

Respuesta inmune en el sistema genitourinario



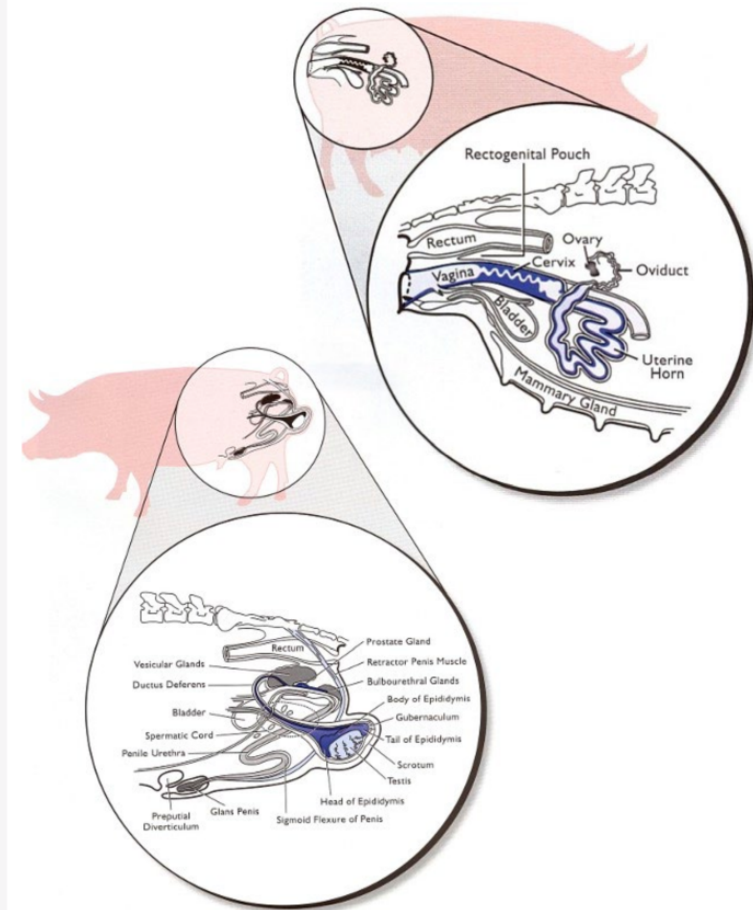
Inmaculada Parrilla

*Departamento de Medicina y Cirugía Animal, Facultad de
Veterinaria. Universidad de Murcia.*

BREVE RECORDATORIO ANATÓMICO DEL SISTEMA GENITO-URINARIO PORCINO

En esta unidad nos vamos a ocupar de aspectos inmunológicos de los sistemas renal-urinario y genital. Empezaremos haciendo un breve recordatorio anatómico de los órganos que componen estos sistemas.

El **sistema renal-urinario** esta formado por un grupo complejo de órganos cuya misión es filtrar los productos residuales de la sangre y fabricar, almacenar y eliminar orina.



Fuente imágenes: Senger P.L. *Pathways to Pregnancy and Parturition. Segunda Edición. 2003. Current Conceptions Inc. ISBN: 0-9657648-1-8*

Los órganos principales que componen este sistema son los riñones (órganos pares situado en la cavidad abdominal) y la vejiga de la orina (órgano único situado en la cavidad abdominal).

Los conductos que comunican los riñones con la vejiga de la orina son los uréteres (pares y en cavidad abdominal).

Finalmente, nos queda la uretra encargada de comunicar la vejiga de la orina con el exterior (única y situada en la cavidad pelviana).

- ▶ En el **macho** la uretra tiene función doble, ya que participa tanto en el sistema urinario como en el sistema genital.
- ▶ Sin embargo, en la **hembra** únicamente tiene función en el sistema urinario.



El **aparato genital o sistema reproductor** es el conjunto de órganos encargado de obtener descendencia.

En el **macho** consta de las gónadas (testículos), sistema de conductos (epidídimo, conductos deferentes), glándulas sexuales accesorias (próstata, glándulas vesicales, glándulas bulbouretrales) y órgano copulador (pene).

