

REDVET Rev. electrón. vet. <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>
2013 Volumen 14 Nº 2 - <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n020213.html>

REDVET - Revista electrónica de Veterinaria - ISSN 1695-7504

Aspectos de actualidad sobre inmunidad contra algunos nematodos gastrointestinales en vacunos - Current topics immunity against some gastrointestinal nematodes in cattle

Barrios Muñoz Mariana del Rosario. Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas (INIA). Yaracuy, Venezuela.
mbarrios@inia.gob.ve

ABSTRACT

At present is considered that a viable alternative to sustainable control of gastrointestinal parasitic disease in ruminants is the use of animals genetically resistant to infection. Speaking of resistance and susceptibility to infections is important to consider the inflammatory components (cellular and humoral), because these are the first to answer to invasion of foreign agents that compromise the functional integrity of host organism. In most mammals, the most striking features of the immune response against parasites are the production of high levels of immunoglobulin E (IgE) and the appearance of eosinophilia. Recent studies in cattle immunoparasitology shed important light to understand the host defense mechanisms against gastrointestinal nematodes; however, there are many shadows that still need to clarify to reach a more precise understanding of these mechanisms. For this reason that this review is to provide a compendium of the latest developments on this issue are in the scientific literature, to try to understand more clearly these defense mechanisms in the bovine host.

Keywords: parasites, host, immune response.

RESUMEN

En la actualidad se considera que una alternativa viable para lograr el control sustentable de las enfermedades parasitarias gastrointestinales en los rumiantes, radica en el uso de animales genéticamente resistentes a la infección. Al hablar de resistencia y susceptibilidad a infecciones es importante considerar los componentes inflamatorios (celulares y humorales), por ser éstos los primeros en ofrecer una respuesta ante la irrupción de agentes foráneos que comprometen la integridad funcional

Aspectos de actualidad sobre inmunidad contra algunos nematodos gastrointestinales en vacunos
<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n020213/021301.pdf>

del organismo hospedador. En la mayoría de los mamíferos, las características más resaltantes de la respuesta inmune contra los parásitos son la producción de altos niveles de inmunoglobulina E (IgE) y la aparición de eosinofilia. Los últimos estudios en inmunoparasitología de vacunos arrojan importantes luces para la comprensión de los mecanismos de defensa del hospedador contra los nematodos gastrointestinales, sin embargo, son muchas las sombras que aun se necesitan aclarar para llegar a entender en forma más precisa estos mecanismos. Es por esta razón que, con esta revisión, se pretende brindar un compendio de los últimos avances que sobre este tema se encuentran en la literatura científica, para tratar de entender con mayor claridad estos mecanismos de defensa en el hospedador vacuno.

Palabras clave: parásitos, hospedador, respuesta inmune.

INTRODUCCION

La importancia de las enfermedades parasitarias gastrointestinales en todos los sistemas de producción animal, está determinada por la magnitud del daño productivo y económico que ocasionan. Los estadios parasitarios de vida libre, parásitos en las pasturas, superan el 90% de la población parasitaria presente en un sistema productivo. Esto significa que al realizar los tratamientos antiparasitarios a los animales, solo se ataca a menos del 10% de los parásitos del sistema. En la actualidad se considera que una alternativa viable para lograr el control sustentable de estos parásitos en los rumiantes, radica en el uso de animales genéticamente resistentes a la infección (Sandoval *et al.*, 2003; Mandonnet, 1995), esta condición es de naturaleza genética y por consiguiente heredable, constituyendo un carácter de gran importancia que debe ser considerado a la hora de establecer un programa de selección de animales (F.A.O., 2003). Parte de esa condición de resistencia está ligada a la respuesta inmune generada para eliminar al agente infeccioso (Meeusen, 1999).

Al hablar de resistencia y susceptibilidad a infecciones es importante considerar los componentes inflamatorios (celulares y humorales), por ser estos los primeros en ofrecer una respuesta ante la irrupción de agentes foráneos que comprometen la integridad funcional del organismo hospedador. En la mayoría de los mamíferos, las características más resaltantes de la respuesta inmune contra estos parásitos son, la producción de altos niveles de inmunoglobulina E (IgE) y la aparición de eosinofilia. Los antígenos de los helmintos estimulan la subpoblación Th2

de los linfocitos T colaboradores, los cuales secretan interleucina 4 (IL-4) activando la producción de IgE en los linfocitos B, y la interleucina 5 (IL-5) que estimula y activa el desarrollo de los eosinófilos; este es un tipo especial de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, en la que las IgE se unen a la superficie de los helmintos, luego los eosinófilos se unen a las IgE y se activan los mismos secretando el contenido de sus gránulos conduciendo a la destrucción de los parásitos (Bautista C., 2009; Negrao-Correa *et al.*, 2001; Gounni *et al.*, 1994).

