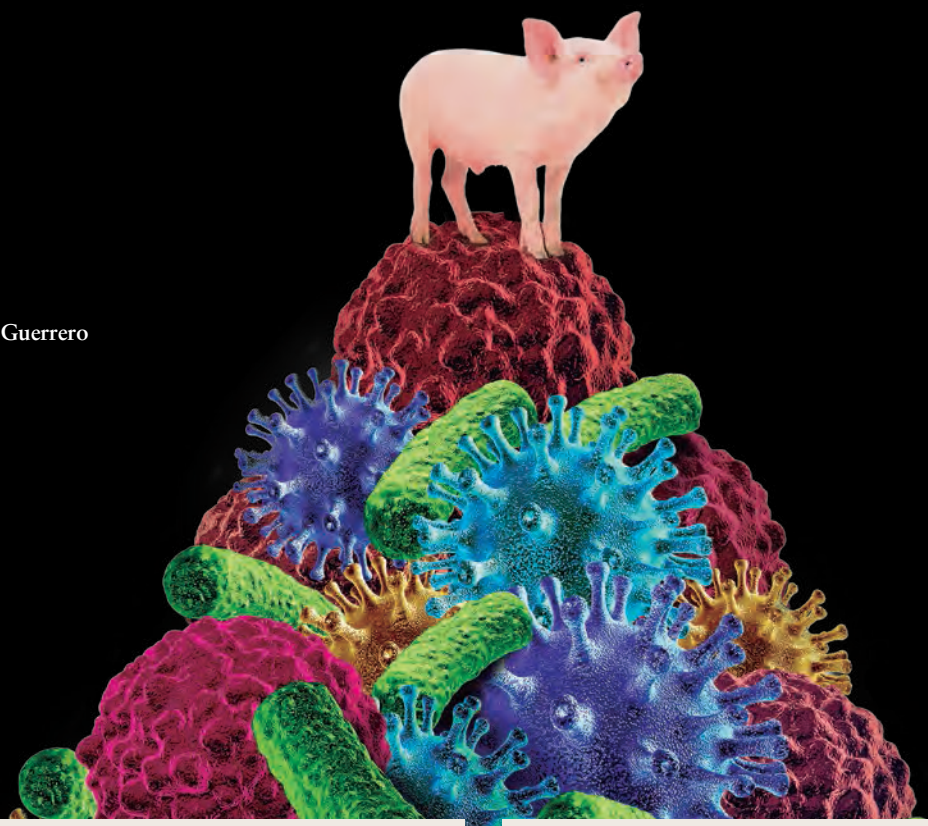
Published in IVIS with the permission of the editor

Close window to return to IVIS

Generalidades sobre inmunidad y vacunas en porcino (I)



Fernando Fariñas Guerrero

Imágenes Suis

Resumen

La capacidad de inmunización de una vacuna va a depender de múltiples factores; unos inherentes al animal (edad, sexo, raza, presencia de enfermedades, administración de fármacos, malnutrición, estrés, etc.) y otros ajenos, dependientes de la calidad de la vacuna administrada (contaminación, falta de inmunogenicidad, etc.), así como de la ruta elegida para su administración (subcutánea, intramuscular, a través de mucosas). Todo esto hace que, en ocasiones, estemos "jugando a ciegas" ya que probablemente habrá animales que lleguen y superen con creces la expectativa de la vacuna, y otros que no lleguen a producir un nivel suficiente de inmunidad frente a la misma (fallo de eficacia). La respuesta inmunitaria dependiente del desafío vacunal, es individual y puede comportar tanto respuestas eficaces no lesivas, como otras patológicas (reacciones adversas) que por suerte son infrecuentes. Conocer estos intrincados mecanismos de respuesta inmunitaria e inmunopatológica es esencial para el desarrollo de nuevas vacunas y mejores protocolos de inmunización.

Palabras clave: inmunización, reacciones adversas, fallo vacunal

Summary

Generalities on immunity and vaccines in pigs

The capacity of immunisation of a vaccine is going to depend on multiple factors: some inherent to the animal (age, sex, race, diseases, pharmacotherapy, malnutrition, stress, etc.) and others dependent on the quality of the vaccine administered (contamination, lack of immunogenicity, etc.), as well as on the route selected for its administration (subcutaneous, intramuscular, through mucous membranes). As a result of all these factors, we are sometimes "playing blindly", and while some animals will probably respond fully to the vaccine, others will not produce a sufficient level of immunity (failure of efficiency). The immune response to the vaccine is individual and can produce either effective responses without producing lesions in the vaccinated animal, or pathological responses that are harmful (adverse reactions), although the later are infrequent. A better knowledge of these immunological and immunopathological mechanisms is essential for the development of new vaccines and improvement of immunisation protocols.

Keywords: immunisation, adverse reactions, failure of efficiency

Contacto con el autor: instituto de inmunología clínica y enfermedades infecciosas. Málaga. www.inmucei.com
Email: f.fariñas@inmucei.com; farinas.inmunopatologia@gmail.com

Published in IVIS with the permission of the editor

Close window to return to IVIS

No cabe duda de que la vacunación forma parte importante de los programas de salud que se aplican en nuestras granjas, y de que la vacuna ideal debería cumplir una serie de requisitos entre los que se encuentran:

- La inducción de respuestas adecuadas.
- Que ofrezca seguridad.
- Que sea estable.
- Que su coste sea bajo.

Es evidente que la capacidad de inmunización de una vacuna en cada animal va a depender de múltiples factores, unos inherentes al animal (edad, sexo, raza, presencia de enfermedades, administración de fármacos, malnutrición, estrés, etc.) y otros ajenos, dependientes de la calidad de la vacuna administrada (contaminación, falta de inmunogenicidad, etc.).

