

MECANISMOS ESPECÍFICOS E INESPECÍFICOS DE DEFENSA, CON REFERENCIA A LA GLÁNDULA MAMARIA DE LOS BOVINOS PRODUCTORES DE LECHE.

Meglia, G.E.; Mata , H.T.

Producción Bovinos para Leche. Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLPam., Gral. Pico, La Pampa., gmeglia@ciudad.com.ar

RESUMEN

La respuesta inmunitaria contra los agentes infecciosos involucra una compleja interacción entre diferentes tipos de células y sus productos, que culmina con la eliminación del agente infeccioso o la muerte del animal. En el caso específico de los bovinos lecheros, la mastitis sigue siendo una enfermedad con elevada incidencia y que ocasiona un elevado costo a la producción lechera. Hay momentos, durante el ciclo productivo del animal, donde la susceptibilidad a dicha enfermedad es mayor. Por lo tanto, los objetivos de la presente revisión son hacer una breve descripción de los mecanismos inmunitarios y no inmunitarios implicados en la defensa de la glándula mamaria de los bovinos y remarcar la existencia de los periodos clave de elevada susceptibilidad a la mastitis.

Palabras Claves: Glándula mamaria, mastitis, periparto, mecanismos específicos de defensa, mecanismos inespecíficos de defensa.

Specific and unspecific mechanisms of defence, with reference to the mammary gland of dairy cattle.

SUMMARY

The immune response against infectious agents involves a complex interaction among different cells types and their produce that culminate with disease resolution or death. Mastitis continues to be a high incidence and costly disease in the dairy industry. The animal susceptibility to the disease changes during the milk production period of the dairy cow, therefore the objective of this review is to describe the immune and non – immune mechanisms known so far.

Key words: Mammary gland, mastitis, peripartum, specific mechanisms of defence, unspecific mechanisms of defence.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de la ubre, principalmente la mastitis causada por infecciones bacterianas, son las que más perjuicio productivo y económico le ocasionan a la producción lechera (Philpot, 1994). Se han producido importantes avances en la lucha contra esta enfermedad, a través de la implementación del plan de los cinco puntos sugerido por el National Mastitis Council (NMC). No obstante, la prevalencia de mastitis en los rodeos lecheros es aún muy elevada. El uso racional de los antibióticos, especialmente al secado, ha ayudado de sobremano a contener esta enfermedad. Sin embargo, grupos de investigación en diferentes partes del mundo están focalizando sus trabajos hacia el estudio, la comprensión y el mejoramiento de los mecanismos inmunológicos que obran en la glándula mamaria, tratando de elevar la respuesta inmunitaria y reducir el uso de drogas.

Por tal motivo, la intención de la presente revisión es analizar los diferentes componentes inmunológicos y no-inmunológicos que intervienen en la defensa del animal con especial referencia a la glándula mamaria de los bovinos lecheros.

MECANISMOS NO-INMUNOLÓGICOS

- Anatómicos

El canal del pezón junto con la piel son considerados como la primera barrera de defensa contra los patógenos. La condición de la piel de la glándula es de vital importancia. Cuando la piel se encuentra sana la mayoría de los patógenos tiene limitadas chances de sobrevivir (King, 1981). El estrato córneo actúa como una barrera evitando la penetración de agua, como así también la pérdida desde capas inferiores. Para que la piel mantenga sus características de flexibilidad y suavidad, el contenido acuoso del estrato cornificado deberá mantenerse en un rango de entre 10 – 20 %. Si el contenido de humedad decae por debajo del 10 %, la piel se torna rugosa y resquebrajada. Bajo estas condiciones, el contenido ácido de la piel, formado principalmente por ácido láctico, ácidos grasos libres y aminoácidos, cambiará. Como consecuencia la piel será más propensa a la colonización de patógenos, predisponiendo a los animal a infecciones (Zecconi y Smith, 2000).

El canal del pezón es la principal puerta de entrada a la ubre de numerosos microorganismos causantes de mastitis (Sandholm y Korhonen, 1995). El músculo liso y la elasticidad de los tejidos alrededor del conducto del pezón, hacen que este se mantenga cerrado limitando así el ingreso bacteriano (Sordillo et al., 1997). El diámetro del pezón y en menor medida la longitud del mismo, tienen una relación directa con la incidencia de enfermedades intramamarias. A mayor diámetro, mayor tasa de nuevas infecciones. Estudios morfométricos indican que el diámetro del canal del pezón cambia considerablemente durante el periodo seco y la lactancia del animal (NMC, 1996). Este diámetro fue mucho mayor a los 7 días del secado comparado con los días 1, 16 y 30, hallándose una relación positiva entre diámetro e incidencia de enfermedades intramamarias (Nickerson, 1989). Asimismo, a medida que el proceso involutivo progresa, la glándula se torna más resistente. Dicha resistencia, entre otras causas, fue atribuida a la formación del tapón de queratina en el conducto del pezón, el cual previene el ascenso y multiplicación bacteriana en la glándula. Por el contrario, durante la lactancia, después que la vaca ha sido ordeñada, el canal permanece abierto por

aproximadamente dos horas, favoreciendo el ingreso de microorganismos patógenos (Sandholm y Korhonen, 1995; Corbellini, 1998). También fue hallada una relación negativa entre edad del animal y la oclusión del canal del pezón. Los animales más viejos generalmente tienen un canal más dilatado, explicando esto en parte, porque los animales adultos son más susceptibles a las infecciones intramamarias (Oliver y Mitchell, 1983; NMC, 1996).