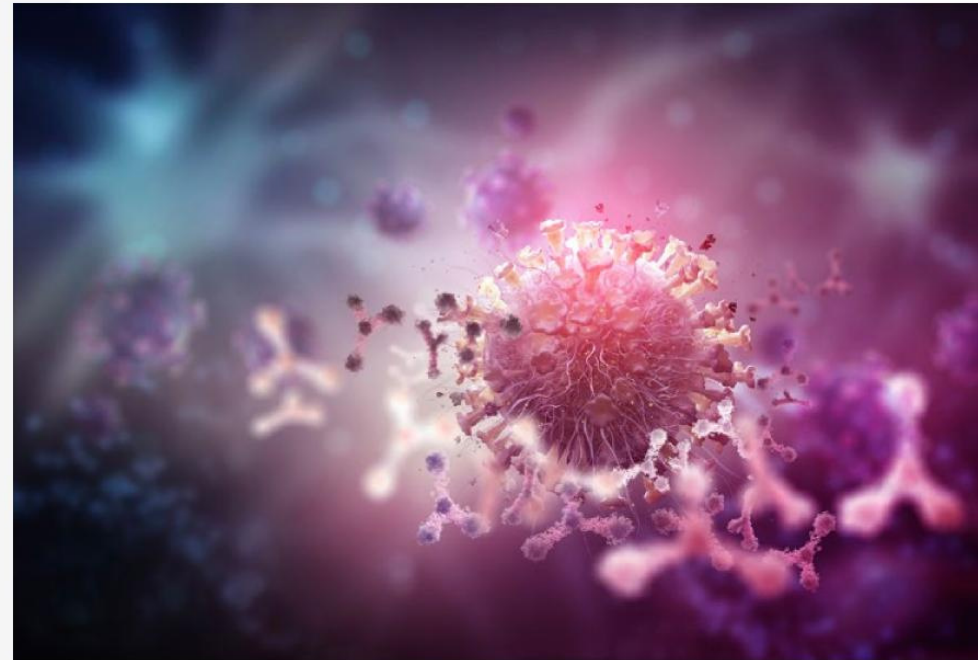
En las **hembras** encontramos las gónadas (ovarios), los oviductos (15-30 cm, tres partes: infundíbulo, ampolla e istmo que desemboca en la unión útero-tubárica), el útero (cuernos largos, cuerpo corto y cuello también largo), la vagina (10-12 cm), el vestíbulo vaginal (8-12 cm) y genitales externos (vulva).

RESPUESTA INMUNE: GENERALIDADES



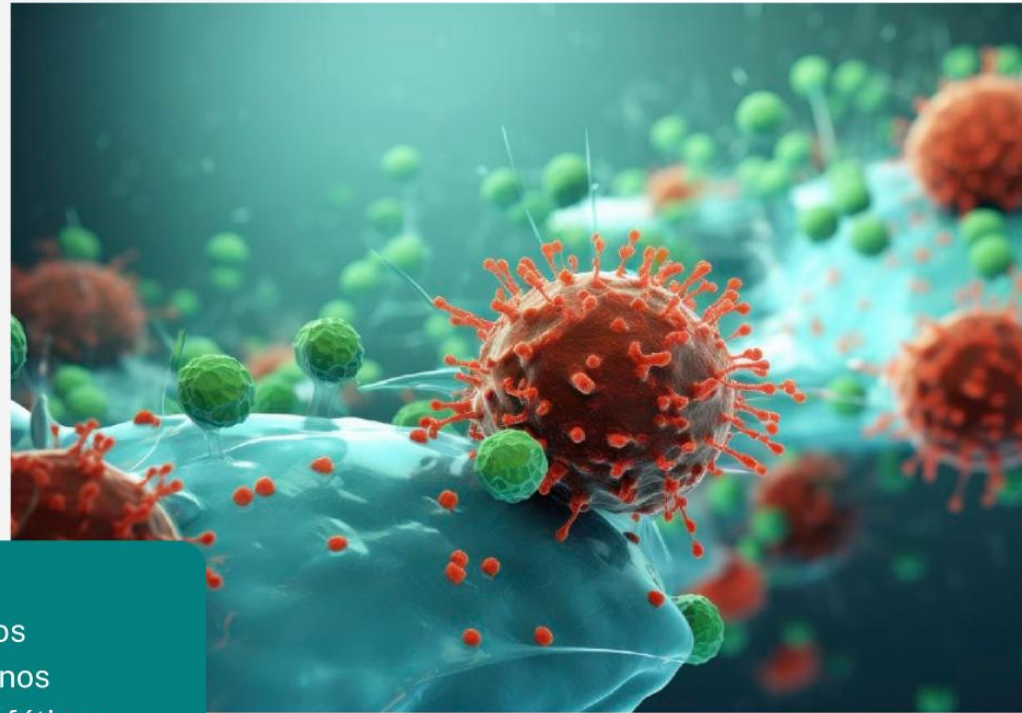
La **respuesta inmune** se define como la reacción que ocurre dentro de un organismo para defenderlo de invasores extraños.

