad de Newcastle. La vacunación es relativamente eficaz en este tipo de infección, ya que el virus no se ha adaptado a las defensas del hospedador.

Cuando el virus y su hospedador están mejor adaptados el uno al otro, aunque la enfermedad pueda ser grave, la mortalidad no suele ser alta y el virus es capaz de persistir. En este tipo de enfermedades puede ocurrir un ataque posterior como resultado de la infección por variantes antigénicas del mismo virus. Algunos ejemplos son la fiebre aftosa y la influenza. La vacunación frente a estas enfermedades es complicada debido a la diversidad antigénica entre los virus circulantes en la población.

Los virus mejor adaptados pueden ocasionar infecciones persistentes, en las que el sistema inmune es incapaz de eliminarlos. Ejemplos de este tipo de enfermedades son las infecciones por lentivirus, la anemia infecciosa equina (EIA), el maedi-visna de las ovejas, y el SIDA en los seres humanos. El virus incluso puede variar durante estas infecciones y así evadir constantemente el sistema inmune. La vacunación frente a estas enfermedades es normalmente ineficaz. A medida que la adaptación aumenta, los virus pueden causar infecciones latentes, relativamente leves y enfermedades no letales. Algunas infecciones por herpesvirus se incluyen en esta categoría. Los ejemplos más extremos de adaptación vírica son aquellos casos en los que el genoma vírico se integra de manera estable en el genoma del hospedador. Estos virus endógenos son bien conocidos en los animales domésticos, como el gato y el cerdo.

Al estudiar la naturaleza de las respuestas del hospedador frente a los virus, se sabe que esta presión selectiva continua existe en ambos, hospedador y virus, e influye profundamente en el desarrollo de todas las infecciones víricas.

ESTRUCTURA VÍRICA Y ANTÍGENOS

Las partículas víricas, llamadas viriones, consisten en un corazón (*core*) de ácido nucleico central rodeado por una capa de proteínas o lipoproteínas (v. cap. 7, fig. 7-2; y cap. 35, fig. 35-1). Esta capa de proteínas se denomina cápsida, y sus componentes se denominan capsómeros. Los viriones pueden estar rodeados también por una envoltura que contiene lipoproteínas, que deriva en parte de la célula hospedadora. La complejidad de los viriones varía. Algunos, como los poxvirus, son complejos, mientras que otros, como el virus de la fiebre aftosa (FMDV), son relativamente simples. Se pueden producir anticuerpos frente a los epitopos de todas las proteínas situadas en el interior y en la superficie del virión. Los anticuerpos contra los componentes de la nucleoproteína normalmente no son significativos desde el punto de vista de la protección, pero pueden ser útiles para el diagnóstico.

PATOGENIA DE LAS INFECCIONES VÍRICAS

El primer paso en la invasión de una célula por un virus es la adsorción, que sucede cuando un virión se une a los receptores de la superficie celular. Estos receptores no están diseñados para la conveniencia de los virus, sino que tienen otras funciones fisiológicas en las células normales. Así, el virus de la rabia se une al receptor para acetilcolina, un neurotransmisor; el virus de Epstein-Barr (causante de la mononucleosis infecciosa) se une al receptor para C3; los rinovirus que causan el resfriado común se unen a integrinas de la superficie celular; se ha determinado que el receptor de la citoquina CCR5 es utilizado por el virus de la fiebre del Nilo occidental (*West-Nile*). La naturaleza, número y distribución de los receptores celulares del hospedador determina el rango de hospedadores y el tropismo de un virus. El virión unido es interiorizado en la célula por endocitosis mediante la fusión con la membrana plasmática. Una vez en el interior de la célula, la cápsida vírica es desensamblada, de manera que el ácido nucleico vírico se libera en el citoplasma celular (un proceso denominado descapsidación). Una vez liberado el genoma vírico, comienza el proceso de replicación (fig. 23-1). El ADN, ARN y la síntesis de proteínas de la célula hospedadora se ven inhibidos normalmente, de manera que solo se procesa la información genética del virus. El lugar de la célula donde ocurre esto difiere entre los distintos virus y depende de su ácido nucleico. Si un virus (por ejemplo, un herpesvirus) contiene ADN, este se replica, siendo el nuevo ADN vírico transcrito en ARN mensajero vírico, que es traducido en nuevas proteínas de la cápsida, las cuales se ensamblan. La célula del hospedador también replica el ácido nucleico vírico, de manera que se producen grandes cantidades del mismo, que se «empaquetan» en el interior de la nueva cápsida, formándose nuevos viriones completos. Si el virus no tiene envoltura, las células infectadas se desintegran y los viriones son liberados en el ambiente. Si los viriones tienen envoltura, salen de la célula por gemación a través de la superficie celular, y la membrana celular que los rodea sirve como nueva envoltura. Los viriones liberados pueden entonces diseminarse e invadir las células próximas.

Si un virus contiene ARN en lugar de ADN, su replicación lleva un proceso diferente. En la mayoría de los virus ARN, como el virus de la enfermedad de Newcastle o el FMDV, no interviene el ADN. Así, en la infección por FMDV, la cadena sencilla de ARN (la «cadena positiva») se emplea como molde para sintetizar una «cadena negativa» complementaria de ARN. Estas cadenas negativas se emplean para sintetizar cadenas complementarias positivas, que pueden ser traducidas en proteínas víricas. Algunos virus contienen ARN bicatenario (ARNbc) y utilizan solo una de las cadenas generadas durante la replicación; en otros, el ARN vírico infeccioso puede ser complementario al recién sintetizado ARN vírico, que será traducido a proteínas víricas.

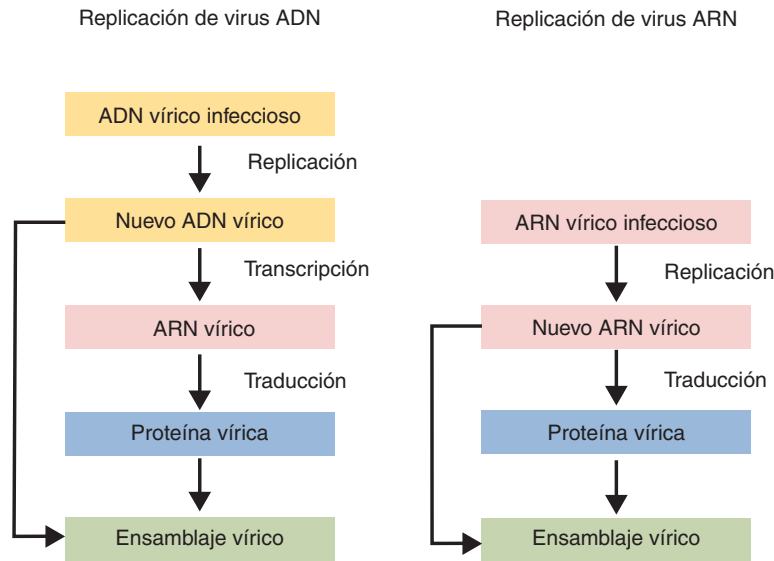


FIGURA 23-1 ■ Mecanismo de replicación de los virus ADN y ARN.

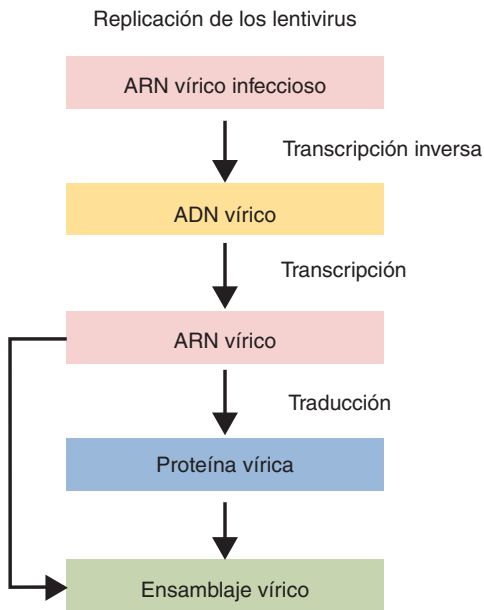


FIGURA 23-2 ■ Mecanismo de replicación de los retrovirus.

sin embargo, los cambios son considerables y pueden ocasionar la lisis celular o la transformación en célula maligna y el desarrollo de tumores.

■ INMUNIDAD INNATA

Una respuesta inmune rápida y potente limita muchas infecciones víricas mediante la inhibición de la replicación vírica. Los interferones son especialmente importantes para la resistencia antivírica. La lisozima, muchas enzimas intestinales y la bilis pueden destruir distintos virus. Las colectinas se unen a las glucoproteínas víricas y bloquean la interacción del virus con las células hospedadoras. Por ejemplo, se ha visto que la congulinina, la lectina de unión a manosa, la proteína surfactante-A (SP-A), y SP-D inactivan a los virus influenza. Las defensinas de los leucocitos y las células epiteliales de las mucosas juegan un papel doble en la defensa antivírica, ya que pueden actuar sobre el virus y sobre la célula hospedadora. Así, las defensinas pueden inactivar a los viriones con envoltura, alterando esta, o interactuando con sus glucoproteínas. Algunas defensinas pueden actuar sobre las células infectadas bloqueando las rutas de señalización intracelular e interfiriendo con la transcripción del ARN vírico. Finalmente, las células infectadas pueden sufrir apoptosis prematura, evitando la invasión y replicación del virus.

Citoquinas antivíricas

Los interferones son citoquinas secretadas por células infectadas por virus, que protegen a otras células frente a la invasión de virus, bacterias y protozoos. Se trata de glucoproteínas con un peso molecular de 20 a 34 kDa, que se agrupan en dos tipos principales: interferones de tipo I y de tipo II. En el grupo de los interferones de tipo I se incluye el interferón- α (IFN- α), que es sintetizado en

Algunos virus ARN inductores de tumores y virus de la inmunodeficiencia emplean un mecanismo diferente de replicación (fig. 23-2). Estos son denominados retrovirus, pues su ARN primero se transcribe a ADN. Para conseguir esto utilizan una enzima llamada «transcriptasa inversa». El nuevo ADN vírico se dirige al núcleo de la célula y se integra en el genoma celular en forma de provirus. Este ADN provírico puede entonces ser transcrito a ARN, así como realizar copias de sí mismo. Las proteínas y el ARN pueden ser entonces empaquetados en un nuevo virión completo.

Los cambios en las células infectas por virus pueden ser mínimos, a veces solo detectables por la aparición de nuevas proteínas en la superficie celular. Otras veces,

grandes cantidades por células dendríticas plasmacitoides y en mucha menor cantidad por linfocitos, monocitos y macrófagos. La mayoría de los mamíferos sintetiza múltiples isoformas de IFN- α . (Hay 18 isoformas distintas en los seres humanos, 12 en los cerdos y bóvidos, 4 en los caballos y 2 en los perros.) El IFN- β es sintetizado por fibroblastos infectados por virus. (Hay cinco isoformas en bóvidos y cerdos, y una en perros y en los seres humanos.) El IFN- ω lo sintetizan los linfocitos, monocitos, y células del trofoblasto de los seres humanos, caballos, cerdos, conejos y perros (de seis a siete en cerdos, cinco en los seres humanos, dos en caballos, y ninguna en perros). (El IFN- ω se denomina también IFN- α II.) En el trofoblasto de rumiantes se ha detectado una forma distinta de interferón de tipo I, el IFN- τ . El IFN- δ se ha aislado a partir del trofoblasto de cerdos, y está relacionado solo lejanamente con el resto de los interferones de tipo I. Se han descrito dos formas de IFN- κ (interleuquina-28 [IL-28] e IL-29). Hay un único tipo de interferón de tipo II, el IFN- γ , una citoquina producida principalmente por los linfocitos T estimulados y que también es sintetizada en las células del trofoblasto de cerdos. Los interferones de tipo I son estables a pH 2, mientras que el IFN- γ no lo es (cuadro 23-1).

En la mayoría de los casos estas moléculas actúan probablemente sobre células infectadas por virus, inhibiendo el crecimiento de los mismos. Los interferones del trofoblasto también regulan la respuesta inmune de la madre hacia el feto. El complejo de receptores para ambas señales IFN- α e IFN- β , a través de la vía de las proteínas JAK/STAT para la activación de genes, codifica múltiples proteínas antivíricas (v. cap. 6, fig. 6-8).

Los dos interferones de tipo I α/β son sintetizados por células infectadas por virus en las primeras horas tras la invasión vírica, pudiéndose alcanzar grandes concentraciones de interferones *in vivo* en unos pocos días, mucho antes de que se desarrolle la inmunidad adquirida.

Por ejemplo, en ganado bovino infectado por vía intravenosa con herpesvirus bovino-1, el nivel máximo de interferón en el suero se alcanzó dos días después, declinando la concentración a partir de ese momento, pero fue detectable durante siete días (fig. 23-3). Por el contrario, los anticuerpos no son detectables normalmente en suero hasta los cinco o seis días tras el comienzo de la infección vírica.

Inducción del interferón

Los virus, a diferencia de las bacterias y los hongos, no tienen estructuras específicas fácilmente reconocibles, ya que están formados a partir de componentes derivados del hospedador. Por ello, las células animales han desarrollado la capacidad para reconocer los componentes específicos del virus, sus ácidos nucleicos, mediante dos sistemas de receptores complementarios. Un siste-

Cuadro 23-1

La cuantificación de los interferones

El estudio de los interferones se puede abordar cuantificando sus efectos antivíricos. Por ejemplo, las muestras de suero para evaluar la actividad del interferón se añaden a cultivos de fibroblastos en monocapa en diluciones seriadas y se incuban durante 18 a 24 horas. La capa de fibroblastos se lava y se añade a cada cultivo una cantidad estándar de virus de la estomatitis vesicular bovina. Tras 48 horas de incubación, los cultivos se tiñen y se determinan las áreas claras en la monocapa (placas), consecuencia del efecto citopático del virus. La presencia de interferones en el suero reduce el número de placas formadas. Este ensayo se conoce como prueba de reducción de placas.

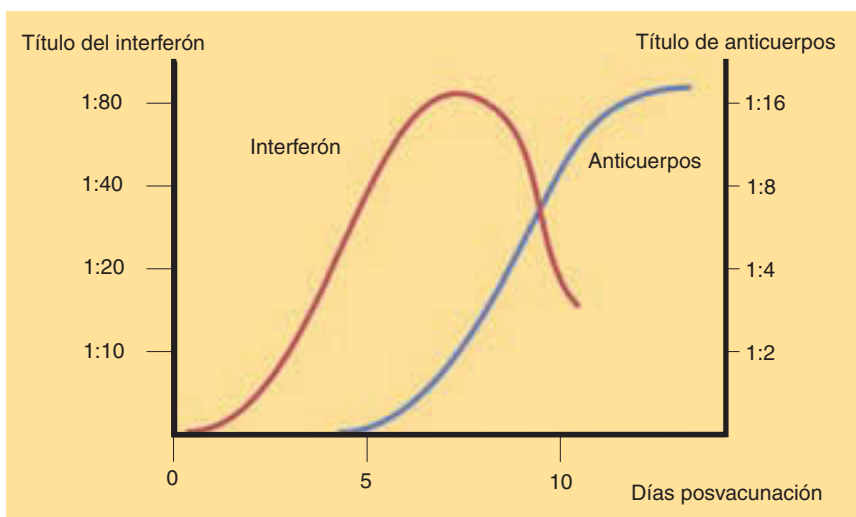


FIGURA 23-3 ■ Producción secuencial del interferón y anticuerpos tras una vacunación intranasal en terneros con una vacuna del virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina. (A partir de datos proporcionados amablemente por el Dr. M. Savan.)

ma consiste en proteínas sensoras de ácidos nucleicos, denominadas RIG-1 y MDA5, que se encuentran en el interior de todas las células nucleadas. Estas moléculas detectan ARN vírico bicatenario producido por la infección vírica, y envían señales mediante varias proteínas adaptadoras para activar el gen del IFN-β. También hay evidencia de un mecanismo citoplasmático de detección de ADN vírico. El segundo sistema está mediado por receptores de tipo Toll 3 (TLR3), 7, 8 y 9. Por ejemplo, TLR3 reconoce ARN vírico bicatenario. TLR7 y TLR8 reconocen virus con ARN monocatenario (como el virus de la estomatitis vesicular y los virus influenza) y TLR9 detecta motivos CpG no metilados en el ADN (que son comunes en los virus ADN y las bacterias). Los ratones deficientes en TLR7 o TLR9 o su proteína adaptadora MyD88 muestran menor capacidad para defenderse de los virus. Las células dendríticas plasmacitoides poseen una ruta de señalización especializada que asocia TLR7 y TLR9 para generar grandes cantidades de interferones de tipo I.

Interferones de tipo I

Actividades antivíricas

Los interferones de tipo I son secretados por las células infectadas por virus y se unen a CDw118 de la propia célula productora y de las células vecinas, en un proceso autocrino y paracrino. La unión al receptor trae como consecuencia el desarrollo de un «estado antivírico» en pocos minutos, que alcanza su máximo entre 5 y 8 horas más tarde. Los interferones envían señales a la célula

para estimular la activación de cientos de genes (fig. 23-4), y algunas de las proteínas sintetizadas tienen actividad antivírica. Por ejemplo, los interferones de tipo I regulan positivamente la transcripción de los genes de la 2'5'-oligoadenilato sintetasa (2'5'OAS). Las enzimas OAS expresadas pasan de una forma inactiva a la forma activa por exposición al ARNbc. Las enzimas activadas actúan sobre la adenosina trifosfato (ATP) para formar oligómeros de 2'5' adenilato, los cuales a su vez activan una ribonucleasa latente llamada ARNasa L (fig. 23-5), que degrada el ARN vírico, inhibiendo el crecimiento de los virus. Otra proteína antivírica inducida por el IFN-γ, especialmente en macrófagos activados, es la óxido nítrico sintasa. El óxido nítrico generado por esta enzima previene el crecimiento vírico en los macrófagos activados por el interferón. (También incrementa la resistencia a algunas bacterias.) Otro factor antivírico inducido por los interferones es una proteína quinasa llamada PK-P1, que fosforila un factor de iniciación denominado eIF2α, el cual previene la iniciación de la traducción del ARNm vírico.

Mientras que muchas de las moléculas inducidas por los interferones de tipo I tienen actividades antivíricas inespecíficas, otras son específicas para diferentes clases de virus. Por ejemplo, las proteínas Mx son GTPasas que inhiben la traducción del ARNm de los virus influenza mediante la supresión de la actividad de la proteína G (v. cap. 6).

La capacidad de las células para producir interferones varía. Los leucocitos infectados por virus, especialmente las células dendríticas plasmacitoides, sintetizan grandes cantidades de IFN-α; los fibroblastos infectados producen IFN-β, y los linfocitos T estimulados son la mayor fuente de IFN-γ (v. cap. 12). La síntesis de interferones por parte de las células renales es escasa, y por los neutrófilos es nula. Aunque los virus vivos o inactivados

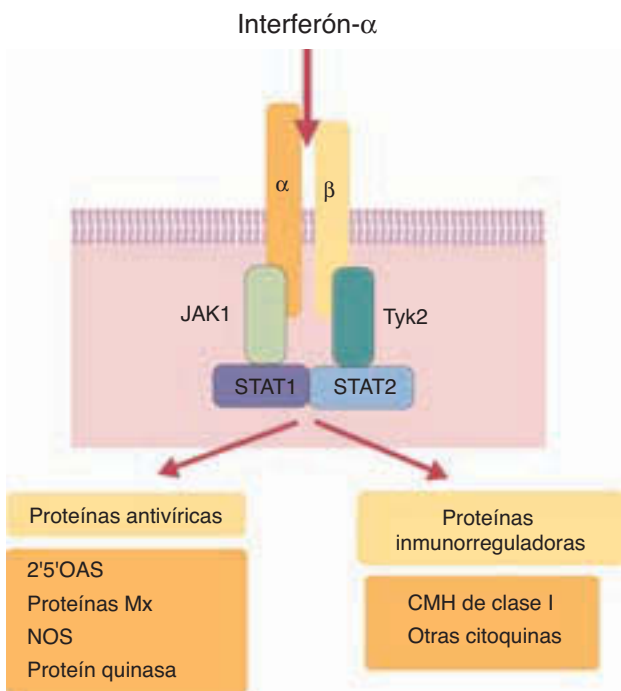


FIGURA 23-4 ■ Receptor para los interferones de tipo I. La unión con el ligando estimula al transductor de señal Janus-quinasa (*JAK*) y al activador de la transcripción (*STAT*) para activar las rutas antivíricas e inmunorreguladoras.

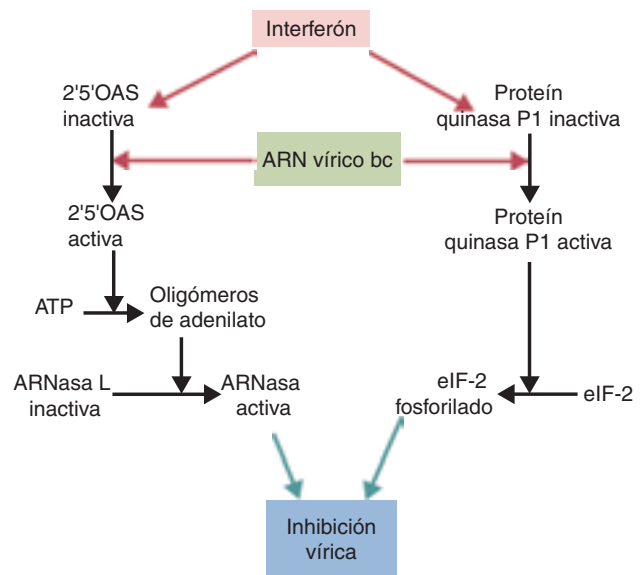


FIGURA 23-5 ■ Algunos de los mecanismos por los que los interferones pueden ejercer sus actividades antivíricas.

son los mayores estimulantes de la producción de interferones, estos también se pueden inducir por la unión de lipopolisacáridos al TLR4.

Los linfocitos de individuos normales no sensibilizados pueden destruir células infectadas por virus, debiéndose esta citotoxicidad innata a las células asesinas naturales (NK) (v. cap. 30). La citotoxicidad celular se ve estimulada por los interferones de tipo I, por lo que aumenta en los primeros momentos tras la infección. Las células NK también pueden producir $\text{IFN-}\gamma$, el cual tiene también un efecto antivírico. Las células NK pueden así reducir la gravedad de las infecciones víricas mucho antes del desarrollo de la inmunidad adquirida y de la aparición de linfocitos T citotóxicos específicos.

El $\text{IFN-}\alpha$ activa la citotoxicidad mediada por células NK, y estimula la diferenciación de los monocitos en células dendríticas, así como la maduración y la actividad de estas. El $\text{IFN-}\alpha$ también participa en la transición de la inmunidad innata a la inmunidad adquirida, e impulsa ciertas respuestas de los linfocitos T γ/δ . Estimula la proliferación de células T de memoria, activa los linfocitos T vírgenes, e incrementa la sensibilización específica de antígeno de los linfocitos T.

INMUNIDAD ADQUIRIDA

Inmunidad mediada por anticuerpos

Las cápsidas víricas son antigénicas, y la respuesta inmune más intensa se desarrolla precisamente contra estas, así como frente a las proteínas de la envoltura (fig. 23-6). Los anticuerpos pueden evitar la invasión celular al bloquear la adsorción de los viriones a las células

las diana, estimular la fagocitosis de los virus, provocar la virólisis mediada por el complemento, o causar la aglutinación vírica, reduciendo así el número de unidades infecciosas disponibles para la invasión celular. La combinación de los anticuerpos con los virus no los destruye, y la escisión de los complejos virus-anticuerpos puede liberar viriones infecciosos.

Los anticuerpos no solo están dirigidos contra las proteínas de los viriones libres, sino también contra los antígenos víricos expresados por las células infectadas, que pueden así ser destruidas. Algunas infecciones víricas en las que ocurre la destrucción celular mediada por anticuerpos son la enfermedad de Newcastle, la rabia, la diarrea vírica bovina, la bronquitis infecciosa aviar y la leucemia felina. Los anticuerpos pueden destruir las células infectadas por citólisis mediada por el complemento o por citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC). Estas células citotóxicas son linfocitos, macrófagos y neutrófilos con receptores para Fc, mediante los cuales pueden unirse a las células diana recubiertas por anticuerpos.

Las inmunoglobulinas que neutralizan virus son la inmunoglobulina G (IgG) y la IgM en el suero, y la IgA en las secreciones. La IgE puede también jugar un papel protector, ya que los seres humanos con deficiencia en IgE sufren infecciones respiratorias graves. Al igual que en la inmunidad frente a bacterias, la IgG es cuantitativamente la inmunoglobulina más importante, mientras que la IgM es cualitativamente superior.

Aunque muchos virus infectan las células mediante su unión directa a los receptores, algunos emplean una molécula intermediaria. Por ejemplo, algunos virus recubiertos por anticuerpos se unen a las células a través de los receptores Fc, lo cual facilita la endocitosis del virus y puede acrecentar la infección. El complemento puede in-

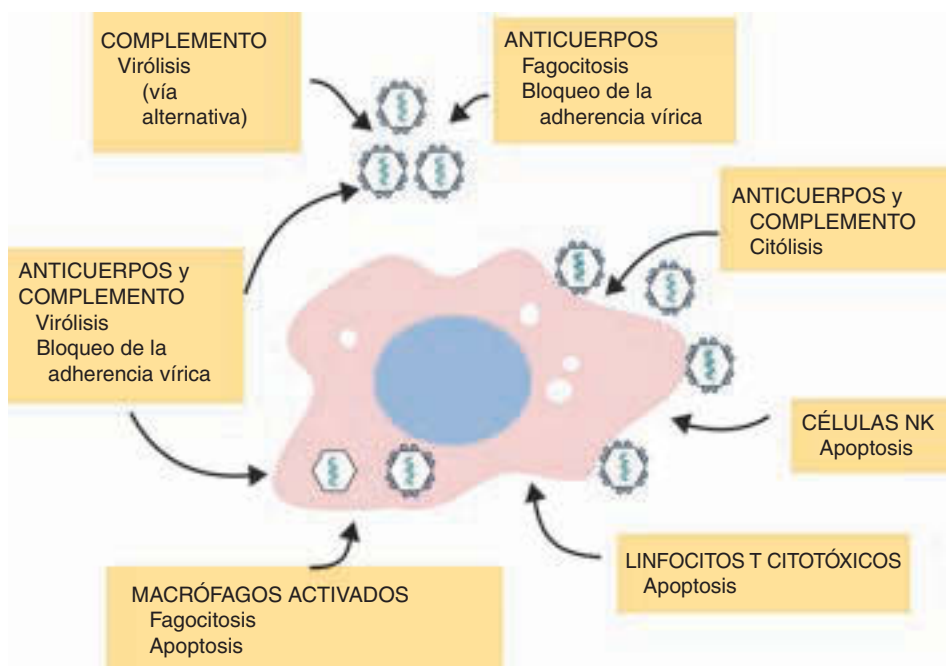


FIGURA 23-6 ■ Mecanismos por los que el sistema inmune puede proteger al organismo frente a los virus.

crementar las infecciones por algunos virus de manera similar. Algunos ejemplos de infecciones víricas potenciadas por anticuerpos son: peritonitis infecciosa felina (PIF), enfermedad aleutiana del visón, peste porcina africana y la secundaria al virus de inmunodeficiencia humana.

Inmunidad mediada por células

Aunque los anticuerpos y el complemento pueden neutralizar a los viriones libres y destruir a las células infectadas, las respuestas mediadas por células son mucho más importantes para el control de las enfermedades víricas. Esto se puede ver claramente en las personas con inmunodeficiencias (v. cap. 34). Aquellas que no pueden desarrollar una respuesta mediada por anticuerpos sufren infecciones bacterianas devastadoras, pero tienden a recuperarse de las enfermedades víricas comunes, mientras que las personas con deficiencias en linfocitos T son habitualmente resistentes a las infecciones bacterianas, pero altamente susceptibles a las enfermedades víricas.

Los antígenos víricos pueden expresarse en la superficie de las células infectadas mucho antes de que la progenie vírica sea liberada. Cuando este antígeno endógeno es presentado por las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I, las células infectadas se reconocen como extrañas y son destruidas. Como los virus requieren células hospedadoras en las cuales replicarse, la eliminación de las células infectadas evita la diseminación vírica. Aunque los anticuerpos y el complemento, o la ADCC, pueden jugar un papel en este proceso, la citotoxicidad mediada por linfocitos T es el principal mecanismo implicado en la destrucción celular. Los linfocitos T citotóxicos reconocen los complejos péptido-CMH, destruyéndolos. Los interferones de tipo I pueden contribuir a este efecto citotóxico al sensibilizar a las células infectadas por virus. En ciertas circunstancias, los linfocitos T citotóxicos pueden destruir virus intracelulares sin destruir a la célula infectada, estando mediado este efecto antivírico por el IFN- γ y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), producidos por los linfocitos T. Estas citoquinas activan dos rutas virucidas: una vía elimina las partículas de la nucleocápsida vírica, incluyendo los genomas que contienen, mientras que la segunda ruta desestabiliza el ARN vírico.

Algunos antígenos víricos pueden actuar como superantígenos mediante su unión directamente a las cadenas V_{β} del TCR. Por ejemplo, la nucleocápsida del virus rábico se une a los linfocitos T $V_{\beta}8$ murinos. Mediante la estimulación de la actividad de los linfocitos T colaboradores, los virus de la rabia pueden inducir el cambio a linfocitos Th2, lo cual puede dar como resultado el incremento en la respuesta inmune a estos virus, así como la respuesta policlonal de linfocitos B que a veces se aprecia en esta enfermedad.

Los macrófagos también desarrollan actividad antivírica tras su activación. Los virus son fácilmente ingeridos por los macrófagos y normalmente son destruidos, pero si los virus no son citopáticos y pueden crecer en el interior de los macrófagos, se producirá una infección persis-

tente. En estas circunstancias, los macrófagos deben ser activados para poder eliminar los virus. Por tanto, la inmunidad mediada por el IFN- γ es una característica de algunas enfermedades víricas (v. cap. 16). Por ejemplo, los macrófagos de aves inmunizadas frente a la viruela aviar muestran mayor acción antivírica contra el virus de la enfermedad de Newcastle y evitarán el crecimiento intracelular de *Salmonella enterica gallinarum*, una característica que no es propia de los macrófagos normales.

La duración de la memoria inmunológica frente a los virus es altamente variable. Así, los anticuerpos pueden persistir durante muchos años en ausencia de virus. Por otro lado, debido a los riesgos de una citotoxicidad persistente, los linfocitos T citotóxicos mueren rápidamente tras la eliminación del virus. Sin embargo, los linfocitos T de memoria pueden persistir durante muchos años.

EVITACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE POR LOS VIRUS

Como se ha discutido al principio de este capítulo, durante los millones de años que han coexistido con los vertebrados, los virus han evolucionado para modificar las respuestas inmunes del hospedador. Como resultado, la relación entre el hospedador y el virus debe establecerse sobre la base de una acomodación mutua, de manera que se asegure la supervivencia de ambos. Si no se alcanza este equilibrio, el resultado será la eliminación del hospedador o del virus, y la muerte del hospedador elimina automáticamente al virus.

Los virus de diferentes familias utilizan distintas estrategias de supervivencia. Así, los virus ARN tienen un genoma muy pequeño con poca disponibilidad para genes dedicados a suprimir la respuesta inmune. Las proteínas de los virus ARN, por tanto, tienden a ser multifuncionales. Por otro lado, los virus ADN tienen un genoma mayor y pueden permitirse dedicar muchos genes diferentes a la evasión inmune. En los virus ADN, como los poxvirus y los herpesvirus, hasta el 50% del genoma total puede destinarse a los genes inmunorreguladores.

Inhibición de la inmunidad humoral

Uno de los mecanismos más simples para evadir la destrucción del virus implica la variación antigénica. Los ejemplos más significativos suceden entre los virus de la influenza A y los lentivirus.

Los virus de la influenza A poseen proteínas de la envoltura llamadas hemaglutininas y neuraminidasas, habiéndose descrito en estos virus 13 hemaglutininas distintas y 9 neuraminidasas, las cuales se identifican según un sistema de nomenclatura estándar. Así, la hemaglutinina del virus de la influenza porcina se denomina H1, y su neuraminidasa N1. Los dos subtipos de los virus de la influenza equina se denominan A/equino/Praga/56, que posee H7 y N7, y A/equino/Hong Kong/92, que tiene H3 y N8 (tabla 23-1).

Tabla 23-1 Ejemplos de virus de la influenza A y su estructura antigénica

Especie	Cepa vírica	Estructura antigénica
Ser humano	A/New Caledonia/20/99*	H1N1
	A/New Jersey/76 (influenza porcina)	H1N1
	A/Panamá/2.007/99	H3N2
Canino	A/Florida/04	H3N8
Equino	A/Equino/Praga/1/56	H7N7
	A/Equino/Miami/1/63	H3N8
	A/Equino/Suffolk/89	H3N8
	A/Equino/Hong Kong/1/92	H3N8
Porcino	A/Porcino/Iowa/15/30	H1N1
Aviar	A/Aviar/Holanda/27	H7N7
	A/Pato/Inglaterra/56	H11N7
	A/Pavo/Ontario/6.118/68	H8N4
	A/Pollo/Hong Kong/258/97	H5N1
	A/Pollo/Shantou/4.231/2003	H5N1

* La primera cifra se refiere al número de aislados; la segunda cifra corresponde al año de aislamiento.

A medida que los virus influenza se diseminan en una población, sufren mutaciones y selección, y la estructura de sus hemaglutininas y neuraminidasas cambia gradualmente. Estos cambios conducen a alteraciones progresivas en la antigenicidad del virus, en un proceso denominado deriva antigénica, que permite al virus persistir en una población durante muchos años. Además de la deriva antigénica, los virus de la influenza exhiben de manera esporádica cambios genéticos repentinos, por los que se desarrolla una nueva cepa cuyas hemaglutininas no muestran relación aparente con las de las cepas conocidas. Este cambio tan importante, llamado salto antigénico, no se produce por una mutación, sino que resulta de la recombinación entre dos cepas víricas. El desarrollo de estos virus de la influenza con una estructura antigénica completamente nueva es trascendental en la aparición de importantes brotes periódicos de influenza en los seres humanos y en las aves. En los caballos y los cerdos, por el contrario, la rápida renovación de la población y la presencia constante de gran número de animales jóvenes susceptibles asegura la persistencia de los virus de la influenza sin necesidad de un salto antigénico importante. Como resultado, la estructura antigénica de los virus de las influencias equina y porcina solo se ha modificado lentamente desde que se describieron por primera vez. No obstante, en función de la estructura del dominio HA1 de su hemaglutinina, las cepas H3N8 del virus de la influenza equina están evolucionando en dos linajes diferentes, uno europeo y otro americano. En las poblaciones de caballos, los virus de ambos linajes pueden circular simultáneamente. Ejemplos de las cepas europeas son A/Suffolk/89 y A/Hong Kong/1/92, y de las cepas americanas son A/Kentucky/94 y A/Florida/93. Todas ellas son distintas de la cepa original A/Miami/1/63.

Una segunda estrategia de evasión inmune se ha descrito en los virus de la artritis-encefalitis caprina (CAE), la enfermedad aleutiana del visón y la peste porcina africana. Aunque los animales infectados responden a estos virus, los anticuerpos que se forman son incapaces de neutralizarlos. Así, los complejos virus-anticuerpos de los visones que padecen enfermedad aleutiana son totalmente infecciosos. Las cabras infectadas con el virus de la CAE (CAEV) sintetizan grandes cantidades de anticuerpos frente a la envoltura del virus, pero apenas tienen capacidad neutralizante y, en estos casos, las cabras no pueden reconocer y responder a los epitopos neutralizantes del virus. Los conejos inmunizados con CAEV producen rápidamente anticuerpos neutralizantes del virus; incluso las cabras formarán estos anticuerpos si son inmunizadas con grandes cantidades de antígeno vírico adyuvantado. Los anticuerpos sintetizados en estas cabras hiperinmunizadas son muy específicos y reaccionan solo con la cepa inmunizante del virus. En ausencia de anticuerpos neutralizantes, otros anticuerpos se pueden unir a los viriones de la CAE, y los macrófagos podrán endocitar estos viriones opsonizados. Desgraciadamente, este virus se replica en el interior de los macrófagos, de manera que los anticuerpos opsonizantes favorecen la replicación del virus, constituyendo un ejemplo de aumento de la infección mediado por anticuerpos. Los intentos por vacunar a las cabras frente a CAEV conducen a una enfermedad más grave.

Un tercer mecanismo por el que los virus pueden evadir la destrucción por los anticuerpos se ve en otra infección por lentivirus, maedi-visna, un complejo de síndromes de las ovejas causado por un único virus, que induce un cuadro de neumonía crónica (maedi) o de enfermedad neurológica (visna). En las infecciones por maedi-visna, los anticuerpos neutralizantes se forman lentamente, y son incapaces de reducir la carga vírica en las ovejas infectadas, no produciéndose recaídas cíclicas. Los anticuerpos tienen una baja afinidad por los epitopos víricos y tardan al menos 20 minutos en unirse al virus y 30 minutos en neutralizarlo. En contraste, el virus solo tarda 2 minutos en invadir una célula, de manera que el virus se puede diseminar entre las células mucho más rápido de lo que puede ser neutralizado. El virus de maedi-visna también invade monocitos y macrófagos. En la mayoría de estos casos la replicación del virus se detiene después de que su ARN haya sido transcrito por transcripción inversa en ADN provírico. Las células son así infectadas persistentemente por el virus sin expresar antígenos víricos, y el virus se puede ser diseminar sin provocar el ataque inmune.

Maedi-visna se asocia con una infiltración extensiva de los pulmones, la glándula mamaria y el sistema nervioso central por linfocitos T CMH II⁺ (tanto CD4⁺ como CD8⁺) y macrófagos. La inmunosupresión reduce la gravedad de las lesiones, mientras que la inmunización frente al virus aumenta su gravedad. Se ha sugerido que los macrófagos infectados de manera persistente estimulan a los linfocitos T a liberar citoquinas, las cuales retrasan la maduración de los monocitos a macrófagos,

restringiendo la replicación del virus. También incrementan la expresión de CMH de clase II en los macrófagos, desencadenando la proliferación excesiva de linfocitos T y una hiperplasia linfoide crónica.

Interferencia con los interferones

Los virus emplean diversos métodos para bloquear el efecto de los interferones, que varía desde el bloqueo de la señal de transducción del receptor del interferón, a la síntesis de receptores solubles del interferón. Algunos virus inhiben la síntesis de IFN- γ bloqueando las actividades de las citoquinas IL-8 e IL-2, que son necesarias para su producción. Por razones desconocidas, algunos virus de importancia sintetizan quimioquinas o receptores de quimioquinas. Por ejemplo el herpesvirus equino produce CCR3, el receptor para CCL11, y el virus de la enfermedad de Marek sintetiza una proteína relacionada con CXCL8.

Inhibición de los linfocitos T citotóxicos y las células NK

Los virus pueden inhibir la citotoxicidad celular de los linfocitos T mediante la interferencia con la expresión de las moléculas del CMH de clase I. Así, el herpesvirus bovino-1 regula negativamente la expresión de las moléculas del CMH de clase I (interfiriendo con las proteínas de función transportadora), y la expresión del ARNm para estas moléculas. Otros virus pueden causar la retención de las moléculas de clase I del CMH en el interior celular; pueden evitar la unión del péptido a las moléculas transportadoras; pueden evitar la degradación en el proteosoma; pueden redirigir las moléculas del CMH a los lisosomas para su degradación, o pueden codificar inhibidores que bloquean la actividad de las caspasas. Los adenovirus poseen proteínas que bloquean las actividades de la granzima B, y algunos virus pueden bloquear también las actividades citotóxicas de las células NK.

En contraste con la escasa duración de la respuesta inmune contra las bacterias, la inmunidad antivírica perdura largo tiempo en muchos casos. Las razones no son claras, pero a menudo se relacionan con la persistencia del virus en el interior de las células, quizá replicándose lentamente, o no replicándose, como se ha descrito en los herpesvirus. Normalmente es difícil aislar virus de un animal que se ha recuperado de una infección por herpesvirus. Sin embargo, un tiempo después, especialmente cuando el individuo está estresado, el herpesvirus puede reaparecer y causar la enfermedad de nuevo. Durante el período de latencia, cuando está presente en el hospedador pero no puede ser aislado, el ácido nucleico del virus persiste en las células del hospedador, pero su transcripción está bloqueada y no se fabrican las proteínas víricas. Los virus persistentes pueden estimular periódicamente la respuesta inmune del animal infectado y de esa manera generar una respuesta inmune duradera a la superinfección. Las respuestas inmunes en estos casos, aunque son incapaces de eliminar a los virus, pueden

evitar el desarrollo de procesos clínicos y, por tanto, ejercer un papel protector. Una inmunosupresión o una situación de estrés pueden permitir el desarrollo de la enfermedad en los animales infectados de manera persistente, siendo un hecho reconocido la asociación entre el estrés y el desarrollo de enfermedades por parte de algunos virus. Es probable que los altos niveles de esteroides en las situaciones estresantes puedan ejercer efectos inmunosupresores suficientes como para permitir la activación de los virus latentes o la infección por virus exógenos.

Algunas veces, los virus pueden interactuar con las bacterias para superar las defensas del sistema inmune. Por ejemplo, se sabe que *Mannheimia haemolytica* y el herpesvirus bovino-1 (BHV-1) interactúan causando un proceso respiratorio grave en el ganado bovino. La infección por BHV-1 incrementa la expresión de la integrina β -2 CD11A/CD18 en los neutrófilos bovinos, a la que se une la leucotoxina de *M. haemolytica*, destruyendo a los neutrófilos y permitiendo el crecimiento de las bacterias.

CITOQUINAS VÍRICAS

Algunos virus producen proteínas que están estrechamente relacionadas con las citoquinas de los mamíferos, o pueden afectarlas. Estas proteínas se han denominado viroquinas, y muchas de ellas son moléculas supresoras que inhiben las actividades inmunes antivíricas. Por ejemplo, el virus de la viruela bovina sintetiza una proteína de unión a la IL-1 β que reduce la cantidad de IL-1 β disponible para inducir una respuesta inmune. El herpesvirus humano, virus de Epstein-Barr, produce una proteína muy relacionada con la IL-10, llamada vIL-10. Como IL-10 es una citoquina inhibidora, reduce las respuestas frente a los virus mediadas por los linfocitos T. Otro ejemplo es la producción de una proteína relacionada con el IFN- γ R por los virus del mixoma y los poxvirus. Presumiblemente, la unión de esta proteína al IFN- γ impide al interferón unirse a los receptores celulares e inhibir la replicación vírica.

CONSECUENCIAS ADVERSAS DE LA INMUNIDAD FRENTE A LOS VIRUS

En ocasiones, la respuesta inmune frente a los virus puede ser perjudicial. De hecho, hay muchas enfermedades víricas en las que las principales lesiones son consecuencia de una respuesta inmune inapropiada o excesiva. Por ejemplo, el virus respiratorio sincitial bovino induce una respuesta de tipo Th2 en los bóvidos infectados, con producción de IL-4 y anticuerpos específicos de tipo IgE en los pulmones. Esto puede derivar en una reacción de hipersensibilidad de tipo I local, ya que hay una correlación directa entre los niveles de IgE en los pulmones y la gravedad del proceso clínico.

La destrucción de las células infectadas por los virus por la acción de los anticuerpos se clasifica como una reacción de hipersensibilidad de tipo II (v. cap. 26) que,

aunque normalmente es beneficiosa, puede exacerbar la enfermedad, ya que los virus son eliminados a costa de la destrucción celular. La gravedad e importancia de esta destrucción celular depende de la extensión de la infección. En algunas enfermedades en las que los virus causan una destrucción celular escasa, la mayor parte del daño tisular puede ser consecuencia del ataque inmunológico. Un buen ejemplo de este problema se ve en la encefalitis por moquillo, en la que las neuronas sufren desmielinización como resultado de una respuesta inmune frente al virus. Cuando los macrófagos, abundantes en estas lesiones cerebrales, ingieren los inmunocomplejos y las células infectadas, liberan oxidantes y otros productos tóxicos que dañan a las células vecinas, especialmente a las células de la oligodendroglía, causando también su desmielinización. La encefalitis del perro viejo, una enfermedad que afecta más bien a perros de mediana edad, podría ser una variante de esta lesión posterior al moquillo.

Se ha sugerido que algunos casos de encefalitis desmielinizante en el moquillo son el resultado de una reacción autoinmune. Así, la mayoría de los perros con este síndrome produce anticuerpos contra las proteínas de mielina, que podrían ocasionar la destrucción tisular. Sin embargo, su importancia no es clara. El nivel de anticuerpos anti-mielina está relacionado con la gravedad de la enfermedad y, en general, los animales con títulos más altos son los que se recuperan. Por otro lado, algunos sueros de perros afectados pueden causar desmielinización en cultivos de cerebelo canino.

Las lesiones de tipo III o por inmunocomplejos (v. cap. 27) acompañan frecuentemente a las enfermedades víricas, especialmente a aquellas en las que se mantiene un período de viremia prolongada. Por ejemplo, el desarrollo de glomerulonefritis membranoproliferativa por depósito de inmunocomplejos, es una complicación frecuente de la anemia infecciosa equina (EIA), la enfermedad aleutiana del visón, la leucemia felina, el cólera porcino crónico, la diarrea mucosa vírica bovina, las infecciones por adenovirus caninos y la peritonitis infecciosa felina (PIF). De igual forma, se puede observar una vasculitis generalizada por el depósito de inmunocomplejos en el sistema vascular en casos de EIA, enfermedad aleutiana del visón, fiebre catarral maligna y, posiblemente, en la arteritis vírica equina.

En perros infectados con adenovirus canino-1 (hepatitis infecciosa canina), se pueden desarrollar uveítis y glomerulonefritis focal mediadas por inmunocomplejos. La uveítis, comúnmente llamada «ojo azul», se aprecia en perros con infecciones naturales, así como en perros vacunados con vacunas compuestas por virus vivos atenuados (fig. 23-7). La uveítis resulta de la formación de complejos virus-anticuerpos en la cámara anterior del ojo y en la córnea, con la activación del complemento y la consecuente acumulación de neutrófilos (fig. 23-8). Los neutrófilos liberan enzimas y oxidantes que dañan las células epiteliales de la córnea, ocasionando edema y opacidad de la misma. El proceso se resuelve espontáneamente en aproximadamente el 90% de los perros afectados.



FIGURA 23-7 ■ Un caso de «ojo azul» en un perro Dachshund. Se trata de una reacción de hipersensibilidad de tipo III frente al adenovirus canino-1 que se desarrolla en la córnea. (Por cortesía del Dr. H. Reed.)

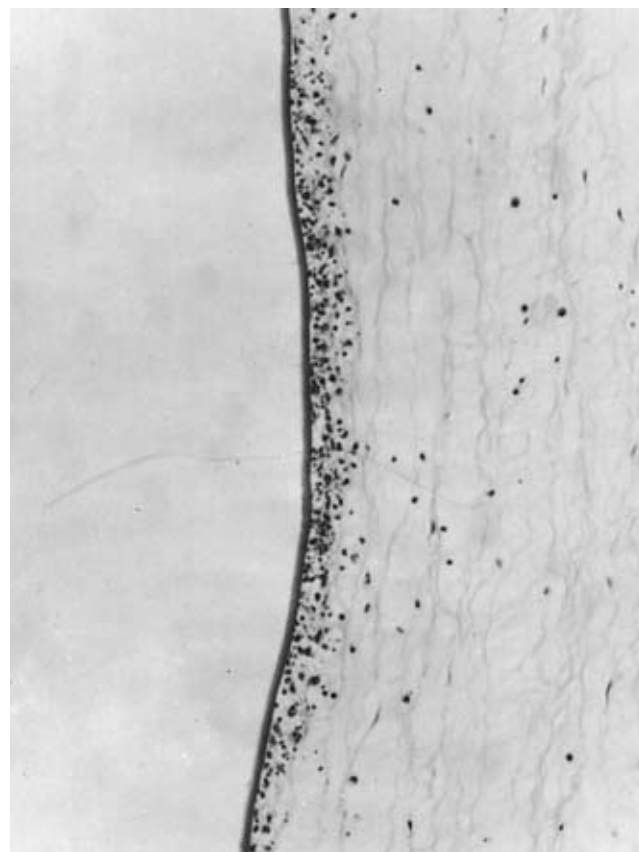


FIGURA 23-8 ■ Una sección de la córnea de un perro con «ojo azul». Obsérvese la infiltración por neutrófilos en la superficie posterior de la córnea, que se debe al depósito de complejos de virus-anticuerpos en esta zona. (De Carmichael LE: *Pathol Vet* 1:73-95, 1964.)

Finalmente, muchas enfermedades víricas se asocian con la aparición de urticaria. La patología de la urticaria es compleja, pero puede estar relacionada con el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad de tipo III o tipo IV que suceden por la respuesta del hospedador a la presencia de antígenos víricos en la piel.

Enfermedad aleutiana del visón

Si bien las lesiones mediadas por inmunocomplejos suelen ser solo de interés transitorio en muchas enfermedades infecciosas, en la enfermedad aleutiana del visón son la causa de las principales lesiones. Se trata de una infección persistente causada por un parvovirus que se describió por primera vez en el visón de pelaje color «aleutiano». Aunque todas las estirpes de visón son susceptibles a este virus, los visones aleutianos están predispuestos genéticamente al desarrollo de lesiones graves, ya que también se afectan por el síndrome de Chédiak-Higasi (v. cap. 34). Los visones persistentemente infectados desarrollan de manera progresiva una enfermedad linfoproliferativa de avance lento con plasmacitosis, que se ha comparado con un mieloma, y que ocasiona una gammopatía policlonal o monoclonal (figs. 23-9 y 23-10). También aparecen lesiones causadas por inmunocomplejos (v. cap. 27), incluyendo glomerulonefritis y arteritis. Se producen autoanticuerpos frente a sus propias inmunoglobulinas (factores reumatoides) y frente al ADN (factores antinucleares). La concentración sérica de IgG aumenta, a veces a niveles muy altos. En ocasiones, esta elevada concentración de inmunoglobulinas es de origen monoclonal, estando los anticuerpos dirigidos frente al virus de la enfermedad aleutiana. El virus transforma los linfocitos B, de manera que estas células proliferan y se diferencian en exceso.

Entre las lesiones de la enfermedad aleutiana mediadas por inmunocomplejos figuran la arteritis (en la que es posible detectar IgG, C3 y antígenos víricos en las paredes vasculares) y la glomerulonefritis (detectándose

depósitos de inmunocomplejos que incluyen virus y anticuerpos). Además, los visones infectados están anémicos; sus eritrocitos son recubiertos por anticuerpos antivíricos, por lo que es muy probable que estos eritrocitos de los animales infectados adsorban los complejos virus-anticuerpos del plasma, y sean eliminados de la circulación por los macrófagos. Como cabría esperar, el empleo de agentes inmunosupresores, como la ciclofosfamida o la azatioprina, en los visones infectados, evita el desarrollo de muchas de estas lesiones y prolonga la supervivencia del animal, mientras que la vacunación experimental con virus inactivado incrementa la gravedad de los síntomas.

Peritonitis infecciosa felina

La peritonitis infecciosa felina (PIF) es una enfermedad granulomatosa letal causada por un coronavirus, que afecta a los gatos domésticos y salvajes. El virus de la PIF está relacionado estrechamente con los coronavirus entéricos felinos, habiéndose descrito virus con propiedades intermedias entre ambos tipos de virus. Sin embargo, los coronavirus entéricos felinos se replican preferentemente en el interior de las células del epitelio intestinal, mientras que el virus de la PIF se replica en el

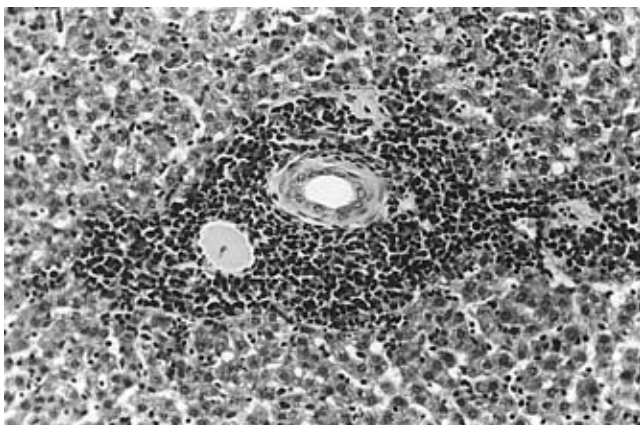


FIGURA 23-9 ■ Sección del hígado de un visón afectado por enfermedad aleutiana. Obsérvese la marcada infiltración por células plasmáticas y células mononucleares (x250). (De una muestra proporcionada amablemente por el Dr.S.H. An.)

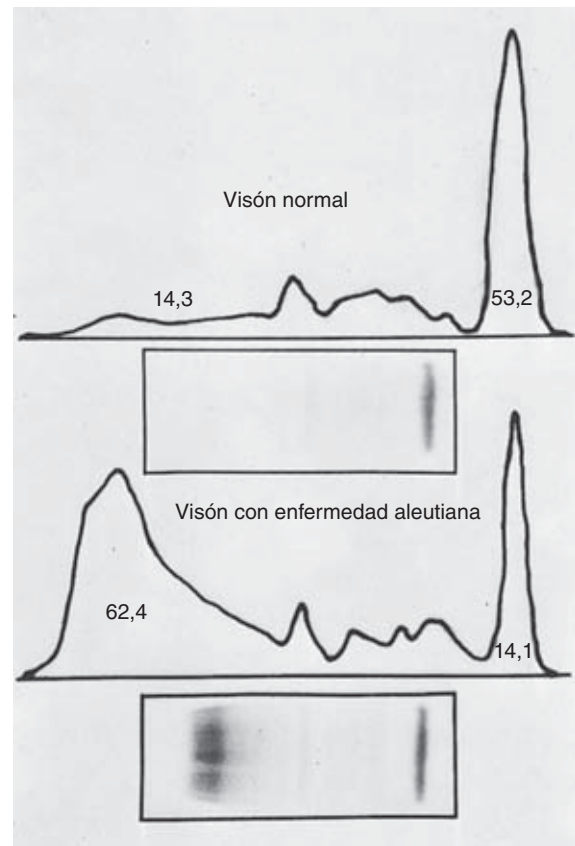


FIGURA 23-10 ■ Patrones electroforéticos de las proteínas séricas en visones normales y en visones afectados de enfermedad aleutiana. El suero de los animales muestra una gammopatía policlonal, de manera que las gammaglobulinas conforman el 62,4% de las proteínas séricas, en contraste con el nivel normal del 14,3%. (Por cortesía del Dr.S.H. An.)

interior de los macrófagos, los cuales también diseminan el virus por todo el organismo. El virus de la PIF suele infectar gatos relativamente jóvenes, de entre 6 meses y 3 años de edad. La enfermedad se presenta en dos formas principales: una forma exudativa («húmeda») con peritonitis (ascitis) o pleuritis, caracterizada por la presencia de grandes cantidades de fluido proteínico en las cavidades corporales y asociada con vasculitis, y una forma no exudativa («seca»), que se caracteriza por la presencia de múltiples granulomas pequeños sobre la superficie de los principales órganos abdominales. Las lesiones pleurales no son frecuentes en la forma seca de PIF. Algunos gatos pueden presentar síntomas de alteración del sistema nervioso central y lesiones oculares. Ambas formas de la enfermedad son letales, muriendo los gatos afectados al cabo de un tiempo, que varía entre una semana y seis meses.

La patogenia de la PIF difiere entre las dos formas de la enfermedad. Tras la invasión del animal susceptible, el virus se replica primero en las células epiteliales del intestino. Los virus liberados por estas células son diseminados por los monocitos y captados por las células fagocíticas en los tejidos diana, como las membranas serosas del peritoneo y de la pleura, así como las meninges y el conducto uveal. El curso de la infección depende de la naturaleza de la respuesta inmune frente al virus, un fenómeno observado también en diversas enfermedades bacterianas (v. cap. 22). La respuesta inmune frente a la PIF es enteramente de tipo celular, y es probable que la respuesta de tipo Th1 sea protectora, por lo que un gato que desarrolle una buena respuesta mediada por Th1 se inmunizará frente al virus, independientemente de la cantidad de anticuerpos que se produzca. Por el contrario, los anticuerpos pueden exacerbar la enfermedad, por lo que los gatos que desarrollen una respuesta de tipo Th2 no podrían desarrollar una respuesta mediada por células. En estos animales, los anticuerpos incrementan la captación de virus por los macrófagos, en

cuyo interior el virus se puede replicar. En los vasos sanguíneos del omento y de la serosa se puede acumular gran cantidad de macrófagos cargados de virus (fig. 23-11), los cuales pueden ser activados si son muy positivos a CD18, produciendo TNF- α e IL-1 β . Las células endoteliales regulan positivamente la expresión de las moléculas de clase II del CMH. Estos anticuerpos también generan complejos inmunes que se depositan en la serosa, causando pleuritis o peritonitis, y en el glomérulo, causando glomerulonefritis. La vasculitis de la serosa es la responsable de la exudación de fluido rico en fibrina en las cavidades serosas. Esta producción masiva de inmunocomplejos también puede ocasionar la coagulación intravascular diseminada que se observa en estos gatos. Se detectan IL-1 e IL-6 en concentraciones inusualmente elevadas en el fluido peritoneal de los gatos con PIF exudativa. Los gatos con elevadas cantidades preexistentes de anticuerpos frente a coronavirus felinos desarrollan PIF exudativa rápidamente tras la inoculación del virus, y la administración de un antisuero frente a coronavirus felinos puede acelerar la peritonitis. En comparación con los gatos con PIF, los gatos infectados con coronavirus sin PIF expresan altos niveles de IL-10 y factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) en el bazo, niveles más elevados de IL-12 p40 en los tejidos linfoides, menores niveles de IL-1 β , IL-6, factor estimulador de colonias de granulocitos, y M-CSF, y mayores niveles de TNF- α en los nódulos linfáticos mesentéricos. Se ha sugerido que estos gatos infectados por coronavirus no desarrollan PIF porque evitan la activación excesiva de los macrófagos mediante una regulación positiva de IL-10.

Actualmente se dispone de una vacuna viva de aplicación intranasal frente a la PIF. La vacuna está compuesta por un virus mutante termosensible que se multiplica en el tracto respiratorio superior e induce una respuesta inmune local en la mucosa de tipo IgA, que previene frente a la invasión por coronavirus sin inducir elevados niveles de anticuerpos séricos. Sin embargo, esta vacuna solo es efectiva si se administra antes de la exposición al virus. En situaciones muy endémicas, en las que los gatitos se infectan a una edad muy temprana, la vacunación a las 16 semanas de edad puede ser demasiado tarde para prevenir la infección.

Anemia infecciosa equina

La EIA está causada por un lentivirus. Tras la recuperación del primer episodio clínico, caracterizado por anemia, fiebre, trombocitopenia, pérdida de peso y depresión, los caballos pueden permanecer sanos durante semanas o meses. Sin embargo, pueden ocurrir tres o cuatro recaídas antes de que el caballo desarrolle un proceso debilitante crónico o se recupere totalmente. Las recaídas cíclicas suceden a intervalos de 2 a 8 semanas, y cada episodio suele ser más leve que el precedente, con fiebre más baja y anemia menos grave. El virus de la EIA, como otros lentivirus, sufre mutaciones al azar, generándose nuevas variantes antigénicamente di-

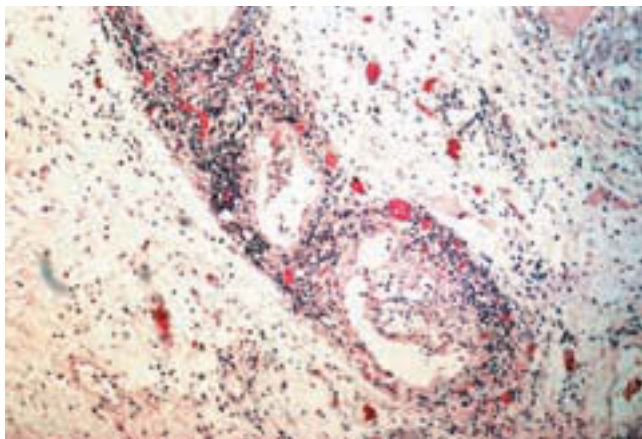


FIGURA 23-11 ■ Vasculitis granulomatosa de los vasos sanguíneos de la membrana serosa en un gato con peritonitis infecciosa felina. Obsérvese la marcada infiltración celular en la adventicia y media de los vasos. Esta reacción puede ser debida parcialmente a la deposición de complejos virus-anticuerpos en las paredes de los vasos. (Por cortesía del Dr.R.C.Weiss.)

ferentes. La eliminación de estas variantes está determinada por la presencia de anticuerpos neutralizantes y linfocitos T citotóxicos. A medida que se van generando cepas variantes del virus, los caballos infectados producen anticuerpos neutralizantes frente a cada variante y, como resultado, la viremia se elimina. Las variantes del virus de la EIA, sin embargo, aparecen rápidamente y de forma aleatoria, y la presencia de una variante no neutralizante lleva a una recaída clínica. Tras la sucesión de varias de estas mutaciones en el virus, y habiendo respondido el animal a todas ellas, el espectro de anticuerpos neutralizantes en el suero del caballo es muy amplio y la viremia cae a niveles muy bajos, siendo necesario examinar grandes cantidades de tejidos para poder aislar el virus.

Además de evadir la respuesta inmune mediante variación antigénica, el virus de la EIA está asociado con un daño tisular importante mediado por la respuesta inmune. Los glóbulos rojos de los caballos virémicos adsorben virus circulantes en su superficie, de manera que los anticuerpos y el complemento se unen al virus y, como resultado, los glóbulos rojos son eliminados de la circulación más rápidamente de lo normal. Además de la anemia, los caballos infectados pueden desarrollar también una glomerulonefritis membranoproliferativa como resultado del depósito de inmunocomplejos sobre las membranas basales glomerulares. Los caballos infectados con el virus de la EIA presentan niveles inusualmente bajos de IgG3, aunque los linfocitos circulantes parecen no estar afectados y responden normalmente a los mitógenos como la fitohemaglutinina. El receptor para el virus de la EIA en los macrófagos se ha denominado receptor para lentivirus equinos-1, y se trata de un miembro de la familia de los receptores para TNF. Es posible que la invasión de las células por el virus de la EIA esté mediada por un único receptor, en contraste con las parejas de correceptores que se requieren en el caso de otros lentivirus.

Síndrome respiratorio y reproductor porcino

El síndrome respiratorio y reproductor porcino (PRRS) está causado por un virus con ARN monocatenario de polaridad positiva, perteneciente a la familia *Arteriviridae*. El virus infecta a los cerdos causando un síndrome caracterizado por fallo reproductor, infertilidad, abortos, anorexia y neumonía secundaria. El virus se replica en los macrófagos y en las células dendríticas (destruye los M-DC y suprime la actividad de los P-DC), mostrando una especial preferencia por los macrófagos alveolares, cuya destrucción ocasiona un incremento de la neumonía enzoótica secundaria. Cuando el virus del PRRS infecta a lechones recién nacidos, induce un gran incremento en el número y la actividad de los linfocitos B de carácter policlonal, autoinmunidad (anticuerpos específicos para los antígenos de Golgi y el ADNbc), hiperplasia linfoide extrema (nódulos linfáticos sumamente hi-

pertrófiados), e hipergammaglobulinemia (un aumento de 100 a 1.000 veces en la concentración de IgG; y de 10 a 100 veces de IgM e IgA). Las inmunoglobulinas sintetizadas no se dirigen frente al virus del PRRS, y las respuestas proliferativas de los linfocitos B no son puramente policlonales, sino que derivan de un número limitado de clones dominantes. Se ha especulado que el virus produce alguna forma de superantígeno para los linfocitos B. Los cerdos afectados también muestran a las pocas semanas un relativo descenso en la cantidad de linfocitos CD4⁺ y un aumento de los linfocitos CD8⁺. Las respuestas mediadas por células y los anticuerpos neutralizantes frente al virus del PRRS no se desarrollan hasta las cuatro semanas aproximadamente, como resultado de la pérdida de linfocitos T CD4⁺. Debido a esta inmunosupresión, el virus del PRRS puede causar infecciones persistentes que pueden tardar en desaparecer hasta 6 meses.

SEROLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES VÍRICAS

Pruebas de detección e identificación de virus

Entre las pruebas más sencillas y ampliamente utilizadas para la detección de virus están la inmunofluorescencia directa e indirecta, empleadas para identificar virus en los tejidos de los animales infectados (v. cap. 38). Si no es posible realizar estas técnicas, puede ser necesario hacer crecer el virus en animales de experimentación, embrión de pollo o cultivos celulares para producir suficiente cantidad de antígeno para su detección. Una vez que se ha acumulado suficiente cantidad de virus, se puede identificar por la reacción con un antisuero específico. Las pruebas empleadas habitualmente con este propósito son la inmunofluorescencia, el ELISA, la inhibición de la hemaglutinación, la neutralización vírica, la fijación del complemento y la precipitación en gel. El empleo de una técnica concreta dependerá de la naturaleza del virus problema. La prueba de elección es la inhibición de la hemaglutinación siempre que sea posible, ya que se trata de una técnica relativamente sencilla. Sin embargo, esta técnica suele ser específica de cepa. La fijación del complemento y la precipitación en gel, en general suelen ser específicas de grupo y por ello se utilizan para identificar el género al que pertenece un virus. En cambio, las pruebas de neutralización vírica suelen ser muy específicas de cepa, por lo que se emplean principalmente para la clasificación de un virus en su subtipo, más que para la identificación de un género concreto de un virus. No obstante, hay excepciones a estas generalidades; por ejemplo, las cepas New Jersey e Indiana del virus de la estomatitis vesicular no muestran reacciones cruzadas en la prueba de fijación del complemento.

Una técnica habitual para la detección de antígenos o anticuerpos víricos es el ELISA en membrana (v. cap. 38).

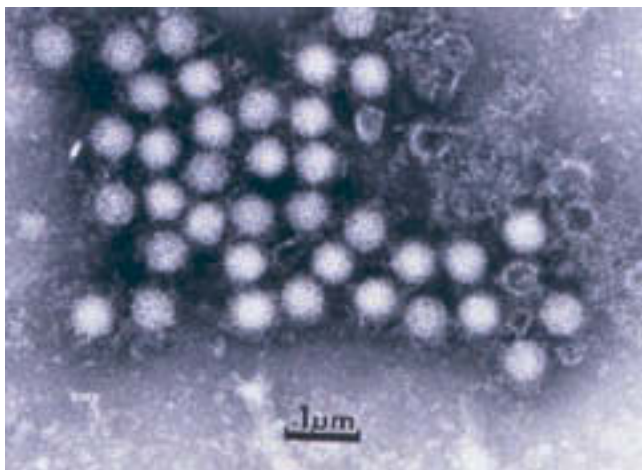


FIGURA 23-12 ■ Inmunomicroscopía electrónica de rotavirus porcinos aglutinados por la acción del suero de un animal convaleciente (x130.500). (Por cortesía del Dr. L. Saif.)

Esta técnica tiene la ventaja de que los controles positivo y negativo se pueden incorporar con el suero problema en un pocillo. Además del suero, se pueden emplear sangre entera, plasma o saliva como fuente de antígeno o anticuerpo.

Los anticuerpos específicos se pueden emplear para enriquecer las suspensiones de virus antes de realizar la observación al microscopio electrónico. Por ejemplo, al centrifugar una muestra fecal se obtiene un sobrenadante que contiene muchos virus diferentes en escasa concentración. Después de sonicar para romper los grumos, se añaden al sobrenadante los anticuerpos específicos para el virus de interés y, tras una breve incubación, se centrifuga de nuevo. Las partículas víricas aglutinadas por los anticuerpos se encontrarán en el fondo, de donde se pueden recuperar para ser examinadas por microscopía electrónica tras la tinción negativa (fig. 23-12). Los anticuerpos, al aglutinar solo los virus de interés, los vuelven mucho más visibles al microscopio electrónico, y la presencia de anticuerpos visibles entre los virus aglutinados proporciona una confirmación directa de la identidad del virus.

Pruebas de detección e identificación de anticuerpos antivíricos

En general, las técnicas más empleadas para detectar anticuerpos frente a virus son la inhibición de la hemaglutinación, el ELISA indirecto, la inmunofluorescencia, la difusión en gel, el Western blot, la fijación del complemento y la neutralización vírica. Las cuatro primeras son técnicas sencillas y, por tanto, de elección. La fijación del complemento y la neutralización vírica son técnicas complejas, quedando su uso restringido a circunstancias concretas. Las pruebas de neutralización también son muy específicas, por lo que su valor como técnicas de detección es limitado, como se ha discutido anteriormente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aasted B, Leslie RGQ: Virus-specific B-lymphocytes are probably the primary targets for Aleutian disease virus, *Vet Immunol Immunopathol* 28:127-141, 1991.
- Alcami A, Koszinowski UH: Viral mechanisms of immune evasion, *Trends Microbiol* 8:410-418, 2000.
- Appel JMG, Mendelson SG, Hall WW: Macrophage Fc receptors control infectivity and neutralization of canine distemper virus-antibody complexes, *J Virol* 51:643-649, 1984.
- de Mari K, Maynard L, Sanquer A, et al: Therapeutic effects of recombinant feline interferon- ω on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats, *J Vet Intern Med* 18:477-482, 2004.
- Doherty PC: Immune memory to viruses, *ASM News* 61:68-71, 1995.
- Goitsuka R, Ohashi T, Ono K, et al: IL-6 activity in feline infectious peritonitis, *J Immunol* 144:2599-2603, 1990.
- Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, et al: Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes, *Immunity* 4:25-36, 1996.
- Haig DM: Subversion and piracy: DNA viruses and immune evasion, *Res Vet Sci* 70:205-219, 2001.
- Iannello A, Debbeche O, Martin E, et al: Viral strategies for evading antiviral cellular immune responses of the host, *J Leukoc Biol* 79:16-35, 2006.
- Kipar A, Meli ML, Failing K, et al: Natural feline coronavirus infection: differences in cytokine patterns in association with the outcome of infection, *Vet Immunol Immunopathol* 112: 141-155, 2006.
- Klotman ME, Chang TL: Defensins in innate antiviral immunity, *Nat Rev Immunol* 6: 447-456, 2006.
- La Bonnardière C, Lefèvre F, Charley B: Interferon response in pigs: molecular and biological aspects, *Vet Immunol Immunopathol* 43:29-36, 1994.
- Lachmann PJ: Microbial subversion of the immune response, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:8461-8462, 2002.
- Lentz TL: The recognition event between virus and host cell receptor: a target for antiviral agents, *J Gen Virol* 71:751-766, 1990.
- Lim JK, Glass WG, McDermott DH, Murphy PM: CCR5: no longer a "good for nothing" gene-chemokine control of West Nile virus infection, *Trends Immunol* 27:308-312, 2006.
- Lund JM, Alexopoulou L, Sato A, et al: Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 5598-5603, 2005.
- McGuire TC, Fraser DG, Mealey RH: Cytotoxic T lymphocytes and neutralizing antibody in the control of equine infectious anemia virus, *Anim Health Res Rev* 5:271-276, 2004.
- Mims CA: Virus immunity and pathogenesis, *Brit Med Bull* 41:1-102, 1985.
- Pedersen NC: Animal virus infections that defy vaccination: equine infectious anemia, caprine arthritis-encephalitis, maedi-visna, and feline infectious peritonitis, *Adv Vet Sci Comp Med* 33:413-428, 1989.
- Rigden RC, Carrasco CP, Summerfield A, McCullough KC: Macrophage phagocytosis of foot-and-mouth disease virus may create infectious carriers, *Immunology* 106:537-548, 2002.
- Ringler SS, Krakowka S: Effect of canine distemper virus on natural killer cell activity in dogs, *Am J Vet Res* 46:1781-1786, 1985.
- Scalzo AA: Successful control of viruses by NK cells—a balance of opposing forces? *Trends Microbiol* 10:470-474, 2002.

- Sharma R, Woldehiwet Z: Cytotoxic T cell responses in lambs experimentally infected with bovine respiratory syncytial virus, *Vet Immunol Immunopathol* 28:237-246, 1991.
- Smith AE, Helenius A: How viruses enter animal cells, *Science* 304:237-242, 2004.
- Stetson DB, Medzhitov R: Type I interferons in host defense, *Immunity* 25:373-381, 2006.
- Thanawongnuwech R, Halbur PG, Thacker EL: The role of pulmonary intravascular macrophages in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection, *Anim Health Res Rev* 1:95-102, 2000.
- Zhang Z, Harkiss GD, Hopkins J, Woodall CJ: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is elevated in alveolar macrophages from sheep naturally infected with maedi-visna virus and stimulates maedi-visna virus replication in macrophages in vitro, *Clin Exp Immunol* 129:240-246, 2002.
- Zhang B, Jin S, Jin J, et al: A tumor necrosis factor receptor family protein serves as a cellular receptor for the macrophage-tropic equine lentivirus, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:9918-9923, 2005.
- Zurbriggen A, Vandeveld M: The pathogenesis of nervous distemper, *Prog Vet Neurol* 5:109-116, 1994.

INMUNIDAD ADQUIRIDA FRENTE A PARÁSITOS

INMUNIDAD FRENTE A PROTOZOOS, 313

- Inmunidad innata, 313
- Inmunidad adquirida, 313
 - Leishmaniosis*, 315
- Evasión de la respuesta inmune, 316
- Consecuencias adversas, 318
- Vacunación, 318

INMUNIDAD FRENTE A HELMINTOS, 319

- Inmunidad innata, 319
- Inmunidad adquirida, 320

Inmunidad humoral, 321

- Los eosinófilos y la destrucción de los parásitos, 322
- Inmunidad mediada por células, 323
- Evasión de la respuesta inmune, 324
- Vacunación, 325

INMUNIDAD FRENTE A ARTRÓPODOS, 326

- Sarna demodécica, 326
- Dermatitis por picadura de pulga, 327
- Infestación por garrapatas, 327
- Infestación por *Hypoderma*, 327

PUNTOS CLAVE

- Los parásitos son capaces de evadir la respuesta inmune del hospedador durante el tiempo suficiente para que el parásito se reproduzca.
- En general, las repuestas inmunes mediadas por anticuerpos protegen frente a los protozoos extracelulares, mientras que las respuestas de tipo celular controlan a los protozoos intracelulares.
- Los protozoos parásitos utilizan una variedad de sofisticados mecanismos para asegurar su supervivencia frente a la respuesta inmune del animal.
- Los parásitos helmintos tienen una habilidad singular para estimular las respuestas de tipo Th2 y la producción de inmunoglobulina E. La IgE puede haber evolucionado como un anticuerpo antiparasitario.
- Los vermes parásitos poseen una gruesa cutícula que los protege frente al daño causado por la mayoría de las células defensivas. Sin embargo, los eosinófilos parecen ser los únicos capaces de producir un daño y destruir a los helmintos.
- La inmunidad frente a los artrópodos parásitos, como las garrapatas y las moscas, también parece ser de tipo Th2. Sin embargo, aunque las respuestas inmunes pueden reducir la capacidad de los artrópodos para alimentarse y reproducirse, raramente los destruyen.

Como se ha señalado anteriormente, las enfermedades infecciosas rara vez son el resultado de la acción malintencionada de un microorganismo. En la gran mayoría de los casos, la enfermedad se desarrolla a causa de la reacción del hospedador frente a la infección, o debido a que el microorganismo causa un daño significa-

tivo a su hospedador de manera involuntaria. Los parásitos bien adaptados no cometen estos errores, pues han evolucionado de tal manera que apenas se advierte su presencia en el hospedador, del que aprovechan los recursos sin causar un daño irreparable o estimular una respuesta defensiva eficaz. Así, las infecciones parasitarias causadas por protozoos o helmintos se pueden detectar únicamente por pérdidas en la producción. De hecho, en muchos casos la presencia de parásitos se hace patente solo cuando están presentes en un número inusualmente elevado o cuando ocasionan accidentalmente un daño en un órgano crítico. Lógicamente, algunas veces un parásito puede causar una enfermedad de forma deliberada. Por ejemplo, *Toxoplasma* se transmite por carnivorismo, por lo que puede beneficiarse haciendo que el hospedador se vuelva más lento o confuso, de manera que puede ser capturado más fácilmente por un depredador.

Sin embargo, la característica común a todas las infestaciones parasitarias es que bloquean o retrasan significativamente las defensas innatas y adquiridas del hospedador, de manera que pueden persistir en el mismo el tiempo suficiente para reproducirse. Algunos parásitos pueden sencillamente retrasar su destrucción hasta que completan un ciclo vital, mientras que otros parásitos bien adaptados pueden sobrevivir durante toda la vida de su hospedador, protegiéndose del ataque inmunológico mediante estrategias evasivas específicas sofisticadas.

Al contrario que las infecciones agudas y de corta duración causadas por bacterias y virus, las infecciones por parásitos protozoos o helmintos son de larga duración. Un parásito eficiente regulará las respuestas inmunes del hospedador, suprimiéndolas para permitir su propia su-

pervivencia, y al mismo tiempo permitirá el desarrollo de otras repuestas, impidiendo la muerte del hospedador a causa de otras infecciones. Además, muchos parásitos utilizan las rutas metabólicas o de control del hospedador para sus propios propósitos. Así, el factor de crecimiento epitelial y el interferón- γ (IFN- γ) pueden aumentar el crecimiento de *Trypanosoma brucei*, y la interleuquina-2 (IL-2) y el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago puede estimular el crecimiento de *Leishmania amazonensis*. El hecho de que las mismas citoquinas actúen tanto en el hospedador como en el parásito refleja la larga historia de su asociación y su éxito en la adaptación a un modo de vida parásito. Es evidente que estos parásitos deben haber desarrollado mecanismos muy eficaces para evitar la destrucción inmunológica.

INMUNIDAD FRENTE A PROTOZOOS

Inmunidad innata

Los mecanismos de resistencia innata a los protozoos parecen ser similares a los que se desarrollan frente a las invasiones por bacterias y virus, aunque probablemente sean mucho más específicos de la especie. Por ejemplo, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma congolense* y *Trypanosoma vivax* no causan enfermedad en los ungulados silvestres del este de África, pero sí en los bóvidos domésticos, probablemente como resultado de una falta de adaptación mutua. De forma similar, los coccidios tienen una gran especificidad de hospedador: por ejemplo, los taquizoítos de *Toxoplasma gondii* pueden infectar a cualquier especie de mamífero, pero en sus etapas de coccidio solo afectan a los félidos (gatos, tigres, etc.).

Es de suponer que estas diferencias entre especies no sean más que un reflejo de unas variaciones genéticas más sutiles. Por ejemplo, algunas razas de bóvidos africanos, principalmente en N'Dama, muestran una mayor resistencia a la infección por tripanosomas patógenos. Esta tolerancia a los tripanosomas resulta de una selección natural de los animales más resistentes a lo largo de muchas generaciones, y refleja su mayor capacidad para controlar la infección, así como su resistencia a los efectos patógenos del parásito. Se ha visto que los linfocitos T γ/δ de los N'Dama son mucho más reactivos a los antígenos de los tripanosomas que los de los bóvidos no nativos. Los animales tripanotolerantes sintetizan más IL-4 y menos IL-6 que los animales susceptibles, y no desarrollan la anemia grave ni el descenso en la producción que se aprecia en estos últimos. Los animales tripanotolerantes sintetizan altos niveles de inmunoglobulina G (IgG) frente a la cisteína proteasa de *Trypanosoma congolense* y, puesto que esta enzima contribuye a la patología de la infección, estos anticuerpos pueden participar en la tolerancia a estos parásitos.

El ejemplo mejor estudiado de una resistencia a una infección protozoaria determinada genéticamente puede ser la anemia falciforme y su papel en la resistencia a la malaria en los seres humanos. Los individuos que here-

dan este rasgo poseen hemoglobina S (HbS), en la que un residuo de ácido glutámico de la hemoglobina normal es reemplazado por un residuo de valina. Esta alteración genera moléculas de HbS desoxigenada, que precipitan cuando sufren una reducción, alterando la forma de los eritrocitos, que también son más frágiles y claros. Los individuos homocigotos para este carácter mueren jóvenes por una anemia grave. Los individuos heterocigotos también sufren anemia, pero en la parte central de África oriental el hecho de poseer HbS, que destruye a *Plasmodium falciparum*, asegura que los individuos afectados sean resistentes a la malaria. Como resultado, estos individuos suelen sobrevivir hasta la edad de la reproducción en mayor proporción que las personas normales, por lo que la mutación se mantiene en la población humana a un nivel relativamente alto.

Inmunidad adquirida

Al igual que otros agentes, los protozoos estimulan tanto la inmunidad humoral como la mediada por células. En general, los anticuerpos controlan la carga parasitaria en la sangre y los fluidos tisulares, mientras que las respuestas mediadas por células se dirigen principalmente contra los parásitos intracelulares.

Los anticuerpos séricos dirigidos contra los antígenos de superficie de los protozoos pueden opsonizarlos, aglutinarlos o inmovilizarlos. Los anticuerpos, junto con el complemento y las células citotóxicas, pueden destruir a los protozoos, y algunos anticuerpos (llamados ablastinas) pueden inhibir su división. En las infecciones genitales de los seres humanos por *Trichomonas vaginalis* se estimula una respuesta local de tipo IgE. La reacción alérgica resultante provoca un malestar intenso, y, lo que es más importante, el incremento de la permeabilidad vascular permite a los anticuerpos IgG alcanzar el sitio de infección e inmovilizar y eliminar a los parásitos.

En la babesiosis, las fases infectivas de los parásitos (esporozoítos) invaden los glóbulos rojos. Estas células incorporan antígenos de *Babesia* en sus membranas, lo cual induce la formación de anticuerpos que opsonizan a los glóbulos rojos, ocasionando su eliminación por fagocitosis. Los glóbulos rojos infectados también pueden ser destruidos por las respuestas mediadas por células, ya que los macrófagos y los linfocitos citotóxicos pueden reconocer los complejos formados por los antígenos de *Babesia* y los anticuerpos opsonizantes de la superficie de los eritrocitos infectados. Los linfocitos T citotóxicos desempeñan un papel fundamental en el inicio de la infección, cuando hay pocos eritrocitos infectados.

Los parásitos intracelulares utilizan múltiples y singulares estrategias para invadir las células e impedir ser destruidos en su interior. La mayoría penetran en la célula mediante procesos mediados por el hospedador, como la fagocitosis o la captación activa. Sin embargo, los apicomplexa, como *Toxoplasma* y *Cryptosporidium*, penetran activamente en las células utilizando un sistema de motilidad-adhesión denominado «deslizamiento» (*gliding*) y, una vez en el interior, estos parásitos residen

en unas vacuolas modificadas especialmente. La inmunidad protectora frente a los protozoos apicomplexa, como *Cryptosporidium*, *Eimeria*, *Neospora*, *Plasmodium* y *Toxoplasma*, normalmente está mediada por respuestas Th1. Por ejemplo, *Toxoplasma gondii* es un parásito intracelular obligado que acaba produciendo la ruptura de las células que infecta, de manera que los taquizoítos son liberados para invadir otras células (fig. 24-1). Estos parásitos penetran en las células por «deslizamiento» a través de las uniones moleculares de la membrana celular, por lo que no inducen la formación apropiada del fagocitoma y su maduración. Así pues, los taquizoítos de los toxoplasmas no se destruyen, pues las «vacuolas parasitóforas» no maduran ni se fusionan con los lisosomas y, como resultado, *Toxoplasma* puede crecer en el interior

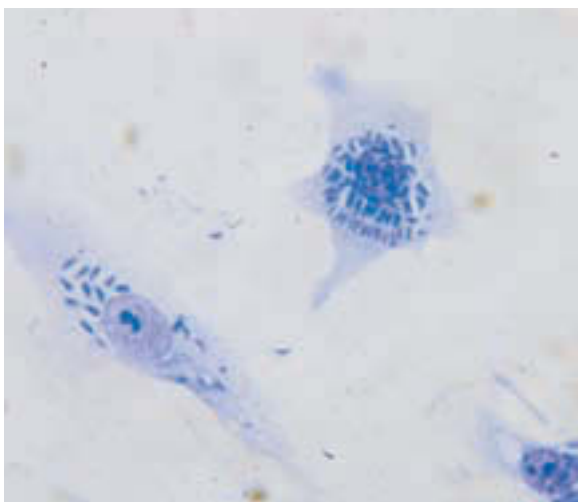


FIGURA 24-1 ■ Macrófagos murinos que contienen taquizoítos sanos en desarrollo de *Toxoplasma gondii*. Una vez que se desarrolla la respuesta inmune, estas células se ven activadas y adquieren la capacidad para destruir los taquizoítos ingeridos. (Por cortesía del Dr. C. H. Lai.)

de las células en un ambiente libre de anticuerpos, oxidantes o enzimas lisosomales.

Frente a *Toxoplasma*, normalmente se inducen respuestas inmunes tanto Th1 como Th2. Las respuestas Th2 generan anticuerpos que, junto con el complemento, destruyen a los organismos extracelulares y previenen su diseminación entre las células (fig. 24-2). Sin embargo, esta respuesta apenas tiene efecto, o ninguno en absoluto, sobre las formas intracelulares del parásito, que necesitan una respuesta dependiente de IL-12 y mediada por Th1 para ser destruidas. Los linfocitos Th1 sensibilizados secretan IFN- γ en respuesta a las ribonucleoproteínas de *Toxoplasma*, el cual, a su vez, activa a los macrófagos capacitándolos para destruir a los organismos intracelulares permitiendo la fusión lisosoma-fagocitoma. Algunos linfocitos T también pueden secretar citoquinas que interfieren directamente con la replicación de *Toxoplasma*. Además, los linfocitos T citotóxicos pueden destruir los taquizoítos de *Toxoplasma* y las células infectadas por el parásito. De esta forma, las respuestas de tipo Th1 y Th2 colaboran entre sí para asegurar la eliminación de los taquizoítos. Sin embargo, los taquizoítos de *Toxoplasma gondii* pueden desarrollar una forma de quiste que contiene bradizoítos. Estos quistes son poco inmunogénicos y no estimulan la inflamación, siendo posible que este estado de quiste no se reconozca como extraño.

Las respuestas mediadas por Th1 que implican la activación de los macrófagos son importantes en muchas enfermedades protozoarias en las que los parásitos resisten la destrucción intracelular. Uno de los mecanismos destructores más importantes en las células M1 es la producción de óxido nítrico (NO), de manera que los radicales de nitrógeno formados por la interacción del NO con los oxidantes son letales para muchos protozoos intracelulares. Sin embargo, los protozoos también son expertos en sobrevivir en el interior de los macrófagos. Por ejemplo, *Leishmania*, *Toxoplasma* y *Trypanosoma cruzi* pueden mi-

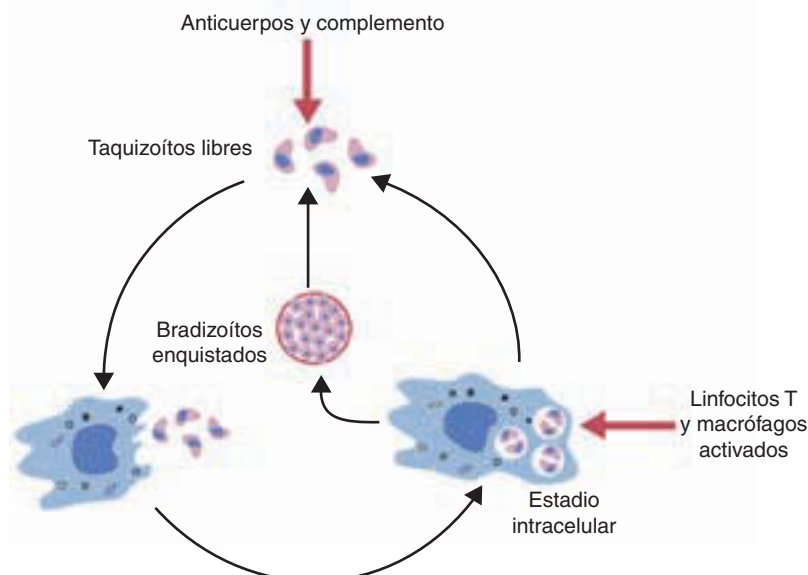


FIGURA 24-2 ■ Puntos en el ciclo vital de *Toxoplasma gondii* en los que el sistema inmune puede ejercer un efecto de control.

grar a los compartimentos intracelulares seguros deteniendo la maduración del fagosoma. *Leishmania* y *Trypanosoma cruzi* pueden suprimir la producción de oxidantes o citoquinas, mientras que los taquizoítos de *Toxoplasma gondii* pueden promover la apoptosis del macrófago. Los taquizoítos de *Toxoplasma gondii* inhiben la síntesis de citoquinas proinflamatorias evitando la traslocación nuclear del factor nuclear kappa-B (NF- κ B).

En la infección del ganado bovino por *Theileria parva* (fiebre de la costa oriental, en Estados Unidos), los esporozoítos invaden preferentemente linfocitos T, tanto α/β como γ/δ , así como linfocitos B, induciendo su proliferación incontrolada. El parásito activa NF- κ B por la continua fosforilación de las proteínas de su inhibidor I κ -B α e I κ -B β (v. cap. 36). Entonces, NF- κ B persiste, manteniendo a la célula en un estado activado y previniendo su apoptosis. Las células activadas sintetizan IL-2 e IL-2R, estableciéndose un circuito por el que la IL-2 secretada estimula el propio crecimiento celular. A medida que los esquizontes de *Theileria* se desarrollan en el interior de los linfocitos, las células infectadas aumentan de tamaño y proliferan y, puesto que el parásito se divide en sincronía con su célula hospedadora, se produce un rápido aumento de las células parasitadas. En la mayoría de los bóvidos esto ocasiona una infección incontenible, con la consiguiente muerte del animal, aunque algunos animales se recuperan de la infección, quedando inmunes. En estos animales, los linfocitos T CD8⁺ pueden destruir a los linfocitos infectados por el reconocimiento de los antígenos parasitarios en asociación con las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). En los animales susceptibles, los parásitos interfieren con la expresión de moléculas de clase I del CMH.

La infección de pollos o mamíferos por ooquistes de *Eimeria* generalmente conlleva una fuerte inmunidad específica de especie que puede prevenir la reinfección. Esta respuesta inmune inhibe el crecimiento de los trofozoítos (la fase inicial invasiva) en el interior de las células epiteliales del intestino. Esta inhibición es reversible, ya que estos trofozoítos en estado detenido pueden transferirse a animales normales y completar su desarrollo sin impedimento. Estudios realizados en ratones sugieren que la resistencia a una infección primaria está mediada por múltiples mecanismos de base celular, que incluyen linfocitos T CD4⁺ y sus citoquinas IL-12 e IFN- γ , macrófagos y células asesinas naturales (NK). Por el contrario, la resistencia a una exposición secundaria está mediada por linfocitos T CD8⁺. En los pollos, el IFN- γ , el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y el factor transformante del crecimiento- β (TNF- β), así como los linfocitos intraepiteliales CD8⁺ α/β , parecen ser esenciales en la inmunidad del hospedador. Es interesante señalar que los pollos susceptibles a *Eimeria* expresan mayores cantidades de IL-10 en su intestino que los pollos resistentes, tanto de forma constitutiva como tras la infección. Dado que IL-10 promueve la predisposición a Th2, es probable que esta citoquina reduzca de manera efectiva la inmunidad frente a este parásito.

Durante muchos años se pensó que una característica común de muchas infecciones por protozoos era la

premunición, un término utilizado para describir la resistencia que se establece cuando la infección primaria se vuelve crónica y solo es efectiva si el parásito persiste en el hospedador. Por ejemplo, se creía que solo los bóvidos realmente infectados por *Babesia* eran resistentes a la enfermedad clínica, y que si se eliminaban todos los parásitos del animal, la resistencia desaparecía de inmediato. Algunos estudios han mostrado que esto no es del todo cierto. Por ejemplo, los bóvidos curados de una infección por *Babesia* mediante un tratamiento quimioterápico son resistentes a la exposición con la cepa homóloga del parásito durante varios años, aunque la presencia de la infección parece ser necesaria para la protección por cepas heterólogas. La esplenectomía de los animales infectados por *Babesia* provoca la enfermedad clínica, ya que el bazo no solo actúa como una fuente de anticuerpos en este proceso, sino que también elimina a los eritrocitos infectados, y la pérdida de estas funciones permite la reaparición de la enfermedad clínica.

Leishmaniosis

La importancia de una respuesta inmune específica en la evolución y en la naturaleza de una enfermedad protozoaria se aprecia perfectamente en la leishmaniosis canina. La leishmaniosis está causada por protozoos parásitos del género *Leishmania*, y se transmite por flebotomos. Cuando los promastigotes del parásito son inyectados en los perros percutáneamente por un vector flebotomo, son fagocitados rápidamente por los macrófagos. Las leishmanias son patógenos intracelulares obligados, que se dividen en el interior de los macrófagos, y cuando tiene lugar la lisis celular, los parásitos liberados son fagocitados por las células vecinas. Dependiendo del grado de inmunidad del hospedador, los parásitos pueden quedar restringidos a la piel (enfermedad cutánea) o los macrófagos infectados pueden entrar en la circulación y alojarse en los órganos internos, con la consiguiente diseminación visceral de la enfermedad. La mayoría de los perros son resistentes: solo el 10% de los perros infectados desarrollan la enfermedad clínica.

Los parásitos supervivientes se dividen en el interior de los fagolisosomas de los macrófagos infectados, siendo su resistencia a la destrucción intracelular el resultado de múltiples mecanismos. Por ejemplo, el lipofosfoglucono de *Leishmania* retrasa la maduración del fagosoma, previniendo la producción de óxido nítrico e inhibiendo muchas de las respuestas de los macrófagos a las citoquinas (un estudio de 245 genes macrofágicos mostró que el 37% de ellos eran suprimidos por una infección por *Leishmania*). El parásito también inhibe la capacidad de los macrófagos para presentar antígenos mediante la supresión de la expresión de las moléculas de clase II del CMH. Como resultado de su persistencia, los parásitos estimulan una inflamación crónica, caracterizada inicialmente por la presencia de granulocitos, seguida por la proliferación de macrófagos, linfocitos y células NK, que en conjunto forman granulomas.

Los signos clínicos de la leishmaniosis están directamente relacionados con la respuesta inmune desarrollada por el animal infectado. En los animales susceptibles, los parásitos se pueden diseminar desde la piel hacia el nódulo linfático local, bazo y médula ósea en unas pocas horas, mientras que en los perros resistentes permanecen restringidos a la piel y al nódulo linfático drenante. Como resultado, los perros pueden permanecer sanos o desarrollar una enfermedad leve y autolimitante. Estos perros resistentes generan una inmunidad de tipo Th1 frente a los parásitos, por lo que la inmunidad humoral es débil, mientras que la inmunidad celular desarrollada es potente y eficaz. Por tanto, mientras que pueden mostrar unos títulos bajos de anticuerpos, producen IFN- γ en respuesta a los antígenos parasitarios, presentan altas cantidades de linfocitos T en sus granulomas, desarrollan fuertes respuestas de hipersensibilidad retardada y finalmente demuestran una destrucción intracelular de los parásitos muy eficaz. La destrucción de los parásitos intracelulares causa la activación de los macrófagos infectados por el IFN- γ derivado de los linfocitos T. La resistencia a *Leishmania* tiene un fuerte componente genético: por ejemplo, los perros de la raza Podenco Ibicenco parecen ser resistentes al parásito. También se ha observado una asociación entre la resistencia y ciertos haplotipos de clase II del CMH, así como ciertos alelos Nrmp en los perros (v. cap. 4, cuadro 4-1).

Los perros susceptibles, por el contrario, desarrollan una respuesta de tipo Th2, caracterizada por unos elevados niveles de anticuerpos pero una débil inmunidad mediada por células. El hecho de que desarrollen una respuesta Th1 (asociada a la resistencia) o Th2 (asociada a la susceptibilidad) se ha atribuido a las actividades de los linfocitos T_{reg} productores de IL-10. Además, el parásito puede suprimir activamente la transcripción del gen de la IL-2, asegurando así la predominancia de una respuesta Th2. Debido a que son parásitos intracelulares, en estos perros susceptibles se desarrolla una enfermedad crónica progresiva. Los macrófagos cargados de parásitos se acumulan, pero el parásito continúa multiplicándose, con lo que estos macrófagos se dispersan por todo el organismo diseminando la infección. Los perros desarrollan una dermatitis nodular grave generalizada, linfadenitis granulomatosa, esplenomegalia y hepatomegalia. Estos perros muestran activación policlonal (en ocasiones monoclonal) de los linfocitos B, con la síntesis de las cuatro clases de IgG, e hipergammaglobulinemia, y aparecen lesiones asociadas con hipersensibilidad de tipos II y III. Esta excesiva producción de inmunoglobulinas puede conducir al desarrollo de una anemia hemolítica inmunomediada, trombocitopenia y la aparición de anticuerpos antinucleares. Pueden aparecer glomerulonefritis, uveítis y sinovitis por el depósito de inmunocomplejos, que pueden derivar en un fallo renal y la muerte del animal.

Evasión de la respuesta inmune

A pesar de su antigenicidad, los protozoos parásitos se las arreglan para sobrevivir en el interior de su hospeda-

dor utilizando múltiples mecanismos de evasión que han adquirido a lo largo de millones de años de evolución. Por ejemplo, *Toxoplasma gondii* puede evitar la adhesión y la fagocitosis por los neutrófilos, y *Theileria parva* invade y destruye los linfocitos T. Otros protozoos, como los tripanosomas, pueden promover el desarrollo de células reguladoras supresoras o estimular el sistema de linfocitos B hasta su agotamiento. *Plasmodium falciparum* puede suprimir la capacidad de las células dendríticas para procesar los antígenos.

La inmunosupresión inducida por los parásitos puede promover la supervivencia de los mismos. Por ejemplo, *Babesia bovis* induce inmunosupresión en el ganado bovino y, como resultado, su hospedador vector, la garrapata *Boophilus microplus*, tiene más posibilidades de sobrevivir en los animales infectados. Así, los bóvidos infectados tienen más garrapatas que los no infectados, y la eficiencia de transmisión de *B. bovis* aumenta. Sin embargo, se debe señalar que la inmunosupresión inducida por el parásito puede eliminar al hospedador como resultado de una infección secundaria, de manera que no siempre es beneficiosa para el parásito. La muerte de los bóvidos por tripanosomosis normalmente es consecuencia de una neumonía bacteriana o sepsis posteriores a la inmunosupresión.

Además de inmunosupresión, los protozoos han desarrollado otros dos mecanismos de evasión eficaces. Uno de ellos consiste en perder la antigenicidad, y el otro se basa en la alteración de los antígenos de superficie rápida y repetidamente. Un ejemplo de protozoo no antigénico es el estadio de quiste de *Toxoplasma gondii*, que, como se ha mencionado anteriormente, no parece estimular una respuesta en el hospedador. Algunos protozoos pueden volverse no antigénicos funcionalmente mediante su enmascaramiento por los antígenos del hospedador. Ejemplos de este caso son los tripanosomas no patógenos *Trypanosoma theileri* en bóvidos y *Trypanosoma lewisi* en ratas; ambos sobreviven en la sangre de los animales infectados porque se recubren con una capa de proteínas séricas del hospedador, por lo que no se detectan como extraños. *Trypanosoma brucei*, patógeno para los bóvidos, también puede adsorber proteínas séricas del hospedador o antígenos solubles de los glóbulos rojos, reduciendo así su antigenicidad.

Aunque la ausencia de antigenicidad se puede considerar la principal técnica evasiva, muchos protozoos, especialmente los tripanosomas, utilizan con éxito la variación antigénica repetida. Si el ganado bovino es infectado con los tripanosomas patógenos *Trypanosoma vivax*, *Trypanosoma congolense* o *Trypanosoma brucei*, y se cuantifica su parasitemia a intervalos regulares, se aprecia que el número de parásitos circulantes fluctúa ampliamente, alternando períodos de elevada parasitemia con otros de parasitemia baja o indetectable (fig. 24-3). El suero de los animales infectados contiene anticuerpos frente a los tripanosomas previos al sangrado, pero no frente a los que se desarrollan con posterioridad. Cada período de alta parasitemia corresponde a la expansión de una población de tripanosomas con un nuevo antígeno glucoproteico de superficie, y la eliminación de esta población por los anti-

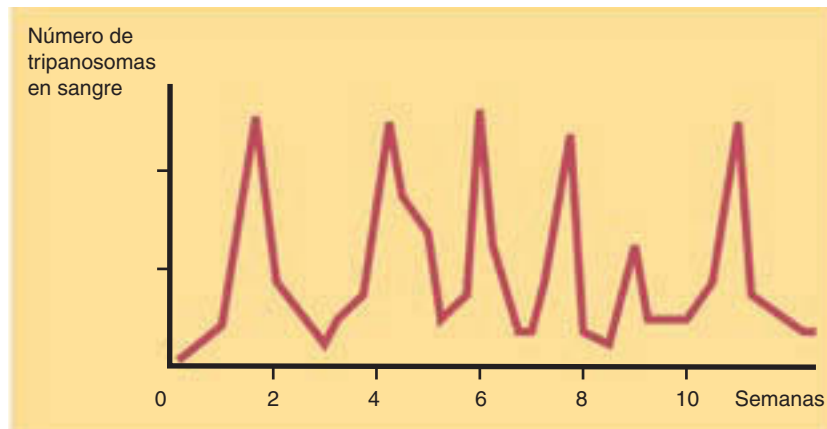


FIGURA 24-3 ■ Desarrollo temporal de la parasitemia por *Trypanosoma congolense* en un ternero infectado. Cada pico de parasitemia representa el desarrollo de una nueva población antigénica de parásitos.

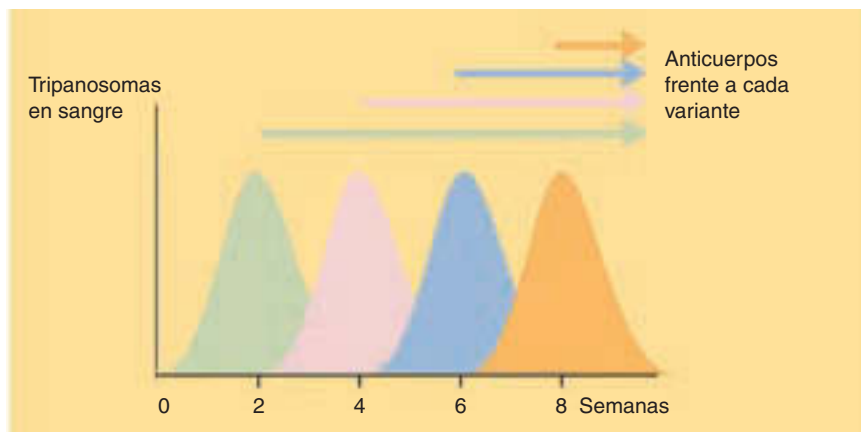


FIGURA 24-4 ■ Diagrama esquemático que muestra cómo la variación antigénica repetida influye en los ciclos de parasitemia observados en la tripanosomosis africana. Cada pico representa el crecimiento de una nueva variante antigénica.

cuerpos lleva a un rápido descenso de la parasitemia. Sin embargo, algunos parásitos de entre los supervivientes expresan nuevas glucoproteínas de superficie y crecen sin impedimento. Como resultado, surge una nueva población para generar otro período de alta parasitemia (fig. 24-4). Esta fluctuación cíclica en los niveles del parásito, con picos que reflejan la aparición de una nueva población con nuevas glucoproteínas de superficie, puede continuar durante muchos meses.

Las variantes de las glucoproteínas de superficie (VSG) son los principales antígenos de superficie de estos tripanosomas. Las VSG que se generan en los inicios de las infecciones por tripanosomas tienden a desarrollarse en una secuencia predecible, pero, a medida que la infección progresa, la producción de VSG va siendo más aleatoria. Los tripanosomas crecidos en cultivo celular también muestran variación antigénica espontánea, demostrando que el cambio en las VSG de superficie no es inducido por los anticuerpos. Las VSG forman una capa gruesa sobre la superficie del tripanosoma, y cuando se produce un cambio antigénico, las VSG de esta capa se liberan y son reemplazadas por una VSG diferente antigénicamente. El estudio de estos procesos in-

dica que aunque los tripanosomas poseen en torno a 1.000 genes de VSG, solo se expresa un gen cada vez. La variación antigénica sucede como resultado de reemplazar un gen VSG activo con uno de la reserva génica VSG silente. Puesto que solo se expone una pequeña parte de la VSG firmemente empaquetada a los anticuerpos del hospedador, ni siquiera es necesario que cambie toda la molécula: el reemplazo de los epitopos expuestos es suficiente para que ocurra la variación antigénica eficaz. Al inicio de las infecciones tiene lugar la sustitución del gen de VSG, pero a medida que la enfermedad progresa, el reemplazo parcial o mutaciones puntuales pueden crear nuevas especificidades antigénicas.

La tripanosomosis no es la única infección protozoaria en la que se aprecian variaciones de los antígenos de superficie. También se han detectado en infecciones por *Babesia bovis*, un parásito intraeritrocitario que expresa una variante de antígeno de superficie eritrocitario. Otros protozoos que muestran variación antigénica son los plasmidios y el parásito intestinal *Giardia lamblia*.

Puesto que los protozoos parásitos deben evadir las respuestas inmunes, no es sorprendente que invadan de manera preferente a los individuos inmunosuprimidos.

Los parásitos que normalmente son controlados por la respuesta inmune, como *Toxoplasma gondii* o *Cryptosporidium bovis*, pueden multiplicarse y producir una enfermedad grave en los animales inmunosuprimidos. Por esta razón, la toxoplasmosis y la criptosporidiosis agudas ocurren normalmente en personas inmunosuprimidas por diversos motivos (trasplantes, terapia anticancerígena, SIDA).

Consecuencias adversas

Las respuestas inmunes frente a los protozoos pueden causar reacciones de hipersensibilidad que contribuyen a la enfermedad. La hipersensibilidad de tipo I es una característica de la tricomonosis, y ocasiona una irritación local e inflamación en el tracto genital. Las reacciones citotóxicas de tipo II son importantes en la babesiosis y en la tripanosomosis, contribuyendo a la anemia. En la babesiosis, los glóbulos rojos expresan antígenos parasitarios en sus superficies que son reconocidos como extraños y eliminados por hemólisis y fagocitosis. En la tripanosomosis, los parásitos destruidos o fragmentos de los mismos, o posiblemente complejos inmunes preformados, se unen a los glóbulos rojos, provocando su eliminación inmune, con la consecuente anemia. La formación de complejos inmunes en los glóbulos rojos circulantes no es el único problema que aparece en la tripanosomosis. En algunos casos, la formación excesiva de inmunocomplejos puede causar vasculitis y glomerulonefritis (hipersensibilidad de tipo III, v. cap. 27). Las lesiones por complejos inmunes también son características de la leishmaniosis visceral, como se ha descrito previamente.

Las infecciones por tripanosomas pueden originar un enorme incremento en el número de linfocitos secretores de IgM, de manera que se detectan altos niveles de IgM en la sangre de los animales infectados. Algunos de estos anticuerpos se dirigen contra autoantígenos, incluyendo las moléculas del tipo factor reumatoide y los anticuerpos frente a los timocitos, ADNmc, glóbulos rojos y plaquetas. En bóvidos infectados por *Trypanosoma congolense*, estos linfocitos policlonales estimulados son BoCD5⁺. Como se ha señalado anteriormente (v. cap. 13), los linfocitos B1 CD5⁺ son de un linaje diferente de los linfocitos B2 convencionales. No se conoce el mecanismo de esta activación policlonal.

Es probable que una reacción de hipersensibilidad de tipo IV contribuya a la inflamación que tiene lugar cuando los quistes de *Toxoplasma* se rompen, liberando nuevos taquizoítos. Si se administran extractos de *Toxoplasma gondii* (toxoplasmina) por vía intradérmica a los animales infectados, se originará una respuesta de hipersensibilidad retardada, lo cual se ha utilizado como una herramienta de diagnóstico (fig. 24-5).

Vacunación

Actualmente, la vacunación eficaz de los animales domésticos frente a las infecciones por protozoos se limita a la coccidiosis, babesiosis, leishmaniosis, giardiasis y theileriosis.

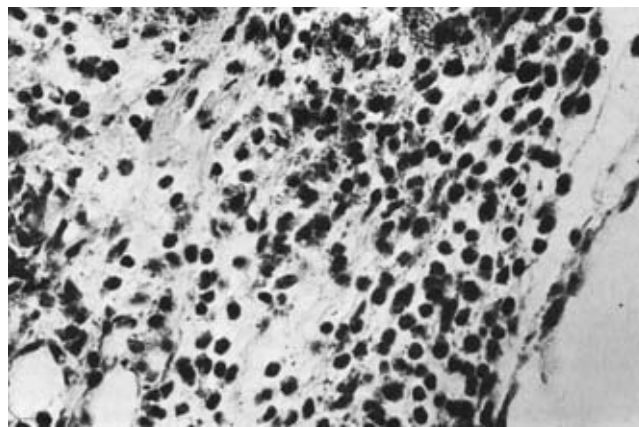


FIGURA 24-5 ■ Infiltrado de células mononucleares en la piel de un ratón característico de una reacción de hipersensibilidad retardada tras la inyección de un extracto de *Toxoplasma gondii* (toxoplasmina). (Por cortesía del Dr. C. H. Lai.)

En los pollos se pueden aplicar varias vacunas vivas de coccidios, que contienen varias especies y cepas de los mismos. Algunas de estas vacunas consisten en organismos virulentos sensibles a fármacos, que se administran repetidamente en dosis muy bajas (vacunación por goteo). Otras cepas vacunales han sido atenuadas por pases repetidos en huevo, o se han seleccionado por su precocidad. Estas cepas precoces tienen un menor tiempo de prepatencia y, como resultado, una menor capacidad para replicarse y son menos virulentas. Todas estas vacunas proveen una sólida inmunidad frente a los coccidios cuando se aplican estrictamente y bajo unas condiciones de manejo adecuadas. No obstante, la dosis de la vacuna de coccidios debe ser controlada cuidadosamente, y se deben recoger las heces de las aves vacunadas, ya que se liberan ooquistes que se pueden transmitir a otras aves de la explotación. Debido a la variación local de las cepas, la vacunación con una suspensión específica de ooquistes vivos puede no proteger eficazmente frente a cepas de campo en todos los lugares.

Hay una vacuna comercial para proteger a los perros y a los gatos frente a *Giardia duodenalis*, que contiene extractos de trofozoítos de *Giardia* cultivados y fragmentados que se administran por vía subcutánea, evitando el desarrollo de la infección y de la enfermedad clínica en los animales expuestos experimentalmente al parásito.

Se encuentra disponible una vacuna eficaz frente a la leishmaniosis, que contiene un antígeno clave protector, el ligando de fucosa-manosa. Esta vacuna no solo protege del desarrollo de la enfermedad, sino que también actúa como un agente inmunoterápico, causando una mejoría clínica en los perros enfermos.

Como se ha mencionado previamente, *Babesia* es un parásito transmitido por garrapatas y que parasita los glóbulos rojos causando anemia. Muchos factores contribuyen a la resistencia de los animales a la babesiosis, incluyendo factores genéticos (los cebúes son más resistentes a la enfermedad que los bóvidos europeos) y la edad (los bóvidos muestran una resistencia significativa a la enfermedad durante sus primeros seis meses de

vida). Los animales que se recuperan de una babesiosis aguda son resistentes a una enfermedad clínica posterior, y esta inmunidad se ha considerado una forma de preinmunidad. Por tanto, es posible infectar a bóvidos jóvenes cuando todavía son relativamente no susceptibles a la enfermedad, y de esta manera se volverán resistentes a la reinfección. Los organismos utilizados en este procedimiento primero se atenúan por pases repetidos en terneros esplenectomizados, para administrarse posteriormente en sangre completa a los animales receptores. Como se puede anticipar, los efectos secundarios de este tipo de infección controlada pueden ser graves, y para controlarlos normalmente se requiere un tratamiento. La transferencia de sangre de un ternero a otro también puede desencadenar la síntesis de anticuerpos frente a los glóbulos rojos extraños, y estos anticuerpos pueden complicar cualquier intento de transfusión sanguínea posterior, y además pueden provocar la enfermedad hemolítica del recién nacido (v. cap. 26). En un abordaje ligeramente diferente, se puede generar resistencia en bóvidos a la fiebre de la costa oriental (infección por *Theileria parva*) infectándolos con esporozoítos virulentos y tratándolos simultáneamente con tetraciclina.

Puesto que la infección primaria por *Toxoplasma gondii* confiere una fuerte inmunidad protectora en los animales, es posible una inmunización preventiva. Así, en Nueva Zelanda se ha utilizado con éxito una vacuna que contiene la cepa incompleta S48 para el control de la toxoplasmosis en las ovejas. La cepa se desarrolló mediante pases en ratones de laboratorio y ha perdido su capacidad para desarrollar bradizoítos o para iniciar las fases sexuales del ciclo vital en los gatos, confiriendo protección frente a una exposición durante al menos 18 meses. Desgraciadamente, la vacuna tiene una media de solo entre 7 y 10 días, y puede infectar a las personas.

INMUNIDAD FRENTE A HELMINTOS

Al igual que los protozoos, los helmintos se han adaptado a una existencia parasitaria, lo que ha implicado una evolución para superar o evadir las respuestas inmunes. Por tanto, los helmintos parásitos no son patógenos mal adaptados, sino parásitos obligados totalmente adaptados, cuya supervivencia depende de lograr una forma de equilibrio con el hospedador. Los helmintos no se replican en el hospedador, por lo que, a diferencia de los protozoos, el número de helmintos presentes en un individuo no será mayor que el número que ha accedido al mismo. En consecuencia, normalmente ocasionan solo enfermedades leves o subclínicas y generalmente causan morbilidad pero no mortalidad. Solo cuando los helmintos invaden un hospedador al que no están totalmente adaptados, o bien lo hacen en grandes cantidades, se produce una enfermedad mortal. De hecho, una característica lógica de las infestaciones intestinales por nematodos es la amplia variación en la carga parasitaria presente en una población animal: la mayoría de los animales portará una pequeña cantidad de helmintos, pero unos pocos anima-

les contendrán un elevado número. El tamaño del parásito que alberga el hospedador está controlado por factores genéticos y por su respuesta a estos parásitos. Algunos animales pueden estar predispuestos a una infección intensa como resultado de factores genéticos, de comportamiento, nutricionales o ambientales.

Inmunidad innata

Los factores innatos que influyen en las infestaciones por helmintos incluyen no solo los efectos derivados del hospedador, sino también la influencia de otros parásitos en el mismo hospedador. La presencia de vermes adultos en el intestino puede retrasar el desarrollo posterior de estadios larvarios de la misma especie en los tejidos. Por ejemplo, los bóvidos infectados con *Cysticercus bovis* muestran mayor resistencia a una infestación posterior por este parásito. De manera parecida, los corderos pueden adquirir resistencia a *Echinococcus granulosus*, de forma que múltiples dosis con elevado número de huevos del parásito no producen una carga parasitaria masiva, y la dosis original de huevos puede estimular el rechazo de dosis posteriores. La competición interespecífica entre los helmintos por los hábitats y los nutrientes en el tracto intestinal también influirá en el número, la localización y la composición de la población de helmintos en un animal.

Los factores del hospedador que pueden influir en la carga parasitaria incluyen la edad, el sexo y, más importante, las características genéticas. La influencia de la edad y el sexo sobre la carga de helmintos parece ser principalmente de tipo hormonal. En animales cuyo ciclo sexual es estacional, los parásitos tienden a sincronizar su ciclo reproductor con el de su hospedador. Por ejemplo, las ovejas muestran un aumento de la presencia de huevos de nematodos en las heces en primavera, lo que coincide con el nacimiento de los corderos y el inicio de la lactación. De forma similar, el desarrollo de larvas de helmintos en bóvidos a principios del invierno tiende a ser inhibida hasta la primavera, en un fenómeno llamado hipobiosis. En perras gestantes, las larvas de *Toxocara canis* pueden migrar de las madres infectadas al hígado del feto, ocasionando una infección congénita. Cuando nacen, los cachorros infectados pueden reinfectar a sus madres por la ruta habitual fecal-oral.

Un ejemplo de resistencia a los helmintos mediada genéticamente es la mayor resistencia de las ovejas con hemoglobina A (HbA) frente a *Haemonchus contortus* y *Teladorsagia circumcincta*, en comparación con las ovejas que tienen hemoglobina B. La razón de esta mayor resistencia no está muy clara, pero las ovejas con HbA desarrollan una reacción autocurativa más eficaz y también una mejor respuesta inmune a muchos otros antígenos. Otro ejemplo es la mayor resistencia a *Cooperia oncophora* detectada en los bóvidos de raza cebú, en comparación con los bóvidos europeos. En muchos casos la resistencia a los parásitos está ligada al CMH, de manera que los bóvidos que poseen BoLA-Aw7 y A36 tienden a presentar recuentos de huevos bajos, mientras que en los anima-

les con Aw3 estos recuentos suelen ser altos. También se suelen asociar algunos haplotipos de BoLA a elevados niveles de anticuerpos contra *Ostertagia*. El complejo SLA se ha caracterizado en cerdos miniatura, por lo que se puede estudiar su influencia en la inmunidad antiparasitaria. Así, en un estudio se observó una carga muscular larvaria inferior en un 50% en cerdos miniatura de haplotipo *cc* infectados por *Trichinella spirallis* en comparación con cerdos con haplotipos *dd* o *aa*. Los cerdos miniatura con al menos una copia del alelo *a* mostraron mayor capacidad para destruir las larvas enquistadas en el músculo: el 47% de los cerdos con el alelo *a* respondieron a *Trichinella*, en comparación con el 8% de los cerdos que carecían de este alelo. La respuesta se caracterizó por una predominancia de linfocitos y macrófagos en la reacción celular alrededor de cada larva.

Las respuestas a los helmintos parásitos son claramente de tipo Th2, con la activación de macrófagos por la vía alternativa (células M2). Entre las moléculas producidas por estas células se encuentra la arginasa-1, que actúa sobre su sustrato, la L-arginina, produciendo L-ornitina, que posteriormente es metabolizada en L-prolina, poliaminas y urea. La síntesis de L-arginasa es una característica habitual de las infecciones por helmintos, y la prolina y las poliaminas son sustratos para la síntesis de colágeno y pueden inducir la proliferación de fibroblastos. Los granulomas que se desarrollan alrededor de los helmintos patógenos, como los esquistosomas, parecen ser estimulados por la producción de arginasa-1 por parte de las células M2. Esta enzima también parece reducir la disponibilidad local de arginina, lo que puede suprimir la función de los linfocitos T y ejercer un efecto antiinflamatorio.

Las quitinasas son las enzimas que degradan la quitina, que es abundante en las cutículas de los helmintos y en los exoesqueletos de los artrópodos, por lo que estas enzimas participan en la resistencia a estos parásitos. Las quitinasas son sintetizadas por los mastocitos, los macrófagos y los neutrófilos. Algunos miembros de la familia de las quitinasas de mamíferos pueden carecer de actividad enzimática, a pesar de lo cual se pueden unir a las cutículas de los helmintos y actuar como opsoninas o quimioatrayentes.

Inmunidad adquirida

Los helmintos representan un reto para el sistema inmune. A diferencia de las bacterias o los protozoos, los vermes parásitos tienen una gruesa cutícula extracelular que protege la membrana plasmática hipodérmica del nematodo. Algunos nematodos también tienen una cubierta holgada que pueden eliminar fácilmente cuando son atacados, asegurando que no puedan ser dañados gravemente por las defensas inmunes convencionales. Las cutículas de los helmintos no pueden ser perforadas por el complejo de ataque a la membrana del complemento o por las perforinas de los linfocitos T. Si el sistema inmune pretende combatir eficazmente a los helmintos, debe utilizar células que puedan destruir su cutícula intacta o atacarlos a través de los puntos débiles de su superficie,

como el tracto digestivo. Las formas adultas de los vermes parásitos del intestino resisten una variedad de mecanismos que son eficaces frente a otros patógenos: se encuentran bañadas por enzimas producidas por el hospedador, IgA y mucina, al tiempo que su poro oral y su tracto digestivo entra en contacto con células efectoras, citoquinas, anticuerpos y complemento. Así pues, los mecanismos inmunitarios frente a los helmintos deben ser diferentes de los que controlan a otros patógenos.

En general, los vermes parásitos inducen una potente respuesta de tipo Th2 caracterizada por la producción de altos niveles de IL-4, anticuerpos de clase IgE y un elevado número de eosinófilos y mastocitos. Los mejores estudios de esta inmunidad se han llevado a cabo en ratones, ya que las cepas endogámicas murinas difieren ampliamente en su capacidad para expulsar los nematodos intestinales. Esta variabilidad es el resultado de las actividades relativas de las distintas poblaciones de linfocitos T. Por ejemplo, se ha apreciado una predisposición a la infestación en ratones no endogámicos reinfestados con *Trichuris trichiura* después de la curación de una primera infección por un tratamiento con antihelmínticos. Los ratones que inicialmente tenían una baja carga parasitaria volvieron a adquirir pocos parásitos, y los que tenían una carga alta readquirieron también un alto número. Estas diferencias son el resultado de las respuestas de los linfocitos T colaboradoras desarrolladas por cada animal: los ratones que expulsaron sus parásitos generaron una respuesta con predominio de Th2, mientras que los que no pudieron controlar su carga parasitaria y quedaron infectados crónicamente desarrollaron una respuesta de tipo Th1. La respuesta Th2 se asocia con la producción de IL-4, IL-10 e IL-13, conduciendo a la movilización de los eosinófilos, la acumulación intestinal de mastocitos y finalmente la síntesis de IgE. La expulsión de los vermes está acompañada por una infiltración de la mucosa por mastocitos, eosinofilia intestinal, elevados niveles séricos de IgE y altos niveles de IgG1 específicas frente al parásito. Las citoquinas Th2 también tienen un efecto directo sobre las poblaciones parasitarias. Por ejemplo, los ratones que no pueden sintetizar IL-4 o IL-13 son mucho más susceptibles a *Trichuris muris* que los ratones normales. Si la IL-4 se neutraliza por la administración de anticuerpos específicos o si se administran Th1 estimuladores de la IL-12, los ratones pierden su capacidad para expulsar parásitos y quedan infectados crónicamente, y lo mismo ocurre si se neutraliza el TNF- α . Por otro lado, la neutralización de las citoquinas Th1, IFN- γ o IL-18 posibilita que los ratones infectados crónicamente puedan expulsar sus parásitos rápidamente. El hecho de que un animal desarrolle una respuesta de tipo Th1 o Th2 depende de las células dendríticas que procesen el antígeno, lo que a su vez parece influido por la forma en que el antígeno contacte con las células dendríticas y por el grupo de receptores tipo Toll activados por el antígeno.

Puesto que las cepas endogámicas murinas son genéticamente homogéneas, las variaciones en su resistencia a *Trichuris muris* se deberán a las diferencias entre los parásitos. ¿Es posible que algunos vermes estimulen respues-

tas DC1 y otros induzcan respuestas DC2? Sabemos que las distintas cepas de parásitos difieren en su capacidad para estimular respuestas Th1 y Th2, lo que puede ser debido a la manipulación de la respuesta inmune por cada parásito. Por ejemplo, *Trichuris muris* puede sintetizar una molécula relacionada con el IFN- γ que suprime las respuestas Th2, aumentando la supervivencia del parásito. Estas diferencias también pueden deberse a la dosis parasitaria, de manera que infestaciones con bajas cantidades de *Trichuris muris* estimulan una respuesta Th1 y los parásitos persisten, pero si se administran altas dosis de parásitos, los ratones desarrollan una respuesta Th2 y los parásitos son expulsados. Por tanto, es probable que el umbral de infección sea crítico para el desarrollo de resistencia.

Los linfocitos T γ/δ del epitelio intestinal pueden activarse por la presencia de vermes intestinales sin necesidad del habitual procesamiento de antígenos. En los ratones, estos linfocitos T γ/δ intraepiteliales sintetizan IL-4 en respuesta al nematodo *Nippostrongylus brasiliensis*.

Los mamíferos desarrollan tras varios meses inmunidad frente a la mayoría de los helmintos; es decir, la capacidad del parásito para prevenir un ataque inmunitario es limitada, y finalmente el hospedador logra controlarla. El parásito *Ostertagia* es una excepción: los bóvidos permanecen susceptibles a la reinfección por *Ostertagia* durante muchos meses, y la inmunidad que puede inhibir la producción de larvas viables no se aprecia hasta que el animal es mayor de 2 años. Por tanto, no es sorprendente que este sea el parásito bovino de mayor importancia económica.

Inmunidad humoral

Debido a que los nematodos inducen respuestas de tipo Th2, los niveles de IgE y el recuento de eosinófilos es normalmente elevado en los animales parasitados. Muchas infestaciones por helmintos se asocian a los signos típicos de la hipersensibilidad de tipo I, incluyendo eosinofilia, edema, asma y dermatitis urticante. Por ejemplo, los cerdos infestados con *Ascaris suum* muestran reacciones cutáneas alérgicas a los antígenos parasitarios inyecta-

dos, así como una desgranulación de los mastocitos de la mucosa intestinal. Además, muchas infecciones por helmintos, como esofagostomosis, ancilostomosis, estrongiloidosis, teniosis y fasciolosis, se acompañan de una reacción de anafilaxia cutánea pasiva positiva (PCA) a los antígenos del parásito (v. cap. 25).

La producción de IgE mediada por linfocitos Th2 es esencial para el control de la carga parasitaria, como se aprecia en la reacción autocurativa en las ovejas infectadas por nematodos gastrointestinales, particularmente por *H. contortus*. Mientras están embebidos en la mucosa del intestino o el abomaso, los parásitos secretan antígenos (fig. 24-6). La combinación de estos antígenos helmintos con la IgE ligada a los mastocitos induce la desgranulación mastocitaria y la consiguiente liberación de moléculas vasoactivas, citoquinas y proteasas, que estimulan la contracción del músculo liso y el aumento de la permeabilidad vascular. La citoquina IL-13 derivada de los linfocitos Th2 promueve la expulsión del parásito por la estimulación de la proliferación de las células intestinales, y parece que la rápida renovación de estas células epiteliales actúa como un «ascensor epitelial» que colabora en la expulsión de los parásitos.

Las violentas contracciones de la musculatura intestinal y el incremento de la permeabilidad de los capilares intestinales, que producen la extravasación de fluido hacia la luz intestinal, pueden ocasionar el desprendimiento y la expulsión de muchos parásitos. En ovejas que acaban de sufrir una autocuración, los niveles de anticuerpos de tipo IgE son altos y la administración experimental de antígenos helmintos ocasionará una anafilaxia aguda, confirmando el papel de la hipersensibilidad de tipo I en este fenómeno. Una reacción similar se observa en casos de fasciolosis en bóvidos, en los que el pico del nivel de anticuerpos PCA coincide con la expulsión del parásito.

Los macrófagos y los eosinófilos poseen Fc ϵ R (CD23), por lo que estas células se pueden unir a los parásitos recubiertos por IgE, activándose y destruyéndolos. Por este motivo, los gatos infectados por la filaria *Brugia pahangi* con altos niveles de IgE específicas del parásito pueden destruir a las filarias adultas, pero los gatos que

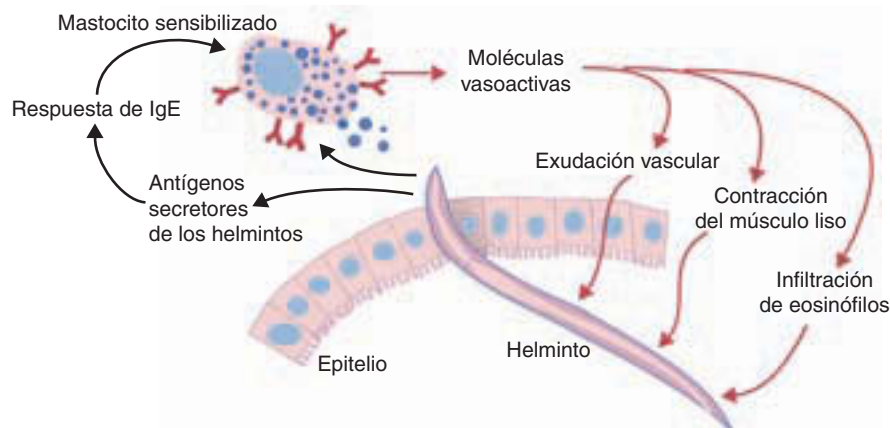


FIGURA 24-6 ■ Mecanismos implicados en la reacción de autocuración contra los helmintos intestinales. En esencia, el animal desarrolla una respuesta alérgica frente a los antígenos salivales de los nematodos adheridos. La inflamación aguda resultante causa el desprendimiento de los parásitos de la pared intestinal y su expulsión con las heces.

no han desarrollado una fuerte respuesta de IgE permiten su supervivencia. Los macrófagos que se unen a las larvas de los helmintos a través de la IgE se convierten en células M1, con el consiguiente aumento de las enzimas lisosomales, producción de oxidantes, IL-1, leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas (PAF). El efecto neto de todos estos factores es la mayor eficacia para destruir al parásito.

Los eosinófilos y la destrucción de los parásitos

Los eosinófilos son atraídos a los sitios de la invasión por helmintos mediante las moléculas quimiotácticas liberadas por la desgranulación de los mastocitos (fig. 24-7) (v. cap. 25, tabla 25-3). Las citoquinas, como la IL-5 producida por los linfocitos Th2, también movilizan la reserva de eosinófilos de la médula ósea, con la liberación de un elevado número de estas células a la circulación. Otras moléculas quimiotácticas para los eosinófilos son muchas quimioquinas (fig. 24-8). Por ejemplo, las eotaxinas

(CCL11, CCL24 y CCL26) tienen actividad quimiotáctica selectiva para los eosinófilos. Los parásitos pueden inducir dos oleadas de migración de eosinófilos, la primera provocada por mastocitos o productos derivados de los parásitos y la segunda por IL-5 y otras citoquinas de los linfocitos Th2. Cuando se exponen eosinófilos purificados a antígenos de *Strongyloides* se aprecia un aumento significativo de la expresión de CD69 y de las moléculas de clase II del CMH, convirtiéndose en células presentadoras de antígeno. Estos eosinófilos presentadores de antígeno son muy efectivos iniciando respuestas Th2 contra los antígenos parasitarios.

Los eosinófilos destruyen a los vermes parásitos. Debido a que tienen receptores Fc, se pueden unir a los parásitos recubiertos, produciéndose su desgranulación y liberando el contenido de sus gránulos directamente sobre la cutícula del verme (fig. 24-9). Este contenido granular incluye oxidantes, óxido nítrico y enzimas líticas, como lisofosfolipasa y fosfolipasa D. La proteína bási-

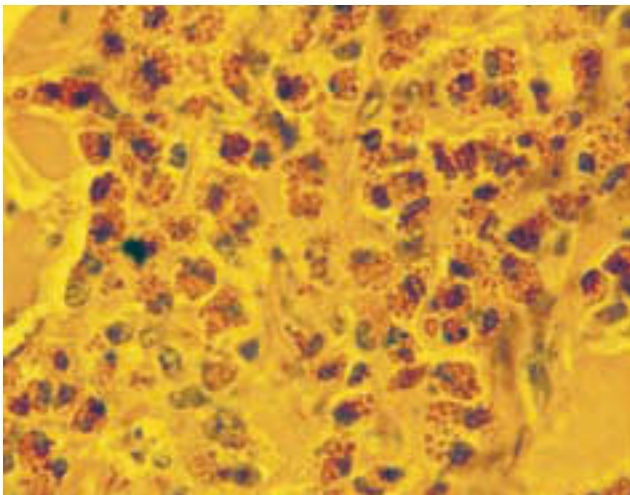


FIGURA 24-7 ■ Fotografía al microscopio de una lesión en la piel de un caballo ocasionada por una alergia frente a las larvas migratorias de un helminto parásito. Las células granulares son eosinófilos, y su presencia indica el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad de tipo I.

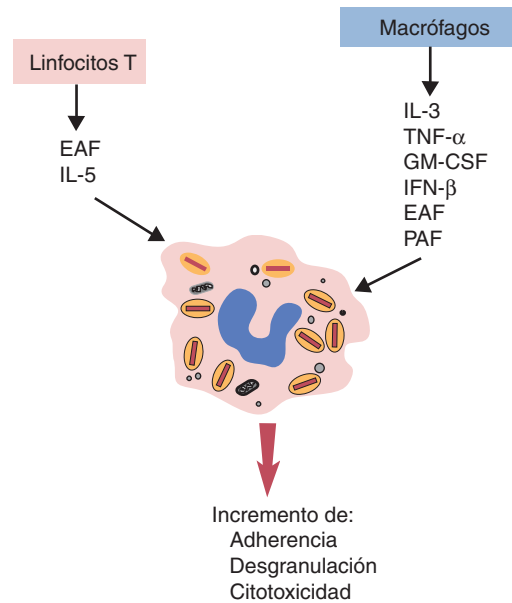


FIGURA 24-8 ■ Factores implicados en la activación de los eosinófilos. Como resultado de esta activación, las funciones antiparasitarias de estas células se hacen más eficaces.

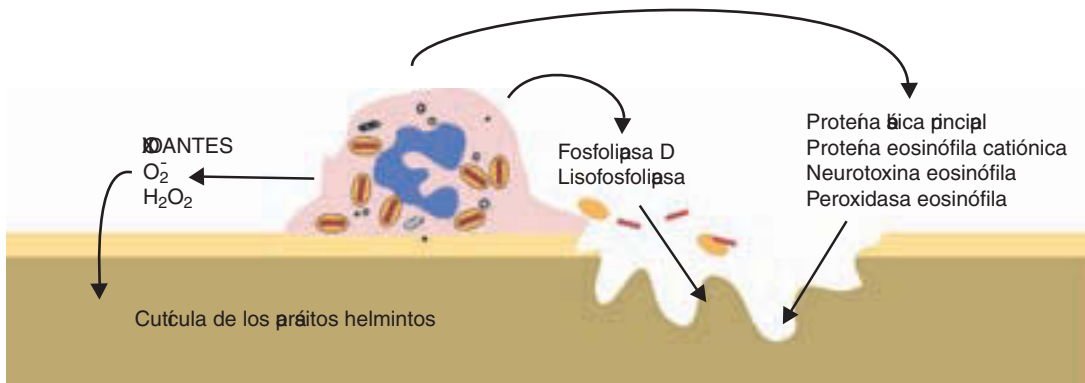


FIGURA 24-9 ■ Algunas de las moléculas liberadas por los eosinófilos que causan un daño en la cutícula de los parásitos helmintos.

sica principal (el núcleo cristalino de los gránulos específicos de los eosinófilos) puede dañar, a muy bajas concentraciones, las cutículas de los esquistosómula, *Fasciola* y *Trichinella*. La proteína catiónica y la neurotoxina de los eosinófilos son ribonucleasas letales para los helmintos. Es importante señalar que los eosinófilos pueden no ser efectivos contra todos los parásitos, y que probablemente su actividad sea mayor sobre las larvas en los tejidos, aunque estas larvas pueden evadir su destrucción. Por ejemplo, las larvas de *Trichinella canis* expuestas a los eosinófilos sencillamente liberan su cubierta externa junto con las células unidas.

También hay que señalar que dos nematodos parásitos importantes, *Teladorsagia circumcincta* y *H. contortus*, producen factores quimiotácticos para los eosinófilos, mientras que el nematodo de vida libre *Caenorhabditis elegans* no lo hace. Esto cuestiona el papel protector del hospedador de los eosinófilos sugiriendo que algunos nematodos fomentan el reclutamiento de eosinófilos. Es posible que el daño tisular local causado por estas células proporcione un microambiente adecuado para la invasión parasitaria.

Aunque es probable que la respuesta dependiente de IgE mediada por eosinófilos sea el mecanismo más importante de resistencia a las larvas de helmintos, otras inmunoglobulinas también pueden tener una función protectora. Los mecanismos implicados incluyen la neutralización de las proteasas larvianas mediada por anticuerpos, el bloqueo de los poros anal y oral de las larvas por los inmunocomplejos (fig. 24-10) y la inhibición de la ecdisis y el desarrollo larvario por los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la exuvia. Los anticuerpos frente a la enzima glutatión-S-transferasa protegen a las ovejas frente a *Fasciola hepatica*, y otras enzimas también se pueden bloquear por la acción de anticuerpos que actúan contra los parásitos adultos, interrumpiendo la producción de huevos, o interfiriendo con el desarrollo del parásito (fig. 24-11). Así, las hembras del verme *Ostertagia ostertagi* no de-

sarrollan los pliegues vulvares cuando crecen en terneros inmunes. De forma similar, en los machos de *Cooperia* obtenidos a partir de hospedadores inmunes, la morfología de las espículas puede aparecer alterada.

Inmunidad mediada por células

Como se ha señalado previamente, los antígenos parasitarios estimulan preferentemente respuestas de tipo Th2, siendo normalmente las respuestas Th1 de escaso efecto protector. No obstante, los linfocitos T citotóxicos pueden atacar a los helmintos que están profundamente embebidos en la mucosa intestinal o sometidos a migración tisular. Las reacciones inmunes mediadas por

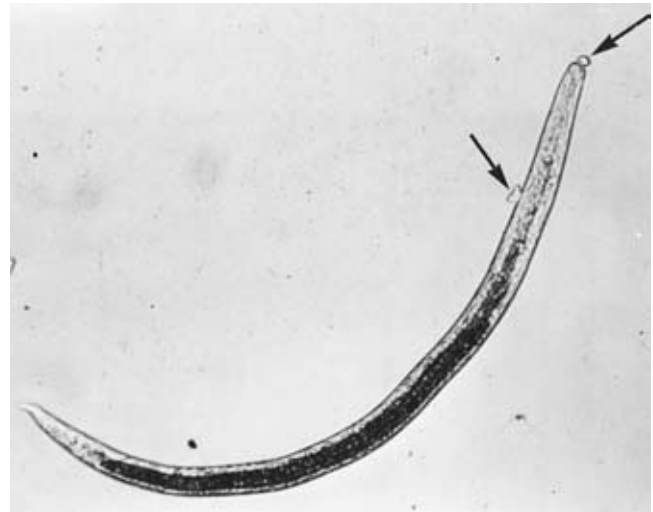


FIGURA 24-10 ■ Larva de *Toxocara canis* tras la incubación con un antisuero específico. Los anticuerpos del suero se unen y precipitan los antígenos en la saliva y las excreciones de la larva. Este precipitado puede obstruir los poros anal y oral, y así destruir a la larva. Los precipitados inmunes en los poros se indican con flechas. (Por cortesía del Dr. D. H. DeSavigny.)

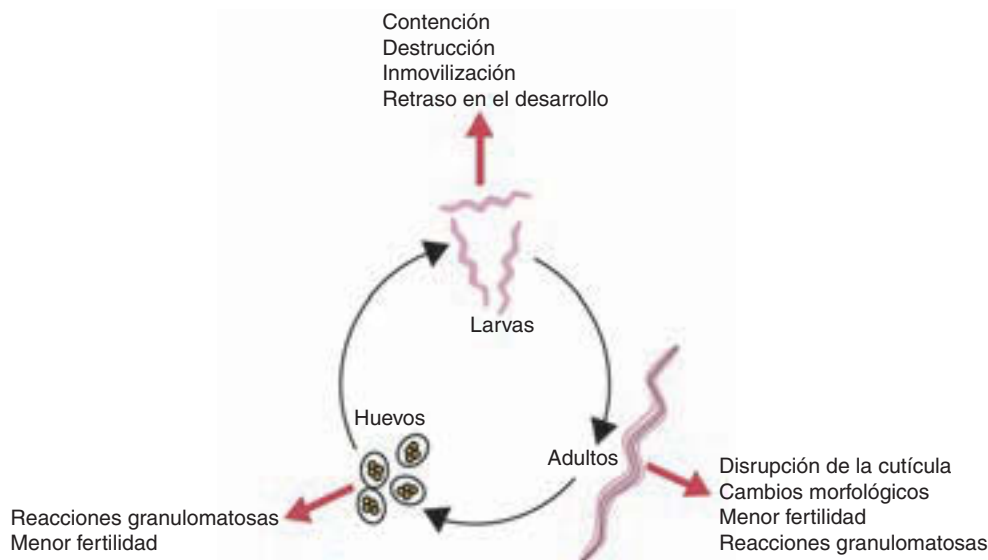


FIGURA 24-11 ■ Algunos efectos de las respuestas inmunes en los diferentes estadios de desarrollo de un helminto.

células se han observado en infecciones por *Trichinella spiralis* y *Trychostrongylus colubriformis*. En las primeras, la inmunidad se puede transferir a los animales normales mediante las células linfoides, y los animales infectados muestran reacciones de hipersensibilidad retardada frente a los antígenos parasitarios. Las pruebas *in vitro* de la inmunidad mediada por células, como la producción de citoquinas y la proliferación linfocitaria, también son positivas en estas infecciones. En el caso de *Trychostrongylus colubriformis*, la inmunidad se puede transferir a los animales normales a partir de las células y el suero de los animales inmunes, y el sitio de adhesión parasitaria sufre una infiltración linfocitaria masiva. Los linfocitos de ovejas infectadas con *H. contortus* liberarán citoquinas y se dividirán en respuesta a los antígenos parasitarios, lo cual muestra que la inmunidad a estos organismos puede transferirse de manera adoptiva a ovejas singénicas utilizando linfocitos inmunes.

Los quistes vivos de *Taenia solium* inducen una respuesta de tipo Th2, con la consiguiente producción de IgE. Sin embargo, una vez que el quiste muere, estimula una respuesta Th1 y la formación de un granuloma. Las biopsias muestran IL-12, IL-2 e IFN- γ asociados con los granulomas que rodean los quistes parasitarios muertos. Así, puede ocurrir que la respuesta Th1 se desarrolle solo cuando el parásito ya no pueda modular la respuesta inmune del hospedador.

Los linfocitos T sensibilizados atacan a los helmintos mediante dos mecanismos. Primero, el desarrollo de hipersensibilidad retardada atrae a células mononucleares al sitio de la invasión larvaria y vuelve el ambiente local inapropiado para el crecimiento o la migración. Segundo, los linfocitos citotóxicos pueden causar la destrucción larvaria. Así, el tratamiento experimental de animales con el bacilo de Calmette-Guérin, que estimula a los linfocitos T (v. cap. 36), inhibe la metástasis del quiste hidatídico (*Echinococcus granulosus*). En estos animales tratados, el espacio que rodea el quiste puede rellenarse con grandes linfocitos. También es frecuente observar linfocitos grandes adheridos firmemente a las larvas de nematodos *in vivo*.

En las infestaciones por tenias en las que el quiste parasitario (metacestodo) se desarrolla en el interior del hospedador, el parásito debe obtener proteínas para nutrirse. Sin embargo, los cisticercos de *Taenia ovis* alcanzan mayor tamaño en presencia de suero inmune que con suero no inmune. Los parásitos poseen receptores para Fc de las inmunoglobulinas del hospedador, y éstas pueden servir como alimento para el parásito. Puesto que el fluido del quiste contiene mitógenos para los linfocitos, se ha sugerido que estos pueden estimular la producción de inmunoglobulinas, que pueden así ser ingeridas por el parásito.

La complejidad de la resistencia a los helmintos se demuestra en las ovejas seleccionadas por su resistencia a *H. contortus*. Comparándolas con las ovejas susceptibles, se aprecian diferencias en la funcionalidad de los linfocitos B, observándose que los animales susceptibles tienen mayor número de células con IgA e IgG1.

También hay evidentes diferencias en la funcionalidad de los linfocitos T, ya que las ovejas resistentes responden mejor a los antígenos T-dependientes, como la ovoalbúmina, y el tratamiento de los corderos resistentes con un anticuerpo monoclonal frente a CD4 bloquea completamente su resistencia a *H. contortus*. En estas ovejas tratadas también disminuyen el número de mastocitos en la mucosa y la eosinofilia tisular. Por el contrario, la depleción de linfocitos T CD8⁺ no influye en la resistencia. En general, las ovejas resistentes tienen un mayor número de eosinófilos y, curiosamente, son más tranquilas que las ovejas susceptibles.

Evasión de la respuesta inmune

Aunque los animales pueden resistir las infecciones por helmintos mediante múltiples mecanismos, es obvio, incluso para un observador ocasional, que estas respuestas no son muy efectivas. Los parásitos helmintos bien adaptados pueden sobrevivir y desarrollarse en presencia de un sistema inmune del hospedador totalmente funcional. Varias estrategias desempeñan un papel importante en esta adaptación, incluyendo la pérdida de antigenicidad por mimetismo molecular, por la absorción de antígenos del hospedador, variación antigénica, despojamiento del glucocálix, bloqueo de los anticuerpos y tolerancia.

Los helmintos se vuelven progresivamente menos antigénicos a medida que evolucionan en presencia de un sistema inmune funcional, y es de suponer que la selección natural favorece la supervivencia de los parásitos con antigenicidad reducida. Así, *H. contortus* se ha vuelto menos antigénico para las ovejas, su hospedador natural, que para los conejos, a los que no infecta normalmente. De esta manera, las ovejas responden frente a menos antígenos de *H. contortus* que los conejos.

Los helmintos que viven en el interior de los tejidos pueden reducir su antigenicidad mediante la adsorción de antígenos del hospedador sobre su superficie, enmascarando así a los antígenos parasitarios. Esto sucede en las infestaciones por *Taenia solium* en cerdo, donde el parásito se recubre de IgG. No está claro si esta IgG es sintetizada por el propio parásito o si este sintetiza un receptor que liga la IgG del hospedador. Los cisticercos también pueden adsorber moléculas del CMH en su superficie, y los esquistosomas pueden neutralizar la vía alternativa del complemento al insertar el factor acelerador de la descomposición (DAF o CD55) del hospedador sobre su bicapa lipídica externa.

Otros helmintos interfieren con la presentación del antígeno. Así, los macrófagos de los animales infestados por esquistosomas son células incapaces de presentar antígenos, y las filarias secretan inhibidores que bloquean las proteasas macrófagicas. *Taenia taeniaeformis* secreta teniastatina, un inhibidor de proteasas que inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, la activación del complemento, la proliferación de los linfocitos T y la producción de IL-2. Algunos parásitos, como *F. hepatica*, secretan proteasas que destruyen las inmunoglobulinas. Estas proteasas pueden generar fragmentos Fab que se unen a los antígenos

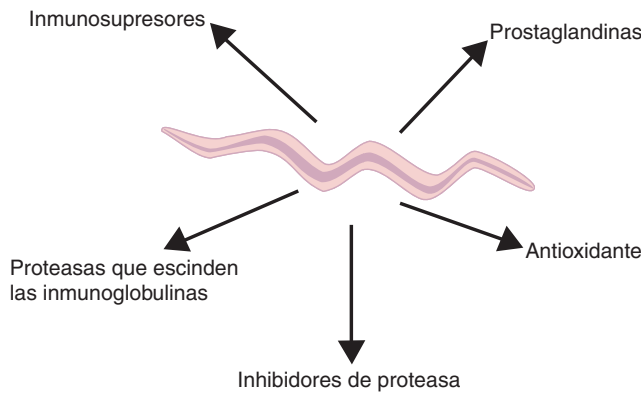


FIGURA 24-12 ■ Algunos mecanismos por los que las larvas migratorias de los helmintos eluden el sistema inmune.

parasitarios, enmascarándolos, y también pueden generar fragmentos Fc que bloquean los receptores celulares. Las tenias pueden interferir con el sistema del complemento mediante la secreción de proteoglicanos azufrados, que activan el complemento en los fluidos tisulares. *Brugia malayi* secreta serpinas que inhiben las serín proteasas de los neutrófilos. *E. granulosus* produce un inhibidor de la elastasa que bloquea la atracción de los neutrófilos por C5a o PAF. Muchos helmintos expresan antioxidantes de superficie, como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión-S-transferasa, que pueden neutralizar el estallido respiratorio del hospedador y proteger sus estructuras de superficie de la oxidación (fig. 24-12).

Otro mecanismo de evasión de la respuesta inmune implica la variación antigénica secuencial. Aunque los helmintos no han evolucionado un mecanismo similar al que se aprecia en la tripanosomosis, se ha observado una variación antigénica gradual en estos parásitos. Así, los antígenos de la cutícula de las larvas de *Trichinella spiralis* cambian tras cada muda, e incluso durante su fase de crecimiento estas larvas modifican la expresión de sus antígenos de superficie. Algunos parásitos, como *F. hepatica*, se desprenden de su glucocálix, y por tanto de sus antígenos de superficie, cuando se exponen a los anticuerpos.

La inmunosupresión también puede contribuir a la supervivencia de estos vermes parásitos. Las ovejas infectadas con *H. contortus* pueden experimentar una supresión específica, de manera que no son reactivas al mismo, incluso pudiendo responder a otros antígenos no relacionados con el parásito. Las infestaciones por *O. ostertagi* y *Trichostrongylus axei* deprimen las respuestas linfocitarias a los mitógenos en los terneros, y *Oesophagostomum radiatum* secreta moléculas que inhiben las respuestas de los linfocitos a los antígenos y mitógenos. Otros mecanismos inmunosupresores pueden implicar la producción de células supresoras, como en la filariosis, o bien moléculas inmunosupresoras, como en la fasciolosis. En otras infestaciones por helmintos, como la triquinosis, los animales infectados no son inmunosuprimidos específicamente. Esta inmunosupresión se refleja en la resistencia a otras infecciones, una débil respuesta a las vacunas y una prolongación de la supervivencia de los injertos dérmicos.

Vacunación

Considerando la escasa respuesta del hospedador a los vermes parásitos y la disponibilidad de antihelmínticos baratos y eficaces, no es sorprendente que no sean muchas las vacunas antihelmínticas disponibles. No obstante, la aparición de resistencias a los antihelmínticos y las preocupaciones ante el excesivo uso de productos químicos por la repercusión del medio ambiente han aumentado el interés por el desarrollo de vacunas antiparasitarias. La utilización de vacunas se recomienda asumiendo que la respuesta inmune del hospedador puede controlar o prevenir una infestación, lo que no siempre es obvio en las infestaciones por helmintos, y las vacunas tradicionales pueden ser de poca utilidad. A pesar de ello, se ha desarrollado una vacuna recombinante frente a *Taenia ovis* que induce una inmunidad protectora en las ovejas. Para esta vacuna se ha clonado un antígeno de la oncosfera (To45W) que se administra junto con un adyuvante de tipo saponina, estimulándose una respuesta que previene la penetración del parásito en la pared intestinal. La vacuna proporciona una inmunidad protectora durante al menos 12 meses en hasta el 98% de los terneros expuestos naturalmente al parásito. Otras vacunas similares de antígenos simples recombinantes han mostrado ser altamente efectivas contra *E. granulosus* en ovejas.

Se ha conseguido una protección eficaz frente a algunos helmintos mediante el empleo de organismos vivos irradiados. La más importante es la vacuna utilizada para proteger a los terneros frente a la neumonía causada por el verme pulmonar *Dictyocaulus viviparus*. En esta vacuna, las larvas de segundo estadio o L2, obtenidas a partir de huevos cultivados, se exponen a 40.000 R de rayos X, administrándose dos dosis de estas larvas a los terneros por vía oral. Las larvas pueden penetrar en el intestino de los terneros, pero como son incapaces de desarrollarse hasta larvas de tercer estadio, o L3, nunca alcanzarán el pulmón, por lo que no son patógenas. Durante su proceso de muda, las larvas estimulan la producción de anticuerpos, que pueden bloquear una reinfección. La eficacia de esta vacuna, al igual que en otros casos, depende mucho del momento y de la dosis de aplicación, ya que los terneros vacunados pueden mostrar síntomas leves de neumonía si se llevan a pastos altamente contaminados.

Los principales antígenos helmintos son de dos tipos: productos solubles de excreción/secreción y antígenos ligados a la superficie del parásito (antígenos somáticos). Los antígenos inmunodominantes de los nematodos son los alérgenos/antígenos de la poliproteína del nematodo, que actúan como proteínas de unión a lípidos. Otro antígeno somático importante es la enzima γ -glutamyl transpeptidasa. Algunos de estos antígenos somáticos, como los del intestino del parásito, permanecen ocultos, ya que no se exponen normalmente a la respuesta inmune del hospedador, por lo que pueden ser potenciales candidatos a antígenos vacunales. Por ejemplo, la vacunación experimental de corderos y cabritos contra la aminopeptidasa intestinal de *H. contortus* (denominada H11) ha causado un descenso significativo en la concentración de

parásitos y en su fecundidad. Las proteasas de los helmintos también son potentes inductores de reacciones alérgicas, y actúan directamente sobre los mastocitos y los basófilos induciendo su desgranulación.

Los bóvidos desarrollan respuestas protectoras frente a las infecciones por *Fasciola*, que son especialmente eficaces contra las grandes infestaciones, pero menos contra las infestaciones progresivas de baja intensidad, del tipo de las que se producen habitualmente en el campo. Por tanto, la inmunidad se puede transferir a partir de animales infectados a los animales no sensibilizados utilizando sus linfocitos o su suero. Tanto los parásitos irradiados como los extractos crudos pueden inducir inmunidad. También se puede proteger a los animales frente a la fasciolosis utilizando determinados antígenos parasitarios, como la proteína de unión a los ácidos grasos, la glutatión-S-transferasa, las proteasas de la catepsina L y la hemoglobina del trematodo.

En general, el empleo de vacunas antihelmínticas no ha sido aceptado de forma generalizada, y parece haber una reticencia por parte de los ganaderos a cambiar los procedimientos de control establecidos, especialmente cuando las principales implicaciones económicas asociadas a estas infestaciones no recaen sobre ellos.

INMUNIDAD FRENTE A ARTRÓPODOS

Cuando los artrópodos, como garrapatas o mosquitos, pican a un animal, le inyectan saliva, la cual contiene enzimas digestivas que ayudan al parásito a obtener su alimento de la sangre. La saliva también contiene componentes dirigidos a minimizar las respuestas del hospedador, como inhibir la inflamación. Así, la saliva de los artrópodos contiene quinasas que destruyen la bradiquinina, un mediador del dolor y el picor, y las proteínas de unión a histamina, que tienen una función similar. *Ixodes scapularis* secreta una proteína de unión al complemento que inhibe la generación de C3a. Como resultado, se minimizan las respuestas de rascado y acicalado del animal, por lo que la garrapata tiene más posibilidades de permanecer en el animal. Debido a que algunas moléculas salivares son antigénicas, inducen respuestas inmunes específicas que pueden comprometer la capacidad del parásito para alimentarse, pero los parásitos han desarrollado mecanismos inmunosupresores que contrarrestan estas acciones. Es de suponer que esta inmunosupresión local y la disminución de la inflamación permiten a las garrapatas alimentarse de una forma más eficaz, y es probable que también beneficie a otros parásitos que son inyectados junto con la saliva. En general, las moléculas inmunomoduladoras de la saliva de las garrapatas tienden a promover las respuestas de tipo Th2, a expensas de las respuestas Th1. Así, la saliva de las garrapatas afecta a la función macrófaga y suprime las respuestas de los linfocitos T a los mitógenos, así como la producción de IL-1 β y las citoquinas Th1, IFN- γ e IL-2. También suprime la actividad de las células NK y la producción de óxido nítrico por los macrófagos. La saliva de las garrapatas *Dermacentor andersonii* e

Ixodes ricinus incrementa la producción de las citoquinas Th2, IL-4 e IL-10. Los productos inmunosupresores de la saliva se unen específicamente a los linfocitos T CD4, bloqueando la señalización inducida por el antígeno y las respuestas de los linfocitos T. No obstante, la saliva de la garrapata *I. ricinus* también inhibe la proliferación de los linfocitos B del hospedador. Una proteína salival de *I. scapularis* inhibe la proliferación de los linfocitos B expuestos a las proteínas Osp del agente de la enfermedad de Lyme, *B. burgdorferi*, pero no tiene efecto sobre los linfocitos T.

Las respuestas inmunes del hospedador a la saliva inyectada por los artrópodos son de tres tipos. Algunos componentes salivales son de bajo peso molecular y no pueden actuar como antígenos normales, por lo que se deben unir a proteínas de la piel, como el colágeno, y actuar como haptenos, estimulando una respuesta Th1. En posteriores exposiciones, estos haptenos inducen una reacción de hipersensibilidad retardada. Otros antígenos salivales se pueden unir a las células de Langerhans de la epidermis e inducir una hipersensibilidad basófila cutánea, una respuesta Th1 asociada con la producción de anticuerpos IgG y una infiltración de basófilos. Si los basófilos son destruidos por el suero antibasófilo, se reduce la resistencia frente a los artrópodos. El tercer tipo de respuesta a la saliva de los artrópodos consiste en una respuesta Th2, con la producción de IgE y una hipersensibilidad de tipo I, que puede inducir una inflamación local intensa en la piel, con dolor y prurito. Cada uno de estos tres tipos de respuesta puede modificar la piel de tal manera que se dificulta la alimentación del artrópodo y el animal se vuelve una fuente de alimento menos atractiva. Por desgracia, la selección natural y la evolución aseguran que el artrópodo picador sea capaz de soportar este tipo de respuestas (estas reacciones de hipersensibilidad se tratan en el cap. 25).

Las defensas inmunes desempeñan un papel principal en la prevención de la invasión de artrópodos que penetran en la piel, como es el caso de la infestación de la piel de las ovejas con larvas de la mosca *Lucilia cuprina*. Las ovejas se pueden seleccionar por su baja o alta resistencia a la agresión: las ovejas resistentes tienen mayores cantidades de linfocitos IgE⁺ en su piel que las ovejas susceptibles, y también desarrollan una respuesta inflamatoria más intensa y producen más fluido exudatorio cuando se inyectan con productos excretores y secretores de las larvas. Por otro lado, las proteasas larvarias inhiben la activación del complemento y degradan las inmunoglobulinas.

Sarna demodéica

El ácaro causante de la sarna, *Demodex folliculorum*, es un simbionte normal, presente habitualmente en los folículos pilosos, que solo en algunas ocasiones produce la enfermedad. Cuando aparece la sarna demodéica, la reacción en torno a los ácaros y sus fragmentos está infiltrada por células mononucleares, con solo algunas células plasmáticas. Los linfocitos infiltrantes tienden a ser CD3⁺ y CD8⁺. A veces se puede formar un granuloma; por tanto, la presencia de linfocitos T citotóxicos sugiere que se trata de

una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, quizá una forma de dermatitis alérgica por contacto. Los linfocitos T también pueden estar dirigidos contra los antígenos del ácaro y reflejar una respuesta defensiva por parte del hospedador. La ausencia de eosinófilos y de edema en la lesión sugiere que la hipersensibilidad de tipo I no es de gran importancia. Es interesante señalar que los agentes inmunosupresores, como el suero antilinfocítico, la azatioprina o un tratamiento prolongado con esteroides, predispone a los animales al desarrollo de sarna demodéica. Los animales con demodicosis generalizada muestran una función normal de los neutrófilos y responden normalmente a las vacunas o a otras proteínas extrañas. Sin embargo, la respuesta de los linfocitos T a los mitógenos como la fitohemaglutinina y la concanavalina A está deprimida, siendo una supresión progresiva que tiende a incrementarse en los casos graves. No obstante, si los linfocitos T de los perros con demodicosis se separan del suero, recuperan su capacidad para responder a los mitógenos. El suero de estos animales también puede suprimir la proliferación de los linfocitos T extraídos de animales no afectados.

Dermatitis por picadura de pulga

Las pulgas secretan saliva en la piel lesionada. Algunos componentes de esta saliva son de peso molecular bajo, actuando como haptenos mediante su unión al colágeno dérmico, desarrollándose una reacción local de hipersensibilidad de tipo IV caracterizada por infiltración mononuclear. En algunos animales sensibilizados esta reacción es sustituida progresivamente a lo largo de varios meses por una reacción de tipo I, de manera que la infiltración mononuclear se modifica gradualmente hacia una infiltración eosinofílica (en cerdos con sarna sarcóptica se han detectado una serie de acontecimientos similares). La respuesta inmune desarrollada por los animales alérgicos a las pulgas puede tener un componente protector, de manera que las pulgas hembras producen una cantidad de huevos menor en los gatos alérgicos que en los gatos no sensibilizados. Los gatos alérgicos a las pulgas también parecen eliminar más pulgas al acicalarse que los gatos no sensibilizados. Se han elaborado vacunas experimentales que contienen los principales antígenos del intestino medio de la pulga del gato, que han reducido las poblaciones de pulgas en los perros, así como la producción de huevos por las pulgas recuperadas de los perros vacunados. Esto sugiere que la vacunación podría ser eficaz para controlar las poblaciones de pulgas con el tiempo. Un éxito parecido se ha obtenido con una vacuna recombinante de una proteína de las glándulas salivales que interrumpe la alimentación sanguínea de la mosca de los cuernos (*Haematobia irritans*), que reduce la cantidad de sangre ingerida y retrasa el desarrollo de los huevos en las moscas que se alimentan de los animales vacunados.

Infestación por garrapatas

Se ha observado que las garrapatas de los animales no inmunizados son mayores que las de los animales inmu-

nes. Aunque la naturaleza de esta resistencia no está clara, se ha sugerido que las reacciones locales de hipersensibilidad frente a la saliva de las garrapatas pueden restringir el fluido de la sangre hacia el artrópodo, reduciendo su aporte alimentario y dificultando así su crecimiento. Es posible inmunizar a cobayas con homogeneizados de estos parásitos, y se ha visto que las garrapatas que se alimentan de estos animales presentan menor fertilidad y menor producción de huevos. Aunque la vacunación contra los antígenos salivales no parece ser muy eficaz en la inmunización contra los artrópodos hematófagos, se ha propuesto una aproximación alternativa: puesto que la sangre de los hospedadores de muchos artrópodos de importancia veterinaria accede a su tracto digestivo, también adquiere las inmunoglobulinas, los factores del complemento y las células de la sangre. Esto sugiere que si un animal fuera inmunizado con antígenos internos del parásito, se podría ocasionar un daño local. Estos antígenos internos se han denominado antígenos «ocultos» o «encubiertos», ya que en circunstancias normales el hospedador no va a contactar con ellos. Las vacunas elaboradas contra antígenos del intestino de la garrapata *B. microplus* pueden inhibir la reproducción del artrópodo. De hecho, en Australia y Centroamérica se halla disponible una vacuna recombinante para la garrapata, basada en el antígeno Bm86. Los anticuerpos producidos se unen al borde en cepillo de las células intestinales de la garrapata, inhibiendo la endocitosis e impidiendo que la garrapata se llene de sangre. De esta forma, los procesos digestivos se dificultan y la garrapata sufre inanición, pérdida de la fecundidad y debilidad, y finalmente se desprende de su hospedador, por lo que en los animales vacunados se detecta un menor número de garrapatas.

Infestación por *Hypoderma*

A diferencia de los artrópodos descritos previamente, las larvas de las moscas de los barrotes (*Hypoderma bovis* e *Hypoderma lineatum*) migran a través de los tejidos del hospedador. Por tanto, estas larvas se comportan de manera parecida a las larvas de helmintos y deben ser capaces de sobrevivir o evadir la respuesta del hospedador, que los considera como un xenoinjerto. De hecho, las primeras fases larvianas de estas moscas no inducen una inflamación significativa y también son inmunosupresoras. La hipodermina A, la proteasa secretada por estas larvas, puede inhibir las respuestas a los mitógenos y reduce la producción de IL-2, probablemente mediante la destrucción de los receptores de superficie celulares. La vacunación con una proteína de *Hypoderma* clonada ha protegido de forma eficaz a bóvidos frente a infestaciones posteriores.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Barbour AG, Restrepo BI: Antigenic variation in vector-borne pathogens, *Emerg Infect Dis* 6:449-457, 2000.

- Barcinski MA, Costa-Moreira ME: Cellular response of protozoan parasites to host-derived cytokines, *Parasitol Today* 10:352-355, 1994.
- Barriga OO: A review on vaccination against protozoa and arthropods of veterinary importance, *Vet Parasitol* 55:29-55, 1994.
- Bogdan C, Röllinghoff M: How do protozoan parasites survive inside macrophages? *Parasitol Today* 15:22-28, 1999.
- Boysen P, Klevar S, Olsen I, Storset AK: The protozoan *Neospora caninum* directly triggers bovine NK cells to produce gamma interferon and to kill infected fibroblasts, *Infect Immun* 74:953-960, 2006.
- Brake DA: Vaccinology for control of apicomplexan parasites: a simplified language of immune programming and its use in vaccine design, *Int J Parasitol* 32:509-515, 2002.
- Cliffe LJ, Humphreys NE, Lane TE, et al: Accelerated intestinal epithelial cell turnover: a new mechanism of parasite expulsion, *Science* 308:1463-1465, 2005.
- Colditz IG, Lax J, Mortimer SI, et al: Cellular inflammatory responses in skin of sheep selected for resistance or susceptibility to fleece rot and fly strike, *Parasite Immunol* 16:289-296, 1994.
- Gasbarre LC, Leighton EA, Sonstegard T: Role of the bovine immune system and genome in resistance to gastrointestinal nematodes, *Vet Parasitol* 98:51-64, 2001.
- Grencis RK: Cytokine regulation of resistance and susceptibility to intestinal nematode infection—from host to parasite, *Vet Parasitol* 100:45-50, 2001.
- Grencis RK: Enteric helminth infection: immunopathology and resistance during intestinal nematode infection. In Freedman DO, editor: *Immunopathogenetic aspects of disease induced by helminth parasites*. In Adorini L, Arai K, Berek C, et al, editors: *Chemical immunology*, vol 66, Basel, Switzerland, 1997, Karger.
- Hannier S, Liversidge J, Sternberg JM, Bowman AS: Characterization of the B cell inhibitory protein in *Ixodes ricinus* tick saliva: a potential role in enhanced *Borrelia burgdorferi* transmission, *Immunology* 113:401-408, 2004.
- Heath AH, Arfsten A, Yamanaka M, et al: Vaccination against the cat flea *Ctenocephalides felis felis*, *Parasite Immunol* 16:187-191, 1994.
- Lillehoj HS: Role of T lymphocytes and cytokines in coccidiosis, *Int J Parasitol* 28:1071-1081, 1998.
- Maizels RM, Bundy DAP, Selkirk ME, et al: Immunological modulation and evasion by helminth parasites in human populations, *Nature* 365:797-805, 1993.
- McDonald JB, Foil C, Foil LD: An investigation on the influence of feline flea allergy on the fecundity of the cat flea, *Vet Dermatol* 9:75-79, 1998.
- Meeusen ENT, Balic A: Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? *Parasitol Today* 16:95-101, 2000.
- Mertens B, Taylor K, Muriuki C, Rocchi M: Cytokine mRNA profiles in trypanotolerant and trypanosusceptible cattle infected with the protozoan parasite *Trypanosoma congolense*: protective role for interleukin 4? *J Interferon Cytokine Res* 19:59-65, 1999.
- Morrison WI, Taracha ELN, McKeever DJ: Contribution of T cell responses to immunity and pathogenesis in infections with *Theileria parva*, *Parasitol Today* 11:14-18, 1995.
- Nair MG, Guild KJ, Artis D: Novel effector molecules in type 2 inflammation: lessons drawn from helminth infection and allergy, *J Immunol* 177:1393-1399, 2006.
- Olson ME, Ceri H, Morck DW: *Giardia* vaccination, *Parasitol Today* 16:213-217, 2000.
- Padigel UM, Lee JJ, Nolan TJ, et al: Eosinophils can function as antigen-presenting cells to induce primary and secondary immune responses to *Strongyloides stercoralis*, *Infect Immun* 74:3232-3238, 2006.
- Phillips C, Coward WR, Pritchard DI, Hewitt CRA: Basophils express a type 2 cytokine profile on exposure to proteases from helminths and house dust mites, *J Leukoc Biol* 73:165-171, 2003.
- Riding GA, Jarmey J, McKenna RV, et al: A protective “concealed” antigen from *Boophilus microplus*, *J Immunol* 153:5158-5166, 1994.
- Rothwell L, Young JR, Zoorob R, et al: Cloning and characterization of chicken IL-10 and its role in the immune response to *Eimeria maxima*, *J Immunol* 173:2675-2682, 2004.
- Sibley LD: Intracellular parasite invasion strategies, *Science* 304:248-253, 2004.
- Spithill TW, Dalton JP: Progress in the development of liver fluke vaccines, *Parasitol Today* 14:224-228, 1998.
- Wikel SK, Alarcon-Chaidez FJ: Progress toward molecular characterization of ectoparasite modulation of host immunity, *Vet Parasitol* 101:275-287, 2001.
- Wildblood LA, Kerr K, Clark DAS, et al: Production of eosinophils chemoattractant activity by ovine gastrointestinal nematodes, *Vet Immunol Immunopathol* 107:57-65, 2005.
- Williams RB: Epidemiological aspects of the use of live anti-coccidial vaccines for chickens, *Int J Parasitol* 28:1089-1098, 1998.
- Zambrano-Villa S, Rosales-Borjas D, Carrero JC, Ortiz-Ortiz L: How protozoan parasites evade the immune response, *Trends Parasitol* 18:272-278, 2002.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I

INDUCCIÓN DE LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I, 330

INMUNOGLOBULINA E, 331

Producción de IgE, 331

Receptores de IgE, 331

LA RESPUESTA DE LOS MASTOCITOS AL ANTÍGENO, 331

Mediadores derivados de los mastocitos, 334

Regulación de la desgranulación de los mastocitos, 335

Regulación de la respuesta a los mediadores de los mastocitos, 335

La reacción de fase tardía, 335

BASÓFILOS, 335

EOSINÓFILOS, 336

Activación de los eosinófilos, 336

Desgranulación de eosinófilos y mediadores, 337

Regulación de la desgranulación de eosinófilos, 338

PLAQUETAS, 338

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I CLÍNICA, 339

ANAFILAXIA ALÉRGICA, 339

REACCIONES ALÉRGICAS ESPECÍFICAS, 340

Alergia a la leche, 340

Alergias alimentarias, 341

Dermatitis alérgicas por inhalantes, 341

Dermatitis atópica, 342

Alergias a vacunas y fármacos, 342

Alergias a parásitos, 343

El complejo del granuloma eosinofílico, 343

DIAGNÓSTICO DE LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I, 344

TRATAMIENTO DE LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I, 345

Tratamiento de desensibilización, 345

PUNTOS CLAVE

- Las hipersensibilidades de tipo I, también denominadas hipersensibilidad inmediata, están mediadas por la inmunoglobulina E (IgE) unida a los mastocitos.
- La enfermedad está causada por la rápida liberación de moléculas inflamatorias de los mastocitos después de la unión de antígenos a la IgE.
- Los signos clínicos de la enfermedad alérgica dependen en gran medida de la ruta por la cual los antígenos (alergenos) penetran en el organismo.
- La masiva liberación sistémica de las moléculas inflamatorias de los mastocitos puede dar lugar a una anafilaxia alérgica. En este síndrome los animales pueden sufrir un colapso y morir rápidamente como resultado de la contracción de músculos lisos decisivos, como los que revisten los bronquios.
- Los animales normalmente sufren alergias a las comidas, antígenos inhalados, vacunas y medicamentos.
- En muchos casos, especialmente en el perro, estas alergias pueden manifestarse por un intenso prurito.
- El tratamiento debe incluir adrenalina para la anafilaxia alérgica, corticosteroides para la inflamación local e inoculaciones

desensibilizadoras del alérgeno para un control prolongado. Sin embargo, la solución más satisfactoria, con diferencia, es prevenir la exposición a los alérgenos causantes.

El papel de las células cebadas o mastocitos en la inflamación aguda se ha tratado al inicio de este libro. Los mastocitos actúan de células centinela y están recubiertos por una serie de receptores que les permiten reaccionar a muchos estímulos diferentes. Por ejemplo, liberan moléculas inflamatorias como respuesta a una invasión microbiana o al daño tisular (v. cap. 2). Esta liberación normalmente sucede de una forma controlada que asegura que la intensidad de la inflamación es apropiada para las necesidades inmediatas del organismo. Por el contrario, las reacciones de hipersensibilidad de tipo I son una forma de inflamación que se produce por la interacción de los antígenos con la inmunoglobulina E (IgE) unida a los receptores de IgE de los mastocitos. Esto lleva a la rápida liberación del contenido de los gránulos secretorios de los mastocitos (fig. 25-1) lo que, a su vez, causa

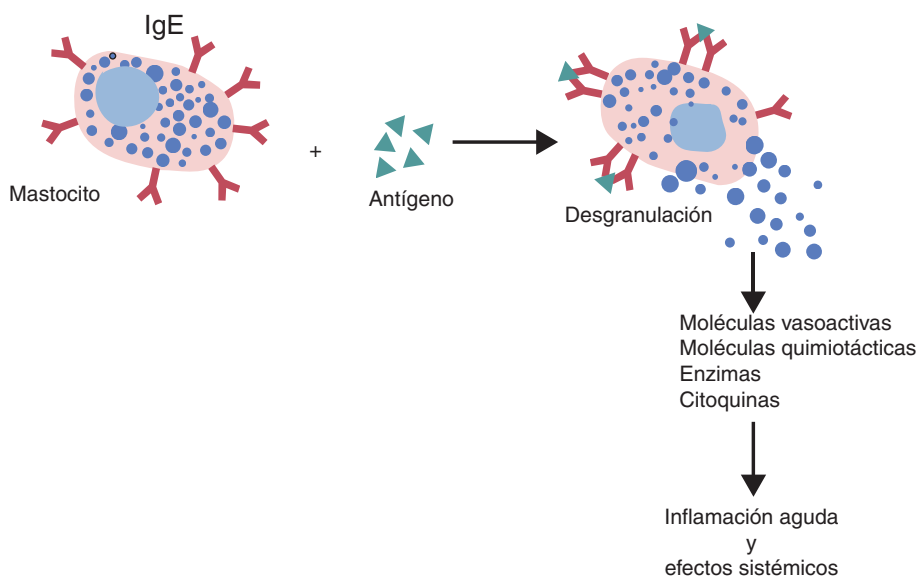


FIGURA 25-1 ■ Mecanismo de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Numerosas moléculas biológicamente activas se liberan de los mastocitos y basófilos cuando el antígeno establece enlaces cruzados con dos moléculas de inmunoglobulina E (*IgE*) en la superficie de los mastocitos. Algunos se producen de forma inmediata, otros se sintetizan a los pocos minutos u horas.

Cuadro 25-1

Nomenclatura

La inmunoglobulina E media las reacciones de hipersensibilidad inmediatas, denominadas así porque se desarrollan segundos o minutos después de la exposición al antígeno. Este tipo de hipersensibilidad también se conoce normalmente como alergia. Los antígenos que estimulan las alergias se llaman alérgenos. Si una reacción de hipersensibilidad inmediata es sistémica y con riesgo para la vida, se denomina anafilaxia alérgica o choque anafiláctico. A veces, un animal puede tener una reacción similar a la anafilaxia alérgica pero que no está mediada por el sistema inmune. Este tipo de reacción se conoce como anafilactoide.

inflamación aguda. Los beneficios de este tipo de inflamación no están claros, pero tiene una importancia clínica fundamental en medicina veterinaria (cuadro 25-1).

INDUCCIÓN DE LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I

Todos los animales están expuestos a los antígenos ambientales de la comida y el aire inhalado. La mayoría de los animales normales responden a estos antígenos produciendo anticuerpos IgG e IgA sin consecuencia clínica evidente. Algunos animales, sin embargo, podrían responder a los antígenos ambientales desarrollando una exagerada respuesta tipo Th2 y produciendo cantidades excesivas de anticuerpos IgE. Estos animales desarrollan reacciones de hipersensibilidad de tipo I o alergias. La

excesiva producción de IgE se denomina atopia, y los individuos afectados se conocen como atópicos. El desarrollo de la atopia y la hipersensibilidad de tipo I dependen de la interacción de genes y factores ambientales. La genética de la atopia y de la alergia es compleja: si ambos progenitores son atópicos, la mayoría de su descendencia será también atópica y sufrirá de alergias, pero si solo uno de los progenitores es atópico, el porcentaje de descendencia atópica varía. Hay también predisposición de raza en perros. Por ejemplo, la dermatitis atópica se observa comúnmente en los perros Terriers (Bull, Welsh, Cairn, West Highland White Scottish), Dálmata, y Setter Irlandés, aunque los perros mestizos podrían también estar afectados. Se estima que la heredabilidad de la dermatitis atópica en perros Labrador y Golden Retriever es relativamente alta, de 0,47. En los caballos los altos niveles de IgE se asocian con ciertos haplotipos DRB del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

Los factores ambientales, como las infecciones de la infancia, también influyen en el desarrollo de enfermedades atópicas. Así, parece menos probable que desarrollen alergias los niños que han tenido múltiples infecciones en edades tempranas que los no expuestos a tales infecciones. Por otra parte, el contacto con alérgenos en los primeros días de vida predispone a que los cachorros desarrollen niveles de IgE significativamente más altos que los cachorros sensibilizados a los 4 meses de edad.

Los animales normales infestados por parásitos helmintos e insectos también producen grandes cantidades de IgE, por lo que se cree que la respuesta de IgE ha evolucionado específicamente para contrarrestar estos organismos. La quitina, el biopolímero que confiere la rigidez estructural a los hongos, insectos y helmintos, induce la acumulación de células como eosinófilos y basófilos en tejidos y podría ser un desencadenante clave para algu-

Cuadro 25-2**¿Transmisión vertical de las alergias en perros?**

Existen algunos indicios de que en los animales el estatus alérgico de los padres, en especial de las madres, influye de forma directa en el desarrollo de alergias en la descendencia. Así, en un experimento se compararon dos camadas de cachorros recién nacidos de perros Beagle alérgicos a la ambrosía con dos camadas de perros Beagle no alérgicos (las diferencias genéticas entre los padres eran mínimas). Los cachorros se expusieron de forma repetida al polen de ambrosía en el aire inhalado desde la primera semana después de nacer. A las 40 semanas de edad, los cachorros de los padres alérgicos produjeron altos niveles de IgE total y de IgE específica de la ambrosía, mientras que los cachorros de padres no alérgicos solo produjeron anticuerpos IgG frente a la ambrosía. Los cachorros de padres alérgicos presentaron eosinófilos en los lavados pulmonares y desarrollaron respuestas asmáticas al polen inhalado de ambrosía, a diferencia de lo que se observó en los cachorros de padres no alérgicos. Se desconocen los mecanismos de este efecto, pero es posible que ciertos factores ingeridos con el calostro de las madres alérgicas puedan favorecer el cambio hacia una respuesta de tipo Th2 en sus cachorros.

Datos de Barrett EG, Rudolph K, Bowen LE, Bice DE: *Immunology* 110: 493-500, 2003.

nas de estas reacciones alérgicas. De hecho, la reacción de autocuración vista en ovejas parasitadas ha sido desde hace tiempo el único hecho beneficioso bien caracterizado de la hipersensibilidad de tipo I (cuadro 25-2) (v. cap. 24). Es interesante señalar que los perros atópicos y parasitados podrían tener niveles de IgA reducidos, una observación que apoya el concepto de que la deficiencia en IgA podría presuponer un incremento compensatorio de la producción de IgE (v. cap. 19).

INMUNOGLOBULINA E

La IgE es una inmunoglobulina con una estructura convencional de cuatro cadenas, con un peso molecular de unos 200 kDa (v. cap. 14, fig. 14-7). Se encuentra en el suero en cantidades extraordinariamente bajas (9 a 700 µg/ml en perros), y su vida media es de solo 2 días. La mayor parte de la IgE del organismo no se localiza en la circulación sanguínea, sino que está firmemente unida a los receptores Fcε de los mastocitos, donde tiene una vida media de 11 a 12 días. Algunas subclases de IgG también pueden unirse a los receptores de los mastocitos y mediar las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Por ejemplo, IgG4 se asocia con la dermatitis atópica en el perro. Sin embargo, estas subclases tienen una afinidad por los mastocitos mucho menor que la IgE, y tienen mucha menos importancia clínica.

Producción de IgE

Los individuos atópicos tienen predisposición para generar linfocitos Th2, que producen interleuquina 4 (IL-4) o IL-13. Estas citoquinas, junto con la estimulación por CD40, inician la síntesis de IgE por los linfocitos B. Los mastocitos estimulados también producen IL-4 en cantidades importantes, que es capaz de alterar el equilibrio de los linfocitos colaboradores y aumentar todavía más la producción de linfocitos Th2 y la liberación de IL-4 (fig. 25-2). Algunos seres humanos alérgicos sobre-expresan la IL-4, dando lugar a una actividad excesiva de los linfocitos Th2 y a una mayor producción de IgE.

Receptores de IgE

Hay dos tipos de receptores de IgE: de alta afinidad, FcεRI, y de baja afinidad, FcεRII (CD23). También hay dos formas de FcεRI. Una forma se encuentra en los mastocitos, basófilos, neutrófilos, y eosinófilos, y consiste en cuatro cadenas, una α, una β, y dos cadenas γ (αβγ₂) (fig. 25-3). La cadena α une IgE, la β estabiliza el complejo, y las cadenas γ sirven como transductores de señal (esta misma cadena γ también es un transductor de señales en FcγRI, en FcγRIII, y en el receptor de antígeno γ/δ del linfocito T). La afinidad de FcεRI por la IgE es muy alta (10⁻¹⁰ M), por lo que se unen de manera casi irreversible. La presencia de FcεRI asegura que los mastocitos estén constantemente cubiertos con IgE.

