

## Compendio de guiones para clases teóricas en la asignatura Inmunología en Veterinaria V: Inmunidad protectora

**Mónica Suárez Rodríguez. M<sup>a</sup> Teresa Cutuli de Simón<sup>1</sup>.  
M<sup>a</sup> del Mar Blanco Gutiérrez. Ana Doménech Gómez.  
Gustavo Domínguez Bernal. Alicia Gibello Prieto.  
Esperanza Gómez-Lucía Duato. Joaquín Goyache Goñi.  
José Manuel Sánchez-Vizcaíno Rodríguez.**

Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense  
[msuarez@vet.ucm.es](mailto:msuarez@vet.ucm.es) [mtcutuli@vet.ucm.es](mailto:mtcutuli@vet.ucm.es) [mblanco@vet.ucm.es](mailto:mblanco@vet.ucm.es)  
[domenech@vet.cume.es](mailto:domenech@vet.cume.es) [gdbernal@vet.ucm.es](mailto:gdbernal@vet.ucm.es) [gibelloa@vet.ucm.es](mailto:gibelloa@vet.ucm.es)  
[duato@vet.ucm.es](mailto:duato@vet.ucm.es) [jgoyache@vet.ucm.es](mailto:jgoyache@vet.ucm.es) [jmvizcaino@vet.ucm.es](mailto:jmvizcaino@vet.ucm.es)

**Resumen:** Como término a este compendio de guiones, el presente artículo se centra en los conceptos de inmunidad protectora, de gran importancia en medicina veterinaria. Nos adentramos en el conocimiento de que las superficies corporales, piel y mucosas son las puertas de entrada para agentes invasores, patógenos o no, y es a este nivel donde se les intenta repeler y/ o destruir. Así mismo, en que la respuesta frente a virus, bacterias, hongos y parásitos es muy específica para cada uno de ellos, ya que presentan estrategias concretas y diferentes a la hora de invadir y diseminarse en el hospedador. También, establecemos la importancia de la vigilancia y detección de células extrañas o anormales, las cuales pueden desencadenar una respuesta inmunológica de rechazo. Continuamos abordando la importancia de la adquisición de inmunidad pasiva maternal por los mamíferos durante la etapa fetal y de neonato, ya que al nacer presentan un sistema inmunitario totalmente formado pero su funcionalidad es menor que en adultos. Describimos las dos formas fundamentales de inducir inmunidad preventiva y/o curativa en los animales: sueroterapia y vacunación. Siendo la vacunación el objeto conceptual incluido en los dos últimos temas del artículo.

**Palabras clave:** Inmunidad de mucosas. Inmunidad frente a agentes infecciosos y parasitarios. Inmunidad frente a células extrañas y anormales. Inmunidad del feto y neonato. Inmunización pasiva. Inmunización activa.

---

<sup>1</sup> Coordinadora de la asignatura

## PRÓLOGO

Para concluir con este compendio de guiones para clases teóricas la asignatura de Inmunología en Veterinaria, el actual artículo V se centra en el bloque conceptual correspondiente a la inmunidad protectora, aspecto fundamental en medicina veterinaria.

Comenzamos estableciendo que, aunque los mamíferos presentan una variedad muy amplia de mecanismos de defensa, tanto innatos como adquiridos, son las superficies corporales, piel y mucosas las puertas de entrada para agentes invasores, patógenos o no, y es a este nivel donde se les intenta repeler y/ o destruir.

A continuación se desarrollan los mecanismos de defensa concretos del sistema inmunitario frente a los distintos patógenos como son los virus, bacterias, hongos y parásitos. Estos agentes presentan características, inherentes al grupo de seres al que pertenecen, muy dispares entre ellos. Este hecho hace que establezcan estrategias concretas a la hora de invadir, establecerse, desarrollarse y diseminarse en el hospedador. Es evidente que la respuesta del hospedador debe ser muy específica para cada uno de estos agentes patógenos.

Sin duda alguna, otra faceta importantísima de la defensa inmunitaria es la vigilancia y detección de células extrañas o anormales. Una de las diferencias entre células normales y anormales es la pérdida en el control de la división celular, que se da como resultado de mutaciones múltiples. En estas circunstancias las células anormales son antigénicamente diferentes de las normales y como resultado pueden desencadenar una respuesta inmunológica de rechazo.

El sistema inmunitario de los mamíferos se desarrolla de forma gradual durante su etapa fetal dentro de un microambiente no expuesto a ningún antígeno hasta el nacimiento. La respuesta a una posible infección en el útero depende del estado inmunitario de la madre, de la edad gestacional del feto y del agente patógeno. Por otro lado, al nacer presentan un sistema inmunitario totalmente formado pero su funcionalidad es menor que en individuos adultos. Esto pone de manifiesto la importancia de la adquisición por el neonato de una inmunidad pasiva transferida por la madre y que en animales de producción es por vía del calostro y la leche.

De gran importancia para el control de enfermedades en medicina veterinaria es el conocimiento de la existencia de dos procedimientos fundamentales de inducción de inmunidad preventiva y/o curativa en un animal: la sueroterapia y la vacunación. Estableceremos en primer lugar, la importancia de la sueroterapia o inmunización pasiva de acción inmediata aunque poco duradera, y que resulta ser un protocolo inmunológico más curativo que preventivo.

Finalizaremos el artículo con la descripción sobre la inducción de inmunidad activa o vacunación, que presenta una marcada acción preventiva y es un protocolo inmunológico capaz de estimular una respuesta humoral y celular protectora frente a microorganismos completos o algunas de sus proteínas o toxinas. Se abordarán, concepto y fundamento, tipos, ventajas, inconvenientes y procedimientos de obtención, incidiendo en la importancia para la profesión veterinaria de la red de farmacovigilancia.

### TEMAS Y CONTENIDOS DEL ARTÍCULO

Los temas correspondientes al actual artículo son los siguientes:

- **Tema 23. Inmunidad de mucosas.** Mecanismos de activación y diferenciación. Importancia de la ruta de infección.
- **Tema 24. Inmunidad frente a virus.** Mecanismos inmunitarios innatos y adquiridos. Estrategias de los virus para eludir la respuesta inmunitaria. Consecuencias perjudiciales de la respuesta inmunitaria frente a virus.
- **Tema 25. Inmunidad frente a bacterias.** Respuesta inmunitaria frente a bacterias extracelulares e intracelulares. Estrategias de las bacterias para eludir la respuesta inmunitaria. Consecuencias perjudiciales de la respuesta inmunitaria frente a bacterias.
- **Tema 26. Inmunidad frente a hongos. Inmunidad frente a parásitos..** Estrategias de los parásitos para eludir la respuesta inmunitaria. Consecuencias perjudiciales de la respuesta inmunitaria frente a parásitos.
- **Tema 27. Vigilancia y eliminación de células extrañas y anormales.** Respuesta inmunitaria a los antígenos tumorales. Evasión de la respuesta inmunitaria por las células tumorales. Inmunoterapia en tumores.
- **Tema 28. Inmunidad en el feto y el neonato.** Respuesta inmunitaria del feto y de los recién nacidos. Inmunidad pasiva transferida por la madre vía placentaria y por el calostro en distintas especies animales. Absorción intestinal de inmunoglobulinas. **Inmunización pasiva: sueroterapia.**
- **Tema 29. Sistemas de Inmunización activa. Vacunas.** Vacunas vivas y vacunas inactivadas. Autovacunas. **Nuevas estrategias en la elaboración de vacunas.** Vacunas de subunidades, sintéticas, recombinantes, de delección, de ADN.
- **Tema 30. El empleo de las vacunas.** Vías de vacunación. Fracasos en la vacunación. Consecuencias adversas de la vacunación. **Adyuvantes e inmunomoduladores.**

## TEMA 23. INMUNIDAD DE LAS MUCOSAS. MECANISMOS DE ACTIVACIÓN Y DIFERENCIACIÓN. IMPORTANCIA DE LA RUTA DE INFECCIÓN.

### Objetivos

- Conocer las principales características y localización de la inmunidad de mucosas.
- Entender los mecanismos de activación y diferenciación de la inmunidad de mucosas.
- Destacar la importancia de la vía de infección en la respuesta inmunitaria de las mucosas.

### Inmunidad de mucosas

Las mucosas juegan un papel muy importante en la defensa inmunológica de los animales, ya que un gran número de agentes patógenos utilizan las mucosas como vía de entrada (Fig. 1).

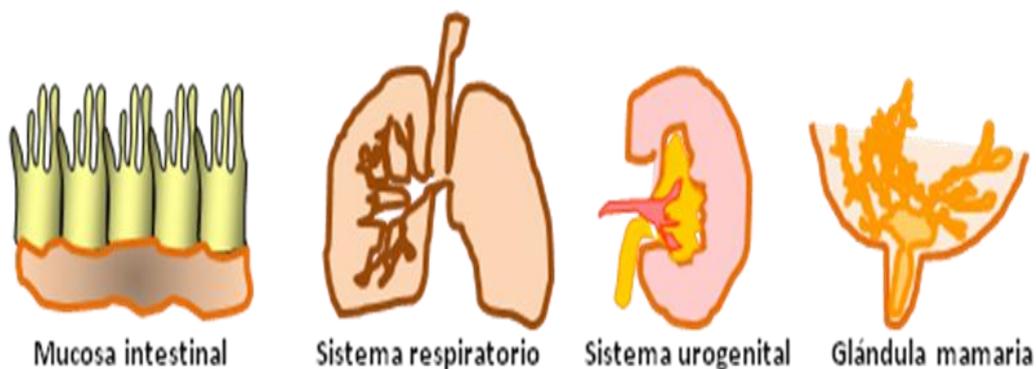


Figura 1. Mucosas de diversos sistemas vía de entrada de patógenos.

El tejido linfoide asociado a las mucosas forma parte del sistema inmunitario, aunque presenta cierta independencia del sistema sistémico. Es el encargado de proteger las mucosas del ataque de los agentes patógenos, tanto en una respuesta primaria como secundaria. En su conjunto se denomina MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*). Está formado por nódulos de tejido linfoide que, según su localización, se denominan: GALT y BALT.

La denominación GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue* o tejido linfoide asociado al intestino) está formado por todo el tejido linfoide que se encuentra en las paredes intestinales (ganglios, placas de Peyer, folículos linfoides aislados) (órganos linfoides secundarios).

El **BALT** (*Bronchus Associated Lymphoid Tissue* o tejido linfoide asociado a los bronquios) está **formado por todo el tejido linfoide** (tonsilas, ganglios, folículos linfoides) **localizado en las mucosas respiratorias**, desde las fosas nasales hasta los pulmones.

La inmunidad de las mucosas presenta algunas características muy importantes respecto a la inmunidad sistémica, **tanto en sus elementos estructurales** (células M, mayor importancia de la IgA) **como funcionales**, que permite, a partir de una estimulación antigénica local, inducir tanto una **respuesta local como general**.

### **Distribución y activación de la inmunidad de mucosas**

El tejido linfoide de mucosas se distribuye de forma estratégica en las siguientes zonas:

- Zonas de procesamiento e inicio de la respuesta inmunitaria. **Zonas Inductoras**.
- Zonas de respuesta (humoral y celular). **Zonas efectoras**.