Durante esta reacción se produce una respuesta corporal ante la entrada de antígenos de una sustancia o de microorganismos (virus o bacterias) de forma son atacados y en ocasiones destruidos o convertidos en inofensivos (*Sompayrac, 2016*).



El responsable de esta respuesta, también llamada **reacción inmune**, es el sistema inmune que consta de los siguientes componentes: **órganos y tejidos inmunes o linfoides, células inmunes** (macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, etc) y **moléculas inmunes** (anticuerpos, citoquinas).

Todos estos componentes interactúan entre sí para llevar a cabo las funciones inmunes.



La **medula ósea** y el **timo** son órganos/tejidos linfoides centrales, mientras que como órganos linfoides periféricos tenemos los **nódulos linfáticos**, **bazo** y el llamado sistema inmunológico de las **mucosas** (Sun y cols., 2017).

El sistema inmune tiene tres líneas de defensa:

- ▶ Barreras físicas y químicas
- ▶ Reacciones naturales no específicas
- ▶ Reacciones adaptativas específicas

Este sistema se activa para dar lugar a dos clases de inmunorespuestas: **respuesta inespecífica** (inmunidad innata o natural) y **respuesta específica** (inmunidad adquirida o adaptativa).

La **primera línea defensiva** del organismo (barreras anatómicas, físicas y químicas) actúa antes de que se active la inmunidad inespecífica.

La **piel** es la primera barrera que se encuentran los microorganismos y es infranqueable para la mayoría de ellos. En las partes del cuerpo no recubiertas por piel existen las **membranas mucosas** que producen fluidos y que en algunos casos tiene un epitelio ciliado que contribuyen a la eliminación de los microorganismos.



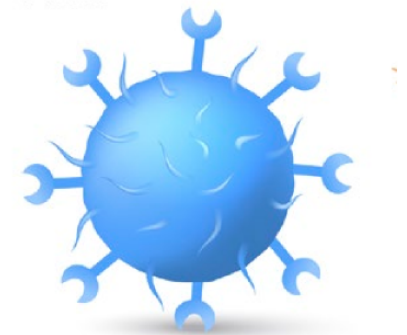
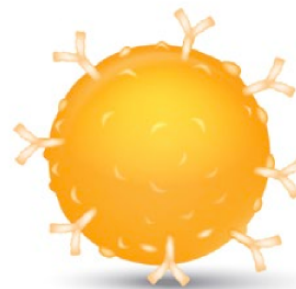
Entre estos últimos encontramos los **sistemas urinario y genital** que nos ocupan en esta unidad. En ambos sistemas encontramos estructuras recubiertas por mucosas y secreciones con un pH ácido que junto con la microbiota natural presente evitan la colonización de agentes patógenos.

En el caso de que un patógeno consiga superar esta primera barrera se encontrará con la **segunda línea de defensa**: una **respuesta inespecífica** (inmunidad innata o natural) la cual es congénita, actúa de forma inmediata, no confiere inmunidad a largo plazo y permite controlar a la mayor parte de agentes infecciosos (*Sanchari, 2021*).

