

Respuesta inmunitaria en el aparato digestivo

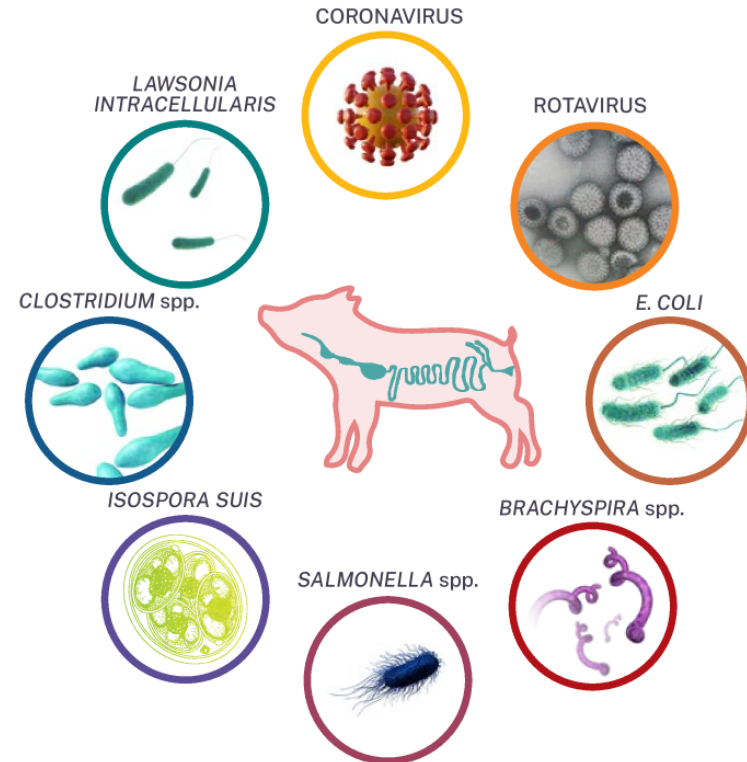


Héctor Argüello Rodríguez

*Dr. en Veterinaria e investigador del Grupo DIGESPORC de la
Universidad de León*

El **aparato digestivo** es un “tubo” que conecta al resto del organismo con el exterior y cuya principal función es **digerir y absorber los nutrientes** que se ingieren en el alimento.

Esta exposición al exterior facilita la entrada de agentes patógenos que comprometen la salud del hospedador, motivo por el cual, el sistema inmunitario local del intestino es crucial en el mantenimiento de la salud del hospedador.



Para tener una idea de la magnitud e importancia de la inmunidad a nivel intestinal, un 60% de los linfocitos del animal se encuentran en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT de sus siglas en inglés).



Es decir, **más de la mitad de los linfocitos del organismo están relacionados con la respuesta inmunitaria intestinal**, normalmente asociados en estructuras como los centros germinales (CG), las placas de Peyer (PP) o los nódulos linfáticos (NL).



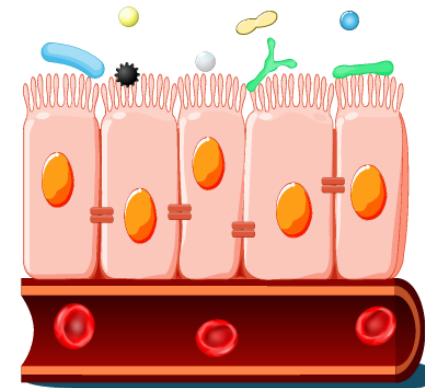
ESTRATEGIAS DE DEFENSA FÍSICO-QUÍMICA DEL EPITELIO INTESTINAL

El epitelio constituye la primera **barrera física**.

Los enterocitos se encuentran unidos por anclajes basolaterales que teóricamente impiden la entrada de microorganismos entre las células del epitelio.

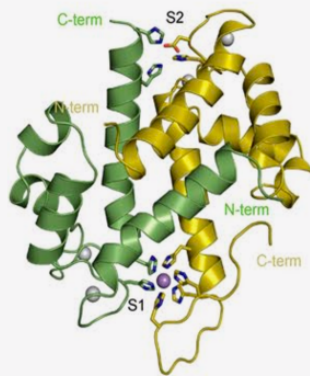
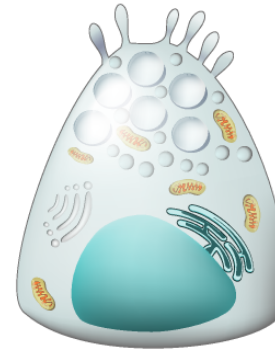
Los mecanismos de unión incluyen las denominadas **uniones estrechas, uniones adherentes y los desmosomas** que son los complejos de unión más profundos en el extremo lateral.

Mientras que las uniones estrechas tienen un papel principal en la regulación de la absorbancia selectiva de iones desde la luz hasta el medio interno extracelular del cuerpo, las uniones adherentes, los desmosomas y los hemidesmosomas son los principales responsables de la resistencia mecánica.



El epitelio intestinal constituye además una barrera química, ya que las enzimas pancreáticas y sales biliares pueden inhibir el crecimiento de microorganismos.

Además las células del epitelio intestinal, principalmente las **células de Paneth**, producen péptidos y proteínas con actividad antimicrobiana.



Entre ellos se encuentran moléculas como las **catelicidinas**, **lactoferrina**, **calprotectina** o **lisozima**.

Finalmente, la barrera físico-química se completa con la **producción de mucina** producida principalmente por las células caliciformes.

Las **mucinas** son proteínas de alto peso molecular y altamente glicosiladas. Su principal función es ejercer una barrera física que limite el contacto de los microorganismos con el epitelio intestinal.

