



## INFOMERIAL

# Introducción a la Inmunología y Vacunología

AUTOR:  
**Dr. J. Vandeputte D.V.M.**

INFORMACIÓN TÉCNICA PARA EL  
MÉDICO VETERINARIO

Traducción al Español

M.V.Z. Jorge A. Domínguez O.

Mayo 04

El conocimiento de la inmunología se puede considerar como la base para entender los principios de la vacunación, y por lo tanto la fisiología de la misma.

Los animales tienen la habilidad de sobreponerse a numerosos agentes infecciosos mediante un complejo sistema de mecanismos de defensa. Éstos pueden ser comparados con una organización de defensa militar que consiste de primera, segunda y tercera línea de defensa, reforzada por actividades especializadas y no especializadas.

Entender los mecanismos de defensa nos proporciona un mejor entendimiento del papel de los **mecanismos inmunes de defensa específicos e inespecíficos**. De hecho es bueno recordar que el **sistema inmune inespecífico** es capaz de organizar una **primera línea de defensa** importante. Las barreras físicas como la piel, el movimiento de los cilios en el tracto respiratorio, el movimiento del tracto gastrointestinal y la presencia de la flora normal, representan todas las barreras inespecíficas. Sin embargo, cuando los invasores

sobrepasan estas barreras inespecíficas, serán enfrentados por una **segunda línea de defensa**, conformada en su mayoría por los **granulocitos (principalmente neutrófilos)**, y por una tercera línea de defensa compuesta de monocitos (macrófagos). El material extraño provoca la migración de neutrófilos a lo que se le denomina quimiotaxis. Las bacterias invasoras, lesiones tisulares, etc. liberan moléculas quimiotácticas y activan al sistema del complemento. La cascada del complemento genera varios péptidos, llamados factores del complemento, que también tienen potencial quimiotáctico. Otros componentes del sistema del complemento y los anticuerpos preparan al invasor para ser fagocitado por los neutrófilos, un proceso llamado opsonización. Las partículas y restos celulares son entonces destruidos por un proceso químico que resulta en productos que son tóxicos para las bacterias y virus. Estos productos tóxicos incluyen a los iones de haluros ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ) y enzimas; por ejemplo, la defensina mata a las bacterias gram negativas, la mieloperoxidasa es crucial para la explosión respiratoria y la producción de productos tóxicos del oxígeno, la hidrolasa degrada a los productos





bacterianos, la lisosima destruye la pared celular bacteriana, la lactoferrina se liga al hierro (que entonces se hace menos disponible para las bacterias), y la colagenasa destruye el tejido conectivo. Los neutrófilos parecen destruir todo el material que es ingerido, que entonces no es localizado por las células sensibles a los antígenos. Los eosinófilos juegan un papel similar. Son importantes para la destrucción de parásitos invasores. La fagocitosis y destrucción del material extraño extenua y destruye a los neutrófilos, que han sido llamados los “héroes” del sistema inmune por el Dr. Tizard. Su papel es entonces retomado por una **tercera línea de defensa**, representada por el sistema fagocítico mononuclear, los **macrófagos**. Los productos del complemento, C5 por ejemplo, y los productos liberados por los neutrófilos moribundos, son quimiotácticos para los macrófagos. Los macrófagos activados destruyen las bacterias ingeridas, material parasítico y otros agentes extraños. Ahora, nos encontramos en la encrucijada de la reacción inmune. Hasta aquí, hemos considerado a la invasión como generalizada e inespecífica. Si los macrófagos son capaces de destruir todo el material extraño que queda, se puede considerar que el trabajo ha sido realizado, y las actividades de defensa pueden detenerse.

Si todo el material extraño no ha sido destruido, entonces normalmente se inicia la siguiente **línea específica de defensa- la reacción inmune específica**. Este es el caso en la mayoría de las infecciones. El desenlace final, y si el animal está protegido o no, dependerá de múltiples factores, como la virulencia del invasor y la habilidad del sistema inmune para organizar la protección. La reacción inmune específica generará **inmunidad activa que es tanto celular** (reacción inmune basada en la interacción celular directa con el antígeno), como **humoral** (producción de anticuerpos).

Los **macrófagos** juegan un papel importante como disparadores de la reacción inmune (tanto celular como humoral). Cuando los macrófagos fagocitan antígenos, secretan **enzimas** (proteasas, elastasas, colagenasas, activadores del plasminógeno) así como las interleucinas siguientes, que juegan un papel importante en la reacción inmune.

