

INMUNOPATOGENIA DE LOS GRANULOMAS PRODUCIDOS POR MICOBACTERIAS DE INTERÉS VETERINARIO EN ESPECIES ANIMALES PRODUCTORAS DE ALIMENTOS

Investigadores USAL:

Director Delgado, Fernando (fernando.delgado@usal.edu.ar); Blanco Viera, Francisco Javier

Resumen

Mycobacterium bovis y *M. avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) causan tuberculosis (TB) y paratuberculosis (PTB) en bovinos, respectivamente. Si bien el cuadro de ambas infecciones ha sido descrito, poco se conoce de la patogenia tras la infección natural debido a su prolongado tiempo de incubación. La respuesta inmune local determina el desarrollo de las lesiones. Recientemente se ha determinado la expresión de citoquinas en tejidos de animales infectados por *M. bovis*.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la respuesta inmune local desarrollada tras la infección natural por MAP, y compararla con la descrita para *M. bovis*. Se determinó la expresión de interferón gamma (γ INF), factor de necrosis tumoral alfa (α TNF), factor de crecimiento transformante beta (β TGF) e interleuquina 10 (IL10) mediante inmunohistoquímica en muestras de íleon de 11 bovinos infectados por MAP. Ocho animales tuvieron enteritis granulomatosa difusa, mientras que los 3 restantes tuvieron enteritis granulomatosa multifocal. En todos los casos se encontraron numerosos bacilos ácido-alcohol resistentes compatibles con MAP en el citoplasma de macrófagos. Se observó inmunomarcación intensa para γ INF y β TGF, y moderada para α TNF e IL10. La marcación fue mayor en los tejidos con lesiones difusas.

Los resultados obtenidos indican que la infección por MAP produce una respuesta inflamatoria con ambos perfiles de respuesta inmune en los tejidos afectados (celular o proinflamatorio, y humoral o de efecto antiinflamatorio). Este efecto explicaría la presencia de lesiones extendidas con numerosos macrófagos infectados con MAP. Así, la expresión de α TNF y γ INF, de efecto proinflamatorio, se relacionaría con la extensión de la lesión, mientras la de β TGF e IL10 (efecto antiinflamatorio) con la sobrevida y proliferación de MAP. Esto se diferencia de lo observado en tejidos infectados con *M. bovis*, en los cuales se ha descrito mayor expresión de γ INF que de β TGF e IL10 en lesiones moderadas a graves. Lesiones de TB y PTB difieren en la presencia de fibrosis, abundante en el primer caso y ausente en el segundo.

Se ha propuesto que el desarrollo del tejido conectivo en lesiones de TB se deba a la expresión de β TGF, lo cual no se observa en PTB a pesar de los niveles detectados de ella. Por tanto, otros mediadores intervendrían en la regulación de la proliferación de tejido conectivo.

Palabras clave: tuberculosis bovina; paratuberculosis; patogenia

Abstract

Mycobacterium bovis and *M. avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) are the causative agent of

bovine Tuberculosis (TB) and Paratuberculosis (PTB). Although their clinical and pathologic features have been described, pathogenesis of natural infection is still misunderstood. Tissue immune response determines the development of pathologic changes. Local immune response of TB was recently reported.

The aim of this study was to evaluate the local immune response caused by the natural infection by MAP, and to compare it with the TB local immune response.

Tissue expression of gamma-interferon (γ INF), transforming growth factor beta (β TGF), tumor necrosis factor alpha (α TNF) and interleukin-10 (IL10) was determined by immunohistochemistry in samples of ileum from 11 cows infected by MAP. Eight showed diffuse granulomatous enteritis and 3 multifocal changes. In all cases, many acid-fast bacilli (AFB) were present within the cytoplasm of macrophages present in the mucosa and submucosa. Immunostaining was strong for γ INF and β TGF, and moderate for α TNF and IL10 in all animals, and stronger for all cytokines in diffuse changes than multifocal affected samples.

Results indicated that MAP infection induced locally an immune response with both (cellular or pro inflammatory and humoral or anti-inflammatory) profiles in affected tissues. This fact explained the extended changes with macrophages filled of AFB. Expression of γ INF and α TNF (with a pro inflammatory effect) would be related with the extension of changes, and levels of β TGF and IL10 (anti-inflammatory effect) with the proliferation of MAP. These results are different to those reported for TB, for which γ INF expression is higher than β TGF and IL10 in samples with changes moderated to severe. Pathologic changes of TB and PTB are different. In the first, fibrosis is important but in PTB it is not present.

It has been proposed that fibrosis depends on β TGF. This did not occur in PTB despite the high level detected. Thus, other cytokines or cell mediators should be involved in the regulation of fibrosis development.

Keywords: tuberculosis of cattle; paratuberculosis; pathogenesis