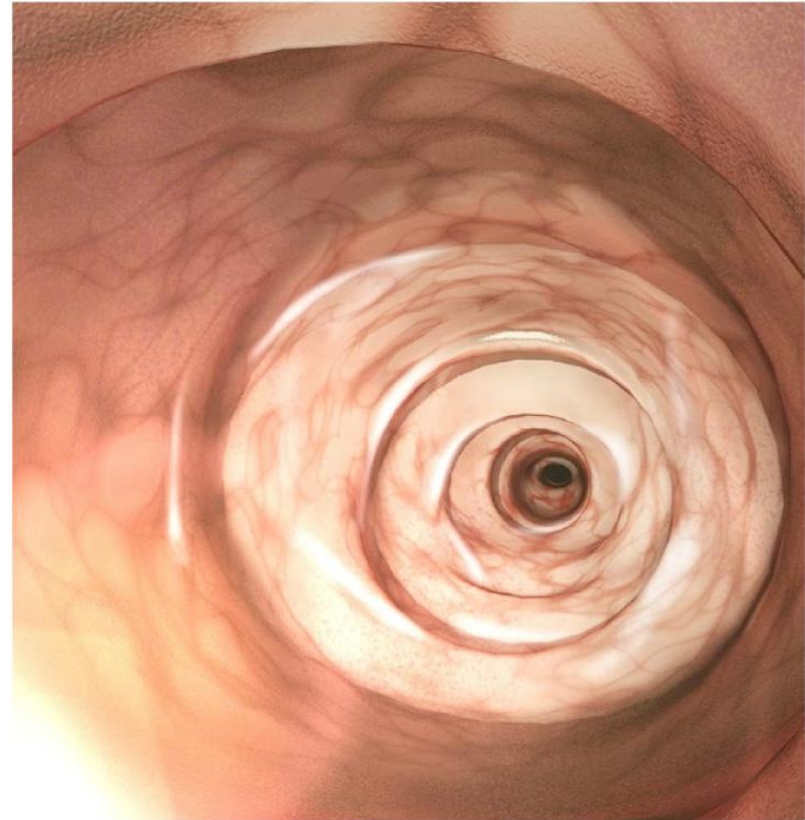
La estructura de la capa de mucus varía con las ubicaciones regionales dentro del tracto gastrointestinal.

- ▶ El **intestino delgado** contiene una sola capa de moco, que se adhiere débilmente al epitelio y es fácilmente penetrable. Las bacterias del intestino delgado son repelidas principalmente del epitelio por moduladores antibacterianos como hemos comentado con anterioridad.



- ▶ *Mucinas, células caliciformes.*

► El **colon distal** contiene dos capas de moco; una capa mucosa interna adherente estratificada y una capa mucosa externa poco adhesiva. La capa mucosa interna del colon es esencialmente estéril y la capa mucosa externa alberga la microbiota intestinal.



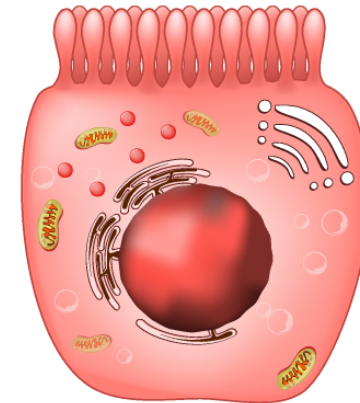
EL ENTEROCITO COMO PRIMERA CÉLULA INMUNITARIA

Las células del epitelio intestinal también participan en la activación de la respuesta inmunitaria del hospedador, en este caso del cerdo.



De hecho, son la primera célula centinela encargada de intercambiar información entre los microorganismos que contactan con su superficie y el sistema inmunitario local en el intestino.

Entre sus funciones se encuentra la **secreción de quimiocinas, citoquinas y otras moléculas que intervienen en la inmunomodulación.**

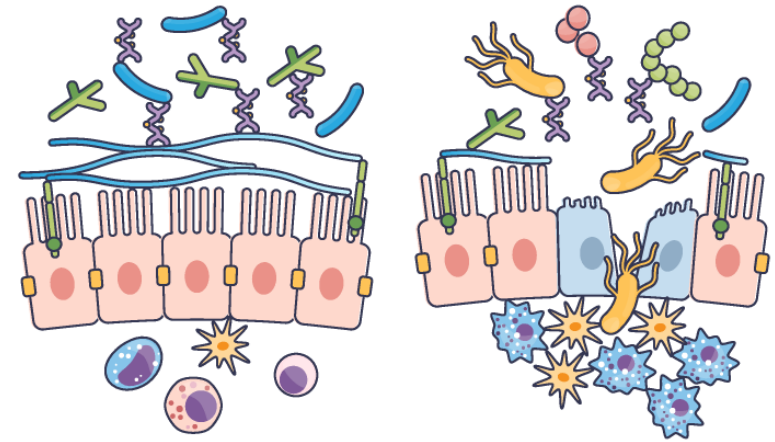


Entre las moléculas inmunomoduladoras que secretan las células del epitelio intestinal se encuentran **interleuquinas** (IL) como la IL-4, responsable de la activación de la respuesta adaptativa, IL-15 que es necesaria para la activación de los linfocitos T gamma-delta ($\gamma\delta$ LT) o la IL-10, una interleuquina inmunosupresora, que es esencial en proceso de regulación de la intensidad de la respuesta inmunitaria.



Son importantes también moléculas como el **factor de necrosis tumoral β** o el **ácido retinoico**.

Además, los enterocitos participan en la transferencia de antígenos y metabolitos desde el lumen intestinal a la lámina propia donde aguardan las células del sistema inmunitario.