Todo esto hace que, en ocasiones, estemos "jugando a ciegas" ya que probablemente habrá animales que lleguen y superen con creces la expectativa de la vacuna, y otros que no lleguen a producir un nivel suficiente de inmunidad frente a la misma.

INMUNIDAD Y VACUNACIÓN

La respuesta inmunitaria frente a una infección natural o a una vacuna ha sido evaluada general y tradicionalmente midiendo títulos de anticuerpos en suero y correlacionando estos con distintos grados de protección o susceptibilidad. Esto puede ser esencialmente cierto en algunas enfermedades infecciosas, donde altos niveles de anticuerpos se correlacionan muy bien con la protección frente al desafío (por ejemplo en la parvovirosis porcina). Sin embargo, una protección adecuada frente a cualquier agente infeccioso puede requerir una fuerte inmunidad celular, una potente inmunidad humoral o una combinación de ambas. Así, infecciones por *Bordetella* sp., PRRS y Circovirus, entre otras, requieren una eficaz y potente inmunidad celular para inducir un alto nivel de protección; para estas enfermedades, por ejemplo, la concentración de anticuerpos séricos puede no correlacionarse con la protección. En general, la evaluación de la inmunidad celular en las distintas enfermedades ha sido siempre la gran olvidada. En la literatura científica actual pocos trabajos "rematan" sus resultados con medidas de esta inmunidad celular, a pesar de que hace años se han venido publicando casos de animales protegidos frente a una enfermedad siendo seronegativos para la misma (animales hiperérgicos o hiperrespondedores). Es seguro que en muchas de estas enfermedades, sino en todas, la inmunidad celular juega un papel preponderante en el desarrollo de un grado significativo de protección.

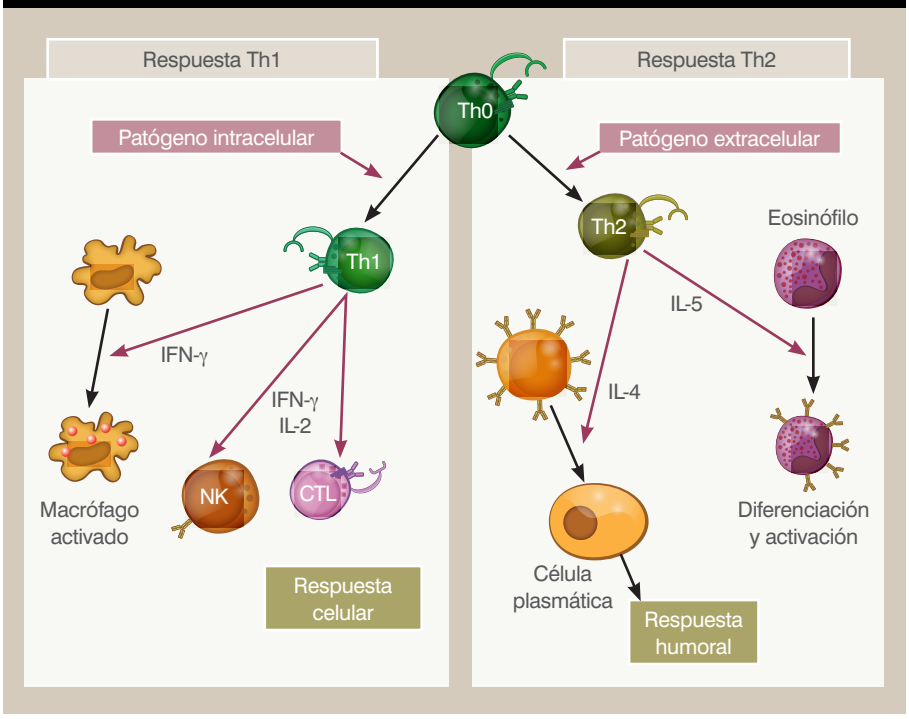
Por lo tanto, la vacuna ideal no va a ser sólo la que induzca la formación de gran cantidad de anticuerpos, sino la que sea capaz de imitar al sistema inmunitario cuando este consigue resolver una infección determinada. Puede incluso ocurrir que, en algunos casos, los anticuerpos generados resulten inútiles porque no son capaces de neutralizar al patógeno, favoreciendo su persistencia (anticuerpos facilitadores de la infección) o generar respuestas inmunopatológicas indeseables, dando lugar al desarrollo de fenómenos alérgicos y/o autoinmunes.

VACUNAS ATENUADAS (VIVAS) Y VACUNAS INACTIVADAS (MUERTAS)

Las vacunas atenuadas utilizan un agente infeccioso (vacunas monovalentes) o varios (vacunas polivalentes) vivo/s y homólogo/s al que produce la enfermedad, pero cuya virulencia ha sido atenuada de manera que, sin producir ningún daño en el animal, puede inducir una inmunidad duradera frente al agente homólogo virulento. El sistema de atenuación más utilizado para las vacunas víricas se basa en realizar un gran número de pases o replicaciones del virus salvaje o virus campo en líneas celulares, de tal manera que estos vayan perdiendo progresivamente su virulencia, aunque siguen manteniendo la capacidad de replicarse o multiplicarse lo suficiente para despertar una respuesta inmunitaria efectiva frente al mismo. El tipo de inmunidad que producen estas vacunas normalmente es tanto de tipo celular (Th1) como humoral (Th2) (*figura 1*). Precisamente, y a diferencia de las vacunas muertas o inactivadas, la capacidad replicativa del agente vacunal hace que las vacunas inactivadas necesiten una carga antigénica menor para producir la respuesta, sin la necesidad de utilizar adyuvantes. El principal problema de este tipo de vacunas es que la atenuación no sea estable y pueda revertir a formas virulentas, induciendo la enfermedad que se pretendía prevenir, aunque esto es extremadamente raro e infrecuente.