1. **Interleucina 1(IL-1)** provoca fiebre, letargo y anorexia (supresión de los centros del hambre del cerebro), pero también estimula a las células CD4+ (células facilitadoras)  $Th_2$ , crecimiento celular, citotoxicidad de células tumorales y liberación de neutrófilos hacia la circulación.
2. **Antagonista del receptor de Interleucina 1** parece que antagoniza los efectos adversos de la interleucina 1. Es uno de los muchos ejemplos de cómo trabaja el sistema inmune-un equilibrio entre acción y reacción, o entre defensa inmune y patología inmune para contener la reacción inmune para beneficio del animal.
3. **Factor Alfa de Necrosis Tumoral** se genera particularmente por macrófagos que son estimulados por endotoxinas (lipopolisacáridos de la pared celular de las bacterias gram negativas). Induce fiebre, hipotensión, daño a los órganos, pérdida de grasa de las células adiposas, quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos y aumento de la actividad fagocítica y citotóxica de los macrófagos y neutrófilos.





4. **Interleucina 12** estimula células CD4+Th<sub>1</sub>, que a su vez secreta IL-2 e IFN-gamma. También estimula a las células NK.

El interferón gamma inhibe la producción de IL-4 por las células Th<sub>2</sub> y como consecuencia parece ser que bloquea la producción de IgE. El interferón gamma estimula a las células Th<sub>1</sub>, macrófagos y células NK, como consecuencia también a la inmunidad celular. Las células Th<sub>1</sub> estimuladas, también producen IL-2 que a su vez estimulan a las células B, NK y macrófagos.

**El papel clave de los macrófagos** también depende su habilidad para presentar antígenos a las células citotóxicas (linfocitos CD8) y a los linfocitos facilitadores (CD4 Th<sub>1</sub> y Th<sub>2</sub>), que a su vez disparan los pasos siguientes de la reacción inmune. Esta es la razón por la que a los macrófagos se les llama células **profesionales presentadoras de antígeno (PA)**. Otras células profesionales presentadoras de antígenos son las células dendríticas, células de Langerhans de la piel y las células B. la presentación de antígenos también ha sido descrita en las llamadas células presentadoras de antígenos no profesionales, como los neutrófilos, células endoteliales, fibroblastos, células NK e incluso las células musculares.

Entendemos que un antígeno es una sustancia capaz de disparar una respuesta inmune. Las células presentadoras de antígeno preparan al antígeno para su presentación a los linfocitos de tal manera que se genera la respuesta inmune. Sin embargo, un buen antígeno tiene ciertas características. Debe tener cierto tamaño (> 1,000 Daltones), debe ser estable y de preferencia tener una estructura compleja, y debe ser no degradable (por ejemplo por enzimas, calor o sustancias desnaturalizadoras) antes de la adsorción por las células presentadoras de antígeno.

La respuesta inmune se genera hacia partes particulares de una estructura antigénica. Estas partes se llaman **epítomos**.

Virus y bacterias, vivos o inactivados, y otras estructuras antigénicas son adsorbidas y penetran a los macrófagos a través de la fagocitosis. Los macrófagos digieren los antígenos y los tratan de tal manera que puede ser presentados a los linfocitos. Éste es otro paso esencial en el proceso inmune- **la presentación de los antígenos a los linfocitos genera una cascada posterior de eventos que resultará en las reacciones inmunes específicas al antígeno, tanto celulares como humorales.** La presentación de antígenos se puede describir de la siguiente manera: 1) adsorción del antígeno (por ejemplo virus o bacteria) al macrófago, y fagocitosis por el macrófago, 2) cortar al antígeno en pedazos, y 3) pegar los pedazos antigénicos (o epítomos) a las **moléculas MHC** (histocompatibilidad mayor) I o II. Una célula presentadora de antígeno puede tener varios miles de moléculas MHC. Después de pegar partes del antígeno a las moléculas MHC dentro de la célula presentadora de antígeno, las partes antigénicas son presentadas en la superficie de la célula presentadora de antígeno. Así es como los linfocitos T específicos pueden reconocer al antígeno correspondiente.

Los antígenos ligados a las moléculas MHC I son presentados a las células CD8 citotóxicas. Los antígenos ligados a las moléculas MHC II son presentados a las células CD4 facilitadoras. Como se dijo anteriormente, las células CD4 consisten de células Th<sub>1</sub> y Th<sub>2</sub>, que generan diferentes tipos de respuesta inmune.

