

EL PAPEL DE LA INMUNIDAD EN LA RESPUESTA FRENTE A LAWSONIA INTRACELLULARIS

Descarga el PDF



La inmunidad a nivel intestinal juega un papel muy importante en la defensa frente a patógenos entéricos como *Lawsonia intracellularis* (*L.intracellularis*), un patógeno que ocasiona grandes pérdidas económicas al sector porcino y cuyo impacto no debe ser despreciado.



Héctor Argüello
Doctor en Veterinaria
e Investigador del
Grupo DIGESPORC-
Universidad de León

Lawsonia intracellularis es capaz de producir **dos tipos de cuadros clínicos**.

A Adenomatosis, adenopatía intestinal o enteritis proliferativa

B Enteropatía hemorrágica proliferativa, la forma aguda de la enfermedad

Sin duda, la respuesta inmunitaria frente a este patógeno determina, en parte, la gravedad del cuadro clínico y, por ende, el impacto de la infección en una explotación.

El intestino tiene una estructura inmunológica compleja con mecanismos de respuesta inmunitaria innata y adquirida, tanto de base celular como humoral, cuya acción coral determina la eficiencia en el control de la enfermedad.

En la infección por *L. intracellularis*, el cuadro clínico no va a estar determinado por la virulencia de la cepa. De hecho, los estudios que se han hecho hasta la fecha coinciden en señalar la **baja variabilidad del patógeno**. Por ello, tanto el tipo de cuadro clínico como la intensidad y duración de la diarrea, dependen de otros factores, siendo la respuesta inmunitaria clave en la gravedad de la infección.

► Por ejemplo, el cuadro de enteropatía hemorrágica está ligado a animales procedentes de granjas libres o seronegativas y en fase de engorde, mientras que otros factores como la inmunidad maternal, la dieta, la microbiota o la genética pueden también influir en el desenlace de la infección.

LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A *L. INTRACELLULARIS* ES UN FACTOR DETERMINANTE DEL DESARROLLO Y GRAVEDAD DEL CUADRO CLÍNICO

EL PAPEL DE LOS ANTICUERPOS EN LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A *L. INTRACELLULARIS*

Al igual que otros patógenos, *Lawsonia* estimula la activación de la respuesta de base humoral con la consiguiente producción de inmunoglobulinas.

➤ Las **inmunoglobulinas M (IgM)** son las que aparecen de forma más temprana, siendo detectables durante la **infección activa**.

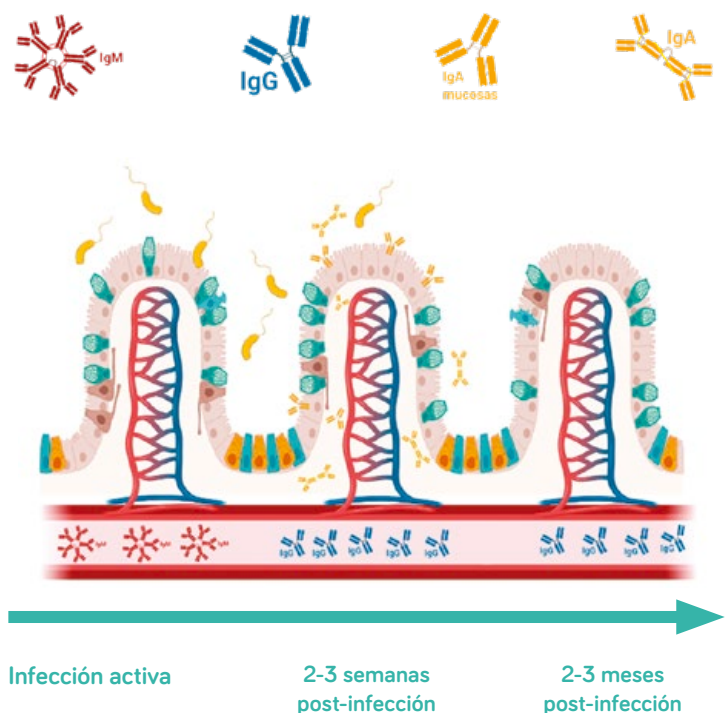
➤ El desarrollo de las **inmunoglobulinas G (IgG)** es más tardío, siendo detectables en mucosa intestinal y sangre a las **2-4 semanas post-infección**. En el caso de las IgG sanguíneas, pueden persistir o ser detectables durante periodos más o menos prolongados de, al menos, 2-3 meses. Cabe destacar que esta respuesta varía entre individuos y no se ha podido establecer una relación entre la intensidad de la respuesta en IgG circulantes en sangre y la protección frente a la enfermedad de los individuos infectados.

