

# MECANISMOS DE LA RESPUESTA INMUNE DE LOS SISTEMAS RESPIRATORIO Y DIGESTIVO DE LAS AVES

DVM, MSC, PHD Juan Carlos Rodríguez- Lecompte\*. 2016. Los Avicultores y su Entorno 111, BM Editores.

\*Profesor de Inmunología Veterinaria e Inmunología y Patología Aviar, Colegio Veterinario del Atlántico, Departamento de Patología y Microbiología, Universidad Isla Príncipe Eduardo, Canadá. Tel: (902) 566-0856; Fax: (902) 566-0851.

[jrodriguez@upei.ca](mailto:jrodriguez@upei.ca)

[www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)

Volver a: [Enfermedades de las aves](#)

## INTRODUCCIÓN

La industria de aves intenta el control de enfermedades infecciosas a través de varias estrategias que incluyen: el manejo apropiado en las granjas mediante medidas de bioseguridad y en el de líneas reproductoras buscando animales resistentes a las enfermedades. Sin embargo, la administración eficaz de vacunas sigue siendo la estrategia primaria por excelencia para el control de muchos de los patógenos aviares. Desafortunadamente, el sistema intensivo de producción empleado por la industria ha incrementado dramáticamente la densidad de aves en los galpones y consecuentemente incrementando el riesgo de la diseminación de patógenos endémicos y estimulando la emergencia de nuevos.

La vacunación cumple un papel fundamental en la industria aviar en el mundo como parte de una de las más importantes tácticas para controlar las enfermedades de gran impacto comercial. La naturaleza del antígeno y su localización en el cuerpo van a determinar diferencias significativas en la identificación y el procesamiento del antígeno y su presentación a los linfocitos T y B. Diversos tipos de señales recibidas por las células T y B proveen la información necesaria para producir una respuesta inmune óptima para un tipo de patógeno en particular. Las vacunas pueden o no proveer las señales apropiadas para una respuesta inmune protectora. Sin embargo, con un mejor entendimiento de la naturaleza de la respuesta inmune y la identificación del antígeno apropiado, debería ser posible el desarrollo de vacunas más seguras, más efectivas contra esas enfermedades donde las actuales vacunas no son las óptimas.

## PARTE 1: INMUNIDAD PASIVA Y ACTIVA

### 1. Estructura del sistema inmune aviar:

El sistema linfoide de las aves posee un número de características que lo distinguen significativamente de los mamíferos. Las diferencias más evidentes: La presencia de la Bolsa de Fabricio, la ausencia de desarrollados ganglios linfáticos, la presencia de diferentes órganos linfoides secundarios como la glándula Harderiana, el divertículo de Meckel, tonsilas cecales, glándula pineal y la carencia de células Paneth en el tracto intestinal.

**1.1. Bolsa de Fabricio:** Anatómicamente la bolsa de Fabricio se localiza en la parte distal del intestino (recto) cerca de la cloaca en la pared dorsal. Macroscópicamente, este es un órgano sacular con pliegues interiores (Folias) en la mayoría de las especies aviares; sin embargo las formas de ellas son variables entre ellas. En animales sanos hay aproximadamente entre 8,000-12,000 folículos por bolsa. Interesantemente, la bolsa se comunica con el intestino mediante un ducto/ canal bursal, el cual facilita la entrada de antígenos intestinales hacia la bolsa a través de una acción única, llamada retro-peristaltismos anal. Este ducto es reconocido por ser capaz de producir anticuerpos (inmunoglobulinas) del tipo IgA e IgG. La bolsa alcanza un tamaño máximo entre las 4 a 12 semanas de edad, sin embargo el tiempo para alcanzar el tamaño, como su involución y atrofia, varía entre especies. Después de involucionada y atrófica la bolsa es bastante difícil de diferenciar y encontrar. Microscópicamente la bolsa es soportada por tejido conectivo, posee folículos linfoides en la corteza y médula, los pliegues están cubiertos por epitelio columnar. El avestruz y el emú tienen folículos que tienen una localización inversa de la corteza y la médula. La corteza y la médula de los folículos están separados por una invaginación delgada (proyección en avestruces y emús) de epitelio y una membrana basal; en la médula es muy frecuente encontrar espacios libres.