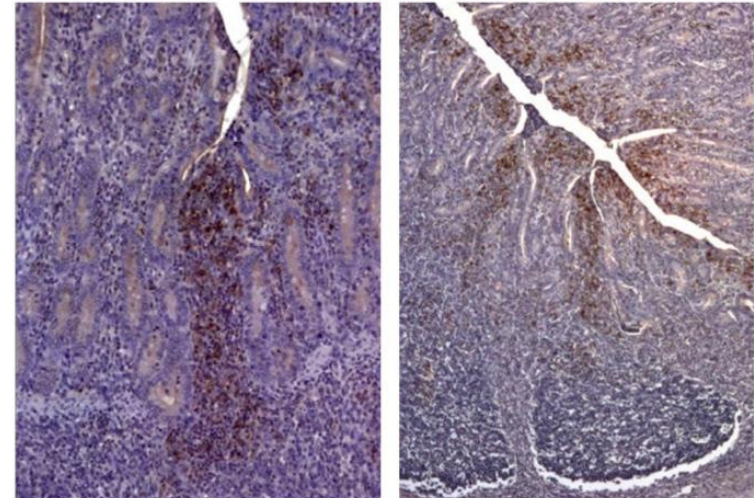


En esa monocapa de células que conforma el epitelio intestinal, existe una célula con función exclusivamente inmunitaria: **la célula M.**

Las células microplegadas o “células M” son tipo de célula epitelial adaptado a la función de captar antígeno luminales.



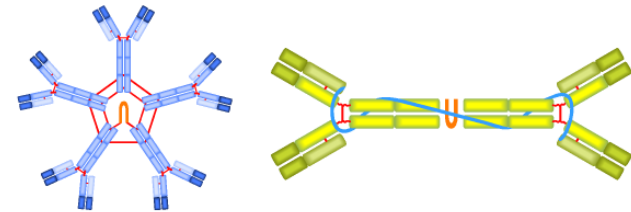
La membrana apical de las células M está diseñada para favorecer la adhesión y captación de antígenos luminales como macromoléculas, partículas adhesivas, virus y bacterias.



- ▶ *Inmunohistoquímica de infección por Salmonella Typhimurium. Entrada del patógeno por células M y migración hacia tejido linfoide.*

Las **células M** también pueden captar ciertas proteínas alimentarias e inmunoglobulinas como las **IgA**.

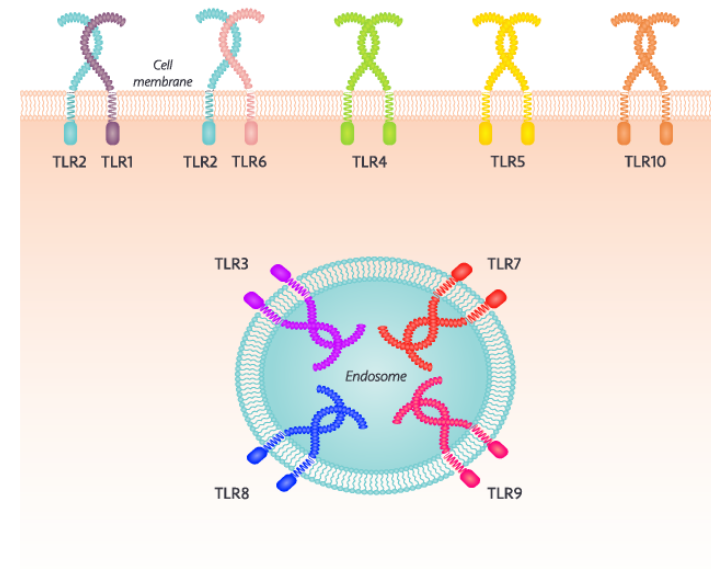
Una vez efectuada la captación, se inicia el proceso de transcitosis, las células M internalizan los antígenos luminales mediante mecanismos de endocitosis o fagocitosis y los transportan a través de sus vesículas hacia la membrana basolateral, donde son liberados al espacio extracelular y captados por células presentadoras de Ag que migran al tejido linfoide asociado al intestino (GALT, de sus siglas en inglés), dónde se produce la presentación antigénica.



CÉLULAS DE INMUNIDAD INNATA Y SU PAPEL EN LA RESPUESTA INMUNITARIA LOCAL EN EL INTESTINO

Las células de inmunidad innata funcionan principalmente mediante un **sistema de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs)** y **señales endógenas de peligro conocidas como patrones asociados a daño celular (DAMPs)**.

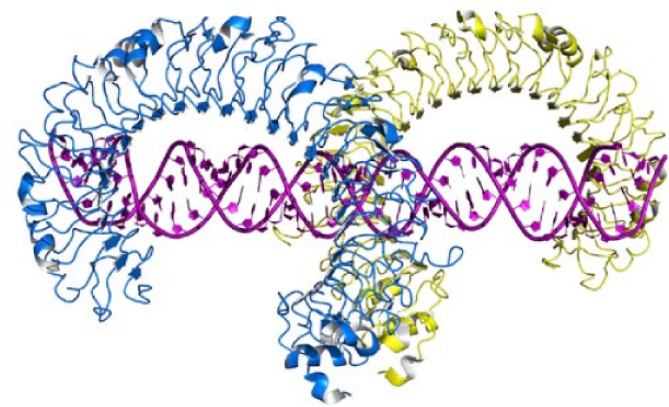
Los receptores están estratégicamente localizados en la superficie celular TLRs (receptores tipo toll), en endosomas como el receptor para el ácido retinoico inducible y/o dentro del citoplasma como los receptores para el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD).