Cuando estos mecanismos fallan, entra en juego la **tercera barrera defensiva** del sistema inmune, la **respuesta inmune específica** (inmunidad adquirida o adaptativa). Esta respuesta permite al sistema inmune reconocer y recordar patógenos específicos frente a los cuales reaccionara en encuentros posteriores. Genera una memoria inmunitaria y es la responsable de la tolerancia ante los antígenos propios de cada individuo (*Iañez, 1999*).



Los efectores de esta respuesta son células altamente especializadas, los linfocitos. Estos linfocitos pueden ser de dos tipos: **linfocitos T** que se producen en el timo y los **linfocitos B** que se producen en la médula ósea.

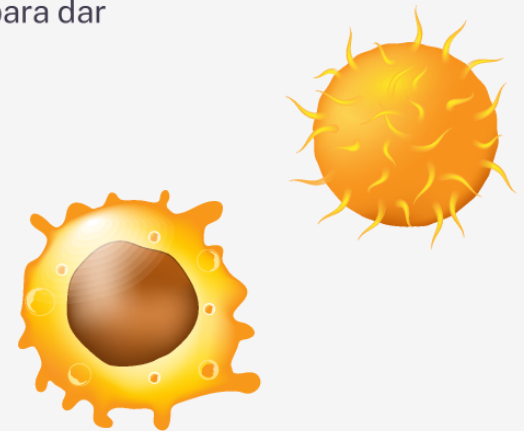


La producción de anticuerpos y la activación de los macrófagos al mismo tiempo que se protegen las células propias sanas son los principales mecanismos de acción de esta respuesta inmune. La respuesta inmune adquirida puede ser de tipo **humoral** (derivada de los linfocitos B) o de tipo **celular** (derivada de los linfocitos T).



Aunque se expliquen por separado, en realidad la inmunidad innata y la adquirida no son independientes la una de la otra sino que **interactúan entre sí** para dar lugar a una **respuesta inmune efectiva**.

Así, ante la entrada de un agente patógeno los macrófagos y otras células de la inmunidad innata actúan activando la respuesta inmune específica y, a su vez, factores solubles del sistema de inmunidad específica, como son las citoquinas, favorecen la actividad de los fagocitos del sistema innato (Iañez, 1999).

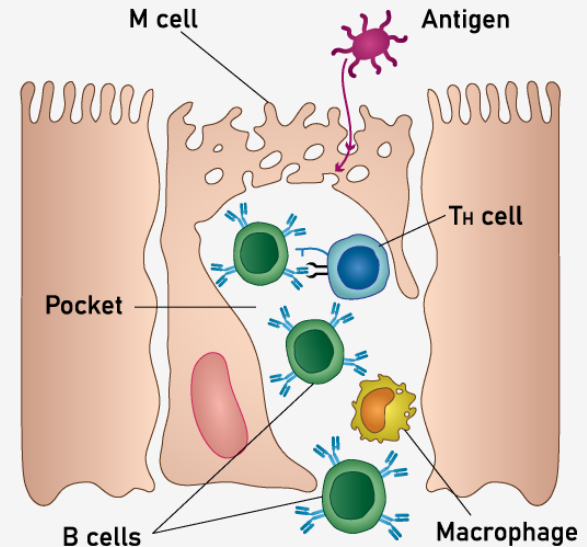


RESPUESTA INMUNE EN EL SISTEMA GENITO-URINARIO EN PORCINO: SISTEMA INMUNE DE LAS MUCOSAS

Si hablamos de **inmunología porcina** y más concretamente de la inmunología del sistema genitourinario en esta especie, tenemos que hablar del **sistema inmunológico de las mucosas** (MIS; *Mucosal Immune System*), también llamado tejido linfoide asociado a la mucosa o tejido MALT por sus siglas en inglés (*Mucosal associated linfoid tissue*).



Este tejido MALT es el **sistema de defensa más importante contra patógenos primarios u oportunistas en el aparato gastrointestinal, vías respiratorias y vías genito-uritarias** (*Immunology Research Unit, 2017; Querol, 2011*).



Es la primera barrera de la defensa inmune frente a más del 90% de potenciales agentes patógenos y representa el mayor órgano inmune del organismo (*Chase and Kaushik, 2019*).