➤ Las **inmunoglobulinas A (IgA)** son las más interesantes en lo que respecta a la **inmunidad de mucosas** y, en el caso de infecciones intestinales, juegan un papel esencial en la defensa frente a la invasión por *L. intracellularis*.

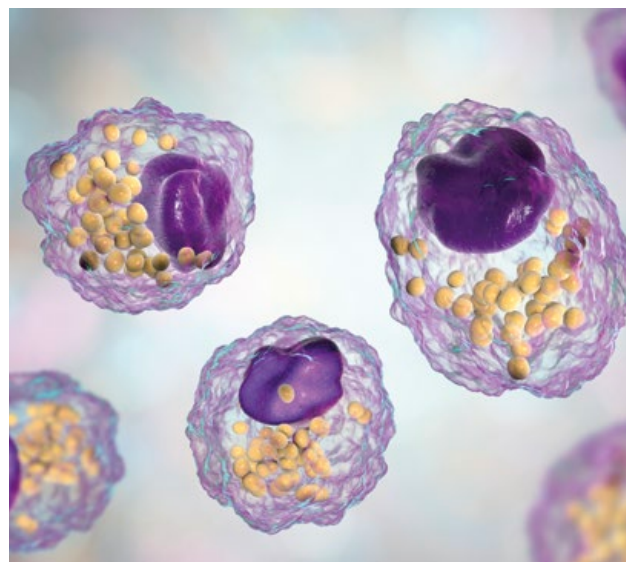
En infecciones por *L. intracellularis*, la producción de IgAs específicas es detectable a partir de las **2 semanas post-infección**, con un incremento súbito de los títulos de IgAs locales.

Las IgAs locales se metabolizan 5 veces más rápido que sus homologas e IgGs en suero, de forma que los títulos de IgA no perduran por periodos superiores a las 2 a 3 semanas, independientemente de que sean infecciones o reinfecciones.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS EN LA INFECCIÓN POR *L. INTRACELLULARIS*



