

# Respuesta inmune antibacteriana

PRODUCTO PATENTADO



INMUNOMODULADOR  
100% NATURAL

77%

REDUCCIÓN DE ANTIBIÓTICOS\*

ESTUDIO INDEPENDIENTE REALIZADO POR PUCV 2020  
\* Información otorgada por cliente.

ESTRATEGIAS PROPUESTAS

- AUMENTAR LOS PERÍODOS ENTRE TRATAMIENTOS MEDICADOS.
- REDUCIR EL NÚMERO DE TRATAMIENTOS TOTALES.
- DISMINUIR LOS DÍAS TOTALES DE TRATAMIENTO EN EL CICLO COMPLETO.
- REDUCIR LOS GRAMOS DE ANTIBIÓTICOS POR TONELADA A CICLO COMPLETO.



DIVISIÓN SALUD ANIMAL

www.futerpenol.com

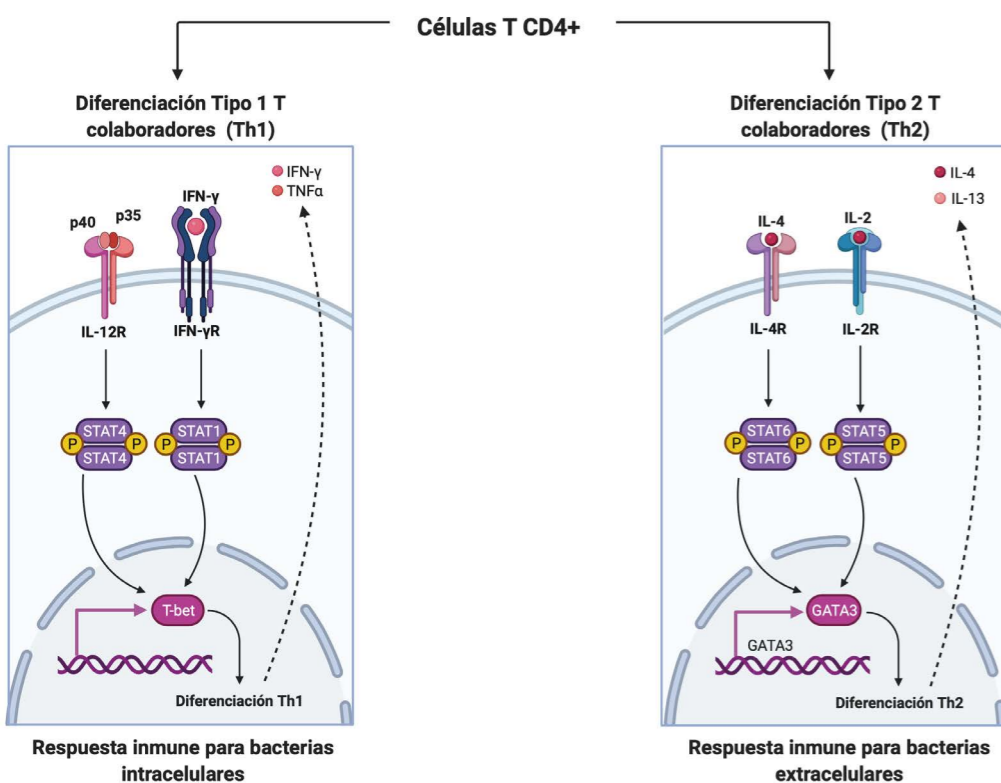
En los salmónidos, los antígenos derivados de bacterias extracelulares promueven principalmente respuestas inmunitarias humorales que neutralizan los patógenos en los fluidos corporales y mucosas epiteliales, mientras que los antígenos derivados de bacterias intracelulares promueven respuestas inmunitarias tanto humorales como mediadas por células (IMC), pero es esta última respuesta la especializada en "matar" y eliminar las células infectadas por patógenos (Tabla 1).

