

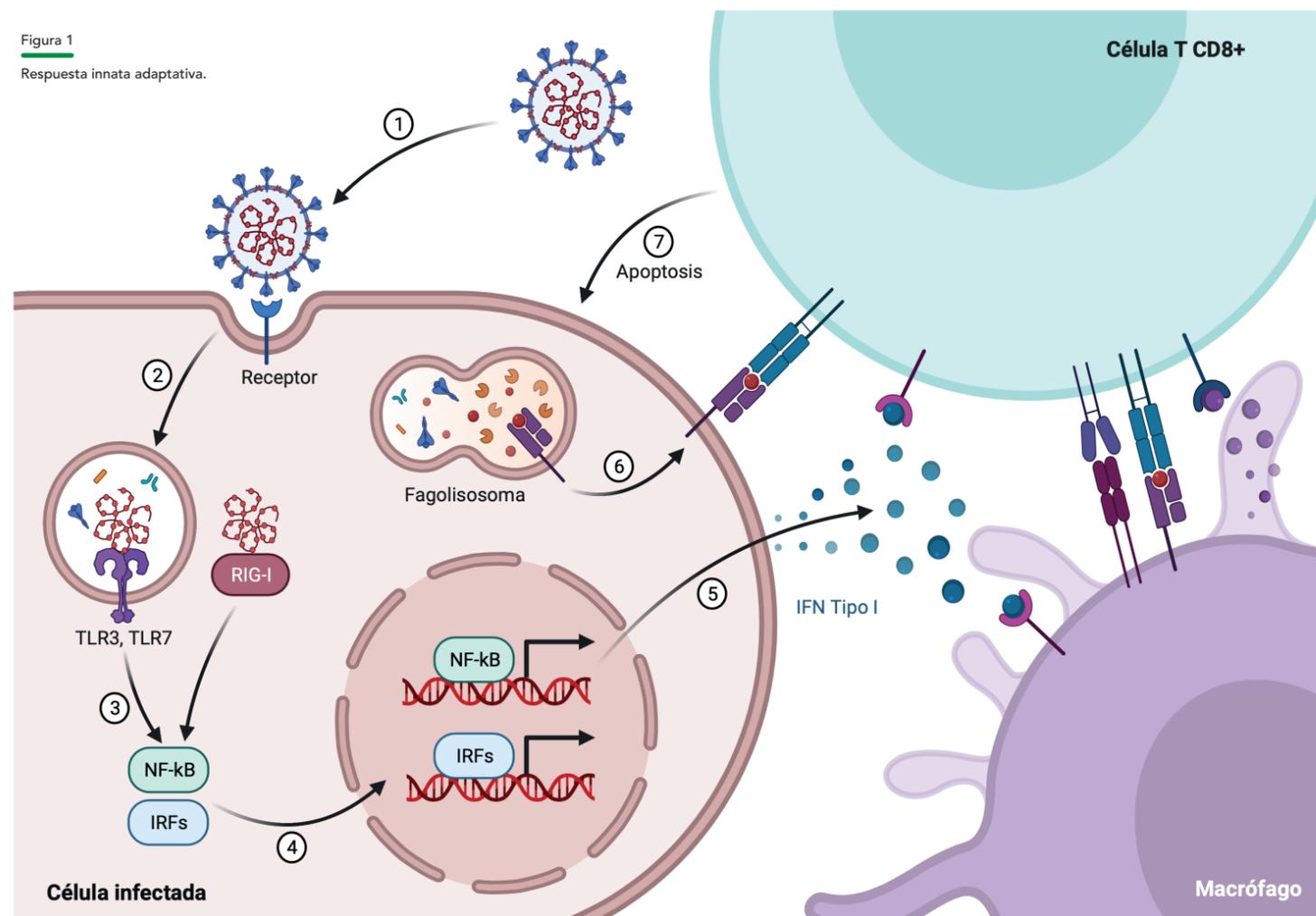
Respuesta inmune antiviral

Como se mencionó, el mecanismo inmune antiviral de los peces se basa en la producción de interferón tipo I (IFN-I) y sus rol como una señal temprana secretada desde las células infectadas a las células del entorno (Figura 1). La producción de IFN se desencadena por la unión de ácidos nucleicos virales a los receptores tipo Toll (TLR) en los endosomas o la membrana plasmática, o a los receptores citoplasmáticos, principalmente dentro de la familia de receptores tipo RIG (RLR). Las glicoproteínas virales también pueden ser reconocidas por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR).

A su vez, el IFN activa una cascada de señalización descendente que induce una gran cantidad de genes estimulados por interferón (ISG), los que confieren actividades antivirales directas para contrarrestar una mayor diseminación del virus en el hospedero (Figura 2).

La mayoría de los virus patógenos han evolucionado para desarrollar mecanismos específicos que eluden o bloquean la producción de IFN y/o interfieren con la activación de los ISG o de los propios ISG mediada por el receptor de IFN. Los salmónidos desarrollan respuestas de anticuerpos específicas, a menudo neutralizantes, a las infecciones virales; pero la respuesta inmune adaptativa mediada por células no es tan eficiente (Figura 3).

Figura 1
Respuesta innata adaptativa.