La segunda forma de FcεRI consiste en tres cadenas, una α, y dos cadenas γ (αγ₂). Se encuentra en las células presentadoras de antígeno y en los monocitos, por lo que cuando un antígeno se une a esta IgE, se ingiere y se trata como un antígeno exógeno. La expresión de FcεRI en las células presentadoras de antígeno se incrementa por la IL-4 de los linfocitos Th2. Así, se desarrolla un ciclo de retroalimentación (el ciclo alérgico) (fig. 25-4), de manera que las células que procesan antígeno lo presentan más eficazmente a los linfocitos Th2, que secretan IL-4 y aumentan la producción de IgE.

El segundo tipo de receptor de IgE, FcεRII (CD23) es una selectina que se encuentra en los linfocitos B, células natural killer, macrófagos, células dendríticas, eosinófilos y plaquetas. Además de ser un receptor de IgE, FcεRII también se une al receptor de complemento CR2 (CD21) (fig. 25-5), de forma que los linfocitos B que expresan FcεRII se unirán a CR2 de otros linfocitos B, linfocitos T y células dendríticas. Al unirse los linfocitos B a las células dendríticas, el FcεRII aumenta la supervivencia de los linfocitos B y promueve la producción de IgE.

LA RESPUESTA DE LOS MASTOCITOS AL ANTÍGENO

Cuando la IgE se une a FcεRI en la superficie de los mastocitos no tiene un efecto evidente inmediato sobre la célula. Sin embargo, el mastocito está sensibilizado para unir antígeno y puede permanecer en los tejidos,

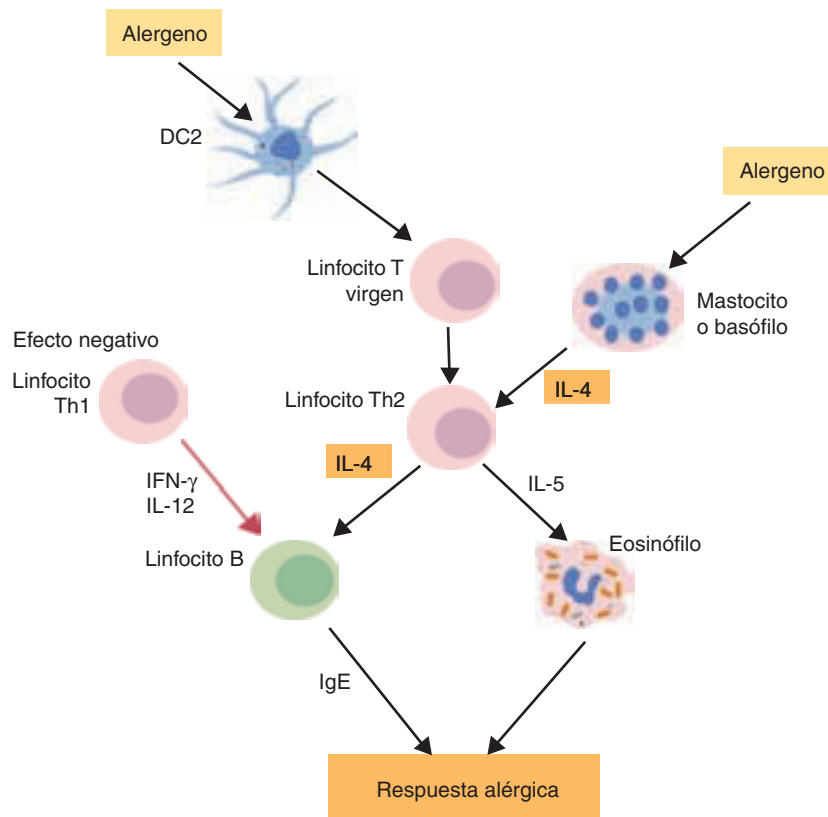


FIGURA 25-2 ■ Papel de la interleuquina-4 (*IL-4*) en la inducción de las respuestas de inmunoglobulina E (*IgE*). La *IL-4* es producida por los linfocitos Th2. Una vez liberada, promueve el desarrollo de más linfocitos Th2, que son la principal fuente de esta citoquina, y favorece las respuestas de *IgE*. La desgranulación de los mastocitos también libera *IL-4*, que promueve más esta reacción. Las células NK también pueden ser una fuente inicial de *IL-4*. La respuesta a la *IL-4* se inhibe por el interferón- γ (*IFN-\gamma*) y por la *IL-12*.

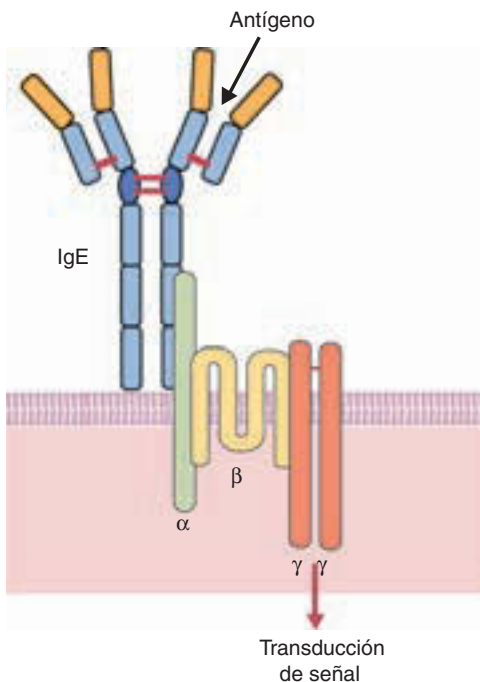


FIGURA 25-3 ■ Estructura del *FcεRI*. La forma tetramérica que contiene dos cadenas γ se localiza sobre los mastocitos y basófilos.

con su *IgE* unida, como si fuera una mina en un campo minado. Si un antígeno entra en el tejido, encuentra al mastocito y establece enlaces cruzados con dos de estas moléculas de *IgE* fijadas, el mastocito se activará para eliminar el contenido de sus lisosomas secretores y sus mediadores inflamatorios a los tejidos circundantes (fig. 25-6).

Esta rápida activación de la exocitosis se inicia cuando una molécula de antígeno forma enlaces cruzados con dos *FcεRI* y activa varias tirosín quinasas que, a su vez, activan la fosfolipasa C, lo que ocasiona la producción de diacilglicerol y de inositol trifosfato. Estos mediadores elevan el calcio intracelular y activan más proteínas quinasas que fosforilan la miosina en el citoesqueleto, haciendo que los lisosomas secretores se desplacen a la superficie celular, fusionándose sus membranas con la de la célula, y liberando su contenido en el líquido extracelular.

Los enlaces cruzados de dos *FcεRI* por el antígeno también activa la fosfolipasa A, que actúa sobre los fosfolípidos de la membrana para producir ácido araquidónico. Posteriormente, otras enzimas convierten el ácido araquidónico en leucotrienos y prostaglandinas (v. cap. 2, fig. 2-19). Por último, las proteínas quinasas promueven la transcripción y la expresión de los genes que

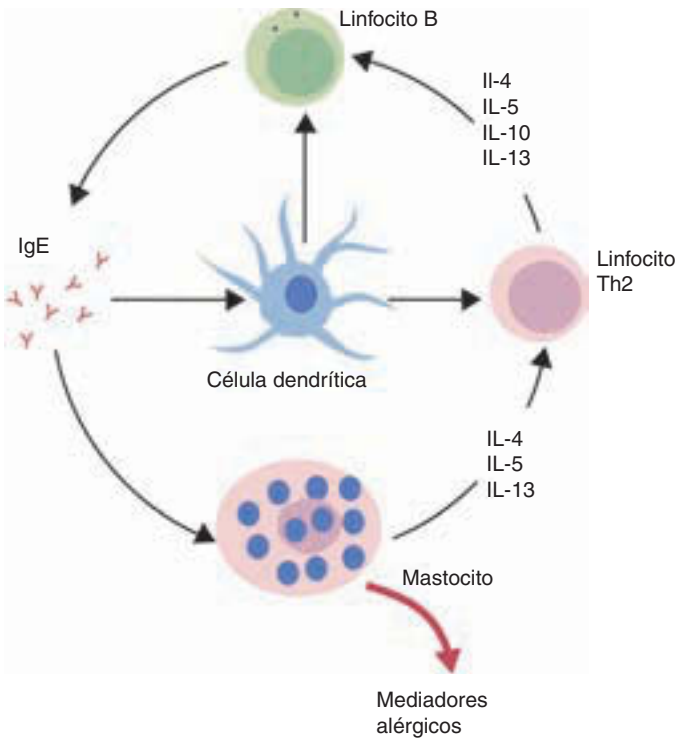


FIGURA 25-4 ■ El ciclo alérgico. Las células dendríticas expresan FcεRI trimérico, por lo que pueden unir antígeno unido a la inmunoglobulina E (*IgE*). Este antígeno, una vez procesado, estimula las respuestas Th2. Así los linfocitos Th2, a su vez, secretan citoquinas que promueven más la respuesta de *IgE*.

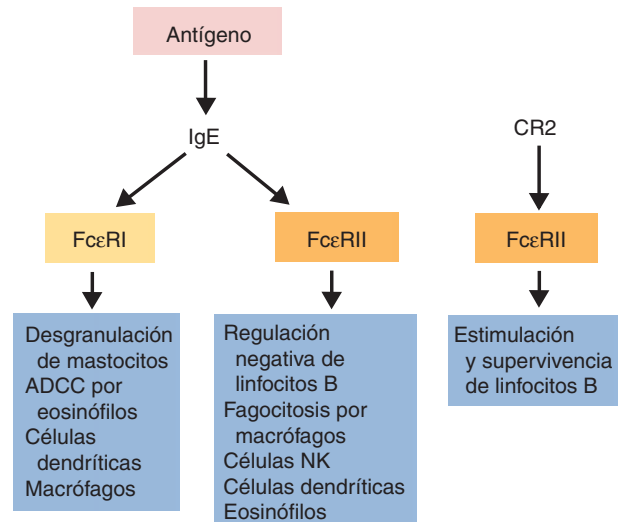


FIGURA 25-5 ■ La combinación de los receptores Fcε con sus ligandos estimula una variedad de respuestas diferentes en los mastocitos dependiendo de la naturaleza del estímulo. ADCC, Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

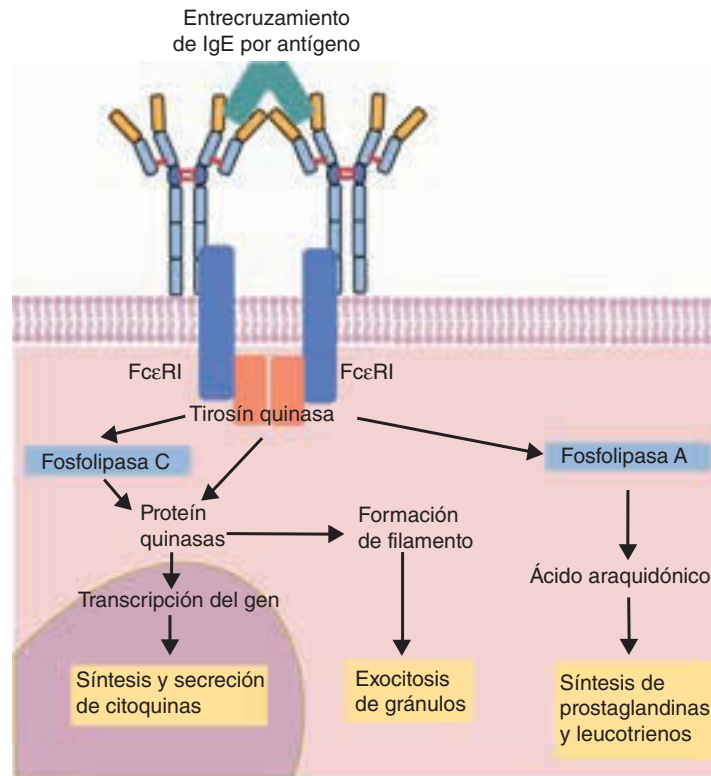


FIGURA 25-6 ■ Esquema simplificado de la transducción de señales en el mastocito. El proceso se inicia por la formación de enlaces cruzados del antígeno con dos moléculas de inmunoglobulina E (*IgE*) unidas al mastocito. La señal combinada finalmente lleva a la desgranulación (exocitosis de los gránulos), síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, y producción de citoquinas.

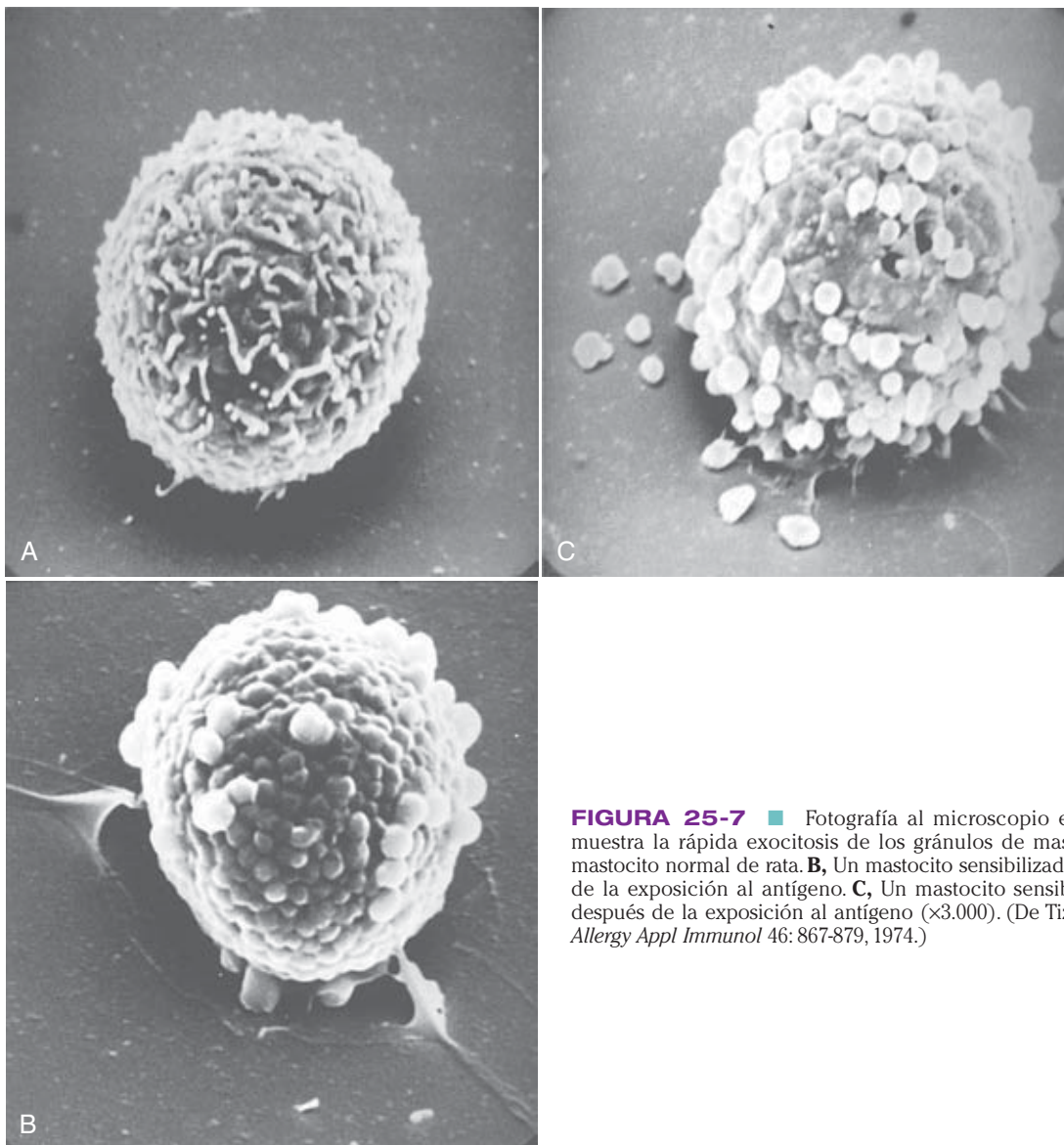


FIGURA 25-7 ■ Fotografía al microscopio electrónico de barrido que muestra la rápida exocitosis de los gránulos de mastocitos estimulados. **A**, Un mastocito normal de rata. **B**, Un mastocito sensibilizado fijado 5 segundos después de la exposición al antígeno. **C**, Un mastocito sensibilizado fijado 60 segundos después de la exposición al antígeno ($\times 3.000$). (De Tizard IR, Holmes WL: *Int Arch Allergy Appl Immunol* 46: 867-879, 1974.)

codifican muchas citoquinas diferentes, así como los genes para ciclooxigenasas y lipooxigenasas.

Las reacciones de los mastocitos son rapidísimas. Por ejemplo, los gránulos liberan su contenido unos segundos después de que el antígeno se una a las IgE (fig. 25-7), y debido a que esta liberación es rápida y masiva, se desarrolla una repentina inflamación aguda. Los mastocitos desgranulados no mueren sino que, con el tiempo, regenerarán sus gránulos.

Mediadores derivados de los mastocitos

Los mastocitos están provistos de una compleja mezcla de mediadores inflamatorios, enzimas y citoquinas. La activación por el antígeno de la IgE unida al receptor provoca la liberación de todas esas moléculas e inicia la

producción de otras, y todas ellas (tanto preformadas como recién sintetizadas) generan la inflamación aguda característica de la reacción de hipersensibilidad de tipo I (fig. 25-8). Estas moléculas se han descrito con detalle en el capítulo 2, siendo las más importantes la histamina, la serotonina, las prostaglandinas y los leucotrienos. Los mastocitos producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-16, quitinasas, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), y la quimiocina CCL3. Estas citoquinas son pro-inflamatorias o promueven las respuestas Th2 o ambas, por lo que se pueden encontrar altos niveles en los fluidos tisulares durante las reacciones alérgicas. Probablemente no es una coincidencia que los mastocitos también produzcan y secreten quitinasas, ya que la quitina se encuentra de modo característico en los insectos, hongos y helmintos, y la producción de quitinasas apoya la hipótesis de que las reacciones alérgicas podrían haber evolucionado para combatir esos patógenos.

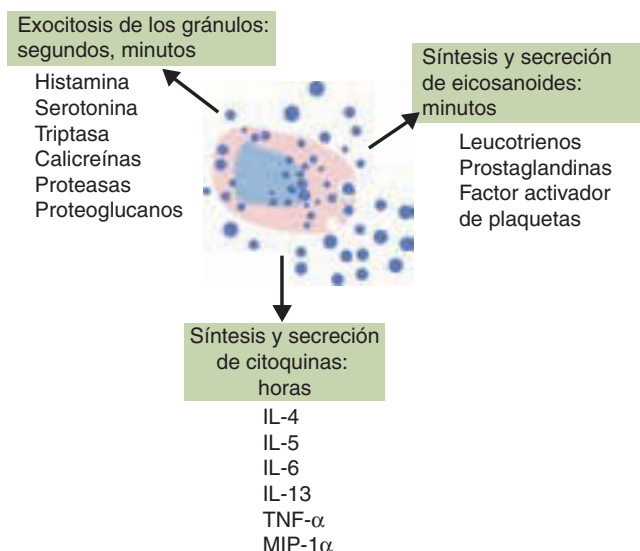


FIGURA 25-8 ■ Los mediadores solubles liberados por los mastocitos en la desgranulación se clasifican en tres categorías: moléculas liberadas de los gránulos de exocitosis, lípidos (eicosanoides) sintetizados a los pocos minutos, y proteínas sintetizadas a lo largo de varias horas.

Tabla 25-1 Efectos de la estimulación de los adrenorreceptores α y β		
Sistema	Estimulación del receptor α o bloqueo β	Estimulación del receptor β o bloqueo α
Mastocitos	Aumenta la desgranulación	Suprime la desgranulación
Músculo liso	Contracción	Relajación
Vasos sanguíneos	Contracción	Dilatación

Regulación de la desgranulación de los mastocitos

Los mastocitos expresan dos receptores de superficie para las catecolaminas denominados adrenorreceptores α y β , unidos a proteína G, que tienen efectos opuestos: las moléculas que estimulan los α adrenorreceptores (como la noradrenalina y la fenilefrina), o que bloquean los adrenorreceptores β (como el propranolol), aumentan la desgranulación de los mastocitos (tabla 25-1). Por el contrario, las moléculas que estimulan los receptores β o bloquean los α receptores, inhiben la desgranulación de estas células. Los estimulantes β incluyen el isoproterenol, la adrenalina, y el salbutamol, y se usan mucho en el tratamiento de las alergias. Los bloqueantes de los receptores β aumentan la desgranulación de los mastocitos y promueven las alergias. Algunos patógenos respiratorios, como *Bordetella pertussis* o *Haemophilus influenzae*, pueden originar el bloqueo β , por lo que es muy probable que las vías respiratorias de los animales infectados presenten una inflamación intensa debido a

la desgranulación de los mastocitos. Estas infecciones también pueden predisponer a los animales al desarrollo de alergias respiratorias.

Regulación de la respuesta a los mediadores de los mastocitos

Los adrenorreceptores α y β no solo se encuentran en los mastocitos, sino también en las células secretoras y en las células del músculo liso de todo el cuerpo. Los estimulantes α originan vasoconstricción y pueden utilizarse para tratar reacciones alérgicas graves, al reducir el edema, y elevar la presión sanguínea. Los estimulantes β median la relajación de los músculos lisos y podrían así disminuir la gravedad de la contracción de los mismos. Los estimulantes α y β puros tienen solo un uso limitado en el tratamiento de enfermedades alérgicas debido a que, por sí solos, son insuficientes para contrarrestar todos los efectos de los factores derivados de los mastocitos. Por otro lado, la adrenalina tiene actividad adrenérgica α y β : además de causar vasoconstricción en piel y vísceras, sus efectos β originan relajación de la musculatura lisa. Esta combinación de efectos es muy apropiada para combatir la vasodilatación y la contracción del músculo liso producido en la hipersensibilidad de tipo I, por lo que la adrenalina debería estar disponible siempre que se administren posibles alérgenos a un animal.

La reacción de fase tardía

Cuando un antígeno se inocula en la piel de un animal alérgico, se producen dos reacciones inflamatorias diferentes: una reacción inflamatoria aguda inmediata, que sucede entre los 10 y 20 minutos como consecuencia de la desgranulación de los mastocitos, seguida varias horas más tarde de una reacción de fase tardía, que alcanza su nivel máximo entre las 6 y 12 horas, y después disminuye de forma gradual. Esta reacción de fase tardía se caracteriza por enrojecimiento, edema y prurito, y se cree que se produce por la liberación de mediadores inflamatorios de eosinófilos y neutrófilos atraídos a la zona por los factores quimiotácticos producidos por los mastocitos.

BASÓFILOS

Los granulocitos menos numerosos, los basófilos, se denominan así porque sus gránulos citoplasmáticos se tiñen intensamente con colorantes básicos, como la hematxilina (fig. 25-9). Los basófilos constituyen alrededor del 0,5% de los leucocitos sanguíneos. Normalmente no se encuentran fuera de la circulación sanguínea, pero pueden entrar en los tejidos bajo la influencia de ciertas quimioquinas producidas por los linfocitos T. Los gránulos de los basófilos contienen una mezcla compleja de moléculas vasoactivas similares a las presentes en los mastocitos.

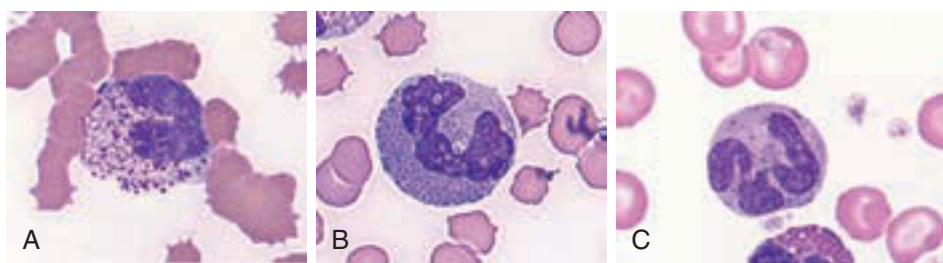


FIGURA 25-9 ■ Fotografía al microscopio óptico de basófilos de sangre periférica de caballo (A), de gato (B), y perro (C). Estas células tienen aproximadamente 10 μm de diámetro, y todas se fotografiaron a los mismos aumentos. Tinción de Giemsa. (Por cortesía del Dr. M. C. Johnson.)

La relación exacta entre basófilos y mastocitos ha sido tema de controversia durante mucho tiempo. Así, aunque las funciones de ambos tipos de células son evidentemente similares, sus características morfológicas y su distribución en los tejidos son muy diferentes. En el ratón, los basófilos y los mastocitos comparten una célula madre común, que es precursora de los mastocitos tanto del tejido conjuntivo como de las mucosas.

EOSINÓFILOS

Una característica de los tejidos que sufren reacciones de hipersensibilidad de tipo I es la presencia de gran número de eosinófilos. Estas células son atraídas a los sitios de desgranulación de los mastocitos, donde también se desgranulan y liberan sus propias moléculas biológicamente activas. Se puede considerar a los eosinófilos como las células efectoras últimas de la reacción alérgica.

Los eosinófilos son células polimorfonucleares, ligeramente más grandes que los neutrófilos, con gránulos citoplasmáticos que se tiñen intensamente con un colorante rojo, la eosina (fig. 25-10). Se originan en la médula ósea y permanecen alrededor de 30 minutos circulando por el torrente sanguíneo antes de migrar a los tejidos, donde tienen una vida media aproximada de 12 días. La proporción de eosinófilos entre los leucocitos sanguíneos varía mucho, ya que está influida por la presencia de parásitos. Los valores normales oscilan entre un 2% en los perros y alrededor del 10% en los bóvidos.

Los eosinófilos contienen dos tipos de gránulos (figs. 25-11 y 25-12). Los gránulos primarios pequeños

contienen arilsulfatasa, peroxidasa, y fosfatasa ácida. Los gránulos grandes cristaloides contienen en el centro la proteína básica principal (MBP), rodeada por una matriz con la proteína catiónica eosinofílica, la peroxidasa eosinofílica y la neurotoxina derivada de los eosinófilos.

Activación de los eosinófilos

En la movilización de los eosinófilos están implicados tres mecanismos (fig. 25-13). Primero, tanto los linfocitos Th2 como los mastocitos producen IL-5 y quimioquinas, conocidas como eotaxinas que estimulan la salida de eosinófilos desde la médula ósea. De esta forma, los linfocitos Th2 movilizan a los eosinófilos a la vez que estimulan las respuestas de IgE. Segundo, los eosinófilos son atraídos a los sitios de desgranulación de los masto-

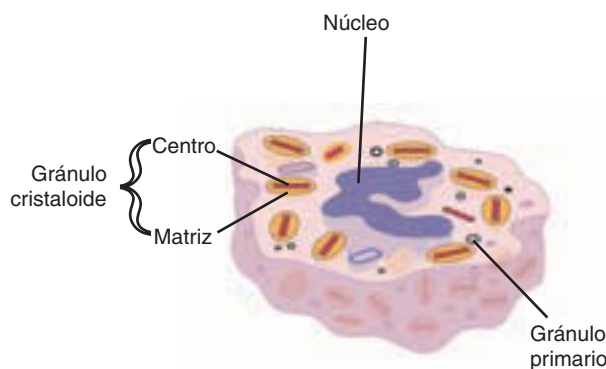


FIGURA 25-11 ■ Principales características estructurales de un eosinófilo.

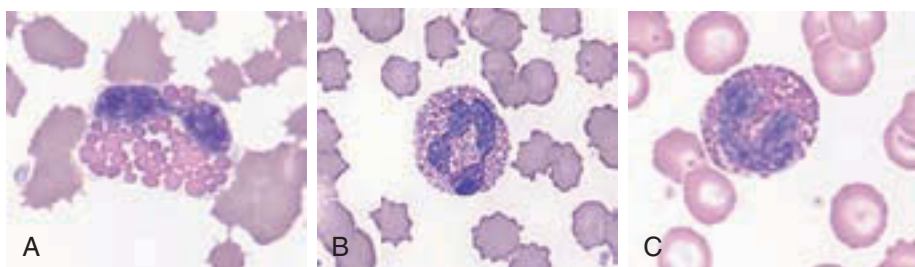


FIGURA 25-10 ■ Fotografía al microscopio óptico de eosinófilos de sangre periférica de caballo (A), de gato (B), y perro (C). Cada célula tiene aproximadamente 12 μm de diámetro. Tinción de Giemsa. (Por cortesía del Dr. M. C. Johnson.)

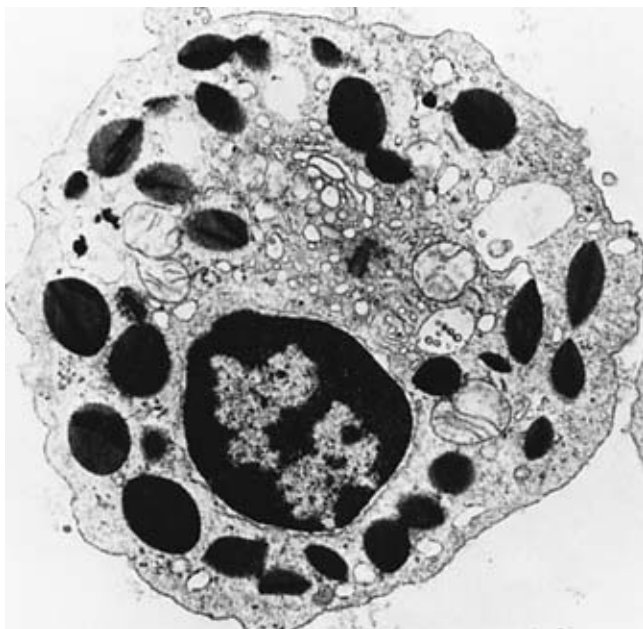


FIGURA 25-12 ■ Fotografía al microscopio electrónico de transmisión de un eosinófilo de conejo. (Por cortesía del Dr. S. Linthicum.)

citios por moléculas como las eotaxinas, la histamina y su producto de degradación, el ácido imidazoleacético, el leucotrieno B₄, la 5-hidroxitriptamina (5-HT) y el factor activador de plaquetas (PAF). Los eosinófilos activados son atraídos de forma especial por CXCL8 (IL-8) unida en un complejo con la IgA. Tercero, algunos alérgenos comunes activan directamente a los eosinófilos, estimulando su quimiotaxis y el incremento de la expresión de CR3. Una vez que alcanzan el sitio de desgranulación de los mastocitos, los eosinófilos son activados por estas mismas moléculas. La movilización y la activación de los eosinófilos aumentan su capacidad de eliminar parásitos y apoya la teoría de que la función principal de las respuestas mediadas por IgE es el control de los parásitos helmintos (v. cap. 24). Los eosinófilos activados expresan moléculas de clase II del CMH y pueden servir como células presentadoras de antígeno. Estos eosinófilos también expresan la enzima inmunosupresora IDO (v. cap. 17), que suprime las respuestas Th1 locales pero promueve las respuestas Th2.

Desgranulación de eosinófilos y mediadores

Aunque los eosinófilos pueden fagocitar partículas pequeñas, son más apropiados para la destrucción extra-

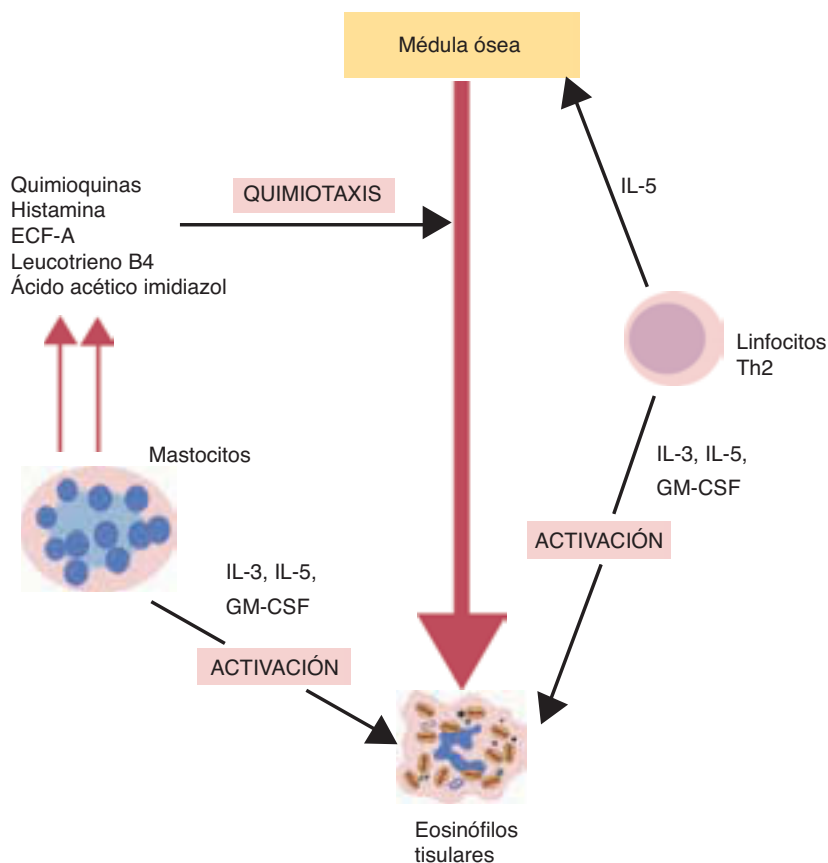


FIGURA 25-13 ■ Regulación de la movilización, quimiotaxis y activación del eosinófilo.

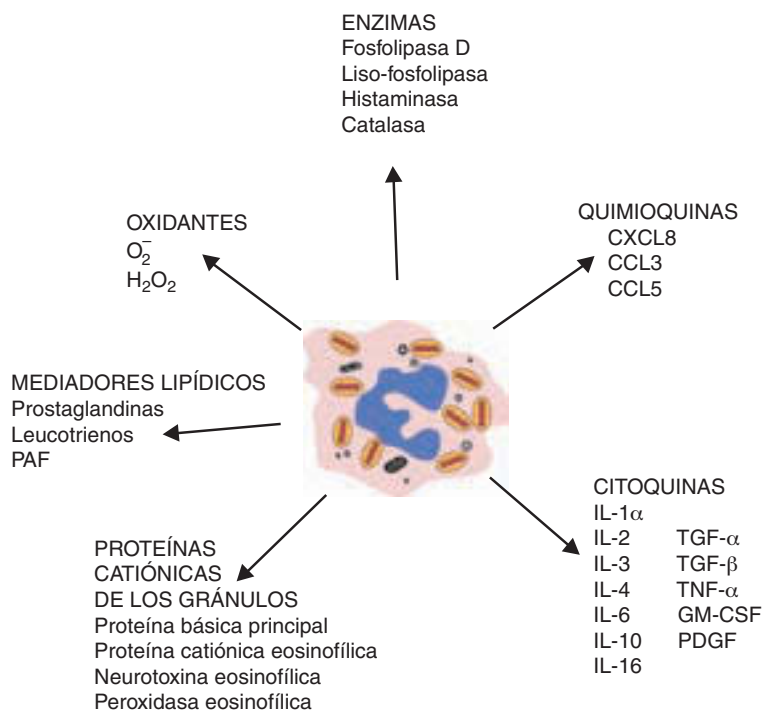


FIGURA 25-14 ■ Los eosinófilos liberan una compleja serie de moléculas que contribuyen al proceso inflamatorio agudo. Por tanto, es evidente que los eosinófilos exacerban la inflamación iniciada por los mastocitos.

celular de parásitos grandes, ya que pueden liberar el contenido de sus gránulos al fluido circundante. Los eosinófilos experimentan una desgranulación en etapas. En este proceso se desprenden pequeñas vesículas desde los gránulos secundarios, que se liberan en los tejidos. Esta desgranulación sucede como respuesta a parásitos cubiertos por IgE, al antígeno unido a IgE, a muchas quimioquinas, a PAF y a C5a.

Los gránulos de los eosinófilos contienen una mezcla de mediadores inflamatorios y tóxicos, incluyendo proteínas catiónicas, peroxidasa y MBP. Estas células también producen mediadores lipídicos, como los leucotrienos y PAF. Las partículas unidas a los receptores de los eosinófilos activan un potente estallido respiratorio. La EPO emplea bromuro en vez de cloruro, produciendo así OBr^- . La peroxidasa genera óxido nítrico y nitrotirosina, ambos agentes oxidantes potentes.

Las proteínas liberadas en la desgranulación son MBP, proteína catiónica y peroxidasa, todas ellas tóxicas para los helmintos y las bacterias, y mediadores importantes en la patología tisular. Todas, por ejemplo, dañan el epitelio respiratorio. Los eosinófilos también sintetizan y secretan muchas citoquinas distintas, incluyendo la IL-1 α , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago (GM-CSF), TNF- α , factor de crecimiento transformante- α (TGF- α) y TGF- β . La producción por parte de los eosinófilos de varias citoquinas Th2, además de la IDO, inhibe la respuesta local de tipo Th1 y asegura que se mantiene un «ambiente Th2» en las zonas con acumulación de eosinófilos. Los eosinófilos pueden producir sus propias CCL5 y CCL11,

de forma que se atraen al foco inflamatorio más eosinófilos (fig. 25-4).

Regulación de la desgranulación de eosinófilos

Los mastocitos y los eosinófilos interactúan ampliamente en las reacciones alérgicas. Así, las proteínas básicas derivadas de los eosinófilos activan a los mastocitos para que liberen histamina, y los mastocitos, a su vez, liberan agentes quimiotácticos de eosinófilos, los activan y aumentan la expresión de receptores de eosinófilos. Los mastocitos sintetizan y secretan IL-3, IL-5 y GM-CSF, que promueven la desgranulación de eosinófilos, su multiplicación y su supervivencia.

PLAQUETAS

Aunque desde hace mucho tiempo se acepta que la hipersensibilidad de tipo I se origina por la desgranulación de los mastocitos mediada por la IgE, recientemente se ha visto que se pueden inducir reacciones alérgicas mortales en ratones deficientes en mastocitos, que podrían estar mediadas por las plaquetas. En estos ratones deficientes en mastocitos sensibilizados a un antígeno y expuestos a ese mismo antígeno, no se incrementó la permeabilidad vascular en la piel pero sí en la musculatura esquelética, lo cual se pudo bloquear con un suero antiplaquetas. Dado nuestro desconocimiento de la pato-

genia de la enfermedad alérgica cutánea o de la anafilaxia en las aves, es probable que valga la pena estudiar el papel de las plaquetas en estos procesos.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I CLÍNICA

Los signos clínicos de la hipersensibilidad de tipo I derivan de la brusca y excesiva liberación de mediadores inflamatorios por parte de mastocitos, eosinófilos y basófilos. La gravedad y localización de estas reacciones dependen del número y la ubicación de estas células; esto, a su vez, depende del grado de sensibilización del animal, la cantidad de antígeno implicado, y su ruta de administración. En su forma más extrema, el antígeno que se administra rápidamente a un animal sensibilizado causará una desgranulación generalizada de los mastocitos y la liberación masiva de mediadores. Un animal sufrirá una anafilaxia alérgica y puede morir si la velocidad de liberación de las moléculas vasoactivas desde los mastocitos supera su capacidad de responder a los rápidos cambios en el sistema vascular.

ANAFILAXIA ALÉRGICA

La anafilaxia alérgica es una reacción generalizada o sistémica grave y con riesgo para la vida. Sus signos clínicos exactos (tabla 25-2) están determinados por el siste-

ma orgánico implicado, que difiere entre las principales especies domésticas. Muchos de los síntomas se deben a las moléculas vasoactivas, que originan contracción de la musculatura lisa de los bronquios, tracto gastrointestinal, útero y vejiga de la orina.

En los caballos, los principales órganos afectados son los pulmones y el intestino. La constricción bronquial y bronquiolar produce tos, disnea y finalmente, apnea, y en la necropsia se observa frecuentemente enfisema pulmonar grave y edema peribronquiolar. Además de las lesiones pulmonares, la enterocolitis hemorrágica edematosa puede originar una diarrea grave. Los principales mediadores de la anafilaxia en los caballos son probablemente la histamina y la serotonina.

En los bóvidos el principal órgano afectado es el pulmón. La anafilaxia alérgica se caracteriza por una hipotensión sistémica profunda y por hipertensión pulmonar, produciéndose esta última por la constricción de la vena pulmonar y ocasionando edema pulmonar y disnea grave. La contracción de la musculatura lisa de la vejiga y del intestino causa micción, defecación y timpanismo. Los principales mediadores de la anafilaxia en bóvidos son la serotonina, las quininas y los leucotrienos, teniendo la histamina mucha menos importancia. La dopamina participa en la anafilaxia bovina aumentando la liberación de histamina y de leucotrienos desde el pulmón, en una forma de retroalimentación positiva. Debido a las propiedades anticoagulantes de la heparina de los mastocitos, la sangre de animales con anafilaxia no se puede coagular. En bóvidos, a diferencia

Tabla 25-2 Anafilaxia en las especies domésticas y en el ser humano

Especie	Órganos afectados	Síntomas	Patología	Principales mediadores
Caballo	Tracto respiratorio Intestino	Tos Disnea Diarrea	Enfisema Hemorragia intestinal	Histamina Serotonina
Rumiantes	Tracto respiratorio	Tos Disnea Colapso	Edema pulmonar Enfisema Hemorragia	Serotonina Leucotrienos Quininas Dopamina Histamina
Cerdo	Tracto respiratorio Intestino	Cianosis Prurito	Hipotensión sistémica	Histamina
Perro	Venas hepáticas	Colapso Disnea Diarrea Vómitos	Dilatación hepática Hemorragia visceral	Histamina Leucotrienos Prostaglandinas
Gato	Tracto respiratorio Intestino	Disnea Vómitos Diarrea Prurito	Edema pulmonar Edema intestinal	Histamina Leucotrienos
Ser humano	Tracto respiratorio	Disnea Urticaria	Edema pulmonar Enfisema	Histamina Leucotrienos
Pollo	Tracto respiratorio	Disnea Convulsiones	Edema pulmonar	Histamina Serotonina Leucotrienos

de otras especies, los estimulantes beta, como el isoproterenol, potencian la liberación de histamina de los leucocitos, mientras que los estimulantes alfa, como la noradrenalina, inhiben la liberación de histamina. Además, la adrenalina potencia la liberación de histamina en los bóvidos. No está clara la importancia de estos efectos anómalos.

En las ovejas predominan los signos pulmonares en la anafilaxia alérgica, debido a la constricción de los bronquios y de los vasos pulmonares. También hay contracción del músculo liso de la vejiga y del intestino, con resultados predecibles. Los principales mediadores de la hipersensibilidad de tipo I son la histamina, serotonina, leucotrienos y quininas.

En los cerdos la anafilaxia alérgica es, en gran medida, resultado de la hipertensión sistémica y pulmonar, que provoca disnea y la muerte del animal. En algunos cerdos el intestino muestra signos de afectación, mientras que en otros no se observan lesiones intestinales macroscópicas. El mediador más importante identificado en esta especie es la histamina.

Los perros difieren de los otros animales domésticos en que el principal órgano afectado no es el pulmón sino el hígado, en especial las venas hepáticas. Los perros que sufren anafilaxia alérgica muestran excitación inicial seguida de vómito, defecación y micción. Según progresa la reacción, el perro sufre un colapso, con debilidad muscular y depresión respiratoria, entra en coma y convulsiones, y muere aproximadamente en una hora. En la necropsia, el hígado y el intestino están muy dilatados, conteniendo hasta el 60% del total de la sangre del animal. Todos estos signos provienen de la oclusión de la vena hepática debido a la combinación de la contracción del músculo liso y el edema hepático, lo que origina una hipertensión y edema visceral, además de una disminución del retorno venoso, del gasto cardíaco y la presión arterial. Los mediadores identificados son la histamina, prostaglandinas y leucotrienos.

En los gatos el principal órgano afectado es el pulmón. Los gatos que sufren anafilaxia alérgica se suelen rascar enérgicamente la cara y la cabeza, ya que la histamina se libera en la piel, apareciendo posteriormente disnea, salivación, vómitos, incoordinación, colapso y muerte. La necropsia revela broncoconstricción, enfisema, hemorragia pulmonar y edema de la glotis. Los principales mediadores farmacológicos son la histamina y los leucotrienos.

REACCIONES ALÉRGICAS ESPECÍFICAS

Aunque la anafilaxia alérgica es la reacción de tipo I más grave y espectacular, es más frecuente observar reacciones alérgicas locales, cuyas localizaciones se relacionan con la ruta de administración de los antígenos. Por ejemplo, los antígenos inhalados (alergenos) provocan inflamación en el tracto respiratorio superior, tráquea, y



FIGURA 25-15 ■ Urticaria grave en un perro Boxer picado por tres avispas. (Por cortesía del Dr. G. Elissalde.)

bronquios, dando lugar a la exudación de líquidos desde la mucosa nasal (fiebre del heno) y una constricción traqueobronquial (asma). Los antígenos en aerosol también contactan con los ojos y provocan conjuntivitis y lagrimeo intenso. Los antígenos ingeridos pueden provocar diarrea y cólico debido a la violenta contracción del músculo liso intestinal, y si es suficientemente grave, la diarrea resultante puede ser hemorrágica. Los antígenos que llegan a la piel originan dermatitis local, con una reacción eritematosa y edematosa, que se describe como de tipo urticaria (en latín, *urtica* significa «ortiga») (fig. 25-15). Las lesiones urticantes son sumamente irritantes debido a la histamina que se libera, por lo que el rascado puede enmascarar la auténtica naturaleza de la lesión.

Alergia a la leche

Las vacas de raza Jersey pueden volverse alérgicas a la α caseína de su propia leche. En condiciones normales esta proteína se sintetiza en la ubre, y mientras que estos animales se ordeñan con regularidad no sucede nada adverso, pero si se retrasa el ordeño, el aumento de la presión intramamaria obliga a las proteínas de la leche a pasar a la circulación sanguínea. En vacas alérgicas esto puede producir reacciones que varían desde una molestia moderada con lesiones urticantes cutáneas hasta una anafilaxia aguda y la muerte. Este trastorno se puede tratar con el ordeño inmediato, aunque algunos animales seriamente afectados pueden necesitar varias lactaciones sin período de secado debido a las reacciones graves que aparecen al cesar el ordeño.

Alergias alimentarias

Alrededor del 2% de las proteínas ingeridas se absorben como fragmentos peptídicos lo bastante grandes como para ser reconocidos como extraños. Estos antígenos pueden vehicularse por la sangre y llegar a los mastocitos de la piel en unos pocos minutos. Se afirma que hasta el 30% de las enfermedades cutáneas en perros se deben a dermatitis alérgicas, y que las reacciones a alergenitos ingeridos suponen hasta un 1% de las enfermedades cutáneas en perros y gatos, aunque la prevalencia real se desconoce. Las consecuencias clínicas de las alergias alimentarias se observan tanto en el tracto digestivo como en la piel.

Es importante no confundir una *alergia alimentaria*, una reacción inmuno-mediada a un alergenito de la comida, con una *intolerancia alimentaria*. La Academia Americana de Alergia e Inmunología ha definido la *intolerancia alimentaria* como «aquellas reacciones adversas a los alimentos que no están mediadas por el sistema inmune». Estas reacciones incluyen idiosincrasias alimentarias, en las que el animal responde de forma anormal a un alimento; reacciones metabólicas, en las que un componente del alimento afecta al metabolismo del animal; reacciones farmacológicas, en las que algunos componentes del alimento pueden actuar como fármacos; y la intoxicación alimentaria, en la que la reacción adversa está causada por una toxina o un microorganismo.

Entre el 10 y el 15% de los perros con alergias alimentarias tienen problemas gastrointestinales. La reacción intestinal puede ser moderada, manifestándose solo como una irregularidad en la consistencia de las heces, o puede ser grave, con vómitos, cólicos y diarrea intensa, a veces hemorrágica, que ocurre poco después de comer. Cerca de la mitad de los perros afectados tiene dermatitis pruriginosa no estacional. Las reacciones cutáneas son generalmente papulares y eritematosas y pueden afectar a patas, ojos, orejas y axilas o a la zona perianal. La lesión misma es muy pruriginosa, y frecuentemente queda enmascarada por lesiones autoinfligidas y por infecciones secundarias bacterianas o por levaduras. Este prurito tiende a responder mal a los corticosteroides. En casos crónicos la piel puede estar hiperpigmentada, con liquenificación y con infección, lo que lleva a una pioderma. También se puede desarrollar una otitis externa pruriginosa crónica. Los alimentos implicados varían pero, en general, son ricos en proteínas, como los productos lácteos, harina de trigo, pescado, pollo, carne de vacuno o huevos. En cerdos se ha relacionado con la harina de pescado y la alfalfa. Mediante una prueba de Western blot en sueros de perros alérgicos a la carne y a la leche de vaca se ha comprobado la presencia de IgE frente a las cadenas pesadas de la IgG bovina.

Por tanto, la IgG es el principal alergenito en la leche de vaca. Es probable que desencadene la hipersensibilidad al cordero debido a reacciones cruzadas con la IgG ovina. En extractos de cordero y de carne de vacuno se ha identificado la fosfoglucomutasa como el segundo antígeno en importancia.

Las alergias alimentarias se han descrito en el caballo, pero no son frecuentes. Se han reconocido como alerge-

nos en esta especie la avena silvestre, el trébol blanco y la alfalfa. La prueba más fiable en el caso de sospechar de una alergia alimentaria es eliminar todos los alergenitos potenciales y alimentar al animal con una dieta hipoalergénica. Estas dietas generalmente contienen carne y carbohidratos de fuentes a las que es muy improbable que el animal haya estado expuesto, como carnero, pato, venado o conejo, con arroz integral o patata. Hay disponibles varias dietas hipoalergénicas para facilitar el diagnóstico. La dieta debe suplirse con la adición de otros ingredientes, hasta que se identifica el alergenito por una recurrencia del cuadro clínico. Las pruebas intradérmicas cutáneas y los ensayos serológicos (*radioalergosorbent test* [RAST] o la inmuoadsorción ligada a enzimas [ELISA]) tienen una utilidad limitada en el diagnóstico de alergias alimentarias) (pág. 344) El tratamiento implica la eliminación del alimento responsable de la alergia después de identificarlo correctamente. La presencia de parásitos trematodos puede promover de forma considerable el desarrollo de alergias alimentarias. Así, dos grupos de gatos fueron alimentados con un antígeno (seroalbúmina humana), infectando uno de los grupos con el nematodo *Toxocara cati* y dejando al otro grupo libre de parásitos. Los gatos parasitados desarrollaron niveles de anticuerpos al antígeno significativamente mayores y, lo que es más importante, produjeron altos niveles de IgE, lo que sugiere que la presencia de esos parásitos en el intestino podría provocar alergias alimentarias.

Dermatitis alérgicas por inhalantes

En perros y gatos la alergia a antígenos ambientales inhalados con frecuencia da lugar a una dermatitis atópica con prurito intenso. Los perros Terrier y Dálmata parecen tener predisposición a esta alergia, pero cualquier raza puede resultar afectada. Los animales pueden presentar la tríada alérgica: enrojecimiento facial, prurito axilar y lamedura de las patas, aunque las lesiones cutáneas alérgicas pueden encontrarse en cualquier parte del cuerpo. Las lesiones específicas son secundarias al prurito y varían desde un eritema agudo y edema hasta cambios secundarios más crónicos, como la formación de costras, descamación, hiperpigmentación, liquenificación y pioderma. Algunos animales pueden presentar otitis externa o conjuntivitis. El infiltrado inflamatorio cutáneo contiene mastocitos, linfocitos T γ/δ , células dendríticas, un número bajo de eosinófilos y neutrófilos, y muy pocos linfocitos B. Los alergenitos implicados son los mohos; pólenes de árboles, maleza y pastos (en especial los pólenes que son pequeños y ligeros y se producen en grandes cantidades); ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*); descamaciones de la piel de animales; y textiles como la lana. Dependiendo de la fuente del alergenito, la atopia puede ser estacional. La hipersensibilidad a un único alergenito es rara, y la mayoría de los animales desarrollan sensibilidades múltiples. El diagnóstico se basa en la historia y en la identificación de los alergenitos desencadenantes mediante pruebas cutáneas direc-

tas. La dermatitis alérgica canina se puede tratar con corticosteroides o con un tratamiento de hiposensibilización. Los antihistamínicos y los antiinflamatorios no esteroideos parecen ser útiles durante un tiempo, aunque es probable que los leucotrienos desempeñen un papel importante en esta enfermedad.

La urticaria nasolagrimal (fiebre del heno) es una manifestación rara de alergia respiratoria en perros y gatos. Los pólenes suelen provocar rinitis y conjuntivitis que se caracterizan por una descarga nasal acuosa y profusa y un lagrimeo excesivo. Si las partículas de polen son lo suficientemente pequeñas, pueden llegar hasta los bronquios o los bronquiolos, donde la reacción origina broncoconstricción, sibilancias y disnea paroxística similar al asma, y que es recurrente. Es de destacar que los perros Basenji tienen las vías respiratorias extraordinariamente sensibles y sufren una enfermedad parecida a la de las personas con asma. También se ha descrito que los gatos pueden sufrir asma que se manifiesta con sibilancias paroxísticas, disnea y tos. Aunque no está clara su patogenia, los gatos asmáticos responden bien a los corticosteroides y a los broncodilatadores inhalados.

En bóvidos se ha observado una rinitis alérgica familiar, que se caracteriza por un prurito nasal intenso, estornudos violentos, disnea, descarga nasal mucosa y un excesivo lagrimeo. Dependiendo del alérgeno, puede ser estacional. Los antígenos implicados son inhalados y provienen de una variedad de fuentes vegetales y fúngicas. El diagnóstico se confirma por un prueba cutánea. A veces se forman granulomas nasales en bóvidos afectados crónicamente, que consisten en numerosos nódulos polipoides, de 1 a 4 mm de diámetro, situados en la mucosa nasal anterior, y que contienen un gran número de mastocitos, eosinófilos y células plasmáticas.

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica es un síndrome crónico multifactorial que se caracteriza por una piel con inflamación y prurito crónicos. Es muy común en perros (hasta un 15% están afectados) y se ha descrito en gatos, caballos y cabras. La dermatitis atópica canina tiene predisposición racial, siendo más común en ciertas razas como Retriever, Setter, Terrier, Beagle, Cocker Spaniel, Boxer, Bulldog, y Shar-Pei. Se asocia frecuentemente con reacciones a alérgenos ambientales como los ácaros del polvo doméstico, pólenes, y hongos como la levadura *Malassezia pachydermatis*. Sin embargo, la etiología de la dermatitis atópica es compleja y no se asocia en todos los casos con la síntesis de anticuerpos IgE frente antígenos ambientales. Los perros afectados suelen presentar prurito y, aunque inicialmente no hay lesiones cutáneas evidentes, progresan hacia un eritema difuso. El lamido y el rascado crónico producen pérdida de pelo, pápulas, descamación y formación de costras, pudiendo aparecer hiperpigmentación y liquenificación. Las lesiones cutáneas se desarrollan más frecuentemente en la zona ventral del abdomen y en las regiones inguinales y axilares. Cerca de la mitad de los perros afectados tienen otitis externa. Los perros pueden

desarrollar «manchas calientes» locales. El infiltrado celular de las lesiones contiene mastocitos, células de Langerhans y linfocitos T γ/δ , un número bajo de eosinófilos y neutrófilos, y pocos linfocitos B. Las infecciones secundarias bacterianas o fúngicas complican la enfermedad. Dependiendo del alérgeno, la enfermedad puede ser estacional y presentar recaídas, pero una vez que empieza tiende a empeorar hasta que se trata. Es crítico el control tanto de los alérgenos como de las infecciones secundarias.

La dermatitis atópica está provocada por alérgenos ambientales, alimentarios y respiratorios que entran en los animales por vía oral, respiratoria o percutánea. La importancia de esta última vía se refleja por la frecuencia de lesiones en áreas de contacto, como la cara, patas u orejas. Con frecuencia, los animales afectados muestran respuestas positivas a pruebas cutáneas en las que se inoculan los alérgenos por vía intradérmica. Sin embargo, los ensayos serológicos como el ELISA o el RAST, que miden los anticuerpos IgE frente al alérgeno, no se suelen correlacionar con la gravedad de la enfermedad o con los niveles de IgE en la piel, y tienen una utilidad limitada, ya que los valores de IgE sanguínea pueden reducirse a niveles indetectables, mientras que los niveles en piel y su reactividad permanecen altos. Es probable que los numerosos resultados falsos negativos reflejen el hecho de que las reacciones inmunológicas, como la presencia de linfocitos Th2 reactivos y elevados niveles de IL-4, están en gran medida restringidas a la piel afectada. Esta contiene más IL-4, IFN- γ , TNF- α e IL-2, y menos TGF- β , que la piel sana. El mejor tratamiento es evitar el alérgeno. El tratamiento de desensibilización da buenos resultados en hasta el 80% de los casos, pero también se deben controlar los problemas secundarios, como infecciones por bacterias y hongos (*Malassezia*) o infestaciones por pulgas. Pueden pasar varios meses antes de que los beneficios de la inmunoterapia sean aparentes. El tratamiento tópico, como los baños con champús emolientes, ayuda de forma considerable. Los antihistamínicos tienen una utilidad limitada, pero pueden ser beneficiosos en los casos leves. En algunos casos de dermatitis atópica es útil el empleo de fuentes de ácidos grasos esenciales como n(Ω)3 (aceite de pescado) y n(Ω)6 (aceite de onagra), posiblemente porque afectan a la síntesis de lípidos en la piel y promueven la síntesis de eicosanoides antiinflamatorios. Los glucocorticosteroides, como la prednisolona, producen una remisión rápida, pero pueden causar importantes efectos secundarios, por lo que deben usarse solo como último recurso y administrarse, preferentemente, de forma oral. El tratamiento con misoprostol, un análogo sintético de la prostaglandina, ha proporcionado resultados alentadores. Los agentes inmunosupresivos ciclosporina y azatioprina también han sido efectivos en algunos casos de dermatitis atópica no estacional, así como la pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa.

Alergias a vacunas y fármacos

La respuesta de IgE puede producirse tras la administración de cualquier antígeno, incluidas las vacunas. Es

más probable que ocurra en vacunas que contienen trazas de suero fetal bovino, gelatina o caseína, lo cual debe tenerse siempre en cuenta cuando se vacunan los animales. En los bóvidos se han asociado algunas alergias graves con el uso de vacunas inactivadas de fiebre aftosa, rabia y pleuroneumonía contagiosa bovina. La respuesta de IgE también se puede producir tras la administración de fármacos, pues aunque la mayoría de las moléculas de los fármacos son demasiado pequeñas para ser antigénicas pueden unirse a las proteínas del hospedador y actuar así como haptenos. La alergia a la penicilina, por ejemplo, se puede inducir en los animales bien por una exposición terapéutica o bien por la ingestión de leche contaminada con este antibiótico. La molécula de la penicilina se degrada in vivo en varios compuestos, el más importante de los cuales contiene un grupo peniciloil que se une a las proteínas y provoca una respuesta inmune. En los animales sensibilizados, la inoculación de penicilina puede originar una anafilaxia aguda sistémica o formas más leves de alergia. En los animales domésticos se han publicado alergias a muchos fármacos, especialmente antibióticos y hormonas. Incluso pueden provocar alergias las sustancias empleadas para conservar el cuero de los arneses, las suturas de catgut, o compuestos como la metilcelulosa o carboximetilcelulosa usados como estabilizantes en las vacunas.

Alergias a parásitos

El papel beneficioso del sistema IgE-mastocito-eosinófilo en la inmunidad frente a parásitos helmintos se observó por primera vez en el fenómeno de la autocuración. Los helmintos estimulan de modo preferente las respuestas de IgE, y las infestaciones por estos parásitos se asocian frecuentemente con muchos de los signos de alergia y anafilaxia; por ejemplo, los animales con cestodos pueden mostrar dificultad respiratoria o urticaria. La anafilaxia puede estar provocada por la rotura de un quiste hidatídico durante una cirugía o por la transfusión de sangre desde un perro infestado con *Dirofilaria immitis* a un animal sensibilizado.

Las alergias también se asocian habitualmente con la exposición a antígenos de artrópodos. Las picaduras de insectos causan muchas muertes de seres humanos cada año debido a una anafilaxia aguda sucesiva a la sensibilización al veneno. La anafilaxia también puede ocurrir en bóvidos infestados con la mosca de los barrotes o de las patas (*Hypoderma bovis*). Las pupas de esta mosca se desarrollan bajo la piel del dorso del animal después de que la larva haya migrado por los tejidos desde el lugar de las patas posteriores donde la mosca depositó los huevos. Debido a que las pupas son tan evidentes, resulta tentador extirparlas manualmente. Por desgracia, si se rompen durante este proceso, la liberación del líquido celómico en el animal sensibilizado puede provocar una respuesta similar a la anafilaxia, y su muerte.

En caballos y bóvidos, la hipersensibilidad a la picadura de insectos puede causar una dermatitis alérgica que recibe diversas denominaciones, como picazón de la cos-

ta del Golfo, picazón de Queensland y comezón dulce. Los insectos implicados son varios tipos de mosquitos (*Culicoides* spp.), las moscas negras (*Simulium* spp.), las moscas de los establos (*Stomoxys calcitrans*) y las pulgas pequeñas de la gallina (*Echidnophaga gallinacea*). Si los animales son alérgicos a los antígenos de la saliva de estos insectos, la picadura produce urticaria acompañada de intenso prurito. El picor puede provocar graves automutilaciones, con la consiguiente infección secundaria que puede ocultar la naturaleza alérgica de la lesión.

En la sarna por *Sarcoptes scabiei* en perros y por *Octodectes cyanotis* en gatos, las alergias pueden contribuir al desarrollo de las lesiones cutáneas. La dermis infestada está infiltrada con mastocitos, linfocitos y células plasmáticas, y la inoculación intradérmica de los antígenos de los ácaros lleva a una rápida aparición de ronchas y eritema. A veces los animales infestados tienen anticuerpos precipitantes frente a los antígenos de los ácaros, por lo que los inmunocomplejos pueden contribuir al desarrollo de las lesiones.

Los animales no responden siempre a los alérgenos de artrópodos con una hipersensibilidad de tipo I. Así, las respuestas a los ácaros *Demodex* y a los componentes de la saliva de pulgas pueden estar mediadas por células (hipersensibilidad de tipo IV; v. cap. 28). La dermatitis alérgica a las picaduras de pulgas es una de las enfermedades alérgicas cutáneas más importantes. No hay predisposición racial o de sexo, pero los animales atópicos, así como aquellos expuestos de forma intermitente a las pulgas, tienden a presentar una enfermedad más grave, mientras que la exposición continua a pulgas a una edad temprana parece dar lugar a una forma de hiposensibilización. El prurito es una característica constante, al igual que los antecedentes de infestación por pulgas. Los animales afectados, además de los característicos signos clínicos, muestran una reacción al antígeno de la pulga inoculado por vía intradérmica. La mayoría de los animales positivos responden a los pocos minutos, pero hasta un 30% presentan una reacción retardada en 24 a 48 horas. No se ha demostrado que el tratamiento de hiposensibilización tenga éxito frente a la alergia por pulgas, y solo se puede tratar esta alergia de forma satisfactoria con un control total de las pulgas.

El complejo del granuloma eosinofílico

El complejo del granuloma eosinofílico es un grupo muy diverso de trastornos clínicos en los gatos que se asocian con varios tipos de lesiones cutáneas (úlceras, placas, granulomas). Aunque se desconoce su causa, estos trastornos se han asociado con pulgas, alergias alimentarias o dermatitis por inhalantes. Se ha sugerido que son una respuesta alérgica a un autoantígeno felino, aunque una forma estacional se ha asociado claramente con picaduras de mosquitos. Las placas eosinofílicas en la piel son intensamente pruriginosas, por lo que las lesiones pueden quedar ocultas por un trauma autoinfligido. Histológi-

camente se asocian con una infiltración local de mastocitos y eosinófilos, así como con eosinofilia. Por el contrario, los granulomas eosinofílicos no son pruriginosos, y aparecen como una línea de placas elevadas de color rosado. Algunos pueden presentarse como pápulas con costra dispersas. Las úlceras eosinofílicas se suelen localizar en la cavidad oral o en los labios. La eliminación del alérgeno causal generalmente da lugar a una mejoría clínica, y también es beneficioso el tratamiento con corticosteroides. Se ha descrito un síndrome hipereosinofílico idiopático en los seres humanos, gatos y perros, caracterizado por una eosinofilia prolongada e inexplicada, la infiltración de muchos órganos con eosinófilos, una disfunción orgánica (en especial del corazón, pero también de los pulmones, bazo, hígado, piel, médula ósea, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central), y muerte del individuo. A veces puede aparecer una enteritis eosinofílica en perros infestados por ancilostómidos.

DIAGNÓSTICO DE LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I

El término *hipersensibilidad* se emplea para indicar una inflamación que ocurre como respuesta a un material generalmente inocuo. Por ejemplo, los animales normalmente no reaccionan a antígenos inoculados por vía intradérmica. Sin embargo, si un animal hipersensible se somete a una inoculación intradérmica de un alérgeno, este le provoca una inflamación local: las moléculas vasoactivas se liberan en pocos minutos, dando lugar a enrojecimiento (eritema) como resultado de la dilatación capilar, así como a un edema circunscrito (roncha) debido al incremento de la permeabilidad vascular. La reacción también puede generar una lesión eritematosa debido a la dilatación arterial originada por un reflejo axónico local. Este tipo de respuesta a un alérgeno alcanza su máxima intensidad a los 30 minutos, después va perdiendo intensidad y desaparece al cabo de pocas horas. La reacción de fase tardía a veces aparece de 6 a 12 horas después de la inoculación de un alérgeno y se debe a la liberación de mediadores por los eosinófilos y los neutrófilos.

La prueba cutánea directa con soluciones acuosas muy diluidas de varios alérgenos se ha utilizado ampliamente para el diagnóstico de alergias en animales, en especial en aquellos con dermatitis alérgicas por inhalantes. Después de una cuidadosa inoculación intradérmica de la solución del alérgeno, se examina la zona en busca de una respuesta inflamatoria local. El resultado obtenido debe interpretarse con precaución, ya que pueden producirse reacciones falsas tanto positivas como negativas. Por ejemplo, es posible que la concentración del antígeno en las soluciones comerciales para las pruebas cutáneas sea muy baja. Algunos perros pueden ser hasta 10 veces menos sensibles que los seres humanos a los alérgenos intradérmicos como pólenes, hongos o caspa. Las reacciones falsas positivas pueden deberse a la presencia de conservantes en las soluciones de alérgenos. Los resultados de las pruebas cutáneas se ven afectados

por el tratamiento con esteroides. La serie exacta de alérgenos empleados en las pruebas cutáneas intradérmicas varía entre los diferentes lugares, aunque suele incluir un surtido de alérgenos de árboles, pastos, hongos, maleza, descamaciones de la piel de animales, plumas, ácaros del polvo doméstico e insectos. La prueba cutánea intradérmica se realiza con menos frecuencia en gatos porque estos no suelen desarrollar una roncha prominente y, por tanto, la reacción es difícil de evaluar.

Una técnica experimental empleada para detectar anticuerpos IgE es la conocida como prueba de la anafilaxia cutánea pasiva (PCA). En esta prueba se inoculan diluciones del suero a analizar en diferentes sitios de la piel de un animal normal, y tras 24-48 horas se administra la solución de antígeno por vía intravenosa. En una reacción positiva, cada sitio de inoculación muestra una respuesta inflamatoria inmediata. Los anticuerpos inoculados pueden permanecer fijados en la piel durante un período de tiempo muy largo, que en el caso del ternero puede ser de hasta 8 semanas. En la prueba de PCA a veces es difícil detectar respuestas inflamatorias muy leves. Una forma de hacerlas más visibles es inocular azul de Evans por vía intravenosa al animal: el colorante se une a la seroalbúmina y, en condiciones normales, no abandona la circulación sanguínea, pero en las zonas de inflamación aguda en las que la permeabilidad vascular está aumentada, la albúmina marcada con el colorante entra en el líquido tisular y forma una mancha azul muy llamativa (fig. 25-16). El tamaño de esta mancha puede utilizarse para medir la intensidad de la reacción inflamatoria.

Los métodos serológicos para medir el nivel de IgE específica en los fluidos corporales incluyen el RAST, el Western blot y el ELISA (v. cap. 38). Su interpretación no está sometida al juicio del clínico, pero hay una correlación baja entre los resultados obtenidos por serología o por pruebas cutáneas y la gravedad clínica. También hay una baja correlación entre los resultados del ELISA y la prueba intradérmica. Los ensayos serológicos suelen proporcionar un alto nivel de resultados falsos positivos (baja espe-



FIGURA 25-16 ■ Reacción de anafilaxia cutánea pasiva (PCA) en un ternero. Se estudió la actividad PCA en varios sueros diferentes en el flanco de un ternero normal. (Por cortesía del Dr. P. Eyre.)

cificidad) pero, por lo general, un ELISA negativo descartará la atopia. Los mejores resultados se obtienen analizando alérgenos individuales más que en grupos de alérgenos. Las razones de la baja correlación entre las medidas directas de IgE y los métodos *in vivo*, como la prueba cutánea, son materia de debate, pero probablemente reflejen el hecho de que el microambiente de la piel es mucho más complejo que el de la circulación sanguínea. Los perros muy parasitados pueden tener altas concentraciones de IgE, lo que podría dar lugar a resultados serológicos falsos positivos. También es posible que las inmunoglobulinas de otras clases, como la IgG4, puedan contribuir al desarrollo de dermatitis alérgica en el perro y no puedan ser detectadas en un ELISA a base de anti-IgE. Por estas razones, muchos dermatólogos veterinarios prefieren la prueba cutánea, a pesar de sus inconvenientes.

TRATAMIENTO DE LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I

En términos prácticos, hasta la fecha, el tratamiento más satisfactorio de la enfermedad alérgica es evitar la exposición al alérgeno. Sin embargo, con excepción de las alergias alimentarias, es difícil o imposible evitar esa exposición. Se han empleado otros tratamientos, como la desensibilización (v. más adelante) que tiene la capacidad de inducir una remisión estable y duradera, pero este tipo de inmunoterapia no es un sustituto de la eliminación del alérgeno. Las principales indicaciones para el tratamiento con fármacos incluyen el alivio temporal de corta duración, mientras se espera empezar con la inmunoterapia o la aparición de su efecto. Los fármacos pueden ser útiles para el alivio de las recurrencias transitorias o en los animales en los que no es posible la inmunoterapia. Se encuentran disponibles muchos fármacos diferentes para tratar la hipersensibilidad de tipo I, aunque los veterinarios tienden a usar solo unos pocos de ellos. Los corticosteroides son los que se emplean con más frecuencia para disminuir la irritación y la inflamación asociadas con la respuesta alérgica aguda. Estos fármacos pueden suprimir todos los aspectos de la inflamación porque inhiben la actividad del factor nuclear kappa-B, bloqueando así la producción de prostaglandinas y leucotrienos (v. cap. 36). Los corticosteroides tienen un efecto paliativo considerable en las hipersensibilidades de tipo I crónicas, pero es importante recordar que pueden tener efectos secundarios graves: pueden ser inmunosupresores y aumentar la susceptibilidad del animal a la infección (v. cap. 36).

Se ha descrito que el uso a largo plazo del fármaco ciclosporina, un potente inmunosupresor, es eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la dermatitis atópica canina, aunque la enfermedad cutánea suele recurrir una vez finalizado el tratamiento.

Los estimulantes β incluyen la adrenalina, la isoprenalina y el salbutamol; los antagonistas α incluyen la metoxamina y fenilefrina. Todos ellos se han empleado mucho en los seres humanos y están disponibles para su

uso en animales. La adrenalina es el fármaco más importante para el tratamiento de la anafilaxia, pues se absorbe rápidamente después de su inyección intramuscular y así puede revertir de forma rápida los signos clínicos del colapso. Otro grupo de fármacos ampliamente empleado en el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I son los inhibidores farmacológicos específicos, que al imitar la estructura de los mediadores activos, bloquean de forma competitiva los receptores específicos. Así, los antihistamínicos H1, como la difenilhidramina, pueden inhibir las actividades de la histamina. Sin embargo, como la histamina es solo uno del gran número de mediadores derivados de los mastocitos, los antihistamínicos tienen una eficacia limitada en controlar las reacciones de hipersensibilidad en los animales.

Tratamiento de desensibilización

En muchos animales, la enfermedad alérgica puede controlarse a través del uso de las «vacunas de alergia» (inoculaciones del alérgeno causal). Estas inoculaciones promueven la producción de IgG más que de IgE, y disminuyen el reclutamiento de células inflamatorias. En los seres humanos, este tipo de inmunoterapia reduce el número de mastocitos y eosinófilos en el pulmón, así como la infiltración de linfocitos T CD4⁺ y de eosinófilos en la piel, induciendo un cambio en la respuesta dominante de linfocitos colaboradores de Th2 hacia Th1 (fig. 25-17). Por ejemplo, el cociente IFN- γ : IL-4 es bajo en perros atópicos, indicando un perfil de citoquinas Th2. Después de la inmunoterapia específica, el cociente aumenta significativamente, ya que se incrementan los niveles de IFN- γ sanguíneos y el equilibrio cambia hacia una respuesta Th1. Este IFN- γ bloquea la estimulación de la síntesis de anticuerpos IgE por la IL-4 de los linfocitos Th2. La modificación en la producción de citoquinas promueve un cambio en la producción de inmunoglobulinas específicas frente al alérgeno, de IgE a IgG. Se cree que es posible que la desensibilización acti-

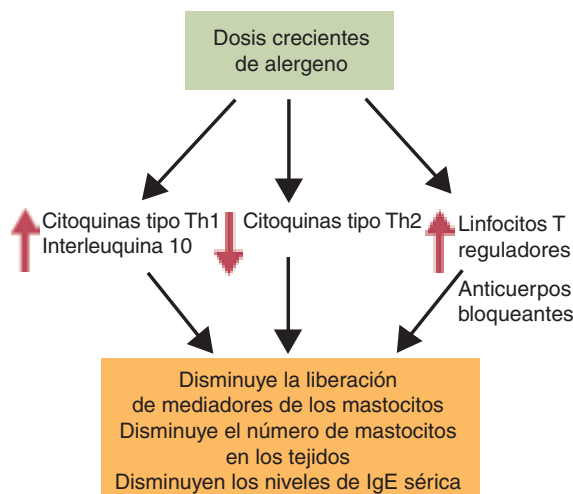


FIGURA 25-17 Principios del tratamiento de desensibilización. Las dosis crecientes de un alérgeno promueven una respuesta Th1 y al mismo tiempo, disminuyen la respuesta Th2 y regulan la producción de anticuerpos.

ve a los linfocitos T CD8⁺ que inducen a las células dendríticas para que produzcan IL-12 e IL-18, que actúan de forma sinérgica en promover las respuestas de tipo Th1. La desensibilización también estimula a los linfocitos T_{reg} para que sinteticen IL-10, inhibiendo así la producción de IgE, la activación de los mastocitos, y la liberación de histamina y leucotrienos.

En el tratamiento de desensibilización o hiposensibilización se administran pequeñas cantidades de soluciones acuosas diluidas del antígeno. Las primeras inyecciones contienen muy poco antígeno, y en el transcurso de varias semanas, la dosis se aumenta de forma gradual. Si la alergia del animal es estacional, el esquema de las inoculaciones debe programarse para concluir inmediatamente antes de la exposición al antígeno. Se ha estimado que hasta el 80% de los perros tienen una respuesta a la desensibilización de buena a excelente, incluyendo la mejoría de los signos clínicos y la reducción en la cantidad de medicación requerida. Los gatos responden todavía mejor. Por otra parte, los caballos con hipersensibilidad a las picaduras de mosca tienen una respuesta débil a este tratamiento (aunque, paradójicamente, pueden mostrar mejoría clínica después de la inmuoestimulación).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Anderson GP, Coyle AJ: Th2 and "Th2-like" cells in allergy and asthma: pharmacological perspectives, *Trends Pharmacol Sci* 15:324-332, 1994.
- Arinobu Y, Iwasaki H, Gurish MF, et al: Developmental checkpoints of the basophil/mast cell lineages in adult murine hematopoiesis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:18105-18110, 2005.
- Bochner BS, Schleimer RP: Mast cells, basophils, and eosinophils: distinct but overlapping pathways for recruitment, *Immunol Rev* 179:9-15, 2001.
- Boehme SA, Lio FM, Sikora L, et al: Cutting Edge: Serotonin is a chemotactic factor for eosinophils and functions additively with eotaxin, *J Immunol* 173:3599-3603, 2004.
- Borish L, Mascali JJ, Rosenwasser LJ: IgE-dependent cytokine production by human peripheral blood mononuclear phagocytes, *J Immunol* 146:63-67, 1991.
- Cara DC, Ebbert KVJ, McCafferty D-M: Mast cell-independent mechanisms of immediate hypersensitivity: a role for platelets, *J Immunol* 172:4964-4971, 2004.
- Chen TA, Halliwell RE, Pemberton AD, Hill PB: Identification of major allergens of *Malassezia pachydermatis* in dogs with atopic dermatitis and *Malassezia* overgrowth, *Vet Dermatol* 13:141-150, 2002.
- Chesney CJ: Food sensitivity in the dog: a quantitative study, *J Small Anim Pract* 43:203-207, 2002.
- Chrusch C, Sharma S, Unruh H, et al: Histamine H3 receptor blockade improves cardiac function in canine anaphylaxis, *Am J Resp Crit Care Med* 160:1142-1149, 1999.
- Conrad DH: FcεRII/CD23: the low affinity receptor for IgE, *Ann Rev Immunol* 8:623-645, 1990.
- Corcoran BM, Foster DJ, Fuentes VL: Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats, *J Small Anim Pract* 36:481-488, 1995.
- Gilbert S, Halliwell REW: The effects of endoparasitism on the immune response to orally administered antigen in cats, *Vet Immunol Immunopathol* 106:113-120, 2005.
- Gröne A: Keratinocytes and cytokines, *Vet Immunol Immunopathol* 88:1-12, 2002.
- Hill PB, Martin RJ: A review of mast cell biology, *Vet Dermatol* 9:145-166, 1998.
- Hill PB, Moriello KA, DeBoer DJ: Concentrations of total serum IgE, IgA, and IgG in atopic and parasitized dogs, *Vet Immunol Immunopathol* 44:105-113, 1995.
- Hillier A, Cole LK, Kwochka KW, McCall C: Late-phase reactions to intradermal testing with *Dermatophagoides farinae* in healthy dogs and dogs with house dust mite-induced atopic dermatitis, *Am J Vet Res* 63:69-73, 2002.
- Ishida R, Masuda K, Kurata K, et al: Lymphocyte blastogenic responses to inciting food allergens in dogs with food hypersensitivity, *J Vet Intern Med* 18:25-30, 2004.
- Jain NC: A brief review of the pathophysiology of eosinophils, *Compend Contin Educ Pract Vet* 16:1212-1218, 1994.
- Kemp SF, Lockey RF: Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms, *J Allergy Clin Immunol* 110:341-348, 2002.
- Ledin A, Bergvall K, Hillbertz NS, et al: Generation of therapeutic antibody responses against IgE in dogs, an animal species with exceptionally high plasma IgE levels, *Vaccine* 24:66-74, 2006.
- Lindén A: Role of interleukin-17 and the neutrophil in asthma, *Int Arch Allergy Appl Immunol* 126:179-184, 2001.
- Martin A, Sierra MP, González JL, Arévalo MA: Identification of allergens responsible for canine cutaneous adverse reactions to lamb, beef and cow's milk, *Vet Dermatol* 15:349-359, 2004.
- Martin LB, Kita H, Leiferman KM, Gleich GJ: Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and cytokines, *Int Arch Allergy Immunol* 109:207-215, 1996.
- McEwen BJ: Eosinophils: a review, *Vet Res Commun* 16:11-44, 1992.
- McGorum BC, Dixon PM, Halliwell REW: Responses of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease to inhalation challenges with mould antigens, *Equine Vet J* 25:261-267, 1993.
- Mueller DL, Noxon JO: Anaphylaxis: pathophysiology and treatment, *Compend Contin Educ Pract Vet* 12:157-171, 1990.
- Noli C, Miolo A: The mast cell in wound healing, *Vet Dermatol* 12:303-313, 2001.
- Ohmori K, Masuda K, Maeda S, et al: IgE reactivity to vaccine components in dogs that developed immediate-type allergic reactions after vaccination, *Vet Immunol Immunopathol* 104:249-256, 2005.
- Olivry T, Steffan J, Fisch R, et al: Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 221:370-377, 2002.
- Padrid P: Feline asthma. Diagnosis and treatment, *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30:1279-1293, 2000.
- Radowicz SN, Power HT: Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis, *Vet Dermatol* 16:81-86, 2005.
- Schiessl B, Zemann B, Hodgkin-Pickart LA, et al: Importance of early allergen contact for the development of a sustained immunoglobulin E response in a dog model, *Int Arch Allergy Immunol* 130:125-134, 2003.
- Shaw SC, Wood JL, Freeman J, et al: Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labradors and Golden Retrievers, *Amer J Vet Res* 65:1014-1020, 2004.
- Shida M, Kadoya M, Park SJ, et al: Allergen-specific immunotherapy induces Th1 shift in dogs with atopic dermatitis, *Vet Immunol Immunopathol* 102:19-31, 2004.
- Strait RT, Morris SC, Smiley K, et al: IL-4 exacerbates anaphylaxis, *J Immunol* 170:3835-3842, 2003.
- Wisselink MA, van Ree R, Willemse T: Evaluation of *Felis domesticus* allergen I as a possible autoallergen in cats with eosinophilic granuloma complex, *Am J Vet Res* 63:338-341, 2002.

ANTÍGENOS ERITROCITARIOS E HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II

GRUPOS SANGUÍNEOS, 347

**TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA Y TRANSFUSIONES
INCOMPATIBLES, 348**

**ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN
NACIDO, 348**

**GRUPOS SANGUÍNEOS, TRANSFUSIÓN DE
SANGRE Y ENFERMEDAD HEMOLÍTICA EN
LOS ANIMALES DOMÉSTICOS, 349**

Caballos, 349

Pruebas serológicas, 351

Bóvidos, 351

Pruebas serológicas, 351

Ovejas, 351

Pruebas serológicas, 352

Cerdos, 352

Pruebas serológicas, 353

Perros, 353

Pruebas serológicas, 353

Gatos, 353

Pruebas serológicas, 354

Seres humanos, 354

Pollos, 354

PRUEBAS DE PATERNIDAD, 354

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO, 354

**REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II
A FÁRMACOS, 355**

**REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II
EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS, 355**

PUNTOS CLAVE

- La hipersensibilidad de tipo II, también denominada hipersensibilidad citotóxica, sucede cuando una respuesta inmune destruye células normales.
- Un ejemplo de hipersensibilidad de tipo II es la destrucción de los eritrocitos transfundidos cuando se administran a un receptor incompatible. La enfermedad se produce por la lisis de los eritrocitos transfundidos mediante los anticuerpos y el complemento.
- Las madres pueden quedar sensibilizadas por sus fetos durante la gestación y producir anticuerpos frente a los eritrocitos fetales. Si estos anticuerpos se ingieren con el calostro pueden causar la destrucción de los eritrocitos del recién nacido, lo que se conoce como la enfermedad hemolítica del recién nacido.
- Algunos fármacos pueden unirse a los eritrocitos y convertirlos en el objetivo de una reacción de hipersensibilidad de tipo II.

Los eritrocitos, al igual que las células nucleadas, tienen moléculas de superficie que pueden actuar como antígenos. Sin embargo, a diferencia de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), los antígenos de superficie de los eritrocitos no están implicados en el procesamiento del antígeno, aunque sí influyen en el rechazo a injertos (los aloinjertos

entre animales con grupos sanguíneos incompatibles se rechazan rápidamente). La mayoría de los antígenos superficiales de los eritrocitos son glucoproteínas o glucolípidos, y son componentes de la membrana celular que cumplen funciones celulares clave. Por ejemplo, los antígenos ABO en seres humanos son proteínas transportadoras de glucosa e iones, mientras que los antígenos de los sistemas M y C de los eritrocitos ovinos están asociados con la bomba de potasio y el transporte de aminoácidos de la membrana, respectivamente.

Si se hace una transfusión de sangre de un animal a otro diferente genéticamente, los antígenos de los eritrocitos del donante estimularán una respuesta de anticuerpos en el receptor. Estos anticuerpos causarán la rápida eliminación de los eritrocitos transfundidos debido a la hemólisis intravascular por la acción del complemento, y la destrucción extravascular a través de la opsonización y eliminación por el sistema mononuclear fagocitario. Este tipo de destrucción celular por los anticuerpos se clasifica como una reacción de hipersensibilidad de tipo II.

GRUPOS SANGUÍNEOS

Los antígenos expresados en la superficie de los eritrocitos se denominan antígenos de grupo sanguíneo o antígenos

nos eritrocitarios (EA). Hay muchos antígenos de grupos sanguíneos diferentes, que varían en su antigenicidad, siendo algunos más potentes y por tanto, de mayor importancia que otros. La expresión de los antígenos de grupo sanguíneo está controlada por genes y se hereda de modo convencional. Así, para cada sistema de grupo sanguíneo hay un número variable de alelos que, a su vez, controlan un número variable de EA (si los alelos de grupo sanguíneo se heredan siempre juntos en grupos de dos o más, se denominan fenogrupos). La complejidad de los sistemas de grupo sanguíneo varía mucho, desde sistemas simples como el sistema L de los bóvidos, que consiste en dos alelos que controlan un único antígeno, hasta el complejo sistema B de los bóvidos. El sistema B contiene varios cientos de alelos o fenogrupos que, junto con los otros grupos sanguíneos de los bóvidos, pueden dar lugar a millones de combinaciones de grupos sanguíneos. Aunque la mayoría de los antígenos de grupo sanguíneo son componentes integrales de la membrana celular, otros son moléculas solubles que se encuentran libres en el suero, la saliva y otros fluidos orgánicos, y que se adsorben pasivamente sobre los eritrocitos. Ejemplos de estos antígenos solubles son los antígenos J de los bóvidos, los antígenos R de las ovejas, los antígenos A de los cerdos y el antígeno eritrocitario canino DEA 7.

Los animales pueden producir anticuerpos frente a los antígenos de grupo sanguíneo extraños, incluso aunque no hayan estado nunca expuestos a eritrocitos extraños. Por ejemplo, los bóvidos J-negativos tienen anticuerpos anti-J en su suero, y los cerdos A-negativos tienen anticuerpos anti-A. Estos anticuerpos «naturales» (o isoanticuerpos) no derivan de un contacto previo con eritrocitos extraños, sino de la exposición a epitopos con reacción cruzada, presentes frecuentemente en la naturaleza (v. cap. 7, fig. 7-8). Así, muchos antígenos de grupo sanguíneo tienen componentes estructurales comunes con plantas, bacterias, protozoos y helmintos. Sin embargo, la presencia de estos anticuerpos naturales no es un fenómeno constante, y no todos los antígenos de grupo sanguíneo se acompañan de la producción de anticuerpos frente a los otros alelos.

TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA Y TRANSFUSIONES INCOMPATIBLES

La sangre se puede transfundir fácilmente de un animal a otro. Si los eritrocitos del donante son idénticos a los del receptor, no se desarrolla respuesta inmune, pero si el receptor posee anticuerpos preexistentes hacia los antígenos de los eritrocitos del donante, los atacarán inmediatamente. Estos anticuerpos preexistentes generalmente son inmunoglobulinas de clase M (IgM), y cuando se unen a los antígenos eritrocitarios pueden causar su aglutinación o hemólisis, o estimular la opsonización y la fagocitosis de las células transferidas. En ausencia de anticuerpos preexistentes los eritrocitos extraños estimularán una respuesta inmune en el receptor, y las células transfundidas circularán hasta que se produzcan los

anticuerpos y se produzca la eliminación inmune. Una segunda transfusión con idénticas células extrañas daría lugar a su inmediata destrucción.

La rápida destrucción de un gran número de eritrocitos extraños puede dar lugar a una enfermedad grave. La gravedad de las reacciones transfusionales varía desde una reacción febril leve hasta la muerte, en función del volumen de sangre transfundida, y la rápida identificación del problema permitiría evitar las consecuencias más graves. Las reacciones más graves suceden cuando se transfunden grandes cantidades de sangre incompatible a un receptor sensibilizado, lo que ocasiona la activación del complemento y la hemólisis de las células transfundidas. La liberación de grandes cantidades de hemoglobina libre da lugar a hemoglobinemia y hemoglobinuria, y el gran número de eritrocitos lisados puede desencadenar la coagulación sanguínea y una coagulación intravascular diseminada. La activación del complemento también da lugar a la producción de anafilotoxinas, desgranulación de mastocitos y la liberación de moléculas vasoactivas y de citoquinas, que provocan un colapso circulatorio con hipotensión, bradicardia y apnea. El animal puede mostrar reacciones de tipo simpático, como sudoración, salivación, lagrimeo, diarrea y vómitos, que puede seguirse de una segunda fase en la cual el animal está hipertenso, con arritmias cardíacas y aumento de las frecuencias cardíacas y respiratoria.

Si se sospecha de esta reacción, se debe interrumpir inmediatamente la transfusión. Es importante mantener el flujo de orina con líquidos y un diurético, ya que la acumulación de hemoglobina en el riñón puede originar destrucción tubular renal. El animal se recupera cuando ha eliminado los eritrocitos exógenos.

Se pueden prevenir las reacciones transfusionales mediante un análisis previo en el receptor para determinar la presencia de anticuerpos frente a los eritrocitos del donante. Esta prueba se denomina reacción cruzada. La sangre del donante se centrifuga y se desecha el suero, los eritrocitos se resuspenden en solución salina y se vuelven a centrifugar, repitiendo este procedimiento de lavado (generalmente tres veces), y finalmente los eritrocitos se resuspenden en solución salina del 2 al 4%. Estos eritrocitos del donante se mezclan con el suero del receptor y se incuban a 37 °C entre 15 y 30 minutos. Si los eritrocitos son lisados o aglutinados por el suero del receptor, no se debe realizar la transfusión con estas células. A veces se observa que el suero del donante puede reaccionar con los eritrocitos del receptor, lo cual no tiene mayor significación clínica, porque los anticuerpos del donante se diluyen con rapidez en el receptor, aunque es preferible no utilizar la sangre que ocasione una reacción de ese tipo.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

Las hembras de los animales pueden sensibilizarse frente a eritrocitos exógenos, no solo en las transfusiones de sangre incompatible empleadas con fines clínicos, sino

también por la fuga de eritrocitos fetales hacia la circulación sanguínea materna a través de la placenta durante la gestación. En las hembras sensibilizadas, estos anticuerpos antieritrocitos se concentran en su calostro, de manera que cuando el animal recién nacido mama, se absorben estos anticuerpos calostrales a través de su pared intestinal y llegan a su circulación. Estos anticuerpos, dirigidos frente a los antígenos de grupo sanguíneo del recién nacido, causan la rápida destrucción de sus eritrocitos, originando la denominada enfermedad hemolítica del recién nacido (HDN) o isoeritrólisis neonatal.

Se deben cumplir cuatro condiciones para que ocurra la HDN: el animal recién nacido debe heredar un antígeno eritrocitario de su padre que no esté presente en su madre; la madre debe estar sensibilizada frente a ese antígeno eritrocitario; la respuesta materna ante ese antígeno debe estimularse repetidamente por una hemorragia transplacentaria o gestaciones repetidas; y finalmente, el neonato tiene que ingerir el calostro que contiene un título alto de anticuerpos frente a sus propios eritrocitos.

GRUPOS SANGUÍNEOS, TRANSFUSIÓN DE SANGRE Y ENFERMEDAD HEMOLÍTICA EN LOS ANIMALES DOMÉSTICOS

Todos los mamíferos poseen antígenos eritrocitarios que pueden interferir en las transfusiones sanguíneas y, en ocasiones, originar la enfermedad hemolítica en los recién nacidos (tabla 26-1). Aunque históricamente se denominaron alfabéticamente según su orden de descubrimiento, hay una tendencia creciente a emplear el prefijo EA (antígeno eritrocitario) para disminuir la confusión con los antígenos del CMH.

Caballos

Los caballos tienen siete sistemas de grupo sanguíneos, reconocidos internacionalmente (EAA, EAC, EAD, EAK, EAP, EAQ y EAU). Algunos, como EAC, EAK y EAU, son

sistemas simples de un factor, dos alelos y dos fenotipos. Por el contrario, el sistema EAD es muy complejo, con al menos 25 alelos identificados hasta la fecha. Su importancia fundamental reside en el hecho de que la HDN en potros es relativamente frecuente (fig. 26-1). En las mulas, en las que las diferencias antigénicas entre la madre y el padre son grandes, aproximadamente entre el 8 y el 10% de los potros pueden afectarse. En las razas Pura Sangre y Standardbred la prevalencia es considerablemente menor, oscilando entre el 0,05 y el 2% de los potros, a pesar de que hasta en el 14% de las gestaciones la yegua y el semental tienen eritrocitos incompatibles.

La HDN puede ocurrir en potros de yeguas que se han sensibilizado previamente por transfusiones sanguíneas o por la administración de vacunas que contienen tejidos

Tabla 26-1 Grupos sanguíneos en los animales domésticos

Especie	Sistema de grupo sanguíneo	Serología
Caballos*	A, C, D, K, P, Q, U	Aglutinación Hemólisis
Bóvidos	A, B, C, F, J [†] , L, M, R [†] , S, Z, T [†]	Hemólisis
Ovejas	A, B, C, D, M, R [†]	Hemólisis Aglutinación (solo D)
Cerdos*	A [†] , B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P	Aglutinación Hemólisis Antiglobulina
Perros	DEA 1.1, 1.2, 3, 4, 5, 6, 7 [†] , 8	Aglutinación Hemólisis
Gatos	AB	Aglutinación Hemólisis

* En estas especies hay una aceptación creciente del convenio de denominar a los antígenos de grupo sanguíneo con el prefijo «EA» (antígeno eritrocitario).

† Sustancias solubles de grupo sanguíneo.

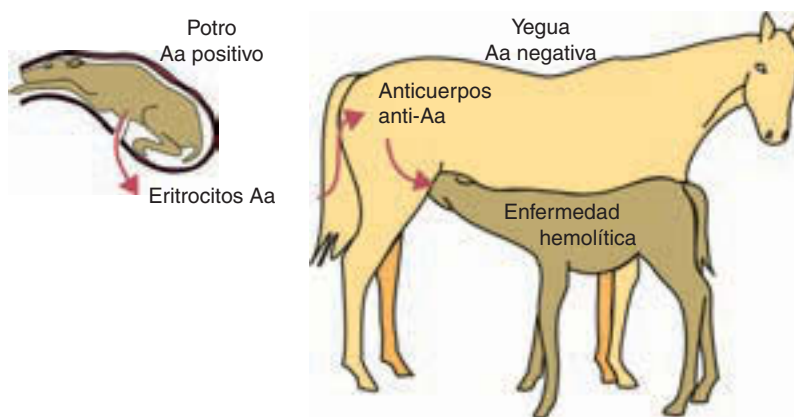


FIGURA 26-1 ■ Patología de la enfermedad hemolítica del recién nacido en potros. En la primera fase, los linfocitos fetales entran en la circulación sanguínea de la madre, sensibilizándola. En la segunda fase, estos anticuerpos se concentran en el calostro y son ingeridos por el potrito al mamar. Estos anticuerpos ingeridos entran en la circulación sanguínea del potro y causan la destrucción de los eritrocitos.

equinos. Sin embargo, lo más frecuente es que las yeguas se sensibilicen por exposición a eritrocitos fetales en gestaciones repetidas. No está claro el mecanismo de esta sensibilización, pero se asume que los eritrocitos fetales tienen acceso a la circulación materna a causa de una hemorragia transplacentaria. Se ha demostrado que las yeguas reaccionan frente a los eritrocitos fetales a partir del día 56 de la gestación. Es probable que la mayor fuga suceda durante el último mes de gestación y durante el parto, como resultado de la rotura de los vasos sanguíneos de la placenta.

Por lo general, la sensibilización materna es mínima después de esta primera gestación, pero si en las sucesivas gestaciones hay exposición a los mismos antígenos eritrocitarios, se estimulará la respuesta materna. Por tanto, la enfermedad hemolítica normalmente es un problema en yeguas que han tenido varios potros. La forma más grave de la enfermedad proviene de la producción de anticuerpos frente al antígeno Aa del sistema EAA. Los anti-Qa (sistema EAQ) causan una enfermedad menos grave de comienzo más lento. En general, el 90% de los casos clínicos se atribuye a la presencia de anticuerpos anti-Aa y anti-Qa, aunque también están implicados otros antígenos menores, como Pa, Ab, Qc, Ua, Dc y Db. Por tanto, es más probable que las yeguas que carecen de Aa y Qa tengan potros afectados. Las yeguas gestantes también pueden producir anticuerpos frente a Ca (sistema EAC), pero que rara vez se asocian con la enfermedad clínica. De hecho, los anticuerpos preexistentes frente a Ca pueden disminuir la sensibilización por el antígeno Aa, pues estos anti-Ca pueden originar la rápida eliminación de cualquier eritrocito fetal que entre en la circulación materna, y así prevenir una futura sensibilización. Un antígeno eritrocitario que se encuentra en burros y mulas, pero no en caballos, causa la enfermedad hemolítica en mulas. Por tanto, las yeguas pueden formar anticuerpos frente a este antígeno del burro con facilidad.

Los anticuerpos producidos por la madre no atraviesan la placenta sino que llegan al potro mediante el calostro, por lo que los potros afectados nacen sanos pero enferman unas horas después de mamar. La gravedad de la enfermedad se determina por la cantidad de anticuerpos absorbidos y por el antígeno sensibilizador. Los primeros signos son la debilidad y la depresión, las membranas mucosas de los potrillos afectados suelen estar pálidas y finalmente muestran una ictericia evidente. Algunos potros enferman entre las 6 y 8 horas y mueren tan rápidamente que no han desarrollado ictericia. Con mayor frecuencia, la enfermedad se presenta con letargia y debilidad entre las 12 y 48 horas de vida, aunque puede retrasarse hasta los 5 días. La ictericia de las membranas mucosas y de la esclerótica es un signo constante en potros que sobreviven al menos 48 horas. La hemoglobinuria, aunque nada frecuente, es patognomónica en los potros recién nacidos. Debido a la anoxia, algunos potros en fases terminales de la enfermedad pueden presentar convulsiones o estado de coma.

La enfermedad hemolítica se diagnostica con facilidad solo por los signos clínicos. El examen hematológico

tiene poca utilidad diagnóstica pero puede ser útil para elegir el tratamiento adecuado. El diagnóstico definitivo requiere demostrar la presencia de las inmunoglobulinas sobre la superficie de los eritrocitos del potro: en caso de anti-Aa o anti-Qa, al añadir el complemento (suero fresco normal de conejo) se produce una rápida hemólisis. Si se prevé una enfermedad hemolítica, se debe analizar el suero de la yegua gestante en busca de anticuerpos mediante una prueba indirecta de aglutinación. Si se usan eritrocitos de caballos con el principal grupo sanguíneo que causa sensibilización, es posible demostrar que el título de anticuerpos aumenta significativamente en el mes anterior al parto, cuando sucede la sensibilización.

Para detectar la presencia de anticuerpos anti-eritrocitos en el calostro se puede utilizar la prueba de aglutinación en potros con ictericia, que consiste en hacer varias diluciones del calostro en solución salina, añadir a cada tubo una gota de la sangre del potro con anticoagulante y centrifugar para que los eritrocitos sedimenten en el fondo. En presencia de anticuerpos, los eritrocitos se adhieren firmemente, y cuando se vacían los tubos, los sedimentos permanecen intactos. Por el contrario, los eritrocitos sin aglutinar se deslizan por la pared del tubo. El calostro concentrado es viscoso y tiende a inducir la formación de un apilamiento o *rouleaux* de eritrocitos similar a la aglutinación; para descartar este efecto, se puede emplear la sangre de la yegua como control negativo. La sangre del potro también debería diluirse en solución salina para asegurar que el potro no ha absorbido ya anticuerpos y que no se obtienen resultados falsos positivos.

Los potros afectados levemente (con un hematocrito [Hto] del 15 al 25% y con un recuento de eritrocitos superior a 4×10^6) continuarán con la lactancia, pero aquellos con un Hto inferior al 10% dejarán de mamar y permanecerán recostados. Una ictericia marcada sugiere la HDN en potros, aunque puede apreciarse una ictericia leve también en casos de septicemia, a pesar de que los potros septicémicos no están anémicos.

El pronóstico de una enfermedad hemolítica sin complicaciones es bueno a condición de que se diagnostique suficientemente pronto y se instituya con rapidez un tratamiento apropiado. El manejo de la HDN incluye la prevención de la posterior absorción de anticuerpos, una nutrición adecuada, oxigenoterapia, tratamiento con líquidos y electrolitos, y mantenimiento del equilibrio ácido-base. El calor, la hidratación adecuada y la terapia antimicrobiana son también cruciales. En los casos agudos es necesaria la transfusión de sangre, indicada por un recuento de eritrocitos por debajo de $3 \times 10^6/\mu\text{l}$ o un Hto inferior al 15%. Los eritrocitos equinos transfundidos tienen una vida media entre 2 y 4 días, así que la transfusión es solo una medida temporal para salvar la vida del potro. Puede ser difícil encontrar sangre compatible debido a la alta prevalencia de Aa y Qa en la población equina normal, y un donante debería ser no solo Aa o Qa negativo sino también carecer de anticuerpos frente a esos antígenos. La exanguinotransfusión, aunque es eficaz, requiere

un donante capaz de proporcionar por los menos 5 l de sangre, así como el empleo de un catéter intravenoso doble y anestesiarse al potrillo. Una técnica mucho más simple, que evita muchas dificultades, es la transfusión de eritrocitos lavados de la madre. Para ello se recogen de 3 a 4 l de sangre en citrato sódico, se centrifugan y se elimina el plasma, se lavan los eritrocitos en solución salina y se transfunden lentamente al potro. Por lo general, la sangre se aplica en dosis divididas a intervalos de 6 horas. Los casos más leves de enfermedad hemolítica pueden requerir solo una lactación cuidadosa.

Si se prevé una enfermedad hemolítica, debido a un título creciente de anticuerpos o al nacimiento previo de un potro hemolítico, puede evitarse impidiendo que el neonato consuma el calostro de la madre y administrándole el calostro de otra yegua. No se debería permitir mamar al potro de su madre durante 24-36 horas; y una vez que se reinicia la lactancia, solo se debería permitir que el potro tomara pequeñas cantidades al principio, observando si aparecen efectos adversos.

Se ha descrito la trombocitopenia neonatal en el potro. Es posible identificar inmunoglobulinas sobre las plaquetas del potro, y estos anticuerpos en el suero de la madre.

Pruebas serológicas

Los grupos sanguíneos equinos se pueden identificar por pruebas de aglutinación, de hemólisis y de antiglobulinas. Cada sistema de grupo sanguíneo tiene un sistema de prueba preferente. El complemento usado en la prueba hemolítica es de conejo, pero debe absorberse antes de su uso para eliminar cualquier anticuerpo antiequino.

Bóvidos

Se han identificado once sistemas de grupo sanguíneo en los bóvidos (A, B, C, F, J, L, M, S, T', Z, y R'), de los cuales, B y J tienen una gran importancia. El sistema de grupo sanguíneo B es uno de los más complejos, ya que se estima que contiene más de 60 alelos diferentes que no se heredan de forma independiente, sino en combinaciones denominadas fenogrupos. Debido a la complejidad del sistema B, es casi imposible obtener sangre completamente idéntica de dos bóvidos no emparentados. De hecho, se ha sugerido que la complejidad del sistema B es tal que existen suficientes combinaciones antigénicas diferentes para proporcionar un carácter único que identifique a cada bóvido del mundo. Por supuesto, tal sistema proporciona un método ideal para la identificación exacta de un individuo, y muchas asociaciones de criadores emplean los grupos sanguíneos para comprobar la identidad de los animales registrados. El sistema C también es complejo, con combinaciones de 10 alelos para formar cerca de 90 fenogrupos.

El antígeno J es un lípido que se encuentra libre en los fluidos corporales y que se adsorbe pasivamente sobre los eritrocitos. Está ausente de los eritrocitos de los terneros recién nacidos, pero lo adquieren en los primeros 6 meses de vida. Los bóvidos J-positivos son de dos tipos:

algunos poseen el antígeno J en elevadas concentraciones, y se puede detectar tanto en sus eritrocitos como en el suero; otros animales tienen bajos niveles del antígeno J en el suero, y solo se detecta con dificultad en los eritrocitos. Es probable que un gen secretor controle la expresión del antígeno J en bóvidos. Los bóvidos J-negativos, que carecen del antígeno J por completo, pueden presentar anticuerpos naturales anti-J, aunque su cantidad muestra una marcada variación estacional, siendo mayor en el verano y el otoño. Debido a la presencia de estos anticuerpos, la transfusión de eritrocitos J-positivos en receptores J-negativos puede originar una reacción transfusional incluso en ausencia de sensibilización previa conocida.

La HDN en terneros es rara, pero puede ser resultado de la vacunación frente a anaplasmosis o babesiosis, pues algunas de estas vacunas contienen eritrocitos de terneros infectados. Por ejemplo, en el caso de las vacunas de *Anaplasma*, la sangre de un gran número de donantes infectados se reúne, se liofiliza y se mezcla con un adyuvante antes de administrarla a los bóvidos. La vacuna frente a la babesiosis consiste en sangre fresca de terneros infectados. Ambas vacunas causan una infección y el desarrollo de inmunidad en los animales receptores, pero también pueden estimular la producción de anticuerpos frente a antígenos del grupo sanguíneo de los sistemas A y F. Si las vacas sensibilizadas por estas vacunas se aparean con toros con los mismos grupos sanguíneos, pueden transmitir anticuerpos calostrales a sus terneros, que podrían entonces desarrollar una enfermedad hemolítica.

Los signos clínicos de la HDN en terneros se relacionan con la cantidad de calostro ingerido. Los terneros suelen estar sanos en el nacimiento pero comienzan a mostrar síntomas de 12 horas a 5 días más tarde. En casos agudos, pueden morir en 24 horas tras iniciar la lactación, con signos de dificultad respiratoria y hemoglobinuria. En la necropsia se observa edema pulmonar grave, esplenomegalia y oscurecimiento de los riñones de los terneros. Los animales con una afectación menos grave desarrollan anemia e ictericia, y pueden morir durante la primera semana de vida. Los eritrocitos de los terneros afectados tienen anticuerpos en su superficie (detectados por una prueba de antiglobulina), y a veces se pueden lisar al añadir complemento, usando como fuente suero fresco normal de conejo. La muerte se produce por una coagulación intravascular diseminada debida a la activación del sistema de coagulación por los restos de los eritrocitos (eritrocitos fantasmas).

Pruebas serológicas

Los grupos sanguíneos bovinos se detectan por pruebas de hemólisis, incubando los eritrocitos lavados con un antisuero específico, y utilizando suero de conejo como fuente de complemento.

Ovejas

Los grupos sanguíneos de las ovejas son parecidos a los de los bóvidos. Actualmente se reconocen seis sistemas

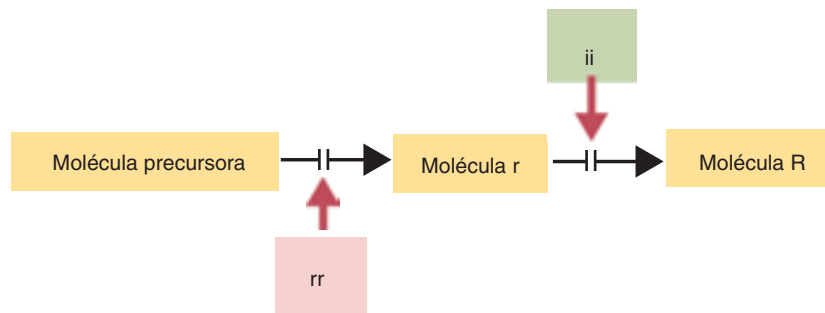


FIGURA 26-2 ■ Regulación de la expresión de los antígenos de grupo sanguíneo R en las ovejas. El gen I controla la expresión del sistema R.

de grupos sanguíneos (A, B, C, D, M y R). El equivalente al B bovino también se llama B y, como el sistema bovino, es relativamente complejo y contiene por lo menos 52 alelos diferentes. Las ovejas también poseen un equivalente al sistema J bovino, denominado el sistema R, en el que se encuentran dos antígenos solubles, R y O, codificados por los alelos R y r. La producción de sustancias R y O está controlada por un gen denominado I y su alelo recesivo i. Si una oveja es homocigota para i, no expresa el antígeno R ni el O. Esta interacción entre los genes I/i y el sistema R/O se conoce como efecto epistático (fig. 26-2). Los antígenos R y O son solubles y se encuentran en el suero de ovejas II o Ii, adsorbidos de forma pasiva sobre los eritrocitos. Se pueden encontrar anticuerpos naturales anti-R en ovejas R-negativas. Las ovejas también se clasifican en dos grupos dependiendo de si sus eritrocitos tienen altas o bajas concentraciones de potasio, lo cual está regulado por el sistema de grupo sanguíneo M, pues el antígeno Mb actúa como un inhibidor del transporte del potasio.

Pruebas serológicas

Los grupos sanguíneos ovinos se detectan por pruebas de hemólisis. La única excepción a esta regla es el sistema D, que se detecta por aglutinación.

Cerdos

Se han identificado 16 sistemas de grupo sanguíneo en cerdos (EAA-EAP), de los cuales el más importante es el sistema EAA, que controla la expresión de dos antígenos, A y O. Su expresión está regulada por un gen llamado A (secretor) con dos alelos, S y s. En animales homocigotos recesivos (ss) este gen puede evitar la producción de las sustancias A y O (fig. 26-3), de manera que la cantidad de estos antígenos unidos a los eritrocitos de estos animales se reduce a un nivel indetectable (cuadro 26-1). A y O, como J en los bóvidos, y R y O en las ovejas, no son verdaderos antígenos de los eritrocitos sino moléculas solubles en el suero que se adsorben pasivamente sobre los eritrocitos después del nacimiento. Los anticuerpos naturales anti-A pueden encontrarse en cerdos A-negativos, y la transfusión de sangre A-positiva en es-

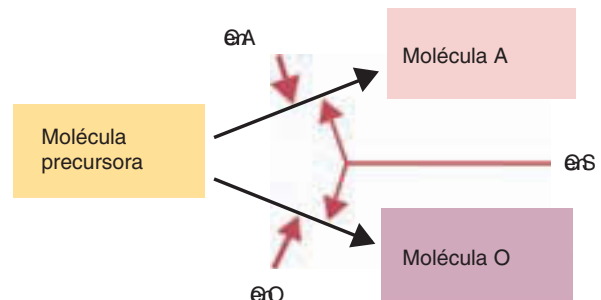


FIGURA 26-3 ■ La producción de sustancias de los grupos sanguíneos A o B en un cerdo requiere la presencia del gen S. Los cerdos que carecen de este gen (animales ss) no producen ninguna de estas dos sustancias de grupo sanguíneo.

Cuadro 26-1

La herencia del sistema de grupo sanguíneo A en cerdos

En los cerdos, la expresión del grupo sanguíneo A está regulada por dos *loci*. El *locus* A contiene dos alelos A y O, de los cuales A es el dominante. El *locus* S también contiene dos alelos, S y su alelo recesivo s. El *locus* S controla la expresión del sistema A, de manera que los grupos sanguíneos A u O solo pueden expresarse si el animal tiene por lo menos un gen S. Por tanto, los posibles genotipos son AA, AO y OO además de SS, Ss y ss.

Éstos pueden combinarse de manera que:

- Los animales que son AASS, AASs, AOSS o AOSs tendrán eritrocitos A.
- Los animales que son OOSS o OOSs tendrán eritrocitos O.
- Los animales que son AA^{ss}, A^{ss}s, u O^{ss}s, no expresarán ni A ni B, y tendrán eritrocitos «nulos».

tos animales puede originar un colapso transitorio y hemoglobinuria.

Antiguamente, la HDN en lechones aparecía debido al uso de una vacuna contra la peste porcina clásica, que contenía una mezcla de sangre de cerdos virémicos inactivada con cristal violeta. La sensibilización de las cer-

das por esta vacuna causaba la aparición ocasional de enfermedad hemolítica en su descendencia, con una predisposición de raza a esta enfermedad, que se observaba con más frecuencia en camadas de cerdas Essex y Wessex. Los lechones afectados no mostraban necesariamente la enfermedad clínica, aunque sus eritrocitos estuvieran sensibilizados por anticuerpos, pero otros lechones mostraban una rápida progresión de la enfermedad, con una evidente palidez de las membranas mucosas que precedía a la muerte, y los animales que sobrevivían más tiempo mostraban hemoglobinuria e ictericia. La gravedad de la reacción no parecía estar directamente relacionada con el título de anticuerpos anti-eritrocitos del suero de los lechones. Desde que se retiraron todas las vacunas vivas de la peste porcina clásica, desaparecieron los problemas asociados a su uso.

También se ha descrito en el cerdo la verdadera HDN, con la intervención de anticuerpos dirigidos frente antígenos del complejo sistema EAE. Además del desarrollo de la anemia hemolítica en los lechones recién nacidos, la presencia de anticuerpos frente antígenos de las plaquetas puede causar trombocitopenia. Esto se ha visto clínicamente como un problema de sangrado en el corte del rabo y una tendencia a presentar equimosis (púrpura neonatal). En los frotis de sangre las plaquetas pueden aparecer agrupadas, y la prueba de antiglobulinas será positiva. La privación de calostro con la intención de evitar que los lechones absorban anticuerpos anti-eritrocitos podría ocasionar que estos neonatos fueran muy susceptibles a las infecciones.

Pruebas serológicas

Los grupos sanguíneos porcinos se detectan por pruebas de aglutinación, hemólisis y de antiglobulina.

Perros

Se reconocen internacionalmente ocho antígenos eritrocitarios caninos (DEA 1.1, 1.2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8), si bien se han descrito otros cinco (en una nomenclatura antigua se denominaban por el sistema alfabético tradicional, A, Tr, B, C, D, F, J, K, L, M, y N). Parece que la mayoría se heredan como dominantes mendelianos simples. Solo los antígenos DEA 1 son lo suficientemente antigénicos para tener importancia clínica, y entre ellos se incluyen los alelos 1.1, 1.2, y 1.3. Cerca del 60% de los perros expresan el antígeno DEA 1. No hay anticuerpos naturales frente a DEA 1.1 y 1.2, y los anticuerpos contra DEA 7 pueden aparecer en el 20 al 50% de los perros DEA 7-negativos. Se encuentran anticuerpos frente a DEA 1.3, 3 y 5 en alrededor del 10% de perros negativos, pero normalmente con un título bajo y sin importancia clínica. Por tanto, se recomienda que los donantes de sangre canina sean negativos para DEA 1.1, 1.2, 3, 5, y 7. Más del 98% de la población canina es DEA 4-positiva, por lo que un donante universal sería un animal negativo para todos los grupos DEA excepto para el DEA 4. A menos que se conozca el tipo de sangre del receptor, solo se debe

usar sangre de donante universal y realizar una prueba de reacción cruzada en todos los receptores, incluso si se emplea sangre universal. En la práctica, el tipo sanguíneo canino más importante es el DEA 1.1. Entre el 33 y el 45% de la población canina es DEA 1.1-positiva y, en general, se pueden considerar como receptores universales. Los perros que son DEA 1.1-negativos también se pueden considerar como donantes universales. La sangre DEA 1.1-positiva no debe transfundirse nunca a un perro DEA 1.1-negativo ya que si se hace, el receptor quedaría sensibilizado a la sangre DEA 1.1 y produciría altos títulos de anticuerpos, y una transfusión posterior de sangre positiva en un animal así podría ocasionar una reacción grave. De forma similar, si una perra negativa se sensibiliza por una transfusión incompatible y se aparea con un perro positivo, puede aparecer la enfermedad hemolítica en sus cachorros. La HDN natural en perros es extremadamente rara, y ocurre cuando a una perra DEA-1.1-negativa se le transfunde sangre DEA 1.1-positiva y posteriormente se cruza con un macho DEA-1.1 positivo. Los cachorros desarrollan anemia hemolítica de 3 a 10 días después.

El sistema DEA 7 (sistema Tr) es un antígeno soluble antigénicamente relacionado con los sistemas A humano, J bovino, R ovino y A porcino. Dos antígenos pertenecen a este sistema, Tr y O. Su expresión está controlada por un gen secretor epistático.

Se ha identificado un antígeno de grupo sanguíneo denominado Dal en función de los anticuerpos producidos en perros dálmatas después de una transfusión sanguínea. Se supone que algunos dálmatas carecen de este antígeno que está presente en otras razas caninas.

Pruebas serológicas

Para la detección de los grupos sanguíneos caninos se han utilizado la aglutinación a 4 °C y pruebas de hemólisis y de antiglobulinas. Como fuente de complemento se emplea suero fresco de perro o de conejo.

Gatos

En los gatos solo se ha descrito un sistema principal de grupo sanguíneo, denominado AB. Los antígenos AB son glucolípidos. Los gatos pueden ser A, B o AB. A es completamente dominante sobre B, y alrededor del 75 al 95% de los gatos son A positivos, del 5 al 25% son B positivos, y menos de un 1% son AB. Sin embargo, la distribución varía según los países y entre las distintas razas puras de gatos. Así, en los Estados Unidos más del 99% de los gatos domésticos de pelo corto y largo es del tipo A, mientras solo un 40% de las razas británicas de pelo corto son del tipo A. Se han descrito reacciones transfusionales graves en gatos del grupo B tras recibir cantidades muy pequeñas de sangre de grupo A, ya que el 95% de los gatos B tienen IgM anti-A (curiosamente, solo el 35% de los gatos A tienen anticuerpos anti-B, de las clases IgG e IgM, y en un título mucho más bajo). Si se transfunde sangre completamente compatible a un gato, la semi-

vida de los eritrocitos es aproximadamente de 4 a 5 semanas. Sin embargo, si se transfunde sangre de grupo B a gatos del grupo A, su semivida es de solo unos días, y si la sangre de grupo A se transfunde a un gato del grupo B, su semivida es de poco más de una hora. Esta destrucción tan rápida origina reacciones clínicas muy graves: así, un gato de grupo B que reciba una cantidad tan pequeña como 1 ml de sangre de grupo A entrará en unos pocos minutos en choque, con hipotensión, apnea y bloqueo auriculoventricular. Por tanto, en esta especie es esencial realizar la prueba cruzada.

Ocasionalmente, pueden aparecer reacciones transfusionales hemolíticas entre gatos compatibles de grupo AB, que parecen ser debidas a la presencia de anticuerpos naturales frente un antígeno de grupo sanguíneo denominado Mik, y del que no se conoce su modo de herencia.

Se ha descrito la HDN en gatos de raza Persa y relacionadas (Himalaya), pero es muy rara. Ocurre en gatitos de gatas de grupo B cruzadas con gatos del grupo A, de manera que las gatas generarán posteriormente altos títulos de anticuerpos anti-A. Aunque los gatitos nacen sanos, desarrollan una anemia grave debido a la hemólisis intravascular, muestran depresión y posiblemente hemoglobinuria, y en la necropsia se observa esplenomegalia e ictericia. En el suero de las madres se pueden detectar anticuerpos frente a los eritrocitos del padre y de la cría.

Pruebas serológicas

Para la detección de los grupos sanguíneos felinos se han utilizado la aglutinación y pruebas de hemólisis.

Seres humanos

En los seres humanos la HDN se debe casi completamente a la inmunización de la madre frente a antígenos de sistema Rhesus (Rh) (ahora clasificados como CD240). Este trastorno tiene, o debería tener, solo interés histórico ya que hay disponible una técnica muy simple pero eficaz para evitarlo, que se basa en prevenir que una madre Rh-negativa reaccione frente a los eritrocitos fetales Rh-positivos que escapan desde la placenta y entran en su circulación sanguínea durante el parto: consiste en la administración a la madre en riesgo de una inmunoglobulina anti-Rh potente (obtenida de voluntarios masculinos) poco después del parto. Ésta actúa inhibiendo específicamente la respuesta de linfocitos B a ese antígeno (v. cap. 17), previniendo la sensibilización materna, la producción de anticuerpos y la enfermedad hemolítica. No es necesario el empleo de un sistema similar en los mamíferos domésticos porque la privación del calostro es suficiente para prevenir la enfermedad.

Pollos

Los pollos tienen al menos 12 sistemas de grupo sanguíneo diferentes con múltiples alelos. El sistema B de eritrocitos es también el sistema mayor de histocompatibi-

lidad en los pollos. Se puede producir de forma artificial una enfermedad hemolítica en los embriones de pollo si se vacuna a las gallinas con eritrocitos de gallo.

PRUEBAS DE PATERNIDAD

En determinadas circunstancias es necesario confirmar la genealogía de un animal, que se puede hacer examinando los antígenos de grupo sanguíneo del animal y los de sus supuestos padres (tabla 26-2). El método se basa en el principio de que, como los antígenos de grupo sanguíneo son hereditarios, deben estar presentes en los eritrocitos de uno o de ambos padres. Si un antígeno de grupo sanguíneo está presente en el animal que se estudia, pero no en ninguno de los supuestos padres, debe reasignarse la paternidad del animal. De forma similar, si un padre es homocigoto para un antígeno de grupo sanguíneo, éste debe aparecer en la descendencia. Sin embargo, es necesario señalar que los procedimientos de tipificación sanguínea solo pueden excluir, pero nunca probar, la paternidad.

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

El síndrome hemofagocítico es un trastorno proliferativo benigno de los macrófagos activados que se asocia con múltiples citopenias en la sangre. Estas citopenias son resultado de la hemofagocitosis, y probablemente reflejan la excesiva actividad fagocítica de los macrófagos. El síndrome se ha descrito en seres humanos, perros y gatos. En los seres humanos puede ser tanto hereditario como adquirido. En perros, el síndrome se ha descrito como secundario a enfermedades infecciosas, neoplásicas o inmuno-mediadas. Los criterios diagnósticos incluyen la presencia de pancitopenia o bicitopenia y la presencia de más de un

Tabla 26-2 Utilización de los grupos sanguíneos para asignar la paternidad

	Grupo sanguíneo				
	1.1	1.2	6	7	8
¿Padre 1?	+	+	-	+	-
¿Padre 2?	+	+	-	-	+
Madre	-	-	+	+	-
Cachorro 1	+	+	-	-	-
2	+	+	-	+	-
3	-	-	-	+	+*
4	-	-	+	+	-

Por cortesía del Dr. Colling.

* Este cachorro posee DEA 8, que no puede provenir del padre 1 o de su madre. El padre 1 no puede haber procreado esta camada.

2% de los macrófagos hemofagocíticos en un aspirado de médula ósea. La mayoría de los perros tienen una enfermedad subyacente, de manera que alrededor de un tercio de casos caninos se asocian con enfermedades inmuno-mediadas, como el lupus o la trombocitopenia inmune. Estos animales con frecuencia están anémicos, neutropénicos y trombocitopénicos, y se puede suponer que los autoanticuerpos opsonizan las células inmunes dando lugar a su fagocitosis. Otros perros afectados sufren enfermedades infecciosas, como piometra, pleuritis, ehrlichiosis, blastomycosis o enfermedad de Lyme. En algunos casos, los perros se recuperan una vez que se trata la infección subyacente. La enfermedad también se asocia con algunas enfermedades neoplásicas, como el linfoma maligno o el síndrome mielodisplásico.

Los casos de síndrome hemofagocigótico canino ocurren también en ausencia de una enfermedad asociada evidente. Los perros afectados están anémicos, neutropénicos, trombocitopénicos, con fiebre, anoréxicos y letárgicos. En los seres humanos el síndrome se origina por una deficiencia en células NK o por una excesiva activación de los macrófagos que da lugar a una producción excesiva de citoquinas Th1.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II A FÁRMACOS

Los eritrocitos pueden ser destruidos por tres mecanismos en las reacciones de hipersensibilidad a fármacos. Primero, el fármaco y los anticuerpos pueden combinarse directamente y activar el complemento, y los eritrocitos serán destruidos por un «efecto espectador», ya que los componentes del complemento se unen a las células cercanas.

Segundo, algunos fármacos pueden unirse firmemente a las células, en especial a las de la sangre. Por ejemplo, la penicilina, la quinina, la L-dopa, el ácido aminosalicílico, y la fenacetina se pueden adsorber en la superficie de los eritrocitos, por lo que estas células resultan modificadas y pueden ser reconocidas como extrañas y eliminadas por la respuesta inmune, causando una anemia hemolítica. La anemia hemolítica inducida por la penicilina es relativamente frecuente en caballos, y se puede sospechar de esta enfermedad si se han aplicado tratamientos recientes con penicilina, mejorando los animales al suspender su uso. En estos animales también es posible detectar anticuerpos frente a la penicilina o a los eritrocitos recubiertos con ella. Las sulfonamidas, la fenilbutazona, la aminopirina, la fenotiazina y posiblemente el cloranfenicol, pueden causar agranulocitosis por su unión a los granulocitos, y la fenilbutazona, la quinina, el cloranfenicol y las sulfamidas pueden provocar trombocitopenia. Si las células de los animales que experimentan estas reacciones se examinan mediante una prueba de antiglobulina directa, se pueden demostrar los anticuerpos sobre su superficie. Si se hace una elución de estos anticuerpos, se observa que no están dirigidos frente a las células sanguíneas sino frente al fármaco.

Tercero, los fármacos como las cefalosporinas pueden modificar las membranas de los eritrocitos, de tal forma que se adsorben pasivamente anticuerpos, siendo eliminados por las células fagocíticas.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Al igual que los fármacos pueden adsorberse en los eritrocitos, volviéndolos extraños inmunológicamente, también lo pueden hacer los antígenos bacterianos, como los lipopolisacáridos, virus como el de la anemia infecciosa equina y el de la enfermedad aleutiana, rickettsias como *Anaplasma* y protozoos como los tripanosomas y *Babesia*. Estos eritrocitos alterados son reconocidos como extraños y son lisados por los anticuerpos y el complemento, o fagocitados por los fagocitos mononucleares. En todas estas infecciones es característico el desarrollo de una anemia clínicamente grave.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Auer L, Bell K, Coates S: Blood transfusion reactions in the cat, *J Am Vet Med Assoc* 180:729-730, 1982.
- Bailey E: Prevalence of anti-red blood cell antibodies in the serum and colostrum of mares and its relationship to neonatal isoerythrolysis, *Am J Vet Res* 43:1917-1921, 1982.
- Becht JL: Neonatal isoerythrolysis in the foal, I, background, blood group antigens and pathogenesis, *Compend Contin Educ Pract Vet* 5:591-596, 1983.
- Bell K: The blood groups of domestic mammals. In Agar NS, Board PG, editors: *Red blood cells of domestic mammals*, Amsterdam, 1983, Elsevier.
- Blue JT, Dinsmore RP, Anderson KL: Immune-mediated hemolytic anemia induced by penicillin in horses, *Cornell Vet* 77:263-276, 1987.
- Bücheler J, Giger U: Alloantibodies against A and B blood types in cats, *Vet Immunol Immunopathol* 38:283-295, 1993.
- Buechner-Maxwell V, Scott MA, Godber L, Kristensen A: Neonatal alloimmune thrombocytopenia in a quarter horse foal, *J Vet Intern Med* 11:304-308, 1997.
- Colling DT, Saison R: Canine blood groups. 1. Description of new erythrocyte specificities, *Anim Blood Groups Biochem Genet* 11:1-12, 1980.
- Dimmock CK, Webster WR, Shiels IA, Edwards CL: Isoimmune thrombocytopenic purpura in piglets, *Aust Vet J* 59:157-159, 1982.
- Harrell K, Parrow J, Kristensen A: Canine transfusion reactions, *Compend Contin Educ Pract Vet* 19:181-201, 1997.
- Jonsson NN, Pullen C, Watson ADJ: Neonatal isoerythrolysis in Himalayan kittens, *Aust Vet J* 67:416-417, 1990.
- McClure JJ, Koch C, Traub-Dargatz J: Characterization of a red cell antigen in donkeys and mules associated with neonatal isoerythrolysis, *Anim Genet* 25:119-120, 1994.
- McConnico RS, Roberts MC, Tompkins M: Penicillin-induced immune-mediated hemolytic anemia in a horse, *J Am Vet Med Assoc* 201:1402-1403, 1992.
- Norsworthy GD: Clinical aspects of feline blood transfusions, *Compend Contin Educ Pract Vet* 14:469-475, 1992.

- Symons M, Bell K: The occurrence of feline A blood group antigens on lymphocytes, *Anim Blood Groups Biochem Genet* 16:77-84, 1985.
- Symons M, Bell K: Canine blood groups: description of 20 specificities, *Anim Genet* 23:509-515, 1992.
- Wagner R, Oulevey J, Thiele OW: The transfer of bovine J blood group activity to erythrocytes: evidence of a transferable and of a non-transferable J in serum, *Anim Blood Groups Biochem Genet* 15: 223-225, 1984.
- Whiting JL, David JB: Neonatal isoerythrolysis, *Compend Contin Educ Pract Vet* 22:968-976, 2000.
- Yamamoto F, Clausen H, White T, et al: Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system, *Nature* 345:229-233, 1990.

INMUNOCOMPLEJOS E HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III, 357

REACCIONES LOCALIZADAS DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III, 358

- Ojo azul, 359
- Neumonía por hipersensibilidad, 359
- Hipersensibilidad estafilocócica, 361

REACCIONES GENERALIZADAS DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III, 361

- Enfermedad del suero, 361
- Glomerulonefritis, 361
 - Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I, 362*
 - Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II, 363*
 - Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo III, 364*

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA GLOMERULONEFRITIS, 364

- Nefropatía por IgA, 365
- Glomerulopatía porcina, 366
- Síndrome de dermatitis y nefropatía porcinas, 366
- Dirofilariasis, 366
- Glomerulopatía de la raza Finnish-Landrace, 366
- Glomerulopatía canina, 366

OTRAS LESIONES MEDIADAS POR INMUNOCOMPLEJOS, 367

- Púrpura hemorrágica, 367
- Hipersensibilidad alimentaria, 367
- Poliartritis, 367
- Hipersensibilidades a fármacos, 368

PUNTOS CLAVE

- La unión de los antígenos a sus anticuerpos específicos da lugar a la formación de inmunocomplejos, que pueden causar una inflamación grave cuando se depositan en grandes cantidades en los tejidos. Este tipo de inflamación se clasifica como hipersensibilidad de tipo III.
- El depósito local de los inmunocomplejos en los pulmones tras la inhalación de polvo antigénico causa neumonía por hipersensibilidad.
- Los inmunocomplejos que se forman en la circulación sanguínea se depositan en el glomérulo del riñón y originan glomerulonefritis membranoproliferativa.
- La hipersensibilidad de tipo III es una característica de muchas enfermedades víricas, en especial si el virus no es neutralizado por los anticuerpos, generándose grandes cantidades de inmunocomplejos.

La inflamación aguda puede iniciarse por la presencia de inmunocomplejos en los tejidos. Los inmunocomplejos, formados por la combinación de anticuerpos y antígenos, activan el complemento. Cuando

estos inmunocomplejos se depositan en los tejidos, el complemento activado genera péptidos quimiotácticos que atraen a los neutrófilos, que se acumulan y liberan oxidantes y enzimas, causando inflamación y la destrucción del tejido. Las lesiones originadas de esta forma se clasifican como reacciones de hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos o de tipo III.

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III

La gravedad e importancia de las reacciones de hipersensibilidad de tipo III depende, como cabría esperar, de la cantidad y del lugar de depósito de los inmunocomplejos. Se conocen dos formas principales de reacción: una forma incluye las reacciones locales que suceden cuando los inmunocomplejos se forman en los tejidos, y la segunda se produce cuando se forman grandes cantidades de inmunocomplejos en la circulación sanguínea. Esto puede suceder, por ejemplo, cuando se administra un antígeno por vía intravenosa a un receptor inmune. Los inmunocomplejos que se forman se depositan en el

glomérulo del riñón, siendo característico de este tipo de hipersensibilidad el desarrollo de lesiones glomerulares (glomerulonefritis). Si los complejos se unen a las células sanguíneas pueden ocasionar anemia, leucopenia o trombocitopenia. Los complejos también se pueden depositar en las paredes de los vasos sanguíneos dando lugar a vasculitis, o en las articulaciones, causando artritis.

Parece razonable afirmar que la combinación de un antígeno con un anticuerpo siempre produce inmunocomplejos. Sin embargo, la aparición de reacciones de hipersensibilidad de tipo III de importancia clínica se produce por la formación de cantidades excesivas de estos inmunocomplejos. Por ejemplo, se necesitan varios gramos de un antígeno para sensibilizar a un animal, como un conejo, con el fin de producir reacciones de hipersensibilidad de tipo III. Es probable que se desarrollen con cierta frecuencia lesiones de menor importancia mediadas por inmunocomplejos tras una respuesta inmune a muchos antígenos, sin causar alteraciones de importancia clínica.

REACCIONES LOCALIZADAS DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III

Si se inocula un antígeno por vía subcutánea en un animal que ya tiene anticuerpos precipitantes en su circulación sanguínea, a las pocas horas se desarrolla una inflamación aguda en el sitio de inoculación, denominada reacción de Arthus, por el científico que la describió por primera vez. Empieza como una tumefacción roja y edematosa, seguida por hemorragia y trombosis, y si la reacción es grave, acaba con la destrucción local del tejido.

Los primeros cambios histológicos que se observan después de la inoculación del antígeno son la adherencia de neutrófilos al endotelio vascular y su posterior migración a los tejidos. Entre 6 y 8 horas después, cuando la reacción ha alcanzado su máxima intensidad, el sitio de inoculación se encuentra densamente infiltrado con gran cantidad de estas células (fig. 27-1). Según progresa la reacción, la destrucción de las paredes de los vasos sanguíneos da lugar a hemorragia y edema, agregación plaquetaria y trombosis. A las 8 horas aparecen las células mononucleares en la reacción, y a las 24 horas o más tarde, dependiendo de la cantidad de antígeno inoculada, se convierten en el tipo celular predominante. Los eosinófilos no tienen un papel importante en este tipo de hipersensibilidad.

Puede seguirse el destino del antígeno inoculado usando una prueba de fluorescencia directa. El antígeno primero se difunde desde el sitio de inoculación a través de los líquidos tisulares, y cuando encuentra los pequeños vasos sanguíneos, difunde a su interior, donde entra en contacto con los anticuerpos circulantes. Siempre que los anticuerpos implicados sean tanto precipitantes como activadores del complemento (por tanto, en general son inmunoglobulinas G [IgG]), los inmunocomplejos

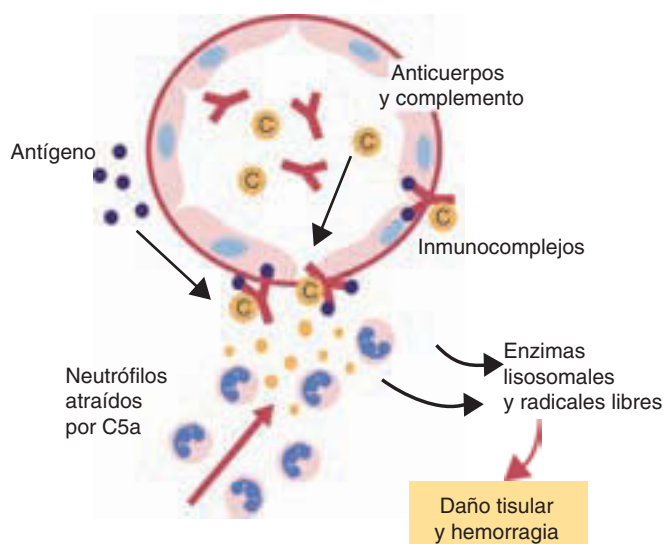
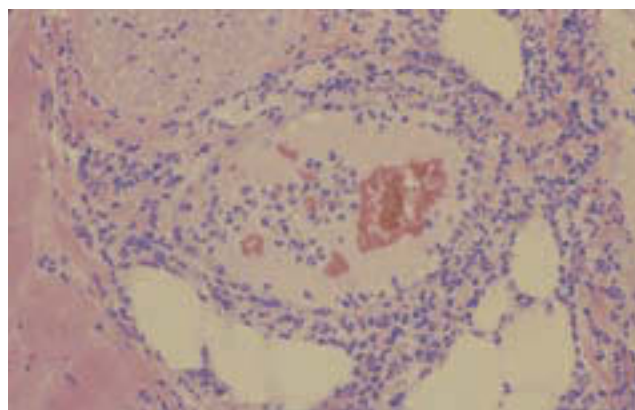


FIGURA 27-1 ■ Mecanismo de la reacción de Arthus, así como un corte histológico de una reacción de Arthus en la piel de un gato 6 horas después de la inoculación intradérmica de eritrocitos de pollo. (Por cortesía del Dr. A. Kier.)

que se forman se depositan entre las células endoteliales y por debajo de ellas.

Los inmunocomplejos actúan sobre dos tipos de células principales: mastocitos y neutrófilos, aunque la participación relativa de cada una de ellas varía entre los diferentes tejidos.

Los inmunocomplejos formados en los tejidos deben eliminarse, lo que se realiza mediante la unión a los receptores Fc y del complemento en las células. El receptor Fc más extendido es Fc γ R1a en las células centinela. Los inmunocomplejos se unen a estos receptores en los macrófagos, estimulando la producción de óxido nítrico, leucotrienos, prostaglandinas, citocinas y quimiocinas. También se unen a los mastocitos a través de Fc γ R1b, estimulando a estas células para que liberen sus moléculas vasoactivas. Entre estas moléculas están factores quimiotácticos para neutrófilos y proteasas que activan el complemento, citocinas, cininas y mediadores lipídicos. Todos estos mediadores promueven la inflamación por su acción sobre el endotelio vascular, estimulando la adherencia y migración de los neutrófilos.

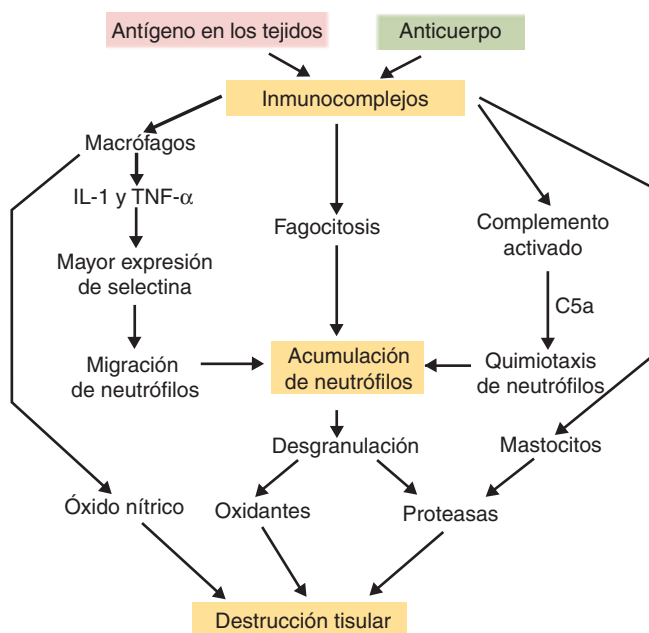


FIGURA 27-2 ■ Algunos de los mecanismos implicados en la patología de la reacción de Arthus.

Los inmunocomplejos activan el complemento, con la consecuente generación del péptido quimiotáctico C5a (fig. 27-2). Los neutrófilos, atraídos por C5a, así como por los factores quimiotácticos derivados de los mastocitos, migran desde los vasos sanguíneos, se adhieren a los inmunocomplejos y los fagocitan rápidamente, eliminando finalmente los inmunocomplejos. Sin embargo, durante este proceso se liberan proteasas y oxidantes en los tejidos, pues cuando los neutrófilos tratan de fagocitar los inmunocomplejos unidos a estructuras, como una membrana basal, secretan el contenido de sus gránulos directamente en los tejidos circundantes. Las proteasas de los neutrófilos rompen las fibras de colágeno y destruyen las sustancias fundamentales de las membranas basales y el tejido elástico. Por lo general, los tejidos contienen antiproteasas que inhiben las enzimas de los neutrófilos. Sin embargo, los neutrófilos pueden alterar estos inhibidores mediante la secreción de OCl^- , que los destruye, continuando la destrucción del tejido.

Aunque se asume desde hace mucho tiempo que las moléculas de inmunoglobulinas por sí mismas no dañan al antígeno, se ha demostrado recientemente que pueden eliminar a los microorganismos y causar daño tisular. Cuando están provistas de oxígeno singlete procedente de los neutrófilos fagocíticos, los anticuerpos catalizan la producción de oxidantes, incluido el ozono, que no solo destruye a las bacterias sino también los tejidos cercanos. Las biopsias de la reacción de Arthus contienen cantidades detectables de ozono.

Las proteasas de los neutrófilos también actúan sobre C5 originando C5a, que estimula la desgranulación de estas células y la liberación de enzimas, lo que promueve una mayor acumulación y desgranulación de neu-

trofílos. Otras enzimas liberadas por los neutrófilos inducen la desgranulación de los mastocitos y la generación de cininas. Como consecuencia de todo esto, la inflamación y destrucción de los tejidos (en especial de las paredes de los vasos sanguíneos) da lugar al desarrollo de edema, vaculitis y hemorragia, característico de la reacción de Arthus.

Aunque la clásica reacción de Arthus directa se produce por la administración local de un antígeno a un animal hiperinmunizado, cualquier procedimiento que ocasione el depósito de inmunocomplejos en los tejidos estimulará una respuesta similar. Por tanto, se puede producir una reacción de Arthus invertida si se administran anticuerpos por vía intradérmica a un animal con altos niveles de antígeno circulante. Cuando se inoculan inmunocomplejos preformados, en especial si éstos tienen un exceso moderado de antígeno, provocarán una reacción similar, aunque hay menor implicación de las paredes de los vasos sanguíneos y la reacción es menos grave. Se puede producir una reacción pasiva de Arthus administrando anticuerpos por vía intravenosa a un animal no sensibilizado, seguido de la inoculación intradérmica de un antígeno; y se puede producir una reacción pasiva invertida de Arthus mediante la administración intradérmica de anticuerpos seguida de la inoculación intravenosa del antígeno.

Aunque es raro que en condiciones naturales se produzcan reacciones de hipersensibilidad de un solo tipo, hay algunas enfermedades en los animales domésticos en las que las reacciones de tipo III desempeñan un papel principal. La reacción de Arthus clásica suele producirse en la piel, ya que es el sitio más adecuado para la inoculación del antígeno. Sin embargo, las reacciones de tipo III locales pueden ocurrir en muchos tejidos, dependiendo del sitio preciso de la localización del antígeno.

Ojo azul

El ojo azul es un trastorno que se ha visto en una pequeña proporción de perros que han sido infectados o vacunados con una vacuna viva del adenovirus canino tipo I (v. cap. 23, figs. 23-7 y 23-8). La lesión consiste en una uveítis anterior que produce edema y opacidad de la córnea, la cual está infiltrada por neutrófilos, y se pueden detectar complejos de virus-anticuerpos en la lesión. El ojo azul se desarrolla entre 1 y 3 semanas tras el inicio de la infección, y suele curar de forma espontánea a medida que el virus se elimina.

Neumonía por hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III pueden desarrollarse en los pulmones cuando los animales sensibilizados inhalan un antígeno. Por ejemplo, los bóvidos estabulados durante el invierno normalmente están expuestos al polvo del heno. Generalmente, estas partículas de polvo son relativamente grandes y se depositan en las vías respiratorias superiores, quedan atrapadas en el mucus y se eliminan. Sin embargo, si el heno se alma-

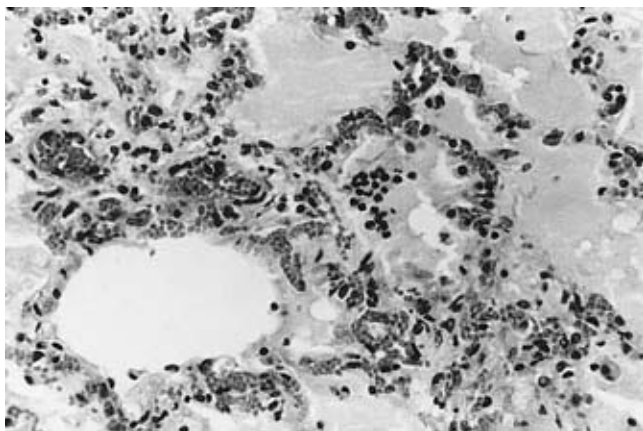


FIGURA 27-3 ■ Corte histológico del pulmón de una vaca que murió repentinamente 24 horas después de ser alimentada con heno mohoso. Los alveolos están llenos de líquido y las paredes alveolares están engrosadas e inflamadas. Es probable que esta alveolitis aguda se deba a una reacción de hipersensibilidad a las esporas de actinomicetos inhaladas. Aumento original $\times 400$. (Por cortesía del Dr. B. N. Wilkie.)

cena cuando está húmedo, el crecimiento de las bacterias y su metabolismo causará un aumento de su temperatura, gracias a lo cual crecerán los actinomicetos termófilos. Uno de los más importantes es *Saccharopolyspora rectivirgula* (*Micropolyspora faeni*), un microorganismo que produce una gran cantidad de esporas muy pequeñas (1 μm de diámetro), que al ser inhaladas pueden penetrar hasta los alvéolos (v. cap. 19, fig. 19-4). Si los bóvidos se alimentan con heno mohoso durante largos períodos, la constante inhalación de *S. rectivirgula* provocará sensibilización y el desarrollo de un título alto de anticuerpos en el suero frente a antígenos de este microorganismo. Finalmente, los antígenos de las esporas inhaladas se encontrarán con los anticuerpos en las paredes alveolares, y los inmunocomplejos resultantes y la activación del complemento ocasionarán neumonía (o neumonitis) basada en una reacción de hipersensibilidad de tipo III.

Las lesiones de esta neumonitis por hipersensibilidad consisten en una alveolitis aguda, junto con vasculitis y exudación de líquidos en los espacios alveolares (fig. 27-3). Los tabiques alveolares pueden estar engrosados, y toda la lesión infiltrada con células inflamatorias. Como muchas de estas células son eosinófilos y linfocitos, es evidente que la reacción no es una reacción pura de tipo III. Sin embargo, el examen por inmunofluorescencia de los pulmones de los bóvidos afectados demuestra el depósito de inmunoglobulinas, complemento y antígenos. Si los animales inhalan bajas cantidades de antígeno durante un período largo, se puede observar bronquiolitis proliferativa y fibrosis. Clínicamente, la neumonitis por hipersensibilidad se presenta como una neumonía que ocurre entre 5 y 10 horas después de la exposición aguda a un heno muy enmohecido. El animal puede tener disnea y desarrollar una tos grave, y en los animales afectados crónicamente, la disnea puede ser continua. El método más eficaz para tratar este trastorno es elimi-

nar la fuente de antígeno, y suele ser beneficiosa la administración de esteroides.

La neumonitis por hipersensibilidad también aparece en granjeros expuestos de forma crónica a esporas de *S. rectivirgula* del heno mohoso, y se denomina pulmón de granjero. Otros muchos síndromes en los seres humanos tienen una patogenia idéntica y normalmente se denominan según la fuente del antígeno que los causa: el pulmón del criador de palomas ocurre después de la exposición al polvo de las heces de estas aves; la enfermedad de los cultivadores de setas se debe a una hipersensibilidad a las esporas inhaladas de los actinomicetos del suelo donde se cultivan las setas; y el pulmón del bibliotecario se produce por la inhalación de polvo de los libros viejos. La enfermedad del heno es una neumonitis por hipersensibilidad que se ha visto en los caballos en Islandia, y es probablemente el equivalente equino del pulmón del granjero.

En caballos se han descrito dos formas de enfermedad crónica respiratoria: la obstrucción recurrente de las vías respiratorias (RAO) se ha visto en caballos viejos, y la enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (IAD), en caballos de cualquier edad. Ambas son dos formas de una bronquiolitis crónica asociada con la exposición al moho y a otros alérgenos presentes en el polvoriento aire del establo. La RAO aparece más evidentemente en caballos que inhalan grandes cantidades de polvo orgánico, e incluye la enfermedad pulmonar obstructiva que se ha visto en los caballos estabulados, y la asociada al pasto en verano. Los caballos con RAO sufren dificultad respiratoria, incluso en reposo, y, los caballos con IAD muestran bajo rendimiento, intolerancia al ejercicio y tos. La enfermedad no se asocia con infecciones evidentes. Los caballos con estos síndromes suelen presentar reacciones cutáneas positivas a la inoculación intradérmica de extractos de actinomicetos y fúngicos (como *Rhizopus nigricans*, *Candida albicans*, *S. rectivirgula* o *Geotrichum deliquescens*), y también suelen responder a la exposición a aerosoles con extractos de estos microorganismos, desarrollando dificultad respiratoria. Los signos clínicos se resuelven al eliminar el heno mohoso y reaparecen con la reexposición. Sin embargo, hay muy poca correlación entre los resultados de las pruebas cutáneas y la gravedad de la enfermedad. Los animales afectados generalmente tienen un gran número de neutrófilos y eosinófilos en los bronquiolos pequeños y altos títulos de anticuerpos frente a la influenza equina en sus secreciones bronquiales, aunque se desconoce la importancia de esto último. Sin embargo, se han encontrado altos niveles de la quimiocina CXCL8 (interlucina-8 [IL-8]) en los lavados bronquioalveolares de los animales afectados. Los caballos afectados pueden reaccionar a la histamina más intensamente de lo normal. El traslado de los caballos clínicamente enfermos a establos con ventilación controlada induce una mejoría en la enfermedad, pero revierte si los caballos vuelven a establos polvorientos. Se ha sugerido que la continua activación prolongada de los macrófagos bronquioalveolares por partículas de polvo y endotoxinas

transportadas en el aire lleva a una excesiva producción de quimiocinas quimiotácticas para los neutrófilos, como CXCL8 y CXCL2. Estos neutrófilos causan un daño pulmonar como resultado de la secreción de proteasas, peroxidasas y oxidantes. La IAD afecta hasta al 30% de los caballos jóvenes durante el entrenamiento, y aunque normalmente se asocia con infecciones bacterianas o víricas, en muchos casos no se puede aislar ningún agente infeccioso. Los animales afectados muestran inflamación de las vías respiratorias asociada con la infiltración de neutrófilos pero, de forma ocasional, pueden incrementarse los eosinófilos y los mastocitos.

Hipersensibilidad estafilocócica

La hipersensibilidad estafilocócica es una dermatitis pruriginosa y pustulosa de los perros. Las pruebas cutáneas con antígenos estafilocócicos sugieren que participan las hipersensibilidades I, III y IV. Los hallazgos histológicos de vasculitis dérmica neutrofílica sugieren que la reacción de tipo III puede predominar en algunos casos.

REACCIONES GENERALIZADAS DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III

Si se administra un antígeno por vía intravenosa a animales con altos niveles de anticuerpos circulantes, se forman inmunocomplejos en la circulación sanguínea. En condiciones normales, estos inmunocomplejos son eliminados por su unión a eritrocitos o plaquetas (fig. 27-4) o, si son muy grandes, por el sistema mononuclear fagocítico. Sin embargo, si los complejos se producen en cantidades excesivas, pueden depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos, en especial de arterias de tamaño medio, y en vasos donde hay una extravasación fisiológica de líquido, como glomérulos, cápsulas sinoviales y el plexo coroidal (fig. 27-5). Un ejemplo excelente de este tipo de hipersensibilidad es la enfermedad del suero.

Enfermedad del suero

Hace muchos años, cuando el uso de antisueros para la inmunización pasiva estaba en sus inicios, se observó que los pacientes humanos que habían recibido una dosis muy alta de suero antitetánico equino desarrollaban una reacción característica alrededor de 10 días más tarde. Esta reacción, denominada enfermedad del suero, consistía en una vasculitis generalizada con eritema, edema y urticaria en la piel, neutropenia, hiperplasia de nódulos linfáticos, tumefacción articular y proteinuria. La reacción generalmente era de duración breve y mejoraba a los pocos días. De forma experimental, se puede producir una reacción similar en conejos mediante la administración por vía intravenosa de una dosis alta de antígeno. El desarrollo de lesiones coincide con la formación de grandes cantidades de inmunocomplejos en la circulación debido a la respuesta inmune a los antígenos circulantes (fig. 27-6). La enfermedad experimental

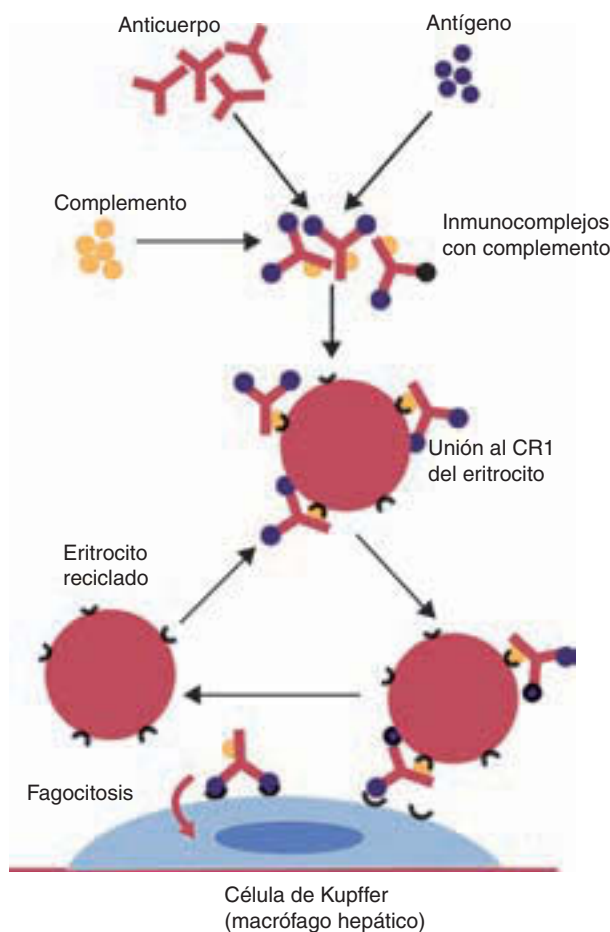


FIGURA 27-4 ■ En los primates, los inmunocomplejos se eliminan por su unión a receptores del complemento de los eritrocitos y se transportan hacia el hígado, donde se transfieren a las células de Kupffer para su fagocitosis. En ausencia de componentes del complemento hay una acumulación importante de inmunocomplejos en los tejidos. En otros mamíferos, los inmunocomplejos se unen a receptores de las plaquetas.

puede ser aguda si está causada por una única inoculación alta de antígeno, o crónica, si son múltiples inoculaciones de pequeñas cantidades. En cualquier caso, los animales desarrollan glomerulonefritis (fig. 27-7) y arteritis.

Glomerulonefritis

Cuando los inmunocomplejos se depositan en el glomérulo causan un engrosamiento de la membrana basal y la estimulación de la proliferación de las células del glomérulo. Cualquiera de las tres poblaciones celulares del glomérulo (células epiteliales, endoteliales y mesangiales) pueden proliferar, por lo que la lesión se denominan glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN). Si los inmunocomplejos se depositan solo en la región mesangial, la proliferación de células mesangiales originará una glomerulonefritis mesangioproliferativa. Las lesiones de la MPGN se clasifican según su histopatología en tres tipos principales (fig. 27-8).

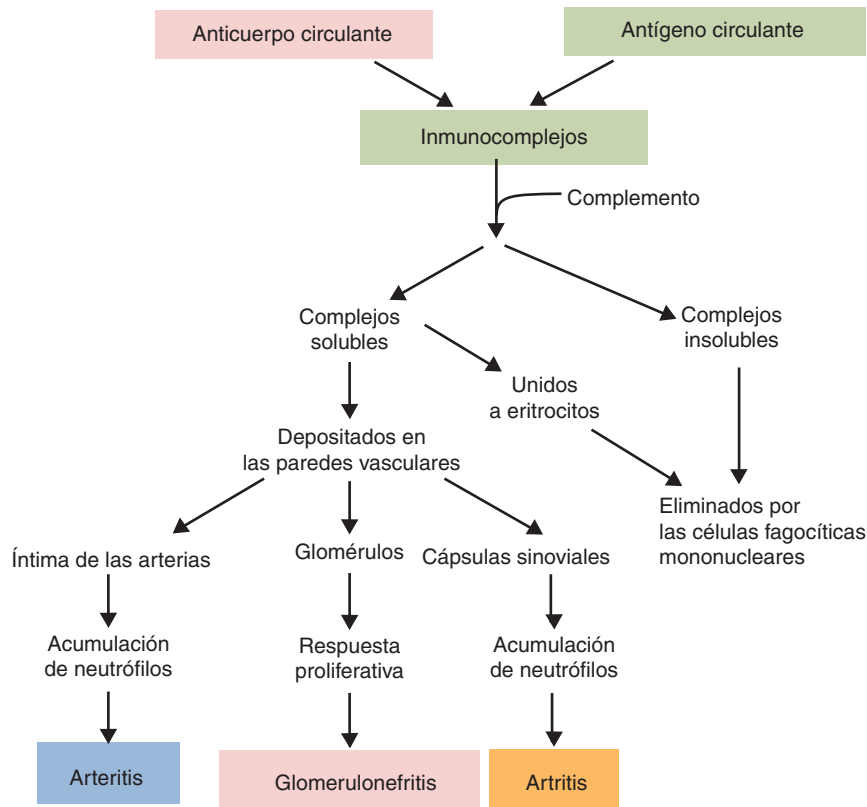


FIGURA 27-5 ■ Mecanismos implicados en la patogenia de la enfermedad del suero aguda.

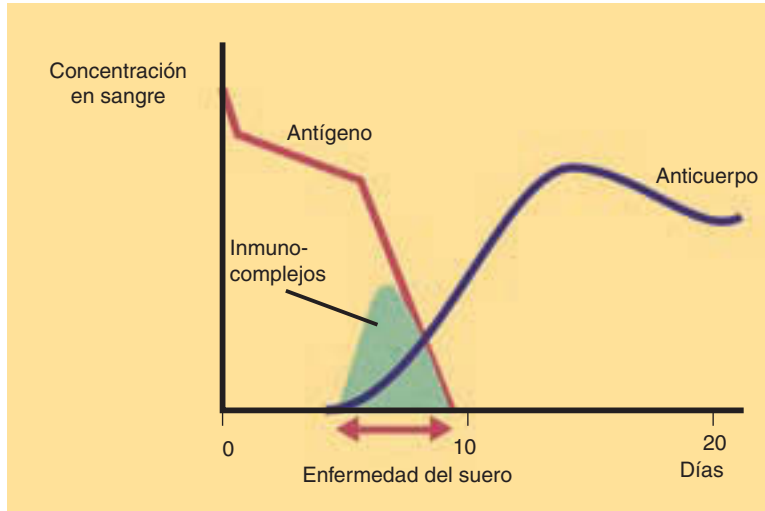


FIGURA 27-6 ■ Evolución cronológica de la enfermedad del suero aguda. La aparición de la enfermedad coincide con la generación de inmunocomplejos en la circulación sanguínea.

Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I

La MPGN de tipo I está causada por el depósito de inmunocomplejos en los vasos glomerulares. Estos complejos suelen penetrar el endotelio vascular pero no en la membrana basal, por lo que quedan atrapados en el lado endotelial, donde estimulan el edema y la proliferación de las células endoteliales (fig. 27-9). Si se inocu-

la a un animal pequeñas dosis repetidas de un antígeno durante mucho tiempo, el daño continuo de las células glomerulares por los inmunocomplejos lleva a la producción del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β). Esta citocina estimula en las células cercanas la producción de fibronectina, colágeno y proteoglicanos, lo que ocasiona un engrosamiento de la membrana basal, formando lo que se conoce como lesión del asa (también denominada glomerulonefritis membranosa).

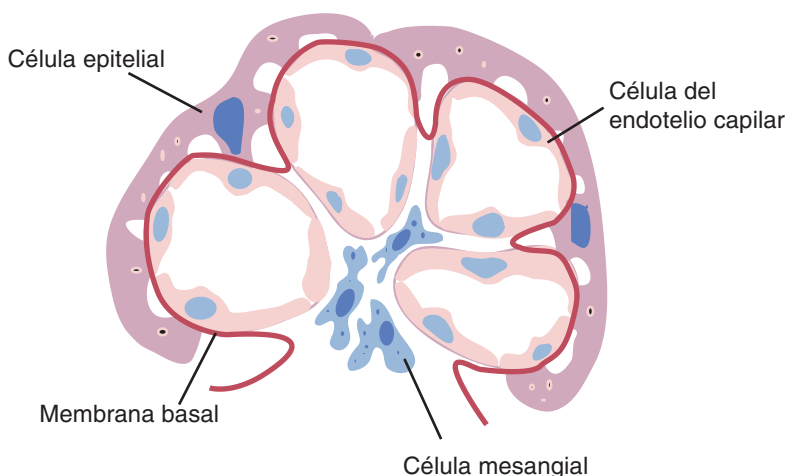


FIGURA 27-7 ■ Estructura de un glomérulo típico. Los inmunocomplejos pueden depositarse en cualquier lado, o dentro, de la membrana basal glomerular.

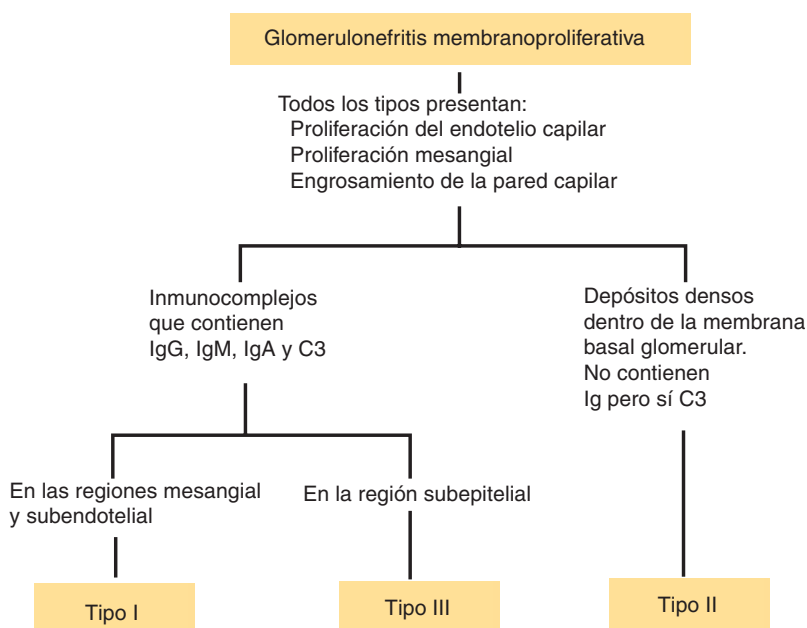


FIGURA 27-8 ■ Clasificación de las diferentes formas de glomerulonefritis membranoproliferativa.

Los inmunocomplejos también pueden depositarse en la región mesangial del glomérulo. Las células mesangiales son células de músculo liso modificadas y, como tales, son capaces de liberar citocinas y prostaglandinas, y captar los inmunocomplejos, respondiendo a éstos proliferando y liberando IL-6 y TGF- β . La IL-6 estimula el crecimiento autocrino de las células mesangiales y el TGF- β estimula la producción de la matriz extracelular. Esta glomerulonefritis mesangioproliferativa finalmente interfiere con el funcionamiento glomerular. Se puede demostrar por inmunofluorescencia que los agregados difusos de inmunocomplejos se depositan en las paredes capilares y en el lado endotelial de la membrana basal del glomérulo (fig. 27-10).

Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II

La MPGN de tipo II (o enfermedad de los depósitos denso) es similar a la enfermedad de tipo I en que hay proliferación endotelial y mesangial. Sin embargo, se caracteriza por la presencia de depósitos densos y homogéneos dentro de la membrana basal glomerular (en la lámina densa) más que en su superficie (v. cap. 5, fig. 5-17). Los depósitos suelen contener C3 pero no inmunoglobulinas. La MPGN de tipo II se produce por una activación descontrolada del complemento, y se ha visto en los cerdos con deficiencias en el factor H (v. cap. 5).

Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo III

La MPGN de tipo III es una variante del tipo I, y difiere de ésta por la presencia de inmunocomplejos tanto en el lado endotelial como epitelial de la membrana basal. Se cree que los inmunocomplejos muy pequeños pene-

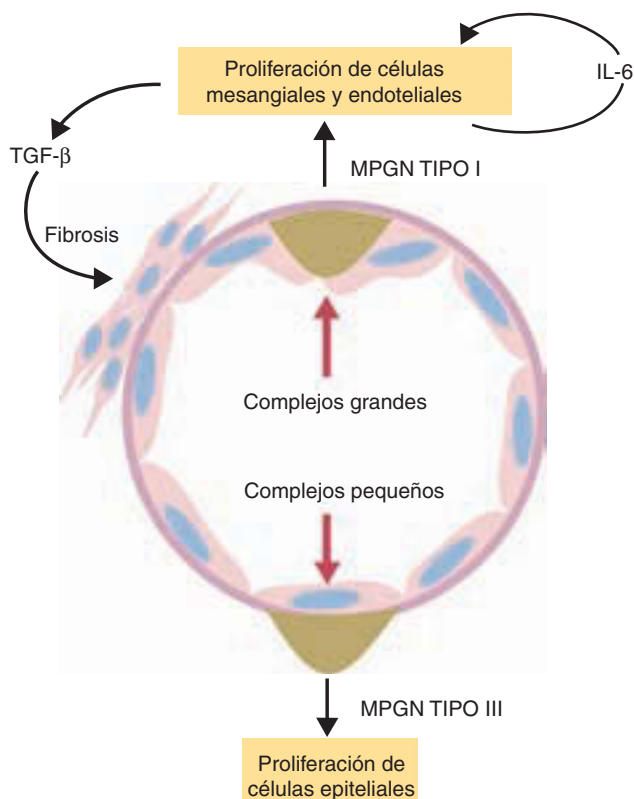


FIGURA 27-9 ■ Patogénesis de las diferentes formas de glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos. Sin embargo, hay que recordar que puede estar presente más de un tipo de lesión simultáneamente en un animal.

tran la membrana basal y se depositan, estimulando el edema y la proliferación de las células epiteliales. Si es excesivo, estas células proliferativas pueden llenar el espacio glomerular para formar medialunas epiteliales. Se ha descrito un único caso de causa desconocida en un gato.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA GLOMERULONEFRITIS

La MPGN de tipo I se desarrolla cuando persiste la antigenemia prolongada en presencia de anticuerpos. Por tanto, es característica de enfermedades víricas crónicas como la anemia infecciosa equina, la hepatitis infecciosa canina, la enfermedad aleutiana del visón y la peste porcina africana; enfermedades parasitarias como la leishmaniosis; y enfermedades bacterianas crónicas, como la enfermedad de Lyme y la ehrlichiosis (tabla 27-1). Clínicamente se debe sospechar de este proceso en un animal con proteinuria sin evidencia de infección, aunque el diagnóstico definitivo requiere una biopsia renal y la valoración histopatológica. La MPGN de tipo I se ha descrito en perros con piometra, neumonía crónica, encefalitis por moquillo, necrosis pancreática aguda y endocarditis bacteriana. En animales con tumores se pueden liberar grandes cantidades de antígeno a la circulación sanguínea y dar lugar a una MPGN de tipo I, lo que es por ejemplo, una característica de la leucemia felina. También se ha descrito en animales con linfosarcoma, osteosarcoma y mastocitoma. Se han encontrado inmunocomplejos circulantes y lesiones renales en perros con lupus eritematoso sistémico (v. cap. 33), lupus discoide, demodicosis generalizada y pioderma estafilocócico recurrente. Algunos casos pueden deberse a deficiencias en componentes del complemento, lo que altera la eliminación de inmunocomplejos, que se acumulan en el

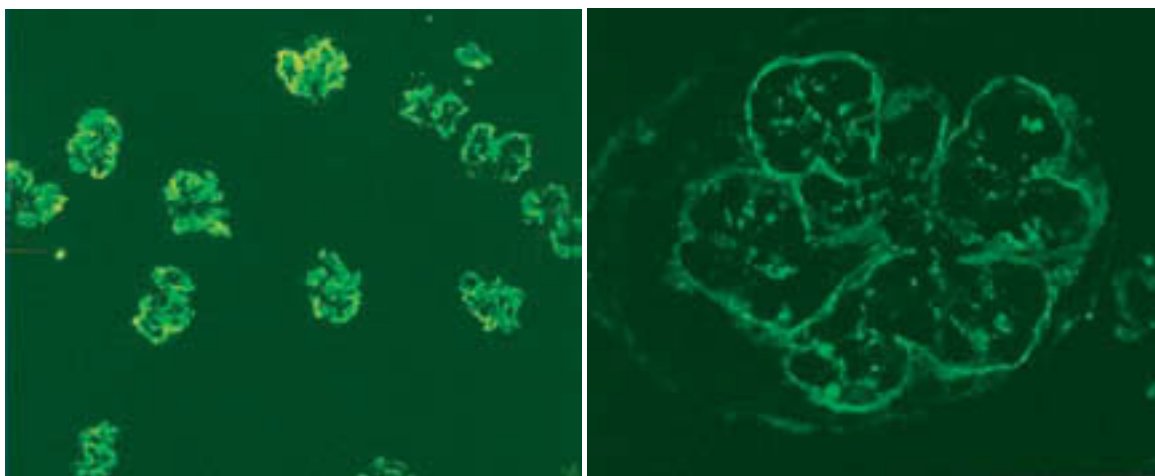


FIGURA 27-10 ■ Fotografía al microscopio de fluorescencia de un corte de un glomérulo de un cordero Finnish-Landrace con glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos. La inmunoglobulina anti-ovino marcada revela la presencia de depósitos irregulares en muchos glomérulos, característicos de una glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I. (De Angus KW, Gardiner AC, Morgan KT y cols.: *J Comp Pathol* 84: 319-330, 1974.)

Tabla 27-1 Enfermedades infecciosas con un componente importante de hipersensibilidad de tipo III

Microorganismo o enfermedad	Lesión principal
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Artritis
<i>Mycobacterium johnei</i>	Enteritis
<i>Streptococcus equi</i>	Púrpura
<i>Staphylococcus aureus</i>	Dermatitis
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Glomerulonefritis
Ehrlichiosis	Glomerulonefritis
Adenovirus canino 1	Uveítis, glomerulonefritis
Adenovirus canino 2	Glomerulonefritis
Leucemia felina	Glomerulonefritis
Peritonitis infecciosa felina	Peritonitis, glomerulonefritis
Enfermedad aleutiana	Glomerulonefritis, anemia, arteritis
Peste porcina clásica	Glomerulonefritis
Peste porcina africana	Glomerulonefritis
Diarrea vírica bovina	Glomerulonefritis
Arteritis vírica equina	Arteritis
Anemia infecciosa equina	Anemia, glomerulonefritis
Leishmaniasis visceral	Glomerulonefritis
<i>Dirofilaria immitis</i>	Glomerulonefritis

glomérulo. Muchos casos de MPGN de tipo I se desarrollan sin una causa predisponente evidente.

La presencia de lesiones por inmunocomplejos dentro del glomérulo estimula a células como neutrófilos, células mesangiales, macrófagos y plaquetas para que liberen tromboxanos, óxido nítrico y factor activador de plaquetas, que aumentan la permeabilidad de la membrana basal a las macromoléculas; como consecuencia, se pierden por la orina las proteínas plasmáticas, en especial la albúmina. Si esta pérdida es grave, puede superar la capacidad del organismo de reemplazar esta proteína, por lo que disminuyen los niveles de albúmina, desciende la presión coloidosmótica del plasma, los líquidos pasan de la sangre a los espacios tisulares, y el animal presenta edema y ascitis. La extravasación de líquidos hacia los tejidos da lugar a la disminución del volumen sanguíneo, un aumento compensador en la secreción de hormona antidiurética, un incremento de la retención de sodio, y la acentuación del edema. El menor volumen sanguíneo también produce un descenso en el flujo sanguíneo renal y en la filtración glomerular, retención de urea y creatinina, azoemia e hipercolesterolemia. Aunque todo esto suele ocurrir debido al depósito de inmunocomplejos en los glomérulos, el desarrollo de este síndrome nefrótico no es inevitable. De hecho, la evolución clínica de estos trastornos es muy difícil de pronosticar, y algunos animales muestran un progresivo deterioro en las funciones renales y otros, remisiones espontáneas. Muchos animales pueden ser

clínicamente normales a pesar de la presencia de inmunocomplejos en sus glomérulos, y con frecuencia se observan inmunocomplejos en perros, caballos y ovejas viejos, aparentemente sanos. Los signos iniciales más comunes son anorexia, pérdida de peso y vómitos. La poliuria y polidipsia aparecen cuando se destruyen dos tercios de los glomérulos, y la azoemia cuando se destruye el 75%. El desarrollo del síndrome nefrótico (proteinuria, hipoproteinemia, edema o ascitis) solo aparece en el 15% de los perros afectados y hasta en el 75% de los gatos afectados. Algunos perros se vuelven hipertensos, y también se puede producir una enfermedad tromboembólica. Debido a las remisiones espontáneas impredecibles, es difícil evaluar los efectos del tratamiento. Lo habitual es tratar a los animales afectados con corticosteroides y fármacos inmunosupresores, pero los fundamentos y la efectividad de este tratamiento son motivo de debate, excepto cuando la glomerulonefritis se asocia con una enfermedad autoinmune concurrente, como el lupus eritematoso sistémico. Recientemente se han obtenido respuestas alentadoras con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril) y con inhibidores experimentales de la tromboxano sintasa. La restricción de proteínas puede ser útil en la reducción de los signos clínicos del fallo renal. Si la glomerulopatía es secundaria, sin duda debe tratarse la causa subyacente. La lesión glomerular no es inflamatoria, y aunque la lesión en la glomerulonefritis primaria por inmunocomplejos contiene inmunoglobulinas, no hay indicios que sugieran que está causada por una hiperactividad del sistema inmune. En conejos con una enfermedad experimental por inmunocomplejos se ha visto que el tratamiento con esteroides exagera el trastorno.

Nefropatía por IgA

La causa más importante de fallo renal en seres humanos es, con diferencia, la nefropatía por IgA. En esta forma de MPGN de tipo I los pacientes tienen elevados niveles de IgA sérica y los inmunocomplejos que contienen IgA se depositan en la región mesangial, de manera que la proliferación celular y la glomerulonefritis resultantes originan con frecuencia un fallo renal. Se desconoce la causa de la nefropatía por IgA. Los depósitos de IgA se pueden encontrar en los glómerulos de hasta el 35% de algunas poblaciones humanas y hasta el 47% de perros. En estos últimos, la IgA se deposita en las áreas mesangiales y paramesangiales y se asocia con proliferación mesangial. Los perros con enteritis o enfermedades hepáticas muestran la mayor incidencia de depósitos de IgA en los glomérulos. Se ha descrito un trastorno ligeramente diferente en perros con edades de 4 a 7 años, que desarrollaron una MPGN de tipo III con hematuria, proteinuria e hipertensión leves. Los inmunocomplejos que contenían IgA se formaron tanto en zonas subepiteliales como subendoteliales. Se ha descrito también una nefropatía por IgA en macacos cola de cerdo (*Macaca nemestrina*).

Glomerulopatía porcina

En los cerdos se ha observado una MPGN de tipo I espontánea que es especialmente frecuente en Japón, y que parece ser debida al depósito de inmunocomplejos que contienen anticuerpos IgG (e IgA) frente a *Actinobacillus pleuropneumoniae*. En otros casos puede ser secundaria a enfermedades víricas crónicas, como la peste porcina clásica o la peste porcina africana. Sin embargo, de forma ocasional, se desarrolla espontáneamente una glomerulonefritis. En la mayoría de los casos, la formación de las medialunas epiteliales sugiere que las células que proliferan son de origen epitelial, aunque se han observado también lesiones mesangio-proliferativas ocasionales. Generalmente, cuando se usan análisis de inmunofluorescencia se observa una tinción intensa para C3 y más débil para IgM, y muy pocas veces se aprecian depósitos de IgG o IgA. Los cerdos afectados son relativamente jóvenes (menos de 1 año). Hay una alta prevalencia de úlceras gástricas en estos animales, pero se desconoce si están relacionadas con esta enfermedad. En los cerdos Yorkshire una deficiencia hereditaria en el factor H del complemento ocasiona el desarrollo de una MPGN de tipo II letal denominada enfermedad porcina de los depósitos densos (v. cap. 5).

Síndrome de dermatitis y nefropatía porcinas

Este síndrome se ha visto principalmente en los animales de transición y en cebo, de entre 2 y 7 meses de edad. Los signos clínicos incluyen pérdida de peso, lesiones cutáneas y, más habitualmente, muerte súbita. Los cerdos afectados clínicamente pueden tener una alta mortalidad, aunque esto es muy variable. En la mayoría de los casos se observan lesiones cutáneas, que se presentan como múltiples áreas enrojecidas, planas o ligeramente elevadas que afectan a la piel de las extremidades posteriores, perineo y zona ventral del abdomen. En los animales que sobreviven, estas lesiones se resuelven en 2 o 3 semanas. Los riñones están aumentados de tamaño, congestivos y muestran múltiples puntos rojos. Las lesiones cutáneas se asocian con una vasculitis general de las arterias pequeñas y medianas de la dermis y subdermis, originando la necrosis de la epidermis. Las lesiones renales consisten en una glomerulonefritis que puede ser aguda y necrosante, o proliferativa. También ha visto la vasculitis en los vasos de riñones, nódulos linfáticos, bazo e hígado. Algunos cerdos pueden tener solo lesiones renales o solo de la piel. Este síndrome parece ser una enfermedad por inmunocomplejos que afecta el epitelio vascular en la que las inmunoglobulinas (IgG e IgM) y el complemento se depositan en los vasos necróticos y alrededor de los mismos en las fases iniciales de la enfermedad. Se desconoce la causa del síndrome, pero parece que están implicados tanto bacterias como virus, habiéndose aislado antígenos específicos de *Pasteurella multocida* de los tejidos renales afectados. Por otra par-

te, las lesiones pueden ser secundarias a infecciones por el virus del síndrome reproductor y respiratorio porcino o por el circovirus porcino 2 (PCV2), que causa el síndrome de adelgazamiento posdestete porcino (v. cap. 35). Los cerdos que sufren estos síndromes combinados tienen mayor morbilidad y mortalidad.

Dirofilariasis

Algunos perros muy infectados por *Dirofilaria immitis* desarrollan lesiones glomerulares y proteinuria. Las lesiones consisten en el engrosamiento de la membrana basal glomerular con mínima proliferación endotelial o mesangial. Como se pueden encontrar depósitos que contienen IgG1 en el lado epitelial de la membrana basal (MPGN de tipo III), se ha sugerido que los inmunocomplejos formados por anticuerpos frente a los antígenos de la dirofilaria provocan estas lesiones. Otros investigadores cuestionan que este trastorno se deba a inmunocomplejos y argumentan que las lesiones se desarrollan como respuesta a la presencia física de las microfilarias en los vasos sanguíneos glomerulares. El hecho de que los perros infectados suelen presentar amiloidosis (v. cap. 4) sugiere que desarrollan una respuesta inmune importante frente a estos parásitos helmintos.

Glomerulopatía de la raza Finnish-Landrace

Algunos corderos de la raza Finnish-Landrace mueren alrededor de las 6 semanas de vida a consecuencia de un fallo renal por una MPGN de tipo I. Las lesiones glomerulares son similares a las vistas en la enfermedad del suero crónica, con proliferación de células mesangiales y engrosamiento de la membrana basal (fig. 27-11). En casos extremos, la proliferación de células epiteliales puede originar la formación de medialunas epiteliales. Suele haber neutrófilos en baja cantidad dentro de los glomérulos, y el resto del riñón muestra una infiltración linfocitaria intersticial difusa y vasculitis necrosante. Los depósitos que contienen IgM, IgG y C3 se localizan en los glomérulos y en los plexos coroideos, y los niveles de C3 séricos son bajos. Por tanto, es probable que las lesiones se produzcan como consecuencia del depósito de inmunocomplejos dentro de estos órganos, aunque se desconoce la naturaleza del antígeno inductor.

