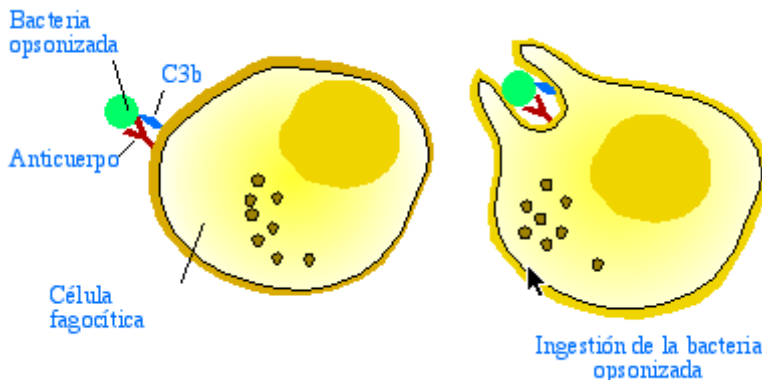


La formulación y elaboración de autovacunas veterinarias se ha perfeccionado en los últimos años, gracias a la aplicación de conocimientos desarrollados en medicina humana. En la serie de 4 artículos que hoy iniciamos, abordaremos los fundamentos de este progreso.

Los fagocitos, neutrófilos y macrófagos pueden ingerir a las bacterias de un modo inespecífico o específico. En el primer caso, el fagocito simplemente ingiere a la bacteria tras haber "chocado" con ella. Si la bacteria está "desnuda", es decir, no presenta envueltas extracelulares, tendrá una superficie relativamente hidrofóbica y será fagocitada sin dificultad. Este reconocimiento inespecífico se ve facilitado por el complemento y una serie de proteínas sanguíneas, pero, en general, es sólo un mecanismo de respuesta primaria. Para que una respuesta inmune frente a una bacteria extracelular sea



protectora debe estar mediada por anticuerpos (Roit, 1998).

Una vez que los fagocitos han digerido a algunas bacterias comienza la producción de anticuerpos opsonizantes, fundamentalmente dirigidos frente a los antígenos de la pared de la bacteria. Ahora, el proceso de la fagocitosis es mucho más ágil. Los anticuerpos circulantes encontrarán a las bacterias individualizadas y se unirán a ellas por la región Fab. Esta unión produce un cambio en la región Fc del anticuerpo, que por un lado activa al complemento y por otro facilita la unión de los fagocitos. Ahora, la eliminación de las bacterias opsonizadas se produce de forma rápida y efectiva (Fig 1).

Producción de exopolisacáridos capsulares

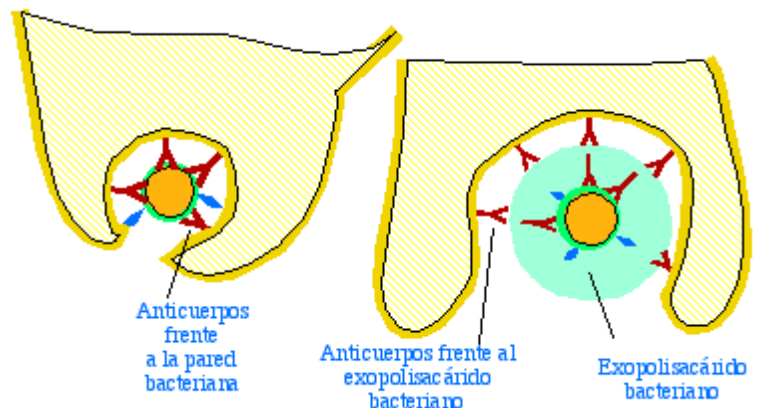
En realidad las cosas no se resuelven tan fácilmente para el hospedador que sufre la infección. De hecho, las bacterias, a lo largo de su evolución, se han adaptado a los mecanismos de defensa del hospedador, por ejemplo, creando una envoltura poco densa de exopolisacáridos capsulares que recubren la pared bacteriana (Quessy, 1994).

La capa de exopolisacáridos capsulares es muy gruesa y está muy poco cohesionada por lo que los nutrientes, los antibióticos ó incluso una proteína grande pueden atravesarla. Así los anticuerpos la atraviesan sin dificultad, alcanzando la pared bacteriana y uniéndose a ella por su región Fab. Debido al espesor de la capa de exopolisacáridos los anticuerpos quedan enmascarados y la región Fc no puede entrar en contacto con los receptores de los fagocitos (Fig 2).