**Las zonas de inicio o inductoras** de la respuesta inmunitaria de las mucosas, disponen de elementos semejantes a los componentes del sistema inmunitario sistémico para realizar la captación de los antígenos e iniciar la respuesta inmunitaria. Excepto las **células M** (células epiteliales especializadas en el transporte de antígenos), los demás componentes (células presentadoras de Ag, linfocitos T y linfocitos B) actúan de forma similar al sistema sistémico. Estos componentes celulares están localizados en: tonsilas, placas de Peyer, ganglios y en el tejido linfoide difuso. En definitiva, tanto en las zonas GALT como las BALT (**órganos secundarios**) tiene lugar el contacto con el antígeno, transporte, procesamiento y presentación a los linfocitos T y B.

En las zonas efectoras la mayor parte de las células inmunitarias son linfocitos T, que se encuentran entre las células epiteliales (**linfocitos intraepiteliales**) y por debajo de ellas en la lámina propia.

**Fundamentalmente son linfocitos  $T\gamma\delta$ , principalmente CD8+ (80%). También hay linfocitos B, que pueden reaccionar con el antígeno.**

### **Vías de entrada y transporte de antígenos**

Los antígenos suelen entrar en el animal por inhalación o ingestión. Se produce una estimulación de linfocitos B (precursoras fundamentalmente de IgA) y de linfocitos T, mediante un proceso ligado a las células M, CPA o directamente sobre linfocitos B (semejante al descrito en cooperación celular). Los linfocitos estimulados en estas zonas de inicio, abandonan el área mediante el sistema sanguíneo, migrando hacia las diferentes zonas efectoras.

Este mecanismo permite que, aunque la estimulación antigénica haya sido a nivel local, la respuesta inmunitaria sea generalizada en todo el organismo del animal, por lo que se define como: **respuesta inmunitaria secretora y generalizada**.

El transporte de los antígenos a las zonas inductoras (placas de Peyer y folículos linfoides) se realiza fundamentalmente mediante las **células M**, especializadas en el transporte de antígenos (no actúan enzimáticamente sobre los Ag). Las células M captan a los antígenos de la luz del intestino y los transportan completamente intactos para incorporarse al proceso de la presentación de los **linfocitos intraepiteliales** (dentro de la propia célula) o pasan por el espacio intercelular hacia el líquido hístico y presentan el antígeno a las **CPA** (macrófagos, células dendríticas y linfocitos B) que se encuentran en el espacio subepitelial o en la lamina propia (Fig. 2).

Los mecanismos de activación a nivel de la lámina propia siguen un esquema semejante al descrito en la cooperación celular.

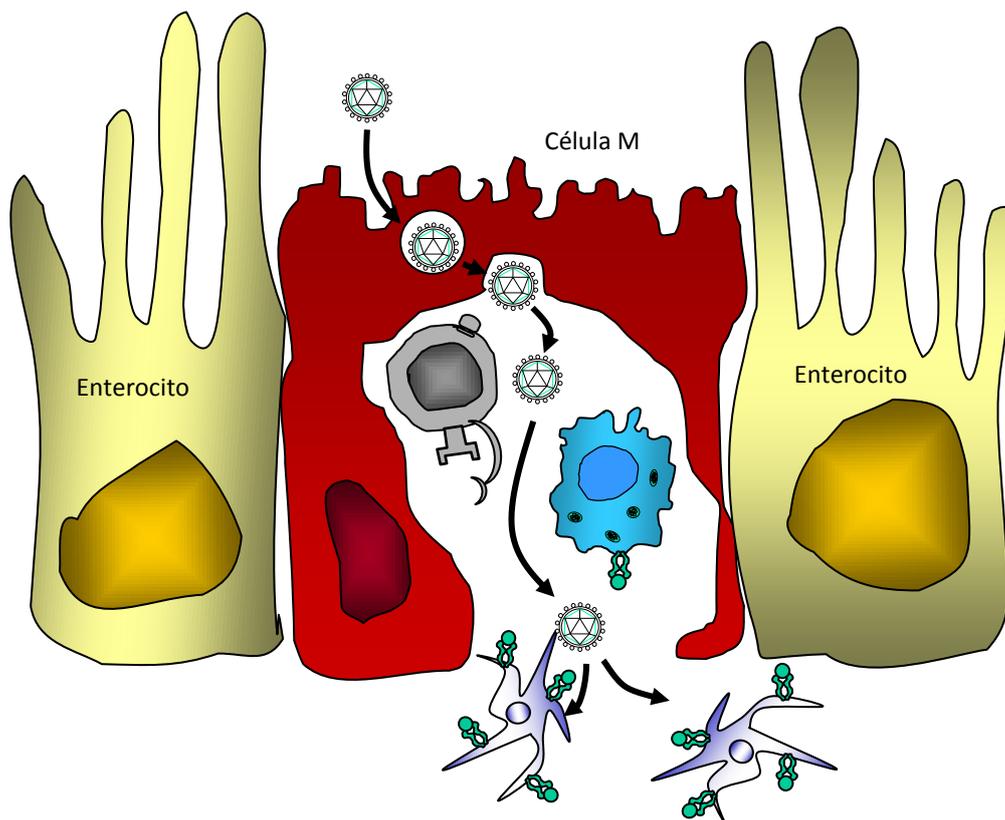


Figura 2. Papel de las células M.

En las **zonas efectoras** también **pueden presentarse antígenos**, aunque el mecanismo de entrada suele ser diferente al de las zonas inductoras. En las zonas efectoras el antígeno puede acceder por **endocitosis mediante las células epiteliales o atravesando** por las llamadas **zonas o uniones estrechas**. La captura y presentación se

realiza mediante macrófagos, células M o linfocitos B y los pasos siguientes siguen un procedimiento al anteriormente descrito.

La capacidad de inducción de la respuesta inmunitaria a nivel de las mucosas generalmente requiere **de mayor cantidad de antígeno y a veces mayor número de inmunizaciones que en el sistema sistémico**, sobre todo en las inmunizaciones por vía oral. Esto es debido a las múltiples alteraciones y degradaciones enzimáticas que sufren los antígenos por esta vía. Este mecanismo es bueno para la defensa del animal, pero hay que **tenerlo en cuenta a la hora de diseñar vacunas orales**.

La IgA juega un **papel esencial** en la respuesta inmunitaria de las mucosas (Fig. 3). Su configuración en forma de dímero o tetrámero, le permite disponer entre 4 a 8 sitios de unión al antígeno, lo que la hace muy efectiva frente a diferentes antígenos bacterianos, mediante reacciones **del tipo ADCC**, ya que **la IgA no es bactericida**. La IgA presenta una **gran capacidad para la neutralización** de algunos virus, incluso dentro de las células epiteliales. Es la única inmunoglobulina **capaz de poder actuar dentro de una célula**, pero sobre todo su principal actividad en la defensa de las mucosas es la de evitar la adherencia de bacterias y virus a la superficie del epitelio.

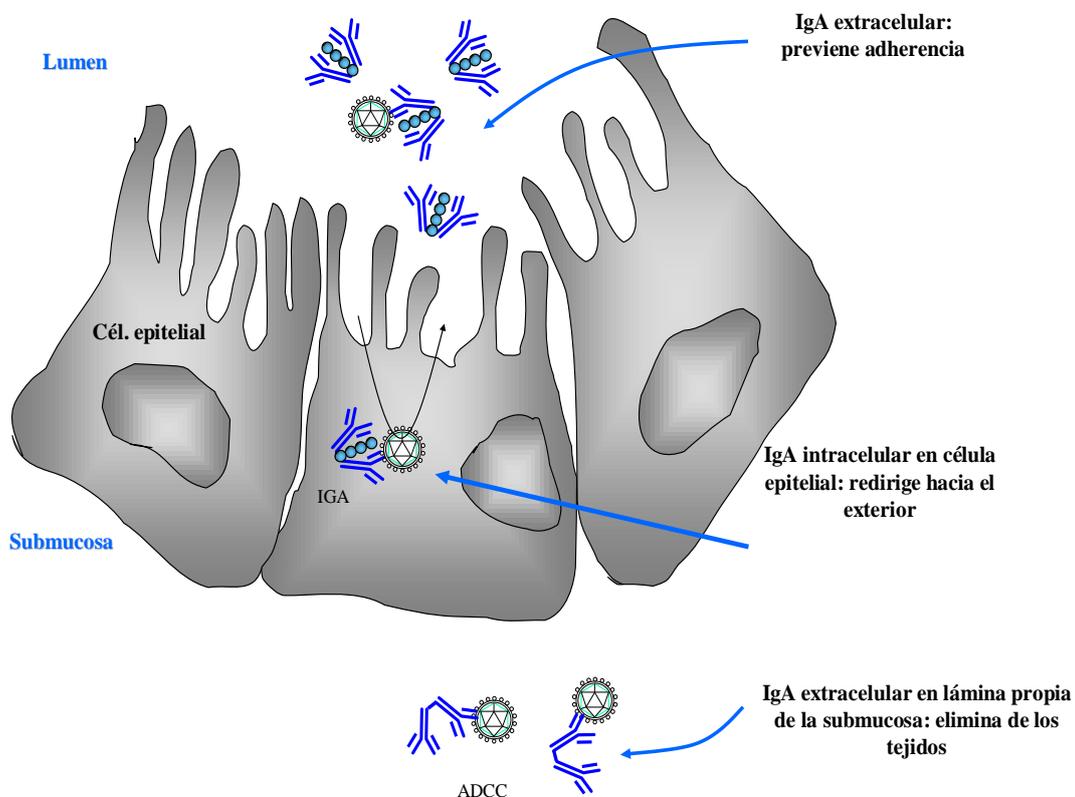


Figura 3. Secreción de IgA en los epitelios de las mucosas.

La otra vía de infección más común en los animales es a través de la piel, bien sea por pequeñas heridas, por inoculación con jeringa o por parásitos. Normalmente la mayoría de las infecciones no progresan, gracias a la **activación de los mecanismos de la respuesta natural** (fagocitosis, activación de NK, activación de la vía alternativa del complemento, interferón, etc.) pero, si la infección progresa, el antígeno sería llevado por los macrófagos al ganglio linfático local, allí sería procesado por las CPA, presentado este antígeno a los linfocitos T CD4+, iniciándose la producción de los anticuerpos y la de todos los mecanismos inmunitarios.

### Preguntas tema 23

1. ¿Cómo se distribuye la inmunidad de mucosas?
2. ¿Qué funciones realizan las células M?
3. ¿Qué importancia tiene la IgA en la inmunidad de mucosas?

### TEMA 24. INMUNIDAD FRENTE A VIRUS. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS INNATOS Y ADQUIRIDOS. ESTRATEGIAS DE LOS VIRUS PARA ELUDIR LA RESPUESTA INMUNITARIA. CONSECUENCIAS PERJUDICIALES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A VIRUS.