Las superficies mucosas de estos sistemas del organismo están protegidas por mecanismos físicos y químicos que son capaces de repeler la mayoría de agentes extraños que contactan con su superficie (*Chase and Kaushik, 2019*).

Pero, además de estas defensas, en todas estas superficies mucosas, existen acumulaciones de células, moléculas y tejidos linfoides difusos pertenecientes a la inmunidad innata y adaptativa que conforman el MIS.

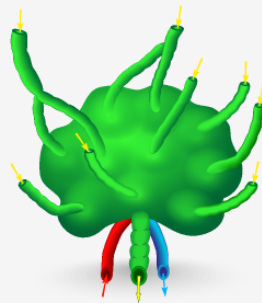


Este sistema inmunológico de las mucosas es capaz de **diferenciar entre microorganismos comensales, antígenos de alimentos o aerosoles y patógenos primarios.**

Las dos primeras clases de agentes externos no estimulan una respuesta inflamatoria sino que inducen una situación de tolerancia inmunitaria. Sin embargo, los patógenos primarios si que inducirán una respuesta inmune con todos los componentes que hemos visto anteriormente (Lorenzen y cols., 2015).

Funcionalmente, la respuesta inmune de la superficie de las mucosas se diferencia en **sitios inductores y sitios efectores**.

► Los primeros se encuentran en estructuras como las tonsilas, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide difuso y se ocupan de **muestrear los antígenos y activar la respuesta inmune**.