La información respecto a la queratina es un poco confusa. Debido a su rica composición en proteínas básicas y ácidos grasos, esta ejercería cierta actividad bactericida (Sandholm y Korhonen, 1995). No obstante, trabajos más recientes demuestran que la queratina actuaría ejerciendo un efecto físico, de adsorción de las bacterias, impidiendo su paso y futura colonización de la glándula, más que un efecto bactericida. Luego, las bacterias retenidas en la queratina, más las células en proceso normal de descamación, son removidas por la columna de leche durante el ordeño (Corbellini, 1998).

- Solubles

Entre los mecanismos no-inmunológicos solubles que forman parte de la defensa de la glándula mamaria cabe mencionar a la lactoferrina y la lactoperoxidasa como los más relevantes de este tipo de compartimiento.

La lactoferrina es una proteína con capacidad para fijar el hierro (Fe), siendo producida por las células epiteliales y fagocitos de la glándula mamaria (Persson, 1992; Sandholm y Korhonen, 1995). En leche normal, su concentración es baja, pero se incrementa durante la involución de la glándula o durante algún proceso inflamatorio (Smith y Oliver, 1981). Debido a su capacidad de fijar Fe en presencia de bicarbonato, la lactoferrina inhibe el crecimiento de bacterias dependientes de este mineral (Craven y Williams, 1985), limitando significativamente el crecimiento de bacterias productoras de mastitis tales como, Estafilococos y Coliformes, mientras que su efecto es menor en bacterias de escasas necesidades de Fe, como los Estreptococos (Sandholm y Korhonen, 1995). Como contrapartida, el citrato compite por el Fe con la lactoferrina, quedando éste bajo una forma disponible para uso bacteriano (Oliver y Sordillo, 1989). A medida que avanza el proceso involutivo de la glándula mamaria, las concentraciones de citrato disminuyen mientras que la lactoferrina se incrementa. Por el contrario, durante la lactancia la efectividad bacteriostática de la lactoferrina es reducida, debido a que su contenido en leche es bajo y el de citrato muy elevado. La lactoferrina también ejerce cierta actividad inmunomoduladora, con capacidad opsonizante, incrementando la capacidad fagocítica y destructora de los neutrófilos (Tizard, 1996).

Cambios en las concentraciones de lactoferrina en la glándula mamaria (mg/ml).

	Leche	Periodo Seco	Calostro	Leche Mastítica
Lactoferrina	0,1 – 0,5	10 - 100	0,6 – 5,0	1,0 – 8,0

El sistema de la lactoperoxidasa requiere de tiocianatos (SCN⁻) y de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) como substratos para actuar. La lactoperoxidasa, se encuentra siempre presente en leche, y es probablemente producida por el epitelio mamario, mientras que la concentración láctea de SCN⁻ está en relación directa con la concentración de glucósidos de la dieta (Reiter, 1985). La acción antibacteriana de este sistema se basa en

la formación de hipotiocianato (OSCN⁻), ejerciendo éste un efecto oxidativo sobre las enzimas bacterianas (Sandholm y Korhonen, 1995). No obstante, el accionar de dicho sistema depende de la concentración SCN⁻ y de H₂O₂ en la leche. En la glándula mamaria existe baja tensión de oxígeno, por lo cual la formación de H₂O₂ es muy reducida, limitando así la capacidad de este sistema antibacteriano (Craven y Williams, 1985).

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

- **Solubles**

Como parte de esta clasificación, entre los mecanismos inmunológicos solubles cabe mencionar al complemento y a las inmunoglobulinas.

El complemento consiste en una serie de proteínas que, una vez activadas, ejercen funciones inmunológicas diversas, tales como opsonización de microorganismos (C3b), quimiotaxis de neutrófilos (C5a), lisis de bacterias (C5b-9) (Craven y Williams, 1985). Más recientemente, se ha informado que el complemento puede actuar modulando la respuesta inmune (Reid, 1995). No obstante, la función del complemento en la defensa de la glándula mamaria es incierta, ya que se halla en leche, pero en una menor concentración que en suero. El complemento llega desde la sangre en respuesta a un proceso inflamatorio. La concentración de complemento en la glándula mamaria varía dependiendo del momento de la lactancia y del grado de infección de la glándula. Su concentración se halla elevada en calostro, leche mastítica y durante el último tercio de la lactancia (Craven y Williams, 1985).

