



# AVOCCYL

JORNADA TÉCNICA SOBRE EL RECUENTO DE  
CÉLULAS SOMÁTICAS EN OVINO DE LECHE.  
PRIMERA SESIÓN

6 de mayo de 2026

Colegio Oficial de Veterinarios de Zamora

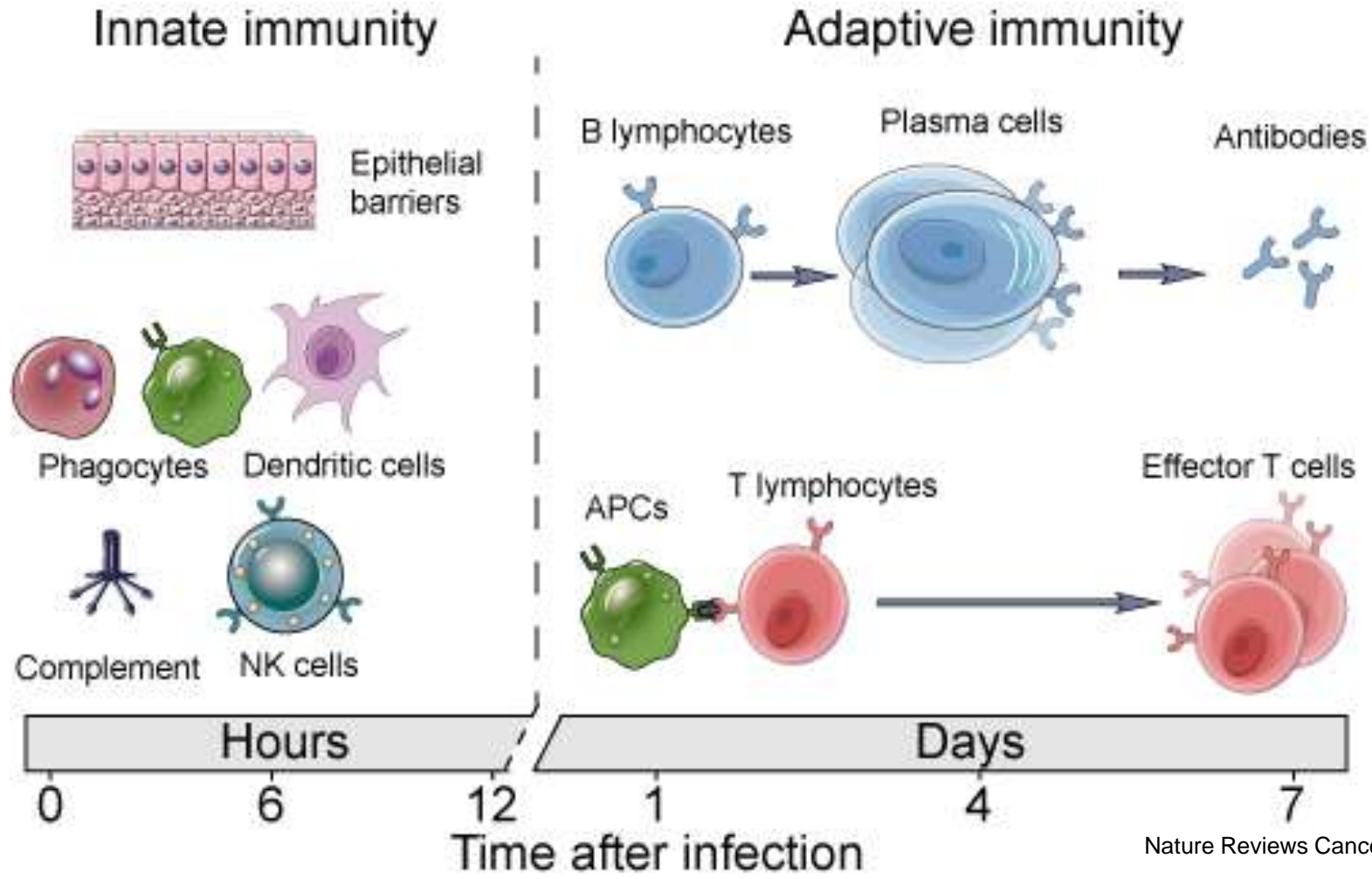
## Inmunología en periparto y su papel en la salud de la ubre

