SISTEMA INMUNE AVIAR
Estrategia de Protección de las Aves
Importancia de su Buen Funcionamiento

Oscar J. Robin M. DMV

Introducción.

El sistema inmune aviar ha proporcionado un modelo muy valioso en la investigación de la inmunología. Las aves tienen muchos mecanismos comunes con los mamíferos sin embargo ellas evolucionaron de un ancestro reptil común.

En los modelos aviares se comprobó en 1916 por primera vez el tema del rechazo de los transplantes en la membrana corioalantoidea de embriones así como el clarificar el hecho de la existencia de dos poblaciones separadas de linfocitos, los linfocitos B provenientes de la Bolsa de Fabricio y los linfocitos T dependientes del Timo. En 1950 se acepto que existían dos tipos de respuesta inmune: Humoral, mediada por anticuerpos y celular mediada por macrófagos y linfocitos.

El sistema inmune de las aves siguió proporcionando información a través de la Bolsa de Fabricio que fue descubierta en el siglo XVI por el anatomista Hieronymus Fabricius de Aquapendente. La función de la Bolsa fue descubierta en 1956 cuando gallinas bursectomizadas al nacer carecían de la capacidad de formar anticuerpos contra antígenos conocidos inoculados por vía parenteral. En 1976 se encontró que las células pre-bursales entran al rudimento de la bolsa en el embrión en un solo momento o en una sola oleada. El desarrollo y maduración de las células B dentro de la bolsa son esenciales para desarrollar el repertorio de anticuerpos. La conversión génica que es el mecanismo por el cual se genera la diversidad de las inmunoglobulinas fue descubierta en el pollo. Las aves tienen solamente un gen variable Ig el cual es modificado usando seudogenes no funcionales homólogos como elementos donadores. Más tarde se encontró que la conversión génica ocurría también en los mamíferos. La diversificación somática del cambio de las clases de Ig fue reconocida en la Bolsa de Fabricio y se observo que las células B expresaban las Ig en orden, primero IgM luego IgG y finalmente IgA.

Las aves también proporcionaron información con respecto a la colonización del Timo, en 1978 utilizando como modelo la codorniz se comprobó que existen tres momento precisos en los cuales los timocitos precursores de las células T entran en el epitelio del Timo, de igual forma la ontogenia de las sub-líneas de células T han sido investigadas en las aves utilizando anticuerpos monoclonales contra los receptores de las células T expresados en la superficie de la célula.

Las aves desde hace mucho tiempo también fueron modelos inmunes, hace más de un siglo el profesor Louis Pasteur descubrió que la bacteria Pasteurella multocida causaba el cólera aviar y que el microorganismo atenuado protegía las aves de la infección lo cual era comprobado al ser desafiadas con un cultivo fresco, el profesor Pasteur le dio el nombre de "vacuna", en honor a Edward Jenner, para describir el inoculo del organismo atenuado. La investigación continúo con otros patógenos de las aves y uno de los desarrollos mas

importantes ha sido la vacuna contra la enfermedad de Marek que es un ejemplo del uso efectivo de la vacunación para proteger contra un linfoma.
El desarrollo racional de nuevas vacunas y agentes inmunomoduladores requiere detallado conocimiento de los procesos inmunológicos fundamentales. La inmunología aviar y su papel en la enfermedad así como su uso potencial en la protección de las aves juegan un papel muy importante en la producción comercial aviar.