Las moléculas MHC presentadoras de antígenos son específicas para cada antígeno. Por lo anterior, todas las reacciones inmunes dependen de las moléculas MHC correspondientes. En otras palabras, la habilidad para responder





inmunológicamente a un antígeno está restringida por la presencia de los genes que expresan al menos una molécula MHC que se liga a una parte del antígeno y lo presenta a los linfocitos. Los antígenos de origen endógeno se producen dentro de los macrófagos AP (presentadores de antígenos). La replicación viral es un ejemplo típico de la producción endógena de antígeno. Las vacunas bacterianas inactivadas no provocan la replicación en las células AP. Los antígenos procesados de esta manera (ej. antígenos de origen exógeno) son ligados a los antígenos MCH II. Las células AP que presentan antígenos ligados a las moléculas MHC II estimulan a las células CD<sub>4</sub> facilitadoras. Las células T- Th<sub>1</sub> estimulan tanto una respuesta inmune celular como a las células B para la producción de anticuerpos. Éstas favorecen la producción de IgG<sub>2a</sub> e IgM, bloquean o inhiben la producción de IgE a través de la secreción de ciertas citocinas, y estimulan una reacción celular inmune. Las células Th<sub>2</sub> realmente estimulan a las células B para la producción de grandes cantidades de IgG, IgG<sub>3</sub>, IgM, IgA e IgE. Una vez que las células T y B han sido estimuladas por uno o varios antígenos, también producen células que van a ser especialmente sensibles a contactos posteriores con el antígeno. Estas células se denominan células de memoria, y juegan un papel crucial en las respuestas de memoria. Las células B de memoria pueden procesar antígenos directamente y generar una respuesta anamésica rápida (o de refuerzo).

El sistema inmune normal está perfectamente bien balanceado. Hay un equilibrio entre MHC I y MHC II y entre las poblaciones de células Th así como una interacción perpetua entre todas las líneas de defensa.

Existe información reciente, que indica que los mecanismos de MHC I y MHC II no están completamente separados, y que bajo la influencia de “proteína de choque térmico”, antígeno endogenizado y antígeno de origen exógeno,

pueden ser canalizados hacia el ciclo de MHC I de la manera anterior, las vacunas inactivadas también pueden desencadenar respuestas citotóxicas T. Los adyuvantes estimulan la reacción inmune, activando entre otras, a los diferentes componentes celulares.

Además de la inmunidad activa descrita anteriormente, también existe la **inmunidad pasiva**, que es la transferencia de anticuerpos por medio de administración de sangre o suero, o de la madre a la progenie por la placenta (primates) o vía calostro o leche. En los mamíferos, los anticuerpos maternos son transferidos al recién nacido principalmente a través del calostro. En los perros y gatos un máximo del 10% es transferido a través de la placenta y el resto por el calostro. En los cerdos y rumiantes, los anticuerpos maternos son exclusivamente de origen calostrado. Debemos recordar también que la capacidad del tracto gastrointestinal del neonato para adsorber anticuerpos llega a su máximo dentro de las primeras 6 horas de vida. Esta capacidad de adsorción se desvanece y desaparece en aproximadamente 36 horas después del nacimiento, debido a dos razones principales. La primera es que el pH gástrico disminuye y los inhibidores de la tripsina desaparecen después del nacimiento ( el resultado es la desnaturalización de las inmunoglobulinas absorbidas por vía oral). La segunda es que las células intestinales neonatales, que son capaces de adsorber moléculas grandes mediante pinocitosis, son reemplazadas por células que pierden esta capacidad. Después de 48 horas, solamente la IgA es protegida de la degradación por el pH ácido y las enzimas proteolíticas mediante una ligadura especial de dos inmunoglobulinas (la IgA está presente principalmente en forma dimérica) a un componente secretor.





La vida media de los anticuerpos séricos maternos en el perro es de aproximadamente 8.4 días. Lo anterior da como resultado la presencia de anticuerpos maternos en cachorritos hasta la edad de 8-16 semanas. Los anticuerpos maternos protegen al neonato contra la enfermedad hasta cierto grado. Sin embargo, pueden intervenir con la vacunación.

Esto complica la vacunación eficaz en cachorros, gatitos, lechones, becerros, etc. La vacunación, entonces, debe adaptarse a la situación epidemiológica, los antígenos involucrados, e inclusive la declinación del título de anticuerpos maternos en cada individuo. En una población de recién nacidos, inclusive dentro de la misma camada, varía el título de anticuerpos maternos y su efecto protector. Algunos animales serán susceptibles a la enfermedad antes que otros.

Por lo tanto, en el caso del parvovirus en cachorros, se puede recomendar la vacunación tan temprana como a las cuatro semanas de vida y debe ser repetida a intervalos regulares. La vacuna utilizada también juega un papel importante. La cepa y su título determinarán si un cachorro puede ser vacunado en presencia de anticuerpos maternos. La inmunización temprana es posible con una vacuna de alto título (al menos  $10^{5.5}$  DICT<sub>50</sub> / dosis, titulada en células CrFk, **Recombitek-Parvo cepa Cornell 115-780916**). En contraste a lo que sucede con las vacunas de parvovirus clásicas y las heterólogas, que están mucho más sujetas a la neutralización por anticuerpos maternos.