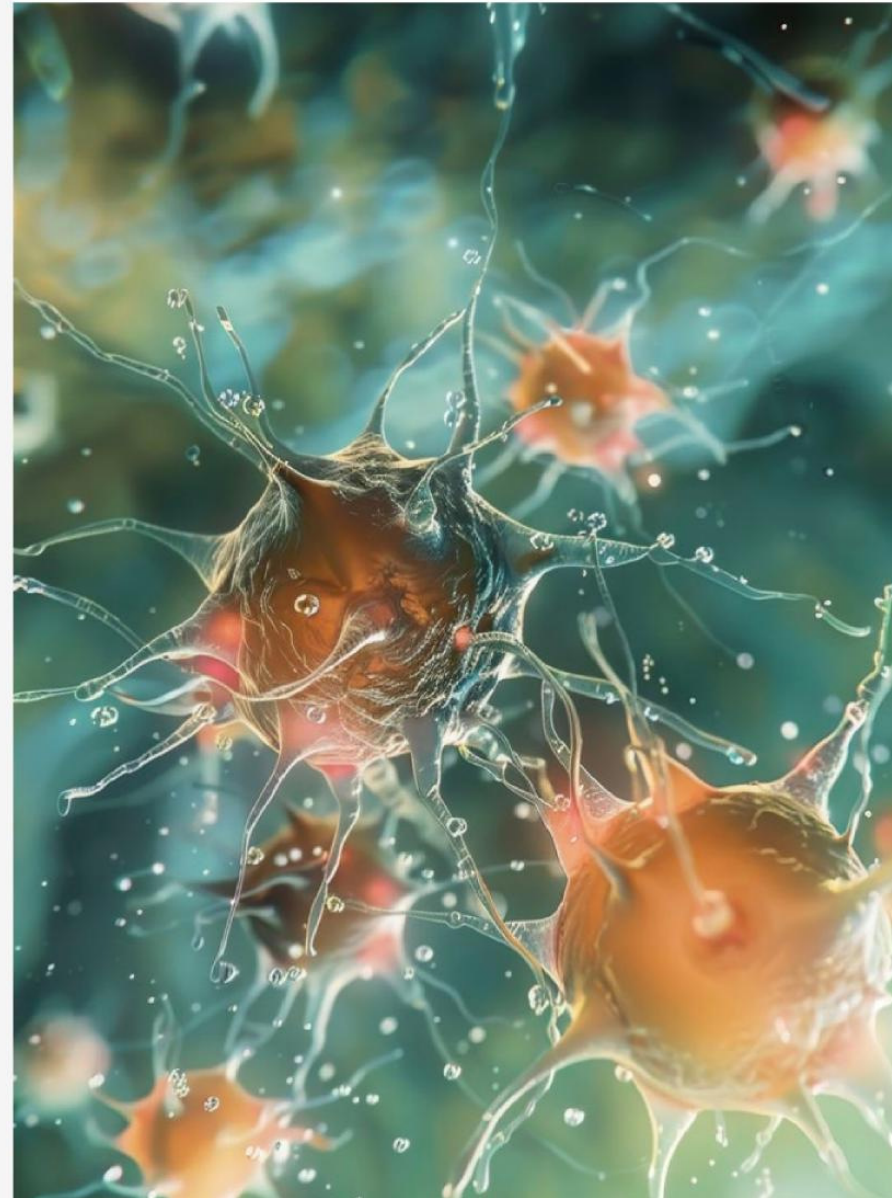


Para esta misión, además de contar con los mismos componentes que el sistema inmune sistémico (LT, LB, Células dendríticas, células productoras de Ac, macrófagos, etc), los sitios inductores cuentan con unas células epiteliales especializadas en el transporte de Ag, denominadas **células M**, que, aunque se han descrito en el intestino principalmente (en las Placas de Peyer), también han sido descritas en la mucosa uterina. (Chase and Kaushik, 2019).

Los sitios efectores o zonas de respuesta están formados por células inmunes que se encuentran en el epitelio (linfocitos intraepiteliales) y por debajo del mismo en lamina propia de la mucosa, en nuestro caso, del tracto genitourinario, y su misión es generar una respuesta defensiva que da lugar a la respuesta inmune innata (inflamación) y específica (humoral y celular) (Sánchez-Vizcaíno, 2010; Immunology Research Unit, 2017).



En este punto hay que destacar que, según Lorenzen y cols. (2015), **la mucosa del tracto genital no cuenta con estos sitios inductores, sino que podemos encontrar agregados linfoides y leucocitos distribuidos por toda la mucosa del tracto genital.**

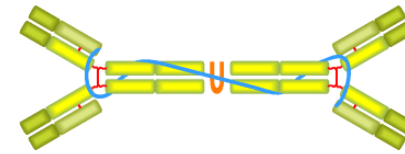


El principal mecanismo efector del MIS es la producción local y constante de IgA por parte de las células plásmaticas.

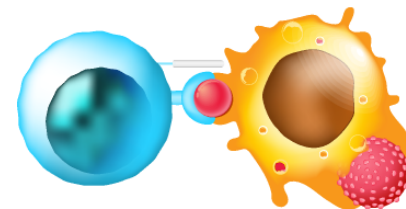
Esta IgA se transforma en IgA secretora y es transportada a través del epitelio y se encuentra recubriendo el epitelio mucoso.

La principal actividad de la IgA en la defensa de las mucosas es **evitar la adherencia de bacterias y virus a la superficie del epitelio** (mecanismo de inmunoexclusión).

Pero también actúa **neutralizando la replicación de virus intracelulares** (neutralización intracelular), así como **eliminando Ag que han penetrado en la mucosa**, a los que se une formando inmunocomplejos que se transportan a través del epitelio para eliminarlos en el lumen (eliminación de Ag's).

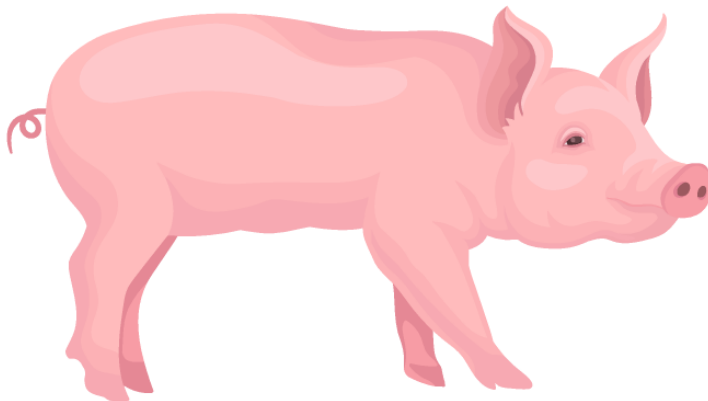
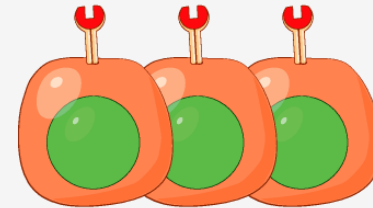


► Además de la IgA también intervine de forma importante en el MIS la inmunidad celular. A este nivel tiene un papel muy relevante los LT helper (Th) cuya misión es secretar citoquinas y poner en marcha la respuesta inmune. También encontramos los LT citotóxicos cuya función es la eliminación de patógenos intracelulares.