La presencia de granulocitos (Heterófilos/ Neutrófilos) es común a lo largo de la margen folicular. La bolsa posee un epitelio folicular asociado (EFA) que facilita el transporte de antígeno, similar a las células M en los mamíferos, pero el EFA no está delimitado por tejido linfoide adyacente a la membrana basal con numerosas células linfoides como las células M; EFA son un tipo de epitelio columnar bajo. La bolsa atrofiada se caracteriza de una mezcla única de musculatura lisa, tejido fibroso, macrófagos y folículos degenerativos. En el avestruz y el

emú la bolsa atrófica consiste de capas de epitelio escamoso no cornificado en las paredes laterales y dorsales del proctodermo.

**1.2. Timo:** Anatómicamente está ubicado a través del cuello y a lo largo de la vena yugular. Este es multilobular y su número difiere entre las especies (en pollos de engorde hay 7). Se caracteriza por un color rosáceo. Microscópicamente cada lóbulo consta de corteza y médula no muy bien definidas, similar a lo observado en la bolsa de Fabricio. La estructura de soporte del timo consta de células epiteliales reticulares. Frecuentemente se pueden encontrar macrófagos tanto en la corteza como en la médula. Las células teniendo micro-vellosidades epiteliales ocasionalmente se pueden encontrar en la médula. Las células epiteliales pueden formar quistes o corpúsculos de escamosas Hassal. Hay menos corpúsculos de Hassal en las aves que en mamíferos. Durante la madurez sexual la corteza desaparece. El timo es esencial para la diferenciación y formación de células T lista para su migración a los diferentes órganos/tejidos en los cuales se requiera un tipo de respuesta T dependiente.

**1.3. Bazo:** Anatómicamente está ubicado en la unión entre proventrículo-molleja. Su forma varía entre especies; en los pollos es de forma oval. Su color es rojo ladrillo. Ocasionalmente se pueden encontrar bazos adicionales conocidos como accesorios. Microscópicamente la pulpa roja y blanca tienen separaciones menos evidentes que en los mamíferos. Hay trabéculas indiferenciadas de tejido conectivo. Su sistema de circulación es abierta, es decir sin conexiones directas entre las arterias y las venas. Están revestidos de capilares (vainas Schweiger-Seidal), que aparecen como áreas pálidas cuando se examinan al microscópico. Los capilares están rodeados por macrófagos con capacidades fagocíticas. La pulpa blanca se encuentra principalmente alrededor de las arterias y las vainas, ésta es difusa y hay presencia ocasional de centros germinales. Este órgano reemplaza en parte la ausencia de los ganglios linfáticos en los cuales ocurre la respuesta inmune; su importancia está asociada a que ahí ocurre el procesamiento y presentación del antígeno, y la formación de células T erectoras.

**1.4. Nódulos linfáticos, nódulos murales y focos ectópicos:** Ganglios linfáticos organizados similares a los que se encuentran en mamíferos están ausentes en especies aviares; lo que conlleva a entender que la lámina propia del intestino y el bazo actúan como áreas efectoras de la respuesta inmune. Las aves acuáticas y del litoral costero tienen 2 pares de bien organizados ganglios linfáticos, pero éstos difieren microscópicamente de los mamíferos. Estos nódulos están localizados en las uniones de los grandes vasos linfáticos con venas: un par se encuentra entre el cruce de la vena yugular y venas vertebrales, y el otro a ambos lados de la aorta cerca de los riñones.

En las aves domésticas es posible encontrar ganglios linfáticos no organizados a lo largo de la tibial-poplítea área y menos en las venas femorales. Los nódulos linfoides murales son agregados de linfocitos situados en y alrededor de las paredes de los vasos linfáticos en los cuales se pueden o no pueden encontrar centros germinales. Hay focos ectópicos de tejido linfoide difuso que pueden ser encontrados en diversos órganos viscerales. Estos focos pueden o no pueden contener centros germinales y suelen aumentar en tamaño y número según la edad y grado de respuesta inmune en general. Estos focos se pueden encontrar en aves libres de patógenos específicos (SPF), pero son generalmente menos frecuentes. Focos son poco comunes en las especies aviares Psittacine (Loros).

**1.5. Vasos linfáticos:** Consisten en una red de finos vasos estrechamente asociados con el sistema vascular. Son principalmente responsables de retomar el extravascular líquido de la sangre. Normalmente siguen las mismas vías de los vasos sanguíneos excepto donde las correspondientes arterias van en una dirección diferente, donde ellos siguen la misma dirección. Generalmente hay 2 vasos linfáticos para cada vaso sanguíneo; hay relativamente pocas válvulas cuando se compara su número con los mamíferos.