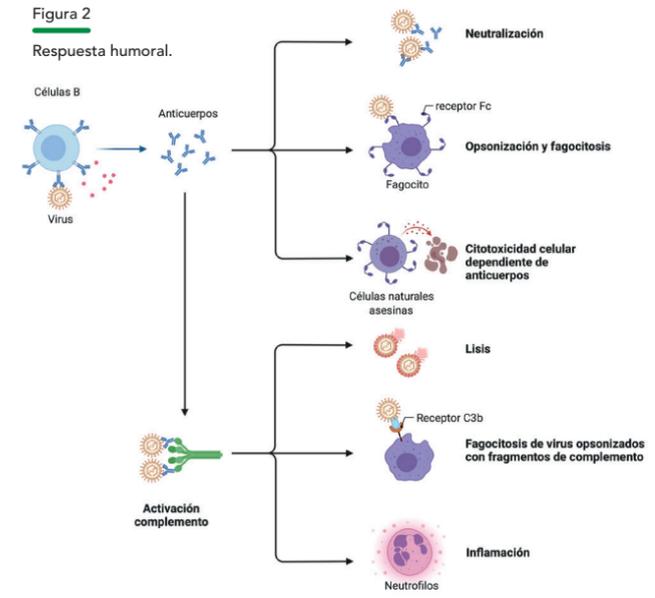
Virus de la anemia infecciosa del salmón (ISAV): Existe una intrincada interacción entre el sistema IFN y la replicación del ISAV. Mientras que los IFN de tipo I, más específicamente el IFN α 1 y el IFN γ , inhiben la replicación del ISAV, al menos dos proteínas codificadas por ISAV exhiben propiedades antagonistas de este tipo de IFN. Se ha descrito una población mayor de células T CD8⁺ en etapas tempranas de la infección en tejidos de salmón infectados con una cepa ISAV de baja virulencia, en comparación con una de alta virulencia. Además, se ha

demonstrado que tanto la actividad de las células T auxiliares (CD4⁺) como las de las células T citotóxicas (CD8⁺) son protectoras frente a la infección por ISAV (Figura 3). Sin embargo, las células T tienen que aparecer temprano durante la infección y con una población suficientemente grande para controlar el virus. Dado que las respuestas antivirales innatas pueden ser inhibidas por las proteínas del segmento 7 y 8 de ISAV, y los anticuerpos neutralizantes pueden inducirse demasiado tarde para combatir el virus en la fase crítica.

La exposición constante de los peces de cultivo a diferentes virus, determina que su sistema inmunológico antiviral deba estar alerta y funcionando. Utilizando diversas tácticas, los virus son expertos en esconderse de la detección inmunológica y en evadir las defensas del organismo. En los peces, el centro del mecanismo inmune innato antiviral en los órganos internos se centra en la producción de interferón tipo I (IFN-I) y sus acciones como una señal de "alerta temprana" secretada desde la célula infectada a las células del entorno tisular.

Virus de la necrosis pancreática infecciosa (IPNV):

Posee estrategias para antagonizar las respuestas inducidas por IFN debilitando la señalización de IFN y, por lo tanto, la expresión de ISG. Los niveles de transcripción de IFN α 1 y Mx en diferentes tejidos se correlaciona con la carga de IPNV y la severidad de las lesiones patológicas. En general, IPNV no induce una respuesta pro-inflamatoria en los tejidos, pero promueve la generación de un ambiente anti-inflamatorio mediado por la producción de IL-10, lo cual podría explicar la persistencia de IPNV en los peces. Se ha demostrado que se induce la producción de anticuerpos específicos y neutralizantes contra el IPNV (Figura 3), y los principales epítomos de neutralización de IPNV se localizan dentro de VP2. La vacunación contra IPNV con dosis altas y bajas de vacuna inactivada revela una respuesta única de anticuerpos antes y después de la exposición a IPNV. Luego de 8 semanas de la vacunación, los anticuerpos pueden disminuir, no evidenciándose una respuesta inmune secundaria clásica, debido a



su uso en la neutralización del virus y oponización de las partículas de virus libres o las células infectadas y, de ese modo, estimulen los macrófagos, induzcan la producción de citocinas y activen las respuestas celulares (Figura 2).

Piscine Orthoreovirus (PRV): Se ha descrito que los eritrocitos de peces pasan a una fase de cambio morfológico en la que expresan tanto MHC-I como MHC-II, indicando que pueden presentar antígenos tanto intracelulares como extracelulares. Este cambio de forma puede impulsar la acumulación de eritrocitos infectados en el bazo después de la infección por PRV. Sin embargo, los macrófagos también pueden engullir eritrocitos infectados con PRV y servir como células presentadoras de antígenos. Se han detectado IgM específicas de PRV en plasma. En peces con HSMI se reclutan principalmente células T CD8⁺ en el tejido cardíaco, pero también células T CD4⁺, macrófagos y células B (Figura 3). El aumento de células T CD8⁺ se asocia con niveles elevados de granzima A, lo que indica un ataque de células T citotóxicas en células cardíacas infectadas con PRV. El reclutamiento de células inmunitarias es paralelo a la disminución de los niveles de virus en el corazón, lo que sugiere un ataque inmunológico dirigido específicamente contra miocitos infectados por virus. Después de la infección por PRV, hay un aumento de IgM solubles y unidas a la membrana en el riñón anterior, mientras que células T CD8 y granzima se inducen en el bazo (Figura 3).

Figura 3
Diferenciación de células T.