Cuatro clases de inmunoglobulinas (Ig) han sido descritas en la glándula mamaria, IgA, IgE, IgG (IgG₁, IgG₂) e IgM (Butler, 1986), las cuales pueden ser producidas en la misma glándula o derivar del torrente sanguíneo. Entre el 50 y el 100 % de la IgA es producida localmente, pero a diferencia de otras especies, en la leche bovina esta Ig no se encuentra en una elevada concentración (Tizard, 1996). El 75 % de la IgM es producida localmente, el 90 % para el caso de la IgG₂, mientras que la IgG₁ deriva principalmente del suero. Las células acinares poseen receptores para IgG₁ e IgG₂. Cerca del parto, estas células expresan nuevos receptores para IgG₁, de elevada afinidad, transfiriendo una mayor cantidad de esta Ig al calostro. Las principales funciones de las Igs son las de prevenir la adherencia a las superficies mucosas o actividad antihadesiva (IgA), activar el complemento (IgM) y actividades opsonizantes, favoreciendo la fagocitosis (IgG) (Craven y Williams, 1985). La concentración de Igs en la glándula varía de acuerdo al momento de la lactancia y al grado de salud de la misma. En leche normal su concentración es relativamente baja en comparación con el calostro (50 – 150 mg/ml), o con la glándula inflamada, incrementándose en este último caso entre 2 y 3 veces sobre el valor normal (Sordillo et al., 1987; Norcross, 1991).

Concentración promedio de Igs en los diferentes estadios del ciclo productivo de la vaca lechera (mg/ml).

Ig	Lactancia	Seca *	Calostro
IgA	0,08	3,14	5,36
IgG ₁	0,58	10,27	46,4
IgG ₂	0,06	1,95	2,87
IgM	0,09	4,13	6,77

* Valores determinados a los 7 días post-secado

- Celulares

La secreción láctea posee un componente celular constituido básicamente por macrófagos (M ϕ), polimorfonucleares neutrófilos (PMN), linfocitos (L) y, en menor medida, células epiteliales, conocido en su conjunto como Células Somáticas (CS). Las CS son un componente normal de la secreción láctea, cuyo número y proporción variará dependiendo del estado fisiológico en que se halle la glándula, como así también de su grado de infección.

En las secreciones lácteas de glándulas no infectadas las CS se hallan en un número menor a 1×10^5 células/ml y su composición promedio básicamente está formada por un 12% PMN, 60% M ϕ y 28% L (Lee et al., 1980), de los cuales Concha et al. (1978) halló un 20% de linfocitos B y un 47% de células T. Los PMN tienden a incrementarse durante el último tercio de la lactancia, tornándose el componente celular predominante durante las primeras cuatro semanas del periodo seco, seguido de M ϕ y L. El número de CS en esta etapa se incrementa hasta $5 - 6 \times 10^6$ células/ml. En una etapa posterior, cuando la glándula involuciona totalmente, los M ϕ y L tienden a predominar nuevamente, con una proporción promedio de 44% M ϕ , 39% L y 17% PMN. En este caso, los linfocitos B representaron el 28% y los T el 47% (Concha et al., 1980). Aproximadamente dos semanas antes del parto, las proporciones celulares cambian nuevamente, hallándose un predominio de L, seguidos de M ϕ y PMN. Las células epiteliales, como se señaló, se encuentran en una proporción baja, menor al 2% durante gran parte del ciclo productivo del animal. Sin embargo, pueden alcanzar valores de hasta un 15% durante el primer mes de lactación (Paape et al., 1991; Zeconi y Smith, 2000).

Durante una infección bacteriana de la glándula las CS se incrementan considerablemente en un periodo de 12 - 24 horas, siendo los PMN el principal componente de este incremento (Craven y Williams, 1985).

La principal función de los PMN es de fagocitosis y destrucción de microorganismos, siendo considerados como la primera barrera de defensa celular de la glándula mamaria contra los patógenos (Paape et al., 1979). Su capacidad bactericida está dada por mecanismos dependientes e independientes de oxígeno. El mecanismo independiente de oxígeno está compuesto por enzimas lisosomales, tales como la lisosima y la perforina. Mientras que los mecanismos dependientes de oxígeno, básicamente, están dados por la generación de radicales oxígeno libre. Una vez iniciado el proceso de fagocitosis, los PMN generan anión superóxido y peróxido de hidrógeno, los cuales actúan como substrato para la formación de productos más tóxicos (Babior,