**1.6. Tejido linfoide periférico:** La Glándula Harderiana está situada en la órbita detrás de los ojos; consiste en gran medida de células plasmáticas (células productoras de anticuerpos). Esta se agrupa alrededor de los conductos lagrimal y los conductos laterales de la glándula nasal, la cual es también ricamente constituida principalmente de células plasmáticas.

Las Tonsilas cecales están situadas en los extremos proximales del ciego de las aves con una estructura similar a las de Placas de Peyer, las cuales se organizan en unidades esféricas con cada unidad en una cripta de la central, tejido linfoide difuso y centros germinales.

El Divertículo de Meckel es un vestigio del saco vitelino en el intestino delgado localizado en la parte media del mismo y persiste (en formas pequeña tipo yema) por el resto de la vida de las aves. Se comunica con el lumen intestinal en pollos jóvenes pero no en los adultos. No parece tener ningún papel en la producción de anticuerpos circulantes y se postula en tener un papel en las funciones de la memoria inmunológica.

Placas de Peyer son variables en número, es posible encontrar hasta 5 ó 6; se encuentran principalmente entre el íleon anterior y la unión ileocecal en los adultos; la porción apical, las vellosidades, contienen células M que capturan antígeno de la luz intestinal, pero no se observan en las células del cáliz. Banda anular se encuentra en patos, gansos y otras aves acuáticas; consiste en una banda circular de linfocitos en la submucosa alrededor del intestino que puede observarse a través de la superficie serosa.

Glándula Pineal funciona como un órgano linfoide secundario rico en linfocitos y está relacionado con linfopoyesis en las aves.

En la Médula ósea de las aves el número de los linfocitos son mucho menores que los observados en la médula ósea de los mamíferos. Hasta la fecha, la no proliferación de precursores de células linfocíticas se ha identificado en la médula ósea. En las aves domésticas el porcentaje de los linfocitos que se encuentran en la médula ósea van incrementándose con la edad las mismas.

**1.7. Sistema hematopoyético:** La Hematopoyesis comienza en el mesénquima embrionario alrededor del 3 día de embriogénesis. Las células madre colonizan el saco vitelino y se observan picos de actividad hematopoyética alrededor de los días 10 – 15 de embriogénesis, los cuales persisten en el tallo del saco vitelino en los pollitos recién eclosionados. La hematopoyesis ocurre en muchos órganos viscerales, sin embargo ocurre principalmente en la médula de las vértebras y huesos largos. Hay una limitada actividad hematopoyética en el corazón y la serosa del intestino delgado poco después de la eclosión. Es más frecuente observar hematopoyesis extra medular en especies que no sean las aves.

La médula ósea se produce en conjunción con hueso medular el cual no se elimina con la médula ósea. Tanto eritrocitos como trombocitos se forman en los senos paranasales vasculares; granulocitos se forman extravascularmente. El espacio extravascular en la médula ósea también contiene agregados linfoides y grasos.

Interesantemente las aves no tienen megacariocitos. La médula ósea aviar predominantemente está dedicada a la producción de células eritroides; interesantemente el número de granulocitos maduros de reserva es muy bajo en comparación con los mamíferos.

**CÉLULAS DE LA SANGRE:** Los trombocitos y eritrocitos aviares son nucleados. Los trombocitos aviares son capaces de fagocitar; ellos contienen gránulos citoplasmáticos de azurofílico, tinción positiva de PAS, se aglutinan fácilmente y producen poca tromboplastina. En muestras de eritrocitos lisados los núcleos picnóticos son difíciles de identificar. Trombocitos aviares pueden ser fácilmente confundidos con linfocitos pequeños en muestras de tejido y frotis de sangre. Los heterófilos (neutrófilos en mamíferos) son los más comunes granulocitos aviares; sus gránulos son eosinofílicos y varían de forma en las aves domésticas; sin embargo, los gránulos tienden a redondearse en muestras de tejido debido a la degeneración. Puede producirse variaciones en la forma de los gránulos y en la intensidad de la coloración entre las especies.

Los Heterofilos carecen de la lisozima específica, pero son capaces de fagocitar. Eosinófilos pueden fácilmente confundirse con heterófilos en muestras de tejido y deben ser identificados por tinción histoquímica. Los linfocitos aviares son clasificados como medianos y pequeños y son similares en apariencia a los linfocitos en mamíferos. Linfocitos son redondos y generalmente tienen menos citoplasma que los monocitos. Monocitos tienen un núcleo hundido, predominantemente pálido, y citoplasma vacuola. El basófilo aviar es una célula redonda con gránulos profundamente basófilos en el citoplasma y un núcleo no hundido; se asemeja a los mastocitos (mastcells) en mamíferos. Las aves parecen tener más mastocitos y basófilos que los mamíferos.