#### Objetivos

- Conocer los mecanismos de defensa antivírica innatos, especialmente la acción del interferón y de las células asesinas naturales.
- Identificar los mecanismos de defensa específicos y cómo funcionan los anticuerpos y los linfocitos T citotóxicos en la defensa antivírica.
- Describir algunos de los mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria de los virus.
- Conocer las consecuencias perjudiciales de la respuesta inmunitaria frente a los virus.

#### Conceptos

**Virus** son partículas infecciosas que constan de:

- Ácido nucleico (ADN ó ARN).
- Proteínas (que envuelven al ácido nucleico).
- Lípidos (en ocasiones, procedentes del hospedador, en su parte más externa).

**Ciclo de vida:** las partículas libres de virus han de penetrar necesariamente en células vivas para su replicación y supervivencia. Normalmente penetran en las células a través de un receptor de la superficie de la célula hospedadora.

El **tratamiento** de las infecciones víricas con antivirales suele ser difícil y costoso. Por tanto, y especialmente en medicina veterinaria, la mejor estrategia es la prevención mediante la aplicación de medidas de higiene, eliminación de vectores, etc., y la **estimulación del sistema inmunitario innato y/o específico** (aplicación de inmunoestimulantes y vacunación).

Los mecanismos involucrados en la defensa del hospedador animal frente a una infección vírica son múltiples, implicando elementos innatos y adquiridos (Tabla 1).

	<b>Respuesta inmunitaria innata</b>	<b>Respuesta inmunitaria adquirida</b>
<b>Respuesta humoral</b>	Enzimas y otras proteínas de acción local	Anticuerpos
	Complemento	
	Interferones ( $\alpha, \beta, \gamma$ )	
<b>Respuesta celular</b>	Células NK	Linfocitos T citolíticos (CTL)
	Macrófagos	Linfocitos T colaboradores (LTh)

Tabla 1. Componentes del sistema inmunitario que participan en la respuesta frente a las infecciones víricas.

### Mecanismos inmunitarios no específicos (innatos):

La entrada de un virus en un organismo estimula las reacciones inmunitarias de naturaleza innata, que incluye:

- **Barreras físicas:** piel, mucus de diversos sistemas, epitelio ciliado, etc.
- **Moléculas: Interferón (IFN):** proteínas de la gran familia de las citoquinas.
  - ✓ Una de las primeras líneas de defensa (se secreta pronto) .
  - ✓ Tipos y propiedades (Tabla 2) .
  - ✓ Otros interferones:  $\omega, \tau, \delta$ .
  - ✓ FN se une a IFN-R en células vecinas y produce estado antivírico, caracterizado por la transcripción de genes que codifican proteínas antivíricas que impiden la replicación del virus en la célula.
  - ✓ Otros efectos del interferón.
    - Ayuda a modular la RI actuando sobre CMH tipo I y II.

- IFN $\gamma$ : activa NK : destruyen células infectadas por virus .
- Actividad antiproliferativa: útiles en el tratamiento de algunos procesos.

	IFN tipo I		IFN tipo II
Propiedad	Interferón $\alpha$	Interferón $\beta$	Interferón $\gamma$
Origen	Leucocitos Células dendríticas	Fibroblastos Células epiteliales	Linfocitos T Células NK
Agentes inductores	Virus	Virus	Antígenos/mitógenos
Subtipos	Al menos 22 en humanos Varios tipos identificados en animales	1	1
Estructura funcional	Monómero	Dímero	Tetrámero
Acción principal	Antivírica	Antivírica	Inmunomodulación
Mecanismos de acción	Inhibición de la replicación vírica Inhibición de la síntesis de proteínas Incremento de la actividad de las células NK		Inducción de la respuesta promovida por los linfocitos T CD4+ Regulación del equilibrio LTh1 y LTh2 Activación macrófagos

Tabla 2. Tipos y propiedades de los interferones que intervienen en la respuesta inmunitaria frente a virus.

- **Células**

- ✓ **Asesinas Naturales (NK).**

- No restringido por CMH o antígeno.
- Respuesta es inmediata: muy eficaz, evita la diseminación.
- Pueden actuar por ADCC.

✓ **Macrófagos.**

- Una de las primeras células en luchar frente a las infecciones víricas por estar en todas partes: animales sin macrófagos sucumben a infecciones víricas.

**Mecanismos inmunitarios específicos (adaptativos)**

• **Moléculas: Anticuerpos**

- ✓ Neutralizantes: evita la entrada en la célula.
- ✓ Oponinas: facilitan la fagocitosis.
- ✓ Aglutininas: facilitan la fagocitosis (IgM > IgG) .
- ✓ Lisis celular mediada por complemento: cuando se expresan proteínas víricas en la superficie celular
- ✓ Virolisis mediada por Complemento.
- ✓ Lisis celular por ADCC.

• **Células**

- ✓ **CTL:** Reconocen Ag víricos sintetizados en el citosol y degradados, asociados al CMH I.
- ✓ **CD4+:** ayudan a:
  - La formación de CTL.
  - Maduración de LB.

**Importancia relativa de cada mecanismo de defensa y colaboración entre los mecanismos inmunitarios.**

- **Infección primaria:** mecanismos innatos, pues los específicos tardan en desarrollarse.
- **Infección secundaria:** mecanismos específicos.
  - ✓ En el curso de la enfermedad, los Ac son más eficaces al principio, antes de que el virus entre en la célula (viremia), los CTLs, sin embargo, son más importantes cuando el virus pasa de célula a célula.
  - ✓ IgA: importante en virus que infectan superficies mucosas.

### Estrategias de los virus para evadir la respuesta inmunitaria

Los virus han desarrollado diversos mecanismos para evadir o modular la respuesta inmunitaria (Tabla 3).

Estrategia	Mecanismo	Ejemplo
Infección celular crónica	Infección sin destrucción celular	Arenavirus, hantavirus, retrovirus (inmunodeficiencia felina, leucosis bovina)
Diseminación célula-célula	Fusión de membranas celulares	Lentivirus (anemia infecciosa equina, etc.), morbillivirus (moquillo canino), herpesvirus (virus de la enf. de Aujeszky)
Infección latente en células no permisivas o indiferenciadas	Ausencia de replicación celular	Herpesvirus en neuronas ganglionares, lentivirus en linfocitos y macrófagos
Infección latente en células permisivas	Restricción de la expresión génica vírica con capacidad citolítica	Herpesvirus
Inducción de tolerancia inmunológica	Inducción de anergia clonal o linfocitos T supresores	Virus de la diarrea vírica bovina, virus de la peste porcina clásica
Secuestro del virus en tejidos inmunológicamente privilegiados	Replicación vírica en lugares inaccesibles para el sistema inmunitario	Virus rábico y virus de la enfermedad de Aujeszky en neuronas
Inhibición de la apoptosis	Bloqueo de la activación de proteínas celulares implicadas en la apoptosis	Virus de la peste porcina clásica
Inmunosupresión	Destrucción de células del sistema inmunitario	Retrovirus, virus de la panleucopenia felina, virus PPA
Reducción de la expresión del CMH	Inhibición de la producción o maduración de proteínas del CMH	Adenovirus (hepatitis infecciosa canina), virus PPA
Evasión de la acción de las citoquinas y del complemento	Bloqueo de los receptores o de la ruta de señalización del IFN  Producción de <i>viroquinas</i>	Adenovirus, herpesvirus
Integración del genoma vírico en el genoma del hospedador	Procesos de tipo recombinación	Retrovirus
Evasión de la acción de los anticuerpos	Inducción de Ac no neutralizantes  Ocultamiento de epitopos	Virus de la artritis-encefalitis caprina, virus de la enfermedad aleutiana del visón, virus de la peste porcina africana (PPA)
	Variación antigénica - Deriva antigénica - Reagrupamiento génico o "salto antigénico" - Mutaciones esporádicas	Virus influenza tipo A (gripe aviar), virus de la fiebre aftosa, lentivirus

Tabla 3. Principales estrategias de los virus para evadir respuesta inmunitaria del hospedador.

### Consecuencias perjudiciales de la respuesta inmunitaria frente a los virus

En ocasiones, el desarrollo de una respuesta inmunitaria frente a virus puede ocasionar consecuencias adversas para el propio hospedador (Tabla 4)

Causa	Efecto	Ejemplo
<b>Mimetismo molecular</b>	Autoinmunidad	Encefalitis por desmielinización en el moquillo canino
<b>Adherencia inmunitaria</b>	Invasión de células del sistema inmunitario	Peritonitis infecciosa felina
<b>Inflamación intensa</b>	Daño tisular	Encefalitis en moquillo canino
<b>Hipersensibilidad de tipo I</b>	Producción de IgE	Alteraciones en pulmón por el virus respiratorio sincitial bovino (BRSV)
<b>Hipersensibilidad de tipo II</b>	Fenómeno ADCC	Anemia por la enfermedad aleutiana del visón
<b>Hipersensibilidad de tipo III</b>	Depósito de inmunocomplejos en tejidos y activación del complemento	- Glomerulonefritis crónica por retrovirus - Daños en diversos tejidos en la peritonitis infecciosa felina (PIF) - Vasculitis generalizada en la anemia infecciosa equina (AIE) - "Ojo azul" por adenovirus en perros
	Depósito de inmunocomplejos y activación de enzimas de coagulación	Peritonitis infecciosa felina (PIF) en gatitos Gripe aviar
<b>Hipersensibilidad de tipo IV</b>	Daño tisular	Enfermedad de Borna en caballos

Tabla 4. Consecuencias perjudiciales de la respuesta inmunitaria frente a virus.

#### PREGUNTAS TEMA 24

1. Un animal con un defecto congénito en los genes que codifican el interferón ¿puede defenderse de las infecciones víricas?
2. ¿Por qué crees que las partículas víricas aglutinadas se fagocitan mejor que las que están más dispersas?

3. En el caso de que se quiera elaborar una vacuna frente a un virus que produce infección en la mucosa gástrica, ¿qué defensas inmunológicas conviene estimular?
4. ¿Cómo actúa cada linfocito (B, T citotóxico y T colaborador) en la defensa de las infecciones víricas?
5. ¿Cuál es el principal mecanismo de defensa adquirida frente a las infecciones víricas establecidas?

**TEMA 25. INMUNIDAD FRENTE A BACTERIAS. RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A BACTERIAS EXTRACELULARES E INTRACELULARES. ESTRATEGIAS DE LAS BACTERIAS PARA ELUDIR LA RESPUESTA INMUNITARIA. CONSECUENCIAS PERJUDICIALES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A BACTERIAS.**

**Objetivos**

- Reconocer los mecanismos patogénicos de las bacterias extracelulares e intracelulares.
- Identificar los mecanismos de inmunidad innata y adquirida frente a unas y otras.
- Conocer los mecanismos que emplean las bacterias para evadir la respuesta inmunitaria.
- Conocer las consecuencias perjudiciales de la R.I. frente a bacterias.

**Mecanismos de patogenicidad de las bacterias**

Para que un microorganismo desencadene una enfermedad infecciosa, es necesario que se produzcan una serie de interacciones entre él y su hospedador (Tabla 5).