Existen evidencias de que estos **LT citotóxicos** se inducen directamente en la mucosa y no migran desde sitios lejanos. Es decir, **son inducidos en el lugar de la infección y actúan en el mismo** (Sánchez-Vizcaíno, 2010, *Immunology Research Unit*, 2017; Chase and Kaushik, 2019, Grethlein, 2019).



CONSIDERACIONES FINALES

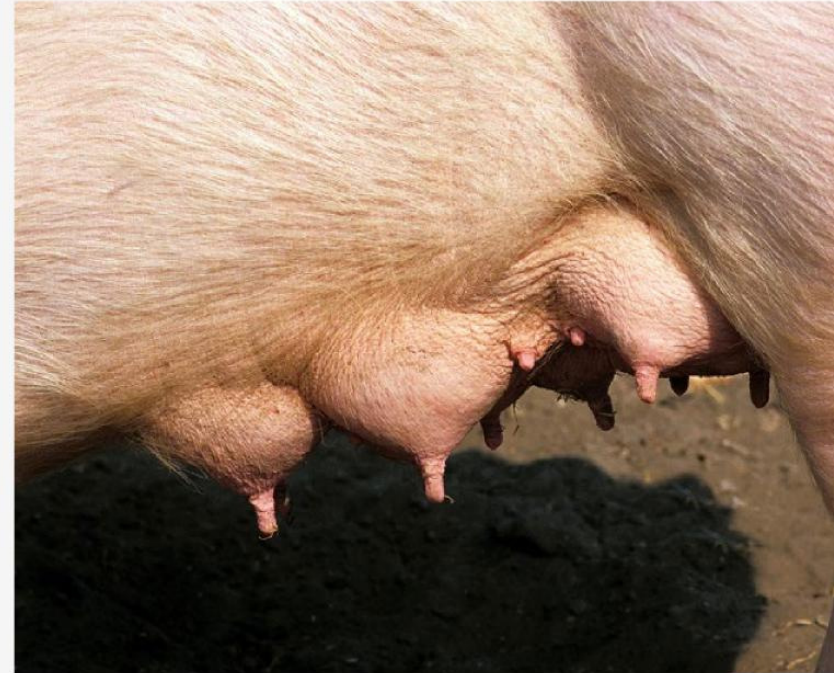
En el sistema genitourinario de la especie porcina **la inmunidad de las mucosas es el principal mecanismo de protección ante la entrada de agentes patógenos** por estas vías que pudieran causar un proceso patológico en los animales provocando una pérdida en el rendimiento productivo de los mismos y por tanto de las explotaciones.



Desde un punto de vista práctico es importante saber que las patologías urinarias en la cerda (por ejemplo cistitis o complejo cistitis-pielonefritis) son actualmente bastante frecuentes en las explotaciones de ganado porcino, siendo una causa principal de muerte de las cerdas, y provocando alteraciones significativas en los índices productivos de las reproductoras en sistemas de producción intensivos, causando, por tanto, un importante impacto a nivel económico en las explotaciones.



El **impacto** de estas infecciones del tracto urinario sobre los índices productivos se debe a que actúan como **factores iniciadores de otras patologías** que afectan al sistema reproductor, como endometritis, mamitis y complicaciones en el periodo de lactación, comprometiendo la productividad de las cerdas.



La conformación anatómica del sistema genito-urinario de la cerda con una uretra corta y amplia, situada en el vestíbulo vaginal junto con el frecuente contacto de la vulva con las heces **favorece la colonización de la vejiga de la orina por agentes patógenos oportunistas** que dan lugar a infecciones ascendentes alterando el funcionamiento normal del MIS y dando lugar a procesos infecciosos e inflamatorios que afectan tanto al tracto urinario como reproductivo y, como se ha señalado antes, comprometen los índices productivos de las explotaciones.