## 2. INMUNIDAD NO ESPECÍFICA (RECEPTORES)

Sobre los últimos 15 años la evidencia recopilada ha sugerido una total funcionalidad del sistema inmune adquirido dependiente sobre el perfecto reconocimiento de las infecciones no propias por medio del sistema inmune innato. Esta increíble habilidad de reconocer los patógenos microbianos está facilitada por receptores codificados en las líneas germinales. Ellos han ido apareciendo durante la evolución debido a la selección de los patógenos al nivel de poblaciones.

Estos receptores codificados por la línea germinal, conocidos como los Patrones de receptores de reconocimiento (PRRs), reconocen los constituyentes moleculares conservados durante la evolución, conocidos como los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs) de los microbios infecciosos o no infecciosos, llamados comúnmente microorganismos (MAMPs).

El reconocimiento de los PAMPs han sido atribuidos principalmente a la familia de los Toll-like receptores (TLR). La activación de los TLRs induce la producción de citoquinas pro-inflamatorias y la regulación de moléculas co-estimuladoras. PAMPs son estructuras moleculares compartidas por muchos patógenos que son productos conservados del metabolismo bacteriano que no están sujetos a variabilidad antigénica. Ellos son requeridos bien sea para la sobrevivencia o la patogenicidad bacteriana y son distintos de los antígenos del huésped. Entonces no son sujetos a variabilidad antigénica. Cualquier intento de un patógeno por cambiar esos patrones moleculares son bien sea fatales para el microorganismo o convertidos en no patógenos. Es precisamente el reconocimiento de esos PAMPs lo que permiten que el sistema inmune innato no solamente diferencie lo propio de lo no propio, sino también el reconocimiento de lo propio de los patógenos no propios. Seguido de la interacción PRR/PAMP, el sistema innato guía a la selección de antígenos específicos por los linfocitos T y B.

Básicamente, la ligación de los PRR induce la expresión de una variedad de genes envueltos en las defensas del huésped que primeramente controlan la iniciación de la respuesta inmune adquirida mediante:

1. Mediación de la respuesta inflamatoria mediante la secreción de citosinas y quimoquinas que atraen y activan la respuesta inflamatoria mediante la secreción de citosinas que atraen y activan leucocitos y linfocitos T de ayuda;

2. La regulación de la expresión de moléculas co-estimuladoras (adyuvantes naturales), los cuales dirigen la respuesta inmune adquirida hacia una de una variedad de respuestas a patógenos específicos, y
3. Controlando la inducción de funciones efectoras. Para que exitosamente se induzca una respuesta inmune adquirida, moléculas co-estimuladoras deben estar presentes. Esas moléculas son requeridas para el reconocimiento del antígeno por el receptor de los linfocitos T. Sin embargo, algo aún más importante, las moléculas co-estimuladoras se producen exclusivamente por células del sistema inmune innato posterior al reconocimiento de los PRR. Es por eso que posterior al reconocimiento de los PRR de los patrones moleculares de un patógeno, vías de señales son activadas por células del sistema inmune innato que instruyen a los linfocitos del origen microbiano de los antígenos.

Los linfocitos T antígeno-específicos sufren una estimulación de tipo proliferativo y una diferenciación en linfocitos T efectoras CD4+ que neutralizan los patógenos y forman altos niveles de células memoria antígeno-específicas. La habilidad de los linfocitos para diferenciarse en células efectoras es dependiente sobre y el control de señales producidas por células del sistema inmune innato.

## 2.1. COMPONENTES CELULARES

**2.1.1. MACRÓFAGO:** Macrófagos funcionan no sólo como mediadores de la respuesta inmune, también son reconocidos como limpiadores universales de sustancias no deseadas o necesitadas. Aunque los macrófagos son considerados responder en una forma no específica a un antígeno determinado, es evidente que los macrófagos tienen habilidades particularmente selectivas para reconocer sus objetivos a través de diferentes tipos de receptores.

En el caso de los eritrocitos envejecidos ellos son reconocidos y eliminados por los macrófagos mediante sutiles cambios, sufridos durante este periodo en los patrones de glicosilación, en la superficie celular.