Glomerulopatía canina

Se ha descrito en perros Brittany Spaniel la deficiencia en C3 heredada como un trastorno autosómico recesivo (v. cap. 5). Muchos de estos perros desarrollan MPGN de tipo I que puede originar un fallo renal. Las lesiones son típicas, con proliferación mesangial, engrosamiento de las paredes de los capilares glomerulares y acumulación de depósitos electrodensos en el mesangio y el espacio subendotelial, que contienen tanto IgG como IgM. Se ha observado una glomerulopa-

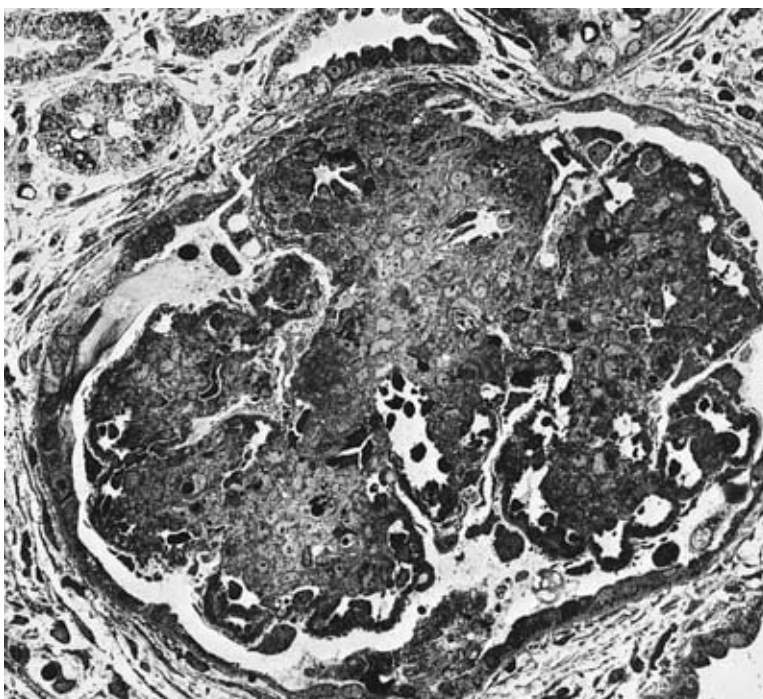


FIGURA 27-11 ■ Corte fino de un glomérulo de un cordero Finnish-Landrace con glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I. En este caso, la lesión primaria es la proliferación mesangial con ligero engrosamiento de la membrana basal. (De Angus KW, Gardiner AC, Morgan KT y cols.: *J Comp Pathol* 84: 319-330, 1974.)

tía familiar en perros de Montaña Bernes, que se asocia con MPGN y nefritis intersticial.

OTRAS LESIONES MEDIADAS POR INMUNOCOMPLEJOS

Púrpura hemorrágica

De dos a cuatro semanas después de una infección aguda o una vacunación por *Streptococcus equi*, los caballos pueden desarrollar urticaria, seguida por edema subcutáneo grave, en especial de las extremidades, y el desarrollo de hemorragias en mucosas y tejido subcutáneo. Los caballos afectados están anoréxicos, con depresión y tienen fiebre alta. Se pueden encontrar inmunocomplejos que contienen antígenos de *S. equi* (proteínas M o R) en la circulación sanguínea de estos animales. Estos inmunocomplejos causan una vasculitis aguda, así como un tipo de MPGN de tipo I con proteinuria y azoruria. Otros desencadenantes de púrpura hemorrágica en el caballo incluyen las infecciones por *Corynebacterium pseudotuberculosis*, el virus de la influenza equina, el herpesvirus equino tipo 1 y *Rhodococcus equi*. En algunos casos el proceso se desarrolla en ausencia de cualquier infección evidente. Los caballos normalmente se recuperan si se tratan enérgicamente con glucocorticosteroides por vía sistémica.

Los cerdos también sufren casos esporádicos de un síndrome de púrpura trombocitopénica mediada por in-

munocomplejos. Estos animales tienen trombocitopenia, anemia, sangrado excesivo y lesiones membranoproliferativas en sus glomérulos. Se desconoce la causa.

Hipersensibilidad alimentaria

Si se alimentan terneros muy jóvenes antes del desarrollo de la funcionalidad ruminal con un sustituto antigénico de la leche, como la proteína de soja, el antígeno extraño puede absorberse y estimular la formación de anticuerpos y una hipersensibilidad de tipo III. Como consecuencia, los terneros presentan desmedro y pérdida de peso. Una pequeña proporción de terneros desarrolla una respuesta de IgE y una hipersensibilidad de tipo I. Sin embargo, se desconoce la patogenia exacta de este trastorno.

Poliartritis

En la sangre y el líquido sinovial de los animales con artritis reumatoide, y en muchos con osteoartritis, se pueden detectar inmunocomplejos con facilidad. En la artritis reumatoide se piensa que tienen un papel principal en la progresión de la enfermedad. Su papel en la osteoartritis no está claro, pero pueden ser secundarios a un trauma local. Ejemplos importantes de este tipo de artritis son las poliartitis no erosivas en potros y en cachorros de perros, que se describen en el capítulo 33.

Hipersensibilidades a fármacos

En el capítulo anterior se señaló que si un fármaco se fija a una célula, como un eritrocito, la respuesta inmune frente al fármaco puede llevar a la eliminación de la célula. Puede ocurrir un efecto similar mediante una reacción de hipersensibilidad de tipo III si los inmunocomplejos se unen a las células del hospedador. En este caso, las células se reconocen como opsonizadas y se eliminan por fagocitosis. Si los inmunocomplejos se unen a los eritrocitos, se produce anemia; si se unen a las plaquetas, trombocitopenia y púrpura. La unión a los granulocitos origina granulocitopenia, y por consiguiente, infecciones recurrentes. Pueden desarrollarse reacciones cutáneas graves por depósito de los complejos anticuerpo-fármaco en los vasos sanguíneos de la dermis. Sin embargo, en muchos casos es difícil distinguir entre los efectos tóxicos de un fármaco y la hipersensibilidad de tipo III, excepto cuando se pueden separar los anticuerpos específicos de las células afectadas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Baumann U, Chouchakova N, Gewecke B, et al: Distinct tissue site-specific requirements of mast cells and complement components C3/C5a receptor in IgG immune complex-induced injury of skin and lung, *J Immunol* 167:1022-1027, 2001.
- Bourgault A, Drolet R: Spontaneous glomerulonephritis in swine, *J Vet Diagn Invest* 7:122-126, 1995.
- Carrasco L, Madsen LW, Salguero FJ, et al: Immune complex-associated thrombocytopenic purpura syndrome in sexually mature Göttingen minipigs, *J Comp Pathol* 128:25-32, 2003.
- Choi C, Kim J, Kang IJ, Chae C: Concurrent outbreak of PMWS and PDNS in a herd of pigs in Korea, *Vet Rec* 151:484-485, 2002.
- Cork LC, Morris JM, Olson JL, et al: Membranoproliferative glomerulonephritis in dogs with a genetically determined deficiency of the third component of complement, *Clin Immunol Immunopathol* 60:455-470, 1991.
- Couëtil LL, Hoffman AM, Hodgson J, et al: Inflammatory airway disease of horses, *J Vet Intern Med* 21:356-361, 2007.
- Darwich L, Segalés J, Domingo M, Mateu E: Changes in CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺ CD8⁺, and immunoglobulin M-positive peripheral blood mononuclear cells of postweaning multisystemic wasting syndrome-affected pigs and age-matched uninfected wasted and healthy pigs correlate with lesions and porcine circovirus type 2 load in lymphoid tissues, *Clin Diagn Lab Immunol* 9:236-242, 2002.
- Divers TJ, Timoney JF, Lewis RM, Smith CA: Equine glomerulonephritis and renal failure associated with complexes of group-C streptococcal antigen and IgG antibody, *Vet Immunol Immunopathol* 32:93-102, 1992.
- Fearon DT: Complement, C receptors, and immune complex disease, *Hosp Pract* 23:63-72, 1988.
- Grant DC, Forrester SD: Glomerulonephritis in dogs and cats: glomerular function, pathophysiology, and clinical signs, *Comp Contin Educ Prac Vet* 23:739-747, 2001.
- Harris CH, Krawiec DR, Gelberg HB, Shapiro SZ: Canine IgA glomerulopathy, *Vet Immunol Immunopathol* 36:1-16, 1993.
- Hélie P, Drolet R, Germain M-C, Bourgault A: Systemic necrotizing vasculitis and glomerulonephritis in grower pigs in southwestern Quebec, *Can Vet J* 36:150-154, 1995.
- Inoue K, Kami-ie J, Ohtake S, et al: Atypical membranoproliferative glomerulonephritis in a cat, *Vet Pathol* 38:468-470, 2001.
- Jansen JH: Porcine membranoproliferative glomerulonephritis with intramembranous dense deposits (porcine dense deposit disease), *APMIS* 101:281-289, 1993.
- Kier AB, McDonnell JJ, Stern A, McNutt MC: The Arthus reaction in domestic cats, *Vet Immunol Immunopathol* 18:229-235, 1988.
- Kohl J, Gessner JE: On the role of complement and Fc gamma-receptors in the Arthus reaction, *Mol Immunol* 36:893-903, 1999.
- Ladekjaer-Mikkelsen A, Nielsen J, Stadejek T, et al: Reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in immunostimulated and non-immunostimulated 3-week-old piglets experimentally infected with porcine circovirus type 2 (PCV2), *Vet Microbiol* 89:97-114, 2002.
- Lainson FA, Aitchison KD, Donachie W, Thomson JR: Typing of *Pasteurella multocida* isolated from pigs with and without porcine dermatitis and nephropathy syndrome, *J Clin Microbiol* 40:488-493, 2002.
- Monteiro RC, Moura IC, Launay P, et al: Pathogenic significance of IgA receptor interactions in IgA nephropathy, *Trends Mol Med* 8:464-468, 2002.
- Pusterla N, Watson, JL, Affolter VK, et al: Purpura haemorrhagica in 53 horses, *Vet Rec* 153:118-121, 2003.
- Shirota K, Ohtake S, Inoue K, et al: Reactivity of immunoglobulins eluted from the isolated renal glomeruli of nephritic pigs with *Actinobacillus pleuropneumoniae* antigen, *Vet Rec* 151:390-392, 2002.
- Smith WJ, Thomson JR, Done S: Dermatitis/nephropathy syndrome of pigs, *Vet Rec* 132:47, 1993.
- Thibault S, Drolet R, Germain MC, et al: Cutaneous and systemic necrotizing vasculitis in swine, *Vet Pathol* 35:108-116, 1998.
- Thomson JR, Higgins RJ, Smith WJ, Done SH: Porcine dermatitis and nephropathy syndrome. Clinical and pathological features of cases in the United Kingdom (1993-1998), *J Vet Med* 49:430-437, 2002.
- Tipping PG, Kitching AR: Glomerulonephritis, Th1 and Th2: What's new? *Clin Exp Immunol* 142:207-215, 2005.
- Wright NG, Mohammed NA, Eckersall PD, Nash AS: Experimental immune complex glomerulonephritis in dogs receiving cationized bovine serum albumin, *Res Vet Sci* 38:322-328, 1985.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV: HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

LA REACCIÓN A LA TUBERCULINA, 369

Hipersensibilidad cutánea basófila, 371

REACCIONES A LA TUBERCULINA EN BÓVIDOS, 371

REACCIONES A LA TUBERCULINA EN OTROS ANIMALES, 372

REACCIONES A LA JOHNINA, 372

OTRAS PRUEBAS CUTÁNEAS, 373

CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV, 373

Formación de tubérculos, 373

Dermatitis alérgica por contacto, 374

Síndrome de Stevens-Johnson, 375

VALORACIÓN DE LA INMUNIDAD MEDIADA POR CÉLULAS, 376

Técnicas in vivo, 376

Técnicas in vitro, 376

Prueba de inmunospot ligado a enzimas, 377

PUNTOS CLAVE

- Algunos antígenos, cuando se inoculan en la piel, inducen una respuesta inflamatoria que se desarrolla lentamente, denominada hipersensibilidad de tipo IV o retardada.
- Las reacciones de hipersensibilidad retardada están mediadas por los linfocitos T y por las células NK.
- Un buen ejemplo de una reacción de hipersensibilidad retardada es la reacción a la tuberculina intradérmica en bóvidos con tuberculosis. Esta prueba de la tuberculina proporciona un diagnóstico adecuado para la tuberculosis.
- Una forma diferente de hipersensibilidad de tipo IV ocurre en la dermatitis alérgica por contacto, una respuesta inflamatoria de desarrollo lento, que aparece cuando se unen sustancias químicas reactivas a las células de la piel y activan una respuesta de linfocitos T.

Ciertos antígenos, cuando se inoculan en la piel de un animal sensibilizado, provocan una inflamación que se desarrolla lentamente en el sitio de inoculación. Puesto que esta reacción de hipersensibilidad «retardada» solo se puede transferir de un animal sensibilizado a otro normal por los linfocitos, debe estar mediada por células. Las reacciones de hipersensibilidad retardada se clasifican como hipersensibilidades de tipo IV, y resultan de las interacciones entre el antígeno

inoculado, las células presentadoras de antígeno y los linfocitos. Un ejemplo importante de una reacción de hipersensibilidad retardada es la respuesta a la tuberculina, la reacción cutánea que se desarrolla en un animal infectado con tuberculosis después de la inoculación intradérmica de la tuberculina. Las reacciones de hipersensibilidad retardada pueden considerarse como una forma especializada de inflamación dirigida frente a microorganismos que son resistentes a la eliminación por los procesos inflamatorios convencionales.

LA REACCIÓN A LA TUBERCULINA

Se denomina tuberculina a los extractos de micobacterias empleados en las pruebas cutáneas en animales para identificar a los que padecen tuberculosis. Con este fin se han empleado varios tipos de tuberculina, el más importante de los cuales es el derivado proteico purificado (PPD), que se obtiene cultivando los microorganismos en un medio sintético, destruyéndolos con vapor y filtrándolos. La tuberculina PPD se precipita de este filtrado con ácido tricloroacético, se lava, y se resuspende en un tampón con lo que queda lista para su uso. Por lo tanto, la tuberculina PPD es una mezcla de antígeno sin refinar, cuyo componente antigénico principal es probable que sea la proteína del choque térmico HSP 65. Muchas de estas proteínas son comunes entre las diferentes espe-

cies de micobacterias, por lo que las pruebas que emplean tuberculina PPD son relativamente inespecíficas.

Cuando se inocula la tuberculina en la piel de un animal normal, no hay respuesta aparente. Por el contrario, si se inocula en un animal infectado por micobacterias, se produce una respuesta de hipersensibilidad retardada, con el desarrollo de una lesión edematosa, indurada y enrojecida en el punto de inoculación. La inflamación se inicia entre 12 y 24 horas después, alcanza su máxima intensidad entre las 24 y las 72 horas, y puede persistir durante semanas antes de disminuir de forma gradual. En las reacciones muy graves puede haber destrucción del tejido y necrosis en el punto de inoculación. El examen histológico muestra que la lesión está infiltrada con células mononucleares (linfocitos y macrófagos), aunque también hay neutrófilos en las primeras horas de la reacción (fig. 28-1).

La reacción a la tuberculina está mediada por los linfocitos T. Cuando un animal se infecta con *Mycobacterium tuberculosis*, los microorganismos son fagocitados rápidamente por los macrófagos, y una parte de este antígeno micobacteriano desencadena una respuesta de Th1, generando células de memoria, las cuales podrán responder a antígenos de micobacterias inoculados, como la tuberculina. Algunos de estos linfocitos T de memoria deben tener una vida muy larga, puesto que se puede obtener una prueba de la tuberculina positiva muchos años después de la exposición al antígeno.

Cuando se inocula por vía intradérmica, la tuberculina es captada por las células de Langerhans, que migran al nódulo linfático que drena la región (fig. 28-2) y presentan el antígeno a los linfocitos T de memoria, que responden generando linfocitos efectores Th1. Estos Th1 circu-

lantes reconocen el antígeno cuando lo encuentran en la piel y se acumulan alrededor del depósito de antígeno. En los bóvidos, a las 12 horas el sitio de inoculación está infiltrado principalmente por linfocitos T γ/δ^+ WC1⁺ (en los seres humanos y en el ratón predominan los linfocitos T α/β , mientras que en óvidos y bóvidos predominan los linfocitos T γ/δ). No hay linfocitos B en la lesión.

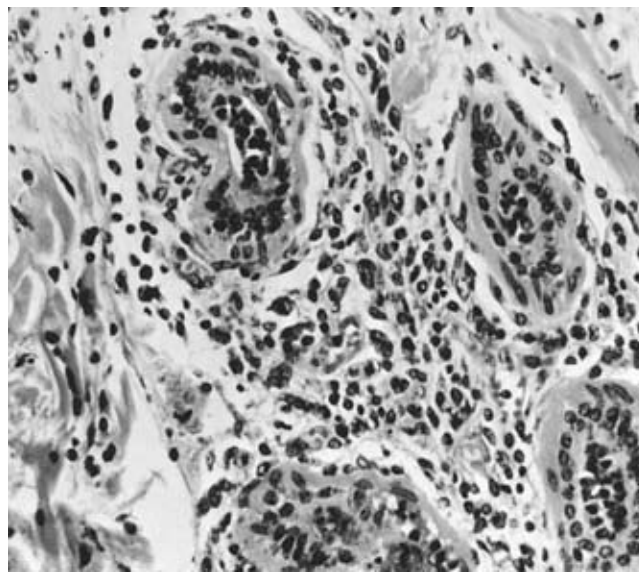


FIGURA 28-1 ■ Corte histológico de una reacción positiva a la tuberculina en la piel de un bóvido. Obsérvese la infiltración perivascular de células mononucleares, así como la falta de neutrófilos o de edema. (Tomada de Thomson RG: *General veterinary pathology*, Filadelfia, 1978, Saunders.)

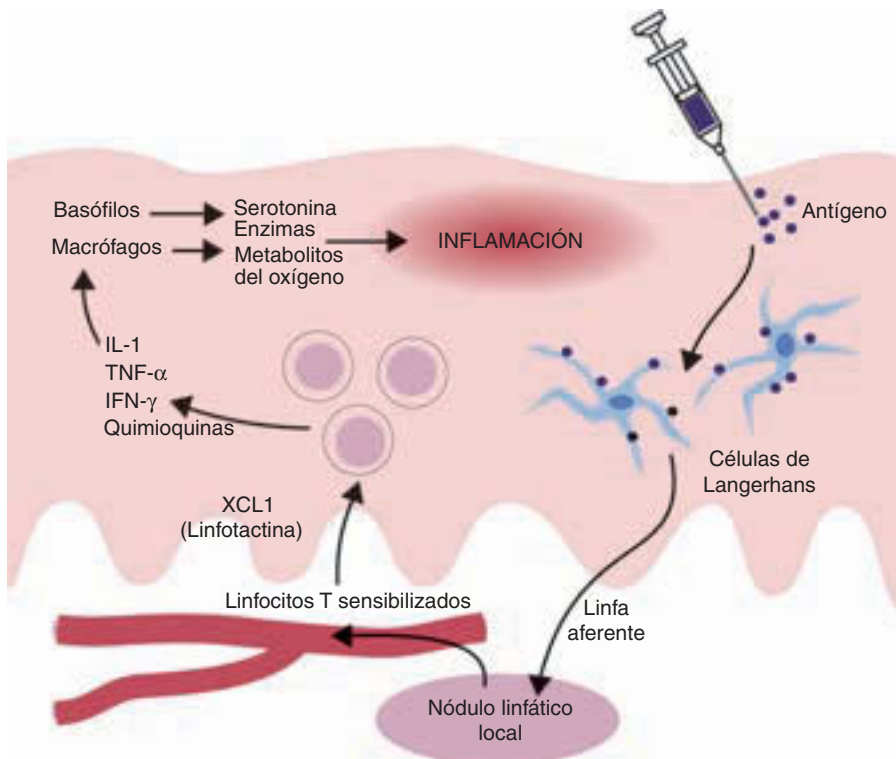


FIGURA 28-2 ■ Diagrama esquemático que representa el mecanismo de una reacción de hipersensibilidad retardada.

Los linfocitos T γ/δ ayudan a reclutar otros linfocitos Th1 y macrófagos a la zona. Estos linfocitos Th1 secretan interferón- γ (IFN- γ), interleuquina-2 (IL-2) e IL-6. Los dos primeros actúan sobre las células endoteliales incrementando la expresión de moléculas de adhesión. La IL-2 estimula la producción de las quimioquinas CXCL8, CCL5 y XCL1, que atraen y activan a más linfocitos T, y la IL-6 atrae más linfocitos T CD4⁺. Los macrófagos también liberan serotonina y quimioquinas, como CXCL1 y CCL2, que atraen a los basófilos. La serotonina de los basófilos (en roedores) o la histamina (en seres humanos) causa todavía más inflamación y aumenta la migración de las células mononucleares a la lesión. Las quimioquinas de los linfocitos T, CCL2 y CCL3, pueden inducir directamente la desgranulación de los mastocitos a través del antígeno unido a las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

Las quimioquinas de los linfocitos T causan inflamación y atraen todavía a más linfocitos T, la mayoría de los cuales no están sensibilizados específicamente por el antígeno inductor. Solo una pequeñísima proporción, quizá un 5% de los linfocitos que se encuentran en una reacción de hipersensibilidad retardada, son específicos del antígeno. La gran mayoría son atraídos de forma inespecífica por XCL1. Entre las 60 y 72 horas, los linfocitos predominantes son α/β^+ , CD4⁺ y CD8⁺. Los macrófagos se acumulan en la lesión debido a la producción de CXCL8 y pueden ser activados por el IFN- γ . Parte del daño tisular de las reacciones intensas de hipersensibilidad retardada se puede deber a la liberación de proteasas y oxidantes por los macrófagos activados, que ingieren y finalmente destruyen el antígeno inoculado. Esto, junto con la aparición de células reguladoras en la lesión, permite finalmente que el tejido regrese a la normalidad.

Hipersensibilidad cutánea basófila

En ciertas circunstancias, los basófilos pueden ser las células predominantes en una reacción de hipersensibilidad retardada (fig. 28-3). Este tipo de reacción, denominada hipersensibilidad cutánea basófila (CBH), puede transferirse entre animales por medio de anticuerpos, linfocitos B purificados o incluso por linfocitos T. Por tanto, la CBH está mediada por varios mecanismos diferentes. Esta reacción aparece en pollos como respuesta al virus del sarcoma de Rous inoculado por vía intradérmica, en conejos en respuesta a los esquistosomas, y en seres humanos en la dermatitis alérgica por contacto y en el rechazo a aloinjertos renales. En los perros, las reacciones de CBH pueden contribuir al desarrollo de la dermatitis alérgica a las pulgas.

REACCIONES A LA TUBERCULINA EN BÓVIDOS

Como la reacción positiva a la tuberculina solo se produce en animales que tengan, o hayan tenido, tuberculosis, la prueba cutánea puede emplearse para identificar ani-

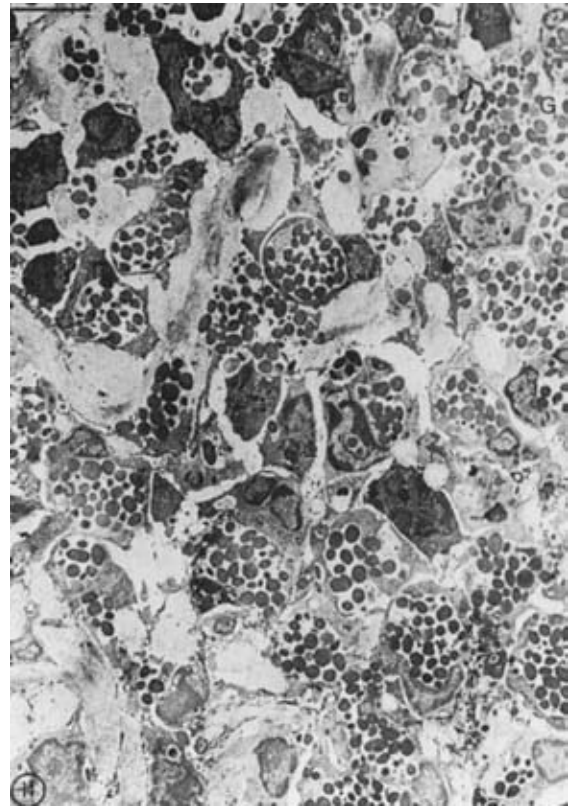


FIGURA 28-3 ■ Corte de piel de una cobaya sensibilizada por una infestación previa con larvas de garrapata, 18 horas después de la fijación de una garrapata. La piel está infiltrada con un gran número de basófilos. (Tomada de McLaren D, Worms MJ, Askenase PW: *J Pathol* 139:289, 1993.)

males afectados por la enfermedad. De hecho, la prueba de la tuberculina ha sido la base de todos los esquemas de erradicación de la tuberculosis que implican la detección y posterior eliminación de los animales infectados.

En el ganado bovino la prueba cutánea puede realizarse de varias maneras (tabla 28-1). La más sencilla es la prueba intradérmica única (*single intradermal*, SID), que consiste en la inoculación de 0,05 ml de tuberculina PPD derivada de *M. tuberculosis* o *Mycobacterium bovis* en un pliegue anal, examinando el sitio de inoculación de 72 a 96 horas más tarde. La comparación entre los pliegues inoculados y sin inocular es fácil, y una reacción positiva consiste en una tumefacción firme en el sitio de inoculación, que se detecta rápidamente.

En los Estados Unidos se realizan dos pruebas separadas, con dos inoculaciones de tuberculina, una en la unión mucocutánea de la vulva y otra en un pliegue anal. En otros países, la tuberculina normalmente se inyecta en la piel de uno de los laterales del cuello. Esta zona es más sensible que los pliegues anales, pero la sujeción del animal puede ser más difícil y es fundamental disponer de una buena técnica de inoculación.

La ventaja de la prueba SID es su simplicidad; su principal desventaja es que, debido a las reacciones cruzadas, no se puede distinguir entre tuberculosis e infecciones por micobacterias relacionadas, como *Mycobacterium avium* o *M. avium paratuberculosis*, o por *Nocardia*. Una segunda

Tabla 28-1 Pruebas de la tuberculina empleadas en bóvidos

Prueba	Uso	Ventajas	Desventajas
Intradérmica única	Análisis rutinario	Sencilla	Tendencia a falsos positivos Escasa sensibilidad
De comparación	Cuando son prevalentes la TB aviar o la enfermedad de Johne (paratuberculosis)	Más específica que la SID	Más complejas que la SID
Térmica breve	En animales tras el parto y en animales infectados	Alta eficiencia	Requiere mucho tiempo Riesgo de anafilaxis
Stormont	En animales tras el parto y en casos de infección avanzada	Muy sensible y exacta	Se requieren tres visitas Puede sensibilizar al animal

desventaja es que algunos animales reaccionan positivamente a la prueba, pero en la necropsia no se aprecian lesiones detectables de tuberculosis. La razones para esto se desconocen, pero podría ser debido a la exposición a micobacterias no patógenas, como *Mycobacterium phlei*.

Las pruebas SID con resultados falsos negativos pueden aparecer en animales con tuberculosis avanzada, con una infección muy inicial, en hembras con un parto en las 4 a 6 semanas previas, en vacas muy viejas, y en los animales que se sometieron a la prueba entre una y diez semanas antes. La ausencia de reacción (anergia) que se ve en los casos avanzados de tuberculosis se ha observado también en la enfermedad clínica de Johne (paratuberculosis) y parece ser debida a la presencia de un «factor bloqueante» en el suero de estos animales, que podría ser un anticuerpo que evita que los linfocitos T reaccionen con el antígeno. También hay evidencias de la implicación de las células reguladoras en la anergia. Debido a estos defectos en la SID, se han desarrollado varias modificaciones de esta prueba. Por ejemplo, la prueba de comparación implica la inoculación tanto de la tuberculina aviar como la bovina, cada una en uno de los laterales del cuello en sitios separados, examinándose tras 72 horas. En general, si el sitio de inoculación de la tuberculina aviar muestra la reacción más intensa, el animal se considera que está infectado con *M. avium* o *M. avium paratuberculosis*. Por el contrario, si el sitio de inoculación de *M. bovis* muestra la mayor reacción, se considera que el animal está infectado con *M. bovis* o *M. tuberculosis*. Esta prueba es útil cuando se prevé una alta prevalencia de tuberculosis aviar o de la enfermedad de Johne. La PPD de *M. bovis* es más específica en bóvidos que la de *M. tuberculosis*, dando menos reacción cruzada con *M. avium*, además de ser más apropiada para su uso en bóvidos, por lo que es la de elección. En la práctica, datos recientes sugieren que la prueba de comparación tiene una sensibilidad del 90% (10% de falsos negativos) y una especificidad superior al 99% (menos de un 1% de falsos positivos); sin embargo, depende del criterio seguido para interpretar los resultados.

Otra prueba modificada de la tuberculina es la prueba térmica breve, en la que se administra un gran volumen de solución de tuberculina por vía subcutánea y se examina al animal en busca de un aumento de la temperatura de 4 a 8 horas más tarde (se supone que la tuberculina actúa sobre los linfocitos T, provocando la liberación de

IL-1 y otras citoquinas a partir de los macrófagos). La prueba de Stormont se basa en la mayor sensibilidad que se presenta en el sitio de la prueba después de una sola inoculación: se realiza inoculando dos dosis de tuberculina en el mismo sitio de inoculación, con una diferencia de 7 días. Ambas pruebas son relativamente sensibles, por lo que pueden usarse en vacas después del parto así como para analizar a los animales muy infectados. La repetición de la prueba de la tuberculina da lugar a un período de reactividad disminuida y la formación de anticuerpos frente al antígeno HSP 70 de *M. bovis*.

REACCIONES A LA TUBERCULINA EN OTROS ANIMALES

La prueba de la tuberculina nunca ha sido un procedimiento muy empleado en los animales domésticos aparte de los bóvidos, por lo que la información en estos animales es escasa. Sin embargo, parece que es muy variable la capacidad de las diferentes especies para desarrollar una reacción clásica a la tuberculina. Por ejemplo, en los cerdos y los gatos, la prueba de la tuberculina es poco fiable, ya que es positiva solo durante un período breve después de la infección. En los cerdos y los perros, la mejor prueba es una SID, realizada en la piel de detrás de la oreja, mientras que en los gatos se obtienen mejores resultados con la prueba térmica breve. En las ovejas y las cabras el antígeno generalmente se aplica en el pliegue anal, pero los resultados son poco fiables también en estas especies. Los caballos parecen ser extremadamente sensibles a la tuberculina, por lo que debe reducirse la dosis empleada. Sin embargo, los resultados obtenidos no siempre se correlacionan bien con el estado de enfermedad del animal. En las aves se pueden obtener buenas reacciones inoculando la tuberculina en la membrana del ala.

REACCIONES A LA JOHNINA

Los animales infectados con *M. avium* var. *paratuberculosis*, causante de la enfermedad de Johne o paratuberculosis, pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad retardada después de la inoculación intradérmica de un extracto de este microorganismo, denominado

johnina. La johnina se puede usar en una prueba SID pero, al igual que la tuberculina, puede dar un resultado negativo en animales con enfermedad clínica. En estos casos, una prueba de la johnina inoculada por vía intravenosa es positiva, y tal vez sea la mejor alternativa a la SID. Esta prueba consiste en la administración del antígeno por vía intravenosa, anotando la temperatura del animal 6 horas más tarde. Un aumento en la temperatura de 1 °C o una neutrofilia se considera como un resultado positivo. Estas pruebas probablemente tienen una utilidad limitada en los animales individuales, pero pueden ayudar en la identificación de los rebaños infectados.

OTRAS PRUEBAS CUTÁNEAS

Es posible obtener reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada positivas en el caso de cualquier enfermedad infecciosa en la que tenga un papel importante la inmunidad mediada por células. De esta forma, se han usado de vez en cuando extractos de *Brucella abortus* para tratar de diagnosticar la brucelosis. Entre ellos están la brucelina, un filtrado de un cultivo en caldo de 20 días, y el brucelergeno, un extracto de la nucleoproteína. Debido a que estas preparaciones pueden estimular la producción de anticuerpos frente a *Brucella*, no se pueden emplear en zonas donde la erradicación se controla mediante pruebas serológicas. En el caso del muermo de los caballos, para la prueba cutánea se emplea un cultivo filtrado del microorganismo *Pseudomonas mallei*, denominado maleína, que puede usarse en una prueba térmica breve o en una prueba oftálmica. Esta última, también empleada de forma ocasional para la tuberculosis, se realiza aplicando una gota de la solución antigénica en un ojo, de manera que, si la prueba es positiva se desarrolla una conjuntivitis transitoria. Otro método de estudio para el muermo es la prueba intrapalpebral, en la que la maleína se inocula en la piel del párpado inferior, apareciendo edema y oftalmia en las reacciones positivas.

La prueba intradérmica cutánea con extractos microbianos también se emplea en el diagnóstico de muchas enfermedades fúngicas; así, la histoplasmina se utiliza en la histoplasmosis, la coccidioidina en las coccidioidomicosis, y así sucesivamente. En estos casos las pruebas no son muy específicas, y el procedimiento puede sensibilizar al animal, haciéndolo serológicamente positivo. Este problema también surge cuando se usa toxoplasmina con intención de diagnosticar la toxoplasmosis (v. cap. 24).

CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV

Formación de tubérculos

Aunque la reacción a la tuberculina inducida por la inoculación intradérmica es artificial en el sentido de que el antígeno es administrado por inoculación, ocurre una

respuesta inflamatoria similar si la micobacteria se aloja en los tejidos y sensibiliza al animal. Sin embargo, *M. tuberculosis* es resistente a la destrucción intracelular hasta que los macrófagos M1 son activados por los linfocitos Th1 (v. cap. 16), y los microorganismos muertos se eliminan muy lentamente debido a que contienen grandes cantidades de lípidos que se metabolizan de forma deficiente. Como consecuencia, la reacción frente al microorganismo entero es prolongada, y los macrófagos se acumulan en gran número. Muchos de estos macrófagos ingieren las bacterias, pero son incapaces de impedir su multiplicación y mueren; otros macrófagos se fusionan para formar células gigantes multinucleadas. Después de 4 o 5 semanas de infección, los granulomas microscópicos aumentan de tamaño y se fusionan. Por tanto, la lesión que se desarrolla alrededor de los bacilos tuberculosos es una masa de restos necróticos que contienen microorganismos, tanto vivos como muertos, rodeada por una capa de fibroblastos, linfocitos y macrófagos, que en esta localización se denominan células epitelioides (v. cap. 4). La lesión en su conjunto recibe el nombre de tubérculo (fig. 28-4). Las micobacterias son incapaces de multiplicarse dentro del tejido caseoso debido a su bajo pH y a la falta de oxígeno. Sin embargo, algunas bacterias pueden sobrevivir en un estado latente. Si el hospedador desarrolla una adecuada respuesta inmune del tipo correcto (Th1), suele ser suficiente para controlar la infección, pero si la inmunidad es insuficiente o inapropiada (Th2), el microorganismo puede escapar del tubérculo y diseminarse a los nódulos linfáticos locales y a los tejidos cercanos. Cuando la respuesta es inadecuada, los microorganismos en multiplicación continúan diseminándose, y el daño pulmonar resultante, junto con la licuefacción del centro caseoso del tubérculo, lleva a la rápida progresión de la enfermedad. La formación de granulomas también es un resultado frecuente de una infección crónica persistente. La inflamación



FIGURA 28-4 ■ Corte histológico del nódulo linfático de una vaca infectada con *Mycobacterium bovis* que muestra un pequeño tubérculo. La masa central oscura es material necrótico caseoso, que está rodeado por capas de macrófagos y linfocitos, y delimitado por fibroblastos. (Por cortesía del Dr. John Edwards.)

puede tener un origen inmunológico, como en la tuberculosis o la brucelosis en algunas especies, o puede deberse a la presencia de otros irritantes crónicos en los tejidos. Por ejemplo, pueden originarse granulomas como respuesta a una irritación prolongada causada por talco o por partículas de asbesto.

Dermatitis alérgica por contacto

Si se aplican sustancias químicas reactivas sobre la piel, se pueden unir a proteínas de la misma, y los complejos resultantes son procesados por las células de Langerhans de la dermis (fig. 28-5). Dependiendo del antígeno, las células de Langerhans pueden unir el antígeno directamente a las moléculas de clase II del CMH de la superficie celular, o procesar el hapteno internamente en un antígeno completo. Después, las células de Langerhans migran a los nódulos linfáticos locales a través de los vasos linfáticos aferentes y presentan el antígeno a los linfocitos T, a la vez que secretan grandes cantidades de IL-12 e IL-18, a las cuales responden los linfocitos T. Estos linfocitos, a su vez, producen grandes cantidades de IFN- γ y promueven las actividades de los linfocitos T citotóxicos. En los animales sensibilizados, después de la exposición a un antígeno los macrófagos y los linfocitos se infiltran en la dermis a las 24 horas. Finalmente, los linfocitos T citotóxicos destruyen y eliminan las células alteradas, dando lugar al desarrollo de vesículas intraepiteliales. Esta reacción inflamatoria se presenta como una enfermedad cutánea intensamente pruriginosa denominada dermatitis alérgica por contacto. Además de los linfocitos T α/β , pueden estar implicadas en la reacción los linfocitos B-1 y las células NK.

Estudios recientes han demostrado que puede inducirse fácilmente la dermatitis por contacto en ratones deficientes en todos los tipos de linfocitos, excepto cé-

lulas NK. Además, esta dermatitis parece ser antígeno-específica, en la medida en que los animales sensibilizados desarrollan una respuesta mucho más fuerte que los animales sin sensibilizar. Esto parece ser una propiedad de una subpoblación de células NK, que pueden sobrevivir al menos 28 días en el ratón y así formar una población de células de memoria. Este resultado está claramente en desacuerdo con nuestras ideas previas sobre la especificidad antigénica de las células NK y su papel en la inmunidad. También es interesante señalar que la dermatitis por contacto no ocurre en la piel que ha perdido sus fibras nerviosas funcionales. Sin duda, la dermatitis alérgica tiene una etiología compleja y muy poco comprendida.

Las sustancias químicas que inducen esta dermatitis son generalmente moléculas muy reactivas que se combinan químicamente con las proteínas de la piel: formaldehído, ácido pícrico, colorantes de anilina, resinas y aceites de plantas, organofosfatos, algunos medicamentos tópicos, como la neomicina, y sales de algunos metales, como el níquel y el berilio (fig. 28-6). Así, puede aparecer dermatitis alérgica por contacto en los dedos de un patólogo debido a la exposición al formaldehído; en las orejas de perros tratados con neomicina contra la otitis externa; en los cojinetes plantares, escroto y zona ventral del abdomen de perros que estén expuestos a algunos tintes y desodorantes para alfombras; en partes del cuerpo expuestas a aceites (urushiol) de la hiedra venenosa (*Rhus radicans*); y alrededor del cuello de los animales debido a la exposición a diclorvós (2,2-dicloro-vinildimetilfosfato) de los collares contra pulgas (cuadro 28-1). Se pueden desarrollar varias lesiones graves en las ubres del vacuno de leche debido a una dermatitis por contacto como reacción a un componente de la goma de la máquina de ordeño (*N*-isopropil-*N*-fenildiamina). También se han descrito casos que afectan al hocico de perros debido a sensibilidad frente a componentes de los comederos

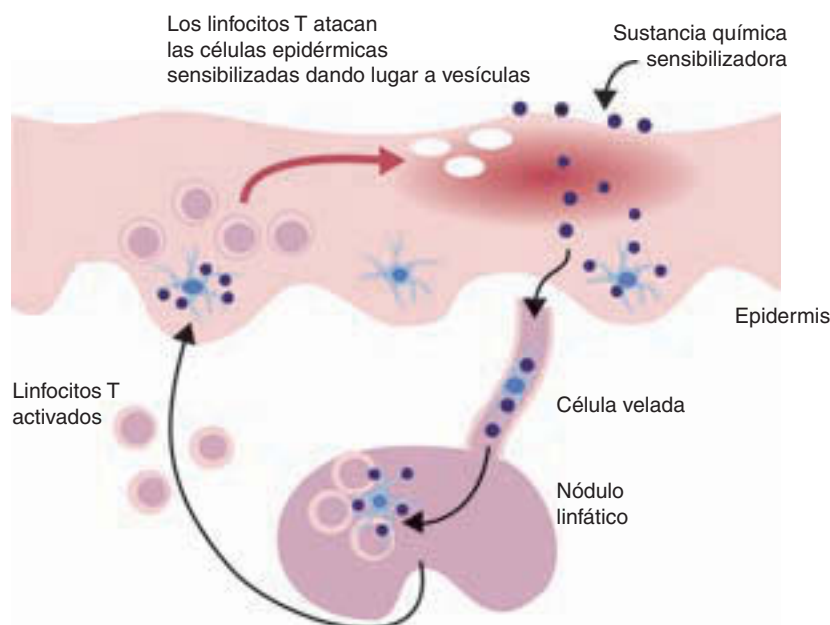


FIGURA 28-5 ■ Patología de la dermatitis alérgica por contacto.

de plástico. Algunos perros, en vez de desarrollar la reacción de hipersensibilidad de tipo I a las proteínas del polen, que es lo habitual, sufren una dermatitis por contacto debido a una hipersensibilidad de tipo IV a las resinas del polen. Es raro que la dermatitis por contacto afecte a las áreas de la piel con pelo, a no ser que el alérgeno esté contenido en un líquido, como es el caso de la reacción a componentes del champú que puede afectar a todo el cuerpo. El período necesario para la sensibilización varía desde 6 meses a varios años.

Las lesiones de la dermatitis por contacto varían en su gravedad, desde un eritema leve a una lesión vesiculosa y eritematosa grave. Sin embargo, debido al intenso prurito, a veces queda oculta la verdadera naturaleza de la lesión por el auto-traumatismo, excoriación, ulceración y la pioderma estafilocócica secundaria. Si persiste la exposición al alérgeno pueden aparecer hiperqueratosis, acantosis y fibrosis dérmica. Histológicamente la lesión se ca-

racteriza por la infiltración de células mononucleares y la vacuolización de las células cutáneas que están siendo atacadas por los linfocitos T citotóxicos (tabla 28-2).

La dermatitis por contacto se diagnostica mediante la eliminación del antígeno sospechoso y por la prueba del parche. En las pruebas del parche «cerradas», los alérgenos sospechosos se usan para impregnar gasas de algodón que se fijan con cinta adhesiva sobre la piel afeitada. Después de 48 a 72 horas se elimina el apósito y se examinan las áreas en contacto con el algodón. La reacción positiva se caracteriza por un eritema local y vesiculación. Estas pruebas pueden ser impracticables en algunos perros y gatos, así que se puede emplear una prueba de parche «abierta», en la que se aplica una solución del alérgeno sospechoso en la piel normal afeitada, y el área se examina diariamente durante 5 días. La terapia óptima para la dermatitis por contacto es la identificación del alérgeno causal, evitando su contacto con el animal. No es efectivo el tratamiento de hiposensibilización. En casos agudos se pueden usar esteroides, junto con antibióticos para controlar las infecciones secundarias.

Síndrome de Stevens-Johnson

Tres trastornos mucocutáneos relacionados (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica), bien conocidas en seres humanos,

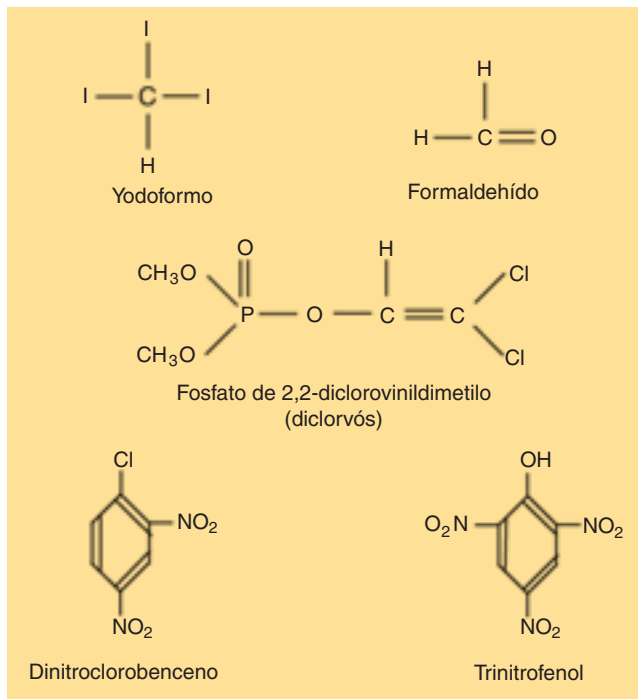


FIGURA 28-6 ■ Algunas de las sustancias químicas simples que pueden causar dermatitis alérgica por contacto.

Cuadro 28-1

Fuentes de alérgenos de contacto en los animales

- Insecticidas en collares contra pulgas
 - En aerosoles
 - En baños
- Conservantes de la madera
- Ceras para suelos
- Tintes para alfombras
- Algunos pólenes
- Fármacos dermatológicos (cremas, ungüentos)
- Productos de cuero
- Pinturas
- Plantas caseras

Tabla 28-2 Comparación de las principales formas de dermatitis alérgica

	Dermatitis atópica	Dermatitis por contacto
Patogenia	Hipersensibilidad de tipo I	Hipersensibilidad de tipo IV
Signos clínicos	Hiperemia, urticaria, prurito	Hiperemia, vesiculación, alopecia, eritema
Distribución	Cara, nariz, ojos, pies, perineo	Áreas sin pelo, generalmente la zona ventral del abdomen y los pies
Alérgenos principales	Alimentos y pólenes, pulgas, alérgenos inhalados	Sustancias químicas reactivas, colorantes en contacto con la piel
Diagnóstico	Prueba intradérmica, reacción inmediata	Respuesta retardada en la prueba del parche
Histología	Infiltración eosinofílica, edema	Infiltración de células mononucleares, vesiculación
Tratamiento	Esteroides, antihistamínicos, hiposensibilización	Esteroides

se han diagnosticado en perros y gatos. Los tres procesos se caracterizan por lesiones de gravedad creciente: el eritema multiforme se caracteriza por pérdida desigual de piel y baja morbilidad; el síndrome de Stevens-Johnson es más grave pero afecta a menos del 10% de la superficie corporal; la necrólisis epidérmica tóxica es mucho más grave, perdiendo los individuos afectados más del 30% de su epidermis, y tiene alta mortalidad. Sin embargo, los tres procesos se superponen considerablemente. Se cree que en el síndrome de Stevens-Johnson y en la necrólisis epidérmica tóxica está implicada una hipersensibilidad a fármacos mediada por linfocitos T, pero no en el eritema multiforme. Los animales afectados desarrollan vesículas, pierden áreas grandes de epidermis, y desarrollan úlceras cutáneas debido a la extensa apoptosis de sus queratinocitos. Se piensa que la apoptosis se produce por la unión de los fármacos o de sus metabolitos a las células epidérmicas, incrementando la expresión de CD95L, así como la producción de CD95L soluble, activando así su destrucción por los linfocitos T citotóxicos. Las lesiones cutáneas están infiltradas principalmente por linfocitos T CD8⁺, y pocos CD4⁺. Muchos fármacos diferentes pueden estimular estas respuestas, pero como inductores comunes en perros se incluyen las sulfonamidas potenciadas por trimetoprim, los antibióticos beta-lactámicos, la penicilina y la cefalexina. Al principio, después de unos 14 días de la exposición al fármaco, la piel empieza a tener ampollas y escaras. Los animales desarrollan después una enfermedad generalizada con disnea, vómitos, fiebre y pérdida de peso. En los perros, el desprendimiento de la epidermis se produce en plano nasal, los cojinetes plantares, y la mucosa oral, faríngea, nasal, conjuntival y del prepucio. La pérdida de fluidos da lugar a un desequilibrio electrolítico, a la vez que son habituales las infecciones secundarias con riesgo para la vida. Las biopsias muestran una extensa muerte celular en la epidermis.

El tratamiento implica la retirada inmediata del fármaco causal, seguida de un tratamiento sintomático, incluyendo la fluidoterapia. Se deben evitar los glucocorticosteroides, ya que incrementan la susceptibilidad del animal a las infecciones cutáneas y empeoran el pronóstico. Solo se deben administrar antibióticos si aparecen infecciones en la piel. La administración intravenosa de altas dosis de inmunoglobulinas humanas ha tenido éxito en el tratamiento de esta enfermedad en perros. Se piensa que estas inmunoglobulinas bloquean las interacciones entre CD95/CD95L, previniendo así la apoptosis de los queratinocitos.

VALORACIÓN DE LA INMUNIDAD MEDIADA POR CÉLULAS

Aunque el diagnóstico inmunológico se basa en su mayor parte en la detección de los anticuerpos séricos, en algunas circunstancias puede ser deseable valorar la respuesta inmune mediada por células en los animales. Por ejemplo, para determinar la eficacia de una vacuna,

se debe tener en cuenta que los niveles de anticuerpos séricos pueden no reflejar realmente el grado de inmunidad que posee el animal. El término inmunidad mediada por células abarca una serie diversa de mecanismos que emplean los linfocitos T y los macrófagos para la protección. En la actualidad, se usan tanto técnicas *in vivo* como *in vitro* para valorar este tipo de inmunidad.

Técnicas *in vivo*

La prueba *in vivo* más sencilla para la inmunidad mediada por células es la prueba intradérmica cutánea, como la tuberculina. La inflamación y el edema que se produce como respuesta a los antígenos inoculados por vía intradérmica pueden considerarse mediados por células, con tal de que presenten la evolución en el tiempo y las características histológicas propias de una reacción de tipo IV. Las pruebas cutáneas intradérmicas no son siempre convenientes, son difíciles de cuantificar, y la inoculación de un antígeno puede sensibilizar al animal, lo que impide la realización de pruebas posteriores.

A veces es útil evaluar la capacidad global de un animal para desarrollar las respuestas mediadas por células, más que frente a un antígeno específico. Una manera de hacerlo consiste en aplicarle un pequeño aloinjerto de piel y determinar su tiempo de supervivencia. Una técnica mucho más sencilla es aplicar una sustancia química sensibilizadora, como el dinitroclorobenceno, en una pequeña área de la piel del animal. La intensidad de la dermatitis alérgica por contacto resultante proporciona una estimación aproximada de la capacidad del animal para desarrollar una respuesta inmune mediada por células.

Si se inocula por vía intradérmica la lectina fitohemaglutinina, que estimula a los linfocitos T, provoca una reacción tisular local con muchas características de la reacción de hipersensibilidad retardada. Por ejemplo, en los cerdos esta reacción se caracteriza por la infiltración de linfocitos T γ/δ^+ , CD4⁻ CD8⁻. Este es un método muy práctico y rápido para valorar la capacidad de desarrollar una respuesta mediada por células sin necesidad de sensibilizar primero al animal con un antígeno. Sin embargo, la respuesta a la fitohemaglutinina es inespecífica y su interpretación puede ser difícil.

Técnicas *in vitro*

Las pruebas *in vitro* se han diseñado para medir la activación y la proliferación de los linfocitos T específicos de antígeno, así como sus actividades citotóxicas y su producción de citoquinas. Todas estas pruebas requieren que los linfocitos T se mantengan en un cultivo celular, por lo que pocas son de utilidad en el campo.

Para medir la proliferación de linfocitos T en respuesta a un antígeno, se mezcla una suspensión de linfocitos purificados de sangre periférica del animal con el antígeno, y se cultivan de 48 a 96 horas. Doce horas antes de recogerlos, se añade a los cultivos timidina marcada con tritio, un isótopo radiactivo. Los linfocitos norma-

les, que no están en división, no captan la timidina, pero sí lo hacen los que se están dividiendo, porque están sintetizando ADN constantemente. De este modo, si los linfocitos T están proliferando, captarán la timidina tritiada, y su radiactividad proporcionará una medida de su proliferación: cuanto mayor sea la respuesta de los linfocitos a un antígeno, mayor será su radiactividad. El cociente entre la radiactividad de los cultivos estimulados y la de los controles se denomina «índice de estimulación». Una técnica relacionada se basa en medir la proliferación de los linfocitos en respuesta a un mitógeno, como las lectinas (v. cap. 11). La intensidad de la respuesta proliferativa de los linfocitos, medida por la captación de la timidina tritiada, proporciona una estimación de la reactividad de los linfocitos de un animal.

El tritio radiactivo puede ser reemplazado en los ensayos de proliferación por un ensayo enzimático colorimétrico sencillo. El bromuro de metiltiazol-difenil-tetrazolio (MTT) es un compuesto sustrato de las enzimas mitocondriales activas, que cambian su color de amarillo pálido a azul oscuro. La intensidad del cambio de color es una medida del número de células vivas en un cultivo. Así, en los ensayos de proliferación, el número de células vivas aumenta y puede ser medido colorimétricamente. La prueba es lo suficientemente sensible para cuantificar el aumento de linfocitos T inducido por un antígeno o por mitógenos.

Para determinar la citotoxicidad mediada por los linfocitos T es necesario disponer de un método sencillo para cuantificar la muerte celular. Por lo general, esto se basa en el hecho de que las células vivas captan y retienen los iones de cromo, pero si la célula muere, el cromo se libera en el fluido extracelular. Para ello, se puede emplear cromato de sodio radiactivo (^{51}Cr) para marcar las células diana: se mezclan los linfocitos de un animal inmune en una proporción adecuada con células diana marcadas con ^{51}Cr , se incuban entre 4 y 24 horas a 37 °C, se centrifuga la suspensión de células y se mide la presencia de ^{51}Cr en el sobrenadante. La cantidad de cromo liberada se relaciona directamente con el número de células diana lisadas. También se debe medir el cromo que se libera en ausencia de linfocitos citotóxicos y restarlo del liberado en presencia de linfocitos citotóxicos para obtener una lectura real.

Una tercera prueba in vitro es la cuantificación de la liberación de citoquinas por los linfocitos T. Una de estas técnicas implica analizar la producción de IFN- γ por los linfocitos de sangre periférica tras su incubación con la tuberculina o con proteínas purificadas de las micobacterias. Esta técnica se ha desarrollado como una alternativa a la prueba de la tuberculina para el diagnóstico de la tuberculosis en bóvidos y en ciervos. Consiste en añadir tuberculina PPD a sangre heparinizada e incubar la mezcla entre 24 y 48 horas a 37 °C. Tras separar el plasma, se analiza el interferón producido, ya sea mediante un bioensayo sencillo, o preferiblemente mediante una prueba ELISA de tipo sándwich empleando anticuerpos monoclonales. Se emplean tres «antígenos»: sin antígeno (control negativo), PPD de *M. bovis* y PPD

de *M. avium*. Esta última se usa para detectar falsos positivos por reacciones cruzadas. Las proteínas micobacterianas recombinantes y purificadas también pueden reducir más incluso la incidencia de falsos positivos. Esta técnica ofrece ventajas sobre las pruebas de tuberculina convencionales, ya que no compromete el estado inmune del animal analizado al inocular un antígeno, y además, el animal no tiene que vigilarse durante varios días para la interpretación de la prueba. Es también mucho más sencilla que otras pruebas in vitro de la inmunidad mediada por células. Esta prueba es, al menos, tan sensible como la prueba SID, y si se emplean proteínas recombinantes purificadas de micobacterias, es muy específica: su sensibilidad es de aproximadamente 85%, y su especificidad de entre el 90 y el 99%. Los resultados positivos se obtienen antes que con la prueba cutánea, aunque parece detectar una población de animales ligeramente diferentes a los de esta. También se ha empleado con éxito para diagnosticar la enfermedad de Johne o paratuberculosis en las ovejas.

Prueba de inmunospot ligado a enzimas

Para determinar la frecuencia de células secretoras de citoquinas (fig. 28-7) es posible emplear una variación de un ELISA de tipo sándwich (v. cap. 38), denominada la prueba de inmunospot ligado a enzimas (*Enzyme-linked immunospot assay*) (ELISPOT). En esta prueba se tapijan los pocillos de las placas de plástico de cultivo tisular con anticuerpos de captura dirigidos frente a la citoquina de interés. Las células a analizar se cultivan sobre esta superficie y se incuban con el antígeno de interés, de manera que cualquier citoquina secretada por estas células se unirá a los anticuerpos de captura próximos. Una vez que se ha completado el periodo de cultivo, se detecta la presencia de esta citoquina unida mediante un ELISA de tipo sándwich convencional, cuyo resultado es un patrón de puntos (*spots*) coloreados que se corresponden con la localización de las células secretoras de citoquinas. Se pueden contar los puntos y determinar la frecuencia de células productoras de citoquinas específicas. Este ensayo también se puede usar para cuantificar células citotóxicas, mediante la detección de la producción de granzimas o perforinas.

Aunque las pruebas descritas anteriormente pueden emplearse para valorar, al menos, algunos aspectos de la inmunidad mediada por células, ninguno proporciona un cuadro completo de la misma. Por supuesto, el investigador puede estar interesado solo en la respuesta frente a un único antígeno o microorganismo, de manera que pueden ser apropiadas tanto una prueba cutánea como in vitro. El mejor ejemplo son las pruebas disponibles para el diagnóstico de tuberculosis. Las pruebas in vitro también son útiles si se desea examinar la evolución de la respuesta inmune mediada por células, pues es posible realizar pruebas repetidas simplemente obteniendo más linfocitos. Por otra parte, si un investigador desea obtener una visión completa de las capacidades de un animal en esta área, tal vez sea más apropiada una de las

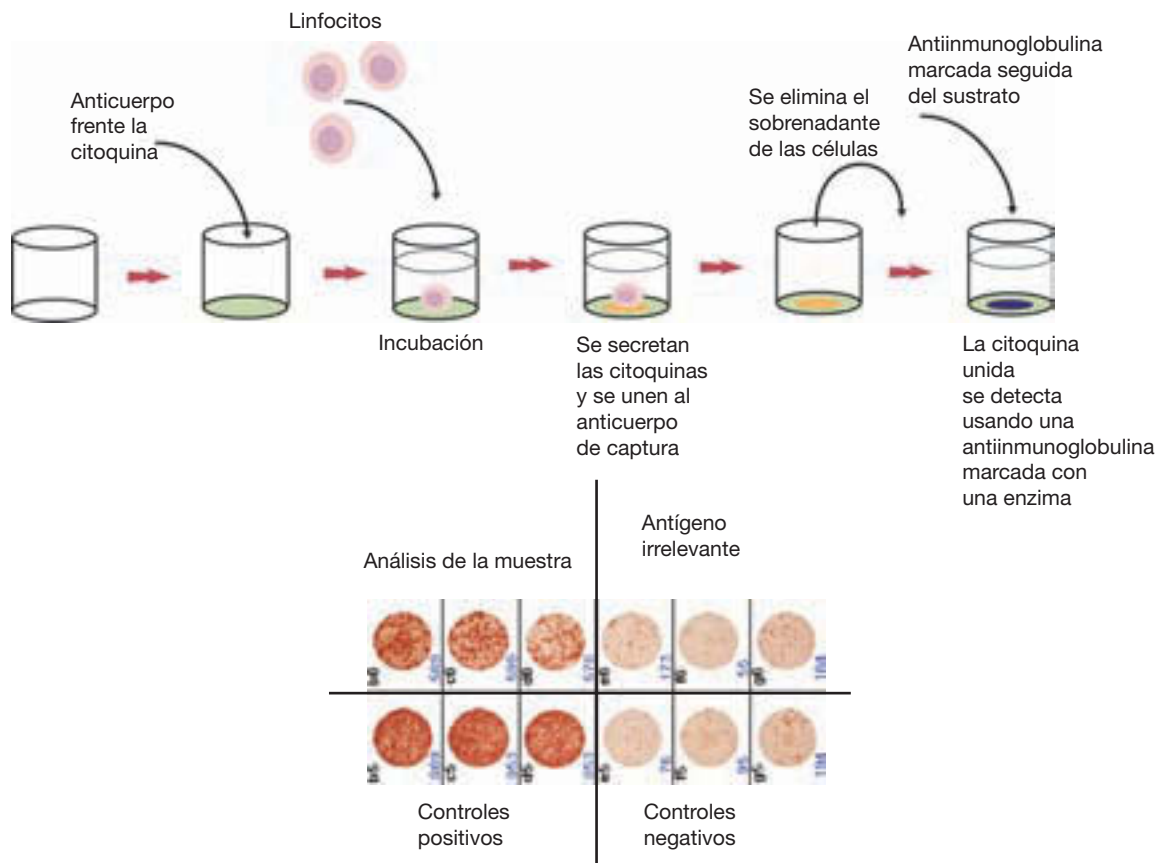


FIGURA 28-7 ■ Principio de la prueba de inmunospot ligado a enzimas (ELISPOT). La fotografía muestra la respuesta de interferón- γ de las células mononucleares de sangre periférica de un bóvido incubadas con un antígeno concreto de *Anaplasma marginale*. (Por cortesía del Dr.W.Mwangi.)

pruebas in vitro inespecíficas. Estas pueden ser útiles, por ejemplo, para analizar la función inmune de los animales jóvenes que se sospecha que son inmunodeficientes. Sin embargo, es importante señalar que en estos animales se debe realizar un examen hematológico completo antes de considerar pruebas más complejas. También es prudente medir las subpoblaciones linfocitarias importantes por una citometría de flujo. Es poco probable que un animal que carece de linocitos T sea capaz de desarrollar cualquier tipo de respuesta inmune mediada por células.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Askenase PW: The role of basophils in health and disease, *Res Staff Phys* 32:33-41, 1986.
- Askenase PW, Van Loveren M: Delayed-type hypersensitivity: activation of mast cells by antigen-specific T cell factors initiates the cascade of cellular interactions, *Immunol Today* 4:259-264, 1983.
- Chambers WH, Klesius PH: Direct bovine leukocyte migration inhibition assay: standardization and comparison with skin testing, *Vet Immunol Immunopathol* 5:85-95, 1983.
- Clough NE, Roth JA: Methods for assessing cell-mediated immunity in infectious disease resistance and in the development of vaccines, *J Am Vet Med Assoc* 206:1208-1216, 1995.

- Dannenber AM Jr: Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis, *Immunol Today* 12:228-233, 1991.
- Doherty ML, Monaghan ML, Bassett HF, et al: The sequential cellular changes which characterize the tuberculin reaction in cattle, *Vet Immunol Immunopathol* 35(Suppl):70-71, 1993.
- Godfrey MP, Phillips ME, Askenase PW: Histopathology of delayed-onset hypersensitivities in contact-sensitive guinea pigs, *Int Arch Allerg Appl Immunol* 70:50-58, 1983.
- Halliwell REW, Schemmer KR: The role of basophils in the immunopathogenesis of hypersensitivity to fleas (*Ctenocephalis felis*) in dogs, *Vet Immunol Immunopathol* 15:203-213, 1987.
- Holzhauser M, Sampimon OC, Sol J, et al: Allergic contact dermatitis of bovine teat skin caused by milking machine cluster rubber, *Vet Rec* 154:208-209, 2004.
- Kelner GS, Kennedy J, Bacon KB, et al: Lymphotactin: a cytokine that represents a new class of chemokine, *Science* 266:1395-1399, 1994.
- Kennedy HE, Welsh MD, Bryson DG, et al: Modulation of immune responses to *Mycobacterium bovis* in cattle depleted of WC1⁺ $\gamma\delta$ T cells, *Infect Immun* 70:1488-1500, 2002.
- Larsen CG, Thomsen MK, Gesser B, et al: The delayed type hypersensitivity reaction is dependent on IL-8, *J Immunol* 155:2151-2157, 1995.
- Lens JW, Drexhage HA, Benson W, Balfour BM: A study of cells present in lymph draining from a contact allergic reaction in pigs sensitized to DNFB, *Immunology* 49:415-422, 1983.

- Morrison WI, Bourne FJ, Cox DR, et al: Pathogenesis and diagnosis of infections with *Mycobacterium bovis* in cattle, *Vet Rec* 146:236-242, 2000.
- Nuttall TJ, Malham T: Successful intravenous human immunoglobulin treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome in a dog, *J Small Anim Pract* 45:357-361, 2004.
- Parham P: Adaptable innate killers, *Nature* 441:415-416, 2006.
- Pollock JM, Girvin RM, Lightbody KA, et al: Assessment of defined antigens for the diagnosis of bovine tuberculosis in skin test reactor cattle, *Vet Rec* 146:659-665, 2000.
- Schultz KT, Maguire HC: Chemically-induced delayed hypersensitivity in the cat, *Vet Immunol Immunopathol* 3:585-590, 1982.
- Toews GB, Bergstresser PR, Streilein JW: Epidermal Langerhans cell density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness follows skin painting with DNFB, *J Immunol* 124:445-453, 1980.
- Wang B, Feliciani C, Howell BG, et al: Contribution of Langerhans cell-derived IL-18 to contact hypersensitivity, *J Immunol* 168:3303-3308, 2002.
- Whipple DL, Bolin CA, Davis AJ, et al: Comparison of the sensitivity of the caudal fold skin test and a commercial γ -interferon assay for diagnosis of bovine tuberculosis, *Am J Vet Res* 56:415-419, 1995.
- Whyte A, Haskard DO, Binns RM: Infiltrating $\gamma\delta$ T cells and selectin endothelial ligands in the cutaneous phytohemagglutinin-induced inflammatory reaction, *Vet Immunol Immunopathol* 41:31-40, 1994.
- Wong MM, Fish EN: Chemokines: attractive mediators of the immune response, *Semin Immunol* 15:5-14, 2003.
- Wood PR, Corner LA, Plackett P: Development of a simple, rapid in vitro cellular assay for bovine tuberculosis based on the production of γ -interferon, *Res Vet Sci* 49:46-49, 1990.
- Wood PR, Corner LA, Rothel JS, et al: Field comparison of the interferon-gamma assay and the single intradermal tuberculin test for the diagnosis of bovine tuberculosis, *Aust Vet J* 68:286-290, 1991.

RECHAZO DE TEJIDOS TRASPLANTADOS

TRASPLANTE DE ÓRGANOS, 380

RECHAZO DE ALOINJERTOS, 381

Antígenos de histocompatibilidad, 381

ALOINJERTOS RENALES, 382

Patología del rechazo de aloinjertos, 382

Mecanismos del rechazo de injertos, 383

Sensibilización del receptor, 384

Destrucción del injerto, 384

Prevención del rechazo de aloinjertos, 385

ALOINJERTOS DE PIEL, 386

ALOINJERTOS HEPÁTICOS, 386

ALOINJERTOS CARDÍACOS, 386

ALOINJERTOS DE CórNEA, 386

ALOINJERTOS DE HUESO, 386

ALOINJERTOS DE MÉDULA ÓSEA, 387

Enfermedad injerto contra hospedador, 388

XENOINJERTOS, 388

ALOINJERTOS Y EL SISTEMA REPRODUCTOR, 389

Semen, 389

Gestación, 389

PUNTOS CLAVE

- Los tejidos trasplantados entre dos individuos no relacionados de la misma especie se denominan aloinjertos.
- El receptor rechaza los aloinjertos desencadenando respuestas inmunes dirigidas frente a los antígenos de grupo sanguíneo y los de histocompatibilidad.
- La respuesta a los antígenos de histocompatibilidad del donante produce rechazo agudo y está mediada fundamentalmente por linfocitos T citotóxicos que atacan al endotelio vascular del injerto.
- El rechazo crónico y el rechazo frente a los grupos sanguíneos del donante está mediado fundamentalmente por anticuerpos.
- Las células madre en aloinjertos de médula ósea trasplantados a receptores inmunosuprimidos pueden atacar al receptor y producir la enfermedad injerto contra hospedador.
- Algunos aloinjertos, como los de córnea, no se rechazan.
- El feto podría considerarse un aloinjerto, pero no se rechaza como consecuencia de múltiples mecanismos inmunosupresores que actúan en la interfase materno-fetal.

Aunque la primera actividad del sistema inmune que atrajo la atención de los científicos fue la capacidad del organismo de luchar contra las infecciones, la observación de que los animales rechazan tejidos extraños condujo a una visión mucho más amplia del sistema inmune, ya que indicó que cumplía un cometido de vigilancia. El rechazo de un órgano injertado procedente de otro animal simplemente refleja el papel del sistema inmune en identificar y destruir las células «anómalas».

TRASPLANTE DE ÓRGANOS

Los avances en cirugía han permitido la transferencia de muchos tejidos u órganos entre diferentes partes del organismo o entre diferentes individuos. El traslado de un tejido a una parte diferente del cuerpo del mismo animal se denomina autotrasplante o autoinjerto (fig. 29-1). Algunos ejemplos de autoinjertos incluyen el trasplante de piel para cubrir una quemadura en cirugía plástica y el uso de una sección de vena como derivación de arterias cardíacas. Dado que los autoinjertos no expresan antígenos extraños, no inician una respuesta inmune.

Los isoinjertos son trasplantes entre dos individuos genéticamente idénticos, como pueden ser los gemelos idénticos (monocigotos). De forma similar, los injertos entre dos ratones endogámicos son isoinjertos, y no plantean dificultades inmunológicas, pues como los animales son idénticos, el sistema inmune del receptor no diferencia entre el tejido donante y las células orgánicas normales.

Los aloinjertos son trasplantes entre miembros genéticamente diferentes de la misma especie. La mayoría de los injertos que se trasplantan en los animales o en los seres humanos por razones terapéuticas son de este tipo, porque los tejidos se obtienen de un donante que generalmente no está relacionado con el receptor de los mismos. Dado que las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CMH) y de los grupos sanguíneos son diferentes de los del hospedador, los aloinjertos inducen una fuerte respuesta inmune que puede pro-

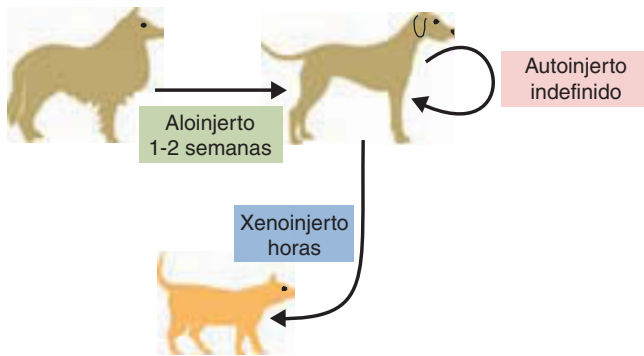


FIGURA 29-1 ■ Diferentes tiempos de supervivencia en los autoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos.

vocar el rechazo del injerto, y que debe ser suprimida para facilitar la conservación del tejido injertado.

Los xenoinjertos son tejidos trasplantados entre animales de especies diferentes. Por tanto, el trasplante del corazón de un mandril a un niño es un xenoinjerto. Los tejidos de los xenoinjertos se diferencian de los del receptor tanto bioquímica como inmunológicamente. Como resultado, pueden provocar el rechazo rápido del tejido, que es muy difícil de suprimir.

La realización de trasplantes clínicos en los animales domésticos es un procedimiento muy reciente. No obstante, se realizan aloinjertos renales de rutina en perros y gatos, y los aloinjertos de médula ósea prometen ser de gran valor en algunas formas de terapia antitumoral. Es altamente improbable que los aloinjertos a partir de cadáveres adquieran relevancia en medicina veterinaria, y en la actualidad, la mayoría de los injertos de órganos se obtienen de animales donantes sanos. Esto plantea problemas éticos significativos sobre si es apropiado someter a un animal donante a cirugía mayor a fin de obtener un órgano para otro animal, ya que, aunque los beneficios de los aloinjertos para el receptor son indudables, no está claro cómo se beneficia el animal donante. A diferencia de los donantes humanos, motivados por el altruismo, un donante animal no tiene opción en la decisión, aunque es posible justificar la donación de órganos si un animal se salvara así de la eutanasia inevitable y al donante se le recompensara con una buena adopción. Por esta razón, muchos centros de trasplante de animales exigen que el animal donante sea adoptado y cuidado por el dueño del animal receptor.

RECHAZO DE ALOINJERTOS

La identificación y destrucción de moléculas extrañas representan la razón de ser de la defensa del organismo. Los órganos aloinjertados constituyen una fuente importantísima de moléculas ajenas, incluyendo no solo antígenos tales como las glucoproteínas de los grupos sanguíneos y las moléculas del CMH expresadas en las células injertadas, sino también cualquier antígeno endógeno presentado por las moléculas de clase I del CMH de estas mismas células. Los mecanismos del rechazo

de aloinjertos son básicamente los mismos independientemente del tejido trasplantado, participando tanto anticuerpos como linfocitos T.

El rechazo del aloinjerto renal es de una importancia clínica trascendental en los seres humanos y se ha estudiado ampliamente en los animales. El rechazo puede ocurrir en cualquier momento tras el trasplante, aunque, por razones de conveniencia, los rechazos se clasifican como agudos o crónicos, dado que los mecanismos que los producen son diferentes. El rechazo agudo tiene lugar en semanas o meses después del trasplante y está mediado por linfocitos T citotóxicos. A nivel histológico se observa infiltrado mononuclear en el riñón, así como necrosis de la pared arterial. Se debe sospechar rechazo agudo cuando el receptor presente un incremento repentino de los niveles de creatinina sanguínea, asociado con un riñón agrandado y doloroso, y acompañado de signos de depresión, anorexia, vómitos, proteinuria, hematuria y con imagen ecográfica de riñón aumentado de tamaño y disminución de la ecogenicidad. Por el contrario, se debe sospechar de rechazo crónico si los niveles de creatinina y de urea aumentan gradualmente y hay proteinuria, hematuria microscópica y un riñón pequeño y con aumento de la ecogenicidad. Se asocia con la pérdida lenta de la función renal y generalmente con fibrosis intersticial y proliferación del endotelio vascular. El rechazo debe confirmarse mediante biopsia renal. En los seres humanos, con los que se ha ganado gran experiencia en trasplantes, se reconocen cuatro síndromes clínicos de rechazo. El *rechazo hiperagudo* se produce en 48 horas tras el injerto; el rechazo que se desarrolla en un plazo máximo de 7 días tras el trasplante se denomina *rechazo acelerado*; el que tiene lugar tras varias semanas se considera *rechazo agudo*; y el *rechazo crónico* tiene lugar tras varios meses de haber trasplantado el injerto. Posiblemente este tipo de clasificación no sería útil en los animales.

Antígenos de histocompatibilidad

Cuando un órgano se trasplanta a partir de un animal genéticamente diferente, el receptor desarrolla respuestas inmunes frente a muchos antígenos diferentes presentes tanto en la superficie como en el interior de las células del aloinjerto, denominados antígenos de histocompatibilidad. El rechazo de injertos se estimula fundamentalmente por tres tipos de antígenos de histocompatibilidad: las moléculas de clase I y de clase II del CMH y las moléculas principales de los grupos sanguíneos. Todos se expresan en la superficie de las células trasplantadas, pero su distribución varía. Así, los antígenos de clase I del CMH se localizan sobre casi todas las células nucleadas, y los antígenos principales de los grupos sanguíneos se localizan tanto sobre los eritrocitos como sobre células nucleadas. Por el contrario, los antígenos de clase II del CMH presentan una distribución restringida que varía entre los mamíferos. Por ejemplo, en las ratas y en los ratones se expresan solo en las células presentadoras de antígeno profesionales: los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos B. En otras especies,

como los seres humanos y los cerdos, las moléculas de clase II también se expresan en el endotelio de las arterias renales y en los glomérulos, los primeros lugares de contacto entre las células del hospedador y el injerto. Estas moléculas de clase II del CMH se reconocen como extrañas y desencadenan el proceso de rechazo. Es importante señalar que, como resultado de estas diferencias, es mucho más fácil prolongar la supervivencia del aloinjerto renal en los roedores de laboratorio que en los seres humanos o en los cerdos.

Como cabría esperar, los injertos que difieren mínimamente de los del receptor sobrevivirán más tiempo que los que son altamente incompatibles. Por este motivo, cuando se realizan trasplantes renales a cerdos compatibles en lo que respecta a los grupos sanguíneos A-O, la supervivencia media es de alrededor de 12 días en animales no emparejados en las moléculas de histocompatibilidad, de 25 días cuando solo son compatibles en lo que respecta a la clase I del CMH, de 29 días cuando lo son solo en los antígenos de clase II del CMH, y de 80 días en aloinjertos compatibles tanto para la clase I como para la clase II (fig. 29-2). En los perros, los aloinjertos renales trasplantados a individuos no compatibles en el CMH sobreviven unos 10 días, pero los aloinjertos completamente emparejados sobreviven unos 40 días. Un resultado más espectacular se obtiene con los aloinjertos de hígado en perro, que sobreviven unos 8 días en animales no compatibles y de 200 a 300 días en receptores emparejados en el DLA (*dog leukocyte antigen*, el CMH canino).

El fracaso de los injertos compatibles en el CMH y en los grupos sanguíneos para sobrevivir indefinidamente deriva de los efectos acumulados de otras muchas dife-

rencias antigénicas minoritarias. Por ejemplo, los injertos de piel de donantes machos trasplantados a hembras histocompatibles generalmente se rechazan, a pesar de que no suele ocurrir a la inversa. Esto es debido a que las células del macho portan un antígeno, denominado antígeno H-Y, codificado por genes en el cromosoma Y.

En la práctica no suele ser difícil asegurarse de que el donante y el receptor tienen los antígenos principales de grupo sanguíneo idénticos. La compatibilidad en el CMH es mucho más difícil de conseguir porque el gran polimorfismo de este complejo implica que los individuos difieren enormemente entre sí en su haplotipo de CMH. En general, cuanto más próximos en términos de parentesco sean el donante y el receptor menos diferencias habrá en el CMH, por lo que es preferible que los injertos se obtengan de los padres o hermanos del receptor. Si esto no fuera posible, habrá que seleccionar un donante al azar y suprimir el rechazo inevitable mediante fármacos como ciclosporina o tacrolimús (v. cap. 36).

ALOINJERTOS RENALES

Patología del rechazo de aloinjertos

Cuando se realizan aloinjertos renales, el aporte sanguíneo al riñón trasplantado se establece en el momento del procedimiento quirúrgico, por lo que las células del injerto y del hospedador contactan casi inmediatamente. El daño al injerto por el estrés oxidativo y el traumatismo quirúrgico precipita la liberación de quimioquinas que atraen a las células inflamatorias, como neutrófilos y ma-

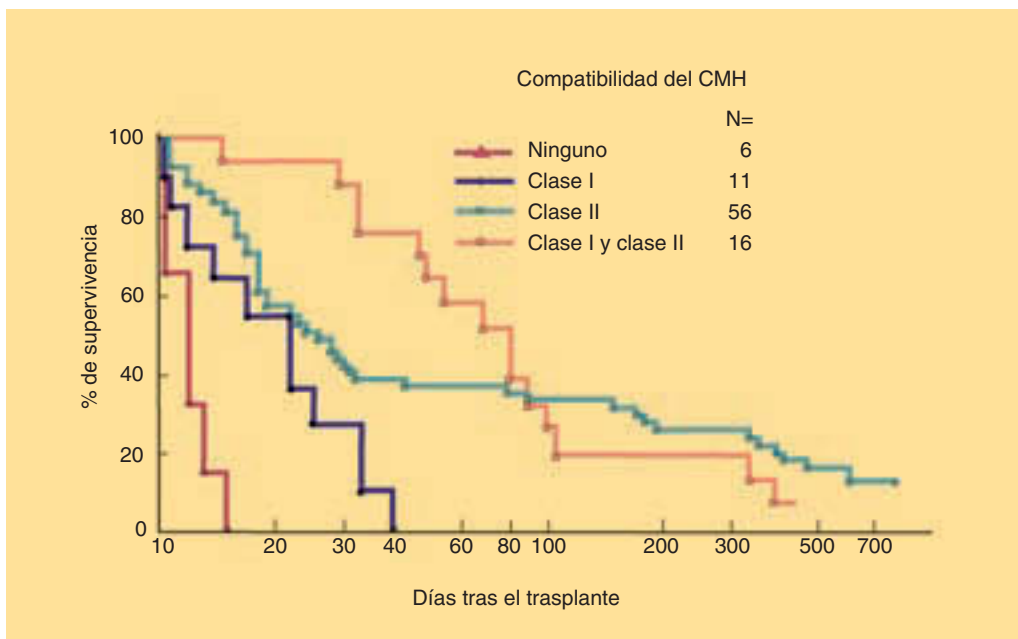


FIGURA 29-2 ■ Los tiempos de supervivencia de aloinjertos de órganos entre cerdos miniatura no relacionados dependen claramente del grado de compatibilidad del complejo mayor de histocompatibilidad entre el donante y el receptor. (De Pescovitz MD, Sachs DHJ: *J Exp Med* 160:1493, 1994.)

crófagos, hacia el injerto. En un hospedador no sensibilizado se desarrolla una respuesta inmune primaria (reacción de primer rechazo) y los aloinjertos renales nunca se rechazan antes de 10 días, y posiblemente mucho más tarde. Por el contrario, en animales sensibilizados, en los que el sistema inmune ya está preparado, tiene lugar un rechazo hiperagudo (reacción de segundo rechazo) y el injerto se destruye en días o incluso horas, antes incluso de volverse funcional.

Durante el proceso de rechazo agudo, todo el órgano se infiltra con células mononucleares, especialmente linfocitos T citotóxicos, que producen un daño progresivo a las células endoteliales que tapizan los vasos sanguíneos pequeños intertubulares (fig. 29-3). El daño mediado por linfocitos T libera quimioquinas que atraen a más linfocitos T al injerto. Tras la trombosis de estos vasos se produce destrucción tubular, cese del aporte sanguíneo, hemorragia y muerte del riñón trasplantado. Los vasos sanguíneos de los segundos injertos renales se obturan rápidamente como resultado de la acción de los anticuerpos y del complemento en el endotelio vascular, lo que conduce a una menor producción de orina y cese de la función renal. Esta reacción de segundo rechazo es específica para cualquier injerto desde el donante original o de un donante singénico con el primero. No se restringe a ningún órgano particular o a un órgano específico, ya que las moléculas del CMH y de los grupos sanguíneos están presentes en la mayoría de las células nucleadas.

Mecanismos del rechazo de injertos

El proceso del rechazo de aloinjertos se dirige frente a los antígenos dominantes en las células del injerto. Las moléculas del CMH tienden a suscitar un rechazo mediado por linfocitos T, mientras que los antígenos de los grupos sanguíneos tienden a iniciar la formación de anticuerpos. El proceso de rechazo puede dividirse en dos etapas. En la primera, los antígenos del injerto se exponen a las células

del hospedador sensibles al antígeno e inician una respuesta. En la segunda, los linfocitos T citotóxicos y los anticuerpos del hospedador penetran en el injerto y destruyen las células del mismo (fig. 29-4).

El pequeño daño tisular que tiene lugar durante la cirugía posiblemente permite a las alarminas, tales como HMGB1 (*high mobility group box protein-1*), que activen a los receptores de tipo Toll (TLR) e inicien la inflamación. Las células dendríticas se activan y presentan los antígenos del injerto a los linfocitos Th1 del receptor, que secretan interleucina-2 (IL-2) e interferón- γ (IFN- γ) y activan a los linfocitos T citotóxicos y a las células asesinas naturales (NK). Estas últimas producen más IFN- γ y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que activa a las células efectoras, especialmente a los macrófagos y más células NK. Los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ reconocen y responden a las proteínas extrañas formadas por las células del injerto. Sus receptores de antígeno de linfocito T (TCR) reconocen los péptidos extraños unidos a las moléculas de clase I del CMH e inician una respuesta de linfocitos T citotóxicos. Las moléculas de clase II del CMH de las células trasplantadas inician una respuesta inmune mediante dos mecanismos: primero, son proteínas extrañas sintetizadas por células injertadas, y por tanto, procesadas como auténticos antígenos endógenos; segundo, las moléculas del CMH del injerto pueden actuar de igual forma que las del receptor y unirse directamente a los TCR de este último y activarlos. Los linfocitos T citotóxicos del receptor, por tanto, atacan a las células diana que portan moléculas de clase I del CMH en su superficie.

Los linfocitos Th1 del hospedador secretan IL-2 e IFN- γ , que estimulan la actividad de los linfocitos T citotóxicos y favorecen la expresión de moléculas del CMH en las células del injerto. Por tanto, durante el rechazo del aloinjerto se incrementa la expresión de moléculas del CMH y el injerto se convierte en una diana incluso más atractiva para los linfocitos T citotóxicos.

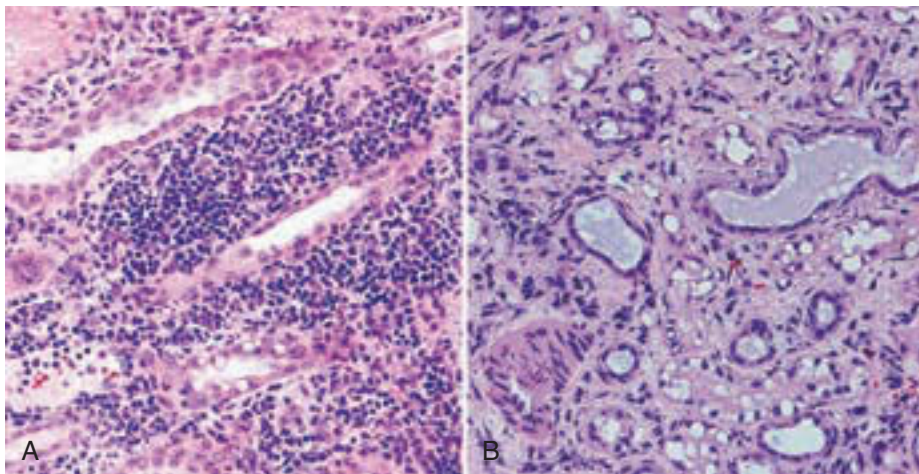


FIGURA 29-3 ■ **A**, Sección del riñón de un perro que ha sido rechazado en grado agudo y en consecuencia está densamente infiltrado con linfocitos. **B**, Sección de un riñón que ha sido rechazado en grado crónico. En este caso, la sección muestra fibrosis intersticial con atrofia de los túbulos y ligera infiltración linfocitaria. (Por cortesía del Dr. A. E. Kyles.)

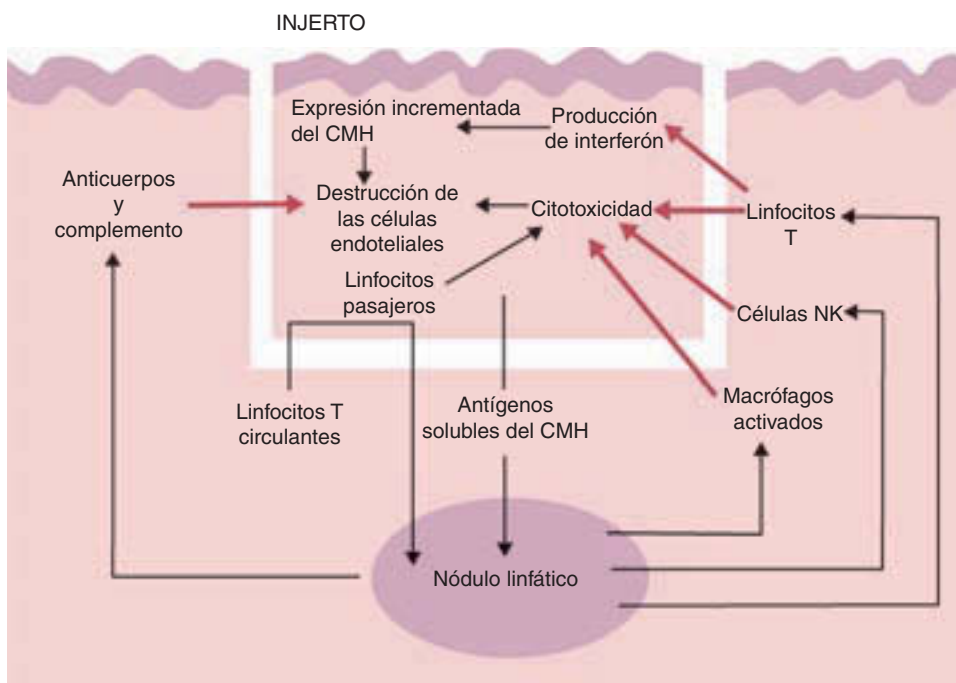


FIGURA 29-4 ■ Algunos de los mecanismos implicados en el rechazo de un aloinjerto (v. el texto para los detalles).

Los antígenos de grupos sanguíneos estimulan principalmente a los linfocitos Th2 y la formación de anticuerpos. Liberados por las células del injerto, se procesan como antígenos exógenos y así suscitan las respuestas de linfocitos B. Ya que los animales pueden tener anticuerpos «naturales» preexistentes frente a algunos de estos antígenos de grupos sanguíneos, es posible que inicien una reacción de rechazo hiperagudo.

Sensibilización del receptor

Los receptores de aloinjertos pueden quedar sensibilizados mediante una ruta directa y una indirecta. La primera se produce cuando los linfocitos T receptores alcanzan los vasos sanguíneos del injerto, se exponen a las moléculas de clases I y II del CMH en las células endoteliales y responden frente a ellas. El segundo mecanismo consiste en que los antígenos solubles pueden filtrarse y escaparse desde el órgano trasplantado y sensibilizar al receptor indirectamente. Por ejemplo, las células del injerto pueden liberar péptidos del CMH solubles que son reconocidos por el sistema inmune del receptor. En los seres humanos, la ruta directa es responsable de la respuesta inmune vigorosa que ocurre en el rechazo agudo, mientras que la ruta indirecta es más importante en el rechazo crónico.

En los roedores de laboratorio, las moléculas de clase II del CMH se expresan en células presentadoras de antígeno profesionales. Por tanto, en estas especies la intensidad del rechazo de injerto se relaciona con el número de linfocitos B, macrófagos y células dendríticas del donante, trasplantados en el injerto. La eliminación de estas células mediante lavado cuidadoso antes de la cirugía o por pretratamiento del donante con fármacos

citotóxicos, reduce en gran medida la intensidad del proceso de rechazo. En otros mamíferos, en los que las moléculas de clase II del CMH se expresan también en las células del endotelio vascular, estas células que se pueden eliminar por lavado son de menor importancia.

Las células que reconocen las moléculas del CMH en el injerto se trasladan hacia el nódulo linfático que drena la zona y activa a otros linfocitos T. Por tanto, las regiones paracorticales de los nódulos linfáticos que drenan un injerto contienen un número elevado de linfocitos en división. Estas células son más numerosas alrededor de 6 días tras el trasplante y disminuyen rápidamente una vez que el injerto ha sido rechazado. Además de estos signos, característicos de una respuesta inmune activa mediada por linfocitos T, es frecuente observar la formación de centros germinales en la corteza y acumulación de células plasmáticas en la médula, lo que indica que también hay formación de anticuerpos.

Destrucción del injerto

Una vez activados por la exposición al antígeno, los linfocitos T CD8⁺ alcanzan el injerto a través de la circulación sanguínea. Cuando estos linfocitos T penetran en el injerto, se unen al endotelio vascular y a otras células accesibles, a los que destruyen. Este daño provoca hemorragia, agregación plaquetaria, trombosis y cese del flujo sanguíneo, muriendo el tejido trasplantado por isquemia. Los linfocitos T CD4⁺ que entran en el injerto pueden liberar citoquinas citotóxicas, como TNF- α . En la biopsia del aloinjerto renal se observa que al principio de la respuesta de rechazo predominan los linfocitos T CD8⁺ del hospedador, mientras que más tarde dominan los CD4⁺.

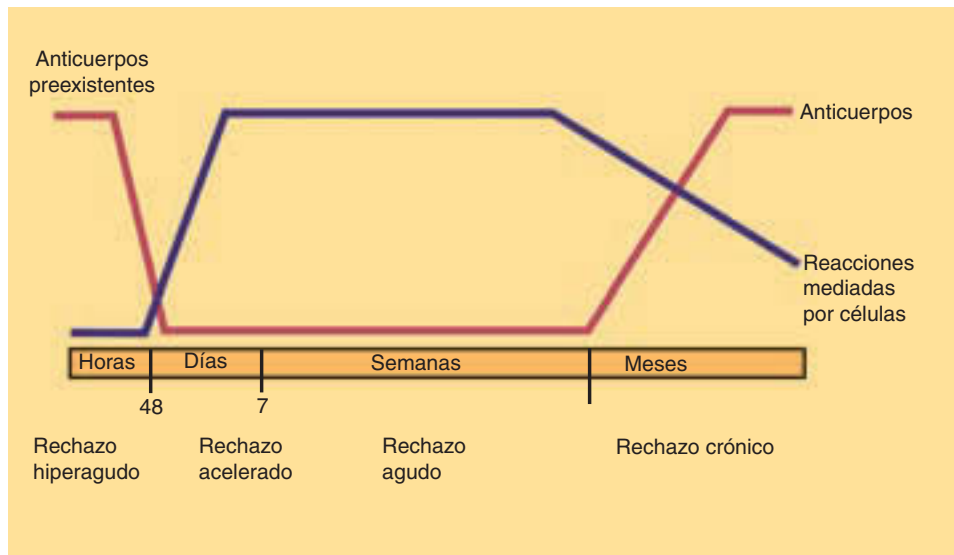


FIGURA 29-5 ■ Papel de los anticuerpos y de la inmunidad de base celular en diferentes síndromes de rechazo de aloinjertos.

Aunque los linfocitos T citotóxicos son de gran importancia en el rechazo agudo del aloinjerto, los anticuerpos también juegan un papel significativo en el rechazo hiperagudo y crónico (fig. 29-5). La formación de anticuerpos es especialmente relevante cuando el donante y el receptor difieren en sus grupos sanguíneos principales, y también juegan un papel fundamental en la reacción de segundo rechazo, cuando pueden dirigirse frente a las moléculas de clase I del CMH del injerto. Estos anticuerpos activan al complemento por la vía clásica, lo que conduce a la lisis celular. También actúan a través de los neutrófilos y otras células con receptores Fc, para mediar en la actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Prevención del rechazo de aloinjertos

Para evitar el rechazo de aloinjertos es necesario provocar suficiente inmunosupresión del receptor, pero cuidando de no hacerle más susceptible que lo imprescindible a los agentes infecciosos. Los perros desarrollan respuestas frente a los aloinjertos muy potentes, y los aloinjertos renales se rechazan entre 6 y 14 días en los animales no tratados. La supervivencia de los aloinjertos renales es de un 50% tras un año en perros no emparentados cuando se tratan con azatioprina, prednisolona y ciclosporina (v. cap. 36). La supervivencia se mejora considerablemente si se trasplanta médula ósea del animal donante simultáneamente, o si se trata con suero de conejo antitimocitos caninos. En la práctica es habitual que los aloinjertos sobrevivan 8 meses, e incluso en algunos animales pueden sobrevivir más de 5 años. Los perros tienen una mortalidad perioperatoria significativa, y dos tercios sufren infecciones agudas recurrentes, especialmente del tracto respiratorio (por *Bordetella bronchiseptica*) y del tracto urinario. Los fármacos inmu-

nosupresores más modernos, como la leflunamida (v. cap. 36), son prometedores en cuanto a incrementar de forma notable el pronóstico de los aloinjertos renales caninos.

Los gatos que reciben aloinjertos renales sin inmunosupresión mueren entre los 8 y 34 días. El tratamiento inmunosupresor incluye el uso de prednisolona y ciclosporina, a las que se puede suplementar con ketoconazol (que suprime el metabolismo de la ciclosporina en el hígado y prolonga de forma significativa su semivida). La terapia puede comenzar 2 días antes de la cirugía, de forma que los niveles de ciclosporina sean óptimos cuando se trasplanta el injerto. A los 6 meses la supervivencia de los gatos tratados oscila entre el 59 y el 70%, y a los 3 años es del 40 al 50%. El tiempo de supervivencia más prolongado que se ha descrito para un gato que haya recibido aloinjertos renales es de 81 meses, aunque la experiencia acumulada hace que estos valores mejoren gradualmente. Las complicaciones a largo plazo incluyen el rechazo agudo o crónico e infecciones oportunistas (la infección es la segunda causa más importante de muerte o eutanasia, tras el rechazo agudo). El rechazo agudo puede tener lugar en cualquier momento, especialmente si los niveles de ciclosporina caen por debajo de la concentración terapéutica. El rechazo crónico del aloinjerto (enfermedad vascular del injerto), debido a la arteriosclerosis progresiva, puede producir su destrucción por isquemia. No responde a la terapia inmunosupresora.

En algunas circunstancias, tales como cuando el perro ha mantenido aloinjertos renales funcionales durante varios años, la terapia inmunosupresora puede reducirse gradualmente y llegar a suspenderse cuando se considera que el injerto está aceptado por completo. Es probable que los fármacos inmunosupresores eliminen paulatinamente a las células sensibles al antígeno, y cuando la concentración es suficientemente baja, la gran masa de

tejido injertado puede ser suficiente para establecer y mantener la tolerancia.

ALOINJERTOS DE PIEL

Aunque los mecanismos de rechazo son similares entre los diferentes tejidos, se observan ligeras diferencias en el proceso. Por ejemplo, si se trasplanta un injerto de piel a un animal, la vascularización sanguínea y linfática tarda varios días en establecerse, y hasta que se realizan estas conexiones, las células del hospedador no pueden penetrar en el injerto y comenzar el proceso del rechazo. El primer signo de este fenómeno es la acumulación transitoria de neutrófilos alrededor de los vasos sanguíneos en la base del injerto, continuando con la infiltración por células mononucleares (linfocitos y macrófagos), que acaban extendiéndose por la piel injertada. Los primeros signos de daño tisular se observan en los capilares del injerto, cuyo endotelio se destruye. Como resultado, la sangre se coagula, se produce isquemia y el tejido muere rápidamente. La presencia de células de Langerhans en la epidermis favorece significativamente la antigenicidad de los aloinjertos de piel, y el rechazo de estos aloinjertos se retrasa si se impide que el injerto desarrolle conexiones linfáticas con el hospedador. En la reacción de segundo rechazo el lecho del injerto se suele infiltrar rápidamente con células mononucleares y neutrófilos, por lo que los vasos sanguíneos no tienen tiempo de extenderse en el injerto de la piel.

ALOINJERTOS HEPÁTICOS

Originalmente se describió que un elevado porcentaje de aloinjertos de hígado entre cerdos no endogámicos eran aceptados sin inmunosupresión alguna. No obstante, estos cerdos no habían sido definidos genéticamente, y el grado de compatibilidad del CMH no estaba claro. Cuando se trasplantan aloinjertos de hígado entre cerdos miniatura genéticamente definidos con diferencias conocidas en el CMH, la velocidad del rechazo es similar a la observada en los aloinjertos renales o de piel. El rechazo de injertos hepáticos en los perros tiende a ocurrir relativamente despacio, y esta inhibición del rechazo parece ser debida a la presencia de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que destruye al aminoácido triptófano. Ya que el triptófano es esencial para las respuestas Th1, su ausencia en el hígado trasplantado es muy inmunosupresora.

ALOINJERTOS CARDÍACOS

El rechazo agudo de aloinjertos cardíacos en perros se asocia con una gran infiltración linfocítica y daño de los miocitos, que conduce a la destrucción rápida del injerto. No obstante, si el rechazo se hace más lento por al-

guna razón, el proceso anatomopatológico en el órgano rechazado es diferente. En estos casos, la proliferación de las células musculares lisas y la inflamación obliteran la luz de los vasos sanguíneos y finalmente provocan el fallo cardíaco (fig. 29-6). Esta arteriosclerosis del injerto (o enfermedad vascular del injerto) surge por los efectos estimulantes del crecimiento y de la proliferación, tanto de citocinas sintetizadas por linfocitos T, como de los anticuerpos. Una lesión similar se observa en los aloinjertos renales que sufren rechazo crónico. Ocasionalmente pueden observarse linfocitos T en estas lesiones.

ALOINJERTOS DE CÓRNEA

Algunas zonas del cuerpo, como la cámara anterior del ojo, la córnea, el timo, los testículos y el cerebro, se consideran inmunoprivilegiadas. Como resultado los injertos realizados en estos sitios no son rechazados. Por ejemplo, en los seres humanos el 90% de los aloinjertos corneales de primera vez sobreviven sin necesidad de compatibilidad del tejido o fármacos inmunosupresores. Estos lugares son privilegiados porque el organismo impide que determinados tejidos se inflamen. Los mecanismos implicados en este control son variados: algunos sitios están rodeados por una barrera tisular impermeable a la sangre, carecen de células dendríticas, expresan bajos niveles de moléculas de clase I y II del CMH, o pueden contener elevados niveles de moléculas inmunosupresoras tales como IDO, factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) (ojos y testículos), neuropéptidos (ojos), inhibidores del complemento (ojos), y corticoides (testículos). Las moléculas que se localizan en el humor acuoso normal también bloquean los mecanismos de la inmunidad innata. De esta forma, bloquean la lisis por células NK, inhiben la activación de neutrófilos por CD95L, suprimen la producción de óxido nítrico por los macrófagos activados e interfieren con la activación del complemento por la vía alternativa. Los ojos y los testículos también son excepcionales en que expresan niveles muy altos de CD95L (ligando de Fas), por lo que cualquier linfocito T CD95⁺ (Fas) activado que entre en estos órganos se une a CD95L y se destruye por apoptosis.

ALOINJERTOS DE HUESO

Los aloinjertos de corteza ósea se emplean para reparar fracturas diafisarias no reconstruibles, así como defectos producidos por la resección de tumores. El rechazo de los aloinjertos de hueso rara vez constituye un problema, posiblemente por la ausencia de tejidos blandos en el injerto. Por desgracia, los aloinjertos óseos a la larga sufren fallo mecánico porque el injerto se resorbe antes de ser reemplazado. Las articulaciones pueden trasplantarse con éxito en caballos siempre que se hayan congelado previamente.

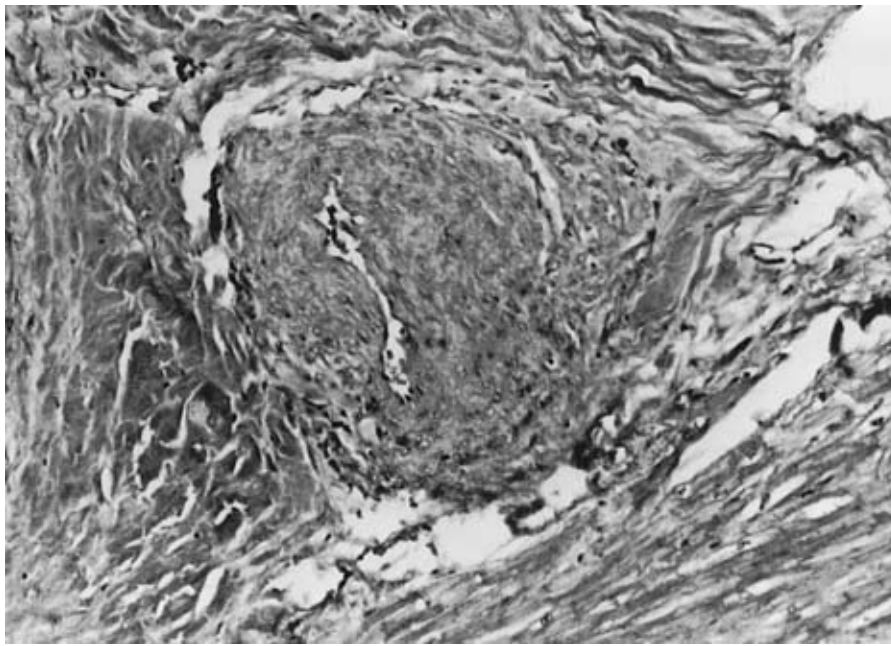


FIGURA 29-6 ■ Sección de una arteria coronaria de un aloinjerto cardíaco canino. Hay una considerable estenosis de la luz como resultado de la proliferación de células de la musculatura lisa, un ejemplo de enfermedad vascular del injerto. Aumento original $\times 100$. (De Penn OC, McDicken I, Leicher F, Bos E: *Transplantation* 22:313, 1976.)

ALOINJERTOS DE MÉDULA ÓSEA

En perros, los aloinjertos de médula ósea se aplican como parte del tratamiento de la leucemia o del linfoma. Primero debe «acondicionarse» al perro receptor mediante irradiación total del cuerpo o quimioterapia con ciclofosfamida, que genera un espacio para el crecimiento de las células trasplantadas, reduce la intensidad del proceso de rechazo y, en los animales leucémicos, destruye todas las células tumorales. Lamentablemente, por dicho procedimiento también se destruyen las células madre de la médula ósea, que deben ser reemplazadas mediante un aloinjerto de médula ósea. Las nuevas células madre hematopoyéticas reinstauran su función (fig. 29-7). En el proceso, se aspira la médula de los huesos largos del donante y se administra por vía intravenosa al receptor. Una vez en éste, las células madre hematopoyéticas migran desde la sangre a la médula ósea. La dosis óptima es de unas 2×10^8 células alogénicas de médula ósea por kilo de peso vivo del receptor compatible. El porcentaje de éxito de este procedimiento es relativamente bajo. Así, hubo un 20% de éxito en perros no emparejados y no tratados, mientras que ascendió hasta el 90% entre perros compatibles y tratados. Si el perro acepta la médula ósea, los valores de granulocitos recobran la normalidad en unos 30 días, pero los de linfocitos tardan unos 200 días en recuperarse. La supervivencia de la médula no suele mejorarse por el tratamiento con un único agente inmunosupresor, pero las combinaciones, como micofenolato mofetilo junto con ciclosporina, o metotrexato junto con ciclosporina, suelen permitir el desarrollo de quimeras estables de médula ósea caninas.

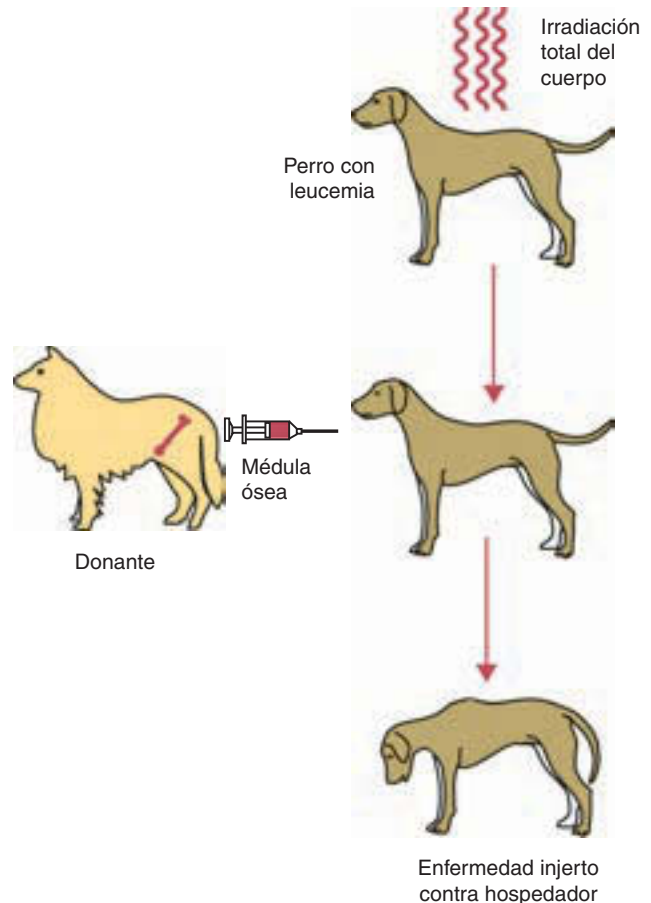


FIGURA 29-7 ■ Inducción de la enfermedad injerto contra hospedador en perros que han recibido un aloinjerto de médula ósea.

Enfermedad injerto contra hospedador

Los linfocitos sanos que se inoculan en la piel de un receptor alogénico atacan a las células del hospedador y producen inflamación aguda local. Si el receptor tiene un sistema inmune funcional, esta reacción injerto contra hospedador (ICH) no es grave porque el receptor es capaz de destruir los linfocitos extraños y terminar así la reacción. Pero si el receptor no puede rechazar a los linfocitos trasplantados porque ha sido inmunosuprimido o es inmunodeficiente por algún motivo, las células trasplantadas pueden producir una destrucción descontrolada de los tejidos del hospedador y finalmente su muerte. Por este motivo, la enfermedad ICH aparece en los receptores de aloinjertos de médula ósea que han sido inmunosuprimidos mediante irradiación total del cuerpo o por tratamiento con ciclofosfamida.

Las lesiones generadas en la enfermedad ICH dependen de la disparidad entre el donante y el receptor. Cuando difieren solo en las moléculas de clase I del CMH, la enfermedad está producida por linfocitos T citotóxicos que atacan a todas las células nucleadas del hospedador. Esto conduce a un síndrome de emaciación caracterizado por destrucción de la médula ósea que conduce a pancitopenia, anemia aplásica, pérdida de linfocitos T y B e hipogammaglobulinemia. Los linfocitos se infiltran en el intestino, la piel y el hígado, y secretan TNF- α , que produce la destrucción de mucosas y diarrea, úlceras en la piel y en la boca, destrucción del hígado e ictericia (en la enfermedad ICH se producen citocinas Th1, y se puede tratar con anticuerpos frente a IFN- γ o TNF- α).

Si solo hay disparidad de clase II del CMH entre el donante y el receptor, se pueden estimular los linfocitos T colaboradores CD4⁺ tanto del injerto como del hospedador. La producción de citocinas Th2 puede conducir a inmunoestimulación, formación de anticuerpos, e incluso un síndrome que recuerda al lupus eritematoso sistémico y poliartritis (v. cap. 33). Esta enfermedad se denomina ICH autoinmune y puede tratarse con anticuerpos frente a IL-4.

En la práctica, las disparidades de clase I o de clase II puras rara vez ocurren. Así, en los perros la enfermedad ICH puede ser bien una enfermedad aguda que provoca la muerte en las cuatro semanas posteriores al trasplante, o bien puede ser prolongada y crónica. Los principales órganos diana son la piel, el hígado, el tracto gastrointestinal y el sistema linfóide. Los primeros signos clínicos son las lesiones exudativas en los oídos, escleróticas inyectadas, hiperqueratosis, alopecia, atrofia de la piel y eritema generalizado, que se pueden observar a los 10 días (fig. 29-8). La ictericia y la diarrea son signos frecuentes, al igual que la inflamación de las membranas oculares, nasales y de la mucosa oral. También puede desarrollarse anemia hemolítica positiva a anti-globulina. Para controlar la enfermedad ICH pueden emplearse el fármaco inmunosupresor metotrexato, junto con anticuerpos monoclonales antilinfocíticos.



FIGURA 29-8 ■ Lesiones cutáneas eritematosas muy graves en la cara de un perro que sufre la enfermedad injerto contra hospedador como resultado del trasplante de médula ósea. (De Harris CK, Beck ER, Gasper PW: *Compend Contin Educ Prac Vet* 8:337, 1986.)

Es interesante destacar que el trasplante de médula ósea es un procedimiento muy exitoso en los gatos que recibieron previamente un tratamiento inmunosupresor a base de rayos X o ciclosporina, y la enfermedad ICH no es un problema importante en esta especie.

XENOINJERTOS

Aunque gran parte de los injertos que se realizan hoy en día en los seres humanos proceden de donantes muertos, la demanda de órganos excede ampliamente a la oferta. Una forma para paliar esta escasez sería el empleo de xenoinjertos de donantes no humanos, pero, por desgracia, los xenoinjertos generalmente se rechazan en pocas horas. La anatomía patológica del rechazo hiperagudo del xenoinjerto revela hemorragia extensiva y trombosis producidas por la destrucción masiva de células endoteliales. Esto posibilita el escape de las células sanguíneas, al tiempo que expone la matriz subyacente a las plaquetas.

Los xenoinjertos concordantes son aquellos que se realizan entre dos especies próximas, tales como entre

un chimpancé y un ser humano. En este caso el rechazo está mediado principalmente por reacciones celulares. En los xenoinjertos discordantes (que se realizan entre especies no relacionadas, como de un cerdo a un ser humano), el rechazo está mediado principalmente por mecanismos humorales. En la práctica, el trasplante de xenoinjertos humanos concordantes a partir de otros primates, como los chimpancés o los babuinos, es impracticable por la dificultad de conseguir elevados números de animales donantes. Sin embargo, los cerdos pueden alzarse como fuentes más prácticas de órganos, ya que son prolíficos y sus órganos son del tamaño apropiado. Por desgracia, los órganos porcinos inician un rechazo de xenoinjerto discordante grave en los seres humanos. Los seres humanos y los monos del Viejo Mundo carecen de la enzima α 1-3 galactosiltransferasa y, por tanto, no forman carbohidratos o glucoproteínas con enlace α 1-3 galactosil. Debido a que las personas nos exponemos a esta estructura en muchas bacterias, formamos elevados niveles de anticuerpos frente al epitopo Gal (α 1-3Gal). De hecho, más del 2% del total de inmunoglobulinas M (IgM) e IgG del ser humano son anticuerpos frente a este epitopo α Gal. Por otra parte, α Gal es un componente fundamental de las glucoproteínas porcinas. Por tanto, si un órgano porcino se trasplanta a un ser humano, estos anticuerpos se unen a las células del injerto, activan al complemento por la vía clásica e inducen la rápida lisis celular. Un segundo mecanismo que contribuye al rechazo hiperagudo es la activación del complemento por la vía alternativa. Esta activación surge por la incapacidad del factor H del complemento humano para evitar el ensamblaje de la C3 convertasa alternativa en la superficie de las células porcinas. Un tercer mecanismo es la actividad específica de especie de las proteínas de control del complemento. De esta forma, los inhibidores naturales del complemento, como CD46, CD55 y CD59, en las células porcinas, no pueden controlar la activación del complemento humano. Se han desarrollado cerdos transgénicos que expresan estos inhibidores del complemento humano en sus células y que no inician el rechazo hiperagudo de los injertos. Aunque el xenoinjerto sobreviva al ataque de estos anticuerpos naturales y del complemento, todavía es susceptible al ataque por anticuerpos inducidos y por la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada a través de células NK y monocitos, que conjuntamente llegan a producir el rechazo del xenoinjerto. Por tanto, todavía deben superarse muchas barreras si es que se van a emplear órganos porcinos rutinariamente en los trasplantes humanos.

Otro punto relevante en los xenoinjertos es que los animales donantes pueden portar virus que podrían producir enfermedad en receptores gravemente inmunosuprimidos o, incluso peor, podrían recombinarse con virus humanos para crear patógenos nuevos potencialmente peligrosos. Estas infecciones derivadas de xenoinjertos (xenozoonosis) son especialmente importantes si se emplean primates como donantes de órganos. Se sabe que estos animales portan virus, como el virus de la inmunodeficiencia de los simios y el virus del herpes B, que pueden infectar a

los seres humanos. Los cerdos poseen retrovirus endógenos que tienen la capacidad de infectar algunos cultivos tisulares de células humanas, aunque se desconoce si producen enfermedad en los seres humanos.

ALOINJERTOS Y EL SISTEMA REPRODUCTOR

Semen

El semen alogénico puede penetrar con éxito repetidamente en el tracto reproductor de la hembra sin provocar una respuesta inmune significativa. La razón para esto es que el plasma seminal es inmunosupresor, de manera que los espermatozoides expuestos a este fluido no son inmunógenos, incluso tras ser lavados. El líquido prostático, uno de los componentes inmunosupresores del plasma seminal, también inhibe la hemólisis mediada por complemento. En los bóvidos, los componentes inmunosupresores del plasma seminal son proteínas que pesan menos de 50 y 150 kDa. No obstante, en ocasiones se producen casos de infertilidad por la producción de anticuerpos frente a los espermatozoides en el útero.

Gestación

Cuando los mamíferos evolucionaron para hacerse vivíparos y el feto se desarrolló dentro de su madre, hubo que resolver un problema inmunológico importante. El feto no debía ser rechazado como un aloinjerto a pesar de que posee moléculas del CMH paterno y de que su trofoblasto se localiza profundamente en la pared uterina. En una gestación normal el feto se establece y se mantiene a pesar de estas diferencias en el CMH. El útero no es un sitio privilegiado, ya que los injertos de otros tejidos, como la piel, en la pared uterina son rápidamente rechazados. De la misma forma, una madre puede formar anticuerpos frente a los antígenos de grupo sanguíneo fetal que pueden destruir los eritrocitos fetales bien in utero, como en los primates, o tras la ingestión del calostro, como ocurre en otros mamíferos (v. cap. 26). Sin embargo, en la práctica no ocurre el rechazo de aloinjertos.

Sabemos que una hembra gestante puede desarrollar una respuesta inmune frente a su feto. Por ejemplo, en la yegua gestante, las células de la placenta invaden la pared uterina para formar estructuras denominadas copas endometriales, que a su vez estimulan una fuerte respuesta inmune de la yegua frente a los antígenos del CMH paterno alrededor del día 60 de gestación. Como resultado, las copas se rodean de muchos linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, macrófagos y células plasmáticas. Casi todas las yeguas que lleven un feto incompatible en el CMH generan fuertes respuestas humorales frente a los antígenos de clase I del CMH paterno en el día 60 de gestación, lo que conduce a la degeneración de las copas endometriales alrededor del día 120 de gestación. A pesar de estas respuestas, la gestación prosigue inalterada. Es posible que estas interacciones conduzcan a una respuesta in-

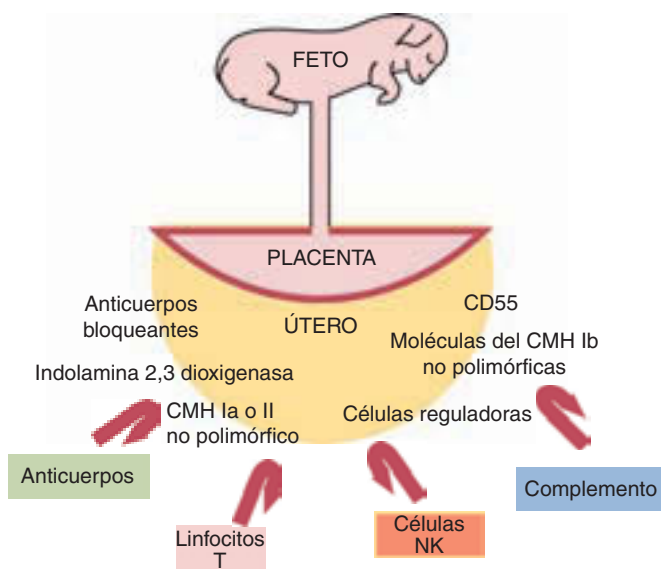


FIGURA 29-9 ■ Algunos factores inmunosupresores que evitan el rechazo del feto por el sistema inmune de la madre.

mune Th2 dominada por la producción de IL-10 que no amenaza la gestación, más que a una respuesta Th1 que podría conducir a un rechazo fetal. Por lo general, la gestación se asocia con un desequilibrio importante del sistema inmune de la madre a favor de las respuestas de tipo Th2 y reducción de las respuestas tipo Th1. Esto plantea el interesante concepto de que las infecciones que promuevan una respuesta Th1 fuerte podrían revertir este desequilibrio, comprometiendo la gestación y conduciendo a aborto. Este sería el caso de infecciones protozoarias, tales como la toxoplasmosis o la infección por *Neospora caninum*, y la brucelosis.

La destrucción inmunológica del feto y su trofoblasto se evita por las actividades combinadas de muchos mecanismos inmunosupresores que actúan en la interfase materno-fetal (fig. 29-9). En primer lugar, no se expresan moléculas polimórficas del CMH en los embriones u oocitos antes de la implantación, y no se pueden inducir mediante la exposición al interferón. Asimismo, las moléculas de clase Ia o de clase II del CMH no se expresan en la capa celular del trofoblasto en contacto con los tejidos maternos. Las citoquinas que generalmente favorecen la expresión del CMH, como el IFN- γ , no tienen efecto en las células del trofoblasto. La ausencia de CMH permitiría a las células del trofoblasto evadir la destrucción por linfocitos T citotóxicos, pero las volverían susceptibles al ataque por células NK. En los seres humanos esto se evita por la expresión de las moléculas no polimórficas de clase Ib del CMH, el antígeno leucocitario humano (HLA), G y E, que impiden el ataque del trofoblasto por las células NK, a la vez que éstas controlan que el trofoblasto invada la pared uterina. Así, hay un equilibrio entre la expresión de clase Ib del CMH en el trofoblasto y las células NK en la pared uterina, que equilibra el crecimiento del trofoblasto y la invasión que pudiera promover. Las células NK que se localizan en la placenta pertenecen a un tipo especial, denominado células de la glándula endometrial (células uNK). Las células uNK se han descrito en los roedores, los murciélagos y los caballos, y están en número elevado en el útero de la cerda gestante.

El número de linfocitos $T_{reg} CD4^+ CD25^+$ aumenta durante la gestación, y estas células parecen jugar un papel importante en evitar el rechazo del feto. Tanto el tratamiento con estrógenos como la gestación inducen la síntesis de la proteína FoxP3 y pueden contribuir a mantener esta regulación. Se ha demostrado que las células del trofoblasto secretanIDO, que bloquea las respuestas Th1 y promueve la apoptosis. En ratones los inhibidores deIDO permiten el rechazo materno de fetos alogénicos. Los linfocitos T_{reg} estimulan la producción deIDO en las células dendríticas. Además,IDO induce la expresión de HLA-G en el trofoblasto, lo que sugiere que estas moléculas interactúan entre sí a fin de mantener la gestación.

A pesar de que el trofoblasto minimiza la sensibilización materna por las células fetales alogénicas, durante la gestación se pueden desarrollar linfocitos T citotóxicos o anticuerpos. Por ejemplo, hasta el 90% de las yeguas gestantes forman anticuerpos frente a las moléculas de clase I del CMH de los potros, y en las ovejas y vacas multíparas se suelen formar anticuerpos similares. En algunas cepas de ratones, hasta el 95% de las hembras gestantes forman anticuerpos frente a moléculas del CMH, y el 40% de las mujeres también forman anticuerpos frente a las moléculas del CMH fetal tras el parto. La presencia de estos anticuerpos no tiene consecuencias adversas en el curso de la gestación sino que, por el contrario, la respuesta inmune materna puede estimular la función placentaria. De esta forma, las placentas de los ratones híbridos son más grandes que las placentas de los consanguíneos endogámicos, y las hembras que toleran los antígenos paternos tienen placentas más pequeñas que las que no lo hacen. Otros estudios muestran que los fetos de madres sensibilizadas frente a las moléculas del CMH paterno tienen mejor tasa de supervivencia. Este resultado puede ser debido al efecto estimulador de la IL-3 y del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos de los linfocitos T maternos sobre el crecimiento del trofoblasto. Es interesante señalar que en los bóvidos hay una asociación clara entre la retención de la placenta y sus moléculas de clase I del CMH: por lo general, la compatibilidad de clase I del CMH entre una madre y su ternero incrementa el riesgo de retención de placenta, mientras que la compatibilidad en la clase II no tiene efecto. Se ha sugerido que la expulsión de la placenta tras el nacimiento puede ser debida, al menos en parte, a una respuesta de aloinjerto.

Algunos anticuerpos formados por la madre frente a los antígenos fetales pueden recubrir las células placentarias, evitando así su destrucción por los linfocitos T maternos. Se ha demostrado que cuando estos anticuerpos bloqueantes se eliminan de la placenta, se favorecen otras reacciones inmunes mediadas por células frente a los antígenos paternos, tales como el rechazo de injertos. La ausencia de estos anticuerpos bloqueantes podría ser responsable de casos de aborto recidivante en mujeres. No obstante, también puede mostrarse que los

Algunos anticuerpos formados por la madre frente a los antígenos fetales pueden recubrir las células placentarias, evitando así su destrucción por los linfocitos T maternos. Se ha demostrado que cuando estos anticuerpos bloqueantes se eliminan de la placenta, se favorecen otras reacciones inmunes mediadas por células frente a los antígenos paternos, tales como el rechazo de injertos. La ausencia de estos anticuerpos bloqueantes podría ser responsable de casos de aborto recidivante en mujeres. No obstante, también puede mostrarse que los

ratones totalmente inmunodeficientes tienen gestaciones a término y con éxito. Las células del trofoblasto murino están protegidas frente al daño mediado por complemento por altos niveles de expresión en sus superficies de una proteína inhibidora del complemento denominada Crry. En su ausencia, el rechazo fetal parece inevitable. La proteína CD55 (*decay accelerating factor*, DAF) se incorpora al trofoblasto en la interfase materno-fetal y así le protege del ataque del complemento.

El feto no depende completamente de los mecanismos maternos para su protección. La placenta es una fuente de muchos factores inmunosupresores, incluidos estradiol y progesterona, y posiblemente también de gonadotropina coriónica. Algunas isoformas de la α -fetoproteína, la proteína principal del suero fetal, son inmunorreguladoras. Además, algunas glucoproteínas asociadas a la gestación, incluida la α_2 -macroglobulina, una molécula relacionada con TGF- β (posiblemente derivada de los linfocitos T_{reg} que infiltran la placenta), y los interferones placentarios tienen propiedades inmunosupresoras. En los mamíferos, los interferones específicos del trofoblasto embrionario (IFN- ω en los seres humanos, caballos y perros; IFN- τ en los rumiantes; IFN- γ e IFN- δ en los cerdos) actúan como proteínas de señalización entre el embrión y la madre durante las primeras fases del desarrollo. Estos interferones también pueden inhibir la proliferación de linfocitos, y el líquido amniótico es rico en fosfolípidos inmunosupresores. A pesar de los mecanismos mencionados, si las diferencias antigénicas entre la madre y su feto son muy grandes, la gestación puede no finalizarse. Los estudios con combinaciones xenogénicas de dos especies de ratón muestran que los embriones se desarrollan hasta la mitad de gestación, para ser posteriormente atacados y destruidos por los linfocitos maternos. De forma similar, los embriones de asnos trasplantados a yeguas se destruyen por la invasión de linfocitos maternos.

La inmunosupresión leve es una característica habitual de la última parte de la gestación y del primer período posparto. Las hembras gestantes pueden tener deficiencias mínimas en la reactividad inmune mediada por células frente a los antígenos no fetales. Por ejemplo, la función de los neutrófilos y la citotoxicidad de los linfocitos T y su producción de citoquinas se deprimen en las vacas lecheras en el período periparto. Esta supresión parece estar mediada por los linfocitos T CD8⁺. En las yeguas, las respuestas de linfocitos circulantes a los mitógenos caen entre las cuatro semanas previas, hasta las cinco semanas después del parto. La actividad de las células NK en las cerdas también disminuye al final de la gestación para alcanzar el nivel mínimo dos o tres semanas tras el parto. Las ovejas al final de la gestación pueden mostrar una reducción en algunas clases de inmunoglobulinas, tales como IgG1, lo que puede ser debido a alteraciones en la función de los linfocitos T colaboradores o, más posiblemente, a la desviación de la IgG1 hacia la glándula mamaria para producir calostro. Esta supresión puede ser significativa en los animales parasitados, en los que la respuesta inmune apenas es capaz de con-

trolar al parásito. De forma similar, la inmunosupresión puede permitir el incremento de las poblaciones del ácaro *Demodex* en las perras gestantes o en lactación y contribuir a la transmisión del parásito a sus cachorros.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Brown J, Matthews AL, Sandstrom PA, Chapman LE: Xenotransplantation and the risk of retroviral zoonosis, *Trends Microbiol* 6:411-415, 1998.
- Carpenter CB: Immunosuppression in organ transplantation, *N Engl J Med* 322:1224-1226, 1990.
- Cooper DKC, Kemp E, Platt JL, White DJG: *Xenotransplantation*, ed 2, Berlin, 1997, Springer-Verlag.
- Ferrara JLM, Deeg HJ: Graft-versus-host disease, *N Engl J Med* 324:667-674, 1991.
- Finco DR, Rawlings CA, Barsanti JA, Crowell WA: Kidney graft survival in transfused and nontransfused Beagle dogs, *Am J Vet Res* 46:2327-2331, 1985.
- Gregory CR, Gourley IM, Kochin EJ, Broaddus TW: Renal transplantation for treatment of end-stage renal failure in cats, *J Am Vet Med Assoc* 201:285-291, 1992.
- Harris CK, Beck ER, Gasper PW: Bone marrow transplantation in the dog, *Compend Contin Educ Pract Vet* 8:337-345, 1986.
- Jacoby DR, Olding LB, Oldstone MBA: Immunologic regulation of fetal-maternal balance, *Adv Immunol* 35:157-208, 1984.
- Joosten I, Sanders MF, Hensen EJ: Involvement of major histocompatibility complex class I compatibility between dam and calf in the aetiology of bovine retained placenta, *Anim Gen* 22:455-463, 1991.
- Katayama M, McAnulty JF: Renal transplantation in cats: techniques, complications, and immunosuppression, *Compend Contin Educ Pract Vet* 24:874-882, 2002.
- Kenmochi T, Mullen Y, Miyamoto M, Stein E: Swine as an allotransplantation model, *Vet Immunol Immunopathol* 43:177-183, 1994.
- Krensky AM, Weiss A, Crabtree G, et al: T-lymphocyte-antigen interactions in transplant rejection, *N Engl J Med* 322:510-517, 1990.
- Lu CY, Khair-el-din TA, Dawidson IA, et al: Xenotransplantation, *FASEB J* 8:1122-1130, 1994.
- Lunn P, Vagnoni KE, Ginther OJ: The equine immune response to endometrial cups, *J Reprod Immunol* 34:203-216, 1997.
- Mathews KA, Gregory CR: Renal transplants in cats: 66 cases (1987-1996), *J Am Vet Med Assoc* 211:1432-1436, 1997.
- Mathews KA, Holmberg DL, Miller CW: Kidney transplantation in dogs with naturally occurring end-stage renal disease, *J Am Anim Hosp Assoc* 36:294-301, 2000.
- Mellor AL, Munn DH: Extinguishing maternal immune responses during pregnancy: implications for immunosuppression, *Semin Immunol* 13:213-218, 2001.
- Munn DH, Zhou M, Attwood JT, et al: Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism, *Science* 281:1191-1193, 1998.
- Reynolds GE, Griffin JFT: Humoral immunity in the ewe. 2. The effect of pregnancy on the primary and secondary antibody response to protein antigen, *Vet Immunol Immunopathol* 25:155-166, 1990.
- Skopets B, Li J, Thatcher WW, et al: Inhibition of lymphocyte proliferation by bovine trophoblast protein-1 (type I trophoblast interferon) and bovine interferon- α 11, *Vet Immunol Immunopathol* 34:81-96, 1992.
- Xu C, Mao D, Holers VM, et al: A critical role for murine complement regulator crry in fetomaternal tolerance, *Science* 287:498-501, 2000.

LOS TUMORES COMO ALOINJERTOS, 393

Antígenos tumorales, 394

INMUNIDAD FRENTE A LOS TUMORES, 395**CÉLULAS ASESINAS NATURALES, 395**

Marcadores de superficie, 395

Reconocimiento de la célula diana, 396

Mecanismos efectores, 397

Función, 397

Regulación, 398

Expresión del ligando de CD95, 398

DIFERENCIAS ENTRE ESPECIES, 398

Caballos, 398

Bóvidos, 399

Cerdos, 399

Perros, 399

Gatos, 399

Pollos, 399

OTRAS DEFENSAS CELULARES, 399

Células T asesinas naturales, 399

Células dendríticas asesinas naturales, 400

Linfocitos T convencionales, 400

Inmunidad mediada por macrófagos, 400

Inmunidad mediada por anticuerpos, 400

FRACASO DE LA INMUNIDAD FRENTE A LAS CÉLULAS TUMORALES, 400

Inmunosupresión, 400

Células reguladoras, 401

Anticuerpos bloqueantes, 401

Selección de células tumorales, 401

INMUNOTERAPIA DE LOS TUMORES, 401

Inmunoterapia activa, 401

Inmunoterapia pasiva, 402

Tratamiento con citoquinas, 402

Tratamiento con células LAK, 403

Tratamiento con anticuerpos, 403

Vacunas antitumorales eficaces, 403

ALGUNOS TUMORES ESPECÍFICOS, 404

Sarcoma venéreo transmisible, 404

Papilomas, 404

Sarcoides equinos, 404

Carcinoma ocular de células escamosas, 404

Melanoma porcino, 404

TUMORES LINFOIDES, 404

Linfosarcoma bovino, 405

Linfomas en otras especies, 405

Tumores linfoides aviarios, 406

PUNTOS CLAVE

- En determinadas circunstancias las células cancerosas pueden ser antigénicamente diferentes de las células normales del organismo. Como resultado, pueden desencadenar una respuesta inmune y ser rechazadas. No obstante, esta respuesta inmune puede no ser muy intensa.
- Debido a que las células cancerosas pueden mutar a medida que se multiplican, pueden ser seleccionadas por su falta de antigenicidad.
- Probablemente el mecanismo más importante para la destrucción de los tumores espontáneos implica su destrucción por las células asesinas naturales (NK). Las células NK reconocen y atacan a las células diana que no expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I.
- En determinadas circunstancias los linfocitos T citotóxicos, los macrófagos activados o los anticuerpos pueden también combatir a las células cancerosas.

- El fracaso de la inmunidad antitumoral no solo implica la selección de las células tumorales, sino también a los linfocitos T reguladores y los anticuerpos bloqueantes.
- Se ha comprobado la dificultad para elaborar inmunoterapias antitumorales efectivas y beneficiosas. La inmunoterapia antitumoral puede implicar la administración de citoquinas o de anticuerpos, o la inmunización activa con vacunas antitumorales.
- Muchos tumores son intensamente inmunosupresores.

Los procesos normales del organismo dependen de una cuidadosa regulación de la división celular. Cuando las células se multiplican, es esencial que lo hagan solo en la medida en que sea necesario. Desgraciadamente, como resultado de mutaciones desencadenadas por productos químicos, radiación, o una infección vírica, las células pueden liberarse ocasionalmente

de las restricciones que regulan la división celular. Una célula que está proliferando de manera incontrolada producirá un aumento del clon celular, que finalmente desarrollará un tumor o neoplasia. Si estas células permanecen agrupadas unidas en un único lugar, el tumor se denomina benigno, y este tipo de tumores se pueden eliminar normalmente mediante cirugía. Sin embargo, en algunos casos, las células tumorales se liberan de la masa tumoral y son vehiculadas a través de la sangre o de la linfa a lugares distantes, donde se pueden depositar y continuar creciendo. Esta forma de tumor se denomina maligna, y los tumores secundarios que alcanzan estos sitios distantes se denominan metástasis. El tratamiento para los tumores malignos puede ser muy difícil, ya que puede ser imposible eliminar todas las metástasis quirúrgicamente. Los tumores malignos se subdividen en función de su origen tisular: los tumores cuyo origen son las células epiteliales se denominan carcinomas; los que tienen su origen en células mesenquimales, como el músculo, células linfoides o células del tejido conectivo, se denominan sarcomas; una leucemia es un tumor derivado de células madre hematopoyéticas.

La diferencia esencial entre una célula normal y una célula tumoral es la pérdida en el control de la división celular como resultado de mutaciones múltiples. Estas mutaciones también pueden ocasionar la expresión de proteínas anormales en la superficie de las células tumorales. En determinadas circunstancias, estas proteínas pueden ser reconocidas por el sistema inmune y desencadenar un ataque inmunológico.

LOS TUMORES COMO ALOINJERTOS

Cuando el trasplante de órganos se convirtió en un procedimiento habitual como resultado del desarrollo de potentes fármacos inmunosupresores, se encontró que los pacientes que mostraban una prolongada supervivencia de los injertos, muchas veces estaban más predisuestos a desarrollar ciertos tipos de cáncer que los individuos no inmunosuprimidos. También se observó que algunos pacientes inmunodeficientes mostraban un aumento en la tendencia a desarrollar algunos tumores malignos. Por ejemplo, los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pueden desarrollar el sarcoma de Kaposi. Así pues, se sugirió que el sistema inmune era responsable de la prevención del cáncer. A partir de este indicio surgió la teoría de la vigilancia inmune. Esta teoría sostenía que el organismo produce constantemente células neoplásicas, pero que en un individuo sano el sistema inmune las reconoce rápidamente y las elimina a través de mecanismos mediados por células. La teoría sugería que el desarrollo de un cáncer podría resultar de la evasión de las células tumorales de su reconocimiento por los linfocitos T.

Pronto se vieron problemas en la teoría de la vigilancia inmune. Los cánceres más frecuentes, como los de pulmón o de mama, no se desarrollan más frecuentemente en personas inmunodeficientes. De igual forma, los ra-

tones desnudos (*nu/nu*), aunque son deficientes en linfocitos T, no son más susceptibles que los ratones normales a los tumores espontáneos o a los inducidos por productos químicos (v. cap. 34). Finalmente, utilizando ratones transgénicos en los que se monitorizaron los linfocitos específicos para los antígenos asociados a tumores, se vio claramente que muchos antígenos tumorales inducen tolerancia de forma similar a los autoantígenos normales. Así, la mayor parte de los indicios apoya la idea de que el sistema inmune normalmente no distingue entre las células tumorales y las células normales sanas.

A pesar de esto, hay algunas situaciones en las que el sistema inmune parece reconocer y eliminar a las células cancerosas. Por ejemplo, algunas cepas de ratones inmunodeficientes, que son sujetos «más puros» que los ratones desnudos, muestran mayor prevalencia de los tumores espontáneos. (En los ratones desnudos persisten algunas funciones de los linfocitos T y B y las defensas innatas.) Estos ratones son los que carecen del gen activador de la recombinasa (RAG) (*knockout* en RAG), por lo que no pueden generar linfocitos T o B funcionales, y los que carecen del gen transductor y activador de la transcripción 1 (STAT-1) (*knockout* en STAT-1), que no desarrollan respuestas tanto adquiridas como innatas, pues no responden al interferón- γ (IFN- γ). Los ratones *knockout* en RAG sufren una mayor incidencia de los tumores espontáneos del epitelio intestinal, mientras que los ratones *knockout* en RAG/STAT-1 desarrollan tumores mamarios.

Por tanto, quizá es más apropiado pensar en el sistema inmune como un «inmunoeeditor» de tumores. Así, en determinadas circunstancias, el sistema inmune puede eliminar las células cancerosas de una forma coherente con la inmunovigilancia. Pero si las células cancerosas pueden evadir su destrucción, pueden sobrevivir indefinidamente o ser seleccionadas por las respuestas inmunes del hospedador para producir nuevas poblaciones de células tumorales variantes. Finalmente, algunas de estas variantes pueden evadir totalmente el control del sistema inmune y crecer hasta producir un cáncer clínico.

El hecho de que las células cancerosas sea eliminadas por mecanismos inmunes viene determinado, probablemente en parte, en función de su capacidad para causar inflamación. Así, si un tumor metastasizante no invade los órganos linfoides, puede escapar de la vigilancia inmune. Por otro lado, los tumores que invaden los nódulos linfáticos se pueden clasificar como fuertemente y débilmente inmunogénicos. Los tumores fuertemente inmunogénicos inducen una intensa respuesta de linfocitos T tras su procesamiento por las células dendríticas, mientras que los tumores débilmente inmunogénicos tienden a crecer en forma de nódulos difusos que pueden no ser procesados en suficiente cantidad como para estimular respuestas inmunes. Estos son los tumores más frecuentes en los seres humanos. Es posible que las células de un tumor que estimulan la inflamación en los tejidos induzcan la activación de las células dendríticas y su procesamiento, mientras que los tumores que fracasan en la inducción de inflamación pueden sencillamente ser ignorados por el sistema inmune. Alternativamente, es posible que los antígenos

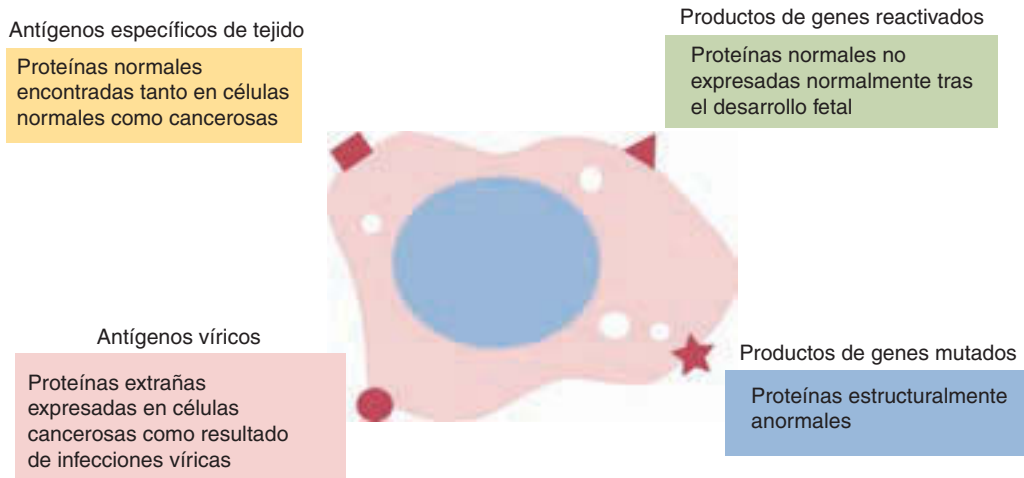


FIGURA 30-1 ■ Algunos de los múltiples nuevos antígenos que pueden aparecer en la superficie de las células tumorales y provocar una respuesta inmune.

del tumor puedan ser tolerados por el sistema inmune. Si se quiere conseguir una terapia antitumoral eficaz, se deben diferenciar estas dos condiciones.

La mayoría de las personas que desarrollan tumores «espontáneos» tiene un sistema inmune normal. Por otro lado, los individuos inmunosuprimidos, como receptores de un alotrasplante y los pacientes de SIDA, desarrollan un espectro muy diferente de cánceres al de la población general, con mayor riesgo de padecer los tumores inducidos por virus, como el sarcoma de Kaposi, pero no están más predisuestos que la población general a desarrollar los cánceres habituales, como los de mama, pulmón o colon.

Aunque la hipótesis de vigilancia inmune original ha tenido que ser modificada drásticamente, está claro que en determinadas circunstancias el sistema inmune puede destruir a las células tumorales y que su respuesta puede ser mejorada para proteger al individuo frente a algunos tumores. Sin embargo, hay una gran diferencia entre la respuesta inmune fuerte y efectiva mediada por células inducida por los injertos de órganos, y las respuestas mucho más débiles a los antígenos asociados a las células tumorales.

Antígenos tumorales

Con el fin de diferenciar las células normales de las células tumorales, los linfocitos T del hospedador deben reconocer los antígenos de las células tumorales, de los cuales se han descrito cinco tipos principales. El primer tipo está compuesto por los antígenos de diferenciación asociados a las etapas específicas en el desarrollo de un tipo celular. Por ejemplo, algunas células tumorales pueden expresar los productos de genes del desarrollo que están desactivados en las células adultas y que normalmente solo se expresan en las primeras etapas de la vida del individuo. Algunos ejemplos son los tumores del tracto gastrointestinal que producen una glucoproteína denominada antígeno carcinoembrionario (CEA, también conocido como CD66e), detectado únicamente en el intestino fetal. Por tanto, la presencia de cantidades detectables de CEA en el suero

puede indicar la existencia de un adenocarcinoma de colon o de recto. La α -fetoproteína producida por las células del hepatoma normalmente se encuentra solo en el hígado fetal, y el carcinoma de células escamosas puede expresar antígenos normalmente restringidos al hígado y la piel fetales. Estos antígenos oncofetales normalmente son poco inmunógenos y no inducen una inmunidad protectora, pero su cuantificación en sangre puede ser de utilidad en el diagnóstico y para monitorizar el progreso del tumor.

El segundo tipo incluye las formas mutadas de las proteínas celulares normales. Por ejemplo, las células de melanoma pueden expresar en su superficie los productos de oncogenes mutados (fig. 30-1), y algunos antígenos tumorales son reconocidos porque están anormalmente glucosilados. Los tumores inducidos por productos químicos pueden expresar antígenos de superficie propios del tumor, y no del químico inductor (fig. 30-2). Puesto que los carcinógenos químicos pueden producir muchas mutaciones diferentes, los tumores inducidos por un mismo producto químico en diferentes animales pueden ser antigénicamente distintos, e incluso en una masa tumoral inducida por un único producto químico se pueden encontrar subpoblaciones celulares antigénicamente diferentes. Como resultado, la inmunidad frente a un tumor inducido por un producto químico no previene del crecimiento de un segundo tumor inducido por el mismo producto.

El tercer tipo está formado por las proteínas normales producidas en cantidades excesivas. Un buen ejemplo es la producción del antígeno prostático específico (PSA) en los carcinomas de próstata humanos. PSA es una proteasa producida exclusivamente por el epitelio de la próstata, y los niveles altos en sangre de esta proteína indican una excesiva actividad prostática, que puede estar causada por un carcinoma de este órgano.

El cuarto tipo son los antígenos de cáncer/testículo (CT), un grupo de antígenos tumorales con una expresión génica restringida a las células germinales masculinas del testículo y a varios tumores malignos. Su función en los tumores es desconocida.

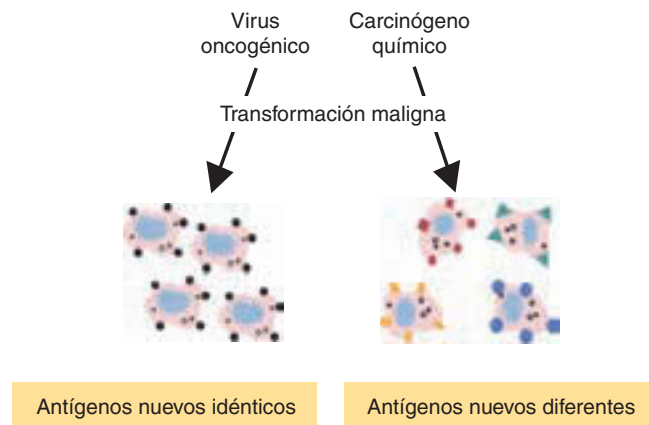


FIGURA 30-2 ■ Aunque los virus oncogénicos inducen células tumorales con antígenos nuevos idénticos, los carcinógenos químicos inducen células tumorales con una gran variedad de neoantígenos.

El quinto tipo comprende los tumores inducidos por virus oncogénicos, que tienden a adquirir nuevos antígenos característicos del virus inductor o de otros retrovirus endógenos. Estos antígenos, aunque están codificados en el genoma vírico, no forman parte del virión. Ejemplos de estos son los antígenos de membrana del oncornavirus felino detectados en las células linfoides neoplásicas de gatos infectados con el virus de la leucemia felina, y los antígenos específicos de Marek, detectados en células tumorales de pollos con la enfermedad de Marek (ambos procesos son inducidos por virus, suceden de forma natural y son tumores de linfocitos T).

INMUNIDAD FRENTE A LOS TUMORES

Si las células tumorales expresan antígenos diferentes de las células normales, entonces, ¿por qué no se consideran como extrañas y son atacadas por el sistema inmune? El principal problema parece ser que las moléculas normales no son presentadas en la forma apropiada a las células del sistema inmune, especialmente a los linfocitos T citotóxicos. Sin embargo, en algunas ocasiones las células tumorales pueden ser atacadas por las células asesinas naturales (NK), los linfocitos T citotóxicos, los macrófagos activados, o por anticuerpos (fig. 30-3). Probablemente, las más importantes sean las células NK.

CÉLULAS ASESINAS NATURALES

Alrededor del 15% de los linfocitos sanguíneos de mamíferos no son linfocitos T ni B, sino que pertenecen a una tercera población denominada células NK (*natural killer* o asesinas naturales). A diferencia de los linfocitos T y B, que circulan como células en reposo y requieren varios días para ser activados, las células NK pueden ser activadas casi inmediatamente por los interferones secretados

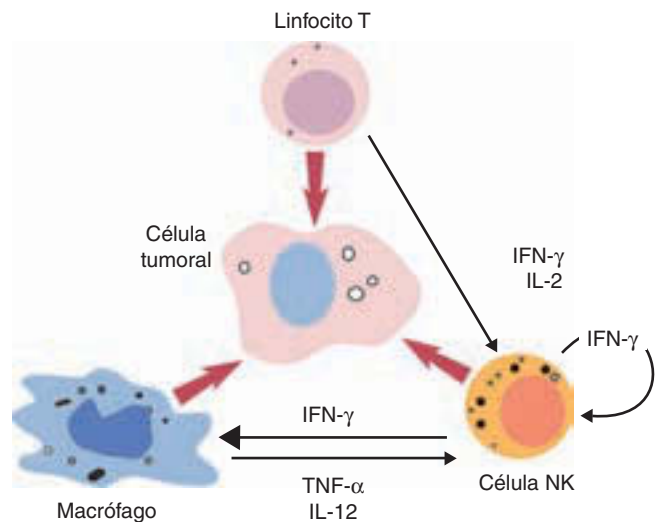


FIGURA 30-3 ■ Los tres tipos principales de células que participan en la destrucción de las células tumorales y el papel del interferón en la estimulación de esta actividad.

por las células infectadas por virus y por la interleuquina-12 (IL-12) producida por los macrófagos. Como resultado, las células NK penetran en los tejidos y atacan rápidamente a las células tumorales y a las células infectadas por virus, y pueden participar como parte de la respuesta innata mucho antes de que se generen los linfocitos T y B específicos del antígeno. A diferencia de estos, las células NK no reorganizan los genes de su receptor de antígeno (TCR) o de inmunoglobulinas para generar un repertorio de receptores de antígeno. De hecho, no expresan receptores específicos de antígeno, y en su lugar emplean diferentes combinaciones de receptores para unirse a las células anormales. De esta forma, utilizando múltiples receptores, las células NK pueden discriminar entre las células normales y alteradas.

Las células NK de la mayoría de los mamíferos son linfocitos grandes, granulares, no fagocíticos (fig. 30-4). Probablemente derivan de los mismos precursores que los linfocitos T en la médula ósea, pero los linfocitos T dependen de su procesamiento en el timo para su desarrollo completo, mientras que las células NK no lo necesitan. Las células NK se concentran en la sangre periférica, los nódulos linfáticos, el bazo y la médula ósea, y nunca se encuentran en el timo.

Marcadores de superficie

Las células NK no expresan los receptores convencionales de antígeno, como BCR o TCR, ni el complejo CD3. Por otro lado, un principal antígeno de superficie denominado CD56 está restringido a las células NK. También expresan CD2, CD16 (FcγRIII), CD178 (CD95L, o ligando de Fas), CD40L (CD154), TLR3 y TLR9. NK1.1 es un receptor de activación restringido a las células NK de ratón. Probablemente haya subtipos de células NK, puesto que expresan cantidades variables de CD56, mientras que no todas expresan CD16.

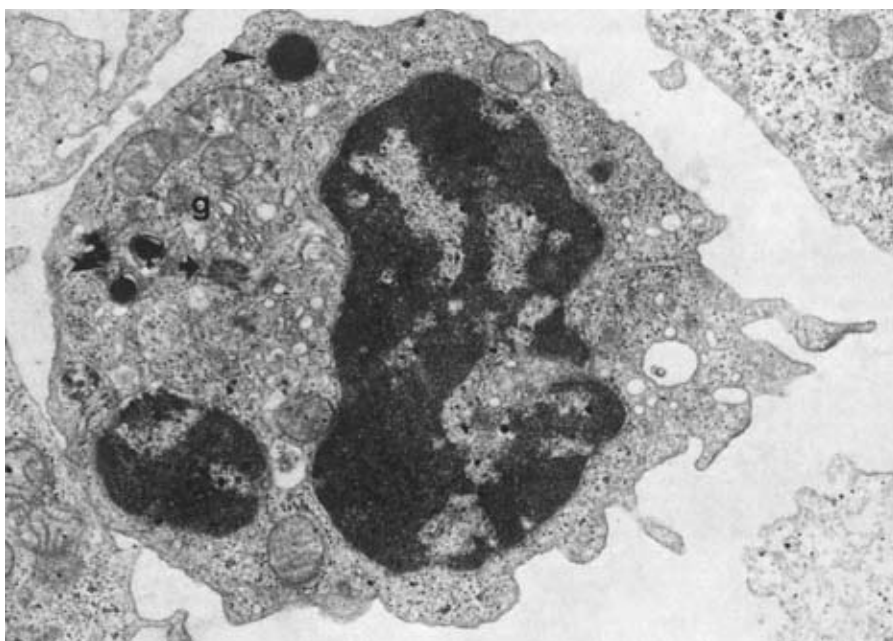


FIGURA 30-4 ■ Fotografía al microscopio electrónico de transmisión de una célula asesina natural humana. El núcleo es irregular y es rico en cromatina. El citoplasma es abundante y contiene muchos gránulos. Se aprecian numerosas mitocondrias, centriolos y aparato de Golgi. Ampliación original $\times 17.000$. (Tomada de Carpen, O, Virtanen I, Saksela E: *J Immunol* 128:2691, 1982.)

Reconocimiento de la célula diana

Las células NK reconocen y destruyen a las células anormales utilizando un mecanismo totalmente diferente del que emplean los linfocitos T. La citotoxicidad de las células NK resulta de un cambio en las señales recibidas por los receptores de activación y los receptores inhibidores. Cuando las células NK encuentran células normales sanas predominan las señales inhibitoras, pero cuando encuentran células infectadas, dañadas o malignas, las señales activadoras prevalecen. Las moléculas de clase I del CMH expresadas en la superficie de las células normales sanas proporcionan señales inhibitoras suficientes para bloquear el ataque de las células NK. Sin embargo, si una célula diana no expresa ni siquiera un simple alelo de clase I del CMH, entonces la célula NK no recibirá la señal inhibitora, y la célula diana será destruida (fig. 30-5). Los virus pueden suprimir la expresión de moléculas de clase I del CMH en un intento de ocultarse en las células infectadas, y las células tumorales metastásicas a menudo tampoco lo expresan, por lo que en ambos casos constituyen células diana para el ataque de las células NK.

Las células NK utilizan sus receptores de superficie para identificar las moléculas de clase I del CMH en las células diana. Estos receptores varían según las especies. En los seres humanos, los receptores del CMH de las células NK pertenecen a la familia de las proteínas altamente polimórficas del tipo inmunoglobulina (*killer cell immunoglobulin-like receptor*, KIR, o CD158). Estas son proteínas transmembrana de tipo I codificadas por un grupo de genes conocido como el complejo génico del receptor leucocitario, y presentan grados variables de polimorfismo. Algunos miembros de esta familia son los receptores de

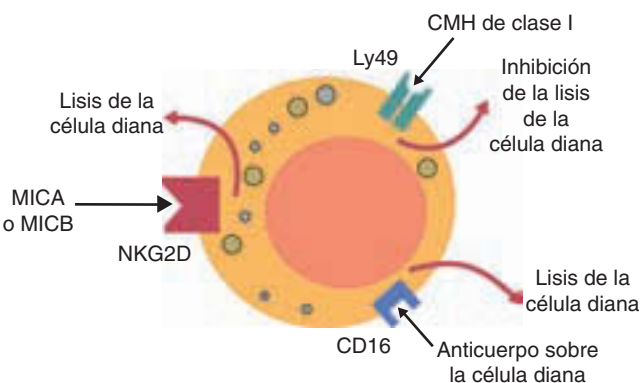


FIGURA 30-5 ■ Tres de los receptores detectados en células asesinas naturales (NK) murinas. El receptor Ly49 reconoce las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y suprime la citotoxicidad de las células NK. CD16 se une a las inmunoglobulinas e induce la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Las células NK también expresan NKG2D, un receptor para moléculas como MICA y MICB. Estas moléculas se expresan habitualmente en células tumorales.

los leucocitos de tipo inmunoglobulina (LILR), los KIR y Nkp46. Nkp46 solo se expresa en las células NK, los KIR se expresan en las células NK y en subgrupos de linfocitos T, y los LILR se expresan en varios tipos de leucocitos. Las familias KIR y LILR incluyen no solo receptores activadores celulares, sino también inhibidores, y receptores con ligandos desconocidos. Otros mamíferos que emplean proteínas KIR para ligar moléculas de clase I del CMH son los bóvidos, cerdos, perros y gatos.

En los ratones, ratas y caballos, por el contrario, las células NK identifican las moléculas de clase I del CMH mediante receptores que son proteínas transmembrana de tipo II, con un dominio C-terminal similar al de las lec-

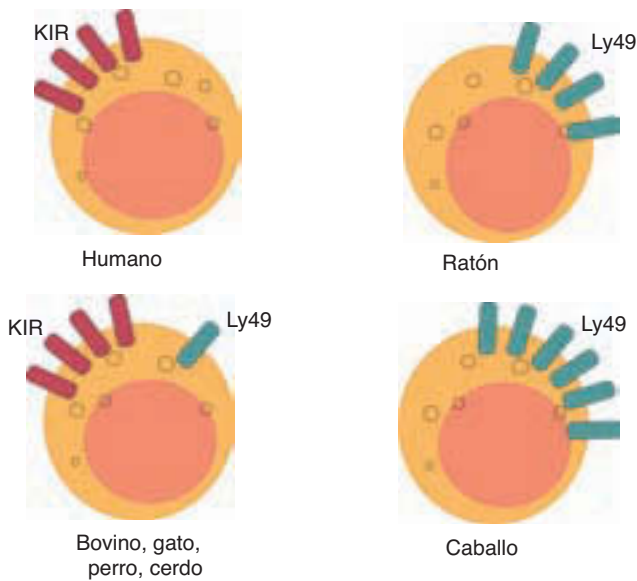


FIGURA 30-6 ■ Diferencias entre especies de los receptores de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de las células asesinas naturales. Las humanas poseen un único gen *Ly49* que no es funcional, por lo que dependen exclusivamente de las moléculas del receptor KIR, mientras que las células murinas dependen totalmente de las moléculas *Ly49* para el reconocimiento de sus ligandos CMH.

tinias tipo C, por lo que se conocen como receptores de células asesinas de tipo lectina (*killer cell lectin-like receptors*, KLR). En este tipo se engloban muchas moléculas diferentes, incluyendo CD94 y NK1.1. Los KLR están codificados por genes ubicados en el complejo génico del receptor NK, son altamente polimórficos y se expresan múltiples copias de sus genes.

La expresión de KIR y KLR tiende a ser mutuamente exclusiva, de forma que los ratones no expresan KIR, mientras que los seres humanos tienen un único gen KLR y este no es funcional. Los bóvidos, perros, gatos y cerdos poseen múltiples genes KIR pero solo un gen KLR funcional. Esto sugiere que el uso de las proteínas KLR por ratones, ratas y caballos no es típica de los mamíferos en general (fig. 30-6). Sin embargo, el análisis de secuencias ha sugerido que algunas moléculas KIR de bovino pueden tener una función inhibitoria, mientras que otras tienen un efecto opuesto. Las razones para estas diferencias entre especies no están claras.

Una segunda vía que desencadena la toxicidad de las células NK implica el uso de un receptor llamado NKG2D, que reconoce varias proteínas expresadas por las células estresadas. Dos de las más importantes se denominan MICA (*major histocompatibility complex, class I chain-related A*) y MICB. Estas dos moléculas se expresan cuando las células están estresadas, así como en las células tumorales y las infectadas por virus, pero no se expresan en células sanas normales. Cuando el receptor NKG2D se ocupa, anula los efectos inhibitorios de las moléculas de clase I del CMH y permite a las células NK eliminar a su diana. NKG2D también se expresa en los linfocitos T γ/δ y α/β activados, de manera que estos linfocitos T pueden reconocer también a MICA y MICB, sugiriendo que pue-

den ejercer un papel en la inmunidad innata y adquirida. Es posible que, en las superficies mucosas, la combinación de células γ/δ y células NK destruya los tumores, mientras que en el interior del organismo sea más efectiva una combinación de linfocitos T α/β y células NK.

Las células NK también reconocen a las células diana mediante un tercer mecanismo, dependiente de anticuerpos, a través de CD16, un receptor de Fc ($Fc\gamma RIII$) expresado en las células NK, granulocitos y macrófagos. En los macrófagos y en las NK es una proteína transmembrana de 38 kDa ligada a la cadena gamma de $Fc\epsilon R1$ (en los macrófagos) o a la cadena zeta (en las células NK). La estimulación de las células NK por el antígeno y el anticuerpo a través de CD16 provoca la destrucción de las células diana. Las células NK pueden desprenderse de CD16 espontáneamente, de manera que tras el golpe letal, la célula NK se pueda liberar de la célula diana recubierta por anticuerpos.

Mecanismos efectores

Una vez estimuladas las células NK, la destrucción de las células diana es mediada, al igual que en el caso de los linfocitos T, a través de la ruta intrínseca que involucra a las perforinas y a dos proteínas llamadas granulolisina y NK-lisina, o bien de la ruta extrínseca que implica a CD95L, perforinas, granulolisina y NK-lisina expresadas constitutivamente en las células NK. La expresión de estas moléculas se ve incrementada por la exposición a IL-2 e IL-12. La perforina de la célula NK es una molécula de 70 a 72 kDa (ligeramente mayor que la producida por los linfocitos T), que produce las pequeñas lesiones (de 5 a 7 nm) características en la superficie de las células diana. Parece ser que las granzimas son inyectadas en las células diana a través de los canales de perforina. Las células NK también secretan una proteasa denominada fragmentina que puede inducir la apoptosis en las células diana. La granulolisina y la NK-lisina también pueden destruir a las micobacterias. Puesto que las células NK expresan TLR, responden al ARN bicatenario o al ADN CpG no metilado. En presencia de IL-12 o de IL-8, la estimulación de estos TLR causa la liberación de $IFN-\gamma$ y del factor de necrosis tumoral- α ($TNF-\alpha$), y regula positivamente su capacidad citotóxica.

En los seres humanos hay evidencia de dos subtipos de células NK. Las células NK1 producen $IFN-\gamma$ pero casi no sintetizan IL-4, IL-10 o IL-13. Las células NK2 no secretan $IFN-\gamma$, pero sí IL-13. No se sabe si estos subtipos están presentes en los mamíferos domésticos.

Función

Inicialmente se creía que las células NK funcionaban solo como un sistema de vigilancia antitumoral innato, pero ahora sabemos que son activas contra otras dianas, como células xenoinjertadas y células infectadas por virus (fig. 30-7). Algunas moléculas KLR de la superficie de las células NK de ratón pueden reconocer virus. Las células NK destruyen bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Salmonella enterica typhimurium*, protozoos como *Neospora caninum*, y algunos hongos.

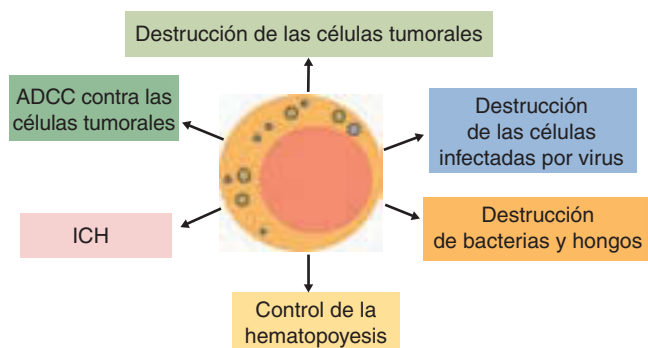


FIGURA 30-7 ■ Diagrama esquemático que muestra las múltiples funciones de las células asesinas naturales (NK). ADCC, Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; ICH, enfermedad de «injerto contra hospedador».

La mayoría de los indicios que apoyan el papel de las células NK en la inmunidad innata frente a los tumores se deriva de los estudios con líneas celulares tumorales cultivadas *in vitro*. Así, las células NK pueden destruir a las células tumorales cultivadas, y existe una correlación entre el nivel de actividad NK cuantificada *in vitro* y la resistencia a las células tumorales *in vivo*. Es posible aumentar la resistencia al crecimiento tumoral *in vivo* mediante la transferencia pasiva de células NK. Las células NK destruyen *in vitro* a las células de la leucemia humana, mieloma y algunas células de sarcoma y carcinoma, incrementándose esta actividad por la acción del IFN- γ . También pueden invadir a los pequeños tumores primarios en ratones. Algunos agentes carcinogénicos, como el uretano, el dimetil-benzantraceno y bajas dosis de radiación, pueden inhibir la actividad de las células NK. Ciertas situaciones de estrés, como una cirugía, pueden deprimir la actividad NK y promover el crecimiento tumoral.

Regulación

Las células NK son activadas por citoquinas como IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 y los interferones. Por ejemplo, el cultivo de células NK en presencia de IL-2 incrementa su actividad citotóxica, de manera que pueden lisar dianas tumorales normalmente resistentes. La IL-4 también estimula la función de las células NK y favorece su toxicidad, mientras que IL-3 evita su muerte en cultivo. Aunque las células NK son activas en el animal no inmunizado, las infecciones víricas o los inductores del interferón estimulan la actividad NK por encima de los niveles normales, situación en la que se denominan células NK activadas por linfoquinas (LAK). En estas infecciones, los macrófagos fagocitan a los microorganismos invasores y sintetizan TNF- α e IL-2, y estas citoquinas inducen la producción de IFN- γ por las células NK. El IFN- γ a su vez incrementa la actividad NK favoreciendo la rápida diferenciación de las células pre-NK. También activa a más macrófagos, de manera que la producción de TNF- α aumenta por el IFN- γ . Probablemente, el sistema NK/interferón tenga un papel en la resistencia a los tumores, pues la neutralización del interferón por antiseros específicos incrementa el crecimiento tumoral en ratones. Los trata-

mientos con IFN pueden ser de utilidad en la terapia de algunos tumores humanos. Por ejemplo, el IFN- α es muy beneficioso en el tratamiento de la leucemia de células pilosas (un tumor de linfocitos B) y del sarcoma de Kaposi. La IL-21 producida por los linfocitos T CD4⁺ activados también regula la función de las células NK. Esta citoquina bloquea la activación de células NK no implicadas, promueve la secreción de IFN- γ por las células NK activadas e inicia su apoptosis, a la vez que estimula la proliferación de los linfocitos T y B. Por tanto, la IL-21 contribuye a finalizar la inmunidad innata de las células NK optimizando su función, induciendo su eliminación e iniciando la inmunidad adquirida mediada por los linfocitos T y B.

También está claro que hay una interacción importante y significativa entre las células NK y las células dendríticas (DC). Por ejemplo, las citoquinas como IL-12 e IL-15 secretadas por las células dendríticas estimuladas por el antígeno activan algunas células NK. Así, las células dendríticas asumen su función de centinelas y activan a las células NK, estimulándolas a dividirse. A su vez, las células NK activadas secretan citoquinas como el IFN- γ , que promueve la maduración de algunas DC y la sensibilización de los linfocitos T.

Expresión del ligando de CD95

El ligando de CD95 (CD95L) se expresa normalmente en los linfocitos T citotóxicos y en las células NK. Cuando se une a CD95 en las células diana, induce su apoptosis. Sin embargo, CD95L también se ha detectado en algunos linfocitos T y células NK leucémicas, en células de adenocarcinoma de colon, melanomas y carcinomas hepatocelulares. Como los linfocitos T citotóxicos también pueden expresar CD95, es posible que la citotoxicidad pueda funcionar a la inversa y que las células tumorales CD95⁺ mencionadas puedan destruir a los linfocitos T. Al mismo tiempo, estas células cancerosas pueden regular negativamente la expresión de su propio CD95, de manera que se vuelven resistentes a la citotoxicidad mediada por células y no pueden ser destruidas por sus propios CD95L o por los vecinos. Es interesante señalar que el fármaco anticanceroso doxorubicina incrementa la expresión de CD95 y de CD95L en las células tumorales y puede permitir la interacción de estas moléculas con los linfocitos T, por lo que se destruyen a sí mismas mediante apoptosis. Algunas células tumorales, como las de los carcinomas de pulmón, pueden secretar receptores señuelo para CD95L, bloqueando así su unión a CD95. Por tanto, las células tumorales que pueden regular negativamente CD95 mientras regulan positivamente la expresión de su receptor señuelo pueden ser resistentes a las células citotóxicas.

DIFERENCIAS ENTRE ESPECIES

Caballos

Las células NK equinas son activadas por la IL-2 recombinante humana y pueden actuar frente a células tumorales

humanas. En los caballos se transcriben seis genes *KLR*, pero ningún gen *KIR*. Esto es sorprendente, ya que indica que los receptores de las células NK equinas se parecen a los de los roedores más que a los de otros mamíferos domésticos.

Bóvidos

Las células NK constituyen alrededor del 3,5% de los linfocitos sanguíneos en terneros jóvenes y alrededor del 2% en bóvidos adultos. Las células NK bovinas son CD2⁺, CD5⁺, WC1⁺, CMH de clase II⁺, y asialo-GM₁⁺ (el GM₁ es un gangliósido, una glucoproteína compuesta por un residuo lipídico enterrado en la bicapa celular, con al menos tres grupos glucídicos proyectándose en el líquido extracelular. Uno de ellos suele ser del grupo del ácido siálico. Este falta en el asialo-GM₁). Las células NK bovinas también expresan CD94 y NKp46, así como cinco miembros de la familia KIR (los bóvidos también tienen al menos seis genes *KIR*, algunos de cuyos productos son inhibidores mientras que otros son activadores). También tienen múltiples genes relacionados con *NKG2A* y al menos un gen *Ly49*, sugiriendo que poseen más receptores de unión al CMH que otras especies. Las células NK bovinas se encuentran en altas concentraciones en el bazo y en la sangre periférica. Son células grandes y pueden no contener grandes gránulos citoplásmicos. Pueden atacar a células diana cancerosas humanas y a las células bovinas infectadas con el virus de la parainfluenza-3, el virus de la leucosis bovina (BLV), y el herpesvirus bovino tipo 1. Son activadas por IL-2, IL-15, IFN- α e IFN- γ . La activación por IL-2 capacita a estas células para expresar CD25 y CD8, y lisar células de líneas tumorales. Si son activadas por IL-12/15 aumenta su expresión de granulolisina, IFN- γ y perforina, y pueden destruir células tumorales humanas y macrófagos tanto alveolares como derivados de monocitos, infectados por el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). A diferencia de otros mamíferos, en los que las *NKC* ocupan una sola región del cromosoma, *NKC* bovino se reparte entre los cromosomas 1 y 5.

Cerdos

Las células NK porcinas son CD2⁺, CD8⁺, CMH de clase II⁺, y antígeno asociado a la función leucocitaria-1⁺. Los cerdos parecen tener un único gen *KIR* y solo un gen *KLR*, pudiendo este último ser inactivo. Así, los cerdos parecen ser singulares a este respecto, surgiendo la cuestión de cómo las células NK porcinas pueden reconocer sus dianas. Estas células se encuentran en el bazo y la sangre periférica, pero en muy baja cantidad en los nódulos linfáticos o en el timo (fig. 30-8). Hay un debate sobre su morfología, ya que algunos investigadores afirman que son linfocitos grandes granulares (LGL), mientras que otros opinan que son pequeños linfocitos sin gránulos citoplasmáticos obvios. Las células NK porcinas pueden lisar células cancerosas humanas, así como células infectadas con el virus de la gastroenteritis transmisible o el virus de la seudorrabia.

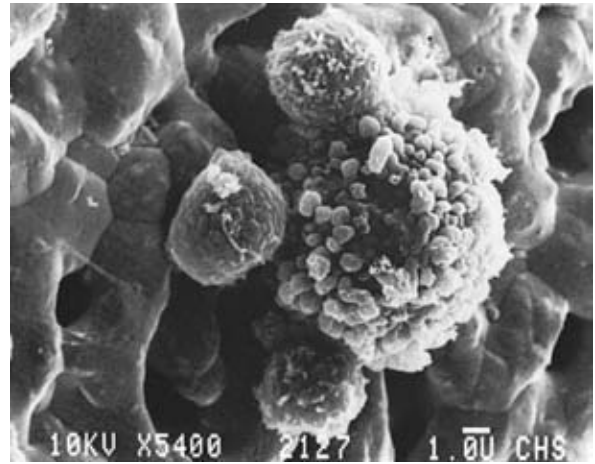


FIGURA 30-8 ■ Fotografía al microscopio electrónico de barrido de células asesinas naturales de un cerdo (células redondas pequeñas) unidas a una célula diana (una célula tumoral humana). Ampliación original $\times 5.400$. (Tomada de Yang WC, Schultz RD, Spano JS: *Vet Immunol Immunopathol* 14:345-356, 1987.)

Perros

Las células NK caninas pueden lisar células diana infectadas por el virus del moquillo, así como células cancerosas de melanomas, osteosarcomas y carcinomas mamarios.

Gatos

Las células NK felinas son LGL que se localizan en la sangre y el bazo. Son activas frente a células diana infectadas con el virus de la leucemia felina, herpesvirus o vaccinia.

Pollos

Las células NK de los pollos son asialo-GM₁⁺, y pueden compartir determinantes con los linfocitos T. Su morfología no está clara, pero probablemente son LGL. La actividad NK se detecta en timo, bolsa de Fabricio, bazo y epitelio intestinal. Estas células pueden atacar a células humanas cancerosas y a las infectadas con los virus de la leucosis linfoide, virus de la leucemia aviar y de la enfermedad de Marek.

OTRAS DEFENSAS CELULARES

Células T asesinas naturales

Las células T asesinas naturales (NKT) comparten las propiedades de las células NK y de los linfocitos. Se producen en el timo, pero su especificidad se centra solo en unos pocos patrones moleculares asociados a patógenos. Circulan por el torrente sanguíneo, donde representan entre el 0,5 y el 1% de las células mononucleares en los seres humanos. Regulan diversas respuestas de linfocitos T, variando desde las respuestas anticancerosas a la autoinmunidad, la alergia y la resistencia a las infecciones. Las células NKT expresan TCRs α/β invariantes además de los receptores de las células NK, como NK1.1 y miembros de la familia

KLR. Así, sus receptores de antígeno se asemejan a los receptores de la inmunidad innata más que a los de la inmunidad adquirida. En los ratones, la mayoría de las células NKT son bien CD4⁺, o bien dobles negativas. Estas células NKT reconocen antígenos glucolipídicos de las bacterias presentados por las moléculas no polimórficas de moléculas de clase I del CMH. La unión a los glucolípidos estimula a las células NKT, mientras que la unión a los ligandos KLR inhibe su actividad. Las células NKT son activadas por IL-5 al inicio de la respuesta inmune, pero no desarrollan memoria inmunológica. En las infecciones por bacterias Gram-negativas, las células NKT se activan por IL-12 e IL-18, producidas por las células dendríticas en asociación con las interacciones entre los glucolípidos unidos a CD1d y el receptor NKT. Sin embargo, sintetizan mayor cantidad de IL-4 e IFN- γ que los linfocitos T convencionales. Durante su maduración, estas células secretan inicialmente IL-4 e IL-13, y, por tanto, presentan fenotipo Th2, pero según maduran incrementan la secreción de IFN- γ , asumiendo fenotipo Th1. Así pues, las células NKT ejercen efectos principalmente sobre otras células inmunes. Estimulan la liberación de quimioquinas y citoquinas, incrementan las funciones de las células NK y promueven la maduración de las células dendríticas y las respuestas de los linfocitos B. También juegan un papel importante en las alergias, la inmunidad antitumoral, la autoinmunidad y la inmunidad antimicrobiana (especialmente frente a *Mycobacterium*). Así pues, funcionan como un nexo entre el sistema adquirido de los linfocitos T y el innato de las células NK.

Células dendríticas asesinas naturales

Las células dendríticas NK constituyen una población celular que presenta características típicas de las células NK y de las células dendríticas, ya que poseen el marcador NK1.1 de las células NK y el marcador CD11c de las células dendríticas. Se localizan en bazo, hígado, nódulos linfáticos y timo de los ratones normales. Pueden lisar células tumorales, pero también presentan antígenos a los linfocitos T vírgenes específicos de antígeno y producen grandes cantidades de IFN- γ tras la estimulación con nucleótidos CpG. Estas células pueden jugar un papel clave en la relación entre la inmunidad innata y la adquirida.

Linfocitos T convencionales

Algunas veces es posible detectar una respuesta mediada por células frente a los antígenos tumorales mediante pruebas cutáneas. Los linfocitos de algunos animales que padecen tumores pueden destruir células tumorales in vitro. Sin embargo, probablemente las respuestas de los linfocitos T tengan importancia únicamente en el control de los tumores inducidos por virus.

Inmunidad mediada por macrófagos

En algunos sistemas experimentales los macrófagos pueden tener actividad antitumoral. Esto ocurre especial-

mente con los macrófagos M1 activados por exposición al IFN- γ . Estas células M1 secretan moléculas de citoquinas, como la arginasa y los oxidantes. La activación inespecífica de los macrófagos por BCG o *Propionibacterium acnes* aumenta la producción de IL-1 o TNF- α , y la posterior activación de los linfocitos T colaboradores y la actividad de las células NK. Ambas citoquinas tienen efectos antitumorales evidentes: la IL-1 tiene un efecto citostático sobre algunos tumores, y el TNF- α puede ejercer una potente actividad antitumoral. Desgraciadamente, los tumores malignos pueden inhibir la activación de los macrófagos, y los macrófagos de los animales que padecen tumores pueden mostrar menor capacidad de desplazamiento y quimiotaxis.

Inmunidad mediada por anticuerpos

Los anticuerpos frente a las células tumorales se detectan en muchos animales que presentan tumores; por ejemplo, el suero de alrededor del 50% de los perros con linfosarcoma contiene anticuerpos antitumorales precipitantes. Estos anticuerpos, junto con el complemento, pueden lisar células tumorales en suspensión, pero no son efectivos para la destrucción de células en tumores sólidos.

FRACASO DE LA INMUNIDAD FRENTE A LAS CÉLULAS TUMORALES

El hecho de que las neoplasias sean inducidas tan fácilmente y que sean tan relativamente habituales muestra la escasa eficiencia de los mecanismos inmunológicos protectores. Los estudios en los animales con tumores han indicado varios motivos por los cuales el sistema inmune fracasa en el rechazo de los tumores.

Inmunosupresión

Es frecuente observar que los animales con tumores están inmunosuprimidos. Esta supresión se ve más claramente en animales con tumores linfoides, ya que afectan a las células implicadas en la respuesta inmune: los tumores de linfocitos B tienden a suprimir la formación de anticuerpos, mientras que los tumores de linfocitos T suprimen las respuestas inmunes mediadas por células y la actividad de las células NK. En animales con tumores inducidos químicamente, la inmunosupresión parece ser debida en parte a la producción de moléculas inmunosupresoras, como las prostaglandinas, por las células del tumor o por los macrófagos asociados al mismo. La presencia de células tumorales multiplicándose activamente representa un importante consumo de proteínas en el animal, lo cual puede también tener consecuencias inmunosupresoras.

Algunas moléculas derivadas de tumores pueden redirigir las actividades de los macrófagos de modo que promueven el desarrollo del tumor. Así, las citoquinas sintetizadas en respuesta a tumores, como las IL-4, IL-6, IL-10, el factor transformante del crecimiento β_1 , la prostaglandina E₂, y el factor estimulante de colonias de macrófa-

gos, pueden desactivar o suprimir la activación de los macrófagos e inhibir las respuestas de tipo Th1. Las células tumorales pueden suprimir la síntesis de citoquinas por los macrófagos y evitar la citotoxicidad macrofágica. Los tumores también pueden evadir las respuestas de los linfocitos T al inhibir el desencadenamiento de la inflamación y otras respuestas innatas.

Células reguladoras

Gran parte de la inmunosupresión que se observa en los individuos con tumores es debida a las actividades de las poblaciones de células reguladoras, entre las que se incluyen los linfocitos T_{reg} $CD8^+$, linfocitos Th2 secretores de IL-10, macrófagos M2, o incluso linfocitos B. Se puede detectar un aumento de la actividad de las células reguladoras en las personas con sarcomas osteogénicos, timomas, mielomas, y enfermedad de Hodgkin, y en muchos animales con tumores. En perros con cáncer, los recuentos de linfocitos T_{reg} $FoxP3^+CD4^+$ pueden aumentar en sangre y en los nódulos linfáticos de drenaje de los tumores. Así, en perros normales, las células $FoxP3^+$ constituyen alrededor del 5% de los linfocitos T sanguíneos y el 10% de los linfocitos T de los linfonódulos, pero en perros con tumores pueden llegar al 7,5% en sangre y al 17,1% en los nódulos linfáticos que drenan el tumor.

Un buen ejemplo del papel de las células supresoras se aprecia en el cáncer de piel inducido por luz ultravioleta (UV) en ratones. Cuando las células cancerosas se transfieren a la piel de un ratón normal alogénico, estas son rechazadas, pero cuando se transfieren a un ratón irradiado crónicamente con luz UV, continúan creciendo. Esto se debe a que se desarrollan células inmunosupresoras en la piel irradiada con UV antes de la aparición del tumor. Si estas células supresoras se transfieren a un ratón normal, previenen el rechazo posterior de un tumor. Esta población de células supresoras está formada por una mezcla de linfocitos T_{reg} y macrófagos M2.

La terapia anticancerígena convencional puede influir en la actividad de las células supresoras. Así, la ciclofosfamida puede inhibir la función de las células supresoras, mientras que los inmunoestimulantes, como *P. acnes* y BCG incrementan la actividad supresora en algunos pacientes, lo cual podría explicar los resultados contradictorios obtenidos tras su empleo.

Anticuerpos bloqueantes

Aunque las células tumorales pueden ser antigénicas y estimular una respuesta inmune protectora mediada por células, los anticuerpos pueden tener el efecto opuesto. Así, el suero de animales con tumores administrado a otro animal que también presenta un tumor, puede hacer que este crezca incluso con mayor rapidez (un fenómeno denominado intensificación). Este suero puede inhibir también la citotoxicidad de los linfocitos T. Muchos tumores liberan gran cantidad de antígenos de superficie al torrente sanguíneo, que se pueden unir a los linfocitos T citotóxicos, saturando sus receptores de antígeno y bloqueando así su

capacidad para unirse a las células diana. También se pueden producir anticuerpos bloqueantes. Estos son anticuerpos antitumorales no activadores del complemento que se pueden unir y enmascarar a los antígenos tumorales, protegiendo así a las células tumorales del ataque de los linfocitos T citotóxicos. En general, hay una correlación entre la presencia o ausencia de estos factores bloqueantes y el grado de progresión de un tumor.