Definición.
La inmunología es la ciencia que estudia los mecanismos por los cuales los organismos pueden:

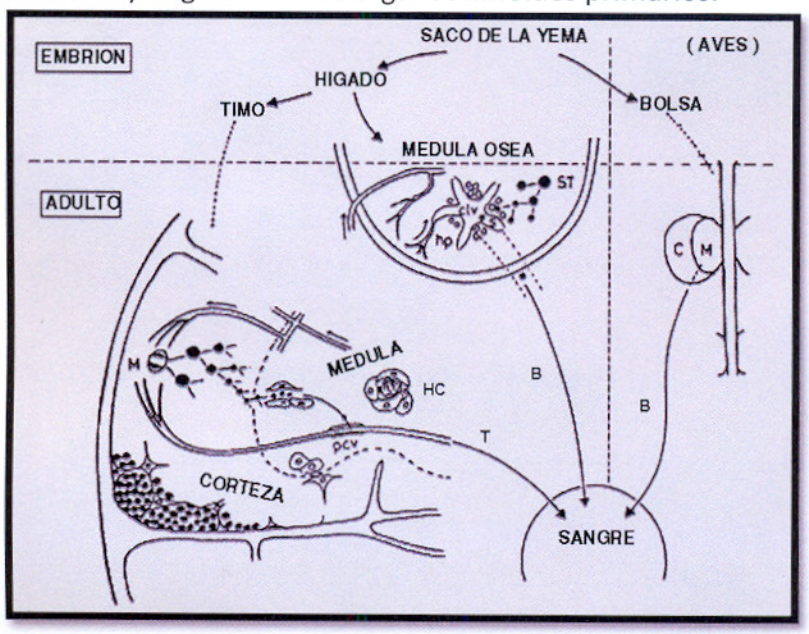
- Diferenciar sus estructuras propias de las extrañas.
- Reaccionar contra estructuras extrañas.
- Generar memoria para un futuro encuentro con el mismo agente.

La Inmunología inicia cuando el Dr. Edward Jenner vacuna por primera vez contra Viruela en 1796 y se menciona el término **INMUNE** que hace referencia a los organismos que sobreviven a una infección sin padecerla o habiéndola padecido serán resistentes a un nuevo encuentro.
El sistema inmune es el conjunto de órganos, células, mediadores químicos y sus interacciones, responsables de proteger al organismo a través de la Respuesta Inmune de agentes invasores extraños y de los cambios moleculares internos.
Las principales características del sistema inmune son:

- Capacidad de diferenciar lo propio de lo extraño a través del Complejo Mayor de Histocompatibilidad.
- Especificidad en la respuesta.
- Memoria Inmune.

La Respuesta Inmune tiene consecuencias deseables como la resistencia natural a las infecciones, recuperación de los procesos infecciosos a través de la inmunidad adaptativa generando una memoria especifica que será útil en la re-infección con el mismo agente, la resistencia adquirida por medio de la memoria especifica lograda por la infección o bien por la vacunación, sin embargo la Respuesta Inmune tiene consecuencias indeseables como la autoinmunidad que ocurre por medio de la repuesta inmune adaptativa causando el ataque de lo propio, la tolerancia inmune en donde no existe respuesta a algún agente extraño considerándolo como propio y la hipersensibilidad que es mediada por la memoria especifica.
Los componentes del sistema inmune son los órganos linfoides primarios donde se producen y diferencian los linfocitos y que en el ave corresponden a la Bolsa de Fabricio y al Timo y los órganos linfoides secundarios que son los responsables de la captación y del procesamiento del antígeno, los hay sistémicos como el Bazo, agrupados como la glándula de Harder, las placas de Peyer y las tonsilas cecales y aislados como los nódulos cervico-toracicos y las células linfoides murales.

Origen de los linfocitos y migración a los órganos linfoides primarios.



Bolsa de Fabricio.

La Bolsa de Fabricio está localizada encima de la cloaca y es formada de la unión del Ectodermo y Endodermo, se desarrolla de la membrana del urodeo, aparece al 5 día de incubación, posee pliegues con corteza y médula, relacionada con la respuesta humoral. Crece a partir de la 3 semana de edad hasta la 12 semana e involuciona a partir de la 12 hasta la 25 semana.

Como se menciono anteriormente las células pre-bursales entran al rudimento de la bolsa en el embrión en un solo momento o en una sola oleada entre los días 7 a 12 de embriogénesis.