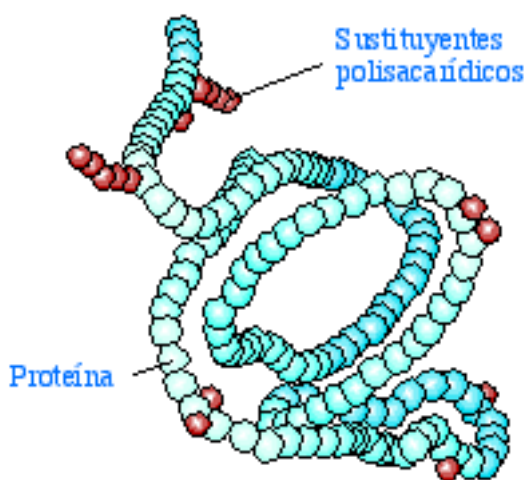
Por esta razón, en muchas ocasiones los anticuerpos dirigidos frente a la pared bacteriana no pueden eliminar a las bacterias productoras de exopolisacáridos y la infección continua a pesar de la vacunación previa (Roit, 1998). Para fagocitar a una bacteria rodeada de una cápsula de exopolisacáridos necesitamos producir anticuerpos frente al exopolisacárido y no frente a la pared bacteriana.

La respuesta del hospedador

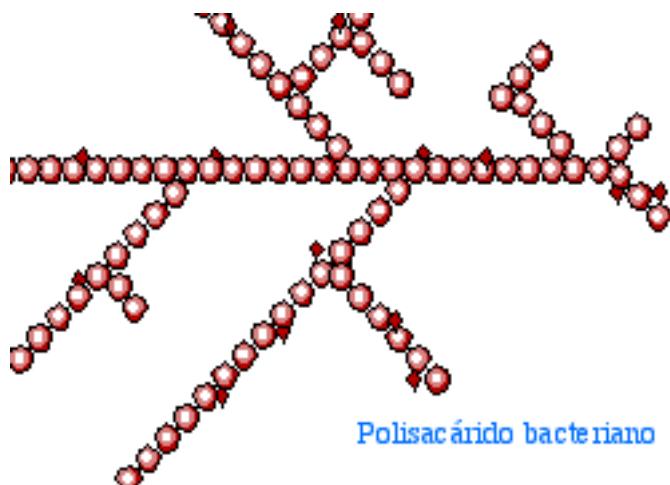
El hospedador únicamente puede producir anticuerpos frente a antígenos que no tengan



ninguna relación con el cuerpo del hospedador, de otro modo, se produciría una autoinmunidad de consecuencias fatales (Roitt 1998). Encontrar antígenos diferentes a los del cuerpo del hospedador es relativamente sencillo en el caso de las proteínas e incluso de otras moléculas de la pared bacteriana. Una proteína está formada por 20 aminoácidos diferentes y la combinación de los mismos da lugar a infinitas secuencias proteicas diferentes. Además, estas secuencias se pliegan tridimensionalmente de modo que dos aminoácidos separados en la cadena de la proteína acaban juntos en su ordenación tridimensional creando un epítipo que los anticuerpos pueden reconocer (Fig 3). Incluso aminoácidos de diferentes proteínas pueden crear un epítipo al interactuar varias proteínas (Roit 1998).



Sin embargo, los exopolisacáridos capsulares están constituidos por sólo dos o tres moléculas de azúcares unidas unas a otras de una forma lineal y repetitiva y, aunque estas macromoléculas se ramifican a intervalos, no tienen una estructura tridimensional sino bidimensional (Fig 4). Esta falta de "variedad" y la gran homogeneidad que presentan estas macromoléculas en el espacio, hacen que su poder antigénico sea muy



pequeño y apenas se produzcan anticuerpos frente al mismo (Mond, 1995).

Bacterias con exopolisacáridos.