Selección de células tumorales

Las células tumorales normalmente no se transforman en malignas en un solo paso, sino que lo hacen gradualmente a lo largo de un período prolongado de malignización denominado progresión del tumor. El proceso sucede mediante una serie de mutaciones que activan y desactivan a los genes. Estas mutaciones no alteran necesariamente la inmunogenicidad de las células tumorales, o lo hacen en pequeñas etapas, de manera que la inmunogenicidad puede no alterarse hasta que las células se han convertido en malignas de manera irreversible. Hay dos mecanismos de selección por los cuales las células tumorales pueden evadir la repuesta inmune del hospedador y así incrementar su propia supervivencia. Uno consiste en «escabullirse», un proceso por el cual las células malignas pueden no desencadenar una respuesta inmune hasta que el tumor ha alcanzado un tamaño tal que ya no puede ser controlado por el hospedador. Se ha visto en tumores experimentales que un pequeño número de células tumorales puede crecer tras la inoculación subcutánea, pero no si se trata de un gran número de células. Esto puede ser debido a que las células tumorales no alcanzan los nódulos linfáticos e inducen una respuesta inmune hasta que el tumor es demasiado grande para poder ser controlado. Incluso un tumor muy pequeño puede contener un gran número de células; por ejemplo, un tumor de 10 mm contiene alrededor de 10^9 células. El segundo mecanismo refleja el hecho de que las células tumorales que han mutado (y que por tanto son antigénicamente diferentes del hospedador), inducen una fuerte respuesta inmune y son eliminadas antes de producir enfermedad. Por tanto, las células tumorales supervivientes son seleccionadas por su falta de antigenicidad y su incapacidad para estimular una respuesta inmune. Así pues, por definición, los tumores que se desarrollan ya han vencido al sistema inmune.

INMUNOTERAPIA DE LOS TUMORES

La inmunoterapia puede ser activa o pasiva. En la inmunoterapia activa, se estimula al sistema inmune del propio paciente para que responda al tumor. La inmunoterapia pasiva se basa en la administración de células inmunes o de sus productos.

Inmunoterapia activa

Se han utilizado tres aproximaciones globales para intentar curar o modificar el crecimiento de los tumores

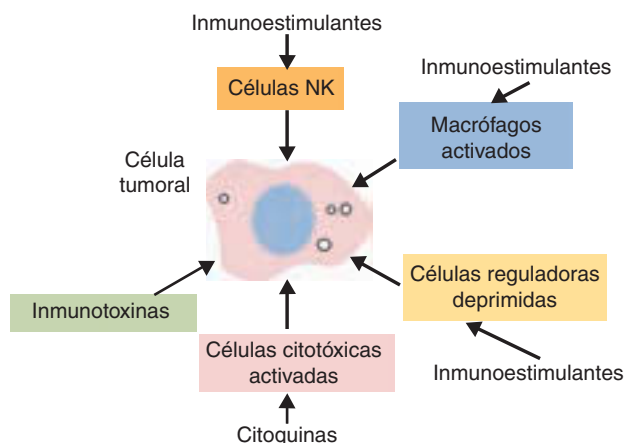


FIGURA 30-9 ■ Algunas de las formas en las que se puede estimular el sistema inmune para desarrollar una respuesta protectora frente a los tumores.

Cuadro 30-1

Algunas aproximaciones a la inmunoterapia antitumoral

Estimulación inmune inespecífica

- Productos microbianos (bacilo de Calmette-Guérin, *Propionibacterium acnes*, glucanos de levaduras, levamisol, etc.).
- Carbohidratos complejos (acemanano).
- Citoquinas (interferones, factor de necrosis tumoral, interleuquina-2, interleuquina-4).
- Células asesinas activadas por linfoquinas (células NK, linfocitos T, linfocitos infiltrantes de tumores).

Inmunización pasiva

- Anticuerpos monoclonales frente a los antígenos tumorales (solos o conjugados con toxinas).

Inmunización activa

- Células tumorales modificadas químicamente.
- Vacunación ADN frente a antígenos relacionados en otras especies.
- Vacunación frente a virus oncogénicos (leucemia felina, enfermedad de Marek).

mediante inmunoterapia (cuadro 30-1). La más sencilla consiste en la estimulación del sistema inmune de manera inespecífica (fig. 30-9). Cualquier mejora en las capacidades inmunitarias de un animal tenderá a aumentar su resistencia a los tumores, aunque solo se puede esperar una curación si la masa tumoral es pequeña o se puede extirpar mediante cirugía. El inmunostimulante más utilizado es la cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* (BCG), que activa a los macrófagos y estimula la liberación de citoquinas, promoviendo así la actividad de los linfocitos T. Se puede administrar por vía sistémica o bien inyectar directamente en la masa tumoral. La mayoría de los resultados positivos derivados del uso de BCG provie-

ne de estudios realizados en pacientes humanos con melanomas o cáncer de vejiga. La inyección directa de BCG en las metástasis de melanoma cutáneo puede causar la completa regresión, no solo de la lesión que ha sido inoculada, sino a veces también de las metástasis cutáneas no tratadas, aunque el tratamiento no suele alcanzar a las metástasis viscerales normalmente. En algunas leucemias, la administración de BCG incrementa la supervivencia del individuo o prolonga el tiempo que tarda el tumor en recidivar, y su administración directa intravesicular en los tumores de vejiga humanos proporciona unos índices de respuesta parcial o completa de hasta el 70%. Sin embargo, el BCG puede causar lesiones graves en el sitio de inyección y, en ocasiones, hipersensibilidad sistémica. Otros inmunostimulantes que se han utilizado son *P. acnes*, levamisol y varias vacunas bacterianas mixtas.

Muchos investigadores también han estudiado los efectos de la vacunación de los pacientes con células o antígenos tumorales. Los mejores resultados de esta aproximación se han obtenido en pacientes con melanoma, para el que se han desarrollado diferentes preparados antigénicos que se encuentran en fase de ensayos clínicos. Debido a que muchos tumores pueden evadir la respuesta inmune, es habitual tratar las células tumorales en un intento de aumentar su antigenicidad. Así, en vacunas antitumorales experimentales se han empleado células irradiadas con rayos X y células tratadas con neuraminidasa o glutaraldehído.

Inmunoterapia pasiva

Tratamiento con citoquinas

Se han realizado muchos esfuerzos para tratar a los pacientes humanos de cáncer con citoquinas aisladas, pero con un éxito limitado. Por ejemplo, los interferones solo son efectivos contra determinados tumores. Así, entre el 70 y el 90% de los pacientes con leucemia de células pilosas tratados con IFN- α muestran una remisión completa o parcial. Las actividades antitumorales del TNF- α son sinérgicas con los interferones. Por otro lado, la administración de IL-2 a pacientes con melanoma o con cáncer de células renales induce una remisión completa o parcial en el 15 al 20% de los casos.

Un problema importante del tratamiento con citoquinas ha sido su toxicidad. Por ejemplo, cuando se administra a dosis terapéuticas, el TNF- α produce signos clínicos similares a los inducidos por la endotoxina bacteriana. La IL-2 también es extremadamente tóxica, y a dosis bajas induce fiebre, escalofríos, náuseas y ganancia de peso, así como un síndrome de filtración capilar, que ocasiona un edema pulmonar masivo. IL-2 también produce anemia, trombocitopenia y eosinofilia, y los pacientes también pueden desarrollar una grave erupción con intenso prurito, cambios neuropsiquiátricos y anomalías endocrinas. Por tanto, IL-2 es una proteína peligrosa con una utilidad limitada cuando se emplea sola. Algunos ensayos preliminares con IL-4 han mostrado efectos tóxicos similares. Sin embargo, es importante señalar

que la aplicación local de IL-2 puede proporcionar buenos resultados. Por ejemplo, cuando se inyectan dosis relativamente bajas de IL-2 recombinante humana localmente en papilomas o carcinomas de vulva en bóvidos, inducen una remisión en el 83% de los animales tratados, e incluso en algunos casos, la remisión total. El tratamiento con IL-2 indujo la remisión completa del tumor en el 63% de los bóvidos con carcinoma ocular de células escamosas.

Tratamiento con células LAK

La IL-2, además de poder inocularse directamente, también se puede emplear para activar a las células con actividad antitumoral. Así, cuando se incuban células NK o NKT en presencia de IL-2 durante 4 días, desarrollan propiedades citotóxicas. Cuando estas células, denominadas células asesinas activadas por citoquinas (LAK) se inyectan en ratones con tumores experimentales de pulmón, pueden producir la remisión del tumor. Una combinación de células LAK con IL-2 ha proporcionado resultados prometedores cuando se ha administrado a pacientes con cáncer.

Las células LAK de la sangre son de dos tipos: el 40% son células NK, y el resto son linfocitos T. Las células NK activadas son principalmente $CD3^+$, $CD16^+$ y $CD56^+$, y sintetizan LAK-1 (una proteína citotóxica) como molécula efectora. Estas células citotóxicas también pueden activarse por IL-4 e IL-7. Las células LAK se han inducido en perro y en gato (fig. 30-10). Los sobrenadantes ricos en IL-2 derivados del cultivo de linfocitos sanguíneos felinos estimulados con concaivalina-A destruyen las células tumorales transformadas por el virus de la leucemia felina. La IL-2 recombinante humana estimula la actividad citotóxica antitumoral de los linfocitos sanguíneos caninos.

En un intento por obtener mejores resultados en los seres humanos, se han extirpado tumores de pacientes con cáncer, de los que se han extraído los linfocitos, poniéndolos en cultivo en presencia de IL-2 durante 4 a 6 semanas, de manera que su número se ha incrementado significativamente. Estos linfocitos del infiltrado tumoral reconocen e infiltran solo los tumores de los que derivan, y administrados junto con IL-2 a los pacientes de los que

procedían, han originado la remisión del tumor en alrededor de una tercera parte de los pacientes. Los resultados más prometedores se han obtenido en pacientes con melanomas y pacientes con cáncer colo-rectal y de riñón. En ratones, la inyección experimental de anti-CD152 (CTLA-4) directamente en el tumor también ha originado la regresión del mismo. Mediante el bloqueo del receptor supresor CD152, estos anticuerpos permiten la expansión de los clones de linfocitos T y el ataque a las células tumorales. Desgraciadamente, el ambiente de quimioquinas en el interior de muchos tumores asegura que predominen los linfocitos Th2, por lo que las respuestas inflamatorias resultantes pueden promover, más que inhibir, el crecimiento tumoral.

Tratamiento con anticuerpos

Si bien existe el riesgo de que los anticuerpos favorezcan el crecimiento tumoral, se ha alcanzado cierto grado de éxito mediante el uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de tumores. Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse para destruir tumores, tanto si se administran solos, combinados con fármacos altamente citotóxicos o con potentes radioisótopos, situación en la que pueden dirigir a las moléculas combinadas directamente a las células tumorales. Así, el empleo de un anticuerpo monoclonal contra los linfocitos T caninos (CL/MAb231) para el tratamiento de linfomas en perros ha proporcionado resultados bastante prometedores. Estos anticuerpos aumentan significativamente la esperanza de vida tras dos ciclos de quimioterapia con L-asparaginasa/vincristina/ciclofosfamida/doxorubicina dirigida a la remisión del tumor. El anticuerpo monoclonal se administra durante 5 días, comenzando a las 3 semanas de la conclusión de la quimioterapia.

Vacunas antitumorales eficaces

A diferencia de las técnicas descritas anteriormente, la mayoría de las cuales ha mostrado solo un éxito limitado, se han desarrollado técnicas eficaces para la vacunación frente a virus productores de tumores. La más importante es la vacuna frente a la leucemia felina en gatos. Estas vacunas normalmente contienen altas concentraciones de los principales antígenos víricos, y la inmunidad se dirige casi exclusivamente contra las glucoproteínas víricas. Otra vacuna importante es la empleada frente a la enfermedad de Marek, un tumor de linfocitos T de los pollos causado por un herpesvirus. La respuesta inmune inducida por esta vacuna tiene dos componentes: primero, las respuestas humorales y celulares actúan directamente sobre el virus, reduciendo la cantidad del mismo disponible para infectar a las células; segundo, se genera una respuesta inmune frente a los antígenos víricos expresados en la superficie de las células tumorales. Ambas respuestas, antivírica y antitumoral, actúan de forma sinérgica para proteger a las aves.

El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) ha autorizado una vacuna diseñada para aumen-

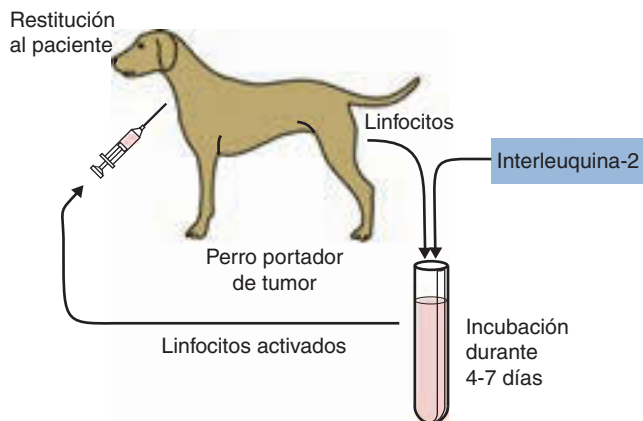


FIGURA 30-10 ■ Producción de células asesinas activadas por linfoquinas mediante la incubación de linfocitos sanguíneos en presencia de interleuquina-2 durante 4 a 7 días.

tar la supervivencia en los perros con melanoma recurrente canino. Esta vacuna consiste en un plásmido de expresión de *Escherichia coli* manipulado por ingeniería genética para expresar el gen de la tirosinasa humana, que se administra por vía intradérmica mediante un dispositivo sin aguja. El plásmido contiene un promotor de citomegalovirus y un marcador de resistencia a la kanamicina. Los perros vacunados desarrollan una respuesta inmune contra la tirosinasa xenogénica. La respuesta inmune a la tirosinasa, una glucoproteína melanosomal esencial para la síntesis de melanina, induce anticuerpos y linfocitos T contra las células del melanoma, por lo que previene la recidiva del tumor. La supervivencia media tras recibir esta vacuna fue de más de 500 días, en comparación con los 280 días de supervivencia de los perros no vacunados.

■ ALGUNOS TUMORES ESPECÍFICOS

Sarcoma venéreo transmisible

El sarcoma venéreo transmisible es una neoplasia que se contagia entre perros durante la cópula por el trasplante de células tumorales. Para colonizar al nuevo hospedador, estas células deben ser capaces de establecerse en hospedadores alogénicos, lo cual no siempre sucede, y tras una fase de crecimiento inicial el tumor finalmente regresa y es eliminado. No obstante, en perros inmunosuprimidos se desarrollan metástasis letales. Cuando crecen agresivamente, estas células tumorales no expresan β_2 -microglobulina y, como resultado, los antígenos de clase I del CMH no se ensamblan en la superficie celular. Los perros expuestos, tanto si desarrollan neoplasias progresivas o no, generan anticuerpos frente a las células tumorales, aunque el suero de los perros con tumores regresivos es más eficaz en la inhibición del crecimiento tumoral. En la fase regresiva, en torno al 30-40% de las células expresan moléculas de clases I y II del CMH. Los perros cuyos tumores regresan también desarrollan linfocitos T citotóxicos. La tendencia al crecimiento maligno aumenta en los perros receptores inmunosuprimidos. Estas células tumorales parecen secretar un factor citotóxico que destruye a los linfocitos B. El análisis genético de estas células sugiere que se originaron en un lobo o en una raza de perros del este asiático, hace entre 200 y 2.300 años.

Papilomas

Los papilomas o verrugas son neoplasias autolimitantes de las células epidérmicas inducidos por papilomavirus, que invaden las células de la capa celular basal de la epidermis. Estas células infectadas no expresan antígenos víricos, por lo que no son atacadas por los linfocitos aunque el riesgo sanguíneo es bueno. A medida que las células infectadas se desplazan de la capa basal hacia la superficie dérmica, se alejan de los vasos sanguíneos, y las probabilidades de un ataque inmunitario disminuyen. Conforme las células se desplazan hacia la superficie, en ausencia de anticuerpos o linfocitos, se van liberando

cantidades crecientes de virus. Actualmente se dispone de vacunas contra las verrugas, que están constituidas por papilomavirus inactivados.

Sarcoides equinos

Los sarcoides equinos son neoplasias fibroblásticas localmente agresivas de la piel de los caballos, asociadas a la infección por papilomavirus bovinos. Los sarcoides equinos son notablemente susceptibles a la inmunoterapia. Al infiltrar la vacuna BCG en los tejidos entre el tumor y la piel normal, el tumor regresa en aproximadamente dos tercios de los casos. La tasa de regresión depende del tamaño del tumor (la extirpación quirúrgica es necesaria para eliminar la mayor parte de la masa tumoral), y normalmente se necesitan múltiples tratamientos para la cura completa. También se puede utilizar la pared celular micobacteriana para eliminar este tumor, con la ventaja de que el animal no se vuelve positivo a la tuberculina. Los sarcoides también responden a otros inmunoestimulantes, como el acemanano o *P. acnes* inactivado.

Carcinoma ocular de células escamosas

El carcinoma ocular de células escamosas es un tumor frecuente y de gran importancia económica en el ganado bovino, que responde a diversas formas de inmunoterapia. Un tratamiento eficaz conlleva la inoculación de los animales afectados con un extracto de carcinomas alogénicos en una solución de fenol-solución salina, lo cual sugiere que estas neoplasias poseen antígenos característicos asociados al tumor. De hecho, el suero de los bóvidos afectados puede reaccionar con las células cancerosas (pero no con células normales) obtenidas de los ojos de otro bóvido. También es interesante señalar que estos sueros de algunos bóvidos con carcinoma ocular de células escamosas también reaccionan con células de sarcoide equino y de papiloma bovino, lo cual indica que estos tres tumores podrían tener una etiología común.

Melanoma porcino

En la raza porcina Sinclair se ha identificado una línea de animales que desarrollan melanoma porcino de forma espontánea. La mayoría de estos son benignos y regresan espontáneamente, pero algunos son malignos y letales. La regresión del tumor está mediada por mecanismos inmunitarios. Los tumores son invadidos por macrófagos, al tiempo que se generan linfocitos T citotóxicos no restringidos por el CMH, que son CD4⁻CD8⁻, γ/δ^+ . Los cerdos que se recuperan también pueden producir anticuerpos contra los antígenos del melanoma.

■ TUMORES LINFOIDES

Para que se desarrolle una inmunidad adquirida es necesario que las células sensibles al antígeno estimuladas

por la exposición al mismo responden dividiéndose y diferenciándose. Gran parte de la complejidad del sistema inmune se debe a la necesidad de un rígido control de esta respuesta celular, y un fallo en este control puede originar una proliferación descontrolada de las células linfoides y el desarrollo de tumores linfoides. La vigilancia se propuso originalmente como una función del sistema inmune cuando se observó que los animales y las personas inmunosuprimidas mostraban una mayor prevalencia a los tumores. Los análisis muestran que una proporción anormalmente alta de estos tumores es de origen linfoide. Así pues, es probable que al menos alguno de los tumores linfoides que se desarrollan en animales inmunosuprimidos resulte de un fallo en los mecanismos inmunitarios de control más que de un fallo de la vigilancia.

Las respuestas inmunes normales, tanto de tipo humoral como celular, implican una oleada de rápida proliferación de linfocitos, que debe ser cuidadosamente controlada (v. cap. 17). Aunque una función linfocitaria descontrolada puede inducir autoinmunidad, la proliferación descontrolada de los linfocitos puede resultar en el desarrollo de un linfoma o un linfosarcoma. No es casualidad que los individuos con enfermedades autoinmunes estén más predispuestos que los normales a desarrollar tumores de células linfoides.

Varios virus importantes estimulan la proliferación linfocitaria inespecífica, incluyendo el virus de maedi visna de las ovejas, el parvovirus de la enfermedad aleutiana del visón y el herpesvirus responsable de la fiebre catarral maligna (MCF). La MCF es una enfermedad linfoproliferativa mortal del ganado bovino y ovino, caracterizada por linfadenopatía con acúmulos de linfocitos diseminados por los tejidos. Los linfocitos de los animales con MCF pueden crecer de forma prolongada en cultivo tisular, lo que denota su carácter tumoral.

La transformación neoplásica puede suceder en células linfoides de ambas ramas del sistema inmune en casi todas las fases de su proceso de maduración. Siempre que las células tumorales no se hayan diferenciado como resultado de la multiplicación (como en la leucemia linfática aguda de los terneros), es posible identificar el linaje de las células presentes en un tumor linfoide por sus antígenos de superficie. Por ejemplo, la presencia de inmunoglobulinas de superficie es característica de los linfocitos B, mientras que la presencia de CD3 o de CD2 es una característica de los linfocitos T.

Linfosarcoma bovino

El linfosarcoma bovino es uno de los tumores más frecuentes en los bóvidos, que se presenta en dos tipos principales: una forma enzoótica y una forma esporádica. La forma enzoótica de la enfermedad está causada por BLV, un delta-retrovirus que se transmite por los linfocitos infectados. Por tanto, se puede diseminar mediante el material veterinario contaminado o por vacunas que contengan sangre; los terneros también se pueden infectar en el útero. La diana principal del virus son los linfocitos B. Al principio de la infección la proporción de linfocitos B en san-

gre periférica aumenta antes de que haya un incremento significativo del número de linfocitos sanguíneos y, con el tiempo, algunos animales infectados pueden desarrollar linfocitosis persistente (LP). No todos los bóvidos infectados con BLV desarrollan LP, aunque el 95% de los animales que presentan esta característica está infectado con BLV. Los linfocitos pueden estar agrandados, son CD5⁺, expresan altos niveles de inmunoglobulina M (IgM) en su superficie y muestran una alteración en la glucosilación. Las células en la LP no son malignas y a veces pueden retornar a su estado normal. El virus se integra de manera estable principalmente en estos linfocitos B, pero algunos linfocitos T pueden contener también provirus de BLV. La susceptibilidad al desarrollo del tumor varía entre las especies, siendo las ovejas muy sensibles, los bóvidos de una sensibilidad intermedia, y las cabras las menos sensibles. El virus es esencial para la transformación neoplásica, pero no para la proliferación de las células tumorales.

El mecanismo por el cual BLV conduce al desarrollo del tumor no está claro, ya que no se produce la reorganización de ninguno de los oncogenes conocidos. Un gen vírico denominado *tax* parece iniciar la tumorigénesis. Tax es una proteína transactivadora que puede activar a muchos genes celulares diferentes y desajustar muchas rutas reguladoras distintas, más que afectar a una ruta clave. Los animales con leucosis bovina clínica avanzada pueden estar inmunosuprimidos como resultado de la presencia en su suero de un factor supresor (tabla 30-1). Esta supresión se refleja en la disminución del número de linfocitos T y los niveles séricos bajos de IgM. En ocasiones, las células neoplásicas de la leucosis bovina pueden estar suficientemente diferenciadas como para secretar inmunoglobulinas, de forma similar a lo que se aprecia en los mielomas. Entre el 1 y el 5% de los bóvidos infectados con BLV desarrolla un linfosarcoma multicéntrico en un tiempo que varía entre 1 y 8 años tras la infección. Las células en la forma esporádica de la leucosis bovina son principalmente linfocitos T, aunque se han identificado algunas que se originan a partir de prelinfocitos B.

Linfomas en otras especies

En las ovejas, los linfomas se dividen casi a partes iguales entre neoplasias de linfocitos T y de linfocitos B, y en torno al 15% no son tipificables (células nulas). Algunas de estas pueden ser el resultado de una infección por BLV. En el cerdo se conoce un linfoma de linfocitos B que se hereda como una característica autosómica recesiva. Los caballos con linfosarcomas están frecuentemente inmunosuprimidos. Por lo general están afectadas las funciones de los linfocitos T, pero a veces también están alteradas las de los linfocitos B. Se ha descrito un caso de un caballo con linfosarcoma con actividad celular supresora. El animal presentaba signos de inmunodeficiencia y se detectó que era deficiente en IgM. Las células del tumor crecían en presencia de IL-2, presentaban varios marcadores de linfocitos T y no eran citotóxicas.

En los perros, las leucemias se pueden clasificar en función del tipo celular implicado (linfoide o mieloides) y

Tabla 30-1 Efectos inmunosupresores de los tumores linfoides

Tumor	Tipo celular	Resultado de la inmunosupresión	Mecanismos
Leucemia felina	Linfocitos T	Linfopenia Rechazo prolongado de injertos Aumento de la susceptibilidad a la infección Falta de respuesta a mitógenos	Proteína vírica supresora, PI5E Células supresoras
Enfermedad de Marek	Linfocitos T	Falta de respuesta a mitógenos Depresión de la citotoxicidad mediada por células Depresión de la producción de IgG	Macrófagos supresores
Leucosis linfoide aviar	Linfocitos B	Aumento de la susceptibilidad a la infección	Linfocitos supresores
Leucosis bovina	Linfocitos B	Depresión de IgM sérica	Factor supresor soluble
Mieloma	Linfocitos B	Aumento de la susceptibilidad a la infección	Factor de células tumorales soluble Retroalimentación negativa
Linfoma maligno canino	Linfocitos B	Predisposición a la infección asociada a trastornos autoinmunes	Desconocido
Linfosarcoma equino	Linfocitos T	Aumento de la susceptibilidad a la infección	Tumor de células supresoras

según el curso clínico y la citología (aguda o crónica). La leucemia linfoide crónica (CLL) es la que se diagnostica más frecuentemente, caracterizándose por la presencia de una gran cantidad de linfocitos maduros en sangre. Los animales pueden ser asintomáticos, y el curso de la enfermedad es lento. Alrededor del 70% de estos casos afecta a linfocitos T (CD3⁺), siendo la mayoría LGL. De estos LGL, en torno al 65% son linfocitos T α/β y el resto son linfocitos T γ/δ . Las células afectadas que no son LGL en la leucemia linfoide crónica son linfocitos T α/β . En los casos de CLL canina, aproximadamente el 30% de los linfocitos B malignos son CD21⁺ y CD79a⁺. Las leucemias mieloides crónicas son extremadamente raras en el perro.

Las leucemias agudas, que son menos comunes en perros, pueden ser de origen linfoide (linfocitos B) en alrededor del 20% de los casos, o mieloide (70%). El resto de estas leucemias agudas son difícilmente tipificables, y se consideran indiferenciadas. Muchas de estas células tumorales, tanto mieloides como linfoides, expresan CD34. El pronóstico de estos procesos normalmente es grave.

Los linfosarcomas constituyen del 5 al 7% de los tumores malignos caninos. No hay pruebas de que estos tumores sean inducidos por virus. Pueden clasificarse bien según su localización (como multicéntrico, alimentario, o mediastínico anterior), o bien por su tipo celular (como histiocítico, linfocítico, linfoblástico, o plasmacítico). Las formas linfocíticas suelen originarse en los linfocitos T. En muchos casos de linfoma canino, los perros afectados producen anticuerpos contra los antígenos tumorales, los cuales no se encuentran en las células linfoides normales.

Los linfomas de linfocitos T cutáneos (micosis fungoides) son frecuentes en perros viejos. Las lesiones contienen linfocitos CD3⁺, el 80% de las cuales son CD8⁺ y el resto son dobles negativas. La mayoría (70%) tienen TCRs γ/δ , especialmente si el tumor está confinado a la epidermis.

Tumores linfoides aviares

La enfermedad de Marek es un tumor de linfocitos T inducido por un herpesvirus. Las aves con esta enfermedad normalmente están inmunosuprimidas, por lo que sus respuestas de anticuerpos, el rechazo de aloinjertos, y la hipersensibilidad retardada, están deprimidos. Esta depresión deriva de varios factores, incluyendo una destrucción linfoide inducida por el virus y el desarrollo de macrófagos supresores. Estos macrófagos restringen la replicación de las células tumorales, pero con ello suprimen también la resistencia de las aves a otras infecciones. La leucosis linfoide es un tumor de linfocitos B. Las aves afectadas normalmente presentan una respuesta humoral reducida a los mitógenos, aunque en algunos casos la enfermedad cursa con hipergammaglobulinemia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Arase H, Arase N, Saito T: Fas-mediated cytotoxicity by freshly isolated natural killer cells, *J Exp Med* 181:1235-1238, 1995.
- Belardelli F, Ferrantini M: Cytokines as a link between innate and adaptive antitumor immunity, *Trends Immunol* 23:201-208, 2002.
- Billir BJ, Elmslie RE, Burnett RC, et al: Use of FoxP3 expression to identify regulatory T cells in healthy dogs and dogs with cancer, *Vet Immunol Immunopathol* 116:69-78, 2007.
- Boise LH, Thompson CB: Hierarchical control of lymphocyte survival, *Science* 274:67-68, 1996.
- Büttner M, Wanke R, Obermann B: Natural killer (NK) activity of porcine blood lymphocytes against allogeneic melanoma target cells, *Vet Immunol Immunopathol* 29:89-103, 1991.
- Coussens LM, Werb Z: Inflammation and cancer, *Nature* 420:860-867, 2002.
- Elgert KD, Alleva DG, Mullins DW: Tumor-induced immune dysfunction: the macrophage connection, *J Leukoc Biol* 64:275-290, 1998.

- Endsley JJ, Endsley MA, Estes DM: Bovine natural killer cells acquire cytotoxic/effector activity following activation with IL-12/15 and reduce *Mycobacterium bovis* BCG in infected macrophages, *J Leukoc Biol* 79:71-79, 2006.
- Evans DL, Jaso-Friedmann L: Natural killer (NK) cells in domestic animals: phenotype, target cell specificity and cytokine regulation, *Vet Res Commun* 17:429-447, 1993.
- Govaerts MM, Goddeeris BM: Homologues of natural killer cell receptors NKG2-D and NKR-P1 expressed in cattle, *Vet Immunol Immunopathol* 80:339-344, 2001.
- Gyorffy S, Rodriguez-Lecompte JC, Woods JP, et al: Bone marrow-derived dendritic cell vaccination of dogs with naturally occurring melanoma by using human gp100 antigen, *J Vet Intern Med* 19:56-63, 2005.
- Hill FWG, Klein WR, Hoyer MJ, et al: Antitumor effect of locally injected low doses of recombinant human interleukin-2 in bovine vulval papilloma and carcinoma, *Vet Immunol Immunopathol* 41:19-29, 1994.
- Jardine JH, Jackson HJ, Lotzová E, et al: Tumoricidal effect of interleukin-2-activated killer cells in canines, *Vet Immunol Immunopathol* 21:153-160, 1989.
- Jensen J, Schultz RD: Bovine natural cell-mediated cytotoxicity (NCCM): activation by cytokines, *Vet Immunol Immunopathol* 24:113-124, 1990.
- Kulberg S, Boysen P, Storset AK: Reference values for relative numbers of natural killer cells in cattle blood, *Dev Comp Immunol* 28:941-948, 2004.
- Li W, Splitter GA: Bovine NK and LAK susceptibility is independent of class I expression on B lymphoblastoid variants, *Vet Immunol Immunopathol* 41:189-200, 1994.
- McConkey DJ, Chow SC, Orrenius S, Jondal M: NK cell-induced cytotoxicity is dependent on a Ca⁺⁺ increase in the target, *FASEB J* 4:2661-2664, 1990.
- McQueen KL, Wilhelm BT, Harden KD, Mager DL: Evolution of NK receptors: a single Ly49 and multiple KIR genes in the cow, *Eur J Immunol* 32:810-817, 2002.
- Misfeldt ML, Grimm DR: Sinclair miniature swine: an animal model of human melanoma, *Vet Immunol Immunopathol* 43:167-175, 1994.
- Pardoll DM: Stress, NK receptors, and immune surveillance, *Science* 294:534-536, 2001.
- Pardoll DM: T cells and tumors, *Nature* 411:1010-1012, 2001.
- Raulet DH, Held W: Natural killer cell receptors: the offs and ons of NK cell recognition, *Cell* 82:697-700, 1995.
- Robertson MJ: Role of chemokines in the biology of natural killer cells, *J Leukoc Biol* 71:173-183, 2002.
- Rutten VPMG, Misdorp W, Gauthier A, et al: Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: a survey including own studies and pertinent literature, *Vet Immunol Immunopathol* 26:211-225, 1990.
- Schwartz I, Lévy D: Pathobiology of bovine leukemia virus, *Vet Res* 25:521-536, 1994.
- Stewart RJE, Masztalerz A, Jacobs JJJ, Den Otter W: Local interleukin-2 and interleukin-12 therapy of bovine ocular squamous cell carcinomas, *Vet Immunol Immunopathol* 106:277-284, 2005.
- Storset AK, Slettedal IO, Williams JL, et al: Natural killer cell receptors in cattle: a bovine killer cell immunoglobulin-like receptor multigene family contains members with divergent signaling motifs, *Eur J Immunol* 33:980-990, 2003.
- Takahashi T, Yawata M, Raudsepp T, et al: Natural killer cell receptors in the horse: evidence for the existence of multiple transcribed LY49 genes, *Eur J Immunol* 34:773-784, 2004.
- Walter CU, Biller BJ, Lana SE, et al: Effects of chemotherapy on immune responses in dogs with cancer, *J Vet Intern Med* 20:342-347, 2006.
- Zamai L, Ponti C, Mirandola P, et al: NK cells and cancer, *J Immunol* 178:4011-4016, 2007.

AUTOINMUNIDAD: PRINCIPIOS GENERALES

INDUCCIÓN DE AUTOINMUNIDAD, 409

RESPUESTAS INMUNES NORMALES, 409

- Antígenos ocultos en las células o tejidos, 409
- Antígenos generados por cambios moleculares, 410
- Mimetismo molecular, 410
- Edición del receptor, 411
- Alteraciones en el procesamiento de antígeno, 412

RESPUESTAS INMUNES ANÓMALAS, 412

- Fallo en el control de la regulación, 412

Autoinmunidad inducida por virus, 412

Microquimerismo, 413

FACTORES PREDISPONENTES, 413

- Predisposición genética, 413
- Predisposiciones raciales, 414

MECANISMOS DE DAÑO TISULAR EN LA AUTOINMUNIDAD, 415

- Hipersensibilidad de tipo I, 415
- Hipersensibilidad de tipo II, 415
- Hipersensibilidad de tipo III, 415
- Hipersensibilidad de tipo IV, 415

PUNTOS CLAVE

- La autoinmunidad es una consecuencia inevitable de la evolución del sistema inmune adquirido.
- La autoinmunidad no es siempre patológica. Puede desarrollarse una respuesta inmune normal frente a antígenos que aparecen tarde en la vida, que han estado ocultos en las células o que surgen como resultado del desarrollo de nuevas configuraciones moleculares.
- La mayoría de las enfermedades autoinmunes son la consecuencia de un fallo de los mecanismos que garantizan la tolerancia frente a los autoantígenos. Puede haber una predisposición genética fuerte a desarrollar autoinmunidad.
- Algunas enfermedades autoinmunes se inician por estímulos antigénicos, como infecciones víricas, vacunación o algunos fármacos.
- Las lesiones que se desarrollan en las enfermedades autoinmunes corresponden a los cuatro tipos principales de hipersensibilidad.

Un riesgo inevitable asociado a la inmunidad adquirida es el desarrollo de autoinmunidad. Al adquirir un sistema de defensa que puede reconocer cualquier determinante antigénico microbiano, los vertebrados también han desarrollado el potencial para la autodestrucción. Hay que pagar un precio muy alto por los beneficios de la inmunidad adquirida. La generación

al azar de receptores de antígeno permite que se produzcan linfocitos que se pueden unir y responder a autoantígenos. Se ha estimado que del 20 al 50% de los receptores de antígeno de los linfocitos T (TCR) y de los linfocitos B (BCR) generados por este sistema se unen con alta afinidad a autoantígenos. Estas células autorreactivas son rigurosamente suprimidas, de forma que, por ejemplo, en el caso de los seres humanos tan solo del 3 al 8% de los mismos desarrolla alguna enfermedad autoinmune, aunque todavía no está claro por qué la desarrolla. Sabemos que existen muchos factores que afectan a la susceptibilidad a la autoinmunidad, incluidos el sexo y la edad, la genética y las infecciones víricas. También sabemos que el desarrollo de autoanticuerpos es un hecho relativamente frecuente que, por sí mismo, no conduce inevitablemente a la enfermedad autoinmune. De hecho, algunos autoanticuerpos tienen una función fisiológica reconocida.

Debido a que no conocemos exactamente qué produce la enfermedad autoinmune, este capítulo revisa algunos de los muchos factores predisponentes diferentes que se han identificado o propuesto, así como los mecanismos por los que la autoinmunidad produce daño tisular y enfermedad.

Como otras muchas funciones inmunes, la autoinmunidad puede ser mediada tanto por los linfocitos B como por los T. Así, en algunas enfermedades autoinmunes la enfermedad se media solo por anticuerpos, mientras que en otras, el daño puede estar mediado solo por linfocitos T, o puede ser una combinación de autoanticuerpos y de linfocitos T.

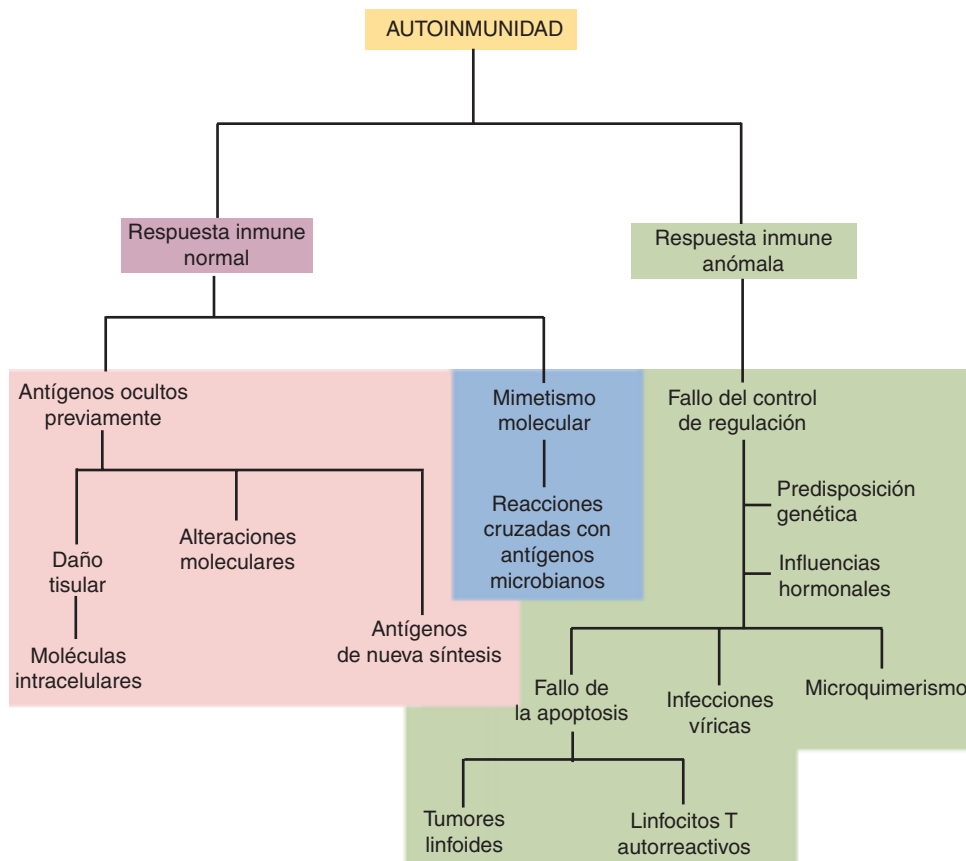


FIGURA 31-1 ■ Esquema simplificado de la patogenia de las enfermedades autoinmunes.

INDUCCIÓN DE AUTOINMUNIDAD

Las enfermedades autoinmunes parecen desarrollarse espontáneamente, siendo rara vez evidentes las causas predisponentes. No obstante, pueden clasificarse en cuatro categorías principales: pueden surgir como resultado de una respuesta inmune normal a un antígeno poco frecuente o anómalo, o de una respuesta inmune anómala a un antígeno normal (fig. 31-1). La segunda categoría es posiblemente la más significativa desde el punto de vista de la enfermedad clínica, debiéndose estos casos al fracaso de los mecanismos que generalmente evitan el desarrollo de linfocitos T y B autorreactivos. Muchos factores ambientales y genéticos distintos contribuyen a este fracaso, que puede no ser siempre completo. Las enfermedades autoinmunes pueden derivar de una respuesta aberrante a un antígeno específico individual, o pueden reflejar un defecto generalizado en la regulación de las funciones de los linfocitos T o B.

RESPUESTAS INMUNES NORMALES

Muchas respuestas autoinmunes simplemente reflejan una respuesta inmune normal a un antígeno que previamente estaba oculto, o son el resultado de una reactividad cruzada entre un agente infeccioso y un componente normal del organismo.

Antígenos ocultos en las células o tejidos

Muchas respuestas autoinmunes se inician cuando los linfocitos T no tolerantes se exponen a autoantígenos previamente ocultos. Dado que los linfocitos T se hacen tolerantes a los autoantígenos solo si se exponen antes a los mismos, hay muchos autoantígenos que no inducen tolerancia simplemente porque estaban ocultos en las células o tejidos y nunca se expusieron a los linfocitos T.

A pesar de que el control del sistema inmune exige que se eliminen la mayoría de las células autorreactivas, no se debería asumir que todas las respuestas autoinmunes son perjudiciales o incluso producen enfermedad. De hecho, algunas respuestas autoinmunes tienen funciones fisiológicas. Por ejemplo, los eritrocitos deben eliminarse de la sangre una vez han alcanzado el fin de su ciclo vital, proceso en el cual participan activamente los autoanticuerpos. A medida que los eritrocitos envejecen se escinde en los mismos una proteína de intercambio iónico, denominada CD233 (o proteína de banda 3), exponiéndose un nuevo epitopo que es reconocido por la inmunoglobulina G (IgG). Estos autoanticuerpos se unen a los eritrocitos envejecidos y desencadenan su fagocitosis por los macrófagos del bazo. CD233 se localiza también en muchos otros tipos celulares, y puede ser que su exposición en células envejecidas y su opsoniza-

ción posterior constituya un mecanismo importante para la eliminación de las mismas.

Muchos autoantígenos se localizan en lugares donde nunca se exponen a linfocitos circulantes. Por ejemplo, en los testículos los nuevos antígenos pueden aparecer solo en la pubertad, mucho tiempo después de que el sistema de linfocitos T se haya desarrollado y vuelto tolerante a los autoantígenos. Una lesión en los testículos puede permitir que las proteínas de los tejidos dañados alcancen la circulación, se expongan a células sensibles al antígeno y estimulen la autoinmunidad. Los antígenos ocultos también se pueden localizar en el interior de células. Por ejemplo, tras un infarto de miocardio se pueden producir autoanticuerpos frente a las mitocondrias de las células musculares cardíacas. En la hepatitis crónica canina, los perros desarrollan anticuerpos frente a las proteínas de membrana en el hígado. En las enfermedades en las que se produce daño tisular diseminado, como la tripanosomiasis o la tuberculosis, se pueden detectar autoanticuerpos en el suero frente a muchos antígenos tisulares diferentes.

Antígenos generados por cambios moleculares

La producción de algunos autoanticuerpos puede ser desencadenada por el desarrollo de epitopos completamente nuevos en proteínas normales. Dos ejemplos de autoanticuerpos generados de esta forma son los factores reumatoides (RF) y las inmunoconglutininas (IK, siguiendo la denominación alemana).

Los RF son autoanticuerpos dirigidos frente a otras inmunoglobulinas. Cuando un anticuerpo se une a un antígeno, la conformación de la molécula de inmunoglobulina cambia, de forma que en su región Fc se exponen

nuevos epitopos, los cuales pueden estimular la formación de RF. Los RF se detectan en enfermedades en las que se producen elevadas cantidades de complejos inmunes, incluidas una enfermedad autoinmune de las articulaciones denominada artritis reumatoide y otra enfermedad denominada lupus eritematoso sistémico, en la que los linfocitos B responden a muchos autoantígenos diferentes.

Los IK son autoanticuerpos dirigidos frente a los componentes del complemento C2, C4 y, especialmente, C3. Los epitopos que estimulan la formación de IK se exponen cuando se activan estos componentes del complemento. Los niveles séricos de IK reflejan la cantidad de activación del complemento, lo cual a su vez es una medida del grado de estimulación antigénica a la que se sometió el animal. Por tanto, los niveles de IK son indicadores no específicos de la prevalencia de una enfermedad infecciosa en una población animal. Su función fisiológica no está clara, pero podrían reforzar la opsonización mediada por el complemento.

En las proteínas normales es posible provocar artificialmente cambios estructurales menores, con el fin de inducir autoanticuerpos. Por ejemplo, la tiroglobulina con modificaciones químicas puede emplearse para inducir la síntesis de autoanticuerpos frente a la tiroglobulina normal.

Mimetismo molecular

La autoinmunidad puede surgir del mimetismo molecular, un término utilizado para describir la situación en que un agente infeccioso o parasitario y un autoantígeno tienen epitopos en común (fig. 31-2), por lo que los linfocitos B pueden unirse a epitopos extraños que presentan reactividad cruzada con el autoantígeno. No obstante,

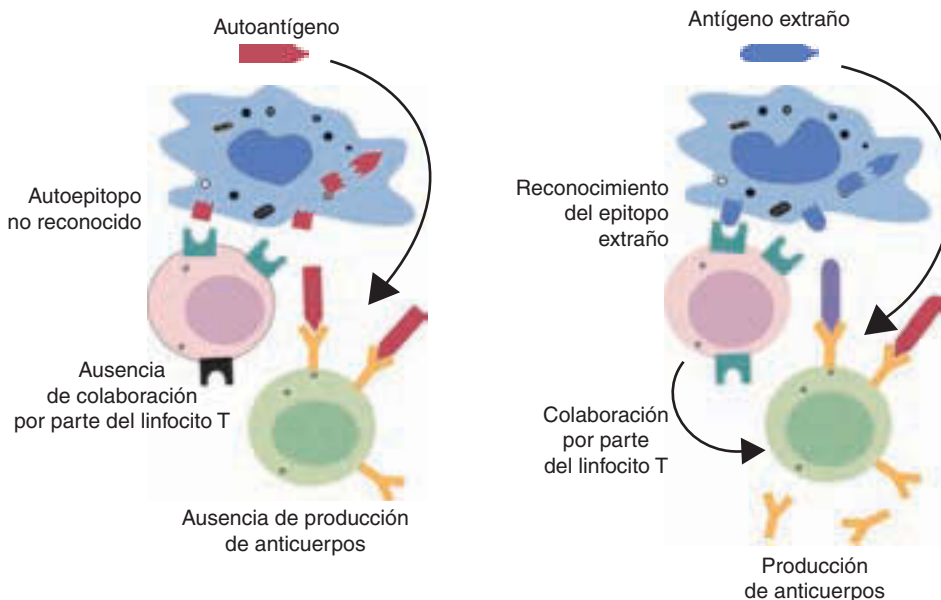


FIGURA 31-2 ■ Reacciones cruzadas con antígenos extraños pueden ser suficientes para estimular a una población de linfocitos T colaboradores, que promueven la respuesta autoinmune por los linfocitos B. Así, el efecto colaborador iniciado por un antígeno extraño puede permitir inadvertidamente que se desarrolle una respuesta autoinmune.

te, solo responden a este epitopo si reciben colaboración de los linfocitos T. Si los linfocitos Th reconocen epitopos microbianos próximos como extraños, pueden iniciar una respuesta que permita que los linfocitos B autorreactivos formen autoanticuerpos. Una vez iniciada la respuesta de linfocitos B por este mecanismo, el proceso autoinmune puede continuar aunque se haya eliminado el agente infeccioso, un proceso denominado «ataque y fuga» (o *hit and run*).

Hoy en día se conocen muchos ejemplos de mimetismo molecular. Por ejemplo, el parásito *Trypanosoma cruzi* posee antígenos que reaccionan de forma cruzada con las neuronas y el músculo cardíaco de los mamíferos. Los individuos infectados con este parásito forman autoanticuerpos que pueden provocar trastornos nerviosos y cardiopatía. El mimetismo molecular también puede ser el responsable de las lesiones cardíacas que se observan en la fiebre reumatoide en niños, ya que los anticuerpos frente a la proteína M de la pared celular de los estreptococos del grupo A reaccionan de forma cruzada con la miosina cardíaca. Los niños infectados con determinadas cepas de estos estreptococos del grupo A producen anticuerpos antimiocardio, desarrollando así la enfermedad cardíaca. Otras cepas de estreptococos pueden producir glomerulonefritis aguda en niños como resultado de la producción de anticuerpos que presentan reacción cruzada con las membranas basales del glomérulo. Otros ejemplos de mimetismo molecular de importancia clínica incluyen la ADN polimerasa del virus de Epstein-Barr, que presenta reacción cruzada con la proteína básica de mielina y que puede estar implicada en la inducción de esclerosis múltiple, y la proteína VP2 de la cápsida de poliovirus, que muestra reacción cruzada con el receptor de acetilcolina y puede inducir miastenia grave.

La integrina CD11a/18 (LFA-1) comparte un determinante antigénico con la proteína de membrana externa del agente de la enfermedad de Lyme, *Borrelia burgdorferi*. Los pacientes infectados con este microorganismo desarrollan una respuesta inmune inicial frente a la bacteria, que puede evolucionar posteriormente hacia una enfermedad autoinmune. En alrededor del 10% de los pacientes con artritis de Lyme los antibióticos no pueden resolver el proceso, lo que sugiere que, una vez iniciada, la enfermedad autoinmune puede proseguir en ausencia de la bacteria.

En el suero de los seres humanos y de ratas con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y lupus eritematoso sistémico se detectan anticuerpos frente a las proteínas del choque agudo microbiano. La inoculación de *Mycobacterium tuberculosis* inactivado junto con adyuvante completo de Freund puede producir artritis en ratas, y los linfocitos T de estos animales pueden transferir la artritis a receptores normales singénicos. Estos linfocitos T responden específicamente a HSP 60, una proteína de micobacterias de choque térmico (v. cap. 22). Dado que las proteínas del choque térmico están muy conservadas y que los linfocitos T de los pacientes con artritis reumatoide también se dirigen frente a HSP 60, se ha sugerido que el mimetismo molecular entre la HSP 60 de

los microorganismos y de los mamíferos puede ser relevante en la artritis reumatoide.

La espondilitis anquilosante es una artritis autoinmune de los seres humanos que afecta a las articulaciones sacroilíacas, de la columna vertebral y periféricas. Los pacientes también desarrollan uveítis (inflamación del iris y estructuras oculares vecinas) anterior aguda. Más del 95% de los caucásicos con espondilitis anquilosante poseen el alelo de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (CMH) humano HLA-B27, mientras que la prevalencia de este alelo en la población sana es inferior al 8%. Se cree que la enfermedad surge por el mimetismo molecular entre la región hipervariable de HLA-B27 y antígenos de *Klebsiella pneumoniae* y bacterias relacionadas. Los pacientes con espondilitis anquilosante activa poseen *K. pneumoniae* en su intestino con mayor frecuencia que los individuos sanos, así como niveles séricos elevados de IgA frente a esta bacteria. La infección con *K. pneumoniae* en ratones en los que se ha clonado B27 provoca espondilitis aguda.

Se han identificado alelos similares a HLA-B27 en bonobos, gorilas, macacos Rhesus y *Macaca fascicularis*. Así mismo en los gorilas se ha descrito espondilitis anquilosante asociada a HLA-B27 y, de hecho, es posible que hasta el 20% de los gorilas en estado silvestre padezcan espondilitis. La enfermedad también se ha descrito en un gibón, en mandriles y en macacos Rhesus.

En la neumonía enzoótica porcina, producida por *Mycoplasma hyopneumoniae*, los anticuerpos frente a este agente presentan reacción cruzada con los pulmones del cerdo; un hecho similar se ha descrito en los bóvidos, en los que en la pleuroneumonía contagiosa bovina se produce reacción cruzada entre los antígenos de *Mycoplasma mycoides* y el pulmón bovino normal. No se sabe en qué grado estos autoanticuerpos contribuyen a la patogenia de estas enfermedades. En los caballos existe una relación más clara entre la infección por *Leptospira interrogans* y el desarrollo de oftalmia periódica, la principal causa de ceguera en esta especie animal (v. cap. 32).

Algunos superantígenos microbianos también pueden desencadenar autoinmunidad. Por ejemplo, el superantígeno enterotoxina B estafilocócica activa a los mismos linfocitos T que reaccionan con la mielina, e induce una encefalitis autoinmune. Se ha sugerido que un superantígeno bacteriano puede ser el detonante de la artritis reumatoide, dado que las articulaciones afectadas contienen grandes cantidades de linfocitos T que exhiben determinadas regiones V en el TCR. Los únicos agentes conocidos que alteran de esta forma la expresión génica de la región V son los superantígenos.

Edición del receptor

Tanto los BCR como los TCR se generan por reorganización génica al azar. Este proceso produce inevitablemente la generación de receptores de antígeno tanto no funcionales como autorreactivos. A medida que se desarrollan los linfocitos, los órganos linfoides primarios eliminan la mayoría de las células que sintetizarían

receptores ineficaces o inapropiados. No obstante, una vez que se ha formado un receptor de antígeno completo continúa la reorganización de segmentos génicos del receptor. Así, si un linfocito B inmaduro produce un receptor que se une a un autoantígeno, la continuación del desarrollo del linfocito B se bloquea mientras la cadena ligera del receptor se sigue reorganizando. Este es un proceso activo impulsado por el autoantígeno. La sustitución de una cadena ligera por otra conduce a cambios en la especificidad del receptor y acaba haciendo que las células no sean autorreactivas. La edición del receptor para conseguir tolerancia tiene lugar solo en los linfocitos B inmaduros. Los linfocitos B maduros que se unen a autoantígenos no experimentan edición del receptor, pero se eliminan mediante apoptosis.

El desarrollo de linfocitos T α/β es similar al de los linfocitos B, ya que requiere la reorganización gradual y la expresión de los dos loci de receptor de antígeno. La edición ocurre en los timocitos doblemente positivos antes de la selección positiva y necesita recombinación constante de TCRA, pero su importancia no está clara. Posiblemente los fallos en la edición del TCR y del BCR pueden producir autoinmunidad.

Alteraciones en el procesamiento de antígeno

En algunos casos, la autoinmunidad parece surgir de una respuesta inmune normal a antígenos exógenos que se «expande» posteriormente para reconocer autoantígenos. Así, cuando se inicia una respuesta autoinmune, la respuesta inmune se dirige primero hacia un epítipo específico en el antígeno inductor. No obstante, a medida que continúa el proceso, las respuestas de linfocitos T y B se diversifican y comienzan a dirigirse hacia otros epítopos. Al principio serán nuevos epítopos en la misma proteína, pero con el tiempo las respuestas pueden implicar epítopos en otros autoantígenos. La expansión de epítopos se ha demostrado en muchas enfermedades autoinmunes, tales como tirotoxicosis y diabetes, y pueden ser responsables de las dificultades para el control de las mismas.

■ RESPUESTAS INMUNES ANÓMALAS

Fallo en el control de la regulación

Aunque la autoinmunidad se pueda desencadenar en respuesta a epítopos ocultos, se requiere una actividad sostenida para que se desarrolle la enfermedad. Una causa probable es el fracaso de los mecanismos de control normales del sistema inmune. Se puede demostrar por la simple inoculación de ratones con eritrocitos de rata, tras lo cual los ratones no solo forman anticuerpos frente a las células de rata, sino que también desarrollan una respuesta autoinmune autolimitante y transitoria frente a sus propios eritrocitos, que es rápidamente controlada por las células reguladoras y perdura solo unos pocos días. No obstante, si la actividad celular regulado-

ra de estos ratones no es normal, como ocurre por ejemplo en los ratones negros de Nueva Zelanda (NZB), estos autoanticuerpos persisten y provocan destrucción de los eritrocitos y la consiguiente anemia.

No es raro encontrar enfermedades autoinmunes asociadas a tumores linfoides. Por ejemplo, la miastenia grave, una enfermedad autoinmune que afecta a la unión neuromuscular, se asocia generalmente a la presencia de carcinoma tímico. En los seres humanos, la incidencia de la artritis reumatoide es cuatro veces más elevada en pacientes con tumores linfoides malignos, y hay pruebas de que en otros mamíferos existe una relación similar. Ya que muchos tumores linfoides derivan de un fallo en los mecanismos de control inmunológico, éstos también pueden afectar a la autotolerancia, que puede fracasar. Otras posibilidades son que algunos tumores linfoides surjan por el desarrollo de un clon prohibido de células que producen autoanticuerpos, o que se desarrollen como resultado del estímulo prolongado del sistema inmune por autoantígenos.

Los linfocitos autorreactivos potencialmente peligrosos se destruyen normalmente en el timo por apoptosis iniciada a través de CD95 (Fas) (v. cap. 16). Los defectos en CD95 o en su ligando, CD154 (CD95L), producen autoinmunidad, al permitir que los linfocitos T anómalos sobrevivan y produzcan enfermedad. Esto se demuestra claramente en la cepa de ratones *lpr*, que tienen una mutación en su gen CD95 que altera la estructura de su dominio intracelular. Una mutación (denominada *gld*) en el ligando de Fas desencadena un efecto similar. Los ratones tanto *lpr* como *gld* desarrollan lesiones autoinmunes múltiples acompañadas de linfoproliferación. Algunos investigadores han sugerido que las mutaciones en CD95 podrían contribuir a la patogenia del lupus en otros mamíferos. El gen AIRE (regulador autoinmune) permite que múltiples autoantígenos se expresen en las células epiteliales tímicas, y los linfocitos T que responden a estos autoantígenos se destruyen. De esta forma, los seres humanos con el gen AIRE defectuoso desarrollan un síndrome que implica autoinmunidad frente a múltiples órganos endocrinos, la piel y otros tejidos.

Autoinmunidad inducida por virus

Muchas enfermedades autoinmunes parecen estar desencadenadas por infecciones víricas. Por ejemplo, los ratones infectados con determinados reovirus desarrollan una enfermedad poliendocrina autoinmune caracterizada por diabetes mellitus y retraso en el crecimiento. Estos ratones infectados por reovirus sintetizan autoanticuerpos contra la hipófisis, el páncreas, la mucosa gástrica, núcleos, glucagón, hormona del crecimiento e insulina normales. De modo similar, en los ratones NZB la infección persistente por un retrovirus de tipo C ocasiona la producción de autoanticuerpos frente a ácidos nucleicos y eritrocitos.

La situación en la enfermedad espontánea es menos obvia. Los intentos por aislar virus de pacientes con alguna enfermedad autoinmune han sido múltiples, pero

los resultados no han sido concluyentes. Por ejemplo, se ha asociado el lupus eritematoso sistémico de los perros y de los seres humanos con infecciones por retrovirus de tipo C o por paramixovirus; es posible detectar pequeñas cantidades del genoma del virus de Epstein-Barr en las glándulas salivales de los seres humanos con síndrome de Sjögren; igualmente, los datos epidemiológicos apuntan hacia alguna forma de desencadenante vírico en enfermedades tales como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la diabetes mellitus insulino-dependiente en los niños.

Se desconoce el proceso exacto por el que los virus pueden producir autoinmunidad. Dos mecanismos posibles son el mimetismo molecular descrito previamente y la activación inespecífica (*bystander*), por la que las citoquinas liberadas en la respuesta inflamatoria frente a los virus pueden activar a linfocitos T hasta entonces latentes. En consecuencia, los linfocitos T pueden atacar a autoantígenos que previamente eran ignorados. Algunos datos apuntan a que la diabetes inducida por el virus Coxsackie está mediada en gran parte a través de este tipo de activación inespecífica (fig. 31-3).

Microquimerismo

Durante la gestación, las madres y sus fetos pueden intercambiar células. Las células fetales pueden persistir en el cuerpo de su madre durante muchos años tras la gestación, y las de la madre durante muchos años en su descendencia. Estas células son aceptadas por un sistema inmune tolerante y persisten en el mismo, pudiendo producir algunas enfermedades autoinmunes. Esto es especialmente cierto en los seres humanos, en los que las en-

fermedades autoinmunes son mucho más comunes en las mujeres que en los varones. Este proceso se denomina «microquimerismo fetal». Así, en muchas mujeres con la enfermedad autoinmune escleroderma, es posible detectar linfocitos T y B y células NK (*natural killer* o asesinas naturales) fetales, así como monocitos fetales en su sangre. Se ha sugerido que la escleroderma es una forma de enfermedad de injerto contra hospedador en estos pacientes. Las células fetales también se han identificado en los seres humanos con tiroiditis autoinmune. La transferencia de células de la madre al feto también puede producir autoinmunidad, pudiéndose detectar pequeñas cantidades de células maternas en la sangre de casi todos los niños varones con la enfermedad autoinmune dermatomiositis. En todos estos casos el número de células extrañas en un individuo es claramente insuficiente para ser la única causa de enfermedad autoinmune, de forma que deben estar implicados otros factores.

FACTORES PREDISPONENTES

Predisposición genética

Aunque los virus u otros agentes infecciosos pueden desencadenar respuestas autoinmunes, es obvio que no todos los individuos infectados desarrollan este proceso. Los factores genéticos son determinantes fundamentales de la susceptibilidad a la enfermedad. El análisis genético de los ratones ha permitido identificar al menos 25 genes que contribuyen a la autoinmunidad cuando se delecionan o expresan en exceso. Éstos incluyen los genes que codifican citoquinas o sus receptores, coestimuladores

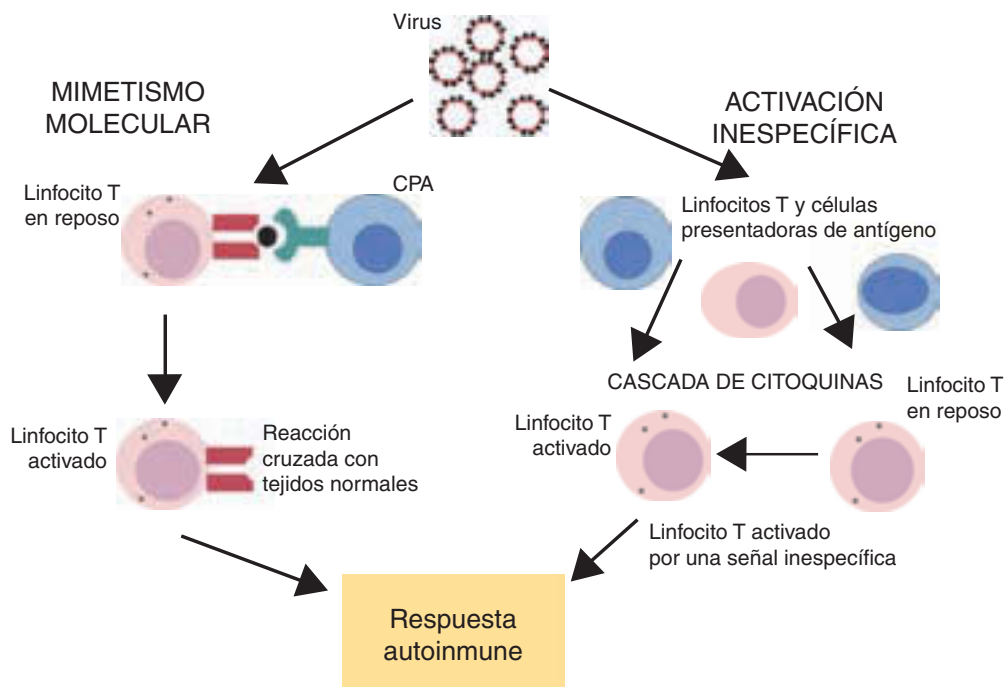


FIGURA 31-3 ■ Los virus pueden desencadenar respuestas autoinmunes bien por mimetismo molecular o bien por activación inespecífica. CPA, Célula presentadora de antígeno.

ladores, moléculas que regulan la apoptosis, moléculas que regulan la eliminación de antígeno y miembros de las cascadas de las citoquinas o de señalización por el antígeno. Algunas enfermedades surgen por un defecto en un único gen, tal como mutaciones en *aire*, *lpr* o *gld*. Sus productos génicos juegan un papel crucial en la destrucción de linfocitos T autorreactivos, de manera que, en su ausencia, se produce proliferación excesiva de los linfocitos T y autoinmunidad. Otras surgen por deficiencias heredadas del complemento. Más frecuentemente, el papel de los genes es complejo: los genes afectan a la gravedad de la enfermedad y ningún gen específico es necesario o suficiente para la expresión de la misma. Incluso si un animal tiene una dotación completa de alelos de susceptibilidad en varios loci, la enfermedad clínica puede depender de la base genética del animal, lo que se denomina penetrancia incompleta. Esta complejidad genética posiblemente también contribuya a las diferencias en la presentación de la enfermedad, ya que están determinadas por los distintos grupos de genes participantes. Además, el análisis genético es complicado, porque los diferentes genes de susceptibilidad pueden o no interactuar entre ellos. La vulnerabilidad de un órgano diana al daño autoinmune también puede ser heredada.

Los genes más importantes que influyen en las enfermedades autoinmunes naturales son los del CMH. Las moléculas del CMH regulan la presentación de los epitopos procesados. Por tanto, en teoría determinan la resistencia o la susceptibilidad a muchas enfermedades, y en la práctica hay una fuerte presión selectiva contra los genes que predisponen a la susceptibilidad a los agentes infecciosos, de forma que los genes del CMH se han seleccionado para aportar una respuesta intensa frente a la mayoría de los patógenos infecciosos comunes. Por el contrario, en animales viejos que ya pasaron su etapa reproductiva, las enfermedades autoinmunes no constituyen una desventaja selectiva y se pueden identificar predisposiciones ligadas al CMH. Los estudios sobre poblaciones humanas han demostrado que casi todas las enfermedades autoinmunes están ligadas a determinados alelos del CMH. Se supone que un requisito esencial para cualquier enfermedad autoinmune es que el autoantígeno sea procesado y presentado en una molécula del CMH, por lo que la estructura del surco de la molécula del CMH donde se liga el antígeno determina si un determinado autoantígeno desencadenará o no una respuesta inmune. Algunos alelos del CMH protegen frente a la autoinmunidad, y la predisposición a cualquiera de estos procesos puede ser el resultado del efecto neto de genes tanto favorecedores como protectores.

Algunas enfermedades autoinmunes se relacionan con combinaciones de las moléculas del CMH, en vez de estar ligadas a un único gen del mismo. Por ejemplo, en los seres humanos la combinación del HLA-A1, B8 y DR3 se relaciona con mayor riesgo de diabetes, miastenia grave y lupus eritematoso sistémico.

Muchos perros, en especial de razas poco comunes, presentan un grado de endogamia alto y, en consecuen-

cia, polimorfismo en el CMH restringido. Es posible que esto incremente la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes. En el perro existen varias asociaciones reconocidas entre enfermedades autoinmunes y alelos del CMH: la diabetes mellitus se asocia a los antígenos de leucocitos de perro (DLA)-A3, A7 y A10 y DLA-B4; los anticuerpos antinucleares se relacionan con DLA-A12; el lupus eritematoso sistémico se asocia a DLA-A7, en tanto que la poliartritis autoinmune se vincula con algunos alelos C4.

Predisposiciones raciales

Las tres principales clases de enfermedades mediadas por vía inmune (autoinmunidad, inmunodeficiencia y atopia) tienden a producirse en algunas razas de perros con más frecuencia que en otras. Así, los perros Pastores Ingleses son inusualmente propensos a desarrollar enfermedades autoinmunes sanguíneas. Por otra parte, determinados trastornos autoinmunes, tales como la poliartritis nudosa y el hipotiroidismo, presentan asociaciones familiares (v. cap. 32, tabla 32-1).

Por supuesto, las razas de animales domésticos, como en el caso del perro, son un fenómeno artificial, ya que se han desarrollado como resultado de una selección agresiva de un fenotipo, que en muchos casos provoca endogamia y falta de diversidad genética. Esto ha tenido dos resultados: primero, ha permitido la expresión de genes autosómicos recesivos perjudiciales, como se observa en la mayor prevalencia de síndromes de inmunodeficiencia y otros trastornos inmunológicos; en segundo lugar, ha ocasionado la pérdida de polimorfismo del CMH. Por ejemplo, DRB1*04 se presenta en la mayoría de los Bóxers, DRB1*2401 puede estar restringido a los Akitas, DRB1*01 predomina en los West Highland White Terriers, DQA*0203 está restringido a los Dóberman, hay una alta incidencia de DQA*0102 en los Wolfhounds Irlandeses y en los Chow-chows, y DRB1*0101 es común en los Setters Irlandeses. Estos escasos haplotipos fuerzan que los perros de estas razas respondan a un rango extremadamente limitado de antígenos, lo que reduce su resistencia a los agentes infecciosos. Estos perros también son más susceptibles a enfermedades autoinmunes debido al rango limitado de respuestas inmunes que pueden desarrollar. La mayor incidencia de trastornos inmunológicos que se observan en los perros es atribuible en gran medida a prácticas de crianza deficientes.

En otras especies animales se han desarrollado líneas endogámicas que sufren enfermedades autoinmunes de manera espontánea. Por ejemplo, los pollos de la cepa OS padecen una tiroiditis autoinmune. Los ratones NZB desarrollan espontáneamente un síndrome que se asemeja sorprendentemente al lupus eritematoso sistémico (v. cap. 33). Estos ratones sufren glomerulonefritis por complejos inmunes, hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia, así como anemia hemolítica autoinmune. Algunos desarrollan también tumores linfoides.

Los ratones NZB producen anticuerpos frente a antígenos nucleares, eritrocitos y linfocitos T, y sus linfocitos B se activan de forma policlonal. Los ratones blancos de Nueva Zelanda (NZW) presentan un fenotipo normal, pero la F1 del cruce entre los ratones NZW y NZB sufre un síndrome similar al lupus, aunque más grave. En estos animales, la enfermedad renal es grave y se asocia a elevados títulos de anticuerpos frente a los ácidos nucleicos. Los estudios sobre la heredabilidad de estos parámetros en los ratones sugieren que están controlados por un pequeño número de genes principales no ligados y un elevado número de genes menores.

MECANISMOS DE DAÑO TISULAR EN LA AUTOINMUNIDAD

La enfermedad autoinmune surge cuando los tejidos se dañan por linfocitos T o por anticuerpos autorreactivos, como resultado de las reacciones de hipersensibilidad. No obstante, debería señalarse que en una enfermedad concreta pueden estar implicados múltiples mecanismos y que estos pueden variar con el tiempo.

Hipersensibilidad de tipo I

La alergia a la leche en el ganado bovino es un trastorno autoinmune en el cual la caseína de la leche (α caseína), que generalmente se localiza solo en la ubre, accede a la circulación general, estimulando una respuesta inmune. Esto sucede cuando se retrasa el ordeño y la presión intramamaria empuja a las proteínas lácteas hacia la circulación. Por algún motivo, la reacción inmune estimulada por la α caseína está mediada por los linfocitos Th2, y se producen autoanticuerpos de la clase IgE. En estas circunstancias las vacas pueden desarrollar anafilaxia aguda (v. cap. 25). En otros mamíferos domésticos, como la yegua, se observa ocasionalmente un trastorno similar. Si bien en el suero de los seres humanos es común detectar anticuerpos frente a las proteínas de la leche después de un destete rápido, la hipersensibilidad de tipo I no suele representar un problema.

Hipersensibilidad de tipo II

Los autoanticuerpos frente a antígenos de la superficie celular pueden producir lisis con ayuda del complemento o de células citotóxicas. Si los autoanticuerpos se dirigen contra los eritrocitos, se desencadena una anemia hemolítica autoinmune; si se dirigen frente a las plaquetas, habrá trombocitopenia; y si es frente a las células tiroideas, se producirá tiroiditis. En una forma de este proceso en los seres humanos, los autoanticuerpos frente a los receptores de la tirotropina (TSH) en las células tiroideas estimulan la actividad tiroidea más que su destrucción. Hay que señalar que los receptores en las superficies celulares son dianas frecuentes del ataque autoinmune: además del receptor de TSH, los autoanticuerpos pueden atacar a los receptores de acetilcolina

en la miastenia grave y de insulina en algunas formas de diabetes. En algunos pacientes con asma se han detectado autoanticuerpos frente a los β -adrenoceptores (v. cap. 25). Al bloquear estos β -receptores, estos anticuerpos hacen que las vías respiratorias se vuelvan altamente irritables y los individuos afectados sean propensos a desarrollar ataques asmáticos graves.

Hipersensibilidad de tipo III

Los autoanticuerpos forman con los autoantígenos complejos inmunes, que pueden producir inflamación. Esto es especialmente importante en el lupus eritematoso sistémico, una enfermedad en la que se producen muchos tipos distintos de autoanticuerpos. Los complejos inmunes depositados en los glomérulos provocan glomerulonefritis membranoproliferativa (v. cap. 27). De forma similar, en la artritis reumatoide los complejos inmunes se depositan en las articulaciones y al activar el complemento contribuyen a la reacción inflamatoria local.

Hipersensibilidad de tipo IV

Muchas lesiones en las enfermedades autoinmunes están infiltradas con células mononucleares, y las respuestas Th1 posiblemente contribuyan a la patogenia de este tipo de procesos. Los linfocitos T citotóxicos producen desmielinización en la encefalitis alérgica experimental y en la esclerosis múltiple humana. La diabetes mellitus insulino dependiente puede ser debida a inmunidad mediada por células, ya que los islotes pancreáticos afectados pueden estar infiltrados por linfocitos, y los linfocitos de los diabéticos pueden ser citotóxicos para las células de los islotes pancreáticos in vitro.

Aunque los linfocitos T citotóxicos son capaces de producir daño tisular de forma directa, las citoquinas de estas células también pueden contribuir en gran medida. Un ejemplo es la interleucina-1, que estimula la producción de óxido nítrico, que a su vez destruye a las células. De igual forma, el factor de necrosis tumoral- α liberado por estas células es proinflamatorio e induce la sobreexpresión de moléculas de adhesión celular, incluidas selectinas, facilitando así la migración de los neutrófilos hacia las lesiones.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bach JF: The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases, *N Engl J Med* 347:911-920, 2002.
- Barinaga M: Cells exchanged during pregnancy live on, *Science* 296:2169-2172, 2002.
- Benoist C, Mathis D: The pathogen connection, *Nature* 394:227-228, 1998.
- Charron D: Molecular basis of human leukocyte antigen class II disease associations, *Adv Immunol* 48:107-159, 1990.
- Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases, *N Engl J Med* 345:340-350, 2001.

- Hang L, Aguado MT, Dixon FJ, Theofilopoulos AN: Induction of severe autoimmune disease in normal mice by simultaneous action of multiple immunostimulators, *J Exp Med* 161:423-428, 1985.
- Janeway C: Beneficial autoimmunity? *Nature* 299:396-397, 1982.
- Kantor FS: Autoimmunities: diseases of "dysregulation," *Hosp Pract* 23:75-84, 1988.
- Khansari N, Fudenberg HH: Immune elimination of autologous senescent red cells by Kupffer cells in vivo, *Cell Immunol* 80:426-430, 1983.
- Kotzin BL: Superantigens and their role in disease, *Hosp Pract* 29:11, 59-70, 1994.
- Lahita RG: Sex steroids and autoimmunity, *Adv Inflamm Res* 8:143-164, 1984.
- Morahan G, Morel L: Genetics of autoimmune diseases in humans and in animal models, *Curr Opin Immunol* 14:803-811, 2002.
- Oldstone MBA: Molecular mimicry and immune-mediated diseases, *FASEB J* 12:1255-1265, 1998.
- Shoenfeld Y, Schwartz RS: Immunologic and genetic factors in autoimmune diseases, *N Engl J Med* 311:1019-1029, 1984.
- Sinha AA, Lopez MT, McDevitt HO: Autoimmune diseases: the failure of self tolerance, *Science* 248:1380-1388, 1990.
- Steinman L: Escape from "Horror autotoxicus," *Cell* 80:7-10, 1995.
- Zinkernagel RM: Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases, *N Engl J Med* 345:1331-1335, 2001.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ESPECÍFICAS DE ÓRGANO

ENFERMEDADES ENDOCRINAS AUTOINMUNES, 417

- Tiroiditis linfocítica, 418
- Hipertiroidismo, 419
- Paratiroiditis linfocítica, 419
- Diabetes mellitus autoinsulinodependiente, 419
- Pancreatitis linfocítica atrófica, 419
- Adrenalitis autoinmune, 419

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS AUTOINMUNES, 420

- Polineuritis equina, 420
- Polineuritis canina, 420
- Meningitis-arteritis que responde a esteroides, 421
- Mielopatía degenerativa, 421
- Degeneración cerebelosa, 422

ENFERMEDADES OCULARES AUTOINMUNES, 422

- Uveítis recidivante equina, 422
- Síndrome uveodermatológico, 422

ENFERMEDADES REPRODUCTIVAS AUTOINMUNES, 423

ENFERMEDADES CUTÁNEAS AUTOINMUNES, 423

- Enfermedades del folículo piloso, 424
- Alopecia areata*, 424

Enfermedades vesiculares, 424

Enfermedades de la membrana basal de la piel, 425

Penfigoide ampolloso, 425

Dermatosis de IgA lineal, 425

Epidermólisis ampollosa adquirida, 426

Policondritis recurrente, 426

NEFRITIS AUTOINMUNE, 426

ANEMIAS HEMOLÍTICAS INMUNOMEDIADAS, 426

Clase I, 427

Clase II, 427

Clase III, 427

Clase IV, 428

Clase V, 428

Diagnóstico, 428

Supresión inmune de la hematopoyesis, 428

TROMBOCITOPENIAS AUTOINMUNES, 429

ENFERMEDADES MUSCULARES AUTOINMUNES, 429

Miastenia grave, 429

Polimiositis, 430

Miositis masticatoria autoinmune, 431

Miocardiopatía canina, 431

HEPATITIS ACTIVA CRÓNICA, 431

PUNTOS CLAVE

- Los mamíferos domésticos pueden padecer una amplia variedad de enfermedades autoinmunes. Cualquier órgano o tejido es víctima potencial de un ataque autoinmune.
- Las enfermedades autoinmunes más frecuentes en los mamíferos domésticos afectan al sistema endocrino, a la piel y a las células sanguíneas.
- El tratamiento de las enfermedades autoinmunes generalmente implica el empleo de corticoides para suprimir la lesión inflamatoria destructiva, pudiendo suplementarse con fármacos inmunosupresores.

Este capítulo trata de las enfermedades autoinmunes que afectan principalmente a un único órgano o tejido. Estas enfermedades posiblemente tengan su origen

en una respuesta anómala a un pequeño número de autoantígenos y no suponen necesariamente una pérdida significativa del control del sistema inmune al completo. Es probable que todos los órganos del cuerpo sean potencialmente susceptibles de esta forma de ataque inmune.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS AUTOINMUNES

Aunque los animales domésticos desarrollan enfermedades autoinmunes endocrinas, se diferencian de las descritas hasta la fecha en los seres humanos en que tienden a presentarse como procesos aislados, más que implicar a múltiples glándulas endocrinas. Un perro puede experimentar ocasionalmente dos o más procesos endocrinos autoinmunes simultáneos (síndrome poliglandular autoinmune), pero es muy poco frecuente.

Tabla 32-1 Susceptibilidad racial a las principales enfermedades autoinmunes

Raza	Tiroiditis	DMID	Pancreatitis	Meningitis	VKH	AHIM	TPAI	MG
Gran Danés	+							
Borzoi	+							
Dóberman Pinscher	+							
Golden Retriever	+				+			
Dachshund	+							
Cocker Spaniel	+					+	+	
Schnauzer Miniatura	+							
Setter Irlandés	+				+	+		
Beagle	+							
Viejo Pastor Inglés (Bobtail)	+					+	+	
Samoyedo		+			+	+		
Pastor Alemán			+	+				
Pastor Escocés			+					
Bóxer				+				
Perro de Montaña Bernés				+				
Husky Siberiano					+			
San Bernardo					+			
Pastor Australiano					+			
Pastor de Shetland					+			
Akita					+		+	
Dachshund Miniatura						+		
Terrier Escocés						+	+	
Vizsla						+		
Caniche							+	
Pointer de pelo corto							+	
Chihuahua							+	

DMID, Diabetes mellitus autoinsulinodependiente; VKH, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; AHIM, anemia hemolítica inmunomediada; TPAI, trombocitopenia autoinmune; MG, miastenia grave.

Tiroiditis linfocítica

Los perros, los seres humanos y los pollos pueden padecer tiroiditis autoinmune, como resultado de la producción de autoanticuerpos frente a la tiroglobulina o a la peroxidasa del tiroides. Estos anticuerpos también pueden reaccionar con la triyodotironina (T_3) o con la tiroxina (T_4). Los perros afectados también pueden presentar una reacción dérmica retardada al extracto tiroideo inoculado por vía intradérmica, lo que sugiere que los mecanismos mediados por células también podrían participar en el proceso. Varias razas de perros muestran predisposición a la enfermedad (tabla 32-1), y los animales emparentados con los perros afectados pueden presentar anticuerpos antitiroideos, aunque aparezcan clínicamente asintomáticos. Una forma familiar de hipotiroidismo se ha descrito en Beagle y Gran Danés. Los perros de razas de alto riesgo, como los Dóberman, tienden a desarrollar el proceso cuando son jóvenes, mientras que los de razas de bajo riesgo lo hacen cuando son mayores. Lamentablemente, cuando se llega a diagnosticar el proceso el perro puede haberse cruzado ya varias veces y haber transmitido el defecto a su descendencia. Los tiroides afectados están infiltrados por células plasmáticas y linfocitos, y hasta puede haber formación de centros germina-

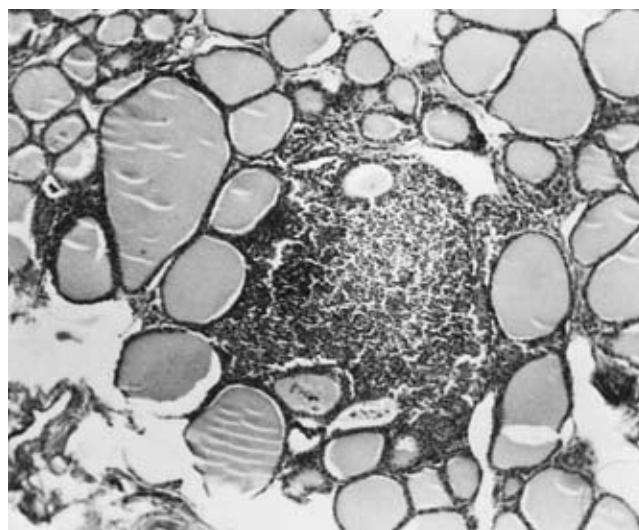


FIGURA 32-1 ■ Nódulo linfocitario en el tiroides de un perro que padece tiroiditis autoinmune. Aumento original $\times 100$. (De una muestra cedida por el dr. B. N. Wilkie.)

les (fig. 32-1). Los linfocitos invasores posiblemente inducen la destrucción de células epiteliales mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad por linfocitos T.

En los perros los signos clínicos aparecen cuando se ha destruido aproximadamente el 75% del tiroides. Estos signos son los propios del hipotiroidismo, es decir, los animales están obesos e inactivos y muestran alopecia zonal. Frecuentemente se observa el pelaje seco, mate y áspero, descamación, hipotricosis, crecimiento lento del pelo, hiperpigmentación, mixedema y pioderma. Otros signos incluyen miopatía, hiperlipidemia, hipotermia, anestro, gactorrea, diarrea o estreñimiento y polineuropatía. El diagnóstico clínico del hipotiroidismo se confirma mediante pruebas de función tiroidea, como el radioinmunoanálisis para T_4 o T_3 , aunque la prueba de respuesta a la tirotrópina (TSH), por la que se cuantifican los niveles plasmáticos de T_4 antes y después de la inoculación de TSH, es más útil porque permite confirmar la incapacidad del tiroides afectado para responder a esta hormona. Para demostrar la etiología autoinmune es necesario analizar una biopsia a fin de observar la infiltración linfocítica característica. Los anticuerpos antitiroideos se pueden detectar en el suero mediante un enzimoimmunoanálisis, un Western blot o una prueba de inmunofluorescencia indirecta (v. cap. 38), pero hay poca correlación entre los títulos de anticuerpos antitiroideos y la gravedad de la enfermedad. El manejo de las tiroiditis autoinmunes incluye la terapia de sustitución con levotiroxina sódica (T_4 sintética), observándose la mejoría entre las 4 y 6 semanas. No hay cura para esta enfermedad y el éxito del tratamiento depende de que la terapia de sustitución sea efectiva.

Los pollos Leghorn blancos de la variedad OS (obesa) también pueden presentar una tiroiditis autoinmune. El tejido tiroideo de estas aves está densamente infiltrado por linfocitos y células plasmáticas. Los autoanticuerpos se dirigen frente a la tiroglobulina y las aves afectadas son hipotiroides. Estos pollos también forman anticuerpos frente a proteínas de la glándula adrenal, el páncreas exocrino y las células proventriculares. La tiemectomía neonatal evita el desarrollo de las lesiones.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo es una enfermedad de los gatos viejos. En aproximadamente un tercio de los casos de hipertiroidismo felino se pueden demostrar autoanticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea, y alrededor del 10% de estos animales también tiene anticuerpos antinucleares. En un tercio de los casos se observa infiltración linfocítica, posiblemente inmunomediada.

Paratiroiditis linfocítica

Los perros y los gatos pueden desarrollar un hipoparatiroidismo autoinmune. Los animales afectados generalmente presentan una historia de enfermedad neurológica o neuromuscular, especialmente de convulsiones. El análisis biopatológico revela hipocalcemia y niveles de hormona paratiroidea sérica gravemente reducidos. El tejido del paratiroides normal se sustituye por una infiltración masiva de linfocitos y algunas células plasmáticas. El tratamiento de la paratiroiditis linfocítica consiste en controlar

primero la hipocalcemia, para tratar posteriormente a los animales mediante la administración oral de vitamina D y calcio, y posiblemente terapia inmunosupresora.

Diabetes mellitus autoinsulinodependiente

En los seres humanos, la diabetes mellitus autoinsulinodependiente (DMID) es una enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos frente a una enzima de las células de los islotes de Langerhans denominada ácido glutámico decarboxilasa. En los perros, al menos algunos casos de DMID espontánea pueden corresponder a esta etiología. La enfermedad canina se asocia con la atrofia marcada de los islotes pancreáticos y la pérdida de células β y, en algunos casos, los islotes están infiltrados por linfocitos. De forma experimental, las células mononucleares circulantes de perros diabéticos provocaron la liberación de insulina por las células de los islotes murinos *in vitro*, pero la inhibieron si estas células de los islotes habían sido estimuladas previamente mediante la exposición a glucosa para que liberaran insulina. El suero de los perros con DMID lisó estas células de los islotes en presencia de complemento (fig. 32-2). Cuando el suero canino se examinó por inmunofluorescencia para determinar la presencia de anticuerpos frente a células β cultivadas, 9 de 23 perros diabéticos mostraron reacciones positivas fuertes, y otros tres más presentaron una reacción débil. Solo 1 de 15 perros sanos dio una respuesta positiva. Por tanto, las células citotóxicas o los anticuerpos o ambos pueden ser responsables de la destrucción de las células β en los perros. Teniendo en cuenta lo anterior, cuando en medicina veterinaria se diagnostica diabetes autoinmune, el tratamiento debería incluir terapia inmunosupresora, incluidas prednisolona, ciclofosfamida, o azatioprina. Se ha observado que los Samoyedos presentan una predisposición familiar a la DMID.

La diabetes mellitus es rara en los bóvidos. Los animales afectados presentan atrofia de los islotes pancreáticos y disminución del número de los mismos, con pérdida parcial o completa de células β . Los islotes restantes frecuentemente están infiltrados por linfocitos.

Pancreatitis linfocítica atrófica

La causa más común de la deficiencia pancreática exocrina en los perros es el proceso atrófico asociado a una infiltración linfocítica, que se observa fundamentalmente en los Pastores Alemanes y en los (Collie Pastores Escoceses). El infiltrado está constituido principalmente por linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$. Estos últimos se asocian a las áreas de necrosis pancreática. Algunos de estos perros tienen niveles bajos de anticuerpos frente a las células acinares pancreáticas, por lo que podría ser una enfermedad autoinmune.

Adrenalitis autoinmune

Los perros pueden padecer destrucción de la corteza adrenal mediada por linfocitos. Los animales afectados

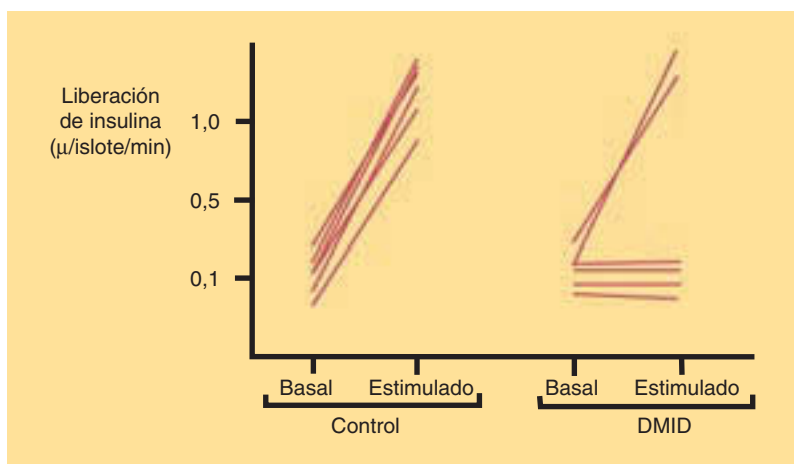


FIGURA 32-2 ■ Liberación de insulina de islotes incubados in vitro en presencia de suero de seis perros control o de perros con diabetes autoinsulinodependiente (*DMID*), más complemento. Los sueros de cuatro de los seis perros diabéticos inhibieron la liberación de insulina a partir de los islotes cultivados. (De Sai P, Debray-Sachs M, Jondet A, y cols.: *Diabetes* 33:135-140, 1984.)

presentan depresión, pulso débil, bradicardia, dolor abdominal, vómitos, diarrea, deshidratación e hipotermia. Debido a la pérdida excesiva de sodio y cloro, desarrollan hipovolemia y acidosis, lo que conduce a un choque circulatorio, hiperpotasemia y arritmias cardíacas. Los niveles sanguíneos de corticoides están bajos. Esta enfermedad se ha observado en asociación con el hipotiroidismo.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS AUTOINMUNES

Los animales inmunizados con tejido encefálico emulsionado en adyuvante completo de Freund pueden desarrollar una enfermedad autoinmune cerebral conocida como encefalomielitis alérgica experimental. Tras unas pocas semanas, los perros o los gatos desarrollan encefalitis focal errática y mielitis, posiblemente acompañadas de parálisis. Las lesiones del cerebro incluyen vasculitis focal, infiltración por células mononucleares, desmielinización perivascular y daño en los axones. El suero de estos animales presenta anticuerpos frente al tejido del cerebro, aunque la lesión en sí misma es resultado de una respuesta mediada por células.

En los seres humanos solía aparecer una encefalitis similar tras la administración de vacuna de la rabia que contenía tejido cerebral. Por este motivo, en la producción de vacunas de la rabia se interrumpió el empleo de tejido cerebral adulto, siendo sustituido por tejido de cerebro de ratón lactante tomado antes de la mielinización. La leucoencefalopatía desmielinizante tras el moquillo puede tener también un origen autoinmune, a pesar de que la producción de anticuerpos antimielina parece ser una respuesta común al daño del tejido nervioso central, independientemente de su causa.

Polineuritis equina

La polineuritis equina (neuritis de la cauda equina) es un proceso poco frecuente de los caballos que afecta a los nervios sacro y coxígeo. Los caballos afectados muestran hiperestesia seguida de parálisis progresiva de la cola, el recto y la vejiga urinaria y anestesia localizada en las mismas regiones. El proceso puede asociarse también con parálisis facial y del trigémino. Aunque la presentación sacra y lumbar es generalmente bilateral, la del nervio craneal suele ser unilateral. A nivel histológico se aprecia una inflamación granulomatosa en la región de las raíces de los nervios extradurales (no envueltos por la duramadre). Los nervios afectados están engrosados y descoloridos, y presentan pérdida de axones mielinizados, infiltración por macrófagos, linfocitos, células gigantes y células plasmáticas, y depósito de material fibroso en el perineuro. En los casos graves, los troncos nerviosos pueden estar totalmente destruidos. Los caballos afectados presentan anticuerpos circulantes frente a una proteína de la mielina periférica denominada P2, que puede inducir neuritis alérgica experimental en los roedores (v. más adelante). Aunque la polineuritis equina puede ser una enfermedad autoinmune, se ha aislado adenovirus equino 1 de las lesiones, lo que indica que la etiología es compleja. Debido al grave daño nervioso, la terapia inmunosupresora o antiinflamatoria raramente es eficaz.

Polineuritis canina

La polineuritis canina o «parálisis del sabueso americano» (Coonhound) afecta a perros mordidos o arañados por un mapache. Se presenta como una parálisis ascendente, simétrica y flácida con deterioro sensorial leve. El miembro mordido generalmente es el primero en mostrar la afectación, pero el proceso es progresivo y continúa empeorando durante 10 a 12 días tras el mordisco. En los casos graves, el perro puede desarrollar cuadriplejía flácida y perder

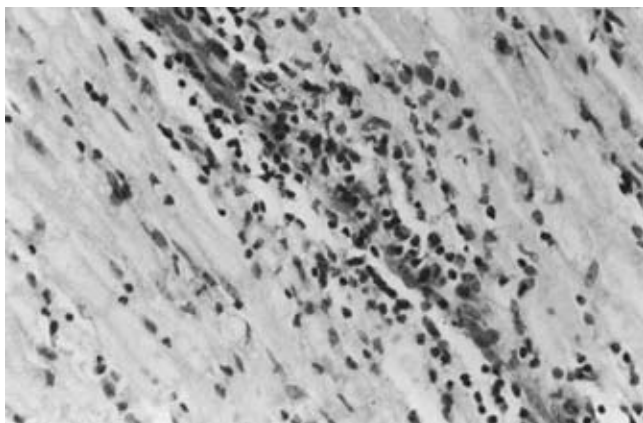


FIGURA 32-3 ■ Sección de un nervio ciático de rata en la que se aprecia el infiltrado con células mononucleares. En concreto, se trata de la lesión de neuritis alérgica experimental producida por la inoculación de nervio ciático de rata en adyuvante completo de Freund. Aumentos originales $\times 400$. (Por cortesía del dr. B. N. Wilkie.)

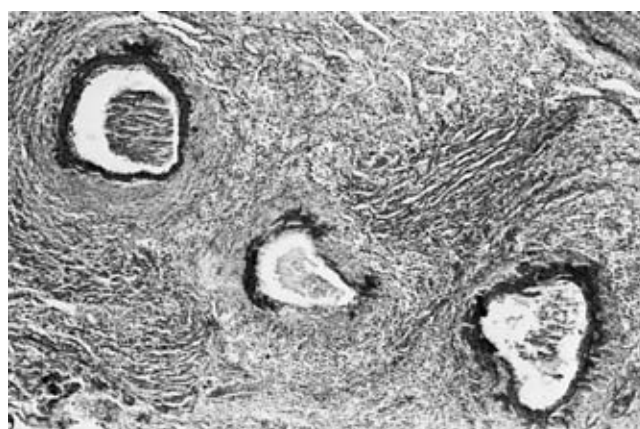


FIGURA 32-4 ■ Arterias meníngeas de un perro con arteritis meníngea. Obsérvese la periarteritis con necrosis fibrinoide. Aumentos originales $\times 125$. (De Harcourt RA: *Vet Rec* 102:519-522, 1978.)

la capacidad de tragar, ladrar o respirar. A pesar de lo aparatoso, la enfermedad es autolimitante, y si no se afecta la respiración, el pronóstico es bueno, y los perros generalmente se recobran por completo. Los nervios afectados muestran desmielinización y degeneración axonal con infiltrado de macrófagos. En perros vacunados frente a la rabia o con otras vacunas también se ha descrito una polineuritis aguda similar a la parálisis del Coonhound.

Tanto la parálisis del Coonhound como la polineuritis posvacunal recuerdan al síndrome de Guillain-Barré en los seres humanos. Este síndrome puede aparecer tras una infección del tracto respiratorio superior, una enfermedad gastrointestinal o incluso tras una vacunación. Está mediado por autoanticuerpos dirigidos frente a los glucolípidos de los nervios periféricos. El tratamiento del síndrome de Guillain-Barré consiste en plasmaféresis y la administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa, siendo los esteroides ineficaces. Tradicionalmente los veterinarios han administrado corticoides a perros con polineuritis, pero su eficacia es controvertida.

Cuando se inmuniza experimentalmente a perros con tejido del nervio ciático, se produce neuritis alérgica. Tras un periodo de retardo de unos 6 a 14 días, los animales desarrollan una polineuritis ascendente y parálisis gradual (fig. 32-3). El proceso se debe a la desmielinización de los nervios periféricos por el ataque autoinmune.

Meningitis-arteritis que responde a esteroides

La meningitis que responde a los corticoides, también conocida como vasculitis necrosante, se caracteriza por inflamación estéril de las arterias meníngeas y por meningitis. Los perros afectados presentan anorexia, fiebre, cojera y apatía seguidas por rigidez espinal progresiva, hiperestesia, dolor generalizado, cervical o espinal, ataxia, convulsiones y cambios de comportamiento. Estos perros pueden tener poliartritis inmunomediada concurrente. La administración de prednisolona promueve una mejo-

ría clínica espectacular, y una vez que la enfermedad comienza a remitir se debe reducir la dosis gradualmente al mínimo necesario para evitar recaídas, pero puede no ser posible suspender el tratamiento por completo. Las razas que padecen el proceso con más frecuencia son las de perros grandes, tales como Bóxers, Pastores Alemanes o Perros de Montaña Bernese, pero también se ha descrito en Beagles.

El líquido cefalorraquídeo de estos animales contiene niveles elevados de inmunoglobulina A (IgA) y CXCL8, así como de neutrófilos maduros. Los niveles de IgA sérica también están elevados. Alrededor del 30% de estos perros dan positivo en la prueba de células del lupus eritematoso (células LE) pero no hay actividad detectable de anticuerpos antinucleares (v. cap. 33). En la necropsia, las arterias meníngeas espinales muestran degeneración fibrinoide, necrosis de la íntima o media, e hialinización, así como infiltrado linfocitario, de células plasmáticas, macrófagos y presencia de algunos neutrófilos (fig. 32-4), pudiendo ocluírse la luz de los vasos sanguíneos por completo. La rotura y trombosis de los vasos inflamados puede producir hemorragia, compresión e infarto.

La vasculitis inmunomediada generalmente se asocia con el depósito de inmunocomplejos e infiltrado de neutrófilos en las paredes de los vasos sanguíneos. No obstante, en los casos de meningitis aséptica antes descritos el infiltrado celular puede no contener neutrófilos. En los casos en Beagles no se detectaron depósitos de inmunoglobulinas en las lesiones, aunque se observaron numerosas células plasmáticas que contenía IgG en las leptomeninges y en las paredes de los vasos afectados. Este puede ser un ejemplo de enfermedad autoinmune que implica la producción local de IgA.

Mielopatía degenerativa

Los perros con mielopatía degenerativa muestran ataxia progresiva que afecta a los miembros posteriores hasta que ya no pueden caminar. Con el tiempo se desarrollan

problemas en los miembros anteriores, y los perros suelen morir entre los 6 y los 12 meses de haberse instaurado la enfermedad. Los perros afectados sufren desmielinización amplia y pérdida de axones en la región toracolumbar. La etiología de la enfermedad es desconocida, pero algunos investigadores sospechan que puede ser inmunomediada. Los perros afectados muestran inmunocomplejos circulantes, respuestas de los linfocitos a los mitógenos disminuidas, y depósitos de IgG y C3 en las lesiones y en los tejidos vecinos normales. Los perros de las razas Bóxer y Pastor de Terranova afectados con miopatías inflamatorias presentan autoanticuerpos circulantes a autoantígenos del sarcolema, pero no está claro si estos autoanticuerpos son la causa o el efecto de la miopatía. En cualquier caso, la detección de estos autoanticuerpos facilita el diagnóstico en gran medida.

Degeneración cerebelosa

La degeneración del cerebelo se ha observado en cachorros Coton de Tulear. Se asocia a la depleción de la capa de las células granulosas y activación de las células de microglía como consecuencia de la destrucción de las primeras.

ENFERMEDADES OCULARES AUTOINMUNES

Uveítis recidivante equina

La causa más frecuente de ceguera en los caballos es la uveítis recidivante (u oftalmía periódica). Los caballos sufren episodios recidivantes de uveítis, retinitis y vasculitis. En los casos agudos presentan blefarospasmo, lagrimeo y fotofobia. Cada episodio es más grave que el anterior y se difunde gradualmente a otros tejidos oculares, hasta que se produce una ceguera total. Las lesiones oculares están infiltradas con linfocitos Th1 y neutrófilos, con depósitos extensos de fibrina y de C3. El autoantígeno principal implicado es la proteína de unión al interfotorreceptor retinoide con implicación posterior del epitopo de la proteína S. Los caballos afectados también presentan anticuerpos circulantes frente a *Leptospira interrogans*, cuyo título tiende a aumentar durante las crisis del proceso y disminuye con cada remisión. Los caballos inmunizados bien con córnea equina o con determinados serovares de *L. interrogans* inactivada desarrollan opacidad de la córnea 10 días más tarde, cuando los anticuerpos aparecen en la circulación sanguínea. Existe identidad antigénica parcial entre las córneas equinas y estos serovares de *L. interrogans*, por lo que algunos casos pueden ser debidos a un ataque autoinmune resultante del mimetismo molecular con el parásito mencionado. Otros casos pueden ser debidos a la infección con *Borrelia burgdorferi* o con el nematodo *Onchocerca cervicalis*. Se requiere terapia sistémica y tópica con corticoides para controlar la inflamación, aunque la enfermedad suele recidivar.



FIGURA 32-5 ■ Un caso de síndrome uveodermatológico. Obsérvense la opacidad ocular, la alopecia y la despigmentación del plano nasal. (Por cortesía de los Drs. Robert Kennis, Joan Dziezc y Larry Wadsworth.)

Síndrome uveodermatológico

El síndrome uveodermatológico es una enfermedad esporádica de los perros, similar al síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada de los seres humanos. Los perros afectados desarrollan uveítis y despigmentación de la piel con pérdida de color del pelo (poliosis) y de la piel (vitíligo). Las lesiones oculares son las primeras en desarrollarse, de forma que la mayoría de los animales presentan ceguera súbita o uveítis crónica. Las lesiones iniciales varían desde una panuveítis grave hasta uveítis bilateral anterior. Algunos perros pueden tener desprendimiento de retina y puede haber despigmentación progresiva de la retina y del iris. La pérdida de pigmentación del pelo y de la piel sigue gradualmente a la implantación de las lesiones oculares. Puede ser generalizada, implicando a los párpados, el plano nasal, los bellos, el escroto y las almohadillas plantares (fig. 32-5). Estas áreas despigmentadas pueden ulcerarse y agrietarse.

La exploración histológica muestra un infiltrado difuso del tracto uveal con presencia de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, muchos de los cuales contienen melanina ingerida. Las lesiones dérmicas consisten en infiltrados de células mononucleares (macrófagos, células gigantes, linfocitos, células plasmáticas) en la unión dermoepidérmica (fig. 32-6). La cantidad de melanina en la epidermis y en los folículos pilosos se reduce significativamente.

En los seres humanos se cree que el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada es consecuencia de una respuesta autoinmune frente a los melanocitos. En los perros no siempre se han observado anomalías inmunológicas.

El tratamiento de las lesiones oculares con colirios de glucocorticoides y de la piel con corticoides sistémicos ha resultado ser beneficioso, aunque la enfermedad puede recidivar cuando se finaliza la terapia. También puede administrarse azatioprina si los glucocorticoides son insuficientes para detener el progreso de la enfermedad.

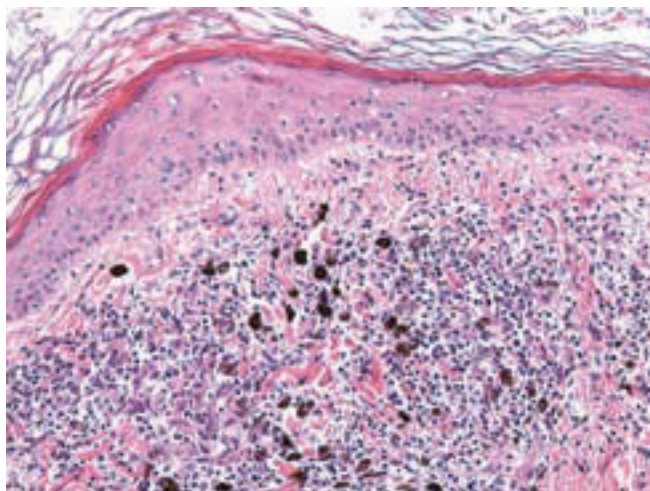


FIGURA 32-6 ■ Sección histológica de la piel de un caso de síndrome uveodermatológico. Obsérvese el infiltrado claramente linfocitario asociado a melanocitos dérmicos. La destrucción de estos melanocitos conduce a la despigmentación. (Por cortesía de la Dra. Joanne Mansell.)

ENFERMEDADES REPRODUCTIVAS AUTOINMUNES

Cuando se produce un daño a los testículos de forma que los antígenos pueden liberarse, la respuesta inmune puede llegar a exacerbar la orquitis. La orquitis autoinmune se puede reproducir experimentalmente inoculando extractos testiculares emulsionados en adyuvante completo de Freund en animales machos. También se pueden detectar autoanticuerpos para el espermatozoide en el suero de algunos animales tras una lesión testicular o una obstrucción prolongada de los conductos seminíferos. Por ejemplo, los perros infectados por *Brucella canis* presentan epididimitis crónica y se quedan sensibilizados a los antígenos espermáticos distribuidos por la circulación tras ser fagocitados por los macrófagos. Estos antígenos espermáticos inducen la síntesis de autoanticuerpos de las clases IgG o IgA, que pueden aglutinar e inmovilizar a los espermatozoides, provocando infertilidad.

En los équidos y bóvidos, los autoanticuerpos antiespermatozoides pueden estar asociados a una menor fertilidad, o incluso a infertilidad. En determinadas variedades de visón negro, del 20 al 30% de los machos mayores son estériles como resultado de niveles elevados de anticuerpos antiespermatozoides, presentando orquitis monocítica y depósito de inmunocomplejos a lo largo de la lámina basal de los túbulos seminíferos.

En dermatología se reconoce una dermatitis autoinmune por la que perras enteras (no castradas) desarrollan una hipersensibilidad a la progesterona o a estrógenos endógenos. La enfermedad cursa con prurito intenso simétrico, eritema y erupción cutánea. Su desarrollo suele coincidir con el estro o con pseudogestaciones. El tratamiento con corticoides es de escasa ayuda, pero la testosterona puede ser eficaz.

Recientemente se ha despertado un interés creciente hacia las vacunas que favorecen la producción. Estas vacunas suelen interferir con la producción normal de hormonas o con el comportamiento reproductor al inducir una respuesta autoinmune. De esta forma se pueden castrar animales machos mediante una vacuna diseñada para neutralizar la producción de la hormona liberadora de gonadotropina. Su aplicación mejora la calidad de la carne, acelera el crecimiento y reduce el comportamiento agresivo. Esta vacuna también se utiliza para castrar cerdos macho y bloquear la producción de esteroides relacionados con el mal olor y sabor asociados a la carne de cerdo. Vacunas similares a éstas se pueden emplear como anticonceptivos. Por ejemplo, los autoanticuerpos producidos en perros inmunizados con hormona luteinizante (LH) bovina u ovina pueden neutralizar su propia LH. De forma similar, es posible producir autoanticuerpos que neutralice a la hormona liberadora de LH, originando una detención del ciclo reproductor en las hembras y atrofia testicular, epididimal y prostática en los perros macho, lo que conduce a esterilidad. Otras vacunas anticonceptivas experimentales se dirigen frente a los esteroides reproductivos de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, el receptor de LH y la proteína de la zona pelúcida.

Por el contrario, las ovejas tratadas con dos dosis de poliandroalbúmina (androstendiona-7-carboxietil tioéster unido a albúmina sérica humana) antes del parto tienen alrededor del 23% más de corderos que las ovejas no tratadas. Se cree que la vacuna induce autoanticuerpos que reducen los niveles de androstendiona.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS AUTOINMUNES

Se conocen muchas enfermedades autoinmunes distintas de la piel, que afectan bien a los folículos pilosos, a los queratinocitos basales o a la membrana basal de la piel. Las que afectan a los folículos pilosos pueden conducir a alopecia, mientras que las que implican a los queratinocitos basales o a las membranas basales se suelen caracterizar por la separación de las células en la piel, con el consiguiente desarrollo de ampollas (fig. 32-7). Los dermatólogos emplean los términos *pénfigo* o *penfi-*

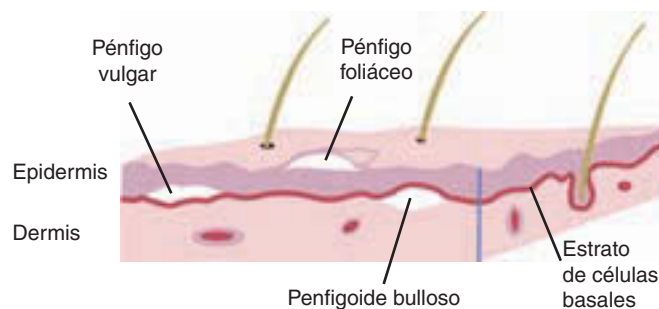


FIGURA 32-7 ■ Histología diferencial de las enfermedades dérmicas de etiología autoinmune. Obsérvese la localización de las vesículas en relación con la epidermis.

goide para describir a estas últimas, a partir de la palabra griega *pemphix* que significa «ampolla».

Enfermedades del folículo piloso

Alopecia areata

La alopecia areata es una enfermedad autoinmune caracterizada por la pérdida del pelo debida a una inflamación, que se ha descrito en los seres humanos, otros primates, perros, gatos, caballos y bóvidos, aunque en los perros es una enfermedad poco frecuente. La alopecia comienza a nivel local, frecuentemente en la cabeza, pero puede extenderse hasta afectar a todo el cuerpo, siendo generalmente simétrica. Los folículos pilosos están infiltrados con linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ y con células de Langerhans. También se pueden detectar anticuerpos de la clase IgG dirigidos frente a los folículos pilosos inferiores, así como C3 o IgM. No se ha determinado cuáles son las dianas del ataque inmune, pero podría estar dirigido contra una proteína denominada tricohialina, localizada en la vaina interna de los folículos pilosos. La alopecia areata responde al tratamiento con corticoides, pero el pelo también puede volver a crecer de forma espontánea. Otra enfermedad autoinmune que conduce a la pérdida de pelo es la seudopelada o alopecia cicatricial, que se diferencia de la alopecia areata en la localización precisa del infiltrado inflamatorio en los folículos pilosos. Asimismo algunos casos de pénfigo vulgar (v. más adelante) también pueden estar restringidos a los folículos pilosos.

Enfermedades vesiculares

Las enfermedades vesiculares constituyen un grupo de alteraciones dérmicas relacionadas que se han descrito en los seres humanos, los perros, los caballos y los gatos. También se conocen como complejo pénfigo y se clasifican según la localización de las lesiones en la epidermis. Algunas lesiones se desarrollan en las capas profundas de la epidermis. Por ejemplo, en la forma más grave (aunque muy poco frecuente), denominada pénfigo vulgar, las vesículas se desarrollan en la piel alrededor de las uniones mucocutáneas, especialmente en la nariz, los labios, los ojos, el prepucio y alrededor del ano, así como en la lengua y en la superficie interna de las orejas. Estas vesículas se rompen fácilmente, dejando áreas desnudas, con exudación, y proclives a sufrir infecciones secundarias. El examen histológico de las vesículas intactas muestra que las células de la piel en la región suprabasal de la epidermis profunda están separadas, un fenómeno conocido como acantólisis (fig. 32-8). La acantólisis surge por el ataque de los autoanticuerpos frente a una proteína de adhesión celular denominada desmogleína-3. La combinación de los anticuerpos con la desmogleína-3 activa al protooncogén *c-myc* y conduce a una excesiva proliferación de los queratinocitos, por lo que las células por encima de la lesión proliferan y son incapaces de expresar proteínas de adhesión, per-

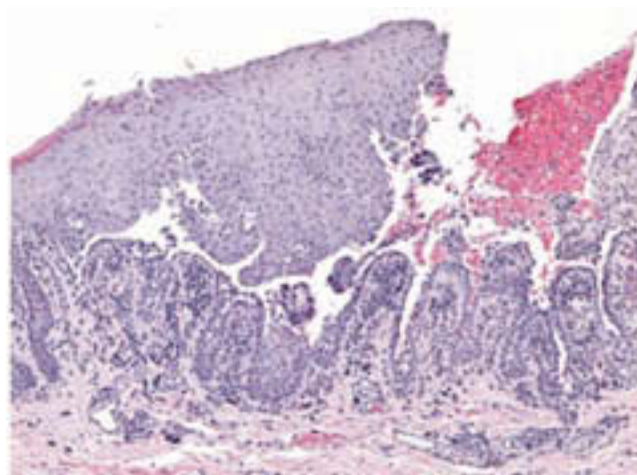


FIGURA 32-8 ■ Sección de una lesión oral de pénfigo vulgar en un perro. Obsérvese la formación de un surco en la base de la epidermis acompañado por infiltrado celular extenso. (Por cortesía de la Dra. Joanne Mansell.)

mitiendo que los queratinocitos se separen los unos de los otros. Con el tiempo, esto conduce a acantólisis y formación de vesículas.

El pénfigo foliáceo es una enfermedad vesicular en la que las lesiones se desarrollan de forma superficial en la epidermis, por lo que es un proceso más benigno y mucho más frecuente que el pénfigo vulgar. Se ha descrito en los seres humanos, perros, gatos, cabras y caballos. Las vesículas no quedan confinadas a las uniones mucocutáneas o a la boca. El estudio histológico revela que las vesículas se forman superficialmente en la región subcorneal. Las vesículas son muy frágiles, rompiéndose fácilmente y, por tanto, rara vez persisten. El autoantígeno identificado en los seres humanos y en algunos perros (pero no en todos) es la desmogleína-1, la proteína de adhesión celular localizada en los desmosomas de células escamosas. Algunos casos de pénfigo foliáceo canino surgen tras el tratamiento con antibióticos, tales como trimetoprima-sulfadiazina, oxacilina, cefalexina y ampicilina, y posiblemente deriven de la unión de los grupos tiol del fármaco a las membranas celulares.

Una variante leve del pénfigo foliáceo es el pénfigo eritematoso, en el que las lesiones tienden a estar limitadas a la cara y las orejas, y son muy similares a las del lupus eritematoso sistémico. De hecho, algunos perros con pénfigo eritematoso pueden tener anticuerpos antinucleares en su suero. El pénfigo pustular panepidérmico (pénfigo vegetante) es otra variante leve y poco frecuente del pénfigo foliáceo, en el que hay una proliferación papilomatosa de la base de la vesícula cuando ésta sana.

En los seres humanos se puede presentar una quinta forma de pénfigo, denominado pénfigo paraneoplásico, que también se ha descrito en un perro. Se desarrolla asociado a tumores linfoides o sólidos. Recuerda al pénfigo vulgar, pero hay múltiples autoanticuerpos frente a antígenos dérmicos.

La exploración de las lesiones del pénfigo mediante inmunofluorescencia revela inmunoglobulinas deposita-

das en el cemento intercelular, siguiendo el típico patrón de «alambrada» (fig. 32-9).

Es importante diferenciar entre las formas de pénfigo por motivos pronósticos. El pronóstico del pénfigo vulgar es malo, el tratamiento tiende a ser poco satisfactorio y las lesiones son persistentes. Por el contrario, el pénfigo foliáceo es más leve y el tratamiento tiene más éxito. El tratamiento del pénfigo implica fundamentalmente el empleo de glucocorticoides. En los casos refractarios se puede acompañar de azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil, ciclosporina o sales de oro, como aurotioglucosa. Como en otras enfermedades autoinmunes, el proceso suele recidivar al interrumpir el tratamiento.

Enfermedades de la membrana basal de la piel

El segundo grupo de enfermedades vesiculares se asocia al desarrollo de autoanticuerpos frente a componentes de la membrana basal de la piel. Se han descrito varias de estas en los perros y en otros animales domésticos, incluidos el penfigoide ampolloso, la dermatosis de IgA lineal y la epidermólisis ampollosa adquirida.

Penfigoide ampolloso

El penfigoide ampolloso es una enfermedad dérmica poco frecuente que recuerda al pénfigo vulgar, aunque

en el ampolloso las vesículas se desarrollan en la subepidermis (y por tanto, son menos proclives a romperse). Algunas razas caninas, como Collie, Pastor de Shetland y Dóberman, parecen mostrar predisposición a esta enfermedad, que también se ha descrito en los seres humanos, los cerdos, los caballos y los gatos. Alrededor de las uniones mucocutáneas y en las regiones inguinal y axilar se desarrollan múltiples vesículas, que tienden a estar rellenas con fibrina, así como con células mononucleares o eosinófilos, y se curan espontáneamente (fig. 32-10). El penfigoide ampolloso se produce por la formación de autoanticuerpos frente al colágeno de tipo XVII, una molécula que se localiza en los hemidesmosomas (las estructuras que unen los queratinocitos basales a la membrana basal) (fig. 32-11). El depósito de IgG en la membrana basal puede demostrarse mediante inmunofluorescencia, que revela una tinción lineal intensa. El pronóstico del penfigoide ampolloso suele ser malo, pero los casos más leves pueden recuperarse tras el tratamiento con corticoides, aunque frecuentemente hay que recurrir a un tratamiento agresivo, con elevadas dosis de prednisolona suplementada, de ser necesario, con ciclofosfamida, azatioprina y clorambucil. Algunos perros pueden desarrollar una enfermedad similar al penfigoide ampolloso en respuesta a autoanticuerpos frente a la proteína de membrana basal laminina-5.

Dermatosis de IgA lineal

Otro grupo de enfermedades dérmicas se caracteriza por el depósito de IgA en la lámina lúcida de la membrana basal de la piel. Una de estas enfermedades, denominada dermatitis herpetiforme, se ha descrito en un Beagle, mientras que en Dachshunds se puede dar una dermatosis de IgA lineal. Ambas enfermedades cursan con lesiones pustulares y papulares pruriginosas, que

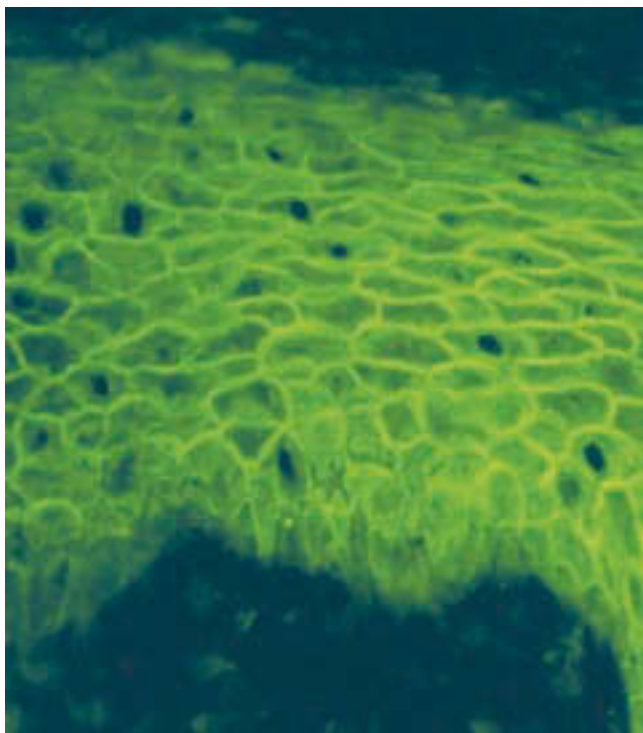


FIGURA 32-9 ■ Inmunofluorescencia directa de una sección de la piel de un perro sano que se ha incubado en suero de un perro con pénfigo vulgar, en la que se ha teñido el cemento intercelular (Por cortesía del Dr. K. Credile.)

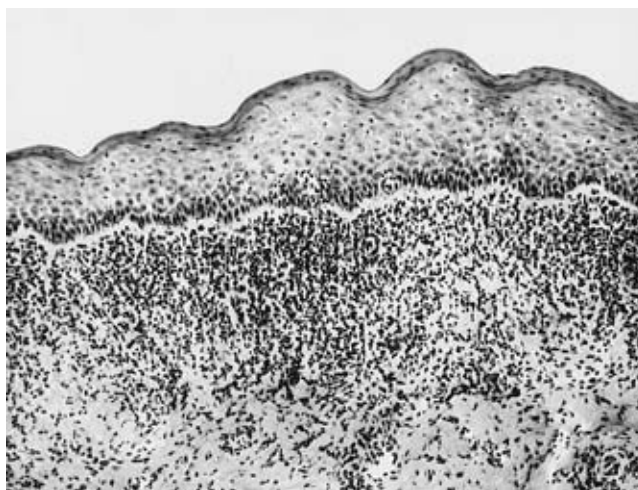


FIGURA 32-10 ■ Sección de una lesión oral de penfigoide ampolloso en un perro. Obsérvese que el surco se forma bajo la epidermis. Las células inflamatorias están presentes en la dermis superficial y, en menor medida, en el epitelio. (De Bennett D, Lauder IM, Kirkham D, McQueen A: *Vet Rec* 106:497, 1980.)

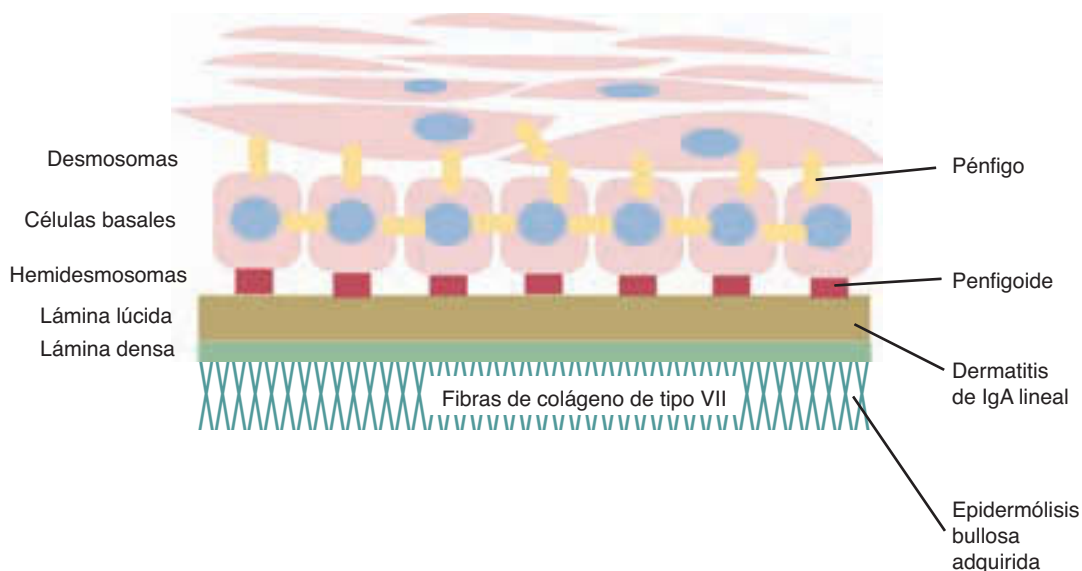


FIGURA 32-11 ■ Esquema de la piel mostrando las estructuras principales que pueden funcionar como autoantígenos.

recuerdan al pioderma, con vesículas subepidérmicas rellenas de eosinófilos. El autoantígeno que se ha identificado es una forma extracelular procesada del colágeno XVII. Se recomienda el empleo del fármaco dapsona para el tratamiento específico de estas enfermedades.

Epidermólisis ampollosa adquirida

En la raza canina Gran Danés se ha descrito una enfermedad generalizada de la piel caracterizada por vesiculación grave y lesiones ulcerativas. Las vesículas se originan a partir de áreas eritematosas en la piel y progresan rápidamente hacia úlceras. Hay urticaria generalizada, ulceración oral, y finalmente descamación cutánea. Una variante localizada de la enfermedad se ha descrito en la raza Pointer Alemán de pelo corto. La dermis y la epidermis se separan y los neutrófilos se infiltran y se acumulan en la dermis superficial, lo que con el tiempo llega a formar microabscesos. Los cambios secundarios incluyen ulceración, necrosis e infección bacteriana. Los animales afectados desarrollan autoanticuerpos de las clases IgA e IgG frente a las fibrillas de anclaje de la membrana basal inferior (lámina densa). Estos autoanticuerpos son específicos para el colágeno de tipo VII y claramente diferentes de los responsables del pénfigoide ampollosa. La terapia inmunosupresora puede ser beneficiosa, aunque las infecciones bacterianas secundarias pueden agravar el problema.

Policondritis recurrente

En los seres humanos y en los gatos se ha descrito una enfermedad que implica autoinmunidad frente al cartílago de tipo II. En los animales cursa con curvamiento bilateral de las orejas y cambios oculares. El cartílago se infiltra con células plasmáticas y linfocitos.

NEFRITIS AUTOINMUNE

Los caballos pueden desarrollar autoanticuerpos frente a las membranas basales del glomérulo, lo que puede producir glomerulonefritis y fallo renal. Los estudios por inmunofluorescencia de los riñones afectados revelan que la membrana basal está recubierta homogéneamente con un depósito liso y lineal de inmunoglobulinas. Los autoanticuerpos pueden producir proliferación de las células del epitelio glomerular y formación de medialunas epiteliales. En un West Highland White Terrier se ha observado la glomerulonefritis antimembrana basal glomerular acompañada por encefalitis necrosante.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS INMUNOMEDIADAS

Los autoanticuerpos frente a los antígenos eritrocitarios producen su destrucción y la consecuente anemia hemolítica autoinmune. Estas anemias hemolíticas se han estudiado ampliamente en los seres humanos y en los perros, y se han descrito también en bóvidos, caballos, gatos, ratones, conejos y mapaches.

Los perros afectados están anémicos, con palidez, debilidad y aletargados, y presentan también fiebre, ictericia y hepatoesplenomegalia. La anemia puede asociarse con taquicardia, anorexia, vómitos y diarrea. Los signos clínicos dependen de la velocidad a la que se desarrolla el proceso, su gravedad y los mecanismos de destrucción eritrocitaria. Esta destrucción puede ser el resultado de una hemólisis intravascular (destrucción en la corriente sanguínea) mediada por el complemento o, mucho más frecuentemente, por la eliminación de los eritrocitos recubiertos por anticuerpos por los macrófagos del bazo y del hígado (hemólisis extravascular) (fig. 32-12). En la especie

canina el proceso es más frecuente en las hembras (proporción de 2:1) y en los perros castrados. La edad media del inicio es de unos cuatro o cinco años. Hay datos que apuntan a cierta predisposición genética en algunos animales (v. tabla 32-1), presentando las razas Cocker Spaniel y Schnauzer Miniatura un mayor riesgo. Las causas de la anemia hemolítica autoinmune son desconocidas, aunque algunos casos pueden ser atribuidos a alteraciones en la superficie de los eritrocitos inducidas por fármacos o por virus. En los perros los autoanticuerpos se dirigen principalmente frente a las glucoforinas, a la proteína del citoesqueleto espectrina y a la proteína de membrana de intercambio iónico CD233 (banda 3) de los glóbulos rojos. Alrededor de un tercio de los casos de anemia hemolítica autoinmune se asocian con otras anomalías inmunológicas, como el lupus eritematoso sistémico (v. cap. 33) o la trombocitopenia autoinmune, o con la presencia de tumores linfoides o de otro tipo. Su desencadenamiento

puede asociarse a un estrés obvio, tal como la vacunación (v. cap. 21), anaplasmosis, una enfermedad vírica, o a desequilibrios hormonales como en la gestación o en el piometra.

La anemia hemolítica autoinmune en los perros se clasifica conforme a la clase de anticuerpos implicados, la temperatura óptima a la que reaccionan los autoanticuerpos y la naturaleza del proceso hemolítico (tabla 32-2).

Clase I

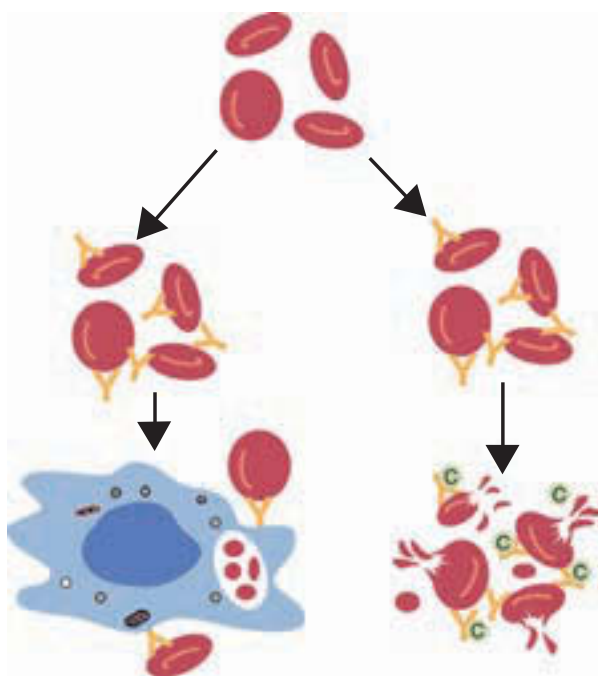
Está producida por autoanticuerpos que aglutinan a los eritrocitos a la temperatura corporal. La aglutinación se puede observar cuando se deposita una gota de sangre en un portaobjetos, e implica tanto a las clases IgG e IgM. Dado que la IgG no activa al complemento con eficacia, los glóbulos rojos se destruyen en el bazo fundamentalmente por fagocitosis. En los casos muy agudos, los frotis sanguíneos pueden mostrar eritrofagocitosis por neutrófilos y monocitos.

Clase II

Los anticuerpos de la clase IgM activan al complemento y destruyen a los eritrocitos a través de una hemólisis intravascular, que produce hemoglobinemia, hemoglobinuria, ictericia y anemia muy aguda. Los perros afectados están anémicos, débiles y posiblemente ictericos, y su orina puede contener hemoglobina. Las células de Kupffer en el hígado o en los nódulos linfáticos eliminan preferentemente a los eritrocitos con complemento en su superficie, de forma que estos animales desarrollan hepatomegalia y linfadenopatía.

Clase III

La mayoría de los casos de anemia hemolítica autoinmune en los perros y en los gatos está mediada por anticuerpos de las subclases IgG1 e IgG4, que se unen a los eritrocitos a 37 °C pero que no activan el complemento o aglutinan a los glóbulos rojos. Dado que los anticuerpos de la clase IgG tan solo pueden formar puentes cortos (15-25 nm) entre las células, no pueden contrarrestar el potencial zeta de los eritrocitos y no producen aglutinación directa (los anticuerpos de la clase IgM, por el contrario, pueden formar puentes largos, de 30 a 50 nm, pudiendo así aglutinar las



Hemólisis extravascular

Hemólisis intravascular

FIGURA 32-12 ■ Diferencias básicas entre la hemólisis intravascular y la extravascular.

Tabla 32-2 Clasificación de las anemias hemolíticas inmunomediadas

Clase	Isotipo de anticuerpo predominante	Actividad	Temperatura óptima (°C)	Lugar donde se eliminan los eritrocitos	Efecto clínico
I	IgG >> IgM	Agglutinina	37	Bazo	Agglutinación intravascular
II	IgM	Hemolisina	37	Hígado	Hemólisis intravascular
III	IgG	Incompleta	37	Bazo	Anemia
IV	IgM	Agglutinina	4	Hígado	Cianosis de las extremidades
V	IgM	Incompleta	4	Hígado	Anemia

células a pesar de su potencial zeta). Los glóbulos rojos afectados quedan opsonizados y son eliminados por los macrófagos esplénicos. La esplenomegalia es una característica constante de la enfermedad de clase III.

Clase IV

Algunos anticuerpos de la clase IgM no aglutinan los eritrocitos a temperatura corporal, pero sí lo hacen cuando la sangre se refrigera. Estos anticuerpos se denominan «aglutininas frías» y pueden detectarse enfriando la sangre a 4 a 10 °C, temperatura a la que tiene lugar la aglutinación. Al volver a calentar la sangre los eritrocitos dejan de estar aglutinados. Cuando la sangre vuelve a circular por las extremidades (rabo, dedos, orejas y demás) de los animales afectados puede estar lo suficientemente fría como para permitir la hemaglutinación en los capilares, lo que puede desembocar en estasis vascular, bloqueo, isquemia tisular y, con el tiempo, necrosis. Por tanto, los animales afectados pueden presentar lesiones necróticas en las extremidades, y la anemia puede no ser la característica más sobresaliente. Como puede deducirse, esta forma de anemia hemolítica autoinmune es más grave en invierno.

Clase V

Está mediada por los anticuerpos de la clase IgM que se unen a los eritrocitos cuando están refrigerados a 4 °C pero no los aglutinan. Estos anticuerpos solo se pueden identificar a través de una prueba antiglobulina desarrollada en frío. No inducen necrosis de las extremidades pero sí que pueden activar al complemento, originando hemólisis intravascular.

Diagnóstico

La hematología de los animales afectados refleja la grave anemia y la respuesta regenerativa por la médula ósea. Los frotis de sangre suelen mostrar esferocitos, que son eritrocitos pequeños y redondos que carecen de la parte central más pálida. Estos esferocitos son el resultado de la fagocitosis parcial de los eritrocitos recubiertos por anticuerpos, y su número en sangre es directamente proporcional a la intensidad de la destrucción de hematíes.

Para diagnosticar las anemias hemolíticas autoinmunes asociadas a la presencia de anticuerpos no aglutinantes o incompletos (clases II, III y V), es necesario utilizar una prueba de antiglobulina directa (v. cap. 38). La sangre se recoge en un tubo con anticoagulante y, tras centrifugarla para eliminar el suero, se incuban los eritrocitos con un suero antiglobulina. La mejor antiglobulina para este propósito es una con actividad frente a IgM, IgG y complemento, ya que a veces la IgM puede tener baja afinidad por los eritrocitos, de forma que se desprende de ellos, dejando tan solo al complemento en su superficie. Los eritrocitos recubiertos con autoanticuerpos o complemento se entrecruzarán y se aglutinarán por efecto de la antiglobulina. Es importante recalcar que las muestras para las pruebas inmunológicas deben ser tomadas antes de comenzar la tera-

pia inmunosupresora. También es importante señalar que en los gatos la mayoría de las anemias hemolíticas positivas a antiglobulina son secundarias a infecciones por el virus de la leucemia felina o por *Mycoplasma haemofelis* (*Haemobartonella felis*). La enfermedad tiene un pronóstico mejor en los gatos que en los perros.

El tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune implica el control específico de las anemias, corregir la hipoxia tisular, impedir las tromboembolias y efectuar cuidados intensivos de apoyo. La administración de dosis elevadas de corticoides reduce la fagocitosis de los eritrocitos por las células mononucleares, constituyendo el tratamiento más efectivo para la enfermedad mediada por IgG, pero son mucho menos eficaces en el tratamiento de la hemólisis intravascular mediada por IgM y complemento, y no inducen una inmunosupresión significativa en estos animales. Los animales tratados pueden responder en 24 a 48 horas. El tratamiento con corticoides puede suplementarse con agentes inmunosupresores, como ciclofosfamida y/o azatioprina, e incluso con dosis ultrabajas de aspirina. La esplenectomía debería considerarse solo cuando la terapia conservadora fracasa. Aunque la esplenectomía podría ser beneficiosa en casos de enfermedad de clase III refractaria al tratamiento, no se ha confirmado con experimentos controlados.

En los caballos tras una infección por *Streptococcus fecalis*, en ovejas aquejadas de leptospirosis, en gatos con micoplasmosis (hemobartonelosis), en perros con babesiosis y en cerdos con eperitrozoosis se han descrito anemias inmunomediadas agudas. En todos estos casos, las aglutininas frías de la clase IgM aglutinan los eritrocitos refrigerados de los animales sanos de la misma especie. En el suero de bóvidos gravemente infectados con *Arcanobacterium pyogenes* se pueden detectar anticuerpos frente a la hemoglobina, posiblemente como resultado de la hemólisis por las bacterias.

La anemia hemolítica inmunomediada tiene lugar en caballos con linfosarcomas y melanomas, en los que cursa con depresión, pirexia, esplenomegalia, ictericia y hemoglobinuria. Estos caballos tienen IgG en sus eritrocitos y algunos presentan autoaglutinación de los mismos. El proceso puede remitir con la administración de dexametasona.

Supresión inmune de la hematopoyesis

En los seres humanos, los perros y los gatos las respuestas autoinmunes pueden estar dirigidas frente a las células madre hematopoyéticas. Por ejemplo, los autoanticuerpos frente a las células madre eritroides pueden producir aplasia de glóbulos rojos, y los autoanticuerpos frente a las células madre mieloides pueden provocar neutropenia. En los perros, la aplasia eritrocitaria se ha asociado con la presencia de IgG, que inhibe la diferenciación de las células madre eritroides. En los perros también puede darse una neutropenia inmunomediada grave y persistente. El diagnóstico se basa principalmente en descartar otras etiologías de neutropenia, junto con una respuesta favorable a los esteroides y a la terapia inmuno-

supresora. Estas enfermedades solo se pueden diagnosticar tras un meticuloso análisis hematológico y por la demostración de la presencia de autoanticuerpos en frotis de médula ósea mediante inmunofluorescencia, pruebas que no son fáciles de realizar y que todavía no han sido validadas en las especies domésticas. Los animales afectados pueden mejorar con elevadas dosis de corticoides o terapia inmunosupresora.

TROMBOCITOPENIAS AUTOINMUNES

Las trombocitopenias autoinmunes debidas a autoanticuerpos frente a las plaquetas se han descrito en los caballos, los perros y esporádicamente en los gatos. Los animales afectados generalmente presentan petequias hemorrágicas múltiples en la piel, encías, otras membranas mucosas y conjuntiva. Ocasionalmente pueden cursar con epistaxis, melena y hematuria. La causa principal de muerte en estos perros es el desarrollo de hemorragia gastrointestinal grave. Los anticuerpos frente a los antígenos plaquetarios producen la destrucción extravascular de plaquetas opsonizadas en el bazo. Como resultado, los animales afectados tienen recuentos plaquetarios inusualmente bajos y tiempos de coagulación prolongados. La enfermedad suele cursar conjuntamente con la anemia hemolítica autoinmune y con el lupus eritematoso sistémico. La trombocitopenia observada en animales con mielomas múltiples u otros tumores linfoides, en la ehrlichiosis, o tras el tratamiento con determinados fármacos, puede ser debida a la unión inespecífica de la IgG a las plaquetas (en los seres humanos la trombocitopenia inmunomediada inducida por fármacos se asocia al empleo de cinina y vancomicina). En los perros el proceso suele instaurarse a la edad de 6 años, y las razas más predispuestas a padecerlo son Viejo Pastor Inglés (o Bobtail), Cocker Spaniel y Caniche. Los anticuerpos frente a las plaquetas pueden cuantificarse mediante inmunofluorescencia directa en aspirados de médula ósea, para confirmar la presencia de megacariocitos positivos a la tinción. No obstante, la prueba más apropiada para este propósito debe medir la liberación del factor 3 de las plaquetas tras la exposición a autoanticuerpos. Esto puede realizarse incubando plasma rico en plaquetas con una fracción de globulinas del suero que se va a examinar y estimando la cantidad de actividad procoagulante liberada. En alrededor el 75% de los casos los anticuerpos son de la clase IgG. La mayoría de las trombocitopenias autoinmunes en los gatos probablemente son secundarias a una infección por el virus de la leucemia felina.

Estas trombocitopenias autoinmunes se tratan con corticoides, pero puede ser necesario coadyuvar esta terapia con inmunosupresión con azatioprina o ciclofosfamida en los pacientes que no respondan a los corticoides. La vincristina puede producir también una buena respuesta clínica, al unirse a las plaquetas y destruir a los macrófagos cuando fagocitan a las plaquetas recubiertas de anticuerpos. También se han obtenido buenos resultados con los tratamientos a base de inmunoglobulinas humanas administradas por vía intravenosa.

Cuando fracasan las terapias conservadoras se puede recurrir a una esplenectomía.

ENFERMEDADES MUSCULARES AUTOINMUNES

Miastenia grave

La miastenia grave en los seres humanos, los perros y los gatos es una enfermedad del músculo esquelético caracterizada por fatiga y debilidad tras el ejercicio relativamente suave. Se produce porque los impulsos nerviosos no se transmiten a través de la placa motora del músculo estriado, debido a la deficiencia de los receptores de acetilcolina. En algunas razas caninas, tales como Jack Russell Terrier, Springer Spaniel y Fox Terrier, se da una forma congénita de la enfermedad como resultado de una deficiencia hereditaria de estos receptores, siendo por tanto una enfermedad de los perros jóvenes.

Sin embargo, en los perros adultos la deficiencia en el receptor de acetilcolina se debe a la presencia de autoanticuerpos de la clase IgG (fig. 32-13), que aceleran la degradación de los receptores, bloquean los sitios de unión de la acetilcolina y desencadenan el daño mediado por el complemento. En consecuencia, el número de receptores de acetilcolina funcionales disponibles se reduce notablemente. Los perros también pueden formar autoanticuerpos frente a la titina (una proteína muscular intracelular) y frente al receptor de rianodina (un canal de liberación del Ca^{2+} en el músculo estriado).

En los músculos sanos, la unión de acetilcolina a su receptor abre el canal de sodio para producir un potencial de placa localizado. Si la amplitud de este potencial es suficiente, se generará un potencial de acción y se iniciará la contracción muscular. El potencial de placa de una sinapsis neuromuscular normal es más que suficiente para generar un potencial de acción muscular. Sin embargo, en las sinapsis miasténicas los potenciales de placa son incapaces de inducir potenciales de acción en muchas fibras musculares, lo que se manifiesta como debilidad muscular. Dado que la cantidad de acetilcolina liberada de un nervio terminal generalmente disminuye tras los primeros impulsos, los estímulos repetidos conducen al incremento progresivo de la debilidad muscular a medida que fracasa la transmisión en más y más uniones neuromusculares.

La enfermedad puede darse en cualquier raza canina pero hay algunas que muestran más predisposición (v. tabla 32-1). La enfermedad parece cursar con mayor gravedad en los animales grandes, como los de las razas Pastor Alemán, Golden Retriever, Labrador y Dachshund, aunque los Rottweilers parecen tener riesgo bajo. En los gatos también parece haber una predisposición racial, siendo más susceptibles las razas Abisinia y la Somalí, ambas relacionadas.

En algunos animales el timo puede mostrar hiperplasia medular, formación de centros germinales o incluso carcinoma tímico, y la timentomía quirúrgica puede favorecer la mejoría clínica. Alrededor del 3% de los casos

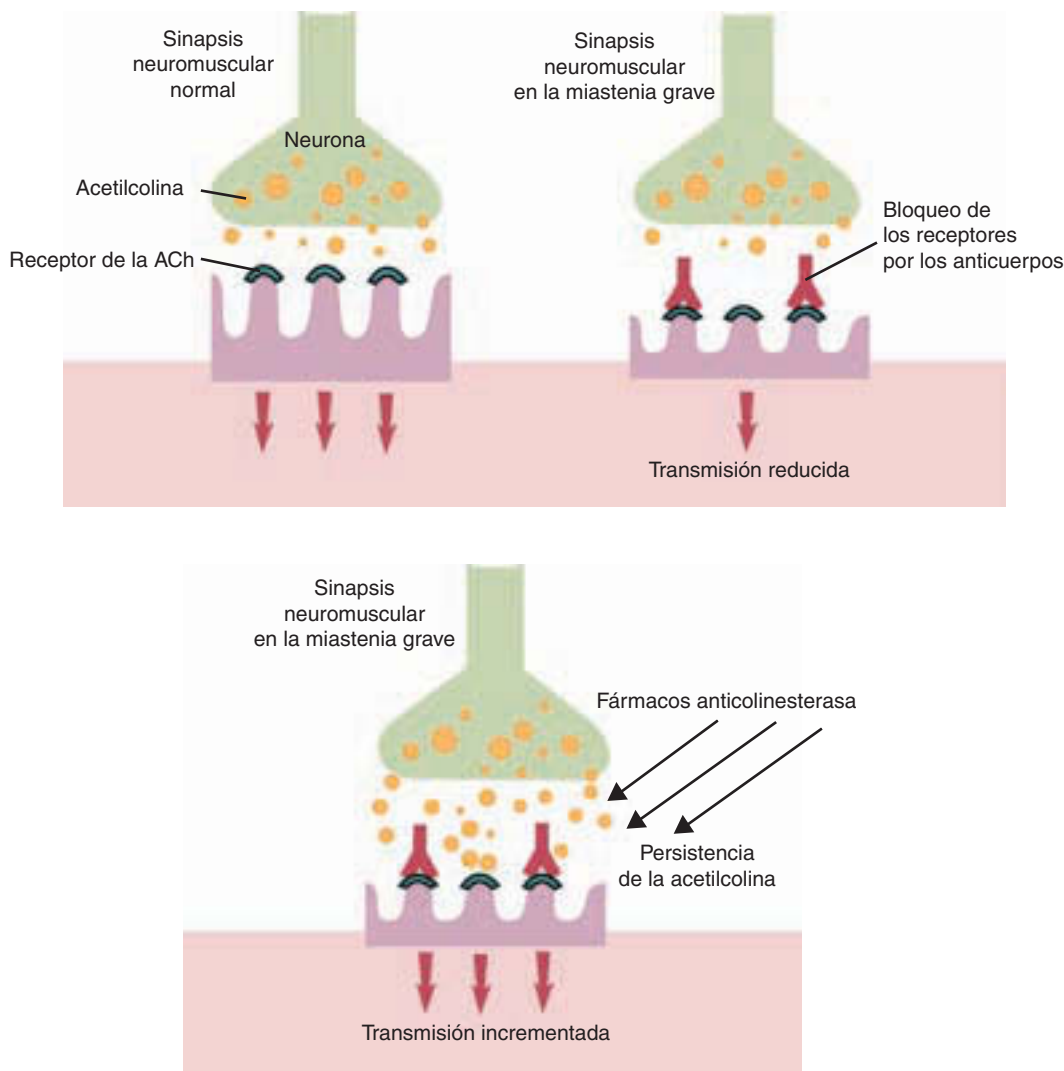


FIGURA 32-13 ■ Patogenia de la miastenia grave. La destrucción de los receptores de la acetilcolina (ACh) impide la transmisión neuromuscular eficaz. El bloqueo de la actividad colinesterasa por fármacos anticolinesterasa permite que la acetilcolina se acumule, incrementándose la transmisión neuromuscular.

en perros y del 20% en gatos se asocian con la presencia de un tumor tímico.

Los animales pueden presentar un historial de dificultad en la deglución, regurgitación, respiración fatigosa y debilidad muscular generalizada, siendo común la presencia de megaesófago. Se pueden describir diferentes presentaciones clínicas: la enfermedad se clasifica como miastenia grave focal cuando el animal presenta megaesófago y diferentes grados de parálisis facial sin debilidad muscular en las extremidades; miastenia grave generalizada cuando concurren los tres signos; y miastenia grave aguda fulminante cuando la enfermedad progresa rápidamente hacia cuádruplejía y dificultad respiratoria. Casi el 60% de los casos son generalizados o fulminantes, siendo el resto focales. Sin tratamiento, alrededor de la mitad de los animales afectados muere, mientras que la enfermedad remite espontáneamente en el resto. La neumonía por aspiración es la causa principal de muerte en los perros miasténicos.

La administración de un fármaco de acción anticolinesterasa de efecto breve, como el cloruro de edrofonio (tensilon), contribuye a recuperar rápidamente la fuerza muscular. La anticolinesterasa, al permitir que la acetilcolina se acumule en la sinapsis neuromuscular, favorece que los demás receptores se estimulen más eficazmente. La miastenia grave se trata con fármacos anticolinesterasa de efecto prolongado, como el bromuro de piridostigmina o el metilsulfato de neostigmina. También se puede inmunosuprimir a los perros con prednisona o con azatioprina, o con ambos. No obstante, el tratamiento con corticoides puede producir la exacerbación transitoria de los síntomas. Se ha empleado la plasmaféresis como terapia a corto plazo para estabilizar a los pacientes antes de la timectomía.

Polimiositis

En los perros de razas grandes, como los Pastores Alemanes, puede aparecer una miositis autoinmune genera-

lizada, que puede implantarse de forma aguda o gradual. Los animales presentan debilidad muscular progresiva no asociada al ejercicio, y los cambios en la función de la musculatura laríngea acarrear cambios en el timbre de voz. El megaesófago produce disfagia y, si es grave, puede ocasionar una neumonía por aspiración. También puede cursar con cojera que no siempre afecta a la misma extremidad, fiebre y leucocitosis y eosinofilia. Las biopsias revelan degeneración, necrosis y vacuolización de las fibras musculares, y los músculos afectados pueden estar infiltrados con linfocitos y células plasmáticas. Alrededor del 50% de los perros afectados presentan anticuerpos antinucleares o anticuerpos frente al sarcolema, o frente a ambos. Los corticoides constituyen el tratamiento de elección. En los caballos Cuarto de Milla (Quarter Horse) se ha descrito una miositis inmunomediada similar, que produce atrofia rápida de los músculos glúteos y epaxiales. Los músculos afectados están infiltrados con macrófagos y linfocitos T CD4⁺, y menor cantidad de linfocitos T CD8⁺ y de linfocitos B. Puede tratarse con corticoides.

Miositis masticatoria autoinmune

Los perros pueden desarrollar una miositis autoinmune limitada a los músculos masticatorios. El principal antígeno conocido como iniciador del proceso se denomina proteína C de unión a la miosina masticatoria, que se localiza solo en las fibras de los músculos masticatorios. La enfermedad cursa con dolor y atrofia o tumefacción de los músculos masticadores, lo que conduce a una dificultad para abrir (trismo) o cerrar la mandíbula. Los animales afectados también pueden presentar lesiones oculares, como conjuntivitis o exoftalmia. La exploración histológica de los músculos afectados revela inflamación o lesiones degenerativas que afectan a las miofibrillas M2, predominando el infiltrado linfocitario y con células plasmáticas, aunque algunas lesiones también pueden contener eosinófilos. La atrofia de las miofibrillas, la fibrosis del perimisio o del endomisio y la necrosis de las fibras musculares son características constantes de este tipo de miositis. En las biopsias de los músculos afectados se pueden detectar inmunoglobulinas, habiéndose descrito anticuerpos circulantes frente a las miofibrillas M2 mediante pruebas con inmunoperoxidasa. El tratamiento incluye corticoides, como la prednisolona, pero el pronóstico es reservado. La raza Cavalier King Charles Spaniel puede mostrar una predisposición especial a esta enfermedad.

Miocardopatía canina

En los perros de la raza Cocker Spaniel Inglés puede desarrollarse una miocardopatía con presencia de autoanticuerpos antinucleares y antimitocondriales, y niveles reducidos de IgA sérica, que se asocia con un alotipo de C4 específico (C4:4). El autoantígeno no se ha identificado, pero en los seres humanos algunas formas de miocardopatía son debidas a autoanticuerpos frente al translocador de nucleótidos de adenina de la mitocondria.

HEPATITIS ACTIVA CRÓNICA

Los perros de la raza Dóberman Pinscher pueden desarrollar una hepatitis autoinmune, que cursa con síntomas típicos de enfermedad hepática, incluidas anorexia, depresión, pérdida de peso, diarrea, polidipsia, ictericia y, con el tiempo, ascitis. La enfermedad se suele presentar entre los 3 y los 6 años de edad, pero puede haber estado en forma larvada durante muchos años. En la exploración histológica se aprecia una inflamación intensa y formación de tejido cicatricial alrededor de las ramas venosas pequeñas hepáticas. Las lesiones contienen linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Con el tiempo, la enfermedad desemboca en fibrosis progresiva y destrucción de los hepatocitos. Alrededor de la mitad de los perros afectados desarrolla anticuerpos frente a las membranas celulares de los hepatocitos, y en estos animales la enfermedad cursa con un cuadro más grave que en los animales que carecen de dichos anticuerpos. Así mismo, los linfocitos de alrededor del 75% de los perros afectados responden a las proteínas de las membranas hepáticas *in vitro*. Los hepatocitos de los perros Doberman afectados, pero no de los sanos, expresan antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. El tratamiento con corticoides reduce tanto la expresión de moléculas del CMH como la gravedad del proceso. Por este motivo, se ha sugerido que la enfermedad surge del ataque inmunomediado a moléculas del CMH de expresión anómala o a un antígeno asociado a las mismas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Day MJ: Detection of equine antisperm antibodies by indirect immunofluorescence and the tube-slide agglutination test, *Equine Vet J* 28:494-496, 1996.
- Day MJ: Inheritance of autoantibody, reduced serum IgA and autoimmune disease in a canine breeding colony, *Vet Immunol Immunopathol* 53:207-219, 1996.
- Dewey CW: Acquired myasthenia gravis in dogs, *Compend Contin Educ Pract Vet* 19:1340-1354, 1997.
- Fenger CK, Hoffsis GF, Kociba GJ: Idiopathic immune-mediated anemia in a calf, *J Am Vet Med Assoc* 201:97-99, 1992.
- Gilmour MA, Morgan RV, Moore FM: Masticatory myopathy in the dog: a retrospective study of 18 cases, *J Am Anim Hosp Assoc* 28:300-306, 1992.
- Hankel S, Shelton GD, Engvall E: Sarcolemma-specific autoantibodies in canine inflammatory myopathy, *Vet Immunol Immunopathol* 113:1-10, 2006.
- Happ GM: Thyroiditis—a model canine autoimmune disease, *Adv Vet Sci Comp Med* 39:97-129, 1995.
- Hoening M, Dawe DL: A qualitative assay for beta cell antibodies. Preliminary results in dogs with diabetes mellitus, *Vet Immunol Immunopathol* 32:195-203, 1992.
- Kennedy RL, Thoday KL: Autoantibodies in feline hyperthyroidism, *Res Vet Sci* 45:300-306, 1988.
- Kohn BB, Weingart C, Eckmann V, et al: Primary immune-mediated hemolytic anemia in 19 cats: diagnosis, therapy, and outcome (1998-2004), *J Vet Intern Med* 20:159-166, 2006.

- Luckschander N, Allenspach K, Hall J, et al: Perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease, *J Vet Intern Med* 20:221-227, 2006.
- Mackin A: Canine immune-mediated thrombocytopenia, *Compend Contin Educ Pract Vet* 17:353-362, 515-533, 1995.
- Meric SM, Perman V, Hardy RM: Corticosteroid-responsive meningitis in ten dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 21:677-684, 1985.
- Morgan RV: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in humans and dogs, *Compend Contin Educ Pract Vet* 11:1211-1218, 1989.
- Olivry T, Fine J-D, Dunston SM, et al: Canine epidermolysis bullosa acquisita: circulating autoantibodies target the amino terminal noncollagenous (NC1) domain of collagen VII in anchoring fibrils, *Vet Dermatol* 9:19-31, 1998.
- Olivry T, LaVoy A, Dunston SM, et al: Desmoglein-1 is a minor autoantigen in dogs with pemphigus foliaceus, *Vet Immunol Immunopathol* 110:245-255, 2006.
- Olivry T, Moore PF, Naydan DK, et al: Antifollicular cell-mediated and humoral immunity in canine alopecia areata, *Vet Dermatol* 7:67-79, 1996.
- Parma AE, Santisteban CG, Villalba JS, Bowden RA: Experimental demonstration of an antigenic relationship between *Leptospira* and equine cornea, *Vet Immunol Immunopathol* 10: 215-224, 1985.
- Poitout F, Weiss DJ, Armstrong PJ: Cell-mediated immune responses to liver membrane protein of canine chronic hepatitis, *Vet Immunol Immunopathol* 57:169-178, 1997.
- Romeike A, Brüggmann M, Drommer W: Immunohistochemical studies in equine recurrent uveitis (ERU), *Vet Pathol* 35:515-526, 1998.
- Scott-Moncrieff JC, Azcona-Olivera J, Glickman NW, et al: Evaluation of antithyroglobulin antibodies after routine vaccinations in pet and research dogs, *J Am Vet Med Assoc* 221:515-521, 2002.
- Stanley JR: Autoantibodies against adhesion molecules and structures in blistering skin disease, *J Exp Med* 181:1-4, 1995.
- Taniyama H, Shirakawa T, Furuoka H, et al: Spontaneous diabetes mellitus in young cattle: histologic, immunohistochemical and electron microscopic studies of the islets of Langerhans, *Vet Pathol* 30:46-54, 1993.
- Tipold A, Vandeveld M, Zurbriggen A: Neuroimmunological studies in steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs, *Res Vet Sci* 58:103-108, 1995.
- White SD, Carlotti DN, Pin D, et al: Putative drug-related pemphigus foliaceus in four dogs, *Vet Dermatol* 13:195-202, 2002.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, 434

- Patogenia, 434
- Lupus equino*, 436
- Lupus canino*, 436
- Lupus felino*, 437
- Diagnóstico, 437
- Tratamiento, 438

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE, 439

SÍNDROME DE SJÖGREN, 439

- Queratoconjuntivitis seca, 439
- Queratitis superficial crónica, 439

POLIARTRITIS AUTOINMUNE, 440

- Poliartritis erosiva, 440
- Artritis reumatoide*, 440
- Poliartritis no erosiva, 443
- Poliartritis/polisinovitis equina*, 443
- Poliartritis canina*, 443
- Poliartritis felina*, 444
- Rotura del ligamento cruzado*, 444

DERMATOMIOSITIS, 445

VASCULITIS INMUNE, 445

PUNTOS CLAVE

- Algunas enfermedades autoinmunes implican el ataque inmunológico simultáneo a muchos órganos y tejidos diferentes, lo que posiblemente refleja una pérdida importante del control de los sistemas inmunes innato y adquirido.
- El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune compleja, caracterizada por la presencia de respuestas autoinmunes múltiples y la formación de autoanticuerpos frente a los antígenos nucleares. El lupus puede representar varias entidades nosológicas diferentes.
- Muchas formas de artritis también pueden ser inmunomediadas. La más representativa de éstas se denomina artritis reumatoide. Se asocia con el desarrollo de autoanticuerpos frente a componentes de las articulaciones (como los colágenos) o del factor reumatoide (un autoanticuerpo frente a la inmunoglobulina G).
- Muchos de estos síndromes se superponen clínicamente, lo que dificulta el diagnóstico correcto.

Los animales pueden padecer enfermedades inflamatorias complejas que implican a múltiples sistemas orgánicos. En medicina humana reciben el nombre de «enfermedades reumáticas», «enfermedades del tejido conjuntivo» o «enfermedades del colágeno», basado en puntos de vista obsoletos sobre su patogenia. Estas enfermedades sistémicas o síndromes están interrelaciona-

das y poseen muchas características clínicas solapantes (fig. 33-1). Una característica común es el desarrollo de respuestas inflamatorias extensas y descontroladas, y puede ser útil considerarlas como formas de la autoinmunidad innata o «enfermedades autoinflamatorias». Debido a sus muchas similitudes y superposiciones, en ocasiones es difícil emitir un diagnóstico definitivo del síndrome preciso implicado.

Estas enfermedades autoinmunes incluyen el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, las artritis no erosivas, diferentes vasculitis, dermatomiositis y el síndrome de Sjögren. En los seres humanos se ha descrito un elevado número de enfermedades inflamatorias hereditarias, que pueden resultar de defectos heredados en la activación de las caspasas 1 y moléculas relacionadas. Probablemente con el tiempo se describirán algunas de ellas en los animales domésticos. Aunque todas estas enfermedades tienen algún grado de componente de autoinmunidad adquirida, no son simplemente enfermedades en las que los autoanticuerpos produzcan destrucción tisular. La mayoría se asocia con la presencia de inmunocomplejos y componentes del sistema del complemento en los tejidos, lo que conduce a una inflamación crónica. Muchas parecen ser el resultado de la producción descontrolada de citoquinas inflamatorias o de anomalías en el sistema del complemento. Los factores desencadenantes son desconocidos, pero muy bien podrían ser agentes infecciosos que actúan a través de los receptores de tipo Toll (TLR). En todas ellas intervie-

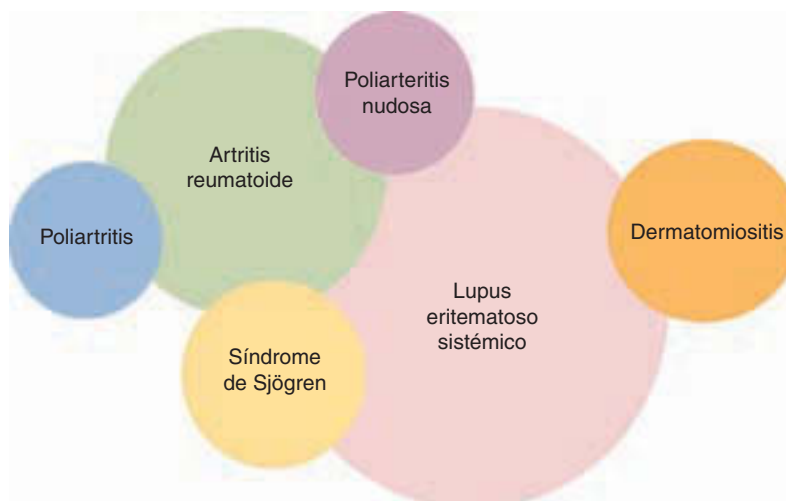


FIGURA 33-1 ■ Interrelaciones entre las enfermedades tratadas en este capítulo. El diagrama está bastante simplificado, ya que la poliartritis puede asociarse a la polimiositis.

ne una predisposición genética importante, con un denominador común que señala al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un síndrome complejo (o puede incluso que múltiples enfermedades) que se ha descrito en los seres humanos, otros primates, ratones, caballos, perros y gatos. Se caracteriza por una diversidad amplia y desconcertante de síntomas diferentes y una extensa variedad de cursos clínicos a medida que los síntomas se agudizan y remiten a lo largo del tiempo.

Patogenia

Los factores que conducen al desarrollo del lupus son complejos, multifactoriales y mal definidos, aunque se identifican factores ambientales, incluidos agentes infecciosos, fármacos y alimentos, así como muchos factores genéticos diferentes (fig. 33-2). Los pacientes desarrollan una variedad de autoanticuerpos, cambios en la función de los linfocitos T, fagocitosis defectuosa y expresión de oncogenes.

El denominador común a todas las formas de lupus es el desarrollo de autoanticuerpos frente a antígenos localizados en el núcleo celular. Estos anticuerpos antinucleares (ANA) se detectan en el 97 al 100% de los perros con lupus, en comparación con el 16 al 20% de los animales control sanos. En la especie humana se han descrito alrededor de 16 antígenos nucleares diferentes. Los perros se diferencian de los seres humanos en que desarrollan autoanticuerpos frente a proteínas nucleares, como histonas y ribonucleoproteínas, en vez de frente al ADN bicatenario (ADNbc) nativo. Los ANA pueden producir daño tisular por diferentes mecanismos: pueden combinarse con antígenos libres para

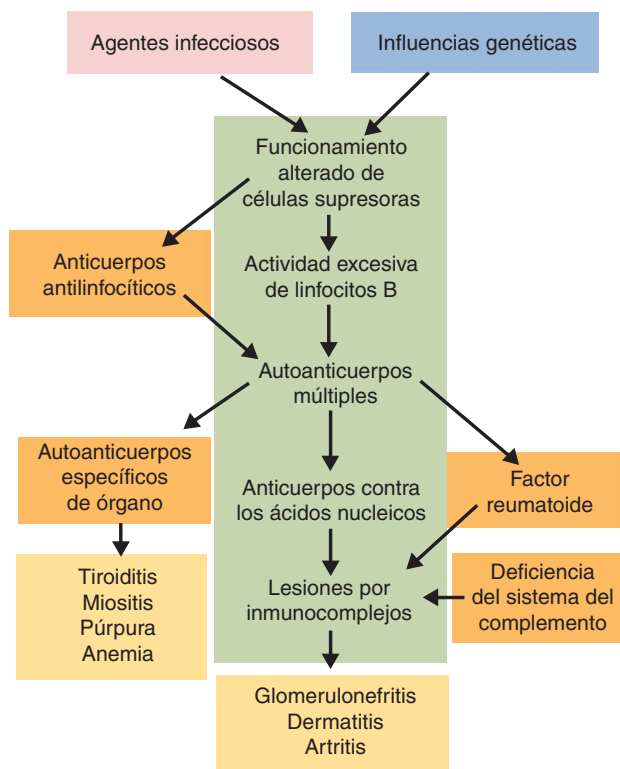


FIGURA 33-2 ■ Diagrama que expresa una posible patogénesis del lupus eritematoso sistémico.

formar inmunocomplejos que se depositan en los glomérulos, originando glomerulonefritis membranosa (v. cap. 27), o en las paredes arteriolares, en las que pueden desencadenan necrosis fibrinoide y fibrosis, o en los espacios sinoviales, donde provocan artritis. Los ANA también se unen a los núcleos de células en degeneración, originando estructuras redondas u ovales, denominadas «cuerpos hematxilínicos», en la piel, los riñones, los pulmones, los nódulos linfáticos, el bazo y el corazón. En la médula ósea estos núcleos opsonizados a ve-

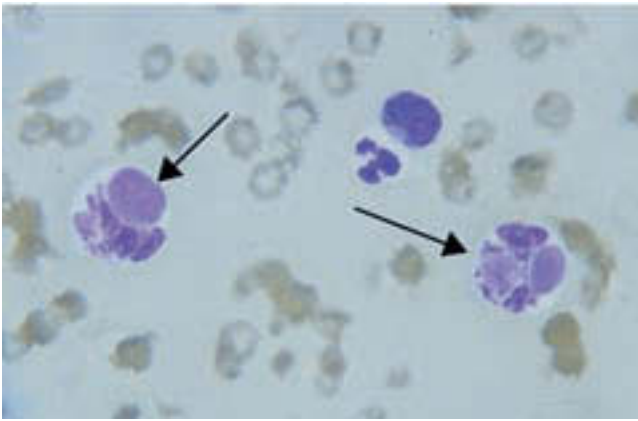


FIGURA 33-3 ■ Dos células del lupus eritematoso (flechas) de un perro con lupus eritematoso sistémico ($\times 1.300$).

ces son fagocitados por neutrófilos, dando lugar a estructuras que reciben el nombre de células del lupus eritematoso (LE) (fig. 33-3).

Además de sintetizar ANA, muchos pacientes con lupus y con enfermedades relacionadas poseen títulos elevados de autoanticuerpos frente a uno o dos antígenos obtenidos de extractos nucleares. Uno de ellos se denomina SSA/Ro, un grupo de al menos cinco ribonucleoproteínas intracelulares, y los anticuerpos frente a SSA/Ro son típicos del síndrome de Sjögren. Otro antígeno principal es SSB/La, una ribonucleoproteína frente a la que se desarrollan anticuerpos en el lupus. Parece haber diferencias clínicas significativas entre los pacientes que sintetizan ambos tipos de autoanticuerpos.

La producción de ANA en el lupus puede ser el resultado de varios defectos potenciales. Una posibilidad es que sus TLR, especialmente TLR7 y TLR9, pierdan su capacidad de discriminar entre el ADN microbiano y el propio. Si simultáneamente algunos de los linfocitos B experimentan mutación somática que permite que sus inmunoglobulinas de superficie se combinen con auto-ADN, se reúnen todos los ingredientes necesarios para una respuesta humoral intensa frente al ADN propio.

El ADN bacteriano es un antígeno e inmunoestimulante potente. Como los ADN de los mamíferos y los bacterianos poseen una estructura central (armazón) conservada, es posible que los pacientes con lupus hayan producido anticuerpos frente al ADN bacteriano, que presente reacciones cruzadas con el ADN de mamífero. Por ejemplo, los ratones de la cepa NZB/NZW desarrollan de forma espontánea un síndrome similar al lupus cuando se inmunizan con ADN bacteriano al producir anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con el ADNbc de los mamíferos. Estos anticuerpos anti-ADN pueden formar inmunocomplejos y provocar artritis, erupción cutánea y alteraciones vasculares. También pueden unirse a TLR9 y activar a linfocitos B autorreactivos al estimular a los receptores tanto TLR como de antígeno.

En algunos pacientes con lupus parece que hay una eliminación defectuosa de las células apoptóticas. Nor-

malmente, las células apoptóticas se eliminan mediante fagocitosis por los macrófagos sin producir inflamación, pero en los pacientes con LES esta fagocitosis es deficiente, por lo que se acumulan en los tejidos. Los fragmentos nucleares de estas células pueden ser atrapados y procesados por las células dendríticas, iniciando así la formación de autoanticuerpos, al actuar los ácidos nucleicos como autoantígenos. Estos autoanticuerpos a su vez ocasionan el depósito de inmunocomplejos y el daño tisular. El defecto es más obvio en la piel de los animales afectados, donde la radiación UV desencadena la acumulación de células apoptóticas.

Aunque los ANA son característicos del lupus, se pueden producir otros muchos autoanticuerpos, lo que sugiere que los animales afectados también pueden tener linfocitos B anómalos, mostrando alteraciones en la señalización y migración de estas células, sobreexpresión de CD154 (CD40L) y producción incrementada de interleucina-6 (IL-6) e IL-10. Algunos modelos experimentales murinos muestran expresión aumentada de moléculas estimuladoras de los linfocitos B por los linfocitos T y células dendríticas. Por tanto, es posible que la producción de autoanticuerpos múltiples en el lupus resulte de la combinación de una apoptosis defectuosa, una sobrestimulación de los linfocitos B y un fracaso en eliminar a los linfocitos B autorreactivos.

Pueden producirse autoanticuerpos frente a diferentes células del organismo. Los autoanticuerpos frente a los eritrocitos inducen anemia hemolítica y los dirigidos frente a las plaquetas, trombocitopenia. Los anticuerpos antilinfocitos pueden interferir con la regulación inmune. Alrededor del 20% de los perros con lupus sintetiza anticuerpos frente a la inmunoglobulina G (IgG) (factores reumatoides). Los anticuerpos antiproteínas musculares pueden producir miositis y los anticuerpos antimiocardio pueden provocar miocarditis o endocarditis. Los anticuerpos frente a la membrana basal de la piel producen una dermatitis caracterizada por cambios en el grosor de la epidermis, infiltración focal por células mononucleares, degeneración del colágeno y depósitos de inmunoglobulina en la unión dermoepidérmica. Estos depósitos forman lo que se denomina «banda del lupus», que se observa en otras muchas enfermedades autoinmunes de la piel, aparte del lupus (fig. 33-4). Especialmente en los seres humanos, las lesiones dérmicas de la piel se restringen al puente de la nariz y al área alrededor de los ojos, dado que la apoptosis se intensifica por la radiación UV de la luz solar. Esta reactividad inmune exacerbada también se refleja en una gammopatía policlonal, nódulos linfáticos hipertróficos, esplenomegalia y timomegalia con formación de centros germinales.

La gran variedad de autoanticuerpos producidos en el lupus puede desencadenar una gama igualmente extensa de cuadros clínicos, siendo la poliartritis, la fiebre, la proteinuria, la anemia y las enfermedades de la piel las anomalías más frecuentes, pero también se han descrito pericarditis, miocarditis, miositis, linfadenopatía y neumonía.

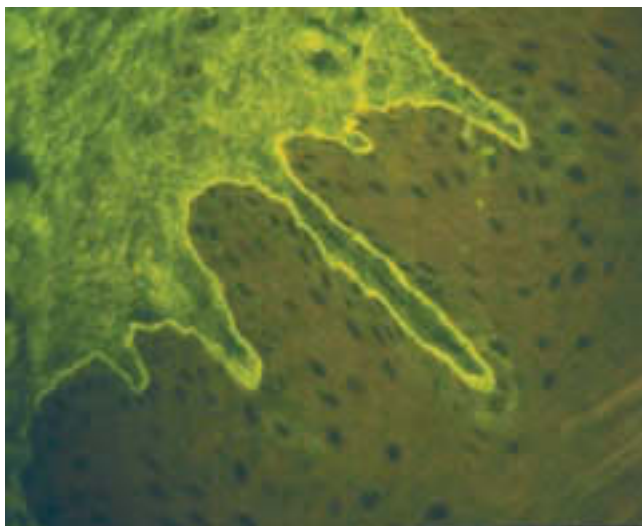


FIGURA 33-4 ■ Banda del lupus en una sección de esófago de mono. La técnica de la inmunofluorescencia indirecta muestra el depósito de inmunoglobulina G en la membrana basal de la piel. (Por cortesía del Dr. F. Heck.)

Aunque la aparición del lupus posiblemente implique un fallo en la apoptosis, lo que induce la activación de los linfocitos B autoinmunes y los múltiples trastornos autoinmunes, su factor desencadenante permanece indeterminado. Hay datos que apoyan una predisposición genética en los seres humanos, perros y ratones, y también se ha asociado con una deficiencia hereditaria en determinados componentes del complemento y en los receptores Fc γ .

Las hormonas influyen claramente en el desarrollo de la enfermedad, como lo demuestra el hecho de que las mujeres desarrollan el lupus alrededor de ocho veces con más frecuencia que los varones y porque se agudiza durante el embarazo. Los estrógenos afectan a la apoptosis a través de CD95, CD95L, interferón- γ (IFN- γ) y óxido nítrico, e interfieren con la tolerancia de los linfocitos B. Las infecciones víricas pueden desencadenar el síndrome, ya que los individuos con lupus suelen tener títulos elevados de anticuerpos frente al virus de la parainfluenza 1 y al del sarampión, y se han visto estructuras similares a mixovirus en las células endoteliales renales de algunos animales con lupus, y de otros se han aislado retrovirus de tipo C, que se han asociado a la enfermedad.

Como se describió en el capítulo 5, algunos pacientes con lupus presentan una deficiencia del receptor del complemento CD35, por lo que los inmunocomplejos no se unen a los eritrocitos o a las plaquetas, y estas células no se eliminan eficazmente de la circulación. Estos inmunocomplejos pueden depositarse en los glomérulos o en las articulaciones.

Lupus equino

El lupus equino cursa como una enfermedad generalizada de la piel (con alopecia, ulceración dérmica y formación de costras), acompañada de anemia positiva a an-



FIGURA 33-5 ■ Potranca con lupus eritematoso sistémico. Obsérvese la alopecia generalizada y la formación de costras (De Geor RJ, Clark EG, Haines DM, Napier PG: *J Am Vet Med Assoc* 197;1489, 1990.)

tiglobulina. Las consecuencias de la enfermedad pueden ser muy graves, ya que los caballos afectados pueden perder la totalidad del pelo (fig. 33-5). Son positivos a ANA, pero en esta especie las pruebas de células LE no son concluyentes. En las biopsias dérmicas se observa degeneración de la membrana basal y el depósito de inmunoglobulinas típico del lupus. Los caballos afectados presentan también glomerulonefritis, sinovitis y linfadenopatía. El tratamiento de los casos descritos no ha obtenido buenos resultados.

Lupus canino

El lupus afecta a perros adultos aunque no viejos (entre 2 y 12 años de edad), y más a los machos que a las hembras. La enfermedad se suele presentar en Collies, Pastores Alemanes, y Pastor de Shetland, pero también se ha descrito en Beagles, Setter Irlandés, Caniches y Afganos. Los animales emparentados sanos pueden presentar lupus (o serología positiva al lupus), resaltando la importancia de los factores genéticos. Por ejemplo, los perros que poseen el antígeno de leucocitos caninos (DLA) de clase I del CMH DLA-A7 tienen mayor riesgo de desarrollar el proceso, mientras que los que poseen DLA-A1 y B5 tienen menor riesgo (fig. 33-6). Cuando se cruzan los perros con lupus, la frecuencia de animales afectados en la progenie es más elevada que la que cabría esperar genéticamente, lo que sugiere que la enfermedad puede transmitirse verticalmente. Se ha descrito que los filtrados libres de células de perros asintomáticos positivos a células LE inducen la aparición de ANA y el desarrollo de algunos tumores linfoides cuando se administran a ratones recién nacidos. Se han aislado retrovirus de tipo C a partir de estos tumores, y se pueden emplear antiseros frente a estos virus para demostrar la presencia de antígenos víricos en los linfocitos y en los glomérulos de los

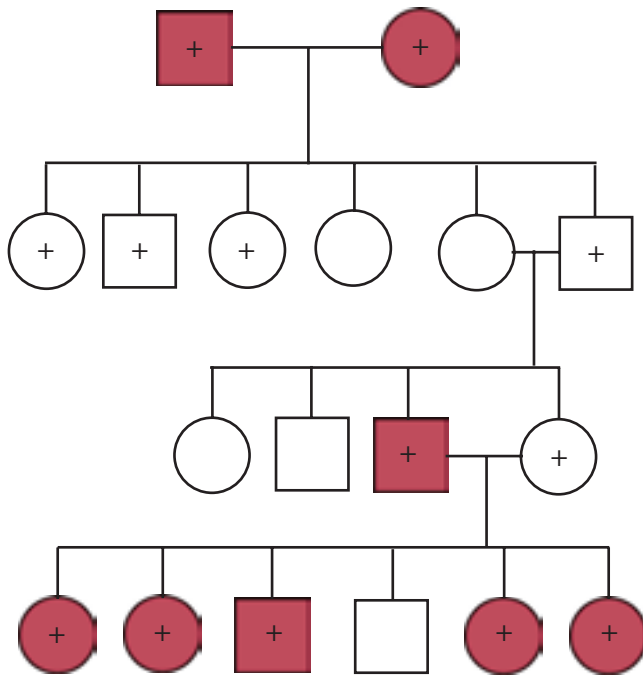


FIGURA 33-6 ■ La herencia en el lupus eritematoso sistémico canino. Este diagrama muestra cuatro generaciones de una misma familia de perros. Los cuadrados (machos) o círculos (hembras) coloreados representan a los animales que exhiben los signos clínicos del lupus; «+» representa animales positivos a los anticuerpos antinucleares. (De Teichner M, Krumbacher K, Doxiadis I, y cols.: *Clin Immunol Immunopathol* 55:225,1990.)

seres humanos con lupus. De igual forma, se ha descrito que los filtrados libres de células de los tumores de estos ratones inducen la formación de ANA y la producción de células LE en cachorros recién nacidos.

Los perros pueden presentar uno o más signos de la enfermedad. No obstante, al ser un proceso progresivo, la gravedad de las lesiones y el número de sistemas orgánicos implicados aumenta gradualmente en los casos no tratados. La presentación más característica es fiebre acompañada de poliartrosis simétrica no erosiva. De hecho, hasta el 90% de los perros con lupus puede desarrollar artritis en un momento dado. Otros signos comunes incluyen fallo renal (65%), enfermedad dérmica (60%), linfadenopatía y/o esplenomegalia (50%), leucopenia (20%), anemia hemolítica (13%) y trombocitopenia (4%). Los perros también pueden presentar miositis (8%) o pericarditis (8%) y anomalías neurológicas (1,6%). La leucopenia implica una gran pérdida de linfocitos T CD8⁺, y algo menos de los CD4⁺, de forma que el cociente CD4/CD8 puede ascender incluso hasta 6, comparado con el valor normal de 1,7. Las lesiones dérmicas son muy variables, pero se restringen frecuentemente a las áreas expuestas a la luz. Con esta gran variedad de formas clínicas no es sorprendente que el lupus sea tan difícil de diagnosticar.

En los perros se han descrito diversas variantes específicas, todas ellas muy poco frecuentes. Muchas se asocian a razas concretas, lo que sugiere claramente una predisposición genética.

El lupus sistémico vesicular es una variante del lupus que se observa en Pastores de Shetland y Pastores Escoceses (Collies). Se caracteriza por el desarrollo de lesiones vesiculares erosivas y ulcerativas en la piel, vesículas subepidérmicas, y el depósito de inmunoglobulinas que se unen al citoplasma de los queratinocitos y/o a la unión dermoepidérmica. Los animales afectados presentan anticuerpos frente al colágeno del tipo VII, así como ANA. Se puede tratar con terapia inmunosupresora agresiva.

La dermatitis exfoliativa del lupus se ha descrito en Pointers Alemanes de pelo corto. Los perros adultos jóvenes desarrollan descamación y alopecia en morro, pabellón auricular y dorso. Algunos perros pueden presentar signos de dolor y de artritis, mientras que otros tienen anemia y trombocitopenia. El estudio histológico revela hiperqueratosis con dermatitis linfocitaria en la interfase, similar a la que se ha descrito en el lupus humano, y en las membranas basales epidérmicas y foliculares se deposita IgG. Estos perros presentan autoanticuerpos circulantes frente a las membranas basales epidérmicas. Los animales afectados responden mal a la terapia inmunosupresora.

En los perros de la raza Gordon Setter se ha descrito una enfermedad relacionada con el lupus que no se observa en otras razas. Estos perros desarrollaron malformaciones oncodistróficas simétricas y perdieron las garras, por lo que presentaron cojera, gran malestar y dolor agudo. Algunos desarrollaron ANA. Otra enfermedad de los Gordon Setters posiblemente relacionada es la «displasia folicular del pelo negro», por la que los perros que la padecen pierden gran parte del pelo negro sin que éste se regenere. El pelo negro restante es corto y rígido, o fino y se cae fácilmente. Muchos perros afectados tienen títulos positivos a ANA. Es posible que estas dos enfermedades, que ocurren en la misma raza y con frecuencia en el mismo animal, estén íntimamente relacionadas.

Lupus felino

El lupus es poco frecuente en los gatos. Cuando se presenta es en forma de anemia positiva a antiglobulina, aunque también puede haber fiebre, enfermedad dérmica, trombocitopenia, poliartrosis y fallo renal. La prueba de ANA debe ser interpretada con cautela, ya que muchos gatos sanos son ANA-positivos.