Indicador	Inmunidad humoral	Inmunidad celular
Localización	Fluido extracelular Epitelios-mucosas	Intracelular: citosol y vesículas
Ejemplo bacteria	<i>Vibrio</i> spp. <i>Flavobacterium</i> spp. <i>Tenacibaculum</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	<i>Piscirickettsia salmonis</i> <i>Renibacterium salmoninarum</i> <i>Yersinia ruckeri</i> <i>Aeromonas salmonicida atípica</i> <i>Francisella noatunensis</i>
Mecanismo efector	Anticuerpos neutralizantes específicos	Citotoxicidad y activación de macrófagos
Población celular	Células CD4+ [Th2] Células B	Células T CD8+ [Th1] Células T CD4+ [Th2]
Mediadores	IL-4/IL-13; IL-10; IL-2	IFN $\gamma$ ; IL-12; TNF $\alpha$ ; ROS/NO

Sobre la base de las citocinas documentadas en peces y utilizando el paradigma de mamíferos, se puede plantear el ambiente de citocinas esperado en la diferenciación de las células T CD4+. La IL-12 promueve la diferenciación de células CD4 en células Th1 para eliminar patógenos intracelulares, p.e. *Piscirickettsia salmonis* y *Renibacterium salmoninarum* (Figura 1); mientras las citocinas IL-2, IL-4/IL-13 y IL-10 promueven la diferenciación de células Th2 en respuesta a bacterias extracelulares, p.e. *Vibrio ordalii* y *Tenacibaculum dicentrarchi* (Figura 1). En general, las enfermedades causadas por bacterias extracelulares en Chile está relativamente bien controladas, pero las enfermedades causadas por bacterias intracelulares son los principales desafíos de la industria.

Tabla 1  
Tipos de respuesta inmune antibacteriana en salmones.

**Piscirickettsiosis (SRS):** *P. salmonis* se replica dentro de las células del hospedero, por lo que son inaccesibles a los anticuerpos neutralizadores y, por lo tanto, la IMC desempeña un papel fundamental. Las células T CD8+ deben reconocer las células infectadas por *P. salmonis* uniéndose a las moléculas MHC-I que expresan los péptidos procesados de la bacteria. Luego, las células CD8+ se activan en linfocitos T citotóxicos efectores secretores de gránulos citotóxicos que contienen perforinas y granzimas. Las perforinas forman poros en las membranas de las células diana que permiten el ingreso de granzimas degradan las proteínas de las células infectadas e inducen la apoptosis. Desafortunadamente, *P. salmonis* induce la sobreexpresión de IL-10 y reduce la expresión de IL-12, lo que podría ser una estrategia para promover su supervivencia y replicación intracelular. El patógeno induce una respuesta inflamatoria mediada por IFN y promueve la vía NF- $\kappa$ B para modular la respuesta de citocinas proinflamatorias.



Entonces, la bacteria impulsa una significativa respuesta innata pero inhibe las respuestas inmunitarias humoral y celular (Figura 2), ya que disminuye el procesamiento y la presentación de antígenos, modula la evasión de la respuesta inmunitaria mediada por las células T CD8+ y promueve la respuesta de células T CD4+ durante la fase tardía de la infección. Sin embargo, la necesidad simultánea de la activación de las respuestas Th1 y Th2 es un gran desafío. No existe una correlación directa entre el título o cantidad de anticuerpos séricos contra *P. salmonis* en peces infectados o vacunados con la mortalidad, por lo que parecen no ser protectivos. Sin embargo, en algunos casos, los anticuerpos producen protección, posiblemente al reaccionar con los patógenos poco después de la infección, antes de la entrada en las células del hospedero o durante la transmisión de célula a célula, pero para promover una capacidad protectora contra la infección, es imperativo que los antígenos intracelulares activen las células T CD8+.

Figura 1  
Diferenciación de células T.

**Renibacteriosis (BKD):** es la segunda enfermedad bacteriana más importante en salmones cultivados en Chile. *R. salmoninarum* activa una estrategia de evasión de la IMC análoga a *P. salmonis* (Figura 2), utilizando proteínas como la p57 para suprimir la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ ), que a su vez inducirían una reducción crónica de la expresión del MHC-II y desviaría las respuestas de las células T hacia MHC-I.

La carga bacteriana en riñón anterior de salmón Atlántico muestra una correlación positiva significativa con la disminución de IFN $\gamma$ , Eomes, Tbet, IL-12, CD8 y perforina (Figura 2), por lo que *R. salmoninarum* inhibe la IMC mediada por células T CD8+ en peces infectados a 11 y a 15°C, aunque la inhibición es más significativa a la temperatura más baja. Al mismo tiempo, los peces infectados a 15°C muestran un incremento de STAT1, MHCII, CD4, IgT e IgM (Figura 2), lo que sugiere que el patógeno promueve una respuesta de células T CD4+ y una respuesta humoral, sin embargo, esta respuesta no se correlaciona con una mejor protección.