La Bolsa de Fabricio proporciona el ambiente para la proliferación de células B, contiene cerca de 10.000 Folículos, cada folículo contiene 2 a 4 células B precursoras que originan las células B maduras, produce los eventos de reconversión genética de células B pero no los arreglos genéticos ni la Ig de superficie, la zona cortico-medular contiene células interdigitantes y estromales que son importantes en la maduración de las células B.

La división celular ocurre en la corteza y luego los linfocitos migran a la médula, no hay migración de células de folículo a folículo, las células B son el doble cada día en el embrión y el doble cada semana en el pollito, la presencia de S-Ig permite el desarrollo de la célula B. Después del nacimiento la Bolsa Programa la apoptosis eliminando células no necesarias y células no adecuadas que no tienen la S-Ig.

Los antígenos medioambientales que ingresan a la Bolsa a través del peristaltismo inverso de la cloaca tienen un papel muy importante en el desarrollo de los linfocitos B. El epitelio del folículo tiene la habilidad de la pinocitosis y por este medio transporta antígenos del medio ambiente los cuales migran de la médula a la corteza, las células B en desarrollo son expuestas a estos antígenos y asi los antígenos medio ambientales son iniciadores de células B, pero no inducen activación o respuesta de anticuerpos. Las células B iniciadas

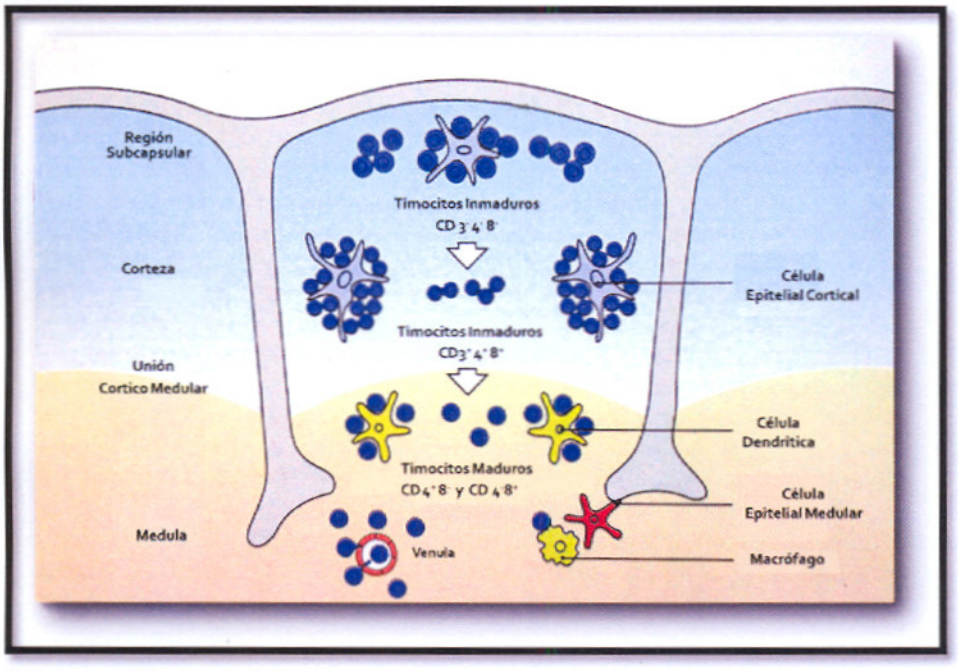
migran a la periferia a seguir su desarrollo y las células B no iniciadas mueren en la médula.

Timo.

Organo linfoide primario localizado a lo largo del nervio vago paralelo a la yugular y va desde la entrada a la cavidad torácica hasta la 3° vértebra cervical. Procede del ecto-endodermo y está completamente formado al 15 día de incubación. Está dividido en corteza y médula, la corteza es rica en linfocitos. En las aves es un órgano multilobulado y posee 7 a 8 lóbulos a cada lado relacionado con la inmunidad celular, se atrofia con la madurez sexual incluyéndose en la grasa cervical pero sigue siendo funcional.