Diagnóstico

Una regla simple para el diagnóstico del lupus podría ser la siguiente: hay que sospechar de lupus cuando el animal presenta trastornos múltiples, como los que se han descrito anteriormente, y es positivo bien a la prueba de ANA, o bien a las células LE (cuadro 33-1).

Los ANA se suelen evidenciar mediante inmunofluorescencia. Las preparaciones de cultivos celulares o criosecciones del hígado de ratón o de rata, dispuestas en un portaobjetos, pueden emplearse como fuente de antígeno. Sobre ellas se añaden las diluciones del suero

Cuadro 33-1**Criterios diagnósticos para el lupus eritematoso sistémico**

Presencia de al menos dos de los siguientes signos:

- Lesiones dérmicas características
- Poliartritis
- Anemia hemolítica positiva a antiglobulina
- Trombocitopenia
- Proteinuria

Y además

- Resultado positivo a la prueba de anticuerpos antinucleares

O bien

- Resultado positivo a la prueba de células del lupus eritematoso

del paciente, incubando el portaobjetos y lavando a continuación. Tras incubar la preparación con un antisero frente a inmunoglobulinas felinas o caninas marcado con fluoresceína y volver a lavar, se pueden observar los ANA que se unen a los núcleos celulares. En los seres humanos se ha descrito una variedad de patrones teñidos del núcleo, pero en los animales los patrones teñidos se han investigado menos, y su significado es confuso. Los datos sugieren que el significado diagnóstico de la tinción homogénea del núcleo o del borde nuclear es superior a cuando se tiñe el nucléolo (fig. 33-7). Los perros cuyos sueros presentan un patrón de fluorescencia moteado tienden a padecer enfermedades autoinmunes diferentes del lupus. Algunos perros sanos, los perros tratados con determinados fármacos (griseofulvina, penicilina, sulfonamidas, tetraciclinas, fenitoína, procainamida) y algunos perros con enfermedad hepática o linfosarcoma pueden tener títulos de ANAs detectables. Así mismo, en una elevada proporción de perros infectados por *Bartonella vinsonii* ssp., *Berkhoffi*, *Ehrlichia canis* y *Leishmania infantum*, y especialmente los infectados por múltiples organismos transmitidos por vectores, también se pueden detectar ANA.

Por tanto, la presencia de ANA puede ser consecuencia de muchas enfermedades diferentes neoplásicas, inflamatorias y autoinmunes, por lo que los resultados de esta prueba deben ser interpretados con precaución. La administración de propiltiouracil a gatos con hipertiroidismo puede producir un síndrome que recuerda al lupus, incluido el desarrollo de anemia positiva a anti-globulina, así como reacciones de ANA positivas.

Como se ha mencionado previamente, las células LE son neutrófilos (polimorfonucleares neutrófilos, PMNs) que han fagocitado núcleos de células muertas y moribundas (v. fig. 33-3). Su presencia puede detectarse en la médula ósea y ocasionalmente en las preparaciones de la capa de células blancas de sangre centrifugada de animales con lupus. No obstante, suele ser necesario inducirlos in vitro, lo que se puede conseguir permitiendo

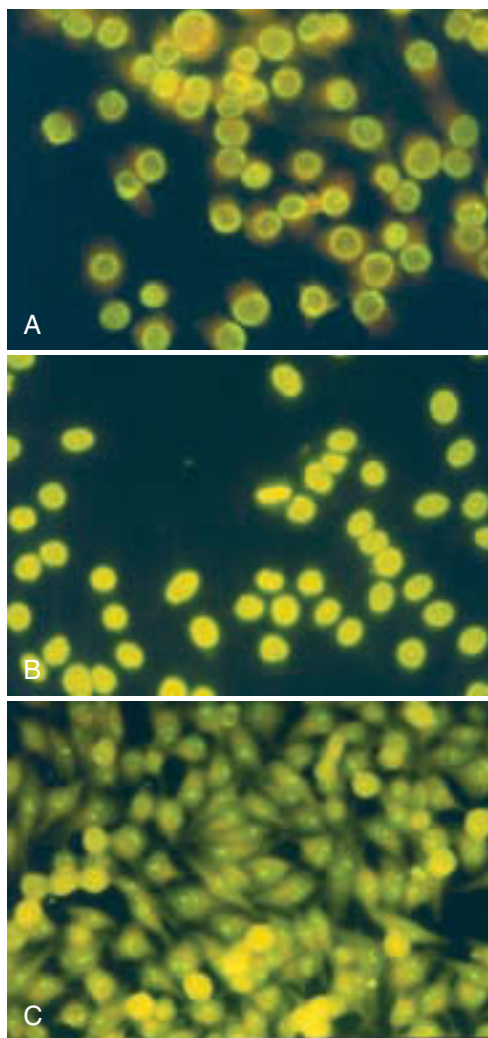


FIGURA 33-7 ■ Tres reacciones positivas de anticuerpos antinucleares mediante la prueba de inmunofluorescencia indirecta. El suero del perro estudiado se ha incubado con un cultivo celular. Tras lavar, se detecta el anticuerpo unido mediante una antiinmunoglobulina fluorescente. A pesar de que la fluorescencia «en anillo» (A) se ha considerado tradicionalmente como una reacción positiva, el patrón teñido obtenido parece depender en gran medida de la forma en la que se han fijado las células. Estas pueden mostrar una tinción difusa (B) o nucleolar (C). (Por cortesía del Dr. F. C. Heck.)

que la sangre del animal afectado se coagule y luego incubándola a 37 °C durante dos horas, para que los PMNs fagociten los núcleos de las células moribundas o dañadas. Posteriormente se presiona el coágulo a través de una malla metálica para que se fragmente, se centrifuga y se prepara un frotis con la capa leucocitaria, para teñirlo y examinarlo. La presencia de células LE no es una característica fiable del lupus sistémico en los animales domésticos, ya que hay una elevada incidencia de resultados tanto falso positivos como falso negativos.

Tratamiento

Los animales con lupus generalmente responden bien a elevadas dosis de corticoides (prednisolona o prednisona), suplementada en caso necesario con ciclofosfami-

da, azatioprina o clorambucil. También se ha empleado levamisol (v. cap. 36) con cierto grado de éxito. No obstante, los casos rebeldes pueden requerir medidas más drásticas, como una plasmaféresis.

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

El lupus eritematoso discoide es una variante leve poco común del LES que se caracteriza por la presencia de lesiones en la piel de la cara exclusivamente, sin otras lesiones patológicas, siendo negativas las pruebas de ANA y de LE. Tiene lugar en los perros, gatos, caballos y seres humanos. El lupus discoide se ha descrito en Collies y cruces de los mismos, Pastores Alemanes, Huskies Siberianos y Pastores de Shetland. Generalmente cursa con dermatitis nasal con despigmentación, eritema, erosión, ulceración, descamación y formación de costras. En los Pastores de Shetland se ha descrito una forma vesicular de la enfermedad, que ocasionalmente puede afectar a las patas, pudiendo presentar algunos perros úlceras orales. En la membrana basal de la piel se puede detectar C3, IgA, IgG o IgM formando la típica banda del lupus. Las lesiones pueden estar infiltradas con células mononucleares y plasmáticas. Se puede tratar con corticoides, siendo el pronóstico bueno. Dado que las lesiones se exacerban con la luz solar, es recomendable utilizar filtros solares y aconsejar al dueño que no exponga al animal a la luz solar intensa.

El lupus discoide en los gatos se caracteriza por una dermatitis no pruriginosa con descamación y costras, confinada casi por completo a los pabellones auditivos. Puede acompañarse de ulceración y formación de pápulas o pústulas. La biopsia dérmica muestra un infiltrado mononuclear de la capa de células basales, con degeneración de las células que la conforman. La inmunofluorescencia directa de las secciones dérmicas revela la banda del lupus. Los gatos afectados tienen títulos de ANA negativos o bajos y las pruebas de células LE son también negativas. El proceso se trata adecuadamente con corticoides.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren está formado por una tríada de síntomas: queratoconjuntivitis seca, xerostomía y presencia de factor reumatoide (RF). En este síndrome el ataque autoinmune a las glándulas lagrimales y salivales provoca sequedad de la conjuntiva (queratoconjuntivitis seca) y de la boca (xerostomía). Posteriormente los animales afectados desarrollan gingivitis, caries dental y sed excesiva. El síndrome de Sjögren se suele asociar con la artritis reumatoide, el lupus sistémico, la polimiositis y la tiroiditis autoinmune. Los dos primeros casos descritos en perros correspondieron a una colonia mantenida para investigaciones del lupus canino. Los perros afectados desarrollan anticuerpos frente a las células epiteliales de la membrana nictitante, y en menor medida, frente a las

glándulas lagrimales y salivales o frente al páncreas, estando estos órganos infiltrados extensamente con linfocitos y otras células mononucleares. La mayoría de los animales que padecen este síndrome presentan hipergammaglobulina (90%), así como ANA (40%) y RF (34%). Muchos padecen otras lesiones autoinmunes, como poliartritis, hipotiroidismo o glomerulonefritis.

Queratoconjuntivitis seca

En la queratoconjuntivitis seca, una de las enfermedades oftálmicas más frecuentes en los perros, la secreción de las glándulas lagrimales se reduce considerablemente, y los animales experimentan sequedad de córnea. La abrasión resultante conduce a inflamación de la córnea y de la conjuntiva, que puede desembocar en ulceración de estas estructuras y, si no se trata, progresar hacia una perforación. Suele haber descarga mucóide o mucopurulenta, así como blefaritis, conjuntivitis e infecciones bacterianas secundarias.

La enfermedad se diagnostica mediante la prueba de Schirmer para el análisis de las lágrimas: se coloca una tira de papel de filtro de 5 × 30 mm en el fondo del saco medioventral durante un minuto. Las lágrimas de un perro sano humedecen el papel a una velocidad de 14 a 24 mm/min, pero en los casos de queratoconjuntivitis seca las lágrimas suelen humedecerlo a menos a 10 mm/min, y en muchos casos puede ser incluso de 5 mm/min. Las razas que presentan mayor riesgo relativo son Bulldog Inglés, West Highland White Terrier, Lhasa Apso, Pug, Cocker Spaniel y Pequinés. La enfermedad se puede tratar con lágrimas artificiales, y en los casos rebeldes también es recomendable utilizar agentes inmunosupresores, como gotas oftálmicas de ciclosporina, aunque pueden transcurrir de dos a tres semanas antes de que se observe mejoría en el lagrimeo.

La queratoconjuntivitis seca se ha descrito en un caballo de 3 años de edad, con desarrollo ulcerativo bilateral y mejoría clínica con terapia oftálmica de ciclosporina. El estudio histológico de las glándulas lagrimales mostró infiltrado de eosinófilos con disminución en el número de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Aunque esto sugiere un origen inmunológico del proceso, es importante señalar que algunas alteraciones no inmunológicas, como daño del nervio facial, también pueden resultar en sequedad de la córnea.

Queratitis superficial crónica

La queratitis superficial crónica es una enfermedad común en los perros en la que los vasos sanguíneos, los linfocitos, las células plasmáticas y los melanocitos invaden el estroma corneal superficial. Puede haber depósitos de inmunoglobulinas, y con el tiempo, el tejido de granulación pigmentado produce opacidad de la córnea. Se sospecha que la enfermedad tiene un componente inmune, a pesar de que se desconoce la etiología. Es más prevalente en perros que viven a elevada altitud, donde la exposición a la radiación UV es más alta.

POLIARTRITIS AUTOINMUNE

Los animales pueden desarrollar procesos inmunomediados de las articulaciones, estando la mayoría asociados al depósito de inmunoglobulinas o de inmunocomplejos en las mismas. Se pueden clasificar en dos grupos, en función de la presencia o ausencia de erosión articular.

Poliartritis erosiva

Artritis reumatoide

La poliartritis erosiva inmunomediada más importante en los seres humanos es la artritis reumatoide, una enfermedad común, paralizante, que afecta a alrededor del 1% de la población humana. En los animales domésticos, especialmente en los perros, sin predisposición obvia de raza o de sexo, se puede dar una enfermedad muy similar. Los perros con artritis reumatoide pueden presentar depresión crónica, anorexia y pirexia, además de cojera, que tiende a ser más grave después del descanso (por ejemplo, inmediatamente tras despertarse por la mañana). La enfermedad afecta principalmente a las articulaciones periféricas, que muestran tumefacción simétrica y rigidez. La artritis reumatoide tiende a ser progresiva y conduce con el tiempo a erosión grave y deformidad de las articulaciones. En los casos avanzados las articulaciones pueden llegar a fusionarse como resultado de la formación de anquilosis óseas. Los hallazgos radiológicos son variados, pero la hinchazón suele implicar a los tejidos blandos y puede haber rarefacción subcondral, erosión del cartílago y estenosis del espacio articular.

Patogenia

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica. Comienza como una sinovitis con presencia de linfocitos en la cápsula sinovial y de neutrófilos en el líquido articular. A medida que continúa la inflamación, la cápsula sinovial se inflama y prolifera hasta alcanzar

las cavidades de la articulación, para formar una estructura denominada pannus, que consiste en tejido vascular fibroso. A medida que el pannus invade la cavidad articular, va liberando proteasas que erosionan el cartílago articular y, en última instancia, las estructuras óseas próximas. Conforme avanza la artritis, los linfocitos infiltrantes pueden formar nódulos linfoides y centros germinales dentro de la cápsula sinovial. Esporádicamente la artritis reumatoide puede complicarse con amiloidosis, arteritis, glomerulonefritis e hiperplasia linfática (fig. 33-8).

Es probable que en los animales susceptibles la artritis reumatoide se desencadene por muchos factores diferentes, especialmente por agentes infecciosos. En la enfermedad humana, los agentes infecciosos implicados incluyen los virus de Epstein-Barr (un herpesvirus), parvovirus y micobacterias. La artritis por enfermedad de Lyme presenta muchas similitudes con la artritis reumatoide. En los mamíferos domésticos, *Mycoplasma hyorhinis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* o *Borrelia burgdorferi* producen una artritis crónica que también recuerda a la artritis reumatoide. El líquido sinovial de perros con artritis reumatoide presenta anticuerpos frente al virus del moquillo canino (que no están presentes en la osteoartritis), e incluso antígenos víricos detectables por Western blot en los inmunocomplejos precipitados. Estos resultados hacen pensar que, en perros, el virus del moquillo canino puede estar presente en las articulaciones reumatoideas caninas y contribuir a la patogenia del proceso.

La artritis reumatoide también es una enfermedad genética. La susceptibilidad y gravedad de este proceso en los seres humanos se asocia fundamentalmente a la expresión de determinadas moléculas de clase II del CMH humano (HLA-DR). Esta susceptibilidad se asocia a la presencia de secuencias aminoacídicas conservadas localizadas en el surco de unión al antígeno HLA-DRB1 conocido como el «epitopo compartido de la artritis reumatoide». Se supone que estas moléculas se pueden unir

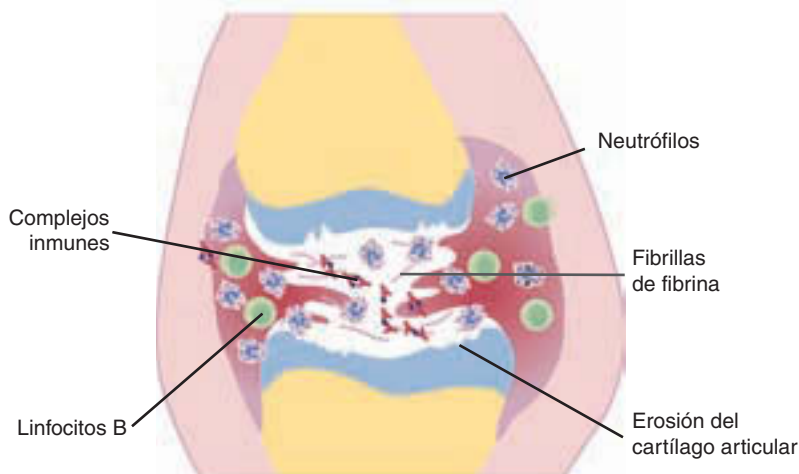


FIGURA 33-8 ■ Diagrama esquemático que muestra cómo se desarrolla la lesión en la artritis reumatoide.

a péptidos artrogénicos, que funcionan como autoantígenos, y presentarlos. Es interesante señalar que este mismo epitopo compartido de artritis reumatoide se localiza en el DLA-DRB1 canino y también se asocia con la susceptibilidad a la artritis reumatoide en algunas razas de perros. Algunos genes de clase III del CMH también afectan a la susceptibilidad frente a esta enfermedad en perros. Por ejemplo, hay una asociación entre la presencia del alotipo C4-4, los bajos niveles séricos de C4 y el desarrollo de la poliartritis autoinmune. A pesar de lo dicho, se ha estimado que los genes que no pertenecen al CMH explican hasta un 75% de la susceptibilidad genética a la artritis reumatoide.

Aunque generalmente se considera que la artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, no está claro cuáles son los autoantígenos implicados. Los tres principales parecen ser IgG, el colágeno y los glucosaminoglucanos (fig. 33-9). El desarrollo de autoanticuerpos frente a IgG es una constante de la artritis reumatoide. Estos autoanticuerpos, denominados factores reumatoides, se dirigen frente a epitopos en los dominios C_H2 de la IgG cuando ésta se ha combinado con antígeno. Pueden pertenecer a cualquier clase de inmunoglobulina, incluido IgE, aunque los RF de IgG son indudablemente los más comunes. La IgG en los pacientes aquejados por artritis reumatoide está menos glucosilada que la IgG normal, y podría ser inmunogénica para los animales susceptibles. Los RF se detectan no solo en la artritis

reumatoide, sino también en el lupus y otras enfermedades en las que se producen muchos inmunocomplejos, así como en el suero y líquido sinovial de algunos perros con osteoartritis (incluida la parálisis del ligamento cruzado de la rodilla) o artritis infecciosa.

Los RF se pueden detectar mediante la aglutinación de partículas recubiertas de anticuerpos. En los seres humanos se suelen emplear partículas de látex recubiertas con IgG, pero en los perros es más fácil preparar un suero canino antieritrocitos de oveja y recubrir los hematíes ovinos con éste a una dosis subaglutinante. Tras lavar, estos eritrocitos se aglutinan cuando se mezclan con suero canino positivo a RF.

Aunque los RF tienen valor diagnóstico, su importancia clínica no está clara. Los RF se localizan en el líquido articular, donde sus títulos tienden a correlacionarse con la gravedad de las lesiones, y las propias lesiones pueden exacerbarse por la inoculación intraarticular de inmunoglobulinas autólogas. No obstante, algunos individuos con artritis reumatoide pueden no tener RF detectables, y no es raro encontrar otros que no presentan artritis a pesar de poseer RF en su suero. Por tanto, la valoración de los RF en perros es de dudosa especificidad.

Otros datos sugieren que los autoanticuerpos frente al colágeno pueden ser importantes. El colágeno tipo II es la forma predominante de colágeno en el cartílago articular, pudiendo actuar como autoantígeno. Los autoan-

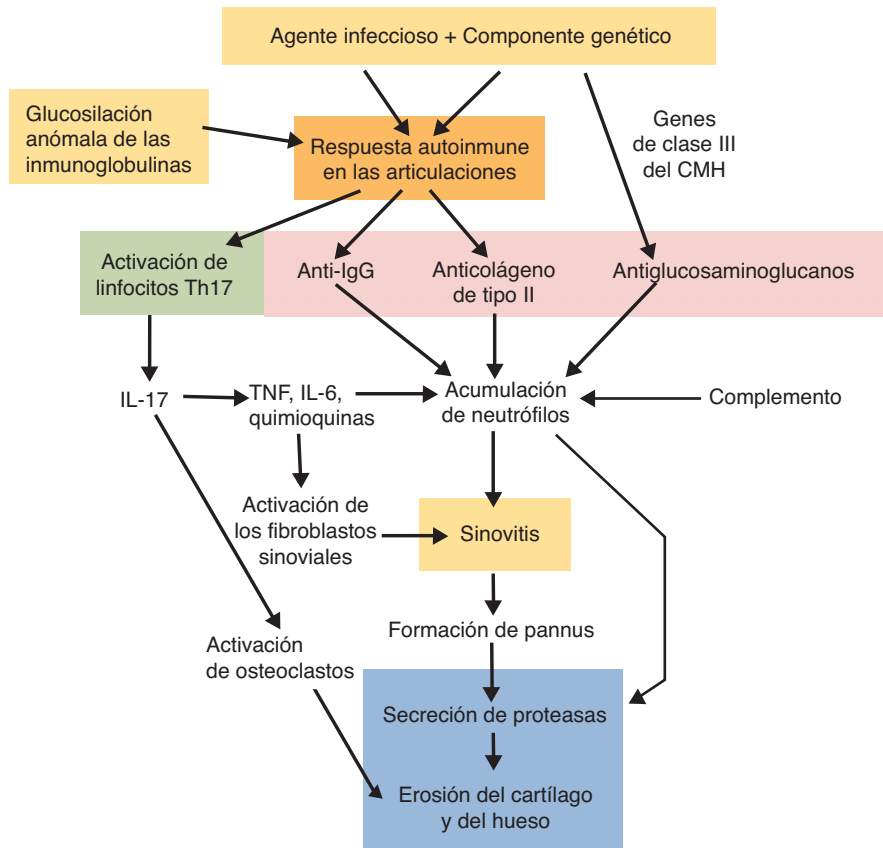


FIGURA 33-9 ■ Diagrama esquemático mostrando la posible patogenia de la artritis reumatoide.

ticuerpos frente al colágeno de tipo II pueden detectarse en el suero y líquido sinovial de perros con artritis reumatoide, artritis infecciosa y osteoartritis. Los seres humanos afectados desarrollan una respuesta mediada por células frente a los colágenos desnaturalizados de tipos II y III. Los caballos aquejados de muchas enfermedades articulares diferentes, como artritis crónica, no supurativa, osteoartritis o artritis traumática, desarrollan anticuerpos frente a los colágenos equinos I y II, que, al igual que los inmunocomplejos correspondientes, pueden detectarse en su líquido sinovial. Las ratas inmunizadas con colágeno de tipo II pueden desarrollar una enfermedad autoinmune que se parece mucho a la artritis reumatoide. Los datos obtenidos por experimentación en ratones, así como de algunos seres humanos, sugieren que los linfocitos T dirigidos frente al ácido hialurónico, la heparina y los sulfatos de condroitina pueden inducir una artritis similar a la artritis reumatoide.

Sean cuales sean los factores desencadenantes, la primera etapa en el desarrollo de la artritis reumatoide posiblemente implica la activación de los linfocitos Th17 en la membrana sinovial, que sintetizan IL-17. La IL-17 provoca la activación de los fibroblastos sinoviales, y las células estromales y endoteliales sintetizan citoquinas tales como IL-1, IL-6, IL-22, factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos, y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Los niveles de IFN- γ y de IL-2 son muy bajos en el líquido sinovial, lo que sugiere que los linfocitos Th1 no juegan un papel importante en esta enfermedad. También se acumulan quimiocinas inflamatorias, como CCL2 (proteína quimiotáctica para monocitos-1, MCP-1), CCL3 (MIP-1 α) y CXCL8 (IL-8). La producción de IL-17, junto con múltiples quimiocinas, C5a, leucotrieno B₄ y el factor activador de plaquetas, origina la acumulación de una gran cantidad de neutrófilos en el líquido sinovial. La activación de la fagocitosis de los inmunocomplejos y del detritus tisular lleva a la salida de proteasa y a la liberación de oxidantes. La IL-1 y el TNF- α estimulan la degradación del cartílago al activar a los condrocitos y estimular la liberación de metaloproteasas. Por este motivo, las metaloproteasas-2 y 9 de los condrocitos y macrófagos se encuentran incrementadas en el líquido articular de los casos caninos de artritis reumatoide. Estas metaloproteasas pueden degradar el cartílago articular y los ligamentos. Y lo que es todavía más importante, la IL-17, el TNF- α y la proteína HMGB-1 (*high mobility group box protein-1*) producida por los linfocitos T activados, son activadores potentes de los osteoclastos, que destruyen el tejido óseo. La combinación de todas estas reacciones conduce a la erosión del hueso y del cartílago y a la articular característica.

Las citoquinas secretadas por los macrófagos también desencadenan la formación de nuevos vasos sanguíneos en la cápsula sinovial, por los que acceden linfocitos circulantes, que migran hacia los tejidos y se agregan alrededor de los vasos sanguíneos. Estos linfocitos infiltrantes son principalmente linfocitos T CD4⁺. La migración de linfocitos B hacia los tejidos acaba conduciendo a la producción local de RF. Los RF forman inmu-

nocomplejos grandes que activan el sistema del complemento. Algunos inmunocomplejos pueden precipitar en las capas superficiales del cartílago articular.

El desarrollo progresivo de la inflamación en la articulación conduce primero a rigidez tras el descanso. Las articulaciones se calientan a medida que aumenta el riego sanguíneo pero, como la inflamación está restringida a las cápsulas sinoviales, la piel rara vez se aprecia enrojecida. El animal puede mostrar depresión y fatiga como resultado de los efectos sistémicos de la IL-1 y del TNF- α . Si en las articulaciones se producen derrames, estarán notablemente tumefactas. A medida que progresa la enfermedad, la cápsula sinovial inflamada va invadiendo el cartílago, los ligamentos y el hueso, y deriva en la destrucción del cartílago articular. Hay proliferación de células que tapizan las cápsulas, pequeños vasos sanguíneos y fibroblastos. En el pannus hay grandes cantidades de macrófagos, así como células no fagocíticas positivas a las moléculas de clase II del CMH (posiblemente linfocitos B y células dendríticas).

Algunos inmunólogos mantienen que la artritis reumatoide puede originarse por las respuestas inmunes frente a antígenos citrulinados. La citrulina es un aminoácido derivado de la arginina, y se ha sugerido que esta conversión juega un papel en preparar las proteínas intracelulares para la apoptosis. En las articulaciones inflamadas se expresan antígenos citrulinados, frente a los que los pacientes desarrollan elevadas cantidades de autoanticuerpos mucho antes de que se desarrollen las lesiones de la artritis reumatoide. Estos autoanticuerpos parecen ser muy específicos de esta enfermedad, ya que rara vez se detectan en personas sanas o en otras enfermedades. Por tanto, es posible que la lesión inicial clave en la artritis reumatoide implique la respuesta autoinmune frente a estas proteínas modificadas.

Diagnóstico

En los animales el diagnóstico de la artritis reumatoide suele basarse en los criterios establecidos para la enfermedad en el hombre enumerados en el cuadro 33-2, la mayoría de los cuales debe haber estado presente durante al menos 6 semanas. Además, se deben descartar el lupus sistémico (mediante pruebas de ANA) y cualquier causa infecciosa de artritis.

Cuadro 33-2

Criterios diagnósticos para la artritis reumatoide canina

- Rigidez o dolor articular, especialmente tras períodos de inactividad
- Tumefacción simétrica de las articulaciones, especialmente si hay varias articulaciones implicadas
- Líquido sinovial estéril con células inflamatorias
- Resultado positivo a la prueba del factor reumatoide
- Poliartritis erosiva con lesiones anatomopatológicas características

Tratamiento

El tratamiento de la artritis reumatoide canina con fármacos no suele ser satisfactorio, y el pronóstico a largo plazo de estos animales es malo. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, como la aspirina, el carprofeno o el etodolaco, tradicionalmente han sido la primera opción para el tratamiento de casos tempranos de artritis reumatoide que no presenta complicaciones, aunque su eficacia es discutible. Los corticoides, como la prednisolona, deberían reservarse para los casos avanzados más graves, en los que se haya comprobado que los salicilatos son insuficientes. Las infiltraciones con esteroides en las articulaciones afectadas producen un rápido alivio y la remisión clínica. Sin embargo, las articulaciones todavía siguen sujetas a estrés, el progreso de la enfermedad no se detiene, y los corticoides retrasan el restablecimiento y promueven la degeneración articular. Por tanto, su administración continua podría permitir el avance del daño articular y ser perjudicial. Recientemente se ha obtenido un éxito considerable en los seres humanos mediante la administración del agente inmunosupresor metotrexato en elevadas dosis. Los anticuerpos monoclonales frente a TNF- α (infliximab), a CD4, timocitos o frente a IL-2R también han tenido cierto grado de éxito en evitar las erosiones óseas en pacientes humanos, al igual que la administración de receptores de TNF- α recombinantes (etanercept). El fármaco inmunosupresor leflunomida parece ser tan eficaz como el metotrexato. Los agentes inmunosupresores de acción lenta, como el aurotiomalato sódico y la aurotioglucosa, y los fármacos frente a la malaria, como la cloroquina, también se emplean en los seres humanos, pero son caros, los resultados han sido controvertidos y la experiencia con los mismos en los animales es limitada. La correspondiente cirugía puede mejorar la estabilidad articular y reducir el dolor.

Poliartritis no erosiva

El segundo grupo más importante de artritis inmunomediadas está constituido por aquéllas en las que el cartílago de la articulación no se erosiona y la lesión inflamatoria se circunscribe en gran medida a la cápsula articular y a la sinovia. El cuadro clínico de muchas de ellas se asemeja al de la artritis reumatoide, pero es posible diferenciarlas por su carácter no erosivo. La poliartritis no erosiva se clasifica como una enfermedad de tipo 1 cuando el animal padece solo poliartritis, de tipo 2 cuando se asocia con infecciones en otros sistemas orgánicos; de tipo 3 cuando es concomitante con enfermedad gastrointestinal; y de tipo 4 cuando se asocia con neoplasias en otras partes del cuerpo.

Poliartritis/polisinovitis equina

En los potros se ha descrito poliartritis en asociación con un síndrome similar al lupus. En estos casos, los potros afectados (de hasta 3 meses de edad) presentan múltiples articulaciones tumefactas, que abarcan los cuatro miembros, y fiebre persistente. En otros casos, están da-

ñadas otras vainas sinoviales, como las de tendones y las de las bolsas sinoviales. Los derrames sinoviales son estériles, pero el estudio histológico de las biopsias sinoviales muestra infiltrado por linfocitos y células plasmáticas, y algunos depósitos de inmunoglobulina. Las células en el líquido articular son fundamentalmente neutrófilos. Estos animales son negativos al RF, a ANA y a células LE. En muchos de estos animales se puede observar una lesión torácica, en especial neumonía producida por *Rhodococcus equi*, clasificándose así como enfermedad de tipo 2. Es posible que la sinovitis sea el resultado de la llegada de inmunocomplejos procedentes de los pulmones a las cápsulas sinoviales, y la poliartritis suele curarse una vez resuelta la lesión primaria.

En los caballos también se ha descrito una poliartritis de tipo 1 inmunomediada. Los animales afectados pierden peso, desarrollan fiebre intermitente y tienen derrames en muchas articulaciones, que producen rigidez. Presentan los signos sistémicos de inflamación, incluidas anemia, leucocitosis, hiperfibrinogenemia e hiperglobulinemia. Los derrames sinoviales son estériles y se pueden detectar inmunoglobulinas en la membrana sinovial. El proceso suele remitir con terapia inmunosupresora y esteroidea.

Poliartritis canina

Los perros desarrollan varias poliartritis no erosivas distintas, que pueden dividirse en por lo menos tres grandes categorías: artritis asociadas con lupus sistémico, artritis vinculadas con miositis, y poliartritis idiopática. Entre las razas predispuestas a la poliartritis figuran el Pastor Alemán, el Setter Irlandés, el Pastor de Shetland, el Cocker Spaniel y el Springer Spaniel. Las principales características clínicas de la poliartritis son rigidez, piroxia, anorexia y letargo.

Poliartritis lúpica

La poliartritis es una característica común del lupus sistémico. El diagnóstico se fundamenta en confirmar el lupus. Por tanto, es necesario demostrar la participación de múltiples sistemas, un título significativo de ANA séricos, y características inmunopatológicas compatibles con lupus.

Poliartritis con polimiositis

En perros jóvenes se puede observar una enfermedad caracterizada tanto por poliartritis no erosiva como por polimiositis. La mayoría de los casos descritos corresponde a perros Spaniel. Los animales presentan rigidez y dolor articular, fiebre, letargo, debilidad, atrofia muscular y dolor muscular. Son negativos tanto a ANA como a RF. La artritis es no erosiva y simétrica, implicando múltiples articulaciones. Los animales presentan miopatía inflamatoria simétrica, con mialgia, atrofia y contracción muscular. El líquido sinovial muestra recuentos de leucocitos elevados, especialmente de neutrófilos. Las biopsias musculares revelan un infiltrado con neutrófilos o con células mononucleares, o con ambos, acompa-

Tabla 33-1 Clasificación de las poliartritis no erosivas en perros

Tipo	Enfermedades asociadas
I	Poliartritis sin complicaciones y sin otras enfermedades relacionadas
II	Poliartritis asociada a lesiones infecciosas distantes de la articulación (p. ej., infecciones respiratorias o urinarias)
III	Poliartritis asociada con enfermedad gastrointestinal
IV	Poliartritis asociada con enfermedad neoplásica distante de la articulación

De Bennett DJ: *J Small Anim Pract* 28:909-928, 1987.

ñado de atrofia y degeneración de las fibras musculares. En las biopsias sinoviales se puede apreciar un infiltrado con neutrófilos y con células mononucleares con exudado fibrinoso. En las paredes de los vasos sinoviales se depositan IgG, IgM y componentes del sistema del complemento. El tratamiento consiste en corticoides y agentes inmunosupresores, como la ciclofosfamida.

Poliartritis idiopática

La mayoría de los casos de poliartritis canina no encajan en ninguna de las categorías descritas previamente. Aunque no son erosivas y poseen las características de hipersensibilidad de tipo III, su etiología precisa es desconocida (tabla 33-1).

Un ejemplo de poliartritis de tipo 1 es el síndrome de poliartritis juvenil que se observa en perros de la raza Akita entre las 9 semanas y los 8 meses de edad. Estos perros presentan fiebre alta cíclica que tarda de 24 a 48 horas en resolverse, así como signos de dolor articular intenso, incapacitante, con inflamación de tejidos blandos. La radiología revela hepatoesplenomegalia y linfadenopatía, y algunos animales muestran signos de meningitis o meningoencefalitis. Sus eritrocitos pueden ser positivos para antiglobulinas. El líquido sinovial no da muestras de infección, aunque se observa gran cantidad de neutrófilos. Los perros suelen ser negativos en cuanto a RF y ANA. El análisis del pedigrí sugiere que la susceptibilidad al proceso presenta un gran componente hereditario. Algunos perros responden bien al tratamiento con corticoides, y en los casos difíciles también puede ser necesario administrar azatioprina.

La enfermedad de tipo 2 es una artritis reactiva asociada a infecciones del tracto respiratorio o urinario, de los dientes o a celulitis. La enfermedad de tipo 3 concurre con la presencia de gastroenteritis, diarrea o colitis ulcerosa, pero no está claro si este tipo de enfermedad es verdaderamente diferente de la enfermedad de tipo 2. La enfermedad de tipo 4 se asocia a la presencia de tumores, incluidos seminomas y carcinomas de varios tipos.

La poliartritis idiopática tiende a ser más prevalente en perros machos, y alrededor de la mitad de los casos corresponde a perros jóvenes entre 1 y 3,5 años de edad.

La mayoría de los animales muestra signos sistémicos, como fiebre, anorexia y letargo. Los animales cojean y hay antecedentes de rigidez tras el descanso. Las articulaciones afectadas más frecuentemente son las de la baba, el codo y el carpo. El inicio de la cojera es repentino en casi todos los casos, y se relaciona con atrofia muscular obvia. No hay erosión articular relevante, aunque son frecuentes la inflamación de los tejidos blandos periarticulares y los derrames sinoviales. Algunos casos pueden presentar alteraciones periólicas proliferativas. Todos los animales son negativos para RF y ANA. El líquido articular es estéril, pero las biopsias sinoviales muestran hipertrofia con infiltrado de neutrófilos y/o células mononucleares, y en la mayoría de los casos se observan depósitos de fibrina, así como fibrosis, y depósitos de IgM, IgG y componentes del sistema del complemento, y algunos contienen células plasmáticas productoras de IgA. Algunos perros afectados han mostrado evidencia de glomerulonefritis. Los animales responden bien a los corticoides. El pronóstico de la poliartropatía idiopática es generalmente mejor que en otras formas de artritis inmunomediada.

Poliartritis felina

La poliartritis progresiva crónica de los gatos machos se caracteriza por poliartritis con osteopenia o con formación periólica de hueso nuevo, erosiones periarticulares y colapso o erosiones subcondrales, inestabilidad articular y deformación muy similar a la de la artritis reumatoide. Los gatos afectados suelen estar infectados con el virus felino formador de sincitios (FSV) o con el de la leucemia felina (FeLV), o con ambos. La incidencia de FSV en estos gatos es de 2 a 4 veces más elevada que en los gatos sanos, y la de FeLV de 6 a 10 veces superior a los sanos. Se incluye en este libro porque hay indicios de que tenga un origen inmunológico, debido a la presencia de infiltrado masivo de linfocitos y de células plasmáticas en las articulaciones afectadas y aparición de glomerulonefritis, posiblemente originada por el depósito de inmunocomplejos. Sin embargo, los gatos afectados son negativos a RF y a ANA, y sus niveles de inmunoglobulinas tienden a ser similares a los normales. Los corticoides ayudan a reducir la gravedad de los signos clínicos, y una combinación de fármacos que incluya corticoides y azatioprina o ciclofosfamida puede conseguir la remisión temporal del proceso.

Rotura del ligamento cruzado

En los perros pueden darse anomalías inmunológicas asociadas con la rotura espontánea del ligamento anterior cruzado. Por ejemplo, la sinovia de los perros afectados contiene linfocitos B y células plasmáticas positivas a IgG, así como numerosas células dendríticas positivas a las moléculas de clase II del CMH y a CD1c. Tras la rotura del ligamento cruzado (secundario a osteoartritis) se detectan en el líquido sinovial autoanticuerpos frente al colágeno tanto de tipo I como de tipo II,

principalmente formando inmunocomplejos. Posiblemente carezcan de importancia y representen una respuesta secundaria al daño local.

DERMATOMIOSITIS

En los perros de las razas Collie y Pastor de Shetland se ha descrito una enfermedad familiar que recuerda a la dermatomiositis de los seres humanos. La enfermedad se hereda como un proceso autosómico dominante que implica un locus en el cromosoma 35, aunque la expresión es altamente variable. Los perros desarrollan dermatitis con miositis menos obvia. Los cachorros parecen normales al nacer, pero empiezan a mostrar lesiones cutáneas entre las 7 y las 11 semanas de edad, y la miositis se presenta entre las 12 y las 23 semanas. En otros estudios, la dermatitis se desarrolló entre los 3 y los 6 meses de edad, y la miositis se detectó tras haber diagnosticado la primera. La dermatitis se presenta al principio en la cara, para posteriormente extenderse a las extremidades y al tronco, especialmente sobre las protuberancias óseas. Estas lesiones tempranas son eritematosas y con el tiempo dan paso a la formación de vesículas y pústulas. Una vez que se rompen, las vesículas se ulceran y encostran. Las lesiones se pueden observar en el puente de la nariz y alrededor de los ojos, y muestran alopecia y cambios de pigmentación. Puede haber linfadenomegalia de los nódulos que drenan las áreas afectadas. El curso clínico y la gravedad son variables, pero las lesiones suelen resolverse al año de edad.

La enfermedad dérmica se sigue de la enfermedad muscular, pero no hay correlación entre la gravedad de los dos cuadros. El signo más común de miositis es la atrofia de los músculos masetero y temporal. Algunos cachorros gravemente afectados pueden tener dificultad para alimentarse como consecuencia de la miositis, y muestran retraso de crecimiento. Si se afectan los músculos esofágicos puede desarrollarse megaesófago y producirse neumonía secundaria por aspiración. En estos perros también puede observarse hiperplasia linfoide generalizada. Muchos perros pueden superar la enfermedad, quedando como secuelas una hiperpigmentación moderada, algo de hipopigmentación y alopecia, y cierta atrofia de los músculos empleados en la masticación. Otros perros desarrollan una enfermedad progresiva con dermatitis y miositis graves. Los perros con enfermedad progresiva también pueden presentar signos de inmunosupresión, especialmente pioderma y septicemia, así como demodicosis. La necropsia revela miositis en el esófago y arteritis en la piel, músculos y vejiga urinaria.

El inicio y progreso de la enfermedad correlacionan con el incremento de inmunocomplejos circulantes y de IgG sérica, pero no están claros los motivos por los que se desencadena. Los inmunocomplejos circulantes y los niveles de IgG retornan a la normalidad a medida que se resuelve el proceso, lo que sugiere que hay una asociación causal. El examen histológico revela dermatitis inflamatoria no específica. La biopsia de los músculos, es-

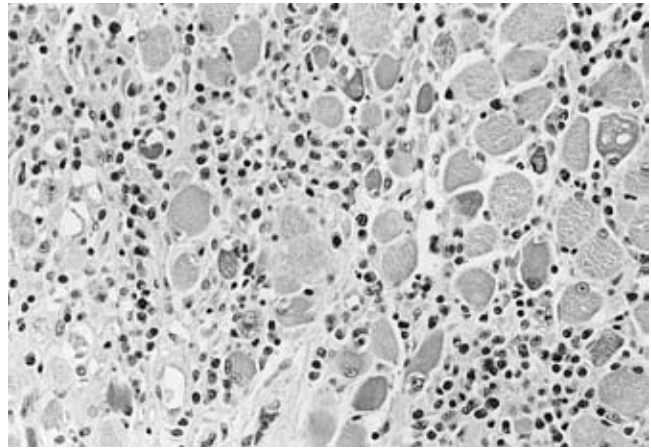


FIGURA 33-10 ■ Sección del esófago de un perro con dermatomiositis. Obsérvense las miofibrillas fragmentadas, así como el infiltrado con linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (Tinción de H-E $\times 200$). (De Hargis AM, Prieur DJ, Haupt KH, y cols.: *Am J Pathol* 123:480-496, 1986.)

pecialmente del músculo temporal, muestra acumulación multifocal de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, así como algunos neutrófilos y eosinófilos. Las miofibrillas están atrofiadas y pueden presentar fragmentación y vacuolización (fig. 33-10). El tratamiento sintomático y con corticoides puede ser beneficioso en los casos graves.

VASCULITIS INMUNE

En los animales domésticos se han descrito varias formas de vasculitis inmunomediada, pero no está claro si están relacionadas, por lo que han recibido distintos nombres, incluidos poliarteritis juvenil canina, poliarteritis nudosa y vasculitis leucocitoclástica.

La poliarteritis juvenil canina afecta principalmente a perros de raza Beagle de menos de 2 años de edad. Los animales muestran episodios de anorexia, fiebre persistente de más de 40 °C y postura encorvada, con la cabeza baja y marcha rígida, lo que sugiere dolor cervical intenso. Los signos clínicos pueden ser cíclicos, con remisiones y recaídas. Los animales presentan neutrofilia y proteínas de fase aguda elevadas, así como niveles séricos elevados de IgM y de IgA, pero los de IgG se mantienen normales. La proporción de linfocitos B en la sangre está incrementada, pero la de linfocitos T está disminuida, así como su respuesta a los mitógenos.

En la necropsia se aprecian pocas lesiones macroscópicas, aunque puede haber cierta hemorragia de los nódulos linfáticos. A nivel histológico se observa vasculitis sistémica y perivasculitis. En la enfermedad aguda hay vasculitis necrosante con necrosis fibrinoide e infiltrado masivo con células inflamatorias, afectando a las arterias pequeñas y de tamaño medio del corazón, mediastino y médula espinal cervical (fig. 33-11). Se depositan inmunoglobulinas en las paredes de las arterias pequeñas y medianas. Durante las remisiones clínicas, las lesio-

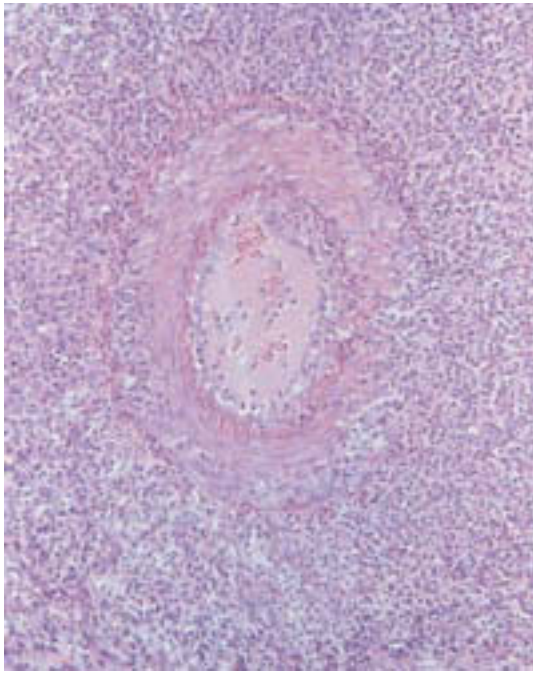


FIGURA 33-11 ■ Arteria coronaria extramural de un perro de raza Beagle con poliarteritis juvenil. Esta arteria muscular de tamaño media se caracteriza por necrosis de la túnica media, rotura de la membrana elástica y extensas acumulaciones perivasculares graves de neutrófilos, linfocitos y macrófagos. (Tinción de H-E). (De Snyder PW, Kazacos EA, Scott-Moncrieff JC, y cols.: *Vet Pathol* 32:337-345, 1995.)

nes vasculares incluyen fibrosis de las capas íntima y media, así como perivasculitis leve, secuela de la vasculitis aguda previa. Los perros con afección crónica pueden desarrollar amiloidosis generalizada. En muchos aspectos, la enfermedad recuerda a la enfermedad de Kawasaki de los niños, la causa principal de cardiopatía adquirida en los Estados Unidos.

La poliarteritis nudosa se observa en seres humanos, cerdos, perros y gatos. Se caracteriza por una necrosis focal generalizada de las arterias musculares de pequeño y mediano calibre. Se observan lesiones en muchos órganos, principalmente en los riñones. Los vasos de la piel se afectan muy raramente.

Ocasionalmente las lesiones vasculares focales, caracterizadas por infiltrado de neutrófilos, pueden desarrollarse en los capilares de todo el organismo, pero especialmente en la piel. Los perros afectados presentan úlceras mucocutáneas, vesículas, edema, poliartropatía, miopatía, anorexia, fiebre intermitente y letargo. Aunque se denomina vasculitis por hipersensibilidad, en solo una pequeña proporción de los casos se localiza un antígeno no propio, por lo que más bien esta enfermedad debe ser denominada vasculitis leucocitoclástica. La causa o causas de la poliarteritis nudosa y de la vasculitis por hipersensibilidad son desconocidas. El estudio histológico de ambos procesos sugiere que son una forma de reacción de hipersensibilidad de tipo III, posiblemente debida a la presencia de un agente infeccioso. El tratamiento inmunosupresor con corticoides de la vas-

culitis por hipersensibilidad canina, junto con ciclofosfamida, ha proporcionado resultados prometedores. La poliarteritis nodosa se suele detectar como un hallazgo esporádico en la necropsia, aunque pueden observarse defectos oculares cuando hay implicación de las arterias del ojo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bell SC, Carter SD, Bennett D: Canine distemper viral antigens and antibodies in dogs with rheumatoid arthritis, *Res Vet Sci* 50:64-68, 1991.
- Beutler B: Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signaling, *Nature* 430:257-263, 2004.
- Bryden SL, White SD, Dunston SM, et al: Clinical, histopathological and immunological characteristics of exfoliative cutaneous lupus erythematosus in 25 German short-haired pointers, *Vet Dermatol* 16:239-252, 2005.
- Coughlan AR, Robertson DHL, Bennett D, et al: Matrix metalloproteinases 2 and 9 in canine rheumatoid arthritis, *Vet Rec* 143:219-223, 1998.
- Dougherty SA, Center SA, Shaw EE, Erb HA: Juvenile-onset polyarthritis syndrome in Akitas, *J Am Vet Med Assoc* 198:849-856, 1991.
- Feldmann M: Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis, *Nat Rev Immunol* 2:364-371, 2002.
- Felsburg PJ, HogenEsch H, Somberg RL, et al: Immunologic abnormalities in canine juvenile polyarteritis syndrome: a naturally occurring animal model of Kawasaki disease, *Clin Immunol Immunopathol* 65:110-118, 1992.
- Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, et al: Autoinflammatory syndromes, *Clin Exp Rheumatol* 24(Suppl 40):S79-85, 2006.
- Geor RJ, Clark EG, Haines DM, Napier PG: Systemic lupus erythematosus in a filly, *J Am Vet Med Assoc* 197:1489-1492, 1990.
- Graninger W, Smolen J: Treatment of rheumatoid arthritis by TNF-blocking agents, *Int Arch Allergy Appl Immunol* 127:10-14, 2002.
- Halliwell REW, Werner LL, Baum DE, et al: Incidence and characterization of canine rheumatoid factor, *Vet Immunol Immunopathol* 21:161-175, 1989.
- Harris ED: Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy, *N Engl J Med* 322:1277-1289, 1990.
- Herrmann M, Voll RE, Kalden JR: Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus, *Immunol Today* 21:424-426, 2000.
- Jackson HA: Eleven cases of vesicular cutaneous lupus erythematosus in Shetland sheepdogs and rough collies: clinical management and prognosis, *Vet Dermatol*, 15:37-41, 2004.
- Kaswan RL, Salisbury MA: Canine keratoconjunctivitis sicca: etiology, clinical signs, diagnosis and treatment. Part II. Diagnosis and treatment with cyclosporine, *J Vet Allerg Clin Immunol* 2:8-12, 1993.
- Lipsky PE: Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity, *Nat Immunol* 2:764-766, 2001.
- Marshall E: Lupus: mysterious disease holds its secrets tight, *Science* 296:689-691, 2002.
- May C, Hughes DE, Carter SD, Bennett D: Lymphocyte populations in the synovial membranes in dogs with rheumatoid arthritis, *Vet Immunol Immunopathol* 31:289-300, 1992.
- Monestier M, Novick KE, Karam ET, et al: Autoantibodies to histone, DNA, and nucleosome antigens in canine systemic lupus erythematosus, *Clin Exp Immunol* 99:37-41, 1995.

- Olivry T, Savary KCM, Murphy KM, et al: Bullous systemic lupus erythematosus (type I) in a dog, *Vet Rec* 145:165-169, 1999.
- Osborne AC, Carter SD, May SA, Bennett D: Anti-collagen antibodies and immune complexes in equine joint diseases, *Vet Immunol Immunopathol* 45:19-30, 1995.
- Pusterla N, Pratt SM, Magdesian KG, Carlson GP: Idiopathic immune-mediated polysynovitis in three horses, *Vet Rec* 159:13-15, 2006.
- Smith BE, Tompkins MB, Breitschwerdt EB: Antinuclear antibodies can be detected in dog sera reactive to *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffi*, *Ehrlichia canis* or *Leishmania infantum* antigens, *J Vet Intern Med* 18:47-51, 2004.
- Teichner M, Krumbacher K, Doxiadis I, et al: Systemic lupus erythematosus in dogs: association to the major histocompatibility complex class I antigen DLA-A7, *Clin Immunol Immunopathol* 55:255-262, 1990.
- van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TWJ, Toes REM: The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis, *J Immunol* 175: 5575-5580, 2005.
- Vinuesa CG, Goodnow CC: DNA drives autoimmunity, *Nature* 416:595-598, 2002.
- Vyse TJ, Kotzin BL: Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus, *Annu Rev Immunol* 16:261-292, 1998.
- Wang JY, Roehrl MH: Glycosaminoglycans are a potential cause of rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:14362-14367, 2002.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

DEFECTOS HEREDITARIOS DE LA INMUNIDAD INNATA, 449

- Síndrome de Chédiak-Higashi, 449
- Anomalía de Pelger-Huët, 449
- Deficiencia de adhesión leucocitaria canina, 450
- Deficiencia de adhesión leucocitaria bovina, 451
- Neutropenia cíclica canina, 451
- Otros ejemplos de función defectuosa de los neutrófilos, 452

DEFECTOS HEREDITARIOS DEL SISTEMA INMUNE ADQUIRIDO, 452

INMUNODEFICIENCIAS EN CABALLOS, 453

- Inmunodeficiencia combinada grave, 453
- Base molecular del SCID equino, 454*
- Deficiencias en inmunoglobulinas, 454
- Inmunodeficiencia variable común, 456
- Síndrome de inmunodeficiencia del poni de Fell, 456
- Incidencia de las inmunodeficiencias, 457

INMUNODEFICIENCIAS EN BÓVIDOS, 457

- Inmunodeficiencia combinada grave, 457

Deficiencia selectiva de IgG2, 457

Paraqueratosis hereditaria, 457

Otras inmunodeficiencias, 457

INMUNODEFICIENCIAS EN PERROS, 457

- Inmunodeficiencias combinadas, 457
- Deficiencias de inmunoglobulinas, 458
- Deficiencias de linfocitos T, 460
- Inmunodeficiencias no caracterizadas, 460

INMUNODEFICIENCIAS EN GATOS, 461

Hipotricosis con aplasia tímica, 461

INMUNODEFICIENCIAS EN RATONES, 461

- Ratones desnudos, 461
- Inmunodeficiencia combinada grave en ratones, 461
- Ratones apollillados, 461
- Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X, 462

INMUNODEFICIENCIAS EN LOS SERES HUMANOS, 462

- Deficiencias de linfocitos T, 462
- Deficiencias de linfocitos B, 462

INMUNODEFICIENCIAS EN POLLOS, 462

PUNTOS CLAVE

- Como resultado de mutaciones genéticas se pueden desarrollar alteraciones del sistema inmune, por las que los animales pueden nacer con inmunodeficiencias.
- En los animales domésticos se han identificado muchos defectos diferentes, especialmente en las razas endogámicas, en las que se ha reducido su heterocigosis.
- Los defectos de la inmunidad innata incluyen deficiencias en la fagocitosis y en la destrucción intracelular, lo que origina una mayor susceptibilidad a las enfermedades bacterianas.
- Los defectos en la función de los linfocitos T generalmente predisponen al animal a padecer infecciones víricas devastadoras.
- Los defectos en las funciones de los linfocitos B predisponen a los animales a enfermedades bacterianas incontenibles.
- Las inmunodeficiencias combinadas son las más graves, ya que los animales afectados carecen de defensas frente a todo tipo de agentes infecciosos.

Cualquier defecto en los sistemas inmunes, tanto innato o adquirido, suele evidenciarse cuando los animales afectados muestran una mayor susceptibilidad a los agentes infecciosos o parasitarios. Estas enfermedades pueden ser debidas a organismos patógenos o, si el defecto es muy grave, a infecciones oportunistas por organismos que generalmente no producen enfermedad. Las deficiencias en los sistemas inmunes pueden ser debidas a defectos hereditarios (inmunodeficiencias primarias) o ser el resultado directo de alguna otra causa (inmunodeficiencias secundarias o adquiridas). Este capítulo describe algunas de las inmunodeficiencias primarias descritas en los animales domésticos.

Una característica de las inmunodeficiencias primarias en los animales domésticos es la susceptibilidad ligada a la raza. Algunos ejemplos que ilustran esta observación incluyen el mayor riesgo a la enteritis por parvovirus canino en los perros de las razas Dóberman Pinscher y Rottweiler. Los Pastores Alemanes pueden presentar susceptibilidad mayor frente al moquillo canino, mientras

que en los Perros Pelones Mexicanos (*xoloitzcuintle*) las respuestas inmunes mediadas por células pueden ser defectuosas. También hay que resaltar que la composición de muchas razas varía a lo largo de la geografía y que los problemas de una raza concreta en un país pueden no ser los mismos que ocurren en otros países.

DEFECTOS HEREDITARIOS DE LA INMUNIDAD INNATA

Las deficiencias hereditarias de la inmunidad innata incluyen los fallos en alguna de las diferentes etapas de la fagocitosis, así como deficiencias en el sistema del complemento descritas previamente (v. cap. 5). Los defectos en la fagocitosis están ampliamente descritos en los animales domésticos.

Síndrome de Chédiak-Higashi

El síndrome de Chédiak-Higashi es una enfermedad hereditaria que puede afectar al visón aleutiano, a los gatos persas azules, a los tigres blancos, a los bóvidos de las razas Hereford, Negro Japonés y Brangus, a los ratones beis (*bg/bg*), a las orcas y a los seres humanos. Es una enfermedad autosómica recesiva que surge por una mutación en un gen (*LYST*) que codifica una proteína que controla la fusión de la membrana lisosomal. En los bóvidos afectados por el síndrome de Chédiak-Higashi la mutación del gen *LYST*, localizado en el cromosoma 28 bovino, que implica A:T → G:C, provoca la sustitución de histidina por arginina. El defecto produce lisosomas secretores anormalmente grandes en los neutrófilos, monocitos, eosinófilos y células pigmentadas (fig. 34-1). Los gránulos dilatados de los neutrófilos surgen por la fusión de gránulos primarios y secundarios. Los gránulos de los leucocitos de los animales afectados son más frágiles que los de los animales sanos, por lo que se rompen espontáneamente y liberan su contenido, produciendo daño tisular, como cataratas en el ojo. Así mismo, estos leucocitos tienen respuestas quimiotácticas defectuosas, movilidad y eliminación intracelular reducidas y, en el caso de los linfocitos T citotóxicos, son incapaces de excretar sus lisosomas ricos en granzimas.

A nivel clínico el síndrome se asocia con diversas anomalías. Dado que los gránulos de melarina (melanosomas) están relacionados con los lisosomas, también se fusionan, lo que provoca la dilución o decoloración del color de la capa (en ocasiones solo se aprecia en los recién nacidos), y que el iris adquiera un matiz claro (seudoalbinismo). Se acompaña de anomalías oculares, incluidas fotofobia y posiblemente cataratas, susceptibilidad incrementada a las infecciones y tendencia a sangrar. El reflejo del fondo del ojo es de color rojo, en vez del amarillo-verdoso normal.

Debido a las alteraciones de los neutrófilos, los animales afectados pueden ser más susceptibles a las infecciones respiratorias y a septicemia neonatal. Algunas razas de bóvidos, como la Hereford, tienden a ser más

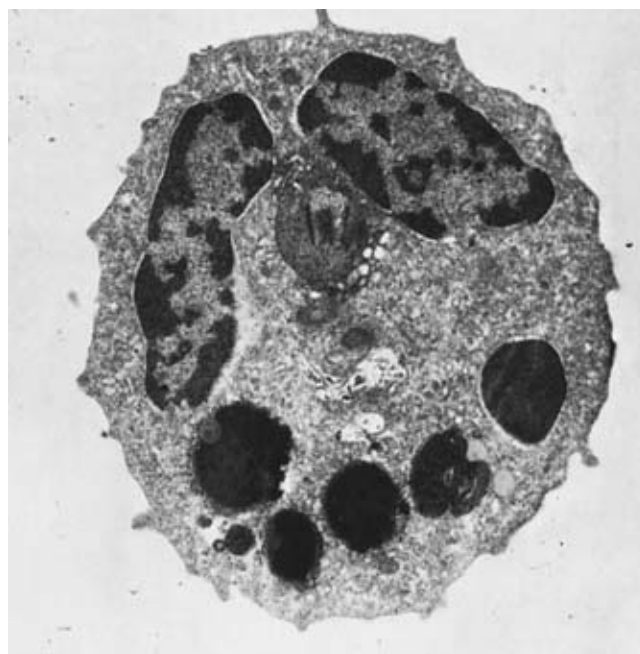


FIGURA 34-1 ■ Neutrófilo procedente de un ternero con síndrome de Chédiak-Higashi, mostrando los gránulos citoplasmáticos agrandados. (Por cortesía del Dr. H.W. Leopold.)

susceptibles a la infección que otras, como la Negro Japonés. El gen del síndrome de Chédiak-Higashi también afecta al desarrollo de la función de las células asesinas naturales (NK) y de los linfocitos T citotóxicos, por lo que los animales afectados pueden mostrar mayor susceptibilidad a los tumores y a los virus, como el de la enfermedad aleutiana del visón.

Los animales aquejados por el síndrome de Chédiak-Higashi también poseen plaquetas que contienen lisosomas agrandados y presentan anomalías funcionales, por lo que tienden a sangrar de forma anormal tras la cirugía y desarrollan hematomas en las zonas de inoculación. Por el mismo motivo, una causa común de muerte es la hemorragia aguda.

El síndrome de Chédiak-Higashi puede diagnosticarse mediante el estudio de un frotis sanguíneo para determinar la presencia de gránulos de tamaño muy superior al normal en los leucocitos, o bien comprobando la presencia de melanosomas agrandados en el pelo. El tratamiento es sintomático.

Anomalia de Pelger-Huët

La anomalía de Pelger-Huët es un proceso hereditario caracterizado por el fracaso de los núcleos de los granulocitos al segmentarse en lóbulos, por lo que permanecen con forma redondeada. Por este motivo, los neutrófilos parecen a primera vista muy inmaduros (desviación a la izquierda). La anomalía se suele detectar cuando el animal presenta una desviación a la izquierda persistente, que no se corresponde con su buena salud. Aunque los neutrófilos de los animales aquejados por Pelger-Huët recuerdan mucho a las formas en banda, su cromatina

nuclear está condensada, lo que refleja su madurez. El proceso en los seres humanos es debido a una mutación en el gen que codifica la lámina B, un receptor nuclear de membrana que interactúa con la cromatina para determinar la forma del núcleo. La anomalía de Pelger-Huët se ha descrito en los seres humanos, en los gatos domésticos de pelo corto y en varias razas de perros, como Cocker Spaniel, Basenji, Boston Terrier, Foxhound y Coonhound. En los Foxhound y en los Pastores Australianos la enfermedad se hereda con carácter autosómico dominante.

La anomalía de Pelger-Huët tiene un efecto mínimo sobre la salud de los animales. No obstante, de las hembras afectadas se destetan menos cachorros que de las sanas. Así mismo, los neutrófilos de Pelger-Huët tienen menor capacidad de migrar fuera de los vasos sanguíneos in vivo, lo que podría ser debido al carácter inflexible de los núcleos. Las respuestas de los linfocitos B también pueden estar menoscabadas en estos perros, ya que los linfocitos B caninos normales expuestos al suero de perros afectados presentan respuestas disminuidas a los antígenos.

Deficiencia de adhesión leucocitaria canina

Para que los neutrófilos abandonen los vasos sanguíneos inflamados deben primero adherirse a las células endoteliales, lo que consiguen hacer gracias a las integrinas de su superficie. En ausencia de estas integrinas, los neutrófilos no se unen a las células endoteliales y son incapaces de migrar hacia los tejidos (fig. 34-2). En estos casos, las bacterias en los tejidos pueden crecer libremente en ausencia del control impuesto por los neutrófilos. La deficiencia de adhesión leucocitaria canina (*canine leukocyte adhesion deficiency*, CLAD) se produce por un defecto en la integrina CD11b/CD18 (Mac-1), por la que los neutrófilos no pueden responder a las sustancias quimiotácticas, ni unirse a partículas recubiertas de complemento (Mac-1

es un receptor para el complemento), ni unirse a células endoteliales. Los perros afectados padecen infecciones recurrentes, a pesar de que poseen elevado número de neutrófilos en su sangre.

CLAD se ha descrito en perros de la raza Setter Irlandés Rojo, así como en la de Setter Rojo y Blanco emparentadas, en las que es una enfermedad autosómica recesiva. Los animales afectados mueren jóvenes, como resultado de infecciones bacterianas recurrentes (osteomielitis, onfaloflebitis, gingivitis), linfadenopatía, formación alterada de pus, cicatrización retardada, pérdida de peso y fiebre. Los animales presentan leucocitosis evidente ($>200.000/\mu\text{l}$), fundamentalmente debida a neutrofilia y a eosinofilia. Aunque estos granulocitos presentan un aspecto normal, las pruebas funcionales revelan defectos en las actividades que dependen de la adherencia, incluida la adhesión alterada a las superficies de cristal o de plástico, o a las fibras de lana de nailon. Tampoco pueden ingerir partículas opsonizadas por C3b. A diferencia de los granulocitos caninos normales, los granulocitos de los perros con CLAD no se agregan tras la activación con acetato de forbol miristato (PMA) y la migración en respuesta a los estímulos quimiotácticos es débil, y en ellos no se pueden detectar ni CD11b ni CD18 mediante inmunofluorescencia.

El proceso surge por una mutación puntual en la posición 107 de la cadena β del gen que codifica CD18, que produce la sustitución de un residuo de cisteína muy conservado (Cys36) por una serina, por lo que se rompe un puente disulfuro en CD18, alterando su estructura y función. CD11b (la cadena α) no se expresa, porque debe haberse asociado a la cadena β antes de que el dímero se exprese en la superficie celular. Se ha desarrollado una prueba diagnóstica para la mutación CLAD, por la que el ADN genómico se amplifica por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando oligonucleótidos para la región mutada. La presencia de la mutación se confirma secuenciando los productos de esta reacción. La enfermedad se puede tratar mediante injertos de médula ósea de animales compatibles sanos.

El síndrome de granulocitopatía canina era una enfermedad autosómica recesiva descrita en perros Setter Irlandés. Algunos investigadores han sugerido que la enfermedad es idéntica a CLAD, pero debido a que fue descrita antes de que se descubrieran las integrinas no se puede confirmar. Estos animales tenían lesiones dérmicas supurativas, gingivitis, osteomielitis, pododermatitis y linfadenopatía. Los perros afectados tenían leucocitosis evidente y la morfología de sus neutrófilos era normal, a pesar de que había una desviación a la izquierda persistente. Los animales afectados estaban hipergammaglobulinémicos y anémicos, como resultado de infecciones persistentes. Sus nódulos linfáticos presentaban linfadenitis difusa, supurativa y no granulomatosa, que no concuerda con el diagnóstico de CLAD. El estudio de los neutrófilos de estos perros mostraba que el estallido respiratorio estaba deprimido, lo que se reflejaba en una menor oxidación de la glucosa. No obstante, eran más eficaces que las células normales en reducir el nitroazul de tetrazolio, lo que implicaba que producían mayores cantidades de O_2^- que los

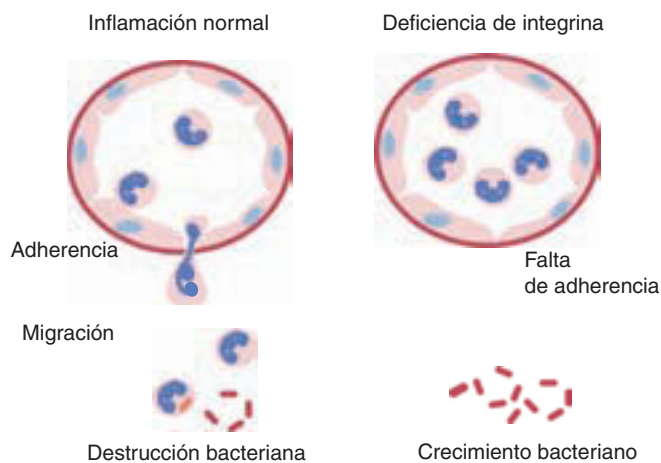


FIGURA 34-2 ■ Las integrinas son necesarias para que los neutrófilos se adhieran firmemente a las paredes de los vasos sanguíneos. Esto les permite migrar a los sitios de invasión bacteriana. En ausencia de las integrinas no ocurre la migración de los neutrófilos, y como resultado, las bacterias invasoras pueden crecer en los tejidos sin ser molestadas.

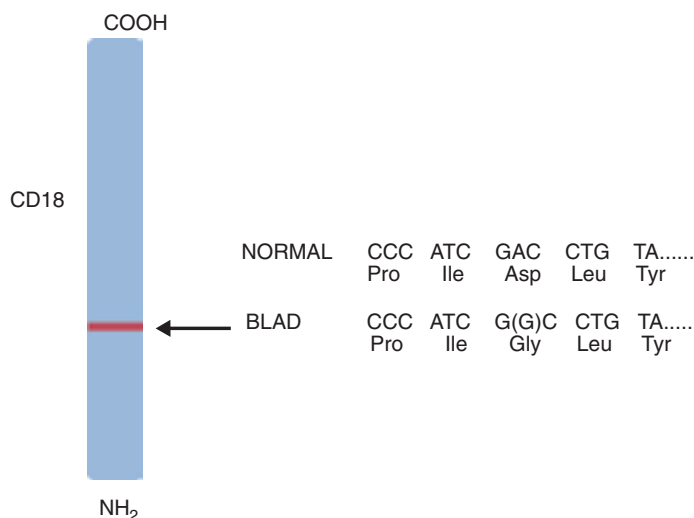


FIGURA 34-3 ■ Mutación que produce la deficiencia de adhesión leucocitaria bovina (BLAD). La mutación implica la sustitución de una citosina por una guanina en el gen que codifica CD18, por lo que el ácido aspártico se sustituye por una glicina. La mutación tiene lugar en una región altamente conservada de la molécula CD18 y evita la formación de una molécula con actividad biológica.

neutrófilos normales, o posiblemente que no lo eliminaban eficazmente. A pesar de esto, estas células eran incapaces de destruir *Escherichia coli* o *Staphylococcus aureus* opsonizados, sugiriendo que tenían un defecto en la eliminación más que en la adherencia.

Deficiencia de adhesión leucocitaria bovina

Las terneras Holstein también pueden padecer una deficiencia en la integrina, denominada «deficiencia de adhesión leucocitaria bovina» (BLAD). Se trata de un defecto autosómico recesivo caracterizado a nivel clínico por infecciones bacterianas recurrentes, anorexia, ulceración oral, gingivitis, periodontitis, neumonía crónica, retraso en el crecimiento, cicatrización lenta, linfadenopatía periférica y neutrofilia persistente extrema. Los terneros afectados suelen morir entre los dos y los siete meses de edad, y los supervivientes muestran retraso del crecimiento, pueden desarrollar amiloidosis, y tienen elevados números de neutrófilos intravasculares, pero muy pocos a nivel extravascular, incluso en presencia de bacterias invasoras.

Esta enfermedad surge de una mutación puntual en el gen que codifica CD18 (fig. 34-3), por la que un ácido aspártico se sustituye por una glicina, lo que impide que se genere un CD18 funcional. En ausencia de esta cadena no se forman las moléculas completas de integrina y los neutrófilos son incapaces de adherirse firmemente a las células endoteliales vasculares y no pueden emigrar fuera de los vasos sanguíneos. Los portadores sanos tienen una única copia del gen mutado y, por tanto, niveles anormalmente bajos de CD18 (fig. 34-4). La presencia del gen alterado se puede demostrar mediante una prueba basada en una PCR de ADN. Mediante este método se ha

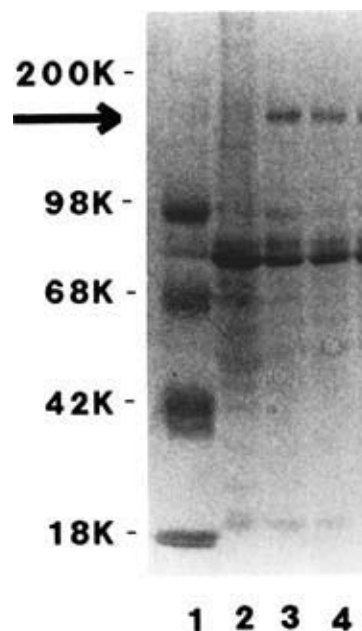


FIGURA 34-4 ■ Imagen de Western blot de Mac-1 bovino. Se han examinado extractos de neutrófilos de un ternero con deficiencia de adhesión leucocitaria bovina (BLAD) (calle 2) o de terneros clínicamente sanos (calles 3 y 4). Los extractos se han separado por electroforesis y se han transferido a un papel de nitrocelulosa. Las bandas están teñidas para mostrar la presencia de glucoproteínas. Obsérvese que CD18 (flecha) está ausente en el lisado de los neutrófilos del ternero con BLAD. La calle 1 muestra el patrón de peso molecular (kDa). (De Kehrl ME Jr, Schmalstieg FC, Anderson DC, y cols.: *Am J Vet Res* 51:1826-1836, 1990.)

demostrado que un toro, *Osbornedale Ivanhoe*, con miles de hijos e hijas registrados, era portador de este gen. Como resultado, el gen defectivo estaba muy difundido y era muy común entre el ganado Holstein en los Estados Unidos (14% de los toros, 5,8% de las vacas). Afortunadamente, hoy en día los animales portadores pueden ser detectados fácilmente y eliminados de los programas de reproducción.

Debido a que las integrinas CD18 también son utilizadas por los linfocitos T que se desplazan a los lugares de invasión antigénica, los terneros BLAD muestran respuestas de hipersensibilidad de tipo IV a las pruebas intradérmicas retrasadas o débiles. Sus neutrófilos responden menos a los estímulos quimiotácticos, producen menos superóxidos y desarrollan menor actividad mieloperoxidasa. En la membrana de estos neutrófilos la expresión de receptores Fc está incrementada, pero la unión y la expresión de C3b y de inmunoglobulina M (IgM) están disminuidas, lo que implica una alteración en la función de los receptores. Esto se refleja en que la endocitosis y la eliminación de *S. aureus* están muy reducidas.

Neutropenia cíclica canina

La neutropenia cíclica canina (síndrome del Collie gris) es una enfermedad autosómica recesiva de los perros de la raza Border Collie. Los perros afectados presentan menor pigmentación de la piel, lesiones oculares y fluctuaciones cíclicas regulares de los recuentos de leucocitos. Su pela-

je es de color gris plateado característico. La pérdida de neutrófilos tiene lugar cada 11 o 12 días y suele durar unos 3 días, seguida de recuentos de neutrófilos normales o elevados durante unos 7 días. La neutropenia grave imposibilita la función beneficiosa de la inflamación e incrementa la susceptibilidad a las infecciones bacterianas y fúngicas. Los neutrófilos también presentan actividad mieloperoxidasa reducida, de forma que la enfermedad no es simplemente una deficiencia de neutrófilos. No está clara la patogenia del proceso, pero posiblemente sea resultado de las fluctuaciones en los recuentos de células madre mieloides por anomalías en la producción de factores del crecimiento. También se han descrito algunos cambios ultraestructurales en los precursores de los neutrófilos. El proceso cursa con enfermedad entérica grave, infecciones respiratorias, bucales (gingivitis), artralgia y linfadenitis, y los animales rara vez sobreviven más allá de los tres años. Debido a que los recuentos de plaquetas también varían cíclicamente, los perros afectados pueden presentar problemas de sangrado, incluidas hemorragias gingivales y epistaxis. Los niveles de inmunoglobulinas están elevados, como resultado del estímulo antigénico recurrente, pero los niveles en los componentes del complemento se modifican según ciclos, simultáneamente con la neutropenia. La enfermedad comienza a expresarse cuando la inmunidad materna desaparece, y los cachorros afectados son débiles, crecen poco, tienen heridas que no se curan y presentan elevada mortalidad. Si se les mantiene vivos gracias a una terapia antibiótica agresiva, la inflamación crónica puede conducir a amiloidosis.

El tratamiento implica el uso repetido de antibióticos para controlar las infecciones recurrentes. Si se administra endotoxina repetidamente se puede estimular la médula ósea y estabilizar los recuentos de neutrófilos, reticulocitos y plaquetas. El carbonato de litio tiene un efecto similar. Por desgracia, tanto la endotoxina como el carbonato de litio son tóxicos, y hay recaídas cuando el tratamiento se suspende.

Otros ejemplos de función defectuosa de los neutrófilos

En los perros de la raza Dóberman se ha descrito un defecto hereditario de la actividad bactericida de los neutrófilos. Los perros presentaban bronconeumonía y rinitis crónica que se desarrollaban al poco de nacer y persistían a pesar de la terapia antimicrobiana. Aunque la quimiotaxis y la fagocitosis de los neutrófilos eran aparentemente normales, eran incapaces de eliminar *S. aureus*. Dado que estas células mostraron menor capacidad para reducir el nitroazul de tetrazolio y para producir superóxido, se ha sugerido que tenían un defecto en la ruta del estallido respiratorio.

Se ha descrito un síndrome de inmunodeficiencia en perros Weimaraner jóvenes con una amplia gama de signos clínicos, incluidos fiebre recurrente, diarrea, neumonía, pioderma, osteomielitis y estomatitis. Tienen la función neutrofilica defectuosa, como lo demuestra que la

respuesta al forbol éster medida por quimioluminiscencia esté deprimida, implicando un defecto en el mecanismo del estallido respiratorio. Sus niveles de IgG pueden ser significativamente más bajos que los normales, y los de IgM y de IgA algo más bajos; todos los demás parámetros inmunológicos de estos animales están en los rangos normales. En muchos casos las respuestas inflamatorias pueden desarrollarse a la semana de recibir una vacuna (v. cap. 21).

En un perro de la raza Rottweiler de 3 años de edad se ha descrito una neutropenia persistente atribuible a una deficiencia del factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF). El animal tenía fiebre debido a múltiples infecciones recurrentes, en particular una artritis bacteriana crónica en presencia de neutropenia persistente. Un bioanálisis mostró que el animal no estaba sintetizando G-CSF. Sus células madre mieloides respondían rápidamente a la adición externa de este factor, lo que sugería que eran funcionalmente normales. El examen de la médula ósea indicó que los precursores de los neutrófilos no habían madurado.

En los perros de la raza Border Collie se ha descrito una neutropenia hereditaria con carácter autosómico recesivo, denominada «síndrome del neutrófilo atrapado», como causa de osteomielitis bacteriana y gastroenteritis recurrentes. Los animales presentaban fiebre persistente y cojera debida a lesiones líticas óseas, hiperplasia mieloides y presencia de abundantes neutrófilos en la médula pero pocos en la sangre. Aparentemente, la neutropenia resultó de una incapacidad de los neutrófilos de salir de la médula ósea hacia la circulación sanguínea, posiblemente debido a la deficiencia de GM-CSF. En los seres humanos esta enfermedad se ha denominado mielocatexis.

DEFECTOS HEREDITARIOS DEL SISTEMA INMUNE ADQUIRIDO

Los defectos inmunológicos hereditarios han contribuido a confirmar la estructura general del sistema inmune, como se esquematiza en la figura 34-5. Por ejemplo, si las respuestas inmunes tanto de base celular como humoral fracasan, se debe asumir que la lesión genética se establece en un punto antes del procesamiento celular en el timo y en la bolsa de Fabricio, es decir, la respuesta defectuosa es el resultado de una lesión de las células madre. Un defecto que afecte tan solo al desarrollo tímico se refleja en la incapacidad de desarrollar respuestas inmunes mediadas por células, aunque la producción de anticuerpos puede ser normal. De igual forma, una lesión restringida a los linfocitos B se refleja por respuestas de anticuerpos mermadas.

Los recientes avances en genética molecular han posibilitado la identificación en los seres humanos de muchas inmunodeficiencias primarias nuevas. Por ejemplo, al menos diez mutaciones diferentes pueden desembocar en inmunodeficiencias, cada una de las cuales puede producir un defecto que corresponde a una etapa clave en la diferenciación de los linfocitos T. Igualmente, las

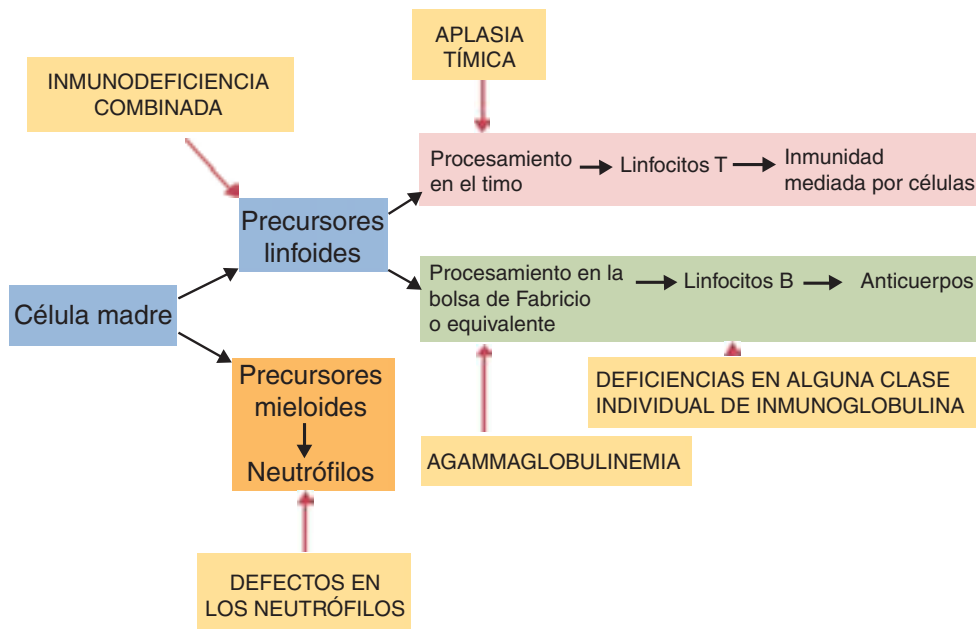


FIGURA 34-5 ■ Puntos en el sistema inmune en los que el bloqueo del desarrollo puede conducir a inmunodeficiencias.

mutaciones en muchos genes diferentes pueden alterar la función de los linfocitos B e inducir deficiencias de inmunoglobulinas.

INMUNODEFICIENCIAS EN CABALLOS

Los caballos se cuentan entre los pocos animales domésticos cuyo valor económico ha permitido un análisis concienzudo de la mortalidad neonatal, por lo que se ha identificado un número significativo de síndromes de inmunodeficiencia en esta especie (fig. 34-6).

Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia congénita más importante de los caballos es el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (*severe combined immunodeficiency syndrome*, SCID). Los potros afectados son incapaces de producir linfocitos T o B funcionales y, en cualquier caso, su número es muy escaso. Si maman sin problema, adquirirán inmunoglobulinas maternas, pero cuando éstas se han catabolizado no pueden producir sus propios anticuerpos, volviéndose con el tiempo agammaglobulinémicos. Por tanto, los potros afectados nacen sanos, pero comienzan a enfermar a los 2 meses de edad. El momento preciso del inicio de la inmunodeficiencia depende de la cantidad de anticuerpos calostrales absorbidos. Todos mueren entre los 4 y los 6 meses de edad, debido a infecciones devastadoras por una variedad de patógenos de poca relevancia. El signo inicial predominante es una bronconeumonía grave, producida por microorganismos como el adenovirus equino, *Rhodococcus equi* o *Pneumocystis carinii* (un patógeno fúngico oportunista). La enfermedad se manifiesta por descarga nasal, tos, disnea,

pérdida de peso y fiebre. Los potros afectados pueden también desarrollar enteritis (producida por *Cryptosporidium parvum* y muchas especies bacterianas diferentes), onfaloflebitis y muchas otras infecciones.

En la necropsia, los bazo de estos potros carecen de centros germinales y mangitos linfoides periarteriolas. Los nódulos linfáticos también carecen de folículos linfoides y de centros germinales y hay depleción de células en la zona paracortical. El timo puede ser difícil de localizar. Cuando se examinan elevadas cantidades de sangre es posible demostrar la presencia de células NK funcionales, y las funciones de los neutrófilos y de los monocitos también son normales.

La enfermedad es de carácter autosómico recesivo, por lo que ambos progenitores deben portar la mutación. El diagnóstico preciso es de gran importancia, debido a que la presencia de la mutación reduce significativamente el valor de los animales progenitores. Por tanto, todos los casos sospechosos deben ser confirmados por examen post mórtem. El diagnóstico clínico del SCID requiere que se cumplan al menos dos de los siguientes tres criterios: 1) muy pocos linfocitos circulantes (siempre $<1.000/\text{mm}^3$); 2) hipoplasia macroscópica de los órganos linfoides primarios y secundarios; y 3) ausencia de IgM sérica antes de iniciarse la lactancia. El feto equino sano sintetiza pequeñas cantidades de IgM, por lo que los potros recién nacidos sanos poseen alrededor de $160 \mu\text{g}$ de IgM/ml. Si el potro mama correctamente obtendrá inmunoglobulinas de todos los isotipos del calostro de la yegua. No obstante, la semivida de la IgM es de tan solo 6 días, de forma que la IgM materna desaparece a los pocos días del nacimiento. De este modo, un potro sano tendrá siempre cierta cantidad de IgM en su suero, pero el potro SCID no tendrá nada.

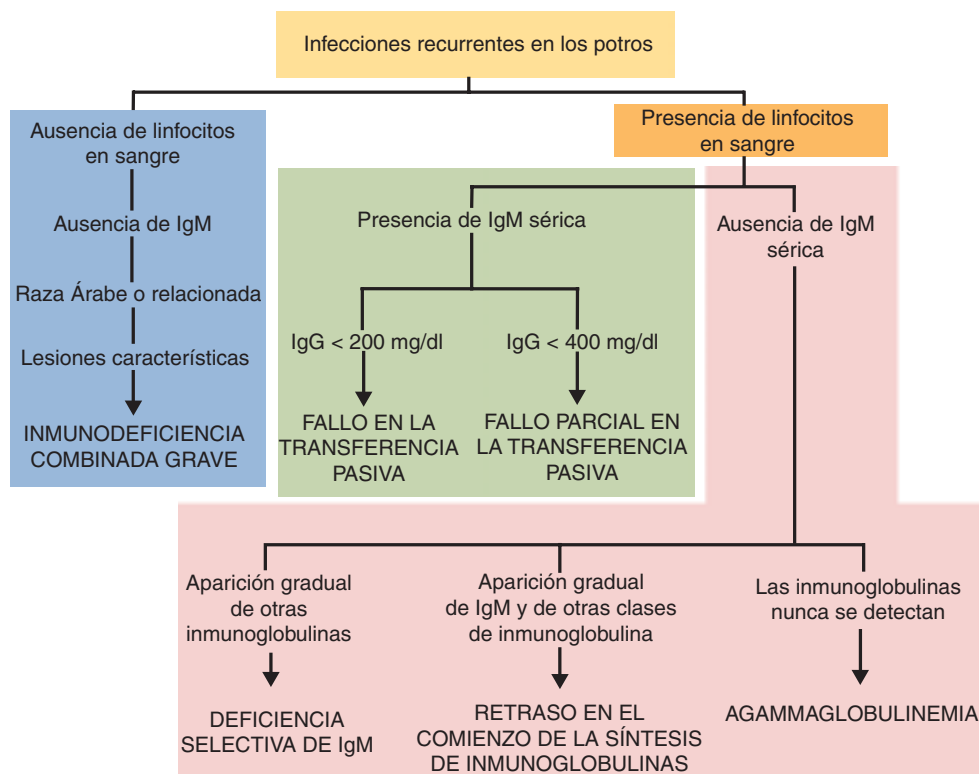


FIGURA 34-6 ■ Diagnóstico diferencial de las deficiencias inmunes equinas.

La presencia del gen mutante *SCID* en los caballos puede detectarse mediante PCR, a partir de una muestra de ADN extraído de células dérmicas, utilizando una pareja de oligonucleótidos diseñados para amplificar solo ADN que contenga la delección de 5 pares de bases que caracteriza a la enfermedad, y otra pareja que permita la amplificación exclusivamente del alelo normal. Mediante esta prueba se ha establecido que la frecuencia del gen *SCID* en los caballos árabes es del 8,4%. Según esto, el 0,18% de los potros árabes serían homocigotos para este rasgo y estaría clínicamente afectado. El análisis del pedigrí sugiere que el rasgo *SCID* fue introducido en los Estados Unidos por un único semental en la década de 1920.

Base molecular del SCID equino

Cuando se sintetizan los receptores de antígeno (receptor de antígeno de los linfocitos B, BCR, y de los linfocitos T, TCR) se escinden y separan grandes segmentos del ADN, para que los segmentos génicos *V*, *D* y *J* puedan volver a unirse (v. cap. 15). En este proceso de recombinación participan varias enzimas claves: algunas escinden las cadenas o hebras de ADN, y otras las reúnen. Los estudios de las células de los potros *SCID* muestran que aunque las enzimas que cortan el ADN son normales, hay un defecto en el componente multienzimático que recombina los extremos cortados. El defecto específico reside en el gen que codifica la subunidad catalítica de una enzima denominada proteína cinasa dependiente del ADN (*ADN-PKcs*) (fig. 34-7). En el gen *ADN-PKcs*

mutante, la pérdida de cinco nucleótidos produce un cambio en el marco de lectura que implica la terminación prematura de la cadena peptídica y la delección de 967 aminoácidos del extremo carboxiterminal de la molécula, incluido todo el dominio cinasa (fig. 34-8). Los potros afectados carecen totalmente de *ADN-PKcs* funcional, por lo que los extremos de las hebras de ADN no se pueden unir de nuevo y ni los linfocitos T ni los B pueden formar regiones *V* funcionales. En ausencia de ambos TCR y BCR estos animales no pueden responder a los antígenos.

Dado que se necesita *ADN-PKcs* para reunir los extremos cortados de ADN, otros procesos de reparación del ADN también se ven afectados. Por ejemplo, cuando las células de potros sanos son irradiadas pueden reparar gran parte del daño producido al ADN producido por la radiación ionizante, pero las de los potros *SCID* son incapaces de reparar su ADN. Por tanto, estas células son mucho más susceptibles al daño inducido por la radiación (fig. 34-9).

Deficiencias en inmunoglobulinas

La agammaglobulinemia primaria es una enfermedad poco común de los potros. Los animales afectados carecen de linfocitos B identificables (células con inmunoglobulinas de superficie) y disponen de niveles muy bajos de todas las inmunoglobulinas. Los tejidos linfoides carecen de folículos primarios, centros germinales o células plasmáticas. No obstante, sus linfocitos sanguíneos pueden responder a los mitógenos y producir la citoqui-

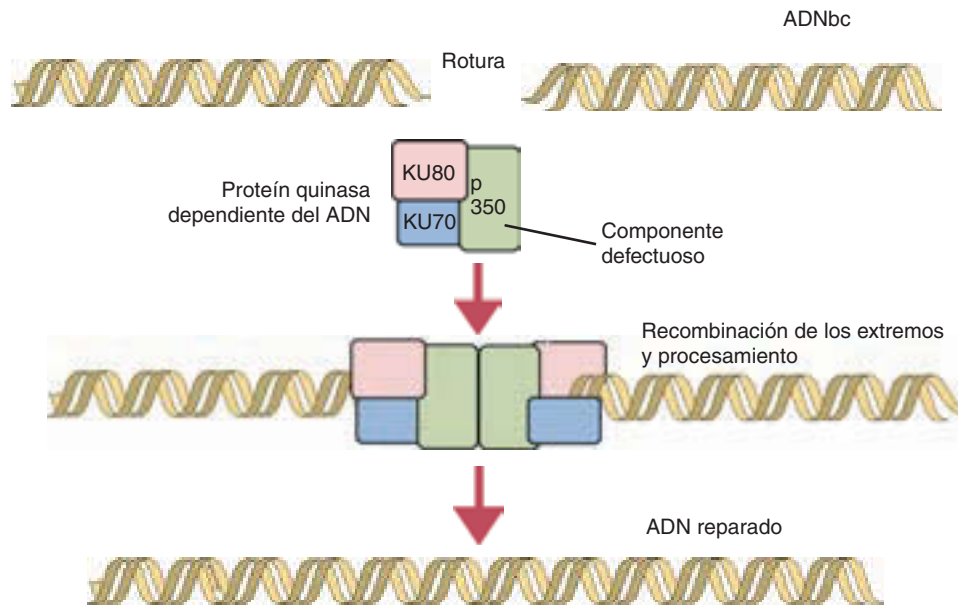


FIGURA 34-7 ■ Defecto en el componente p350 de la proteína quinasa dependiente del ADN (ADN-PKcs) que impide la recuperación del ADN en los potros afectados por inmunodeficiencia combinada grave.

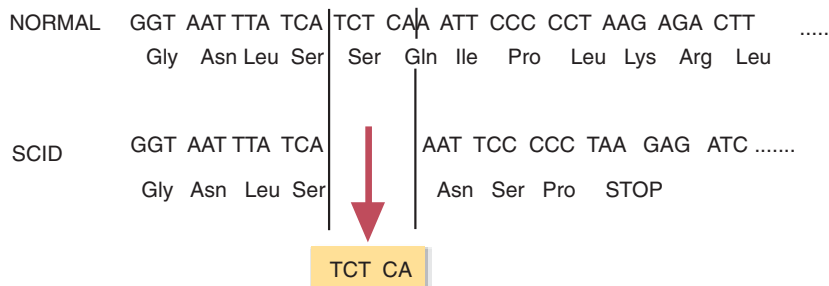


FIGURA 34-8 ■ Delección génica en el gen *ADN-PK p350* equino que conduce a la terminación prematura de esta molécula.

na factor inhibidor de la migración, y cuando son inoculados con fitohemaglutinina por vía intradérmica se induce una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IV típica. Los potros afectados sufren infecciones bacterianas recurrentes, pero pueden sobrevivir durante 17 o 18 meses. Se debe sospechar de la enfermedad cuando el potro tenga recuentos linfocitarios normales, pero carezca tanto de IgM como de IgG, y se puede confirmar mediante la demostración de respuestas normales de los linfocitos T a los mitógenos y la ausencia de linfocitos B.

En los potros se han descrito deficiencias selectivas de IgM. Los niveles de IgM sérica en estos animales son al menos dos desviaciones estándar inferiores a lo normal, pero los de IgG e IgA y los recuentos de linfocitos B son normales. En la mayoría de los casos, los potros padecen septicemia o infecciones recurrentes del tracto respiratorio, frecuentemente por *Klebsiella pneumoniae* o *R. equi*, y suelen morir a los 10 meses de edad. Algunos potros afectados viven más y responden a la terapia,

pero no medran, sufren de infecciones respiratorias recurrentes y mueren antes de los 24 meses de edad. La mayoría de los potros afectados eran de raza Árabe o Quarter Horse, lo que sugiere que el proceso puede tener una base genética.

Solo se ha descrito un caso de deficiencia selectiva de IgG, en un potro de 3 meses de edad aquejado de salmonelosis. El animal tenía niveles de IgA y de IgM normales, pero los de IgG sérica eran extremadamente bajos, carecía de centros germinales, folículos linfoides, folículos esplénicos o manguitos linfoides periarteriolares.

Entre los 2 y los 3 meses de edad algunos potros experimentan una hipogammaglobulinemia transitoria debido a que la síntesis de inmunoglobulinas se inicia con retraso. Estos animales padecen infecciones recurrentes durante el periodo en el que sus niveles de inmunoglobulinas son bajos, permaneciendo normales los recuentos de linfocitos y la respuesta de los mismos durante este periodo.

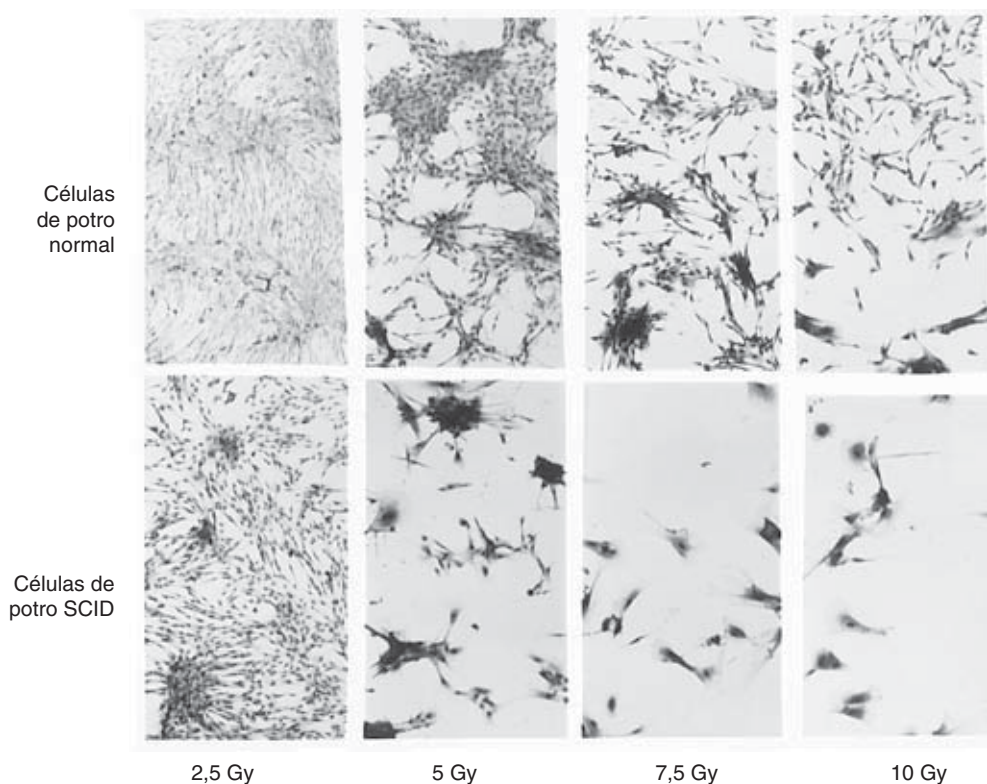


FIGURA 34-9 ■ Efecto de la radiación en los fibroblastos de un potro normal y en los de un potro con inmunodeficiencia combinada grave (*SCID*). Se expuso un número equivalente de células en cámaras en portaobjetos a las cantidades variables de radiación ionizante que se indican. Cinco días después se fijaron las células, se tiñeron y se fotografiaron. Obsérvese que hay muchas menos células SCID que sobreviven a este tratamiento, dado que son incapaces de reparar su ADN. (De Wiles R, Leber R, Moore BB, y cols.: *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 93:11485-11489, 1995. Por cortesía del Dr.K. Meek.)

Inmunodeficiencia variable común

La inmunodeficiencia variable común (CVID) es la segunda inmunodeficiencia primaria más frecuente en los seres humanos (tras la deficiencia selectiva de IgA). Es un grupo heterogéneo de enfermedades esporádicas que se caracteriza por el fracaso de los linfocitos B al formar anticuerpos. En la mayoría de los casos, la deficiencia de linfocitos B es secundaria a un defecto en los linfocitos T colaboradores. A diferencia de otras inmunodeficiencias primarias, la mayoría de los casos se diagnostica en los adultos.

Algunos casos humanos han sido atribuidos a la deficiencia de la molécula coestimuladora ICOS. Esta molécula se expresa en los linfocitos T activados y es necesaria para la liberación de citoquinas y la coestimulación de los linfocitos B. Por tanto, la deficiencia en ICOS impide el estímulo apropiado para las respuestas de linfocitos B. La deficiencia en ICOS se puede demostrar solo en alrededor del 5% de los pacientes humanos con CVID, y no se ha descrito la deficiencia de esta molécula coestimuladora en los animales.

En los caballos sí se han descrito casos de CVID que, aunque recuerdan a las inmunodeficiencias primarias en lo que respecta a su naturaleza esporádica y a su gravedad, tienden a ocurrir en animales de más de 3 años de edad. En general, los caballos presentan infecciones recurrentes que no responden al tratamiento médico, sien-

do la meningitis bacteriana una de las infecciones que se presenta de forma más constante. Su suero contiene solo trazas de IgG e IgM, nada de IgG3 detectable y niveles muy bajos de IgA. En ocasiones se pueden presentar deficiencias en subclases individuales de IgG, siendo los niveles de IgA normales. Los recuentos de linfocitos T son normales, pero los linfocitos B son indetectables, y en consecuencia no hay respuesta al mitógeno de linfocitos B lipopolisacárido. En la necropsia, no se detectan linfocitos B en los órganos linfoides, la sangre o la médula ósea. Algunos caballos pueden presentar enfermedad hepática grave, una característica también observada en los pacientes humanos. Se sospecha que estos individuos tienen un defecto subyacente que solo se expresa cuando el sistema inmune está estresado por infecciones. Otros casos descritos son caballos de 2 a 5 años de edad con deficiencia selectiva de IgM, muchos de los cuales desarrollan linfosarcoma concurrente, y algunos datos sugieren que la función de los linfocitos T supresores puede estar exacerbada.

Síndrome de inmunodeficiencia del poni de Fell

En los potros de poni de Fell se ha descrito un síndrome autosómico recesivo, consistente en anemia, linfadenopatía periférica e inmunodeficiencia. Cuando nacen, los

potros afectados parecen ser normales, pero al cabo de entre 4 y 12 semanas de edad, cuando la inmunidad materna desaparece, se desarrolla una enfermedad por la que se vuelven extremadamente anémicos y padecen infecciones oportunistas, como diarrea o enfermedad respiratoria. Los potros suelen morir o es necesario sacrificarlos a los 3 meses de edad como resultado de infecciones por *Cryptosporidium* o adenovirus. Los animales afectados carecen de centros germinales y de células plasmáticas, lo que sugiere alguna forma de deficiencia de linfocitos B. De hecho, los recuentos de linfocitos B en los potros afectados son inferiores al 10% de los niveles normales, aunque los de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ se mantienen en los rangos normales. La concentración de inmunoglobulinas es relativamente normal, pero hay que tener en cuenta que la inmunodeficiencia de inmunoglobulinas sería enmascarada por los anticuerpos maternos. Los recuentos de neutrófilos son normales, pero los linfocitos muestran expresión disminuida de las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Se desconoce la base molecular del síndrome.

Incidencia de las inmunodeficiencias

La inmunodeficiencia más importante de los potros no es hereditaria, pero es el resultado del fallo en la absorción de suficientes anticuerpos calostrales de la yegua (v. cap. 18). Esta falta de transferencia pasiva puede afectar hasta al 10% de todos los potros. La SCID ocurre en el 2 al 3% de los potros de raza Árabe y es 10 veces más prevalente que la deficiencia selectiva de IgM, que a su vez es 10 veces más prevalente que la agammaglobulinemia.

INMUNODEFICIENCIAS EN BÓVIDOS

Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada se ha descrito en un ternero de la raza Angus. El animal estaba aparentemente sano cuando nació y mamó normalmente, pero a las 6 semanas de edad enfermó con neumonía y diarrea. El examen biopatológico reveló que estaba linfopénico y gravemente hipogammaglobulinémico, siendo los niveles de IgM y de IgA indetectables y los de IgG bajos (atribuible a los anticuerpos maternos residuales adquiridos por vía pasiva). Murió una semana después debido a candidiasis sistémica. En la necropsia se observó que tenía el timo hipoplásico, consistente en células epiteliales pero carente de timocitos. Carecía de nódulos linfáticos detectables y el bazo era hipoplásico, sin linfocitos en los manguitos linfoides periarteriolas. Por tanto, el síndrome recordaba en gran medida a la SCID equina.

Deficiencia selectiva de IgG2

La deficiencia de IgG2 se ha descrito en bóvidos de raza Roja Danesa. Alrededor del 1 al 2% de los bóvidos de esta raza carecen completamente de esta subclase de inmuno-

globulina y muestran así una mayor susceptibilidad a neumonía y a mastitis gangrenosa. Además, hasta el 15% de los bóvidos de esta raza pueden tener niveles de IgG2 bajos, aunque esto no parece acarrearles efectos perjudiciales.

Paraqueratosis hereditaria

Algunos animales de las razas Black Pied Danesa y Frisna portan un rasgo autosómico recesivo de hipoplasia tímica y linfocítica (rasgo letal A-46). Los terneros afectados nacen sanos, pero entre las 4 y las 8 semanas de edad comienzan a experimentar graves infecciones dérmicas y, si no se tratan, mueren en unas pocas semanas. Los terneros afectados presentan exantema, pérdida de pelo en las patas y paraqueratosis alrededor de boca y ojos. Hay depleción de linfocitos en el tejido linfóide asociado al intestino, bazo y nódulos linfáticos. Estos animales son deficientes en linfocitos T, estando deprimida la inmunidad mediada por células, pero las respuestas humorales son normales. En consecuencia, la respuesta de anticuerpos al toxoide tetánico es normal, pero frente al dinitroclorobenceno o a la tuberculina, en ambos casos reacciones mediadas por células, es mala. Si se tratan con óxido de zinc o sulfato de zinc por vía oral recuperan la capacidad de desarrollar respuestas mediadas por células normales, pero si se detiene el aporte de zinc los animales recaen en pocas semanas, por lo que es probable que en estos animales la capacidad de absorber este elemento en el intestino esté reducida. El zinc es un componente esencial de la hormona tímica timulina (v. cap. 36) y, por tanto, es fundamental para las respuestas de linfocitos T normales.

Otras inmunodeficiencias

En un ternero de raza Simmental se ha descrito una hipogammaglobulinemia transitoria asociada al retraso en el comienzo de la síntesis de inmunoglobulinas. En los terneros se ha observado aplasia tímica con ausencia de pelo, posiblemente similar a la mutación que resulta en el fenotipo «desnudo» observado en los ratones y en los gatos (pág. 461).

INMUNODEFICIENCIAS EN PERROS

Inmunodeficiencias combinadas

En los Terriers Jack Russell se ha descrito un SCID resultante de un defecto en la subunidad catalítica de la proteín quinasa dependiente del ADN (ADN-PKcs). 12 de 32 cachorros de una pareja de Terriers murieron de infecciones oportunistas entre las 8 y las 14 semanas de edad. Estos animales mostraron fenotipo de SCID con linfopenia, agammaglobulinemia y aplasia tímica y linfóide. La enfermedad pareció ser heredada como un proceso autosómico recesivo. Resultó de una mutación puntual que ocasionaba la formación de un codón de terminación y la finalización prematura de la cadena

peptídica, 517 aminácidos antes del extremo carboxiterminal normal. Los perros afectados mostraron expresión mucho menor de ADN-PKcs. Al igual que en la SCID equina, el defecto bloquea el proceso de corte y empalme (*splicing*) durante la recombinación *V(D)J* en las regiones variables del TCR y de la inmunoglobulina. El 1,1% de los perros de esta raza actúa como portador del gen.

En los Basset Hounds y en los Cardigan Welsh Corgis se ha descrito un SCID ligada al cromosoma X. La enfermedad se caracteriza por retraso en el crecimiento, mayor susceptibilidad a las infecciones y ausencia de nódulos linfáticos. A nivel clínico, los animales están sanos inmediatamente tras el nacimiento como resultado de la transferencia pasiva de anticuerpos maternos. Sin embargo, a las 6 u 8 semanas, a medida que los niveles de anticuerpos maternos disminuyen, los animales comienzan a desarrollar infecciones. Al principio son relativamente leves, tales como pioderma superficial y otitis media, pero con el tiempo pasan a ser más graves y los animales no tratados mueren de neumonía, enteritis o sepsis graves a los 4 meses de edad. Las infecciones más comunes son el moquillo canino, infecciones estafilocócicas generalizadas, infecciones por adenovirus o por parvovirus y la criptosporidiosis. Es interesante señalar que en estos perros no se ha descrito neumonía por *P. carinii*. Esta inmunodeficiencia es un proceso ligado al cromosoma X, dado que el cruce de una hembra portadora con un perro sano da como resultado que aproximadamente la mitad de los machos en cada camada estén afectados y todas las hembras sean fenotípicamente sanas.

Los recuentos de linfocitos suelen estar reducidos ($\approx 1.000/\mu\text{l}$), pero los animales no muestran excesiva linfopenia. Los perros poseen recuentos normales de linfocitos B, aunque el valor absoluto de linfocitos T es inferior al 20% del normal. La deficiencia afecta mucho más a los linfocitos T CD8⁺ que a los T CD4⁺, ya que el cociente CD4/CD8 es aproximadamente 15:1, muy superior al de los perros sanos, en los que es 1,7:1. Los pocos linfocitos que están en la sangre no responden a los mitógenos. Los cachorros tienen niveles normales de IgM pero muy bajos o ausentes de IgG e IgA, y no forman anticuerpos frente a antígenos tales como el toxoide tetánico.

En la necropsia, el peso del timo de los perros afectados es aproximadamente el 10% del de los normales, y carece de una corteza definida (fig. 34-10). El recuento total de timocitos es aproximadamente el 0,3% del normal, y en torno al 40% de los mismos es CD4⁺CD8⁻, comparado con el 16% de los timocitos de los perros sanos. Los nódulos linfáticos y las amígdalas de los perros afectados son muy pequeños y displásicos, y pueden ser muy difíciles de encontrar. Cuando están presentes, los nódulos están desorganizados y contienen muy pocos linfocitos pequeños. Sus bazos contienen nódulos linfoides periarteriolas grandes, y ocasionalmente pequeños linfocitos y algunas células plasmáticas. La médula ósea de estos perros aparenta ser normal.

La enfermedad surge por una mutación en el gen que codifica la cadena γ del receptor de la interleucina-2 (*IL-2R γ*). Esta misma cadena también forma parte de los

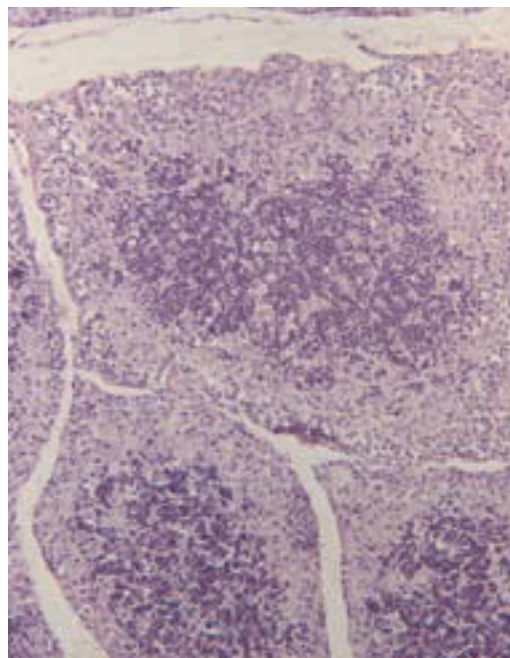


FIGURA 34-10 ■ Fotografía al microscopio del timo de un perro de raza Basset Hound con una inmunodeficiencia ligada al cromosoma X. Obsérvese la falta de corteza definida y los focos diseminados de linfocitos teñidos de oscuro. (Tinción H-E.) (De Snyder PW, Kazacos EA, Felinfocitos Burg PJ: *Clin Immunol Immunopathol* 67:55-67, 1993.)

receptores para IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, por lo que se denomina cadena- γ común (γc). En los perros de raza Basset Hound afectados, la pérdida de cuatro bases en el gen γc produce un cambio de marco de lectura, que genera un codón de terminación prematura, por lo que tan solo se sintetiza un pequeño péptido, en vez de la proteína completa, y la proteína no es funcional. En los perros de la raza Cardigan Welsh Corgi se ha descrito una segunda mutación SCID, por la que se inserta un residuo de citosina en el gen γc , de forma que se genera un codón de terminación previo al dominio transmembrana, por lo que tampoco se sintetiza una cadena completa (fig. 34-11). Como resultado, este péptido no se expresa en la superficie celular. En ambos casos, la mutación no interfiere con la producción de IL-2, pero los linfocitos de estos animales no pueden responder a esta citoquina. En ausencia de la cadena γc no se desarrollan linfocitos T maduros.

De forma experimental, los perros afectados pueden «curarse» mediante aloinjertos de médula ósea. La reconstitución con médula ósea sana da como resultado la presencia de linfocitos T normales del donante y un quimerismo mixto que afecta a entre el 30 y el 50% de los linfocitos B donantes.

Deficiencias de inmunoglobulinas

En dos perros de la raza Dóberman Pinscher emparentados se ha descrito una deficiencia selectiva de IgM. Uno de los animales era asintomático, mientras que el otro solo presentaba descarga nasal mucopurulenta y bronconeumonía. Los dos poseían niveles incrementados de

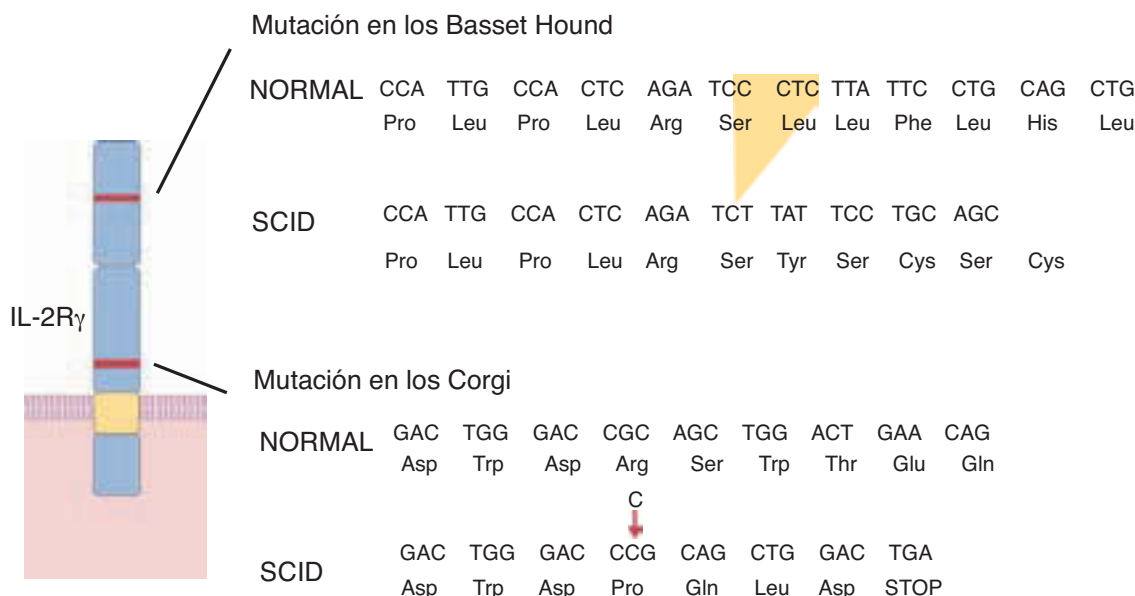


FIGURA 34-11 ■ Representación de las dos mutaciones definidas de las inmunodeficiencias combinadas graves (*SCID*) caninas ligadas al cromosoma X en el gen que codifica la cadena γ del receptor de interleuquina 2 (*IL-2R γ*). En la mutación de los Corgi, la inserción de una única citosina implica la generación de un codón de terminación y la finalización prematura de la síntesis del péptido. En la mutación de los Basset Hound, la delección de cuatro bases provoca un cambio del marco de lectura y también produce un codón de terminación (no mostrado). (De Henthorn PS, Somberg RL, Fimiani VM, y cols.: *Genomics* 23:69-74, 1994; y de Somberg RL, Pullen RP, Casal ML y cols.: *Vet Immunol Immunopathol* 47:203-214, 1995.)

IgA, reducidos de IgG y muy bajos de IgM. Dado que solo sufrían de descarga nasal crónica, el significado clínico de esta deficiencia es controvertido.

En varias razas caninas se han observado deficiencias selectivas de IgA, pero los perros de la raza Pastor Alemán están especialmente predispuestos a una gama de trastornos infecciosos, incluidos micosis, furunculosis anal, pioderma profundo y sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, lo que sugiere que la deficiencia puede afectar a la inmunidad de las mucosas. Esto concuerda con la observación de que en el Reino Unido los niveles de IgM y de IgG en los Pastores Alemanes son normales, pero los de IgA están significativamente reducidos (≈ 80 mg/dl, en contraposición a 170 mg/dl en el grupo control). Igualmente, los perros de esta raza tienen concentraciones de IgA en sus lágrimas significativamente inferiores que otras razas. El número de células plasmáticas productoras de IgA son normales, lo que implica que la deficiencia puede ser debida a un defecto en la síntesis o en la secreción de IgA. Las concentraciones medias de IgA en los extractos fecales de los perros Pastor Alemán también son inferiores que las de los perros control de otras razas, siendo en muchos de ellos inferior al 95% del límite de confianza de la población control, e incluso muchos carecen de IgA fecal detectable. Los niveles de IgG y de albúmina fecales tienden a ser más elevados que los controles, lo que puede indicar que hay una enteritis leve.

Los cachorros de Shar-Pei con tos recurrente, descarga nasal y conjuntival, neumonía, así como demodicosis e infecciones por *Microsporium canis*, pueden padecer una deficiencia selectiva de IgA (<15 mg/dl). De igual forma, en un elevado porcentaje de perros Shar-Pei clínicamente

normales se detectan concentraciones de IgA anormalmente bajas. En estos perros se observa una elevada incidencia de enfermedad atópica, una característica también observada en los seres humanos deficientes en IgA.

La deficiencia primaria selectiva de IgA también se ha descrito en una colonia endogámica de Beagles, donde había antecedentes de parainfluenza y tos de las perreras endémica debida a *Bordetella bronchiseptica*. A pesar de la vacunación, estos animales continuaron experimentando infecciones del tracto respiratorio y otitis recurrentes. La exploración por inmunoelectroforesis y por inmunodifusión radial mostró que los perros afectados tenían niveles séricos de IgG y de IgM normales, pero muy poca IgA (<5 mg/dl). Los perros progenitores eran fenotípicamente normales, pero también tenían niveles muy bajos de IgA. Cuatro perros afectados tenían anticuerpos circulantes anti-IgA. Los recuentos de linfocitos T y B y las respuestas de los linfocitos a los mitógenos eran normales, así como la respuesta al toxoide tetánico, y también presentaban recuentos normales de células plasmáticas secretoras de IgG e IgM, pero las secretoras de IgA no se detectaron. Cuando se cruzaban dos animales afectados, cuatro de cada cinco cachorros en cada camada eran deficientes en IgA. La enfermedad no estaba ligada al sexo.

En dos animales de una camada de cachorros Spitz de 8 a 16 semanas de edad con infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior se observó hipogammaglobulinemia transitoria. La inmunidad de base celular de estos perros no estaba afectada, ya que los recuentos de linfocitos T eran normales, así como las respuestas de estas células a los mitógenos. Presentaban niveles de inmunoglobulinas bajas y respondieron muy débilmente

al toxoide tetánico cuando se les administró a los 4 meses de edad. No obstante, a los 6 meses los niveles de inmunoglobulinas eran normales y los cachorros recuperaron la salud. Se cree que estos cachorros habían sufrido un retraso en el inicio de la síntesis de inmunoglobulinas. El tratamiento sintomático fue suficiente para mantener a estos animales hasta que su sistema inmune adquirió la plena funcionalidad.

Los perros de la raza Cavalier King Charles Spaniel aquejados de neumonía por *Pneumocystis* tuvieron concentraciones de IgG significativamente más bajas (mediana de 3,2 mg/ml) que los perros control de igual raza y edad (mediana de 8,5 mg/ml). Por el contrario, los niveles de IgM eran significativamente superiores en los perros afectados, mientras que los de IgA estaban en los rangos normales. Los recuentos de linfocitos en los perros afectados eran normales o elevados. Este proceso podría ser un síndrome de deficiencia de IgG.

La neumonía por *P. carinii* se ha descrito varias veces en perros jóvenes de la raza Dachshund Miniatura. Los perros afectados generalmente tenían menos de 1 año de edad y parece que eran inmunodeficientes. La electroforesis del suero evidencia una reducción indudable de IgM, IgG e IgA. Además, las respuestas de los linfocitos tanto a la fitohemaglutinina A como al mitógeno de *Phytolacca americana* (*pokeweed mitogen*, PWM) están gravemente deprimidas. Hay una reducción en los recuentos de linfocitos B. Aunque la neumonía por *Pneumocystis* responde a la terapia agresiva, estos animales rara vez medran y generalmente mueren jóvenes.

Deficiencias de linfocitos T

Se ha descrito inmunodeficiencia y enanismo en una familia endogámica de perros de raza Weimaraner. Los animales aparentaban normalidad al nacimiento, pero a las 6 o 7 semanas de edad desarrollaban un síndrome de desgaste, caracterizado por emaciación y letargo. Los perros comenzaban padeciendo infecciones recurrentes que llegaban a producirles la muerte. En la necropsia se hallaron timos atróficos sin corteza. Los niveles de inmunoglobulinas eran sanos, la actividad de los linfocitos T colaboradores normal, y los órganos linfoides secundarios estaban normales. No obstante, los linfocitos de estos perros no respondían a los mitógenos. El tratamiento con hormona del crecimiento produjo regeneración de la corteza tímica y una mejora clínica muy evidente, pero no restableció las respuestas de los linfocitos a los mitógenos. Esta enfermedad se origina casi con certeza por una deficiencia de hormona del crecimiento, como resultado de una lesión en el hipotálamo, y confirma que el timo necesita esta hormona para ejercer su función.

Los perros de la raza Bull Terrier pueden padecer acrodermatitis fatal, un síndrome de inmunodeficiencia complejo, que se asocia a retraso en el crecimiento, lesiones dérmicas (acrodermatitis, pioderma crónico, paroniquia), diarrea, neumonía recurrente y comportamiento anómalo. Los cachorros están débiles al nacer y no maman bien, y algunos muestra una pigmentación

más clara que sus hermanos de camada. Al destetarse tienen dificultad para alimentarse y no crece. Entre los dedos se desarrollaron lesiones pequeñas y costrosas, y alrededor de los ojos y de la boca una dermatitis pustular entre las 6 y 10 semanas de vida, evolucionando todas las lesiones hacia pioderma grave. De las lesiones se aíslan hongos, tales como *Malassezia* y *Candida*. Al comienzo de la enfermedad presentan diarrea, y también son comunes las infecciones del tracto respiratorio. Los cachorros se tornan deprimidos y lentos y mueren antes de los 15 meses, siendo la media de supervivencia de 7 meses. Presentan neutrofilia e hipercolesterolemia, y aunque los niveles de IgG e IgM son normales, los de IgA están significativamente disminuidos. Los niveles plasmáticos de zinc son anormalmente bajos. Los linfocitos responden mal a los mitógenos, y en la necropsia se detecta una grave pérdida de linfocitos T, de forma que los cachorros carecen de timo, y los nódulos linfáticos y el bazo son hipotróficos. La enfermedad se hereda como un rasgo autosómico recesivo, y los padres de los cachorros afectados pueden ser rastreados hasta un progenitor común. Dadas las similitudes con el rasgo A-46 de los bóvidos, estos perros se tratan con zinc por vía oral (pág. 457). Las dosis muy altas resultan en cierto grado de mejoría clínica, pero esta no puede ser mantenida.

El pioderma del Pastor Alemán es, como su propio nombre implica, una enfermedad crónica de la piel que ocurre en los perros de mediana edad de esta raza, y que se asocia con la infección por estafilococos coagulasa-positivos. Estos casos no responden bien a la terapia con antibióticos y se cree que reflejan alguna forma de defecto genético o inmunológico subyacente. Aunque los perros afectados parecen desarrollar respuestas humorales normales, algunos estudios han demostrado que las respuestas de los linfocitos a los mitógenos están reducidas, las subpoblaciones de linfocitos están desequilibradas (recuentos de linfocitos T CD4⁺ disminuidos y de CD8⁺ aumentados), y los recuentos de linfocitos B CD21⁺ reducidos (CD21 es un receptor del complemento que juega un papel importante en la activación de los linfocitos B). El estudio de los recuentos de linfocitos T CD3⁺ y de los linfocitos B de la piel de perros sanos y de perros con pioderma reveló que, mientras que los recuentos de los linfocitos B eran similares, los de los linfocitos T que infiltraban las lesiones eran significativamente más bajos que en la piel normal. Los estudios de la función de los linfocitos T de estos animales también demostraron que tenían un defecto funcional. Esto sugiere que en esta raza la disfunción de los linfocitos T puede jugar un papel relevante en la patogenia del pioderma grave.

Inmunodeficiencias no caracterizadas

La literatura veterinaria incluye varias descripciones de perros con infecciones recurrentes graves producidas por organismos que generalmente no se consideran altamente patógenos. Una de éstas es la prototecosis, de la que un tercio de los casos ha correspondido a perros de raza Collie, lo que sugiere una predisposición heredita-

ria. Los de la raza Weimaraner son inusualmente susceptibles a algunas infecciones bacterianas sistémicas; los Pastores Alemanes son susceptibles a las infecciones sistémicas generalizadas por *Aspergillus*; y algunas familias de Rottweiler y de Dóberman son anormalmente susceptibles a la infección por parvovirus. No se ha demostrado que ninguna de éstas sea debida a inmunodeficiencias primarias, y requerirán más investigaciones.

INMUNODEFICIENCIAS EN GATOS

Hipotricosis con aplasia tímica

Hace tiempo que se considera que el ratón desnudo es un importante modelo de inmunodeficiencia. Los ratones desnudos son una cepa de ratones sin pelo que no desarrollan timo funcional. La enfermedad se ha descrito en las ratas, los cobayas y los terneros. En gatitos Birmanos se ha observado un proceso similar, por el que los animales nacieron sin pelo (fig. 34-12). En la necropsia se observó que también carecían de timo y había depleción de linfocitos en la paracorteza de los nódulos linfáticos, el bazo y las placas de Peyer. Por tanto, eran deficientes en linfocitos T. El análisis del pedigrí sugirió que la enfermedad se heredó como un proceso autosómico recesivo.

INMUNODEFICIENCIAS EN RATONES

Ratones desnudos

El modelo más conocido de inmunodeficiencia es el ratón desnudo. Los ratones desnudos son una cepa de ratones sin pelo cuyas células epiteliales tímicas son afuncionales como resultado de un defecto en el gen que codifica un factor de transcripción denominado FoxN1. En ratas, cobayas, terneros y gatos se han descrito mutaciones similares. Dado que sus células epiteliales tímicas no funcionan, el timo primitivo en los ratones desnudos evoluciona en forma de quistes con paredes de células epiteliales inma-

das que no producen linfocitos T maduros. Poseen un número pequeño de linfocitos T y B inmaduros, que pueden ser detectados en la sangre periférica. Los injertos de timo normal permiten que los linfocitos T de los ratones desnudos maduren y pasen a ser inmunocompetentes, al restablecer la función de las células epiteliales. Los ratones desnudos son deficientes en las respuestas inmunes mediadas por células, como lo refleja la supervivencia a largo plazo de los aloinjertos y la falta de respuesta a los mitógenos de linfocitos T. Sus niveles de IgG y de IgA también están disminuidos, posiblemente por efecto de la pérdida de linfocitos T colaboradores.

A pesar de que los ratones desnudos muestran mayor susceptibilidad a los tumores inducidos por virus, no desarrollan más tumores espontáneos que los ratones normales. Esta observación ha sido durante muchos años la mayor objeción a la teoría de la vigilancia inmunológica, porque si los linfocitos T eliminasen a los tumores, los animales deficientes en linfocitos T deberían tener una incidencia superior de neoplasias. No obstante, en los ratones desnudos los recuentos de células NK son normales, razón por la que pueden estar protegidos de las neoplasias en ausencia de linfocitos T.

Inmunodeficiencia combinada grave en ratones

Los ratones SCID poseen recuentos extraordinariamente bajos de linfocitos B y T. El desarrollo de los linfocitos B se detiene antes de que se expresen inmunoglobulinas citoplasmáticas o de membrana. El desarrollo de los linfocitos T también se detiene en una etapa muy temprana, y los linfocitos que alcanzan la circulación sanguínea son CD4⁺CD8⁻. Por tanto, carecen de inmunoglobulinas y son incapaces de desarrollar respuestas inmunes mediadas por células. Los ratones SCID sobreviven relativamente bien durante alrededor de un año en instalaciones para animales libres de patógenos específicos, pero acaban muriendo por neumonía por *P. carinii*. Los defectos en estos ratones surgen por la incapacidad de reorganizar correctamente los genes de la región V del BCR o del TCR. Se han identificado varias mutaciones diferentes en las enzimas que unen el ADN, por las que las células no pueden sintetizar receptores correctos y no se producen linfocitos T o B funcionales. Al igual que en los caballos SCID, las mutaciones en los ratones SCID también incrementa la sensibilidad a las radiaciones ionizantes, dado que estos animales son incapaces de reparar el daño en el ADN. Alrededor del 15% de los ratones SCID tiene «fugas», de forma que pueden tener bajos niveles de inmunoglobulinas con cierto grado de heterogeneidad y pueden rechazar los aloinjertos. En estos ratones las células presentadoras de antígeno, las mieloides, las células eritroides y las NK son normales.

Ratones apolillados

Los ratones apolillados (*moth eaten, me*) poseen un sistema de linfocitos T defectuoso, pero producen cantida-



FIGURA 34-12 ■ Gatitos desnudos, nacidos con una forma autosómica recesiva de hipotricosis congénita con aplasia tímica. (De *J Am Anim Hosp Assoc* 30:601, 1994. Por cortesía del Dr. M. J. Casal.)

des exageradas de inmunoglobulinas y desarrollan enfermedades autoinmunes. Su nombre se deriva de su apariencia: a los pocos días del nacimiento, los neutrófilos invaden los folículos pilosos y producen una pérdida irregular de la pigmentación. Estos animales carecen de linfocitos T citotóxicos y de células NK. Los ratones que son homocigotos para *me* (*me/me*) tienen una vida media corta y generalmente mueren como resultado de lesiones pulmonares. El timo de estos animales involuciona anormalmente pronto, y no se produce la migración de los pretimocitos hacia el timo. La hiperactividad de los linfocitos B puede ser debida a la producción excesiva de algunas citoquinas estimulantes de los mismos.

Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X

Los ratones aquejados de inmunodeficiencia ligada al cromosoma X (ratones *xid*) sufren un defecto recesivo que afecta a los linfocitos B, por el que al carecer de ciertas subpoblaciones de los mismos, son incapaces de responder a determinados carbohidratos antigénicos T-independientes. Los ratones que son *bg/nu/xid* (beis, desnudos, con inmunodeficiencia ligada al cromosoma X) están gravemente inmunodeprimidos, dado que carecen de linfocitos T, B y de células NK, e incluso, cuando se les irradia ligeramente, pueden aceptar xenoinjertos de médula ósea humana.

INMUNODEFICIENCIAS EN LOS SERES HUMANOS

En los seres humanos se han descrito muchos síndromes diferentes de inmunodeficiencia, y previsiblemente la mayoría de los mismos se llegará a identificar también en los animales domésticos.

El síndrome más importante de fagocitosis deficiente es la enfermedad granulomatosa crónica, que todavía no se ha descrito en los animales domésticos, aunque indudablemente debe tener lugar. Los niños afectados con enfermedad granulomatosa crónica padecen infecciones recurrentes caracterizadas por el desarrollo de granulomas sépticos en los nódulos linfáticos, pulmones, huesos y piel. Los neutrófilos de estos niños son menos capaces que las células normales de eliminar microorganismos tales como estafilococos o bacterias coliformes. Su lesión específica es un defecto en uno de los subcomponentes del complejo de la NADPH oxidasa.

Los niños sufren varias formas de inmunodeficiencia combinada, de las que la más grave es la disgenesia reticular, que surge por una alteración en el desarrollo de las células madre, tanto linfoides como mieloides. Otras inmunodeficiencias combinadas se originan por defectos en el desarrollo de células madre linfoides comunes a los linfocitos T y a los B. Algunos de estos casos de CID son debidos a la deficiencia de la enzima adenosina deaminasa, pero en otros casos es por defectos de un sinnúmero de genes, tales como los que codifican los receptores

para IL-2 o IL-7, o las proteínas activadoras de la recombinasa génica (*recombinase-activating gene*, RAG), CD25, la cadena CD3 γ , o las moléculas de clase I o II del CMH. El tratamiento estándar para todos estos procesos es el trasplante de médula ósea.

Deficiencias de linfocitos T

El síndrome de DiGeorge resulta de la ausencia de desarrollo de las bolsas tímicas tercera y cuarta, por lo que no se desarrolla tejido epitelial tímico y son pocas las células que colonizan las áreas T-dependientes en los tejidos linfoides secundarios. Dado que los individuos afectados carecen de linfocitos T funcionales, no pueden desarrollar hipersensibilidad retardada ni rechazar los aloinjertos. La importancia de los linfocitos T en la protección frente a los virus se resalta por la observación de que los niños con el síndrome de DiGeorge generalmente mueren por infecciones víricas, pero son resistentes a las infecciones bacterianas.

Deficiencias de linfocitos B

La deficiencia más grave que afecta a los linfocitos B, denominada agammaglobulinemia de Bruton, es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. Los niños afectados carecen de todas las clases de inmunoglobulinas y sufren infecciones recurrentes debidas a bacterias, tales como neumococos, estafilococos y estreptococos, pero generalmente resisten a las infecciones víricas, fúngicas y protozoarias. La enfermedad resulta de una mutación en una tirosín quinasa. En los seres humanos también se han descrito deficiencias hereditarias selectivas de clases de inmunoglobulinas. Como se puede anticipar, hay muchas combinaciones posibles de deficiencias de IgG, IgM, IgA e IgE, y la tendencia de conceder un nombre diferente a cada combinación conduce a confusión. Una de las más importantes es el síndrome de Wiscott-Aldrich, en el que la deficiencia selectiva de IgM se asocia con infecciones múltiples, eczema y trombocitopenia. Otro síndrome es el de ataxia-telangiectasia, en el que los niveles de IgA y de IgE séricos son extremadamente bajos o ausentes y hay anomalías cerebelares y cutáneas. Los niños afectados, carentes de un sistema inmune de mucosas efectivo, sufren infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio. La ataxia-telangiectasia resulta de un defecto en los mecanismos de reparación del ADN. En otra enfermedad, denominada síndrome híper-IgM, un defecto en el ligando de CD40 conduce al fracaso del cambio de clase desde IgM, de forma que los individuos afectados poseen niveles elevados de IgM, pero ninguna otra clase de anticuerpo.

INMUNODEFICIENCIAS EN POLLOS

Las aves de la cepa hipotiroidea OS sufren una deficiencia selectiva de IgA, y las de la línea UCD 140 padecen una deficiencia selectiva de IgG, denominada disgamma-

globulinemia hereditaria. Estas aves tienen niveles normales de inmunoglobulinas durante unos 50 días tras eclosionar, pero posteriormente los de IgG disminuyen y los de IgM y de IgA aumentan. Además de hipogammaglobulinemia, estas aves desarrollan lesiones por inmunocomplejos, y se ha sugerido que la enfermedad está mediada por un virus de transmisión vertical.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Allan FJ, Thompson KG, Jones BR, et al: Neutropenia with a probable hereditary basis in border collies, *NZ Vet J* 44:67-72, 1996.
- Bernoco D, Bailey E: Frequency of the SCID gene among Arabian horses in the USA, *Anim Genet* 29:41-42, 1998.
- Buckley RH: Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes, *N Engl J Med* 343:1313-1324, 2000.
- Casal ML, Straumann U, Sigg C, et al: Congenital hypotrichosis with thymic aplasia in nine Birman kittens, *J Am Anim Hosp Assoc* 30:600-602, 1994.
- Day MJ: An immunopathological study of deep pyoderma in the dog, *Res Vet Sci* 56:18-23, 1994.
- Debenham SL, Millington A, Kijast J, et al: Canine leucocyte adhesion of deficiency in Irish red and white setters, *J Small Anim Pract* 43:74-75, 2002.
- Ding Q, Bramble L, Yuzbasiyan-Gurkan V, et al: DNA-PKcs mutations in dogs and horses: allele frequency and association with neoplasia, *Gene* 283:263-269, 2002.
- Flaminio MJB, LaCombe V, Kohn CW, Antczak DF: Common variable immunodeficiency in a horse, *J Am Vet Med Assoc* 221:1296-1302, 2002.
- Gardner RB, Hart KA, Stokol T, et al: Fell pony syndrome in a pony in North America, *J Vet Intern Med* 20:198-203, 2006.
- Hagiwara Y, Fujiwara S, Takai H, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia in a cavalier King Charles spaniel, *J Vet Med Sci* 63:349-351, 2001.
- Henthorn PS, Somberg RL, Fimiani VM, et al: IL-2R γ gene microdeletion demonstrates that canine X-linked severe combined immunodeficiency is a homologue of the human disease, *Genomics* 23:69-74, 1994.
- Jensen AL, Thomsen MK, Aaes H, et al: Polymorphonuclear neutrophil granulocyte chemotactic hyperresponsiveness in a case of canine acromegaly, *Vet Immunol Immunopathol* 37:329-336, 1993.
- Kehrli ME, Schmalstieg FC, Anderson DC, et al: Molecular definition of the bovine granulocytopeny syndrome: identification of the deficiency of the Mac-1 (CD11b/CD18) glycoprotein, *Am J Vet Res* 51:1826-1836, 1990.
- Kijas JMH, Bauer TR Jr, Gäfvert S, et al: A missense mutation in the β -2 integrin gene (*ITGB2*) causes canine leukocyte adhesion deficiency, *Genomics* 61:101-107, 1999.
- Lanevski A, Daminet S, Niemeyer GP, Lothrop CD: Granulocyte colony-stimulating factor deficiency in a Rottweiler with chronic idiopathic neutropenia, *J Vet Intern Med* 13:72-75, 1999.
- Latimer KS, Campagnoli RP, Danilenko DM: Pelger-Huet anomaly in Australian shepherds: 87 cases (1991-1997), *Comp Haematol Internat* 10:9-13, 2000.
- Lekstrom-Himes JA, Gallin JI: Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes, *N Engl J Med* 343:1703-1714, 2000.
- Littler RM, Batt RM, Lloyd DH: Total and relative deficiency of mucosal IgA in German Shepherd dogs demonstrated by fecal analysis, *Vet Rec* 158:334-341, 2006.
- Lobetti RG, Leisewitz AL, Spencer JA: *Pneumocystis carinii* in the miniature dachshund: case report and literature review, *J Small Anim Pract* 37:280-285, 1996.
- Lunn DP, McClure JT, Schobert CS, Holmes MA: Abnormal patterns of equine leukocyte differentiation antigen expression in severe combined immunodeficiency foals suggests the phenotype of normal equine natural killer cells, *Immunology* 84:495-499, 1995.
- McEwan NA: Malassezia and Candida infections in bull terriers with lethal acrodermatitis, *J Small Anim Pract* 42:291-297, 2001.
- Meek K, Kienker L, Dallas C, et al: SCID in Jack Russell terriers: a new animal model of DNA-PKcs deficiency, *J Immunol* 167:2142-2150, 2001.
- Nachreiner RF, Refsal KR, Graham PA, Bowman MM: Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism, *J Am Vet Med Assoc* 220:466-471, 2002.
- Pellegrini-Masini A, Bentz AI, Johns IC, et al: Common variable immunodeficiency in three horses with presumptive bacterial meningitis, *J Am Vet Med Assoc* 227:114-122, 2005.
- Perryman LE: Molecular pathology of severe combined immunodeficiency in mice, horses, and pigs, *Vet Pathol* 41:95-100, 2004.
- Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP: The primary immunodeficiencies, *N Engl J Med* 333:431-440, 1995.
- Scholes SFE, Holliman A, May PDF, Holmes MA: A syndrome of anaemia, immunodeficiency and peripheral ganglionopathy in Fell pony foals, *Vet Rec* 142:128-134, 1998.
- Shearman JR, Zhang QY, Wilton AN: Exclusion of CXCR4 as the cause of trapped neutrophil syndrome in border collies using five microsatellites on canine chromosome 19, *Anim Genet* 37:89, 2006.
- Shiflett SL, Kaplan J, Ward DM: Chédiak-Higashi syndrome: a rare disorder of lysosomes and lysosome related organelles, *Pigment Cell Res* 15:251-257, 2002.
- Shin EK, Perryman LE, Meek K: A kinase-negative mutation of DNA-PKcs in equine SCID results in defective coding and signal joint formation, *J Immunol* 158:3565-3569, 1997.
- Shiraishi M, Kawashima S, Moroi M, et al: A defect in collagen receptor-Ca²⁺ signaling system in platelets from cattle with Chédiak-Higashi syndrome, *Thromb Haemost* 87:334-341, 2002.
- Shuster DE, Kehrli ME, Ackermann MR, Gilbert RO: Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle, *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:9225-9229, 1992.
- Somberg RL, Pullen RP, Casal ML, et al: A single nucleotide insertion in the canine interleukin-2 receptor gamma chain results in X-linked severe combined immunodeficiency disease, *Vet Immunol Immunopathol* 47:203-213, 1995.
- Somberg RL, Robinson JP, Felsburg PJ: T lymphocyte development and function in dogs with X-linked combined immunodeficiency, *J Immunol* 153:4006-4016, 1994.
- Thomas GW, Bell SC, Phythian C, et al: Aid to the antemortem diagnosis of Fell pony foal syndrome by the analysis of B lymphocytes, *Vet Rec* 152:618-621, 2003.
- Ward DM, Shiflett SL, Kaplan J: Chédiak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder, *Curr Mol Med* 2:469-477, 2002.
- Watson PJ, Wotton P, Eastwood J, et al: Immunoglobulin deficiency in Cavalier King Charles Spaniels with *Pneumocystis* pneumonia, *J Vet Intern Med* 20:523-527, 2006.
- Wiler R, Leber R, Moore BB, et al: Equine severe combined immunodeficiency: a defect in V(D)J recombination and DNA-dependent protein kinase activity, *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:11485-11489, 1995.

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

INMUNOSUPRESIÓN INDUCIDA POR VIRUS, 464

INFECCIONES RETROVIRALES EN LOS PRIMATES, 466

Retrovirus tipo D de simios, 466

INFECCIONES RETROVIRALES EN LOS GATOS, 467

Leucemia felina, 467

FOCMA, 467

Transmisión, 467

Patogenia, 468

Tumores, 468

Inmunosupresión, 468

FeLV-SIDA, 469

Inmunidad, 469

Diagnóstico, 469

Virus de la inmunodeficiencia felina, 470

Transmisión, 470

Patogenia, 470

Inmunosupresión, 471

Inmunidad y diagnóstico, 472

Tratamiento, 472

INFECCIONES RETROVIRALES EN LOS BÓVIDOS, 472

Virus de la inmunodeficiencia bovina, 472

INFECCIONES RETROVIRALES EN LOS PERROS, 472

INFECCIONES POR CIRCOVIRUS, 473

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA JUVENIL DE LA LLAMA, 473

OTRAS CAUSAS DE INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA, 473

Infecciones microbianas y parasitarias, 473

Inmunosupresión inducida por toxinas, 473

Malnutrición e inmunidad, 474

Ejercicio e inmunidad, 475

Deficiencia inmune postraumática, 476

Edad e inmunidad, 477

Otras inmunodeficiencias secundarias, 478

PUNTOS CLAVE

- En los animales domésticos se pueden producir inmunodeficiencias por varias causas.
- Las causas más importantes de inmunosupresión son las infecciones víricas. A fin de sobrevivir en el hospedador, los virus pueden producir una inmunodeficiencia marcada, bien al infectar y destruir linfocitos o bien induciéndolos a volverse tumorales.
- La inmunodeficiencia también se puede producir por estrés, (tanto físico como mental), algunas toxinas, malnutrición y edad avanzada.

El sistema inmune, como cualquier otro sistema del organismo, puede destruirse o funcionar de forma alterada como resultado del ataque por agentes patógenos y ambientales, de los cuales los microorganismos (especialmente los virus), las toxinas, el estrés de distintos tipos, la edad avanzada y la malnutrición son los más importantes.

INMUNOSUPRESIÓN INDUCIDA POR VIRUS

Los virus que afectan al sistema inmune pueden clasificarse en los que afectan a los tejidos linfoides primarios y los que afectan a los tejidos linfoides secundarios. Ambos tipos de virus pueden producir inmunodeficiencias graves. Por ejemplo, en los pollos el virus de la bursitis infecciosa aviar (IBDV) destruye los linfocitos de la bolsa de Fabricio, pero no es totalmente específico para las células de la bolsa, ya que también destruye los linfocitos en el bazo y en el timo. El bazo y el timo suelen recuperarse, pero la bolsa sufre atrofia permanente. La inmunosupresión resultante, como puede sospecharse, es más evidente en las aves jóvenes que se hayan infectado al poco de haber eclosionado, cuando la bolsa genera abundantes linfocitos B.

Uno de los virus animales más importantes que infecta y destruye a los órganos linfoides secundarios y conduce a inmunodeficiencia grave es el del moquillo canino. El virus del moquillo, aunque se puede multipli-

car en diferentes tipos celulares, tiene tropismo por los linfocitos, las células epiteliales y el tejido nervioso. Su receptor celular principal es CD150, expresado en linfocitos B y T activados. El virus del moquillo se disemina desde sus puntos iniciales de invasión en las tonsilas y en los nódulos linfáticos hacia la circulación sanguínea, donde destruye a los linfocitos T y B, produciendo linfopenia. Posteriormente invade los órganos linfoides secundarios, como el bazo, los nódulos linfáticos, los tejidos linfoides de las mucosas y la médula ósea, donde destruye más células. También invade y destruye el timo. La liberación de células infectadas de estos órganos linfoides permite al virus alcanzar los tejidos epiteliales y el cerebro. Al desencadenar la apoptosis de los linfocitos y de los macrófagos y destruir a los primeros directamente, este virus induce una inmunosupresión intensa. El virus suprime la producción de interleuquina-1 (IL-1) e IL-2, a la vez que estimula la liberación de prostaglandinas por los macrófagos. En consecuencia, las respuestas de los linfocitos a los macrófagos están deprimidas, los títulos de inmunoglobulinas disminuyen y las reacciones de hipersensibilidad y los rechazos de injertos de piel se suprimen. Esta inmunosupresión es la responsable, en gran parte, de los signos clínicos del moquillo canino. Por ejemplo, muchos perros con moquillo desarrollan neumonía por *Pneumocystis carinii* (un hongo que infecta los pulmones). *P. carinii* no produce enfermedad en animales inmunocompetentes, pero en los animales con la función inmune suprimida determina neumonía grave, por lo que el desarrollo de neumonía por *Pneumocystis* es un indicio de un considerable grado de inmunodeficiencia. Si los perros libres de gérmenes se infectan con una cepa virulenta del virus, desarrollan una enfermedad relativamente leve, posiblemente por la ausencia de infección secundaria (fig. 35-1).

La pérdida de linfocitos es común en las infecciones víricas, ya que la supervivencia y persistencia víricas pueden requerir inmunosupresión. Por estos motivos, se desarrolla linfopenia en la panleucopenia felina, la infección por el parvovirus canino tipo 2, la leucemia felina y la peste porcina africana. El virus de la diarrea vírica bovina (BVDV) produce destrucción de los linfocitos tanto T como B en los nódulos linfáticos, el bazo, el timo y las placas de Peyer. Al igual que en el moquillo canino, los linfocitos B que sobreviven son incapaces de sintetizar inmunoglobulinas y responden mal a los mitógenos. La destrucción vírica de las placas de Peyer produce úlceras intestinales y conduce a la invasión bacteriana secundaria. Los neutrófilos de los bóvidos, tanto los persistentemente infectados como los normales infectados con cepas de BVDV citopáticas, muestran funciones deprimidas, por lo que las bacterias no se eliminan correctamente de la sangre. Un virus relacionado, el de la enfermedad de la frontera (*border disease*), infecta preferentemente linfocitos T CD8⁺ e interfiere con su función citotóxica e inmunorreguladora.

Los herpesvirus son también inmunosupresores. Por ejemplo, el herpesvirus equino tipo 1 induce una caída

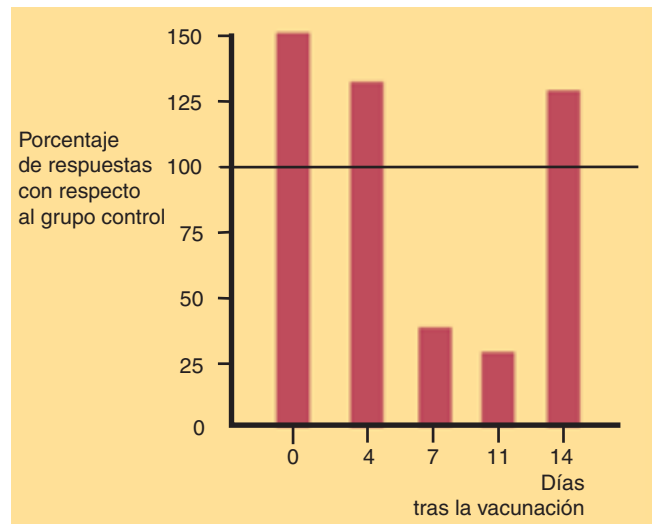


FIGURA 35-1 ■ Efectos inmunosupresores de los virus. Se ha tomado como ejemplo la respuesta de los linfocitos de un cachorro de perro que había recibido la vacuna tetravalente (moquillo, parainfluenza, parvovirus canino tipo 2 y leptospira) al mitógeno fitohemaglutinina. Los niveles de referencia fueron del 100%. (Tomada de Phillips TR, Jensen JL, Rubino MJ, y cols.: *Can J Vet Res* 53:154-160, 1989.)

en los recuentos de linfocitos T y deprime las respuestas mediadas por células en los potros. El herpesvirus bovino tipo 1 (BHV-1) también produce disminución de los linfocitos T y de las respuestas de estas células a los mitógenos. Aunque BHV-1 estimula a los macrófagos alveolares bovinos a que expresen mayor cantidad de moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y promueve la fagocitosis mediada por anticuerpos, deprime la citotoxicidad mediada por macrófagos y la síntesis de IL-1. Es bien conocido que los virus de la parainfluenza 3 y de la rinotraqueítis infecciosa bovina interfieren con la función de los macrófagos alveolares, al inhibir la fusión fagosoma-lisosoma, allanando el camino para infecciones secundarias por *Mannheimia hemolytica* en terneros estresados. El virus del síndrome respiratorio y reproductor porcino produce destrucción de los macrófagos alveolares y predispone a los animales infectados a la neumonía enzoótica grave. También destruye las células dendríticas, una característica que puede ser la responsable de la persistencia del virus en el animal de hasta 6 meses.

El efecto de varios virus sobre el sistema inmune puede ser relativamente complejo o anómalo (cuadro 35-1). Por ejemplo, en el moquillo canino las respuestas de los linfocitos a la fitohemaglutinina están deprimidas, pero el rechazo de injertos puede permanecer normal. En la enfermedad de Visna, una enfermedad neurológica de las ovejas producida por un retrovirus, están suprimidas las respuestas inmunes mediadas por células, como el rechazo de injertos, mientras que las respuestas de los linfocitos B están aumentadas (v. cap. 23). Algunos virus que producen leucemia pueden ejercer efectos depresores selectivos, de forma que la depresión de la respuesta de inmunoglobulina G (IgG) sea más elevada que la de

Cuadro 35-1**Virus que afectan a los tejidos linfoides de los animales****Virus que destruyen los tejidos linfoides**

- Virus de la inmunodeficiencia humana
- Virus del sarampión
- Virus de la inmunodeficiencia de los simios
- Retrovirus tipo D de los simios
- Virus de la inmunodeficiencia felina
- Virus de la leucemia felina
- Virus de la panleucopenia felina
- Herpesvirus equino tipo 1
- Virus del moquillo canino
- Virus de la peste porcina africana
- Virus de la diarrea vírica bovina
- Herpesvirus del timo del ratón
- Virus de la bursitis infecciosa aviar
- Virus de la enfermedad de Newcastle
- Circovirus porcino

Virus que estimulan exageradamente la actividad del tejido linfoide

- Virus de Maedi-Visna
- Virus de la enfermedad aleutiana
- Virus del síndrome respiratorio y reproductor porcino
- Virus de la fiebre catarral maligna

Virus que producen neoplasia linfoide

- Virus de la enfermedad de Marek
- Virus de la leucemia felina
- Virus de la leucemia bovina
- Virus de la leucemia murina
- Virus de la leucemia humana de linfocitos T tipo 1

IgM. En la anemia infecciosa equina la respuesta de IgG3 puede estar deprimida de forma variable, mientras que la síntesis de otras clases de inmunoglobulinas permanece inalterada. Se ha descrito que los pollos infectados con el virus de la enfermedad de Marek muestran a la vez enfermedad del injerto contra hospedador incrementada y depresión del rechazo de injertos.

Los resultados de la destrucción del tejido linfoide inducido por virus se ven claramente. Los animales están linfopénicos y sus linfocitos responden mal a los mitógenos. Por ejemplo, las respuestas a la fitohemaglutinina están disminuidas en la influenza, sarampión, moquillo canino, enfermedad de Marek, enfermedad de Newcastle, leucemia felina, BVDV y coriomeningitis linfocitaria. La destrucción del tejido linfoide puede ocasionar también hipogammaglobulinemia o una respuesta reducida a los antígenos. La atrofia tímica y la linfopenia son signos comunes de muchas infecciones víricas, y antes de emitir el diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia primaria hay que excluir cualquier posibilidad de que, en realidad, el proceso sea secundaria a una infección vírica.

INFECCIONES RETROVIRALES EN LOS PRIMATES

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1, o HIV-1 en la nomenclatura inglesa) casi con certeza se originó de una cepa de virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV_{cpz}) que generalmente infecta a los chimpancés (*Pan troglodytes*) en alguna parte de África central. Probablemente SIV_{cpz} saltó del chimpancé a una persona y mutó ligeramente para convertirse en HIV-1. Puede infectar a los chimpancés, pero rara vez les produce enfermedad. Otros primates, tales como los macacos cola de cerdo (*Macaca nemestrina*), solo se infectan con HIV-1 de forma transitoria, y no se inmunosuprimen y permanecen sanos. Un virus lejanamente emparentado, HIV-2, puede producir enfermedad en los papiones (*Papio cyanocephalus*) y en los macacos cola de cerdo, pero su reservorio natural es el mangabey ceniciento (*Cercocebus atys*). Los macacos rhesus (*Macaca mulatta*) y cinomólogos (*Macaca fascicularis*) pueden infectarse persistentemente con HIV-2, pero no desarrollan enfermedad. Hay varios modelos animales interesantes diferentes de los primates para la infección por HIV. Por ejemplo, los conejos son susceptibles a la infección persistente con HIV, pero, al igual que los macacos, no desarrollan la enfermedad; los ratones *scid* (con inmunodeficiencia combinada grave) reconstituidos con linfocitos humanos pueden alojar al HIV, pero el virus destruye sus linfocitos T muy rápidamente de forma diferente a lo que ocurre en la enfermedad natural.

En los primates, especialmente en las especies africanas, se han aislado diversos lentivirus (SIV), entre ellos SIV_{mac} , aislado de un macaco rhesus en un laboratorio; $SIV_{V_{agm}}$, de un mono verde africano; SIV_{sm} de un mangabey; SIV_{mnd} de un mandril, y el más importante, SIV_{cpz} , de un chimpancé. Como ya se señaló, SIV_{cpz} es probablemente el antecesor de HIV-1, mientras que SIV_{sm} lo es de HIV-2. Todos estos aislados invaden los linfocitos T $CD4^+$ selectivamente. Cuando SIV_{mac} infecta a los macacos rhesus y a otras especies asiáticas, induce un síndrome de inmunodeficiencia similar al SIDA humano, y se sospecha que también se transmite por vía sexual. Los animales presentan linfadenopatía, pérdida importante de peso, diarrea crónica, linfomas, lesiones neurológicas e infecciones oportunistas por microorganismos como *P. carinii*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Candida albicans* y *Cryptosporidium parvum*. Los macacos sufren inmunosupresión por efecto de la disminución del número de linfocitos T $CD4^+$ y macrófagos. Alrededor del 25% de los animales infectados no desarrollan una respuesta significativa frente a SIV y se mueren en 3-5 meses, mientras que el resto suele morir entre 1-3 años tras la infección, no habiéndose observado ningún caso de recuperación espontánea. Los otros SIV producen viremia persistente, pero rara vez originan enfermedad en los primates africanos.

Retrovirus tipo D de simios

En los primates infectados con uno de los varios retrovirus endógenos de tipo D (SRV) se desarrolla un síndrome

de inmunodeficiencia adquirida. Estos virus, mucho más comunes que los lentivirus, se transmiten por mordiscos en los que haya inoculación de saliva o sangre, siendo poco frecuente la transmisión vertical. Los SRV presentan un tropismo tisular más amplio que los SIV y, además de los linfocitos y macrófagos, también pueden infectar a fibroblastos y células epiteliales y del sistema nervioso central. Destruyen tanto linfocitos T como B, lo que origina la muerte por infecciones oportunistas. El síndrome se asocia con una disminución acusada de los títulos de IgG e IgM séricas y linopenia grave. La función de los monocitos no está alterada, pero los linfocitos supervivientes no responden a los mitógenos. Los monos afectados también están profundamente neutropénicos. A la necropsia, los monos padecen linfadenopatía generalizada, hepatomegalia y esplenomegalia. Hay una pérdida de linfocitos de las áreas T-dependientes de los órganos linfoides secundarios, y las áreas de linfocitos B muestran una hiperplasia inicial de los folículos secundarios, seguida de pérdida de los mismos y ausencia de células plasmáticas. Estos cambios histológicos son muy similares a los observados en el SIDA en los seres humanos. En muchos casos se produce una infección por microorganismos normalmente inocuos, como *P. carinii*, citomegalovirus, *Cryptosporidium parvum* y *Candida albicans*. Algunos monos afectados desarrollan tumores, como fibrosarcomas. Alrededor de la mitad de los animales infectados desarrollan anticuerpos neutralizantes y sobreviven a la enfermedad, pero los demás mueren por septicemia o diarrea con emaciación.

INFECCIONES RETROVIRALES EN LOS GATOS

Leucemia felina

El virus de la leucemia felina (FeLV) es un retrovirus oncogénico que puede producir en los gatos enfermedades de tipo proliferativo o de tipo degenerativo (fig. 35-2). Según la estructura de la proteína gp70, los virus que infectan a los gatos de forma natural se clasifican en tres subgrupos. FeLV-A es el subgrupo predominante, y está presente en todos los gatos infectados por FeLV. Los virus de los otros dos subgrupos solo se aíslan en asociación con FeLV-A. FeLV-B se forma cuando FeLV-A se combina con secuencias retrovirales endógenas (secuencias que están integradas establemente en el genoma felino y que generalmente no se expresan pero se transmiten genéticamente). FeLV-B se aísla alrededor del 50% de los gatos virémicos y se relaciona con el desarrollo de tumores. FeLV-C se aísla en el 1-2% de los gatos infectados, surge de una mutación del gen de la envoltura de FeLV-A y tiene un carácter mucho más supresor de la médula ósea que el virus del que procede.

FOCMA

En muchos casos de linfosarcoma felino se expresa una proteína exclusiva en las células infectadas, denominada

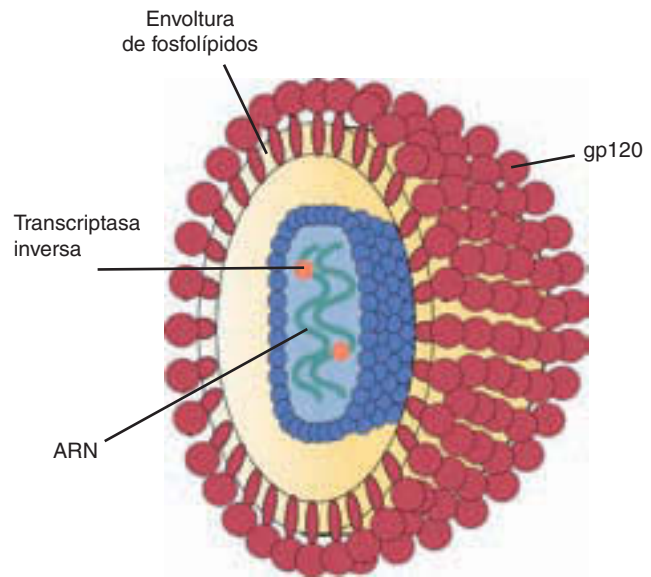


FIGURA 35-2 Estructura de un retrovirus típico, como el de la leucemia o el de la inmunodeficiencia felina.

FOCMA (*feline oncornavirus cell membrane antigen* o antígeno de membrana de células infectadas por oncornavirus felinos). Los genes de retrovirus endógenos del genoma felino codifican FOCMA, pero no se expresa en las células normales, sino en las células infectadas con FeLV o con el virus del sarcoma felino. Inicialmente se creyó que la presencia de FOCMA en una membrana celular le identificaba como célula tumoral inducida por FeLV. Alrededor del 80% de los gatos que no consiguen formar anticuerpos neutralizantes frente a FeLV (por lo que permanecen virémicos) desarrollan actividad antitumoral formando anticuerpos frente a FOCMA, con lo que, por lo general, consiguen destruir las células que el virus ha transformado en tumorales. Por desgracia, los anticuerpos frente a FOCMA no confieren protección frente a las enfermedades degenerativas inducidas por FeLV, y los gatos virémicos que no sintetizan anticuerpos anti-FOCMA son totalmente susceptibles a todos los síndromes de FeLV, incluyendo linfomas. Algunas células de linfomas pueden expresar FOCMA en ausencia de infección por FeLV detectable.

Transmisión

FeLV se elimina por las secreciones, especialmente la saliva y las secreciones nasales, y por tanto se transmite entre los gatos como resultado del acicalamiento mutuo. Cuando se exponen naturalmente, tan solo se infectan el 70% de los gatos, de los que alrededor del 60% muestran una respuesta inmune y el 40% presentan viremia. De los gatos virémicos, el 10% se curan espontáneamente, mientras que el 90% permanecen infectados de por vida. De estos animales persistentemente virémicos, alrededor del 15% desarrollan vida normal asintomática, pero los demás mueren entre los 3 y 5 años a causa de algún proceso relacionado con FeLV. En el 15-20% de los gatos infectados se desarrollan tumores linfoides. Los

gatos persistentemente virémicos tienen una vida media de 1 año.

Patogenia

Cuando FeLV infecta a un gato, se replica inicialmente en los tejidos linfoides de la faringe y de las tonsilas, con una posterior viremia transitoria que le permite diseminarse por el organismo e infectar todos los demás órganos linfoides. Tras la primera o segunda semana de la infección se produce una linfopenia leve, de duración variable, pero que suele ser más larga en los gatos jóvenes que en los adultos. También hay neutropenia variable. Los anticuerpos se desarrollan entre los días 7 y 42 tras el inicio de la infección y el virus desaparece de la sangre entre los días 28 y 42. El virus se puede aislar del timo en el primer día tras la infección, de la sangre entre los días 2 y 145 y de los órganos linfoides entre los días 3 y 28. La presencia tanto de anticuerpos como de virus deriva en la formación de elevadas cantidades de inmunocomplejos y el desarrollo de glomerulonefritis membranoproliferativa. Algunos gatos pueden superar su viremia, pero permanecen infectados de forma latente. En estos animales con infección latente el virus persiste en la médula ósea, pero no se detecta en la sangre y hay presencia de anticuerpos neutralizantes. El tratamiento con esteroides o el cultivo de las células de la médula ósea in vitro permiten que el virus se vuelva a expresar de forma productiva. El estrés (p. ej., el tratamiento con esteroides antes aludido, el hacinamiento o el transporte) puede provocar una recurrencia de la viremia en el 5 al 10% de los gatos. La presencia de anticuerpos neutralizantes no se correlaciona bien con el estado de la enfermedad y la reinfección de gatos recuperados puede no producir una respuesta humoral secundaria. La infección prenatal o temprana de los gatitos con FeLV también puede provocar viremia persistente.

Tumores

Los gatos tienen probablemente la prevalencia más alta de tumores linfoides de todos los animales domésticos. La mayoría de estos tumores linfoides están originados por FeLV, e incluyen linfosarcoma, sarcoma de células reticulares, eritroleucemia y leucemias granulocíticas. El linfosarcoma producido por FeLV generalmente es una neoplasia de linfocitos T, aunque FeLV crece en células de muchos tipos y no se restringe a los tejidos linfoides. Algunos linfomas por FeLV en el intestino pueden ser del linaje de linfocitos B. Cuando se desarrollan tumores en los gatos infectados por FeLV, no se puede demostrar la presencia del virus en todos ellos: la proporción de tumores positivos oscila entre el 100% en las leucemias mieloides y el 30% en los linfomas alimentarios. En los gatos jóvenes, los tumores inducidos por FeLV son principalmente del linaje de linfocitos T, pero en los gatos más mayores tienden a ser de origen tanto de linfocitos T como de linfocitos B.

Inmunosupresión

Defectos de linfocitos T

Como resultado de mutaciones en los genes que codifican las proteínas de la envoltura, FeLV puede evolucionar hacia variantes con tropismo por los linfocitos T. Estas variantes que inducen inmunodeficiencia pueden replicarse en los linfocitos T hasta alcanzar números elevados. Penetran en los linfocitos T al unirse a dos receptores, uno de los cuales es una proteína transportadora de fosfato (Pit1) y el otro es una proteína nueva de la superficie celular, denominada FeLIX (*FeLV infectivity X-essory protein*; proteína X-esoria –acesoria– de infectividad por FeLV). La linfopenia en los gatos infectados por FeLV es debida a la pérdida de linfocitos T CD4⁺, aunque los recuentos de linfocitos T CD8⁺ también pueden disminuir en las etapas iniciales de la enfermedad, de forma que el cociente CD4/CD8 puede permanecer en el rango normal (el cociente CD4/CD8 en los gatos normales oscila entre 0,4 y 3,5, con una media de 1,9). No obstante, a medida que los recuentos de linfocitos T CD8⁺ se recuperan, el cociente CD4/CD8 puede disminuir. Los recuentos de linfocitos B también pueden estar deprimidos, pero esto depende de la gravedad de las infecciones secundarias. Los gatitos infectados por FeLV desarrollan un síndrome de desgaste asociado a la atrofia tímica e infecciones recurrentes. Dependiendo de la gravedad de las infecciones secundarias, puede estar asociado bien a atrofia linfoide o a hiperplasia linfoide. En los gatos sin infección secundaria, la atrofia linfoide se asocia con la pérdida de células de las áreas paracorticales de los nódulos linfáticos. Los cambios que se observan en los bazo de estos animales son menos marcados, pero pueden derivar en la reducción de la totalidad de la pulpa blanca. Como resultado de la pérdida de linfocitos T, en los gatos infectados por FeLV la inmunidad mediada por células está deprimida, posiblemente por los efectos de la proteína inmunosupresora de la envoltura vírica p15e, que se produce en cantidades muy elevadas en las células moribundas. La proteína p15e suprime las respuestas de los gatos a FOCMA, así como a los mitógenos de los linfocitos, y bloquea las respuestas de los linfocitos T a la IL-1 y a la IL-2. En consecuencia, los gatos infectados por FeLV pueden aceptar los aloinjertos de piel durante el doble de tiempo que los gatos normales (24 días, comparado con los 12 días de los gatos normales). Los leucocitos de los gatos infectados por FeLV producen cantidades de IL-2 significativamente inferiores que los de los gatos normales, un efecto especialmente marcado en gatos con leucemia o linfosarcoma en el timo. Esta inmunosupresión predispone también a los gatos virémicos a las enfermedades secundarias, como la peritonitis infecciosa felina, micoplasmosis, toxoplasmosis, septicemia e infecciones fúngicas. Las células madre de la médula ósea también se inhiben por p15e, lo que impide la producción de células eritroides y origina una anemia no regenerativa.

Defectos en los linfocitos B

A diferencia de la disfunción grave de los linfocitos T, la actividad de los linfocitos B en los gatos infectados por

FeLV apenas se ve afectada. Puede haber disminución de las respuestas a las dosis bajas de antígeno, así como síntesis reducida de IgM, pero las concentraciones de IgG permanecen normales. Dado que la función de los linfocitos B y la síntesis de anticuerpos son relativamente normales en los gatos crónicamente infectados, se producen grandes cantidades de anticuerpos frente al virus, los cuales se combinan con los viriones circulantes o con las proteínas solubles para formar inmunocomplejos, que se depositan en los glomérulos renales y provocan glomerulonefritis membranoproliferativa grave, causa de la hipoproteinemia, el edema, la uremia y la muerte que se observan en la infección. Los antígenos víricos unidos a los eritrocitos también pueden originar anemia hemolítica positiva a la antiglobulina. Los inmunocomplejos también activan al complemento por la vía clásica, que puede consumirse en grandes cantidades, por lo que los gatos infectados por FeLV pueden tener niveles de complemento extraordinariamente bajos. Esta pérdida puede reducir la resistencia a tumores, ya que el suero de los gatos normales infundido a gatos leucémicos puede producir la regresión del tumor.

FeLV-SIDA

Durante la infección natural se puede desarrollar una variante de FeLV extraordinariamente inmunosupresora, denominada FeLV-SIDA, que provoca inmunodeficiencia mortal en casi el 100% de los gatos infectados. Los aislados constan de dos poblaciones víricas, una denominada 61E, que es replicación competente pero que no induce inmunodeficiencia por sí misma, y otra, 61C, que es una replicación defectiva pero que cuando se inocula conjuntamente con la primera induce un síndrome de inmunodeficiencia fatal. Se ha construido una quimera vírica que posee propiedades intermedias entre las dos cepas precursoras.

El síndrome de inmunodeficiencia se caracteriza por pérdida progresiva de peso e hiperplasia linfoide, seguidas de pérdida grave de linfocitos, diarrea crónica e infecciones oportunistas. El inicio de la enfermedad clínica se precede de la acumulación de ADN vírico no integrado en la médula ósea y de una disminución temprana y drástica de los linfocitos T CD4⁺, mientras que los recuentos de los linfocitos T CD8⁺ y de los linfocitos B permanecen normales. Los análisis han mostrado que la inmunodeficiencia se asocia con mutaciones en una secuencia de 34 aminoácidos en el extremo C-terminal de la gp70 vírica. La mutación altera la conformación de esta glucoproteína de superficie, lo que afecta a la capacidad del virus para unirse a los receptores celulares y bloquea la infección por otros viriones, conduciendo a la destrucción celular. El defecto en la variante FeLV-SIDA conlleva la incapacidad de desarrollar respuestas inmunes, aunque la función de los linfocitos B parece ser normal. La pérdida de linfocitos T CD4⁺ se precede de la incapacidad de respuesta a antígenos T-independientes. Por tanto, incluso a las 9 semanas tras la infección, los linfocitos T CD4⁺ producen niveles más bajos de citoquinas estimuladoras de linfocitos B.

Inmunidad

Alrededor del 40% de los gatos infectados por FeLV no desarrollan una respuesta inmune adecuada frente al virus y presentan infección persistente, permaneciendo virémicos. El otro 60% desarrolla respuestas inmunes potentes, incluyendo la síntesis de anticuerpos neutralizantes víricos frente a la principal glucoproteína de la envoltura, gp70. Los gatos inmunes desarrollan también linfocitos T citotóxicos específicos del virus frente a los antígenos víricos gag/pro, que impiden que el virus invada las células, por lo que están fuertemente protegidos. Los anticuerpos frente a antígenos distintos de gp70 también pueden desempeñar un papel en la inmunidad.

Se han desarrollado cuatro tipos de vacunas efectivas frente a FeLV. Uno de ellos consiste en el líquido sobrenadante de una línea celular persistentemente infectada con FeLV, que contiene varias de las principales proteínas antigénicas del virus. El segundo tipo de vacuna de FeLV consiste en viriones completos inactivados, que generalmente se administran con un adyuvante potente. El tercer tipo es un recombinante de gp70 en *Escherichia coli*. La resistencia a la infección por FeLV se asocia con la respuesta a gp70, pero se requieren otros antígenos víricos para la máxima protección. El tipo de vacuna más reciente para FeLV es un producto recombinante en el vector de *canarypox*. La vacunación generalizada ha reducido significativamente la prevalencia de esta enfermedad en Estados Unidos.

Diagnóstico

La viremia por FeLV se puede detectar mediante la variante de ELISA en membrana o por inmunocromatografía rápida utilizando una muestra de sangre. La prueba de inmunofluorescencia directa en un frotis de la capa leucocitaria sanguínea utilizando anticuerpos contra antígenos específicos de grupo permite detectar el antígeno asociado a las células (fig. 35-3). Algunas de estas pruebas pueden detectar la infección antes del desarrollo de la viremia, ya que la corriente sanguínea distribuye antígenos solubles del virus originados en la médula ósea. También se puede exa-

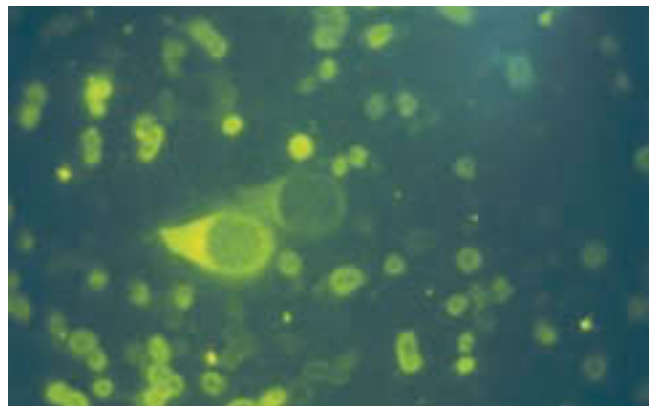


FIGURA 35-3 ■ Resultado positivo en la prueba de la inmunofluorescencia indirecta para el virus de la leucemia felina en un frotis de sangre periférica. (Por cortesía del Dr. FC. Heck.)

minar la saliva o las lágrimas utilizando el material recogido con un hisopo o con tiras de papel de filtro. El ácido nucleico vírico se puede detectar mediante pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Virus de la inmunodeficiencia felina

El virus de la inmunodeficiencia felina (FIV) se aisló por vez primera a partir de gatos con inmunodeficiencia clínica. Se trata de un virus ARN de cadena sencilla, con envoltura, que pertenece al género lentivirus dentro de los retrovirus. Se diferencia de FeLV (un gamma retrovirus) en los requisitos bioquímicos de la transcriptasa inversa, que en el caso del FIV necesita magnesio, mientras que en el FeLV es manganeso. El FIV está relacionado con HIV, el agente causal del SIDA (fig. 35-4). FeLV y FIV son virus claramente diferentes, y los anticuerpos dirigidos frente a uno de ellos no reaccionan con el otro. No obstante, entre el 12 y el 33% de los gatos infectados por FIV pueden estar también infectados por FeLV, una mezcla inmunosupresora especialmente potente. Se han identificado al menos cinco subgrupos genéticos diferentes del FIV, que podrían ser responsables de la variabilidad en la patogenicidad observada en la infección, el tropismo tisular y la enfermedad clínica.

Transmisión

El FIV se transmite por gatos machos de vida libre a través de los mordiscos que se ocasionan en las peleas que mantienen. Por este motivo, es más prevalente en gatos machos y mayores que pasan mucho tiempo fuera de casa. La exposición oral es una ruta potencial de infección en gatitos lactantes, y las gatas crónicamente infectadas transmiten el virus *in utero* a más de la mitad de los gatitos, mostrando los no infectados viabilidad neonatal reducida. El FIV puede transmitirse también por vía sexual. En los domicilios en los que hay gatos que conviven de forma no agresiva, la infección apenas se transmite al compartir los comederos o bebederos o cuando se

acicalan mutuamente. En Estados Unidos, del 1 al 3% de los gatos sanos normales y del 10 al 15% de los enfermos crónicos están infectados por FIV. En algunos países, como Japón, la prevalencia puede ser hasta del 44%.

Patogenia

La infección experimental de los gatos por FIV se caracteriza por cuatro etapas claramente diferenciadas. La fase aguda persiste unas pocas semanas. Los gatos infectados desarrollan fiebre entre 3 y 10 semanas tras la exposición al virus. Este es transportado a los nódulos linfáticos regionales, donde se replica en los linfocitos T, y posteriormente se disemina a otros nódulos linfáticos del organismo. FIV se puede aislar de los gatos infectados ya a los 10-14 días tras la infección. La viremia continúa incrementándose hasta el día 21, alcanza otro máximo a las 7 u 8 semanas y luego disminuye. La gravedad de la enfermedad varía desde la ausencia de signos clínicos hasta una linfadenopatía generalizada e hiperplasia linfoide. La enfermedad cursa con fiebre, anorexia, deshidratación y diarrea con neumonía leve, conjuntivitis y nefritis. En esta fase, los animales pueden desarrollar linfopenia leve y neutropenia grave. La linfopenia es debida a la pérdida de linfocitos T CD4⁺. Los gatos no suelen morir en esta etapa, a no ser que estén infectados también con FeLV, en cuyo caso mueren de panleucopenia. Los anticuerpos frente a FIV se desarrollan entre las 2 y 6 semanas tras la infección y persisten a lo largo de la misma. La mayoría de los gatos se recuperan de esta fase y parecen normales.

La fase asintomática, o latente, puede durar incluso 10 años y es más larga en los gatos mayores. Los gatos permanecen clínicamente sanos durante esta etapa, pero hay una pérdida progresiva de linfocitos T CD4⁺. Los nódulos linfáticos muestran hipoplasia gradual, que conduce a aplasia. Los gatos pueden desarrollar también supresión de la médula ósea, incluyendo leucopenia y anemia, por lo que esta etapa se caracteriza por la disfunción progresiva de la actividad inmune, pero pueden transcurrir muchos años hasta que se desarrollan los signos similares al SIDA.

El inicio gradual de linfadenopatía generalizada progresiva marca el comienzo de la tercera etapa de la enfermedad. Dura de meses a años y se asocia con signos que indican vagamente que el animal está enfermo, tales como fiebre recurrente, inapetencia, pérdida de peso, estomatitis crónica, artritis y anomalías en el comportamiento. Los nódulos linfáticos desarrollan hiperplasia folicular. Como resultado del incremento de la inmunodeficiencia, los gatos pueden desarrollar infecciones secundarias pero no oportunistas, de etiología bacteriana, que afectan a la cavidad oral, la piel y el tracto digestivo. Los gatos mostrarán cierta pérdida de peso (menos del 20%), anemia, linfopenia y neutropenia.

La fase final es una enfermedad grave similar al SIDA que dura unos cuantos meses hasta que el gato muere. Los gatos pierden más del 20% del peso. El tejido linfoide muestra involución folicular. Debido a la grave inmunodeficiencia se desarrollan infecciones oportunistas, inclu-

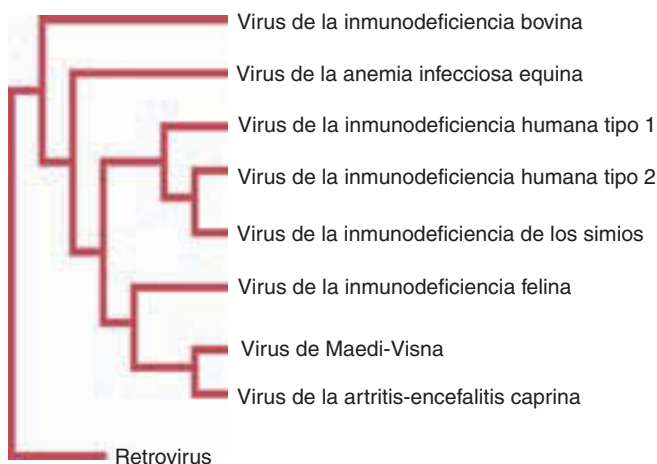


FIGURA 35-4 ■ Dendrograma que muestra las relaciones entre los principales lentivirus.

yendo las producidas por herpesvirus felino tipo 1, poxvirus de roedor, rabia inducida por vacunas, FeLV, estafilococos, microorganismos anaerobios, tuberculosis (*M. avium-intracellulare*), *Cryptococcus*, toxoplasma, sarna y estronglidos. Los animales presentan anemia, linfopenia y neutropenia. También pueden sufrir neoplasias y enfermedades oculares y neurológicas. En los gatos naturalmente infectados, los hallazgos clínicos son altamente variables por la gran variedad de infecciones secundarias potenciales. Pueden incluir fiebre crónica, enfermedad de la cavidad oral (periodontitis/gingivitis/estomatitis) que conduce a inapetencia o dolor cuando comen, enfermedad crónica del tracto respiratorio superior, enteritis crónica que desemboca en diarrea persistente y conjuntivitis. Algunos gatos pueden padecer cistitis, enfermedad dérmica crónica, fiebre, anorexia, letargo, aborto o problemas reproductores, vómitos, anemia, leucopenia, linfosarcoma y alteraciones mieloproliferativas. En los gatos infectados por FIV se han descrito también signos neurológicos, y se ha demostrado que el virus infecta al sistema nervioso central. La mitad de los gatos infectados por FIV presentan disfunción neurológica, como demuestra el que tengan comportamiento anormal, convulsiones, ataxia, parálisis y nistagmos. FIV se asocia con desmielinización en las columnas dorsales de la médula espinal, vacuolización de las vainas de mielina en las raíces de los nervios espinales e infiltración perivascular y perineuronal con células mononucleares. También se han descrito lesiones oculares, especialmente uveítis anterior, conjuntivitis y glaucoma.

Inmunosupresión

FIV se replica en los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, los linfocitos B, los megacariocitos, las células neuronales y los macrófagos. Algunas cepas se replican bien solo en los linfocitos, mientras que otras lo hacen tanto en los linfocitos como en los macrófagos. Algunas cepas de FIV también pueden crecer *in vitro* en fibroblastos, pero las célu-

las diana de la infección por FIV son los linfocitos. No obstante, a medida que persiste el ataque del virus, este afecta cada vez más a los macrófagos. En los gatos clínicamente enfermos con una alta carga vírica, los macrófagos son las principales células en las que se replica el virus. Los gatos infectados por FIV tienen menos neutrófilos, una proporción más baja de linfocitos T y mayor de linfocitos B que los animales no infectados.

FIV se une específicamente a CD134 expresado en una subpoblación de linfocitos T CD4⁺. Esta unión, a la vez que la unión al receptor de quimioquina α CXCR4 (CD184), es necesaria para que FIV infecte a una célula. La síntesis de la glucoproteína CD134 está incrementada en los linfocitos T CD4⁺ activados pero no en los linfocitos T CD8⁺ activados.

La mayoría de los gatos naturalmente infectados desarrollan una pérdida crítica de linfocitos T CD4⁺ (fig. 35-5) como resultado de la destrucción de las células infectadas, la producción disminuida y la apoptosis prematura. Los linfocitos T CD4⁺ supervivientes pueden mostrar respuestas reducidas a los mitógenos. Los gatos infectados por FIV pueden presentar un cambio en el patrón de producción de citoquinas de tipo Th1 y un aumento en los linfocitos T CD8⁺. Por estos motivos, el cociente CD4/CD8 de los gatos infectados por FIV puede caer desde el valor normal de alrededor de 2 hasta menos de 1. FIV puede activar también a los linfocitos T_{reg} CD4⁺CD25⁺ que contribuirían todavía más al efecto inmunosupresor.