La activación de los mismos va a determinar las rutas de señalización que se activan en la respuesta inmunitaria, en función de las cuales este tipo de respuesta variará, por ejemplo, con la producción de anticuerpos (Ac), o la liberación de citoquinas pro-inflamatorias.



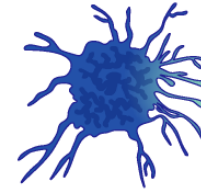
Por lo tanto, este proceso tiene importancia en la modulación la respuesta inmunitaria y en la efectividad de la misma.



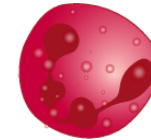
Además de las estructuras linfoides, en la pared intestinal, a nivel de mucosa y submucosa, nos encontramos poblaciones de células de respuesta inmunitaria.

▶ Las **células dendríticas** son monocitos encargados de la identificación y procesamiento de Ag que van a ser presentados en las placas de Peyer y posteriormente en los nódulos linfáticos mesentéricos o directamente en los NLM.

▶ Los **macrófagos** son el otro grupo de células presentadoras de Ag, encargadas de fagocitar virus y bacterias y presentarlas a los linfocitos localizados en las PP, NLM y CG para que desarrollen la respuesta adaptativa y las células de memoria.



▶ **CEL. DENDRÍTICAS.** Células presentadoras de Ag.



▶ **NEUTROFILOS.** Células fagocíticas, amplificadoras de la RI.

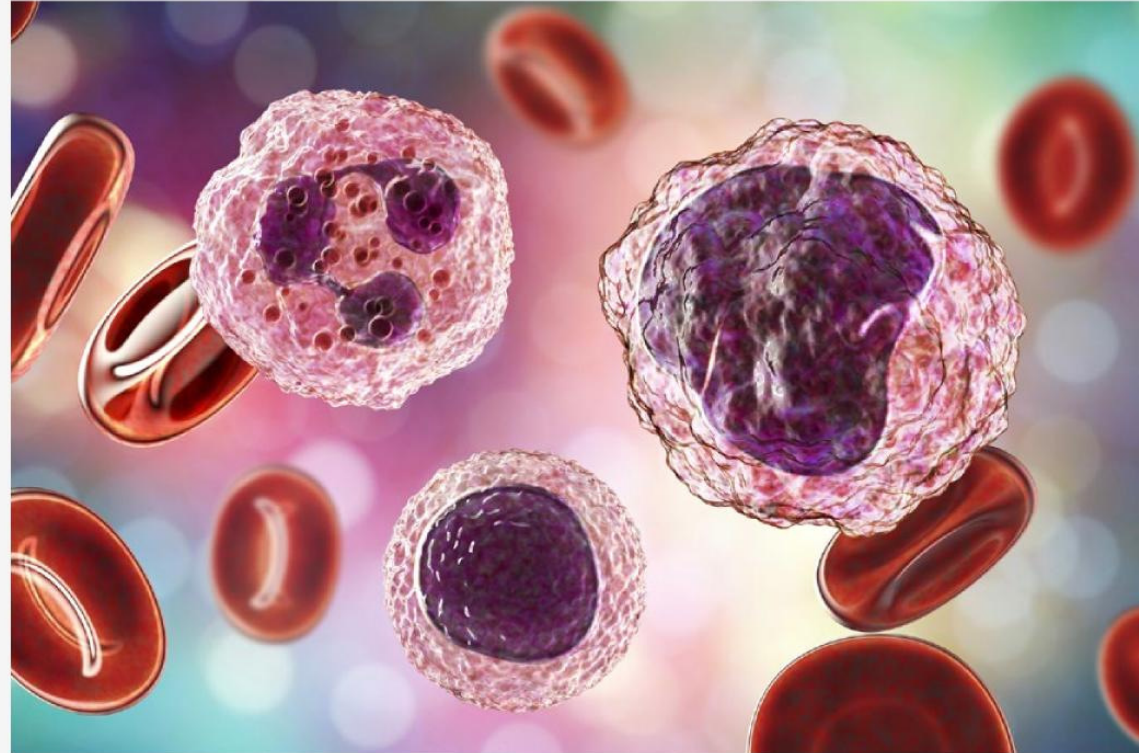


▶ **MACRÓFAGOS.** Células mononucleares encargadas de la fagocitación de virus y bacterias.



▶ **LINFOCITOS.** Células responsables de la respuesta adaptativa.

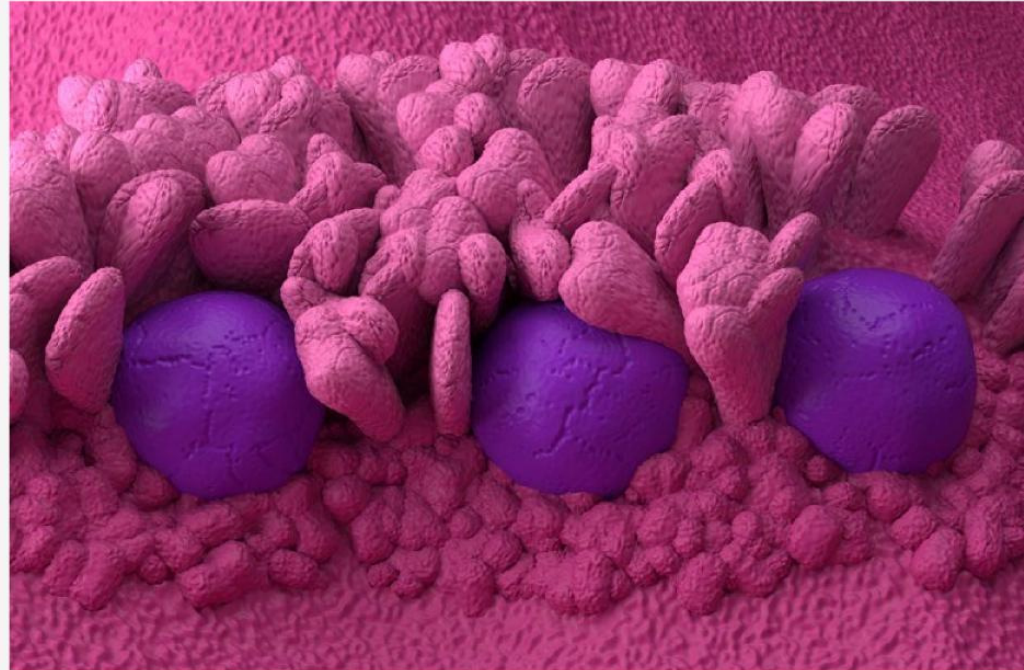
► Los **neutrófilos** migran a través de la sangre como respuesta a la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y conjunto a los macrófagos y los linfocitos natural killer (NK) constituyen la primera barrera frente a una infección. Su acción a nivel de la mucosa acaba en muchas ocasiones provocando el daño tisular, la extravasación de fluidos y el desarrollo de diarrea.