1984). En una etapa posterior, con la formación del fagolisosoma, como consecuencia de la fusión entre el lisosoma y el fagosoma, se genera mieloperoxidasa, catalizando ésta la formación de hipoclorito y otros agentes oxidantes, de elevada efectividad bactericida (Paape et al., 1991; Tizard, 1996). Los PMN aislados de la glándula mamaria tienen menor capacidad fagocítica y bactericida que los de la sangre (Zecconi y Smith, 2000). Entre las causas, figuran sus escasas reservas de energía (la leche es carente en glucosa), bajo contenido opsónico (la leche es pobre en complemento y anticuerpos) y, además, los PMN una vez ingresados al lumen de la glándula mamaria, comienzan a fagocitar indiscriminadamente partículas de grasa y proteínas de la leche, que ellos reconocen como extrañas, causando así una pérdida en sus funciones bactericidas, conduciéndolos a una muerte prematura (Concha, 1986; Sandholm y Korhonen, 1995). Con el proceso de ordeño se remueven los PMN envejecidos, que son reemplazados por células nuevas procedentes de la sangre, proceso denominado migración leucocitaria. En los animales sanos, la producción y destrucción de PMN se encuentra muy bien regulada, manteniendo su número constante en sangre, leche y otros tejidos (Zecconi y Smith, 2000). Los PMN maduran en la médula ósea y luego son liberados a sangre, donde circulan por aproximadamente 12 horas antes de migrar a los tejidos (Tizard, 1996). En la glándula mamaria son viables por aproximadamente 1 - 2 días, periodo después del cual se tornan senescentes y sufren apoptosis o muerte programada. Así, los PMN son reconocido y fagocitados por los $M\phi$, evitando la liberación de productos tóxicos en la glándula.

Los macrófagos de los tejidos, entre ellos la glándula mamaria, derivan de los monocitos presentes en la sangre (Loms Ziegler – Heitbrock, 1989). Tienen capacidad fagocítica e inician el proceso inflamatorio (Adams y Hamilton, 1988). Debido a que son las células más abundantes en la glándula mamaria sana, a los $M\phi$ se los considera como las células responsables, luego de la invasión bacteriana, de la producción de citokinas y de iniciar la respuesta inmunitaria (Politis et al., 1992).

Los linfocitos son los encargados de construir y regular la respuesta inmunitaria. Existen tres tipos de linfocitos, los cuales difieren en funciones y en componentes proteicos producidos, llamados linfocitos B, T y Natural Killer (NK) (Tizard, 1996). A los linfocitos T se los divide en dos grandes poblaciones, llamadas $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$. Los $\alpha\beta$, a su vez, son subdivididos nuevamente en $CD4^+$ (T colaboradores / memoria) y $CD8^+$ (T citotóxicos / supresores).

Las funciones biológicas de los linfocitos T $CD4^+$ son la producción de citokinas y la activación de la respuesta inmunitaria celular y humoral (Sordillo et al., 1997; Kimura et al., 1999a). Los linfocitos T $CD8^+$ tienen la capacidad de destruir blancos específicos, como células infectadas con virus o cancerígenas, o de producir ciertas citokinas con efecto supresor de la respuesta inmune (Sordillo et al., 1997; Mallard et al., 1998; Kimura et al., 1999a).

El rol en la respuesta inmunitaria de los linfocitos T $\gamma\delta$ todavía no está claramente elucidado (Kimura et al., 1999a). No obstante, se lo asocia con funciones diversas tales como protección de las superficies epiteliales (Hein and Mackay, 1991), secreción de interferón γ (IFN- γ) (Nonnecke et al., 1997) y actividades citotóxicas (Bluestone et al., 1995). Preferentemente migran a las superficies epiteliales y no recirculan extensivamente (Sordillo, et al., 1997). El estudio en los rumiantes de esta subpoblación celular cada día está tomando mayor importancia, debido a su elevada proporción entre las células T en comparación con otras especies, sugiriendo tal vez este hallazgo un papel importante en la inmunología bovina.

Por el contrario, el principal rol de los linfocitos B es el de producir anticuerpos contra los microorganismos invasores (Tizard, 1996). A diferencia de los M y PMN, los

linfocitos B utilizan los receptores de membrana para reconocer Ag específicos (Sordillo et al., 1997).

Las células NK cumplen funciones citotóxicas sobre células tumorales o infectadas, en ausencia del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). No obstante poseen el receptor Fc permitiéndoles actuar a través de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (Tizard, 1996; Sordillo et al., 1997). También, inducen apoptosis de células alteradas por medio de la secreción de factor de necrosis tumoral α (Sordillo et al., 1997).

- Citokinas

A las citokinas se las define como un grupo de proteínas, sintetizadas naturalmente por una amplia variedad de células que componen o no el sistema inmunitario (Sordillo y Scott, 1995). No obstante, los L y M ϕ son la fuente más importante de ellas. Las citokinas tienen destacadas funciones reguladoras en la constitución y mantenimiento de la respuesta inmunitaria, como también en los procesos inflamatorios. Ejemplos de ellas son la interleukina 1 (IL-1), interleukina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interferón α , β , γ (IFN- α,β,γ). A su vez, a las citokinas se las clasifica por el tipo de linfocito T que las produce. De esta manera, hallamos citokinas Th1 y Th2. Ejemplos de la primera son la IL-2 e IFN - γ , mientras que entre las citokinas Th2 se citan IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10 (Kehrl et al., 1998). Numerosos factores influyen sobre el patrón de secreción de las citokinas y, dependiendo del tipo actuante, predominará una respuesta inmunitaria de base celular o humoral.