Los macrófagos destruyen los granulocitos envejecidos en sitios de inflamación a través de una interacción del ligando de tipo R – Arg – Gly – ASP (RGD); así en esa forma los macrófagos pueden controlar la vida media de estas células. Los Macrófagos deben tener la capacidad de distinguir los diferentes linajes celulares y células anormales frente a las normales a través del reconocimiento de importantes estructuras presente en la superficie de células. Los macrófagos se diferencian en su morfología y función dependiendo del lugar donde residan y de su nivel de activación. Igualmente los macrófagos pueden ser identificados a través de la propiedad que poseen de adherirse a un sustrato, su capacidad física de fagocitar, propiedades químicas, marcadores de superficie celular y la presencia de receptores para la Con-A.

Su tamaño en aves domésticas es dependiente de su activación; monocitos sanguíneos no pueden ser diferenciados de linfocitos con base a su tamaño. La inespecificidad a la esteraza puede utilizarse para identificar las macrófagos aviares, pero su nivel varía y es desconocido si ésta sea una característica única de los macrófagos aviares; por lo tanto esta variación no es muy práctica como un identificador celular. Los macrófagos aviares también pueden ser identificados por la actividad de la lisozima y de la fosfatasa ácida. Las macrófagos aviares secretan avidin, IL-1, factor de necrosis tumoral (TNF) y tromboxano; y poseen receptores FC, para la glicoproteína B-L (clase II), receptor de transferrina, receptor del complemento C3b y un receptor de manos a.

**2.1.2. CÉLULAS NATURALMENTE ASESINAS (NK):** La actividad de células NK en la especie aviar ha sido investigado sólo en el ave doméstica y en las codornices Japonesas. Las células NK son la primera línea de defensa contra tumores y, en un menor grado, contra células no-neoplásicas anormales (Por ejemplo en células infectadas con virus o bacterias intra-citoplasmáticas y otros tipos similares). Inicialmente, las células NK fueron caracterizada basados en la diferencia de ser o no linfocitos T o B, y por su incapacidad de adherirse (los macrófagos lo hacen), en lugar de hacerlo basados en morfología celular; esto ha llevado a la confusión de cuáles células eran las que poseían esta actividad. En ambas especies tanto mamíferos como aviares, la actividad de las células NK se asocia con células que se denominan como linfocitos grandes granulares; estos linfocitos no se adhieren, no fagocitan, no reaccionan con anticuerpos anti-T o Igs y poseen receptores para IL-2. Las NK se encuentran significativamente en el intestino, pero su número es bajo en el bazo. En el sistema aviar, la óptima célula blanco para los estudios de NK es una línea linfoblástica celular originada de la enfermedad de Marek llamada RP9; existe una excepción de una sub-línea de RP9 la cual es refractaria a la lisis inducida por NK. La mayoría de las líneas celulares derivadas de la infección por el virus de Marek son resistentes a la lisis de las NK, con la excepción de otra denominada MSB1. El interferón y los inductores de interferón son los principales potenciadores de la actividad de células NK; experimentalmente, el ácido polyinosinic-polycytidylic también resaltan la actividad de células NK, muy posiblemente a través de la inducción de interferón.

Cepas virales del virus de la enfermedad del Newcastle potencian la actividad de las células NK; sin embargo con el virus de la enfermedad infecciosa de la Bolsa (Gumboro) no ha mostrado aumentar los niveles NK en el bazo, aunque IBDV es un potente inductor de interferón. Las células NK actúan/ evalúan la presencia del MHC I y cuando éste no está presente en la superficie celular de las células somáticas ellos actúan lisándolas. La inoculación en aves jóvenes de cualquier serotipo del virus de la enfermedad de Marek incrementa los niveles de activi-

dad de las células NK en el bazo; el aumento en paralelo de ambos se asemeja a el aumento en los niveles de interferón inducidos por el virus y el aumento de la resistencia a la forma clínica la enfermedad de Marek. Sin embargo, este aumento de la resistencia es visto en pollos jóvenes sólo con serotipos 2 y 3 MDV. La vacunación contra MD está correlacionada con el aumento de la actividad celular de las NK; en casos de tumores sólidos en la MD se han encontrado células NK funcionales. Secundarias infecciones de especies de eimerias son asociadas con incremento en la actividad de NK.

Tanto en pollos como codornices la actividad de NK es baja en aves jóvenes y se incrementan con la edad; en contraste su actividad puede ser detectada desde muy temprana edad en fetos jóvenes en humanos y se mantiene alta en forma indefinida durante toda la vida. Se han observado diferencias genéticas en las NK relacionadas tanto con su grado de citotoxicidad y con el tiempo durante el desarrollo de la adquisición de su actividad; por ejemplo líneas resistentes de NK adquieren su actividad a una edad más temprana que las líneas susceptibles.