Bacterias	Mecanismo de patogenicidad		Consecuencia inmunológica
Extracelulares	Invasión		Inflamación
	Toxinas	Exotoxinas	- Citotóxicas - Interfieren con las funciones celulares - Estimulan la producción de citoquinas
		Endotoxinas	- Mitógeno para LB - Estimulan a macr. para prod. citoquinas
Intracelulares	Derivado de la respuesta inmunitaria del hospedador		Formación de granulomas, etc.

**Tabla 5. Mecanismos de patogenicidad que utilizan las bacterias, y sus consecuencias.**

### **Respuesta inmunitaria frente a bacterias extracelulares**

Las bacterias extracelulares producen enfermedad por la secreción de toxinas.

- Exotoxinas: secretadas por bacterias Gram positivas.
- Endotoxinas: procedentes de la destrucción de bacterias Gram-negativas. La más importante es el lipopolisacárido o LPS.

### **Inmunidad innata**

- Activación del complemento: LPS activa el complemento por la vía alternativa.
- Fagocitosis por macrófagos y PMN: a través de opsonización.
- Respuesta inflamatoria: activan a macrófagos para que secreten citoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-1, quimioquinas) y se produce infiltración leucocitaria.

### **Inmunidad adaptativa**

- **Humoral** (Fig. 4)
  - ✓ Neutralización: IgA e IgG.
  - ✓ Opsonización: IgG.
  - ✓ Fagocitosis.
  - ✓ Activación del complemento por la vía clásica: lisis bacteriana.
- **Celular** (Fig. 4)
  - ✓ Colaboración con otras células de la respuesta inmunitaria.
  - ✓ Secreción de IFN- $\gamma$ : activación de macrófagos.
  - ✓ TNF y linfotoxina: mediadores de inflamación .

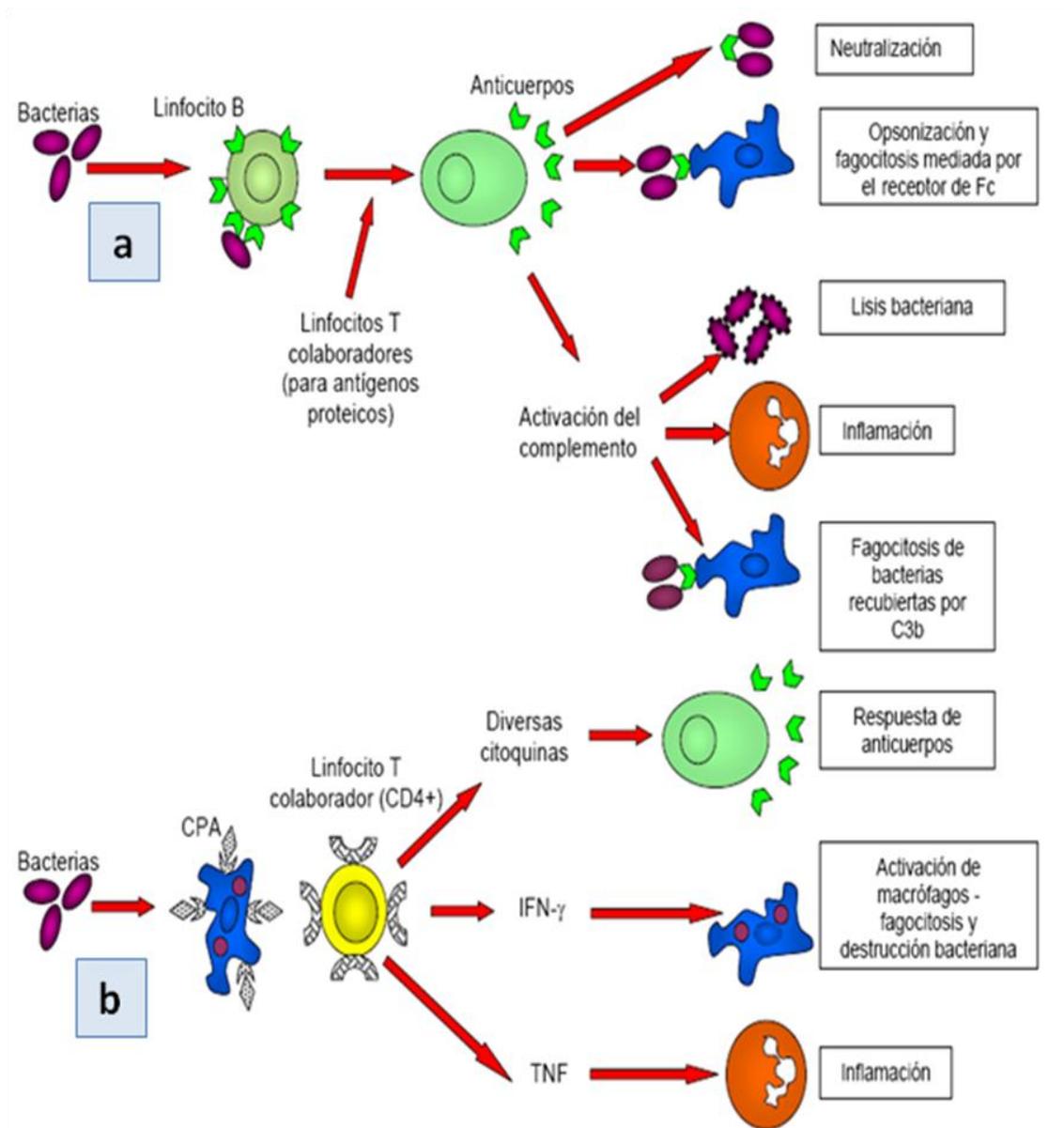


Figura 4. Mecanismos de respuesta inmunitaria adaptativa frente a bacterias extracelulares: a) de tipo humoral y b) de tipo celular.

### Respuesta frente a bacterias intracelulares

#### Inmunidad innata

- Fagocitosis: resisten la inactivación en los fagosomas.
- Células NK: se activan por IL-12 y otras citoquinas secretadas por macrófagos y secretan IFN- $\gamma$ , que a su vez activa a los macrófagos (Fig. 5).



Figura 5. Células de la respuesta innata implicadas en la defensa frente a bacterias intracelulares.

### Inmunidad adaptativa

- Secreción de IFN- $\gamma$  por Th (CD4+): activación de macrófagos y resistencia inmunitaria a la infección de otras células diana.
- Lisis de células infectadas por CTL (CD8+): cuando las bacterias están viables en el citoplasma y se presentan en el contexto del CMH tipo I (Fig. 6).

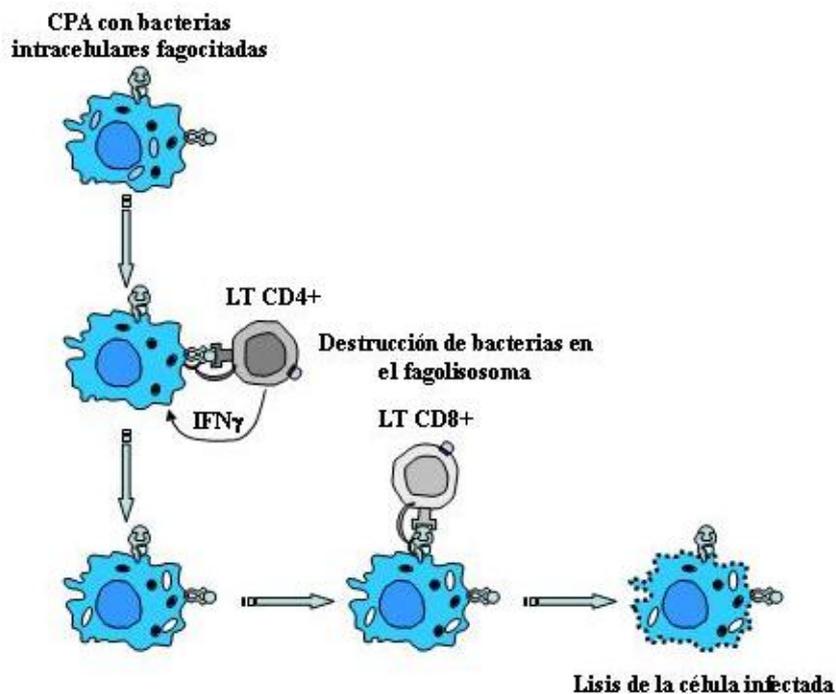


Figura 6. Mecanismos de defensa inmunitaria adquirida frente a bacterias intracelulares.

**Estrategias de las bacterias para eludir la respuesta inmunitaria (Tabla 6).**

<b>Mecanismo</b>	<b>Ejemplos</b>
Localización en sitios sin respuesta inmunitaria	<i>Salmonella typhi, Brucella spp.</i>
Resistencia a la fagocitosis - Resistencia a la adsorción y penetración  - Inhibición de la formación del fagolisosoma - Resistencia a la digestión	<i>Streptococcus equi, Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis,</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Yersinia enterocolitica,</i> <i>Staphylococcus aureus,</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Supresión del sistema inmunitario	<i>Neisseria gonorrhoeae, Hemophilus influenzae</i>
Variación o enmascaramiento antigénico - Mimetismo antigénico - Variación antigénica	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Hemophilus influenzae, Borrelia</i>

**Tabla 6.** Principales mecanismos de evasión de las bacterias a la respuesta inmunitaria del hospedador.

**Consecuencias perjudiciales de la respuesta inmunitaria frente a bacterias (Tabla 7)**

<b>Bacterias extracelulares</b>	<b>Ejemplos</b>
Shock séptico (debido a la liberación masiva de TNF e IL-1)	LPS de bacterias Gram-negativas Superantígenos ( <i>Staphylococcus aureus</i> )
Hipersensibilidad tipo I (IgE)	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
Hipersensibilidad tipo II (citotóxica): Anemia mediada por Ac con destrucción de glóbulos rojos a los que se han adsorbido Ag o toxinas bacterianos.	<i>Salmonella spp.</i>
Hipersensibilidad tipo III (por inmunocomplejos):	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae,</i> <i>Streptococcus pyogenes.</i>
<b>Bacterias intracelulares</b>	<b>Ejemplos</b>
Persistencia intracelular que produce estimulación antigénica crónica Hipersensibilidad tipo IV (retardada): formación de granulomas	<i>Mycobacterium bovis</i>

**Tabla 7.** Principales consecuencias adversas de la respuesta inmunitaria frente a bacterias

### Preguntas tema 25

1. ¿Es cierta la siguiente afirmación? “El complemento juega un papel importante en la defensa inmunológica frente a bacterias intracelulares”. ¿Por qué?
2. ¿Qué mecanismo de la inmunidad adaptativa sería el más importante en bacterias que se encuentran vivas en el citoplasma?
3. ¿Cómo actúan las inmunoglobulinas frente a las exotoxinas bacterianas?

### TEMA 27. VIGILANCIA Y ELIMINACIÓN DE CÉLULAS EXTRAÑAS Y ANORMALES. RESPUESTA INMUNITARIA A LOS ANTÍGENOS TUMORALES. EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA POR LAS CÉLULAS TUMORALES. INMUNOTERAPIA EN TUMORES.