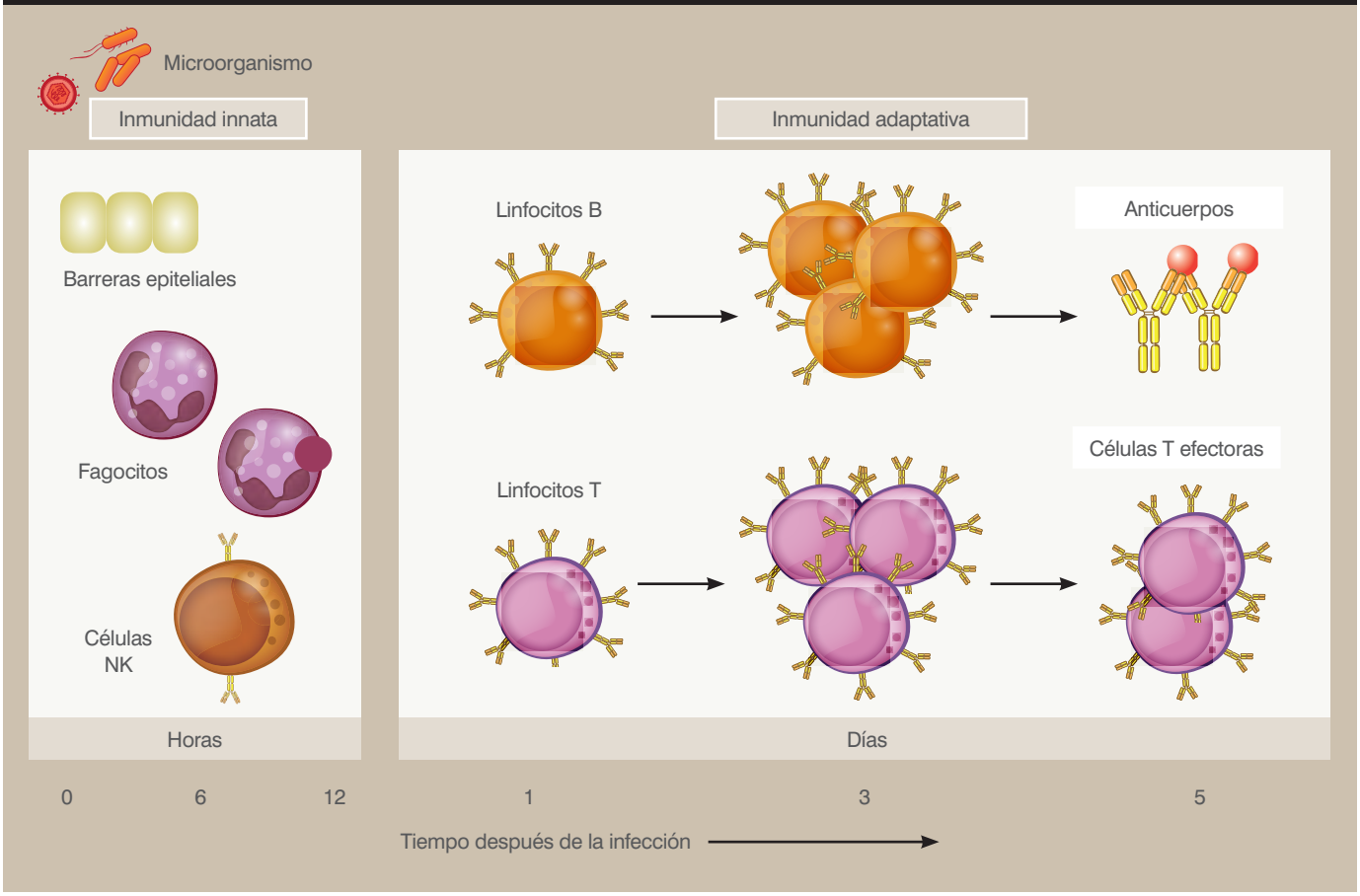
Las vacunas muertas o inactivadas están formadas por uno o varios microorganismos completos pero inactivados por algún método físico o químico. Son vacunas más estables y seguras que las atenuadas, pero por el contrario tienen una

Figura 1. Respuesta Th1 y respuesta Th2.



Published in IVIS with the permission of the editor
Close window to return to IVIS

Figura 2. Inmunidad innata y adaptativa. Componentes del sistema inmunológico.



menor capacidad para inducir respuestas inmunitarias potentes, por lo que estas siempre van con adyuvantes que puedan incrementar o facilitar dichas respuestas. Aun así, sólo son capaces de generar respuestas de tipo humoral (Th2) con muy baja capacidad de respuestas celulares (Th1), a no ser que se empleen adyuvantes específicos para incrementar esta última (saponinas, Cpg DNA, citoquinas Th1, etc.).

ADYUVANTES

Los adyuvantes vacunales son sustancias que estimulan o mejoran la respuesta inmunitaria a un antígeno, sin que tengan un efecto antigénico específico por sí mismas. De este modo, su labor será más o menos trascendente en función de la capacidad inmunogénica del antígeno al que acompañen. En el caso de vacunas inactivadas, en las que no hay un microorganismo capaz de replicarse e imitar el comportamiento del patógeno en condiciones de campo, la función del adyuvante es mucho más determinante a la hora de conseguir una respuesta inmunitaria adecuada que en el caso de vacunas vivas atenuadas, donde el propio patógeno se encarga de dirigir la respuesta inmunitaria.