EL TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO AL INTESTINO

Aunque los linfocitos T y linfocitos B pueden estar libres en la mucosa y submucosa intestinal, una característica de estas células es que se agrupan formando las estructuras mencionadas como GALT en los párrafos anteriores.

El **GALT** se organiza en estructuras con funciones solapadas y complementarias. Las **placas de Peyer** son estructuras linfoides secundarias localizadas en la submucosa intestinal y formadas por linfocitos T y linfocitos B perfectamente organizados.

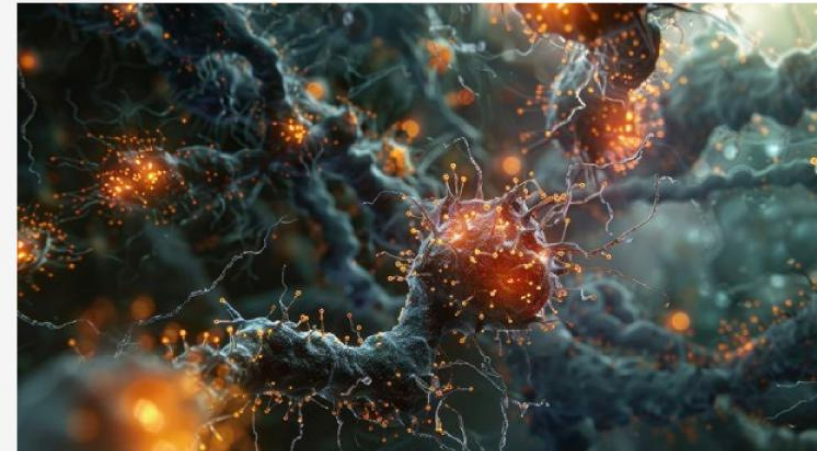
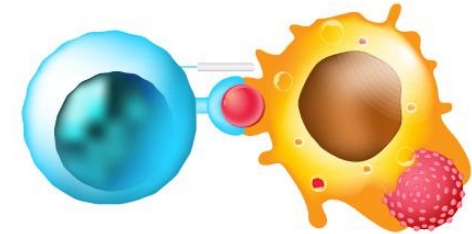


Las placas de Peyer se encuentran en contacto con la mucosa por una monocapa de células cuboides (epitelio asociado al folículo) que a diferencia de los enterocitos carece de microvellosidades, y por lo tanto no participa en la absorción de nutrientes.



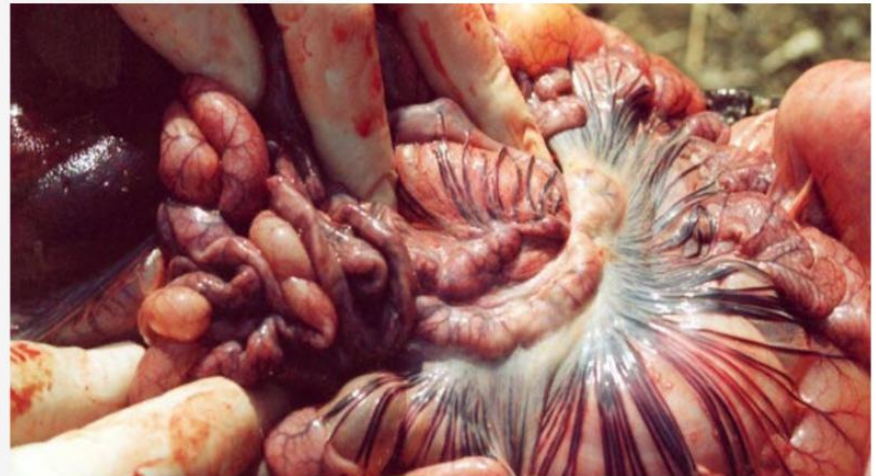
La función del epitelio de las PP es la **captación de antígenos y su presentación a los linfocitos** presentes en la placa de Peyer para la inducción de la respuesta celular.

Los **centros germinales** son otra de las estructuras linfoides presentes en la submucosa de la pared intestinal. Su disposición es similar a las placas de Peyer, con organización de las células linfoides T y B, pero su tamaño es menor y su desarrollo está, en ocasiones, condicionado a la presencia de patógenos que estimulen su crecimiento, por ejemplo, en el caso de infecciones por *Salmonella* se ha comprobado que los centros germinales son apreciables a partir del día 2-4 post-infección.