#### Objetivos

- Reconocer los cambios en las características celulares debido a la malignidad.
- Profundizar en la respuesta inmunitaria global frente a tumores.
- Comprender los mecanismos de escape de las células tumorales.
- Comprender los objetivos y estrategias de la inmunoterapia frente a tumores.

#### Conceptos generales

Los tumores son inducidos por agentes carcinógenos: físicos, químicos, biológicos.

Evidencia de que hay un control inmunológico de tumores:

- Pruebas clínicas y patológicas.
- Los tumores expresan antígenos reconocidos como extraños.
- ✓ Las células tumorales presentan Ag debido a su alteración por:
  - Genes mutados
  - Víricos
  - Expresión desregulada de genes normales
- ✓ Dos tipos principales de Ag:
  - **Ag específicos de tumor** (TSA, *Tumor Specific Antigen*): se expresan en células tumorales pero no en normales y son exclusivos de un tumor concreto. Inducen respuesta inmunitaria.

- **Ag asociados a tumor** (TAA, *Tumor Associated Antigen*): se expresan en células tumorales y normales, normalmente son componentes normales de la célula cuya expresión es aberrante o está mal **regulada en los tumores**.

## Antígenos tumorales

### Clasificación de Ag tumorales (Fig. 7).

- **Productos de oncogenes y genes supresores**
  - ✓ Normalmente se deben a alteraciones cromosómicas (mutaciones puntuales, deleciones, translocaciones o inserciones víricas).
  - ✓ Afectan a proto-oncogenes o a genes supresores de tumores.
  - ✓ Inducen respuesta celular (CD4, CD8).
- **Productos de otros genes mutados**
  - ✓ Frecuentes en tumores inducidos por agentes físicos / químicos (RUV) .
  - ✓ Diferentes tumores (dentro de un tipo de tumor, por ejemplo melanoma) inducidos. por un mismo agente expresan Ags distintos.
- **Proteínas celulares normales de expresión anormal**
  - ✓ Se sobreexpresan (mayor cantidad a lo normal).
  - ✓ Son expresados de forma aberrante.
- **Antígenos codificados por virus oncogénicos**
  - ✓ Virus ADN: papovavirus, adenovirus, SV40, hepatitis B, etc.
  - ✓ Virus ARN: retrovirus (Rous, Friend, Moloney, HTLV-I, FeLV) .
- **Antígenos oncofetales**
  - ✓ AFP: producido como proteína secretada, normalmente en hígado fetal.
  - ✓ CEA (*Carcino-Embryonic Ag*): se localiza tanto en las membranas celulares como en fluidos. Sólo se encuentra normalmente en intestino fetal: presencia en suero indica adenocarcinoma de recto o de colon.
- **Antígenos no proteicos de superficie (glucolípidicos y glucoproteicos) alterados**
- **Antígenos de diferenciación**
  - ✓ Los tumores expresan moléculas que están presentes en células de origen

- ✓ Son específicas de células de origen y por lo tanto pueden servir para identificar tejido de origen y como dianas potenciales en inmunoterapia.

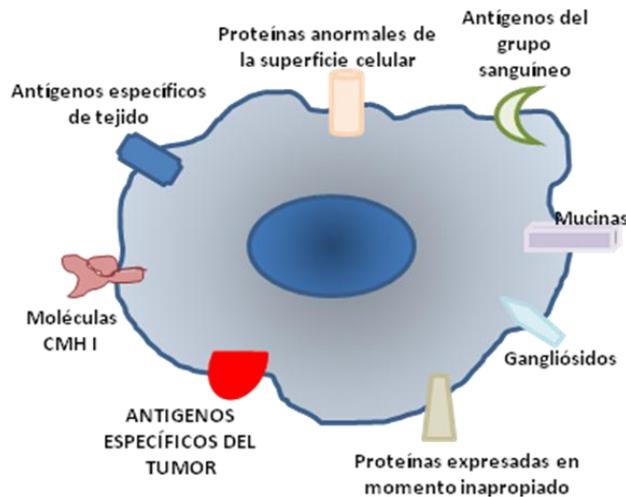


Figura. 7. Algunos de los antígenos tumorales que surgen de la expresión anómala o aberrante de proteínas propias.

### Mecanismos inmunes antitumorales

- **Inmunidad innata**

- ✓ Células: NK, macrófagos.
- ✓ Moléculas:
  - IFN, TNF y otras citoquinas.
  - Complemento.

- **Inmunidad adquirida**

- ✓ Células: LT (Tc y Th) (Fig. 8) .
- ✓ Anticuerpos.

- **Células NK:** Destruyen las células por:

- ✓ Perforinas: hacen pequeños túneles en la célula diana.
- ✓ Citoquinas ( $TNF\alpha$ ,  $TNF\beta$ ) y granzimas: penetran por túneles.
- ✓ Fragmentina: fragmentan el ADN e inducen apoptosis.
- ✓ CD95L: induce apoptosis.

### Evasión de la respuesta inmunológica

- Menor expresión de moléculas de clase I.

- Pérdida de la expresión de antígenos reconocidos por el sistema inmune.
- Supresión de la respuesta inmunitaria por metabolitos tumorales.
- Inactivación de LTc cuando se unen a MHC clase I-péptido.
- Los antígenos tumorales pueden inducir tolerancia inmunológica específica .
- Enmascaramiento del Ag.
- Camuflaje tumoral.
- Modulación antigénica.
- Liberación del Ag.

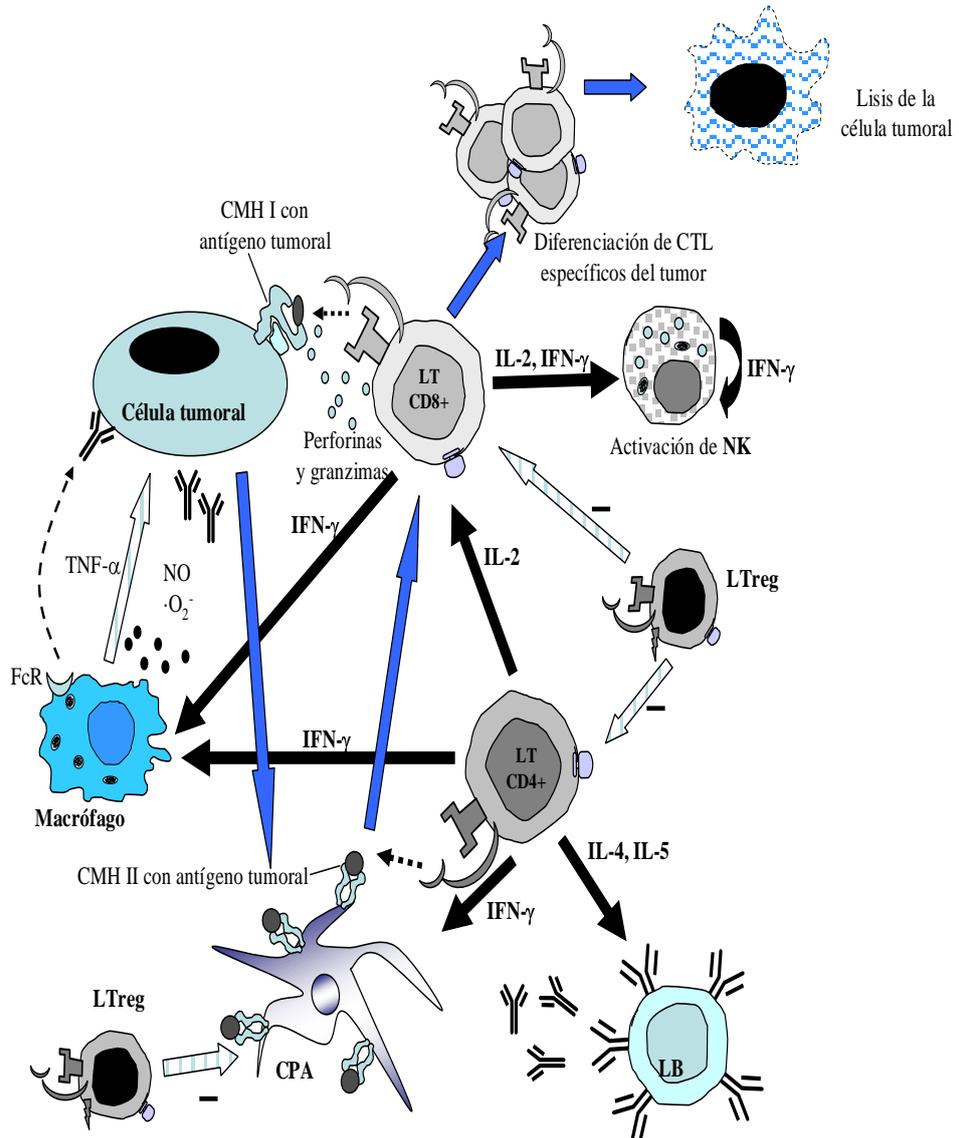


Figura. 8. Función de los linfocitos T en la respuesta inmunológica frente a tumores  
 Inmunoterapia de los tumores (Fig. 9)

- **Inmunoterapia tumoral pasiva**

- ✓ Inmunoterapia celular adaptativa.
- ✓ Terapia con anticuerpos antitumorales.

- **Inmunoterapia activa.** Estimulación de la respuesta inmunológica frente al tumor.

- ✓ Estimulación inespecífica del sistema inmune.
- ✓ Estimulación específica del sistema inmune.
- ✓ Potenciación de la inmunidad antitumoral mediante coestimuladores y citoquinas.

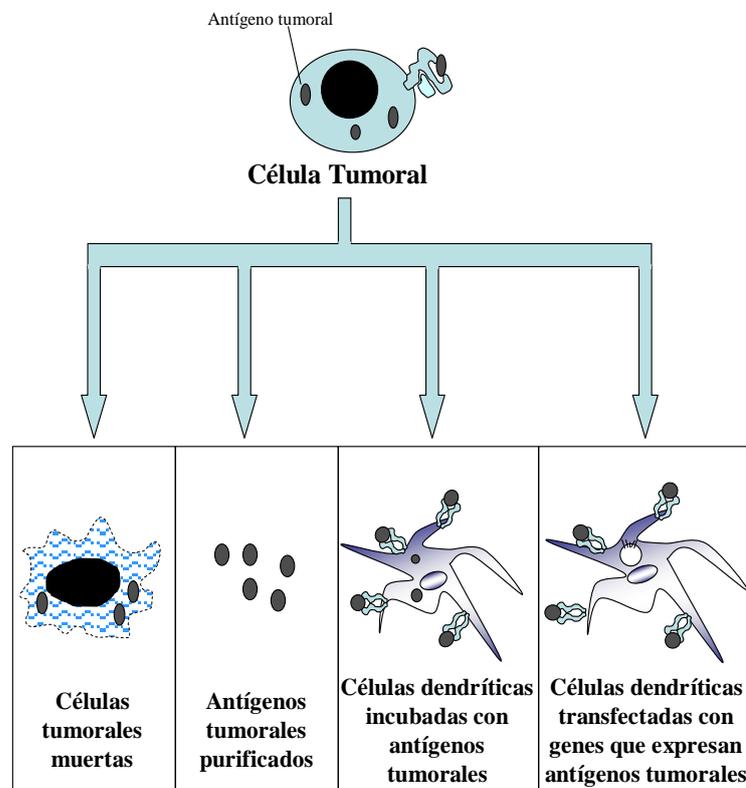


Figura 9. Tipos de vacunas antineoplásicas eficaces en modelos animales.