Pese a este conocimiento general, en el ganado vacuno los mecanismos que intervienen en el desarrollo de una inmunidad protectora contra los nematodos gastrointestinales permanecen en gran parte inexplorados, por lo que este trabajo tiene como objeto presentar una revisión de los últimos avances en la literatura científica sobre los mecanismos de defensa del hospedador vacuno frente algunos nematodos gastrointestinales de interés veterinario.

Respuesta celular y humoral contra nematodos gastrointestinales en vacunos.

Una característica clave de la infección por nematodos gastrointestinales es el reclutamiento de los leucocitos en el sitio de la infección. Un infiltrado de eosinófilos en el abomaso ha sido observado durante la infección por *Haemonchus contortus* (*H. contortus*), la neutrofilia también ocurre, pero sólo durante el periodo patente de la infección y no durante el período prepatente. Además, el reclutamiento de mastocitos en la zona infectada y su hiperplasia también se produce durante la infección por este parásito (Schallig y Van Leeuwen, 1997; Anbu y Joshi, 2008)

Los eosinófilos, liberan peroxidasa, proteína básica y catiónica, neurotoxina, y una gran variedad de citocinas pro-inflamatorias, quimiocinas y mediadores lipídicos que son perjudiciales para el parásito, lo que las convierte en potentes células efectoras. Los neutrófilos son capaces de fagocitar y producir una serie de citocinas pro-inflamatorias y liberar especies reactivas de oxígeno (aniones superóxido, peróxidos, radicales hidroxilo y halógenos) las cuales son responsables de la expulsión de los gusanos adultos. La activación directa de los mastocitos por antígenos de las larvas resulta en la producción de una serie de citocinas, así como de histamina con la consecuente activación y quimiotaxis de los eosinófilos (De Veer *et al.*, 2007; Rothenberg y Hogan, 2006).

En la especie bovina la respuesta inmune contra *Ostertagia ostertagi* (*O. ostertagi*) no muestra un claro perfil de citocinas Th2, dificultándose la expulsión rápida del parásito. La primera manifestación de la inmunidad a *O. ostertagi* en los terneros es una reducción de la fecundidad del gusano, posiblemente regulada por la respuesta local de inmunoglobulina A (IgA). El número de gusanos solamente se reduce después de un período prolongado de contacto huésped-parásito, y hay indicios de que *O. ostertagi* reprime activamente la respuesta inmune del hospedador. (Claerebout y Vercruyssen, 2000).

Kanobana *et al.* (2002), describieron la participación tanto de los eosinófilos como de la IgA en la regulación de la expulsión de *Cooperia oncophora* (*C. oncophora*) a nivel de la mucosa intestinal sugiriendo el desarrollo de una respuesta inmune efectora del tipo Th2. Este mismo grupo en el 2003 demostraron que las infecciones primarias y secundarias con *C. oncophora* se asocian a dos olas de eosinófilos, en el primer caso, el incremento de los eosinófilos es independiente de los linfocitos T y no es más que una consecuencia de la inflamación en los intestinos parasitados. En contraste, durante la infección secundaria, la ola de eosinófilos depende de los linfocitos TCD4 (+) y se correlaciona con los parámetros parasitológicos, en este momento los eosinófilos funcionan como células efectoras de apoyo en el proceso de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (Kanobana *et al.*, 2003).

Un estudio histológico de muestras de intestino delgado, provenientes de becerros Holstein experimentalmente infectados con *Cooperia punctata*, demostró que existe un marcado infiltrado celular con eosinófilos y neutrófilos desde el día 21 hasta el día 35 post-infección (Rodriguez *et al.*, 2004). Bricarello *et al.* (2007), al evaluar bovinos machos destetados de la raza Nelore con diferentes grados de resistencia a las infecciones naturales por nematodos gastrointestinales, encontraron en el grupo de animales resistentes mayores niveles de IgE sérica ($P < 0,05$) y un conteo de eosinófilos significativamente mayor 42 días después del inicio del estudio. El presente estudio proporciona una prueba más del papel de la IgE activa en la inmunidad de nematodos y sugiere que el total de los niveles séricos de IgE podría servir como un marcador adicional para seleccionar el ganado Nelore.