Las acciones del sistema inmunitario se dividen en inmunidad innata o natural e inmunidad adquirida o adaptativa (*figura 2*). La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa inmunitaria y se caracteriza por poseer mecanismos efectores, los cuales se activan de forma rápida y vigorosa frente a cualquier desafío antigénico. Por su parte, la inmunidad adaptativa gira alrededor de los linfocitos T y B, los cuales poseen receptores altamente específicos y variados que se unen a sus antígenos y disparan la activación y proliferación celular en un proceso conocido como expansión clonal. La expansión clonal de los linfocitos es necesaria para generar una respuesta inmunitaria eficiente, pero es lenta, tarda entre 3 y 5 días en establecerse o incluso más. Por esta razón, la inmunidad innata es fundamental para controlar la mayoría de las infecciones en sus inicios.

Células implicadas

Las principales células efectoras de la inmunidad innata son los neutrófilos, los fagocitos mononucleares (macrófagos y células dendríticas) y las células natural killer (NK). Estas células atacan a los microorganismos que han logrado atravesar la barrera epitelial y que han accedido a los tejidos o a la circulación. Una vez se ha desarrollado una primera respuesta innata, las citoquinas liberadas inducen la activación de los linfocitos Th (*helper*) protagonistas de la inmunidad adaptativa. De forma genérica y simplista, es posible distinguir dos subpoblaciones de linfocitos Th; los Th1 y Th2, que se diferencian entre sí por el tipo de citoquina secretada y el tipo de respuesta defensiva desarrollada. La subpoblación Th1 tiene a su cargo muchas funciones mediadas por células (inmunidad celular), y la producción de un bajo número de anticuerpos opsonizantes (IgG que ayudan al proceso de fagocitosis). Estas células Th1 son responsables de la defensa frente a infecciones por agentes intracelulares y frente a células tumora-

Published in IVIS with the permission of the editor
Close window to return to IVIS

les, siendo igualmente responsables de los procesos inflamatorios y de lesión tisular excesiva que a veces acompañan a algunas enfermedades autoinmunes. La subpoblación Th2, por el contrario, estimula la inmunidad humoral con producción de grandes cantidades de inmunoglobulinas (principalmente IgA, IgE e IgG), y es la responsable de la lucha frente a parásitos, agentes infecciosos extracelulares y toxinas. Cuando esta respuesta Th2 se vuelve patológica, puede inducir fenómenos de autoinmunidad y sobre todo de hipersensibilidad alérgica.

Tras la presentación de antígenos y por el efecto de ciertas moléculas, los linfocitos Th pueden polarizarse en sus acciones, particularmente su producción de citoquinas, de tal modo que favorezcan la respuesta inmunitaria celular (Th1) o humoral (Th2). Así la liberación de interferón gamma (IFN-γ), IL-12 y TNF-α inducen la diferenciación de las células Th a células Th1 (inmunidad celular), los cuales activarán a los linfocitos CD8+ y células asesinas naturales o NK, incrementando igualmente la capacidad microbicida de los macrófagos. Esta polarización Th1 supondrá un predominio de la respuesta inflamatoria y citotóxica. Por su parte, los linfocitos Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, entre otras, cuyo efecto principal será la activación de linfocitos B, predominando la respuesta de tipo humoral.

Función de los adyuvantes

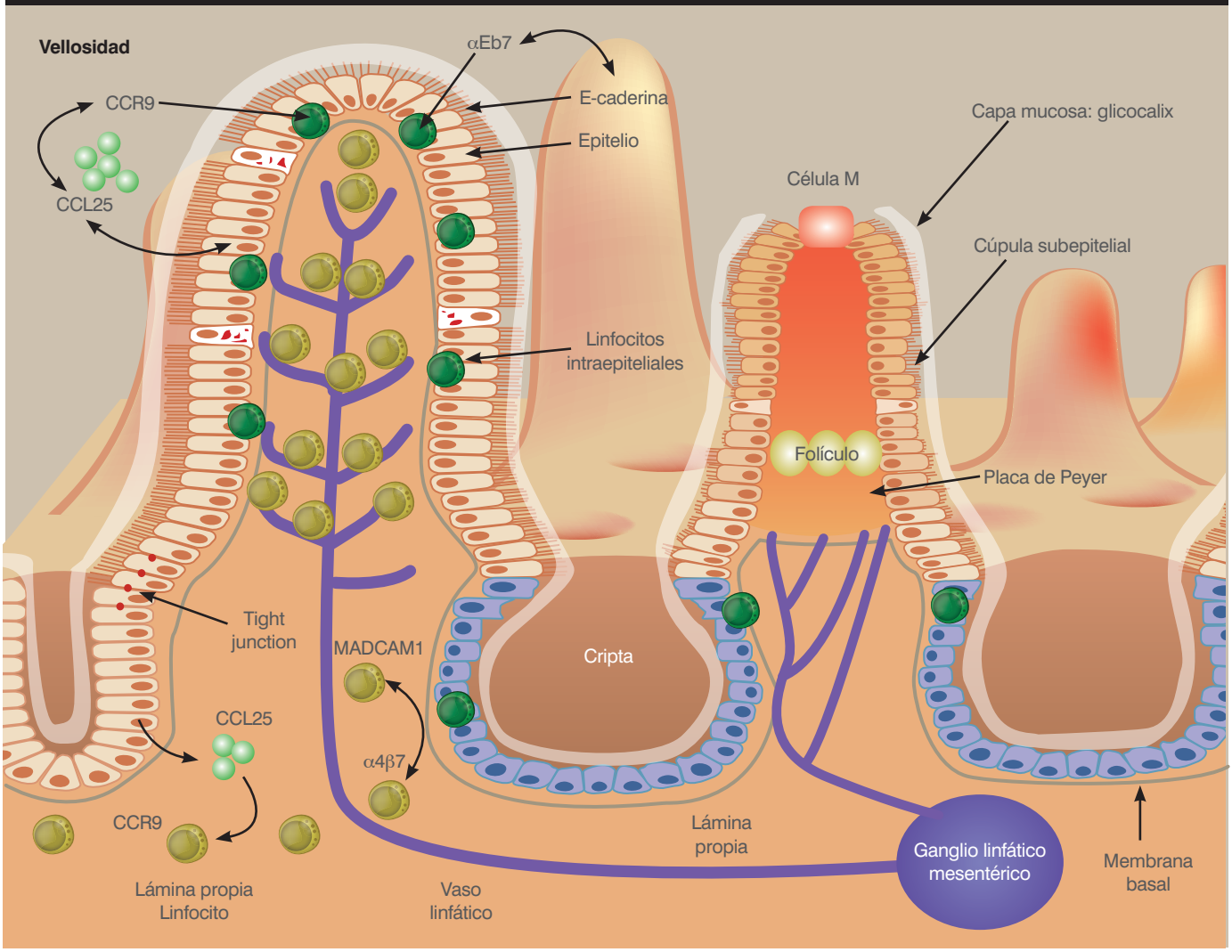
La misión de los adyuvantes vacunales es facilitar que este mecanismo inmunológico se desarrolle, e incluso dirigirlo de la forma más eficaz, en función de la enfermedad a la que nos enfrentemos. Se ha podido comprobar que los adyuvantes pueden aumentar la eficacia, acortar el tiempo de establecimiento de la inmunidad, prolongar la duración de la misma y reducir la sensibilidad a los anticuerpos maternales, superando el umbral de interferencia que estos imponen.