### PREGUNTAS TEMA 27

1. ¿Puede el sistema inmune reconocer todos los tipos de tumores?
2. ¿En qué medida actúan los distintos mecanismos de defensa inmune?
3. ¿Por qué son más habituales los tumores en animales viejos?

4. ¿Por qué hay ciertas razas que están más predispuestas a padecer ciertos tumores?

**TEMA 28. INMUNIDAD EN EL FETO Y EL NEONATO. RESPUESTA INMUNITARIA DEL FETO Y DE LOS RECIÉN NACIDOS. INMUNIDAD PASIVA TRANSFERIDA POR LA MADRE VÍA PLACENTARIA Y POR EL CALOSTRO EN DISTINTAS ESPECIES ANIMALES. ABSORCIÓN INTESTINAL DE INMUNOGLOBULINAS. INMUNIZACIÓN PASIVA: SUEROTERAPIA.**

**Objetivos**

- Conocer cómo se desarrolla en general el sistema inmune en el feto, su capacidad de respuesta y la respuesta inmunitaria del recién nacido.
- Comprender cómo se transfiere la inmunidad por vía placentaria y calostro en cada especie animal. Estudiar la persistencia de la inmunidad maternal en el recién nacido.
- Entender la implicación de la inmunidad maternal en la protección del recién nacido y en la aplicación de vacunas.
- Conocer las ventajas e inconvenientes de la inmunización pasiva.
- Conocer el concepto de antisuero terapéutico cómo se prepara y las aplicaciones que tiene.
- Saber las reacciones adversas de la aplicación de un antisuero.

**Desarrollo del sistema inmunitario en el feto de las distintas especies animales**

Este desarrollo sigue un esquema similar en todas las especies:

- **Estadíos tempranos:** timo y órganos linfoides primarios.
- **Estadíos más tardíos:** bazo y poco después, los linfocitos B y los ganglios linfáticos (los Ac no aparecen hasta el final del periodo fetal).
- La capacidad de reaccionar frente a antígenos se habilita rápidamente después del desarrollo de los órganos linfoides (de forma secuencial). La aparición de Ac séricos es más tardía en todas las especies, en especial en el perro (en gatos no está claro que se sintetizen Ig).

**Respuesta inmunológica en el feto y neonato**

- Antes del nacimiento el sistema inmunitario no es funcional completamente y por lo tanto, no puede combatir una infección como los adultos.
- En general, las infecciones de la madre que pasan al feto son más graves o letales que en ésta. La infección en el feto origina hiperplasia linfoide y aumento de la concentración de inmunoglobulinas.

- La respuesta inmunológica que se produce depende fundamentalmente del estadio de desarrollo fetal (puede desarrollar inmunotolerancia o, en fases más tardías, respuesta humoral si es inmunocompetente). Ejemplos: infección por el virus de la diarrea vírica bovina, efectos de la vacunación de hembras gestantes con vacunas vivas al inicio de gestación.
- Los animales recién nacidos son capaces de tener reacciones inmunes, aunque de tipo primario y con concentraciones bajas de Ac, por lo que son muy sensibles a cualquier infección. Por eso, es fundamental la transferencia de inmunidad materna a través de la placenta, en algunas especies, y del calostro que protejan de forma pasiva al neonato en los primeros días de vida.

### **Inmunidad pasiva transferida por la madre vía placentaria y por el calostro en distintas especies animales**

Se pueden transferir linfocitos y anticuerpos a través de la placenta, dependiendo de la estructura placentaria:

- Hombre y primates (placenta hemocorial): IgG (casi el 100%).
- Perros y gatos (placenta endoteliocorial): paso de 5-10% IgG.
- Rumiantes (placenta sindesmocorial) y caballos, cerdos (epiteliocorial): no hay paso de Ig.

Por lo tanto, en los animales domésticos, los niveles de IgG del neonato al nacer son muy inferiores a los niveles de sus madres, lo que implica una gran dependencia de la inmunidad transferida por el calostro.

### **Contenido de linfocitos y de Ig en el calostro y la leche**

El calostro es el alimento que ingieren los neonatos en las primeras 24 horas de vida y contiene las secreciones acumuladas en la glándula mamaria durante las últimas semanas de gestación. En general, es rico en linfocitos e inmunoglobulinas, principalmente IgG (65-90% del total) e IgA, y tiene algo de IgM e IgE. La composición varía según las especies animales y también según avanza la lactación y se convierte en leche (predomina IgA en algunas especies) (Tabla 8).

En todos los mamíferos, el calostro contiene un millón o más de células por mililitro (por ejemplo, en vacas  $1 \times 10^6$  células/ml y en cerda  $1-2,5 \times 10^6$  células/ml). La proporción de los tipos celulares varía según la especie animal, el tiempo de lactación y la fisiología individual. En comparación con el calostro, la leche es pobre en linfocitos.

PREDOMINIO DE Ig		
Especie	Calostro	Leche
Vaca	IgG	IgG
Oveja	IgG	IgG
Yegua	IgG	IgA
Cerda	IgG	IgA
Perra	IgG	IgA
Gata	IgG	IgG, IgA
Humana	IgA	IgA

Tabla 8. Predominio de inmunoglobulinas en calostro y leche de distintas especies animales.

### Absorción intestinal de inmunoglobulinas

Las Ig que ingieren los neonatos con el calostro no son degradadas en el aparato digestivo gracias a: a) los inhibidores de la tripsina del calostro y b) el bajo grado de actividad proteolítica en el aparato digestivo, por lo que llegan intactas al intestino delgado. Allí se unen a un receptor Fc de las células epiteliales del intestino (FcRn) y pueden ser absorbidas por las células intestinales, llegando a la circulación sistémica. Hay ciertas diferencias entre las especies:

- En caballo y cerdo: se absorben IgG e IgM (IgA permanece en intestino).
- En rumiantes: se absorben todas las Ig (IgA se excreta de forma gradual).

La **duración de permeabilidad intestinal**: varía entre las especies y el tipo de Ig. En general, la absorción es máxima en el nacimiento y disminuye tras 24 horas. Si la absorción de Ig del calostro es buena, los recién nacidos tienen casi de inmediato niveles de IgG séricos similares a los de la madre.

### Duración de la inmunidad maternal

- La duración es variable dependiendo de la concentración de Ac de la madre y de la eficacia de transferencia al hijo.
- Las concentraciones de Ig máximas en el suero de los recién nacidos se alcanzan a las 12-24 h. Cuando finaliza la absorción intestinal, los Ac séricos van disminuyendo progresivamente, hasta alcanzar valores que ya no son

protectores. Ejemplo: en perros los Ac maternos desaparecen a las 10-12 semanas de vida, como media.

Los Ac maternos inhiben la síntesis neonatal de Ig, por lo que no se deben vacunar los animales muy jóvenes con inmunidad maternal.

### **Preguntas tema 28 (primera parte)**

1. ¿Por qué es conveniente que un potro tome calostro?
2. Una oveja gestante tiene un nivel alto de Ac frente a un patógeno determinado ¿Cómo sería el nivel de Ac en el feto?
3. Explica cómo es posible que tras la infección con un virus en vacas gestantes unas veces nazcan terneros sanos seropositivos y otras inmunotolerantes al virus.
4. Razona porqué es necesario repetir varias veces la administración de una vacuna si los cachorros se han vacunado demasiado pronto (4-6 semanas de vida).

### **Inmunización pasiva: sueroterapia**

#### **Concepto, características y tipos**

- Transferencia de anticuerpos de un animal resistente a uno susceptible.
- Proporciona protección inmediata. Los anticuerpos transferidos con el tiempo se eliminan y el animal receptor se torna susceptible.
- No da lugar a memoria inmunológica.
- Puede ser una transferencia:
  - ✓ Natural (madre/feto)
  - ✓ Artificial (antisuero específico)

#### **Antisueños terapéuticos**

Los anticuerpos son producidos por un animal donador a través de una inmunización activa, y se administran a animales susceptibles para conferirles protección inmediata. También se conocen con el nombre de inmunoglobulinas.

Uso más importante: protección contra microorganismos toxicogénicos, como *Clostridium tetani* empleando antisueños producidos en caballo.

#### **Sueños homólogos y heterólogos**

- **Homólogo:** el antisuero se produce en la misma especie donde se va a administrar (caballo/caballo).

- **Heterólogo:** el antisuero se suministra a una especie animal diferente de donde se obtuvo (caballo/perro).

#### **G. Consecuencias adversas de la administración de un antisuero**

En el caso de sueros heterólogos: reacción de hipersensibilidad de tipo III generalizada o enfermedad del suero.

Puede interferir con la inmunización activa de los animales frente al mismo antígeno.

En caballos puede producirse en ocasiones una hepatitis grave después de la administración de un antisuero.

#### **Preguntas tema 28 (segunda parte)**

1. ¿Cuál es la principal ventaja de la inmunización pasiva?
2. Razona por qué la inmunidad pasiva no da lugar a memoria inmunológica.
3. ¿Por qué la administración de la inmunoglobulina tetánica no es eficaz si ya han aparecido los síntomas?
4. Si un animal ha sido inmunizado con un antisuero terapéutico y unos días después se le administra una vacuna atenuada frente al mismo antígeno ¿Qué sucede? Razona tu respuesta.

#### **TEMA 29. SISTEMAS DE INMUNIZACIÓN ACTIVA. VACUNAS. VACUNAS VIVAS Y VACUNAS INACTIVADAS. AUTOVACUNAS. NUEVAS ESTRATEGIAS EN LA ELABORACIÓN DE VACUNAS. VACUNAS DE SUBUNIDADES, SINTÉTICAS, RECOMBINANTES, DE DELECCIÓN Y DE ADN.**

##### **Objetivos**

- Conocer el concepto de vacuna y las diferencias entre vacunas vivas y muertas.
- Comprender qué es una autovacuna y cómo se produce.
- Comprender las actuales estrategias para la producción de nuevas vacunas.
- Conocer qué tipos de nuevas vacunas existen en el mercado y las que están en fase experimental.
- Estudiar los mecanismos de actuación de estas nuevas vacunas.

## ¿Qué es una vacuna?

Una vacuna es un microorganismo completo (vivo o muerto) o algunas de sus proteínas, capaces de **inducir una respuesta inmunológica protectora** y más o menos duradera, frente al mismo microorganismo virulento, sin producir efectos secundarios. Mediante la vacunación se consigue una respuesta adquirida, tanto humoral como celular y el desarrollo de una memoria inmune.