Julio Benavides Silván

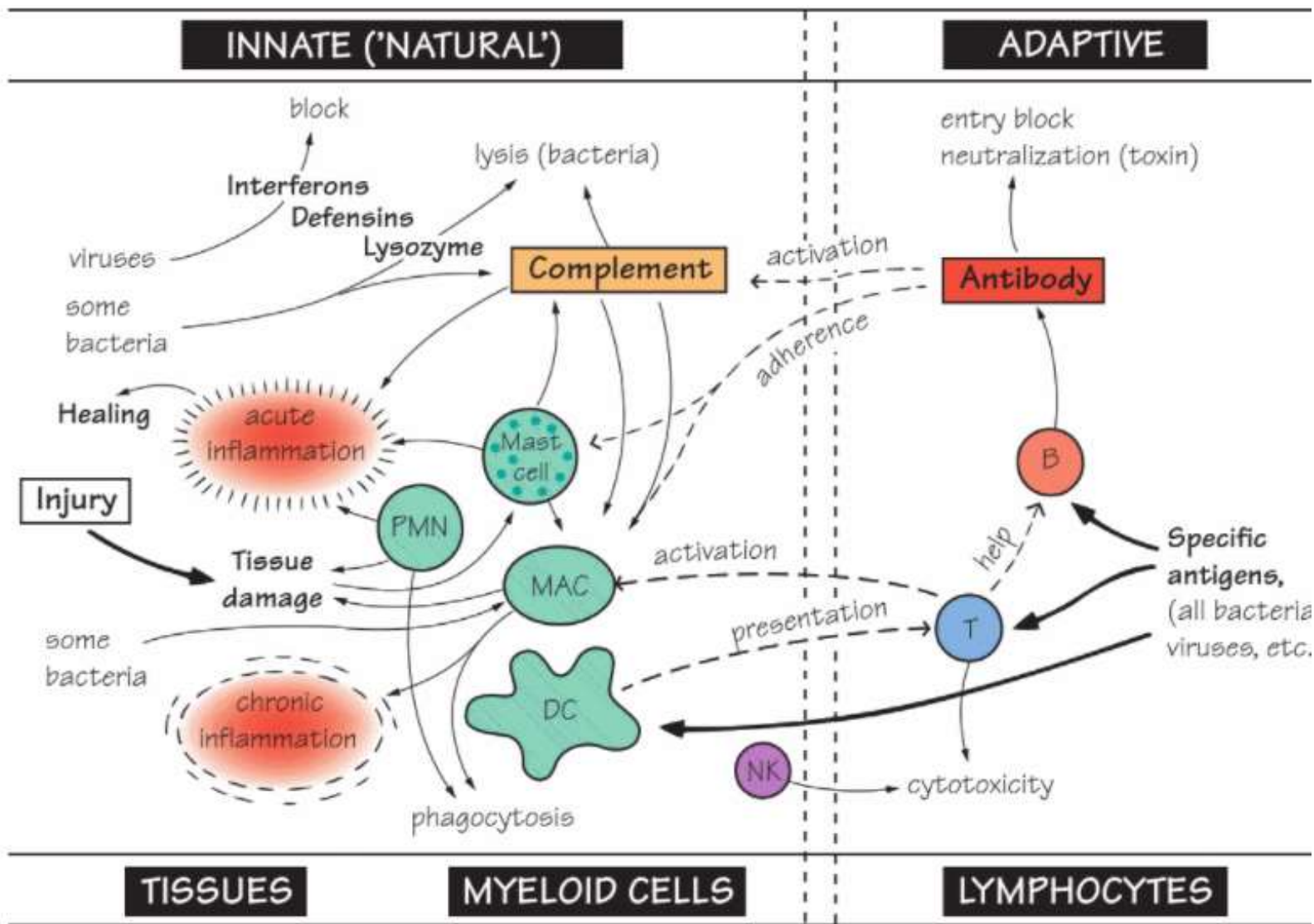
Manolo Cerviño

Zamora, 30 de enero

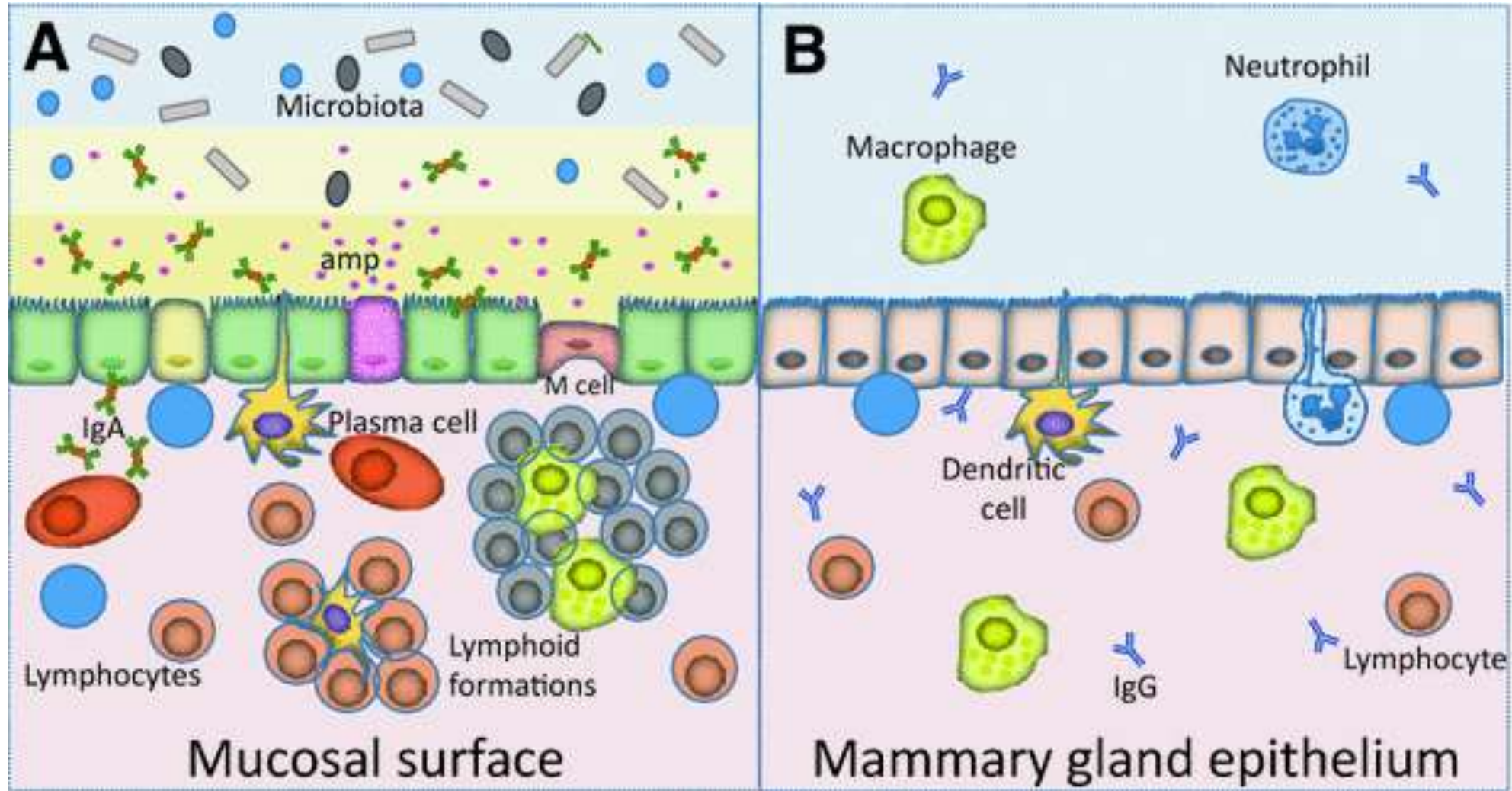




# Respuesta inmunitaria



# La glándula mamaria no es mucosa...



## Factores Locales de la Glándula Mamaria

- **Microbiota**
- **Barreras Físicas**
  - Pezón y Canal del Pezón.
  - Células Epiteliales Mamarias (MECs)
- **Células Inmunitarias Residentes y Reclutadas Localmente**
  - Células Epiteliales Mamarias (MECs)
  - Macrófagos y Células Dendríticas:
  - Neutrófilos
  - Células NK.
  - Linfocitos (T y B)
- **Moléculas Solubles Locales**
  - Lactoferrina
  - Complemento.
  - Péptidos Antimicrobianos (AMPs)
  - Citoquinas y Oxilipinas
  - Anticuerpos Naturales (IgM, IgG2)