Una buena respuesta inmunitaria debe potenciar aquellos aspectos inmunitarios que sean efectivos frente al microorganismo que debemos combatir. Cuando un organismo no puede ser empleado vivo modificado, como puede ser el caso de los micoplasmas, debe ser el adyuvante incorporado a la vacuna el que desempeñe el rol de proveer señales artificiales que estimulen la respuesta deseada.

INMUNIDAD Y VACUNAS DE MUCOSAS

Cuando un lechón nace, su sistema inmunitario necesita un tiempo para desarrollarse y hacerse completamente funcional. Aunque nuestro entendimiento

Figura 3. Estructura del GALT.



Published in IVIS with the permission of the editor
Close window to return to IVIS

de cómo y cuándo el sistema inmunitario neonatal madura es incompleto, mucho de lo que sabemos está relacionado con la capacidad del animal de responder a la vacunación.

Las condiciones en las que se encuentra el sistema inmunitario de los animales jóvenes es un asunto importante para ganaderos y veterinarios que intentan proteger a sus animales de los desafíos infecciosos ambientales. Por lo tanto, la vacunación es crítica para desarrollar esta protección. Su principal propósito es estimular las respuestas humorales (anticuerpos) y celulares frente a cualquier desafío antigénico.

Una gran esperanza se ha puesto en las llamadas vacunas mucosales o de mucosas. Durante muchos años la inmunidad de mucosas y las vacunas mucosales han atraído menos la atención que las vacunas parenterales, pero en años recientes, los avances metodológicos han permitido un estudio más intenso de las respuestas inmunitarias en las mucosas y la elaboración de vacunas mucosales altamente efectivas. Otro hecho interesante es que la inmunidad de mucosas se desarrolla mucho antes que las respuestas sistémicas, lo cual confiere una ventaja en el desarrollo y vacunación a edades incluso más tempranas que a las que se vacuna hoy en día en cualquier especie animal.

Tipos de mucosas

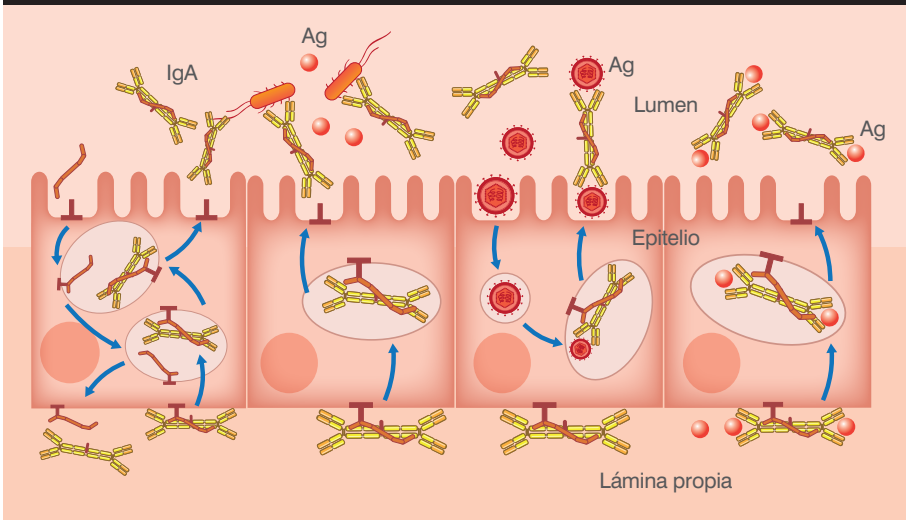
Las membranas mucosas que cubren los tractos respiratorio, digestivo, urogenital, conjuntiva, conducto auditivo y todos los conductos de las glándulas exocrinas, además de la piel (un órgano que en su funcionamiento inmunológico es como el de otra mucosa cualquiera) se encuentran "blindados" por una serie de mecanismos físicos y químicos que degradan y repelen a la mayoría del material "extraño" que es capaz de ocupar estos tejidos. Por si esto fuese poco, un "imponente" y especializado ejército de células y moléculas pertenecientes a la inmunidad innata y adaptativa, protege a estas superficies y al compartimento interno corporal del ataque de innumerables patógenos y sustancias ambientales. En casi cualquier especie mamífera, este sistema contiene más del 80 % de las células que componen el sistema inmunitario del individuo. Estas células se acumulan y/o transitan entre varios "tejidos linfoides asociados a mucosas" (MALT), los cuales juntos forman el mayor órgano linfoide conocido. El MALT está compuesto por una serie de compartimentos linfoides definidos anatómicamente, tales como el GALT (tejido linfoide asociado al aparato digestivo), NALT (tejido linfoide asociado a mucosa nasal, o el BALT (tejido linfoide asociado a bronquios), que funcionan como los principales lugares de "inducción" donde se inician las respuestas inmunitarias frente a cualquier tipo de desafío.