**2.1.3. HETEROFILOS Y TROMBOCITOS:** Es relativamente muy poco lo que se conoce sobre la participación de heterofilos y trombocitos en la respuesta inmune inespecífica en aves. Se ha reportado que heterofilos aviares no contienen lisozima específicas; sin embargo se ha reportado su participación en la ADCC (Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos). La IL-2 es un potente estimulador de la activación de neutrófilos en los mamíferos, pero no lo es tan fuerte en pollos; la estimulación de IL-2 parece ser de edad dependiente, notándose sus efectos a los 7 y 14 días de edad, pero no al momento de la eclosión o a los 21 días de edad. En pollos, la IL-2 puede modular ciertas funciones como la sensibilización de los heterófilos a los procesos de estrés oxidativo subsecuentes a la estimulación con la PMA y la fagocitosis de las bacterias opsonizadas (atrapadas). La IL-2 no tiene ningún efecto sobre la degranulación de heterófilos después de la estimulación. La glándula pineal ejerce algún tipo de control de la capacidad de respuesta inmune inespecífico, particularmente heterófilos, a través de la hormona melatonina. Los heterófilos parecen ser la primera línea de defensa contra la neumonía bacteriana, aunque la capacidad para generar metabolitos oxidativas es menor en los heterófilos derivados de las vías respiratorias que los provenientes de la sangre periférica. Las defensinas son proteínas antimicrobianas almacenadas en gránulos tipo lisosomales de los heterófilos, macrófagos y células epiteliales; son denominadas “proteínas lisosomales catiónicos” en los neutrófilos de conejos. Dos tipos de defensinas, alfa y beta, están presentes en humanos; existe un tercer tipo theta que sólo se encuentran en primates tipo Rhesus. Únicamente las betas se han encontrado y caracterizado en aves. Especies como murino, suinos y equinos los neutrófilos carecen de defensinas. Spheniscin ha sido identificado como el “preservativo” que protege los alimentos no digeridos en el estómago del pingüino macho King alimentados con pollos. La defensinas, Gallinacin 3 y gallopavin-1 se ha identificado en pollos y pavos respectivamente. Los Trombocitos aviares son fagocitos también.

## 2.3. COMPONENTES NO CELULARES

**2.3.1. COMPLEMENTO:** En aves la activación del complemento se produce a través de la vía clásica y alterna respectivamente. La vía clásica se activa a través de inmuno-complejos y la vía alterna mediante superficies bacterianas; C3b, generado espontáneamente, se puede unir a las membranas microbianas que a su vez activan la vía alterna. Ambas vías derivan la formación del complejo de ataque de membrana a través de la activación de C3; C3 ha sido identificado tanto en pollo y codornices. Los niveles séricos de C3 en aves es menor que la observada en mamíferos. C3 de los pollos difieren de la codorniz, pero es similar a la de los mamíferos en que es activado por el factor del veneno de cobra. No hay polimorfismos genéticos de C3 entre muchas especies de aves. El factor B es el principal factor en la activación de C3 a través de la vía alterna y se ha identificado tanto en pollos como en codornices. C2 no ha sido identificado o encontrado en pollos, por lo tanto el factor B puede activar ambas vías. C3a y C5a son llamados anafilotoxinas; ellos son potentes degranuladores de mastocitos, además son quimiotácticos y reguladores de heterófilos, causan contracción de la musculatura lisa e incrementan la permeabilidad vascular. Hay un defecto genético en los seres humanos en el inhibidor de la esterasa del C1 que conduce a producción incontrolada de C1 lo cual aumenta masivamente el potente vaso activador factor C2 (angioedema hereditario). Reguladores de la vía alternativa, properdin (se estabiliza la enzima convertasa del C3) y los factores I y H (represores de la regulación), no han sido identificados en la especie aviar. Los factores que I y H degradan espontáneamente el C3b producido. Los anticuerpos mamíferos son pobres activadores de complemento de pollo y a su vez los anticuerpos de pollo no activan el complemento de los mamíferos. La vía de la clásica de complemento de pollo puede implicar Factor B, que sólo está asociada con la vía alterna en los mamíferos.

