

## INMUNOLOGIA DE LA GLANDULA MAMARIA

Jorge E. Ossa L., M.V., M.S., Ph. D.\*

Después del impulso dado por Pasteur y Kock a las ciencias de la microbiología, por los años de 1880, la inmunología adquirió especial importancia a partir de la segunda década del presente siglo, cuando se descubrieron los papeles de la Bursa de Fabricio y del timo, en el sistema inmunológico. A partir de ese momento se pudieron clasificar los linfocitos en linfocitos B o linfocitos T, respectivamente, según se tratara de células diferenciadas bajo el influjo de la bursa o del timo, después de su nacimiento en la médula ósea. Así se pudo también, hacer una disección de la inmunidad mediada por anticuerpos (humoral) y la inmunidad mediada por células (celular).

Los macrófagos juegan un papel primordial en ambos casos de inmunidad, pues son las células encargadas de atrapar y procesar el material antigénico para presentarlo posteriormente al linfocito T o al linfocito B apropiados; lo cual dará como resultado la multiplicación de estos linfocitos, dando origen a linfocitos de memoria (para reaccionar más rápido y en forma más eficiente contra este mismo antígeno en una próxima oportunidad) y dando origen también a células plasmáticas productoras de anticuerpos y/o a linfocitos T activos, productores de linfocinas.

\* Profesor Asociado. Facultad de Medicina, U. de A. Profesor Asociado, Cátedra. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. Universidad Nacional de Colombia.

Los anticuerpos específicos son capaces de reaccionar con el respectivo antígeno que ha estimulado su formación y al hacerlo se logran varios efectos biológicos importantes: En primer lugar reaccionan las proteínas del complemento con la consiguiente lisis y muerte del antígeno, si se trata de células u otros organismos que tengan lípidos como parte importante de su membrana externa. También los anticuerpos pueden interferir con la adhesión de las bacterias y los virus, lo cual es un factor de patogénesis en la mayoría de los casos de mastitis de origen bacteriano. Los anticuerpos, finalmente, son capaces de opsonizar a los antígenos, es decir hacerlos más "apetitosos" a los macrófagos. Las linfocinas cumplen varias funciones específicas, pero en general, anticuerpos y linfocinas están orientados a facilitar la fagocitosis y destrucción del antígeno respectivo.

Hablando propiamente de la glándula mamaria, tenemos que considerar que los mecanismos inmunológicos operativos a este nivel, tienen que cumplir con dos funciones primordiales: proveer protección pasiva al recién nacido y proteger la glándula per se. Cuando hablamos de inmunidad pasiva, debemos recordar además que existen dos períodos bien diferenciados a este respecto: el período del calostro y el período de la lactancia propiamente dicha.

A nivel de la glándula mamaria operan mecanismos inespecíficos y específicos; entre los primeros se encuentran:

- La disposición anatómica, especialmente la disposición de los pezones, la presencia de un esfínter y el canal respectivo.
- La estructura histológica, especialmente en lo que se refiere a la naturaleza queratinizada del epitelio del canal.
- Factores químicos como la presencia de lípidos y proteínas bacteriostáticas.
- Factores enzimáticos, principalmente la lisozima y el complejo lactoperoxidasa-tiocinato-peróxido de hidrógeno. La primera destruye membranas celulares y la segunda da origen a radicales OH y O<sub>2</sub> y otros que son bactericidas.
- La lactoferrina que tiene capacidad de quelar en Fe e interferir por lo tanto, con microorganismos Fe-dependientes como la *E. coli*, estafilococos y levaduras.
- Factor antiestafilocócico, que es un ácido graso insaturado, capaz de proteger al ratón contra estafilococos.
- Factor bífido, que es un carbohidrato que promueve el crecimiento de los lactobacilos.
- Finalmente, la fagocitosis por parte de mononucleares y polimorfonucleares.

Los factores específicos se refieren a las células B y las células T, sus productos y los efectos de estos últimos.

Antes de seguir adelante vale la pena detenernos a considerar que los mamíferos se podrían agrupar en tres grupos según su dependencia del calostro para su sobrevivencia así:

#### GRUPO 1.

Los ungulados cuya placenta es impermeable a los anticuerpos y la IgG se encuentra en grandes cantidades en el calostro.

#### GRUPO 2

Los perros, gatos, ratas y ratones, donde la impermeabilidad de la placenta no es tan estricta, pero los anticuerpos se transmiten principalmente por calostro y leche.

#### GRUPO 3

Los primates, conejos y coballos, donde la barrera placentaria es permeable a los anticuerpos y por esta vía se transmiten la mayor parte de defensas a la progenie.

En el grupo 1 vamos a encontrar que los niveles totales de anticuerpos en el calostro son mayores; y también desde el punto de vista cualitativo hay variación, ya que en este grupo 1 predomina la IgG<sub>1</sub> mientras que en el grupo 3 predomina la IgA; y el grupo 2 es intermedio.

Otra diferencia importante es que en los ungulados los niveles de anticuerpos bajan rápidamente, mientras que en primates, conejos y coballos, estos niveles tienen la tendencia a permanecer por más tiempo a través de la lactancia.