El GALT (*figura 3*) está compuesto por grandes cantidades de linfocitos, tanto en el epitelio (linfocitos intraepiteliales), como en la lámina propia con células aisladas, o constituyendo agrupaciones organizadas en la misma (placas de Peyer, tonsilas cecales, etc.). La mayoría de los linfocitos intraepiteliales son células T, cuya función en mamíferos es tanto el establecimiento de una primera línea de defensa frente a la agresión del epitelio, como contribuir a su reparación, en caso de lesión.

Debido a que el MALT está constantemente en contacto con innumerables antígenos extraños, este debe ser capaz de economizar las respuestas defensivas con objeto de impedir una sobreactivación que pueda dar lugar a un daño tisular o bien agotar al sistema inmunitario.

La respuesta inmunitaria de las células inmunitarias intestinales frente a un antígeno extraño determina el desarrollo de tolerancia o de respuesta dirigida a la eliminación del antígeno. Si bien la tolerancia es un estado de falta de reactividad específica, en realidad la falta de tolerancia a menudo conduce al desarrollo de procesos inflamatorios que pueden conducir a una lesión excesiva de los tejidos. Por lo tanto, las respuestas inflamatorias intestinales pueden ser provocadas por la invasión directa de patógenos (*Salmonella*, *E. coli* enteroinvasivo, etc.) o como consecuencia de una respuesta inmunitaria aberrante a bacterias patógenas y/o comensales (como por ejemplo en la infección por *Brachyspiral* disentería).

Figura 4. Transporte de la IgA a través del epitelio hasta la luz intestinal.



Inmunoglobulina A

La inmunoglobulina A (IgA) constituye la clase principal de inmunoglobulinas de las secreciones mucosas. Esta IgA que se va a transformar en IgA secretora, se produce localmente por células plasmáticas. La existencia de esta molécula especializada de IgA secretora explica en muchos casos la resistencia específica a infecciones de mucosas que se dan en ausencia de anticuerpos séricos demostrables, existiendo multitud de anticuerpos de clase IgA secretora contra innumerables virus, bacterias, parásitos, hongos y otros agentes, como componentes de la dieta, agentes aéreos ambientales, etc. (*figura 4*). Este anticuerpo se encuentra en las secreciones locales y la resistencia frente a estos agentes infecciosos y no infecciosos, se correlaciona mejor con los niveles de estos anticuerpos mucosales que con los niveles de anticuerpos séricos. Estudios relativamente recientes han demostrado que la IgA es incluso capaz de proteger y luchar contra células

Published in IVIS with the permission of the editor
Close window to return to IVIS

infectadas, entrando al interior celular y uniéndose al patógeno.
Entre las principales funciones de esta IgA destacan:
- Su producción en gran cantidad en las superficies mucosas.
- La resistencia de la actividad proteasa de la mucosa gastrointestinal.
- La inhibición de la adherencia bacteriana.
- La inhibición de la absorción de macromoléculas potencialmente alergénicas o que generan intolerancia.
- La inhibición de los efectos inflamatorios de otras inmunoglobulinas, como la IgM y la IgG.
- La neutralización de virus tanto extracelulares como dentro de las células epiteliales.
- El incremento de los mecanismos de defensa inespecíficos.
- La eliminación de antígenos de los tejidos a través del anclaje de estos a la IgA, mediante la producción de inmunocomplejos que son eliminados.

Aunque el sistema secretor de IgA ha mostrado ser una importante vía efectora de la inmunidad de mucosas, la contribución de la inmunidad celular a estas superficies no deber ser desestimada. Dentro de esta línea defensiva de tipo celular, contamos con linfocitos Th (*helper*) una de cuyas funciones es poner en marcha la respuesta inmunitaria a través de la producción de citoquinas, las cuales median reacciones de hipersensibilidad. Otro sistema muy desarrollado e importante en la inmunidad celular de mucosas lo forman los linfocitos T citotóxicos (LTC), cuyo papel es crítico en la eliminación de patógenos intracelulares. Los datos disponibles indican que los LTC son inducidos localmente en las mucosas y no migran desde sitios distantes. Es decir, LTC "residentes" en la mucosa son "inducidos" en el lugar de infección y actúan en ese lugar. Si estos LTC antígeno-específicos responden de esta forma, una protección óptima frente a patógenos intracelulares mucosales, debería requerir la utilización de "vacunas mucosales".