Las células T precursoras derivadas de la célula madre de la aorta torácica entran al Timo en 3 oleadas durante la embriogénesis cada oleada tiene un momento preciso. La 1° inicia el día 6,5, la 2° inicia el día 12 y la 3° Inicia el día 18, cada oleada dura 1,5 a 2 días. Después de cada migración ocurre una intensa proliferación y maduración de linfocitos y también sucede la colonización de la corteza del Timo la cual dura 3 días.

Maduración de los Linfocitos T



Microambiente del Sistema Inmune.

El Sistema Inmune tiene un microambiente compuesto por varias células que son responsables de inducir la respuesta inmune y que básicamente pertenecen al Sistema Mononuclear Fagocitico.

Células Dendríticas A.P.C.

Localizadas en las áreas T de todos los tejidos linfoides, también llamadas células interdigitantes (IDC), pertenecen a los leucocitos dendríticos y están presentes en órganos no linfoides, como en la piel y allí son llamadas células de Langerhans o en el intestino, hígado y tracto respiratorio y toman el nombre de células con Velo (Células Veiled), este tipo de células recibe su nombre por tener extensiones dendríticas en su membrana, su citoplasma es muy brillante y contiene los gránulos de Birbeck, tienen actividad de

fosfatasa ácida y presentan una alta expresión del MHC clase II, son eficientes presentadoras de antígeno, es el único tipo de célula responsable de activar las células Th en la respuesta primaria unen el MHC clase II y el complejo receptor de células T, contacto que depende de varias moléculas de adhesión.

Macrófagos.

Población heterogénea de células que ejecutan diferentes funciones, tienen gran capacidad fagocítica y son primera línea de defensa participan en la respuesta inflamatoria y sintetizan los mediadores químicos de la inflamación también regulan la Respuesta Inmune específica. Emplean el óxido nítrico para destruir bacterias o tumores. Diferenciados por su función en el manejo del antígeno durante la Respuesta Inmune Especifica.

Respuesta Inmune.

El éxito de la Respuesta Inmune depende de la activación de un grupo apropiado de funciones efectoras. Las funciones efectoras son de dos tipos, humoral y mediada por células y ambas reguladas por los linfocitos T y las citoquinas secretadas por ellos.

Las células linfoides son de 3 tipos: T, B y NK dependiendo de su sitio de maduración, fenotipo y función.

Célula	Receptor	Respuesta	Objetivo
B	S-Ig	Humoral (Ac)	Virus, Bacterias, Parásitos y Hongos
T	TCR	Celular (Reguladoras y Efectoras)	Virus, Bacterias y Parásitos
NK	No	Celular (Citólisis)	Tumores, Bacterias y Virus

Procesamiento del Antígeno.

Los antígenos son procesados de dos formas por el sistema inmune y la forma de procesamiento depende del tipo de antígeno y de la molécula del MHC que presenta el antígeno.

Procesamiento Endógeno.

Los antígenos presentados por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad de la clase I se procesan por este método y su proceso se realiza en el citoplasma, las partículas no infecciosas no se procesan por esta ruta y partículas inactivadas se procesan de manera exógena.

Procesamiento Exógeno.

Los antígenos presentados por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad de la clase II se procesan por esta ruta. El proceso de proteínas extracelulares y toxinas requiere de células presentadoras de antígeno como Macrófagos, Células Dendríticas y Células B. Las

partículas de los antígenos son fagocitadas y los antígenos solubles son tomados por pinocitosis o endocitosis.
Los linfocitos T se dividen en dos grupos de acuerdo a su actividad y a sus antígenos de superficie, los dos grupos son linfocitos Citotóxicos (CTL) y linfocitos T de ayuda (Th). Los Linfocitos Citotóxicos expresan el antígeno CD8 y reconocen antígenos presentados en asociación al MHC clase I y eliminan células infectadas y tumores.
Los linfocitos T de ayuda expresan el antígeno CD4 y reconocen antígenos presentados en asociación al MHC clase II que está presente en células presentadoras de antígeno como Macrófagos, Células Dendríticas y Células B. Las células Th o T de ayuda se dividen por su perfil de citoquinas en Th0, Th1 y Th2, la diferencia en el perfil de citoquinas sugiere acciones separadas.