## Factores Sistémicos (Influencia del Organismo Completo)

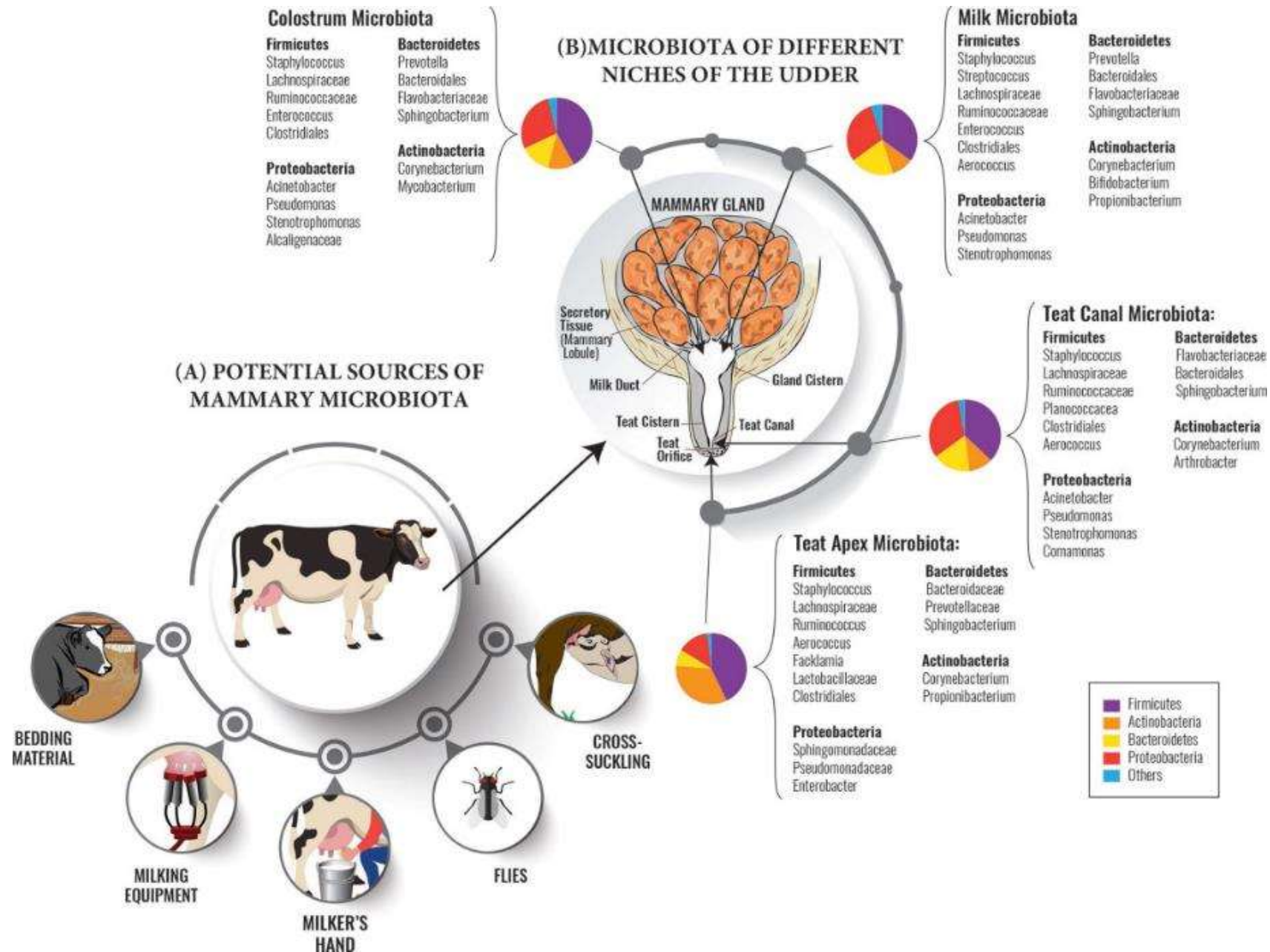
- **Reclutamiento Celular**
  - Leucocitos Circulantes
- **Mediadores Sistémicos**
  - LPS (Lipopolisacárido)
  - Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC)
  - Proteínas de Fase Aguda (APPs).
- **Eje Rumen/Intestino-Glándula Mamaria**
  - Disbiosis de la Microbiota
  - Translocación Bacteriana
  - Compromiso de la Barrera Intestinal
- **Estado Fisiológico General**
  - Balance Energético Negativo (BEN)
  - Periodo Periparto:
  - Nutrición (Micronutrientes):
  - Estrés y Genética:
- **Inmunomodulación/Vacunación Sistémica**
  - Vacunas
  - Probióticos