Finalmente para dejar este tema, debemos mencionar que también hay variación para las diferentes especies, en lo relacionado con el período durante el cual el intestino del recién nacido es capaz de

absorber las inmunoglobulinas del calostro: el cerdo entre 24 a 36 horas, el bovino entre 24 y 48 horas y la rata entre 14 y 16 días.

Los fagocitos en la leche tienen la capacidad de fagocitar y son capaces de limitar en esta forma, la multiplicación de las bacterias. En bovinos, por ejemplo, si se induce una neutropenia en una vaca con mastitis crónica por estafilococo, la mastitis puede convertirse en una enfermedad aguda de tipo gangrenoso (la neutropenia puede inducirse mediante la inoculación de suero antileucocítico). A la inversa, si se induce leucocitosis, se aumenta la resistencia contra la mastitis; debe aclararse sin embargo, que cuando ocurre leucocitosis a nivel de la glándula mamaria, también ocurre exudación de inmunoglobulinas, complemento y otros factores séricos.

En bovinos, al contrario de los humanos, la fagocitosis por parte de los fagocitos de la leche está deprimida. Aparentemente la leche no es el medio ideal para la fagocitosis, pues parece que las células tienen tanto o más avidez de fagocitar gotitas de grasa, además se ha comprobado que la caseína se convierte en un factor antifagocítico al absorberse a las células fagocíticas. Alguna caseína es también fagocitada y otros autores sugieren además, para explicar la relativa deficiencia de los fagocitos de la leche, que los niveles de reservas de glicógeno de estas células están disminuídos; pero esta teoría no es muy aceptada.

Otra función de los macrófagos y los polimorfonucleares de la leche es la de ingerir y concentrar anticuerpos que aparentemente tienen la función de servir de fuente permanente de inmunoglobulinas a nivel del tracto digestivo alto del ternero

pues estas células ingeridas por la cría, tienen la capacidad de adherirse a las mucosas y liberan su contenido de anticuerpos en el acto de la fagocitosis.

De esta forma podría estar protegido el recién nacido durante los períodos entre una alimentación y la siguiente.

Los linfocitos son la fracción celular más escasa en el calostro y en la leche en todas las especies. Estos linfocitos, como en el caso de los anticuerpos, también llegan allí por un proceso de selección y no por simple azar. En humanos por ejemplo, mientras que el 34o/o de los linfocitos de la leche son de tipo B, en la sangre periférica sólo el 15o/o de linfocitos son de este tipo. Igualmente en cuanto a los linfocitos T existe selección, pues estos linfocitos T de la leche tienen más tendencia a reaccionar contra gérmenes patógenos del tracto digestivo. Además, la proporción de linfocitos T ayudadores/linfocitos T supresores es menor en la glándula mamaria que en la circulación periférica, lo cual nos indica que a nivel de la glándula mamaria hay más tendencia a producirse supresión que estimulación de la respuesta inmune.

Se considera, en general, que la glándula mamaria hace parte del sistema inmune secretorio. Este sistema inmune secretorio no es un sistema diferente del sistema inmune conocido, sino simplemente un sistema de vías que interconectan todas las membranas secretorias y a través de las cuales ocurre la migración selectiva de linfoblastos. En la glándula mamaria se encuentra un gran número de células plasmáticas con capacidad de reaccionar contra antígenos que han penetrado por vía oral. Experimentalmente se ha comprobado en mujeres que la aplicación de *E. coli* por vía oral, se traduce en la aparición de células secretoras de

IgA específica contra *E. coli*, en la glándula mamaria. Lo anterior también ha sido demostrado en ratones, ratas y cerdos.

En los bovinos sin embargo, este principio aparentemente no se cumple para la respuesta humoral, pues en los ungulados como veíamos anteriormente, la principal inmunoglobulina del calostro y la leche no es la IgA (o inmunoglobulina secretoria), sino la IgG, la cual tiene su origen en el plasma. En el caso de los bovinos, la estimulación antigénica oral se traduce en aumento de la IgG en el calostro y en el suero, pero por síntesis a nivel local de la glándula mamaria. Si se hace el estímulo directamente en la glándula mamaria, hay aumento de la secreción de IgG e IgA a nivel local, pero no en grandes cantidades. Por todo lo anterior, se considera que la glándula mamaria bovina es relativamente inactiva desde el punto de vista inmunológico (También es esta la especie donde el problema de las mastitis alcanza límites más inquietantes; si bien hay muchos otros factores que

se deben tener en cuenta al hacer este análisis).

Finalmente vale la pena mencionar que en cuanto a la capacidad de los fagocitos de la leche de los diferentes individuos bovinos, existen diferencias marcadas, aun entre los cuartos del mismo individuo, y que estas diferencias están correlacionadas con la incidencia de mastitis en el campo.

En cuanto hace relación con las posibilidades de inmunoprofilaxis contra la mastitis, se han ensayado varias preparaciones en diferentes especies y por varias vías; los resultados no han sido del todo desestimulantes, pero todavía lejos de cualquier intento de aplicación práctica. Las principales dificultades son la gran variedad de agentes que pueden producir mastitis, y la aparente disparidad de respuesta y potencialidades del sistema inmune a nivel mamario en las diferentes especies y final y principalmente, el conocimiento parcial y fragmentado que tenemos de la respuesta inmune a este nivel.