Li *et al.*, 2007, estudiaron los perfiles de expresión de 17 citocinas, receptores de citocinas y quimiocinas en novillas de la raza Angus luego de ser expuestas a la infección natural por aproximadamente 6 meses, posteriormente tratadas para eliminar los parásitos existentes y experimentalmente desafiadas con *O. ostertagi* y *C. oncophora*. Los perfiles de expresión de ARNm de estos genes en los ganglios linfáticos

mesentéricos y abomasales, el abomaso fúndico y pilórico, y el intestino delgado se compararon entre animales susceptibles y resistentes. Las novillas resistentes mostraron una elevada expresión de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la interleucina 1 beta (IL1 β), y la proteína inhibitoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 α) en el abomaso fúndico y pilórico 7 días post infección, así como una elevada expresión de MIP-1 α , interleucina 6 (IL-6) e interleucina 10 (IL-10) en el intestino delgado. No observaron grandes diferencias en la expresión de estos genes entre los grupos (susceptibles y resistentes) en los ganglios linfáticos. Estos resultados demuestran que los animales resistentes puede mantener mejor una respuesta inflamatoria local contra los nematodos gastrointestinales, a diferencia de los animales susceptibles.

En un estudio realizado en el 2010 con animales resistentes y susceptibles a nematodos gastrointestinales de la raza Nelore (100 toros destetados de 11 a 12 meses de edad), se demostró que existe una respuesta inmune protectora de tipo Th2 en el grupo de resistencia y una respuesta de tipo Th1 en el grupo susceptible. La primera estuvo caracterizada por la expresión de los genes de IL4 e IL13 en el tejido abomasal e IL4 en los ganglios linfáticos abomasales, un infiltrado de mastocitos en la mucosa abomasal y niveles séricos incrementados de inmunoglobulina G (IgG). La segunda se caracterizó por la expresión del gen de la citocina TNF α en el tejido abomasal e INF γ en los ganglios linfáticos abomasales (Zaros *et al.*, 2010).

Recientemente se demostró la posible participación del sistema de complemento, tanto de la vía alterna como la vía clásica, en el desarrollo local de una inmunidad protectora contra la infección por *O. ostertagi* en el ganado vacuno. En la mucosa del abomaso de los bovinos infectados se confirmó un incremento de los niveles de ARNm para los componentes del complemento C3, factor B (CFB) y el factor I (CFI) mediante PCR cuantitativa, así como, niveles elevados de la proteína C3 activada (C3a) mediante el análisis de Western blot. En este caso, la activación local del complemento podría estar relacionada con un aumento sostenido de la síntesis y el transporte transepitelial de IgA e IgM, los cuales también fueron confirmados. Los niveles elevados de citoquinas pro-inflamatorias, como IL-4 e IL-1 β , durante la infección pueden estar implicados en la regulación genética de los componentes del complemento (Li *et al.*, 2010).

En el 2011, Ibelli *et al.*, al infectar experimentalmente a un grupo de terneros Nelore con *Haemonchus placei* (15.000 larvas infectantes), encontraron luego de siete días, un incremento en la expresión del

ARNm para las citocinas IL4, IL13 y TNF α en los ganglios linfáticos abomasales. En el abomaso, la expresión del ARNm para IL13 aumentó y para TNF α disminuyó. Mediante estudio histológico encontraron un pequeño infiltrado en el abomaso de mastocitos y eosinófilos, pero este no fue significativo. Estos resultados permiten inferir que a los siete días post-infección se produce a nivel local una polarización de la respuesta inmune hacia el tipo Th2, pero el infiltrado celular en el tejido del abomaso tarda más en desarrollarse.

Las últimas investigaciones en el tema dejan claro, que el ganado vacuno en respuesta a la infección por nematodos intestinales genera:

1. Una respuesta inflamatoria local, en donde existe activación del complemento e infiltración celular de mastocitos, eosinófilos y en muchos casos neutrófilos, lo que genera un ambiente de citocinas y liberación de antígenos que producen la activación de linfocitos T CD4 (+).
2. El ambiente de citocinas generado polariza la respuesta inmune efectora hacia el tipo Th2, con la subsecuente activación de linfocitos B, producción de anticuerpos de los tipos IgA, IgE, IgM e IgG1 y activación del proceso de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, el cual es crucial para la expulsión efectiva de los parásitos. Aquí cumplen un rol esencial como células efectoras los eosinófilos. La polarización de la respuesta inmune hacia el tipo Th1 fue observada solamente en los animales susceptibles, considerándose ineficiente para lograr la expulsión de los nematodos. ¿De qué depende exactamente la polarización de la respuesta inmune hacia una forma eficiente (Th2/Th1)? Esta es una incógnita aun por resolver.

CONSIDERACIONES FINALES.

Los últimos estudios en esta área de la inmunoparasitología en vacunos arrojan importantes luces para la comprensión de los mecanismos de defensa del hospedador contra los nematodos gastrointestinales, sin embargo, son muchas las sombras que aun se necesitan aclarar para llegar a entender en forma más precisa estos mecanismos. Es necesario indagar más acerca de los cambios que se generan sistémicamente, a nivel sérico por ejemplo, pues éstos resultan muy prácticos al momento de ser evaluados y pudieran funcionar como predictores de susceptibilidad y resistencia frente a este tipo de infecciones, tal es el caso de la IgE, cuyo incremento sérico puede estar relacionado con la generación de resistencia en el ganado vacuno.