La primera vacuna de la que se disponen datos científicos, la llevo a cabo Edward Jenner (1749-1823) en 1796 frente a la viruela humana (Jenner utilizó microorganismos heterólogos, virus de vacuno para prevenir la enfermedad en el hombre). Alrededor de cien años después de esta primera vacuna, Louis Pasteur (1822-1895) demostraba que se podía inducir inmunidad, más o menos duradera, utilizando microorganismos homólogos modificados, bien en su virulencia, como por su inactivación total.

## Tipos de vacunas

La gran mayoría de las vacunas veterinarias actualmente en uso, frente a un gran número de enfermedades bacterianas y víricas, todavía pertenecen a las denominadas vacunas convencionales.

Desde el punto de vista tecnológico, se podrían clasificar en los diferentes tipos de vacunas actuales, en dos grandes grupos:

- **Convencionales**
  - ✓ Vivas atenuadas.
  - ✓ Muertas inactivas.
  
- **Nueva generación**
  - ✓ Subunidades.
  - ✓ Péptidos sintéticos.
  - ✓ Recombinantes.
  - ✓ De delección.
  - ✓ Vacunas de ADN.

## ¿Qué es una vacuna atenuada?

Una vacuna atenuada consiste en utilizar un agente infeccioso (vacunas **monovalentes**) o varios (vacunas **polivalentes**) **vivo/s y homólogo/s** al que produce la enfermedad, pero cuya virulencia haya sido atenuada, de manera que, siendo inocuo, induzca inmunidad duradera frente al agente homólogo virulento.

El sistema de atenuación más utilizado en la actualidad se basa en realizar un gran número de **pases** o replicaciones del virus o bacteria virulento en líneas celulares (virus) o medios de cultivo (bacterias), de tal manera que los microorganismos pierdan virulencia, pero sigan teniendo la capacidad de replicarse o multiplicarse lo suficiente para que el sistema inmune pueda procesarlo. Otros sistemas son por adaptación a un hospedador alternativo, o adaptación a crecimiento en temperaturas subóptimas.

El principal problema de este tipo de vacunas es que la atenuación no sea estable y pueda **revertir a las formas virulentas**. Otro aspecto crítico de estas vacunas es que, al estar formada por microorganismos vivos, necesitan mantenerse en **cadena de frío** permanentemente para evitar que el microorganismo muera.

### ¿Qué es una vacuna muerta o inactivada?

Las vacunas muertas o inactivadas están formadas por el o los microorganismos completos pero **inactivado** por algún método físico o químico. Estas vacunas, presentan como principales ventajas, frente a las vacunas atenuadas, su estabilidad y seguridad, así como su conservación. Sin embargo, suelen inducir una respuesta inmunitaria menor que las vacunas atenuadas, fundamentalmente ligada a linfocitos CD 4+, con producción de anticuerpos (Tabla 9).

VACUNAS ATENUADAS	VACUNAS INACTIVADAS
ESTIMULACIÓN CD4+ Y CD8+	FUNDAMENTALMENTE CD4+
CITOQUINAS (INTERFERÓN)	MENOS CITOQUINAS
MENOR ANTÍGENO	MAYOR ANTÍGENO
MENOR ESTABILIDAD ALMACENAMIENTO	MAYOR ESTABILIDAD ALMACENAMIENTO
MENOS SEGURAS	MÁS SEGURAS
ADYUVANTES NO CRÍTICOS	ADYUVANTES SON CRÍTICOS

Tabla 9. Características diferenciales entre vacunas atenuadas y vacunas inactivadas.

### Autovacunas

Las autovacunas son vacunas hechas a partir de uno o varios microorganismos obtenidos de uno o varios animales de una misma explotación. Las autovacunas están indicadas cuando los microorganismos detectados en una explotación determinada presentan diferencias antigénicas con los presentes en las vacunas comerciales.

### Nuevas estrategias en la elaboración de vacunas

La estrategia para la obtención de vacunas de nueva generación se basa en el empleo de técnicas de ingeniería genética. Se pueden seleccionar los genes correspondientes, clonarlos y expresarlos en diferentes vectores, o bien eliminarlos mediante una delección selectiva. Así, hay dos posibles acciones:

- La identificación de la proteína o proteínas de un agente infeccioso capaces de inducir una respuesta inmunológica protectora de forma semejante a la que induciría el agente infeccioso completo. Este antígeno o antígenos se seleccionan para elaborar la vacuna.
- La identificación de aquellas proteínas que no tienen interés inmunológico ni replicativo, o que pudieran estar relacionadas con la virulencia y que, por tanto, hay que eliminar del producto vacunal.

Otra característica importante en la estrategia de obtención de estas nuevas vacunas es la posibilidad de incorporar, además de las proteínas de interés inmunológico, otras secuencias de otros antígenos que puedan aumentar la estimulación de los linfocitos B y linfocitos T, e incluso inducir la liberación de **citoquinas**. De esta manera se podría mejorar la presentación de los antígenos al sistema inmune.

En función de las diferentes metodologías utilizadas (clonación, delección génica) o al tipo de producto obtenido (proteínas inactivas, vacunas atenuadas-delecionadas, recombinantes) se pueden clasificar las vacunas de nueva generación, en los siguientes grupos (Fig. 10).

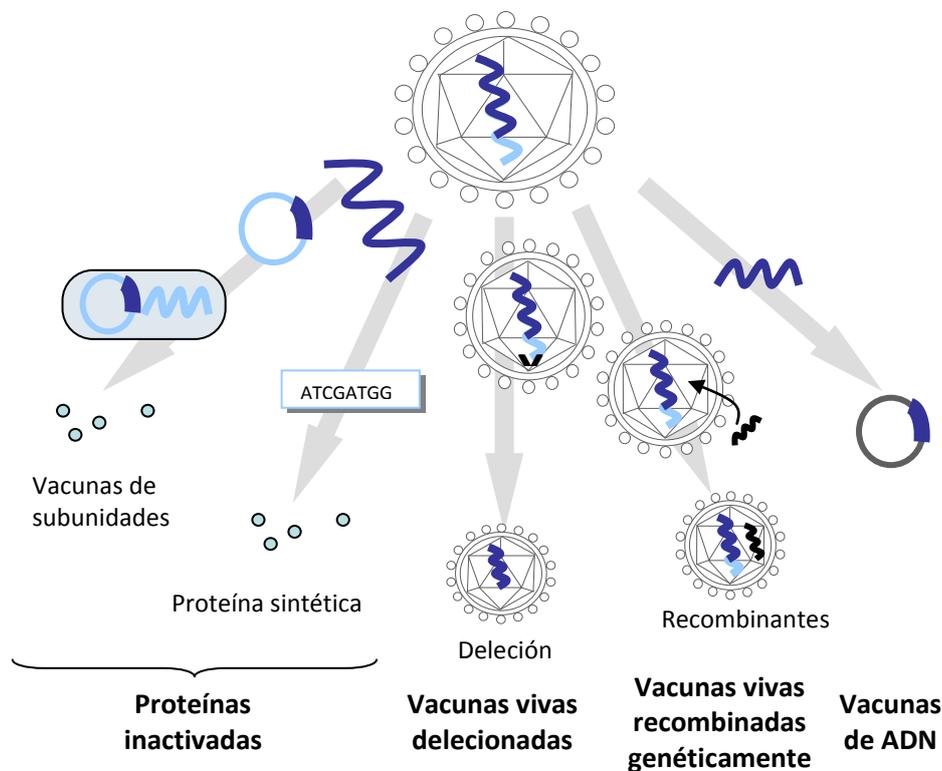


Figura. 10. Grupos de vacunas de nueva generación.

### ¿Cómo se hace una vacuna de proteínas inactivadas?

Las técnicas moleculares más utilizadas para la obtención de grandes cantidades de proteínas antigénicas para la producción de vacunas de proteínas inactivadas en la actualidad son:

- **La técnica de ADN recombinante: Vacuna de subunidades.**

Se basa en la producción de una proteína o proteínas de un agente infeccioso sin necesidad del propio microorganismo, mediante técnicas de ingeniería genética que fragmentan el ADN correspondiente, y lo expresan en diferentes vectores de expresión *in vitro*. Así, se producen grandes cantidades de una única proteína (subunidad) o de varias proteínas de un agente infeccioso, que pueden ser utilizadas como [vacuna de subunidades](#).

- **La producción de péptidos sintéticos: Vacunas sintéticas**

Cuando se logra identificar los epitopos de interés inmunológico de la proteína, se puede reproducir su secuencia mediante la síntesis química y realizar un péptido de síntesis idéntico al del virus, lo que se denomina una [vacuna sintética](#).

### ¿Qué es una vacuna de delección?

Gracias al desarrollo de la biología molecular se ha podido avanzar en el conocimiento de los diferentes genes que componen los microorganismos y las proteínas que codifican. De esta manera se ha podido modificar la estructura genómica de algunos microorganismos, como el virus de la enfermedad de Aujeszky (EA) o el de la rinotraqueitis infecciosa bovina (IBR), eliminando genes que codifican proteínas ligadas a la virulencia, consiguiendo [cepas atenuadas](#) de manera estable y segura. También se pueden eliminar otras proteínas, “marcando” a las cepas vacunales, lo cual permite diferenciar las cepas vacunales de las cepas de campo, por lo que se puede diferenciar entre los animales vacunados y los animales infectados.

### ¿Qué es una vacuna de recombinantes vivos?

Las vacunas recombinantes vivas están basadas en la utilización de un microorganismo (virus o bacteria) que actuaría como [vector](#) para expresar genes de otro microorganismo diferente. De esta forma, este nuevo microorganismo recombinante puede utilizarse como vacuna frente a ambos.

El microorganismo que se ha utilizado más frecuentemente como vector de expresión ha sido el virus de la vacuna ("vaccinia"), ya que dispone de genoma amplio y bien estudiado lo que permite insertar genes extraños sin alterar su maquinaria replicativa. Así, se ha producido por ejemplo un recombinante frente al virus de la

rabia, insertando en el genoma del virus "vaccinia" el gen de la proteína G del virus rábico.

### **¿Qué es una vacuna de ADN?**

En la actualidad se está estudiando la posibilidad de utilizar directamente una fracción de ADN purificado que contenga el gen de la proteína capaz de inducir una respuesta inmunológica protectora. Esta fracción de ADN se inserta en un plásmido, que hace de vector. Las células animales captan estos plásmidos, y los incorporan en el núcleo celular mediante procesos todavía no bien entendidos, permitiendo la expresión del gen foráneo y la producción de la correspondiente proteína. Esta proteína, se expresa en la superficie de la célula o es liberada al medio, por lo que el sistema inmune la puede reconocer en su forma nativa, de la misma manera que durante una infección natural con el agente completo, induciendo por tanto una excelente respuesta inmunológica.

### **Preguntas tema 29**

1. Señala las principales diferencias de la respuesta inmunológica frente a una vacuna viva y una vacuna inactivada.
2. ¿Cuál es el problema de diferenciación entre animales enfermos y animales vacunados?