LA RESPUESTA DE BASE CELULAR FRENTA A LAWSONIA INTRACELLULARIS



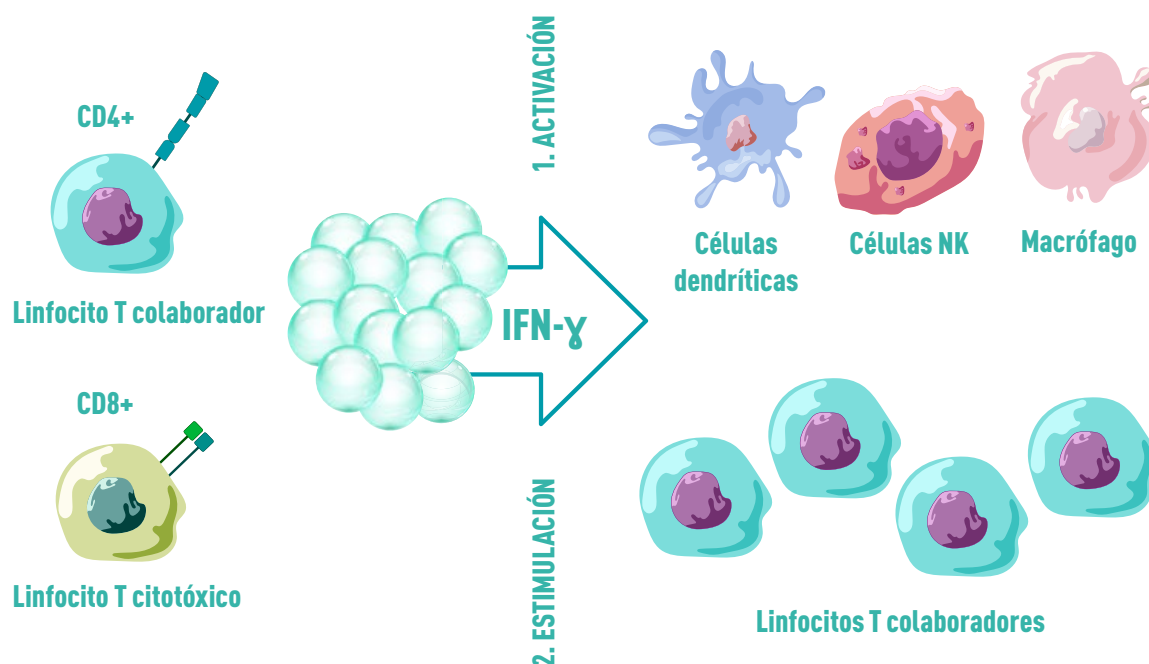
Lawsonia intracellularis es un **patógeno intracelular obligado** cuya célula diana es el **enterocito**. Si bien, se ha considerado durante mucho tiempo que el enterocito era la única célula en la que la bacteria era capaz de sobrevivir y replicarse, un estudio relativamente reciente demuestra que el patógeno podría **sobrevivir y multiplicarse en macrófagos**, lo que podría ayudarle a **evadir la respuesta inmunitaria innata** y colonizar la mucosa intestinal.

Desde un punto de vista de inmunidad de base celular, parece que las células más importantes en la respuesta inmunitaria son los **linfocitos T (LT) marcados CD4+ y CD8+**. De acuerdo con varios estudios sobre inmunidad en ileítis, parece que estos LT están relacionados con la **producción de interferón gamma (IFN- γ)** y que este IFN- γ puede ser **crucial en la estimulación de una respuesta protectora frente a *Lawsonia intracellularis***.

El **IFN- γ** es una **citoquina importante en la protección frente a patógenos intracelulares**. Entre las funciones de esta citoquina destaca:

➤La **activación de células mononucleares, macrófagos, células dendríticas y células NK** que fagocitan activamente a estos patógenos o células infectadas por los mismos.

➤La **estimulación de linfocitos colaboradores (Th1)** que dirigen la respuesta inmunitaria hacia una respuesta de base celular.



RESPUESTA INMUNITARIA CELULAR EN PRIMOINFECCIONES

De acuerdo con los datos disponibles, no todos los cerdos desarrollan una respuesta con títulos altos de IFN- γ en primo-infecciones. Se estima que **únicamente un 50% de los cerdos desafiados al destete desarrollan una respuesta asociada a la producción de IFN- γ en los primeros 21 días post-infección.**

➤ Este resultado puede estar condicionado por la edad de infección, ya que en individuos de mayor edad la respuesta es más intensa y en un plazo de tiempo inferior. Sin embargo, hay que destacar que aquellos cerdos que desarrollan respuesta pueden tener títulos altos de IFN- γ circulante durante un periodo de tiempo relativamente largo.

RESPUESTA INMUNITARIA CELULAR EN REINFECCIONES

Los datos que disponemos sobre reinfecciones muestran una **respuesta inmunitaria con alta concentración de IFN- γ , muy ligada a células marcadas CD4+CD8+ o células CD8+**, demostrando el involucramiento de linfocitos T citotóxicos y linfocitos T colaboradores o linfocitos T de memoria, en la respuesta frente al patógeno.