La última estructura del GALT son los **nódulos linfáticos intestinales**, que se disponen en el mesenterio, de estructura similar a nódulos de otras localizaciones en ello drenan los vasos linfáticos del intestino.

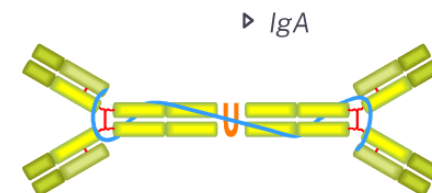
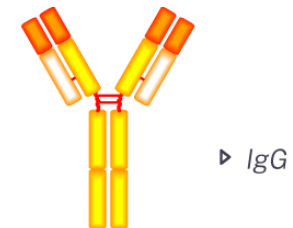
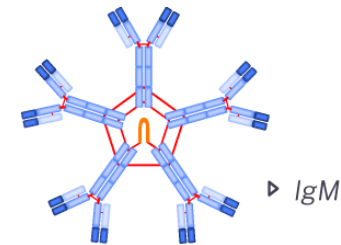
A los nódulos linfáticos llegan las células de presentación de antígeno y linfocitos con el fin de montar y desarrollar la respuesta inmunitaria frente a patógenos detectados en la mucosa intestinal (enterocitos, células M, PP, linfocitos, macrófagos y células dendríticas participan en la identificación y presentación de patógenos).



RESPUESTA HUMORAL EN EL INTESTINO

Además de la respuesta de base celular, los linfocitos B producen **inmunoglobulinas**, proteínas que combinan cadenas pesadas con cadenas ligeras y son parte fundamental en el control de enfermedades infecciosas producidas por bacterias extracelulares y en menor medida bacterias intracelulares facultativas, así como en la neutralización de procesos víricos.

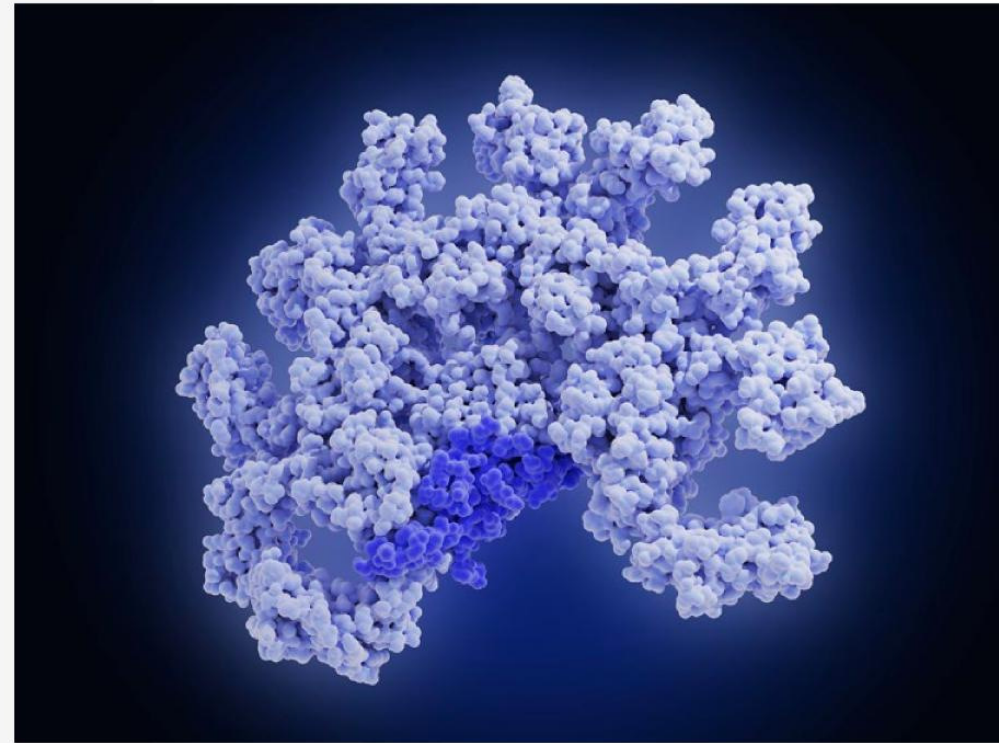
Las tres inmunoglobulinas más importantes en la respuesta intestinal son las **IgMs**, **IgGs** y en la mucosa intestinal, sin duda las **IgAs**.



Las **IgMs** son **inmunoglobulinas intravasculares**, aunque también pueden atravesar membranas y comportarse como inmunoglobulinas de mucosas.

Son de liberación temprana por los plasmocitos y únicamente se sintetizan durante el periodo de infección, es decir, mientras el Ag esté presente ya que no existen células de memoria que sintetizen IgM. Se clarifican de forma muy rápida ya que su vida media es muy corta (4,5 días).

Funcionalmente **fijan complemento**, opsonizan Ags y neutralizan toxinas. Además, es la Ig que activa el complemento con mayor eficacia.



Las **IgGs** son las **principales inmunoglobulinas del cerdo** y constituyen el 85% de las Igs del hospedador.

Su vida media es de 2 semanas, las de mayor viabilidad en el hospedador y participan en fijación del sistema del complemento, recubrimiento de Ags, opsonización, neutralización de toxinas y procesos de aglutinación y precipitación.

Las **IgAs** son las **inmunoglobulinas de mucosas por excelencia**, se sintetizan por células plasmáticas asociadas a mucosas y su función principal consiste en patrullar e impedir la entrada de microorganismos a través de estas membranas mucosas.



Las IgAs se secretan al espacio sub-epitelial y llegan a la superficie de las mucosas por un proceso conocido como transcitosis mediante el cual la inmunoglobulina es internalizada en la célula epitelial y dirigida a su superficie de la célula.