## 2.4. DESARROLLO DE LA RESPUESTA INMUNE DE TIPO HUMORAL

**2.4.1. MECANISMOS, FUNCIONES DE GENERAL:** No existen diferencias fundamentales entre los mamíferos y aves. Las células T cooperadoras (de ayuda) y restricciones de (complejo mayor de histocompatibilidad) MHC ocurren tanto en aves como en mamíferos. La fijación del complemento en las aves es tan eficaz como en mamíferos. Las aves tienen células plasmáticas (productoras de anticuerpos) con inmunoglobulinas de superficie con una vida media de 5-6 días (a diferencia de los mamíferos). Las aves tienen diferencias estructurales me-

nores en las inmunoglobulinas cuando se comparan con los mamíferos; la IgG tiene una mayor masa molecular que la IgE y tiene el mismo nivel de homología en las regiones constantes de ambos IgG e IgE mamíferas. Hay cierta especulación de que en los mamíferos la IgG e IgE proceden de un precursor común y que la división todavía no ha producido en la especie aviar. Experimentalmente se ha observado heterogeneidad en la IgG pero sólo se ha identificado una región gamma constante. La corticosterona es la principal hormona cortical suprarrenal en aves de corral; se ha especulado su carencia de propiedades inmunosupresivas asociados a otros esteroides, incluso en dosis altas. Sin embargo, esto no se ha probado ser cierto para el pollo y pueden no aplicarse a otras especies. Los Genes que codifican la región constante de la IgM y de la IgG están ligadas entre sí; estos genes se recombinan a una tasa de alrededor del 2%; esto sería hasta dos veces más grande de lo observado en mamíferos. La IgA sanguínea aparece a los 10 días de edad y la IgM a los 4 días de edad.

**2.4.2. INMUNIDAD MATERNA:** Las inmunoglobulinas IgM e IgA están presentes en el líquido amniótico y la ingestión de éste por parte del embrión al momento del nacimiento se asemeja a la ingestión de calostro en mamíferos. La IgG (Y) se encuentran en la yema (saco vitelino) que comienza a ser reabsorbido durante las primeras 24 horas después de eclosión; incluso durante la embriogénesis hay una concentración importante de anticuerpos en sangre que han migrado a través de la circulación propia del embrión que ocurre durante la incubación y antes de la eclosión. Una incubación deficiente o un fracaso de la absorción del saco vitelino pueden afectar la transferencia de inmunidad materna y en algunos casos la disponibilidad de nutrientes. La vida media de IgG de un pollo durante la primera semana de vida es dos veces más que la de un adulto, para compensar el tiempo que se tarda la absorción del saco vitelino (3-5 días). La cantidad de anticuerpos circulantes que se transfieren de la gallina al polluelo puede variar con la edad de la gallina, ciclo de postura, y así como con el nivel o título de los anticuerpos circulantes de la gallina; el aumento del título en el suero de la gallina no inducirá necesariamente un aumento en la concentración de los anticuerpos en la yema (el incremento de dos veces el título en el suero no aumentará dos veces el título en la yema, más bien es esperado un título inferior). En condiciones comerciales los anticuerpos generados por vacunaciones periódicas permiten estimar una tasa de transferencia de la gallina al polluelo del 70-80% según la enfermedad analizada.

**2.4.3. INMUNIDAD LOCAL:** El mediador primario de este tipo de inmunidad es la IgA; la IgA aviar está estructuralmente relacionada en alguna a la IgM de los mamíferos pero funciones como IgA mamífera. La IgA aviar tiene el componente secretorio en todas las secreciones exceptuando la bilis; las gA e IgG cadenas pesadas aviares parecen tener 4 dominios de regiones constantes en lugar de 3. La IgG sérica es también muy importante. El papel de la glándula Harderian en la inmunidad local de las aves es único pero es controversial; la extirpación de la glándula ha sido relacionada con tanto el no efecto como el decrecimiento de la inmunidad local. La inmunidad local juega un papel importante en la protección contra agentes patógenos en el aparato respiratorio. En la bilis de los patos la Ig no es IgA, pero como una molécula de IgM; tiene determinantes antigénicos adicionales en comparación con la IgM del suero, por lo tanto es probablemente una molécula independiente. La IgA secretoria en aves existe principalmente como trímeros o tetrámeros en lugar a los dímeros en mamíferos. Los vasos linfáticos de los órganos intestinales son principalmente responsables por el transporte de Quilo hasta la unión yugosubclavicular; éstos se derivan tanto de las células endoteliales de vasos adyacentes y de linfagioblastos mesenquimales.