FACTORES CONDICIONANTES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Ante la llegada de microorganismos patógenos a los tejidos, como la glándula mamaria, la respuesta inmunitaria es iniciada por el accionar de las diferentes células que componen el sistema inmunológico.

Como primer paso, el antígeno (Ag), definido como un componente soluble o particulado, no reconocido por el organismo y capaz de generar una respuesta inmunitaria, es identificado y fagocitado por las células presentadoras de antígenos (CPA). Las CPA pueden ser M ϕ , linfocitos B o células dendríticas. Una vez fagocitado por la CPA, el Ag es procesado y presentado en combinación con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC II) a los linfocitos T (Tizard, 1996), los cuales dependiendo del tipo de Ag actuante, entre otros factores, generarán una respuesta inmunitaria mediada por células o de base humoral (mayormente, producción de Ig). Además, como resultado de esta interacción, la CPA secreta ciertas citokinas entre las que predominan la IL-1 y el IFN- γ , con funciones inmunomoduladoras locales y sistémicas (Baumann y Gauldie, 1994). Como resultado del accionar sistémico de las citokinas las células hepáticas incrementarán su síntesis proteica, conociéndolas colectivamente como proteínas de fase aguda, ejerciendo estas funciones inmunomoduladoras y previniendo la propagación de la infección (Tizard, 1996).

Un punto crucial en la defensa del huésped es la llegada de leucocitos de la sangre, luego de producida una invasión bacteriana. Este proceso de migración o tráfico leucocitario, permite por ejemplo una rápida acumulación de neutrófilos en el lugar de la infección, siendo estos considerados la primera barrera de defensa celular contra las

infecciones (Craven y Williams, 1985). Los L tienen un patrón de tráfico y migración hacia los tejidos más complejo (Kehrli et al., 1999). A su vez, existen diferencias en el tráfico entre los L sin memoria (“naive”) y los L con memoria / efectores (Janeway et al., 1999). Los linfocitos B y T sin memoria migran y recorren sólo los órganos linfoides secundarios (bazo, linfonódulos, tonsilas y placas de Peyer) donde se contactan con las CPA (Dianzani y Malavasi, 1995; Janeway et al., 1999), mientras que los L con memoria / efectores, aparte de migrar a través de los órganos linfoides secundarios, tienen la capacidad de recircular por tejidos extralinfoides, tales como la lámina propia intestinal, intersticio pulmonar, piel inflamada y articulaciones (Butcher y Picker, 1996). Los L recirculan continuamente entre la sangre y los tejidos, una a dos veces por día (Kehrli et al., 1999).

Como se señalara previamente, los PMN llegan a la glándula mamaria muy rápidamente y en gran cantidad luego de instaurada una infección (Nickerson, 1989). La migración de los PMN es un proceso complejo, en el que intervienen familias de moléculas de adhesión, (selectinas e integrinas), expresadas secuencialmente tanto en sus superficies celulares como en las células endoteliales (Lee y Kehrli, 1998). Las selectinas permiten a los PMN ir girando lentamente a lo largo de la superficie de los vasos sanguíneos, en busca de señales inflamatorias tales como ciertas citocinas (Kehrli et al., 1999), las cuales, una vez detectadas activan a las integrinas que, uniéndose a sus contrapartes expresadas en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, detienen completamente al PMN (Burton y Kehrli, 1995). Como consecuencia, el PMN se halla disponible para migrar a los tejidos, siguiendo un gradiente de concentración químico (quimiotaxis) generado en el sitio de inflamación (Paape et al., 1991). Este proceso de migración se inicia en las vénulas postcapilares, también conocidas como vénulas de endotelio alto (HEV). Estas vénulas son un sitio ideal para la extravasación, ya que, ubicadas en un área de reducida fuerza hemodinámica, facilitan el contacto e interacción entre las moléculas de adhesión y los mediadores químicos expresados en los leucocitos y en las células endoteliales (Dianzani y Malavasi, 1995; Kimura et al., 1999b).

El periodo alrededor del parto en las vacas lecheras es de gran interés desde el punto de vista productivo, debido a la elevada incidencia de enfermedades que se registran durante este tiempo, como así también a las numerosas perturbaciones del sistema inmunitario que se producen. Entre estas últimas, cabe mencionar una menor tasa de fagocitosis y “killing” en neutrófilos, menor blastogénesis linfocitaria y una reducida capacidad de los linfocitos B para producir anticuerpos (Saad et al., 1989; Kehrli et al., 1989 a, b; Nagahata et al., 1992; Cai et al., 1994). También, se han hallado cambios en el patrón de tráfico de los leucocitos (Taylor et al., 1994; Kehrli et al., 1999). El porcentaje de linfocitos T declina en sangre desde un 45 al 20%, con un concomitante incremento en los PMN y monocitos (Shafer – Weaver et al., 1996; Meglia et al., 2001). Las proporciones de CD4⁺ en sangre y glándula mamaria disminuyen durante este periodo, mientras que se elevan los CD8⁺, predominando el subtipo supresor (IL-4 mRNA) sobre el efector (IFN- γ mRNA), en comparación con el segundo o tercer tercio de la lactancia (Taylor et al., 1994; Shafer – Weaver y Sordillo, 1997). No obstante, recientemente (Asai et al., 2000), se halló que las subpoblaciones de linfocitos en las secreciones mamarias del periodo seco, eran predominantemente CD4⁺, a diferencia de los informes previos. Las citocinas Th1 como la IL-2 y el IFN γ , disminuirán a expensas de un aumento de las Th2 (IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10), produciendo estos cambios un incremento en la respuesta inmunitaria de base humoral en detrimento de la respuesta mediada por células (Wegmann et al., 1993; Kehrli et al., 1998).