Vacuna de mucosas

No siempre es fácil vacunar e inmunizar una mucosa. Hoy se sabe que los antígenos inactivados no son muy eficaces a la hora de emplearlos en una vacuna de mucosas, ya que estos se eliminan inmediatamente en el lavado (una excepción importante es cuando los niveles elevados de antígenos vacunales se incorporan en la dieta). La única forma de inducir respuestas adecuadas en las mucosas es mediante el empleo de vacunas vivas, ya que los microorganismos vacunales pueden invadir temporalmente dichas mucosas. Por otra parte, la vacunación sistémica o parenteral frente a la inmensa mayoría de las infecciones, aporta cierto grado de inmunidad a las mucosas, aunque incompleta, ya que permite transferir pequeñas cantidades de IgG desde el suero hasta la superficie mucosa. De hecho, muchas vacunas disponibles actualmente, simplemente estimulan niveles elevados de anticuerpos IgG en la sangre y poca cantidad de anticuerpos en mucosa. Estos anticuerpos son efectivos porque una vez que el patógeno invasor produce daño tisular e inician una respuesta inflamatoria, el lugar de la lesión se inunda de anticuerpos de este tipo. No obstante, cada día se piensa con más firmeza que esta no es una manera efectiva de aportar inmunidad.
Entre las razones que justifican la utilización de rutas mucosales de vacunación se encuentran las siguientes:
- Las infecciones afectan o comienzan siempre en una superficie mucosa, ya que la mayoría de los patógenos utilizan estas mucosas como vía de entrada.
- La mucosa contiene una altísima concentración de células inmunitarias (linfocitos Th, citotóxicos, linfocitos B productores de anticuerpos, etc.).
- La inmunización de mucosas genera inmunidad mucosal y sistémica, previniendo la infección, mientras que la inmunidad sistémica no protege bien las mucosas, y no previene la infección sino que la resuelve antes de que esta genere la enfermedad.

Muchas infecciones representan un enorme desafío para el desarrollo de vacunas dirigidas a inducir una inmunidad que pueda prevenir la adherencia y colonización de los patógenos al epitelio de la mucosa, o incluso prevenir su penetración y replicación en dicho tejido, así como el bloquear toxinas producidas por estos patógenos.

La ruta de vacunación a través de mucosas parece ser crucial para procurar una protección efectiva contra infecciones no sólo invasivas, sino también no invasivas, debido a la impermeabilidad normal de estas superficies a la transudación de anticuerpos, o transporte pasivo a través del epitelio. Sin embargo, también se ha demostrado que la administración de estas vacunas bien adyuvantadas, vía mucosas, da lugar a la producción de inmunoglobulinas de tipo IgA secretora e IgG a muy altas concentraciones, generando una inmunidad local y sistémica que confiere una mayor, mejor y más duradera protección al animal.
Todas las vacunas que empleamos hoy en día, tanto en medicina humana como en veterinaria, están dirigidas a agentes infecciosos que tienen su entrada por la vía respiratoria o digestiva. Aunque las vacunas existentes en el mercado ofrecen un amplio margen de seguridad y efectividad frente a estas enfermedades, la inmunización de mucosas con vacunas mucosales ofrece la posibilidad de inmunizar al animal de forma mucho más eficaz y específica.
Entre los problemas que puede presentar la vacunación de mucosas, está fundamentalmente el que, una vez estimulada la respuesta inmunitaria en la mucosa con formación de IgA e IgG protectora, pueden surgir dificultades. Por ejemplo, las respuestas inmunitarias secundarias son a veces difíciles de inducir en la mucosa previamente vacunada, a pesar de que se administren dosis elevadas de vacuna. Esto se debe a que los niveles elevados de anticuerpos inducidos en la primera vacunación, pueden bloquear la absorción del antígeno vacunal y evitar que estos alcancen a las células presentadoras de antígenos. Otro problema añadido a la hora de aplicar un protocolo de inmunización mucosal es la posibilidad de que se desarrolle tolerancia al antígeno administrado, debido a la presencia en las mucosas, sobre todo en la gastrointestinal, de linfocitos T reguladores de la respuesta que pueden activarse por sucesivos encuentros con el antígeno en cuestión, instando al resto de los linfocitos T efectores y linfocitos B, a "inactivarse" frente a este, induciendo un fenómeno de tolerancia inmunológica, sobradamente conocido.