Una **alimentación adecuada**, el **acceso al agua *ad libitum*** y una adecuada **higiene de las instalaciones** durante todas las fases del ciclo productivo de la cerda son fundamentales para mantener una respuesta inmune efectiva que ayude a controlar estos procesos inflamatorios y evite, por tanto, pérdidas de productividad.



Otro aspecto muy interesante relacionado con la inmunidad de las mucosas a nivel del tracto genital, es **la posibilidad de desarrollar estrategias de inmunización a través de la mucosa uterina.**

Dado que el útero es parte del MIS y no presenta microbiota que pudiera interferir en los mecanismos de inmunización, se presenta como una alternativa interesante para el **desarrollo de procedimientos de vacunación eficaces.**

La posibilidad de administrar la vacuna al mismo tiempo que se realiza la inseminación artificial como método de vacunación ya ha demostrado ser efectiva en especies como el conejo o la rata (*Hamonc y cols., 2020*).

El desarrollo de protocolos efectivos de inmunización utilizando esta vía intrauterina sería, sin duda, un gran avance en la protección de hembras reproductoras frente a agentes infecciosos.



Referencias

- Chase, C and Kaushik, RS. Mucosal Immune System of Cattle. *All Immune Responses Begin Here*. 2019. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 35; 431-451. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.08.006>
- Grethlein SJ. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphomas (MALTomas). *emedicine.medscape.com*. <https://emedicine.medscape.com/article/207891-treatment>
- Iáñez E. Introducción al Sistema inmune. *Curso de inmunología general*. 1999. https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_01.htm
- Immunology Research Unit. El Sistema inmunitario y la inmunidad en el cerdo: Inmunidad de la mucosa. 2017. https://www.3tres3.com/articulos/el-sistema-inmunitario-y-la-inmunidad-en-el-cerdo-inmunidad-de-mucosa_38827/
- Hamon, G; Pasternak, JA; Ng, SH; Fourie, KR; Simko, OM; Deluco, B; Wilson, HL. Assessment of Immunological Response and Impacts on Fertility Following Intrauterine Vaccination Delivered to Swine in an Artificial Insemination Dose. 2020. *Frontiers in Immunology*. 11 (1015). doi: 10.3389/fimmu.2020.01015
- Lorenzen, E; Follman, F; Jungersen, G; Agerholm, JS. A review of the human vs. porcine female genital tract and associated immune system in the perspective of using minipigs as a model of human genital Chlamydia infection. 2015. *Veterinary Research*. 46:116. <https://doi.org/10.1186/s13567-015-0241-9>
- Querol, J. Aspectos inmunológicos en patología porcina. *Revista Veterinaria Argentina*. 2011. Volumen XXXVIII; N°400 <https://www.veterinariargentina.com/revista/2011/09/aspectos-inmunologicos-en-patologia-porcina/>
- Sanchari, S. ¿Cuáles son las tres líneas de defensa?. 2021. [https://www.news-medical.net/health/What-are-the-Three-Lines-of-Defense-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-are-the-Three-Lines-of-Defense-(Spanish).aspx)
- Sánchez-Vizcaíno. Capítulo 3: Las otras células. Papel de las mucosas. *En Curso de Introducción a la inmunología porcina*. Tercera Edición. 2010. <http://apps.sanidadanimal.info/cursos/inmunologia/ca033.htm>
- Sompayrac, L. An Overview. In, *How the immune system works (Fifth edition)*. 2016. Wiley Blackwell. John Wiley & Sons Eds. ISBN 978-1-118-99777-2.
- Sun H, Sun R, Tian Z. Components of the immune system. In, *Practical Immunodermatology*. 2017. Springer Science+Business Media Dordrecht. X.-H Gao, H.-D. Chen Eds. ISBN 978-9402409000

¡Muchas gracias!



Grupo de Comunicación Agrinews S.L.

*Avinguda de Jaume Recoder, 17, 08301 Mataró,
Barcelona (España)*

info@grupoagrinews.com

Tel: +34 93 115 44 15