Entre las causas que más se destacan como responsables de los cambios en la respuesta inmunitaria durante el parto, figuran las hormonales y las metabólicas

(Kehrli et al., 1998; Meglia, 2000). Entre las primeras, cabe mencionar la disminución en los niveles de progesterona hacia el final de la gestación, el incremento de los estrógenos con un gran pico inmediatamente antes del parto (alcanzando valores hasta diez veces superiores a los registrados durante el estro) y un incremento sostenido de los niveles de corticoesteroides (Smith et al., 1973; Comline et al., 1974; Kimura et al., 1998). Mientras que entre las causas metabólicas, se relacionan con las elevadas y agudas necesidades nutritivas que experimentan los animales para sobrellevar el inicio de la lactancia, resultando en un profundo balance energético negativo inmediatamente después del parto. Como consecuencia, se elevan los niveles de cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato, acetona y acetoacetato) en sangre a raíz de una aguda lipólisis hasta valores no fisiológicos en algunos casos, repercutiendo sobre la respuesta inmunitaria (Targowski y Klucinski, 1983; Targowski et al., 1985). La hipocalcemia también fue señalada como causante de efectos colaterales sobre la inmunidad mediada por células (Kehrli y Goff, 1989).

En conclusión, existen marcadas evidencias de que los eventos que acontecen durante este peculiar periodo del periparto obrarían de manera negativa sobre la capacidad de defensa del animal, y por consiguiente sobre la glándula mamaria, elevando así la susceptibilidad a las infecciones. Mas trabajos serán necesarios llevar a cabo para elucidar cuales de las causas, metabólicas, hormonales o ambas, tienen un efecto directo sobre la capacidad de respuesta del sistema inmunitario.

BIBLIOGRAFIA:

- Adams, D.O., y Hamilton, T.A.** 1988. Phagocytic cells: Cytotoxic activities of macrophages. Inflammation: Basic principles and clinical correlates. En: Gallin, J. I., I. M. Golstein, and R. Snyderman (Editors), Raven Press, New York, p. 471–492.
- Asai, K.; Komine, Y.; Kozutsumi, T.; Yamaguchi, T.; Komine, K.; Kumagai, K.** 2000. Predominant subpopulations of T lymphocytes in the mammary gland secretions during lactation and intraepithelial T lymphocytes in the intestine of dairy cows. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 73: 233–240.
- Babior, B. M.** 1984. The respiratory burst of phagocytes. *J. Clin. Invest.* 73: 599–601.
- Baumann, H.; Gauldie, J.** 1994. The acute phase response. *Immun. Today* 15: 74–80.
- Bluestone, J. A.; Khattri, R.; Sciammas, R.; Sperling, A. I.** 1995. TCR $\gamma\delta$ cells: A specialized T-cell subsets in the immune system. *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 11: 307–353.
- Burton, J.L.,; Kehrli, Jr., M.E.** 1995. Regulation of neutrophil adhesion molecules and shedding of *Staphylococcus aureus* in milk of cortisol- and dexamethasone-treated cows. *Am J. Vet. Res.* 56: 997–1006.
- Butcher, E.C.; Picker, L.J.** 1996. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 272: 60–66.
- Butler, J.E.** 1986. Biochemistry and biology of ruminant immunoglobulins. *Progress in Veterinary Microbiology and Immunology* 2: 1–53.
- Cai, T.-Q.; Weston, P.G.; Lund, L.A.; Brodie, B.; McKenna, D.J.; Wagner, W.C.** 1994. Association between neutrophil functions and periparturient disorders in cows. *Am. J. Vet. Res.* 55: 934–943.
- Comline, R.S.; Hall, L.W.; Lavelle, R.B.; Nathanielz, P.W.; Silver, M.** 1974. Parturition in the cow: endocrine changes in animals with chronically implanted catheters in the foetal and maternal circulations. *J. Endocrinol.* 63: 451–472.