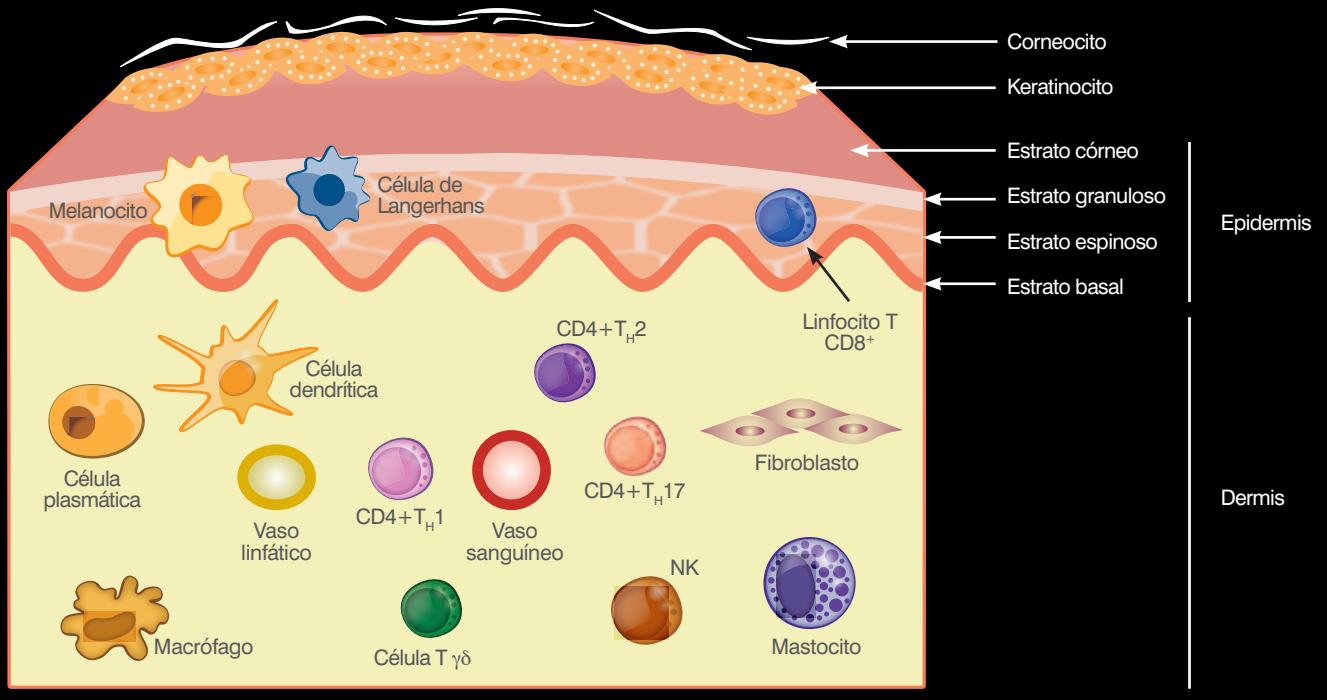
Published in IVIS with the permission of the editor

Close window to return to IVIS

Inmunidad de la piel, un sistema inmunitario de "mucosa" especial

Aunque no está clasificado como un tejido mucoso *per se*, la piel posee numerosas estructuras que son similares al MALT. De hecho, a este sistema inmunitario de la piel se le denomina SALT (*skin associated lymphoid tissue* o tejido linfoide asociado a la piel). La piel está compuesta por dos capas fundamentales: la epidermis y la dermis.

Dentro de la epidermis predominan los queratinocitos, cuya función inmunológica se ha descrito recientemente. Son capaces de funcionar como células inmunitarias induciendo fenómenos de activación inflamatoria a través de la producción y secreción de citoquinas. Dentro de esta capa epidérmica, también se encuentran unas células especiales cuya función primordial es la fagocitosis y la presentación de antígenos, las llamadas células de Langerhans. Actualmente se piensa que estas células dendríticas de Langerhans o presentadoras de antígenos, estimulan fenómenos de tolerancia inmunológica a determinados antígenos, más que una respuesta inflamatoria frente a los mismos.

La dermis, la segunda capa, también es muy rica en distintos tipos de células inmunológicas que se disponen fundamentalmente en las áreas perivasculares dérmicas (también llamada UPVD: unidad perivascular dérmica). Entre estas destacan las células dendríticas dérmicas especializadas (CDDE). Estas CDDE muestran una alta capacidad de presentación de antígenos. Además, muestran un alto nivel de migración a ganglios linfáticos regionales, donde son capaces de presentar antígenos de forma "cruzada" activando respuestas de tipo T helper (Th1 o Th2), así como activación directa de linfocitos T citotóxicos (CD8+), estos últimos especializados en la defensa frente a infecciones por agentes intracelulares (virus y numerosas bacterias, hongos y protozoos intracelulares). Esta presentación antigénica "cruzada" permite el desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas de alta eficacia. Una presentación "cruzada" de antígenos no infecciosos puede dar lugar a fenómenos de tolerancia inmunológica a dichos antígenos, mientras que si los antígenos son de origen infeccioso (naturales o procedentes de vacunas), se generarán respuestas inmunológicas efectivas frente al mismo.

En la dermis también se han descrito otro tipo de células dendríticas como las plasmacitoides (CDPD; células dendríticas plasmacitoides dérmicas), especializadas fundamentalmente en la respuesta frente a ácidos nucleicos procedentes de virus y bacterias (especialmente frente a virus ARN y ADN bacteriano). La riqueza en este tipo y otro de células inmunológicas dérmicas (linfocitos T, linfocitos NK, mastocitos y otros macrófagos), justificó la puesta en marcha de distintos estudios para valorar y evaluar la capacidad de determinadas vacunas de producir respuestas inmunológicas eficaces cuando eran administradas por esta vía, utilizando dispositivos especiales de inyección (llamadas genéricamente "pistolas dermojet"). El resultado de dichos estudios demostró que la administración de antígenos vacunales a través de esta estructura, la dermis, producía respuestas similares e incluso a veces superiores a la administración de estos mismos antígenos vía intramuscular. Tanto las respuestas humorales como celulares son de similar intensidad cuando se administran ciertas vacunas vía intradérmica y se comparan con la inyección intramuscular. Además, esta vía intradérmica presenta una serie de ventajas con respecto a la intramuscular como por ejemplo la rapidez y facilidad de aplicación, su mayor seguridad, menor invasividad y dolor, presentando igualmente la ventaja de tener que utilizar un menor volumen de líquido que el requerido para vacunas intramusculares convencionales. Actualmente en el mercado de vacunas en porcino, contamos con este tipo de estrategia vacunal para enfermedades como el circovirus, Aujezsky y *Mycoplasma hyopneumoniae*.