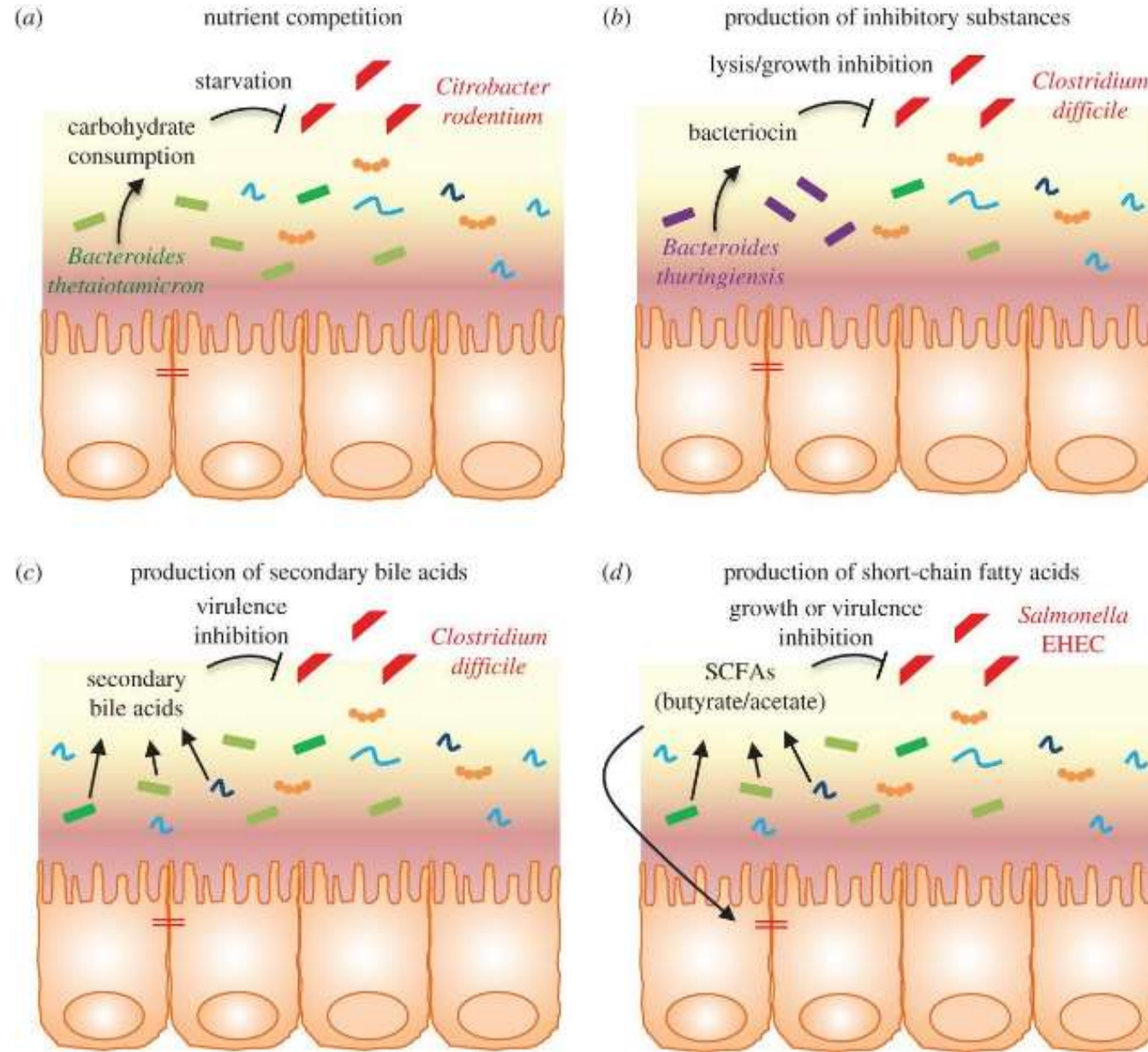
## Factores Locales de la Glándula Mamaria

- **Microbiota**
- **Barreras Físicas**
  - Pezón y Canal del Pezón.
  - Células Epiteliales Mamarias (MECs)
- **Células Inmunitarias Residentes y Reclutadas Localmente**
  - Células Epiteliales Mamarias (MECs)
  - Macrófagos y Células Dendríticas:
  - Neutrófilos
  - Células NK.
  - Linfocitos (T y B)
- **Moléculas Solubles Locales**
  - Lactoferrina
  - Complemento.
  - Péptidos Antimicrobianos (AMPs)
  - Citoquinas y Oxilipinas
  - Anticuerpos Naturales (IgM, IgG2)

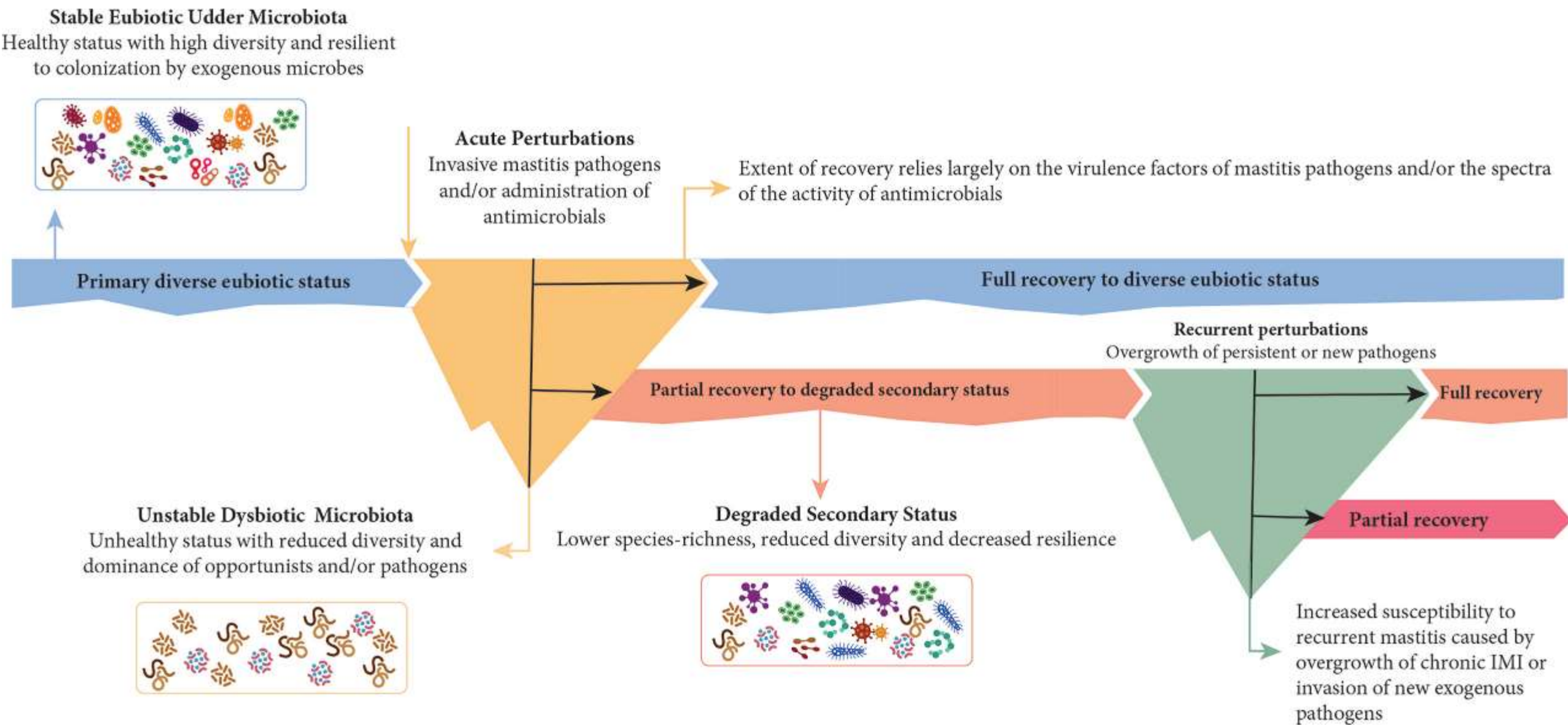
## Factores Sistémicos (Influencia del Organismo Completo)