- Concha, C.** 1986. Cell types and their immunological functions in bovine mammary tissues and secretions – A review of the literature. *Nord. Vet. Med.* 38: 257–272.
- Concha, C.; Holmberg, O.; Morein, B.** 1978. Proportion of B- and T-lymphocytes in normal bovine milk. *J. Dairy Res.* 45: 287–290.
- Concha, C.; Holmberg, O.; Morein, B.** 1980. Characterization and response to mitogens of mammary lymphocytes from the bovine dry-period secretion. *J. Dairy Res.* 47: 305–311.
- Corbellini, C.N.** 1998. Mecanismos de defensa de la glándula mamaria bovina. Primer Seminario Internacional, CAPACITAGRO, 49–62.
- Craven, N.; Williams, M.R.** 1985. Defenses of the bovine mammary gland against infection and prospects for their enhancements. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 10: 71–127.
- Dianzani, U.; Malavasi, F.** 1995. Lymphocyte adhesion to endothelium. *Critical Reviews in Immunology* 15: 167–200.
- Hein, W.R.; Mackay, C.R.** 1991. Prominence of $\gamma\delta$ T-cells in the ruminant immune system. *Immunol. Today* 12: 30–34.
- Janeway, C.A.; Travers, P.; Walport, M.; Capra, J.D.** 2000. Immunobiology, The immune system in health and disease. 4th edition. New York, USA.
- Kehrli, M.E. Jr.; Kimura, K.; Goff, J.P.; Stabel, J.R.; Nonnecke, B.J.** 1998. Periparturient immunosuppression in dairy cows: nutrition and lactation effects. *Production Diseases in Farm Animals. 10th International Conference.* Ed. Th. Wensing. The Netherland.
- Kehrli, M.E. Jr.; Nonnecke, B.J.; Roth, J.A.** 1989a. Alterations in bovine neutrophil function during the periparturient period. *Am. J. Vet. Res.* 50: 207–214.
- Kehrli, M.E. Jr.; Nonnecke, B.J.; Roth, J.A.** 1989b. Alterations in bovine lymphocyte function during the periparturient period. *Am J. Vet. Res.* 50: 215–220.
- Kehrli, M.E. Jr.; Goff, J.P.** 1989. Periparturient hypocalcemia in cows: effects on peripheral blood neutrophil and lymphocyte function. *J. Dairy Sci.* 72: 1188–1196.
- Kehrli, M.E.; Burton, J.L.; Nonnecke, B.J.; Lee, E.K.** 1999. Effect of stress on leukocyte trafficking and immune responses: Implications for vaccination. *Adv. Vet. Med.* 41: 61–81.
- Kimura, K.; Goff, J.P.; Kehrli Jr., M.E.; Harp, J.A.** 1999a. Phenotype analysis of peripheral blood mononuclear cells in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 82: 315–319.
- Kimura, K.; Goff, J.P.; Nonnecke, B.J.; Horst, R.L.; Kehrli Jr., M.E.** 1998. Effect of mastectomy on steroid hormone, energy status and lymphocyte function in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 81 (Suppl. 1): 43.
- Kimura, K.; Goff, J.P.; Kehrli Jr., M.E.** 1999b. Effects of the presence of the mammary gland on expression of adhesion molecules and myeloperoxidase activity in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 82: 2385–2392.
- King, J.S.** 1981. *Streptococcus Uberis*: A review of its role as a causative organism of bovine mastitis.II. Control of infection. *Br. Vet. Journal.* 137: 160–165.
- Lee, C.S.; Wooding, F.B.P.; Kemp, P.** 1980. Identification, properties, and differential counts of cell populations using electron microscopy of dry cows secretions, colostrums and milk from normal cows. *J. Dairy Res.* 47: 39–50.
- Lee, E.-K.; Kehrli Jr., M.E.** 1998. Expression of adhesion molecules in neutrophils of periparturient cows and neonatal calves. *Am. J. Vet. Res.* 59: 37–43.
- Loms Ziegler – Haitbrock., H.-W.** 1989. The biology of the monocyte system. *Eur. J. Immunol.* 49: 1–12.