¿Qué conclusión se extrae de este dato?

➤ La **inmunidad adquirida o inmunidad de memoria activa la producción de IFN- γ de forma eficiente e intensa para el control de la infección.** Trasladado al campo y al control de la enfermedad, estos resultados demuestran por qué estimular o entrenar el sistema inmunitario con vacunas es una medida efectiva en el control de *L. intracellularis*.

RESPUESTA INMUNITARIA EN LOS DIFERENTES ESTADIOS DE LA INFECCIÓN

12 HORAS POST-INFECCIÓN

Lawsonia intracellularis se detecta en enterocitos a 12h post-infección, lo que quiere decir que es una bacteria que coloniza el intestino rápidamente, superando la competición exclusiva que ejerce la microbiota comensal y atravesando la capa de mucina, e invade el epitelio en un periodo de tiempo más o menos corto. Este hecho contrasta con el **progreso lento de los signos clínicos en el intestino.**

El posible motivo de esta respuesta inflamatoria disminuida se ha asociado a la **proliferación de células inmaduras en las criptas.** Está comprobado que la hiperplasia existente en las criptas intestinales no se debe a una prolongación de la vida de las células sino a un estímulo de la proliferación celular en esos centros de regeneración del epitelio intestinal.

Como consecuencia de esa proliferación, es posible que se active la **ruta de la β -catenina vía células dendríticas**, lo que se ha asociado a activación de rutas

antiinflamatorias. De esta forma *Lawsonia* conseguiría colonizar el epitelio intestinal de una forma silente sin activar los mecanismos de defensa del hospedador.

Por el contrario, en la **enteropatía hemorrágica**, estos **mecanismos de supresión inflamatoria podrían no verse activados**, produciéndose una respuesta exacerbada con daño en la mucosa y capilares de la misma que conlleven la consecuente diarrea sanguinolenta.

EN LA PRIMERA SEMANA POST-INFECCIÓN, EL ÚNICO SIGNO DESTACABLE ES UNA HIPERPLASIA DE CÉLULAS EPITELIALES EN LAS CRIPTAS INTESTINALES CON ESCASA PRESENCIA DE CÉLULAS INFLAMATORIAS

2-3 SEMANAS POST-INFECCIÓN

Entre la segunda y tercera semana post-infección se llega al **pico de replicación de *Lawsonia intracellularis*** en el intestino, lo que se traduce en la máxima excreción y diseminación de la bacteria en heces.

- En este momento la bacteria es detectable en diferentes tramos del intestino delgado y grueso, observándose en todos ellos una hiperplasia de células en las criptas.

Desde el punto de vista inmunitario, tras un incremento significativo de citoquinas proinflamatorias en el intestino (por ejemplo, IL-6 y TNF- α), se produce una estimulación de la **respuesta inmunitaria de base celular** con incremento de IFN- γ como marcador de la proliferación de linfocitos T citotóxicos.

>3 SEMANAS POST-INFECCIÓN

Finalmente, a partir de las 3 semanas post-infección, a nivel estructural, la hiperplasia de la mucosa es más que evidente e incluso se pueden observar focos necróticos. En este momento se observa un claro **incremento de niveles de IgA en mucosa intestinal**.