### **TEMA 30. EL EMPLEO DE LAS VACUNAS. VÍAS DE VACUNACIÓN. FRACASOS EN LA VACUNACIÓN. CONSECUENCIAS ADVERSAS DE LA VACUNACIÓN. ADYUVANTES E INMUNOMODULADORES.**

#### **Objetivos**

- Conocer las principales vías de vacunación y sus aplicaciones.
- Comprender los principales fallos vacunales y los problemas que pueden ocasionar las vacunas.
- Conocer qué es un adyuvante y los tipos más utilizados.
- Definir y conocer ejemplos de inmunomoduladores utilizados en Veterinaria.

#### **Vías de vacunación**

A la hora de determinar la administración de vacunas hay que tener en cuenta una serie de factores:

- Debería realizarse una valoración meticulosa de los riesgos relativos y beneficios para el animal.

- Las vacunas deberían administrarse sólo 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.

La vacunación por [inyección subcutánea o intramuscular](#) es el método de elección para un pequeño número de animales y en el caso de enfermedades para las que la inmunidad sistémica es importante.

En el caso de otras enfermedades la inmunidad sistémica no es tan importante como la inmunidad local, es más apropiado administrar la vacuna en los lugares de invasiones potenciales: [vacunas intranasales](#) (individuales), o [vacunas en aerosoles](#) (para grandes colectividades). También en el caso de colectividades es adecuada la aplicación de [vacunas en la comida o en el agua de bebida](#).

En los peces cultivados la administración de vacunas se puede realizar [por inmersión](#) de los peces en una solución de antígeno diluido: el antígeno se deposita en las superficies mucosas, como las branquias o la cavidad oral, y una parte puede ser ingerida.

## PROBLEMAS VACUNALES

Los principales problemas de las vacunas son (Fig. 11):

- **Seguridad.** La posible reversión a la virulencia de las vacunas atenuadas y los fallos en la total inactivación de las vacunas inactivadas. También pueden ocurrir contaminaciones con agentes bacterianos o víricos no detectados.
- **Mantenimiento de la cadena del frío.** Muchos preparados vacunales (las vacunas atenuadas principalmente), necesitan mantenerse durante su almacenamiento y transporte en temperaturas de refrigeración. Los fallos en estas condiciones hacen a las vacunas menos efectivas.
- **Efectos secundarios.** Generalmente se producen sólo a nivel local, con inflamación o edema en el punto de inoculación, y a veces aparece fiebre. Menos frecuentes son otros problemas más serios, como reacciones de hipersensibilidad o de inmunosupresión pasajera.

No diferenciación de animales vacunados e infectados. Principalmente en el caso de las vacunas “clásicas” no es posibilidad diferenciar los animales vacunados de los animales infectados.

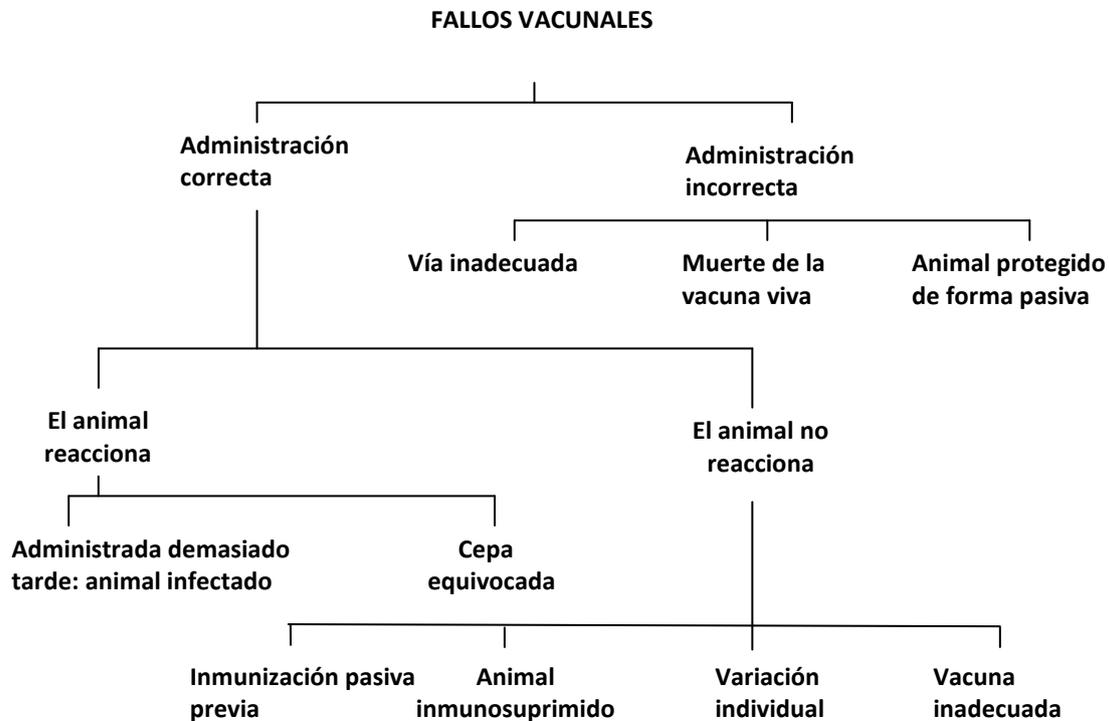


Figura. 11. Esquema de los fallos vacunales.

### Adyuvantes

Los adyuvantes don unas sustancias que actúan fundamentalmente favoreciendo la presentación de los antígenos al sistema inmune, mediante el **secuestro** de los antígenos vacunales y la posterior liberación de manera lenta y prolongada, así como produciendo una ligera **inflamación** que activa la atracción de las células presentadoras y por tanto favoreciendo la quimiotaxis. Los más utilizados son las sales de aluminio, la emulsión de agua y aceites, las saponinas, etc.

### Inmunomoduladores

Los tratamientos **inmunoestimulantes** o **inmunomoduladores** se dirigen normalmente al sistema inmune innato, pues se ha visto que la potenciación de las defensas inespecíficas del animal ofrece grandes ventajas:

- Las defensas inmunes de tipo innato se expresan continuamente, protegiendo al organismo constantemente de agentes invasores.

- Estas defensas se ubican en portales de entrada de los microorganismos (piel, mucosas), impidiendo la invasión y evitando el daño tisular.
- Muchos componentes de la inmunidad inespecífica pueden regularse rápidamente (horas, pocos días) para responder a un patógeno, en contraste con la respuesta inmunológica específica, que requiere más tiempo.
- Las defensas innatas protegen frente a múltiples patógenos. La principal actividad de los estimulantes de la inmunidad innata es el **incremento en la actividad fagocítica de los macrófagos y la inducción de la síntesis de citoquinas**, aunque pueden tener otras acciones, como aumentar la actividad de determinadas células del sistema inmune innato (otros fagocitos, células NK, presentación de antígenos). En los últimos años se han desarrollado diferentes productos inmunoestimulantes, cuya aplicación en los animales es cada vez más frecuente, tanto en el caso de individuos inmunodeprimidos (como animales sometidos a un tratamiento de quimioterapia), de forma preventiva en individuos sanos (como sería el caso de cachorros de perro expuestos a moquillo canino o parvovirus, o en caballos en aplicación previa al transporte), así como en el tratamiento de diversos tumores.

Algunos ejemplos de inmunoestimulantes se indican en la Tabla 10.

Grupo	Producto	Especie / Indicación
Extractos de plantas	Acemannan ( <i>Aloe vera</i> )	Gato / FeLV <sup>+</sup> , FIV <sup>+</sup> Perro, gato / Fibrosarcoma
	Flavopereitina ( <i>Pao pereira</i> )	Gato / FIV <sup>+</sup>
Bacterias inactivadas o extractos de bacterias	Micobacterias: <i>M. Bovis</i> , <i>M. chelonae</i>	Gato / FeLV <sup>+</sup> Perro / Tumores mamarios, melanoma, sarcoma
	Corynebacterias: <i>C. parvum</i> ( <i>P. acnes</i> )	Gato / FeLV <sup>+</sup> , herpesvirus, preventivo, melanoma maligno Perro / piodermatitis, preventivo, melanoma maligno
	LPS de bacterias Gram negativas	Perro, Gato / Preventivo
	<i>S. aureus</i> (lisados de pared, proteína A purificada)	Gato / FeLV <sup>+</sup> Perro / Piodermatitis (estafilococia)
Virus inactivados	Parapoxvirus ovis	Perro / Preventivo Gato / FeLV <sup>+</sup> , Preventivo
Productos químicos de síntesis	Imiquimod (imidazol)	Perro / Papilomatosis vírica y otras (acción local)
Citoquinas	Interferón $\omega$	Gato / FeLV <sup>+</sup> , FIV <sup>+</sup> , calicivirosis, herpesvirosis, PIF Perro / Parvovirosis, moquillo, úlcera herpética
	G-CSF (rCaG-CSF)	Perro / Preventivo en quimioterapia
	GM-CSF (rCaGM-CFS)	Perro / Preventivo en quimioterapia

Tabla 10. Ejemplos de inmunoestimulantes utilizados en perros y gatos.

Preguntas tema 30

1. ¿Qué factor o factores determinan la vía de aplicación de una vacuna?
2. ¿Cuáles son los principales problemas que puede ocasionar la aplicación de una vacuna atenuada?
3. ¿Cuál es la función de los adyuvantes?
4. ¿Qué diferencia a un adyuvante de un inmunoestimulante?

### **BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA**

- Abbas, A.K.; Lichtman, A.H.; Pilla, S.; 2008. Inmunología Celular y Molecular. 6ª ed. Elsevier. Amsterdam.
- Delves, P.; Martin, S.; Burton, D.; Roitt, I.; 2008. Roitt - Inmunología. 11ª ed. Paramericana, Méjico.
- Goldsby, RA.; Kindt T.J.; Osborne, B.A.; Kuby, J.; 2006. Inmunología. 5ª ed. Macgraw-Hill Interamericana, Méjico.
- Gómez-Lucía, E.; Blanco, M.M.; Doménech, A.; 2007. Manual de Inmunología Veterinaria. Pearson Educación, S.A., Madrid.
- Janeway, Ch.A.; Travers, P.; Walport, M.; Shlochik, M.; 2003. Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. 2ª ed. Masson, S. A., Barcelona.
- Murphy, K.; Travers, P.; Walport, M.; 2010. Inmunobiología de Janeway. 7ª ed. Macgraw-Hill, New York.
- Neumam, L.; Meier, S.; 2010. Veterinary immunology and immunopathology (Veterinary Sciences and Medicine) (Hardcover). Nova Science Publisher
- Tizard, I-R.; 2009. Introducción a la Inmunología Veterinaria. 8ª ed. Elsevier-Saunders España, S.L., Barcelona.

### RECURSOS ELECTRÓNICOS

Blanco, M.M.; Cutuli, M.T.; Doménech, A.; Domínguez, G.; Gibello, A.; Gómez-Lucía, E.;  
2010 Inmunotrivial. Avanzado. CD-Rom. Ed. Universidad Complutense de Madrid.  
ISBN 978-84-693-7829-8

Curso de introducción a la inmunología porcina *on line*. Consultado en septiembre  
2011. Disponible en: <http://www.sanidadanimal.info/cursos/inmunología>

Recibido: 16 junio 2011.  
Aceptado: 17 octubre 2011.