La linfopenia que se desarrolla en las infecciones por FIV o por FeLV es debida a la pérdida selectiva de linfocitos T. Los recuentos de linfocitos T CD4⁺ están deprimidos en ambas infecciones, pero en los animales infectados por FIV es mucho más acusada que en los infectados por FeLV. En los primeros hay una caída brusca de los recuentos de linfocitos T, no afectándose los de linfocitos B. Los valores de linfocitos T CD8⁺ se recuperan, pero no así los de los linfocitos T CD4⁺. A los 6 meses de la infección por FIV hay una disminución obvia de los recuentos de los linfocitos T

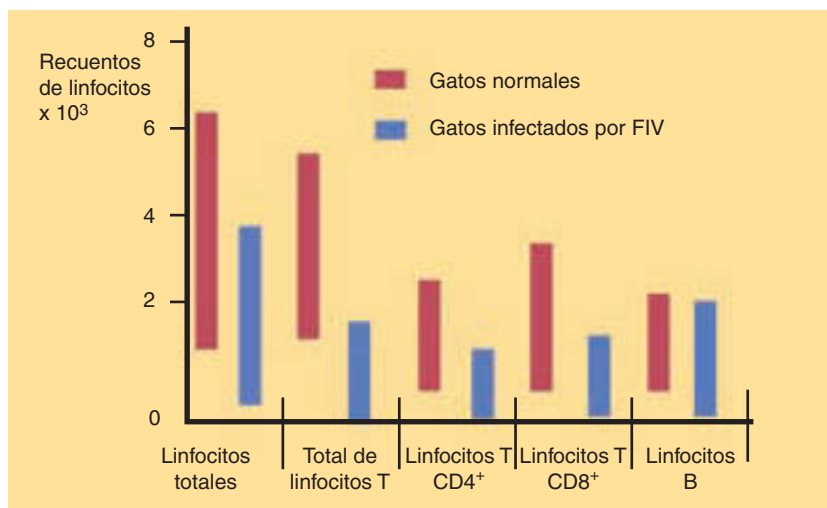


FIGURA 35-5 ■ Recuentos de células de las diferentes poblaciones linfocíticas (pan T, CD4⁺, CD8⁺, linfocitos B) en 11 gatos normales y 11 gatos infectados con el virus de la inmunodeficiencia felina (FIV). (Tomada de Novotney C, English RV, Housman J, y cols.: *AIDS* 4:1213-1218, 1990.)

CD4⁺ y de la respuesta de los linfocitos al mitógeno de *Phytolacca americana* (*pokeweed mitogen*, PWM), un mitógeno de linfocitos B (la respuesta de los linfocitos B al PWM requiere que haya linfocitos T CD4⁺ funcionales). La respuesta a los antígenos timo-dependientes y timo-independientes permanece inalterada. No obstante, a los 2 o 3 años tras el inicio de la infección persiste la disminución de los linfocitos T CD4⁺ y se deprime la respuesta a la concanavalina A, mitógeno de linfocitos T. La respuesta a los antígenos timo-dependientes se encuentra muy deprimida en esta etapa, pero la respuesta a los timo-independientes es normal. Otros cambios que ocurren en los gatos infectados por FIV incluyen respuestas disminuidas a la fitohemaglutinina y al lipopolisacárido, producción reducida de IL-2 y respuestas deprimidas a esta citoquina. Los gatos afectados pueden expresar más IL-10, lo que puede contribuir a instaurar la inmunodeficiencia. Los recuentos de linfocitos T CD8⁺ y de linfocitos B pueden ser normales, así como los niveles de IgM y de IgA. Más del 25% de estos gatos pueden ser hipergammaglobulinémicos como resultado de la activación policlonal de los linfocitos B a las 6 u 8 semanas tras la infección. A pesar de esto, la respuesta de los gatos infectados por FIV a antígenos como el toxoide diftérico puede estar deprimida. Los gatos afectados pueden tener altos niveles de inmunocomplejos en su suero o depositados en los glómerulos renales.

Inmunidad y diagnóstico

Los síntomas clínicos no son suficientes para emitir un diagnóstico fiable de FIV, por lo que hay que recurrir a evaluar la presencia de anticuerpos séricos mediante ELISA o inmunocromatografía y debería confirmarse mediante Western blot o PCR. Los anticuerpos se pueden detectar ya a las 2 semanas tras la infección, y la mayoría de los gatos son positivos a los 60 días. Estos anticuerpos persisten durante toda la vida del animal, aunque en las etapas terminales los anticuerpos pueden disminuir hasta niveles indetectables. Los anticuerpos maternos persisten en la mayoría de los gatitos que nacen de gatas infectadas durante 8 a 12 semanas, independientemente de que el gatito esté infectado, y algunos permanecen seropositivos hasta las 16 semanas. Estos anticuerpos aportan protección, dado que la inmunización pasiva es eficaz; los gatitos que reciben altos títulos de anticuerpos de sus madres infectadas o vacunadas están protegidos mientras perduren.

Una vez infectado con FIV, el gato permanecerá infectado de por vida. No obstante, los gatitos infectados verticalmente por sus madres pueden experimentar regresión vírica. A los 3 o 4 meses de edad, los anticuerpos y las partículas víricas pueden desaparecer de su sangre, pero el virus persiste en bajo grado en la médula ósea y en los nódulos linfáticos. La presencia de niveles muy bajos de virus en el animal es detectable mediante PCR.

Las glucoproteínas de la envoltura estimulan una inmunidad mediada por células y humoral potentes. Se han obtenido buenos resultados utilizando vacunas inactivadas de virus completo y algunas de ADN. Hay disponible

comercialmente un vacuna inactivada adyuvantada frente a subgrupos genéticos A y D, que parece que también puede proteger frente a la variante B.

Tratamiento

El tratamiento de la infección por FIV es sintomático y puede implicar el empleo de antibióticos para controlar la infección bacteriana, fluidoterapia y posiblemente suplementos de la dieta. El único fármaco que se sabe que tiene efectos antivíricos en gatos con cuadro clínico es el AZT (zidovudina, azidotimidina), que parece mejorar la salud de los gatos afectados e incrementa tanto su calidad de vida como su supervivencia. Por desgracia, se pueden desarrollar cepas resistentes a AZT y el fármaco puede tener un efecto beneficioso limitado en gatos con sintomatología clínica. También se han obtenido resultados prometedores con el empleo de aloinjertos de médula ósea combinados con terapia antivírica.

INFECCIONES RETROVIRALES EN LOS BÓVIDOS

Virus de la inmunodeficiencia bovina

El virus de la inmunodeficiencia bovina (BIV) es un lentivirus que se aisló originariamente de una vaca con linfosarcoma, que presentaba hiperplasia de los nódulos linfáticos, linfocitosis, lesiones en el sistema nervioso central, pérdida de peso y debilidad. No obstante, el BIV es escasamente patógeno cuando los terneros se infectan experimentalmente. Los animales desarrollan linfocitosis transitoria, linfadenopatía y meningoencefalitis no supurativa. La infección por BIV también puede producir cambios menores en la respuesta de los linfocitos a los mitógenos y puede suprimir algunas funciones de los neutrófilos, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos varios meses después de la infección. El BIV también puede infectar a las ovejas, en las que la infección se asocia con el incremento de linfocitos T CD2⁺ y CD4⁺, así como del cociente CD4/CD8 entre los 6 y los 8 meses tras la inoculación. Las ovejas no presentaron signos clínicos de enfermedad al año de la inoculación y aparentaban tener una función inmune normal. BIV también puede producir una infección crónica en los conejos, que cursa con esplenomegalia y linfadenopatía.

La enfermedad de Jembrana es una infección por un lentivirus que se da en los bóvidos de Bali (*Bos javaensis*), en los que provoca una intensa linfoproliferación en los nódulos linfáticos y el bazo. Los animales que se recuperan son totalmente inmunes.

INFECCIONES RETROVIRALES EN LOS PERROS

Se han aislado varios retrovirus diferentes a partir de los perros. Algunos se han descrito como lentivirus, aunque

la existencia de un «virus de la inmunodeficiencia canina» no se ha podido demostrar hasta la fecha. Se ha aislado un lentivirus de células mononucleares de un perro Pastor Alemán leucémico en Israel, pero no parece estar estrechamente relacionado con los otros lentivirus principales. Al inocularlo en cachorros recién nacidos de raza Beagle produjo linfadenopatía profunda. Sin embargo se anticipa que han de transcurrir varios años antes de que se presenten los principales síntomas de la enfermedad.

En Estados Unidos se ha aislado otro retrovirus de un perro con un síndrome de inmunodeficiencia adquirida grave, que presentaba anemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia, así como respuestas humorales y mediadas por linfocitos T deprimidas. En la necropsia, el perro mostró reducción de los órganos linfoides e hipoplasia de la médula ósea, aunque había infiltrados de células plasmáticas en muchos órganos, así como múltiples infecciones secundarias. El retrovirus aislado de este animal era de tipo C y poseía un gen relacionado con el gen de la polimerasa del virus de la leucosis bovina. También es interesante señalar que este animal había recibido múltiples transfusiones sanguíneas, una ruta de infección bien reconocida en el HIV.

También se ha aislado un lentivirus de un perro con gastroenteritis hemorrágica. Este animal mostró linfopenia y agammaglobulinemia con hipoplasia linfoide y de la médula ósea. El virus se aisló de la médula ósea, el intestino y los nódulos linfáticos. Podía crecer en los linfocitos caninos y en los timocitos, y su transcriptasa inversa era dependiente de magnesio. Provocaba disminución de la síntesis de IL-2, respuestas reducidas a esta citoquina y era citotóxico para los linfocitos.

INFECCIONES POR CIRCOVIRUS

Los circovirus son virus ADN pequeños sin envoltura que tienden a dañar los tejidos linfoides. Incluyen a los agentes que producen la anemia del pollo (que infecta a hemocitoblastos en la médula ósea y a precursores de linfocitos T en el timo), la enfermedad del pico y pluma (que produce atrofia linfoide en las aves psitácidas) y el circovirus porcino de tipo 2 (PCV-2), que puede provocar síndrome multisistémico de desgaste posdestete. Este síndrome es un tipo de inmunodeficiencia adquirida de los lechones caracterizado por desgaste, linfadenopatía y enfermedad respiratoria, y ocasionalmente por palidez, ictericia y diarrea. Algunos lechones afectados presentan un descenso manifiesto de los linfocitos, que inicialmente implica a los linfocitos T CD4⁺, CD8⁺ y dobles positivos. Las áreas de los linfocitos T en las tonsilas y en los nódulos linfáticos se reducen y hay ausencia de folículos en la corteza. Los recuentos de linfocitos B IgM⁺ también están reducidos en los casos más crónicos. La disminución linfoide está directamente relacionada con la carga vírica en los órganos linfoides. Los lechones sufren una variedad de infecciones secundarias u oportunistas. Aunque PCV-2 es el agente etiológico más probable, es muy difícil reproducir la enfermedad de forma repetitiva, y es

obvio que se necesitan otros factores, incluyendo factores ambientales, otros agentes infecciosos y posiblemente estimulación inmune para que se desarrolle el síndrome.

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA JUVENIL DE LA LLAMA

Se ha descrito un grave síndrome de inmunodeficiencia que afecta a las llamas jóvenes, pero a ningún otro camélido de Sudamérica. La enfermedad no se debe al fallo en la transferencia pasiva, dado que la edad media de inicio es aproximadamente de 1 año (en un rango que oscila entre los 2 y los 30 meses). La mayoría de los animales afectados están clínicamente normales y crecen bien hasta el momento del destete, cuando empiezan a perder peso y sufren infecciones oportunistas repetidas por una variedad de agentes bacterianos, fúngicos y protozoarios. Las infecciones del tracto respiratorio son frecuentes, incluidas las producidas por *P. carinii*. Los recuentos de linfocitos son normales o algo bajos, pero las respuestas a mitógenos, como fitohemaglutinina, concanavalina A y proteína M estreptocócica, están deprimidas. Las biopsias de los nódulos linfáticos muestran una disminución marcada de los linfocitos T en las áreas paracorticales, estando los folículos primarios en las áreas de linfocitos B hipoplásicos y carentes de centros germinales. Los animales también tienen bajos niveles de IgG sérica y responden muy débilmente a las vacunas de *Clostridium perfringens*, por lo que las respuestas de linfocitos tanto T como B están deprimidas. La causa de este síndrome es desconocida. Algunos investigadores han detectado actividad de transcriptasa inversa en los tejidos y partículas mediante microscopía electrónica que son compatibles con la infección por retrovirus. No obstante, la aparición continua de la enfermedad en las llamas jóvenes sugiere que el proceso puede ser hereditario. Aunque se puede administrar terapia paliativa, el pronóstico a largo plazo de estos animales es malo.

OTRAS CAUSAS DE INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA

Infecciones microbianas y parasitarias

Las infecciones por *Toxoplasma*, tripanosomas, helmintos como *Trichinella spiralis*, artrópodos como *Demodex*, bacterias como *Mannheimia hemolytica*, actinobacilos y algunos estreptococos suelen cursar acompañadas de inmunosupresión.

Inmunosupresión inducida por toxinas

Muchas toxinas ambientales, como los bifenilos policlorados, bifenilos polibromados, dieldrín, yodo, plomo,

cadmio, metil-mercurio y DDT, tienen efectos inmunosupresores. Tanto el CdCl_2 como el HgCl_2 inhiben la fagocitosis de los leucocitos bovinos a concentraciones muy bajas, requiriéndose concentraciones más elevadas para inhibir la función y proliferación de las células asesinas naturales (NK). Las micotoxinas suelen suprimir las respuestas inmunes en los bóvidos o en las aves de corral alimentados con granos mohosos. La toxina T-2 de *Fusarium* deprime la respuesta de los linfocitos de ternero a los mitógenos y disminuye la migración quimiotáctica de los neutrófilos, así como los niveles de IgM, IgA y C3 en los bóvidos en general. Las aflatoxinas incrementan la susceptibilidad de los pollos a *Salmonella* debido a la menor actividad fagocítica. También disminuyen el crecimiento de los lechones y reducen las respuestas inmunes a *Mycoplasma*. La fumonisina B1 inhibe la división de los linfocitos T y B en los lechones, incrementa la producción de interferón- γ (IFN- γ) y suprime la producción de IL-4, incrementando la susceptibilidad a las infecciones por *E. coli*. Las ocratoxinas y los tricotecenos también son inmunosupresores en los cerdos y en las aves. La inmunosupresión inducida por toxinas en ocasiones adquiere especial importancia en los carnívoros salvajes situados en la cima de la cadena alimentaria, como lo refleja el hecho de las focas que se alimentan de peces contaminados por constituyentes ambientales, que presentan reacciones débiles a las vacunas, respuestas alteradas a los mitógenos, baja hipersensibilidad retardada y recuentos de células NK también disminuidos. Esta inmunosupresión puede ser responsable de la disminución de la resistencia a los morbilivirus en las focas.

Malnutrición e inmunidad

Desde hace tiempo se conoce que hambruna y enfermedad están íntimamente relacionadas, y tendemos a asumir que la susceptibilidad a las infecciones aumenta con la desnutrición. Sin embargo, no es necesariamente así, dada la complejidad de los efectos de la desnutrición en las funciones inmunes. Por ejemplo, la malnutrición se refiere no solo a deficiencias, sino también a excesos o desequilibrios en los nutrientes individuales.

Por lo general, las deficiencias nutricionales graves reducen la función de los linfocitos T, por lo que se alteran las respuestas inmunes mediadas por células, pero no afectan a la función de los linfocitos B y a la inmunidad humoral. Por este motivo, la inanición induce atrofia tímica rápida y reducción en el nivel de hormonas tímicas, disminuyendo bruscamente los recuentos de linfocitos T circulantes y desapareciendo las células de las áreas de linfocitos T de los tejidos linfoides secundarios. Asimismo, se reducen las reacciones de hipersensibilidad retardada y se altera la producción de interferón. Algunos estudios han sugerido que la inanición de proteínas suprime selectivamente las respuestas de tipo Th2, como la producción de IL-4 y de IgE, lo que conduce a una mayor susceptibilidad a la invasión parasitaria.

Es posible que la inmunosupresión inducida por la inanición se medie a través de la leptina, una citoquina sintetizada por los adipocitos cuyos niveles en sangre son proporcionales a la masa de grasa corporal. Cuanto más grueso sea un individuo, más leptina se produce, y a la inversa, cuando un animal está desnutrido, el tejido adiposo se reduce y caen los niveles de leptina. Esto indica al individuo que debe conservar energía. La leptina es un supresor del apetito y un estimulador de la función inmune. Tiene actividades proinflamatorias potentes, incrementa la fagocitosis por los macrófagos y potencia la síntesis del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y de IL-6, así como la actividad de las células NK y la producción de linfocitos T y favorece las actividades relacionadas con los linfocitos Th1 más que las de los linfocitos Th2. Los ratones deficientes en leptina son resistentes a enfermedades autoinmunes. En los seres humanos están relacionados la obesidad, los niveles altos de leptina y el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide. Los niveles bajos de leptina, como ocurre en la inanición, suprimen las funciones de los macrófagos, reducen las respuestas inflamatorias y potencian las respuestas de tipo Th2 en detrimento de las Th1. Al suprimir la producción de IFN- γ por los linfocitos Th1, la leptina representa un mecanismo por el cual las funciones inmunes que consumen energía se inhiben si los aportes alimentarios son escasos.

La inanición aguda tiene muy pocas consecuencias sobre las funciones de los linfocitos B, permaneciendo invariables las áreas de linfocitos B en los tejidos linfoides y los recuentos de linfocitos B circulantes. Los niveles de todas las clases de inmunoglobulinas séricas pueden permanecer normales o incluso incrementarse. Aunque los títulos de IgA secretora suelen disminuir, los de IgE secretora pueden aumentar, lo que sugiere que se producen anomalías en la regulación inmune. No obstante, la inanición disminuye los niveles del complemento y altera la quimiotaxis de neutrófilos y de macrófagos, el estallido respiratorio, la liberación de las enzimas lisosomales y la actividad microbicida.

El funcionamiento óptimo del animal requiere varios elementos traza y vitaminas. Los elementos traza más importantes son el zinc, el cobre, el selenio y el hierro, y las deficiencias en cualquiera de ellos implican consecuencias inmunosupresoras. El zinc es especialmente crítico para el funcionamiento adecuado del animal, y su deficiencia se asocia con atrofia linfoide y respuestas mediadas por células, como el rechazo de los aloinjertos, retardadas. Los cerdos deficientes en zinc presentan menor peso del timo y reducción de la actividad de los linfocitos T citotóxicos, de los linfocitos B y de las células NK, así como menor producción de anticuerpos frente a los antígenos T-dependientes. Si se priva de zinc a las hembras gestantes, su descendencia estará inmunosuprimida. Las células fagocíticas de los animales deficientes en zinc muestran menor quimiotaxis e ingestión de microorganismos. Al suplementar la dieta con zinc puede recuperarse la capacidad para desarrollar respuestas inmunes. Las deficiencias de cobre también son inmunosupresoras. Se ha observa-

do que cuando falta este elemento, los recuentos de los neutrófilos están reducidos, así como su función, al disminuir la producción de superóxido. También disminuye la respuesta de los linfocitos a los mitógenos, los recuentos de linfocitos T y B y células NK, y se favorece la liberación de histamina por los mastocitos. La deficiencia de selenio deprime la función de la mayoría de las células del animal, reduciendo la actividad de los neutrófilos, las respuestas de los linfocitos T y de las células NK y la producción de IgM. Cuando se suplementa la dieta con selenio, se incrementa la expresión de IL-2R y se evita el daño oxidativo a las células del animal. La deficiencia de hierro suprime las respuestas mediadas por células, aunque los efectos de esta deficiencia sobre la resistencia a la infección pueden ser complejos, dado que muchos patógenos necesitan hierro para multiplicarse. La deficiencia de magnesio puede disminuir los niveles de inmunoglobulinas.

En términos generales, las vitaminas antioxidantes A y E son fundamentales para una función adecuada del animal. La deficiencia en vitamina A reduce la proliferación de linfocitos, la actividad de las células NK y la síntesis de citoquinas y de inmunoglobulinas. La vitamina E es uno de los principales antioxidantes en las membranas celulares y, por tanto, es muy importante en la regulación de los oxidantes producidos por las células fagocíticas. La deficiencia de vitamina E deprime los niveles de inmunoglobulinas mediante su efecto en los linfocitos T reguladores y provoca la disminución de las respuestas de los linfocitos a los mitógenos. La expresión de IL-2 y del receptor de transferrina y la función fagocítica también están disminuidas en los animales deficientes en vitamina E. Es una de las pocas vitaminas en las que se ha demostrado que el suplemento de la misma favorece las respuestas inmunes y la resistencia a la enfermedad. Otras vitaminas esenciales para la función inmune adecuada son la vitamina B₁₂ y el ácido fólico, necesarias para las respuestas inmunes mediadas por células. Algunas vitaminas del complejo B son necesarias para mantener los niveles de inmunoglobulinas, mientras que la vitamina D es fundamental para el desarrollo de los macrófagos.

La importancia de la vitamina E para el funcionamiento adecuado del sistema inmune se demostró en una colonia de asnos consanguíneos, en la que los potros morían por infecciones bacterianas incontenibles entre los 3 y 5 meses de edad. Los análisis revelaron que estos animales estaban agammaglobulinémicos, pero que también carecían de vitamina E detectable en su suero. La inoculación de vitamina E indujo la mejoría inmediata del cuadro clínico en un potro afectado, y en 2 meses los títulos de inmunoglobulinas se hallaban dentro de los límites normales. Se sugirió que los potros afectados carecían de una proteína de transferencia de la vitamina E, defecto que les impedía absorber esta vitamina del alimento. A partir de entonces, todos los potros en esta colonia recibieron vitamina E suplementaria, permaneciendo sanos.

Cuando una bacteria intracelular, como *Mycobacterium tuberculosis*, interacciona con el receptor de tipo Toll 1 (TLR1) o TLR2 en la superficie de los macrófagos, induce la expresión de muchos genes diferentes y favorece su ac-

tividad antimicrobiana. En los ratones esta actividad está mediada principalmente por óxido nítrico, pero en los seres humanos no incrementa el óxido nítrico y son otros mecanismos los implicados. Un gen humano que se activa por la señalización por TLR1/2 es el que codifica al receptor de la vitamina D, que se sobreexpresa en los macrófagos activados. Cuando la vitamina D reacciona con su receptor, a su vez incrementa la expresión del gen del péptido antibacteriano catelicidina, que puede destruir a las micobacterias intracelulares. Por tanto, no es una coincidencia que la resistencia a la tuberculosis esté directamente relacionada con los niveles séricos de vitamina D y que los seres humanos con deficiencia en esta vitamina sean más susceptibles a esta infección. No está claro si en los mamíferos domésticos opera un mecanismo similar.

Las deficiencias en taurina en los gatos pueden conducir a neutropenia, aunque pueden incrementar los recuentos de células mononucleares. El estallido respiratorio y la fagocitosis de los neutrófilos de los gatos deficientes en taurina están disminuidos. Aunque estos gatos pueden mostrar hipergammaglobulinemia, hay regresión de los centros foliculares, lo que sugiere la pérdida de la actividad de linfocitos B.

Los efectos de la malnutrición pueden reflejarse en la resistencia alterada a las enfermedades infecciosas. Dado que las bacterias pueden sobrevivir fácilmente y multiplicarse en los tejidos a pesar de la malnutrición del hospedador, la inanición suele incrementar la gravedad de infecciones bacterianas como la neumonía. Por el contrario, los virus generalmente requieren células hospedadoras sanas en las que crecer, y la malnutrición, al afectar a las células, puede incrementar la resistencia a los virus. La sobrealimentación también puede afectar a la susceptibilidad a los virus. Por ejemplo, los perros sobrealimentados presentan mayor susceptibilidad al moquillo canino y al adenovirus canino tipo 1. La obesidad grave y la sobrealimentación son funcionalmente inmunosupresoras, aunque no está claro qué mecanismos son responsables de este efecto. De hecho, sí está claro que en otras situaciones la presencia de adipocitos promueve la inmunidad a través de la leptina.

Ejercicio e inmunidad

El ejercicio regular moderado beneficia la función inmunológica. Los ratones que realizan ejercicio moderado presentan respuestas humorales incrementadas en comparación con los ratones control que no hacen ejercicio. El ejercicio incrementa los recuentos de neutrófilos sanguíneos, favorece la actividad de las células NK y las respuestas de los linfocitos a los mitógenos e incrementa los niveles sanguíneos de IL-1, IL-6 y TNF- α . Por estos motivos, los ratones que hacen ejercicio regular presentan retraso en el desarrollo de tumores después de la administración de células tumorales singénicas. Por el contrario, el ejercicio extenuante causa estrés y en consecuencia promueve la susceptibilidad a enfermedades infecciosas. En resumen, aunque el ejercicio moderado es bueno para la función inmunológica, el ejercicio muy intenso, el pro-

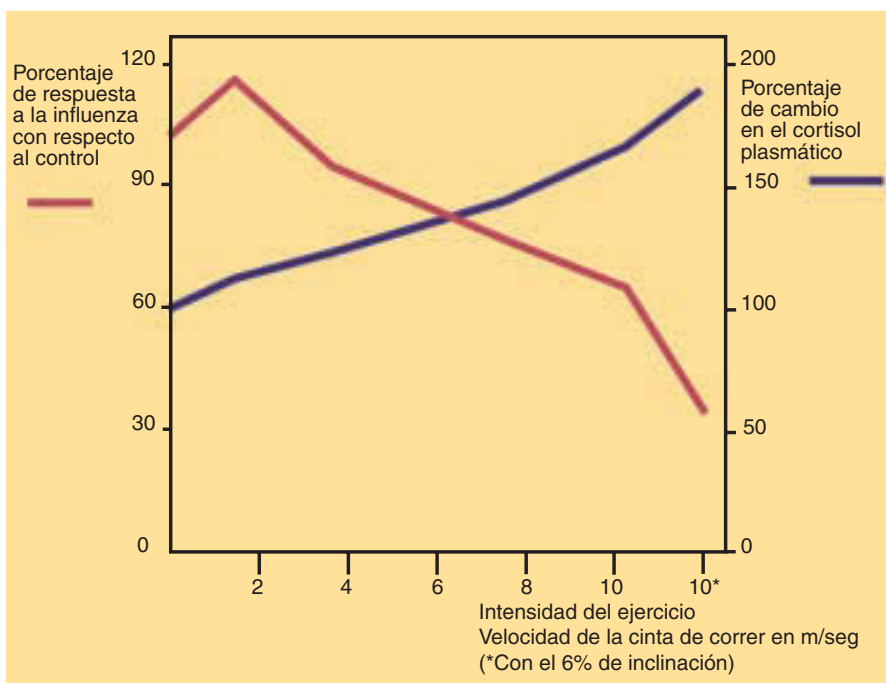


FIGURA 35-6 ■ Aunque el ejercicio moderado es bueno para el funcionamiento del animal, el ejercicio excesivo produce un gran estrés que puede ser inmunosupresor. En este ejemplo, seis caballos Pura Sangre Inglés fueron sometidos a ejercicio en una cinta de correr con distintas intensidades (velocidad e inclinación). Se determinó el cortisol plasmático en las muestras sanguíneas mediante radioinmunoanálisis, y la proliferación de los linfocitos específica para el virus influenza mediante incorporación de timidina. Se aprecia una relación clara entre la intensidad del ejercicio, la respuesta al estrés y la respuesta inmune. (Datos amablemente cedidos por los Drs. S. G. Kamerling, P. A. Melrose, D. D. French y D. W. Horohov.)

longado extenuante, o el exceso de entrenamiento pueden inducir una inmunodeficiencia funcional. Por ejemplo, la respuesta proliferativa de los linfocitos sanguíneos está disminuida durante unas 16 horas en los caballos sometidos a ejercicio intenso, tal como una carrera. También está claro que el ejercicio intenso en un animal que no esté en forma puede ser especialmente estresante. En un experimento, los caballos no entrenados sometidos a ejercicio intenso mostraron niveles de esteroides significativamente incrementados, que correspondieron a una menor proliferación de sus linfocitos a mitógenos y a los antígenos del virus influenza, así como menores reactividad quimiotáctica de los neutrófilos y quimioluminiscencia (como medida de la actividad del estallido respiratorio) (fig. 35-6). Estos animales presentaron también disminución del cociente CD4/CD8, así como de la cantidad y actividad de las células NK. A veces, la edad de un animal modera el efecto del ejercicio en las respuestas inmunes, de forma que el ejercicio extenuante reduce significativamente la respuesta proliferativa de los linfocitos en los caballos jóvenes, pero tiene un efecto muy inferior en los animales más mayores. Esta respuesta de los caballos más mayores a la inmunosupresión inducida por el ejercicio es probablemente el resultado de una menor producción de esteroides en los mismos. Los toros sometidos a ejercicio estresante se vuelven más susceptibles a la neumonía experimental con *Mannheimia*.

El estrés del transporte es un factor predisponente para el desarrollo de enfermedad respiratoria en los caballos. Una razón fundamental que explica por qué las defensas respiratorias están afectadas en el transporte de caballos es que deben mantener la cabeza elevada, por lo que la eliminación de partículas por las defensas mucociliares está significativamente reducida. Con el tiempo, esta elevación permite la acumulación de bacterias, partículas y exudados inflamatorios en la tráquea. Tras 24 horas en este estado se desarrolla una considerable inflamación pulmonar, que tarda unas 12 horas en remitir desde que el caballo puede mover la cabeza libremente.

Deficiencia inmune postraumática

Los animales con traumatismos o quemaduras graves suelen morir por infecciones septicémicas como resultado de una inmunodeficiencia, lo cual generalmente es debido a la producción de grandes cantidades de IL-10 y de otras citoquinas inmunosupresoras por los macrófagos. Asimismo, los corticosteroides, las prostaglandinas de los tejidos dañados y una pequeña proteína denominada péptido activo supresor, que aparece en el suero tras una quemadura, tienen propiedades inmunosupresoras. La deficiencia tiene lugar tras unos minutos u horas y se revierte cuando la herida sana. Afecta a la función de los linfocitos T, macrófagos y neutrófilos, pero la función de los linfocitos B parece ser normal. Estas alteraciones ha-

Tabla 35-1 Cambios en el sistema inmune asociados con la edad

Tipo celular	Función celular	Cambios con la edad avanzada
Neutrófilos	Estallido respiratorio	Reducido
	Apoptosis	Incrementada
Macrófagos	Estallido respiratorio	Reducido
	Producción de NO	Reducida
	Producción de IL-6	Reducida
Células dendríticas	Estimulación de linfocitos B	Reducida
	Recuentos	Reducidos
Células NK	Recuentos	Incrementados
	Actividad destructora	Reducida
Células NKT	Recuentos	Incrementados

cen que las respuestas de hipersensibilidad retardada, el rechazo de aloinjertos y las respuestas humorales T-dependientes estén reducidos, así como la producción de IL-2 e IL-2R. Los linfocitos T CD8⁺ están incrementados en los individuos con estos traumatismos, lo que sugiere que la función de las células reguladoras puede estar incrementada. Los macrófagos pierden la capacidad de presentar antígeno, ya que expresan menores niveles de moléculas de clase II del CMH. Tanto la fagocitosis como el estallido respiratorio de los neutrófilos y de los macrófagos están alterados. Aunque la cirugía puede producir cierto grado de supresión de las respuestas de los linfocitos a los mitógenos, los datos sugieren que la cirugía rutinaria no tiene repercusión evidente en la respuesta de los animales sanos a la vacunación.

Edad e inmunidad

A medida que se envejece decaen las respuestas inmunes innatas, de base celular y mediadas por anticuerpos, un fenómeno que recibe el nombre de inmunosenescencia. Por ejemplo, la capacidad de los neutrófilos y de los macrófagos de producir estallido respiratorio y oxidantes de nitrógeno está disminuida en los animales mayores (tabla 35-1), por lo que estas células son menos eficaces para destruir las bacterias ingeridas que las células de los animales jóvenes. Es más difícil rescatar de la apoptosis neutrófilos extraídos de animales mayores. Los recuentos de macrófagos disminuyen en los animales mayores y expresan niveles inferiores de TLR, por lo que cuando estos se estimulan con ligandos conocidos, secretan cantidades notablemente reducidas de IL-6 y de TNF- α . Los macrófagos envejecidos presentan respuestas reducidas a agentes activadores, como el IFN- γ .

La presentación de antígeno a los linfocitos T por las células dendríticas de los animales viejos es menos eficaz, por lo que se modifica la expresión de antígenos de superficie y la producción de citoquinas. Su capacidad

reducida para estimular a los linfocitos B es debida a que la unión a los inmunocomplejos es inferior. Las células NK de los animales viejos controlan las células tumorales menos eficazmente. A estas edades, estos defectos en la inmunidad innata pueden ser más graves que los de la inmunidad adquirida.

Los recuentos de leucocitos, linfocitos y eosinófilos en gatos entre 10 y 14 años de edad fueron más bajos que en gatos entre 2 y 5 años de edad. Los recuentos absolutos de linfocitos T, linfocitos B y células NK también fueron más bajos en los animales envejecidos, aunque los niveles de IgA y de IgM séricas eran más altos que en los animales más jóvenes. No había diferencias en la actividad del complemento o en las respuestas de fase aguda.

En los perros de raza Labrador, los recuentos absolutos de leucocitos, linfocitos, monocitos, granulocitos y linfocitos CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ y CD21⁺ disminuyeron significativamente a medida que aumentaba la edad. Debido a la involución considerable del timo, se produjo una disminución de los recuentos de linfocitos T CD4⁺, cuyos porcentajes relativos disminuyeron, aunque los de granulocitos y los de linfocitos T CD8⁺ aumentaron. Como resultado, hubo una disminución notable del cociente CD4/CD8. Además, la población de linfocitos periféricos estaba formada principalmente por células de memoria en vez de células vírgenes. Los linfocitos T de los animales envejecidos pierden su capacidad de progresar en el ciclo celular, por lo que los sucesos tempranos en su respuesta a los antígenos, como la activación de la proteína quinasa C y el aumento del calcio intracelular, están alterados. Incluso tras expresar los receptores para IL-2 y exponerse a esta citoquina, los linfocitos T envejecidos pueden no ser capaces de responder eficazmente a los antígenos. Las respuestas proliferativas a los mitógenos de los linfocitos T de los perros y de los caballos viejos están disminuidas. Los análisis muestran que algunos linfocitos T envejecidos continúan produciendo cantidades normales de IL-2, pero muchos no lo hacen, por lo que hay mezclas de células funcionalmente normales y alteradas. En los caballos viejos (más de 20 años de edad) hay una disminución significativa de la proporción de linfocitos T CD8⁺ e incremento del cociente CD4/CD8 en comparación con los animales jóvenes.

La médula ósea apenas se afecta por la edad, y una médula ósea envejecida puede reconstituir el cuerpo tan bien como lo hace una joven. Si se mezclan linfocitos B envejecidos con linfocitos T jóvenes, la respuesta es relativamente normal, pero al contrario (es decir, la mezcla de linfocitos B jóvenes con linfocitos T envejecidos), los linfocitos B responden mal. La mutación somática en los genes de la región V de las inmunoglobulinas se detiene en los animales mayores, de forma que la afinidad de los anticuerpos tiende a ser más baja que en los animales jóvenes. No obstante, las concentraciones de inmunoglobulinas no disminuyen con la edad. Los perros viejos muestran una ligera disminución de las respuestas humorales, pero en los caballos viejos las respuestas de anticuerpos a la vacuna de influenza son claramente inferiores. Los linfocitos de los caballos de más de 20 años de

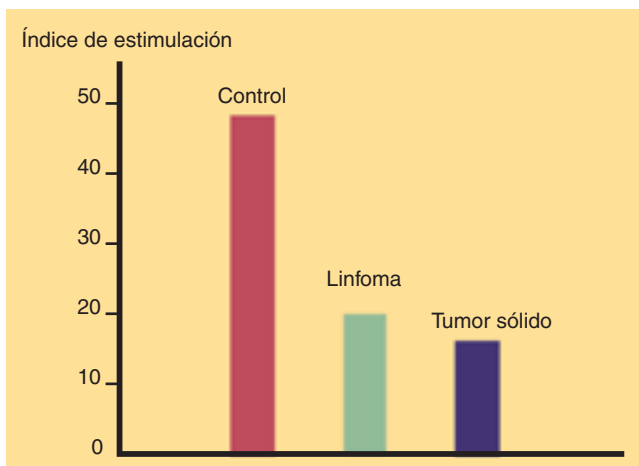


FIGURA 35-7 ■ Inmunosupresión en perros con linfomas o con tumores sólidos en comparación con perros controles normales. El índice de estimulación indica la respuesta de los linfocitos al mitógeno fitohemaglutinina. (Datos tomados de Weiden PL, Storb R, Kolb HJ, y cols.: *J Natl Cancer Inst* 53:1049-1056, 1974.)

edad tienen respuestas reducidas a los mitógenos, y esta deficiencia no puede resolverse con la exposición a más IL-2.

A pesar de los comentarios anteriores, los animales jóvenes pueden presentar menor resistencia a algunos patógenos que los animales más maduros. Esto parece ser especialmente importante en las ovejas, ya que los corderos son más susceptibles a las enfermedades parasitarias e infecciosas durante su primer año de vida que las ovejas adultas. Las ovejas mayores tienden a mostrar más resistencia a parásitos internos, como *Haemonchus*, *Trichostrongylus* y *Ostertagia*. Las ovejas menores de 1 año son más susceptibles que las más mayores a enfermedades víricas como la lengua azul y el ectima contagioso. Las ovejas jóvenes, de entre 4 y 8 meses de edad, tienen menor proporción de linfocitos T CD4⁺ sanguíneos y los linfocitos producen menos IFN- γ que en el caso de las ovejas adultas. Las ovejas mayores producen más anticuerpos frente al lipopolisacárido de *Brucella abortus* y responden más intensamente al dinitro-cloro-benzeno. Sin embargo, los recuentos de linfocitos B o de linfocitos T WC1⁺ de los dos grupos de edad no difirieron, y sus respuestas al toxoide diftérico y tetánico fueron comparables. Esta leve inmunodeficiencia en los corderos posiblemente refleje la inmadurez del sistema inmune durante el primer año de vida.

Se ha observado que las esperanzas de vida de los perros alimentados con una dieta baja en calorías son significativamente más elevadas. Una posibilidad que explicaría esto es que se impide la inmunosenescencia. La restricción calórica prolongada en los perros retardó las disminuciones de las respuestas linfoproliferativas, de los recuentos absolutos de linfocitos y de las subpoblaciones de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ relacionadas con la edad. La restricción calórica no tuvo efecto sobre la actividad fagocítica de los neutrófilos, la producción de anticuerpos o la actividad de las células NK.

Otras inmunodeficiencias secundarias

Pueden surgir inmunodeficiencias a consecuencia de una amplia variedad de alteraciones orgánicas. Por ejemplo, la síntesis de inmunoglobulinas suele disminuir en los animales con pérdida absoluta de proteínas (como ocurre en el síndrome nefrótico, en las infestaciones masivas o en los animales con tumores y en los pacientes que han experimentado graves quemaduras o traumatismos). El estrés puede provocar inmunodeficiencias. Por ejemplo, es posible provocar un síndrome de inmunodeficiencia combinada enfriando los cachorros recién nacidos durante 5 a 10 días. Diversas situaciones estresantes, como el destete rápido, la falta de sueño, la anestesia general, el transporte prolongado o el hacinamiento, son inmunosupresores eficaces. La destrucción física de los tejidos linfoides puede originar inmunodeficiencia. Por ejemplo, los animales con tumores, especialmente si son de la estirpe linfoide, pueden sufrir pérdida de tejido linfoide que conduce a inmunosupresión (fig. 35-7). Los caballos adultos con diarrea crónica están inmunosuprimidos, como reflejan los niveles reducidos de IgA y de las respuestas de los linfocitos a los mitógenos. Algunas enfermedades endocrinas como la tirotoxicosis y la diabetes mellitus también pueden provocar inmunosupresión.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Anderson NV, Youanes YD, Vestweber JG, et al: The effects of stressful exercise on leukocytes in cattle with experimental pneumonic pasteurellosis, *Vet Res Commun* 15:189-204, 1991.
- Blount DG, Pritchard DI, Heaton PR: Age-related alterations in immune parameters in Labrador retriever dogs, *Vet Immunol Immunopathol* 108:399-407, 2005.
- Burkhard MJ, Hoover EA: Feline immunodeficiency virus (FIV): clinical manifestations and management, *Feline Pract* 27:10-14, 1999.
- Campbell DJ, Rawlings JM, Koelsch S, et al: Age-related differences in parameters of feline immune status, *Vet Immunol Immunopathol* 100:73-80, 2004.
- DeParseval A, Chatterji U, Sun P, Elder JH: Feline immunodeficiency virus targets activated CD4⁺ T cells by using CD134 as a binding receptor, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:13044-13049, 2004.
- Derksen FJ: Review: Pulmonary defense mechanisms and equine transport, *Vet J* 168:195-198, 2004.
- Diehl LJ, Hoover EA: Early and progressive helper T-cell dysfunction in feline leukemia virus-induced immunodeficiency, *J AIDS* 5:1188-1194, 1992.
- Dua N, Reubel G, Moore PF, et al: An experimental study of primary feline immunodeficiency virus infection in cats and a historical comparison to acute simian and human immunodeficiency virus diseases, *Vet Immunol Immunopathol* 43:337-355, 1994.
- Flynn JN, Cannon CA, Lawrence CE, Jarrett O: Polyclonal B-cell activation in cats infected with feline immunodeficiency virus, *Immunology* 81:626-630, 1994.
- Greeley EH, Ballam JM, Harrison JM, et al: The influence of age and gender on the immune system: a longitudinal study in Labrador retriever dogs, *Vet Immunol Immunopathol* 82:57-71, 2001.

- Greeley EH, Kealy RD, Ballam JM, et al: The influence of age on the canine immune system, *Vet Immunol Immunopathol* 55:1-10, 1996.
- Greeley EH, Spitznagel E, Lawler DF, et al: Modulation of canine immunosenescence by life-long calorie restriction, *Vet Immunol Immunopathol* 111:287-299, 2006.
- Hines M, Schott HC, Bayly WM, Leroux AJ: Exercise and immunity: a review with emphasis on the horse, *J Vet Intern Med* 10:280-289, 1996.
- Hoffman-Goetz L, Pedersen BK: Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today* 15:382-387, 1994.
- Horohov DW, Kydd JH, Hannant D: The effect of aging on T cell responses in the horse, *Dev Comp Immunol* 26:121-128, 2002.
- Hutchison JM, Garry FB, Johnson LW, et al: Immunodeficiency syndrome associated with wasting and opportunistic infection in juvenile llamas: 12 cases (1988-1990), *J Am Vet Med Assoc* 201:1070-1076, 1992.
- Ing R, Su Z, Scott ME, Koski KG: Suppressed T helper 2 immunity and prolonged survival of a nematode parasite in protein malnourished mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:7078-7083, 2000.
- Keadle TL, Pourciau SS, Melrose PA, et al: Acute exercise stress modulates immune function in unfit horses, *J Equine Vet Sci* 13:226-231, 1993.
- Levy JK, Ritchey JW, Rottman JB, et al: Elevated interleukin-10-to-interleukin-12 ratio in feline virus-infected cats predicts loss of type 1 immunity to *Toxoplasma gondii*, *J Infect Dis* 178:503-511, 1998.
- Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM, et al: Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in gram-negative pneumonia, *J Immunol* 168:4018-4024, 2002.
- McEwan NA: *Malassezia* and *Candida* infections in bull terriers with lethal acrodermatitis, *J Small Anim Pract* 42:291-297, 2001.
- McKenzie RC, Rafferty TS, Beckett GJ: Selenium: an essential element for immune function, *Immunol Today* 19:342-345, 1998.
- Modiano JF, Getzy DM, Akol KG, et al: Retrovirus-like activity in an immunosuppressed dog: pathological and immunological findings, *J Comp Pathol* 112:165-183, 1995.
- Pardi D, Hoover EA, Quackenbush SL, et al: Selective impairment of humoral immunity in feline leukemia virus-induced immunodeficiency, *Vet Immunol Immunopathol* 28:183-200, 1991.
- Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ: Aging and innate immune cells, *J Leukoc Biol* 76:291-299, 2004.
- Pollock JM, Rowan TG, Dixon JB, et al: Alterations of cellular immune responses by nutrition and weaning in calves, *Res Vet Sci* 55:298-305, 1993.
- Renshaw M, Rockwell J, Engleman C, et al: Cutting edge: impaired Toll-like receptor expression and function in aging, *J Immunol* 169:4697-4701, 2002.
- Solana R, Pawelec G, Tarazona R: Aging and innate immunity, *Immunity* 24:491-494, 2006.
- Torres B, Elyar JS, Okada S, Yamamoto JK: Fundamentals of FIV infection: is a vaccine possible? *Feline Pract* 25:6-11, 1997.
- Vahlenkamp TW, Tompkins MB, Tompkins WAF: Feline immunodeficiency virus infection phenotypically and functionally activates immunosuppressive CD4⁺CD25⁺T regulatory cells, *J Immunol* 172:2752-2761, 2004.
- von Messling V, Milosevic D, Cattaneo R: Tropism illuminated: lymphocyte-based pathways blazed by lethal morbillivirus through the host immune system, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:14216-14221, 2004.

FÁRMACOS Y OTROS AGENTES QUE AFECTAN AL SISTEMA INMUNE

SUPRESIÓN DEL SISTEMA INMUNE, 480

INMUNOSUPRESIÓN INESPECÍFICA, 480

Radiación, 480

Corticosteroides, 481

Fármacos citotóxicos, 482

Agentes alquilantes, 483

Antagonistas del ácido fólico, 484

Inhibidores de la síntesis del ADN, 484

INMUNOSUPRESIÓN SELECTIVA, 484

Inhibidores de la calcineurina, 484

Inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa, 484

Diana de los inhibidores de rapamicina, 485

Otros fármacos inmunosupresores, 485

Reducción del número de linfocitos, 486

ESTIMULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE, 486

Bacterias y productos bacterianos, 486

Carbohidratos complejos, 487

Fármacos inmunoestimulantes, 487

Vitaminas, 487

Citoquinas, 487

Interferones, 488

Interleuquinas, 488

Otras citoquinas, 488

PUNTOS CLAVE

- Hay muchos fármacos que pueden suprimir la respuesta inmune. Los más utilizados son los corticosteroides, que actúan sobre muchas de las células del sistema inmune impidiendo la activación del factor nuclear kappa-B.
- Los fármacos inmunosupresores utilizados para impedir el rechazo del injerto alogénico o para el tratamiento de enfermedades autoinmunes pueden ser inhibidores inespecíficos de la división celular, o pueden bloquear específicamente la activación de los linfocitos T, al interferir con la transducción de la señal de activación.
- Los fármacos empleados para estimular el sistema inmune incluyen normalmente moléculas microbianas que activan los receptores tipo Toll de una forma no específica.
- El tratamiento con citoquinas tiene un gran potencial, pero la toxicidad de estas moléculas presenta grandes problemas.

Existen muchas situaciones clínicas en las que se desea estimular o suprimir el sistema inmune, y existen muchos fármacos y técnicas diferentes para estos fines. De hecho, esta área de la inmunología, la inmunofarmacología, es una disciplina por sí misma.

SUPRESIÓN DEL SISTEMA INMUNE

Los métodos disponibles para inhibir las respuestas inmunes pueden clasificarse en dos grupos principales. Las técnicas más antiguas generalmente implicaban administrar un tratamiento que, al inhibir la división celular, reducían la respuesta de los linfocitos T y B a los antígenos. Esta opción es rudimentaria y peligrosa, ya que otras poblaciones celulares de proliferación rápida, como el epitelio intestinal y las células de la médula ósea, podían verse gravemente dañadas, con consecuencias potencialmente desastrosas.

Recientemente se ha conseguido eliminar de forma selectiva la respuesta de los linfocitos T mediante la utilización de sueros específicos o anticuerpos monoclonales, o por el uso de fármacos inmunosupresores altamente selectivos.

INMUNOSUPRESIÓN INESPECÍFICA

Radiación

La radiación X puede ser inmunosupresora porque destruye a las células en proceso de división mediante diferentes mecanismos. El más simple de estos consiste en que las radiaciones ionizantes afectan a una molécula

esencial y única, como es el ADN de la célula. La pérdida incluso de un nucleótido produce una mutación permanente de un gen, con efectos potencialmente letales sobre la progenie de las células afectadas. La radiación también produce la ionización del agua y la formación de radicales libres de oxígeno e hidroxilo, altamente reactivos, en el interior de la célula. Los radicales hidroxilo pueden reaccionar con el oxígeno disuelto y formar peróxidos, que tienen efectos tóxicos sobre muchos de los procesos celulares y en especial sobre la división celular. Aunque la radiación X se usa a veces para prolongar la supervivencia de injertos en animales de experimentación, especialmente en roedores de laboratorio, la cantidad de radiación requerida para la prolongar de forma efectiva la supervivencia del injerto en el perro es tan alta, que resulta letal para el animal.

Corticosteroides

Los corticosteroides son los agentes inmunosupresores y antiinflamatorios más utilizados habitualmente, aunque su potencia difiere significativamente entre las especies. Los mamíferos pueden clasificarse como sensibles o resistentes a los corticosteroides, en función de la facilidad con la que se pueden reducir sus linfocitos. Los roedores de laboratorio y los humanos son mucho más sensibles a los efectos inmunosupresores de los corticosteroides que los principales mamíferos domésticos y, por tanto, hay que tener cuidado para no extrapolar directamente los resultados obtenidos en animales de laboratorio a otras especies.

Los efectos de los corticosteroides sobre la función celular se concretan en una ruta común (fig. 36-1). Los corticosteroides se absorben rápidamente y en el interior de la célula se unen a receptores citoplasmáticos. Después, los complejos corticosteroide-receptor son transportados al núcleo, donde estimulan la síntesis de $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, el inhibidor del factor de transcripción nuclear kappa-B ($\text{NF-}\kappa\text{B}$). En una célula en reposo el $\text{NF-}\kappa\text{B}$ está inactivo, puesto que su sitio de unión al núcleo está ocupado por $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$. Cuando se estimula un linfocito, las dos moléculas se disocian, el $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ es degradado por la ubiquitina en los proteosomas, y el $\text{NF-}\kappa\text{B}$ liberado va al núcleo y actúa como un factor de transcripción, activando muchos genes implicados en la reacción inmune e inflamatoria. Sin embargo, los corticosteroides estimulan la producción de $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ en exceso. Este exceso no es degradado sino que vuelve a unirse al $\text{NF-}\kappa\text{B}$ y continúa bloqueando todos los procesos mediados por este factor de transcripción, incluyendo la síntesis de citoquinas y las respuestas de los linfocitos T. Como resultado, los corticosteroides inhiben los procesos inmunológicos e inflamatorios.

Los corticosteroides ejercen su influencia inmune en cuatro áreas (cuadro 36-1): tienen efectos en la circulación de los leucocitos; influyen en los mecanismos efectores de los linfocitos; modulan las actividades de los mediadores inflamatorios y modifican el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas.

Los efectos de los corticosteroides sobre la circulación de los leucocitos varían según la especie. En caballos y bóvidos el número de eosinófilos, basófilos y linfo-

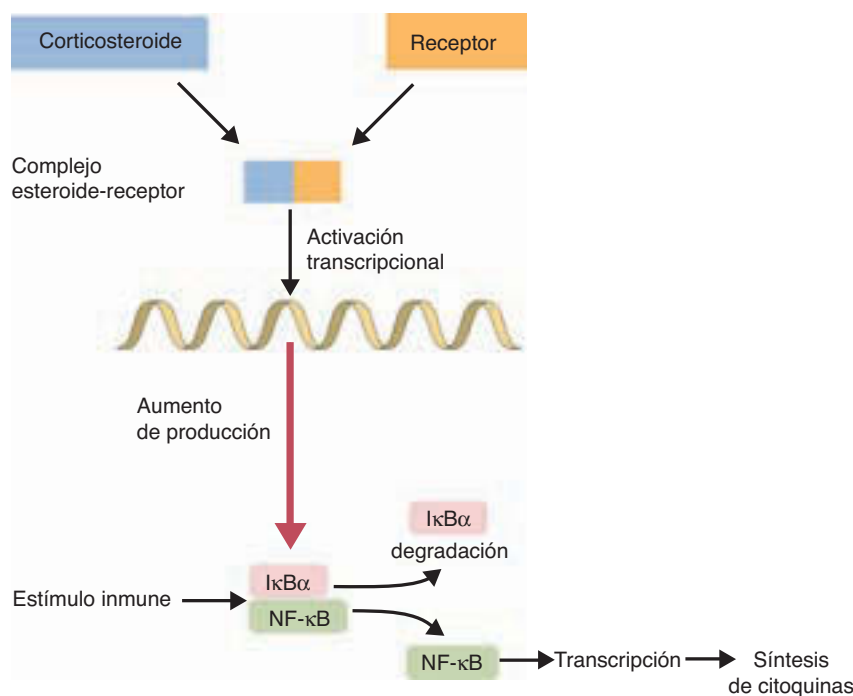


FIGURA 36-1 ■ Diagrama esquemático en el que se muestra el modo de acción de los corticosteroides. Normalmente la transducción de la señal y la síntesis de citoquinas ocurren cuando el factor de transcripción, el factor nuclear kappa-B ($\text{NF-}\kappa\text{B}$), se disocia de su inhibidor $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, que se degrada rápidamente. Los glucocorticosteroides estimulan la síntesis de grandes cantidades de $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, que se une a $\text{NF-}\kappa\text{B}$, inhibiendo su activación.

Cuadro 36-1**Efectos de los corticosteroides sobre el sistema inmune****Neutrófilos**

- Neutrofilia.
- Disminución de la quimiotaxis.
- Marginación reducida.
- Disminución de la fagocitosis.
- Descenso de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).
- Actividad bactericida reducida.

Macrófagos

- Disminución de la quimiotaxis.
- Disminución de la fagocitosis.
- Actividad bactericida reducida.
- Descenso en la producción de IL-1.
- Disminución en el procesamiento de antígeno.

Linfocitos

- Descenso en la proliferación.
- Disminución de las reacciones de los linfocitos T.
- Disminución de la citotoxicidad mediada por linfocitos T.
- Descenso en la producción de IL-2.
- Descenso en la producción de linfoquina.

Inmunoglobulinas

- Disminución mínima.

Complemento

- No hay efecto.

citocitos circulantes disminuye a las pocas horas de la administración de corticosteroides como resultado de su depósito en la médula ósea. Por otra parte, el número de neutrófilos aumenta como resultado de la disminución de la adherencia al endotelio vascular y su menor migración a los tejidos inflamados. La quimiotaxis de neutrófilos, monocitos y eosinófilos es suprimida por los corticosteroides, pero aumenta el desplazamiento al azar de los neutrófilos. Los corticosteroides suprimen la capacidad citotóxica y fagocítica de los neutrófilos en algunas especies, pero en otras, como el caballo y la cabra, no tienen efecto sobre la fagocitosis. La producción de prostaglandinas y citoquinas como la interleuquina-1, así como el procesamiento del antígeno por parte de los macrófagos, también se ven reducidos en algunas especies.

Los glucocorticosteroides producen la apoptosis de timocitos, especialmente en los de fenotipo doble-positivo (CD4⁺, CD8⁺). También suprimen la capacidad para producir citoquinas de los linfocitos T. La excepción más importante a esto es la interleuquina-2 (IL-2), que no es regulada por NF-κB. La proliferación de linfocitos en la reacción linfocítica mixta se suprime, lo cual sugiere que hay interferencia con el reconocimiento de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)

de clase II. Los corticosteroides también bloquean la producción de linfotóxina y de moléculas quimiotácticas de los monocitos. Las células NK y algunas reacciones de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC) pueden ser resistentes al tratamiento con corticosteroides, y en bóvidos estos fármacos pueden incrementar los niveles séricos de interferón. Los efectos de la terapia con corticosteroides sobre las respuestas mediadas por anticuerpos son variables, y dependen de la dosis suministrada y del momento de su aplicación. En general, los linfocitos B tienden a ser corticosteroides-resistentes, y normalmente se requieren grandes dosis para deprimir la síntesis de anticuerpos. Sin embargo, es interesante señalar que, en caballos, las dosis moderadas de dexametasona suprimen la respuesta de la inmunoglobulina G1 (IgG1) y la IgG4, mientras que no parecen tener efecto sobre la respuesta IgG3. Los corticosteroides también regulan positivamente la expresión de CD121b. Este es un receptor trampa que puede unirse a la IL-1 activa sin provocar la transducción de una señal de activación, suprimiendo, de este modo, la actividad de la IL-1.

Los glucocorticosteroides sintéticos son capaces de suprimir la inflamación aguda: inhiben el incremento de permeabilidad vascular y la vasodilatación y como resultado, previenen la formación de edema y el depósito de fibrina. Al mismo tiempo, los corticosteroides bloquean la migración de leucocitos de los capilares, inhiben la liberación de enzimas lisosómicas y limitan el procesamiento del antígeno por los macrófagos. Los corticosteroides también pueden inhibir el efecto de las fosfolipasas evitando la producción de leucotrienos y prostaglandinas. Estos efectos de los corticosteroides pueden enmascarar los signos de los tejidos dañados. En estadios avanzados de la inflamación, inhiben la proliferación capilar y de los fibroblastos (quizá bloqueando la producción de IL-1) y aumentan la rotura de colágeno. Como resultado, los corticosteroides retrasan la curación de las heridas y fracturas.

Cuando se inicia la terapia con corticosteroides, normalmente el agente seleccionado para el tratamiento de animales pequeños es la prednisolona, mientras que la betametasona y la dexametasona se emplean normalmente en los animales de mayor tamaño. Los gatos pueden necesitar dosis significativamente más altas que los perros para conseguir una respuesta clínica eficaz. Una vez que ha sido inducida una respuesta, puede reducirse gradualmente la dosis de corticosteroides mediante el aumento del intervalo de dosificación y disminuyendo después la cantidad administrada. Este tratamiento no carece de riesgos, ya que puede suprimir potencialmente el eje pituitario-adrenal e inducir un síndrome de Cushing. Suprimiendo la inflamación y la fagocitosis, los corticosteroides pueden hacer a los animales más susceptibles a la infección.

Fármacos citotóxicos

Los principales fármacos citotóxicos inmunosupresores se diseñaron para inhibir la división celular por medio del bloqueo de la síntesis y la actividad del ácido nucleí-

co. Los principales fármacos citotóxicos actualmente en uso son los agentes alquilantes, los antagonistas del ácido fólico y los inhibidores de la síntesis del ADN.

Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes producen enlaces cruzados en las hélices de ADN, impidiendo su separación y de ese modo inhiben su replicación. El más importante de estos compuestos es la ciclofosfamida (fig. 36-2), que es tóxica para las células en reposo y en división, especialmente para las células inmunocompetentes en proceso de división. Altera la respuesta tanto de los linfocitos T como de los B, especialmente la respuesta inmune primaria. Bloquea la división celular inducida por acción de los mitógenos y de los antígenos y la producción de citoquinas como el interferón- γ (IFN- γ). Este compuesto también impide que los linfocitos B renueven sus receptores

de antígeno. Al inicio del tratamiento la ciclofosfamida tiende a destruir más linfocitos B que T, pero en terapias a largo plazo acaba afectando a ambos tipos de células. También suprime la función de los macrófagos y por tanto, tiene efecto antiinflamatorio. La ciclofosfamida puede ser administrada por vía oral o parenteral y es inactiva hasta su biotransformación en el hígado. Tiene una vida media aproximada de 6 horas y es excretada mayoritariamente a través del riñón. Es interesante advertir que los corticosteroides aumentan el metabolismo de la ciclofosfamida y por tanto, reducen su potencia. El principal efecto tóxico de la ciclofosfamida es la supresión de la médula ósea, conduciendo a una leucopenia y la predisposición a sufrir infecciones. Otros efectos pueden incluir trombocitopenia, anemia y daños en la vejiga. La ciclofosfamida es útil en el tratamiento de neoplasias linfoides y de enfermedades cutáneas mediadas por el sistema inmune.

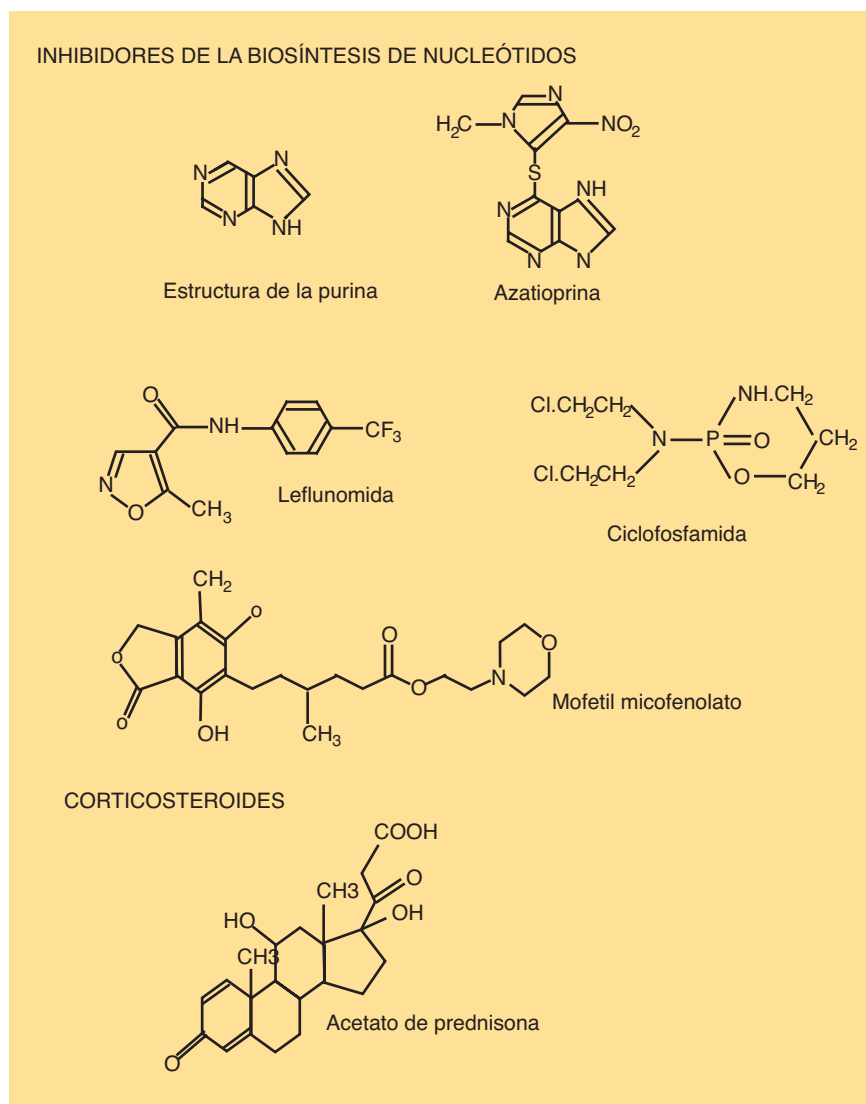


FIGURA 36-2 ■ Estructura de algunos de los fármacos inmunosupresores empleados frecuentemente y de los compuestos normales con los que compiten. La ciclofosfamida actúa intercalándose en las cadenas de ADN.

Antagonistas del ácido fólico

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que se une a la dihidrofolato reductasa y de esa manera bloquea la síntesis de tetrahidrofolato, conduciendo al fracaso en la síntesis de timidina y de nucleótidos de pirimidina. Como resultado, puede suprimir la formación de anticuerpos. Sus efectos secundarios son similares a los mencionados para la ciclofosfamida.

Inhibidores de la síntesis del ADN

La azatioprina es una sustancia análoga a nucleósidos que suprime a los linfocitos activados. Es metabolizada en el hígado a tio-inosina-monofosfato, que inhibe la producción de los ácidos adenílico y guanílico. Los linfocitos B y T son especialmente sensibles a este efecto. Puede suprimir la respuesta primaria y secundaria de anticuerpos si se administra después de la exposición al antígeno, y tiene una acción antiinflamatoria significativa como resultado de su facilidad para inhibir la producción de macrófagos. No tiene efecto en la producción de citoquinas por los linfocitos, y afecta por igual a la respuesta de los linfocitos B y T. Su principal efecto tóxico es la depresión de la médula ósea, que tiende a afectar más a los linfocitos que a las plaquetas o a los glóbulos rojos. La azatioprina es útil para el control del rechazo de injertos alogénicos, pero es ineficaz en la prevención del rechazo en un xenotrasplante. Muchos clínicos la recomiendan para el tratamiento de enfermedades cutáneas de componente inmune debido a la combinación de su actividad como fármaco antiinflamatorio e inmunosupresor. Normalmente la azatioprina se usa en terapias combinada con corticosteroides. Cuando se administra en perros debe vigilarse la función medular y reducir la dosis si aparecen efectos adversos.

INMUNOSUPRESIÓN SELECTIVA

Inhibidores de la calcineurina

Quizás el paso más importante para lograr el éxito en los trasplantes alogénicos de órganos haya sido el desarrollo de agentes inmunosupresores potentes pero selectivos. De ellos, la ciclosporina, un polipéptido inmunosupresor derivado de ciertos hongos, ha sido sin duda el de mayor éxito. Estos hongos producen varias formas naturales de ciclosporina, de las que la más importante es la ciclosporina A, un péptido de 11 aminoácidos que forman una estructura cíclica (fig. 36-3), por lo que tiene dos superficies distintas, que le permiten unirse a dos proteínas simultáneamente. Cuando entra en el citoplasma, una cara se une a un receptor intracelular llamado citofilina, mientras que la otra se une y bloquea el transmisor intracelular calcineurina, una serín/treonín fosfatasa. Como resultado, la ciclosporina inhibe la transducción de la señal y bloquea la producción de IL-2 e IFN- γ por los linfocitos T. Por tanto, el efec-

to neto del tratamiento con ciclosporina es el bloqueo de las respuestas Th1.

Puesto que la ciclosporina inhibe la producción de IFN- γ por parte de los linfocitos T activados, bloqueará la expresión de moléculas de clase I del CMH inducida por IFN- γ en los injertos. Como los corticosteroides tienen un efecto similar, la combinación de estos con la ciclosporina es especialmente potente, pudiendo aumentar la supervivencia de los injertos alogénicos sin afectar a otras funciones inmunes, por lo cual supone una ventaja significativa sobre otros inmunosupresores más antiguos. El uso de ciclosporina ha hecho del trasplante de tejidos un procedimiento normalmente eficaz y seguro. En los gatos que han recibido injertos alogénicos renales de donantes sin relación de grupo sanguíneo compatible, y que fueron tratados con ciclosporina y prednisolona, la supervivencia media es mayor de 12 meses.

La ciclosporina también inhibe algunas reacciones de hipersensibilidad, y es tan efectiva como los corticosteroides en el tratamiento de la dermatitis atópica canina. Es útil en una variedad de enfermedades dermatológicas de causa inmune, y parece tener un amplio margen de seguridad en perros.

El tacrolimus es un antibiótico macrólido que actúa como un agente bloqueante de la calcineurina de una manera similar a la ciclosporina (ver fig. 36-3). Inhibe la producción de varias citoquinas clave, incluyendo IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- γ y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). El tacrolimus es mucho más potente que la ciclosporina en la inhibición de la respuesta de los linfocitos B y T. También es más potente que la ciclosporina para prevenir o revertir el rechazo de injertos alogénicos y xerogénicos en humanos, y puede prevenir la enfermedad vascular del injerto (v. cap. 29). Desgraciadamente tiene una gran toxicidad intestinal en perros, produciendo ulceraciones, vasculitis, anorexia y vómitos. Por vía tópica, el tacrolimus ha sido usado con éxito para tratar en perros el lupus eritematoso discoide y el pénfigo eritematoso.

Inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa

El mofetil micofenolato prolonga significativamente la supervivencia de los injertos en perros, pero es muy tóxico para el tracto gastrointestinal. Actúa selectivamente sobre los linfocitos activados, ya que inhibe preferentemente una isoforma de la enzima inositol monofosfato deshidrogenasa que se encuentra en los linfocitos activados y no en los que están en reposo. Esto conduce a una menor producción de guanosina monofosfato y al bloqueo en la producción de ADN. Cuando se administra con ciclosporina, el mofetil micofenolato evita completamente el rechazo de injerto renal alogénico entre perros mestizos no emparentados. Es muy eficaz en el control de enfermedades caninas autoinmunes, como la trombocitopenia de causa inmune, la anemia hemolítica autoinmune, la meningoencefalitis no supurativa, la polimiositis, el pénfigo foliáceo y la histiocitosis sistémica (v. cap. 8).

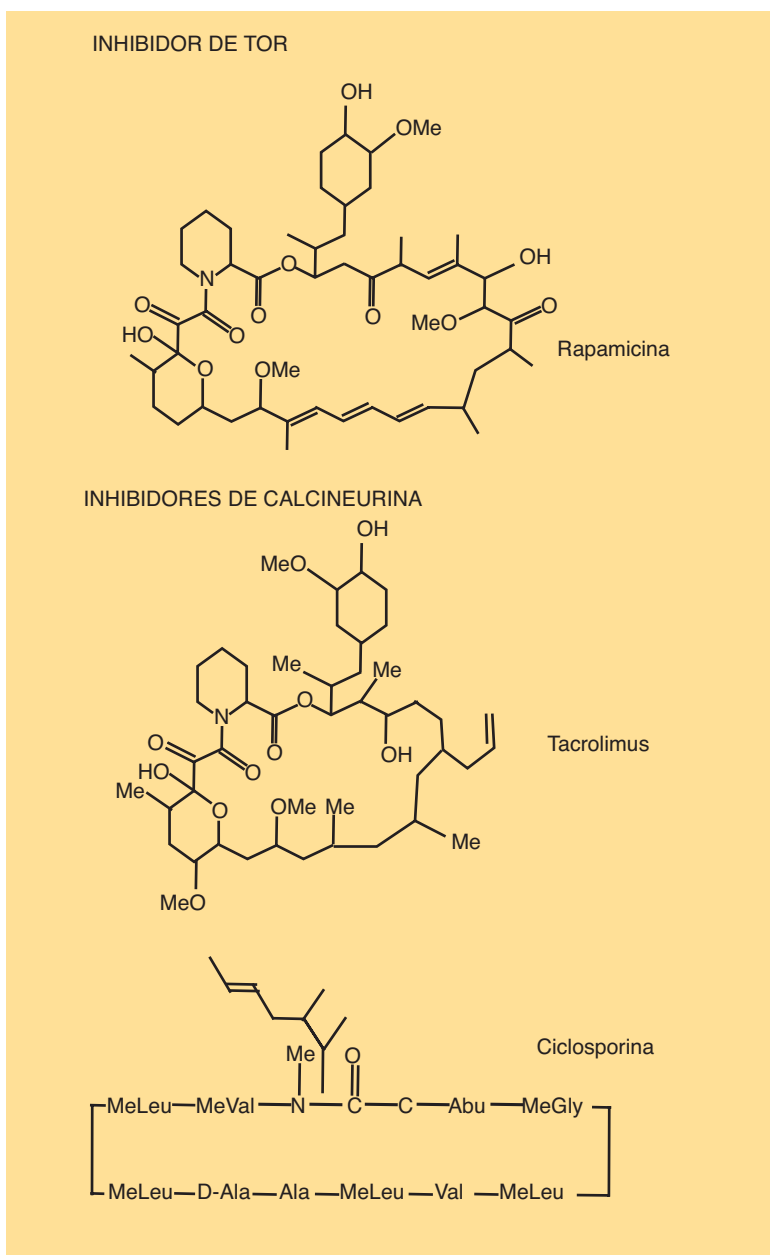


FIGURA 36-3 ■ Estructura de los inhibidores de de la calcineurina, rapamicina y ciclosporina. *Abu*, Ácido aminobutírico.

Diana de los inhibidores de rapamicina

El antibiótico macrólido rapamicina (sirolimus) y el everolimus, una molécula relacionada, inhiben una serín proteín quinasa conocida como diana de rapamicina (TOR) en mamíferos. La TOR juega un papel crítico en la integración de señales que determinan si el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T llevará a su activación o a la anergia. La rapamicina inhibe la proliferación de los linfocitos B y T mediante el bloqueo de las señales estimulantes de IL-2, IL-4 e IL-6. Sirolimus actúa en sinergia con los inhibidores de la calcineurina y es mejor que la ciclosporina en la prevención o reversión del rechazo del injerto alógeno y xenogénico en hu-

manos. Dado que bloquea la proliferación de las células endoteliales y de los fibroblastos, puede prevenir la enfermedad vascular del injerto (v. cap. 29), aunque también inhibe la cicatrización de las heridas. Desgraciadamente también induce una toxicidad intestinal grave en perros, causando úlceras, vasculitis, anorexia y vómitos.

Otros fármacos inmunosupresores

La leflunomida es un agente antiinflamatorio ampliamente utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias más que en la prevención del rechazo a injertos alógenos. Otros fármacos inmunosupresores reciente-

mente desarrollados que pueden ser útiles en medicina veterinaria incluyen la 15-deoxispergualina, que se une a la proteína del choque térmico 70 e interfiere con el procesamiento del antígeno, y el brequinar sódico, que es un inhibidor de la síntesis de pirimidina.

Reducción del número de linfocitos

Como consecuencia de los muchos efectos secundarios adversos de los fármacos citotóxicos inespecíficos (entre ellos, el aumento de la predisposición a las infecciones) se ha hecho un considerable esfuerzo para encontrar procedimientos inmunosupresores alternativos más específicos. Una técnica relativamente simple que disminuye considerablemente los linfocitos T consiste en administrar un antisuero específico para ellos. El suero antilinfocítico (ALS) suprime la respuesta inmune celular, permaneciendo relativamente intacta la respuesta humoral. En la práctica, ALS ha demostrado tener una eficacia variable y causa importantes efectos secundarios. Los ratones tratados con ALS parecen aceptar xenoinjertos de rata, mientras que el uso clínico de ALS en humanos no se ha considerado eficaz en general. Un antisuero mucho más específico en su actuación es el Ac monoclonal anti-CD3, que se dirige solo contra los linfocitos T y parece ser más efectivo en la reversión del rechazo de injertos en humanos. Aún más específico es el anticuerpo monoclonal anti-CD25, que se une a la cadena α del receptor IL-2, impidiendo la activación del linfocito. El anti-CD25 ayuda a evitar el rechazo del aloinjerto renal y, puesto que no causa la reducción del número de linfocitos T, tiene menores efectos secundarios y se producen menos infecciones oportunistas que con la inmunoglobulina antilinfocítica policlonal.

Se han utilizado anticuerpos monoclonales frente a CD4 y CD8 caninos para controlar el rechazo del injerto alogénico renal en perros, y se ha visto que son muy efectivos, incluso en perros mestizos poco emparentados. Los anti-CD4 y anti-CD8 deben usarse juntos y su efecto inmunosupresor dura alrededor de 10 días, pues el perro desarrolla anticuerpos que los neutralizan. Los citados anticuerpos monoclonales son especialmente efectivos en combinación con la ciclosporina, puesto que esta reduce la producción de IL-2.

En algunas enfermedades, especialmente las debidas a una excesiva función del sistema inmune, puede ser beneficioso neutralizar la actividad excesiva de las citoquinas utilizando anticuerpos monoclonales. Así, es posible usar anticuerpos neutralizantes frente a una citoquina o frente su receptor. Los anticuerpos anti-citoquina empleados con más éxito en humanos son los dirigidos frente al TNF- α (infliximab), que se utilizan para suprimir la inflamación en la artritis reumatoide y en la enfermedad de Crohn.

Aunque la aplicación de inmunoglobulinas es conveniente para los animales con deficiencia de anticuerpos, el tratamiento con inmunoglobulinas también parece ser inmunosupresor en algunas enfermedades autoinmunes. De este modo se ha administrado inmunoglobulina huma-

na por vía intravenosa para tratar el pénfigo foliáceo grave, el síndrome de Guillain-Barré, la trombocitopenia de tipo inmune y la anemia hemolítica de tipo inmune en perros. El mecanismo de acción es desconocido, pero puede que funcione mediante el bloqueo de FcRn y así acelerar la degradación de los anticuerpos (v. cap. 17).

ESTIMULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE

En medicina veterinaria hay muchas situaciones en las que conviene aumentar la inmunidad innata o adquirida; por ejemplo, la resistencia a las infecciones y en el tratamiento de las enfermedades inmunosupresoras. Los inmunostimulantes varían según su origen, su modo de acción y su empleo. A diferencia de los coadyuvantes, los inmunostimulantes no necesitan ser administrados junto con un antígeno para aumentar la respuesta inmune.

Bacterias y productos bacterianos

Una amplia variedad de bacterias se han utilizado como inmunostimulantes. Probablemente éstas se unan y estimulen a uno o más receptores tipo Toll (TLR), activando así a los macrófagos y a las células dendríticas, y estimulando la síntesis de citoquinas. Sus efectos inmunostimulantes se deben probablemente a la liberación de una mezcla de citoquinas. El más potente de estos estimulantes de la síntesis de citoquinas es el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), una vacuna de una variedad atenuada de *Mycobacterium bovis*. Generalmente, el BCG aumenta las respuestas mediadas por los linfocitos B y T, la fagocitosis, el rechazo de injertos y la resistencia a la infección. Desgraciadamente, el BCG induce hipersensibilidad a la tuberculina en animales tratados, y por lo tanto no puede usarse en animales de granja. Con el fin de prevenir la sensibilización, se han elaborado fracciones purificadas de la pared celular del BCG, que se han utilizado para tratar sarcoides equinos y el carcinoma ocular de células escamosas. También son beneficiosas en el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias altas de caballos. El fraccionamiento del BCG ha dado como resultado el aislamiento de diversos constituyentes activos, como el dimicolato de trehalosa, que promueve la inmunidad inespecífica frente a diversas infecciones bacterianas y puede provocar la regresión de algunos tumores experimentales. El muramil dipéptido (MDP), un glucopéptido simple purificado también de las micobacterias, aumenta la producción de anticuerpos, estimula la activación policlonal de linfocitos y activa a los macrófagos. Puesto que el MDP es rápidamente excretado por la orina, su actividad biológica aumenta al incorporarlo en el interior de liposomas. La polimerización y la conjugación con glucopéptidos o antígenos sintéticos también puede aumentar los efectos inmunostimulantes del MDP. Este producto ha demostrado ser beneficioso para disminuir las metástasis en perros con osteosarcoma y para prolongar su supervivencia.

Las corinebacterias anaeróbicas muertas, como *Propionibacterium acnes*, promueven la formación de anticuerpos. Estas bacterias son fagocitadas por los macrófagos y se cree que estimulan la síntesis de citoquinas a través de los TLR. *P. acnes* tiene una actividad compleja, dado que estimula a los macrófagos y la respuesta de los anticuerpos a los antígenos timo-dependientes, pero tiene un efecto variable en la respuesta a los antígenos timo-independientes (puede promover selectivamente una respuesta Th2). Estos organismos tienen una acción inmunoestimulante general que conduce al aumento de la actividad antitumoral y antibacteriana. Las células muertas de *P. acnes* son beneficiosas en el tratamiento de la piodermia estafilocócica, el melanoma oral maligno en perros, la leucemia felina en gatos y la enfermedad respiratoria en caballos.

Las paredes celulares de los estafilococos (especialmente en los estafilococos lisados por fagos), algunos componentes de los estreptococos y componentes de *Bordetella pertussis*, *Brucella abortus*, *Bacillus subtilis* y *Klebsiella pneumoniae* tienen actividad inmunoestimulante.

Los nucleótidos sin metilar de citosina-guanosina (CpG) pueden unirse a los receptores TLR9 de las células dendríticas/macrófagos, activar a las células presentadoras de antígeno y desencadenar una potente respuesta de citoquinas en los linfocitos Th1. Cuando se administran con antígenos, estos nucleótidos actúan como un potente coadyuvante, y cuando se administran solos pueden actuar como inmunoestimulantes y aumentar la inmunidad innata.

Carbohidratos complejos

Ciertos carbohidratos complejos derivados del trigo (concretamente zimozano, glucanos, poliglucosa amina y lentinanos) también pueden activar a los macrófagos, pudiendo funcionar como adyuvantes y potenciar la resistencia a los agentes infecciosos. El acemanano es un carbohidrato complejo derivado del *Aloe vera*, que activa la síntesis de citoquinas con actividad antitumoral y antivírica. Se ha utilizado para tratar la leucemia felina y fibrosarcomas en gatos y perros. Algunos peces como la trucha, el salmón y el pez gato parecen responder bien a estos inmunoestimulantes cuando son incorporados a la dieta. Como consecuencia, la inmunoestimulación con carbohidratos, especialmente glucanos, es una práctica rutinaria en muchas operaciones de acuicultura.

Fármacos inmunoestimulantes

El levamisol, un antihelmíntico de amplio espectro, funciona de una manera similar a la hormona del timo, timopoyetina (v. cap. 10); es decir, que estimula la diferenciación de los linfocitos T y su respuesta a los antígenos. El levamisol aumenta la blastogénesis linfocitaria en bovinos a concentraciones subóptimas de mitógeno, aumenta la producción de interferón e incrementa también la actividad FcR en macrófagos bovinos. Probablemente

también aumenta la citotoxicidad mediada por células, la producción de linfoquinas y la función de las células supresoras. El levamisol estimula la actividad fagocítica de macrófagos y neutrófilos. Sus efectos son mayores en animales con las funciones de los linfocitos T deprimidas, y tiene un efecto escaso o nulo sobre el sistema inmune de los animales sanos. Por lo tanto, el levamisol puede ser de ayuda en el tratamiento de infecciones crónicas y enfermedades neoplásicas, pero puede exacerbar enfermedades causadas por una excesiva función de los linfocitos T.

Vitaminas

La vitamina E y el selenio afectan a las respuestas inmunes y a la resistencia a enfermedades en aves de corral, cerdos y animales de laboratorio. La deficiencia de vitamina E (acetato de [dl]- α -tocoferol) ocasiona una inmunosupresión y menor resistencia a la enfermedad. Por otra parte, la adición de vitamina E a la dieta puede mejorar ciertas respuestas inmunes y aumentar la resistencia a las enfermedades. La respuesta de los linfocitos al mitógeno PWM son mayores en los cerdos con altos niveles de vitamina E. El suplemento de vitamina E en la dieta administrada a vacas durante varias semanas antes del parto previene la disminución de la función de los neutrófilos (la producción de superóxido) y la función de los macrófagos (producción de IL-1 y la expresión de moléculas de clase II del CMH) que ocurre normalmente en el período posparto. La vitamina E promueve la proliferación de los linfocitos B con un efecto más marcado en la respuesta inmune primaria. Puede actuar como un adyuvante cuando se administra con la vacuna de *Brucella ovis*, el toxoide de *Clostridium* y la vacuna J5 de *E. coli*. En algunos casos este incremento en la producción de anticuerpos puede llevar a un aumento en la resistencia a las enfermedades. No está claro el modo de acción por el que la vitamina E mejora la inmunidad, pero dosis suplementarias de vitamina E pueden actuar como estimulantes significativos de la inmunidad en algunos animales.

Citoquinas

Desde que están disponibles las citoquinas producidas por técnicas de ingeniería genética, muchos investigadores han estudiado su posible uso para tratar enfermedades. La administración de citoquinas adicionales supone que la cantidad de estas moléculas en animales normales está autolimitada y que, al administrar estas sustancias de forma pura, de alguna manera se mejorará la resistencia a la enfermedad o su curación. Este planteamiento también asume que la administración de forma aislada de una nueva citoquina no disparará los mecanismos que regulan su actividad y quizás neutralicen su efecto. Ninguna de estas presunciones puede ser válida. Las principales citoquinas (IL-1, IL-2, IL-12, factores estimulantes de colonias y de los interferones) se han probado en animales in vivo. Desgraciadamente, la administración de citoquinas purificadas normalmente ha tenido

efectos mínimos en los procesos patológicos y se han acompañado de efectos adversos significativos.

Interferones

Se pronosticó durante muchos años que los interferones se mostrarían como efectivos agentes antivíricos si eran accesibles en grandes cantidades para el tratamiento de los animales. Teóricamente, la administración de interferones debería inhibir la replicación de los virus, así como estimular algunas funciones celulares, como la actividad de los neutrófilos, promoviendo de ese modo la resistencia a la enfermedad. Este planteamiento ha resultado ser muy simplista. A altas dosis los interferones son muy tóxicos y causan fiebre, malestar y pérdida de apetito, inhiben la hematopoyesis y también causan trombocitopenia y granulocitopenia. También pueden causar toxicidad en hígado, riñón y sistema nervioso. Además, los interferones actúan como agentes antivíricos relativamente débiles.

El producto recombinante del IFN- α humano (rHuIFN- α) es el tratamiento de elección en la hepatitis B y C en humanos. Se ha administrado en terneros para tratar la riononeumonitis causada por el herpes virus 1 (BHV-1) y, aunque los terneros tratados se vieron menos afectados que los utilizados como control, se observaron efectos tóxicos, como fiebre y depresión, fueron necesarias múltiples dosis y algunos animales desarrollaron anticuerpos frente al interferón. El rHuIFN- α se ha utilizado también para tratar terneros con diarrea inducida por rotavirus, produciendo alguna mejoría clínica, pero no tuvo efecto sobre la disminución de los virus. También se ha administrado a terneros el interferón bovino recombinante (rBoIFN- α o rBoIFN- γ). El rBoIFN- α reduce significativamente los síntomas de la enfermedad en terneros inoculados experimentalmente con BHV-1 y *Mannheimia haemolytica*. Sin embargo, no tuvo ningún efecto cuando se administró por vía oral en el tratamiento de la gastroenteritis transmisible experimental en lechones. El tratamiento profiláctico de terneros sanos con rBoIFN- α 1 reduce significativamente la incidencia de enfermedades respiratorias. El rBoIFN- γ incrementa la respuesta secundaria de anticuerpos frente al virus de la estomatitis vesicular. También aumenta la eliminación mediada por neutrófilos de *B. abortus*, pero tiene un efecto dudoso en la capacidad de supervivencia de los terneros inoculados con *Salmonella* del serotipo *typhimurium* virulenta, ya que algunos tratamientos redujeron la supervivencia de los animales. El recombinante porcino IFN- γ hace descender la mortalidad en cerdos inoculados con *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Las vacas lecheras que recibieron rBoIFN- γ por vía intramamaria 24 horas antes de la inoculación de *E. coli* tuvieron menos mastitis que los animales no tratados utilizados como control. No hubo mortalidad en el grupo de animales tratados, pero en el grupo control hubo un 42% de mortalidad durante los 3 días posteriores. El IFN- α porcino (PoIFN- α) es un poderoso adyuvante para la vacuna de la proteína recombinante frente al virus de la fiebre aftosa porcina.

Es posible que el interferón pueda tener un efecto terapéutico positivo más consistente si, en lugar de ser utilizado en animales sanos, se aplica en animales inmunosuprimidos, sometidos a estrés. Los glucocorticosteroides reducen la capacidad de los animales para producir interferón y el rBoIFN- γ reduce la gravedad de la neumonía inducida por *Histophilus somni* en terneros tratados con dexametasona.

El IFN- α humano y bovino se ha empleado en el tratamiento de la leucemia felina. Los resultados más impresionantes se obtuvieron con bajas dosis orales de IFN- α en gatos infectados experimentalmente, en los que se observó una protección significativa. El IFN- γ se ha utilizado para tratar la enteritis vírica canina. También se ha probado la capacidad del recombinante IFN- ω felino para tratar la enfermedad debida al virus de la leucemia felina o las infecciones víricas en la inmunodeficiencia felina. Parece ser beneficioso para la reducción de la gravedad clínica de las enfermedades y aumenta la supervivencia de los gatos.

En conclusión, el uso de altas dosis de interferones para el tratamiento de enfermedades infecciosas de vacuno y porcino ha producido algunas respuestas positivas; sin embargo, no son impresionantes y el interferón produce efectos secundarios tóxicos importantes, como fiebre, inapetencia y malestar. Bajas dosis de interferón administradas por vía oral pueden producir resultados más positivos sin los efectos secundarios adversos.

Interleuquinas

La IL-2 recombinante se ha administrado a animales al mismo tiempo que eran vacunados frente a varios microorganismos, ocasionando generalmente un incremento del nivel de protección. Por ejemplo, el rHuIL-2 administrado a cerdos al tiempo que reciben una bacterina de *A. pleuropneumoniae* induce una protección considerablemente mayor, y se obtuvo un resultado similar utilizando cerdos inmunizados con una vacuna de subunidades para la seudorrabia o enfermedad de Aujeszky. Los terneros que fueron vacunados frente a BHV-1 e inyectados con rBoIL-2 mostraron mayor respuestas al virus y menos signos de infección grave tras la inoculación. Desgraciadamente, la IL-2 es muy tóxica y causa importantes efectos secundarios, como malestar, síndrome de extravasación capilar, diarrea y fiebre (v. cap. 30). La infusión intramamaria de rBoIL-2 induce la infiltración local de macrófagos y neutrófilos e incrementa la proporción de mastitis curadas. También es interesante señalar que cuando se inyectan localmente dosis bajas de rHuIL-2 en papilomas o carcinomas de vulva en bovinos se obtiene una respuesta positiva en más del 80% de los casos y se observan algunas regresiones completas.

Otras citoquinas

Además de todos los ensayos descritos anteriormente, se han realizado estudios terapéuticos con la IL-1 y el factor estimulante de colonias de granulocito-macrófa-

go (GM-CSF). El tratamiento con rBoIL-1 β en terneros vacunados al mismo tiempo frente al BHV-1 no produjo cambios en la gravedad de la enfermedad, aunque es un adyuvante eficaz en la inmunización de BHV-1. El OvIL-1 β se ha utilizado para aumentar la respuesta de las ovejas a los antígenos purificados de las moscardas de la carne y, aunque este tratamiento no incrementó los niveles de anticuerpos, los animales mostraron un aumento en la hipersensibilidad retardada y en la protección. También parece tener un efecto protector frente a *Streptococcus suis* en cerdos. El rBoGM-CSF mejoró las funciones de los neutrófilos en terneros tratados con corticosteroides, aumentando su capacidad de fagocitar las células de *Staphylococcus aureus*, lo cual sugiere que podría ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades. También se han obtenido resultados alentadores con la administración de IL-12, que promueve la función de las células Th1. La administración de IL-12 a cerdos que han recibido la vacuna inactivada frente a la pseudorrabia, aumenta eficazmente la respuesta mediada por células. La BoIL-12 ha ayudado a mejorar la respuesta de los linfocitos Th1 frente a *Salmonella* serotipo *typhimurium* en terneros. A pesar de esto, las dificultades clínicas de las citoquinas purificadas generalmente han producido resultados decepcionantes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Akiyama K, Sugii S, Hirota Y: A clinical trial of recombinant bovine interferon α 1 for the control of bovine respiratory disease in calves, *J Vet Med Sci* 53:449-452, 1993.
- Brassard DL, Grace MJ, Bordens RW: Interferon- α as an immunotherapeutic protein, *J Leukoc Biol* 71:565-581, 2002.
- Calne RY: Immunosuppression in liver transplantation, *N Engl J Med* 331:1154-1155, 1994.
- Campos M, Godson D, Hughes H, et al: The role of biological response modifiers in disease control, *J Dairy Sci* 76:2407-2417, 1993.
- Chapes SK, Chitko CG, Thaler RC, et al: Activated porcine alveolar macrophages: are biological response modifiers the answer? *Vet Immunol Immunopathol* 22:91-99, 1989.
- Finch JM, Turner RJ: Effects of selenium and vitamin E on the immune responses of domestic animals, *Res Vet Sci* 60:97-106, 1996.
- Fruman DA, Burakoff SJ, Bierer BE: Immunophilins in protein folding and immunosuppression, *FASEB J* 8:391-400, 1994.
- Guelfi JF, Courdouhji MK, Alvinerie M, Toutain PL: In vivo and in vitro effects of three glucocorticoids on blood leukocyte chemotaxis in the dog, *Vet Immunol Immunopathol* 10:245-252, 1985.
- Hughes HPA, Babiuk LA: Potentiation of the immune response by cytokines. In Myers MJ, Murtaugh MP, editors: *Cytokines in animal health and disease*, New York, 1994, Marcel Dekker.
- Jarosinski KW, Jia W, Sekellick MJ, et al: Cellular responses in chickens treated with IFN- α orally or inoculated with recombinant Marek's disease virus expressing IFN- α , *J Interferon Cytokine Res* 21:287-296, 2001.
- Jenkins WL: Concurrent use of corticosteroids and antimicrobial drugs in the treatment of infectious diseases in large animals, *J Am Vet Med Assoc* 185:1145-1149, 1984.
- Kawashima K, Platt KB: The effect of human recombinant interleukin-2 on the porcine immune response to a pseudorabies virus subunit vaccine, *Vet Immunol Immunopathol* 22:345-353, 1989.
- McCaw DL, Boon GD, Jergens AE, et al: Immunomodulation therapy for feline leukemia virus infection, *J Am Anim Hosp Assoc* 37:356-363, 2001.
- Murray FA, Chenault JR: Effects of steroids on bovine T-lymphocyte blastogenesis in vitro, *J Anim Sci* 55:1132-1138, 1982.
- Reddy DN, Reddy PG, Xue W, et al: Immunopotential of bovine respiratory disease virus vaccines by interleukin-1 α and interleukin-2, *Vet Immunol Immunopathol* 37:25-38, 1993.
- Reddy PG, Blecha F, Minocha HC, et al: Bovine recombinant interleukin-2 augments immunity and resistance to bovine herpesvirus infection, *Vet Immunol Immunopathol* 23:61-74, 1989.
- Roth JA, Kaeberle ML: Effect of glucocorticoids on the bovine immune system, *J Am Vet Med Assoc* 180:894-901, 1982.
- Secombes CJ: Enhancement of fish phagocyte activity, *Fish Shellfish Immunol* 4:421-436, 1994.
- Slack J, Risdahl JM, Valberg SJ, et al: Effects of dexamethasone on development of immunoglobulin G subclass responses following vaccination of horses, *Am J Vet Res* 61:1530-1533, 2000.
- Takehara K, Kikuma R, Ishikawa S, et al: Production and in vivo testing of a recombinant bovine IL-12 as an adjuvant for *Salmonella typhimurium* vaccination in calves, *Vet Immunol Immunopathol* 86:23-30, 2002.
- Thompson AW: FK-506 enters the clinic, *Immunol Today* 11:35-36, 1990.
- Thompson AW, Forrester JV: Therapeutic advances in immunosuppression, *Clin Exp Immunol* 98:351-357, 1994.
- Weiss RC, Oostrom-Ram T: Effect of recombinant human interferon-alpha in vitro and in vivo on mitogen-induced lymphocyte blastogenesis in cats, *Vet Immunol Immunopathol* 24:147-158, 1990.

LA EVOLUCIÓN DEL SISTEMA INMUNE

INMUNIDAD EN LOS INVERTEBRADOS, 490

Barreras físicas, 491

Inmunidad innata, 491

Fagocitosis, 491

El sistema activador

de la profenol-oxidasa, 492

Péptidos antimicrobianos, 492

Interferencia del ARN, 492

Inmunidad adquirida, 493

Rechazo de injertos, 493

INMUNIDAD EN LOS VERTEBRADOS, 493

INMUNIDAD EN LOS CICLOSTOMOS, 494

El «Big Bang» inmunológico, 495

INMUNIDAD EN LOS PECES

MANDIBULADOS, 495

Inmunidad innata, 495

Inmunidad adquirida, 496

Inmunoglobulinas, 497

Inmunidad de base celular, 498

INMUNIDAD EN LOS ANFIBIOS, 498

Anfibios urodelos, 498

Anfibios anuros, 499

INMUNIDAD EN LOS REPTILES, 501

INMUNIDAD EN LAS AVES, 502

Moléculas del CMH en aves, 502

Clases de inmunoglobulinas, 503

Inmunoglobulina Y, 503

Inmunoglobulina M, 504

Inmunoglobulina A, 504

Generación de la diversidad

de anticuerpos, 504

INMUNIDAD EN LOS MONOTREMAS

Y MARSUPIALES, 505

FILOGENIA DE LOS MAMÍFEROS, 505

LA FIEBRE, 506

PUNTOS CLAVE

- Los invertebrados dependen exclusivamente de los mecanismos de inmunidad innata para protegerse de los agentes infecciosos.
- Los peces cartilaginosos sin mandíbula también dependen exclusivamente de la inmunidad innata, a pesar de que poseen un sistema variado de receptores de antígenos.
- Los peces cartilaginosos y los teleósteos son los primeros vertebrados en haber desarrollado un sistema inmune adquirido. Se sospecha que esto ocurrió de una forma relativamente rápida durante el proceso evolutivo, con la incorporación en el genoma de estos animales de un transposón microbiano con genes de recombinasa.
- Los peces mandibulados y los vertebrados más evolucionados poseen sistemas de inmunidad tanto humoral como de base celular, pero hay diferencias entre las especies.
- La inmunoglobulina principal del pollo se denomina inmunoglobulina Y (IgY) y es estructuralmente diferente de la IgG de los mamíferos.

Todos los animales, independientemente de su complejidad o de su historia evolutiva, deben ser capaces de defenderse frente a los organismos invasores que podrían producirles enfermedad o incluso la muerte. Tanto los invertebrados como los vertebrados poseen defensas inmunes innatas que se disparan por «señales de peligro», tales como el daño tisular o la invasión microbiana. Por otra parte, el sistema inmune adquirido no surgió hasta la aparición de los peces amandibulados o ciclostomos. Por tanto, los mecanismos de inmunidad adquirida, tales como la producción de anticuerpos o los linfocitos específicos de antígeno, se encuentran solo en los vertebrados más evolucionados.

INMUNIDAD EN LOS INVERTEBRADOS

Los invertebrados se clasifican en función de la presencia de una cavidad interna o celoma (fig. 37-1). Los acelomados incluyen las esponjas y los celentéreos (medu-

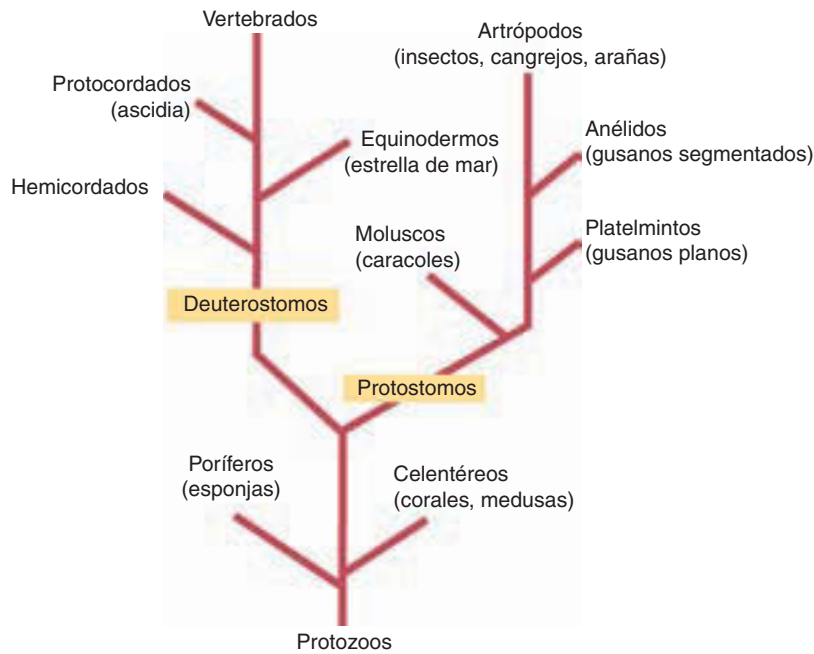


FIGURA 37-1 ■ Árbol filogenético que muestra las principales divisiones de los invertebrados.

sas y anémonas de mar). Los celomados continuaron evolucionando hacia dos líneas principales, una de las cuales incluye a los anélidos, moluscos y artrópodos, que colectivamente reciben el nombre de protostomos; y la otra a los equinodermos, protocordados y cordados, es decir, los deuterostomos. Los vertebrados evolucionaron a partir de ancestros similares a deuterostomos. Los invertebrados dependen exclusivamente de las barreras físicas y las defensas inmunes innatas para librarse de los invasores microbianos.

Barreras físicas

Las barreras físicas son muy obvias en los artrópodos, que se protegen de todo tipo de atacantes mediante exoesqueletos duros y quitinosos. El cangrejo de herradura (*Limulus polyphemus*) no solo tiene un exoesqueleto duro, sino que también puede protegerse de las bacterias en agua contaminada secretando una glucoproteína especializada a través de los poros de su caparazón. Al contactar con endotoxinas, la glucoproteína coagula, sellando los poros e inmovilizando a las bacterias invasoras. De igual forma, si las bacterias penetran en la hemolinfa del cangrejo de herradura, los lipopolisacáridos activan factores de coagulación y se forma un coágulo local que aprisiona a los invasores. Otros invertebrados, como los celentéreos, los anélidos, los moluscos y los equinodermos, secretan un abundante mucus pegajoso cuando son atacados, que inmoviliza a los potenciales invasores. Este mucus puede contener defensinas y otros péptidos antimicrobianos.

Inmunidad innata

Los invertebrados emplean tres mecanismos de defensa innata principales: a) fagocitosis por células de la sangre

o de la cavidad del cuerpo; b) una cascada de proteasas que conduce a la coagulación de fluidos, formación de melanina y opsonización, y c) la producción de una amplia gama de péptidos antimicrobianos. Debido a su dependencia de la inmunidad innata, los invertebrados han desarrollado múltiples y complejos receptores de reconocimiento de patrones. Por ejemplo, el erizo de mar (*Strongylocentrotus purpuratus*) posee 222 genes diferentes de receptores tipo Toll (TLR) y más de 200 genes de receptores tipo NOD. Los TLR se han identificado incluso en los invertebrados menos evolucionados, tales como las esponjas.

Fagocitosis

En 1884, Eli Mechnikoff descubrió la fagocitosis al examinar larvas de estrella de mar. Observó que unas células móviles atacaban a las espinas de rosal introducidas en su celoma. Desde entonces, la fagocitosis se considera como un mecanismo de defensa universal en el reino animal. Se conocen varios tipos diferentes de células fagocíticas en los invertebrados celomados, que se pueden observar en la sangre (hemocitos) y en la cavidad orgánica (celomocitos). Estas células se comportan como los fagocitos de los mamíferos y realizan quimiotaxis, adherencia, ingestión y digestión. Contienen proteasas y en algunos invertebrados, tales como los moluscos, producen oxidantes potentes. Algunos fagocitos pueden agregarse y taponar heridas para evitar la pérdida de sangre. En algunos casos, cuando las células fagocíticas son incapaces de controlarlos, los invasores pueden ser aislados en nódulos celulares, de forma similar a los granulomas de los vertebrados.

Los invertebrados pueden producir moléculas similares a las citoquinas. Una de estas, una molécula similar a

la interleuquina-1 (IL-1), puede activar a las células fagocíticas y estimular la fagocitosis. La activación por lipopolisacáridos de los hemocitos de molusco puede estimular la liberación de proteínas similares al factor de necrosis tumoral (TNF), a la IL-6 o a la IL-1. En algunos artrópodos, como la *Drosophila* o el langostino, se detectan proteínas adhesivas de la superficie celular, como las integrinas, que pueden promover la desgranulación de los hemocitos y la activación del sistema de la profenol-oxidasa.

El sistema activador de la profenol-oxidasa

El sistema activador de la profenol-oxidasa (proPO), que se encuentra en la hemolinfa de los artrópodos, está constituido por múltiples enzimas que, cuando se activan, generan una cascada de proteasas que conduce a la producción del pigmento inerte polimérico melanina (fig. 37-2). El sistema se activa por la interacción de lipopolisacáridos bacterianos y fúngicos, peptidoglucanos y glucanos con los hemocitos, así como a través de las proteasas cuticulares y de la hemolinfa. El sistema proPO genera fenol-oxidasa, una enzima que se adhiere a las superficies extrañas y que actúa sobre la tirosina y la dopamina para generar melanina, que se deposita en los sitios de inflamación, alrededor de los invasores, formando una barrera impermeable que impide que incorporen nutrientes. Durante la síntesis de melanina se generan agentes oxidantes y otras moléculas antimicrobianas.

Péptidos antimicrobianos

Cuando se inoculan bacterias en insectos, sus PAMP son reconocidos por receptores tipo Toll y otros. Al contrario que en los mamíferos, donde los TLR reconocen a los patógenos directamente, el Toll de *Drosophila*

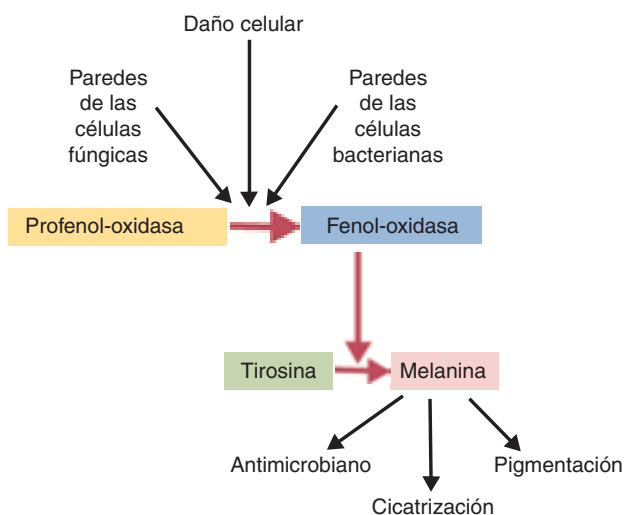


FIGURA 37-2 ■ La ruta de la profenol-oxidasa es un sistema enzimático en cascada de muchos invertebrados, en los que desempeña un papel defensivo clave.

se activa por un ligando proteico (denominado *spätzle*) que se genera tras el reconocimiento de patógenos. Como resultado de la activación de estas vías, las células de los artrópodos producen varios péptidos antimicrobianos diferentes, que se sintetizan principalmente en la grasa orgánica (el equivalente funcional al hígado de los mamíferos), aunque algunos pueden ser generados a nivel local en las superficies orgánicas. Los péptidos se detectan alrededor de dos horas tras la exposición a las bacterias y alcanzan su pico máximo de concentración a las 24 horas. En algunos insectos, la vida media de la actividad es corta y desaparece a los pocos días, pero en otros puede durar meses. En los invertebrados se han identificado alrededor de 400 péptidos antimicrobianos distintos, incluyendo las defensinas. Los invertebrados también generan lectinas, proteínas que se pueden unir a carbohidratos microbianos, tales como lipopolisacáridos, glucanos, mananos y ácido siálico. Incluyen las lectinas de tipo C y pentraxinas, y son los análogos a las proteínas de fase aguda de los mamíferos. Estas lectinas de los invertebrados funcionan como opsoninas y favorecen la activación del sistema proPO. Los insectos también producen la enzima antibacteriana lisozima.

El sistema del complemento es muy antiguo, y algunos de sus componentes se originaron hace más de 1.000 millones de años, mucho antes de la aparición de los vertebrados. Se han podido identificar dos proteínas similares a C3 y a factor B ya en los equinodermos. Es posible que el C3 ancestral se activara por el factor B y formara un enlace tio-éster covalente con moléculas extrañas. Cuando los cordados emergieron, hace 900 millones de años, se incorporaron moléculas tales como la lectina de unión a manosa (MBL) y las serín-proteasas asociadas a MBL (MASP) al sistema del complemento para establecer la vía de las lectinas. En los ascidios (protocordados) se han identificado proteínas homólogas a la MBL y ficolinas, dos MASP, C3, C2/factor B y el receptor de C3. De esta forma, los invertebrados cuentan con las vías alternativa y de las lectinas del complemento. Una vez activado a través de estas vías, el complemento de los invertebrados puede opsonizar a los invasores microbianos, favoreciendo su eliminación.

Interferencia del ARN

La ruta de interferencia intracelular del ARN (RNAi) es un sistema silenciador de genes que parece haber evolucionado para evitar que los virus se repliquen en las células infectadas. Es especialmente importante como sistema de defensa en los invertebrados (fig. 37-3). El ARN generalmente está en forma monocatenaria en las células eucariotas, y solo hay segmentos largos de ARN bicatenario (ARNbc) cuando están infectadas por un virus ARN. Por eso, cuando un virus induce a una célula a producir ARNbc, este es fraccionado rápidamente en muchos fragmentos cortos por una enzima denominada dicer o cortadora. Estos fragmentos, o ARN de interfe-

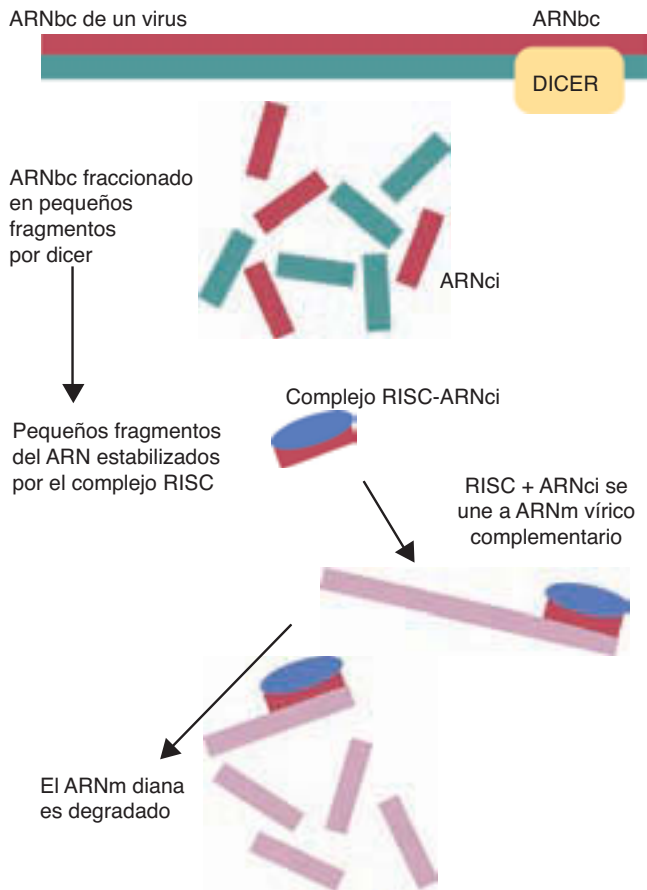


FIGURA 37-3 ■ Mecanismo del ARN de interferencia, un mecanismo defensivo importante de los invertebrados (y de las plantas). El ARN bicatenario (*ARNbc*) no debería estar presente en el citoplasma de las células sanas normales y su presencia es indicativa de que está infectada por un virus ARN. Este ARNbc es fraccionado por una enzima denominada dicier o cortadora en pequeños fragmentos (*ARNci*), que son estabilizados por una serie de proteínas denominadas complejo RISC. La mitad de estos fragmentos *ARNci* son complementarios a los ARNm víricos, y como resultado se unen específicamente a los mismos. Tras esta hibridación se degradan los ARNm.

encia cortos (*ARNci*) se estabilizan por una serie de proteínas denominadas complejo RISC. La mitad de estos *ARNci* serán complementarios al ARN mensajero vírico, y pueden servir como molde para identificarlos. Cuando los ARNm víricos diana se unen con el complejo RISC se degradan rápidamente y se detiene la replicación vírica.

Inmunidad adquirida

Los invertebrados no sintetizan anticuerpos. La capacidad de desarrollar respuestas inmunes adquiridas surgió con los vertebrados mandibulados. No obstante, se han detectado proteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas en los artrópodos, equinodermos y moluscos, así como en protocordados. Algunas de estas proteínas se unen específicamente a moléculas no propias. Por ejemplo, en los insectos hay un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas

denominado Dscam que puede diversificarse extensamente por un proceso de corte y empalme del ADN (*splicing*) alternante. Las isoformas de Dscam se expresan en los tejidos inmunes y se secretan a la hemolinfa como proteínas solubles. La drosófila puede expresar potencialmente más de 18.000 isoformas de esta molécula. Los hemocitos individuales pueden expresar de 14 a 50 formas de Dscam que se unen a las bacterias para favorecer su fagocitosis. Se desconoce cómo se evita el reconocimiento propio por Dscam.

Rechazo de injertos

Los invertebrados pueden rechazar aloinjertos y xenoinjertos. Por ejemplo, el rechazo de aloinjertos mediado por células se ha observado en esponjas, celentéreos, anélidos y equinodermos. Así, no hay ninguna reacción cuando dos colonias de esponjas idénticas se disponen una al lado de la otra para que al crecer contacten. Sin embargo, si las dos colonias de esponjas son diferentes, se produce una destrucción de tejido local en el área de contacto, ya que una esponja intenta destruir a la otra.

Los anélidos, tales como los gusanos de tierra, pueden rechazar tanto aloinjertos como xenoinjertos. El rechazo de xenoinjertos (de otra especie de gusano de tierra) tarda unos 20 días. Las células invaden el injerto, que se vuelve blanco, se hincha al hace edematoso y acaba desintegrándose. Si el gusano receptor se injerta con un segundo fragmento de piel del mismo donante, este segundo injerto se rechaza más rápidamente que el primero. Esta capacidad para rechazar rápidamente los segundos injertos se puede transferir por celomocitos de los animales sensibilizados a otros sin sensibilizar.

INMUNIDAD EN LOS VERTEBRADOS

Actualmente se conocen siete clases de vertebrados: los peces amandibulados, los peces cartilaginosos, los teleósteos, los anfibios, los reptiles, las aves y los mamíferos (fig. 37-4).

Los peces divergieron hace unos 450 millones de años, mucho antes de la aparición de los mamíferos. El pez actual menos complejo pertenece a la clase *Agnatha*, los peces amandibulados o ciclostomos, tales como las lampreas y los mixines. Los condriictios, peces con esqueleto cartilaginoso que incluyen las rayas y los tiburones (los elasmobranquios), son considerablemente más complejos que los ciclostomos. Los peces más complejos son los que tienen esqueleto óseo, los osteíctios, que incluyen a la gran mayoría de los peces actuales, los teleósteos. Dado que evolucionaron hace tanto tiempo, los peces son mucho más heterogéneos que los mamíferos y existen grandes diferencias entre los sistemas inmunes de cada clase.

Hay dos órdenes principales de anfibios: los urodelos, menos evolucionados (que incluyen los anfibios de cuerpo largo y con cola, tales como las salamandras y los tritones), y los anuros, un orden avanzado, sin cola (como

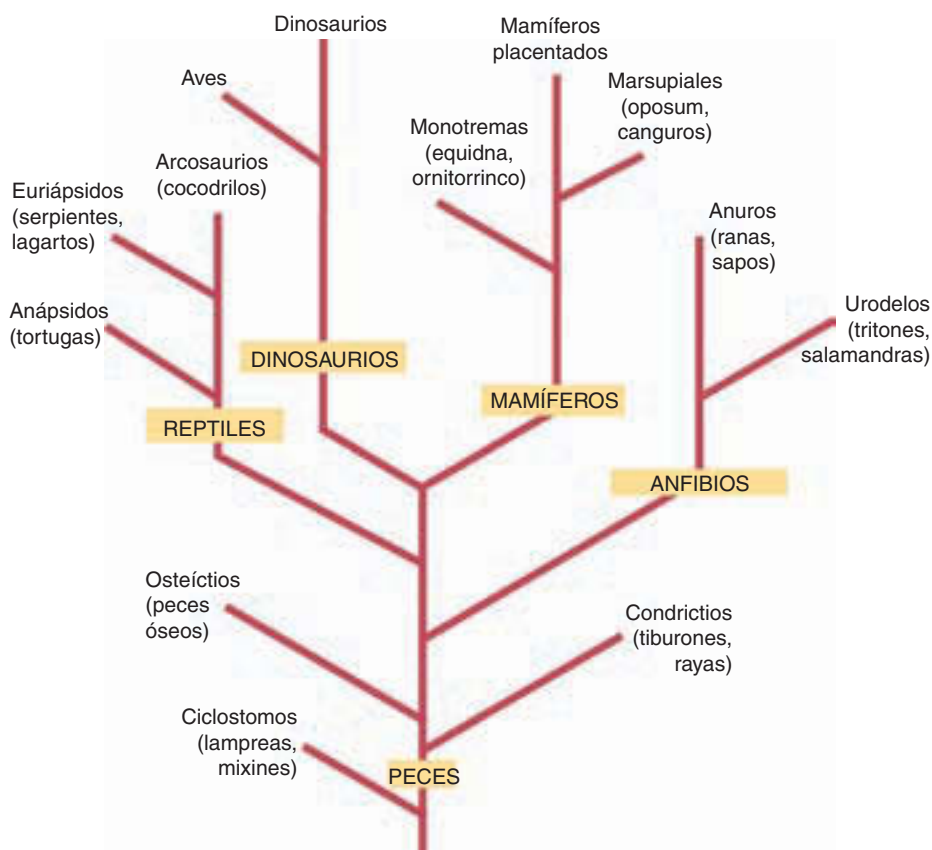


FIGURA 37-4 ■ Árbol filogenético simplificado que muestra las relaciones principales entre los vertebrados.

las ranas y los sapos). Estos también difieren notablemente en sus capacidades inmunológicas.

Actualmente existen tres subclases de reptiles: los anápsidos (como las tortugas), los lepidosaurios (a los que pertenecen los lagartos y las serpientes), y los arcosaurios (que incluyen cocodrilos y caimanes).

Los dinosaurios, aunque están relacionados con los arcosaurios, fueron lo suficientemente diferentes de los reptiles verdaderos como para formar una clase independiente, Dinosauria. A pesar de que la gran mayoría de los dinosaurios desaparecieron hace 65 millones de años, al final del periodo cretácico, sus descendientes actuales son las aves, que forman la clase homónima aves. A diferencia de los reptiles, las aves son (y los dinosaurios probablemente lo fueran) homeotérmicos o de sangre caliente. Como resultado, las aves comparten con los mamíferos todos los beneficios derivados de una eficiencia fisiológica y bioquímica incrementada.

Los mamíferos constan de tres órdenes: los prototerios (los monotremas o mamíferos ovíparos tales como el ornitorrinco y el equidna), los metaterios (los marsupiales, como el oposum y los canguros), y los euterios o mamíferos placentados. Los marsupiales y los euterios son los que están más estrechamente emparentados. Los dos grupos divergieron hace alrededor de 172 millones de años. El grueso de este libro está dedicado a la inmunología de los mamíferos euterios.

INMUNIDAD EN LOS CICLOSTOMOS

Los vertebrados actuales más primitivos son los ciclostomos, los peces sin mandíbulas, que incluyen las lampreas y los mixines. Estos peces pueden generar distintos tipos de proteínas que se unen a las bacterias para favorecer su fagocitosis por los leucocitos. Algunas de estas proteínas son similares a factores del complemento, recordando sus secuencias a C3, C4 y C5, y poseen un enlace tioéster oculto. Las lampreas tienen un ortólogo del C1q de los mamíferos que funciona como una lectina. Los ciclostomos poseen tanto la vía alternativa como la de las lectinas para la activación del complemento, pero carecen de los componentes líticos del complemento. Por tanto, el sistema del complemento de la lamprea favorece la fagocitosis, más que la lisis. El componente C3 de la lamprea posee características del ancestro común de C3 y C4 de los mamíferos y el factor B de la lamprea recuerda al ancestro común del factor B y de C2.

Los ciclostomos tienen dos tipos de leucocitos sanguíneos. Una población es similar a los monocitos y la otra es similar a los linfocitos, y expresa receptores linfocíticos variables (VLR). A pesar de que los ciclostomos no sintetizan inmunoglobulinas, generan una gran diversidad de moléculas que ligan antígeno mediante la reorganización del ADN que codifica estos VLR, al insertar módulos ricos en leucina en el gen *VLR* incompleto de la

línea germinal. Estos módulos se obtienen de una gran librería localizada a ambos lados del gen *VLR* y se insertan en la mitad del mismo para generar un gen funcional. Como resultado, el lugar de unión de estos VLR está recubierto por aminoácidos hipervariables, seleccionados por un proceso positivo. Se calcula que mediante este mecanismo pueden ensamblarse alrededor de 10^{14} receptores diferentes. También parece que cada linfocito de lamprea tiene un VLR específico, sugiriendo un proceso de selección clonal en los mismos. Los VLR probablemente están anclados a la membrana de los linfocitos y se liberan tras la estimulación antigénica. Por tanto, este representa un mecanismo muy diferente del que implica la diversidad de las inmunoglobulinas o del TCR, que surgió aproximadamente al mismo tiempo. No obstante, la aparición de este mecanismo, hace unos 450 millones de años, ayuda a resaltar los beneficios del sistema inmune basado en linfocitos.

Los mixines, que se mantienen en buenas condiciones en un ambiente cálido, pueden rechazar aloinjertos de piel. Inicialmente, los injertos se rechazan en unos 72 días a 18 °C, pero los segundos injertos se rechazan en solo 28 días. Este rechazo posiblemente se deba a mecanismos innatos.

El «Big Bang» inmunológico

El sistema inmune adquirido depende de dos mecanismos clave del receptor de antígeno: el receptor de linfocitos T (TCR) y el receptor de linfocitos B (BCR). Ambos necesitan la reorganización de los segmentos génicos *V*, *D* y *J* para formar receptores funcionales que ligan antígeno. Los invertebrados y los ciclostomos no pueden reorganizar estos genes, pero los peces cartilaginosos y los teleósteos sí. En algún momento durante los 100 millones de años que median entre la divergencia de los vertebrados amandibulados y los mandibulados, hace alrededor de 450 millones de años, surgió la maquinaria enzimática necesaria para la recombinación de los segmentos génicos *V*. El mecanismo de esta aparición súbita es desconocido. Se ha sugerido que un transposón con precursores de los genes activadores de la recombinasa (RAG-1 y RAG-2, muy posiblemente una integrasa bacteriana) se insertó con éxito en un gen similar al *V* de la superfamilia de las inmunoglobulinas en la línea germinal de los vertebrados mandibulados primitivos (fig. 37-5). Como resultado, el gen de la inmunoglobulina podía expresarse solo tras el proceso de corte y empalme mediado por las enzimas RAG. De esta forma surgió, en un salto evolutivo importante, la capacidad de generar sitios que ligan antígeno e inmunoglobulinas funcionales. Esto permitió por primera vez a los animales responder de forma específica a antígenos con los que se habían encontrado previamente. Las ventajas de este nuevo sistema «mejorado» fueron tales que ahora es una característica de todos los vertebrados mandibulados. Esto, por supuesto, no implicó descartar los antiguos mecanismos de defensa innatos. Así, las lectinas, el sistema del complemento y las células asesinas naturales

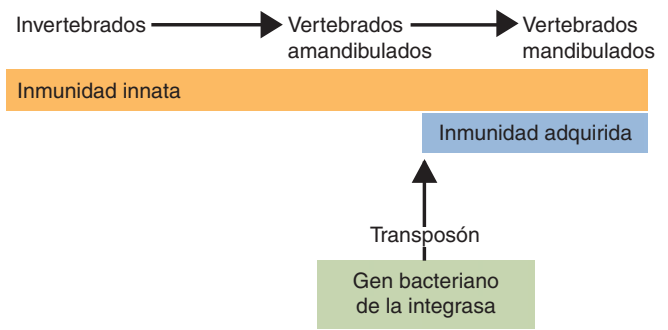


FIGURA 37-5 ■ La inmunidad innata es una característica de todos los animales, vertebrados e invertebrados. La inmunidad adquirida, por el contrario, solo se detecta en los vertebrados mandibulados, es decir, los animales más evolucionados que los peces amandibulados. Se ha sugerido que la capacidad de desarrollar una respuesta inmune adquirida depende de la transferencia del gen bacteriano de la integrasa a la línea germinal de un vertebrado a través de un transposón.

(NK) permanecen como componentes esenciales de la inmunidad de los vertebrados. También es importante destacar que la inmunidad adquirida no destruía a los agentes infecciosos, pues simplemente les hacía la vida más difícil, y así daba una ventaja selectiva a los animales con tales defensas. La evolución, sin embargo, es miope. La ventaja selectiva de la inmunidad adquirida se adquirió a un coste elevado: el potencial para desarrollar enfermedades autoinmunes.

INMUNIDAD EN LOS PECES MANDIBULADOS

Inmunidad innata

La fagocitosis en los peces es similar a lo descrito para los mamíferos. Por ejemplo, los granulocitos de los peces son los primeros en alcanzar los lugares de inflamación, alcanzando el pico máximo a las 12 a 24 horas. Esto se sigue de una oleada posterior de macrófagos y posiblemente linfocitos. Los granulocitos son atraídos por productos microbianos y mediadores tisulares solubles. La respuesta tiende a ser prolongada y los picos del número de macrófagos se alcanzan a los 2 a 7 días. En los peces, los granulocitos se originan en el riñón anterior, mientras que los macrófagos proceden de los monocitos sanguíneos. Los macrófagos se localizan en muchas partes, especialmente en el mesenterio, los elipsoides esplénicos, el riñón y las aurículas del corazón.

Los neutrófilos de los teleósteos son similares en morfología, y posiblemente en función, a los neutrófilos de los mamíferos, y están presentes frecuentemente en las lesiones inflamatorias. Estos neutrófilos son fagocíticos, y su número incrementa en respuesta a la infección. Poseen la mayoría de las enzimas de los neutrófilos de mamífero. Se ha sugerido que, en algunas especies, los neutrófilos pueden desarrollar su actividad bactericida extracelularmente más que a nivel intracelular, y la liberación de oxidantes por estas células

en los sitios de inflamación puede ocasionar daño tisular grave. La grasa del pez está altamente insaturada como una adaptación a las temperaturas bajas, siendo proclive a la oxidación, pudiendo así los radicales libres oxidar los lípidos tisulares. Por este motivo, los peces necesitan un mecanismo potente para modular esta respuesta. El pigmento pardo melanina puede absorber los radicales libres, y en los tejidos linfoides de la mayoría de los teleósteos, así como en las lesiones inflamatorias, se observan frecuentemente células que contienen melanina, cuya función posiblemente sea la de proteger los tejidos de los oxidantes producidos por las células fagocíticas.

Los peces, tanto óseos como cartilagosos, pueden producir lisozima, lectinas, defensinas, complemento y proteínas de fase aguda. La lisozima está presente en los huevos de los peces y puede proteger al embrión durante su desarrollo. Es mucho más reactiva que la lisozima de mamífero y es activa frente a las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Las proteínas de fase aguda de los peces incluyen la proteína C reactiva, y las proteínas amiloides A y P del suero. No obstante, su incremento es mucho menos pronunciado que en los mamíferos. Se ha identificado MBL en especies como el salmón atlántico, y células citotóxicas naturales similares a las células NK de mamífero en los peces teleósteos, que se producen en el riñón anterior.

Los peces cartilagosos y óseos poseen las tres vías de activación del complemento; es decir, la clásica, la alternativa y la de las lectinas. Las duplicaciones génicas necesarias para el desarrollo de la vía clásica aparecieron antes que los peces cartilagosos. La fase lítica en los peces genera un complejo de ataque a la membrana similar al que se forma en los mamíferos, a pesar de que su temperatura óptima de funcionamiento es más baja ($\approx 25^\circ\text{C}$). A diferencia de otros vertebrados, en los que C3 está codificada por una única copia génica, en los peces óseos C3 se produce en múltiples isoformas funcionales. Así, la trucha arco iris tiene cuatro isoformas de C3, la carpa ocho, y la dorada cinco. Se diferencian en su estructura y en su capacidad de unirse a las distintas superficies activadoras. Se ha sugerido que este polimorfismo del complemento permite la destrucción más efectiva de diferentes microorganismos invasores. Al igual que en los mamíferos, C3 es el componente del complemento que alcanza la concentración más elevada en el suero de los peces. Los teleósteos también tienen múltiples isoformas de C4. En la perca blanca (*Paralabrax nebulifer*) se han identificado proteínas reguladoras similares a la proteína que reconoce C4 y al factor H.

Los TLR de los peces son similares a los de los mamíferos. Hay seis familias principales de TLR de vertebrados, y en cada familia los TLR reconocen una clase general de PAMP. Las funciones y especificidades de unión de cada familia de TLR ha permanecido invariable en la evolución de los vertebrados. (Los microorganismos no han cambiado, y por tanto tampoco los TLR.)

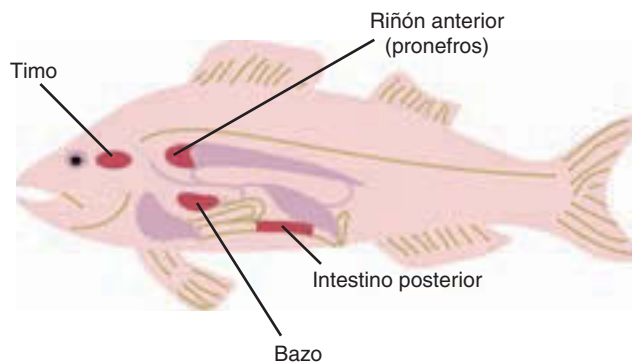


FIGURA 37-6 ■ Órganos linfoides de un teleósteo.

Inmunidad adquirida

Los peces tanto óseos como cartilagosos pueden desarrollar respuestas inmunes adquiridas y tienen todos los órganos linfoides a excepción de la médula ósea (fig. 37-6). Así, tienen un timo localizado inmediatamente arriba de la faringe, que procede del primer arco branquial. En los peces inmaduros hay pequeños poros que conectan la faringe con el timo, sugiriendo que puede estimularse directamente por antígenos del agua circundante. La timectomía en los peces puede conducir a que la supervivencia de los aloinjertos se prolongue y que las respuestas humorales sean menores. Los anticuerpos o las células que ligan antígeno pueden detectarse en el timo durante una respuesta inmune, lo que sugiere que contiene tanto linfocitos T como B. Aunque el timo puede involucionar en respuesta a las hormonas o a la estación del año, la involución por la edad no siempre se produce y este órgano puede observarse en muchos peces viejos.

En los riñones de los peces se diferencian dos secciones. El opistonefros, o riñón posterior, es un órgano excretor que realiza la misma función que el riñón de mamífero. Por el contrario, el pronefros, o riñón anterior, es un órgano linfoide que contiene células que forman anticuerpos y fagocitos, por lo que sería análogo a la médula ósea de los mamíferos y a los ganglios linfáticos. Los peces tienen un bazo cuya estructura y localización son similares a las de los mamíferos.

En el tracto intestinal de los peces hay acumulaciones evidentes de linfocitos. Además, en la submucosa del esófago (órgano de Leydig) y en las gónadas (órgano epigonal) se observan estructuras linfomieloides que parecen producir granulocitos. Algunas especies poseen ambos órganos, pero otras pueden tener uno solo. En los peces cartilagosos, el órgano epigonal y el órgano de Leydig expresan proteínas RAG y TdT (v. cap. 12) y otros factores de transcripción específicos de linfocitos B, y parecen ser los órganos linfoides primarios. El órgano epigonal parece funcionar, al igual que la médula ósea del mamífero, como una fuente de linfocitos B durante toda la vida.

Los peces poseen agregados de macrófagos que contienen pigmentos tales como melanina y hemosiderina. Estos centros melanomacrofágicos se pueden observar

en el bazo, hígado y riñón. Los antígenos pueden persistir en estos centros durante largos períodos, y podrían ser los precursores de los centros germinales presentes en los vertebrados más evolucionados.

Los linfocitos de los peces son muy semejantes a los descritos en los mamíferos. Hay linfocitos B en el timo, riñón anterior, bazo, órgano de Leydig y sangre, y su inmunoglobulina de membrana funciona como un receptor de antígeno. Estos linfocitos B pueden madurar hacia células plasmáticas. No obstante, a diferencia de los linfocitos B de mamífero, los linfocitos B de los teleosteos pueden fagocitar partículas, generar fagolisosomas y destruir los patógenos ingeridos. Estos hallazgos apoyan la idea de que los linfocitos B pueden haber evolucionado de una célula fagocítica ancestral y puede ser responsable de las similitudes aparentes entre los macrófagos y los linfocitos B-1 de mamífero. En los peces se detectan linfocitos T tanto colaboradores como citotóxicos.

Inmunoglobulinas

Los peces cartilaginosos, como los tiburones, son los vertebrados menos evolucionados que se sepa que poseen un sistema inmune adquirido. Al igual que otras especies, producen una diversidad de isotipos de inmunoglobulinas.

Las cadenas ligeras de los vertebrados se clasifican en cuatro «clanes» ancestrales que se originaron antes de la aparición de los peces cartilaginosos: σ -cart está restringido a los elasmobranquios; σ está en todos los vertebrados de sangre fría; κ está en todos los grupos excepto en las aves, y λ se encuentra en todos los grupos excepto en los peces óseos. Los cuatro han mantenido identidades separadas desde su aparición hace 450 millones de años, lo que sugiere que debe haber una base funcional para estas diferencias.

Los peces cartilaginosos son los primeros animales en los que se detectan las inmunoglobulinas, porque poseen los genes activadores de la recombinasa RAG-1 y RAG-2. El mecanismo por el cual estas moléculas se codifican por los genes de cadenas pesadas y ligeras y las estructuras de los segmentos génicos *V*, *J* y *C* son similares a las observadas en los mamíferos. No obstante, se diferencian de los mamíferos en la organización de los segmentos génicos de las inmunoglobulinas en el genoma. Por ejemplo, los tiburones y otros elasmobranquios tienen grupos de genes de inmunoglobulinas, en donde los segmentos *V*, *D*, *J* y *C* forman grupos que se duplican muchas veces de la siguiente forma:



Hay de 200 a 500 de estos grupos en los tiburones, de los cuales alrededor de la mitad parecen ser funcionales; cada grupo tiene un tamaño de alrededor de 16 kilobases. (Esta disposición parece ser ligeramente similar a lo que se observa en los genes *TCR- γ* y *TCR- β* de los mamíferos.) Los peces teleosteos, por el contrario, tienen una disposición de los genes de la cadena pesada de las in-

munoglobulinas similar a la de los mamíferos (el patrón translocón), con múltiples genes *Vh* dispuestos así:



Los genes de las cadenas ligeras de los teleosteos, no obstante, están dispuestos siguiendo el patrón de grupos. Por ejemplo, en el pez gato las cadenas pesadas se construyen siguiendo el patrón del translocón, mientras que los genes de las cadenas ligeras siguen el patrón de grupo. Las inmunoglobulinas del tiburón muestran evidencia de hipermutación somática.

La inmunoglobulina M (IgM) es la clase de inmunoglobulina más primitiva, detectándose en los peces tanto óseos como cartilaginosos (fig. 37-7). Los peces cartilaginosos suelen tener IgM sérica pentamérica y monomérica, mientras que los óseos presentan IgM tetramérica y monomérica. Estas formas diferentes pueden surgir para compensar la falta de IgG. Recientemente se han identificado varios isotipos más en los elasmobranquios, incluyendo IgNAR (nuevo receptor de antígeno) en el tiburón nodriza, IgW en el tiburón gris, e IgR en la raya. IgNAR consta solo de cadenas pesadas sin cadenas ligeras asociadas. Las secuencias de esta inmunoglobulina en los tiburones jóvenes apenas muestran mutaciones, pero el grado de las mismas se incrementa significativamente a medida que los peces maduran. Los antígenos se unen al dominio variable de esta cadena pesada individual de forma similar a los anticuerpos del camello. La cristalografía de rayos X muestra que estos dominios variables solo tienen dos regiones determinantes de complementariedad (CDR), y un vestigio de CDR al otro extremo de la cadena pesada, en una localización asociada a la adhesión celular. Por este motivo se sugiere que estas inmunoglobulinas primitivas se originaron como moléculas de adhesión celular.

Las truchas también poseen un isotipo de inmunoglobulina distinto de la IgG y de la IgM. Este isotipo especial, denominado (desafortunadamente) IgT, comparte

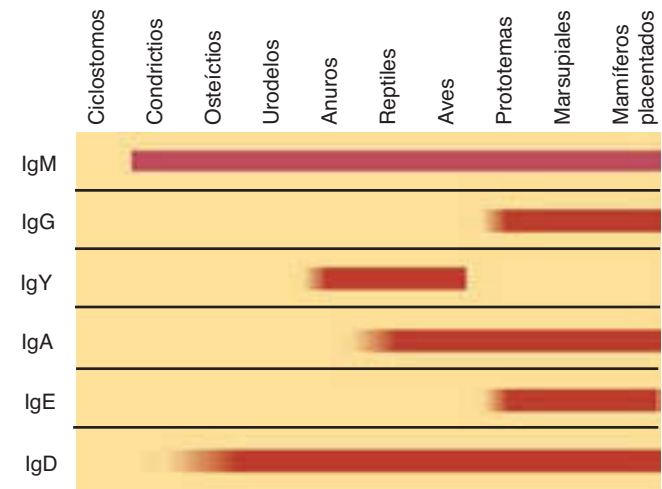


FIGURA 37-7 ■ Evolución de las principales clases de inmunoglobulinas.

V_L con los otros isotipos, pero tiene genes *VH* y *JH* exclusivos. En esta inmunoglobulina, los segmentos génicos *D*, *J* y *C* se localizan en sentido 5' de los genes de la IgM, una disposición muy poco corriente. Como cabría esperar, la IgT se produce muy tempranamente durante el desarrollo del embrión de la trucha.

La cadena pesada de la IgW contiene seis dominios C_H, dos más que la IgM. El análisis de secuencias indica que es ortóloga a la IgD. El isotipo IgW aparece en dos formas: la convencional y una más corta, truncada, similar a la forma truncada de la IgY de las aves. Por otra parte, la IgR tiene solo dos dominios C_H. En algunos peces se han descrito péptidos homólogos a la cadena J, pero en ausencia de cadenas J, los monómeros de IgM se mantienen unidos por enlaces no covalentes. Los genes IgD y sus productos se han identificado en el pez gato, halibut, salmón y bacalao. Tienen algunas similitudes con la IgD de mamífero, incluyendo la co-expresión con IgM en la superficie de los linfocitos B como resultado del proceso de corte y empalme alternante. La función de la IgD de los teleósteos es desconocida. Los isotipos de las cadenas ligeras se han descrito en el pez gato, el salmón y la trucha. Se han descrito dos cadenas ligeras diferentes, y ninguna está estrechamente emparentada con las cadenas κ y λ de los mamíferos. Las respuestas humorales de los peces se caracterizan por la preponderancia de IgM y por las respuestas secundarias relativamente pobres.

Una característica poco frecuente de la inmunidad de los elasmobranquios es la existencia de genes de inmunoglobulina reorganizados en la línea germinal. Estos parecen jugar un papel en el inicio del desarrollo, pero tienden a ser silenciados posteriormente. Por ejemplo, en el tiburón nodriza, la inmunoglobulina predominante en los alevines está codificada por un gen de la línea germinal reorganizado, lo cual puede representar una etapa de transición entre la inmunidad innata y la adquirida.

En presencia de suero normal como fuente de complemento, los anticuerpos de los peces pueden lisar células diana. Asimismo, los anticuerpos aglutinan eficazmente, pero no hay evidencia de que puedan funcionar como opsoninas, ni se han detectado receptores de Fc en las células fagocíticas de peces. Las paredes de los vasos sanguíneos de los peces son permeables a la IgM, y estas inmunoglobulinas pueden localizarse en la mayoría de los fluidos tisulares (plasma, linfa, mucus de la piel). La transferencia de anticuerpos de las hembras inmunizadas a sus huevos se ha descrito en la platija.

No todos los antígenos son inmunógenos efectivos en los peces. Los antígenos proteicos solubles son inmunógenos débiles, al contrario que los antígenos particulados, tales como bacterias o eritrocitos extraños, que son altamente inmunogénicos. Muchos peces cartilaginosos muestran estacionalidad en la producción de anticuerpos; es decir, bajo condiciones constantes de luz y temperatura, las respuestas inmunes son más débiles en invierno que en verano. Las interacciones sociales también pueden influir sobre su respuesta inmune: los peces mantenidos en densidades altas de población están notablemente inmunosuprimidos.

Inmunidad de base celular

La adquisición de la actividad recombinasa permitió a los peces generar TCR reorganizados. Se han identificado homólogos de TCR en los elasmobranquios y en los teleósteos, y su estructura general es similar a la de los mamíferos. Los genes TCR de la línea germinal no se reorganizan y están dispuestos siguiendo el patrón de grupo, como se describió para las inmunoglobulinas de los elasmobranquios. Los elasmobranquios y los teleósteos poseen genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clases I y II, pero nunca se han identificado en peces menos evolucionados, como los agnatos o en los invertebrados (los genes de clase III del CMH, por el contrario, se han encontrado en los cordados primitivos). La estructura básica de las moléculas del CMH y la organización de los genes de clase I y II se ha conservado a lo largo de la evolución. En los peces teleósteos, los loci de clases I y II se localizan en cromosomas diferentes.

Los peces cartilaginosos rechazan lentamente los aloinjertos de escamas, mientras que los teleósteos lo hacen mucho más rápidamente. La respuesta tiene memoria, ya que los injertos repetidos son rechazados más rápidamente. Los aloinjertos rechazados se infiltran con linfocitos y presentan destrucción de vasos sanguíneos y células pigmentadas. Como en todos los ectotermos (de sangre fría), el rechazo de injertos es más lento a temperaturas más bajas. Se han identificado muchas citoquinas diferentes en los peces, incluyendo IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , factor de crecimiento transformante- β , interferón- β (IFN- β) e IFN- γ .

INMUNIDAD EN LOS ANFIBIOS

Al evolucionar los vertebrados, sus sistemas inmunes se han vuelto cada vez más complejos (fig. 37-8). Esto se aprecia claramente en los anfibios, en los que hay diferencias marcadas entre los urodelos menos evolucionados (anfibios con cola, tales como los tritones o las salamandras) y los anuros, mucho más evolucionados (como los sapos y las ranas). Además, los anfibios experimentan una metamorfosis compleja al cambiar de renacuajo hacia la forma adulta, que tiene efectos significativos sobre el desarrollo del sistema inmune.

Los anfibios tienen defensas innatas eficaces. Una característica importante de su inmunidad innata es la presencia en la piel de péptidos antimicrobianos muy potentes. Los anfibios también poseen un sistema del complemento que, a pesar de ser similar al de los mamíferos, es más efectivo a 16 °C.

Anfibios urodelos

Los urodelos generalmente carecen de médula ósea, a pesar de que algunas salamandras tienen pequeñas cantidades de tejido linfóide en sus huesos largos. Tienen un timo que se desarrolla lentamente, detectándose solo a partir de la séptima semana de vida y que no está divi-

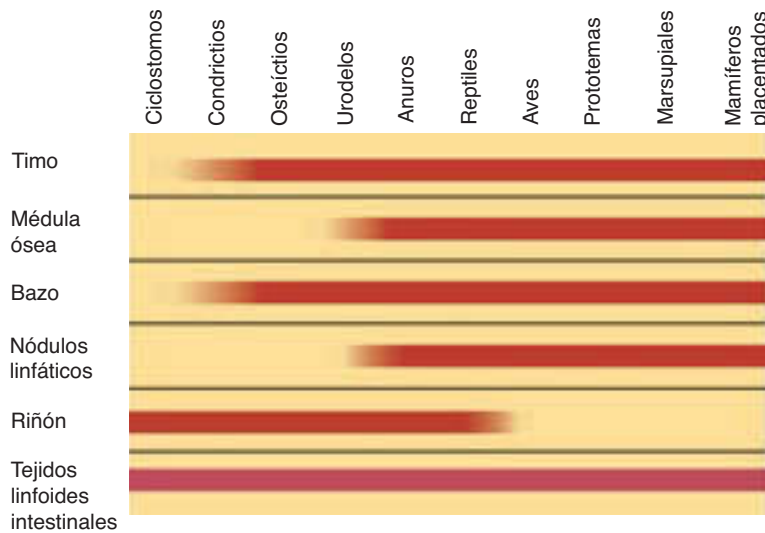


FIGURA 37-8 ■ Evolución de los principales órganos linfoides en los vertebrados.

dido en corteza y médula. La timectomía retrasa o bloquea el rechazo de aloinjertos de piel. El timo de los urodelos no se divide en corteza y médula. El riñón retiene la función linfoide que poseía el de los peces y, tanto en los urodelos como en los anuros, de sus áreas intertubulares surgen las células madre. En el bazo, las pulpas roja y blanca no están separadas.

Los urodelos producen IgM monomérica y pueden desarrollar una respuesta de anticuerpos lenta pero intensa frente a los antígenos bacterianos. No responden a antígenos proteicos solubles, tales como la albúmina sérica o la ferritina.

Los aloinjertos de piel se rechazan en 28 a 42 días en los anfibios urodelos. El aloinjerto parece sano durante unas tres semanas, y luego se rechaza lentamente. El rechazo del injerto es fácilmente visible, porque la destrucción de las células pigmentadas hace que la piel se vuelva blanca. Los injertos posteriores se rechazan entre 8 y 20 días en el tritón, y la memoria aloinmune persiste, al menos, 90 días.

Anfibios anuros

Al contrario que los urodelos, los anuros (ranas y sapos) poseen una médula ósea plenamente funcional. Su timo, localizado justo debajo de la piel detrás del oído medio, surge de la segunda bolsa faríngea e involuciona alrededor de un año de edad. También involuciona durante la metamorfosis de renacuajo a la etapa adulta y luego se regenera rápidamente. A diferencia del timo de los peces, muestra una separación bien definida entre la corteza externa y la médula central. La corteza tímica está repleta de linfocitos en proliferación, mientras que la médula contiene menos linfocitos, pero en ella se pueden observar corpúsculos tímicos. Alrededor del 80% de estos timocitos presenta inmunoglobulinas. La timectomía larvaria en sapos reduce la respuesta a eritrocitos extraños, pero no afecta a la

respuesta al lipopolisacárido, lo que apunta a la aparición de la respuesta T-independiente. La timectomía también ralentiza el rechazo de injertos en los sapos, aunque no lo bloquea completamente. Después de varios meses de la timectomía larvaria se vuelve a adquirir cierta actividad residual de los linfocitos T, lo que hace pensar en que pueda ocurrir el desarrollo de linfocitos T extratímicos. Los sapos y las ranas son los primeros animales en los que están separadas la pulpa roja y la pulpa blanca periarterial del bazo por una capa de células. En algunos anfibios anuros se observan estructuras que recuerdan a los nódulos linfáticos. Estos proto-nódulos linfáticos constan de una masa de linfocitos rodeada de sinusoides venosos. Como resultado, filtran la sangre más que la linfa. El intestino de los urodelos parece carecer de agregados linfoides nodulares, que sí están presentes en los anuros.

En la región branquial, las larvas de anuros tales como el renacuajo de la rana toro, tienen órganos linfomieloides denominados cuerpos de cavidad ventral, que desaparecen en la metamorfosis. Los sinusoides de estos órganos están revestidos por macrófagos que eliminan eficazmente los antígenos particulados desde la sangre. Al eliminar estos órganos, los renacuajos son incapaces de sintetizar anticuerpos frente a antígenos solubles. En la región subcapsular del hígado de los peces, anfibios y reptiles se observan grandes cantidades de linfocitos. Estos acúmulos de linfocitos se forman cerca de los sinusoides sanguíneos y es posible que tengan una función de células madre.

Los anfibios adultos y larvarios tienen linfocitos T y B circulantes que posiblemente se originan en los cuerpos de la cavidad ventral del hígado. Los linfocitos tímicos y alrededor del 80% de los linfocitos circulantes portan IgM de superficie. Las ranas poseen células asesinas similares a NK y a linfocitos T citotóxicos.

Los anfibios anuros tienen dos o tres clases de inmunoglobulinas y son los vertebrados menos evolucionados.

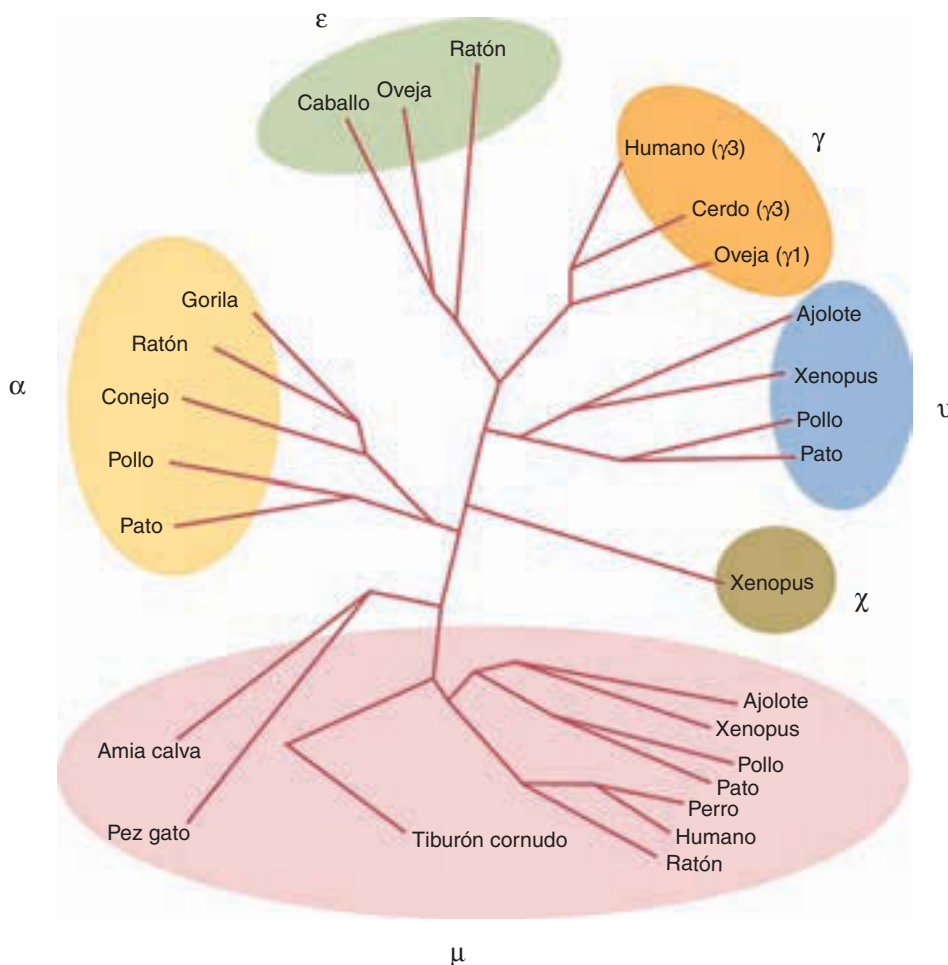


FIGURA 37-9 ■ Relaciones evolutivas entre las principales cadenas pesadas de las inmunoglobulinas de los vertebrados. Este dendrograma (o árbol de distancias) se ha construido alineando las secuencias de los aminoácidos de las regiones constantes de las cadenas H de vertebrados representativos. (Tomada de Warr GW, Magor KE, Higgins DA: *Immunol Today* 16:392-398, 1995.)

dos en los que se produce el cambio de clase. Su IgM consiste de pentámeros o hexámeros (en *Xenopus*) y una o dos de las moléculas de bajo peso molecular: IgY (con una cadena pesada ν de 66 kDa) e IgX (con una cadena pesada χ de 64 kDa). La IgX es una clase de inmunoglobulina evidentemente distinta que no se halla en otros vertebrados (fig. 37-9). Las inmunoglobulinas de *Xenopus* también contienen dos tipos de cadenas ligeras, y los anfibios anuros poseen inmunoglobulinas secretoras (IgM e IgY, pero no IgA) en la bilis y en el intestino (pero no en el mucus de la piel). En el ajolote (*Ambystoma mexicanum*) la IgY es la inmunoglobulina secretora que se encuentra estrechamente asociada a moléculas similares al componente secretor. Esto es diferente de *Xenopus*, en donde la IgY se comporta como la IgY de las aves, o la IgG de los mamíferos. La diversidad de anticuerpos en los anfibios se genera por mecanismos similares a los de los mamíferos.

El gen de la cadena pesada de la IgD (δ) se ha identificado en el sapo *Xenopus tropicalis*, en el que se expresa en la superficie de los linfocitos B maduros. El gen $C\delta$

de la cadena pesada se localiza en la misma posición que en los mamíferos, inmediatamente en sentido 3' del gen IgM. No obstante, el análisis de la secuencia muestra que la IgD de *Xenopus* es ortóloga a la IgW de los peces cartilaginosos y pulmonados. Esto implica que la IgD/W estaba presente en estos ancestros de todos los vertebrados mandibulados actuales. Al contrario que la IgM, la IgD es altamente variable, y en diferentes especies posee muchas duplicaciones y deleciones de los dominios, formas múltiples de corte y empalme, o incluso la pérdida del gen completo, como en las aves. Como resultado, posiblemente juega papeles diferentes en los distintos taxones de vertebrados. Un isotipo adicional, la IgF, con una cadena pesada $C\phi$, se ha identificado también en *Xenopus*. Es la inmunoglobulina más temprana en la evolución que presenta región de la bisagra. Por tanto, el locus *IGH* de *X. tropicalis* tiene el siguiente orden: 5'-V_H-D_H-J_H-C _{μ} -C _{δ} -C _{χ} -C _{ν} -C _{ϕ} -3'.

Las ranas expuestas a bacterias o a eritrocitos no propios producen solo IgM; los bacteriófagos o las proteínas extrañas solubles inducen tanto IgM como IgY, y los

antígenos solubles y los bacteriófagos pueden inducir la producción de IgY e IgM en los sapos adultos. La IgY tarda un mes en detectarse, y sus niveles son muy bajos. Las larvas de anuros sólo sintetizarán IgM al ser inmunizadas repetidamente, siendo entonces posible detectar bajos niveles de IgY. Los anfibios no desarrollan respuestas inmunes secundarias a eritrocitos o bacterias, pero se induce memoria en respuesta a los antígenos que estimulan una respuesta IgY. Los estudios sobre la memoria inmunológica se complican por el hecho de que los antígenos pueden persistir en la circulación durante varios meses tras su inoculación. Las reacciones de tipo anafilaxia se han descrito en anfibios y reptiles.

Los anfibios tienen linfocitos T con TCR funcionales, y los anuros, como la rana toro y los sapos, rechazan los injertos por un proceso relativamente rápido. Tras 14 días a 25 °C el tejido injertado por primera vez muestra dilatación capilar, infiltración de linfocitos y desintegración de las células pigmentadas. En una segunda exposición, los aloinjertos ni siquiera se vascularizan y se destruyen a los pocos días. Si estos anfibios se mantienen en el frío, el aloinjerto de piel puede rechazarse en alrededor de 200 días. Las reacciones de hipersensibilidad retardada se han descrito en el ajolote (*Ambystoma*) y *Xenopus* en respuesta a la sensibilización con micobacterias.

Durante la metamorfosis de los anfibios desde el estado larvario al adulto, se produce una inmunosupresión temporal, como demuestra el rechazo de aloinjertos ralentizado, e incluso algunos aloinjertos pueden ser tolerados durante esta fase. A medida que los renacuajos cambian a ranas o a sapos, el timo involuciona y hay una disminución del número de linfocitos B y de los niveles de anticuerpos.

Las citoquinas identificadas en los anfibios incluyen IL-1, IL-2 y los interferones. Los linfocitos de *Xenopus* poseen un receptor similar a IL-2R y pueden ser estimulados por la IL-2 humana *in vivo*. Las células peritoneales de *Xenopus* generan actividad similar a la IL-1.

Xenopus tiene unas regiones del CMH de clase I, II y III bien definidas, denominadas XLA. La región de clase II contiene genes para las cadenas α y β , unas glucoproteínas transmembrana de 35 kDa. Se cree que existen alrededor de 20 alelos de clase I y 30 de clase II. La región de clase III contiene un gen para C4. Merece la pena señalar que, a pesar de que las moléculas de clase II del CMH se expresan tempranamente en el desarrollo de la larva en los linfocitos B y en el epitelio de los renacuajos, las moléculas de clase I del CMH no se expresan antes de la metamorfosis de la larva.

INMUNIDAD EN LOS REPTILES

El timo de los reptiles se desarrolla a partir de las bolsas faríngeas y es estructuralmente similar al que se observa en otras clases de vertebrados. En los reptiles, este órgano sufre involución por la edad así como con carácter estacional, haciéndose más pequeño en invierno y

más grande en verano. El bazo de los reptiles suele mostrar una separación neta entre las pulpas blanca y roja.

Los reptiles poseen nódulos linfomieloides similares a los nódulos linfáticos. Su estructura es simple, consistente en un parénquima linfoide con fagocitos y sinusoides. También se observan nódulos linfáticos primitivos alrededor de la aorta, la vena cava y la yugular. Los linfocitos y las células plasmáticas están presentes en los nódulos de la pared intestinal de todos los vertebrados más evolucionados. Algunas tortugas y serpientes (pero no los caimanes) tienen acúmulos linfoides que se proyectan en el lumen de la cloaca, en el denominado complejo de la cloaca. Estos agregados son más grandes en las tortugas adultas que en las jóvenes, y por tanto, no son órganos linfoides primarios y no se pueden considerar como una bolsa de Fabricio primitiva. En los riñones de los reptiles hay unos pocos linfocitos.

Los reptiles que se han estudiado hasta la fecha poseen IgM e IgY. La IgM de las tortugas es comparable a la de mamíferos en tamaño, estructura de las cadenas y contenido en carbohidratos. La IgY se presenta como isoforma tanto de tamaño completo como truncada (aunque algunas tortugas pueden tener solo la isoforma truncada). Los geckos (*Eublepharis* spp.) producen una forma de IgA cuya secuencia muestra homología con la IgY (dominios C_{H1} y C_{H2}) y con la IgM (dominios C_{H3} y C_{H4}) de *Xenopus*, y, por tanto, parece derivarse de la recombinación entre IgY e IgM de esta especie de rana. Los caimanes poseen dos formas diferentes de cadenas ligeras de inmunoglobulina, posiblemente homólogas a las cadenas κ y λ de los mamíferos.

En la cobra hay tres genes C3. Uno codifica el componente C3 funcional del suero, mientras que los otros dos solo se expresan en la glándula del veneno, codificando una molécula similar a C3c presente en el veneno que se comporta como C3-convertasa estable en presencia del factor B.

Las tortugas y los lagartos inmunizados con albúmina sérica bovina, suero porcino o eritrocitos pueden desarrollar respuestas humorales primarias y secundarias. Los anticuerpos producidos en la respuesta primaria son IgM, y en la respuesta secundaria IgY. Todas las respuestas humorales en los reptiles parecen ser T-dependientes. Las respuestas secundarias y la producción de anticuerpos IgY no ocurren en respuesta a determinados antígenos bacterianos, tales como *Salmonella* serovar *adelaide*, *Brucella abortus* o *Salmonella* serovar *typhimurium*. El lector recordará que en los mamíferos tiene lugar una situación similar, en la que los antígenos timo-independientes, como el lipopolisacárido de *Escherichia coli*, inducen una respuesta de IgM prolongada que es claramente diferente de la inducida por antígenos proteicos solubles (v. cap. 17).

Como en otros ectotermos, la velocidad a la que se rechazan los injertos depende de la temperatura. Las tortugas, las serpientes y los lagartos rechazan los injertos de piel alogénicos en unos 40 días a 25 °C. La enfermedad de injerto contra hospedador se puede inducir por inoculación de células de sus progenitores a tortu-

gas recién nacidas y puede conducir a la muerte. La gravedad de la enfermedad depende de la distancia genética entre las tortugas, aunque la mortalidad es más elevada a 30 que a 20 °C. En los reptiles se han demostrado otras respuestas inmunes mediadas por células, tales como la reacción linfocitaria mixta y las reacciones de hipersensibilidad retardada.

INMUNIDAD EN LAS AVES

Hay que reconocer que la gran mayoría de los estudios sobre el sistema inmune de las aves se ha centrado en los pollos. Por tanto, las observaciones que se comentan a continuación pueden representar la situación en los pollos, pero no necesariamente son aplicables a las otras 9.000 especies de aves. Las aves divergieron de la línea de los mamíferos hace unos 300 millones de años, lo que ha concedido a los sistemas inmunes de las aves y de los mamíferos tiempo suficiente para desarrollar diferencias importantes.

El análisis del genoma completo del pollo muestra algunos aspectos interesantes sobre la evolución del sistema inmune en esta especie. Por ejemplo, ha sido posible identificar los ortólogos en el pollo de varios genes inmunes relacionados que previamente se creía que estaban limitados a los mamíferos. Estos incluyen la catelicidina, los factores estimuladores de colonias, y las IL 3, 4, 7, 9, 13 y 26. Los pollos tienen TLR1, 2, 3, 4, 5 y 7 pero no los TLR8, 9 o 10. También es interesante apreciar que algunas familias génicas están mucho más representadas que en los humanos. Muchas de estas ejercen un papel en la inmunidad y en la defensa del hospedador, e incluyen receptores de inmunoglobulinas, moléculas de clase I del CMH, receptores de células NK y antígenos de linfocitos T. El significado de esta expansión no está claro, pero puede simplemente reflejar los diferentes historiales de exposición a agentes infecciosos a los que se enfrentan los pollos y los seres humanos.

Moléculas del CMH en aves

El CMH del pollo ocupa 92 kb, contiene solo 19 genes, y por tanto, es mucho más pequeño y sencillo que los CMH de los mamíferos (u otro aviar). Está dividido en

dos regiones independientes denominadas B e Y, localizadas ambas en el microcromosoma 16, pero separadas entre sí por la región organizadora nucleolar (fig. 37-10). La región B contiene tres grupos génicos y la región Y dos. Cada región posee *loci* tanto de clase I como de clase II, pero muy diferentes de los de los mamíferos. Por ejemplo, los pollos tienen DM pero no DP, DQ o DR. También carecen de la mayoría de los genes de la región de clase III. La región B también está organizada de forma diferente. Los pollos poseen un único gen de clase I que tiene carácter dominante y que determina la respuesta inmune a los patógenos infecciosos, lo cual difiere de la mayoría de los mamíferos, en los que la respuesta inmune se determina por múltiples genes polimórficos. El grupo 1 o la región B-F/B-L contiene dos clases de genes de cadena α de la (B-F), un gen *C4*, y dos genes de cadena β de clase II (B-L). Hay un único gen de cadena α de clase II alejado unos 5 cM del gen de la cadena β . La región B-G, o de clase IV, está formada por dos grupos (V y VI), que codifican los antígenos de grupos sanguíneos. Los productos génicos B-G son proteínas de membrana con pesos moleculares que oscilan entre 40 y 48 kDa. Estas moléculas pueden formar monómeros, homodímeros y heterodímeros, y se localizan fundamentalmente en los eritrocitos y en los trombocitos. Las moléculas B-G relacionadas están en baja cantidad en los linfocitos, y su función es desconocida. Hay dos grupos génicos en la región Y que contiene dos *loci* de clase I del CMH y dos de clase II. Difieren de los *loci* de la región B en que sus productos no se expresan en los eritrocitos. Los genes de la región Y también regulan el reconocimiento de las células NK.

En los haplotipos comunes del pollo se expresa de forma dominante una única molécula de clase I y una única de clase II. Dado que los virus contienen relativamente pocas proteínas, la susceptibilidad a la enfermedad dependiente del CMH está en función de los antígenos víricos que se unan a la molécula dominante de clase I del CMH. Como resultado, un haplotipo específico determina la susceptibilidad a la enfermedad. Por ejemplo, el haplotipo B²¹ se asocia con la resistencia a la enfermedad de Marek, mientras que el B¹⁹ con la susceptibilidad. Los pollos homocigotos para B¹ generalmente muestran alta mortalidad de adultos, son muy susceptibles a la enfermedad de Marek, y responden mal a *Salmonella* se-

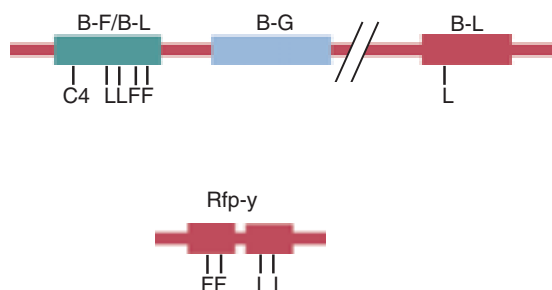


FIGURA 37-10 ■ Estructura de la región B (arriba) y la región Y (abajo) del pollo. Los genes F son de clase II y los L de clase I.

rovar *pullorum* o a la albúmina sérica humana. Las aves homocigotas para B⁵ son capaces de desarrollar una respuesta inmune más eficaz y sus lesiones son menos graves en respuesta a la infección con *Eimeria tenella* que las aves homocigotas para B². Ciertos genotipos del CMH (B^{A4/A4} y B^{A12/A12}) son significativamente más frecuentes en aves con artritis bacteriana y osteomielitis producida principalmente por *Staphylococcus aureus*.

El timo en las aves y en los mamíferos primitivos es similar al que tienen los mamíferos euterios. Los centros germinales, que no se observan en los bazo de los peces, anfibios o reptiles, en los órganos linfoides de las aves son grandes y están bien definidos. A pesar de que se suele considerar que las aves carecen de nódulos linfáticos, poseen estructuras que representan su equivalente funcional. Estos nódulos linfáticos aviares constan de un seno central que es la luz o lumen principal de un vaso linfático, rodeado de un manguito de tejido linfóide que contiene centros germinales (fig. 37-11). Los nódulos linfáticos de las aves carecen de cápsula externa.

La bolsa de Fabricio se ha descrito en el capítulo 10. La bursectomía provoca la pérdida de producción de anticuerpos, aunque las aves bursectomizadas pueden continuar rechazando los aloinjertos. Esto se interpreta como que la bolsa de Fabricio es un órgano linfóide primario, cuya función es servir de centro de maduración y diferenciación para las células del sistema inmune humoral. No obstante, la bolsa contiene algunos linfocitos

T, ya que puede captar antígenos y elaborar anticuerpos. Las aves tienen también un elevado número de linfocitos en las tonsilas cecales y en la piel.

Los linfocitos se originan en el saco vitelino y migran hacia la bolsa de Fabricio o hacia el timo. Los linfocitos inmaduros que penetran en el timo maduran bajo la influencia de factores derivados de las células epiteliales tímicas, y del timo emigran linfocitos T con marcadores reconocibles. Los linfocitos T representan del 60 al 70% de los linfocitos sanguíneos.

Clases de inmunoglobulinas

Hay tres clases principales de inmunoglobulinas en las aves (pollos): IgY, IgM e IgA. Hasta la fecha no se ha identificado el gen para IgD.

Inmunoglobulina Y

La inmunoglobulina principal del suero del pollo se denomina IgY. Aunque es parecida a la IgG de los mamíferos, presenta suficientes diferencias a nivel molecular como para merecer un nombre distinto. Algunos investigadores han indicado que hay tres subclases de esta inmunoglobulina, denominadas IgY1, IgY2 e IgY3, aunque estos datos no están plenamente confirmados.

Al igual que las inmunoglobulinas de los mamíferos, la IgY está formada por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras (fig. 37-12). Las cadenas pesadas, denominadas upsilon (ν), constan generalmente de un dominio variable y cuatro constantes, alcanzando la molécula completa un peso molecular de alrededor de 180 kDa (7,8 S). No obstante, algunas aves tienen una isoforma truncada con solo dos dominios constantes (careciendo de los dominios constantes tercero y cuarto), que tiene un peso molecular de unos 120 kDa (5,7 S). Algunas aves, como los patos y los gansos, tienen ambas isoformas de la IgY.

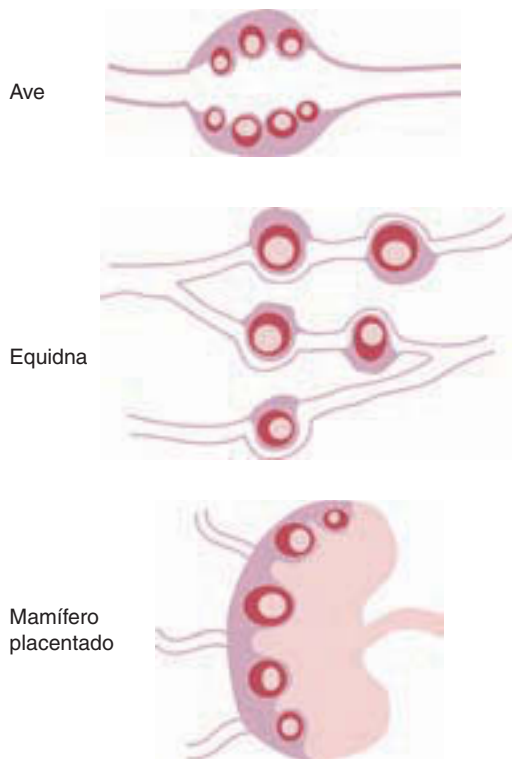


FIGURA 37-11 Estructura de los nódulos linfáticos de las aves, del equidna y de los mamíferos placentados.

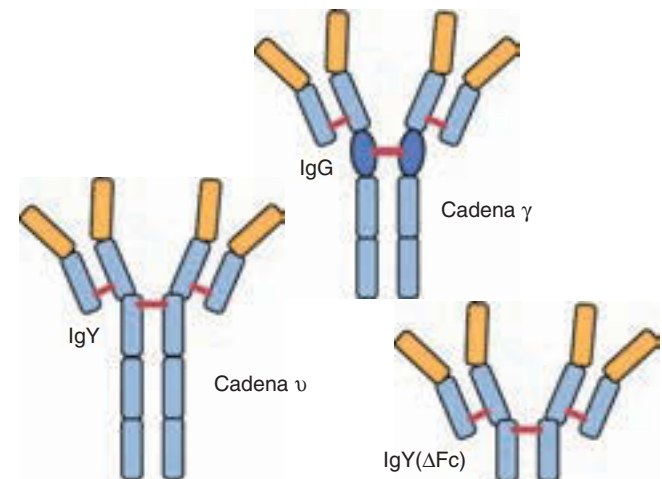


FIGURA 37-12 Estructura de la inmunoglobulina Y (IgY) e IgY(ΔFc) comparada con la IgG de mamífero.

La isoforma truncada de IgY se produce como resultado del proceso de corte y empalme alternante del ARNm de la cadena pesada y, por tanto, su nombre correcto sería IgY(Δ Fc). Al carecer de la región Fc no puede activar el complemento o unirse a los receptores Fc, y su función no está clara. Sin embargo, durante la evolución ha habido una tendencia a sintetizar inmunoglobulinas de bajo peso molecular, habiéndose descrito inmunoglobulinas igualmente truncadas en los peces (IgM[Δ Fc]), en algunas tortugas y en el cuoca (*Setonix brachyurus*), un marsupial. Estas moléculas de bajo peso molecular pueden tener alguna ventaja selectiva, como por ejemplo, no desencadenarían reacciones de hipersensibilidad potencialmente letales. Los datos obtenidos a partir del ánade real (*Anas platyrhynchos*) sugieren que el cociente entre la IgY(Δ Fc) y la IgY intacta afecta a la eficiencia de la fagocitosis y determina si los complejos inmunes deben ser fagocitados en el bazo o en el hígado.

Ambas isoformas de IgY carecen de la región de la bisagra. Por tanto, aunque son bivalentes, estas moléculas son poco flexibles y pueden producir precipitación o aglutinación solo en presencia de altas concentraciones de sal. Tienden a mostrar una diversidad relativamente restringida y una maduración de la afinidad limitada. Los estudios de las relaciones entre las inmunoglobulinas de los vertebrados muestran claramente que la IgY se relaciona con la IgG y la IgE de los mamíferos (v. fig. 37-9). De hecho, podría haber surgido de un precursor evolutivo de estas dos clases.

Es interesante señalar que los pollos pueden desarrollar anafilaxia. Los signos de anafilaxia aguda en los pollos y en otras aves son similares a los observados en los mamíferos, aunque posiblemente estén mediados por IgY. Entre los signos se incluyen salivación y defecación incrementadas, erizamiento de las plumas, disnea, convulsiones, cianosis, colapso y muerte. El órgano diana principal es posiblemente el pulmón, y la muerte se debe a hipotensión arterial pulmonar, dilatación de la mitad derecha del corazón y parada cardíaca. Las moléculas implicadas incluyen histamina, serotonina, las cininas y los leucotrienos.

Inmunoglobulina M

Las aves generan respuestas inmunes primarias y secundarias, aunque la predominancia en la respuesta primaria de la IgM y en la secundaria de la IgY es menos marcada que en los mamíferos. En los huevos de pollo y en los pollitos de un día de edad se puede detectar una IgM monomérica, que se cree que proviene de las secreciones del oviducto de la gallina.

Inmunoglobulina A

La estructura de la IgA del pollo es similar a la de la IgA de los mamíferos. La única diferencia significativa es que la IgA del pollo tiene cuatro dominios C en la cadena pesada, mientras que la de mamíferos solo tiene tres. En el suero del pollo hay IgA tanto dimérica (340 kDa) como

monomérica (170 kDa). La IgA intestinal está asociada al componente secretor (SC).

Generación de la diversidad de anticuerpos

Los pollos generan la diversidad de anticuerpos siguiendo mecanismos muy diferentes a los mamíferos. Los pollos tienen solo un gen *V* y un gen *J* funcionales, tanto para la cadena pesada como para la ligera, aunque poseen 16 genes *D* diferentes. La diversidad de inmunoglobulinas de los pollos, por tanto, se genera por conversión génica. Aunque tienen tan solo un gen *V* funcional, los pollos tienen un elevado número de pseudogenes *V* que sirven de donantes de secuencias que, mediante conversión génica, diversifican el gen *V* de la cadena ligera. Durante la recombinación de los genes *V* y *J*, también se añaden bases individuales a cada gen (adición en la región N), y la unión tiene lugar al azar. Las inmunoglobulinas de pollo se diversifican todavía más mediante hipermutación somática e imprecisión en la unión *V-J*.

Una segunda gran diferencia implica el momento en el que se realiza el proceso. En los mamíferos, los genes de inmunoglobulinas se reorganizan como un proceso continuo; por el contrario, en los pollos, la reorganización de los genes de las inmunoglobulinas tiene lugar en un único momento entre los días 10 y 15 de la embriogénesis, en un período en el que hay expansión clonal de linfocitos B en la bolsa de Fabricio. Durante estos cinco días, las aves generan todas las especificidades de anticuerpo que necesitarán para el resto de sus vidas. Tras la degeneración de la bolsa de Fabricio en la pubertad, el pollo dispone tan solo de la diversidad de linfocitos B generada previamente. No obstante, una vez que un linfocito B maduro de un pollo se ha estimulado tras la exposición al antígeno, puede generar diversidad adicional en la región *V* a través de más conversión génica, y si esta está bloqueada, mediante mutación somática. Es más, las especies que utilizan conversión génica también desarrollan una mutación somática limitada, aunque a la inversa no se cumple. Los pollos pueden generar alrededor de 10^6 moléculas de inmunoglobulina diferentes, alrededor de un orden de magnitud menos que el ratón.

Los linfocitos T de los pollos pueden participar en las reacciones de hipersensibilidad retardada, enfermedad de injerto contra hospedador y rechazo de aloinjertos. Se han identificado homólogos aviares al TCR γ/δ (TCR-1) y α/β (TCR-2 y TCR-3) de los mamíferos. Los TCR-2 y TCR-3 son subtipos de los TCRs α/β que utilizan segmentos génicos V_β claramente diferentes. Las células TCR-2 experimentan unión *V-DJ* mediante delección génica, mientras que las células TCR-3 lo hacen por inversión de cromosomas. La estructura del complejo de señalización CD3 aviar es diferente del de los mamíferos, al contener solo dos dímeros, $\delta/\gamma\epsilon$ y $\zeta\text{-}\zeta$, en vez de tres. Hay evidencia de que los pollos poseen células Th1 y Th2. Por ejemplo, la IL-18 del pollo estimula la liberación de IFN- γ por los linfocitos T CD4⁺.

Las aves rechazan los aloinjertos de piel en unos 7 a 14 días. El examen histológico muestra que el tejido injertado está masivamente infiltrado con linfocitos, posiblemente linfocitos T, ya que la timectomía neonatal provoca fracaso en el rechazo de injertos. Si se depositan linfocitos T de pollo en la membrana corioalantoidea de embriones de pollo de 13 o 14 días, las células atacarán los tejidos embrionarios, lo que produce formación de vesículas en la membrana y esplenomegalia. Las células injertadas atacan a las células hematopoyéticas del receptor. A los pocos días tras eclosionar el huevo, los pollos se vuelven resistentes a esta forma de ataque de injerto contra hospedador.

INMUNIDAD EN LOS MONOTREMAS Y MARSUPIALES

Los mamíferos menos evolucionados, los monotrema, como el ornitorrinco (*Ornithorhynchus anatinus*) y el equidna (*Tachyglossus aculeatus*), tienen bazo, timo y tejidos linfoides asociados al intestino tan desarrollados como los de los marsupiales y los mamíferos euterios (placentados). Sin embargo, en vez de los nódulos linfáticos típicos de los mamíferos, tienen unos que consisten en varios nódulos linfáticos individuales, cada uno con su centro germinal, suspendido por sus vasos sanguíneos dentro del lumen de un plexo linfático, de forma que cada nódulo está bañado en linfa. Suele haber un único centro germinal por nódulo. El cambio de IgY a IgG como inmunoglobulina predominante del suero posiblemente tuvo lugar muy temprano en la evolución de los mamíferos, ya que los monotremas no poseen IgY, sino IgG. Tienen dos subclases de IgG, IgG1 e IgG2, así como IgE e IgM. Aunque son claramente diferentes de las IgG e IgE de los marsupiales y de los mamíferos euterios, muestran similitud estructural global con las inmunoglobulinas de los otros mamíferos. Así, todos los cambios estructurales principales que dieron lugar a las clases de inmunoglobulinas expresadas en los mamíferos modernos evolucionaron antes de la separación de los monotremas de los marsupiales y de los mamíferos placentados, y probablemente pronto tras la diversificación de los linajes de los reptiles hace 300 millones de años. En los monotremas, como en los otros mamíferos, la IgM es la inmunoglobulina predominante en la respuesta inmune primaria y la IgG en la secundaria.

La reciente secuenciación completa del genoma del marsupial oposum (*Monodelphis domestica*) ha permitido a los investigadores analizar los genes de su sistema inmune (su inmunoma) con detalle. Todas las familias génicas de relevancia inmune están representadas y muestran una duplicación o conversión génica considerable implicando a los receptores de leucocitos, complejos NK, inmunoglobulinas, interferones de tipo I y defensas. El genoma del oposum contiene una nueva cadena de TCR que se expresa pronto en el desarrollo, antes de los TCRs convencionales, y puede aportar protección durante los primeros días de vida, antes de que

el sistema inmune de esta especie sea funcional. Esta cadena del receptor, denominada TCR μ , consta de genes *V*, *D* y *J*, tanto recombinados, como ocurre en los mamíferos euterios, como reunidos en el ADN de la línea germinal. Recuerda a una isoforma de TCR de los tiburones y puede representar los vestigios de un sistema de receptores muy ancestral.

Los marsupiales producen inmunoglobulinas de forma similar a los mamíferos. Poseen cuatro isotipos de inmunoglobulinas: IgM, IgG, IgE e IgA. La zarigüeya (*Didelphis*) recuerda a vertebrados más primitivos al responder bien a antígenos particulados, tales como bacterias, pero mal a antígenos solubles. Se ha observado que, al inocular zarigüeyas con eritrocitos ovinos, la respuesta inmune primaria es persistente y razonablemente potente, pero la secundaria es más débil que la primaria y dura mucho menos tiempo.

Los mamíferos poseen un número elevado de segmentos génicos *V*, cuyas secuencias se agrupan en distintas familias génicas *Vh*. En los seres humanos se han identificado 7 familias génicas y en los ratones 15. El análisis más detallado de estas familias muestra que forman tres «clanes» principales (clanes I, II y III), que posiblemente surgieron hace más de 400 millones de años, como muestran los estudios comparativos. Las secuencias *Vh* de los peces están íntimamente relacionadas con el clan III de los mamíferos. No obstante, los peces poseen dos clanes adicionales que no se han detectado en los mamíferos. Los monotremas y los marsupiales poseen genes *Vh* que también pertenecen al clan III. De igual forma, aunque los pollos, conejos y cerdos tienen relativamente pocos genes *Vh*, los genes *V* de estas tres especies pertenecen al clan III. Esto parece sugerir que el clan III es el más antiguo de los clanes de mamíferos. Sin embargo, los bóvidos y las ovejas también expresan una única familia génica *Vh*; concretamente, del clan II. Esto puede ser debido a la inactivación y pérdida del clan III en estas especies.