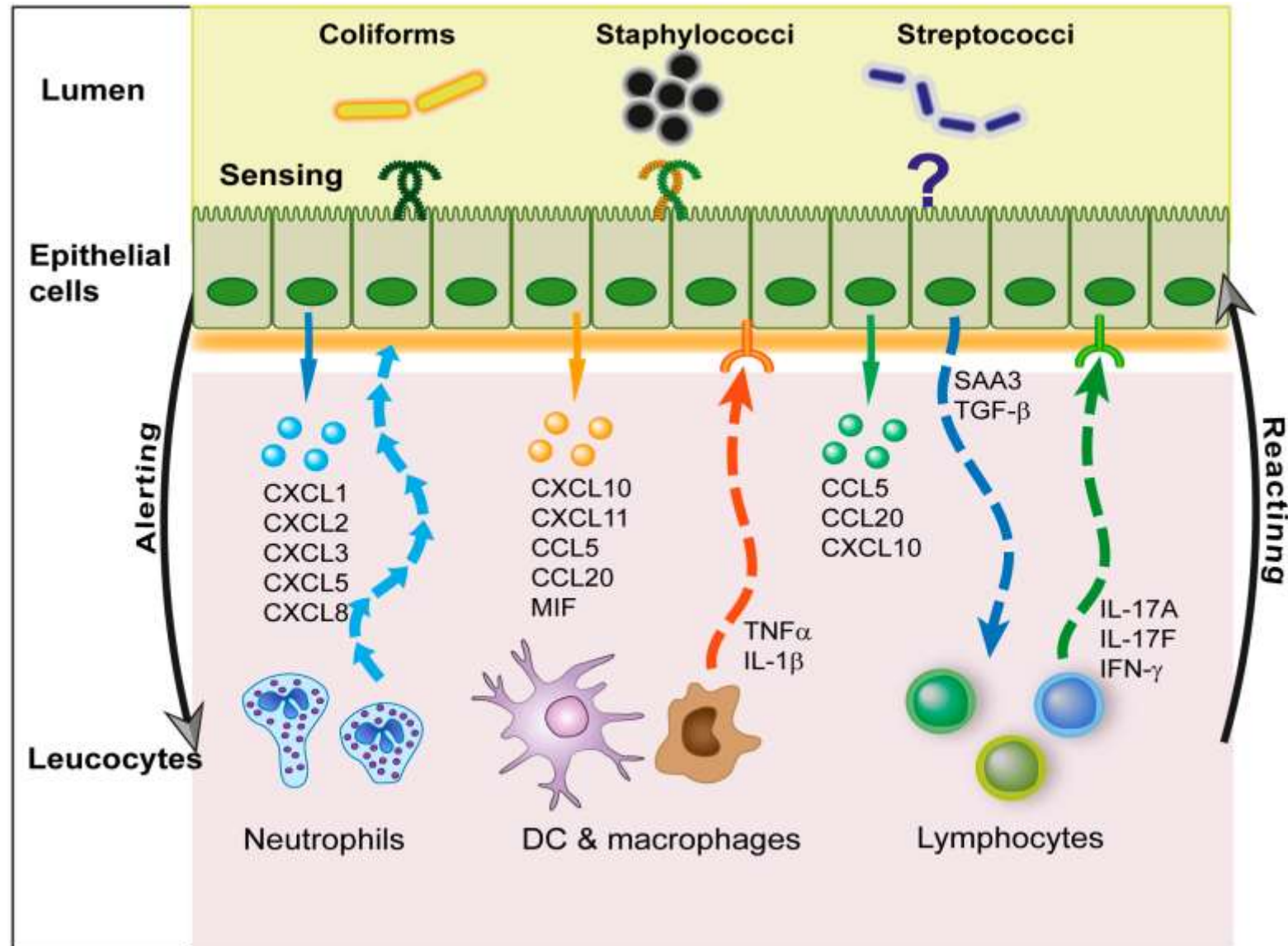
- **Reclutamiento Celular**
  - Leucocitos Circulantes
- **Mediadores Sistémicos**
  - LPS (Lipopolisacárido)
  - Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC)
  - Proteínas de Fase Aguda (APPs).
- **Eje Rumen/Intestino-Glándula Mamaria**
  - Disbiosis de la Microbiota
  - Translocación Bacteriana
  - Compromiso de la Barrera Intestinal
- **Estado Fisiológico General**
  - Balance Energético Negativo (BEN)
  - Periodo Periparto:
  - Nutrición (Micronutrientes):
  - Estrés y Genética:
- **Inmunomodulación/Vacunación Sistémica**
  - Vacunas
  - Probióticos