Respuesta Inmune Th1.

La respuesta Th1 o inflamatoria es estimulada por IL-12 e Inhibida por IL-10 es una respuesta a agresiones intracelulares y está involucrada en la hipersensibilidad retardada (DTH) que es una reacción inflamatoria mediada por células T la cual produce una segunda reacción en el sitio de infección y una fuerte activación de granulocitos y macrófagos es efectiva contra infecciones locales y parásitos, aunque su componente principal es celular es más lenta que la respuesta celular citotóxica.
La respuesta inflamatoria activa los macrófagos los cuales inducen inflamación y fiebre, activación de los linfocitos, actividad microbicida, actividad tumoricida, daño en los tejidos y reorganización de los tejidos dañados.
La célula Th1 activada a través de diferentes mediadores químicos estimula los macrófagos para destruir la bacteria fagocitada, mata las células infectadas crónicamente liberando las bacterias para ser destruidas por macrófagos nuevos, induce la proliferación de células T aumentando el número de células efectoras, induce la diferenciación de los macrófagos de la médula ósea, activa el endotelio e induce la diapédesis de los macrófagos al sitio de infección y produce acumulación de macrófagos en el sitio de infección.

Respuesta Inmune Th2.

La respuesta Th2 es la respuesta T de ayuda clásica es inhibida por el INFγ y estimulada por la IL-4 e IL-5 que es la estimulación adecuada de ayuda a las células B, este tipo de respuesta es la responsable de la respuesta humoral que induce la producción de anticuerpos y que es efectiva contra agresores extracelulares y toxinas.
La activación de las células B por el antígeno y por las células Th1 induce la producción de anticuerpos contra el patógeno procesado por las células B. Los anticuerpos tienen 3 funciones principales que son la neutralización que evita la adhesión de las bacterias, la oposonización para promover la fagocitosis del agresor y la activación del complemento para aumentar la opsonización y la lisis de los agentes agresores.
Según el antígeno un tipo de respuesta Th será más apropiada que la otra y la respuesta deberá ser la correcta para controlar la infección. El tipo de respuesta T de ayuda es determinado por la composición del antígeno, la concentración del antígeno, la ruta de administración del antígeno, las diferencias cuantitativas en la unión del antígeno por el MHC de la Clase II, la naturaleza de la célula presentadora de Antígeno y por la producción de citoquinas por las células accesorias como macrófagos y células T.

Respuesta Celular Citotóxica.

La respuesta citotóxica es la respuesta clásica celular y se presente cuando el agresor infecta intracelularmente las células o en la presencia de crecimiento anómalo celular como sucede en el caso de los tumores.

El procesamiento del antígeno es de manera endógena y se realiza en el citoplasma de la célula infectada y luego es presentado a la célula T citotóxica.

El inicio de la citotoxicidad específica requiere que el receptor TCR reconozca el péptido presentado por el MHC de la clase I y que ocurra la adhesión de las moléculas LFA1, CD2 y CD28 en el linfocito citotóxico con los receptores ICAM1, LFA3 y B7 en la célula blanco. El enganche de los receptores confirma y activa el mecanismo y permite el intimo contacto entre el linfocito citotóxico y la célula blanco, luego se producen señales intracelulares en el linfocito activadas por la Tirosina Kinasa o Serina/Treonina Kinasa que orientan los gránulos citotóxicos secretores hacia la unión del linfocito y de la célula blanco. Los gránulos citotóxicos secretores son Perforina, Citolisina y Estearasas grupo conocido como Granzyme A. Una vez ocurren estos eventos la célula infectada o alterada es programada para morir a través de la apoptosis o muerte celular programada.