FILOGENIA DE LOS MAMÍFEROS

Este libro se ha centrado en la inmunidad de un pequeño grupo de mamíferos domésticos. Estos mamíferos se han seleccionado no como representantes de diversidad dentro de la clase *Mammalia*, sino por sus rasgos de comportamiento que les permitieron ser domesticados o por la facilidad con la que se mantenían en cautividad. Si examinamos su lugar en la filogenia de los mamíferos (fig. 37-13), se puede observar que la mayoría de las especies de animales domésticos están bastante estrechamente relacionadas. Incluso los pequeños animales domésticos, como el perro o el gato, están más próximos a los animales de granja que a los primates. De igual forma, los animales de laboratorio tienden a aglutinarse en un grupo diferente. Por tanto, no es sorprendente que existan diferencias significativas entre los sistemas inmunes de las especies de interés para los veterinarios. También está claro que si queremos com-

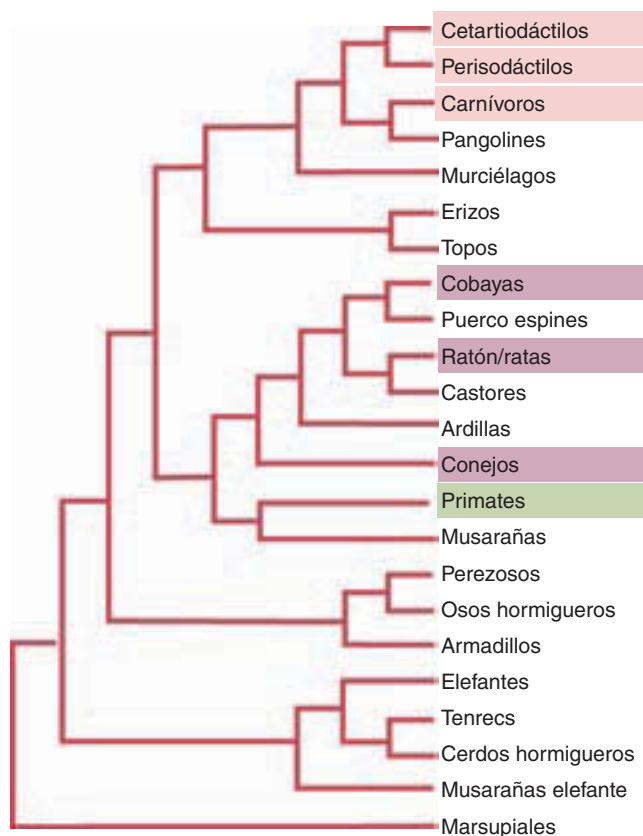


FIGURA 37-13 ■ Filogenia aceptada actualmente de los mamíferos, basada en el análisis de secuencias génicas. Obsérvese que ninguna de las especies de animales domésticos se considera representativa de los mamíferos en su conjunto.

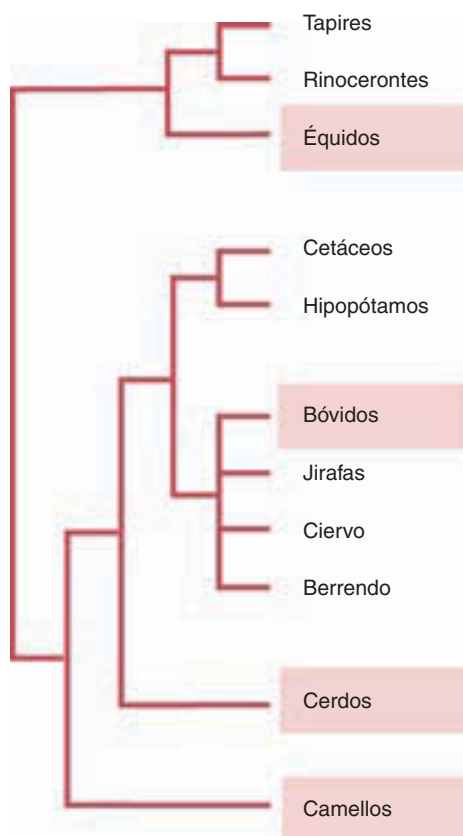


FIGURA 37-14 ■ Filogenia molecular de los herbívoros domésticos. Todavía hay muchas lagunas en nuestro conocimiento de la inmunología de estas especies.

prender el significado de estas diferencias y cómo surgieron hay que examinar los sistemas inmunes de otros mamíferos no relacionados. Incluso entre los principales herbívoros domésticos (fig. 37-14), su filogenia demuestra por qué hay diferencias significativas entre sus sistemas inmunes.

LA FIEBRE

Los vertebrados suelen responder a los antígenos más rápido y más intensamente a temperaturas elevadas. Por el contrario, las temperaturas bajas de los ectotermos pueden ser notablemente inmunosupresoras. Por este motivo, en los peces mantenidos en frío, el período de retardo o de latencia tras la vacunación puede ser largo o puede incluso haber una falta absoluta de respuesta humoral detectable, aunque solo determinadas fases de la respuesta de anticuerpos dependen de la temperatura. Por ejemplo, las respuestas inmunes secundarias pueden desencadenarse a temperaturas bajas, siempre y cuando la inmunización primaria se realice a temperatura alta. Las células que son sensibles a la temperatura baja en los peces son los linfocitos T colaboradores, y el efecto es debido a la pérdida de fluidez de la membrana y de reactividad a las interleuquinas.

Las respuestas inmunes también pueden aclimatarse a las temperaturas bajas. Por ejemplo, las carpas doradas aclimatadas a temperatura baja pueden producir una cantidad de células sintetizadoras de anticuerpos similar a la cantidad producida por las que han permanecido a temperatura más cálida. La naturaleza del antígeno también es crítica, como lo demuestra el hecho de que algunos mitógenos de linfocitos T no son efectivos a temperaturas bajas, lo que vuelve a indicar que la célula diana es el linfocito T colaborador. La temperatura ambiente influye en el rechazo de aloinjertos en todos los ectotermos.

Aunque es un hecho bien reconocido que la mayoría de los animales endotermos, tales como los mamíferos, desarrolla fiebre cuando sufre una infección, es menos evidente que lo mismo ocurre con los ectotermos, tales como los peces o reptiles, e incluso los artrópodos. Los ectotermos son incapaces de modificar su temperatura corporal mediante mecanismos fisiológicos y, por tanto, no pueden desarrollar fiebre si se mantienen en un ambiente de temperatura constante. Sin embargo, si el ambiente tiene zonas cálidas y frías, alternarán entre las zonas con el fin de que su temperatura corporal se eleve hasta cierto punto. Por ejemplo, se ha observado que las iguanas (*Dipsosaurus dorsalis*) mantienen su temperatura entre 37 y 41 °C. Sin embargo, cuando se infectan con

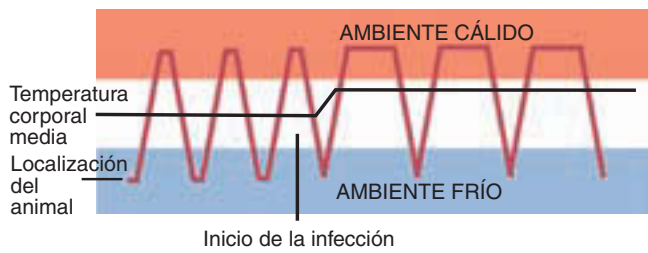


FIGURA 37-15 ■ Los ectotermos pueden inducir un estado febril mediante modificaciones en su comportamiento. Pasando más tiempo en un ambiente cálido elevan eficazmente su temperatura corporal media. Este comportamiento se observa en respuesta a la infección microbiana.

la bacteria *Aeromonas hydrophila* modifican su comportamiento, de forma que pasan más tiempo en el ambiente cálido (fig. 37-15). Como resultado, su temperatura oscila entre 40 y 43 °C. Tras resolverse la infección bacteriana las iguanas retornan a su comportamiento normal. De esta forma, las iguanas reproducen el estado febril con su comportamiento. En las carpas doradas mantenidas en dos peceras conectadas con diferentes temperaturas se puede observar un comportamiento similar con respecto a la fiebre. En respuesta a la infección microbiana, los peces elegirán pasar más tiempo en el agua más cálida, elevando así su temperatura corporal. Los beneficios de este comportamiento para los ectotermos son obvios, porque, como se señaló antes, sus sistemas inmunes funcionan mucho más eficientemente a temperaturas altas. Muchos insectos también responden a las infecciones fúngicas o bacterianas desplegando un comportamiento febril; es decir, elevan su temperatura corporal media pasando más tiempo en un ambiente más cálido. Es interesante comprobar que no todos los patógenos de insectos pueden estimular dicha respuesta y no todos los insectos responden de la misma manera. Por ejemplo, la bacteria *Serratia marcescens* puede inducir fiebre en la langosta del desierto, pero no en el grillo doméstico.

Algunos mamíferos, especialmente los osos, murciélagos y algunos roedores, hibernan. Durante esta fase, su temperatura corporal puede disminuir. Si se somete a los murciélagos a una temperatura de 8 °C cesa su producción de anticuerpos, pero al volver a calentarlos se recupera la síntesis de anticuerpos rápidamente. El cese de la respuesta de anticuerpos en los murciélagos hibernantes puede ser responsable de que actúen como portadores persistentes de virus tales como el de la rabia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Adamo SA: The specificity of behavioral fever in the cricket, *Acheta domesticus*, *J Parasitol* 84:529-533, 1998.
- Alder MN, Rogozin IB, Iyer LM, et al: Diversity and function of adaptive immune receptors in a jawless vertebrate, *Science* 310:1970-1973, 2005.
- Arason GJ: Lectins as defense molecules in vertebrates and invertebrates, *Fish Shellfish Immunol* 6:277-289, 1996.

- Belov K, Hellman L, Cooper DW: Characterization of echidna IgM provides insights into the time of divergence of extant mammals, *Dev Comp Immunol* 26:831-839, 2002.
- Cabanac M, Laberge F: Fever in goldfish is induced by pyrogens but not by handling, *Physiol Behav* 63:377-379, 1998.
- Criscitello MF, Flajnik MF: Four primordial immunoglobulin light chain isotypes, including lambda and kappa, identified in the most primitive living jawed vertebrates, *Eur J Immunol* 37:2683-2694, 2007.
- Diaz M, Stanfield RL, Greenberg AS, Flajnik MF: Structural analysis, selection, and ontogeny of the shark new antigen receptor (IgNAR): identification of a new locus preferentially expressed in early development, *Immunogenetics* 54:501-512, 2002.
- Fleurant M, Changchien L, Chen CT, et al: Shark Ig light chain junctions are as diverse as in heavy chains, *J Immunol* 173:5574-5582, 2004.
- Hanley PJ, Hook JW, Raftos DA, et al: Hagfish humoral defense protein exhibits structural and functional homology with mammalian structural components, *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:7910-7914, 1992.
- Hansen JD, Landis ED, Phillips RB: Discovery of a unique Ig isotype (IgT) in rainbow trout: implications for a distinctive B cell developmental pathway in teleost fish, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:6919-6924, 2005.
- Hine PM: The granulocytes of fish, *Fish Shellfish Immunol* 2:79-98, 1992.
- Holland MC, Lambris JD: The complement system in teleosts, *Fish Shellfish Immunol* 12:399-420, 2002.
- Hordvik I: Identification of a novel immunoglobulin delta transcript and comparative analysis of the genes encoding IgD in Atlantic salmon and Atlantic halibut, *Mol Immunol* 39:85-91, 2002.
- International Chicken Genome Sequencing Consortium: Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution, *Nature* 432:695-716, 2004.
- Johansson J, Aveskogh M, Munday B, Hellman L: Heavy chain V region diversity in the duck-billed platypus (*Ornithorhynchus anatinus*): long and highly variable complementarity-determining region 3 compensates for limited germline diversity, *J Immunol* 168:5155-5162, 2002.
- Joiner KS, Hoerr FJ, van Santen E, Ewald SJ: The avian major histocompatibility complex influences bacterial skeletal disease in broiler breeder chickens, *Vet Pathol* 42:275-281, 2005.
- Kaufman J, Milne S, Göbel TWF, et al: The chicken B locus is a minimal essential major histocompatibility complex, *Nature* 401:923-925, 1999.
- Kawashima M, Kuwamura M, Takeya M, et al: Morphologic characteristics of pulmonary macrophages in cetaceans: particular reference to pulmonary intravascular macrophages as a newly identified type, *Vet Pathol* 41:682-686, 2004.
- Lee SY, Söderhäll K: Early events in crustacean innate immunity, *Fish Shellfish Immunol* 12:421-437, 2002.
- Li J, Barreda DR, Zhang Y-A, et al: B lymphocytes from early vertebrates have potent phagocytic and microbicidal abilities, *Natu Immunol* 7:1116-1124, 2006.
- Magor KE, Higgins DA, Middleton DL, Warr GW: One gene encodes the heavy chains for three different forms of IgY in the duck, *J Immunol* 153:5549-5555, 1994.
- Mansikka A: Chicken IgA H chains: implications concerning the evolution of H chain genes, *J Immunol* 149:855-861, 1992.
- Moon DA, Veniamin SM, Parks-Dely JA, Magor KE: The MHC of the duck (*Anas platyrhynchos*) contains five differen-

- tially expressed class I genes, *J Immunol* 175:6702-6712, 2005.
- Nonaka M, Smith SL: Complement system of bony and cartilaginous fish, *Fish Shellfish Immunol* 10:215-228, 2000.
- Ohta Y, Flajnik M: IgD, like IgM, is a primordial immunoglobulin class perpetuated in most jawed vertebrates, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:10723-10726, 2006.
- Pancer Z, Saha NR, Kasamatsu J, et al: Variable lymphocyte receptors in hagfish, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:9224-9229, 2005.
- Parra ZE, Baker ML, Schwartz RS, et al: A unique T cell receptor discovered in marsupials, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:9776-9781, 2007.
- Pilström L: The mysterious immunoglobulin light chain, *Dev Comp Immunol* 26:207-215, 2002.
- Pilström L, Bengten E: Immunoglobulin in fish—genes, expression and structure, *Fish Shellfish Immunol* 6:243-262, 1996.
- Ratcliffe MJ, Jacobsen KA: Rearrangement of immunoglobulin genes in chicken B cell development, *Semin Immunol* 6:175-184, 1994.
- Reite OB: The rodlet cells of teleostean fish: their potential role in host defense in relation to the role of mast cells/eosinophilic granule cells, *Fish Shellfish Immunol* 19:253-267, 2005.
- Roach JC, Glusman G, Rowen L, et al: The evolution of vertebrate Toll-like receptors, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:9577-9582, 2005.
- Secombes CJ, Hardie LJ, Daniels G: Cytokines in fish: an update, *Fish Shellfish Immunol* 6:291-304, 1996.
- Stanfield RL, Dooley H, Flajnik MF, Wilson IA: Crystal structure of a shark single-domain antibody V region in complex with lysozyme, *Science* 305:1770-1773, 2004.
- Streltsov VA, Varghese JN, Carmichael JA, et al: Structural evidence for evolution of shark Ig new antigen receptor variable domain antibodies from a cell-surface receptor, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:12444-12449, 2004.
- Sunyer JO, Zarkadis IK, Lambris JD: Complement diversity: a mechanism for generating immune diversity? *Immunol Today* 19:519-523, 1998.
- Vernersson M, Aveskogh M, Munday B, Hellman L: Evidence for an early appearance of modern post-switch immunoglobulin isotypes in mammalian evolution (II); cloning of IgE, IgG1 and IgG2 from a monotreme, the duck-billed platypus, *Ornithorhynchus anatinus*, *Eur J Immunol* 32:2145-2155, 2002.
- Warr GW: The immunoglobulin genes of fish, *Dev Comp Immunol* 19:1-12, 1995.
- Warr GW, Magor KE, Higgins DA: IgY: clues to the origins of modern antibodies, *Immunol Today* 16:392-398, 1995.
- Wilson R, Chen C, Ratcliffe NA: Innate immunity in insects: the role of multiple, endogenous serum lectins in the recognition of foreign invaders in the cockroach, *Blaberus discoidalis*, *J Immunol* 162:1590-1596, 1999.
- Yilmaz A, Shen S, Adelson DL, et al: Identification and sequence analysis of chicken Toll-like receptors, *Immunogenetics* 56:743-753, 2005.
- Zhao Y, Pan-Hammarström Q, Yu S, et al: Identification of IgF, a hinge-region-containing Ig class, and IgD in *Xenopus tropicalis*, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:12087-12092, 2006.

TÉCNICAS DE INMUNODIAGNÓSTICO

REACTIVOS EMPLEADOS EN LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS, 510

Suero, 510

Antiglobulinas, 510

Anticuerpos monoclonales, 510

PRUEBAS DE UNIÓN PRIMARIA, 510

RADIOINMUNOANÁLISIS, 510

Radioinmunoanálisis para la detección de anticuerpos, 510

Radioinmunoanálisis para detectar antígeno, 510

ANÁLISIS DE INMUNOFLUORESCENCIA, 511

Pruebas de inmunofluorescencia directa, 511

Pruebas de inmunofluorescencia indirecta, 511

Inmunoanálisis de fluorescencia de partículas, 512

ANÁLISIS INMUNOENZIMÁTICOS, 513

Pruebas de ELISA en microplaca, 513

Western blot, 515

Inmunohistoquímica, 516

DISPOSITIVOS DE INMUNOANÁLISIS

DESECHABLES, 516

Inmunofiltración, 516

Inmunocromatografía, 517

SISTEMAS MARCADORES DE ANTICUERPOS, 517

EL CITÓMETRO DE FLUJO, 518

PRUEBAS DE UNIÓN SECUNDARIA, 518

PRUEBAS DE PRECIPITACIÓN, 518

Inmunodifusión, 520

Inmunodifusión radial, 522

Inmunoelectroforesis y técnicas relacionadas, 522

TITULACIÓN DE ANTICUERPOS, 523

AGLUTINACIÓN, 523

Pruebas de antiglobulina, 523

Aglutinación pasiva, 523

HEMAGLUTINACIÓN VÍRICA Y SU INHIBICIÓN, 524

FIJACIÓN DEL COMPLEMENTO, 525

Pruebas de citotoxicidad, 525

PRUEBAS EN SISTEMAS VIVOS, 525

Pruebas de neutralización, 526

Pruebas de protección, 526

APLICACIONES DIAGNÓSTICAS

DE LAS PRUEBAS INMUNOLÓGICAS, 526

PUNTOS CLAVE

- Las pruebas para el estudio de los anticuerpos séricos pueden emplearse para detectar la presencia de una enfermedad infecciosa. Los anticuerpos específicos también se usan para identificar un antígeno desconocido.
- Las pruebas más sensibles y específicas detectan directamente el antígeno o el anticuerpo de interés, y se denominan pruebas de unión primaria. Un ejemplo de estas pruebas es el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas.
- Las pruebas de unión secundaria tienden a ser más fáciles de realizar, pero son menos sensibles que las pruebas de unión primaria. Ejemplos de este tipo son las pruebas de precipitación y aglutinación.
- Las pruebas terciarias miden directamente la protección. Son generalmente complejas y no se prestan a un análisis rápido. Un ejemplo es la prueba de neutralización vírica.
- Las pruebas serológicas se juzgan por el número de resultados falsos positivos que originan (su especificidad) y por el número de falsos negativos (su sensibilidad).

- En general, las pruebas muy sensibles tienden a tener una baja especificidad y viceversa.

Las respuestas inmunes pueden emplearse de dos maneras para diagnosticar una enfermedad. Primera, los anticuerpos específicos pueden utilizarse para detectar o identificar un antígeno de interés. Estos antígenos pueden estar asociados con un agente infeccioso o simplemente, ser moléculas que es necesario localizar o cuantificar. Segunda, es posible determinar si un animal ha estado expuesto previamente a un agente infeccioso mediante la detección de anticuerpos específicos en su suero. Esto establecería un diagnóstico o determinaría el grado de exposición de una población a ese agente. La medición de las interacciones antígeno-anticuerpo con fines diagnósticos se denomina serología.

Las técnicas serológicas se clasifican en tres amplias categorías. La primera está integrada por las pruebas de

Tabla 38-1 Cantidad mínima de proteína de anticuerpos que puede detectarse por algunas pruebas inmunológicas seleccionadas

Pruebas	Proteína (µg/ml)
Pruebas de unión primaria	
ELISA	0,0005
Radioinmunoanálisis competitivo	0,00005
Pruebas de unión secundaria	
Precipitación en gel	30
Precipitación en anillo	18
Aglutinación bacteriana	0,05
Hemaglutinación pasiva	0,01
Inhibición de la hemaglutinación	0,005
Fijación del complemento	0,05
Neutralización vírica	0,00005
Actividad bactericida	0,00005
Neutralización de antitoxina	0,06
Pruebas in vivo	
Anafilaxia cutánea pasiva	0,02

unión primaria, que miden directamente la unión del antígeno a un anticuerpo (tabla 38-1). La siguiente categoría incluye las pruebas de unión secundaria, que miden el resultado de la interacción antígeno-anticuerpo in vitro. Estas pruebas son normalmente menos sensibles que las pruebas de unión primaria, pero son más fáciles de realizar o requieren una tecnología más sencilla. Las pruebas in vivo, la tercera categoría, miden el efecto protector real de los anticuerpos en un animal.

REACTIVOS EMPLEADOS EN LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS

Suero

La fuente más común de anticuerpos es el suero obtenido de la sangre coagulada. El suero se puede almacenar congelado y analizarse cuando sea conveniente. Si es necesario, puede suprimirse la actividad del complemento calentándolo a 56 °C durante 30 minutos.

Antiglobulinas

Debido a que las inmunoglobulinas son proteínas complejas, son antigénicas cuando se inoculan en un animal de una especie diferente. Por ejemplo, las inmunoglobulinas purificadas de perro pueden inocularse en un conejo, que responderá produciendo anticuerpos específicos que se conocen como antiglobulinas. Dependiendo de la pureza de la inmunoglobulina inoculada, es posible producir antiglobulinas inespecíficas frente a todas las clases de inmunoglobulinas, o antiglobulinas muy específicas dirigidas frente a una sola clase. Las antiglobulinas

son un reactivo esencial en muchas pruebas inmunológicas. Están disponibles comercialmente, y se puede usar una antiglobulina para detectar todas las inmunoglobulinas de la misma especie animal.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales derivados de un hibridoma son puros y específicos, pueden usarse como reactivos químicos estandarizados y se obtienen en cantidades casi ilimitadas (v. cap. 13). En consecuencia, los anticuerpos monoclonales sustituyen con frecuencia a los antiseros convencionales como reactivos en las pruebas inmunodiagnósticas.

PRUEBAS DE UNIÓN PRIMARIA

Las pruebas de unión primaria se realizan permitiendo que el antígeno y el anticuerpo se combinen, y midiendo después los inmunocomplejos formados. Para ello, uno de los reactivos debe marcarse químicamente. Se han empleado como marcadores en estas pruebas los radioisótopos, colorantes fluorescentes o fluorocromos, metales coloidales y enzimas.

RADIOINMUNOANÁLISIS

Los ensayos que utilizan radioisótopos como marcadores tienen la ventaja de ser extremadamente sensibles. Por otra parte, los sistemas de detección de isótopos son caros lo que, combinado con los riesgos de la radiactividad y la necesidad de eliminar el material radiactivo con la máxima seguridad, hace del radioinmunoanálisis una opción razonable solo cuando se requieren ensayos altamente sensibles.

Radioinmunoanálisis para la detección de anticuerpos

La prueba RAST (*radioallergosorbent test*) mide la inmunoglobulina E (IgE) específica en el suero de los animales alérgicos. En esta técnica, los discos de celulosa impregnados de antígeno se sumergen en el suero a analizar, de manera que cualquier anticuerpo específico se une al antígeno. Después de lavar para eliminar los anticuerpos sin unir, el disco se sumerge en una solución que contiene antiglobulina marcada con un isótopo radiactivo (por ejemplo, anti-IgE). La antiglobulina se une al disco solo si la IgE se ha unido al antígeno. Por tanto, la cantidad de radiactividad que emite el disco es una medida del nivel de actividad del anticuerpo IgE específico del suero.

Radioinmunoanálisis para detectar antígeno

Los inmunoanálisis competitivos se basan en el principio de que un antígeno no marcado desplazará al antígeno

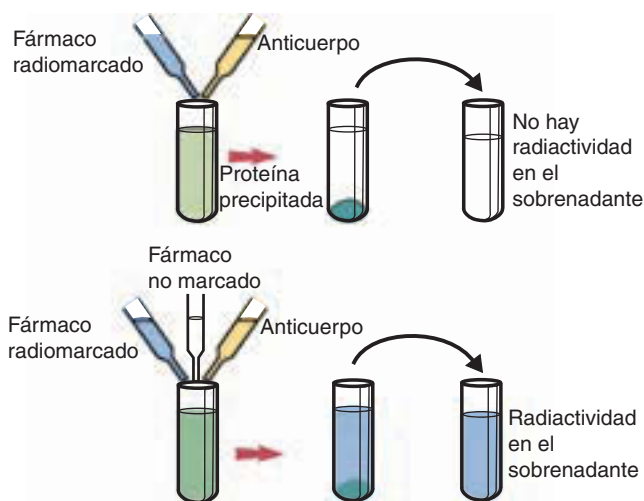


FIGURA 38-1 ■ Principio del radioinmunoanálisis competitivo. El antígeno no marcado en la solución problema desplaza al antígeno marcado de los inmunocomplejos. La cantidad de antígeno marcado que se libera será proporcional a la cantidad de antígeno no marcado que se añade.

no radiomarcado de los inmunocomplejos (fig. 38-1). Estas pruebas son extremadamente sensibles y, por eso, se usan normalmente para detectar cantidades traza de fármacos. El antígeno (o el fármaco) se marca con un isótopo radiactivo, como el tritio (H^3), carbono 14, o yodo 125. Cuando el antígeno radiomarcado se mezcla con su anticuerpo específico, se combinan para formar inmunocomplejos que pueden precipitarse y extraerse de la solución. Cualquier radiactividad que quede en el sobrenadante es debida al antígeno sin unir. Si el antígeno no marcado se añade a la mezcla antes del anticuerpo, competirá con el antígeno radiomarcado por los sitios de unión del anticuerpo. En consecuencia, parte del antígeno marcado será incapaz de unirse, aumentando la radiactividad del sobrenadante. Si primero se construye una curva estándar utilizando cantidades conocidas de antígeno no marcado, podrá medirse la cantidad de antígeno de una muestra a analizar por referencia a dicha curva estándar.

ANÁLISIS DE INMUNOFLUORESCENCIA

Los colorantes fluorescentes o fluorocromos se emplean con frecuencia como marcadores en las pruebas de unión primaria; el más importante de ellos es el isotiocianato de fluoresceína (FITC), un compuesto amarillo que puede unirse químicamente a los anticuerpos sin afectar a su reactividad. Cuando se le aplica una luz ultravioleta invisible o una luz azul a 290 y 145 nm, el FITC reemite una luz visible de color verde brillante a 525 nm, que se puede ver con facilidad utilizando un microscopio de fluorescencia. Los anticuerpos marcados con FITC se usan en las pruebas de inmunofluorescencia directa e indirecta.

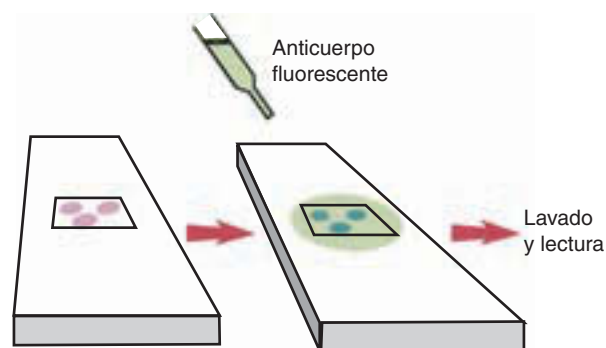


FIGURA 38-2 ■ Prueba de inmunofluorescencia directa. Esta técnica se utiliza para detectar antígeno por medio de un anticuerpo marcado con isotiocianato de fluoresceína.

Pruebas de inmunofluorescencia directa

Estas pruebas se emplean para identificar la presencia de un antígeno en una muestra de tejido. El anticuerpo dirigido frente a un antígeno específico, como una bacteria o un virus, se marca primero con FITC. Un corte de un tejido o un frotis que contenga el microorganismo se fija en un portaobjetos de vidrio, se incuba con el antisuero marcado y se lava para eliminar cualquier anticuerpo no unido (fig. 38-2). Cuando se examina con iluminación de campo oscuro en un microscopio con una luz ultravioleta, el microorganismo al que se une el anticuerpo marcado presentará un brillo fluorescente. Esta prueba puede identificar la presencia de un número bajo de bacterias en una muestra. Por ejemplo, se puede emplear para detectar *M. avium paratuberculosis* en heces, o para detectar bacterias como *Dichelobacter nodosus*, *Listeria monocytogenes*, o clostridios en tejidos con lesiones (fig. 38-3). También se puede emplear para detectar virus en un cultivo celular o en los tejidos tomados de animales enfermos, como por ejemplo, la detección del virus de la rabia en los encéfalos de animales infectados o del virus de la leucemia felina en los leucocitos infectados (v. cap. 35, fig. 35-3).

Pruebas de inmunofluorescencia indirecta

Estas pruebas pueden utilizarse para detectar anticuerpos en el suero o para identificar antígenos específicos en los tejidos o en los cultivos tisulares. Para medir los niveles de anticuerpos, se emplea el antígeno presente en un frotis, un corte de un tejido, o de un cultivo celular, colocado sobre un portaobjetos o un cubreobjetos. Este se incuba con el suero sospechoso de contener anticuerpos frente a ese antígeno. Después se lava el suero, quedando solo los anticuerpos específicos unidos al antígeno (fig. 38-4). Estos anticuerpos unidos se observan incubando el frotis con antiglobulina marcada con FITC. Cuando se retira la antiglobulina marcada sin unir mediante lavado y se examina el portaobjetos, la presencia de fluorescencia indica que hay anticuerpos en el suero analizado. La cantidad de anticuerpos en el suero pro-



FIGURA 38-3 ■ Inmunofluorescencia directa de un frotis de *Clostridium septicum* (v. también el cap. 19, fig. 19-7; y el cap. 35, fig. 35-3). (Por cortesía del Dr. John Huff.)

blema se estima examinando diluciones crecientes del suero en diversas preparaciones antigénicas.

La prueba de inmunofluorescencia indirecta tiene dos ventajas sobre la técnica directa. La fluorescencia será considerablemente más brillante que en la prueba directa, ya que varias moléculas de antiglobulinas marcadas pueden unirse a cada molécula de anticuerpo. Asimismo, también se puede determinar la clase del anticuerpo específico si se usan antiglobulinas específicas para cada clase de inmunoglobulinas.

Inmunoanálisis de fluorescencia de partículas

Los análisis de inmunofluorescencia pueden automatizarse y cuantificarse mediante el inmunoanálisis de partículas (fig. 38-5). Por ejemplo, es posible mezclar partículas submicrométricas de poliestireno recubiertas con antígeno, con el suero a analizar. Después de la incubación, se

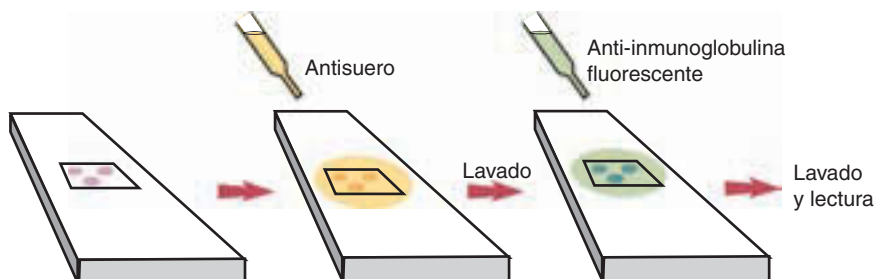


FIGURA 38-4 ■ La prueba de inmunofluorescencia indirecta puede utilizarse para detectar tanto antígenos como anticuerpos. En un frotis, un corte o un cultivo, el antígeno se unirá al anticuerpo específico del suero. Después de lavar, se puede detectar este anticuerpo por la unión de una antiglobulina marcada con isotiocianato de fluoresceína.

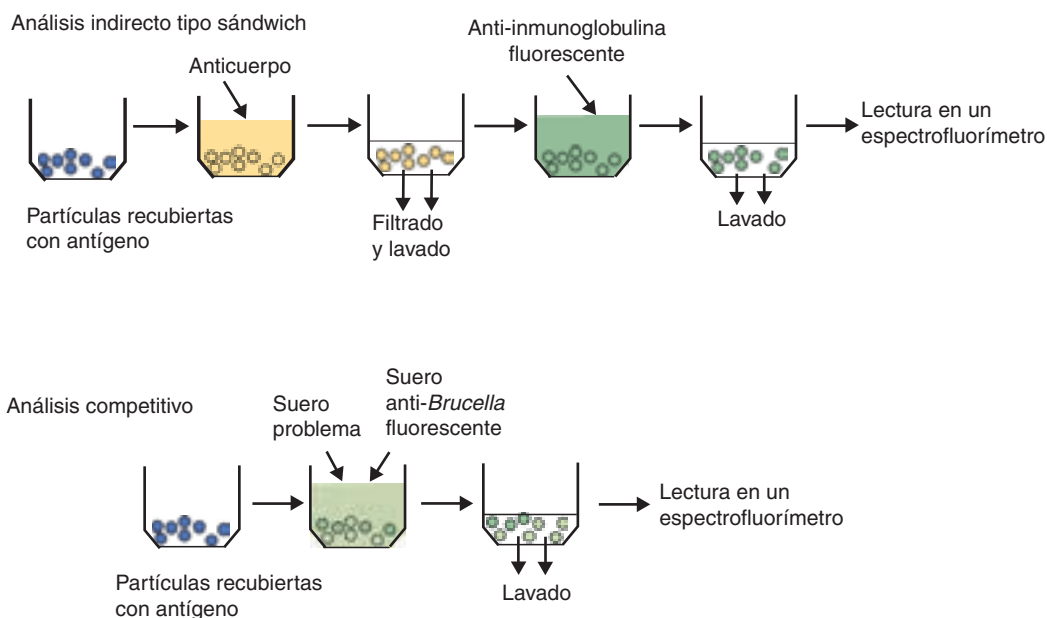


FIGURA 38-5 ■ Principio del inmunoanálisis de fluorescencia de partículas.

recuperan las partículas por filtración al vacío, se lavan para eliminar el anticuerpo sin unir, y se incuban con una antiglobulina fluorescente. Después de filtrar de nuevo la suspensión, y de lavarla para eliminar la antiglobulina sin unir, se coloca la suspensión de partículas en un espectrofluorímetro y se mide la intensidad de fluorescencia unida a las partículas. Esto proporciona una medida del nivel de anticuerpos en el suero problema. Una variante muy útil de esta prueba es el análisis competitivo, empleado como prueba rápida de detección de anticuerpos frente *Brucella abortus* en los bóvidos. En este caso, las partículas de poliestireno recubiertas con antígeno de *Brucella* se mezclan con una cantidad estándar de un suero anti-*Brucella* fluorescente y con el suero que se analiza. Si es positivo, el suero problema no marcado inhibe la unión de los anticuerpos fluorescentes a las partículas, de manera que cuantos más anticuerpos haya en el suero problema, mayor será la inhibición de la unión de los anticuerpos fluorescentes.

ANÁLISIS INMUNOENZIMÁTICOS

Entre las pruebas más importantes de inmunoanálisis empleadas en medicina veterinaria está el análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA). Al igual que otras pruebas de unión primaria, el ELISA puede emplearse para detectar y medir tanto anticuerpos como antígenos.

Pruebas de ELISA en microplaca

La forma más común de ELISA se utiliza para detectar y cuantificar anticuerpos específicos. Para realizar esta técnica, primero se llenan los pocillos de las microplacas de poliestireno con una solución de antígeno (fig. 38-6). Debido a que las proteínas se unen firmemente a las superficies de poliestireno, los pocillos quedan recubiertos (tapizados) con una capa de antígeno después de que el antígeno sin unir se haya eliminado por un lavado energético. Estas placas antigenadas pueden almacenarse hasta que se necesiten. El suero a analizar se añade a los pocillos, de manera que los anticuerpos específicos del suero se unirán a la capa de antígeno. Después de incubación y lavar para eliminar los anticuerpos sin unir, la presencia de anticuerpos unidos se detecta por la adición de una solución que contiene una antiglobulina ligada químicamente a una enzima. Esta antiglobulina marcada se unirá al anticuerpo y, después de la incubación y el lavado, se detecta y se mide al añadir una solución que contiene el sustrato de la enzima. La enzima y el sustrato se seleccionan para asegurar que se desarrolla un producto coloreado en el pocillo. Por tanto, la intensidad de color que se desarrolla es proporcional a la cantidad de anticuerpos presentes en el suero analizado. La cantidad de color se puede estimar a simple vista, o preferiblemente, mediante un espectrofotómetro.

Una modificación de esta técnica es el ELISA tipo sándwich de anticuerpos, que se emplea para detectar

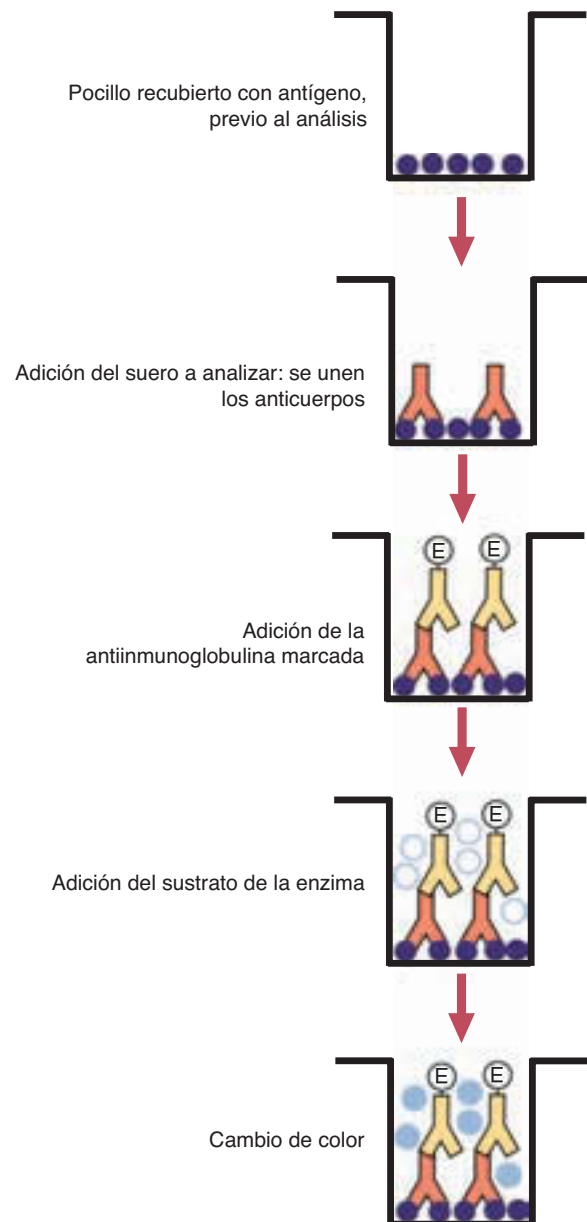


FIGURA 38-6 ■ ELISA indirecto. El antígeno se une a los pocillos de una microplaca de poliestireno. La presencia de este antígeno unido se detecta mediante una antiglobulina marcada con una enzima. La adición del sustrato de la enzima origina un cambio de color que es proporcional a la cantidad de anticuerpo unido. Este cambio de color se puede estimar visualmente o leer en un lector de ELISA (un espectrofotómetro adaptado especialmente a las placas de ELISA).

y cuantificar un antígeno específico (fig. 38-7). Previamente al análisis, los pocillos de las placas de poliestireno se recubren con un anticuerpo específico (anticuerpo de captura). Después se añade la solución de antígeno a analizar a cada pocillo y el anticuerpo de captura se unirá al antígeno presente en la solución problema. Después de lavar, se adiciona un anticuerpo específico que también se une al antígeno (anticuerpo de detección). Tras la incubación, se lavan de nuevo las placas para eliminar el anticuerpo sin unir. A continuación se añade la antiglobulina marcada con una enzima

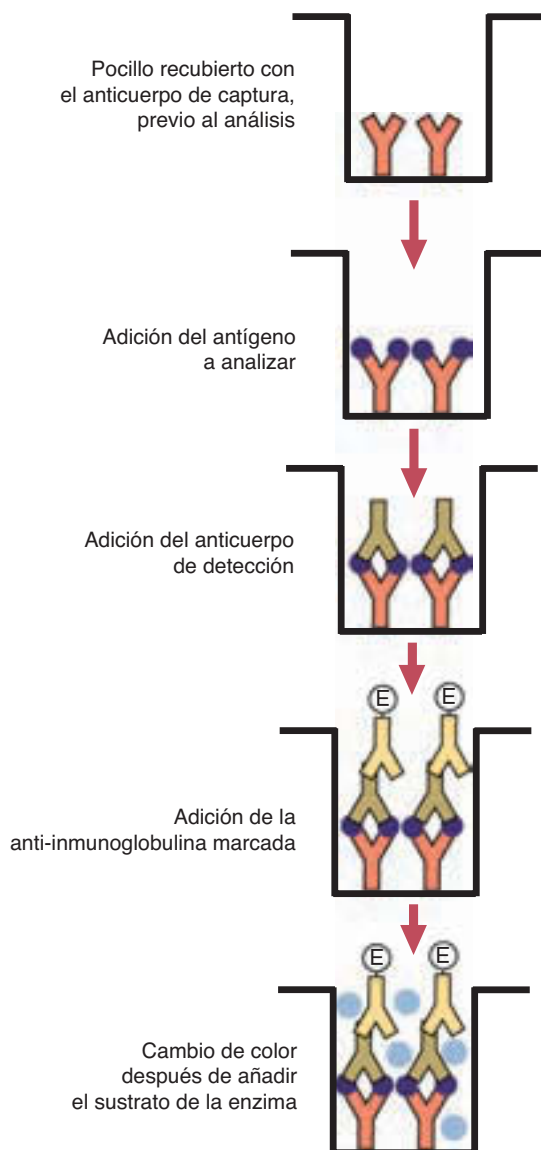


FIGURA 38-7 ■ ELISA tipo sándwich. El antígeno se une a la placa por medio de un anticuerpo. La presencia del antígeno unido se detecta por la adición secuencial de un segundo anticuerpo y una anti-globulina marcada con una enzima. La adición del sustrato de la enzima origina un cambio de color proporcional a la cantidad de antígeno unido.

y el sustrato, tal y como se describió previamente en la técnica indirecta. Es importante que el anticuerpo de captura y el de detección sean de diferentes especies, y que la anti-globulina específica de especie se use para visualizar el anticuerpo de detección. Esto evitará resultados falsos positivos causados por la unión de la anti-globulina al anticuerpo de captura en ausencia de antígeno. En este análisis, la intensidad del color de la reacción se relaciona directamente con la cantidad de antígeno unido. Debido a que estas pruebas implican la formación de capas de anticuerpo-antígeno-anticuerpo, se denominan ELISA tipo sándwich. Se utilizan, por ejemplo, para detectar virus circulante en la sangre de gatos con leucemia felina.

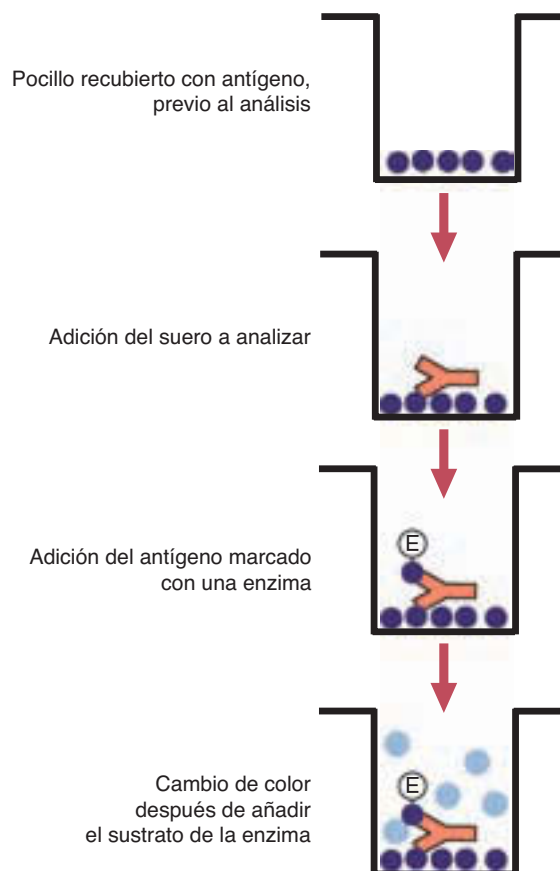


FIGURA 38-8 ■ ELISA de antígeno marcado. El suero a analizar se añade a una placa recubierta de antígeno. La unión de los anticuerpos se detecta por un antígeno marcado con una enzima.

Otra modificación común de esta técnica es el ELISA de antígeno marcado, que se emplea para detectar anticuerpos, y que es el más utilizado en los kits de diagnóstico comerciales. El antígeno está unido a los pocillos antes del análisis (fig. 38-8). Se añade el suero a analizar, se incuba, se lava la placa y se añade un antígeno marcado. Al unirse los anticuerpos al antígeno marcado, lo fijan al pocillo y se puede medir. Esta técnica funciona bien para analizar sangre completa porque no tiene que lavarse todo el anticuerpo no unido de los pocillos antes de añadir el antígeno marcado.

Para cuantificar moléculas de haptenos o antígenos víricos se utiliza el ELISA competitivo (fig. 38-9). En esta técnica, previamente al análisis, el pocillo está recubierto con un anticuerpo específico. En una única reacción, se depositan en el pocillo la muestra a analizar y el antígeno marcado con una enzima, compitiendo así los antígenos por los sitios de unión de los anticuerpos, por lo que la cantidad de antígeno marcado unido al pocillo es inversamente proporcional a la concentración de antígeno en la muestra problema. Esta técnica es más rápida que otras pruebas ELISA, y puede ser muy sensible si se permite que el antígeno de la muestra reaccione con el anticuerpo antes de añadir el antígeno marcado.

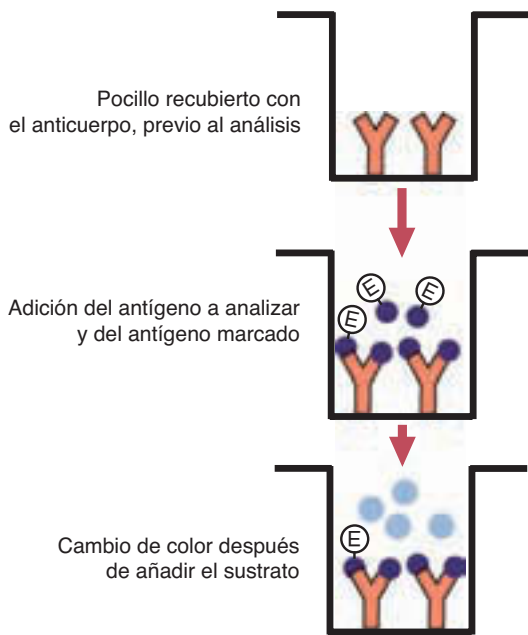


FIGURA 38-9 ■ ELISA competitivo. El antígeno marcado y el no marcado compiten por la unión al anticuerpo. La adición del sustrato de la enzima origina un cambio de color inversamente proporcional a la cantidad de antígeno problema unido.

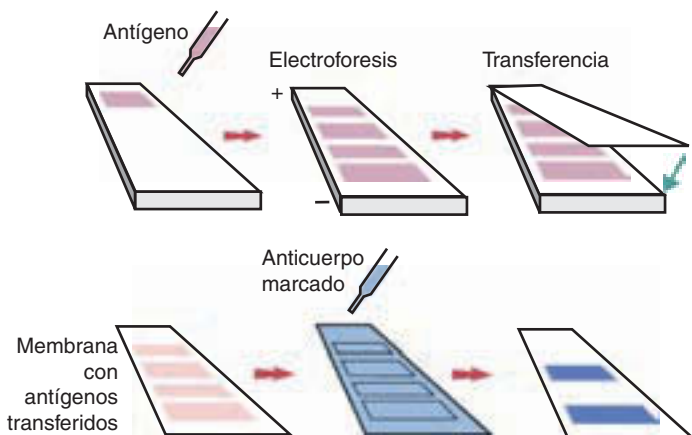


FIGURA 38-10 ■ Prueba de Western blot. El suero se separa por electroforesis y se transfiere a una membrana de nitrocelulosa; las bandas de antígeno se revelan mediante un anticuerpo específico y una antiglobulina marcada con una enzima o un radioisótopo. La etapa de transferencia puede ser pasiva, o se puede aplicar una corriente eléctrica para acelerar el proceso.

Western blot

Para identificar antígenos proteicos en una mezcla compleja se puede utilizar una técnica denominada Western blot. Es una prueba de unión primaria en tres etapas (fig. 38-10). La primera etapa consiste en la electroforesis de la mezcla de proteínas en un gel, de tal forma que cada componente se separa del resto en una banda única. La segunda etapa implica el *blotting* o transferencia de estas bandas de proteínas a una membrana de nitrocelulosa de inmovilización. Esto se logra colocando la membrana en la parte superior del gel y colocando ambas

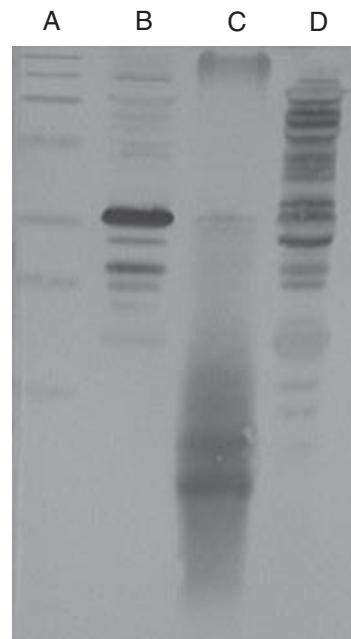


FIGURA 38-11 ■ Respuesta alérgica a proteínas de la soja. En este Western blot, los extractos de soja se sometieron primero a una electroforesis y a una transferencia. La membrana con las proteínas transferidas se incubó con el suero de un perro que era muy alérgico a las proteínas de soja. La presencia de inmunoglobulina E (IgE) se detectó por una anti-IgE canina marcada. Cada banda representa un antígeno de soja reconocido por la IgE del perro. **A**, Marcadores de peso molecular preñados. **B**, Fracción de globulinas de la soja entera. **C**, Globulina de soja hidrolizada. **D**, Fracción sérica de la soja entera. (Por cortesía del Dr. Robert Kennis.)

entre esponjas saturadas con tampón. Este «sándwich» de membrana-gel se apoya entre dos hojas de plástico rígido y se humedece con un tampón amortiguador. Entonces se hace pasar una corriente eléctrica entre las esponjas, y las bandas de proteínas se transfieren desde el gel a la membrana sin pérdida de resolución.

En la tercera etapa se usa un análisis inmunoenzimático o un radioinmunoanálisis para visualizar los antígenos transferidos. Cuando se utiliza un enzimoimmunoanálisis, primero se incuba la membrana con el antisuero específico. Después del lavado, se añade la solución de antiglobulina marcada con una enzima. Tras eliminar por el lavado la antiglobulina no unida, se añade el sustrato, desarrollándose color en las bandas donde el anticuerpo se ha unido al antígeno. Cuando se emplea una antiglobulina marcada con un isótopo radiactivo, debe hacerse una autorradiografía y la banda marcada se identifica por el oscurecimiento de la emulsión fotográfica. El Western blot se usa para identificar antígenos importantes en microorganismos complejos o en parásitos (fig. 38-11). Una variante del Western blot es el dot blot. En esta técnica se hace pasar la solución antigénica a través de una membrana de nitrocelulosa, de forma que cualquier proteína se una a la misma. La presencia del antígeno se determina mediante la adición de un antisuero específico y una antiglobulina marcada con una enzima, en este orden. Después de la incubación con el sustrato de la enzima, la

presencia de un punto (*dot*) coloreado indica una reacción positiva (cuando se usan lavados nasales como fuente de antígeno, por ejemplo, para detectar virus respiratorios, se denomina *snot blot*).

Es posible poner «puntos» de muchos anticuerpos monoclonales diferentes en una sola membrana de nitrocelulosa, que después se incuban con una mezcla compleja de antígenos marcados, como es un extracto proteico celular. Después de lavar y desarrollar el color, se pueden visualizar las concentraciones relativas de muchos antígenos diferentes. Esto se conoce como «microarray» de anticuerpos.

Las pruebas de ELISA pueden emplearse para analizar fluidos distintos de la sangre. Por ejemplo, se pueden analizar la saliva o las lágrimas en busca del virus de la leucemia felina. En la mayoría de los casos, son simples versiones modificadas de las pruebas de ELISA séricas. Sin embargo, en una de ellas se utiliza un hisopo de plástico duro con un anticuerpo frente al virus de la leucemia felina unido en su punta, que se frota por toda la cavidad bucal del gato (los anticuerpos del hisopo están protegidos por un recubrimiento de azúcar que se elimina mojóndolo antes de la prueba). El anticuerpo del hisopo se unirá al antígeno vírico en la saliva. Después, el hisopo se introduce en un tubo que contiene anticuerpos monoclonales marcados con una enzima, específicos frente a los antígenos del virus de la leucemia felina. Después de lavar, el hisopo se coloca en una solución del sustrato de la enzima y se toma nota del cambio de color. Esta técnica es mucho menos sensible que el análisis directo de la sangre, pero es muy práctica.

Inmunohistoquímica

Se pueden utilizar inmunoglobulinas o antiglobulinas conjugadas con enzimas para localizar antígenos específicos en cortes de tejidos. De estas enzimas, la más empleada es la peroxidasa de rábano picante. Las técnicas se realizan de forma similar a los análisis de inmunofluorescencia. Así, en la prueba de la inmunoperoxidasa directa, el corte del tejido se trata con el anticuerpo marcado con una enzima, y después de lavar, se incuba con una solución del sustrato apropiado de la enzima. El anticuerpo unido se detecta por el desarrollo de un depósito de color marrón en el sitio de unión del anticuerpo (fig. 38-12). En la prueba indirecta, el anticuerpo unido se detecta mediante una antiglobulina marcada. Esta técnica tiene una importante ventaja sobre las de inmunofluorescencia, ya que los tejidos pueden examinarse con un microscopio óptico convencional y pueden teñirse de modo que las relaciones estructurales son fáciles de ver.

DISPOSITIVOS DE INMUNOANÁLISIS DESECHABLES

En los últimos años se han desarrollado inmunoanálisis sencillos que pueden emplearse en la clínica y que dan información útil en un tiempo muy breve. Estos análisis

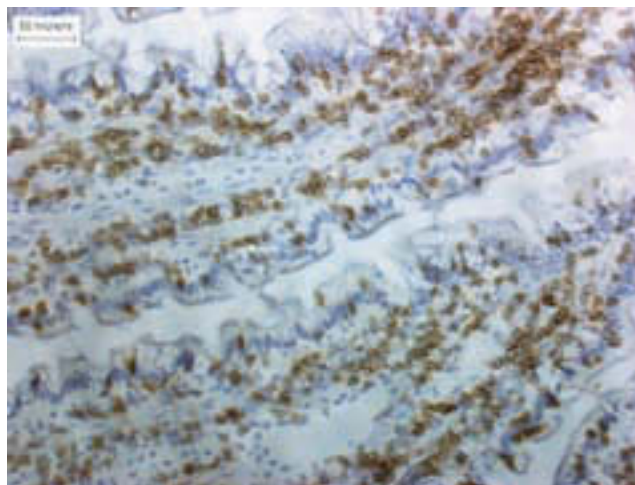


FIGURA 38-12 ■ Técnica de inmunoperoxidasa que muestra la presencia de linfocitos T α/β en la lámina propia y en el epitelio del duodeno de un perro. Las células, que se unen al anticuerpo monoclonal, se incuban con la antiglobulina específica marcada con peroxidasa. La presencia de la peroxidasa se muestra como un depósito de color marrón. (Tomada de German AJ, Hall EJ, Moore PF, y cols.: *J Comp Pathol* 121: 249-263, 1999.)

simplemente proporcionan todos los reactivos necesarios en exceso, y la muestra a analizar se convierte en el factor limitante. La mayoría de los dispositivos desechables emplean esta forma de análisis porque el exceso de reactivos hace innecesaria la medición exacta de la muestra. Ejemplos de este tipo son las pruebas de la inmunofiltración y la inmunocromatografía.

Inmunofiltración

Los dispositivos de filtro de membrana o de flujo utilizan un anticuerpo de captura inmovilizado en un filtro de membrana (fig. 38-13). En un método simple se usa una membrana recubierta con un anticuerpo (anticuerpo de captura), que se fija en una base conectada a un lecho absorbente. La muestra problema, como sangre que contiene un antígeno, fluye a través de la membrana recubierta por el anticuerpo, seguido a intervalos específicos por volúmenes determinados del anticuerpo conjugado marcado, la solución de lavado, y el sustrato de la enzima. Un resultado positivo, donde se ha unido el antígeno, se puede visualizar como un punto coloreado o aparecer como un símbolo «más» (+). En esta prueba, el área de la señal negativa está formada por material que se une al conjugado enzimático (o por la enzima fijada a la matriz); la otra franja donde aparece el símbolo (+), está formada por el anticuerpo de captura unido a la matriz. En una modificación, que permite el uso de sangre entera, se incluye un sistema de dilución para solubilizar la sangre o un prefiltro para eliminar las células. Debido a la gran área de superficie en el interior de la membrana, los tiempos de análisis son relativamente breves. Este tipo de prueba se emplea rutinariamente para el diagnóstico de la leucemia felina, la infección por el virus de la inmunodeficiencia felina, y las infecciones por dirofilarias.

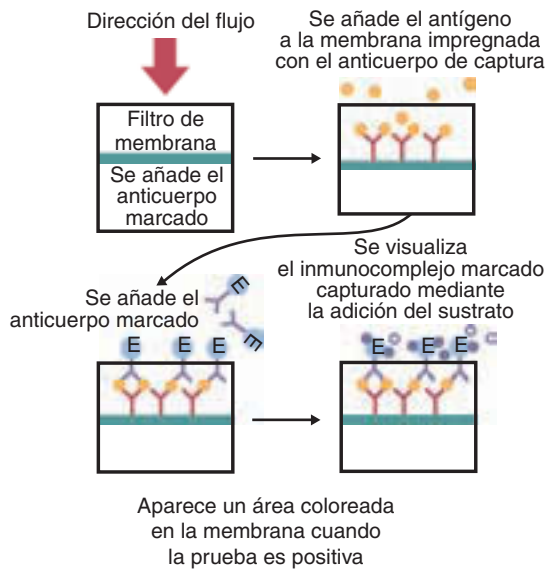


FIGURA 38-13 ■ Técnica de inmunofiltración. El anticuerpo de captura se inmoviliza en una membrana, y las muestras de reactivos fluyen a través de esta de forma secuencial. El producto final marcado se observa como una franja o un punto de color. En la práctica, este método se usa en forma de un kit en un soporte plástico. (Por cortesía de Idexx, Inc.)

Inmuncromatografía

Para hacer los análisis aún más rápidos y fáciles de leer, están empleándose cada vez más las pruebas de inmuncromatografía. En su forma más sencilla, se basan en permitir que una solución antigénica (como la sangre infectada) fluya a través de una banda porosa. Mientras fluye la solución, primero pasa a través de una zona donde se encuentra con el anticuerpo marcado desecado, al que solubiliza y con el que forma inmunocomplejos. Este anticuerpo puede estar marcado con oro coloidal (color rosa) o selenio coloidal (color azul). El líquido después fluye a través de la zona de detección que contiene el anticuerpo frente al antígeno, inmovilizado en la tira porosa, que captura a los inmunocomplejos. En un resultado positivo, se desarrolla una línea rosa o azul en la zona de detección (fig. 38-14). Esta técnica sencilla permite el análisis de múltiples muestras en un procedimiento simple de un solo paso. También se puede desarrollar una banda de control positivo, y el uso de un prefiltro eficaz hace posible utilizar sangre entera. Esta técnica se emplea para la detección de dirofilarias o antígenos de la leucemia felina.

Los sistemas de inmuncromatografía se presentan en varios formatos diferentes. Por ejemplo, la muestra que contiene el antígeno de interés puede aplicarse a

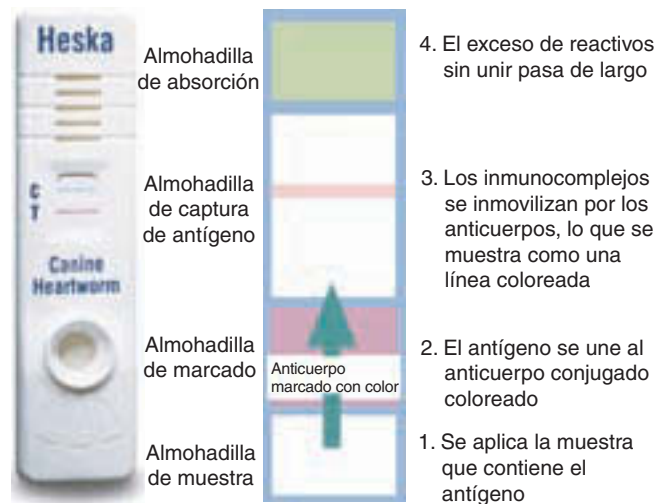


FIGURA 38-14 ■ Inmuncromatografía. Una muestra que contiene el antígeno fluye a través de una tira porosa; las reacciones positivas se muestran por la aparición de una banda coloreada. (Por cortesía de Heska, Inc.)

una membrana porosa en un extremo de la tira. Entonces, por capilaridad la solución pasa a través de una almohadilla con el conjugado, una zona de detección de fase sólida, y una almohadilla de detección. Se puede añadir un tampón para acelerar el flujo de la solución antigénica. En otra presentación de esta técnica, la solución de antígeno se aplica por goteo en una almohadilla que contiene el anticuerpo, después el tampón de lavado arrastra los inmunocomplejos a través de la almohadilla hasta un área que contiene la antiglobulina marcada, donde se capturan los inmunocomplejos. Se puede aplicar un tampón en el otro extremo de la almohadilla, que lleva los inmunocomplejos marcados de regreso a la zona de detección, donde forman una línea coloreada.

SISTEMAS MARCADORES DE ANTICUERPOS

Aunque habitualmente se emplean los radioisótopos y las enzimas como marcadores para las pruebas de unión primaria, ambos tienen desventajas. Por ejemplo, los isótopos radiactivos tienen una vida media corta, son potencialmente peligrosos, y requieren dispositivos de detección caros. Las enzimas, aunque son estables y relativamente baratas, son moléculas grandes que pueden inhibir la actividad del anticuerpo o perder su actividad enzimática en el proceso de unión con las antiglobulinas. Una alternativa es el empleo de la biotina, una pequeña molécula, y de su proteína de unión específica, la avidina. La biotina puede unirse a proteínas sin afectar su actividad biológica, y la avidina se une con fuerza y específicamente a la biotina y puede conjugarse con enzimas.

Las enzimas más utilizadas en las pruebas ELISA incluyen la fosfatasa alcalina, la peroxidasa de rábano picante y la β -galactosidasa. Los análisis enzimáticos que implican la producción de productos luminiscentes, como la

luciferasa, pueden ser mucho más sensibles que las pruebas enzimáticas convencionales, pero requieren instrumentos sofisticados para medir la luminiscencia producida. En las pruebas con tiras reactivas se han utilizado anticuerpos unidos a colorantes. Los reactivos ligados a la ferritina o a oro coloidal suelen usarse para identificar la localización de antígenos en células mediante microscopía electrónica, ya que estos marcadores son electrodensos. Como se ha descrito previamente, el oro y el selenio coloidales tienen color y se pueden usar como marcadores en las pruebas de inmunocromatografía sencillas.

EL CITÓMETRO DE FLUJO

Debido a la importancia de identificar los fenotipos de las células inmunes, se han dedicado considerables esfuerzos a desarrollar métodos rápidos de identificación de los antígenos de superficie celular. Actualmente, los inmunofenotipos pueden analizarse automáticamente con gran detalle y con una alta eficacia usando un citómetro de flujo (fig. 38-15). En este instrumento, se bombea una suspensión de células por un tubo muy estrecho, de tal forma que las células pasan en una fila en línea (de una en una). Se dirige directamente un haz de láser al flujo de células y se observa el efecto de cada célula en el haz de luz. De esta forma, la dispersión frontal del haz de luz se puede usar para medir el tamaño de la célula; la dispersión lateral proporciona una medida de la rugosidad de la superficie celular y de su complejidad interna. Mediante la combinación de estos dos parámetros se pueden identificar todos los leucocitos en una muestra de sangre.

Sin embargo, se puede emplear el citómetro de flujo para evaluar algo más que esto. Si una suspensión celular se mezcla con un anticuerpo monoclonal unido a un fluorocromo, el anticuerpo marcado se unirá solo a las células que tienen el antígeno específico en su superficie. Esta

subpoblación celular se puede caracterizar y contar (figs. 38-16 y 38-17). Se pueden analizar simultáneamente la expresión de múltiples antígenos de superficie celular utilizando anticuerpos marcados con diferentes fluorocromos. También es posible usar el citómetro de flujo para seguir cambios secuenciales en el inmunofenotipo de poblaciones celulares mixtas (fig. 38-18).

PRUEBAS DE UNIÓN SECUNDARIA

Las reacciones entre antígenos y anticuerpos normalmente se siguen de una reacción secundaria. Así, si los anticuerpos se combinan con antígenos solubles en solución, los inmunocomplejos resultantes pueden precipitar. Los anticuerpos unidos a antígenos particulados (por ejemplo, una bacteria o un eritrocito) pueden hacer que formen grumos o se aglutinen. Si un anticuerpo puede activar la vía clásica del complemento, y el antígeno está sobre una superficie celular, puede provocar la lisis de la célula. Estas reacciones pueden emplearse en muchos análisis serológicos diferentes.

PRUEBAS DE PRECIPITACIÓN

Si la solución de un antígeno soluble se mezcla con un antisuero potente, la mezcla se vuelve turbia en unos pocos minutos y después flocula. A la hora, se deposita un precipitado en el fondo del tubo formado por los complejos antígeno-anticuerpo. Si se mezclan cantidades crecientes de un antígeno soluble con una cantidad constante de anticuerpo, la cantidad de precipitado que se produce indica las proporciones relativas de los reactivos. A bajas concentraciones de antígeno no se forma ningún precipitado evidente, y según aumenta la cantidad de antígeno, se forman cantidades mayores de precipitado hasta que la cantidad es máxima. Sin embargo, con la adición de aún más antígeno, la cantidad de preci-

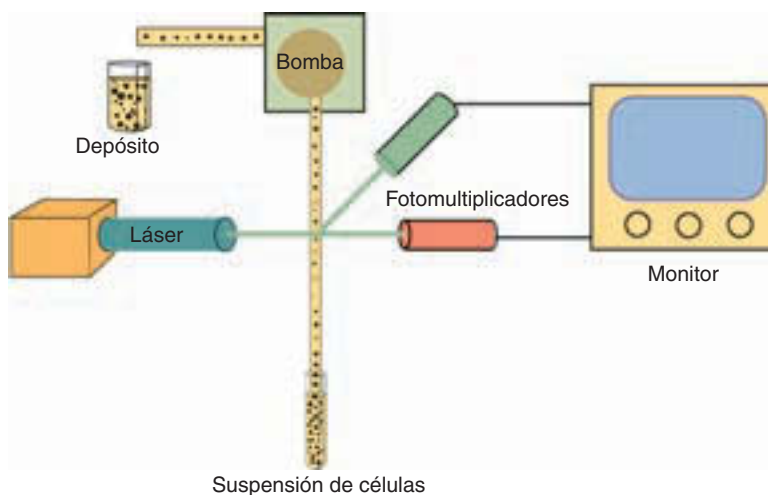


FIGURA 38-15 ■ Esquema simplificado del mecanismo de acción del citómetro de flujo.

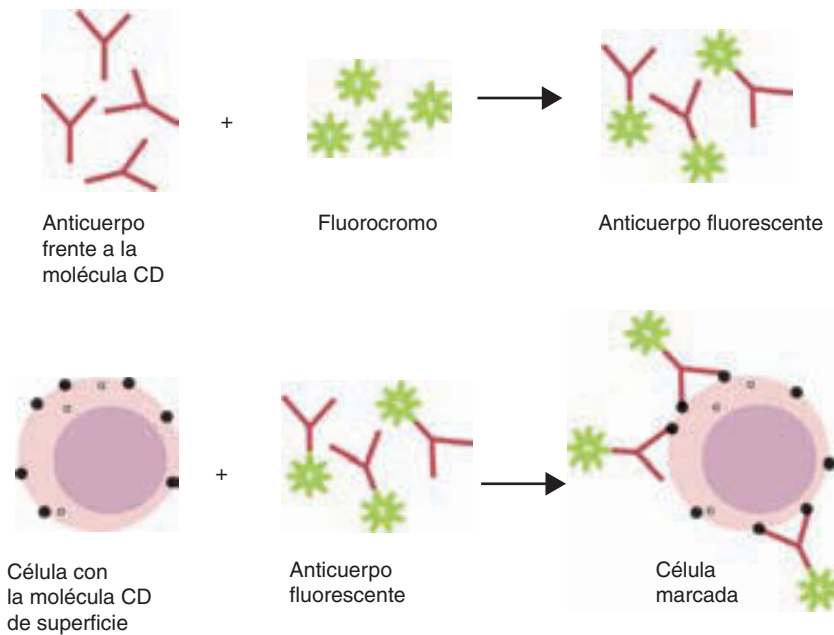


FIGURA 38-16 Esquema de cómo puede utilizarse una inmunoglobulina unida a un fluorocromo para identificar una molécula de un grupo de diferenciación (*cluster of differentiation*, CD) en la superficie de una célula, en un citómetro de flujo.

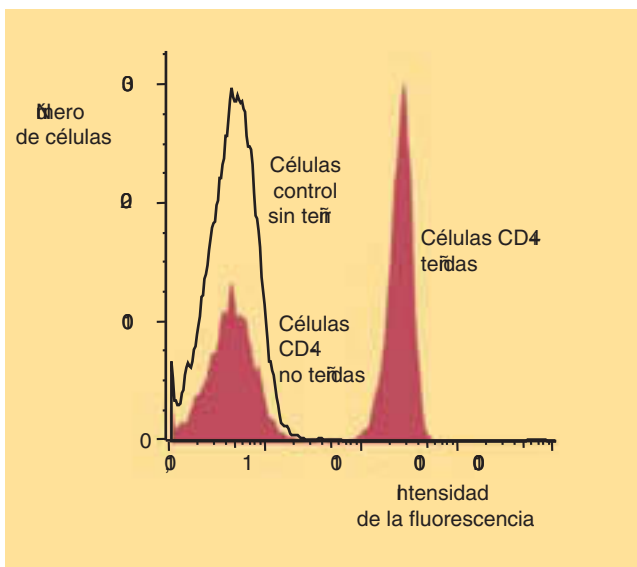


FIGURA 38-17 Una típica lectura de un citómetro de flujo del marcaje de una población celular con anti-CD4 equino. La intensidad del marcaje fluorescente aumenta de izquierda a derecha. Así, el control de células sin marcar forma el pico sin sombreado de la izquierda. Cuando se examina una mezcla de células CD4⁺ y CD4⁻, se forman dos picos diferentes (*el área sombreada*). El pico izquierdo está constituido por las células no marcadas (CD4⁻) y el derecho, por las células marcadas (CD4⁺). El área debajo de cada pico es la medida del tamaño de cada subpoblación celular. (Por cortesía del Dr. R.R. Smith III.)

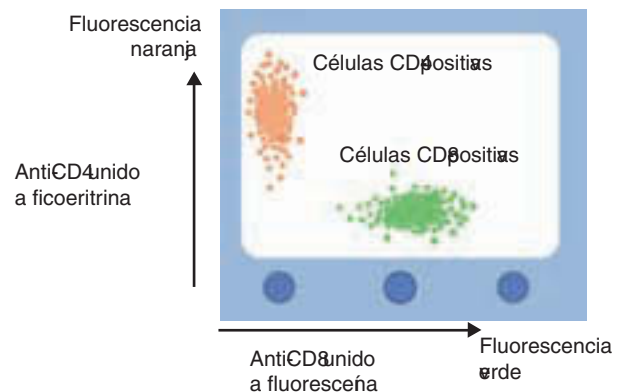


FIGURA 38-18 Histograma que se ve en una pantalla de un citómetro de flujo cuando se analizan poblaciones de linfocitos mediante dos anticuerpos conjugados a fluorocromos diferentes. Es habitual identificar una población por un fluorocromo verde y la segunda población por uno rojo o naranja.

pitado disminuye gradualmente, hasta que no se observa ninguno en los tubos que contienen un gran exceso de antígeno (fig. 38-19). Los anticuerpos IgG3 equinos se comportan de una forma algo diferente, produciendo una floculación característica en un intervalo muy estrecho de concentraciones de antígeno (fig. 38-20).

En la primera etapa de estas reacciones, solo una pequeña cantidad de antígeno forma inmunocomplejos con el anticuerpo y se deposita poco precipitado. En los tubos donde ocurre la mayor precipitación, tanto antígenos como anticuerpos están completamente unidos formando inmunocomplejos, y no se puede detectar ninguno de ellos en el sobrenadante. Esto se denomina la «zona de equivalencia», y el cociente entre anticuerpo y antígeno es óptima. Cuando el antígeno se añade en exceso se produce poco precipitado, aunque hay presentes inmunocomplejos solubles y se puede detectar antígeno libre en el sobrenadante.

Este resultado se debe al hecho de que los anticuerpos son generalmente bivalentes, y por tanto, pueden unir en forma cruzada solo dos epitopos a la vez, en tan-

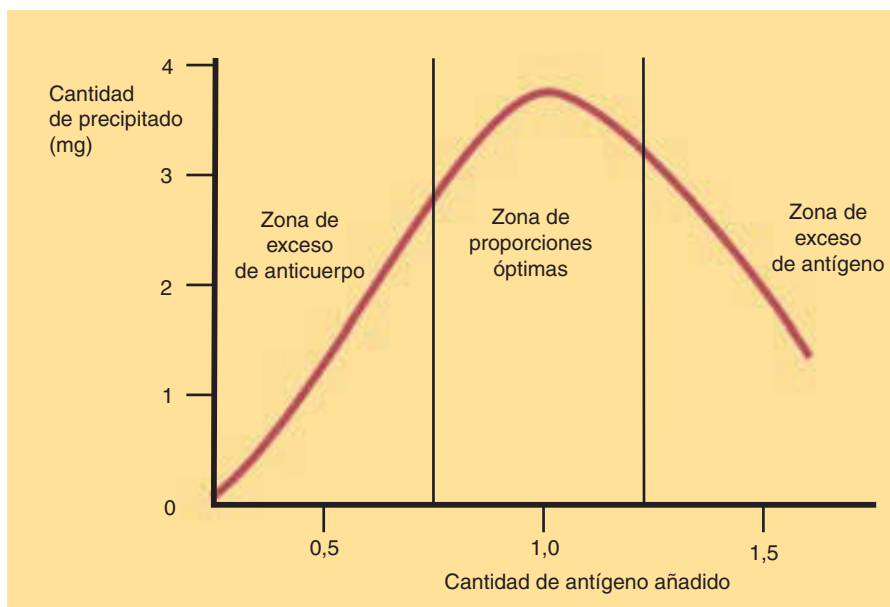
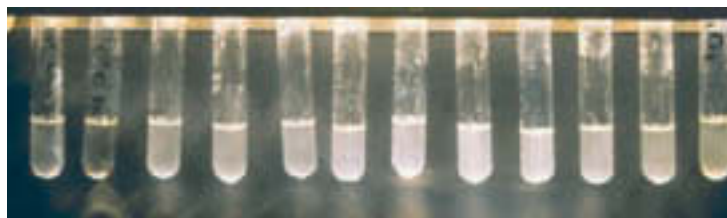


FIGURA 38-19 ■ Efecto de mezclar cantidades crecientes de antígeno (suero bovino) con una cantidad constante de anticuerpo (antisuero de conejo). El tubo con la mayor cantidad de precipitado es en el que el cociente entre antígeno y anticuerpo es óptimo. Una curva de precipitación de esta prueba muestra este efecto de forma gráfica.

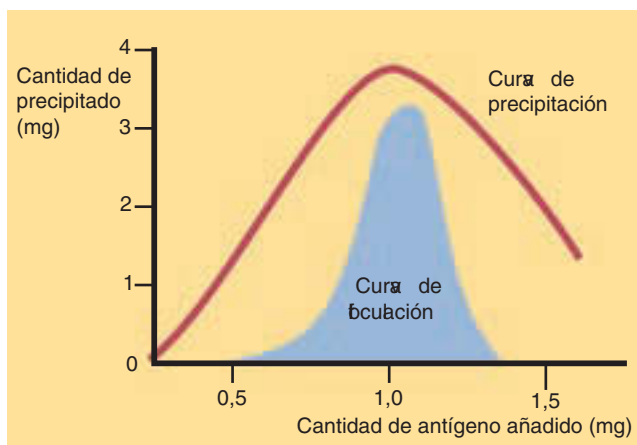


FIGURA 38-20 ■ Curva de precipitación cuantitativa del tipo que se obtiene cuando se usa el suero de caballo como fuente de anticuerpo. La floculación se produce solo en un intervalo estrecho de las mezclas de antígeno-anticuerpo.

to que los antígenos complejos en general son multivalentes y poseen muchos epitopos (fig. 38-21). Cuando hay un exceso de anticuerpo, cada molécula de antígeno queda cubierta con moléculas de anticuerpo, evitando la reacción cruzada y por tanto, la precipitación. Cuando

los reactivos están en proporciones óptimas, el cociente entre antígeno y anticuerpo es tal que los enlaces cruzados son numerosos, formándose una «malla», que a medida que se extiende se vuelve insoluble y finalmente precipita. En las mezclas con un exceso de antígeno, cada molécula de anticuerpo se une a dos moléculas de antígeno. La formación de más enlaces cruzados es imposible, y como estos complejos son pequeños y solubles, no se produce la precipitación. Los fagocitos mononucleares son los más eficaces en unir y eliminar los inmunocomplejos formados en proporciones óptimas y en presencia de un exceso de anticuerpos. Sin embargo, los pequeños inmunocomplejos formados cuando hay exceso de antígeno se eliminan con dificultad por las células fagocíticas, y se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos y en el glomérulo, donde causan una lesión clasificada como de hipersensibilidad de tipo III (v. cap. 27).

Inmunodifusión

Un método simple de demostrar la precipitación de un antígeno por un anticuerpo es la inmunodifusión o difusión en gel. En una capa de agar se perforan pocillos redondos, de unos 5 mm de diámetro, con una separación

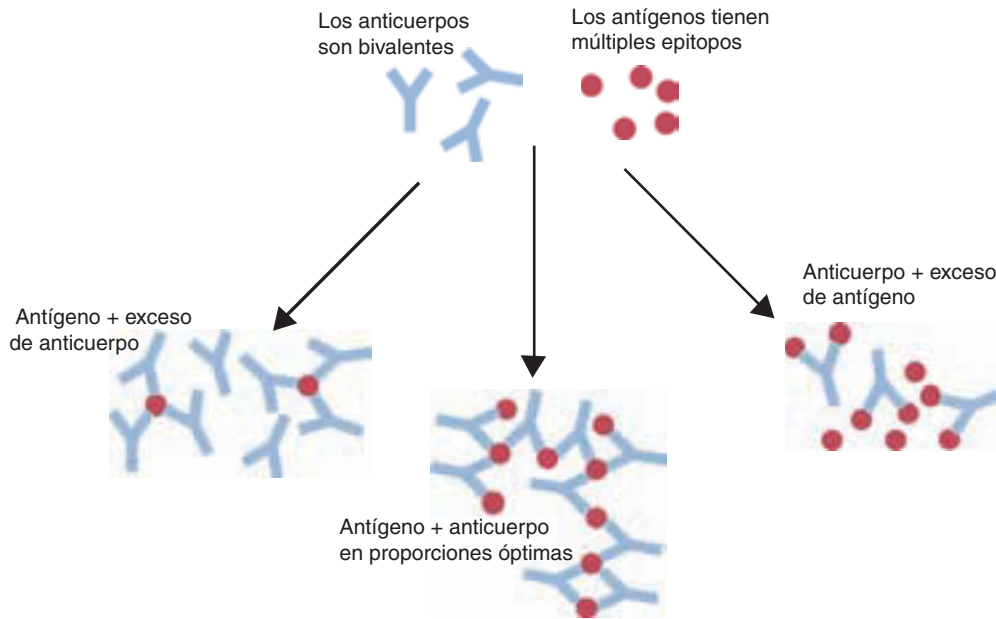


FIGURA 38-21 ■ Mecanismo de la inmunoprecipitación. Si tanto el antígeno como el anticuerpo están en exceso, se producen inmunocomplejos pequeños y solubles. Sin embargo, en proporciones óptimas, se generan grandes inmunocomplejos insolubles.

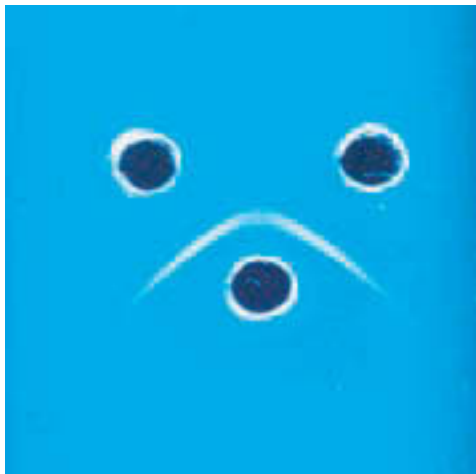


FIGURA 38-22 ■ Precipitación en gel de agar. El antígeno y el anticuerpo difunden desde sus respectivos pocillos y precipitan en una región de donde se alcanzan las proporciones óptimas. En este ejemplo, el antígeno es idéntico en los dos pocillos superiores, por lo que las líneas de precipitación se fusionan y muestran una identidad completa.

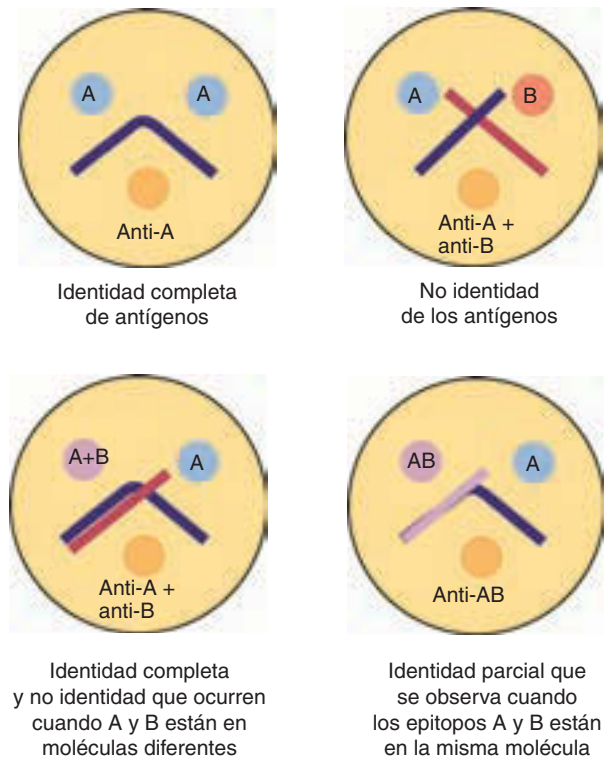


FIGURA 38-23 ■ Técnica de difusión en gel para determinar la relación entre dos antígenos.

aproximada de 1 cm. Un pocillo se llena con un antígeno soluble y el otro con un antisuero; los reactivos difunden en forma radial, de manera que donde los reactivos se encuentran en concentraciones óptimas, aparece una línea blanca opaca de precipitado (fig. 38-22).

Si las soluciones utilizadas contienen varios antígenos y anticuerpos diferentes, es improbable que los componentes alcancen las proporciones óptimas en la misma posición exactamente. En consecuencia, se produce una línea de precipitado diferente para cada grupo antígenos y anticuerpos que interaccionan. Esta prueba puede utilizarse para determinar la relación entre anti-

genos. Si se disponen dos pocillos de antígeno y uno de anticuerpo, como en las figuras 38-22 y 38-23, se forman líneas entre cada pocillo de antígeno y el del anticuerpo (fig. 38-23). Si estas dos líneas se unen, los dos antígenos son probablemente idénticos. Si las líneas se cruzan, los

dos antígenos son completamente diferentes. Si las líneas se unen con la formación de un «ramal», existe una identidad parcial, lo que indica que un antígeno posee epitopos no presentes en el otro. La prueba de Coggins es un método de difusión en gel empleado para detectar anticuerpos frente al virus de la anemia infecciosa equina en el suero de un caballo. En esta prueba, un extracto de bazo de un caballo infectado, o un antígeno de un cultivo celular, reacciona con el suero del caballo problema en el gel de agar, y la aparición de una línea de precipitado constituye una reacción positiva. Una prueba similar se emplea para identificar bóvidos infectados con el virus de la leucosis bovina.

Inmunodifusión radial

Si la solución antigénica difunde en un agar en el que se ha incorporado un antisuero específico, se formará un anillo de precipitado alrededor del pocillo del antígeno. El área de este anillo es proporcional a la cantidad de antígeno en el pocillo. Por tanto, se puede construir una

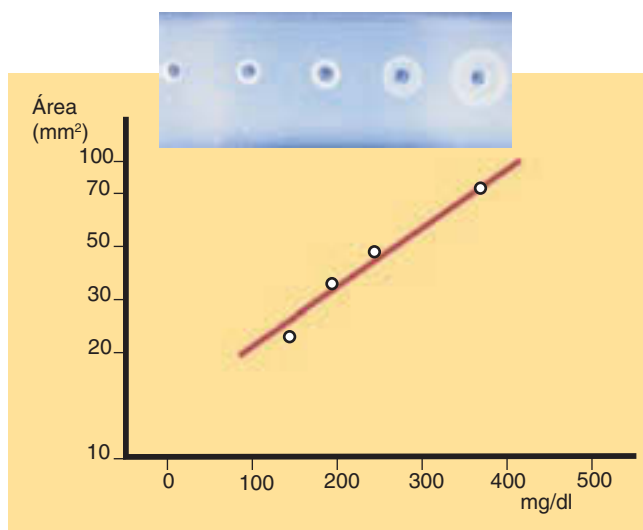


FIGURA 38-24 ■ Inmunodifusión radial. El área de precipitación es proporcional a la concentración de antígeno. En este caso, se incorpora en el agar el antisuero frente a la inmunoglobulina A (IgA) bovina, y se usa para valorar los niveles de IgA en el suero bovino.

curva estándar con las concentraciones conocidas de antígeno (fig. 38-24), y se pueden analizar con exactitud las soluciones desconocidas de antígeno comprando los diámetros de los anillos con la curva estándar.

Inmunolectroforesis y técnicas relacionadas

Aunque las técnicas convencionales de difusión en gel originan una línea de precipitación separada para cada sistema antígeno-anticuerpo de una mezcla, a menudo es difícil separar todos los componentes de una mezcla compleja. Una forma de aumentar la resolución del sistema es separando primero la mezcla antigénica mediante una electroforesis antes de realizar la inmunodifusión. Esta técnica se denomina inmunolectroforesis, y se utiliza para identificar proteínas en los líquidos corporales (fig. 38-25).

La inmunolectroforesis implica la electroforesis de la mezcla antigénica en un gel de agar en una dirección. Después se corta en el agar un surco paralelo a esta línea de las proteínas separadas, al que se añade un antisuero frente al suero entero y se deja que difunda lateralmente. Cuando los anticuerpos que difunden encuentran al antígeno, se forman líneas curvas de precipitado. Se forma un arco de precipitación por cada uno de los constituyentes de la mezcla antigénica. Esta técnica, que puede diferenciar las proteínas de un suero normal en 25 a 40 líneas de precipitación diferentes (fig. 38-26), se utiliza para identificar la ausencia de una proteína normal del suero, como ocurre en los animales con una deficiencia congénita en algunos componentes del complemento. También se emplea para detectar las cantidades excesivas de un componente individual, como por ejemplo, en los animales con mieloma (v. cap. 13, fig. 13-23).

Si en lugar de permitir que el antígeno difunda pasivamente en un agar que contiene un antisuero, como en la técnica de inmunodifusión radial, el antígeno se lleva mediante una electroforesis al interior de este agar con el antisuero, el anillo de precipitación alrededor de cada pocillo adquiere la forma de un cohete. La longitud del cohete es proporcional a la cantidad de antígeno depositado en cada pocillo. Esta técnica se denomina «electroforesis en cohete».

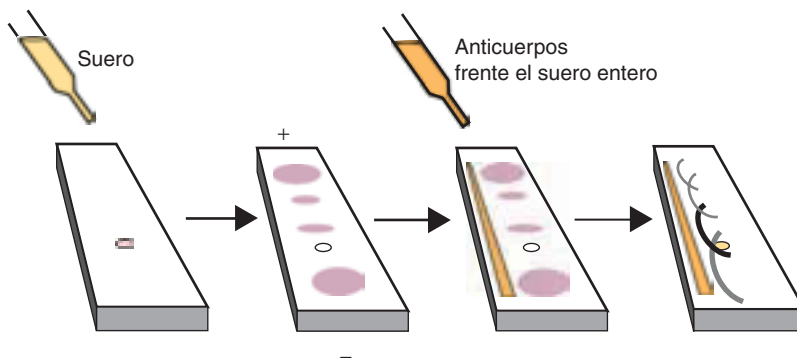


FIGURA 38-25 ■ Técnica de inmunolectroforesis (véanse los detalles en el texto).



FIGURA 38-26 ■ Inmunoelectroforesis de un suero porcino; se muestran las líneas de precipitación producidas por algunas de las principales proteínas séricas (v. también cap. 13, fig. 13-23).

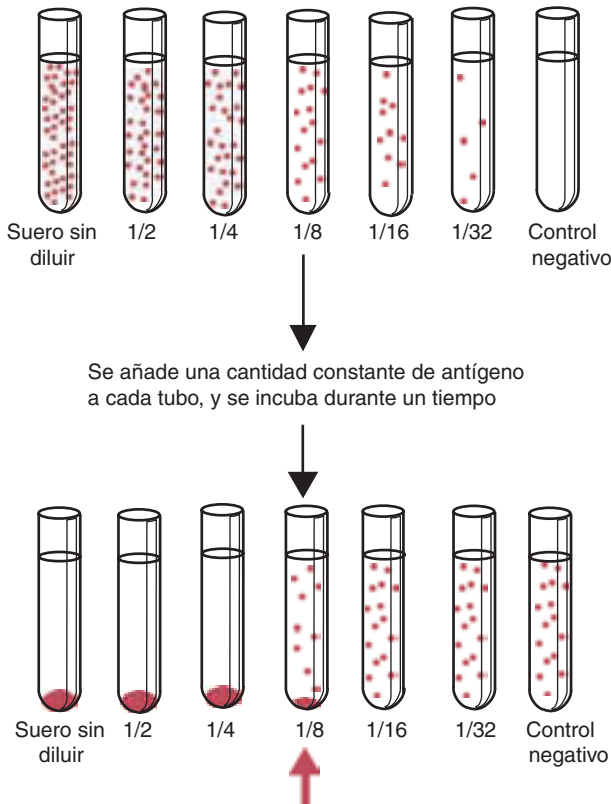


FIGURA 38-27 ■ Principio de la titulación de anticuerpos. Primero, el suero se diluye en una serie de tubos, se añade una cantidad constante de antígeno a cada tubo y se incuban. Al final del período de incubación, se identifica el último tubo en el que aparece la reacción. En este ejemplo, hubo aglutinación en todos los tubos hasta una dilución del suero de 1:8. Se dice que el título de aglutinación del suero es 8.

TITULACIÓN DE ANTICUERPOS

Aunque la detección de anticuerpos o antígenos es suficiente para muchos fines, normalmente es deseable cuantificar la reacción. Una manera de medir los niveles de anticuerpos específicos es mediante la titulación. El suero que se analiza se diluye en una serie de concentraciones decrecientes (fig. 38-27), y cada una de ellas se analiza en busca de actividad. El recíproco de la dilución más alta que da una reacción positiva se denomina título, y proporciona una estimación de la cantidad de anticuerpos de ese suero.

Tabla 38-2 Papel de las clases específicas de inmunoglobulinas en los análisis serológicos

Propiedad	IgG	IgM	IgA	Eq IgG3
Aglutinación	+	+++	+	-
Activación del complemento	+	+++	-	-
Precipitación	+++	+	±	±
Tiempo de aparición (días)	3-7	2-5	3-7	3-7
Tiempo hasta el título máximo (días)	7-21	5-14	7-21	7-21

AGLUTINACIÓN

Como los anticuerpos son bivalentes, pueden establecer enlaces cruzados con antígenos particulados, como una bacteria o eritrocitos extraños, originando su agrupamiento o aglutinación. Los anticuerpos difieren en su capacidad de provocar aglutinación; por ejemplo, los anticuerpos IgM son más eficientes que los anticuerpos IgG (tabla 38-2). Si se añade un exceso de anticuerpos a una suspensión de antígenos particulados, al igual que en la reacción de precipitación, cada partícula puede estar tan recubierta por anticuerpos que se inhibe la aglutinación. Esta falta de reactividad a altas concentraciones de anticuerpos se conoce como «efecto prozona». Otra causa para la formación de la prozona es la presencia de anticuerpos que no causan aglutinación; estos anticuerpos no aglutinantes se denominan anticuerpos incompletos. No se conoce exactamente la razón para su falta de actividad aglutinante; una posibilidad es que los epitopos con los que reaccionen se encuentren muy profundos debajo de la superficie de la partícula, tan profundos que no pueden producirse enlaces cruzados. Otra alternativa es que los anticuerpos sean capaces solo de movimientos restringidos en su región de bisagra, lo que hace que sean monovalentes funcionalmente.

Pruebas de antiglobulina

Cuando es necesario analizar la presencia de anticuerpos no aglutinantes en la superficie de partículas, como bacterias o eritrocitos, se puede emplear una prueba de antiglobulina directa. Las partículas lavadas se mezclan con una antiglobulina; si hay anticuerpos en su superficie, se producirá la aglutinación (fig. 38-28).

Aglutinación pasiva

Ya que la aglutinación es una técnica mucho más sensible que la precipitación, a veces es útil convertir un sistema de precipitación en uno aglutinante (fig. 38-29). Esto puede hacerse por la unión química de un antígeno soluble a partículas inertes, como eritrocitos, bacterias o látex. Los eritrocitos son las mejores partículas para

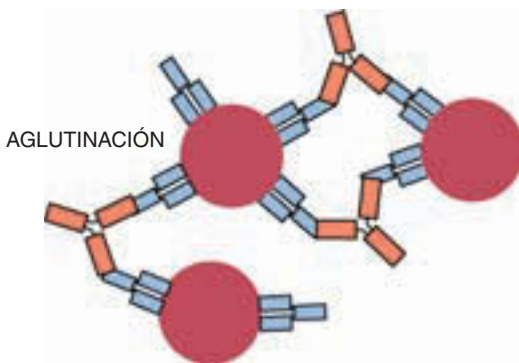
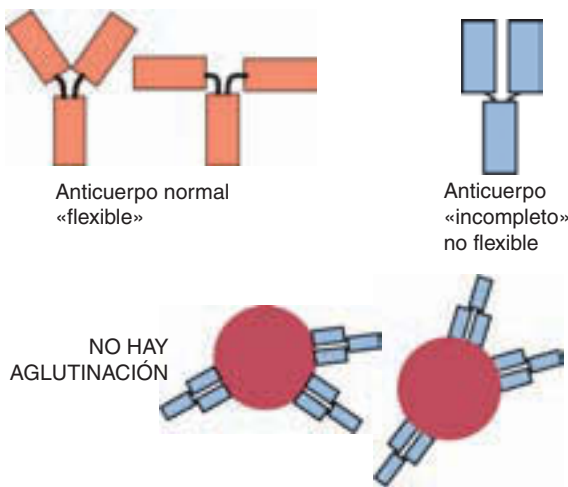


FIGURA 38-28 ■ Prueba de aglutinación directa. Se requiere la presencia de la antiglobulina para aglutinar partículas recubiertas con anticuerpos no aglutinantes.

este fin, y las pruebas que emplean eritrocitos recubiertos se denominan pruebas de hemaglutinación pasiva.

Una variante interesante de las pruebas de hemaglutinación es el uso de anticuerpos monoclonales bifuncionales. Un anticuerpo monoclonal bifuncional se forma rompiendo los enlaces entre las dos cadenas pesadas, de manera que se obtienen dos mitades idénticas. Después se unen dos mitades de inmunoglobulinas diferentes para producir una molécula que puede establecer enlaces cruzados con dos epitopos distintos. Por ejemplo, se puede obtener un anticuerpo bifuncional en el que un sitio de unión a antígeno se dirige frente a eritrocitos caninos y el otro frente a un antígeno de *Dirofilaria immitis* adultas (fig. 38-30). Cuando este reactivo se mezcla con sangre entera de un perro infectado con dirofilarias, se establecen enlaces cruzados entre el antígeno del parásito y de los eritrocitos, dando lugar a una hemaglutinación visible a los pocos minutos.

HEMAGLUTINACIÓN VÍRICA Y SU INHIBICIÓN

Algunos virus pueden unir y aglutinar eritrocitos de mamíferos y de aves. Esta hemaglutinación inducida por

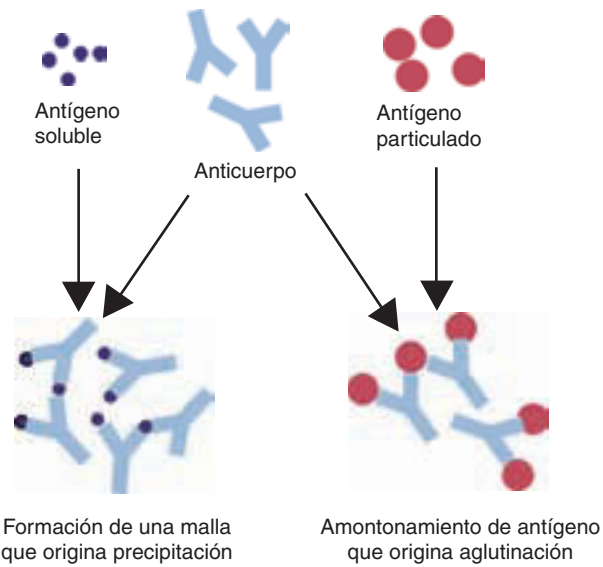


FIGURA 38-29 ■ La relación entre precipitación y aglutinación es, esencialmente, consecuencia del tamaño de la partícula antigénica. Las partículas grandes aglutinan; las partículas pequeñas y las moléculas solubles precipitan.

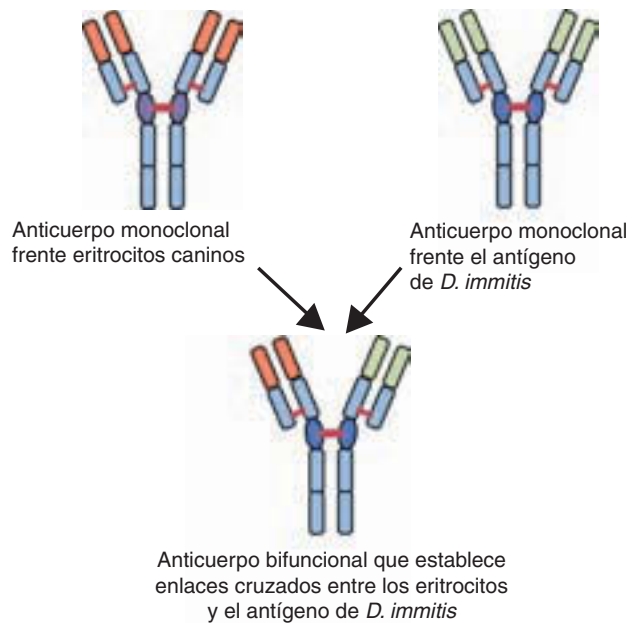


FIGURA 38-30 ■ Uso de anticuerpos bifuncionales para establecer enlaces cruzados con dos epitopos diferentes. En este ejemplo, el anticuerpo establece enlaces cruzados entre los eritrocitos caninos con los antígenos del parásito. Si el anticuerpo se mezcla con sangre de perros infectados, se producirá una hemaglutinación visible.

virus puede ayudar a caracterizar virus desconocidos. La inhibición de la hemaglutinación vírica por anticuerpos hace posible identificar un virus específico o cuantificar los niveles de anticuerpos en el suero. Los microorganismos hemaglutinantes incluyen los ortomixovirus y paramixovirus, alfavirus, flavivirus y bunyavirus, así como algunos adenovirus, reovirus, parvovirus y coronavirus. También se incluyen algunos micoplasmas, como *Mycoplasma gallisepticum*.

FIJACIÓN DEL COMPLEMENTO

La activación de la vía clásica del complemento por un anticuerpo unido a un antígeno da lugar a que se generen complejos de ataque a membrana capaces de lisar las membranas celulares. Si el anticuerpo se une a un eritrocito, estos se lisan y ocurre la hemólisis. En la prueba de fijación del complemento se aprovecha este fenómeno para medir los niveles de anticuerpos séricos.

El complemento es un constituyente normal de todos los sueros frescos, pero el más eficiente en las pruebas hemolíticas es el complemento del suero fresco sin calentar de cobaya. El suero empleado como fuente de complemento en aplicaciones serológicas debe almacenarse congelado en pequeños volúmenes. Una vez descongelado, debe utilizarse inmediatamente. No debe congelarse y descongelarse de forma repetida.

La prueba de fijación del complemento se realiza en dos fases. En la primera, se mezclan los antígenos y los anticuerpos (el complemento del suero a analizar se inactiva por calentamiento a 56 °C) y se incuban en presencia de suero normal de cobaya como fuente de complemento. Después de que la mezcla de antígeno-anticuerpo-complemento reacciona, se determina la cantidad de complemento que permanece libre en la mezcla al añadir un sistema indicador, que consiste en eritrocitos de oveja recubiertos de anticuerpos. La lisis de estos eritrocitos (que se observa al volverse las soluciones rojas transparentes) es un resultado negativo, porque indica que el complemento no se activó y que, por tanto, no había anticuerpos en el suero analizado (fig. 38-31). La ausencia de lisis (que se observa como una suspensión turbia

de eritrocitos), es un resultado positivo que indica que el complemento se consumió (o se fijó) en la primera fase. Normalmente, se titula el suero que se analiza por lo que, si hay anticuerpos en este suero, como está diluido, la reacción en cada tubo cambiará desde ausencia de lisis (positivo) a lisis (negativo). El título es la dilución más alta de suero en el cual no se lisan más del 50% de los eritrocitos.

Pruebas de citotoxicidad

El complemento puede causar daño en la membrana, no solo de los eritrocitos, sino también de las células nucleadas y de los protozoos. De esta forma, se pueden determinar los anticuerpos frente antígenos de superficie celular mediante la reacción de las células diana con los anticuerpos y el complemento, y estimando la muerte celular resultante. Este tipo de prueba se ha empleado para identificar las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad.

PRUEBAS EN SISTEMAS VIVOS

Si un microorganismo o un antígeno tienen actividad biológica, es posible cuantificar los anticuerpos por su capacidad de neutralizar dicha actividad. Las actividades que pueden ser neutralizadas incluyen la hemólisis de eritrocitos, la lisis de células nucleadas y la enfermedad o muerte en los animales. Las reacciones de este tipo son muy variables porque tienden a cambiar gradualmente en un amplio intervalo de dosis de microorganismos o de antígenos. Por esta razón, los resultados obtenidos en una única prueba de neutralización positiva o negativa no tienen mucho significado. Por ejemplo, 0,003 mg de toxina tetánica puede matar algunos ratones en un grupo experimental, pero se requiere una dosis alrededor de cinco veces mayor para que todos los ratones del grupo mueran. Además, la menor dosis de toxina tetánica que causaría la muerte de todos los animales de un grupo (la dosis letal mínima, MLD) también será muy variable. Es igualmente difícil estimar con precisión la dosis más alta de toxina que no logrará matar a todos los animales de la experimentación. El método más exacto para medir los efectos letales de una toxina es estimar la dosis que causará la muerte del 50% de un grupo de animales problema (fig. 38-32). En la práctica, normalmente no es posible llegar a este punto de corte del 50% por experimentación directa; normalmente es necesario calcularlo haciendo una gráfica con los resultados frente la dosis de toxina administrada, y llegando mediante cálculo al punto de corte del 50%.

La dosis requerida para causar la muerte al 50% de un grupo de animales de experimentación se denomina LD₅₀. De forma similar, la dosis de complemento que lisa el 50% de una suspensión de eritrocitos se denomina CH₅₀; la dosis de microorganismos que infecta el 50% de animales es la ID₅₀; la dosis que infecta el 50% de cultivos tisulares es la TCID₅₀; y la dosis de un antisuero o de una

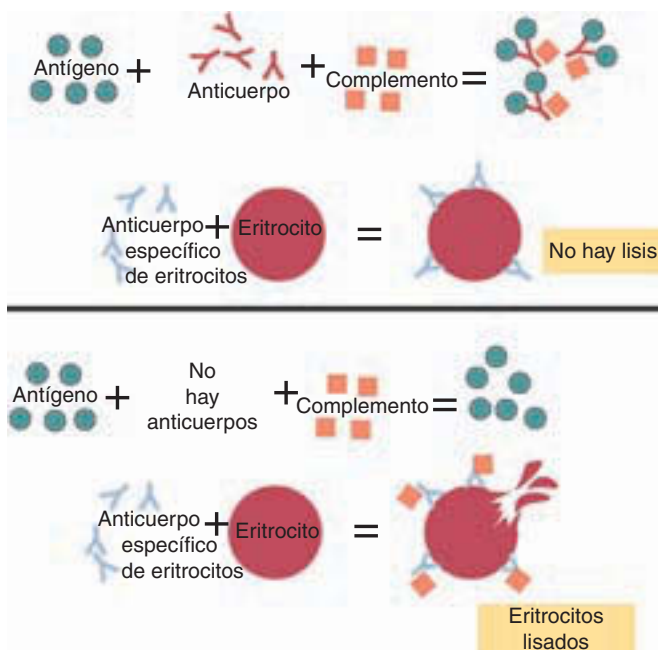


FIGURA 38-31 ■ Principio de la prueba de fijación del complemento. El complemento, si se fija por el antígeno y el anticuerpo, no queda disponible para lisar las células diana en el sistema indicador. En ausencia de anticuerpos, el complemento permanece sin fijar y está disponible para lisar el sistema indicador.

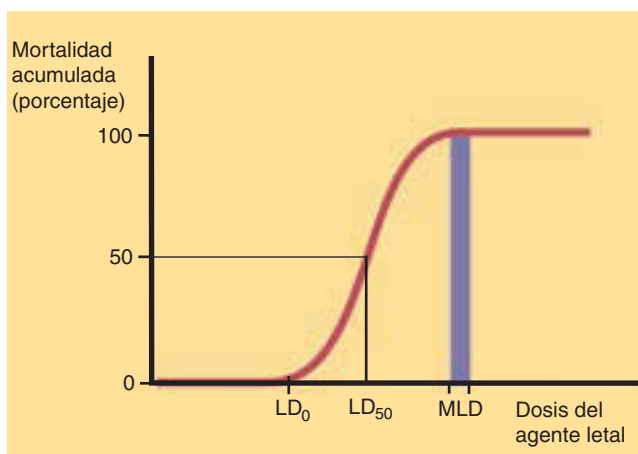


FIGURA 38-32 ■ Curva de mortalidad acumulada que muestra cómo la dosis letal 50 (LD_{50}) proporciona una estimación más exacta de los efectos letales de una toxina que la LD_0 o la dosis letal mínima (MLD).

vacuna que protege al 50% de los animales tras la prueba de provocación (*challenge*) es la PD_{50} .

Pruebas de neutralización

Las pruebas de neutralización estiman la capacidad del anticuerpo para neutralizar la actividad biológica del antígeno cuando se mezcla con él *in vitro*. Estas pruebas pueden emplearse para identificar toxinas bacterianas, como la toxina α de *Clostridium perfringens* o la toxina α estafilocócica.

Se puede impedir que los virus infecten células después de que un anticuerpo específico se haya combinado con ellos y bloqueado sus sitios de unión críticos. Esta reacción es la base de las pruebas de neutralización que se emplean para la identificación de virus desconocidos o para la cuantificación de anticuerpos antivíricos específicos. Son pruebas muy específicas y extremadamente sensibles. Así, el antisuero frente al colifago T4 neutraliza la lisis de *Escherichia coli* inducida por fagos porque los anticuerpos pueden bloquear el receptor en la cola del fago, evitando así, la fijación a la bacteria. Una sola molécula de anticuerpo es suficiente para causar este bloqueo, y por tanto, la prueba de neutralización de fagos puede detectar tan poco como 0,00005 mg de anticuerpo.

Pruebas de protección

Una prueba de protección es una forma de prueba de neutralización que se realiza totalmente *in vivo*. Las propiedades protectoras de un antisuero específico se miden administrándolo en diluciones crecientes a un grupo de animales problema, que después se inoculan con una dosis estándar del microorganismo patógeno o de la toxina. Aunque las pruebas de protección proporcionan una medida directa de la eficacia terapéutica de un antisuero, también están sujetas a una gran variación experimental debida a las diferencias entre animales. Así, los

animales difieren en su susceptibilidad a la infección y en muchos factores más, como la velocidad de absorción del antisuero, el grado de actividad del sistema fagocítico mononuclear, y la vida media de las inmunoglobulinas administradas de forma pasiva. Al igual que en las pruebas de neutralización, para obtener resultados significativos se deben emplear un gran número de animales y la dosis de antígeno de la prueba de provocación (*challenge*) debe estandarizarse con mucho cuidado. En general, se usa una dosis de microorganismos o de toxinas que contenga un valor conocido de LD_{50} o de ID_{50} . De forma similar, el efecto protector de un antisuero se puede expresar en PD_{50} , la dosis que se requiere para proteger al 50% de un grupo de animales.

APLICACIONES DIAGNÓSTICAS DE LAS PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

Es evidente que la presencia de anticuerpos frente a un microorganismo específico en el suero de un animal indica la exposición previa a un epitopo presente en ese microorganismo. Sin embargo, no demuestra que exista la infección o que cualquier enfermedad concurrente realmente está causada por el microorganismo en cuestión. Por ejemplo, el hecho de que el suero de la mayoría de los caballos sanos contenga anticuerpos contra *Salmonella typhimurium* no demuestra que la mayor parte de estos animales esté sufriendo de salmonelosis. Por tanto, la presencia de anticuerpos frente a un microorganismo en una muestra individual de suero rara vez tiene importancia diagnóstica. Solo si al menos dos muestras de suero, tomadas con una diferencia de una a tres semanas, presentan una diferencia de al menos cuatro veces de aumento en el título, puede hacerse un diagnóstico, y esto debería hacerse solo en conjunción con un análisis cuidadoso de los datos clínicos.

Una segunda característica que debe considerarse en la interpretación de las pruebas serológicas es la posibilidad de errores. Los errores técnicos generalmente se evitan por la incorporación de los controles adecuados en el sistema de la prueba. Sin embargo, otros errores son en gran parte inevitables. Estos pueden ser de dos tipos: resultados falsos positivos y falsos negativos. Una prueba en la que una gran proporción de los resultados positivos son falsos, es inespecífica, mientras que una prueba con una alta proporción de resultados falsos negativos es poco sensible. En general, el grado de dichos errores depende de los criterios usados para diferenciar reacciones positivas de las negativas (fig. 38-33). Si se ajustan esos criterios de manera que se reduce el número de falsos positivos, generalmente habrá un incremento en los resultados falsos negativos, y viceversa. De este modo, las pruebas muy sensibles tienden a ser relativamente inespecíficas, y las pruebas muy específicas son generalmente poco sensibles. Para encontrar el criterio correcto para interpretar una prueba, que supone encontrar la sensibilidad y la especificidad óptimas, deben tenerse en cuenta los requerimientos de la

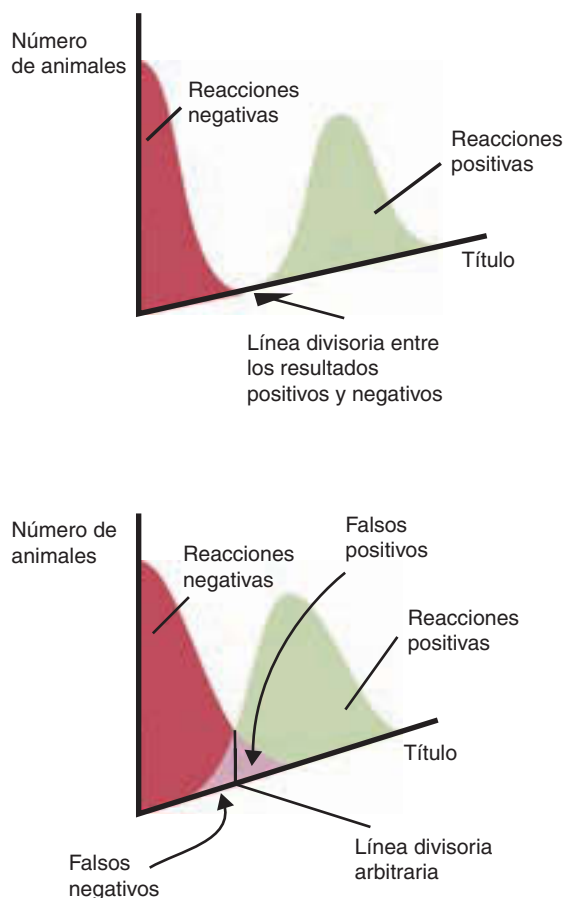


FIGURA 38-33 ■ Diagrama esquemático que representa los errores asociados con las pruebas inmunológicas. En el diagrama superior se muestra una prueba ideal en la cual no hay ambigüedad en la interpretación de los resultados. El diagrama inferior muestra una prueba típica en la cual debe trazarse una línea arbitraria para separar los resultados positivos de los negativos. Al desplazar esta línea divisoria cambian las proporciones relativas de los resultados falsos positivos y falsos negativos.

realización de la prueba y la importancia de los resultados falsos positivos y falsos negativos. De forma ideal, el criterio empleado para la interpretación de la prueba debería ser tan evidente y absoluto, que cada prueba fuera a la vez absolutamente sensible y específica. Por desgracia, tales pruebas y condiciones ideales son raras.

Como se deduce de las exposiciones de este capítulo, las ventajas y desventajas de cada prueba inmunológica varían de acuerdo a las necesidades específicas del investigador, la naturaleza del antígeno que se emplea, y la complejidad, sensibilidad y especificidad de cada método. En general, la selección de una prueba diagnóstica representa una solución intermedia entre su sensibilidad, su especificidad y su complejidad. La última incluye el número de pasos, el tiempo que se tarda, el grado de destreza técnica que se necesita, el coste y el equipamiento necesarios para realizar la prueba. Aunque no se pueden dar directrices precisas, lo más apropiado suele ser el uso de la prueba más sensible y específica que se pueda realizar de forma satisfactoria con la asistencia

técnica y el equipo del que se disponga, y con el menor coste en el tiempo más corto posible.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bolton AE: Antisera for radioimmunoassay, *Irish Vet J* 35:143-153, 1981.
- Boto WMO, Powers KG, Levy DA: Antigens of *Dirofilaria immitis* which are immunogenic in the canine host: detection by immuno-staining of protein blots with the antibodies of occult dogs, *J Immunol* 133:975-980, 1984.
- Bradley GA, Mays MB: Immunoperoxidase staining for the detection of autoantibodies in canine autoimmune skin disease; comparison of immunofluorescence results, *Vet Immunol Immunopathol* 26:105-113, 1990.
- Carter GR, Moojen V: A summary of serologic tests used to detect common infectious diseases of animals, *Vet Med Small Anim Clin* 76:1725-1730, 1981.
- Cripps AW, Husband AJ, Scicchitano R, Sheldrake RF: Quantitation of sheep IgG₁, IgA and IgM and albumin by radioimmunoassay, *Vet Immunol Immunopathol* 8:137-147, 1985.
- Diamond BA, Yelton DE, Scharff MD: Monoclonal antibodies: a new technology for producing serologic reagents, *N Engl J Med* 304:1344-1349, 1981.
- Friedman H, Linna TJ, Prier JE, editors: *Immunoserology in the diagnosis of infectious diseases*, Baltimore, 1979, University Park Press.
- Gerstman BB, Cappucci DT: Evaluating the reliability of diagnostic test results, *J Am Vet Med Assoc* 188:248-251, 1986.
- Golden CA: Overview of the state of the art of immunoassay screening tests, *J Am Vet Med Assoc* 198:827-830, 1991.
- Gwozdz JM, Thompson KG, Murray A, et al: Comparison of three serological tests and an interferon-gamma assay for the diagnosis of paratuberculosis in experimentally infected sheep, *Aust Vet J* 78:779-783, 2000.
- McVicker JK, Rouse GC, Fowler MA, et al: Evaluation of a lateral-flow immunoassay for use in monitoring passive transfer of immunoglobulins in calves, *Am J Vet Res* 63:247-250, 2002.
- Rose NR, Friedman H, editors: *Manual of clinical immunology*, ed 2, Washington, DC, 1980, American Society of Microbiology.
- Schultz RD, Adams LS: Immunologic methods for detection of humoral and cellular immunity, *Vet Clin North Am* 8:721-753, 1978.
- Scott MA, Kaiser L, Davis JM, Schwartz KA: Development of a sensitive immunoradiometric assay for detection of platelet-surface-associated immunoglobulins in thrombocytopenic dogs, *Am J Vet Res* 63:124-129, 2002.
- Smith HE, Jacobs RM, Smith C: Flow cytometric analysis of ovine peripheral blood lymphocytes, *Can J Vet Res* 58:152-155, 1994.
- Sutherland SS: Immunology of bovine brucellosis, *Vet Bull* 50:359-368, 1980.
- Voller A, deSavigny D: Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). In Thompson RA, editor: *Techniques in clinical immunology*, London, 1981, Blackwell Science.
- Wilchek M, Bayer EA: The avidin-biotin complex in immunology, *Immunol Today* 5:39-43, 1984.
- Williams JD, Heck FC, Davis DS, Adams LG: Comparison of results from five serologic methods used for detecting *Brucella abortus* antibody activity in coyote sera, *Vet Immunol Immunopathol* 29:79-87, 1991.
- Worthington RW: Serology as an aid to diagnosis: uses and abuses, *N Z Vet J* 30:93-97, 1982.

LISTA COMENTADA DE MOLÉCULAS CD SELECCIONADAS

Nota. De las 350 moléculas de grupos de diferenciación (*cluster of differentiation*, CD) reconocidas formalmente, hasta la fecha no se conoce la función de muchas de ellas. Además, es posible que otras no tengan una participación importante en el sistema inmune. En esta lista se resumen solo las características fundamentales de las moléculas que se describen en el texto.

- CD1** Familia de moléculas similares a las de clase Id del CMH, que actúan como presentadoras de antígenos para lípidos y glucolípidos. Son heterodímeros de 49/12 kDa que se encuentran en timocitos, macrófagos, células dendríticas y algunos linfocitos B.
- CD2** Llamada también LFA-2, esta molécula de 67 kDa se encuentra en linfocitos T y en algunos B. Se trata de una molécula de adhesión celular cuyos ligandos son CD58 (en no roedores) y CD48 (en roedores). La molécula CD2 se reconoció inicialmente por su capacidad de unir eritrocitos de ovino a linfocitos T, para formar rosetas características.
- CD3** Nombre colectivo de un grupo de proteínas que constituyen las moléculas de transducción de señales del TCR. Son glucoproteínas de 16 a 28 kDa que solo se encuentran en linfocitos T.
- CD4** Receptor específico de moléculas de clase II del CMH. Cumple una función clave en el reconocimiento del antígeno procesado por linfocitos T colaboradores. Es una glucoproteína de 59 kDa que se encuentra en estas células, en timocitos y en monocitos. El CD4 también es un receptor de unión celular para el virus de la inmunodeficiencia humana.
- CD5** Receptor de 67 kDa, cuyo ligando es CD72. Se encuentra en un subgrupo de linfocitos B y en todos los linfocitos T. Si se bloquea, los linfocitos T son incapaces de responder al antígeno. Su expresión en linfocitos B varía entre las especies. Así, se encuentra en todos los linfocitos B de los conejos y en una subpoblación de linfocitos B (células B-1a) en la mayor parte de las especies, incluidos ratones y seres humanos, pero no en los linfocitos B de ratas y perros.
- CD8** Glucoproteína dimérica de 32 kDa que es un receptor específico para las moléculas de clase I del CMH. Se expresa en linfocitos T citotóxicos. Cumple una función primordial en el reconocimiento de antígenos endógenos por estas células.
- CD9** Glucoproteína de 22 a 27 kDa que se expresa en plaquetas, linfocitos B inmaduros, eosinófilos, basófilos y linfocitos T activados.
- CD10** Endopeptidasa neutra de 100 kDa que se expresa en precursores de linfocitos T y B.
- CD11** Llamada también LFA-1, es la cadena α de la integrina, de 180 kDa, que se encuentra en los leucocitos. Se conocen tres formas: 11a, 11b y 11c. Cumplen un cometido clave en la unión de estas células al endotelio vascular.
- CD14** Se trata de una proteína de 55 kDa que se ubica sobre macrófagos y granulocitos. Es el ligando para la proteína de unión a lipopolisacárido y, por tanto, es primordial en la regulación de las actividades biológicas de esta molécula.
- CD15** Carbohidrato complejo, llamado también Lewis-X. Se encuentra en muchas células, sobre todo granulocitos. Su forma sialilada, el sialilo de Lewis^x, es característica de las células NK. Su ligando es la selectina CD62.
- CD16** Llamada también Fc γ RIII, es un receptor de baja afinidad de la IgG y de CD4. Se trata de un dímero de 50 a 65 kDa que se encuentra en células NK, granulocitos y macrófagos.
- CD18** Es la cadena β 1 de la integrina. Consiste en una molécula de 95 kDa que se halla en todos los leucocitos. Se asocia con las diversas formas de CD11. Un defecto en el gen de CD18 es la causa de la deficiencia de adhesión leucocitaria en terneros.
- CD19** Glucoproteína de 95 kDa que se expresa en linfocitos B y sus precursores, pero no en células plasmáticas. Se expresa también en células dendríticas. Su ligando es CD21. La CD19 tiene un cometido clave en la regulación de la respuesta de linfocitos B al antígeno.
- CD21** Receptor de complemento llamado también CR2. Es una glucoproteína de 145 kDa que se localiza en linfocitos B, algunos T y células dendríticas. Entre sus diversos ligandos se incluyen CD23 y C3d. En asociación con CD19 cumple una función primordial en la regulación de las respuestas de linfocitos B.
- CD22** También denominada siglec-2, es un receptor inhibitorio para los linfocitos B.
- CD23** Receptor de IgE llamado también Fc ϵ RII; es una glucoproteína de 45 kDa que se localiza principalmente en

- linfocitos B maduros. En su forma soluble regula la producción de IgE. También puede regular las respuestas de los linfocitos B al unirse con CD21.
- CD25** Es la cadena α del receptor de la IL-2. Esta glucoproteína de 55 kDa se asocia con la cadena β de IL-2R (CD122). Se expresa en linfocitos T activados, linfocitos B y monocitos. La expresión de CD25 es una característica de los linfocitos T reguladores.
- CD28** Ligando de CD80 y CD86, que se expresa sobre linfocitos B activados y otras células presentadoras de antígeno. Es un homodímero de subunidades de 45 kDa que se encuentra en la mayor parte de los linfocitos T. Cumple un cometido primordial en la coestimulación de los linfocitos T.
- CD29** Proteína de 130 kDa, que corresponde a la cadena β_1 de la integrina. Se expresa sobre leucocitos y plaquetas. Junto con su cadena α (una de las formas de CD49), une estas células con las proteínas de la matriz extracelular.
- CD31** Media la adhesión entre las células que expresan CD31 (p. ej., leucocitos a células endoteliales) de forma homofílica (CD31 se une a CD31 en otra célula). Regula la fagocitosis de células muertas y moribundas.
- CD32** Llamada también Fc γ RII, es un receptor de IgG de 40 kDa con afinidad intermedia; sus diversas formas se expresan en macrófagos, granulocitos y linfocitos B.
- CD33** Siglec-3, una molécula expresada por células madre hematopoyéticas inmaduras. Posee propiedades de unión a hidratos de carbono.
- CD34** Llamada también sialomucina, es una glucoproteína de 105 a 120 kDa, que se expresa sobre las células endoteliales, donde actúa como ligando de ciertas integrinas.
- CD35** Glucoproteína de 160 a 250 kDa, expresada en granulocitos, monocitos, linfocitos B, células NK y eritrocitos de los primates. También llamada CR1, es el receptor de los componentes del complemento C3b y C4b. Esta molécula es importante en la opsonización y eliminación de inmunocomplejos del organismo.
- CD36** Receptor de 88 kDa expresado en muchos tipos celulares diferentes. Actúa como receptor de reconocimiento de patrones y se une a muchos ligandos distintos, especialmente lípidos. La CD36 en los linfocitos T γ/δ se une a los ácidos lipoteicoicos bacterianos y contribuye a iniciar las respuestas innatas.
- CD40** Miembro de 50 kDa de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, que se expresa en todas las células presentadoras de antígeno. Su unión con su ligando, CD40L (CD154), en linfocitos T colaboradores activados resulta esencial para una respuesta eficaz de anticuerpos y para la conmutación de clase.
- CD41** Cadena α de la integrina, de 120 kDa, que se expresa sobre plaquetas y macrófagos. Se asocia con su cadena β (CD61) y se une a fibrinógeno.
- CD43** Llamada también sialoforina o leucostatina, esta glucoproteína de 115 kDa se expresa en todos los linfocitos T, así como en granulocitos, macrófagos, células NK, plaquetas y linfocitos B activados. Actúa como una molécula antiadhesiva en los leucocitos.
- CD44** Glucoproteína de 90 kDa que se expresa en grandes cantidades en los linfocitos T y B, monocitos y granulocitos, así como en una amplia variedad de otras células. Es el principal receptor del ácido hialurónico. Por tanto, es el mediador de la unión de estas células a las vénulas endoteliales altas.
- CD45** Familia de glucoproteínas de 190 a 220 kDa que se encuentra en todas las células de origen hematopoyético, excepto los eritrocitos. Se generan diversas isoformas de CD45 por corte y empalme alternado de tres exones. Todas son fosfatasa de fosfotirosina, algunas de las cuales son necesarias para la señalización a través del TCR.
- CD46** Llamada también proteína de cofactor de membrana, es un receptor de C3b y C4b. Una vez que se unen, estos componentes del complemento son destruidos por el factor I. Es una glucoproteína de 50 kDa que se expresa sobre linfocitos T y B, monocitos, granulocitos, células NK, plaquetas, fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales, pero no en eritrocitos.
- CD48** Glucoproteína de 47 kDa unida a GPI, que se expresa en todos los linfocitos sanguíneos. Es un ligando de CD2 y CD247 en los roedores.
- CD49** Familia de cadenas α de la integrina, de 170 kDa, que se asocia con la cadena β de CD29. Se expresan de diversas formas sobre leucocitos, plaquetas y células epiteliales. Llamadas también «antígenos muy tardíos» (*very late antigens*, VLA), sus ligandos son proteínas de la matriz extracelular.
- CD51** Cadena α de la integrina de 125 kDa, que se encuentra sobre las plaquetas y células endoteliales. Su cadena β es CD61 y se une a la vitronectina.
- CD54** Llamada también ICAM-1, esta glucoproteína de 90 kDa es el ligando de las integrinas CD 11a/CD18 y CD11b/CD18. Se expresa sobre una gran variedad de células, principalmente las del endotelio vascular. Se ha publicado que también se une a CD43.
- CD55** Llamada también factor acelerador de la degradación, esta glucoproteína de 60 a 70 kDa impide el ensamblaje de la C3 convertasa y acelera su fragmentación. Por tanto, protege las células normales contra ataques del sistema de complemento. Se encuentra ampliamente distribuida en muchos tipos celulares.
- CD56** Presente en células NK humanas, al parecer desempeña una importante función en la citotoxicidad mediada por células NK. Por el contrario, en perros CD56 se localiza exclusivamente en un subtipo de linfocitos T CD3⁺ (≈ 10 -20%), donde su función es desconocida.
- CD58** Llamada también LFA-3, es una glucoproteína de 65 kDa que se encuentra en la mayor parte de las células, donde funciona como ligando de CD2. El CD58 de las ovejas se expresa en eritrocitos, de modo que estos se pueden unir a linfocitos T para formar las rosetas-E.
- CD59** Pequeña glucoproteína de 18 a 20 kDa, que se expresa en leucocitos, endotelio vascular y células epiteliales. Conocida también como protectina, es el principal inhibidor de la ruta terminal del complemento al unirse con C8 y C9 y bloquear el ensamblaje del complejo de ataque de membrana.
- CD61** Integrina β_3 de 105 kDa que se asocia con CD41 para unirse a proteínas de la matriz extracelular. Se expresa sobre plaquetas y macrófagos.
- CD62** Las selectinas son una familia de S-lectinas que se expresan sobre plaquetas, linfocitos y células endoteliales. Se unen a estructuras de carbohidratos como CD15s (sialilo de Lewis^x) sobre los neutrófilos. La CD62E es una selectina E (115 kDa), la CD62L es una selectina L (75 a 80 kDa) y la CD62P es una selectina P (150 kDa).
- CD64** Denominada también Fc γ RI, este receptor de IgG de alta afinidad es una glucoproteína de 72 kDa que se ex-

- presa en monocitos y en granulocitos estimulados por interferón γ . Cumple una función clave en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- CD66e** Este es otro nombre del antígeno carcinoembrionario. Se trata de una glucoproteína de 180 a 200 kDa que se expresa en grandes cantidades en células intestinales malignas. Por tanto, su detección es diagnóstica de neoplasias malignas en seres humanos.
- CD71** Receptor de transferrina de 95 kDa que se expresa en leucocitos activados. Es necesario para que las células en división importen hierro. También puede funcionar como un receptor específico para IgA.
- CD72** Presente en linfocitos B (pero no en células plasmáticas), es un ligando glucoproteico de 42 kDa para CD5. Puede participar en una vía alternativa de activación de linfocitos B y T.
- CD74** Cadena γ o invariante de 32 kDa que se asocia con moléculas intracelulares de clase II del CMH. Se encuentra en todas las células positivas para el CMH de clase II y se sospecha que impide la unión a péptidos endógenos.
- CD79** La CD79a es otro nombre de la Ig- α , péptido transductor de señales del BCR, y la CD79b es otro nombre de la Ig- β . Ambas son glucoproteínas de 33 a 40 kDa.
- CD80** Llamada también B7-1, es una glucoproteína de 60 kDa que se expresa en un subconjunto de linfocitos B presentadores de antígenos y macrófagos. Es un receptor de muy alta afinidad de CD28 y CD152 (CTLA-4). La interacción de CD80 con sus ligandos es crucial para la comunicación entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno.
- CD81** También llamada TAPA-1, la CD81 es una proteína de superficie ampliamente expresada, que regula las reacciones tanto de linfocitos T como de B. En estos últimos forma un complejo con CD19, CD21 y Leu13 y está implicada en la coestimulación de los linfocitos T.
- CD83** Miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas y marcador de células dendríticas maduras. Su función es desconocida.
- CD85** Familia de receptores similares a las inmunoglobulinas en los leucocitos (LIR) (o transcritos similares a las inmunoglobulinas, ILT) que se expresan en macrófagos, células dendríticas y linfocitos B. Funcionan como receptores para las moléculas de clase I del CMH.
- CD86** Esta glucoproteína de 60 kDa, conocida también como B7-2, está relacionada con CD80. Se expresa sobre macrófagos, linfocitos B activados y células dendríticas. Sus ligandos son CD28 y CD152 (CTLA-4). Al igual que CD80, este receptor es crítico para la interacción entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno.
- CD88** Receptor de C5a que se encuentra en granulocitos, macrófagos y mastocitos. Es una glucoproteína de 42 kDa.
- CD89** El receptor para IgA (Fc α R) es una glucoproteína de 50 a 70 kDa que se expresa en granulocitos, monocitos y algunas subpoblaciones de linfocitos T y B.
- CD90** También conocida como Thy-1, esta glucoproteína de 25 a 35 kDa se expresa en los timocitos y linfocitos T de determinadas especies. También se expresa en algunas células cerebrales.
- CD91** Este receptor para la proteína del choque térmico se expresa en macrófagos y es importante en el procesamiento intracelular de estas moléculas.
- CD93** Receptor para C1q que se localiza en los monocitos y neutrófilos, pero no en los linfocitos. Modula la fagocitosis de las células apoptóticas.
- CD94** Uno de los receptores de células NK. Es una lectina tipo C que se une a moléculas de clase I del CMH en las células diana.
- CD95** Llamada también fas, se trata de un receptor del ligando de fas (CD95L o CD178) y un componente de señalización de una importante vía de apoptosis. Es una glucoproteína de 42 kDa que se encuentra en linfocitos T y células mieloides. Cumple una función clave en la selección negativa de linfocitos T autorreactivos.
- CD102** Llamada también ICAM-2, es una glucoproteína de 60 kDa que se expresa sobre células endoteliales vasculares, linfocitos en reposo y monocitos, pero no en neutrófilos. Es el ligando de la integrina CD11a/CD18.
- CD105** Esta glucoproteína de 95 kDa es el receptor de TGF- β y se expresa en células endoteliales.
- CD106** Llamada también VCAM-1, se trata de una glucoproteína de 100 a 110 kDa que se expresa en células endoteliales. Es el ligando de CD49d/CD29 (VLA-4).
- CD115** El receptor de M-CSF es una glucoproteína de 150 kDa que se expresa en macrófagos y sus precursores.
- CD116** Esta glucoproteína de 43 kDa se encuentra sobre granulocitos, monocitos y eosinófilos. Es la cadena α del receptor de GM-CSF. Tiene una cadena β común con IL-3R e IL-5R.
- CD117** También llamada c-kit, es el receptor del factor de células madre. Se trata de una tirosín quinasa de 145 kDa para la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se encuentra en células precursoras hematopoyéticas.
- CDw118** El receptor del IFN- α e IFN- β .
- CD119** El receptor del IFN- γ es una glucoproteína de 90 kDa que se encuentra en linfocitos B, macrófagos, monocitos, fibroblastos y células endoteliales.
- CD120** Existen dos receptores de TNF (TNFR-I [CD120a] y TNFR-II [CD120b]). Son glucoproteínas de 55 y 75 kDa, respectivamente. Se expresan sobre la mayor parte de las células. El TNFR-I se encuentra en concentración más alta sobre las células epiteliales, mientras que el TNFR-II se expresa más en las células mieloides.
- CD121** Son los dos receptores de la IL-1, llamados IL-1RI (glucoproteína de 80 kDa) e IL-1RII (glucoproteína de 60 a 70 kDa), que se expresan en timocitos, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales (tipo I), así como en los macrófagos y linfocitos B (tipo II).
- CD122** Es la cadena β del IL-2R. Se trata de una glucoproteína de 75 kDa que se expresa en linfocitos T, linfocitos B activados, células NK y monocitos.
- CD123** Cadena α del receptor de la IL-3.
- CD124** Receptor de IL-4; es una glucoproteína de 87 kDa que se expresa en linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales y células madre.
- CD125** Cadena α del receptor de la IL-5.
- CD126** Es la cadena α del receptor de IL-6. Glucoproteína de 80 kDa que se expresa en linfocitos B, células plasmáticas, epiteliales y hepatocitos.
- CD127** Receptor de la IL-7; glucoproteína de 75 kDa que se expresa sobre células madre, linfocitos T y monocitos.
- CDw128** Los receptores de la IL-8 son glucoproteínas de 58 a 67 kDa, que se expresan en leucocitos y queratinocitos. También se denominan CXCR1 y 2.

- CD130** Es la cadena β de los receptores de IL-6 (junto con CD126) e IL-11. Glucoproteína de 130 kDa que se encuentra principalmente en linfocitos B, pero se expresa a niveles más bajos sobre la mayor parte de los leucocitos, células epiteliales, hepatocitos y fibroblastos.
- CD131** Cadena β común de los receptores de IL-3 (junto con CD123), IL-5 (junto con CD125) y GM-CSF (junto con CD123).
- CD132** Cadena γ común de los receptores de IL-2 (junto con CD25 y CD122), IL-4 (junto con CD124), IL-7 (junto con CD127), IL-9 (junto con CD129) e IL-15.
- CD134** Miembro de la familia de receptores del TNF que funciona como receptor de unión a la célula del virus de la inmunodeficiencia felina.
- CD140** Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).
- CD152** También llamada CTLA-4, es el ligando para CD80 y CD86 y un regulador negativo de la activación de los linfocitos T.
- CD154** Miembro de 35 kDa de la familia del TNF. Es el ligando de CD40, también conocido como CD40L. Presente en linfocitos Th activados, tiene una participación clave en la activación de linfocitos T, puesto que forma enlaces cruzados con CD40 sobre células presentadoras de antígeno.
- CD158** Receptores de moléculas de clase I del CMH de la familia KIR en células NK y algunas subpoblaciones de linfocitos T. Desempeñan un papel clave en la activación de las células NK.
- CD166** Molécula de adhesión a leucocitos activados que actúa como receptor de IL-6.
- CD169** Siglec-1 o sialoadhesina, molécula de adhesión similar a las lectinas en los macrófagos.
- CD172a** Proteína de regulación de señales que se expresa en monocitos y una subpoblación de células dendríticas.
- CD178** Miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, considerado como ligando de fas (CD95-L), que es clave en la inducción de muerte celular por apoptosis.
- CD181-CD185** Receptores de quimioquinas CXCR1-CXCR5.
- CD191-CD199** Receptores de las quimioquinas CCR1-CCR9.
- CD206** Proteína de membrana de tipo I que se localiza en los macrófagos maduros y en las células dendríticas inmaduras. Es una lectina de tipo C que reconoce ciertos ligandos de carbohidratos, tales como los ricos en manosa.
- CD209** Proteína DC-SIGN localizada en una subpoblación de células dendríticas.
- CDw210** Receptor para la citoquina IL-10 (IL-10R).
- CD212** Cadena β de IL-12R.
- CD213** Cadena α de IL-13R (y miembro del complejo del receptor de IL-4).
- CD217** Receptor para la citoquina IL-17R.
- CD218a y b** Receptor para las cadenas α y β de la citoquina IL-18R.
- CD220** Receptor de la insulina.
- CD221** Receptor de la citoquina IGF1R.
- CD230** Proteína prión (PrP), proteína grande de membrana que se localiza en las neuronas. Una isoforma anormal de esta proteína (PrPsc) es el agente transmisible que produce las encefalopatías espongiformes.
- CD233** También denominada proteína de banda 3 (v. cap. 31), es una proteína de membrana de los eritrocitos que actúa como intercambiador de iones (cloruro y bicarbonato).
- CD240** Moléculas de grupo sanguíneo de mono Rhesus.
- CD247** Receptor zeta (ζ) del receptor de antígeno de los linfocitos T.
- CD281-CD290** TLR1 a TLR10.
- CD295** Receptor de la leptina.
- CD314** NKG2D, el receptor para MICA y MICB.
- CD327-CD329** Siglecs 6, 7 y 9.
- CD331-CD334** Receptores FGF 1 a 4.

ALGUNAS CITOQUINAS SELECCIONADAS

Factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) Pertenece a una familia de proteínas de señalización constituida por al menos 45 miembros. Es una proteína de 25 kDa formada por un homodímero unido por puentes disulfuro. Tiene tres isoformas que actúan a través del mismo receptor y tienen idénticas propiedades biológicas. Se producen por las plaquetas, macrófagos activados, neutrófilos y linfocitos B y T; actúan sobre la mayoría de tipos celulares, incluyendo los linfocitos T y B, las células dendríticas, los macrófagos, los neutrófilos y los fibroblastos. Los TGF- β regulan la división celular, aumentan el depósito de proteínas de la matriz extracelular y son inmunosupresores.

Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) Proteína de 17 kDa producida por los macrófagos, mastocitos, linfocitos T y B, células endoteliales, adipocitos y fibroblastos. En solución forma un trímero unido por enlaces no covalentes. El TNF- α es el inductor central de la inflamación.

Factor de necrosis tumoral- β (TNF- β) Proteína de 19 kDa producida por los linfocitos Th1 y los linfocitos T CD8⁺ activados. Se secreta como forma soluble o bien forma un complejo con la linfoxina- β en la membrana de los linfocitos T. El TNF- β destruye las células tumorales y activa a los neutrófilos, macrófagos, células endoteliales y linfocitos B.

Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) Glucoproteína de 20 kDa producida por los macrófagos, células endoteliales y fibroblastos. Regula la maduración de los precursores de los granulocitos en neutrófilos maduros. El término *factor estimulador de colonias* se refiere a su capacidad de promover el crecimiento de «colonias» de la célula madre de la médula ósea en cultivo tisular.

Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) Proteína de 14 kDa producida por los linfocitos T, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales. Es el principal regulador de los precursores de granulocitos y macrófagos. Induce la fagocitosis, la producción de superóxido y la ADCC por los neutrófilos.

Factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) Glucoproteína de 80 a 100 kDa. Su forma activa es un dímero unido por puentes disulfuros. Es un factor hematopoyético producido por los linfocitos, macrófagos, fibroblastos,

células epiteliales y células endoteliales. Actúa sobre los precursores de los monocitos induciendo su proliferación y diferenciación, y promueve la citotoxicidad de los macrófagos.

High-mobility group box protein-1 (HMGB-1) Proteína de unión a cromatina de 28 kDa, que es secretada de forma activa por las células inflamatorias, como los macrófagos, o de forma pasiva por las células necróticas. HMGB-1 actúa a través de los TLR promoviendo la liberación de citoquinas de los macrófagos y, de este modo, aumentando la inflamación. Tiene actividad bactericida y es un inductor potente de la fiebre.

Interferón- α (IFN- α) Producido en al menos 23 variantes (isoformas) diferentes, con pesos moleculares que oscilan entre 19 y 26 kDa. Tiene una región con una secuencia conservada común, pero con un extremo aminoterminal muy variable. Se produce en grandes cantidades por las células dendríticas plasmocitoides y en mucha menor cantidad por los linfocitos, monocitos y macrófagos. Activa la citotoxicidad mediada por las células NK y estimula la diferenciación de los monocitos en células dendríticas, así como la maduración y actividad de las células dendríticas. El IFN- α también dirige ciertas respuestas de linfocitos T γ/δ . Por supuesto, tiene una potente actividad antivírica.

Interferón- β (IFN- β) Proteína de 20 kDa producida por los fibroblastos y codificada por un único gen en la mayoría de los mamíferos. Se produce como respuesta a las infecciones víricas, y tiene propiedades similares a las del IFN- α .

Interferón- δ (IFN- δ) Proteína de 19 kDa producida por las células del trofoblasto de cerdos. Probablemente controla la respuesta inmune de la madre hacia al feto.

Interferón- γ (IFN- γ) El único interferón de tipo II, una glucoproteína de 17 kDa producida principalmente por los linfocitos Th1 CD4⁺, por algunos linfocitos T CD8⁺ y por las células NK. El IFN- γ actúa sobre los linfocitos B, los linfocitos T, las células NK y los macrófagos, y es el mediador clave en las respuestas inmunes mediadas por células.

Interferón- λ (IFN- λ) Nombre colectivo para IL-28A, IL-28B e IL-29. Todas son proteínas de 20 kDa relacionadas ligeramente con la familia de IL-10. Las tres utilizan un

- sistema de receptores distintos para activar la defensa antivírica.
- Interferón- τ (IFN- τ)** Proteína de 20 kDa producida por las células del trofoblasto de rumiantes durante las etapas iniciales de la gestación. Regula las respuestas inmunes en la placenta.
- Interferón- ω (IFN- ω)** Proteína de 20kDa producida por los linfocitos y los monocitos y las células del trofoblasto de los seres humanos, caballos, cerdos, conejos y perros. Tiene una actividad antivírica importante.
- Interleuquina-1 (IL-1)** Familia de al menos 11 proteínas producida por macrófagos, células dendríticas, linfocitos T, linfocitos B, células NK, células del endotelio vascular, fibroblastos y queratinocitos. Se originan como procitoquinas de 31 kDa, pero después se fragmentan por la caspasa-1, en unos péptidos activos de 17 kDa. Las dos formas más importantes de IL-1 actúan en los linfocitos Th2, linfocitos B, células NK, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas, fibroblastos, células endoteliales y hepatocitos. La IL-1 es un mediador proinflamatorio y también estimula a los linfocitos Th2.
- Interleuquina-2 (IL-2)** Glucoproteína de 15,4 kDa producida por los linfocitos Th1 y las células NK. Sus células diana incluyen otros linfocitos T, linfocitos B y células NK. La IL-2 activa a los linfocitos T colaboradores y citotóxicos y a las células NK. Estimula la proliferación de los linfocitos T y la citotoxicidad.
- Interleuquina-3 (IL-3)** Proteína de 15 kDa producida por los linfocitos T activados, células NK, eosinófilos y mastocitos. Es un factor de crecimiento hematopoyético que estimula el crecimiento y maduración de las células madre de la médula ósea de los eosinófilos, neutrófilos y monocitos.
- Interleuquina-4 (IL-4)** Proteína de 15 kDa producida por los linfocitos Th2 activados, los mastocitos y los basófilos activados. Actúa sobre los linfocitos B, linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y mastocitos. La IL-4 estimula el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B.
- Interleuquina-5 (IL-5)** Glucoproteína homodímera unida por puentes disulfuro de 26 kDa producida por los linfocitos Th2 activados, mastocitos y eosinófilos. En los seres humanos, su principal actividad es el control de la producción de eosinófilos.
- Interleuquina-6 (IL-6)** Glucoproteína de 20 a 30 kDa que se encuentra en al menos 5 isoformas. Se produce por los macrófagos activados, linfocitos T y B, mastocitos, células del endotelio vascular, fibroblastos, queratinocitos y células mesangiales. También se produce por las células musculares durante el ejercicio. Actúa sobre los linfocitos T, linfocitos B, hepatocitos y células del estroma de la médula ósea y del encéfalo.
- Interleuquina-7 (IL-7)** Glucoproteína de 17 kDa producida por las células del estroma de la médula ósea y del timo. Regula la actividad de las células madre linfoides. Sin embargo, su principal papel es controlar la función de los linfocitos mediante la regulación de la recombinación V(D)J tanto en linfocitos B como T.
- Interleuquina-8 (IL-8)** La quimioquina prototipo (CXCL8). Como otras quimioquinas, es una proteína relativamente pequeña (8,4 kDa) producida por los macrófagos y células endoteliales. La IL-8 atrae y activa a los neutrófilos.
- Interleuquina-9 (IL-9)** Factor de crecimiento de células madre de 14 kDa, producido por los linfocitos Th2. Promueve el crecimiento de los linfocitos T colaboradores y de los mastocitos. También potencia los efectos de la IL-4 en la producción de la IgE.
- Interleuquina-10 (IL-10)** Proteína homodímera no glucosilada de 18,6 kDa, que actúa como una citoquina inmunosupresora y antiinflamatoria, suprimiendo la inflamación así como las funciones de los linfocitos T, las células NK y los macrófagos. Se produce principalmente por los linfocitos Th2, pero también por las células M2, células NK y algunas células dendríticas. Sus dianas son los linfocitos Th1, linfocitos B, macrófagos, células NK y mastocitos.
- Interleuquina-11 (IL-11)** Proteína no glucosilada de 19 kDa, producida por las células del estroma de la médula ósea, células epiteliales y fibroblastos. Estimula, en asociación con la IL-6, el crecimiento de los linfocitos B. La IL-11, en asociación con la IL-3, también estimula la formación de megacariocitos y promueve la producción de las proteínas de fase aguda.
- Interleuquina-12 (IL-12)** Proteína heterodímera de 75 kDa, formada por dos subunidades de 35 y 40 kDa unidas por puentes disulfuro (p35 y p40). Se produce por los monocitos y los macrófagos, las células dendríticas, los linfocitos B y los queratinocitos. Es el principal activador de los linfocitos Th2 y de las células NK.
- Interleuquina-13 (IL-13)** Glucoproteína de 12,5 kDa producida por los linfocitos Th2, los linfocitos T citotóxicos, los mastocitos y las células dendríticas. Sus actividades biológicas son similares a las de la IL-4, ya que actúa a través de un receptor (CD213) que comparte una cadena α común con el receptor de IL-4 (IL-4R).
- Interleuquina-14 (IL-14)** Glucoproteína de 53 kDa producida por los linfocitos T y algunos linfocitos B malignizados. Es un factor de crecimiento de los linfocitos B que inhibe la secreción de inmunoglobulinas y expande de forma selectiva algunas subpoblaciones de linfocitos B.
- Interleuquina-15 (IL-15)** Glucoproteína de 14 kDa producida por los macrófagos activados, células dendríticas, células endoteliales y fibroblastos. Comparte muchas actividades biológicas con la IL-2. La IL-15 actúa como un factor de crecimiento de los linfocitos T y B y de las células NK. Esta citoquina es esencial para la supervivencia prolongada de los linfocitos T de memoria.
- Interleuquina-16 (IL-16)** Proteína de 13 kDa producida por los linfocitos T CD8⁺, los eosinófilos, células dendríticas y mastocitos. Su receptor es CD4, a través del cual la IL-16 regula el reclutamiento y activación de los linfocitos T CD4⁺. También actúa sobre los eosinófilos y los macrófagos.
- Interleuquina-17 (IL-17)** Una mezcla de al menos seis proteínas producidas principalmente por los linfocitos reguladores Th17. Son homodímeros de 31 a 40 kDa unidos por puentes disulfuro. La IL-17 estimula a los macrófagos y a las células endoteliales para que secreten citoquinas proinflamatorias y quimioquinas que llevan al reclutamiento y activación de los neutrófilos. Así, parece que la IL-17 desempeña un papel clave en el desarrollo de la inflamación aguda.
- Interleuquina-18 (IL-18)** Un miembro de la familia de la IL-1 producida, como la IL-1, por las células presentadoras de antígeno. Se origina como una proteína de 24 kDa que se escinde por la caspasa-1 dando lugar a una molécula activa de 18 kDa. Activa los linfocitos Th1 para promover la

- producción de IFN- γ , TNF- α , IL-1, CD95L y varias quimiocinas. Esto da lugar a una retroalimentación positiva en la que la IL-18 y el IFN- γ refuerzan mutuamente sus actividades.
- Interleuquina-19 (IL-19)** Proteína de 18 kDa, miembro de la familia de la IL-10, producida por los linfocitos B y los monocitos activados. Es una citoquina proinflamatoria que actúa sobre los monocitos estimulando la producción de IL-1, IL-6 y TNF- α .
- Interleuquina-20 (IL-20)** Proteína homodímera de 35,2 kDa, miembro de la familia de IL-10. Se produce por los monocitos y los queratinocitos y actúa como un factor de crecimiento hematopoyético.
- Interleuquina-21 (IL-21)** Proteína de 15 kDa producida por células Th2 activadas y relacionada estructuralmente con IL-2 e IL-15. Regula la función de los linfocitos T, B y NK. Estimula la producción de IL-18R e IFN- γ .
- Interleuquina-22 (IL-22)** Proteína homodímera de 33,6 kDa, miembro de la familia de la IL-10, producida por los linfocitos Th17 activados y los mastocitos. Induce la producción de las proteínas de fase aguda en el hígado. La IL-22 actúa en las células de la piel y de los sistemas digestivo y respiratorio, aumentando la expresión de varias defensas β y, presumiblemente, promueve la inmunidad innata en esos tejidos.
- Interleuquina-23 (IL-23)** Heterodímero formado por una cadena peptídica de 19 kDa (IL-23p19) emparejada con la cadena IL-12p40. La IL-23 se produce por los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos T γ/δ activados. Es la principal citoquina producida por las células M1 activadas. Estimula a los linfocitos Th17 a secretar IL-17 e IL-22 y estas células, a su vez, promueven la inflamación aguda mediada por neutrófilos.
- Interleuquina-24 (IL-24)** Proteína dimérica de 37 kDa, miembro de la familia de la IL-10, que se produce por los monocitos y los linfocitos Th2 activados. Está implicada en la actividad antitumoral, ya que estimula la apoptosis en muchas líneas celulares tumorales, así como las respuestas de fase aguda en los hepatocitos. Puede desempeñar un papel en la cicatrización de heridas.
- Interleuquina-25 (IL-25)** Sin asignar.
- Interleuquina-26 (IL-26)** Proteína de 37 kDa, miembro de la familia de la IL-10, producida por los linfocitos T CD4⁺ transformados por virus, las células de memoria activadas, y los linfocitos T y las células NK activados. Induce la proliferación de los queratinocitos y los linfocitos T.
- Actúa a través de un receptor formado por el receptor 1 de la IL-20 y el receptor 2 de la IL-10.
- Interleuquina-27 (IL-27)** Proteína heterodímera con una cadena (p28), también denominada IL-30, y otra llamada EB-13 relacionada con la IL-12p40. Se produce por los monocitos activados y las células dendríticas. La IL-27 suprime la activación de las tres subpoblaciones de linfocitos T colaboradores y previene la activación de los neutrófilos.
- Interleuquina-28 (IL-28)** Dos isoformas de una proteína de 22 kDa producidas por las células infectadas por virus. EL IFN-2 (IL-28A) y el IFN-3 (IL-28B) comparten una estructura tridimensional común con la IL-10, pero sus secuencias son bastante diferentes.
- Interleuquina-29 (IL-29) (IFN- λ 1)** Proteína de 20 kDa, miembro de la familia de IL-10, producida por las células infectadas por virus. Es un interferón estrechamente relacionado con la IL-28A y la IL-28B.
- Interleuquina-30 (IL-30) (IFN- λ 1)** Proteína de 28 kDa secretada por las células presentadoras de antígeno. Es una de las cadenas que forman la proteína heterodímera IL-27. Actúa sobre los linfocitos T CD4⁺ vírgenes. Actúa de forma sinérgica con la IL-12 promoviendo la producción de IFN- γ por los linfocitos Th1.
- Interleuquina-31 (IL-31)** Proteína de 15,5 kDa relacionada con la IL-6. Se produce por los linfocitos Th2 estimulados. Su receptor se expresa en los queratinocitos y se induce en los monocitos por efecto del IFN- γ . Es posible que esté implicada en la patogenia de las enfermedades alérgicas cutáneas.
- Interleuquina-32 (IL-32)** Proteína de 15 kDa que tiene cuatro isoformas. Se produce por los linfocitos humanos activados, las células NK y las células endoteliales. Actúa sobre los macrófagos aumentando la producción de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8.
- Interleuquina-33 (IL-33)** Proteína de 18 kDa, miembro de la familia de la IL-1, que se activa de forma similar a la IL-18. Al igual que la IL-1, deriva de la escisión de un precursor de 31 kDa por la caspasa-1. La IL-33 se produce por las células endoteliales y del músculo liso. Es un factor nuclear asociado a la cromatina. Actúa a través de un receptor de la IL-1 dirigiendo la producción de IL-4, IL-5 e IL-13 por los linfocitos Th2. La IL-33 puede desempeñar un papel clave en enfermedades Th2.
- Leptina** Proteína globular de 16 kDa producida por los adipocitos. Esta citoquina suprime el apetito mediante su acción a través de un receptor en el hipotálamo.

GLOSARIO

- Adyuvante** Cualquier sustancia que, cuando se administra con un antígeno, incrementa la respuesta inmune a ese antígeno.
- Afinidad** Fuerza de unión entre dos moléculas, como un antígeno y un anticuerpo. Por lo general se expresa como una constante de asociación (K_a).
- Agammaglobulinemia** Ausencia de gammaglobulinas en la sangre.
- Aglutinación** Aglomeración de los antígenos particulados por acción de los anticuerpos.
- Aglutinación pasiva** Aglutinación de partículas inertes por la acción de los anticuerpos dirigidos contra el antígeno unido a su superficie.
- Agnatos** Clase de peces sin mandíbulas. Incluye a los ciclostomos, un orden que comprende a los mixinos y las lampreas.
- Alarminas** Moléculas liberadas por los tejidos muertos o dañados que desencadenan respuestas inmunes innatas, especialmente la inflamación.
- Albumina** La principal proteína sérica, de 60 kDa.
- Alelos** Diferentes formas de un gen que ocupan el mismo *locus* polimórfico.
- Alergenos** Antígenos que provocan reacciones alérgicas, normalmente hipersensibilidad de tipo I.
- Alergia** Reacción de hipersensibilidad desencadenada por un mecanismo inmunológico específico.
- Alogénico** Relativo a animales genéticamente distintos de la misma especie.
- Aloinjerto** Injerto entre dos animales genéticamente distintos de la misma especie.
- Alotipo** Diferencias antigénicas (y estructurales) entre las proteínas de individuos diferentes de la misma especie como resultado de la transcripción de alelos distintos.
- Amiloide** Proteína extracelular, cerúlea y amorfa, depositada en los tejidos de los individuos que sufren una inflamación crónica o un mieloma.
- Anafilaxia** Reacción de hipersensibilidad grave, generalizada o sistémica que puede comprometer la vida del individuo.
- Anafilotoxinas** Fragmentos del complemento que estimulan la desgranulación de los mastocitos y la contracción del músculo liso.
- Análogo** Órgano o tejido que tiene la misma función que otro, pero de un origen evolutivo diferente.
- Anergia** Falta de reacción a un antígeno en un animal sensibilizado (una forma de tolerancia inmunológica).
- Antibiótico** Compuesto químico, normalmente obtenido a partir de microorganismos, que puede destruir las bacterias o impedir su multiplicación. No debe confundirse con anticuerpo.
- Anticuerpo** Molécula de inmunoglobulina sintetizada tras la exposición a un antígeno y que se puede combinar de manera específica con el mismo.
- Anticuerpo bloqueante** Anticuerpo no citotóxico y no activador del complemento que recubre las células, protegiéndolas de la destrucción inmune.
- Anticuerpo fluorescente** Anticuerpo unido químicamente a un colorante fluorescente.
- Anticuerpo incompleto** Anticuerpo que se puede unir a un antígeno particulado, pero que no puede aglutinarlo.
- Anticuerpos heterófilos** Anticuerpos que reaccionan con epitopos que se encuentran en una amplia variedad de moléculas no relacionadas.
- Anticuerpos maternos** Anticuerpos que se sintetizan en la madre y que ingresan en la sangre de su descendencia bien mediante la transferencia placentaria en los primates o por absorción del calostro ingerido en otros animales.
- Anticuerpos monoclonales** Anticuerpos derivados de un único clon de células y, por tanto, químicamente homogéneos.
- Anticuerpos naturales** Anticuerpos frente a antígenos extraños que se encuentran en el suero en ausencia de una estimulación antigénica conocida (inmunización o infección). Lo más probable es que se originen mediante una reacción cruzada como resultado de la exposición a antígenos bacterianos.
- Anticuerpos reagínicos** Anticuerpos de la clase IgE que median la hipersensibilidad de tipo I.
- Antigenicidad** Capacidad de una molécula para ser reconocida por un anticuerpo o un linfocito.
- Antígeno** Cualquier sustancia extraña que se puede unir a los receptores de superficie de los linfocitos, induciendo una respuesta inmune.
- Antígeno endógeno** Antígeno extraño sintetizado en el interior de las células del organismo. Un ejemplo son las nuevas proteínas víricas formadas en la célula.
- Antígeno exógeno** Antígeno extraño que se origina en el exterior del organismo; por ejemplo, antígenos bacterianos.
- Antígeno timodependiente** Antígeno que requiere la participación de los linfocitos T colaboradores para inducir una respuesta inmune.
- Antígeno timoindependiente** Antígeno que puede activar a los linfocitos B y desencadenar una respuesta humoral sin la colaboración de los linfocitos T.
- Antígenos K** Antígenos capsulares de las bacterias Gram-negativas.

- Antígenos O** Antígenos somáticos de las bacterias Gram-negativas.
- Antígenos oncofetales** Antígenos que se encuentran en las células fetales y en las tumorales.
- Antígenos somáticos** Antígenos asociados al cuerpo de las bacterias.
- Antiglobulina** Anticuerpo producido frente a una inmunoglobulina, normalmente mediante la inoculación de esta a un animal de otra especie.
- Antisuero** Suero que contiene anticuerpos específicos. Es sinónimo de inmunoglobulina o globulina inmune.
- Antitoxina** Antisuero dirigido frente a una toxina y utilizado para la inmunización pasiva.
- Anuros** Orden de anfibios avanzados que incluye a las ranas y los sapos.
- Apoptosis** Autodestrucción controlada de una célula; una forma de muerte celular programada (apoptosis es una palabra griega que describe la caída de los pétalos de las flores o de las hojas de los árboles).
- Asma** Un tipo de enfermedad causada por una reacción de hipersensibilidad de tipo I, caracterizada por una reducción en el diámetro de los conductos respiratorios, lo que produce una dificultad para respirar (disnea).
- Atenuación** Reducción de la virulencia de un agente infeccioso.
- Atopia** Predisposición genética a la sensibilización y generación de anticuerpos IgE como respuesta a los alérgenos presentes habitualmente en el ambiente.
- Autoanticuerpos** Anticuerpos dirigidos frente a antígenos de los tejidos normales del organismo.
- Autoantígeno** Componente normal del organismo que actúa como un antígeno.
- Autocuración** Eliminación de los vermes intestinales mediante una reacción de hipersensibilidad de tipo I localizada en el tracto intestinal.
- Autoinjerto** Injerto de un tejido o un órgano realizado entre dos sitios del mismo animal.
- Autoinmunidad** Proceso por el que se desarrolla una respuesta inmune frente a un componente normal del organismo.
- Bacterina** Preparación de vacunas inactivadas utilizadas para la inmunización.
- Basófilo** Célula polimorfonuclear que contiene gránulos con una alta afinidad por los colorantes básicos, como la hematoxilina. Participa en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I.
- BCG** Ver Vacuna del bacilo de Calmette-Guérin.
- Blastogénesis** Estimulación de la división celular.
- Bursectomía** Extirpación quirúrgica de la bolsa de Fabricio.
- C3 convertasas** Enzimas que escinden el C3 nativo en los fragmentos C3a y C3b.
- Cadena J** Péptido corto que une dos unidades monoméricas en las inmunoglobulinas poliméricas IgM e IgA.
- Calostro** Secreción que se acumula en la glándula mamaria durante las últimas semanas de la gestación. Es muy rico en inmunoglobulinas.
- Cambio de clase o cambio de isotipo** Cambio en la clase de inmunoglobulina que sucede durante el curso de una respuesta inmune como resultado de la reorganización del gen de la cadena pesada.
- Capping** Aglutinación de las estructuras de superficie, como antígenos o receptores, en un área pequeña de la superficie de la célula.
- Cápsida** Cubierta proteica de un virus.
- Captación de linfocitos** Retención de los linfocitos en un nódulo linfático durante la respuesta a un antígeno en el mismo.
- Carcinoma** Tumor que se origina a partir de células epiteliales.
- Celomocito** Célula fagocítica que se encuentra en la cavidad celómica de los invertebrados.
- Célula asesina** Ver Célula citotóxica; Células asesinas naturales (células NK).
- Célula citotóxica** Célula que puede dañar o destruir a otras células.
- Célula efectora** Célula que es capaz de efectuar una respuesta inmune. Son las células citotóxicas y las células asesinas naturales.
- Célula interdigitante** Tipo de célula dendrítica que se encuentra en los órganos linfoides.
- Célula madre** Célula que puede dar lugar a muchas líneas celulares diferenciadas distintas.
- Células asesinas activadas por linfocitos (LAK)** Linfocitos activados por su exposición a citoquinas, como la IL-2 in vitro.
- Células asesinas naturales (células NK)** Linfocitos grandes granulares que se encuentran en los individuos normales, no sensibilizados, y que pueden reconocer y destruir células anormales, como células tumorales o infectadas por virus.
- Células blásticas** Células antes de su división, que tienen una gran cantidad de citoplasma.
- Células de Kupffer** Macrófagos que revisten los sinusoides hepáticos.
- Células de Langerhans** Células dendríticas de la piel. Son células presentadoras de antígeno muy eficaces.
- Células de memoria** Linfocitos que se forman como resultado de la exposición a un antígeno. Tienen la capacidad de desarrollar respuestas más potentes a un antígeno, en comparación con los linfocitos que no han contactado con el antígeno previamente.
- Células dendríticas** Células que poseen largas prolongaciones citoplasmáticas. Su papel principal es su función como captadoras de antígeno muy eficaces y como células presentadoras de antígeno.
- Células epitelioides** Macrófagos que se acumulan alrededor de un tubérculo y se asemejan a las células epiteliales en las secciones histológicas.
- Células formadoras de placas** Células secretoras de anticuerpos, capaces de formar placas en una capa de eritrocitos en presencia de complemento.
- Células mesangiales** Células musculares modificadas que se encuentran en el interior de los glomérulos.
- Células mononucleares** Leucocitos con un núcleo simple redondeado; por ejemplo, linfocitos y macrófagos.
- Células presentadoras de antígeno** Células que pueden ingerir, procesar y presentar los antígenos a las células sensibles al antígeno en asociación con moléculas de clase I y II del CMH.
- Células sensibles al antígeno** Células que se pueden unir y responder a un antígeno específico.
- Células supresoras naturales** Población celular que se encuentra en los individuos inmunizados, y que tienen capacidad para suprimir algunas respuestas inmunes.
- Centro germinal** Estructura característica de muchos órganos linfoides, en la cual los linfocitos B que se dividen

- rápida-mente forman una masa esférica de tinción pálida, rodeada de una zona de células de tinción oscura. Es el sitio donde ocurren las mutaciones somáticas y donde se generan las células de memoria.
- Cestodos** Tenias parásitas.
- Choque séptico** Estado patológico grave que resulta de la liberación masiva de citoquinas como el TNF, a consecuencia de una infección por grandes cantidades de bacterias Gram-negativas.
- Choque tóxico** Enfermedad que resulta de la exposición a grandes cantidades del superantígeno estafilocócico.
- Citolisis** Destrucción de células por procesos inmunes.
- Citoquinas** Proteínas secretadas que median las interacciones celulares y regulan la proliferación y secreciones celulares. Como resultado, regulan múltiples aspectos del sistema inmune.
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos** Destrucción de células diana recubiertas por anticuerpos por acción de células citotóxicas con receptores Fc de superficie.
- Citotoxicidad mediada por células** Destrucción de células diana inducida por el contacto con linfocitos T citotóxicos, células NK o macrófagos.
- Clase** Una de las cinco formas principales de las moléculas de inmunoglobulina, comunes a todos los miembros de una especie (v. Isotipo).
- Clon** Progenie de una única célula.
- Clonotipo** Clon de linfocitos B con la capacidad de unirse a un único epitopo.
- Coagulación intravascular diseminada** Activación de la cascada de la coagulación en el interior de los vasos sanguíneos.
- Coestimuladores** Moléculas necesarias para estimular a una célula sensible al antígeno, que actúan al mismo tiempo que el antígeno para iniciar una respuesta inmune eficaz.
- Colectinas** Familia de lectinas de unión a carbohidratos cuya adhesión a los mismos depende del calcio.
- Complejo de ataque a la membrana** Estructura proteica del complemento que se inserta en las membranas de las células diana, ocasionando su lisis.
- Complejo génico** Grupo de genes relacionados que ocupan un área restringida de un cromosoma.
- Complejo inmune** Otro término para designar a los complejos antígeno-anticuerpo.
- Complejo mayor de histocompatibilidad** Región génica que contiene los genes que codifican las principales moléculas de compatibilidad, así como algunos componentes del sistema del complemento y proteínas relacionadas.
- Complemento** Grupo de proteínas séricas activadas por factores como la combinación de antígeno y anticuerpo, y que genera una cascada de reacciones enzimáticas con una gran variedad de consecuencias biológicas, incluyendo la lisis celular y la opsonización.
- Componente secretor** Proteína producida por células epiteliales mucosas; funciona como un receptor de IgA y al unirse a esta inmunoglobulina la protege de las proteasas en el intestino.
- Concanavalina A (Con A)** Lectina extraída de la judía de caballo (*Canavalis ensiformis*), que induce la división de los linfocitos T.
- Condriactios** Clase taxonómica que abarca a los peces cartilaginosos, incluyendo los tiburones, las mantas y las rayas.
- Conducto torácico** Vaso linfático principal que recoge la linfa procedente de la parte inferior del cuerpo.
- Conglutinina** Proteína de unión a manosa de origen bovino que se combina con C3b.
- Contrasupresión** Supresión de las células supresoras por una población de linfocitos T contrasupresores. Las células contrasupresoras son diferentes de los linfocitos T colaboradores.
- Conversión génica** Intercambio de fragmentos de ADN entre genes diferentes.
- Convertasa** Proteasa que actúa sobre una proteína causando su activación.
- Corteza** Región externa de un órgano, como el timo o un nódulo linfático.
- Corticosteroides** Hormonas esteroideas producidas por la corteza adrenal que tienen grandes efectos sobre el sistema inmune. Algunos corticosteroides son de origen sintético.
- Delección clonal** Eliminación de linfocitos T autorreactivos en el timo.
- Dermatitis alérgica por contacto** Reacción inflamatoria de la piel mediada por linfocitos Th1 que responden a sustancias químicas de bajo peso molecular unidas a las células de la piel.
- Desensibilización** Prevención de las reacciones alérgicas mediante el empleo de múltiples inyecciones del alérgeno.
- Desequilibrio de ligadura** Situación en la que un par de genes se encuentra con una frecuencia inesperadamente alta en una población, en comparación con la frecuencia de cada uno de los genes por separado. Sucede cuando dos genes se localizan muy cerca uno del otro, de manera que las recombinaciones tienen lugar muy raramente.
- Determinante antigénico** Ver Epitopo.
- Diapédesis** Emigración de las células desde los vasos sanguíneos intactos durante la inflamación.
- Difusión en gel** Técnica de inmunoprecipitación que consiste en hacer que reaccionen un antígeno y un anticuerpo y precipiten en un gel transparente, como el agar.
- Disgammaglobulinemia** Producción anormal de gamma globulinas en la sangre.
- Dominios** Unidades estructurales pequeñas que conforman las proteínas. Su tamaño y secuencia de aminoácidos son muy diversos.
- Dominios constantes** Dominios estructurales con poca variabilidad en su secuencia que se encuentran en los anticuerpos y en los TCR.
- Electroforesis** Separación de las proteínas de una mezcla compleja someténdolas a un potencial eléctrico.
- Eliminación inmune** Eliminación de un antígeno del organismo mediante los anticuerpos circulantes y las células fagocíticas.
- ELISA** Prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas o *enzyme-linked immunosorbent assay*. Prueba inmunológica que emplea antiglobulinas conjugadas con enzimas unidas a una superficie inerte y un sustrato.
- Empalme** Unión de dos segmentos de ADN o ARN (exones).
- Endocitosis** Captura de sustancias extracelulares por las células.
- Endosomas** Vesículas citoplasmáticas formadas por la invaginación de la membrana celular externa. Contienen sustancias endocitadas.

- Endotelio** Células que revisten los vasos sanguíneos y linfáticos.
- Endotoxinas** Componente lipopolisacárido de las paredes celulares de las bacterias Gram-negativas.
- Enfermedad autoinmune** Enfermedad causada por un ataque inmune frente a los propios tejidos del individuo.
- Enfermedad de injerto contra hospedador** Trastorno causado por el ataque de los linfocitos trasplantados (normalmente en forma de un alotrasplante de médula ósea) contra las células de un receptor histocompatible e inmunodeficiente.
- Enfermedad del suero** Reacción de hipersensibilidad de tipo III a la administración de suero extraño, a consecuencia del desarrollo de inmunocomplejos en el torrente sanguíneo.
- Enfermedad hemolítica** Proceso que ocurre como resultado de la destrucción de los glóbulos rojos por anticuerpos transferidos al recién nacido por su madre.
- Enlace intercatenario** Enlace entre dos cadenas peptídicas deferentes. Normalmente está formado por un puente disulfuro entre dos residuos de cisteína.
- Enlace intracatenario** Enlace entre dos residuos de cisteína de una misma cadena peptídica. Debido a que los enlaces disulfuro son cortos, su efecto es producir un pliegue en la cadena peptídica.
- Enlaces no covalentes** Enlaces químicos, como los puentes de hidrógeno o enlaces no hidrofóbicos, que pueden unir cadenas peptídicas de forma reversible. Cumplen una función clave en la unión de antígenos con anticuerpos o con los receptores de antígeno de los linfocitos T.
- Enzimas lisosomales** Mezcla compleja de enzimas, muchas de las cuales son proteasas, que se encuentran en el interior de los lisosomas.
- Eosinofilia** Incremento en el número de eosinófilos en la sangre.
- Eosinófilo** Leucocito polimorfonuclear que contiene gránulos característicos que se tiñen intensamente con el colorante eosina.
- Epitopo** Sitio en la superficie de un antígeno que es reconocido por un receptor de antígeno. Como resultado, las respuestas inmunes se dirigen contra epitopos específicos. Es sinónimo de determinante antigénico.
- Eritema** Enrojecimiento debido a la inflamación.
- Especificidad** Término que describe la capacidad de una prueba para proporcionar reacciones positivas verdaderas.
- Estallido respiratorio** Incremento rápido de la actividad metabólica que ocurre en las células fagocíticas mientras ingieren partículas. Genera potentes oxidantes que pueden destruir los microorganismos ingeridos.
- Estructura primaria** Secuencia de aminoácidos de una proteína.
- Estructura secundaria** Configuración que adquiere una cadena peptídica por efecto de sus componentes estructurales, como las hélices α o las láminas plegadas β .
- Estructura terciaria** Manera en que las cadenas peptídicas de una proteína se pliegan entre sí.
- Eucariota** Organismo caracterizado porque sus células poseen un núcleo definido y contienen ADN y ARN.
- Euterios** Los mamíferos placentarios; a este orden pertenecen los humanos y las formas dominantes de este planeta.
- Exclusión alélica** Expresión de una única proteína de un alelo por una célula de un individuo heterocigoto que tiene los genes para expresar ambas proteínas alélicas.
- Exclusión inmune** Prevención de la absorción de antígenos de la superficies orgánicas por acción de la inmunoglobulina A.
- Exocitosis** Exportación de material desde una célula al exterior mediante la fusión de las vesículas citoplasmáticas con la membrana celular externa.
- Exón** Región de un gen que es expresada.
- Exotoxinas** Proteínas solubles tóxicas, normalmente producidas por bacterias Gram-positivas, que tienen un efecto tóxico específico.
- Factor reumatoide** Autoanticuerpo dirigido contra epítomos de la región Fc de las inmunoglobulinas. Se encuentra en la sangre de los pacientes con artritis reumatoide.
- Factores de crecimiento** Moléculas que promueven la multiplicación celular.
- Factores de necrosis tumoral** Citoquinas derivadas de macrófagos y linfocitos que pueden ejercer un efecto tóxico directo sobre las células neoplásicas.
- Factores de transcripción** Proteínas especializadas que regulan la actividad génica mediante su unión a la región del promotor de un gen. Así pues, activan o desactivan la transcripción génica.
- Fagocitos** Células cuya función principal es la ingestión de partículas extrañas, especialmente bacterias. Incluyen a los macrófagos y células relacionadas, los neutrófilos y los eosinófilos.
- Fagocitosis** Capacidad de algunas células para ingerir partículas extrañas. Literalmente, «ingestión por células».
- Fagolisosoma** Estructura generada por la fusión de un fagosoma y un lisosoma tras la fagocitosis.
- Fagosoma** Vesícula citoplasmática que contiene un organismo ingerido.
- Fenogruppo** Grupo de alelos de grupo sanguíneo que se heredan sistemáticamente en conjunto.
- Fibronectina** Glucoproteína responsable de la adhesión entre las células. También liga el material extraño a las células, actuando así como una opsonina.
- Filogenia** Historia evolutiva de una especie animal o vegetal.
- Fitoheamaglutinina** Lectina derivada de la alubia (*Phaseolus vulgaris*), que actúa como mitógeno para los linfocitos T.
- Formación de bucles** Método de escisión de un segmento de un ADN intermedio (intrón) con el fin de unir dos segmentos génicos (exones).
- Fragmento Fab** El fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo digerido parcialmente. Consiste en las cadenas ligeras y las mitades del extremo N-terminal de las cadenas pesadas.
- Gamma (γ) globulinas** Proteínas séricas que migran hacia el cátodo durante una electroforesis. Contienen la mayor parte de las inmunoglobulinas.
- Gammapatía** Incremento anormal en los niveles de gamma globulinas.
- Gammapatía monoclonal** Acumulación en el suero de altas concentraciones de una inmunoglobulina monoclonal. En general, pero no siempre, se asocia con la presencia de un mieloma.
- Gammapatía policlonal** Aparición en el suero de una concentración alta de inmunoglobulinas de muchas es-

- pecificidades diferentes, originarias de clones muy diversos.
- Genes** Unidades de ADN que codifican las secuencias de aminoácidos de una proteína.
- Genes de respuesta inmune** Genes de clase II del CMH, así denominados porque regulan la capacidad de un animal para responder a antígenos específicos.
- Globulinas** proteínas séricas que precipitan en presencia de una solución semisaturada de sulfato de amonio.
- Glomerulonefritis** Lesiones patológicas en los glomérulos renales.
- Glucoforma** Formas moleculares distintas de una proteína por efecto de diferencias en la glucosilación.
- Glucoproteína** Proteína que contiene carbohidratos.
- Granulocito** Célula mieloide que contiene destacados gránulos citoplasmáticos. Estas células son los neutrófilos, eosinófilos y basófilos.
- Granulocitos polimorfonucleares neutrófilos** Leucocitos sanguíneos que poseen gránulos citoplasmáticos neutrofilos y un núcleo irregular lobulado.
- Granuloma** Lesión inflamatoria caracterizada por una inflamación crónica con infiltración de células mononucleares y fibrosis extensa.
- Granzimas** Familia de proteasas que se encuentran en los gránulos de los linfocitos T citotóxicos.
- Grupo de diferenciación (*cluster of differentiation, CD*)** Conjunto de anticuerpos monoclonales que reconocen una sola proteína en la superficie de una célula. Por extensión, un antígeno CD es una proteína definida en la superficie de una célula.
- Grupos sanguíneos** Antígenos que se encuentran en la superficie de los glóbulos rojos. Su expresión es hereditaria.
- Haplotipo** Conjunto completo de alelos dentro de un complejo génico. Se heredan como un grupo y determinan un fenotipo específico.
- Hapteno** Molécula pequeña que no puede inducir una respuesta inmune a menos que primero se una a una molécula portadora inmunogénica.
- Helminthos** Vermes, muchos de los cuales son parásitos y estimulan respuestas inmunes.
- Hemaglutinación** Aglutinación de los glóbulos rojos.
- Hemocitos** Células fagocíticas que se encuentran en la hemolinfa de los invertebrados.
- Hemolinfa** Fluido que llena las cavidades corporales de los invertebrados. Tiene funciones análogas a las de la sangre.
- Hemolisina** Anticuerpo que lisa los glóbulos rojos en presencia de complemento.
- Heterodímero** Molécula formada por dos subunidades diferentes.
- Hibridoma** Línea celular formada por la fusión de una célula de mieloma con una célula normal productora de anticuerpos.
- Hipersensibilidad** Signos clínicos reproducibles iniciados por la exposición de un antígeno a una dosis tolerada por los individuos normales.
- Hipersensibilidad cutánea basófila** Forma de hipersensibilidad retardada cutánea asociada a una extensa infiltración basófila.
- Hipersensibilidad inmediata** Reacción de hipersensibilidad mediada por la IgE y los mastocitos. También se conoce como hipersensibilidad de tipo I.
- Hipersensibilidad retardada** Reacción inflamatoria cutánea mediada por células, llamada así porque su máxima intensidad se produce entre las 24 y 48 horas.
- Hipogammaglobulinemia** Bajos niveles de gamma globulinas en sangre.
- Histiocitos** Macrófagos tisulares.
- Homodímero** Molécula formada por dos subunidades idénticas.
- Homología** Grado de similitud entre las secuencias de dos genes (secuencias de nucleótidos) o dos proteínas (secuencias de aminoácidos).
- Homólogo** Componente similar a otro en términos de estructura, posición y origen.
- Idiotipo** Colección de idiotopos en una molécula de inmunoglobulina.
- Idiotopo** Epitopo ubicado en la región variable de una molécula de inmunoglobulina.
- Índice de estimulación** Indica la tendencia de una población celular para dividirse. Es el cociente entre la incorporación de timidina en una población de células estimuladas y la que se observa en una población no estimulada.
- Indurado** Endurecido.
- Infecciones secundarias** Infecciones por microorganismos que solo pueden invadir a un hospedador cuyas defensas se han debilitado o han sido destruidas por otros agentes infecciosos.
- Inflamación** Reacción de los tejidos a la lesión. Esta respuesta refuerza las defensas tisulares e inicia el proceso de reparación.
- Inflamación aguda** Inflamación de desarrollo rápido e inicio reciente, caracterizada por la infiltración del tejido por neutrófilos.
- Inflamación crónica** Inflamación persistente o de desarrollo lento caracterizada por la infiltración del tejido con macrófagos y fibroblastos.
- Inmunidad** Estado de resistencia a una infección.
- Inmunidad activa** Inmunidad producida como resultado de la administración de un antígeno, lo que desencadena una respuesta inmune.
- Inmunidad adoptiva** Inmunidad que resulta de la transferencia de células de un animal inmunizado a un animal receptor.
- Inmunidad del rebaño** Inmunidad conferida a una población como resultado de la presencia de individuos inmunes en dicha población.
- Inmunidad humoral** Respuesta inmune mediada por anticuerpos.
- Inmunidad innata** Inmunidad presente en todos los animales, que no necesita ser inducida por una exposición previa a un agente infeccioso. Está mediada por proteínas codificadas en la línea germinal.
- Inmunidad mediada por células** Forma de respuesta inmune mediada por linfocitos T y macrófagos; puede conferirse mediante transferencia adoptiva.
- Inmunización** Administración de un antígeno a un individuo con el fin de conferirle inmunidad.
- Inmunización pasiva** Protección conferida a un individuo mediante la administración de anticuerpos producidos en otro individuo.
- Inmunoconglutininas** Autoanticuerpos dirigidos frente a componentes activados del complemento.
- Inmunodeficiencia** Alguna de las enfermedades en las que la función inmune es parcial o totalmente deficiente.