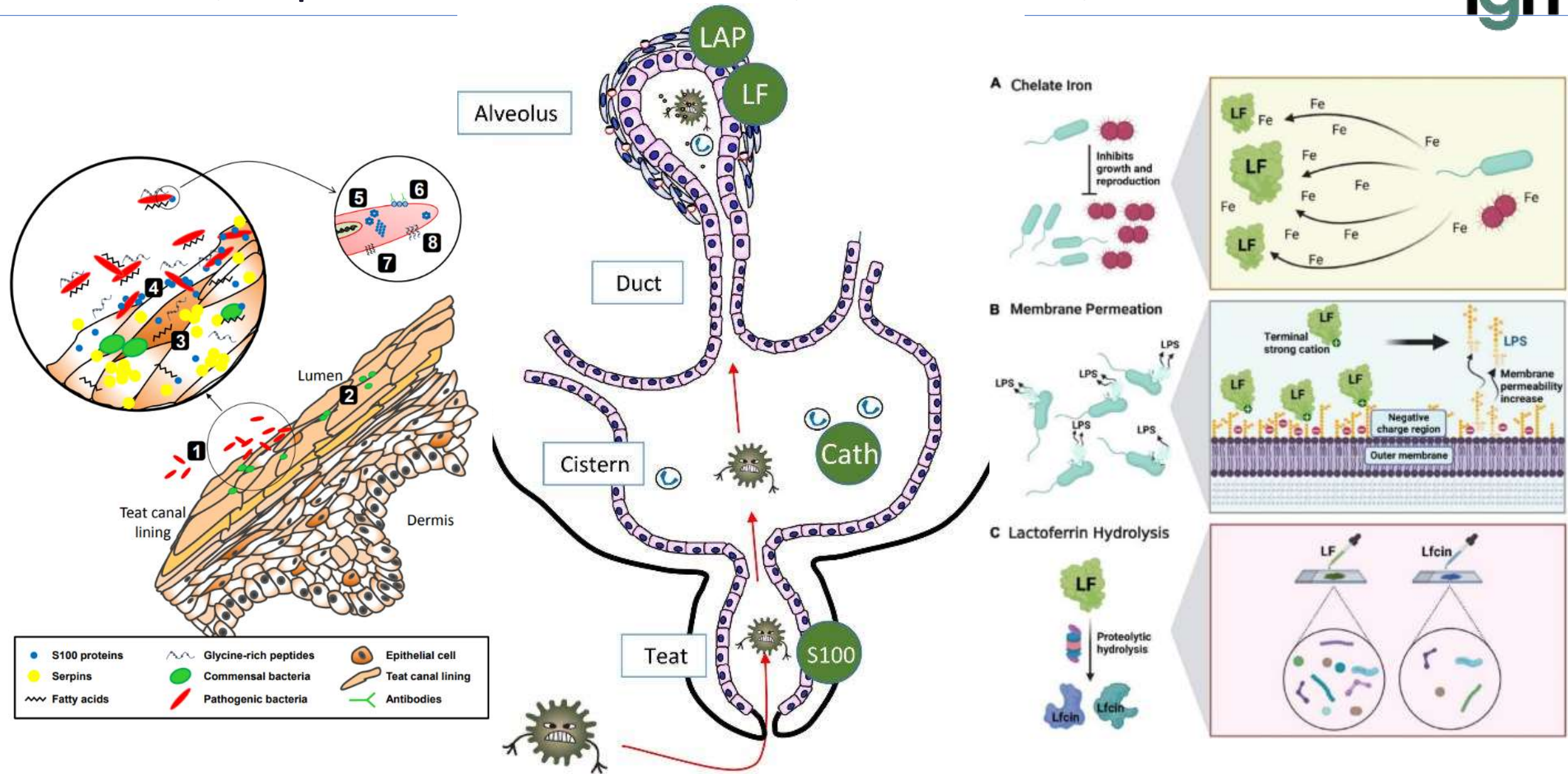




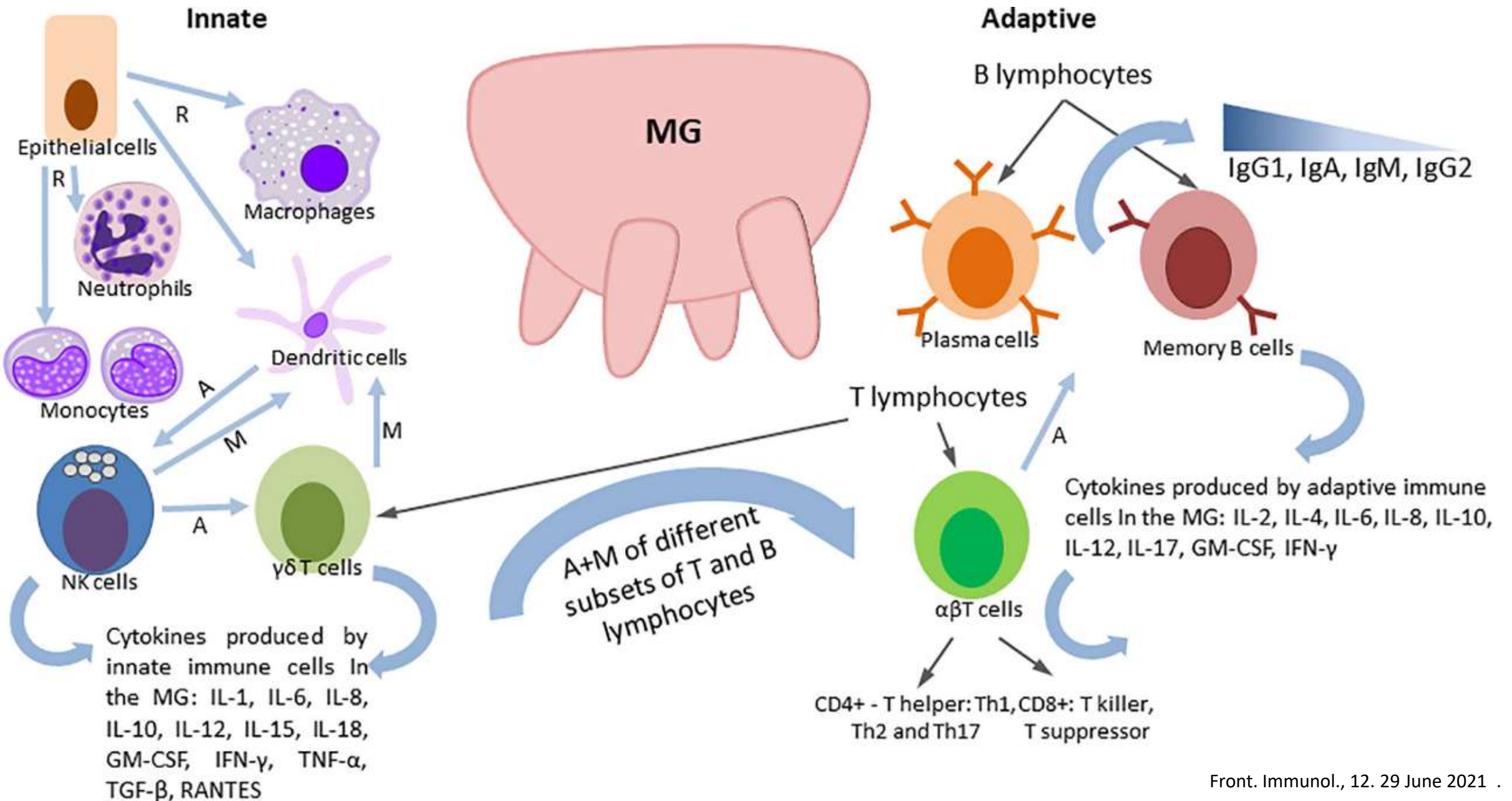
# Alteración de la