**2.6.4. CAMBIO DE ISOTIPO (MAMÍFEROS):** Se produce principalmente durante respuestas inmunes dependientes de células T; cuando la respuesta es T independiente el isotipo predominante es IgM. Los linfocitos B que producen IgA o IgG han sido encontrados en el bazo neonatal indicando que el cambio de isotipo puede ocurrir sin la ayuda de células T de ayuda o sin la estimulación antigénica (esto sería un evento atípico). La idea es que el cambio básico de IgM a la siguiente Ig en secuencia (IgG3 en el ratón), etc., es proceso básico programado de diferenciación y se produce durante la división celular, es decir, células T y la estimulación antigénica no son necesarios para el evento de cambio pero bajo circunstancias normales, fuertes señales están indicando cuándo y de qué clase es la elegida. El control de las células T está mediado por citoquinas; con algunas citoquinas responsables de los diferentes eventos (i.e. IL-4 es importante para cambiar a IgG1 e IgE, IL-5 es importante para la IgA y IgG2a en ratones). Las células B maduras pueden expresar más de un anticuerpo de superficie celular debido a que el mRNA y la Ig de superficie se mantienen después del cambio de isotipo. Para el desarrollo de células B en células plasmáticas se requiere la presencia de antígeno; las células plasmáticas sólo producen un sólo tipo de isotipo. La mayoría de los cambios de isotopo ocurren durante la proliferación (después de encontrar el antígeno); además el proceso es altamente repetitivo y ocurre dependiendo del estímulo (antígeno o posiblemente otros) para las subclases de IgG (mamíferos) y también para la ubicación de las células productoras de IgE e IgA.

### 3. INDUCCIÓN SELECTIVA DE DIFERENTES TIPOS DE INMUNIDAD

Desarrollar una vacuna que sea capaz de producir anticuerpos tipo IgG e IgM es relativamente fácil. Sin embargo, es mucho más difícil desarrollar una vacuna que induzca inmunidad celular o inmunidad en las mucosas. La naturaleza de la vacuna y la ruta de administración son importantes. Inyecciones sub-cutáneas o intramuscula-

res de una bacterina o vacuna tipo muerto estimularán al sistema inmune a la producción de anticuerpos tipo IgG e IgM. Sin embargo, hay una muy baja producción de IgA que proteja las superficies mucosas y los productos muertos no son muy efectivos al momento de inducir inmunidad mediada por células.

La inducción de la inmunidad celular requiere bien sea una vacuna viva modificada capaz de replicarse en el animal o una vacuna muerta con un efectivo adyuvante. Los adyuvantes que tradicionalmente han sido usados en vacunas para uso en animales, como el hidróxido de aluminio, no son muy efectivos induciendo inmunidad mediada por células. Nuevos adyuvantes que están siendo desarrollados muestran ser muy promisorios ya que inducen inmunidad celular aun usando vacunas muertas. Hay algunas vacunas de tipo muerto que han sido disponibles y efectivas por muchos años para ciertos tipos de enfermedades sistémicas. Esas son generalmente enfermedades que pueden ser controladas por la presencia de anticuerpos circulantes del tipo IgG.

La ruta de administración es importante cuando se intenta inducir inmunidad local, específicamente en las áreas de las mucosas. Para obtener la producción de IgA secretoria sobre las superficies mucosas, lo mejor para el animal es que se le exponga a la vacuna directamente a través de la mucosa. Esto puede ser alcanzado mediante la administración de una vacuna oral a través de la comida o agua, mediante aerosol (spray), entonces el animal la inhalará o por la administración directa de una vacuna oral o fosas nasales, o incluso en los ojos.

Si una reproductora es expuesta a una vacuna o agente infeccioso en el intestino, ella podría responder produciendo IgA secretoria, no únicamente en su propio tracto intestinal sino también en su oviducto; debido a proceso de formación de la albúmina en el oviducto habría IgA en la albúmina y consecuentemente en los embriones; esta albúmina se ingestaría por parte de los embriones, en los estados finales de su desarrollo embrionario antes de la eclosión, cuando ellos rompen el cascarón y usan el líquido alantoideo como su primera fuente de comida. Por eso la IgA secretoria presente en la albúmina puede proteger a los pollitos contra agentes infecciosos presentes en el intestino de las gallinas reproductoras. Enfermedades entéricas desarrolladas con algunos microorganismos no son controladas por la presencia de anticuerpos IgG e IgM en el torrente sanguíneo o por la inmunidad celular. Si una vacuna viva modificada es dada por inyección, pero alcanza la superficie de las mucosas para replicarse, ésta podría inducir una respuesta de IgA secretoria.

[Volver a: Enfermedades de las aves](#)