No activan al complemento (para evitar inflamación local), su principal función es **neutralizar/acomplejar a patógenos y antígenos y evitar su unión a receptores del epitelio evitando su internalización.**

Su vida es relativamente corta y se metabolizan en periodos inferiores a las dos semanas.



LOS MECANISMOS DE EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA POR PATÓGENOS

Los patógenos intestinales disponen de mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria. Por ejemplo:



Las consecuencias son posibles re-infecciones, factores que desafían la eficacia de los programas vacunales.

- ▶ **Rotavirus** presenta 8 grupos antigénicos.
- ▶ El **virus de la Diarrea epidémica** cuenta con inserciones/delecciones y recombinaciones en la proteína S o espícula que tienen por objetivo evitar el reconocimiento por los mecanismos de respuesta adquirida.
- ▶ **Escherichia coli** varía sus fimbrias (F4, F5, F41, F18).
- ▶ **Salmonella** sus antígenos de superficie (+ de 1500 serotipos, modificación en la expresión del flagelo).
- ▶ **Brachyspira** spp., tiene una alta variabilidad de antígenos de superficie (LPS).

INMUNIDAD Y LACTACIÓN

Una vez vistas las principales características del sistema inmunitario del intestino vamos a tratar las particularidades del mismo en el recién nacido y en el lechón lactante.

El **lechón** es un individuo inmunodeficiente (su sistema inmune no está completamente desarrollado) y agammablobulinémico (carece de inmunoglobulinas que les protejan frente a microorganismos patógenos en el momento del nacimiento).

Este hecho hace que durante las primeras semanas de vida el lechón sea un animal **muy vulnerable a los patógenos** presentes en la granja y que para su protección requiera del aporte exógeno de los mismos.





Este aporte de factores inmunogénicos (a través del calostro y leche principalmente) no solo van a determinar la protección durante la lactación sino también el desarrollo del lechón en las fases posteriores del crecimiento.

El **calostro** es la primera secreción de la glándula mamaria compuesta por glúcidos y grasas, indispensables para proporcionarle el primer aporte energético, activar el metabolismo y mantener la temperatura corporal.

Además, posee, inmunoglobulinas (Ig), y linfocitos para su protección y otras sustancias como enzimas, factores de crecimiento (estimula el desarrollo de las vellosidades, aumento de la profundidad de las criptas intestinales del 40% y de la altura de las vellosidades en un 35%) e incluso aporta bacterias probióticas.



En referencia a los **factores inmunológicos** destaca el aporte de Inmunoglobulinas, que van a proporcionar una protección específica frente a los patógenos presentes en la granja.

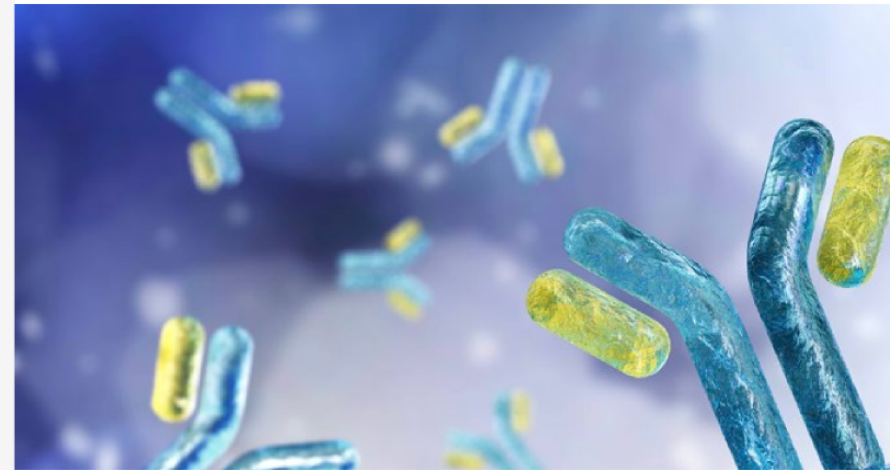
▸ El **calostro** es rico en IgG, pero también en IgM e IgA. Las inmunoglobulinas del calostro, a diferencia de la leche, producidas en el bazo y captadas de circulación sanguínea a la glándula mamaria.

Durante las primeras 24-36 horas de vida las uniones intercelulares de los enterocitos están abiertas.



Las inmunoglobulinas ingeridas por el calostro van a penetrar por esos poros para llegar a la circulación sanguínea del lechón y constituir su primera defensa sistémica específica para posteriormente.

Estas inmunoglobulinas sistémicas intervienen en la **eliminación de posibles antígenos** presentes en el lechón y además mediante un proceso de trasudación, esas IgG e IgA, se van a presentar en los epitelios respiratorio e intestinal, limitando las posibles infecciones por virus y bacterias en los recién nacidos.





Estas inmunoglobulinas maternas no solo confieren protección específica al lechón frente a los patógenos presentes en la granja sino también **estimulan la producción de inmunoglobulinas propias del lechón.**

Además de inmunoglobulinas el calostro aporta otra serie de factores humorales que tienen por finalidad estimular el desarrollo y maduración tanto del intestino como del sistema inmune.

El **calostro** es también **rico en células**. Mientras que la leche se caracteriza por presentar un elevado número de células epiteliales, en el calostro encontramos **altas concentraciones de células fagocíticas** (neutrófilos y macrófagos) y linfocitos, que son las células predominantes (un 25% de la fracción celular), dos tercios aproximadamente son LT y el tercio restante LB.

Al igual que las inmunoglobulinas las cel. Inmunes atraviesan la pared intestinal y se distribuyen a nódulos linfáticos, donde los linfocitos estimulan la mitosis de células linfoides y por lo tanto el desarrollo de a la estructura del nódulo.