microbiota



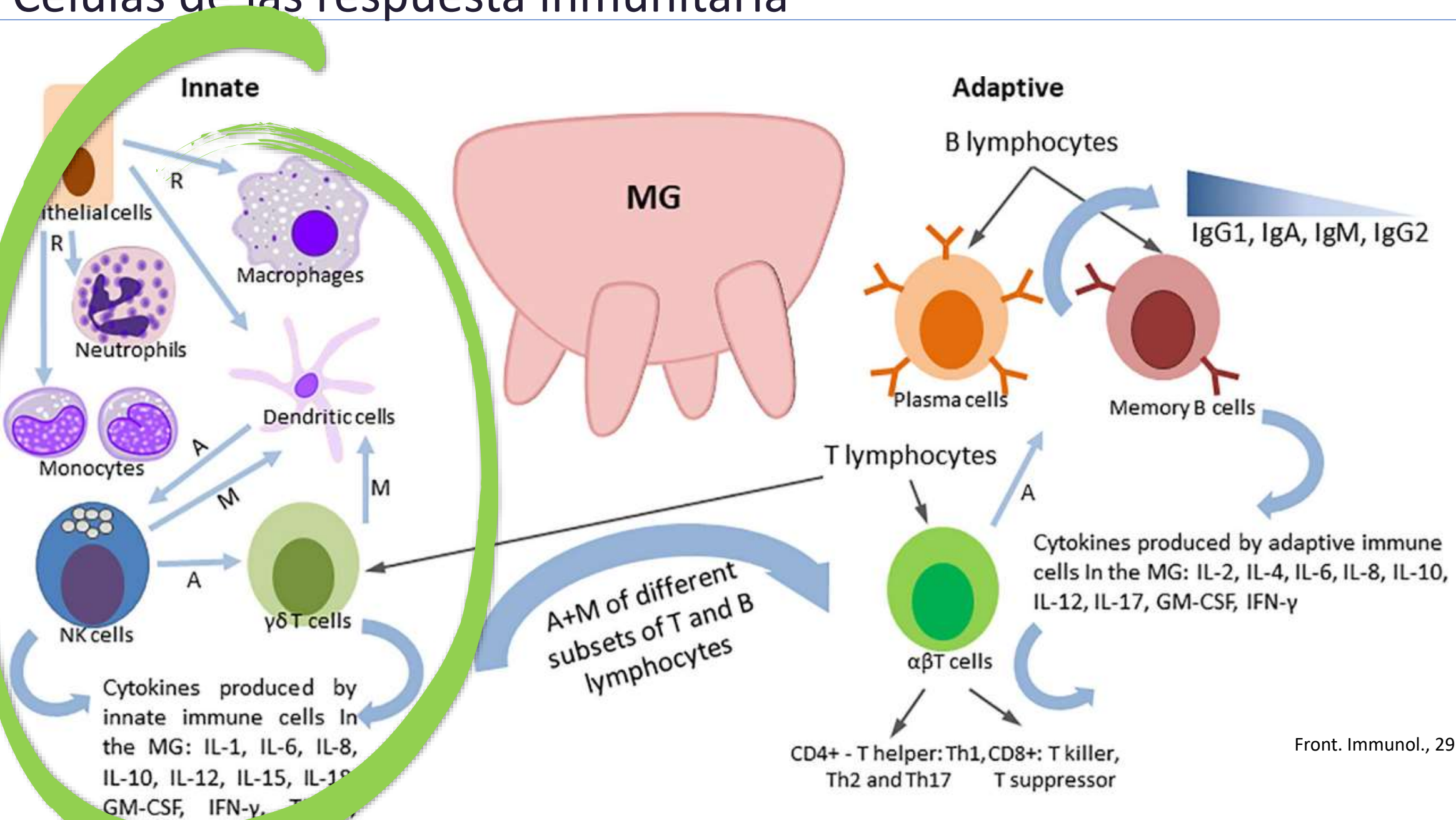




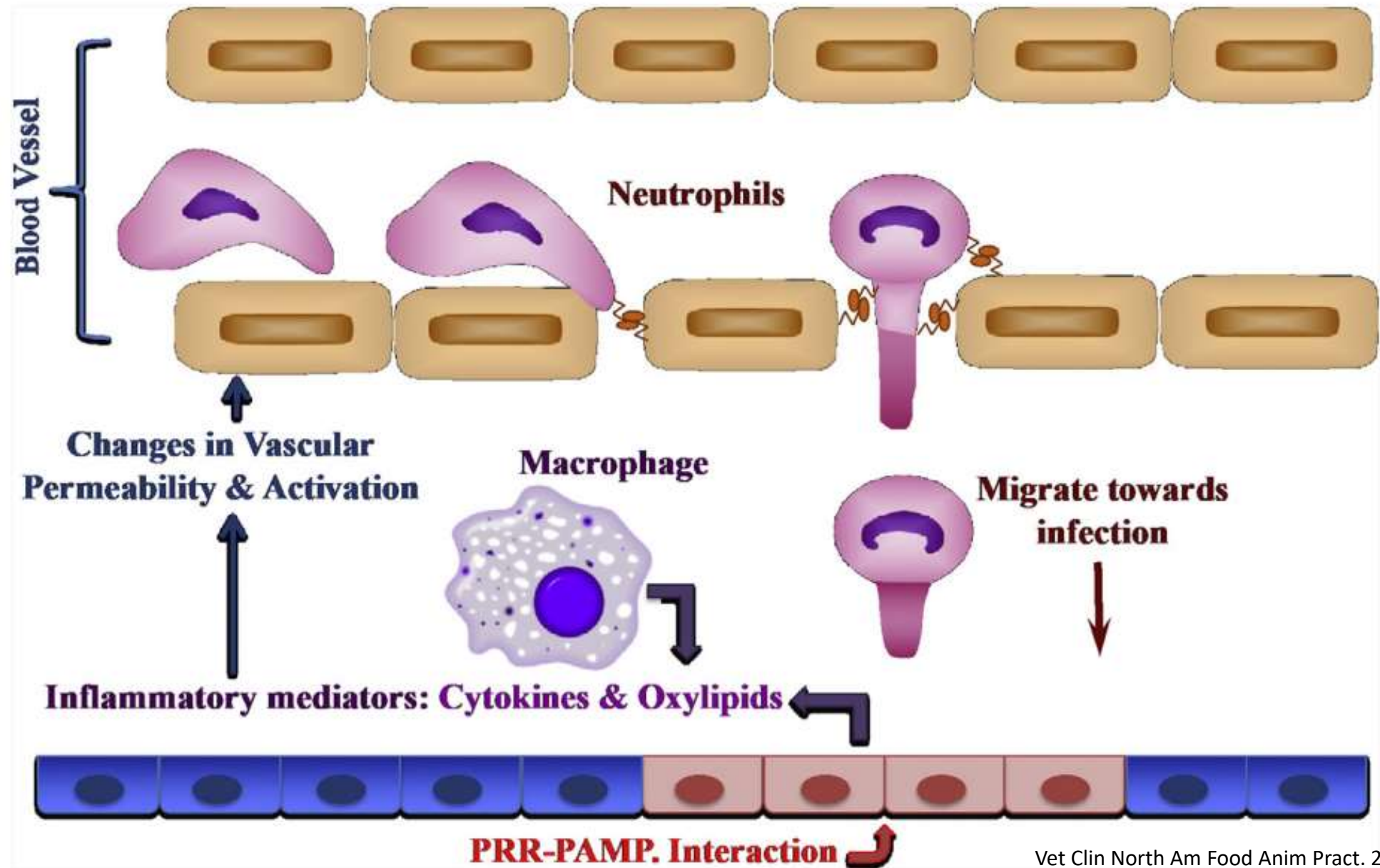