- Mallard, B.A.; Dekkers, J.C.; Ireland, M.J.; Leslie, K.E.; Sharif, S.; Lacey Vankampen, C.; Wagter, L.; Wilkie, B. N.** 1998. Alteration in the immune responsiveness during the peripartum period and its ramification on dairy cow and calf health. *J. Dairy Sci.* 81: 585–595.
- Meglia, G. E.** 2000. The influence of nutrient intake on the immune defence of the dairy cow with emphasis on the periparturient period. MSc. Thesis. Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden.
- Meglia, G.E.; Johannisson, A.; Petersson, L.; Persson Waller, K.** 2001. Changes in some blood micronutrients, leukocytes and neutrophils expression of adhesion molecules in periparturient dairy cows. *Acta Vet. Scand.* 42: 109–121.
- Nagahata, H.; Ogawa, A.; Sanada, Y.; Noda, H.; Yamamoto, S.** 1992. Peripartum changes in antibody producing capability of lymphocytes from dairy cows. *Vet. Quart.* 14: 39–40.
- Nickerson, S.C.** 1989. Immunological aspects of mammary involution. *J. Dairy Sci.*, 72: 1665–1678.
- NMC, National Mastitis Council.** 1996. Current concept of bovine mastitis. 4th edition.
- Nonnecke, B.J.; Burton, J.L.; Kehrl Jr., M.E.** 1997. Association between function and composition of blood mononuclear lymphocyte population from dexamethasone – treated Holstein bulls. *J. Dairy Sci.* 80: 2403–2410.
- Norcross, N.L.** 1991. Specific defence mechanisms of the udder. *Flem. Vet. J.* 62 (Suppl. 1): 129–139.
- Oliver, S.P.; Mitchell, B.A.** 1983. Susceptibility of bovine mammary gland to infections during the dry period. *J. Dairy Sci.* 66: 1162–1166.
- Oliver, S.P.; Sordillo, L.M.** 1989. Approaches to the manipulation of mammary involution. *J. Dairy Sci.* 72: 1647–1664.
- Paape, M.J.; Guidry, A.J.; Jain, N.C.; Miller, R.H.** 1991. Leukocytic defense mechanisms in the udder. *Flem Vet. J.* 62 (Suppl. 1): 95–109.
- Paape, M.J.; Wergin, W.P.; Guidry, A.J.; Pearson, R. E.** 1979. Leukocytes – Second line of defense against invading mastitis pathogens. *J. Dairy Sci.* 62: 135–153.
- Persson, K.** 1992. Studies on inflammation in the bovine teat. PhD Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden.
- Philpot, W.N.** 1994. Economics of mastitis control. *Veterinary Clinics of North America* 6: 233–245.
- Politis, I.; Zhao, X.; McBride, B.W.; Burton, J.H.** 1992. Function of bovine mammary macrophages as antigen-presenting cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 30: 399–410.
- Reid, K.B.** 1995. The complement system. A major effectors mechanism in humoral immunity. *The immunologist* 3: 206–211.
- Reiter, B.** 1985. Protective protein in milk – Biological significance and exploitation. International Dairy Federation, Bulletin 191, Brussels.
- Saad, A.M.; Concha, C.; Astrom, G.** 1989. Alterations in neutrophil phagocytosis and lymphocyte blastogenesis in dairy cows around parturition. *J. Vet. Med. B* 36: 337–345.
- Sandholm, M.; Korhonen, H.** 1995. Infection of the udder – Udder inflammation. In: *The bovine udder and mastitis*. Edt. M. Sandholm, T. Honkanen – Buzalski, L. Kaartinen, S. Pyorala. 37–48.
- Shafer-Weaver, K.A.; Sordillo, L.M.** 1997. Bovine CD8+ lymphocytes alter immune responsiveness during the postpartum period. *Vet. Immunol. Immunopathol* 56: 53–64.

- Shafer–Weaver, K.A.; Pighetti, G.M.; Sordillo, L.M.** 1996. Diminished mammary gland lymphocyte functions parallel shifts in trafficking patterns during the postpartum period. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 212: 271–279.
- Smith, K.L.; Oliver, S.P.** 1981. Lactoferrin: A component of nonspecific defense of the involuting bovine mammary gland. *Adv. Exp. Med. Biol.* 137: 535–554.
- Smith, V.G.; Edgerton, L.A.; Hafs, H.D.; Convey, E.M.** 1973. Bovine serum estrogens, progestins and glucocorticoids during late pregnancy, parturition and early lactation. *J. Anim. Sci.* 36: 391–396.
- Sordillo, L.M.; Scott, N.L.** 1995. Alternative approaches for the prevention and treatment of mastitis. *The Bovine Proceeding*, 27: 54–60.
- Sordillo, L.M.; Shafer–Weaver, K.; DeRosa, D.** 1997. Immunobiology of the mammary gland. *J. Dairy Sci.* 80: 1851–1865.
- Sordillo, L.M.; Nickerson, S.C.; Akers, R.M.; Oliver, S.P.** 1987. Secretion composition during bovine mammary involution and the relationship with mastitis. *Int. J. Biochem.* 19: 1165–1172.
- Targowski, S.P.; Klucinski, W.** 1983. Reduction in mitogenic response of bovine lymphocytes by ketone bodies. *Am. J. Vet. Res.* 44: 828–830.
- Targowski, S.P.; Klucinski, W.; Travis Littledike, E.; Hoy, D.A.** 1985. Suppression of mitogenic response of bovine lymphocytes during experimental ketosis in calves. *Am. J. Vet. Res.* 46: 1378–1380.
- Taylor, B.C.; Dellinger, J.D.; Cullor, J.S.; Stott, J.L.** 1994. Bovine milk lymphocytes display the phenotype of memory T cells and are predominantly CD8⁺. *Cell. Immunol.* 156: 245–253.
- Tizard, I.** 1996. *Veterinary Immunology: an introduction*. 5th Edition. W. B. Saunders Company, Philadelphia, USA.
- Wegmann, T.G.; Lin, H.; Guilbert, L.; Mosmann, T.R.** 1993. Bidirectional cytokine interactions in the maternal – fetal relationship: Is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol. Today* 14: 353–356.
- Zecconi, A.; Smith, K.L.** June 2000. *IDF International Symposium on Ruminant Mammary Gland Immunity*. Page 16. 11–14 . Stresa, Italy.