BIBLIOGRAFÍA.

- Anbu K., & Joshi P. 2008. Identification of a 55 kDa *Haemonchus contortus* excretory/secretory glycoprotein as a neutrophil inhibitory factor. *Parasite Immunology* 30, 23–30.
- Bautista C. 2009. Helmintos parásitos de importancia veterinaria: regulación de la respuesta inmunitaria del portador y su uso potencial para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. *Vet. Méx.*, 40 (3): 283-291.
- Bricarello P., Zaros L., Coutinho L., Rocha R., Kooyman F., De Vries E., Gonçalves J., Lima L., Pires A., Amarante A. 2007. Field study on nematode resistance in Nelore-breed cattle. *Vet Parasitol* 148(3-4):272-8.
- Claerebout E, Vercruyse J. 2000. The immune response and the evaluation of acquired immunity against gastrointestinal nematodes in cattle: a review. *Parasitology* 120:25-42.
- De Veer., Kemp J., & Meeusen E. 2007. The innate host defence against nematode parasites. *Parasite Immunology* 29, 1–9.
- F.A.O. 2003. Resistencia a los antiparasitarios: Estado actual con énfasis en América Latina. Dirección de Producción y Salud Animal. Roma, 52 pp.
- Gounni A., Lamkhioued B., Ochiai K., *et al.* 1994. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature (Lond.)*, 367: 183-186.
- Ibelli A., Nakata L., Andréo R., Coutinho L., Oliveira M., Amarante A., Furlong J., Zaros L., Regitano L. 2011. mRNA profile of Nelore calves after primary infection with *Haemonchus placei*. *Vet Parasitol* 176(2-3):195-200.
- Kanobana K., Ploeger H., Vervelde L. 2002. Immune expulsion of the trichostrongylid *Cooperia oncophora* is associated with increased eosinophilia and mucosal IgA. *Int J Parasitol* 32(11):1389-98.
- Kanobana K., Koets A., Bakker N., Ploeger H., Vervelde L. 2003. T-cell mediated immune responses in calves primary-infected or re-infected with *Cooperia oncophora*: similar effector cells but different timing. *Int J Parasitol.* 33(13):1503-14.
- Li R., Sonstegard T., Van Tassell C., Gasbarre L. 2007. Local inflammation as a possible mechanism of resistance to gastrointestinal nematodes in Angus heifers. *Vet Parasitol* 145(1-2):100-7.
- Li R., Hou Y., Li C., Gasbarre L. 2010. Localized complement activation in the development of protective immunity against *Ostertagia ostertagi* infections in cattle. *et Parasitol*174(3-4):247-56.
- Mandonnet N. 1995. Analyse de la variabilité génétique de la résistance aux strongles gastrointestinaux chez les petits ruminants .

Elements pour la definition d'objectifs et de critères de sélection en milieu tempéré ou tropical .These Docteur en Scinces .Orsay , Paris. Université de Paris XI , 115 pp.

- Meeusen E. 1999. Immunology of helminth infections, with special referente to immunopathology. *Veterinary Parasitology*. 84 (3-4):259-273.
- Negrao-Correa D. 2001. Importance of immunoglobulin E (IgE) in the protective mechanism against gastrointestinal nematode infection: looking at the intestinal mucosae. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 43 (5): 1-21.
- Rodrigues R., Gennari S., Guerra J., Contieri M., Abdalla A., Vitti D. 2004. Histopathological changes during experimental infections of calves with *Cooperia punctata*. *J Helminthol* 78(2):167-71.
- Rothenberg M., & Hogan S. 2006. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 24: 147–174.
- Sandoval E., Morales G., Pino L., Jiménez D., Márquez O. 2007. Evaluación del comportamiento leucocitario en ovejas a pastoreo como un criterio para determinar la susceptibilidad a la infección con estróngilos digestivos. *Revista electrónica de Veterinaria (REDVET): VIII (9)*. Disponible en línea: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n090307/090721.pdf>.
- Schallig HDFH & Van Leeuwen MAW. 1997. Protective immunity to the blood-feeding nematode *Haemonchus contortus* induced by vaccination with parasite low molecular weight antigens. *Parasitology* 114: 293–299.
- Zaros L., Bricarello P., Amarante A., Rocha R., Kooyman F., De Vries E., Coutinho L. 2010. Cytokine gene expression in response to *Haemonchus placei* infections in Nelore cattle. *Vet Parasitol* 171(1-2):68-73.