El concepto de exopolisacárido capsular puede parecer extraño, sin embargo todos estamos familiarizados con el serotipado de las bacterias. Pues bien, con frecuencia los serotipos de las diferentes bacterias corresponden a diferentes polisacáridos. Así, en el caso de la *Salmonella* hablamos de más de 180 serotipos, en *Streptococcus suis* de más de 23 (Prieto, 1993), y de más de 20 en *Staphylococcus aureus* (Poutrel, 1993) o en *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Takahashi, 1999), etc. Virtualmente todas las especies bacterianas de interés en veterinaria producen exopolisacáridos, aunque en algunos casos estén poco estudiados, como en los *Mycoplasmas* (Niang, 1998; Neyrolles, 1998). Generalmente son sólo unos pocos serotipos los responsables de la mayoría de los procesos clínicos y éstos son los serotipos introducidos en las vacunas comerciales (serotipos 1 y 2 en *Mal Rojo*, serotipos 2, 4 y 5 en *Actinobacillus pleuropneumoniae*, etc). Sin embargo, muchas veces la enfermedad está producida por otros serotipos diferentes y, en estos casos, la utilización de autovacunas puede ser preferible.

Para conseguir una elevada protección frente a cualquier proceso se debería incluir muchos más serotipos. En medicina humana las vacunas frente a meningitis producida por *Streptococcus pneumoniae* contienen más de 23 serotipos capsulares purificados diferentes, lo cual supone el 25% de los serotipos implicados en este proceso (Rubin, 2000). Las vacunas comerciales frente a *Streptococcus pneumoniae* han demostrado ampliamente su efectividad después de haber sido utilizadas en millones de niños de todos los países, incluyendo a España.

Tabla 1. Algunas especies bacterianas productoras de antígenos capsulares de interés veterinario.

Especie bacteriana	Nº de serotipos descritos
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> .	>120
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	nd
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	>23
<i>Escherichia coli</i> .	>80
<i>Haemophilus parasuis</i> .	>20
<i>Mycoplasma spp.</i>	nd
<i>Pasteurella multocida</i> .	>16
<i>Pasteurella haemolytica</i>	>16
<i>Salmonella spp.</i>	>180
<i>Staphylococcus aureus</i>	>20
<i>Staphylococcus hyicus</i>	nd
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	nd
<i>Streptococcus suis</i>	>30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	nd

EXOPOL Autovacunas y Diagnóstico en animales de producción

Biofilms

En el siguiente capítulo, explicaremos el papel de los exopolisacáridos en la formación de biofilms bacterianos y en la cronificación de procesos infecciosos. Más adelante se abordará el uso de liposomas como vehiculadores de antígenos y los diferentes procesos de elaboración de autovacunas disponibles en la actualidad.

Referencias

Hodgins, DC, Shewen, PE, Preparturient vaccination to enhance passive immunity to the capsular polysaccharide of *Pasteurella haemolytica* a1. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1996, 50: 1-2, 67-77

Mond-JJ, Vos-Q, Lees-A, Snapper-CM T cell independent antigens. *Curr. Opin. Immunol.* 1995, 7: 3m 349-354

Neyrolles O, Brenner C, Prevost MC, Fontaine T, Montagnier L, Blanchard A Identification of two glycosylated components of *Mycoplasma penetrans*: a surface-exposed capsular polysaccharide and a glycolipid fraction. *Microbiology* 1998 144, 5: 1247-55

Niang M, Rosenbusch RF, Andrews JJ, Kaeberle ML Demonstration of a capsule on *Mycoplasma ovipneumoniae*. *Am J Vet Res* 1998, 59: 5, 557-562

Poutrel, B, Sutra, L Type 5 and 8 capsular polysaccharides are expressed by *Staphylococcus aureus* isolates from rabbits, poultry, pigs and horses. *J. Clin. Microbiol.* 1993, 31: 2, 467-469

Prieto, C, Pena, J, Suarez, P, Imaz, M, Castro, JM Isolation and distribution of *Streptococcus suis* capsular types from diseased pigs in Spain. *Journal-of-Veterinary-Medicine.-Series-B.* 1993, 40: 8, 544-548

Quessy, S, Dubreuil, JD, Jacques, M, Malouin, F, Higgins, R Increase of capsular material thickness following in vivo growth of virulent *Streptococcus suis* serotype 2 strains. *FEMS-Microbiology-Letters.* 1994, 115: 1, 19-26

Roitt, I., Brostoff, J. Male, D. *Immunology* (fourth edition). 1996, Times Mirror International, London.

Rubin LG, Pneumococcal vaccine, *Pediatr Clin North Am* 2000 47, 2:269-85

Takahashi T, Sunama P, Satra J, Cholsindhu N, Kongthon S, Jitnupong W, Yamamoto K, Kijima M, Furuuchi S Serotyping and pathogenicity of *Erysipelothrix* strains isolated from tonsils of slaughter pigs in Thailand. *J Vet Med Sci* 1999, 61(9):1007-11