El mejor conocimiento de los fundamentos de la inmunología es prometedor en el desarrollo de nuevas vacunas. Se puede esperar que en el futuro será posible dirigir la respuesta inmune en forma específica, por ejemplo, más o menos Th<sub>1</sub> ó Th<sub>2</sub> de acuerdo a la enfermedad y al (los) antígeno(s).

Esta es solamente una breve introducción a la inmunología, dirigida hacia un mejor conocimiento

del uso de las vacunas. El futuro es prometedor, conforme se conoce mejor la interacción de diferentes células, el papel de los antígenos de superficie (AS), las interleucinas y el descubrimiento de nuevas formas de ellas y el papel que juegan. El conocimiento de sus códigos genéticos seguramente será de interés para el tratamiento de las enfermedades inmunes, tratamiento del cáncer y el desarrollo de una nueva generación de vacunas para animales y el hombre. Es importante recordar que el sistema del complemento, las diferentes reacciones adversas del sistema inmune, tolerancia a los antígenos, el proceso inflamatorio, etc. son importantes para el equilibrio “inmune”, aunque no han sido mencionados aquí.

La respuesta inmune normal es un fino equilibrio entre eventos potencialmente dañinos y benéficos. En el caso de choque séptico o reacciones alérgicas, las citoquinas y reacciones inflamatorias darán como resultado eventos dañinos, mientras que las mismas moléculas y reacciones bajo circunstancias normales, son esenciales para una protección “equilibrada” del individuo. Lo mismo es cierto para las **vacunas**. Las vacunas vivas moderadamente atenuadas, pueden ser muy efectiva desde un punto de vista inmunológico pero potencialmente pueden inducir enfermedad (p.ej. vacunas de parvovirus insuficientemente atenuadas en perros). Por otro lado, una vacuna extremadamente atenuada, difícilmente inducirá una respuesta inmune (p.ej. utilizar vacuna de panleucopenia felina para vacunar cachorros ante la presencia de anticuerpos maternos). Las vacunas que han sido adecuadamente inactivadas no tienen riesgo de virulencia específica. Sin embargo, usualmente se les tiene que adicionar un adyuvante para incrementar la eficiencia de la vacuna. Algunos adyuvantes son tan “potentes”, que su alta eficacia está acompañada por reacciones post-vacunales que hoy en día no son aceptables. El





fabricante profesional de vacunas busca el equilibrio adecuado en interés del animal.

Merial desarrolla tanto vacunas vivas como inactivadas. Las vacunas vivas combinadas, han sido específicamente desarrolladas para respetar los diferentes equilibrios inmunológicos. Los componentes inactivados han sido desarrollados de tal manera, para optimizar la eficacia de los antígenos combinados con los adyuvantes apropiados. Se han aplicado las técnicas más avanzadas para tener la cantidad adecuada de los diferentes componentes virales. La eficacia y seguridad de los diferentes antígenos en las vacunas combinadas, deben ser equivalentes a los que se utilizan en las vacunas monovalentes correspondientes.

Actualmente, el genoma completo de la mayoría de los componentes virales de las vacunas, ha sido analizado y comparado con la estructura antigénica de los virus. Se han determinado los antígenos que son importantes para la protección. Existe un deseo genuino de que esas tecnologías puedan ser aplicadas completamente en el presente siglo.

Hoy en día Merial es pionero en la utilización de estas nuevas tecnologías. Merial desarrolló la primera vacuna antirrábica oral por bioingeniería para fauna silvestre. El uso de esta vacuna redujo considerablemente el número de casos de rabia en Europa continental y en los Estados Unidos de América. La misma tecnología está siendo aplicada para las nuevas vacunas aviares y de pequeñas especies.

El mejor conocimiento de las bases genéticas de los procesos inmunes por un lado, y el conocimiento de los genes que codifican para los antígenos protectores por el otro, probablemente resultarán en nuevos tipos de vacunas. Podrá ser posible producir vacunas en más combinaciones, con una mejor dirección de la respuesta inmune, y hacer posible la diferenciación de animales vacunados de los

infectados. Esta última característica ya está en uso en animales de producción, por ejemplo IBR (BHV1) en ganado, y enfermedad de Aujeszky en cerdos.

### Referencias bibliográficas

1. Chappuis G.: Neonatal immunity and immunisation in early age: lessons from veterinary medicine. (1998) *Vaccine* 19:1468:72
2. Pastoret PP, Griebler P, Bazin H, Govaerts A.: *Handbook of vertebrate Immunology*. Academic Press, 1998
3. Tizzard I.: *Veterinary Immunology- An introduction*, fifth edition 1966