- Inmunodeficiencia combinada** Deficiencia en los componentes mediados por los linfocitos T y B del sistema inmune.
- Inmunodeficiencias primarias** Enfermedades inmunodeficientes heredadas.
- Inmunodeficiencias secundarias** Enfermedades inmunodeficientes causadas por factores conocidos no genéticos.
- Inmunodifusión** Otra forma de denominación de la técnica de difusión en gel.
- Inmunodominante** Epitopo de una molécula que provoca la respuesta inmune de mayor intensidad.
- Inmunoelectroforesis** Procedimiento que consiste en una electroforesis en gel seguida de una inmunoprecipitación; se utiliza para identificar las proteínas en una solución compleja, como el suero.
- Inmunostimulantes** Compuestos, normalmente de origen bacteriano, que estimulan al sistema inmune promoviendo la liberación de citoquinas por los macrófagos.
- Inmunofluorescencia** Prueba inmunológica en la que se utilizan anticuerpos conjugados químicamente con un colorante fluorescente.
- Inmunogenética** Rama de la inmunología que trata sobre los efectos directos de los genes en el sistema inmune.
- Inmunogenicidad** Capacidad de una molécula para inducir una respuesta inmune.
- Inmunoglobulinas** Glucoproteínas con actividad de anticuerpos.
- Inmunoperoxidasa** Prueba inmunológica que emplea anticuerpos conjugados químicamente con la enzima peroxidasa.
- Inmunosupresión** Inhibición del sistema inmune por fármacos o por otros procesos.
- Inoculación** Administración de una vacuna por inyección o por raspado.
- Integrinas** Familia de proteínas de adhesión que se encuentran en las membranas celulares, que se unen bien a los ligandos en la superficie de otras células o bien a proteínas del tejido conjuntivo, como la fibronectina o el colágeno.
- Intensificación** Mayor supervivencia de los injertos o de células tumorales inducida por algunos anticuerpos.
- Interferencia vírica** Inhibición de la invasión vírica de una célula por la presencia de un virus o un gen competidor.
- Interferones** Citoquinas que pueden interferir con la replicación vírica. Algunos interferones desempeñan un importante papel en la regulación de la inmunidad.
- Interleuquinas** Proteínas que actúan como factores de crecimiento y diferenciación para las células del sistema inmune.
- Intrón** Región de un gen que separa los exones y que no se expresa.
- Isoforma** Una de las diversas formas moleculares diferentes de una proteína que se generan por procesamiento diferencial de transcritos en el ARN de un solo gen.
- Isogénico (singénico)** Genéticamente idéntico.
- Isoinjerto** Injerto entre dos animales genéticamente idénticos.
- Isotipo** Grupo de proteínas relacionadas estrechamente que surgen como resultado de una duplicación genética. Se encuentran en todos los animales de una especie. Por tanto, las clases y subclases de inmunoglobulinas en realidad son isotipos.
- Lacteninas** Moléculas bactericidas presentes en la leche.
- Lectina** Proteína que se puede unir específicamente a un carbohidrato. Algunas lectinas de origen vegetal pueden inducir la división de los linfocitos.
- Leucemia** Forma de cáncer que consiste en la proliferación de los leucocitos en la sangre.
- Leucocitos** Glóbulos blancos. Nombre genérico que se aplica a todas las células sanguíneas nucleadas.
- Leucopenia** Ausencia de leucocitos.
- Leucotrienos** Metabolitos vasoactivos derivados del ácido araquidónico producidos por la acción de la lipooxigenasa.
- Ligando** Término genérico que se aplica a las moléculas que se unen a un receptor específicamente.
- Linfa** Líquido tisular claro que fluye por los vasos linfáticos.
- Linfadenopatía** Literalmente, «enfermedad de los nódulos linfáticos». En la práctica se aplica para describir el aumento de tamaño de los nódulos linfáticos.
- Linfoblasto** Linfocito en división.
- Linfocito** Pequeña célula mononuclear con núcleo redondeado que contiene la cromatina densamente empaquetada, que se encuentra en la sangre y en los tejidos linfoides. La mayor parte de estas células tienen solo un borde delgado de citoplasma. Reconocen antígenos extraños mediante sus receptores especializados.
- Linfocito T** Linfocito que ha pasado por un periodo de procesamiento en el timo y que es responsable de las respuestas inmunes mediadas por células.
- Linfocito virgen** Linfocito que no ha contactado previamente con un antígeno.
- Linfocitos B** Linfocitos que han experimentado un período de procesamiento en la bolsa de Fabricio en las aves, o su equivalente en mamíferos. Son los responsables de la formación de anticuerpos.
- Linfocitos intraepiteliales** Linfocitos, principalmente linfocitos T, ubicados entre las células epiteliales de la pared intestinal.
- Linfocitos supresores** Linfocitos, normalmente linfocitos T, de los cuales se dice que suprimen la respuesta de otras células al antígeno.
- Linfocitos T colaboradores** Subpoblación de linfocitos T que promueven respuestas inmunes proporcionando la coestimulación de las citoquinas y de los receptores coestimuladores.
- Linfopenia** Número anormalmente bajo de linfocitos en la sangre.
- Linfoquinas** Citoquinas secretadas por los linfocitos.
- Linfotoxinas** Citoquinas citotóxicas secretadas por los linfocitos.
- Lisosomas** Organelas citoplasmáticas que se encuentran en el interior de las células fagocíticas y que contienen una mezcla compleja de potentes proteasas.
- Lisozima** Enzima presente en las lágrimas, la saliva y los neutrófilos. Ataca a los carbohidratos de las paredes celulares de las bacterias Gram-positivas.
- Locus** Ubicación de un gen en un cromosoma.
- Macrófago activado** Macrófago en estado de actividad metabólica y funcional incrementada.
- Macrófago inflamatorio** Macrófago activado parcialmente asociado con una invasión microbiana, un daño tisular o una inflamación.
- Macrófagos** Células fagocíticas grandes que contienen un núcleo sencillo redondo.

- Maduración de la afinidad** Progresivo incremento de la afinidad de los anticuerpos por el antígeno que ocurre durante el curso de una respuesta inmune como resultado de la mutación somática en los genes V.
- Marsupiales** Orden constituido por los mamíferos que poseen marsupio. Incluye no solo las formas australianas, como los canguros y los koalas, sino también a las zari-güeyas.
- Médula** Región en el centro de los órganos linfáticos, como el timo o los nódulos linfáticos.
- Microbiota normal** Población microbiana formada sobre todo por bacterias que colonizan normalmente las superficies orgánicas. Son fundamentales para prevenir la invasión por microorganismos patógenos.
- Microglía** Población de macrófagos que residen en el cerebro.
- Mieloma** Tumor de células plasmáticas.
- Mimetismo molecular** Capacidad de los parásitos o de otros agentes infecciosos para desarrollar moléculas cuya estructura es muy similar a la de moléculas del hospedador. De este modo, los invasores son capaces de evadir su destrucción por el sistema inmune o desencadenar reacciones autoinmunes.
- Mitógeno** Cualquier sustancia que induce la división celular.
- Mitógeno de la fitolaca (*Pokeweed mitogen, PWM*)** Lectina derivada de la hierba carmín o fitolaca (*Phytolacca americana*), que estimula la división de linfocitos T y B.
- Modulación por el sustrato** Método de control de la actividad enzimática que se observa en el sistema del complemento, por el cual una proteína no puede ser escindida por una proteasa hasta que se une a otra proteína.
- Molécula CD** Molécula de la superficie celular que se clasifica conforme al sistema CD aceptado internacionalmente. Los números CD se asignan a las moléculas de superficie en función de su reactividad con un panel de anticuerpos monoclonales.
- Moléculas de histocompatibilidad** Proteínas de la membrana celular necesarias para presentar el antígeno a las células sensibles al antígeno.
- Moléculas del CMH** Proteínas codificadas por los genes localizados en el complejo mayor de histocompatibilidad (v. cap. 7).
- Monocitos** Macrófagos inmaduros que se encuentran en la sangre.
- Monoclonal** Originado a partir de un solo clon de células.
- Monómero** Unidad básica de una molécula que puede ensamblarse utilizando subunidades repetidas.
- Monoquinas** Citoquinas secretadas por macrófagos y monocitos.
- Monotremas** Orden taxonómico formado por los mamíferos ovíparos más primitivos. Incluye al ornitorrinco y al equidna.
- Muerte celular programada** Destrucción fisiológica de una célula. Morfológicamente, estas células muestran apoptosis.
- Mutación puntual** Mutación que resulta de una alteración en una única base de un gen.
- Mutación somática** Mutaciones que ocurren en las células somáticas en lugar de en las células germinales. En inmunología se refiere a las mutaciones extensas que suceden en los genes V de los linfocitos B durante el transcurso de una respuesta inmune.
- Necrosis** Muerte celular debida a causas patológicas.
- Nematodo** Verme redondo.
- Neumonitis por hipersensibilidad** Inflamación en los pulmones causada por una reacción de hipersensibilidad de tipo III a un antígeno inhalado en los alveolos.
- Neutralización** Bloqueo de la actividad de un organismo o de una toxina por los anticuerpos.
- Neutrofilia** Elevada cantidad de neutrófilos en sangre.
- Neutrófilos** Granulocitos polimorfonucleares neutrófilos.
- Neutropenia** Bajo número de neutrófilos en sangre.
- Nucleocápsida** Componente estructural básico de un virus, formado por el ácido nucleico vírico y su cápsida protectora.
- Oncogén** Gen cuyo producto proteínico cumple una función fundamental en la división celular. Por tanto, su producción descontrolada da lugar a la multiplicación celular excesiva y a la formación de tumores. Los oncogenes pueden encontrarse en las células normales, así como en los virus oncogénicos.
- Ontogenia** Desarrollo embriológico de un órgano o un animal.
- Opsonina** Molécula que recubre las partículas extrañas, facilitando su fagocitosis.
- Organismo intracelular facultativo** Organismo que puede crecer en el interior de las células si es necesario.
- Organismo patógeno** Organismo que causa enfermedad.
- Órgano hematopoyético** Órgano en el cual se producen las células sanguíneas.
- Órgano linfoide primario** Órgano que sirve como fuente de linfocitos o en el cual los linfocitos maduran.
- Órgano linfoide secundario** Órgano linfoide cuya función es captar y responder a los antígenos extraños.
- Osteictios** Clase taxonómica que incluye a los peces óseos. Abarca varios órdenes de peces, de los cuales los teleosteos son los más evolucionados. Entre estos últimos se incluyen peces típicos como la carpa dorada, el bagre o pez gato y la trucha.
- Paracorteza** Región localizada entre la corteza y la médula de los nódulos linfáticos, en la cual predominan los linfocitos T.
- Parálisis inmune** Tolerancia inducida por dosis altas de un antígeno.
- Parásito intracelular obligado** Organismo que tiene la necesidad absoluta de vivir en el interior de las células. El mejor ejemplo son los virus.
- Paratopos** Sitios de combinación del antígeno con una inmunoglobulina.
- Patogenia** Mecanismo por el cual se produce una enfermedad.
- Patógeno oportunista** Organismo que, aunque es incapaz de causar enfermedad en un individuo sano, puede invadir y enfermar a otro que tenga sus defensas inmunes alteradas.
- Patógeno primario** Organismo que puede causar una enfermedad en un individuo sin que este se encuentre inmunodeprimido.
- Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)** Estructuras moleculares ampliamente distribuidas entre los microorganismos patógenos.
- Perforinas** Familia de proteínas producidas por los linfocitos T y las células NK (y el componente del complemento C9) que, cuando polimerizan, se insertan en las membranas de las células diana y producen la lisis celular.

- Período de retardo** Intervalo entre la administración de un antígeno y la detección de los primeros anticuerpos.
- Pinocitosis** Endocitosis de pequeñas gotas de líquido.
- Pirógeno** Sustancia que causa fiebre.
- Pironinofílico** Teñido por el colorante pironina. Este colorante se une principalmente al ARN, de modo que una célula cuyo citoplasma se tiñe intensamente con pironina es rica en ribosomas y, por tanto, es probable que sea una célula sintetizadora de proteínas.
- Plasma** fluido claro que constituye la fase líquida de la sangre.
- Polimorfismo** Diferencias estructurales hereditarias entre las proteínas de individuos alogénicos, debido a que hay múltiples alelos alternativos en un mismo *locus*.
- Portador** Macromolécula inmunogénica a la que se puede unir un hapteno, haciendo que este sea inmunógeno.
- Premunición** Forma de inmunidad observada en algunas infecciones parasitarias que depende de la presencia continua del parásito en el hospedador.
- Prevalencia** Número de casos de una enfermedad.
- Procariota** Organismo formado por células cuyo material genético está libre en el citoplasma, sin un núcleo reconocible.
- Procesamiento del antígeno** Sucesión de acontecimientos que modifican los antígenos, de manera que se pueden unir a las moléculas del CMH y ser así reconocidos por las células sensibles al antígeno.
- Proporciones óptimas** Cuando un antígeno y un anticuerpo se combinan, es la relación de los reactivos que generan la mayor cantidad de inmunocomplejos.
- Prostaglandinas** Metabolitos lipídicos biológicamente activos del ácido araquidónico que se producen por actividad de la enzima ciclooxigenasa.
- Proteasoma** Estructura enzimática compleja que se encuentra en el citosol. Actúa sobre las proteínas celulares ubiquitinadas para dividir las en fragmentos pequeños.
- Proteín quinasa** Enzima que fosforila proteínas.
- Proteína de Bence-Jones** Cadenas ligeras de inmunoglobulina que se encuentran en la orina de pacientes con mielomas. Precipitan cuando se calienta la orina, y se redisuelven a temperaturas mayores.
- Proteína de mieloma** Inmunoglobulina secretada por una célula de mieloma.
- Proteínas de fase aguda** Proteínas sintetizadas por el hígado, cuyo nivel en el suero aumenta rápidamente en respuesta a una inflamación aguda y un daño tisular.
- Proteínas del choque térmico** Proteínas sintetizadas por células como respuesta a muchas situaciones de estrés diferentes. Su función es actuar como chaperonas y transportar proteínas hacia el interior de los diferentes compartimentos de una célula.
- Proteínas integrales de membrana** Proteínas de la superficie celular que son componentes integrales de la membrana celular, a diferencia de las proteínas que se adsorben pasivamente a las superficies celulares.
- Proteínas transportadoras** Proteínas que se unen a fragmentos de antígenos endógenos y los llevan a moléculas de clase I del CMH recién ensambladas en el retículo endoplásmico.
- Proteínas-G** Proteínas de unión a GTP que actúan como transductores de señales para muchos receptores de superficie celular.
- Protooncogén** Gen celular normal que al mutar puede hacer que una célula se vuelva maligna.
- Prozona** Inhibición de la hemaglutinación a causa de la presencia de concentraciones altas de anticuerpos.
- Prueba cutánea** Procedimiento diagnóstico que induce una respuesta inflamatoria local tras la inoculación intradérmica de un antígeno o un alérgeno.
- Prueba de la antiglobulina** Técnica para detectar la presencia de anticuerpos no aglutinantes sobre la superficie de una partícula.
- Pruebas de unión primaria** Pruebas serológicas que detectan directamente la unión de un antígeno y un anticuerpo.
- Pruebas de unión secundaria** Pruebas serológicas, como la aglutinación y la precipitación, que detectan las consecuencias de la unión antígeno-anticuerpo.
- Pruebas de unión terciaria** Pruebas serológicas que miden la capacidad protectora de un anticuerpo en animales vivos.
- Pseudogenes** Secuencias de ADN que se asemejan a genes funcionales pero que no pueden ser transcritos.
- Puentes disulfuro** Enlaces que se forman entre dos residuos de cisteína de una proteína. Pueden ser intercatenarios (entre dos cadenas peptídicas) o intracatenarios (uniendo dos partes de una cadena).
- Quimera** Animal que contiene células de dos o más individuos genéticamente diferentes.
- Quimioquina** Familia de citoquinas proinflamatorias y quimiotácticas con una secuencia característica de cuatro residuos de cisteína. Regulan la migración de los leucocitos desde la sangre a los tejidos.
- Quimiotaxis** Movimiento directo de las células bajo la influencia de un gradiente de concentración químico.
- Quininas** Péptidos vasoactivos producidos en tejidos dañados o inflamados.
- Radioinmunoanálisis** Prueba inmunológica que requiere el empleo de un reactivo conjugado con un isótopo.
- Ratones desnudos** Cepa mutante de ratones que carecen de timo y que tampoco tienen pelo.
- Reacción cruzada** Reacción de un anticuerpo o un receptor de antígeno dirigida frente a un antígeno específico, con otro segundo antígeno. Esto se debe a que los dos antígenos poseen epitopos en común.
- Reacción de Arthus** Inflamación local debida a una reacción de hipersensibilidad de tipo III; es inducida por la inoculación de un antígeno en la piel de un animal sensibilizado.
- Reacción de primer injerto** Rechazo de un primer injerto de tejido extraño.
- Reacción de segundo injerto** Rechazo rápido de un órgano o un tejido trasplantado por un hospedador sensibilizado previamente.
- Reacción linfocitaria mixta** Proliferación de los linfocitos inducida por el contacto con linfocitos extraños *in vitro*.
- Reacciones en cascada** Serie de reacciones enzimáticas ligadas en las que los productos de una reacción catalizan una segunda, y así sucesivamente.
- Receptor Fc** Receptor de la superficie celular que se une específicamente a las moléculas de anticuerpo a través de su región Fc.
- Receptores de reconocimiento de patógenos** Receptores celulares que pueden unirse selectivamente a los patrones moleculares asociados a patógenos.

- Reconocimiento ligado** Necesidad de que los linfocitos reciban dos señales simultáneas para activarse.
- Redes idiotípicas** Series de reacciones entre los idiotipos, antiidiotipos, y anti-antiidiotipos que participan en el control de las respuestas inmunes.
- Región constante** Porción de las cadenas peptídicas de las inmunoglobulinas y de los TCR que consiste en una secuencia de aminoácidos relativamente constante.
- Región de la bisagra** Región que está situada entre el primero y segundo dominios constantes de algunas moléculas de inmunoglobulina, que les permite doblarse con libertad.
- Región determinante de complementariedad** Áreas de las regiones variables de los anticuerpos y de los receptores de antígeno de los linfocitos T que se unen al antígeno y determinan la especificidad de unión al antígeno de estas moléculas. Es sinónimo de región hipervariable.
- Región Fc** Parte de una molécula de inmunoglobulina que consiste en las mitades C-terminal de las cadenas pesadas. Es responsable de las actividades biológicas de la molécula.
- Región variable** Parte de las cadenas peptídicas de la inmunoglobulina o del TCR donde la secuencia de aminoácidos presenta variación significativa entre moléculas.
- Regiones de armazón** Porciones de una región variable de las inmunoglobulinas y de los TCR que tienen una secuencia de aminoácidos relativamente constante, formando una estructura sobre la que se pueden construir las regiones hipervariables o regiones determinantes de complementariedad.
- Regiones hipervariables** Zonas de las regiones variables de una inmunoglobulina o de un TCR donde tienen lugar las mayores variaciones en la secuencia de aminoácidos y a las que se unen los antígenos.
- Respuesta anamnésica** Respuesta inmune secundaria.
- Respuesta de memoria** Respuesta inmune incrementada que se desencadena como resultado de la exposición al antígeno de un animal sensibilizado previamente.
- Respuesta inmune primaria** Respuesta inmune resultante del primer encuentro de un individuo con un antígeno.
- Respuesta inmune secundaria** Respuesta inmune aumentada que resulta de una segunda o posterior exposición a un antígeno.
- Respuesta secundaria** Respuesta de un animal sensibilizado a un antígeno extraño.
- Restricción por el CMH** Necesidad de que un linfocito T reconozca a un antígeno en asociación con una molécula del CMH. Es necesaria para que los linfocitos T colaboradores y los T citotóxicos reconozcan al antígeno y para que los primeros colaboren con los linfocitos B.
- Retroalimentación negativa** Mecanismo de control por el que los productos de una reacción actúan suprimiendo su propia producción.
- Retrovirus** Virus ARN que utiliza la enzima transcriptasa inversa para convertir su ARN en ADN.
- Rosetas** Estructuras formadas cuando varios eritrocitos se unen a la superficie de otra célula en suspensión.
- Sarcoma** Tumor que surge de células de origen mesodérmico.
- Segmento génico** Otra forma de denominación de un exón. Se suele utilizar exclusivamente para denominar a los exones que codifican las regiones V, D y J de las inmunoglobulinas y de los TCR.
- Segmento génico J (de unión)** Segmento génico corto localizado en sentido 3' de los segmentos génicos V en los genes de las inmunoglobulinas y de los TCR, y que codifica parte de la región variable.
- Selección clonal** Concepto clave en inmunología que consiste en la proliferación de un clon específico de linfocitos en respuesta a un epitopo específico. La respuesta se inicia a través de receptores específicos de unión al antígeno.
- Selección negativa** Destrucción de los linfocitos T que tienen el potencial para reaccionar frente a autoantígenos. Es un mecanismo fundamental para prevenir la autoinmunidad.
- Selección positiva** Aumento de la proliferación de células dentro del timo capaces de reaccionar de manera óptima a un antígeno extraño.
- Selectina** Familia de proteínas de adhesión a superficies celulares que unen las células a glucoproteínas en el endotelio vascular.
- Sensibilización** Inducción de una respuesta inmune por la exposición a un antígeno.
- Seroconversión** Aparición de anticuerpos en sangre, indicadores del inicio de una infección.
- Serología** Ciencia de la detección de anticuerpos.
- Sinapsis inmunitaria** Área de contacto entre una célula presentadora de antígeno y un linfocito T o B. En la sinapsis, las moléculas de superficie de las células se organizan según un patrón bien definido designado para optimizar la señalización entre las células.
- Sincitio** Fusión de muchas células en una gran masa citoplasmática que contiene muchos núcleos. Normalmente es el resultado de una acción vírica.
- Síndrome** Grupo de síntomas que en conjunto son característicos de una enfermedad específica.
- Singénico (isogénico)** Genéticamente idéntico.
- Sistema mieloide** Todos los granulocitos y sus precursores. Estas células precursoras se encuentran en la médula ósea.
- Sistema mononuclear fagocítico** Células que pertenecen a la familia de los macrófagos y sus precursores.
- Sistema reticuloendotelial** Población total de células que incorporan colorantes coloidales en la circulación sanguínea. Muchas de estas células son macrófagos. Este término debe evitarse porque no es un sistema orgánico real.
- Sitios privilegiados** Localizaciones en el organismo donde no se rechazan los aloinjertos. Un buen ejemplo es la córnea ocular.
- Subclase** Diferentes isotipos de inmunoglobulinas estrechamente relacionados dentro de una clase específica.
- Subisotipo** Ver Subclase.
- Suero** Líquido transparente amarillento que se obtiene después de que la sangre ha coagulado y el coágulo se ha retraído.
- Superantígeno** Molécula que, como resultado de su capacidad para unirse a ciertas regiones variables del TCR, puede inducir la división de ciertos linfocitos T.
- Superfamilia** Grupo de moléculas de proteínas que tienen en común determinadas estructuras. Por tanto, todos los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas contienen dominios inmunoglobulínicos característicos.
- Superfamilia de las inmunoglobulinas** Familia de proteínas que contienen los dominios característicos de las inmunoglobulinas.

- Timectomía** Extirpación quirúrgica del timo.
- Timocitos** Linfocitos en fase de desarrollo en el timo
- Tirosín quinasa** Enzima que fosforila los residuos de tirosina de las proteínas. Desempeña un papel clave en la transducción de señales.
- Titulación** Medición de la concentración de anticuerpos específicos en un suero mediante el análisis de la actividad de los anticuerpos en diluciones crecientes de este.
- Título** Recíproco de la dilución más alta de un suero que da una reacción en una prueba inmunológica.
- Tolerancia** Estado de ausencia específica de respuesta a un antígeno inducida por una exposición previa a ese antígeno.
- Tolerógeno** Sustancia que induce tolerancia.
- Tormenta de citoquinas** Efectos patológicos inducidos por la activación masiva de los linfocitos T y, como resultado, la producción excesiva de muchas citoquinas diferentes.
- Toxoide** Derivado no tóxico de una toxina que se utiliza como antígeno.
- Traducción** Conversión de una secuencia de nucleótidos de ARN en una secuencia de aminoácidos en un ribosoma.
- Transcripción** Conversión de la secuencia de nucleótidos de ADN en una secuencia de nucleótidos de ARN por emparejamiento de bases complementarias.
- Transcriptasa inversa** Enzima que transcribe de forma inversa el ARN en ADN. Se encuentra en los retrovirus, como FIV.
- Transducción** Conversión de una señal de una forma a otra.
- Transducción de señal** Transmisión de una señal a través de un receptor a una célula por medio de una serie de reacciones ligadas.
- Translocación cromosómica** Forma de mutación en la que las porciones de dos cromosomas intercambian su posición.
- Trematodos** Parásitos helmintos llamados habitualmente duela. Este grupo incluye parásitos importantes del ser humano y de los animales.
- Tuberculina** Extracto del bacilo tuberculoso que se utiliza en una prueba cutánea para el diagnóstico de tuberculosis.
- Tubérculo** Respuesta inflamatoria persistente ocasionada por la presencia de micobacterias en los tejidos.
- Tumor benigno** Tumor que no se disemina desde su sitio de origen.
- Tumor maligno** Tumor cuyas células tienen tendencia a invadir los tejidos normales y se disemina a través de la linfa o la sangre, a tejidos distantes.
- Tunicados** Invertebrados marinos complejos con cubiertas cuticulares externas características, cuyas etapas embrionarias presentan atributos semejantes a los que se observan en algunos vertebrados.
- Urodelos** El orden taxonómico más primitivo de los anfibios. Incluye a los tritones y las salamandras.
- Urticaria** Reacción cutánea inflamatoria y edematosa debida a mecanismos alérgicos y asociada a un intenso prurito.
- Vacuna** Suspensión de microorganismos vivos o inactivados utilizada como un antígeno para conferir inmunidad.
- Vacuna del bacilo de Calmette-Guérin** Cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. Puede utilizarse como una vacuna específica o como un inmunoestimulante inespecífico.
- Vacuna inactivada** Vacuna que contiene un agente que ha sido tratado de manera que no se puede replicar en el hospedador.
- Vacuna recombinante** Vacuna que contiene un antígeno producido mediante técnicas de ingeniería genética.
- Vacunación** Administración de un antígeno (vacuna) con el fin de estimular una respuesta inmune protectora frente a un agente infeccioso. El término original se refiere específicamente a la protección frente a la viruela. Es sinónimo de inmunización.
- Variación antigénica** Cambio progresivo en los antígenos de superficie exhibidos por los virus, parásitos y algunas bacterias, con la finalidad de evadir su destrucción.
- Variolización** Método rudimentario para proteger a un individuo de la viruela mediante la inoculación deliberada de virus vivos de esa enfermedad.
- Vasculitis** Inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos.
- Vénula endotelial alta** Vaso sanguíneo especializado revestido por un epitelio alto, que se encuentra en la paracorteza de los nódulos linfáticos y de otros órganos linfoides.
- Vía alternativa de activación del complemento** Vía de activación del sistema del complemento iniciada por la activación de C3 por la presencia de una superficie activadora.
- Vía clásica de activación del complemento** Vía de activación del sistema del complemento iniciada por la activación de C1 por los complejos antígeno-anticuerpo.
- Vigilancia inmune** Concepto de que los linfocitos vigilan el organismo en busca de células cancerosas o anormales y las eliminan.
- Virión** Partícula vírica.
- Virulencia** Capacidad de un microorganismo para causar enfermedad.
- Virus oncogénico** Virus que causa cáncer.
- Virus vivo modificado** Virus cuya virulencia se ha reducido, de manera que se puede replicar en el hospedador pero no puede causar enfermedad en los animales normales.
- Xenohibridoma** Hibridoma que se forma por la fusión de células plasmáticas con células de mieloma de dos especies diferentes (p, ej., ratón y bóvido).
- Xenoinjerto** Trasplante de tejido entre dos animales de diferentes especies.

ÍNDICE ALFABÉTICO

A

- A, inmunoglobulina, 245-248
Ácido araquidónico, 25f
Ácidos nucleicos, vacunas de, 264-265, 264f
Activación alternativa de macrófagos, 206-207
Activación clásica de los macrófagos, 204-205
Actividad de las citocinas, control de, 76f
Actividades antivíricas, interferones con, 301f
Adherencia, moléculas de, 134-135, 144
 CD2, 135
 CD58, 135
 integrinas, 135
 selectinas, 135
 superfamilia de las inmunoglobulinas, 135
Adherencia vascular, cambios en la, 30-32
 cambios en las células endoteliales, 31
 cambios en neutrófilos, 31-32
 emigración, 32
 integrinas, 32
ADN
 bacteriano, 15
 factores de transcripción, 79f
 inhibidores de la síntesis, 484
 plasmídico para vacunación, 264f
ADN-PK, delección génica en équidos, 455f
Adrenalitis autoinmune, 419-420
Adrenoceptores, estimulantes α y β , 335t
Adyuvantes, 265-268, 266f
 tres grupos principales de, 267f
Aferentes linfáticos bovinos, células dendríticas (DC) de, 95f
Agentes alquilantes, 483
Aglutinación, 523-524
 pasiva, 523-524
 precipitación y, 524f
 pruebas de antiglobulina, 523
AHIM. V. Anemias hemolíticas inmunomediadas (AHIM)
AITP. V. Trombocitopenia autoinmune
Alarminas, 16
 células centinela, 16-20
 HMGB1, 16
Alergenos de contacto, fuentes de, 375c
Alergenos en los animales, fuentes de contacto, 375c
Alergias
 a parásitos, 343
 a vacunas y medicamentos, 342-343
 alimentarias, 341
 ciclo, 333f
 en perros, 331c
 específicas, 340-344
 alergia a la leche, 340
 alergia alimentaria, 341
 alergias a parásitos, 343
 alergias a vacunas y medicamentos, 342-343
 complejo del granuloma eosinofílico, 343-344
 dermatitis alérgica por inhalación, 341-342
 dermatitis atópica, 342
 láctea, 340
 lesión en la piel del caballo producida por, 322f
Alimento
 alergia, 341
 inmunidad frente, 249-250
Aloinjertos
 arteria coronaria del aloinjerto cardíaco canino, 387f
 corazón, 386
 de córnea, 386
 de órgano, tiempo de supervivencia de los, 382f
 hueso, 386
 médula ósea, 387-388
 óseos, 386
 piel, 386
 renal, 382-385
 mecanismos de rechazo, 383-385
 destrucción del injerto, 384-385
 sensibilización del receptor, 384
 patología del rechazo de injertos, 382-383
 prevención del rechazo de injertos, 385
 tiempo de supervivencia del órgano, 382f
 tumores como, 393-395
 antígenos tumorales, 394-395
 y el sistema reproductor, 389-391
 y xenoinjertos, diferencias con los autoinjertos, 381f
Alopecia areata, 424
Alveolitis aguda en bóvidos, 360f
Anafilaxia alérgica, 339-340
Anafilaxia en las especies domésticas y en humanos, 339t
Anafilaxia pasiva cutánea reacciones en ternero, 344f
Análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA)
 anticuerpo sándwich, 514f
 antígeno marcado, 514f
 competitivo, 515f
 pruebas, 513-515
 técnica, 513f
Anemias hemolíticas inmunomediadas (AHIM), 426-429
 clasificación de, 427t
 diagnóstico, 428
 inmunosupresión de hematopoyesis, 428-429
Anergia
 clonal, 212
 tolerancia periférica a través de la anergia clonal, 212f
Anfibios
 anuros, 499-501

Los números de página seguidos de f indican figuras; t, tablas; c, cuadros.

- Anfibios (*cont.*)
 inmunidad en, 498-501
 urodelos, 498-499
- Animales
 anticuerpos maternos en el recién nacido, 215f
 células dendríticas (DC) en los animales domésticos, 95-96
 CMH de los animales domésticos, 105-108
 bóvidos, 106-107
 caballo, 106
 cerdo, 107
 gato, 107
 perro, 107
 seres humanos, 107-108
 desarrollo de la inmunidad adquirida en el recién nacido, 234-236
 inmunidad local, 234
 inmunidad pasiva en el pollo, 236-237
 inmunidad sistémica, 234-235
 vacunación de los animales jóvenes, 235-236
 enfermedad hemolítica en los animales domésticos, 349-354
 bóvidos, 351
 caballos, 349-351
 cerdos, 352-353
 gatos, 353-354
 ovejas, 351-352
 perros, 353
 pollos, 354
 seres humanos, 354
 fuentes de alérgenos de contacto en, 375c
 grupos sanguíneos y transfusiones en los animales domésticos, 349-354
 bóvidos, 351
 caballos, 349-351
 cerdos, 352-353
 gatos, 353-354
 ovejas, 351-352
 perros, 353
 pollos, 354
 seres humanos, 354
 heterocigoto, 108f
 IgA, niveles en el suero y secreciones de los animales domésticos, 246t
 inmunidad innata como característica general, 495f
 jóvenes, vacunación de, 235-236
 niveles de inmunoglobulinas en el calostro y leche, 229t
 reacciones a la tuberculina, 372
 respuesta inmune en el recién nacido, 227-228
 respuestas inmunes protectoras de los animales vacunados, 275f
 silvestres en Bélgica, casos de rabia, 264f
 sistema inmune específico de los, 224-226
 cachorro de gato, 225-226
 cachorro de perro, 225
 cordero, 225
 lechón, 225
 pollo, 226
 potro, 224
 ternera, 224-225
 vacunación de, 235-236
 vacunados, respuestas inmunes protectoras de, 275f
 vacunas y protección, 275f
 virus que afectan a los tejidos linfoides de, 466c
- Anomalía de Pelger-Huët, 449-450
 Antagonistas del ácido fólico, 484
 Antibacterianas, vacunas, 283-284
 bacterinas, 283-284
 toxoides, 283
 vacunas bacterianas vivas, 284
- Antibióticos
 antivíricos, pruebas para detectar e identificar, 310
 bloqueantes, 401
- Anticuerpos, 170-180
 bifuncional, 524f
 clases de inmunoglobulinas, 171-174
 e inmunidad mediada por células, 385f
 entrecruzamiento del receptor de linfocito B (BCR) mediante, 216f
 específicos y proteínas, reacciones cruzadas entre, 88t
 estructura de C1 y papel en su interacción con, 64f
 estructura tridimensional de las inmunoglobulinas, 174-175
 inmunoglobulinas, 170-171
 inmunoglobulinas en los animales domésticos, 178-180
 maternos en el animal recién nacido, 215f
 maternos y parvovirus canino, 235f
 monoclonales, 166f, 510
 producción de interferón y, 300f
 producción de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, 177-178
 receptores, 134
 receptores solubles de antígeno, 170-180
 suero, 256f
 titulación de, 523
 variantes de inmunoglobulinas, 176-177
 vellosidades del duodeno canino teñidas con anticuerpos monoclonales, 244f
 y complemento, opsonización de bacterias, 34f
 y médula ósea, 125f
- Antígenos, 81-88. *V. también* Superantígenos
 bacterianos, 82
 bacterias y localización de los más importantes, 82f
 características de un buen antígeno, 84-85
 componente que liga, 140-142, 153-155
 cadenas bipeptídicas y, 142f
 cadenas ligeras, 153
 cadenas pesadas, 153-154
 región de la bisagra, 155
 regiones constantes, 154-155
 regiones variables, 154
 de leucocitos humanos-A2, 103f
 desencadenamiento de las diferentes subpoblaciones de linfocitos Th, 148f
 dosis que inducen tolerancia periférica, 213f
 en las ovejas, grupo sanguíneo R, 352f
 en las vacunas caninas, duración de la inmunidad (DOI), 273t
 endógenos, procesamiento de, 97-99, 98f, 196, 197f
 sensibilización cruzada, 99
 epitopos, 85-87
 eritrocitarios, 347-356
 eritrocitarios e hipersensibilidad tipo II, 347-356
 enfermedad hemolítica del recién nacido, 348-349
 enfermedad hemolítica en animales domésticos, 349-354
 grupos sanguíneos, 347-348
 grupos sanguíneos y transfusiones de sangre en animales domésticos, 349-354
 hipersensibilidad de tipo II, reacciones a los fármacos, 355
 hipersensibilidad de tipo II en enfermedades infecciosas, 355
 pruebas de paternidad, 354
 síndrome hemofagocítico, 354-355
 transfusión de sangre y transfusiones incompatibles, 348
 estructura de las moléculas de clase II del CMH, 105f
 estructura vírica y, 298

- exógenos, 97f
- extraños, reacciones cruzadas con, 410f
- generados por cambios moleculares, 410
- generados por clonación de genes (categoría I), 260-262
- histocompatibilidad, 381-382
- iniciadores de la inmunidad adquirida, 81-88
- linfocitos B productores de inmunoglobulina A (IgA), 244f
- linfocitos B que responden a, 156f
- linfocitos B y su respuesta a, 152-169
 - células de memoria, 161-162
 - células plasmáticas, 160-161
 - centros germinales, 162-163
 - coestimulación de linfocitos B, 155-158
 - hibridomas, 166-168
 - mielomas, 163-166
 - receptor de antígeno del linfocito B, 153-155
 - respuesta del linfocito B, 158-160
 - respuestas celulares, 160
- linfocitos T y su respuesta a, 139-151
 - citocinas coestimuladoras, 144
 - coestimuladores, 143-144
 - consideraciones generales, 146
 - formación de la sinapsis inmunológica, 144-145
 - linfocitos T de memoria, 150
 - linfocitos T γ/δ , 149-150
 - moléculas de adherencia, 144
 - receptor de antígeno de los linfocitos T (TCR), 140-143
 - señales coestimuladoras, 143-144
 - subpoblaciones de linfocitos T colaboradores, 147-149
 - superantígenos, 146-147
 - superfamilia de las inmunoglobulinas, 140
 - transducción de señales, 145-146
- lugar de unión al antígeno en la molécula de inmunoglobulina, 154f
- mezcla de cantidades crecientes de, 520f
- microbianos, 82-83
 - antígenos bacterianos, 82
 - antígenos víricos, 82-83
 - otros, 83
- no microbianos, 83-84
 - antígenos de la superficie celular, 83
 - autoantígenos, 83-84
- ocultos en células o tejidos, 409-410
- presentación por linfocitos B, 155-156
- procesamiento de antígenos exógenos, 96-97
- reacciones cruzadas, 87-88
- reacciones cruzadas con antígeno extraño, 410f
- respuesta de los mastocitos a, 331-335
 - mediadores derivados de mastocitos, 334-335
 - reacción de fase tardía, 335
 - regulación de la desgranulación de los mastocitos, 335
 - regulación de las respuestas a los mediadores de mastocitos, 335
- respuesta inmune a, 7f
- soluble, 46f
- soluble, receptores, 170-180
 - estructura tridimensional de las inmunoglobulinas, 174-175
 - inmunoglobulina, clases, 171-174
 - inmunoglobulina, variantes, 176-177
 - inmunoglobulinas, 170-171
 - inmunoglobulinas de mamíferos domésticos, 178-180
 - producción de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, 177-178
- soluble en la circulación sanguínea, eliminación de, 46f
- superficie celular, 83
- tamaño relativo de varios antígenos significativos, 84f
- técnica de la difusión en gel para determinar, 521f
- tumorales, 394-395
- víricos, 82-83
 - y células tumorales, 394f
 - y receptores, combinación, 182f
- Antiglobulinas, 510
- Antimicrobianas, moléculas, 36-39
 - citocinas, 39
 - enzimas líticas, 36
 - lectinas, 37-38
 - lisozima, 37
 - péptidos, 36-37
 - proteínas de unión al hierro, 38-39
 - sistema del complemento, 39
- Antisuero, larva de *Toxocara canis* tras la incubación en, 323f
- Apoptosis, 197-198
 - iniciación, 198f
 - muerte celular por, 198f
 - regulación de, 219-220
- Árbol filogenético e invertebrados, 491f
- Árbol filogenético y vertebrados, 494f
- Arteria coronaria de un aloinjerto cardíaco canino, 387f
- Arteria coronaria de un Beagle con poliarteritis juvenil, 446f
- Arteritis meníngea, perro con, 421f
- Arthus, reacción de
 - mecanismos de, 358f
 - patogenia de, 359f
- Artritis reumatoide canina, criterios diagnósticos, 442c
- Artrópodos, inmunidad frente a, 326-327
 - dermatitis por picadura de pulga, 327
 - infestación por garrapatas, 327
 - infestación por hipoderma, 327
 - sarna demodécica, 326-327
- Asesinas naturales (NK), células, 395-398, 398f
 - de cerdo, 399f
 - función, 397-398
 - humanas, 396f
 - marcadores de superficie, 395
 - mecanismos efectores, 397
 - moléculas de clase I del CMH en, 397f
 - ratón, 396f
 - reconocimiento de células diana, 396-397
 - regulación, 398
- Asesinas naturales (NK) células dendríticas (DC), 400
- Asesinas naturales T (NKT), células, 399-400
- Atenuación vírica, 262f
- Autoantígenos, 83-84
 - en la piel, 426f
- Autoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos, diferencias entre, 381f
- Autoinmunes, enfermedades
 - asociadas a vacunas, 281-282
 - específica de órgano, 417-432
 - anemia hemolítica inmunomediada (AHIM), 426-429
 - enfermedad dérmica autoinmune, 423-426
 - enfermedad endocrina autoinmune, 417-420
 - enfermedad muscular autoinmune, 429-431
 - enfermedad neurológica autoinmune, 420-422
 - enfermedad ocular autoinmune, 422-423
 - enfermedades autoinmunes de la reproducción, 423
 - hepatitis activa crónica, 431
 - nefritis autoinmune, 426
 - trombocitopenia autoinmune (AITP), 429
 - patogenia de, 409f
 - susceptibilidad racial, 418f
- Autoinmunidad, 408-416
 - factores predisponentes, 413-415
 - predisposición genética, 413-414
 - predisposiciones raciales, 414-415

- Autoinmunidad (*cont.*)
 inducción de, 409
 inducida por virus, 412-413
 mecanismos del daño tisular, 415
 principios, 408-416
 respuestas inmunes anormales, 412-413
 respuestas inmunes normales, 409-412
- Aves
 inmunidad en, 502-505
 clases de inmunoglobulinas, 503-504
 generación de la diversidad de anticuerpos, 504-505
 moléculas del CMH, 502-503
 nódulos linfáticos en, 503f
- Avispas, urticaria en Boxer picado por, 340f
- B**
- Bacterias
 ácido-alcohol resistentes, 13f
 ácido-alcohol resistentes, paredes celulares, 13f
 destrucción de los macrófagos por bacterias intracelulares, 204f
 eliminadas del torrente sanguíneo en perros y gatos, 45f
 inmunidad frente a las bacterias invasivas, 287-288
 inmunidad frente a las bacterias toxicogénicas, 287
 intestinales, 192
 intracelulares
 evasión de la destrucción intracelular, 289f
 inmunidad frente a, 288-290
 macrófagos se destruyen por, 204f
 y mecanismos de supervivencia, 289t
 y hongos, inmunidad adquirida frente a, 286-296
 consecuencias adversas de las respuestas inmunes, 293
 evasión de la respuesta inmune, 291-293
 inmunidad adquirida, 287-291
 inmunidad frente a las infecciones fúngicas, 294-295
 serología de las infecciones bacterianas, 293-294
 y productos bacterianos, 486-487
- Bacterinas, 283-284
- Basófilos, 335-336
 sangre periférica, 336f
- Bazo, 124-125
 antígeno, 125f
 bovinos, 124f
 estructura de la pulpa blanca, 124-125
 respuesta al antígeno, 125
- BCR. *V.* Receptores de linfocitos B (BCR)
- Big Bang inmunológico, 495
- Bisagra, región de la, 155
- BIV. *V.* Virus, de la inmunodeficiencia bovina (BIV)
- BLAD. *V.* Deficiencia, de la adhesión leucocitaria bovina (BLAD)
- Bolsa de Fabricio, 116-117
 de un pollo de una semana, 116f
 estructura, 116, 116f
 función, 116-117
- Bóvidos, 106-107, 136, 178-179, 190, 351, 399
 bazo, 124f
 cabeza y vasos linfáticos, 119f
 infecciones retrovirales, 472
 inmunodeficiencias, 457
 linfosarcoma, 405
 neutrófilo de la leche ingiriendo *Streptococcus agalactiae*, 34f
 nódulos linfáticos, 120f
 peste, 2
 pruebas de la tuberculina, 372t
 reacciones de la tuberculina, 371-372
- Boxer picado por avispas, urticaria en, 340f
- Brittany Spaniels, deficiencia de C3 en una colonia de, 67f
- Bursectomía y timentomía neonatal, 115t
- BVD. *V.* Virus, de la diarrea vírica bovina (BVD)
- C**
- C1 y papel en la interacción con los anticuerpos, estructura de, 64f
- C3, deficiencia
 canina, 66-67
 en una colonia de Brittany Spaniels, 67f
 mutación que conlleva la deficiencia en el perro, 67f
- C3 activada, unión a la superficie celular, 60f
- C3 convertasas ligadas a péptido pequeño, 61f
- C3 implica escisión por C3 convertasa, 60f
- Caballos, 106, 136, 178, 349-351, 398-399
 hepatitis sérica, 257c
 inmunodeficiencias, 453-457
 incidencia de inmunodeficiencias, 457
 inmunodeficiencia variable común (CVID), 456
 inmunoglobulinas, deficiencias, 454-455
 pony de Fell, síndrome de inmunodeficiencia, 456-457
 síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (SCID), 453-454
 lesión en piel de caballo con alergia, 322f
 Paneth, células del intestino, 241f
- Cabeza y vasos linfáticos bovinos, 119f
- Cachorro de perro, 225
- Cachorros de gato, 225-226
 nacidos con hipotricosis congénita, 461
- Cadenas
 α y δ , 192
 β , 192-193
 γ , 193
 grupos génicos que codifican a los receptores de linfocitos T, 193f
- ligeras, 153
 construcción de inmunoglobulinas, 186f
 peptídicas, 177f
 receptor de linfocito T completo (TCR), 194f
 y componente de unión al antígeno, 142f
- pesadas, 153-154
 genes que codifican las cadenas ligeras y, 184f
 inmunoglobulinas de los vertebrados, 500f
 molécula de inmunoglobulina, 154f
 producción de inmunoglobulina, 177-178
 BCR e inmunoglobulinas solubles, 178
 receptor de linfocito T (TCR) completo, 194f
- Calcineurina, inhibidores, 484
 estructura de, 485f
- Calostro
 absorción de, 230-231
 ingestión y enfermedad septicémica, 232f
 y leche
 niveles de inmunoglobulinas en los animales domésticos, 229t
 secreción y composición, 229-230
- Cambio, proteínas G como señalizadores de, 74f
- Cambio de clase, mecanismo, 177f
- Cambio de clase, recombinación, 177-178
- Cambios metabólicos, 50
- Cambios moleculares, antígenos generados por, 410
- Camello, caso curioso, 179c
- Canina
 C3, deficiencia, 66-67, 67f
 deficiencia de adhesión leucocitaria, 450-451
 glomerulopatía, 366-367
 lupus, 436-437
 lupus eritematoso sistémico (LES), 437f

- mastocitos en piel, 19f
- miocardiopatía, 431
- mutaciones SCID ligadas al cromosoma X, 459f
- neutropenia cíclica, 451-452
- poliartritis, 443-444
- polineuritis, 420-421
- Carbohidratos complejos, 487
- Carcinógenos químicos, 395f
 - y células tumorales, 395f
- Carcinoma ocular de células escamosas, 404
- Cardíaco canino, aloinjerto de la arteria coronaria, 387f
- CBH. *V.* Hipersensibilidad basófila cutánea (CBH)
- CD lista seleccionada de moléculas, 528-531
- CD sistema, 16c
- CD1, 135-136
- CD2, 135
- CD3, 142
- CD4, 142-143
 - anti, equino, población celular con, 519f
 - poblaciones celulares con anti-CD4 equino, 519f
 - y CD8 en la estimulación de las respuestas por linfocitos T (TCR), 143f
- CD8, 142-143
 - en la estimulación de las respuestas por linfocitos T (TCR), CD4 y, 143f
- CD21/CD19 complejo, 157-158
 - estimulación de los linfocitos B a través de, 158f
- CD40, 157
 - CD154 y linfocitos T, 157f
- CD58, 135
- CD95, expresión del ligando de (CD95L), 398
- CD95 ruta de la citotoxicidad mediada por linfocitos T, 201f
- CD95L expresión. *V.* CD95, expresión del ligando de (CD95L)
- CD154, 157
 - y linfocitos T, CD40 y, 157f
- Células
 - antígenos y tumores, 394f
 - asesina natural (NK) dendrítica, 400
 - asesinas activadas por linfocinas (LAK), 403
 - células, 403f
 - terapia celular, 403
 - asesinas naturales (NK), 395-398, 398f
 - función, 397-398
 - marcadores de superficie, 395
 - mecanismos efectores, 397
 - porcina, 399f
 - reconocimiento en la célula diana, 396-397
 - regulación, 398
 - asesinas naturales (NK) humanas, 396f
 - perforinas, 201f
 - asesinas naturales (NK) murinas, 396f
 - asesinas naturales T (NKT), 399-400
 - carcinógenos químicos y tumores, 395f
 - centinela, 16-20
 - células dendríticas, 18
 - macrófagos, 17-18
 - mastocitos, 18-20
 - productos de, 20-23
 - citocinas, 20-21
 - quimiocinas, 21-23
 - cooperación, 199
 - de la médula ósea, 29f
 - de Langerhans, 91-92
 - tinción para la proteína vimentina, 92f
 - del cuerpo, interleucina-1 (IL-1) y, 22f
 - del sistema mononuclear fagocítico, 17f
 - dendríticas (DC) foliculares, 95
 - dendríticas (DC) maduras, 92-94, 93f
 - dendríticas (DC) tolerogénicas, 219
 - dendríticas, 18
 - en el fluido de lavado broncoalveolar canino, 253t
 - endoteliales, 31
 - endoteliales, unión de neutrófilo vascular a las, 32f
 - escamosas, carcinoma ocular de, 404
 - fracaso de la inmunidad tumoral, 400-401
 - generación de linfocitos Th1 y Th17, 218f
 - inmunocomplejos y eritrocitos, 361f
 - inmunoglobulina A (IgA) secretada por las células plasmáticas de la mucosa, 247f
 - Langerhans, 91-92
 - linfocitos B, 96, 132f, 152-169, 188f, 213f, 244, 244f
 - linfocitos T, 93f, 133f, 150, 244-245, 305
 - linfocitos T convencionales, 400
 - linfocitos T y B, 130t
 - lupus eritematoso, 435f
 - M, 243f
 - mastocitos, 18-20, 334f, 335f
 - estructura, 18-19
 - historia vital, 19-20
 - memoria, 161-162
 - moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en las células asesinas naturales (NK), 397f
 - muerte por apoptosis, 198f
 - NK, 305
 - o tejidos, antígenos ocultos en, 409-410
 - Paneth, 241f
 - paredes de bacterias ácido-alcohol resistentes, 13f
 - perforinas de las células asesinas naturales humanas, 201f
 - plasmáticas, 160-161
 - de conejo, 161f
 - de las mucosas, inmunoglobulina A (IgA) secretada por las, 247f
 - en la médula de un nódulo linfático de perro, 161f
 - estructura típica, 161f
 - inmunoglobulina A (IgA) secretada por, 247f
 - población con anti-CD4 equino, 519f
 - presentadoras de antígeno, 90f
 - y linfocitos T colaboradores, 143f
 - procesadoras de antígeno en la pared intestinal, células M como, 243f
 - productoras de antígeno, 96
 - células diversas, 96
 - linfocitos B, 96
 - macrófagos, 96
 - procesamiento de antígeno exógeno, 96-97
 - reguladoras, 216-219, 401
 - células dendríticas (DC) tolerogénicas, 219
 - células supresoras naturales (NS), 219
 - cuándo actúan las células reguladoras, 219
 - linfocitos T reguladores, 216-217
 - macrófagos reguladores, 218-219
 - Th17, 217-218
 - sanguíneas, diferenciación y nomenclatura, 30f
 - sistema inmune que elimina dianas nucleadas, 203f
 - supresoras naturales (NS), 219
 - técnicas de inmunoperoxidasa para demostrar α/β T, 516f
 - Th0, 149
 - Th1, 147-148, 148f
 - Th2, 148, 149f
 - Th17, 149, 217-218
 - tipos y destrucción de células tumorales, 395f
 - tolerancia en los linfocitos T y B, 211f
 - Central y periférica, mecanismos de los linfocitos B en la tolerancia, 213f

- Centros germinales, 162-163
 linfocitos B, 163f
 subpoblaciones de linfocitos B, 163
- Cerdos, 107, 136, 179, 191, 352-353, 399
 asesinas naturales (NK), células de, 399f
 de siete días, macrófago intravascular del pulmón de un, 45f
 grupos sanguíneos A y O, sustancias en, 352f
 inmunoelectroforesis de suero de, 523f
 nódulo linfático
 estructura de, 123f
 sección de, 123f
 sistema de grupo sanguíneo A en, 352c
 tejido linfóide de, 113f
 tonsila mostrando la cripta tonsilar, 250f
 y otros mamíferos, linfocitos T en, 123f
- Chédiak-Higashi, síndrome, 449
 neutrófilos de ternero de, 449f
- Choque séptico bacteriano, 53
- Choque tóxico bacteriano, 53
- Cicatrización de heridas, M2 macrófagos en, 47f
- Ciclooxigenasa (COX), lipoxigenasa y, 25f
- Ciclostomas, inmunidad en, 494-495
- Cinasas
 defectos en proteínas dependientes de ADN, 455f
 tirosina, 73f
- Circovirus, infecciones, 473
- Circulación, linfocitos, 121-122, 121f
- Citocinas, 20-21, 39, 487-489
 antivíricas, 299-301
 inducción interferón, 300-301
 clasificación molecular, 72t
 coestimuladoras, 144
 efectos sobre la función de los macrófagos, 207f
 estructura, 72-73
 exposición y macrófagos, 206f
 factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), 20
 interferones, 488
 interleucina-1 (IL-1), 20-21
 interleucina-6 (IL-6), 21
 interleucinas, 488
 nomenclatura, 71, 71c
 producidas por linfocitos Th1, 148f
 producidas por linfocitos Th2, 149f
 propiedades, 71c
 reacciones que inician la liberación, 72f
 regulación, 75
 secreción, 156-157
 secretadas por macrófagos, 42f
 seleccionadas, 532-534
 terapia, 402-403
 víricas, 305
 y sus receptores, 70-80
 estructura de las citocinas, 72-73
 familias funcionales, 74-75
 funciones citocinas, 71-72
 nomenclatura de las citocinas, 71
 receptores de citocinas, 73-75
 regulación de citocinas, 75
 transcripción génica, 79-80
 transducción de señales, 75-79
- Citometría de flujo, 518, 518f, 519f
- Citómetro de flujo, 518, 518f, 519f
- Citotoxicidad
 celular, 202-203
 celular, mecanismos misceláneos, 202-203
 mediada por células, 203t
 mediada por células, mecanismos, 203t
 mediada por células, ruta del CD95, 201f
- Citotóxicos, fármacos, 482-484
 agentes alquilantes, 483
 antagonistas del ácido fólico, 484
 inhibidores de la síntesis de ADN, 484
- Clase I del CMH, moléculas no polimórficas, 104
- Clase I del CMH, surco de unión al antígeno en la molécula, 104f
- Clase Ia del CMH, estructura de las moléculas, 103f
- Clase Ia del CMH, moléculas, 102-104
- Clase II del CMH, estructura de, 105f
- Clase II del CMH, moléculas, 104-105
- Clase III del CMH, moléculas, 105
- Clases de inmunoglobulinas, 171-174
- Clásica de activación del complemento, características de la vía, 63f
- Clásica de activación del complemento, iniciación, 64f
- Clasificación de leucocitos, 29
- Clasificación de los productos biológicos veterinarios por el USDA, 260t
- Clonación génica (categoría I), antígenos generados por, 260-262
- Clonal, anergia, 212
 tolerancia periférica a través, 212f
- Clostridium perfringens* niveles de antitoxina, 231f
- Clostridium septicum*, inmunofluorescencia directa de un frotis de, 512f
- CMH (complejo mayor de histocompatibilidad), 101-111
 clase I y clase II, comparación de estructura de, 102f
 clases de genes localizados en, 102f
 de animales domésticos, 105-108
 bóvidos, 106-107
 caballo, 106
 cerdo, 107
 gato, 107
 perro, 107
 seres humanos, 107-108
 de ratón, genes en, 103f
 en diferentes especies de mamíferos domésticos, 106f
 equino, 106f
 estructura del antígeno de clase II, 105f
 genes en la región de clase III, 105f
 humano y bovino, genes en el, 107f
 moléculas
 animales heterocigotos con dos tipos de, 108f
 aviares, 502-503
 de clase I no polimórficas, 104
 número óptimo de, 109f
 y enfermedades, 108-110
 moléculas de clase Ia, 102-104
 estructura, 102-103, 103f
 polimorfismo, 103-104
 reorganización génica, 103
 moléculas de clase II, 104-105
 estructura, 105
 polimorfismo, 105
 reorganización génica, 105
 moléculas de clase III, 105
 moléculas del CMH regulan las respuestas inmunes, 108f
 moléculas y enfermedades, 108-110
 polimorfismo, 109f
 receptores para clase I en las células asesinas naturales (NK), 397f
 surco de unión al antígeno en la molécula de clase I del, 104f
 y mamíferos domésticos, regiones génicas en, 106f
 y olores corporales, 110
- Cobayas
 nódulos linfáticos, 90f
 piel y garrapatas, 371f
- Codificación, cadenas del receptor de antígeno, 183f

- Coestimuladores, 143-144
 - linfocitos B, 155-158
 - CD154, 157
 - CD21/CD19, complejo, 157-158
 - CD40, 157
 - presentación de antígeno por linfocitos B, 155-156
 - secreción citocinas, 156-157
 - TLR y PAMP, 158
 - Cólera aviar, experimento de Pasteur, 3f
 - Comensales, inmunidad frente, 249
 - Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). *V.* CMH (complejo mayor de histocompatibilidad)
 - bovino, 107f
 - humano y bovino, genes en, 107f
 - Complejos linfoglandulares, 118
 - Complemento
 - activación
 - consecuencias biológicas, 66f
 - consecuencias misceláneas, 65-66
 - inflamación, 65-66
 - opsonización, 65
 - quimiotaxis, 65
 - regulación inmune, 66
 - ruta de las lectinas, 63f
 - componentes, 59t
 - deficiencias, 66-68
 - C3 canina deficiencia, 66-67
 - deficiencia del factor H porcino, 67-68
 - deficiencias misceláneas del complemento, 68
 - fijación, 525, 525f
 - genes, 66
 - opsonización de las bacterias por anticuerpos, 34f
 - proteínas, 57-58
 - receptores, 65, 134
 - regulación de, 64-65
 - regulación y modulación, 61f
 - sistema, 16, 39, 57-69
 - activación, vías, 58-64
 - vía alternativa, 58-61
 - vía clásica, 63-64
 - vía de las lectinas, 61-63
 - complemento, deficiencias, 66-68
 - deficiencia del factor H porcino, 67-68
 - deficiencias misceláneas del complemento, 68
 - complemento, genes, 66
 - complemento, proteínas, 57-58
 - consecuencias misceláneas de la activación del complemento, 65-66
 - inflamación, 65-66
 - opsonización, 65
 - quimiotaxis, 65
 - regulación inmune, 66
 - funciones, 58f
 - mecanismos de control, 64f
 - regulación del complemento, 64-65
 - complemento, receptores, 65
 - tres vías de activación, 58f
 - vía
 - alternativa, 59f
 - características de la clásica, 63f
 - final, 62f
 - inicio de la clásica, 64f
 - Componentes
 - complemento, 59t
 - transducción de señales, 155
 - CD3, 142
 - CD4, 142-143
 - CD8, 142-143
 - unión al antígeno, 153-155
 - cadena ligeras, 153
 - cadena pesadas, 153-154
 - región de la bisagra, 155
 - regiones constantes, 154-155
 - regiones variables, 154
 - Comportamiento de enfermedad, 49-51
 - Conejos, 191
 - diana eritrocitaria, 201f
 - eosinófilos, 337f
 - fotografía de microscopio electrónico de transmisión de células plasmáticas de, 161f
 - linfocitos de sangre de, 129f
 - macrófagos, 18f
 - neutrófilos, 31f
 - Consecuencias adversas asociadas a las vacunas
 - distribución de tipos de, 278f
 - en perros pequeños, 277f
 - Conversión génica, 188-190
 - diversidad potencial de inmunoglobulinas, 189-190
 - ensamblaje del receptor, 189
 - Convertasa, C3 implica la escisión por, 60f
 - Corazón de bóvido, reacción inflamatoria granulomatosa, 49f
 - Corderos, 25
 - con glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, 364f
 - Finnish-Landrace, 364f
 - glomérulo de Finnish-Landrace, 367f
 - Córnea de perro con ojo azul, 306f
 - Corriente sanguínea, eliminación de antígeno soluble desde, 46f
 - Corriente sanguínea en el perro y gato, eliminación de bacterias desde, 45f
 - Corticosteroides, 481-482
 - acción de, 481f
 - y el sistema inmune, 482c
 - Cripta tonsilar, tonsila de cerdo mostrando, 250f
 - Cromosoma X canino, mutaciones SCID, 459f
 - Cromosoma X inmunodeficiencia ligada al, timo de Basset Hound con, 458f
 - Cultivos teñidos de macrófagos de ratón, 205f
 - Curvas
 - mortalidad acumulada, 526f
 - precipitación cuantitativa, 520f
 - CVID. *V.* Inmunodeficiencia variable común
- D**
- Dachshund, ojo azul, 306f
 - DC. *V.* Células, dendríticas
 - Defectos heredados en la inmunidad innata, 449-452
 - Defectos inmunológicos secundarios, 464-479
 - causas diversas de inmunodeficiencias secundarias, 473-478
 - circovirus, infecciones por, 473
 - retrovirus en bóvidos, infecciones por, 472
 - retrovirus en gatos, infecciones por, 467-472
 - retrovirus en perros, infecciones por, 472-473
 - retrovirus en primates, infecciones por, 466-467
 - síndrome de inmunodeficiencia juvenil de la llama, 473
 - virus, inmunosupresión inducida por, 464-466
 - Defensas, 1-10
 - orgánicas, 1-10
 - barreras físicas, 4
 - breve historia de la inmunología veterinaria, 2-3
 - frente a la invasión microbiana, 3-4, 4f
 - inmunidad adquirida, 5-6
 - inmunidad innata, 4-5
 - larvas migratorias de helmintos evaden, 325f
 - mecanismos de inmunidad adquirida, 9-10
 - respuestas inmunes mediadas por células, 6-9

- Deficiencias
 C3 canina, 66-67
 complemento, 66-68
 de adhesión leucocitaria bovina (BLAD), 451
 factor H porcina, 67-68
 glomérulo de un lechón con factor H, 68f
 mutación que resulta en la deficiencia de C3 canina, 67f
- Degeneración cerebelosa, 422
- Deleción de bases, 186
- Dendríticas, células (DC), 18, 90-95
 asesinas naturales (NK), 400
 DC1 y DC2 células, 94-95
 de los vasos linfáticos aferentes bovinos, 95f
 estructura, 90-91
 felinas, 96f
 foliculares, 95
 fotografía a microscopio electrónico de barrido, 90f
 inducción de tolerancia, 94
 inmaduras, 92
 maduras, 92-94, 93f
 origen, 90
 orígenes de, 91f
 plasmacitoides, 94
 subpoblaciones, 91-94, 94f
 células dendríticas (DC) inmaduras, 92
 células dendríticas (DC) maduras, 92-94
 células Langerhans, 91-92
 tolerogénicas, 219
 y linfocitos T, 93f
 y procesamiento de antígeno, 89-100
 células dendríticas (DC) en los animales domésticos, 95-96
 células productoras de antígeno diversas, 96
 histiocitosis e histiocitomas, 99
 procesamiento de antígeno exógeno, 96-97
- Depósitos amiloides en los glomérulos, secundarios, 54f
- Dermatitis
 alérgica, formas de, 375t
 alérgica por contacto, 374-375
 patogenia de, 374f
 sustancias que pueden provocar, 375f
 alérgica por inhalación, 341-342
 atópica, 342
 formas de alergia, 375t
 picadura de pulga, 327
 químicos que pueden producir alergia de contacto, 375f
 y nefropatía porcina, síndrome, 366
- Dermatomiositis, 445
 esófago de un perro con, 445f
- Dermatosis de IgA lineal, 425-426
- Descendencia, títulos de anticuerpos de la madre y edad de vacunación de la, 236c
- Descendencia, transferencia de inmunidad de madre a la, 228-231
 absorción de calostro, 230-231
 secreción y composición del calostro y de la leche, 229-230
- Desgranulación de los mastocitos, regulación, 335
- Destino del material extraño, 44-47
 destino del material administrado por diferentes rutas, 46-47
 tracto digestivo, 46-47
 tracto respiratorio, 47
 proteínas solubles administradas por vía intravenosa, 46
- Destrucción celular, tipos celulares y tumores, 395f
- Determinantes auténticos, 85
- Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), 419
- Diacilglicerol, fosfolipasa C genera inositol trifosfato y, 75f
- Dianas nucleadas, sistema inmune que destruye, 203f
- Diarrea vírica bovina, infección y ternera fetal, 227f
- Dieta y epitopos, 87f
- Dirofilariasis, 366
- Dispositivos de inmunoanálisis desechables, 516-517
 inmunocromatografía, 517
 inmunofiltración, 516
- Diversidad
 de anticuerpos, métodos de generar la, 188c
 de unión, 184-186
 deleción de bases, 186
 edición del receptor, 186
 inserción de bases, 186
 reorganización génica, 184-186
 del receptor de linfocitos B/inmunoglobulina, 183-184
 potencial de inmunoglobulinas, 189-190
- DMID. V. Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID)
- Domésticos, animales
 calostro y leche, niveles de inmunoglobulina, 229t
 células dendríticas (DC), 95-96
 clases de inmunoglobulina, 171t
 CMH de, 105-108
 bóvidos, 106-107
 caballo, 106
 cerdo, 107
 gato, 107
 perro, 107
 seres humanos, 107-108
- CMH en diferentes especies, 106f
- eliminación de partículas de las sangre, 45t
- enfermedad hemolítica en, 349-354
 bóvidos, 351
 caballos, 349-351
 cerdos, 352-353
 gatos, 353-354
 ovejas, 351-352
 perros, 353
 pollos, 354
 seres humanos, 354
- grupos sanguíneos, 349t
- grupos sanguíneos y transfusiones sanguíneas, 349-354
 bóvidos, 351
 caballos, 349-351
 cerdos, 352-353
 gatos, 353-354
 ovejas, 351-352
 perros, 353
 pollos, 354
 seres humanos, 354
- IgA, niveles en suero y secreciones, 246t
- inmunoglobulinas, 178-180
 bóvidos, 178-179
 caballos, 178
 cerdos, 179
 gatos, 180
 mamíferos, 180
 ovejas, 179
 perros, 180
 primates, 180
- niveles séricos de inmunoglobulinas, 172t
- proteínas de fase aguda producidas, 52f
 y seres humanos, anafilaxia en, 339t
- Dominio de unión a nucleótidos de oligomerización (NOD), 14
- Duración de la inmunidad (DOI) frente a los antígenos vacunales caninos, 273t

E

- E, inmunoglobulina, 248, 331
- Ectotermos, inducción de fiebre, 507f

- Edad, 477-478
- Edición del receptor, 186, 212
- Efectores, memoria de linfocitos T, 207
- Efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos, 72f
- EIA. V. Anemia infecciosa equina (EIA)
- Ejercicio, 475-476
 - y estrés, cantidad de, 476f
- Electroforesis de mezclas proteicas, 171f
- Electroforesis de suero completo, 171f
- Eliminación de las bacterias de la sangre, 45f
- Eliminación de partículas de la sangre de los mamíferos domésticos, 45t
- ELISA. V. Análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA)
 - de antígeno marcado, 514f
 - indirecto, técnica, 513f
 - para la detección de antígeno, 514f
- Emigración, 32
- Endocrina autoinmune, enfermedad, 417-420
 - adrenalitis autoinmune, 419-420
 - diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), 419
 - hipertiroidismo, 419
 - pancreatitis atrófica linfocítica, 419
 - paratiroiditis linfocítica, 419
 - tiroiditis linfocítica, 418-419
- Endotelial, tonsila humana mostrando la vénula, 122f
- Endoteliales, cambios en las células, 31
- Endoteliales, unión de neutrófilos a células vasculares, 32f
- Enfermedad
 - aleutiana
 - del visón, 307
 - hígado de visón infectado por, 307f
 - visón infectado, 307f
 - autoinmune, 409f
 - autoinmune asociada a la vacuna, 281-282
 - autoinmune endocrina, 417-420
 - adrenalitis autoinmune, 419-420
 - diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), 419
 - hipertiroidismo, 419
 - pancreatitis linfocítica atrófica, 419
 - parotiditis linfocítica, 419
 - tiroiditis linfocíticas, 418-419
 - autoinmunes de la piel, histología, 423f
 - autoinmunes específicas de órgano, 417-432
 - anemia hemolítica inmunomediada (AHIM), 426-429
 - cutáneas autoinmunes, 423-426
 - endocrinas autoinmunes, 417-420
 - hepatitis active crónica, 431
 - musculares autoinmunes, 429-431
 - nefritis autoinmune, 426
 - neurológicas autoinmunes, 420-422
 - oculares autoinmunes, 422-423
 - reproductivas autoinmunes, 423
 - trombocitopenia autoinmune, 429
 - bacteriana y respuesta inmune, 290-291
 - comportamiento de, 49-51
 - cutáneas autoinmunes, 423-426
 - enfermedades de la membrana basal de la piel, 425-426
 - enfermedades del folículo piloso, 424-425
 - alopecia areata, 424
 - enfermedades vesiculares, 424-425
 - examen histológico, 423f
 - policondritis recurrente, 426
 - de las mucosas (MD) y virus de la diarrea vírica bovina (BVD), 228f
 - del folículo piloso, 424-425
 - de injerto contra hospedador, 54, 388
 - en perros, 387f
 - del suero, 361
 - del suero aguda, 362f
 - del suero aguda, desarrollo, 362f
 - del suero aguda, patogenia, 362f
 - dérmicas autoinmunes, 423-426
 - enfermedades de la membrana basal de la piel, 425-426
 - enfermedades del folículo piloso, 424-425
 - policondritis recurrente, 426
 - folículo piloso, 424-425
 - hemolítica
 - del recién nacido, 348-349
 - del recién nacido en potros, 349f
 - en animales domésticos, 349-354
 - bóvidos, 351
 - caballos, 349-351
 - cerdos, 352-353
 - gatos, 353-354
 - ovejas, 351-352
 - perros, 353
 - pollos, 354
 - seres humanos, 354
 - hipersensibilidad tipo II en infecciones, 355
 - infecciosas
 - hipersensibilidad con componente de tipo III, 365t
 - hipersensibilidad tipo II en, 355
 - ingestión de calostro y septicémicas, 232f
 - inmunológicas sistémicas, 433-447
 - dermatomiositis, 445
 - lupus eritematoso discoide, 439
 - lupus eritematoso sistémico (LES), 434-439
 - poliartritis autoinmune, 440-445
 - Sjögren, síndrome de, 439
 - vasculitis inmune, 445-446
 - intestinal inflamatoria, 250-251
 - Johne, 290f, 291f
 - membrana basal de la piel, 425-426
 - dermatosis de IgA lineal, 425-426
 - epidermólisis bullosa adquirida, 426
 - penfigoide bulloso, 425
 - moléculas del CMH, 108-110
 - musculares autoinmunes, 429-431
 - miastenia grave, 429-430
 - miocardiopatía canina, 431
 - miositis masticatoria autoinmune, 431
 - polimiositis, 430-431
 - neurológica autoinmune, 420-422
 - degeneración cerebelosa, 422
 - meningitis-arteritis que responde a esteroides, 421
 - mielopatía degenerativa, 421-422
 - polineuritis canina, 420-421
 - polineuritis equina, 420
 - ocular autoinmune, 422-423
 - síndrome uveodermatológico, 422-423
 - uveítis recurrente equina, 422
 - pegamiento erróneo de las proteínas, 54-55
 - relaciones entre, 434f
 - reproductivas autoinmunes, 423
 - respuesta a estímulos inflamatorios, comportamiento de, 49f
 - serología de las infecciones víricas, 309-310
 - pruebas para detectar e identificar los antibióticos antivíricos, 310
 - pruebas para detectar e identificar virus, 309-310
 - sistema inmune, 433-447
 - dermatomiositis, 445
 - lupus eritematoso discoide, 439
 - lupus eritematoso sistémico (LES), 434-439
 - poliartritis autoinmune, 440-445

- Enfermedad (*cont.*)
 sistema inmune (*cont.*)
 Sjögren, síndrome, 439
 vasculitis inmune, 445-446
 susceptibilidad racial, 418t
 vacuna, asociada a, 281-282
 vesiculares, 424-425
- Ensamblaje del receptor, 189
- Entrecruzamiento de receptores de linfocitos B (BCR),
 transducción de señales por dos, 78f
- Entrecruzamiento del receptor de linfocitos B (BCR) por
 anticuerpo, 216f
- Entrecruzamiento entre anticuerpos específicos y proteínas,
 88t
- Envejecimiento, cambios en el sistema inmune y, 477t
- Enzimas
 líticas, 36
 y otras moléculas antibacterianas, 36f
- Eosinófilos
 activación, 322f, 336-337
 características estructurales, 336f
 complejo granuloma, 343-344
 desgranulación y mediadores, 337-338
 destrucción de parásitos, 322-323
 proceso inflamatorio agudo, 338f
 regulación de la desgranulación de eosinófilos, 338
 regulación de la movilización, quimiotaxis, y activación,
 337f
- Epidermolísis bullosa adquirida, 426
- Epitopos, 85-87
 dieta y, 87f
 haptenos, 85-86
- Equina, anemia infecciosa (EIA), 308-309
- Equina, nódulos linfáticos, 503f
- Equina, poliartritis/polisinovitis, 443
- Equinas, inmunodeficiencias, diagnóstico de, 454f
- Equino, complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), 106f
- Equino, delección en el gen *ADN-PK*, 455f
- Equino, lupus, 436
- Equino, polineuritis, 420
- Equino, sarcoide, 404
- Equino, uveítis recurrente, 422
- Eritema cutáneo, lesiones en cara de perro, 388f
- Eritrocitos, antígenos e hipersensibilidad de tipo II, 347-356
 enfermedad hemolítica del recién nacido, 348-349
 enfermedad hemolítica en animales domésticos, 349-354
 grupos sanguíneos, 347-348
 grupos sanguíneos y transfusiones en animales
 domésticos, 349-354
 hipersensibilidad de tipo II, reacciones a fármacos, 355
 hipersensibilidad de tipo II en enfermedades infecciosas,
 355
 pruebas de paternidad, 354
 síndrome hemofagocítico, 354-355
 transfusión sanguínea y transfusiones incompatibles, 348
- Eritrocitos, inmunocomplejos y, 361f
- Eritrocitos de conejo, diana, 201f
- Esófago
 banda del lupus en sección de esófago de mono, 436f
 perro con dermatomiositis, 445f
- Esperma, 389
- Estafilocócica, hipersensibilidad, 361
- Estallido respiratorio, 35-36
 ruta en neutrófilos, 35f
- Estimulación de linfocitos T por antígeno y por interleucina-1,
 145f
- Estimulación de los linfocitos B a través del complejo
 CD21/CD19, 158f
- Estimulantes. *V.* Coestimulantes
- Estímulos inflamatorios, comportamiento de enfermedad y
 respuesta a, 49f
- Estrés, 220-221
- Estructura génica
 IgD, diferencias entre los mamíferos, 175f
 receptor de linfocitos T (TCR), 192-193
- Exclusión inmune, 245-248
- Exógeno, procesamiento de antígeno, 96-97, 97f
- Exones, separación por intrones, 177f
- Extravascular, diferencias entre la hemólisis intravascular,
 427f
- F**
- Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), 20, 21f
- Factor H, glomérulo de un lechón con deficiencia, 68f
- Factores quimiotácticos derivados del complemento, 65t
- Fagocitosis, 32-36, 42-43
 activación, 33
 adherencia, 33-34
 destrucción, 35-36
 etapas en el proceso de, 33f
 generación de óxido nítrico (NO), 42-43
 ingestión, 34-35
 opsonización, 33-34
 quimiotaxis, 33
- Fallos
 absorción, 232
 ingestión, 231-232
 producción, 231
- Familias, integrinas, 135f
- Fármacos
 alergias a las vacunas, 342-343
 citotóxicos, 482-484
 ADN, inhibidores de la síntesis, 484
 agentes alquilantes, 483
 antagonistas del ácido fólico, 484
 hipersensibilidad, 368
 hipersensibilidad de tipo II, reacciones a, 355
 inmunoestimulantes, 487
 inmunosupresores, 483f
 inmunosupresores, estructura de, 483f
 y otros agentes que afectan al sistema inmune,
 480-489
 estimulación del sistema inmune, 486-489
 inmunosupresión inespecífica, 480-484
 inmunosupresión selectiva, 484-486
 supresión del sistema inmune, 480
- Fase de adhesión, 200-201
- Fc ϵ receptores, combinación, 333f
- Fc ϵ RI, estructura, 332f
- Felina, leucemia, 467-469
- Felina, peritonitis infecciosa (PIF), 307-308, 308f
- Felina, poliartritis, 444
- Felina, virus de la leucemia (FeLV), 467
 inmunofluorescencia, prueba de, 469f
 SIDA, 467
- Felinas, células dendríticas (DC), 96f
- Felino, antígeno de membrana celular de oncornavirus
 (FOCMA), 467
- Felino, lupus, 437
- Felino, virus de la inmunodeficiencia (FIV), 470-472
- FeLV. *V.* Felina, virus de la leucemia (FeLV)
- Fetal, ternero
 desarrollo del sistema inmune, 224f
 virus de la diarrea vírica bovina, infección y, 227f
- Feto, ausencia de rechazo por sistema inmune de la madre,
 390f

- Feto y recién nacido, inmunidad, 223-238
 desarrollo de inmunidad adquirida en animales recién nacidos, 234-236
 desarrollo del sistema inmune, 224-227
 fracaso de la transferencia pasiva, 231-234
 inmunidad mediada por células en leche, 234
 respuesta inmune en los animales recién nacidos, 227-228
 transferencia de inmunidad de madre a descendencia, 228-231
- Fibrillas amiloides, 55f
 patogenia de la deposición, 55f
 patogenia del depósito, 55f
- Fiebre, 506-507
 inducción en ectotermos, 507f
- Finnish-Landrace, corderos, 364f
 glomérulo de, 367f
- Finnish-Landrace, glomerulopatía, 366
- Fluidos corporales bovinos, niveles de inmunoglobulina A (IgA) en, 246f
- FOCMA. *V. Felino*, antígeno de membrana celular de oncornavirus (FOCMA)
- Fólico, antagonistas del ácido, 484
- Folículo linfoide en pulmón de ternero, 252f
- Fosfolipasa C genera inositol trifosfato y diacilglicerol, 75f
- Fosforilación de los residuos de tirosina, 74f
- Fracaso en la producción, 231
- Frotis sanguíneos
 linfocitos en, 129f
 neutrófilos, 31f
- Fúngicas, inmunidad frente a infecciones, 294-295
- G**
- G, como señales para el cambio de clase proteínas, 74f
- G, estructura de la molécula de inmunoglobulina, 154f
- G, inmunoglobulina, 248
- Gammapatías
 monoclonales, 164f
 policlonales, 164f
- Garrapatas, infestación, 327
- Garrapatas, piel de cobaya y adhesión de, 371f
- Gastrointestinal, inmunidad en el tracto, 248-250
 inmunidad frente a los comensales, 249
 inmunidad frente a patógenos, 250
 inmunidad frente al alimento, 249-250
- Gatos, 107, 136-137, 180, 353-354, 399
 bacterias eliminadas de la circulación sanguínea en el perro, 45f
 infecciones retrovirales, 467-472
 leucemia felina, 467-469
 inmunodeficiencias de, 461
 nódulos linfáticos, 120f
 sarcoma posvacunal, 280f
 vasculitis granulomatosa en los vasos sanguíneos, 308f
- Gel
 difusión, técnica para determinar los antígenos, 521f
 precipitación en agar, 521f
- Genes
 codificantes de las cadenas ligera y pesada de las inmunoglobulinas, 184f
 complemento, 66
 de la cadena pesada, producción de inmunoglobulinas, 187f
 del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) humano y bovino, 107f
 delección en el gen *ADN-PK* equino, 455f
 grupos génicos que codifican las cadenas del receptor de linfocitos T (TCR), 193f
 inducible del ácido retinoico (RIG), 15
 mecanismos para deleccionar lo no necesario, 185f
 que controlan la inmunidad innata, 43c
 receptor de antígeno, 183
 reorganización, 184-186
 transcripción, 79-80
 utilización en los mamíferos, 190t
- Génica, conversión, 188-190, 190f, 191f
 diversidad potencial de las inmunoglobulinas, 189-190
 ensamblaje del receptor, 189
- Gestación, 389-391
- Glándula mamaria, inmunidad en, 251
- Glomérulo
 de corderos Finnish-Landrace, 367f
 de lechón con deficiencia en el factor H, 68f
 depósitos amiloides secundarios, 54f
 estructura, 363f
- Glomerulonefritis, 361-364
 características clínicas, 364-367
 mediada por inmunocomplejos
 cordero con, 364f
 formas de, 364f
 membranoproliferativa, 363f
 membranoproliferativa de tipo I, 362-363
 membranoproliferativa de tipo II, 363-364
 membranoproliferativa de tipo III, 364
- Glomerulopatía
 canina, 366-367
 Finnish-Landrace, 366
 porcina, 366
- Gránulos citoplasmáticos de los neutrófilos, 36f
- Grupos génicos
 IGH, 184
 IGK, 184
 IGL, 184
- Grupos sanguíneos, 347-348
 A y O, sustancias en los cerdos, 352f
 animales domésticos, 349t
 en cerdos, A, 352c
 en cerdos, A y O, 352f
 y determinación de la paternidad, 354t
 y transfusiones sanguíneas en los animales domésticos, 349-354
 bóvidos, 351
 caballos, 349-351
 cerdos, 352-353
 gatos, 353-354
 ovejas, 351-352
 perros, 353
 pollos, 354
 seres humanos, 354
- H**
- Haptenos, 85-86
 ejemplos de, 86-87
 penicilina, 87f
 típica, 86f
- Helminthos
 desarrollo de las respuestas inmunes, 323f
 inmunidad frente a, 319-326
 eosinófilos y destrucción de parásitos, 322-323
 evasión de la respuesta inmune, 324-325
 inmunidad adquirida, 320-321
 inmunidad humoral, 321-322
 inmunidad innata, 319-320
 inmunidad mediada por células, 323-324
 vacunación, 325-326
 intestinal, 321f
 intestinales, reacción de autocuración frente a, 321f
 larvas migratorias evaden las defensas inmunes, 325f
 moléculas que producen daño a los parásitos, 322f

- Hemaglutinación, vírica, 524
 Hematopoyesis, supresión inmune, 428-429
 Hemólisis intravascular y extravascular, diferencias entre, 427f
 Hemorrágica, púrpura, 367
 Hepatitis crónica activa, 431
 Hepatitis de los caballos, suero, 257c
 Herbívoros domésticos, filogenia molecular, 506f
 Heterocigotos animales con dos tipos de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), 108f
 Hibridomas, 166-168. *V. también* Xenohibridomas, técnica de producción
 Hígado, inmunoglobulina A (IgA) puede transportarse a, 247f
 Hígado aloinjertos, 386
 Hígado de visón infectado con enfermedad aleutiana, 307f
 Hipermutación somática, 186-188, 191f, 194
 Hipersensibilidad, fármacos, 368
 Hipersensibilidad, neumonía, 359-361
 Hipersensibilidad, reacción
 en piel de ratón, 318f
 retardada, mecanismos, 370f
 Hipersensibilidad alimentaria, 367
 Hipersensibilidad basófila cutánea (CBH), 371
 Hipersensibilidad de tipo II, antígenos eritrocitarios y, 347-356
 enfermedad hemolítica del recién nacido, 348-349
 enfermedad hemolítica en animales domésticos, 349-354
 grupos sanguíneos, 347-348
 grupos sanguíneos y transfusiones de sangre en animales domésticos, 349-354
 hipersensibilidad de tipo II, reacciones a fármacos, 355
 hipersensibilidad de tipo II en enfermedades infecciosas, 355
 pruebas de paternidad, 354
 síndrome hemofagocítico, 354-355
 transfusiones de sangre y transfusiones incompatibles, 348
 Hipersensibilidad de tipo III, componentes, enfermedades infecciosas con, 365t
 Hipersensibilidad de tipo III, enfermedades infecciosas con componente de, 365t
 Hipersensibilidad de tipo III, inmunocomplejos y, 357-368
 características clínicas de la glomerulonefritis, 364-367
 dirofilariasis, 366
 Finnish-Landrace, glomerulopatía, 366
 glomerulopatía canina, 366-367
 glomerulopatía porcina, 366
 IgA, nefropatía, 365
 síndrome de dermatitis y nefropatía porcina, 366
 clasificación de reacciones, 357-358
 lesiones diversas mediadas por inmunocomplejos, 367-368
 hipersensibilidad a fármaco, 368
 hipersensibilidad alimentaria, 367
 poliartritis, 367
 púrpura hemorrágica, 367
 reacciones de hipersensibilidad generalizada, 361-364
 enfermedad del suero, 361
 glomerulonefritis, 361-364
 reacciones locales, 358-361
 hipersensibilidad estafilocócica, 361
 neumonía por hipersensibilidad, 359-361
 ojo azul, 359
 Hipersensibilidad de tipo IV, 369-379
 consecuencias adversas de, 373-376
 dermatitis alérgica por contacto, 374-375
 formación del tubérculo, 373-374
 Stevens-Johnson, síndrome, 375-376
 consecuencias adversas de la hipersensibilidad de tipo IV, 373-376
 cuantificación de la inmunidad mediada por células, 376-378
 técnicas in vitro, 376-378
 técnicas in vivo, 376
 Johnina, reacciones, 372-373
 pruebas dérmicas diversas, 373
 tuberculina, reacción, 369-371
 tuberculina, reacciones en animales diversos, 372
 tuberculina, reacciones en bóvidos, 371-372
 Hipersensibilidad estafilocócica, 361
 Hipersensibilidad retardada, 369-379
 consecuencias patológicas de la hipersensibilidad de tipo IV, 373-376
 Johnina, reacciones, 372-373
 medición de la inmunidad mediada por células, 376-378
 técnicas in vitro, 376-378
 técnicas in vivo, 376
 pruebas cutáneas misceláneas, 373
 reacción, 370f
 reacción de tuberculina, 369-371
 reacciones de tuberculina en bóvidos, 371-372
 reacciones de tuberculina en diversos animales, 372
 Hipersensibilidad tipo I, 329-346
 anafilaxia alérgica, 339-340
 basófilos, 335-336
 condiciones alérgicas específicas, 340-344
 cuadro clínico, 339
 diagnóstico de, 344-345
 eosinófilos, 336-338
 inducción de, 330-331
 inmunoglobulina E, 331
 plaquetas, 338-339
 reacciones, 330f
 respuestas de mastocitos a los antígenos, 331-335
 tratamiento de, 345-346
 terapia de desensibilización, 345-346
 Hipertiroidismo, 419
 Hipoderma, infestación, 327
 Hipotricosis congénita en gatitos recién nacidos, 461
 Histiocitomas, histiocitosis y, 99
 Histiocitosis e histiocitomas, 99
 Histocompatibilidad, antígenos, 381-382
 HMGB1, 16
 Hongos, inmunidad adquirida frente a bacterias y, 286-296
 consecuencias adversas de las respuestas inmunes, 293
 evasión de la respuestas inmune, 291-293
 inmunidad adquirida, 287-291
 inmunidad frente a las infecciones fúngicas, 294-295
 serología de las infecciones bacterianas, 293-294
 Hormonas tímicas, 116
 HSP respuestas. *V. Proteínas, de choque térmico (HSP), respuestas*
 Hueso erosionado por mieloma en perro, 164f
- I**
- Ia, moléculas del CMH de clase, 102-104
 IgA
 estructura de, 174f
 lineal, dermatosis, 425-426
 nefropatía, 365
 niveles en el suero y secreciones de los animales domésticos, 246t
 IgD, en el ratón y otros mamíferos, estructura de, 175f
 IgD, génica estructura, diferencias entre los mamíferos, 175f
 IgE, producción, 331
 IgE, receptores, 331
 IgG, modelo molecular generado por ordenador de, 176f
 IgG (FcγR), receptores para, 134t

- IGH grupo génico, 184
- IGK grupo génico, 184
- IGL grupo génico, 184
- IgM, estructura de, 173f
- IL-1. V. Interleucina-1 (IL-1)
- IL-4. V. Interleucina-4 (IL-4)
- IL-6. V. Interleucina-6 (IL-6)
- Immunofluorescencia directa de un frotis de *Clostridium septicum*, 512f
- In vitro, liberación de insulina de los islotes, 420f
- Inervación, 221
- Infecciones
 - bacterianas, serología de, 293-294
 - circovirus, 473
 - en bóvidos por retrovirus, 472
 - en gatos por retrovirus, 467-472
 - en perros por retrovirus, 472-473
 - en primates por retrovirus, 466-467
 - inmunidad frente a hongo, 294-295
 - intrauterinas y sistema inmune, 226-227
 - mecanismos innatos del tracto respiratorio frente a, 242f
 - microbianas y parasitarias, 473
 - víricas, patogenia de, 298-299
- Infestación, garrapatas, 327
- Infestación, hipoderma, 327
- Infiltración mononuclear, nervio ciático de rata mostrando, 421f
- Inflamación, 65-66
 - activa, moléculas vasoactivas producidas durante, 24t
 - aguda
 - características esenciales de, 12f
 - moléculas vasoactivas durante, 25f
 - signos cardenales de, 23f
 - crónica, 48f
 - crónica, patogenia, 48f
 - iniciación, 11-27
 - alarminas, 16
 - cómo se reconocen los invasores, 12-16
 - moléculas vasoactivas, 23-26
 - permeabilidad vascular incrementada, 23
 - sistema de coagulación, 26
 - intestinal, 250c
 - intestinal, supresión, 250c
 - macrófagos y fases tardías de, 41-56
 - comportamiento de enfermedad, 49-51
 - cambios metabólicos, 50
 - proteínas de fase aguda, 50-51
 - destino del material extraño, 44-47
 - enfermedades de plegamiento erróneo de las proteínas, 54-55
 - macrófagos, funciones, 41-44
 - recuperación de inflamación, 47-49
 - síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 51-54
 - choque séptico bacteriano, 53
 - choque tóxico bacteriano, 53
 - enfermedad de injerto contra hospedador, 54
 - recuperación de, 47-49
- Inhibidores
 - calcineurina, 484, 485f
 - de la deshidrogenasa, inosina monofosfato, 484-485
 - de la diana de rapamicina (TOR), 485
 - síntesis del ADN, 484
- Injerto
 - de órganos, 380-381
 - de órganos, rechazo del, 380-391
 - aloinjertos cardíacos, 386
 - aloinjertos córnea, 386
 - aloinjertos de médula ósea, 387-388
 - aloinjertos de piel, 386
 - aloinjertos hepáticos, 386
 - aloinjertos óseos, 386
 - aloinjertos renales, 382-385
 - aloinjertos y el sistema reproductor, 389-391
 - esperma, 389
 - gestación, 389-391
 - injertos de órganos, 380-381
 - rechazo de aloinjertos, 381-382
 - xenoinjertos, 388-389
 - piel, 8f
 - rechazo, 383-385, 493
- Inmaduras, células dendríticas (DC), 92
- Inmune, desarrollo del sistema, 224-227
 - desarrollo de la inmunidad innata, 226
 - sistema inmune e infección intrauterina, 226-227
 - sistemas inmunes específicos de animales, 224-226
- Inmune, órganos del sistema, 112-127
 - fuentes de linfocitos, 113
 - órganos linfoides primarios, 113-118
 - órganos linfoides secundarios, 118-126
- Inmune, vasculitis, 445-446
- Inmunidad, 474-478
 - a helmintos, 319-326
 - destrucción por eosinófilos y parásitos, 322-323
 - evasión de la respuesta inmune, 324-325
 - inmunidad adquirida, 320-321
 - inmunidad humoral, 321-322
 - inmunidad innata, 319-320
 - inmunidad mediada por células, 323-324
 - vacunación, 325-326
 - a las infecciones fúngicas, 294-295
 - a los patógenos, 250
 - a los protozoos, 313-319
 - consecuencias adversas, 318
 - evasión de la respuesta inmune, 316-318
 - inmunidad adquirida, 313-316
 - inmunidad innata, 313
 - vacunación, 318-319
 - adquirida, 5-6, 9-10, 209-222, 287-291, 302-303, 313-316, 320-321, 493, 496-498
 - células reguladoras, 216-219
 - clasificación de los distintos tipos de, 256f
 - control de las respuestas inmunes, 214
 - desencadenantes de, 81-88
 - duración de la tolerancia, 214
 - inmunidad frente a las bacterias intracelulares, 288-290
 - inmunidad frente a las bacterias invasivas, 287-288
 - inmunidad frente a las bacterias toxicogénicas, 287
 - innata y, 4t, 5f
 - leishmaniosis, 315-316
 - mecanismos de, 9-10
 - modificación de respuestas inmunes a las infecciones bacterianas, 290-291
 - receptores inhibidores, 215-216
 - regulación de la apoptosis, 219-220
 - regulación neurológica de la inmunidad, 220-221
 - regulación por el antígeno de las respuestas inmunes, 214
 - tolerancia, 210
 - tolerancia de linfocitos B, 212-214
 - tolerancia de linfocitos T, 210-212
 - adquirida, regulación de, 209-222
 - células reguladoras, 216-219
 - control de las respuestas inmunes, 214
 - duración de la tolerancia, 214
 - receptores inhibidores, 215-216
 - regulación de la apoptosis, 219-220

- Inmunidad (*cont.*)
- adquirida, regulación de (*cont.*)
 - regulación neurológica de la inmunidad, 220-221
 - regulación por anticuerpos de las respuestas inmunes, 215
 - regulación por el antígeno de las respuestas inmunes, 214
 - tolerancia, 210
 - tolerancia de linfocitos B, 212-214
 - tolerancia de linfocitos T, 210-212
 - adquirida a bacterias y hongos, 286-296
 - consecuencias indeseables de las respuestas inmunes, 293
 - evasión de la respuesta inmune, 291-293
 - inmunidad adquirida, 287-291
 - inmunidad frente a las infecciones fúngicas, 294-295
 - serología de las infecciones bacterianas, 293-294
 - adquirida en animales recién nacidos, desarrollo de, 234-236
 - inmunidad local, 234
 - inmunidad pasiva en el pollo, 236-237
 - inmunidad sistémica, 234-235
 - vacunación de animales jóvenes, 235-236
 - adquirida frente a parásitos, 312-328
 - inmunidad frente a artrópodos, 326-327
 - inmunidad frente a helmintos, 319-326
 - inmunidad frente a protozoos, 313-319
 - adquirida frente a virus, 297-311
 - citocinas víricas, 305
 - consecuencias indeseables de la inmunidad frente a virus, 305-309
 - estructura vírica y antígenos, 298
 - evasión de la respuesta inmune por los virus, 303-305
 - inmunidad adquirida, 302-303
 - inmunidad innata, 299-302
 - patogenia de las infecciones víricas, 298-299
 - serología de las infecciones víricas, 309-310
 - al alimento, 249-250
 - anticuerpos y mediada por células, por, 385f
 - de la gallina al pollo, transferencia pasiva de la, 237f
 - en anfibios, 498-501
 - en aves, 502-505
 - clases de inmunoglobulinas, 503-504
 - generación de la diversidad de anticuerpos, 504-505
 - moléculas del CMH, 502-503
 - en ciclostomas, 494-495
 - en el feto y recién nacido, 223-238
 - desarrollo de la inmunidad adquirida en animales recién nacidos, 234-236
 - desarrollo del sistema inmune, 224-227
 - fracaso de la transferencia pasiva, 231-234
 - inmunidad mediada por células en la leche, 234
 - respuestas inmunes en animales recién nacidos, 227-228
 - transferencia de la inmunidad de la madre a la descendencia, 228-231
 - en el tracto gastrointestinal, 248-250
 - inmunidad a los patógenos, 250
 - inmunidad al alimento, 249-250
 - inmunidad frente a los comensales, 249
 - en el tracto respiratorio, 252-253
 - en el tracto urogenital, 251-252
 - en invertebrados, 490-493
 - barreras físicas, 491
 - inmunidad adquirida, 493
 - inmunidad innata, 491-493
 - rechazo de injertos, 493
 - en la glándula mamaria, 251
 - en la piel, 253
 - en las superficies corporales, 239-254
 - inmunidad en superficies específicas, 248-253
 - mecanismos innatos protectores, 239-242
 - mecanismos protectores adquiridos, 245-248
 - tejidos linfoides, 242-245
 - vacunación en las superficies corporales, 253-254
 - en marsupiales, 224c
 - en monotremas y marsupiales, 505
 - en peces mandibulados, 495-498
 - inmunidad adquirida, 496-498
 - inmunidad innata, 495-496
 - en reptiles, 501-502
 - en superficies específicas, 248-253
 - enfermedad inflamatoria intestinal, 250-251
 - inmunidad en el tracto gastrointestinal, 248-250
 - inmunidad en el tracto respiratorio, 252-253
 - inmunidad en el tracto urogenital, 251-252
 - inmunidad en la glándula mamaria, 251
 - inmunidad en la piel, 253
 - en vertebrados, 493-494
 - frente a bacterias intracelulares, 288-290
 - frente a bacterias invasivas, 287-288
 - frente a bacterias toxicogénicas, 287
 - frente a las células tumorales, fracaso de, 400-401
 - inmunosupresión, 400-401
 - antibióticos bloqueantes, 401
 - células reguladoras, 401
 - selección de células tumorales, 401
 - frente a los artrópodos, 326-327
 - dermatitis por picaduras de pulga, 327
 - garrapatas, infestación, 327
 - hipoderma, infestación, 327
 - sarna demodécica, 326-327
 - frente a los comensales, 249
 - frente a los tumores, 395
 - frente a los virus, consecuencias adversas de, 305-309
 - anemia infecciosa equina, 308-309
 - enfermedad aleutiana del visón, 307
 - peritonitis infecciosa felina, 307-308
 - síndrome respiratorio y reproductor porcino (PRRS), 309
 - humoral, 303-305, 321-322
 - humoral, inhibición de, 303-305
 - innata, 4-5, 226, 299-302, 313, 319-320, 491-493, 495-496
 - característica de todos los animales, 495f
 - citocinas antivíricas, 299-301
 - defectos heredados en, 449-452
 - Chédiak-Higashi, síndrome, 449
 - deficiencia de adhesión leucocitaria bovina (BLAD), mutación, 451f
 - deficiencia de adhesión leucocitaria canina, 450-451
 - ejemplos de función defectuosa de los neutrófilos, 452
 - neutropenia canina cíclica, 451-452
 - Pelger-Huët, anomalía, 449-450
 - desarrollo de, 226
 - genes que controlan, 43c
 - interferones de tipo I, 301-302
 - y adquirida, 4t, 5f
 - local, 234
 - macrófagos, mediada por, 400
 - mediada por anticuerpos, 302-303, 400
 - mediada por células, 303, 323-324
 - anticuerpos y, 385f
 - en leche, 234
 - regulación neurológica de, 220-221
 - estrés, 220-221
 - inervación, 221
 - sistémica, 234-235

- transferencia de la madre a la descendencia, 228-231
 - absorción de calostro, 230-231
 - secreción y composición del calostro y la leche, 229-230
- Inmunización
 - activa, 258-260
 - atenuación, 259-260
 - inactivación, 259
 - vacunas muertas y atenuadas, 258-259
 - pasiva, 256-258
 - procedimientos, 255-256
- Inmunocomplejos e hipersensibilidad de tipo III, 357-368
 - características clínicas de la glomerulonefritis, 364-367
 - dirofilariasis, 366
 - Finnish-Landrace, glomerulopatía, 366
 - glomerulopatía canina, 366-367
 - glomerulopatía porcina, 366
 - IgA, nefropatía, 365
 - síndrome de dermatitis y nefropatía porcina, 366
 - clasificación de reacciones, 357-358
 - lesiones diversas mediadas por inmunocomplejos, 367-368
 - hipersensibilidad alimentaria, 367
 - hipersensibilidad por fármacos, 368
 - poliartritis, 367
 - púrpura hemorrágica, 367
 - reacciones generalizadas de hipersensibilidad, 361-364
 - enfermedad del suero, 361
 - glomerulonefritis, 361-364
 - reacciones locales, 358-361
 - estafilocócica, hipersensibilidad, 361
 - hipersensibilidad, neumonía, 359-361
 - ojo azul, 359
- Inmunocomplejos y eritrocitos, 361f
- Inmunocromatografía, 517, 517f
- Inmunodeficiencias
 - de bóvidos, 457
 - de caballos, 453-457
 - deficiencias de inmunoglobulinas, 454-455
 - incidencia de inmunodeficiencias, 457
 - inmunodeficiencia variable común (CVID), 456
 - pony de Fell, síndrome de inmunodeficiencia, 456-457
 - síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (SCID), 453-454
 - de gatos, 461
 - de los ratones, 461-462
 - de los seres humanos, 462
 - de perros, 457-461
 - deficiencias de inmunoglobulinas, 458-460
 - deficiencias de linfocitos T, 460
 - inmunodeficiencias no caracterizadas, 460-461
 - de pollos, 462-463
 - ligada al cromosoma X en Basset Hound, timo de, 458f
 - postraumática, 476
 - primaria, 448-463
 - defectos heredados en el sistema inmune, 452
 - defectos heredados en la inmunidad innata, 449-452
 - inmunodeficiencias de bóvidos, 457
 - inmunodeficiencias de caballos, 453-457
 - inmunodeficiencias de gatos, 461
 - inmunodeficiencias de perros, 457-461
 - inmunodeficiencias de pollos, 462-463
 - inmunodeficiencias de ratones, 461-462
 - inmunodeficiencias de seres humanos, 462
 - secundarias, causas diversas, 473-478
 - deficiencia inmune postraumática, 476
 - edad, 477-478
 - ejercicio, 475-476
 - infecciones microbianas y parasitarias, 473
 - inmunidad, 474-478
 - inmunosupresión inducida por toxinas, 473-474
 - malnutrición, 474-475
 - otras inmunodeficiencias secundarias, 478
 - síndromes
 - juvenil de la llama, 473
 - pony de Fell, 456-457
 - sistema inmune y, 453f
 - variable común, 456
- Inmunodiagnóstico, técnicas de, 509-527
 - aglutinación, 523-524
 - aplicaciones diagnósticas de las pruebas inmunológicas, 526-527
 - citómetro de flujo, 518
 - dispositivos de inmunoanálisis desechables, 516-517
 - fijación del complemento, 525
 - hemaglutinación vírica y su inhibición, 524
 - marcajes de anticuerpos, 517-518
 - pruebas de inmunofluorescencia, 511-513
 - pruebas de precipitación, 518-523
 - pruebas de unión primaria, 510
 - pruebas de unión secundaria, 518
 - pruebas en sistemas vivos, 525-526
 - pruebas inmunoenzimáticas, 513-516
 - radioinmunoanálisis, 510-511
 - reactivos utilizados en las pruebas serológicas, 510
 - titulación de anticuerpos, 523
- Inmunodifusión, 520-523
 - radial, 522, 522f
 - prueba, 522f
- Inmunoelectroforesis
 - del suero de cerdo, 523f
 - del suero de gato, 165f
 - técnica de, 522f
- Inmunoestimulantes, fármacos, 487
- Inmunofenotipo, cambios en, 136
- Inmunofiltración, 516
 - técnica, 517f
- Inmunofluorescencia, concentración de partículas, 512-513, 512f
- Inmunofluorescencia, pruebas, 511-513
 - directa, 511
 - indirecta, 511-512
 - inmunoanálisis de fluorescencia de partículas, 512-513
- Inmunofluorescencia directa, 511f
 - de frotis de *Clostridium septicum*, 512f
- Inmunofluorescencia indirecta, 512f
- Inmunoglobulina A (IgA), 245-248
 - puede actuar en tres localizaciones, 247f
 - niveles en los fluidos corporales bovinos, 246f
 - puede transportarse al hígado, 247f
 - producción, 246f
 - secretada por células plasmáticas, 247f
- Inmunoglobulina E, 248, 331
 - producción, 331
 - receptores, 331
 - respuesta en pared intestinal, 248f
- Inmunoglobulina G, 248
 - estructura de la molécula, 154f
- Inmunoglobulina M, 248
- Inmunoglobulina/receptor del linfocito B, diversidad, 183-184
- Inmunoglobulinas, 170-171
 - actuando como receptor de antígeno de linfocitos B, 178f
 - administradas pasivamente, destino, 257f
 - BCR y solubles, 178
 - cadena ligeras, construcción de, 186f
 - cadena pesadas
 - producción de, 177-178
 - vertebrados, 500f

- Inmunoglobulinas (*cont.*)
 clases, 171-174
 concentraciones relativas de, 229f
 en ensayos serológicos, 523f
 en mamíferos domésticos, 171t
 evolución de las principales, 497f
 y respuestas inmunes, 174f
 y subclases en mamíferos, 179t
 de mamíferos domésticos, 178-180
 bóvidos, 178-179
 caballos, 178
 cerdos, 179
 gatos, 180
 mamíferos, 180
 ovejas, 179
 perros, 180
 primates, 180
 deficiencias, 454-455
 diversidad
 entre los mamíferos, 191t
 potencial, 189-190
 estructura de, 503f
 estructura tridimensional de, 174-175
 funcional y linfocito B, 188f
 genes que codifican las cadenas ligera y pesada, 184f
 molécula
 cadenas ligera y pesada de, 154f
 efecto del tratamiento, 153f
 estructura de, 153f
 lugar de unión al antígeno, 154f
 prototipo, 172f
 niveles en el calostro y leche de animales domésticos, 229t
 niveles en el suero de animales domésticos y seres humanos, 172t
 niveles en el suero del recién nacido, 233f
 producción del gen de la cadena pesada, 187f
 producidas por linfocitos B en ratones, 156t
 receptor de linfocitos T (TCR) y, 188f
 superfamilia, 135, 140
 variantes, 176-177
 herencia de las principales, 176f
- Inmunohistoquímica, 516
- Inmunología veterinaria, 2-3
- Inmunológicas sistémicas, enfermedades, 433-447
 dermatomiositis, 445
 inmune vasculitis, 445-446
 lupus eritematoso discoide, 439
 lupus eritematoso sistémico (LES), 434-439
 poliartritis autoinmune, 440-445
 síndrome de Sjögren, 439
- Inmunológicos secundarios, defectos, 464-479
 causas diversas de inmunodeficiencias secundarias, 473-478
 circovirus, infecciones por, 473
 inmunosupresión inducida por virus, 464-466
 retrovirus, infecciones en bóvidos, 472
 retrovirus, infecciones en gatos, 467-472
 retrovirus, infecciones en perros, 472-473
 retrovirus, infecciones en primates, 466-467
 síndrome de inmunodeficiencia juvenil de la llama, 473
- Inmunoperoxidasa para demostrar los linfocitos T / , técnicas, 516f
- Inmunoprecipitación, 521f
- Inmunosupresión
 en perros con linfomas o tumores sólidos, 478f
 inducida por toxinas, 473-474
 inespecífica, 480-484
 corticosteroides, 481-482
 fármacos citotóxicos, 482-484
 radiación, 480-481
 selectiva, 484-486
 calcineurina, inhibidores, 484
 disminución de linfocitos, 486
 fármacos inmunosupresores diversos, 485-486
 inhibidores de la diana de rapamicina (TOR), 485
 inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibidores, 484-485
 virus, inducida por, 464-466
- Inmunosupresores de los tumores linfoides, efectos, 406t
- Inmunosupresores de los virus, efectos, 465f
- Inmunoterapia
 activa, 401-402
 pasiva, 402-403
 tumor, 401-404, 402c
 inmunoterapia activa, 401-402
 inmunoterapia pasiva, 402-403
 vacunas antitumorales, 403-404
- Inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibidores, 484-485
- Inositol trifosfato y diacil-glicerol por la fosfolipasa C, generación de, 75f
- Inserción de bases, 186
- Insulina, liberación de islotes incubados in vitro, 420f
- Integrinas, 32, 135
 familias, 135f
 unión a los neutrófilos de las paredes de los vasos sanguíneos, 450f
- Interacción entre el linfocito B y el linfocito T, 157f
- Interacción entre linfocitos B productores de antígeno y linfocitos T colaboradores, 157f
- Interferones, 488
 actividades antivíricas, 301f
 inducción, 300-301
 interferencia con, 305
 medición, 300c
 receptores para el tipo I, 301f
 tipo I, 301-302
 receptor para, 301f
 y anticuerpos, producción de, 300f
- Interleucina-1 (IL-1), 20-21
 estimulación de linfocitos T por el antígeno y, 145f
 por macrófagos, liberación de, 21f
 y células del cuerpo, 22f
- Interleucina-4 (IL-4), papel de, 332f
- Interleucina-6 (IL-6), 21
- Interleucinas, 488
- Intestino de caballo, células de Paneth de, 241f
- Intrones, secuencias que separan los exones, 177f
- Invasión
 bacteriana, respuestas inmunes y, 287f
 microbiana, 3-4, 4f
 el organismo animal se defiende frente a, 4f
 sensores de, 41
- Invasores, cómo se reconocen, 12-16
 ADN bacteriano, 15
 lipopolisacáridos bacterianos (LPS), 15-16
 patrones moleculares de reconocimiento de patógenos (PAMP), 12
 patrones moleculares de reconocimiento de patógenos diversos, 15
 proteínas de reconocimiento de peptidoglucanos, 15
 receptores tipo NOD, 14
 receptores tipo RIG, 15
 receptores tipo Toll (TLR), 12-14
 sistema del complemento, 16
- Invasores asociados a la célula, destrucción de, 196-208
 activación de macrófagos, 203-207

antígenos endógenos, 196
 apoptosis, 197-198
 cooperación celular, 199
 mecanismos misceláneos de citotoxicidad celular, 202-203
 memoria de linfocitos T efectores, 207
 respuestas de linfocitos T citotóxicos, 199-202
 subpoblaciones de linfocitos T citotóxicos, 202

Invertebrados
 árbol filogenético, 491f
 inmunidad en, 490-493
 barreras físicas, 491
 inmunidad adquirida, 493
 inmunidad innata, 491-493
 rechazo de injertos, 493
 ruta de la profenol-oxidasa, 492f

Islotes de Langerhans incubados in vitro, liberación de insulina, 420f

J

JAK-STAT, ruta, 78-79
 Jenner, Edward, 2
 Johne, enfermedad, 291f
 en ovejas, 290f
 Johnina, reacciones, 372-373
 Juvenil, arteria coronaria de Beagle con poliarteritis, 446f
 Juvenil de la llama, síndrome de inmunodeficiencia, 473

L

LAK. V. Células, asesinas activadas por linfocinas (LAK)
 Larva tras incubación en antisuero, *Toxocara canis*, 323f
 Larvas migratorias de helmintos, evasión de las defensas del hospedador, 325f
 Lavado, células en el líquido broncoalveolar, 253t
 Leche
 alergia a, 340
 inmunidad mediada por células en, 234
 secreción y composición del calostro y, 229-230
 y calostro, niveles de inmunoglobulinas en animales domésticos, 229t
 Lechones, 225
 con deficiencia en el factor H, glomérulo de, 68f
 Lectinas, 37-38
 carbohidratos, proteínas de unión a, 38f
 Leishmaniosis, 315-316
 Lentivirus, relaciones entre los principales, 470f
 LES. V. Lupus, eritematoso sistémico (LES)
 Lesiones
 en cara de un perro, 388f
 en piel de caballo y alergia, 322f
 eritematosas cutáneas en la cara de un perro, 388f
 mediadas por inmunocomplejos diversas, 367-368
 oral del penfigoide buloso en perro, 425f
 viruela bovina, 2
 Leucemia, felina, 467-469
 Leucocitos, clasificación, 29
 Leucotrienos y prostaglandinas, producción de, 25f
 Ligamento cruzado, rotura del, 444-445
 Ligandos, proteínas y sus, 32f
 Ligera y pesada, cadenas
 de la molécula de inmunoglobulina, 154f
 genes que codifican las inmunoglobulinas, 184f
 Lineal, dermatosis de IgA, 425-426
 Linfáticos aferentes, células dendríticas (DC) de bovinos, 95f
 Linfocitos, 128-138
 características estructurales de, 129f
 circulación, 121-122, 121f
 circulantes, unión de los, 122f
 de nódulo linfático de ratón, 129f

desarrollo de T y B, 131f
 disminución de, 486
 en frotis de sangre, 129f
 especies, diferencias entre, 136-137
 bovinos, 136
 caballos, 136
 cerdos, 136
 gatos, 136-137
 ovejas, 136
 perros, 136-137
 estructuras, 128-129
 fotografía al microscopio, 145f
 fuentes de, 113
 localización de, 130f
 mitógenos, 137
 moléculas de superficie, 130-136
 complejo del receptor de antígeno, 131-133
 immunofenotipo, cambios en, 136
 moléculas de adherencia, 134-135
 moléculas que regulan la función de los linfocitos, 133-134
 principales moléculas de superficie, 135-136
 moléculas que regulan la función, 133-134
 receptores de anticuerpos, 134
 receptores de citocinas, 133
 receptores de complemento, 134
 poblaciones, 129-130
 análisis, 519f
 en mamíferos, 132t
 número de células en, 471f
 órganos linfoides en el desarrollo de, 113f
 sanguíneos en los conejos, 129f
 Linfocitos B, 96, 244, 244f
 antígenos y producción de inmunoglobulina A (IgA), 244f
 características identificativas de los linfocitos T y, 130t
 coestimulación de, 155-158
 CD154, 157
 CD40, 157
 complejo CD21/CD19, 157-158
 presentación de antígeno por los linfocitos B, 155-156
 secreción de citocinas, 156-157
 TLR y PAMP, 158
 desarrollo de linfocitos T y, 131f
 e inmunoglobulina funcional, 188f
 en los centros germinales, 163f
 en los ratones, inmunoglobulinas producidas por, 156t
 mecanismos en la tolerancia central y periférica, 213f
 origen en la médula ósea, 160f
 presentación de antígeno por, 155-156
 principales receptores de superficie, 132f
 productores de inmunoglobulina A (IgA), antígenos y, 244f
 que responde al antígeno, 156f
 subpoblaciones, 163
 tolerancia en los linfocitos T y, 211f
 y su respuesta al antígeno, 152-169
 células de memoria, 161-162
 células plasmáticas, 160-161
 centros germinales, 162-163
 coestimulación de los linfocitos B, 155-158
 hibridomas, 166-168
 mielomas, 163-166
 receptor de antígeno de los linfocitos B, 153-155
 respuesta de los linfocitos B, 158-160
 respuestas celulares, 160
 Linfocitos T, 244-245
 CD40 y CD154 y, 157f
 células dendríticas (DC) y, 93f
 citotóxicos, destrucción de las células diana, 199f

- Linfocitos T (*cont.*)
 citotóxicos, respuestas, 199-202
 ruta de las perforinas, 200-202
 ruta de recuperación de muerte, 202
 citotóxicos, subpoblaciones, 202
 citotóxicos y células NK, inhibición de, 305
 citotóxicos y su diana, sinapsis entre, 201f
 convencionales, 400
 de sangre periférica, moléculas de superficie, 133t
 deficiencias, 460
 destruyen dianas, ruta de las perforinas por las que los, 200f
 divididos en muchas subpoblaciones, 141f
 en el cerdo y otros mamíferos, 123f
 en sangre periférica, moléculas de superficie, 133t
 estimulación de, 146f
 estimulación por antígeno e interleucina-1, 145f
 función y destrucción de invasores asociados a células, 196-208
 activación de macrófagos, 203-207
 antígenos endógenos, 196
 apoptosis, 197-198
 cooperación celular, 199
 linfocitos T citotóxicos, subpoblaciones, 202
 mecanismos diversos de citotoxicidad celular, 202-203
 memoria de linfocitos T efectoras, 207
 respuestas de los linfocitos T citotóxicos, 199-202
 γ/δ , 149-150
 γ/δ , diversidad, 195
 memoria, 150
 neutrófilos y, 141c
 receptores principales de superficie, 133f
 reguladores, 216-217
 tolerancia, 210-212, 211f
 central, 210-212
 selección negativa, 210-212
 edición del receptor, 212
 periférica, 212
 anergia clonal, 212
 timo, 212f
 y B, desarrollo de, 131f
 y B características identificativas de, 130t
 y linfocitos B, tolerancia en, 211f
- Linfocitos T, receptor de antígeno de (TCR), 140-143
 cadena peptídica completa, 194f
 componente de transducción de señales, 142-143
 CD3, 142
 CD4, 142-143
 CD8, 142-143
 componente de unión al antígeno, 140-142
 diversidad, 192-195
 dónde ocurre, 194
 estructura del gen del receptor de antígeno de los linfocitos T (TCR), 192-193
 generación de la diversidad de la región V del receptor de linfocitos T (TCR), 193-194
 e inmunoglobulina, 188f
 estructura del gen, 192-193
 cadena β , 192-193
 cadena γ , 193
 cadenas α y δ , 192
 estructuras de, 142f
 generación de la diversidad de la región V, 193-194
 hipermutación somática, 194
 inserción y delección de bases, 194
 reorganización génica, 193
 grupos génicos que codifican las cadenas, 193f
 receptores de antígeno de los linfocitos B (BCR) y, 159f
 transducción de señales mediada a través de, 78f
 unión a, 147f
- Linfocitos T colaboradores
 células presentadoras de antígeno y, 143f
 interacción entre linfocitos B y, 157f
 interacción entre los linfocitos B presentadores de antígeno y, 157f
 subpoblaciones, 147-149
 diferencias entre especies, 149
 linfocitos Th0, 149
 linfocitos Th1, 147-148
 linfocitos Th2, 148
 linfocitos Th17, 149
 y su respuesta al antígeno, 139-151
 citocinas coestimuladoras, 144
 coestimulantes, 143-144
 consideraciones generales, 146
 linfocitos T colaboradores, subpoblaciones, 147-149
 linfocitos T de memoria, 150
 linfocitos T γ/δ , 149-150
 moléculas de adherencia, 144
 receptor de antígeno del linfocito T antígeno (TCR), 140-143
 señales coestimuladoras, 143-144
 sinapsis inmunológica, formación, 144-145
 superantígenos, 146-147
 superfamilia de las inmunoglobulinas, 140
 transducción de señales, 145-146
- Linfoideas, tejidos, 242-245
 sitios efectoras, 243-245
 linfocitos B, 244
 linfocitos T, 244-245
 sitios inductores, 242-243
- Linfoideas, tumores, 404-406
 aviaries, 406
 inmunosupresores, efectos de, 406t
 linfomas en diversas especies, 405-406
 linfosarcoma bovino, 405
 tumores linfoideas aviaries, 406
- Linfomas en diversas especies, 405-406
 Linfomas o tumores sólidos, inmunosupresión en perros con, 478f
 Linfosarcoma, bovino, 405
 Lípidos vasoactivos, 24-26
 Lipopolisacáridos bacterianos (LPS), 15-16, 15f
 Lipoxigenasa y ciclooxigenasa (COX), 25f
 Líquido de lavado broncoalveolar canino, células en, 253t
 Lisozima, 37
Listeria monocytogenes, destrucción de, 206f
 Llama, síndrome de inmunodeficiencia juvenil, 473
 Local, inmunidad, 234
 Localización de los antígenos principales en las bacterias, 82f
 LPS. *V.* Lipopolisacáridos bacterianos (LPS)
- Lupus
 banda en una sección de esófago de mono, 436f
 canino, 436-437
 células eritematosas, 435f
 equino, 436
 eritematoso discoide, 439
 eritematoso sistémico (LES), 434-439
 canino, 437f
 criterios diagnósticos para, 438c
 diagnóstico, 437-438
 patogenia, 434-437
 patogenia de, 434f
 potranca con, 436f
 tratamiento, 438-439
 felino, 437

M

- M, células como procesadoras de antígeno en la pared intestinal, 243f
- M, inmunoglobulina, 248
- M1, activación de macrófagos, 205f
- M2, macrófagos en la curación de heridas, 47f
- Mac-1 bovino, Western blot de, 451f
- Macrófagos, 17-18, 96
- activación, 203-207
 - activación alternativa de los macrófagos, 206-207
 - activación clásica de los macrófagos, 204-205
 - alternativa, 206-207
 - clásica, 204-205
 - M1, 205f
 - reacciones de hipersensibilidad retardada, 207
 - activación de, 204f
 - activación progresiva de, 44f
 - características estructurales principales de, 18f
 - ciclo vital, 18
 - citocinas, exposición y, 206f
 - citocinas secretadas por, 42f
 - conejo normal, 18f
 - cultivos teñidos de ratón, 205f
 - destruidos por el crecimiento de bacterias intracelulares, 204f
 - en la cicatrización de tejidos, M2, 47f
 - estructura, 17-18
 - funciones, 41-44
 - activación, 43
 - efectos de las citocinas en, 207f
 - fagocitosis, 42-43
 - receptores, 43-44
 - sensores de invasión, 41
 - inmunidad mediada por, 400
 - intravasculares de pulmón de lechón de 7 días, 45f
 - liberación de interleucina-1 (IL-1), 21f
 - metabolismo de la arginina en, 43f
 - normal de conejo, fotografía al microscopio, 18f
 - origen y desarrollo de, 18f
 - ratón, 314f
 - receptores de superficie principales expresados en, 44f
 - reguladores, 218-219
 - típica, 17f
 - y fases finales de la inflamación, 41-56
 - comportamiento de enfermedad, 49-51
 - cambios metabólicos, 50
 - proteínas de fase aguda, 50-51
 - destino del material extraño, 44-47
 - enfermedades por el plegamiento erróneo de las proteínas, 54-55
 - funciones, 41-44
 - recuperación tras la inflamación, 47-49
 - síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 51-54
 - choque séptico bacteriano, 53
 - choque tóxico bacteriano, 53
 - enfermedad de injerto contra hospedador, 54
- Madre, ausencia de rechazo del feto por el sistema inmune de la, 390f
- Madre a la descendencia, transferencia de inmunidad de la, 228-231
- absorción de calostro, 230-231
 - secreción y composición del calostro y leche, 229-230
- Madre y edad de la descendencia vacunada, título de anticuerpos de la, 236c
- Malnutrición, 474-475
- Mamíferos, 180
- CMH en diferentes especies de animales domésticos, 106f
 - eliminación de partículas de sangre en los animales domésticos, 45t
 - estructura de IgD en ratones y otros, 175f
 - filogenia de, 505-506, 506f
 - IgD diferencias entre la estructura génica de, 175f
 - inmunoglobulinas, clases y subclases en, 179t
 - inmunoglobulinas, diversidad entre, 191t
 - inmunoglobulinas clases en los animales domésticos, 171t
 - inmunoglobulinas de los animales domésticos, 178-180
 - bóvidos, 178-179
 - caballos, 178
 - cerdos, 179
 - gatos, 180
 - mamíferos, 180
 - ovejas, 179
 - perros, 180
 - primates, 180
 - linfocitos de sangre periférica, poblaciones en, 132t
 - linfocitos T lechones y otros, 123f
 - nódulos linfáticos en mamíferos placentados, 503f
 - placas de Peyer (PP) en el grupo I y el grupo II, 117f
 - proteínas de fase aguda producidas por los animales domésticos, 52f
 - utilización diferente de los genes en, 190t
- Marcajes de anticuerpos, 517-518
- Marsupiales, inmunidad en, 224c
- monotremas y, 505
- Mastocitos, 18-20, 334f
- ciclo vital, 19-20
 - comparación entre los dos tipos principales de, 19t
 - desgranulación, 335f
 - estímulos que estimulan la granulación, 20f
 - estructura, 18-19
 - mediadores derivados, 334-335
 - regulación de la desgranulación, 335
 - regulación de las respuestas a los mediadores, 335
 - respuestas a los antígenos, 331-335
 - fase tardía de reacción, 335
 - mediadores derivados de, 334-335
 - regulación de la desgranulación, 335
 - regulación de las respuestas a los mediadores de, 335
 - tejido conjuntivo, 19f
 - transducción de señal, 333f
- MD. V. Enfermedad, de las mucosas (MD)
- Mecanismos innatos de protección en las superficies, 240f
- Mecanismos innatos del tracto respiratorio frente a la infección, 242f
- Mecanismos innatos protectores, 239-242
- Mecanismos protectores adquiridos, 245-248
- eliminación inmune, 248
 - exclusión inmune, 245-248
- Médula de nódulo linfoide de perro, células plasmáticas en, 161f
- Médula ósea, 118
- aloinjertos, 387-388
 - anticuerpos, 125f
 - linfocitos B, origen en, 160f
 - origen de células, 29f
- Melanoma porcino, 404
- Memoria
- células, 161-162
 - linfocitos T, 150
 - linfocitos T efectores, 207
- Meningitis-arteritis que responde a esteroides, 421
- Metabolismo de la arginina, 43f
- en macrófagos, 43f
- Metacromático definido, 19f

- Miastenia grave, 429-430
 patogenia de, 430f
- Microbiota bacteriana que excluye a los patógenos de las superficies corporales, 241f
- Microorganismos atenuados genéticamente (categoría II), 262
- Microorganismos vivos recombinantes (categoría III), 262-264
- Mielomas, 163-166
 en perro, erosión ósea en, 164f
 masa tumoral, 163f
 sección de masa tumoral de, 163f
- Mielopatía degenerativa, 421-422
- Mimetismo molecular, 410-411
- Miocardopatía canina, 431
- Miositis masticatoria autoinmune, 431
- Mitogenicidad, evaluación de, 137c
- Mitógenos de linfocitos, 137
- Modulación y regulación del sistema del complemento, 61f
- Moléculas
 antibacterianas, enzimas y otras, 36f
 antimicrobianas, 36-39
 citocinas, 39
 enzimas líticas, 36
 enzimas y otras, 36f
 lectinas, 37-38
 lisozima, 37
 péptidos, 36-37
 proteínas de unión al hierro, 38-39
 sistema del complemento, 39
 cadenas ligera y pesada de la inmunoglobulina, 154f
 CMH, clase Ia, 102-104
 CMH, clase II, 104-105
 estructura, 105
 polimorfismo, 105
 reorganización génica, 105
 CMH, clase III, 105
 CMH aviar, 502-503
 de adherencia, 134-135, 144
 CD2, 135
 CD58, 135
 inmunoglobulinas superfamilia, 135
 integrinas, 135
 selectinas, 135
 de clase I del CMH, surco para el antígeno en, 104f
 de superficie de linfocitos, 130-136
 cambios en el inmunofenotipo, 136
 complejo del receptor de antígeno, 131-133
 moléculas de adherencia, 134-135
 moléculas principales de superficie, 135-136
 CD1, 135-136
 WC1, 136
 moléculas que regulan la función de los linfocitos, 133-134
 del CMH regulan la respuesta inmune, 108f
 del CMH y enfermedades, 108-110
 en la superficie de los linfocitos T de sangre periférica, 133t
 estructura de la inmunoglobulina, 153f
 estructura de la inmunoglobulina G, 154f
 inmunoglobulina, 153f
 inmunoglobulina, prototipo de, 172f
 lista comentada de CD, 528-531
 lugar de unión al antígeno en las inmunoglobulinas, 154f
 no polimórficas de clase I del CMH, 104
 que influyen en la antigenicidad de, 84f
 que provocan daño a los helmintos parásitos, 322f
 que regulan la función de los linfocitos, 133-134
 receptores de anticuerpos, 134
 receptores de citocinas, 133
 receptores de complemento, 134
 surco de unión al antígeno en las moléculas de clase I del CMH, 104f
 vasoactivas, 23-26, 24t, 25f
 lípidos vasoactivos, 24-26
 péptidos vasoactivos, 26
- Mono, banda de lupus en una sección de esófago de, 436f
- Mono, timo, 114f
- Monoclonales, anticuerpos, 510
 producción de, 166f
- Mononucleares, nervio ciático de rata con infiltrado de células, 421f
- Monotremas y marsupiales, inmunidad en, 505
- Multiantigénicas, vacunas, 272
- Muscular autoinmune, enfermedad, 429-431
 miastenia grave, 429-430
 miocardopatía canina, 431
 miositis masticatoria autoinmune, 431
 polimiositis, 430-431
- Mutaciones
 SCID ligada al cromosoma X en perros, 459f
 somáticas, 186-188, 191f, 194
- Mutantes somáticos, 189f
 selección de, 189f
- Mycobacterium bovis*, vaca infectada con, 373f
- N**
- Nefritis autoinmune, 426
- Nefropatía, IgA, 365
- Nervio ciático de rata mostrando una infiltración por células mononucleares, 421f
- Neumonía, hipersensibilidad, 359-361
- Neurológica autoinmune, enfermedad, 420-422
 degeneración cerebelosa, 422
 meningitis-arteritis que responde a esteroides, 421
 mielopatía degenerativa, 421-422
 polineuritis canina, 420-421
 polineuritis equina, 420
- Neutrófilos, 29-30
 a las paredes de los vasos sanguíneos, unión de las integrinas, 450f
 adhesión y emigración desde los vasos sanguíneos, 31f
 apoptóticos, eliminación de, 48f
 bovinos en leche, ingestión de *Streptococcus agalactiae*, 34f
 cambios en, 31-32
 características estructurales principales de, 30f
 de conejo, 31f
 de ratas, 198f
 del síndrome de Chédiak-Higashi en ternero, 449f
 ejemplos de función defectiva, 452
 en frotis de sangre periférica, 31f
 estructura, 30
 gránulos citoplasmáticos de, 36f
 ruta del estallido respiratorio en, 35f
 y linfocitos T, 141c
 y sus funciones, 39f
 y sus productos, 28-40
 cambios en la adherencia vascular, 30-32
 cambios en las células endoteliales, 31
 cambios en los neutrófilos, 31-32
 emigración, 32
 integrinas, 32
 clasificación de los leucocitos, 29
 destino, 40
 fagocitosis, 32-36
 moléculas antimicrobianas, 36-39
 neutrófilos, 29-30
 receptores de superficie, 39-40
- Neutrófilo-vascular, unión a las células endoteliales, 32f

NF-AT, ruta, 77-78
 NF-κB, ruta, 76-77
 Niveles de antitoxina, *Clostridium perfringens*, 231f
 NK, células. V. Asesinas naturales (NK), células
 NK, inhibición de linfocitos T citotóxicos y células, 305
 NKT, células. V. Asesinas naturales T (NKT), células
 No específica inmunosupresión, 480-484
 corticosteroides, 481-482
 fármacos citotóxicos, 482-484
 radiación, 480-481
 No polimórficas, moléculas de clase I del CMH, 104
 NOD. V. Dominio de unión a nucleótidos de oligomerización (NOD)
 Nódulo linfocítico en el tiroides de un perro, 418f
 Nódulos hemolinfáticos, 124
 Nódulos linfáticos, 118-124
 bovinos, 120f
 células plasmáticas en médula de un perro, 161f
 circulación, linfocitos, 121-122
 de cobaya, 90f
 de gato, 120f
 diferencias entre especies, 122-123
 en aves, 503f
 en equinos, 503f
 en mamíferos placentados, 503f
 estructura, 118-121
 linfocitos de ratón, 129f
 porcinos, estructura, 123f
 porcinos, sección, 123f
 respuesta a antígenos, 123-124
 típicos, 119f
 Nomenclatura, 330c
 NS, células. V. Supresoras naturales (NS), células

O

Ocular autoinmune, enfermedad, 422-423
 síndrome uveodermatológico, 422-423
 uveítis recurrente equina, 422
 Ocular de células escamosas, carcinoma, 404
 Ojo azul, 359
 córnea de perro con, 306f
 en Dachshund, 306f
 Olores corporales, 110
 y CMH, 110
 Opsonización, 65
 de bacterias por anticuerpos y complemento, 34f
 Organoespecíficas, enfermedades autoinmunes, 417-432
 anemia hemolítica inmunomediada (AHIM), 426-429
 enfermedad endocrina autoinmune, 417-420
 enfermedad muscular autoinmune, 429-431
 enfermedad neurológica autoinmune, 420-422
 enfermedad ocular autoinmune, 422-423
 enfermedades autoinmunes de la piel, 423-426
 enfermedades reproductoras autoinmunes, 423
 hepatitis activa crónica, 431
 nefritis autoinmune, 426
 trombocitopenia autoinmune, 429-430
 Órganos
 del sistema inmune, 112-127
 fuentes de linfocitos, 113
 órganos linfoides primarios, 113-118
 órganos linfoides secundarios, 118-126
 injerto de, 380-381
 linfoides, 191f
 comparación de primarios y secundarios, 114f
 de teleósteos, 496f
 en el desarrollo de las poblaciones de linfocitos, 113f
 en vertebrados, 499f

primarios, 113-118
 bolsa de Fabricio, 116-117
 complejos linfoglandulares, 118
 médula ósea, 118
 Placas de Peyer (PP), 117
 timo, 113-116
 secundarios, 118-126
 bazo, 124-125
 nódulos hemolinfoides, 124
 nódulos linfáticos, 118-124
 otros, 125-126
 o tejidos a la producción de anticuerpos, contribución de, 126f
 Osteodistrofia inducida por vacuna, 282
 Ovejas, 136, 179, 190-191, 351-352
 antígenos en las ovejas, grupo sanguíneo R, 352f
 Johnes, enfermedad de, 290f
 placas de Peyer (PP) en, 118f
 Óxido nítrico (NO), generación de, 42-43

P

PAMP. V. Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)
 Pancreatitis linfocítica atrofica, 419
 Paneth del intestino de caballo, células, 241f
 Papilomas, 404
 Paracrinos y endocrinos efectos, autocrinos, 72f
 Parásita destrucción, eosinófilos y, 322-323
 Parasitarias y microbianas, infecciones, 473
 Parasitemia en ternero infectado, *Trypanosoma congolense*, 317f
 Parasitemia observada en tripanosomiasis africana, 317f
 Parásitos, alergias a, 343
 Parásitos, inmunidad adquirida frente a, 312-328
 inmunidad frente a artrópodos, 326-327
 inmunidad frente a helmintos, 319-326
 inmunidad frente a protozoos, 313-319
 Parásitos helmintos, moléculas que provocan daño a, 322f
 Paratiroiditis linfocítica, 419
 Pared intestinal
 células M como células procesadoras de antígeno en, 243f
 inmunoglobulina E (IgE), respuesta en, 248f
 Paredes de los vasos sanguíneos, integrinas que se unen a neutrófilos en, 450f
 Partículas, inmunoanálisis de fluorescencia de, 512-513, 512f
 Parvovirus canino, anticuerpos maternos y, 235f
 Pasiva, fracaso de la transferencia, 231-234
 absorción, fracaso, 232
 diagnóstico de, 232-233
 ingestión, fracaso, 231-232
 manejo de la transferencia pasiva, 233-234
 producción, fallo en la, 231
 Pasiva, inmunoterapia, 402-403
 Pasiva de inmunidad de la gallina al pollo, transferencia, 237f
 Pasiva en pollo, inmunidad, 236-237
 Pasteur, experimento del cólera aviar, 3f
 Pasteur, Lewis, 2f
 Paternidad, grupos sanguíneos y asignación, 354f
 Patógenos, inmunidad frente a, 250
 Patógenos de las superficies corporales, microbiota bacteriana que excluye a los, 241f
 Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), 12, 158
 reconocidos por los receptores de tipo Toll (TLR) por los mamíferos, 13f
 TLR y, 158
 unión de, 14f

Peces

- inmunidad en mandibulados, 495-498
 - inmunidad adquirida, 496-498
 - inmunidad innata, 495-496
- órganos linfoides en teleósteos, 496f
- Pelger-Huët, anomalía de, 449-450
- Pénfigo vulgar en perro, 424f
- Penfigoide bulloso, 425
 - en perro, lesión oral, 425f
- Penicilina como hapteno, 87f
- Péptidos, 36-37
 - C3 convertasas unidas a pequeños, 61f
 - sintéticos, 265
 - vasoactivos, 26
- Perforinas, ruta, 200-202
 - fase de adhesión, 200-201
 - golpe letal, 201-202
 - por la que los linfocitos T matan a sus dianas, 200f
- Perforinas de células asesinas naturales, 201f
- Permeabilidad vascular, incremento, 23
- Perros, 107, 136-137, 180, 353, 399
 - células plasmáticas en la médula de nódulo linfático, 161f
 - con arteritis meníngea, 421f
 - con dermatomiositis, esófago de, 445f
 - con linfomas o tumores sólidos, 478f
 - con ojo azul, córnea de, 306f
 - erosión ósea en mieloma, 164f
 - inducción de la enfermedad de injerto contra hospedador, 387f
 - infección por retrovirus, 472-473
 - inmunodeficiencias de, 457-461
 - deficiencias de inmunoglobulinas, 458-460
 - deficiencias en linfocitos T, 460
 - inmunodeficiencias no caracterizadas, 460-461
 - lesión oral en penfigoide bulloso, 425f
 - lesiones eritematosas cutáneas en la cara de, 388f
 - nódulo linfocítico en el tiroides, 418f
 - pénfigo vulgar, 424f
 - pequeños, consecuencias adversas asociadas a vacunas en, 277f
 - piel incubada en suero, 425f
 - poliartritis no erosiva, 444t
 - proteína C-reactiva, niveles, 51f
 - transmisión vertical de alergias, 331c
 - vacuna, sucesos adversos en perros pequeños, 277f
 - y gato, eliminación de bacterias sanguíneas en perro y gato, 45f
- Peste bovina, 2
- Piel
 - aloinjertos, 386
 - autoantígenos, 426f
 - bovina, reacción positiva a la tuberculina, 370f
 - canina, 19f
 - de perro incubada en suero, 425f
 - de ratón, reacción de hipersensibilidad en, 318f
 - del síndrome uveodermatológico, 423f
 - enfermedades autoinmunes, 423-426
 - enfermedades de la membrana basal, 425-426
 - enfermedades del folículo piloso, 424-425
 - alopecia areata, 424
 - enfermedades vesiculares, 424-425
 - policondritis recurrente, 426
 - enfermedades de la membrana basal, 425-426
 - dermatosis de IgA lineal, 425-426
 - epidermólisis bullosa adquirida, 426
 - penfigoide bulloso, 425
 - histología de las enfermedades autoinmunes de la, 423f
 - injertos, 8f

- inmunidad en, 253
- pruebas diversas, 373
- reacción positiva a la tuberculina en bóvidos, 370f
- y adhesión de garrapatas, cobaya, 371f
- PIF. V. Felina, peritonitis infecciosa (PIF)
- Placas de Peyer (PP), 117
 - en los mamíferos del grupo I y del grupo II, 117f
 - en ovejas, 118f
 - estructura, 117
 - función, 117-118
- Placentados, nódulos linfáticos en mamíferos, 503f
- Placentas de terneros gemelos dicigotos, fusión de, 210f
- Plaquetas, 338-339
- Plasma, diferencia entre suero y, 6f
- Plasmacitoides, células dendríticas (DC), 94
- Poblaciones. V. Subpoblaciones
 - de linfocitos de sangre periférica en mamíferos, 132t
 - sanguíneas linfocíticas en los mamíferos, 132t
- Poliarteritis juvenil, arteria coronaria de un Beagle que padece, 446f
- Poliartritis, 367
 - autoinmune, 440-445
 - poliartritis erosiva, 440-443
 - poliartritis no erosiva, 443-445
 - canina, 443-444
 - erosiva, 440-443
 - artritis reumatoide, 440-443
 - felina, 444
 - no erosiva, 443-445
 - en perros, 444t
 - poliartritis canina, 443-444
 - poliartritis felina, 444
 - poliartritis/polisinovitis equina, 443
 - rotura del ligamento cruzado, 444-445
- Policondritis recurrente, 426
- Polimiositis, 430-431
- Polineuritis
 - canina, 420-421
 - equina, 420
- Pollo, 226, 399
 - estructura de la región B e Y, 502f
 - inmunidad pasiva en, 236-237
 - inmunodeficiencia en, 462-463
 - transferencia pasiva de la inmunidad desde la gallina, 237f
- Pony de Fell, síndrome de inmunodeficiencia, 456-457
- Porcino, deficiencia del factor H, 67-68
- Porcino, síndrome de dermatitis y nefropatía, 366
- Porcino, síndrome respiratorio y reproductor (PRRS), 309
- Porcinos, rotavirus, 310f
- Postraumática, inmunodeficiencia, 476
- Posvacunal, sarcoma en gato, 280f
- Potra con lupus eritematoso sistémico (LES), 436f
- Potros, 224
 - enfermedad hemolítica en recién nacidos, 349f
 - síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (SCID), 456f
- PP. V. Placas de Peyer (PP)
- Precipitación, pruebas, 518-523
 - inmunodifusión, 520-522
 - inmunoelectroforesis y técnicas relacionadas, 522-523
- Precipitación en gel de agar, 521f
- Precipitación y aglutinación, 524f
- Predisposición genética, 413-414
- Predisposiciones raciales, 414-415
- Primates, 180
 - infecciones retrovirales en, 466-467
- Procesamiento de antígeno, alteraciones en, 412

- Procesamiento de antígeno, células dendríticas (DC) y, 89-100
 células dendríticas en los animales domésticos, 95-96
 células productoras de antígeno, 96
 histiocitosis e histiocitomas, 99
 procesamiento de antígeno endógeno, 97-99
 procesamiento de antígeno exógeno, 96-97
- Proceso inflamatorio agudo, eosinófilos y, 338f
- Producción de anticuerpos, contribución de órganos y tejidos a la, 126f
- Profenol-oxidasa, ruta e invertebrados, 492f
- Profenol-oxidasa, sistema activador de la, 492
- Prostaglandinas, producción de leucotrienos y, 25f
- Proteasa potente, proteasoma funciona como una, 98f
- Proteína C reactiva, niveles en seis perros, 51f
- Proteína cinasa ADN-dependiente, defecto en, 455f
- Proteínas
 anticuerpos, 510t
 complemento, 57-58
 de anticuerpos detectables por pruebas inmunológicas, 510t
 de choque térmico (HSP), respuestas, 288
 de fase aguda, 50-51, 52f
 producidas por los mamíferos domésticos, 52f
 de reconocimiento de peptidoglucanos, 15
 de soja, respuesta alérgica, 515f
 de unión a carbohidratos, 38f
 de unión a carbohidratos denominadas lectinas, 38f
 de unión al hierro, 38-39
 electroforesis de mezcla de, 171f
 enfermedades debidas al plegamiento erróneo de las, 54-55
 reacciones cruzadas entre anticuerpos específicos y, 88t
 reconocimiento de peptidoglucanos, 15
 solubles, 46
 solubles administradas por vía intravenosa, 46
 y sus ligandos, 32f
- Protozoos, inmunidad frente a, 313-319
 consecuencias adversas, 318
 evasión de la respuesta inmune, 316-318
 inmunidad adquirida, 313-316
 inmunidad innata, 313
 vacunación, 318-319
- PRRS. *V. Porcino*, síndrome respiratorio y reproductor (PRRS)
- Pruebas. *V. también* ELISA
 antiglobulina, 523
 antiglobulina directa, 524f
 clases de inmunoglobulinas en las pruebas serológicas, 523f
 de antiglobulinas, 523
 directas, 524f
 de ELISA en microplaca, 513-515
 de inmunospot ligado a enzimas, 377-378, 378f
 de la fluorescencia directa, 511f
 de la tuberculina en bóvidos, 372t
 de paternidad, 354
 de unión
 primarias, 510
 secundarias, 518
 del anillo en leche, 294f
 ELISA en microplaca, 513-515
 en sistemas vivos, 525-526
 inmunodifusión radial, 522f
 inmunoenzimáticas, 513-516
 inmunoanálisis de fluorescencia de partículas, 512-513, 512f
 inmunohistoquímica, 516
 pruebas de ELISA en microplaca, 513-515
 Western blot, 515-516
 inmunofluorescencia, 511-513
 inmunofluorescencia directa, 511f
 inmunofluorescencia indirecta, 512f
 inmunológicas, 527f
 aplicaciones diagnósticas de, 526-527
 proteína de anticuerpos detectables por, 510t
 para detectar e identificar antibióticos víricos, 310
 para detectar e identificar virus, 309-310
 piel, 373
 precipitación, 518-523
 inmunodifusión, 520-523
 reactivos utilizados, 510
 serológicas, clases de inmunoglobulinas en, 523f
 serológicas, reactivos utilizados en, 510
 tuberculina, 372t
- Pulgas, dermatitis por picadura, 327
- Pulmón de ternero, folículo linfoide, 252f
- Pulpa blanca, estructura de, 124-125
- Purinas, rutas de síntesis de las, 167f
- Púrpura hemorrágica, 367
- Q**
 Queratitis superficial crónica, 439
 Queratoconjuntivitis seca, 439
 Quimiocinas, 21-23
 clasificación de, 23f
 y sus receptores, 22t
 Quimiotaxis, 33, 65
- R**
 Rabia en Bélgica, casos en animales silvestres, 264f
 Rabia silvestre, casos en Bélgica, 264f
 Radiación, 480-481
 Radioinmunoanálisis, 510-511, 511f
 competitivo, principios de, 511f
- Rata
 nervio ciático mostrando infiltración por células mononucleares, 421f
 neutrófilos, 198f
 vénula inflamada de, 32f
- Ratones, 191
 células asesinas naturales (NK), 396f
 genes en el CMH del, 103f
 inmunodeficiencias en, 461-462
 inmunoglobulinas producidas por los linfocitos B en, 156t
 linfocitos de nódulo linfático de, 129f
 macrófagos
 con taquizoitos de *Toxoplasma gondii*, 314f
 cultivos teñidos de, 205f
 reacción de hipersensibilidad en la piel de, 318f
 y otros mamíferos, estructura de IgD en, 175f
- Reacción inflamatoria granulomatosa en corazón bovino, 49f
- Reacciones antinucleares de anticuerpos, 438f
- Reacciones cruzadas, 87-88
- Reacciones de anticuerpos antinucleares, 438f
- Reactivos utilizados en las pruebas serológicas, 510
- Receptor-antígeno, unión, 182-183
- Receptores
 anticuerpos, 134
 antígeno, 141f
 antígenos completos de linfocitos B, 155f
 antígenos de linfocitos B, 153-155
 componentes de la transducción de señales, 155
 componentes para la unión al antígeno, 153-155
 citocinas, 73-75, 76f, 133
 citocinas y sus, 70-80
 citocinas, estructura, 72-73
 citocinas, funciones, 71-72
 citocinas, nomenclatura, 71
 citocinas, receptores, 73-75

- Receptores (*cont.*)
- citocinas y sus (*cont.*)
 - citocinas, regulación, 75
 - familias funcionales, 74-75
 - transcripción génica, 79-80
 - transducción de señales, 75-79
 - combinación con Fcε, 333f
 - combinación de antígenos y, 182f
 - complemento, 65, 134
 - de antígeno
 - cadena, codificación de, 183f
 - complejo, 131-133
 - del sistema inmune, 141f
 - genes, 183
 - inmunoglobulinas como receptores de antígeno del linfocito B, 178f
 - linfocito B completo, 155f
 - soluble, 170-180
 - transducción de señales mediada por, 78f
 - de antígeno de los linfocitos B (BCR), 153-155
 - completo, 155f
 - componente de unión al antígeno, 153-155
 - componentes transductores de señales, 155
 - e inmunoglobulinas solubles, 178
 - inmunoglobulinas como, 178f
 - y receptores de antígeno de los linfocitos T (TCR), 159f
 - de antígeno soluble, 170-180, 177-178
 - estructura tridimensional de las inmunoglobulinas, 174-175
 - inmunoglobulina, clases, 171-174
 - inmunoglobulina, variantes, 176-177
 - inmunoglobulinas, 170-171
 - inmunoglobulinas de mamíferos domésticos, 178-180
 - de citocinas, 73-75, 133
 - estructura de, 73f
 - tipos principales, 76f
 - de linfocitos B, 132f
 - de linfocitos B, entrecruzamiento con inmunoglobulinas, 216f
 - de linfocitos B, transducción de señales por dos entrecruzados, 78f
 - de reconocimiento de patógenos, 15
 - de reconocimiento de patrones en mamíferos, 14t
 - sobre neutrófilos y sus funciones, 39f
 - edición, 186, 212
 - ensamblaje, 189
 - estructura de las citocinas, 73f
 - formación de la unión al antígeno, 181-195
 - IgE, 331
 - inhibidores, 215-216
 - linfocitos B, 216
 - linfocitos T, 216
 - inmunoglobulina/linfocito B, diversidad, 183-184
 - mamíferos, reconocimiento de patrones, 14t
 - para antígeno, construcción de, 181-195
 - conversión génica, 188-190
 - diferencias entre especies, 190-192
 - bacterias intestinales, 192
 - bóvidos, 190
 - cerdos, 191
 - conejos, 191
 - expansión del repertorio de linfocitos B, 192
 - humanos, 191
 - ovejas, 190-191
 - ratones, 191
 - diversidad de los linfocitos T γ/δ , 195
 - diversidad del receptor de linfocitos T (TCR), 192-195
 - diversidad del receptor del linfocito B/inmunoglobulina, 183-184
 - generación de la diversidad, 184-186
 - genes del receptor de antígeno, 183
 - mutación somática, 186-188
 - recombinación génica, 184
 - unión al receptor de antígeno, 182-183
 - para IgG (Fc γ R), 134t
 - quimiocinas y sus, 22t
 - reconocimiento de patrones diversos, 15
 - RIG, tipo, 15
 - similares al gen inducible por ácido retinoico (RIG), 15
 - superficie, 39-40
 - tipo NOD, 14
 - tipo Toll (TLR), 12-14, 158
 - de mamífero, PAMP reconocidos por, 13t
 - transducción de señales mediada por, 77f
 - y PAMP, 158
 - transducción de señales mediada a través del receptor de antígeno del linfocito, 78f
 - transducción de señales por dos receptores de linfocitos B entrecruzados, 78f
 - Recién nacido, enfermedad hemolítica del, 348-349
 - Recién nacido, inmunidad en el feto y, 223-238
 - desarrollo de la inmunidad adquirida en animales recién nacidos, 234-236
 - desarrollo del sistema inmune, 224-227
 - fracaso de la transferencia pasiva, 231-234
 - inmunidad mediada por células en leche, 234
 - respuesta inmune de los animales recién nacidos, 227-228
 - transferencia de inmunidad de la madre a la descendencia, 228-231
 - Recién nacido, niveles de inmunoglobulinas séricas en, 233f
 - Recién nacido en potros, enfermedad hemolítica del, 349f
 - Recién nacidos, animales
 - anticuerpos maternos en, 215f
 - respuesta inmune en, 227-228
 - Recién nacidos, desarrollo de inmunidad adquirida en animales, 234-236
 - inmunidad local, 234
 - inmunidad pasiva en pollo, 236-237
 - inmunidad sistémica, 234-235
 - vacunación de animales jóvenes, 235-236
 - Recombinantes, proteína vírica para empleo en vacunas, 261f
 - Recombinantes en vaccinia, producción de vacunas, 263f
 - Rechazos
 - aloinjertos, 381-382, 383-385, 384f
 - antígenos de histocompatibilidad, 381-382
 - cutáneos, 8f
 - cómo prevenir el rechazo de aloinjertos, 385
 - de injertos, 381-382, 384f
 - antígenos de histocompatibilidad, 381-382
 - mecanismos del, 383-385
 - patología del, 382-383
 - prevención del, 385
 - síndromes, 385f
 - del feto por el sistema inmune de la madre, ausencia de, 390f
 - injertos de órganos, 380-391
 - rechazo de aloinjertos, 381-382
 - aloinjertos cardíacos, 386
 - aloinjertos de córnea, 386
 - aloinjertos de médula ósea, 387-388
 - aloinjertos de piel, 386
 - aloinjertos hepáticos, 386
 - aloinjertos óseos, 386
 - aloinjertos renales, 382-385

- aloinjertos y el sistema reproductor, 389-391
 - esperma, 389
 - gestación, 389-391
 - injertos de órganos, 380-381
 - xenoinjertos, 388-389
- patología del aloinjerto, 382-383
- Región V, generación de la diversidad del receptor de linfocitos T (TCR), 193-194
 - hipermutación somática, 194
 - inserción y delección de bases, 194
 - reorganización génica, 193
- Regiones
 - constante, 154-155
 - de la bisagra, 155
 - variable, 154
- Regulación
 - citocinas, 75
 - de las respuestas inmunes por el antígeno, 214
 - inmune, 66
 - neurológica de la inmunidad, 220-221
 - estrés, 220-221
 - inervación, 221
 - por anticuerpos de las respuestas inmunes, 215
- Reguladoras, células, 216-219, 401
 - cuándo actúan las células reguladoras, 219
 - linfocitos T reguladores, 216-217
 - linfocitos Th17, 217-218
 - macrófagos reguladores, 218-219
 - supresoras naturales (NS), 219
 - tolerogénicas, células dendríticas (DC), 219
- Renales, aloinjertos, 382-385
 - cómo prevenir el rechazo de aloinjerto, 385
 - mecanismos del rechazo del aloinjerto, 383-385
 - destrucción del injerto, 384-385
 - sensibilización del receptor, 384
 - patología del rechazo del aloinjerto, 382-383
- Reorganización génica, 184, 191f
 - IGH, grupo génico, 184
 - IGK, grupo génico, 184
 - IGL, grupo génico, 184
- Repertorio de linfocitos B, expansión de, 192
- Reproductor aloinjertos y, sistema, 389-391
- Reproductoras autoinmunes, enfermedades, 423
- Reptiles, inmunidad en, 501-502
- Respiratorio, tracto
 - e infección, 242f
 - inmunidad en, 252-253
- Respuesta al antígeno, linfocitos T colaboradores y, 139-151
 - citocinas coestimuladoras, 144
 - coestimuladores, 143-144
 - consideraciones generales, 146
 - formación de la sinapsis inmunológica, 144-145
 - inmunoglobulina, superfamilia, 140
 - linfocitos T de memoria, 150
 - linfocitos T γ/δ , 149-150
 - moléculas de adhesión, 144
 - receptores de antígeno de linfocitos T (TCR), 140-143
 - señales coestimuladoras, 143-144
 - subpoblaciones de linfocitos T colaboradores, 147-149
 - superantígenos, 146-147
 - transducción de señales, 145-146
- Respuesta alérgica a las proteínas de la soja, 515f
- Respuesta de anticuerpos, T-dependiente y T-independiente, 159f
- Respuesta de los linfocitos B, 158-160
 - evolución de, 162f
 - señalización diferencial, 158-160
- Respuesta humoral a los antígenos T-dependientes y T-independientes, 159f
- Respuestas autoinmunes, virus que pueden desencadenarlas, 413f
- Respuestas de los linfocitos T CD4 y CD8, 143f
- Respuestas de los linfocitos T citotóxicos, 199-202
 - ruta de la recuperación de la muerte, 202
 - ruta de las perforinas, 200-202
- Respuestas inmunes
 - a antígenos, evolución característica, 7f
 - adquirida, 9f
 - adquirida, características de, 9f
 - anormales, 412-413
 - autoinmunidad inducida por virus, 412-413
 - fracaso en el control regulador, 412
 - microquimerismo, 413
 - clase de inmunoglobulina y, 174f
 - complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), regulación por moléculas, 108f
 - consecuencias adversas de, 293
 - control de, 214
 - de animales recién nacidos, 227-228
 - de animales vacunados, 275f
 - desarrollo de helmintos, 323f
 - evasión de, 291-293, 316-318, 324-325
 - prevención de reconocimiento, 291-292
 - resistencia a los mecanismos efectores, 292-293
 - humoral, 6
 - invasión bacteriana, 287f
 - mediada por anticuerpos, 6-8
 - mediada por células, 6, 8-9
 - modificación de la enfermedad bacteriana por, 290-291
 - normal, 409-412
 - alteraciones en el procesamiento de antígeno, 412
 - antígenos generados por cambios moleculares, 410
 - antígenos ocultos en las células o tejidos, 409-410
 - edición del receptor, 411-412
 - mimetismo molecular, 410-411
 - paso inicial clave en, 102f
 - por virus, evasión de
 - inhibición de la inmunidad humoral, 303-305
 - inhibición de linfocitos T citotóxicos y células NK, 305
 - interferencia con interferones, 305
 - regulación de anticuerpos, 215
 - regulación del antígeno, 214
 - regulación por anticuerpos de las respuestas inmunes, 215
 - timectomía adulta en, 115f
- Retardadas, hipersensibilidades, 369-379
 - consecuencias patológicas de la hipersensibilidad de tipo IV, 373-376
 - Johnina, reacciones, 372-373
 - medida de la inmunidad mediada por células, 376-378
 - técnicas in vitro, 376-378
 - técnicas in vivo, 376
 - pruebas cutáneas diversas, 373
 - tuberculina, reacción, 369-371
 - tuberculina, reacciones en animales diversos, 372
 - tuberculina, reacciones en bóvidos, 371-372
- Retrovirus
 - estructura típica, 467f
 - infecciones por
 - en bóvidos, 472
 - en gatos, 467-472
 - en gatos, leucemia felina, 467-469
 - en perros, 472-473
 - en primates, 466-467
 - replicación de, 299f

- Reumatoide, artritis, 440-443
 articulaciones dañadas por, 440f
 canina, criterios diagnósticos, 442c
 patogenia posible de la, 441f
- RIG. *V. Genes, inducible del ácido retinoico (RIG)*
- Riñón canino, rechazo de, 383f
- Rotavirus porcinos, 310f
- Rotura del ligamento cruzado, 444-445
- Ruta
 clásica, 63-64
 de las lectinas, 61-63
 activación del complemento por, 63f
 JAK-STAT, 78-79
 NF-AT, 77-78
 NF-κB, 76-77
 perforina, 200-202
 fase de adhesión, 200-201
 golpe letal, 201-202
 terminal del complemento, 62f
- S**
- Sangre
 diferenciación y nomenclatura de las células, 30f
 eliminación de bacterias de, 45f
 periférica, frotis, 31f
 periférica, moléculas de superficie de linfocitos T, 133t
- Sarampión, vacuna, 236c
- Sarcoide equino, 404
- Sarcomas
 asociados al sitio de inoculación, 279-281
 epidemiología, 279-280
 mecanismos posibles, 280-281
 en gatos, 280f
 venéreo transmisible, 404
- Sarna demodéica, 326-327
- SCID. *V. Síndromes, de inmunodeficiencia combinada grave (SCID)*
- Secretora, estructura de la IgA, 174f
- Selectinas, 135
- Señales, transducción, 75-79, 145-146
 mastocitos, 333f
 mediada a través de los receptores de antígeno de los linfocitos T (TCR), 78f
 mediada a través de los receptores de tipo Toll (TLR), 77f
 por dos receptores de linfocitos B entrecruzados, 78f
 rutas
 JAK-STAT, 78-79
 NF-AT, 77-78
 NF-κB, 76-77
 y activación de tirosina cinasas, 73f
- Señales coestimuladoras, 143-144
- Señalización celular-citocinas y sus receptores, 70-80
- Señalización diferencial, 158-160
- Señalización para el cambio, las proteínas G promueven la, 74f
- Septicémica e ingestión de calostro, enfermedad, 232f
- Seres humanos, 107-108, 191, 354
 anafilaxia en especies domésticas y, 339t
 inmunodeficiencias, 462
 niveles séricos de inmunoglobulinas en animales domésticos y, 172t
- Serología de las enfermedades víricas, 309-310
- Serología de las infecciones bacterianas, 293-294
- Shock
 séptico bacteriano, 53
 tóxico bacteriano, 53
- Sinapsis inmunológica, 145f
 definida, 145f
- estructura de, 201f
 formación, 144-145
- Síndromes. *V. también* Porcino, síndrome respiratorio y reproductor (PRRS)
- Chédiak-Higashi, 449
- de inmunodeficiencia combinada grave (SCID), 453-454
 mutaciones, 459f
 potro, 456f
- de nefropatía porcina, dermatitis y, 366
- de respuesta inflamatoria sistémica, 51-54
 choque séptico bacteriano, 53
 choque tóxico bacteriano, 53
 enfermedad de injerto contra hospedador, 54
 patogenia de, 53f
- del choque tóxico estafilocócico, 54f
 patogenia de, 54f
- dermatitis y nefropatía porcina, 366
- hemofagocítico, 354-355
- inmunodeficiencia del pony de Fell, 456-457
- inmunodeficiencia juvenil de la llama, 473
- rechazo de aloinjertos, 385f
- respuesta inflamatoria sistémica, 51-54
- Sjögren, 439
 queratitis superficial crónica, 439
 queratoconjuntivitis seca, 439
- Stevens-Johnson, 375-376
 uveodermatológico, 422-423, 422f
 uveodermatológico, piel, 423f
- Sistema de coagulación, 26
- Sistema de regulación, modulación y complemento, 61f
- Sistema del complemento, 16, 57-69
 activación, vías, 58-64
 alternativa, 58-61
 clásica, 63-64
 lectinas, 61-63
 consecuencias diversas de la activación del complemento, 65-66
 inflamación, 65-66
 opsonización, 65
 quimiotaxis, 65
 regulación inmune, 66
 deficiencias del complemento, 66-68
 deficiencia del factor H en cerdos, 67-68
 deficiencias diversas del complemento, 68
 funciones del, 58f
 genes del complemento, 66
 proteínas del complemento, 57-58
 regulación del complemento, 64-65
 receptores del complemento, 65
- Sistema del grupo sanguíneo A en cerdos, 352c
- Sistema inmune
 adquirido, defectos heredados, 452
 animales específicos, 224-226
 cachorro de gato, 225-226
 cachorro de perro, 225
 cordero, 225
 lechón, 225
 pollo, 226
 potro, 224
 ternero, 224-225
 ausencia de rechazo del feto por la madre, 390f
 consecuencias adversas y, 210f
 desarrollo de, 224-227
 desarrollo de la inmunidad innata, 226
 sistema inmune e infección intrauterina, 226-227
 sistemas inmunes de animales específicos, 224-226
 destrucción de células nucleadas diana, 203f
 e infección intrauterina, 226-227

- e inmunodeficiencias, 453f
 - en las especies animales, 224-226
 - bóvidos, 224-225
 - cachorro, 225
 - cordero, 225
 - gatos, 225-226
 - lechón, 225
 - pollos, 226
 - potro, 224
 - en ternero fetal, 224f
 - estimulación de, 486-489
 - bacterias y productos bacterianos, 486-487
 - carbohidratos complejos, 487
 - citocinas, 487-489
 - fármacos inmunoestimulantes, 487
 - tumores y, 402f
 - vitaminas, 487
 - evolución de, 490-508
 - fiebre, 506-507
 - filogenia de mamíferos, 505-506
 - inmunidad en anfibios, 498-501
 - inmunidad en aves, 502-505
 - inmunidad en ciclostomos, 494-495
 - inmunidad en invertebrados, 490-493
 - inmunidad en monotremas y marsupiales, 505
 - inmunidad en peces mandibulados, 495-498
 - inmunidad en reptiles, 501-502
 - inmunidad en vertebrados, 493-494
 - fármacos y otros agentes que afectan, 480-489
 - estimulación del sistema inmune, 486-489
 - inmunosupresión inespecífica, 480-484
 - inmunosupresión selectiva, 484-486
 - supresión del sistema inmune, 480
 - órganos del, 112-127
 - fuentes de linfocitos, 113
 - órganos linfoides primarios, 113-118
 - órganos linfoides secundarios, 118-126
 - protección del organismo frente a los virus, 302f
 - receptores de antígeno, 141f
 - supresión de, 480
 - y envejecimiento, 477t
 - Sistema mononuclear fagocítico, células del, 17f
 - Sistemas CD, 16c
 - Sistemas vivos, pruebas en, 525-526
 - Sjögren, síndrome, 439
 - queratitis superficial crónica, 439
 - queratoconjuntivitis seca, 439
 - Soja, respuesta alérgica a las proteínas de, 515f
 - Spaniels, deficiencia de C3 en una colonia de Brittany, 67f
 - Stevens-Johnson, síndrome, 375-376
 - Streptococcus agalactiae*, neutrófilo bovino de leche ingiriendo, 34f
 - Subpoblaciones
 - de linfocitos Th, antígenos que inician diferentes, 148f
 - linfocitos B, 163
 - linfocitos T clasificados en muchas, 141f
 - linfocitos T colaboradores, 147-149
 - diferencias entre especies, 149
 - linfocitos Th0, 149
 - linfocitos Th1, 147-148
 - linfocitos Th2, 148
 - linfocitos Th17, 149
 - Suero, 510
 - anticuerpos, 256f
 - completa, electroforesis de, 171f
 - de cerdo, inmunoelectroforesis, 523f
 - de gato, inmunoelectroforesis, 165f
 - enfermedad del, 361, 362f
 - hepatitis de caballos, 257c
 - niveles de inmunoglobulina en animales domésticos y seres humanos, 172t
 - niveles de inmunoglobulina en animales recién nacidos, 233f
 - piel de perro incubada con, 425f
 - sistemas electroforesis de proteínas, 307f
 - y plasma, diferencias entre, 6f
 - y secreciones de animales domésticos, 246t
 - Superantígenos, 146-147
 - Superfamilia de las inmunoglobulinas, 135
 - Superficie celular
 - antígenos, 83
 - C3 activada, unión a, 60f
 - Superficies corporales
 - inmunidad en, 239-254
 - inmunidad en superficies concretas, 248-253
 - mecanismos adquiridos de protección, 245-248
 - mecanismos innatos protectores, 239-242
 - tejidos linfoides, 242-245
 - vacunación en las superficies corporales, 253-254
 - microbiota que excluye a patógenos, 241f
 - vacunación en, 253-254
 - Superficies mucosas, mecanismos defensivos empleados en, 245f
 - Supresión inmune de la hematopoyesis, 428-429
 - Supresoras naturales (NS), células, 219
 - Susceptibilidad racial a las enfermedades autoinmunes, 418t
- T**
- Taquizoítos de *Toxoplasma gondii*, macrófagos de ratón conteniendo, 314f
 - TCR. V. Linfocitos T, receptor de antígeno (TCR)
 - métodos de generar la diversidad, 193c
 - TCR-CD3, complejo del receptor, 142t
 - Tecnología moderna de fabricación de vacunas, 260-265
 - antígenos generados mediante ingeniería genética (categoría I), 260-262
 - microorganismos atenuados genéticamente (categoría II), 262
 - microorganismos vivos recombinantes (categoría III), 262-264
 - péptidos sintéticos, 265
 - vacunas de ácidos nucleicos, 264-265
 - Tejidos, antígenos ocultos en células o, 409-410
 - Tejidos a la producción de anticuerpos, contribución de órganos o, 126f
 - Tejidos linfoides, 242-245
 - de animales, virus que afectan, 466c
 - de cerdo, 113f
 - sitios de inducción, 242-243
 - sitios efectores, 243-245
 - linfocitos B, 244
 - linfocitos T, 244-245
 - Teleósteos, órganos linfoides, 496f
 - Terapias
 - anticuerpos, 403
 - celular, LAK, 403
 - citocinas, 402-403
 - desensibilización, 345-346, 345f
 - Terminal del complemento, ruta, 62f
 - formación de poli C9 por, 62f
 - Terneros, 224-225
 - anafilaxia cutánea pasiva, 344f
 - desarrollo del sistema inmune fetal, 224f
 - diarrea vírica bovina, infección en el feto, 227f
 - fusión de placentas en terneros dicigotos, 210f

- Terneros (*cont.*)
 gemelos dicigotos, fusión de placentas de, 210f
 infectado por *Trypanosoma congolense*, parasitemia en, 317f
 neutrófilos del síndrome de Chédiak-Higashi, 449f
 vacunación intranasal, 300f
 vacunas víricas inactivadas, 237f
- Tétanos, transferencia de inmunidad, 7f
- Th, subpoblaciones de linfocitos, antígenos desencadenantes diferentes, 148f
- Th0, linfocitos, 149
- Th1 linfocitos, 147-148
 citocinas producidas por, 148f
- Th1 y Th2, diferencias principales entre, 147f
- Th1 y Th17, generación de linfocitos, 218f
- Th2 linfocitos, 148
 citocinas producidas por, 149f
- Th17 linfocitos, 149, 217-218
- Timectomía adulta en la respuesta inmune, 115f
- Timectomía y bursectomía neonatal, 115t
- Timo, 113-116
 de Basset Hound con inmunodeficiencia ligada al cromosoma X, 458f
 estructura, 114
 función, 114-115
 hormonas tímicas, 116
 inducción central de tolerancia de linfocitos T, 212f
 mono, 114f
- T-independientes y T-dependientes, respuesta de anticuerpos, 159f
- Tiroides de perro, nódulo linfocítico en, 418f
- Tiroiditis autoinmune, 418f
- Tiroiditis linfocítica, 418-419
- Tirosina, fosforilación de residuos de, 74f
- Tirosina cinasas
 acciones de, 74f
 transducción de señales y activación de, 73f
- Titulación de anticuerpos, principio de, 523f
- Título de anticuerpos maternos y edad de vacunación de la descendencia, 236c
- TLR. *V.* Receptores, tipo Toll (TLR)
- TNF- α . *V.* Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)
- Tolerancia, 210
 central de linfocitos T, inducción en el timo, 212f
 duración de, 214
 en linfocitos T y linfocitos B, 211f
 linfocitos B, 212-214
 periférica, 213-214
 linfocitos T, 210-212
 central, 210-212
 selección negativa, 210-212
 edición del receptor, 212
 periférica, 212
 anergia clonal, 212
 mecanismos en linfocitos B, 213f
 periférica
 a través de la anergia clonal, 212f
 de linfocitos B, 213-214
 de linfocitos T, 212
 dosis de antígeno que induce, 213f
 mecanismos en los linfocitos B, 213f
- Tonsila humana mostrando una vénula endotelial, 122f
- TOR, inhibidores. *V.* Inhibidores, de la diana de rapamicina (TOR)
- Toxicidad normal, 278
- Tóxico bacteriano, choque, 53
- Toxocara canis*, larva tras incubación en antisuero, 323f
- Toxoides, 283
- Toxoplasma gondii*
 ciclo vital de, 314f
 macrófagos de ratón conteniendo taquizoítos de, 314f
- Tracto digestivo, 46-47
- Transcripción del ADN, factores, 79f
- Transcripción génica, 79-80
- Transducción, señal, 75-79, 145-146
 componente, 155
 rutas
 JAK-STAT, 78-79
 NF-AT, 77-78
 NF- κ B, 76-77
- Transferencia pasiva, 231-234
 de la gallina al pollo, 237f
- Transfusiones sanguíneas en los animales domésticos, grupos sanguíneos y, 349-354
 bóvidos, 351
 caballos, 349-351
 cerdos, 352-353
 gatos, 353-354
 ovejas, 351-352
 perros, 353
 pollos, 354
 seres humanos, 354
- Transfusiones sanguíneas y transfusiones incompatibles, 348
- Tripanosomiasis africana, parasitemia observada en, 317f
- Trombocitopenia autoinmune, 429
- Trypanosoma congolense*, parasitemia en terneros infectados, 317f
- Tuberculina, pruebas empleadas en bóvidos, 372t
- Tuberculina, reacciones, 369-371
 en animales diversos, 372
 en bóvidos, 371-372
 en piel de bóvidos, 370f
 hipersensibilidad basófila cutánea (CBH), 371
- Tubérculo, formación, 373-374
- Tumoral, inmunoterapia, 401-404, 402c
 inmunoterapia activa, 401-402
 inmunoterapia pasiva, 402-403
 anticuerpos, 403
 células LAK, 403
 citocinas, 402-403
 vacunas antitumorales, 403-404
- Tumorales, antígenos, 394-395
- Tumorales, células
 antígenos y, 394f
 carcinógenos químicos y, 395f
 destrucción, 395f
- Tumorales, fallo en la inmunidad frente a células, 400-401
 inmunosupresión, 400-401
 antibióticos bloqueantes, 401
 células reguladoras, 401
 selección de células tumorales, 401
- Tumores
 como aloinjertos, 393-395
 como aloinjertos, antígenos tumorales, 394-395
 específicos, 404
 carcinoma ocular de células escamosas, 404
 melanoma porcino, 404
 papilomas, 404
 sarcoide equino, 404
 sarcoma venéreo transmisible, 404
 inmunidad frente a, 395
 inmunosupresión en perros con linfomas o tumores sólidos, 478f
 linfoides, 404-406
 aviaries, 406

linfomas en especies diversas, 405-406
 linfosarcomas bovinos, 405
 linfoides, efectos inmunosupresores de, 406t
 resistencia frente a, 392-407
 células asesinas naturales (NK), 395-398
 defensas celulares diversas, 399-400
 anticuerpos, 400
 células asesinas naturales (NK), dendríticas, 400
 células asesinas naturales T (NKT), 399-400
 inmunidad mediada por macrófagos, 400
 linfocitos T convencionales, 400
 especies, diferencias, 398-399
 bóvidos, 399
 caballos, 398-399
 cerdos, 399
 gatos, 399
 perros, 399
 pollos, 399
 fracaso de la inmunidad frente a las células tumorales, 400-401
 inmunidad frente a tumores, 395
 tumoral, inmunoterapia, 401-404
 tumores como aloinjertos, 393-395
 tumores específicos diversos, 404
 tumores linfoides, 404-406
 sólidos, inmunosupresión en perros con linfomas o, 478f
 y la estimulación del sistema inmune, 402f

U

Unión receptor-antígeno, 182-183
 Urodelos, anfibios, 498-499
 Urogenital, inmunidad en el tracto, 251-252
 Urticaria en Boxer picado por avispa, 340f
 USDA, clasificación de productos biológicos veterinarios, 260t
 Uveítis recurrente equina, 422
 Uveodermatológico, piel del síndrome, 423f

V

Vaca. *V. también* Bóvidos
 alveolitis aguda de, 360f
 infectados con *Mycobacterium bovis*, 373f
 Vaccinia, producción de vacuna recombinante en, 263f
 Vacunación, 2, 318-319, 325-326
 consecuencias adversas de, 276-282
 enfermedad autoinmune asociada a la vacuna, 281-282
 errores en la fabricación y administración, 279
 osteodistrofia inducida por vacuna, 282
 respuestas inapropiadas, 278-279
 sarcomas asociados al sitio de inoculación, 279-281
 toxicidad normal, 278
 de animales jóvenes, 235-236
 en las superficies corporales, 253-254
 estrategias, 274
 fracasos, 274-276
 intranasal de terneros, 300f
 plásmidos de ADN empleados, 264f
 principales consecuencias adversas, 276f
 programa, 272-274
 título de anticuerpos de la madre y edad de la descendencia, 236
 valoración, 274
 Vacunas
 ácidos nucleicos, 264-265, 264f
 administración de, 271-274
 programas vacunales, 272-274
 vacunas de antígenos múltiples, 272
 antibacterianas diversas, 283-284
 bacterinas, 283-284

 toxoides, 283
 vacunas bacterianas vivas, 284
 antígenos múltiples, 272
 antitumoral, 403-404
 antivíricas diversas, 284-285
 bacterianas, vivas, 284
 desarrollo de, 2f
 duración de la inmunidad (DOI) en perros, 273t
 empleo de, 270-285
 administración de vacunas, 271-274
 consecuencias adversas de la vacunación, 276-282
 estrategias vacunales, 274
 fallos vacunales, 274-276
 producción, presentación, y control de vacunas, 282-283
 reglas de las consecuencias adversas, 282
 vacunas antibacterianas diversas, 283-284
 vacunas antivíricas diversas, 284-285
 valoración de la vacunación, 274
 frente al carbunco, 2f
 inactivadas y atenuadas, 259c
 osteodistrofia inducida por, 282
 producción, presentación, y control de, 282-283
 producción de recombinante en vaccinia, 263f
 proteína recombinante vírica, 261f
 sarampión, 236c
 tecnología moderna de, 260-265
 antígenos generados mediante ingeniería genética (categoría I), 260-262
 microorganismos atenuados genéticamente (categoría II), 262
 microorganismos vivos recombinantes (categoría III), 262-264
 péptidos sintéticos, 265
 vacunas de ácidos nucleicos, 264-265
 víricas, 261f
 víricas inactivadas en terneros, 237f
 virus y antígenos producidos, 261f
 vivas y muertas, 258-259, 259c
 y fármacos, alergias a, 342-343
 y protección de animales, 275f
 y su producción, 255-269
 adyuvantes, 265-268
 inmunización activa, 258-260
 inmunización pasiva, 256-258
 tecnología moderna de vacunas, 260-265
 tipos de procedimientos de inmunización, 255-256
 Vasculitis granulomatosa de los vasos sanguíneos serosos de gato, 308f
 Vasculitis inmune, 445-446
 Vasoactivas, moléculas, 23-26
 activas durante la inflamación aguda, 25f
 lípidos vasoactivos, 24-26
 péptidos vasoactivos, 26
 producidas durante la inflamación aguda, 24t
 Vasoactivos, lípidos, 24-26
 Vasoactivos, péptidos, 26
 Vasos linfáticos en cabeza de bóvido, 119f
 Vasos sanguíneos, adhesión de neutrófilos y emigración desde, 31f
 Vellosidad duodenal teñida con anticuerpos monoclonales, canino, 244f
 Venéreo transmisible, sarcoma, 404
 Vénula inflamada de rata, 32f
 Vertebrados
 árbol filogenético y, 494f
 cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, 500f
 inmunidad en, 493-494
 órganos linfoides en, 499f

- Veterinaria, breve historia de la inmunología, 2-3
 Veterinarios, clasificación de USDA de productos biológicos, 260t
 Vía clásica, 63-64
 Vírica, hemaglutinación y su inhibición, 524
 Vírica bovina y terneros fetales, infección por el virus de la diarrea, 227f
 Víricas, citocinas, 305
 Víricas, proteínas recombinantes para empleo en vacunas, 261f
 Víricas, serología de las enfermedades, 309-310
 pruebas para detectar e identificar antibióticos antivíricos, 310
 pruebas para detectar e identificar virus, 309-310
 Víricas inactivadas, vacunas en terneros, 237f
 Víricos, antígenos, 82-83
 Viruela, 2
 Virus
 ADN y ARN, replicación, 299f
 atenuados, producción de, 262f
 autoinmunidad inducida por, 412-413
 consecuencias adversas de la inmunidad frente a, 305-309
 anemia infecciosa equina (EIA), 308-309
 enfermedad aleutiana del visón, 307
 peritonitis infecciosa felina (PIF), 307-308
 síndrome respiratorio y reproductor porcino (PRRS), 309
 de la diarrea vírica bovina (BVD)
 enfermedad de las mucosas (MD), 228f
 infección y ternero fetal, 227f
 de la enfermedad de las mucosas (MD) y diarrea vírica bovina (BVD), 228f
 de la inmunodeficiencia bovina (BIV), 472
 efecto inmunosupresor de, 465f
 estructura de, 83f
 estructura y antígenos, 298
 evasión de la respuesta inmune por
 inhibición de la inmunidad humoral, 303-305
 inhibición de linfocitos T citotóxicos y células NK, 305
 interferencia con interferones, 305
 influenza A y su estructura antigénica, 304t
 inmunidad adquirida frente a, 297-311
 citocinas víricas, 305
 consecuencias adversas de la inmunidad frente a virus, 305-309
 evasión de la respuesta inmune por los virus, 303-305
 inmunidad adquirida, 302-303
 inmunidad innata, 299-302
 patogenia de las infecciones víricas, 298-299
 serología de las enfermedades víricas, 309-310
 virus estructura y antígenos, 298
 inmunosupresión inducida, 464-466
 patogenia de infecciones, 298-299
 pruebas para detectar e identificar, 309-310
 pueden desencadenar respuestas autoinmunes, 413f
 que afectan a los tejidos linfoides de los animales, 466c
 replicación de ADN y ARN, 299f
 sistema inmune que protege al cuerpo frente a, 302f
 y antígenos para la producción de vacunas, 261f
 Visón
 infectados por el virus de la enfermedad aleutiana (AD), 307f
 hígado de, 307f
 Vitaminas, 487
 Vivas e inactivadas, vacunas, 258-259
 Vivas y muertas, vacunas, 259c
- W**
 WC1, 136
 Western blot, 515-516
 de Mac-1 bovino, 451f
 técnica, 515f
- X**
 Xenohibridomas, técnica de producción, 168f
 Xenoinjertos, 388-389
 diferencias entre autoinjertos, aloinjertos, y, 381f