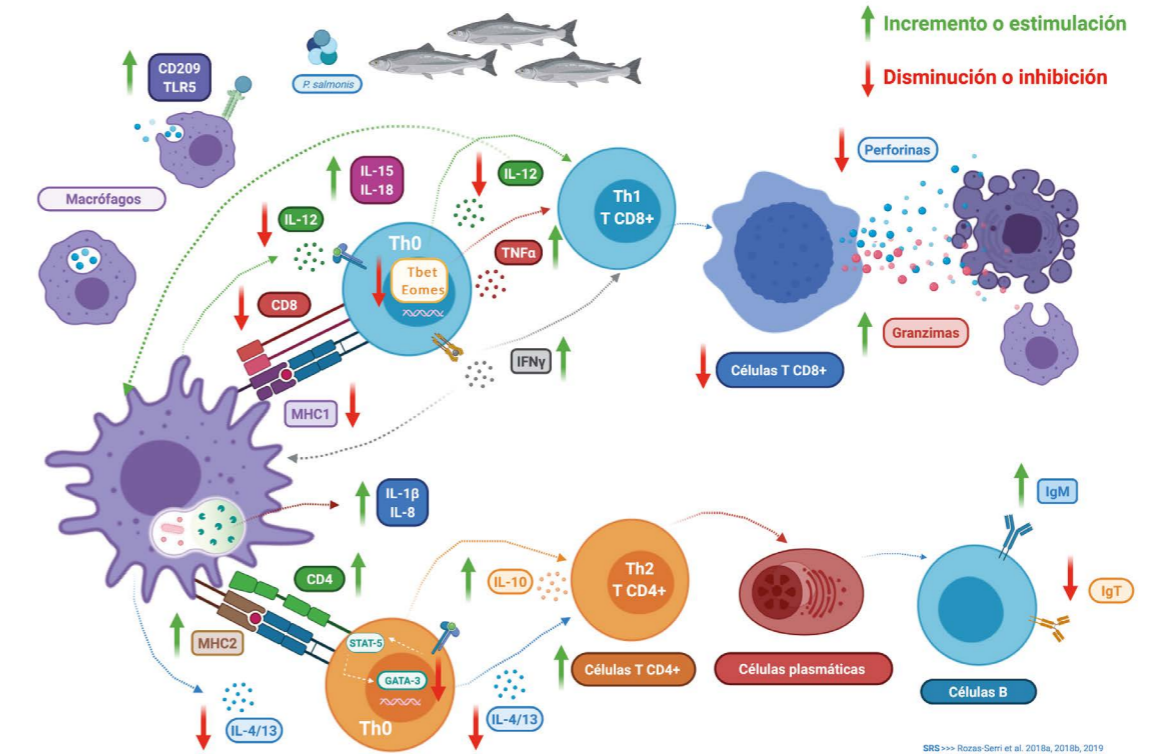


Figura 2  
Mecanismo de las bacterias intracelulares para inhibición de las respuestas inmunitarias humorales y celulares.

**Vacunación contra bacterias intracelulares:** el éxito general de la vacunación en la acuicultura se atribuye en gran medida a las vacunas de células enteras inactivadas dirigidas a los patógenos extracelulares, mientras que la ruta hacia el éxito de la vacunación contra los patógenos bacterianos intracelulares sigue siendo un desafío.

Los mecanismos celulares que conducen a la activación de las células CD8+ por parte de las bacterias intracelulares no se han dilucidado claramente en los peces y tampoco se ha determinado el tiempo durante el cual las células CD8+ activadas por la vacunación siguen siendo eficaces para "matar" a las células infectadas. En consecuencia, no se han determinado los niveles óptimos de activación de células CD8+ por vacunación capaces de conferir inmunidad protectora tanto para SRS y BKD. Los peces vacunados con una bacteria de *P. salmonis* muestran sobreexpresión de MHC-I, MHC-II y CD4, pero una significativa regulación a la baja de CD8 e IgM, lo que sugiere que las bacterinas promueven la respuesta de las células T CD4+, pero no inducen una respuesta mediada por células T CD8+.