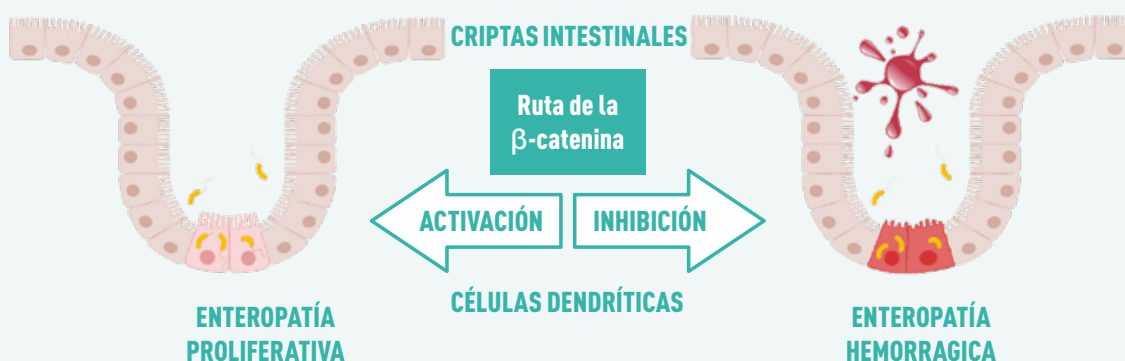
Esta respuesta adaptativa también se hace patente en la submucosa con la **activación de centros germinales**, que son acúmulos de células linfoides y acúmulos de células B en la lámina propia. Asimismo, en esta fase de la infección se observa:

- El **incremento de IL-10**, que puede intervenir como amortiguadora de la respuesta proinflamatoria regulando su intensidad.

- La **producción de IL-8**, que activa la actividad fagocítica de los neutrófilos y promueve la angiogénesis para la recuperación del tejido dañado.

5-7 SEMANAS POST-INFECCIÓN

En infecciones experimentales, la respuesta inmunitaria parece ser capaz de restablecer la homeostasis en la mucosa intestinal entre las 5 y 7 semanas post-infección con ausencia total del patógeno y reducción de algunas de las poblaciones de leucocitos que intervienen en la respuesta inmunitaria.

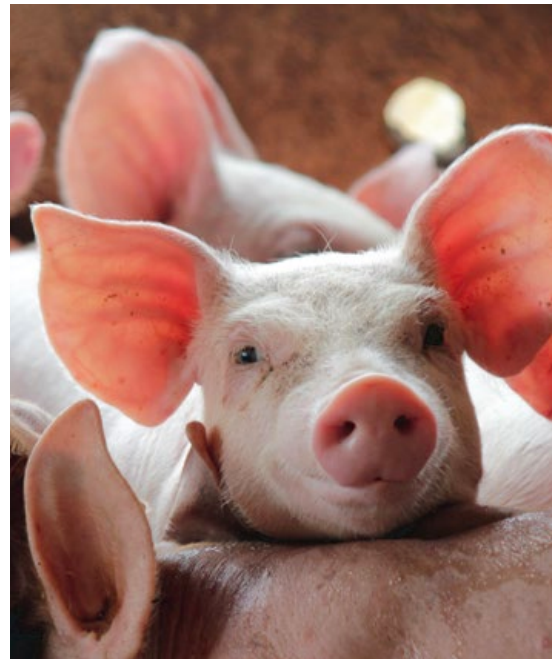


EL INCREMENTO DE IgA INDICA LA CLARA ACTIVACIÓN DE LOS MECANISMOS DE RESPUESTA ADAPTATIVA

¿LOS CERDOS DESARROLLAN INMUNIDAD TRAS UNA PRIMO-INFECCIÓN?

A pesar de que los datos de los que se disponen actualmente solo se refieren a la respuesta inmunitaria de cerdos frente a infecciones separadas por intervalos de siete semanas y carecemos de información en infecciones de campo en cerdas reproductoras, al menos en reinfecciones tempranas:

- Se observa que no hay eliminación de *Lawsonia intracellularis* en heces.
- No se observa al patógeno en la mucosa intestinal.
- Hay una ausencia total de inflamación, tal y como demuestran los análisis de proteínas de fase aguda.



INMUNIZACIÓN ACTIVA MEDIANTE VACUNACIÓN

Evidentemente, hablar de *Lawsonia intracellularis* y de inmunidad es también hablar de vacunas.