Los LB que pasan a circulación se cree que estimulan la producción de Ig propias en bazo y médula ósea.



Se ha comprobado que únicamente las células inmunes calostrales de la madre son capaces de atravesar la barrera intestinal, de modo la administración de calostro de otras especies o calostro de cerdas tratado o congelado no consigue los mismos efectos.

La fracción de inmunoglobulinas en la leche varía con respecto al calostro. Si en este dominaban las IgG, en la leche la fracción dominante van a ser la IgA.

Así mismo, si las Ig del calostro eran de origen sérico en su mayoría, en la secreción láctea estas Ig van a estar producidas en la glándula mamaria por linfocitos que han migrado desde la mucosa intestinal a través de la ruta o eje enteromamario.

La fracción celular de la leche incluye células de defensa, en la que destacan los **neutrófilos** con casi un 50% de la fracción total. La leche incluye además de sustancias como **lactoferrina, transferrina, lisozima, TNF- α , quimiocinas o interleuquinas** de actividad inespecífica.

► Por ejemplo, la **lactoferrina capta el hierro** y disminuye su concentración. Esta molécula es esencial para la supervivencia de bacterias. Sustancias como la **lisozima, mucinas y oligosacáridos impiden la adhesión de los patógenos al epitelio intestinal.**

CUESTIONES UNIDAD DIDÁCTICA INMUNIDAD EN EL APARATO DIGESTIVO

(en cursiva la correcta)

1. Indique la respuesta correcta:

- a) Desde el punto de vista inmunitario, el aparato digestivo alberga casi un 60% de los linfocitos del organismo.
- b) En la inmunidad del aparato digestivo participan barreras físicas, como las uniones intercelulares, químicas como la mucina y celulares.
- c) La respuesta b es correcta pero la respuesta a es inexacta, ya que alberga el 30% de los linfocitos.
- d) *Ambas respuestas son correctas.*

2. Sobre barreras químicas del intestino:

- a) Los desmosomas y los hemi-desmosomas son los principales responsables de la resistencia mecánica y tracción de la barrera.
- b) Los péptidos antimicrobianos son sintetizados por células caliciformes.
- c) Las mucinas se sintetizan por células caliciformes principalmente en intestino delgado.
- d) *Todas son incorrectas.*

3. El enterocito posee funciones de células inmunitarias tales como:

- a) Activación de señalización con liberación de citoquinas
- b) Producción de péptidos antimicrobianos
- c) Fagocitosis
- d) *a y b son correctas.*

4. Las células microplegadas:

- a) Se encuentran localizadas en la submucosa, adyacentes a los ganglios linfáticos
- b) Poseen microvellosidades mediante las cuales captan antígenos lumbinales en el intestino.
- c) Son células encargadas de la fagocitosis y destrucción de virus y bacterias.
- d) *Está diseñada para favorecer la adhesión y captación de antígenos lumbinales como macromoléculas, partículas adhesivas, virus y bacterias.*

5. El tejido linfoide asociado al intestino:

- a) Está formado por estructuras que contienen linfocitos T y B
- b) Estos linfocitos forman estructuras que se denominan centros germinales, placas de Peyer y nódulos linfáticos
- c) En todos ellos se producen procesos de presentación antigénica
- d) *Todas son correctas.*

6. Sobre células de respuesta inmunitaria:

- a) Los monocitos sólo migran a la mucosa en procesos inflamatorios y en un animal sano no están presentes en la mucosa ni submucosa.
- b) Los linfocitos T producen las IgA que actúan como barrera en la superficie de la mucosa.
- c) *La respuesta de base celular es clave en procesos como la enteropatía proliferativa por el carácter intracelular del patógeno.*
- d) *Todas son correctas*

7. La inmunidad de base humoral:

- a) Es importante en la defensa frente a patógenos y está mediada por IgMs.
- b) La viabilidad de las IgMs es más duradera que la de otras inmunoglobulinas y son Ac neutralizantes al contrario que las IgGs.
- c) *La inmunización con vacunas orales estimula la producción de IgA local en la mucosa.*
- d) a y b son correctas.

8. Sobre evasión de respuesta inmunitaria

- a) Los Rotavirus tienen una alta variabilidad antigénica que les permite re-infectar a individuos.
- b) *Lawsonia intracellularis* es capaz de sobrevivir en el interior de macrófagos
- c) Por estudios recientes se ha observado que *Salmonella* podría sobrevivir en el interior de neutrófilos, reduciendo la actividad de los mismos.
- d) *Todas son correctas.*

9. Inmunidad del recién nacido (indicar la respuesta correcta):

- a) El lechón recibe aporte de inmunoglobulinas a través de la placenta durante la gestación.
- b) En el momento del nacimiento el lechón tiene las estructuras inmunitarias a nivel local completamente formadas y activas.
- c) El calostro supone el principal aporte de IgAs para el lechón durante la lactación.
- d) *La apertura de las uniones intercelulares en los enterocitos va a permitir el paso de factores humorales y celulares en las primeras 36 horas tras el nacimiento y es clave en el desarrollo inmunitario perinatal.*

10. Inmunidad en la lactación (indicar la respuesta incorrecta):

- a) Las IgG del calostro son de origen sérico y tienen capacidad neutralizante frente a patógenos
- b) En el calostro la fracción celular incluye una alta proporción de linfocitos
- c) *La leche se caracteriza por la presencia de IgA e IgG producida en el bazo*
- d) La leche incluye además de anticuerpos y células inmunitarias factores de crecimiento, TNF- α o lactoferrina.



¡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