En la infección por *L. intracellularis* y, considerando todo el conocimiento que hay sobre la respuesta inmunitaria, la **vacuna ideal** es aquella que:

- 1 Estimule una **respuesta inmunitaria equilibrada**, es decir, que no sea excesivamente tenue ni que tenga un efecto proinflamatorio excesivamente marcado.
- 2 Estimule una **respuesta de base celular y humoral** que consigan, de manera conjunta, eliminar al patógeno y proteger al cerdo.

EN REINFECCIONES AUMENTA LA PRODUCCIÓN DE IFN- γ , QUE ES PRODUCIDO EN CONCENTRACIONES MÁS ALTAS Y EN UN LAPSO DE TIEMPO MENOR

Una de las opciones de mercado para la inmunización frente a *L. intracellularis* es la **vacunación por vía oral con vacunas vivas atenuadas**. Es la que lleva más tiempo, existiendo más información sobre cómo estimula la respuesta inmunitaria. De hecho, es la única de la que se disponen estudios de inmunidad.

¿QUÉ SE OBSERVA DESDE UN PUNTO DE VISTA HUMORAL EN ANIMALES VACUNADOS?

Al evaluar la respuesta humoral de cerdos vacunados frente a *L. intracellularis*, se observa un **aumento de inmunoglobulinas séricas (IgM e IgG) en los primeros 15 días post-infección**.

➤ No obstante, en algún estudio se detalla que hay cerdos que, sin desarrollar una fuerte respuesta humoral sanguínea, demuestran estar protegidos frente a la infección. De hecho, existe cierta controversia sobre el papel de las IgG séricas en la protección frente a *Lawsonia*.

El aumento de inmunoglobulinas que se observa en sangre también se produce a nivel intestinal, donde sí que pueden tener un papel realmente importante en la protección del hospedador frente a la infección. En este caso, se nos abren una serie de interrogantes sobre la vida útil de las IgA y durante cuánto tiempo estarán los animales protegidos con estas inmunoglobulinas.

Teniendo en cuenta que la respuesta humoral probablemente no proteja al individuo durante un periodo de tiempo muy prolongado y que una respuesta eficiente frente a *L. intracellularis* depende en gran medida de la inmunidad de base celular, diversos trabajos han evaluado los factores asociados a este tipo de respuesta con vacunas orales.

Se ha observado que la **vacunación oral aumenta los niveles de TNF α y de factor de crecimiento transformante (TGF β -1)** en cerdos inmunizados.

➤ **El TNF- α** es una citoquina que activa rutas proinflamatorias, favoreciendo la migración y activación de células inmunitarias, así como la angiogénesis, que es necesaria para que ocurra la migración celular y parte de esa inflamación.

➤ Por su parte, el **TGF β -1** actúa como amortiguador de la inflamación, regulando su intensidad mediante la activación de rutas inmunosupresoras.

La producción de IFN- γ en la infección de cerdos vacunados es superior a cerdos no vacunados, pero más tardía y menos intensa que en cerdos re infectados, es decir, la protección puede no ser tan completa como en el caso de una infección natural y esto, de acuerdo a los autores de estos trabajos, puede concordar con el hecho de que algunos cerdos vacunados eliminan *L. intracellularis* en heces, pero sin clínica aparente. Esta producción de IFN- γ se asocia a un aumento de linfocitos T CD4+CD8+, evidentemente con mejor respuesta que en cerdos no vacunados.

CONCLUSIONES

Existen muchas lagunas sobre la respuesta inmunitaria frente a *Lawsonia intracellularis*, pero parece que **la acción combinada de respuesta humoral y celular es la clave para proteger a un individuo frente a la infección**. La inmunidad de memoria juega un papel fundamental en la producción de IFN- γ , una citoquina clave en la protección de los cerdos y **la vacunación es la mejor herramienta de la que disponemos para entrenar y estimular esa inmunidad**.