# Células de las respuesta inmunitaria



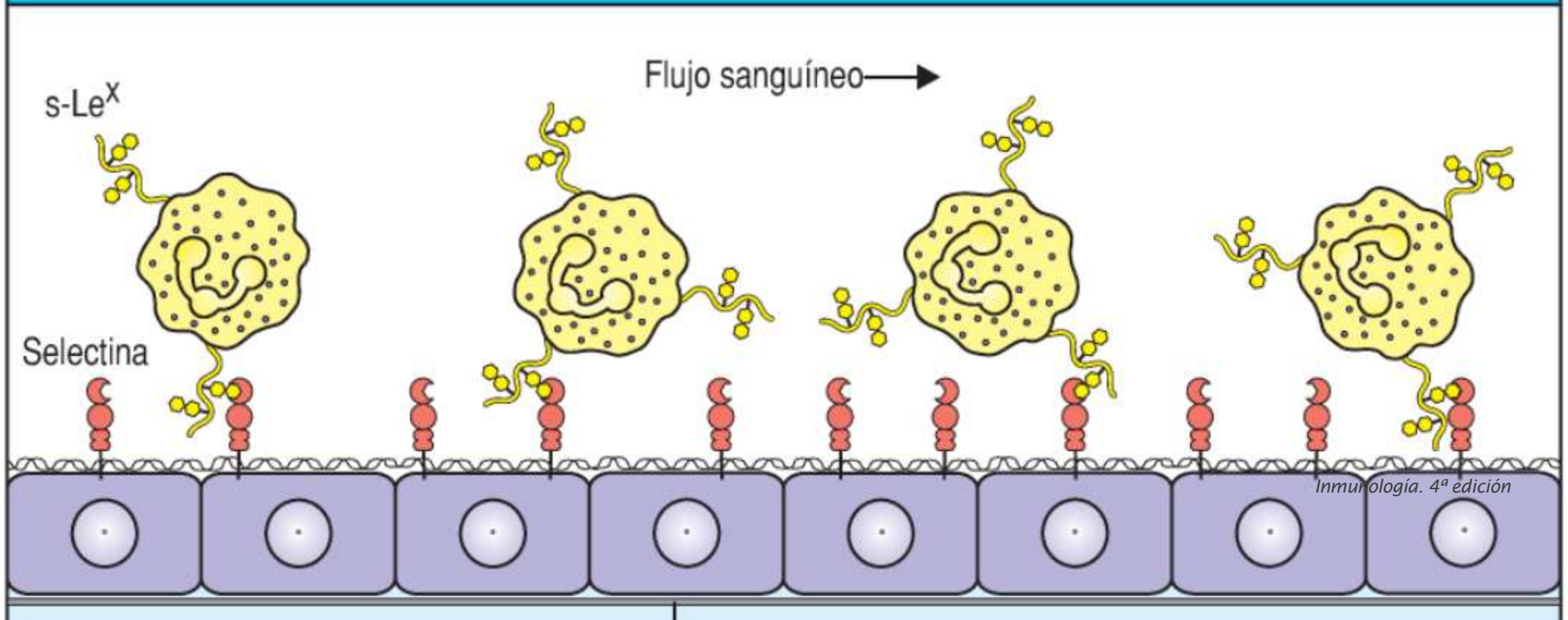
# Células de las respuesta inmunitaria

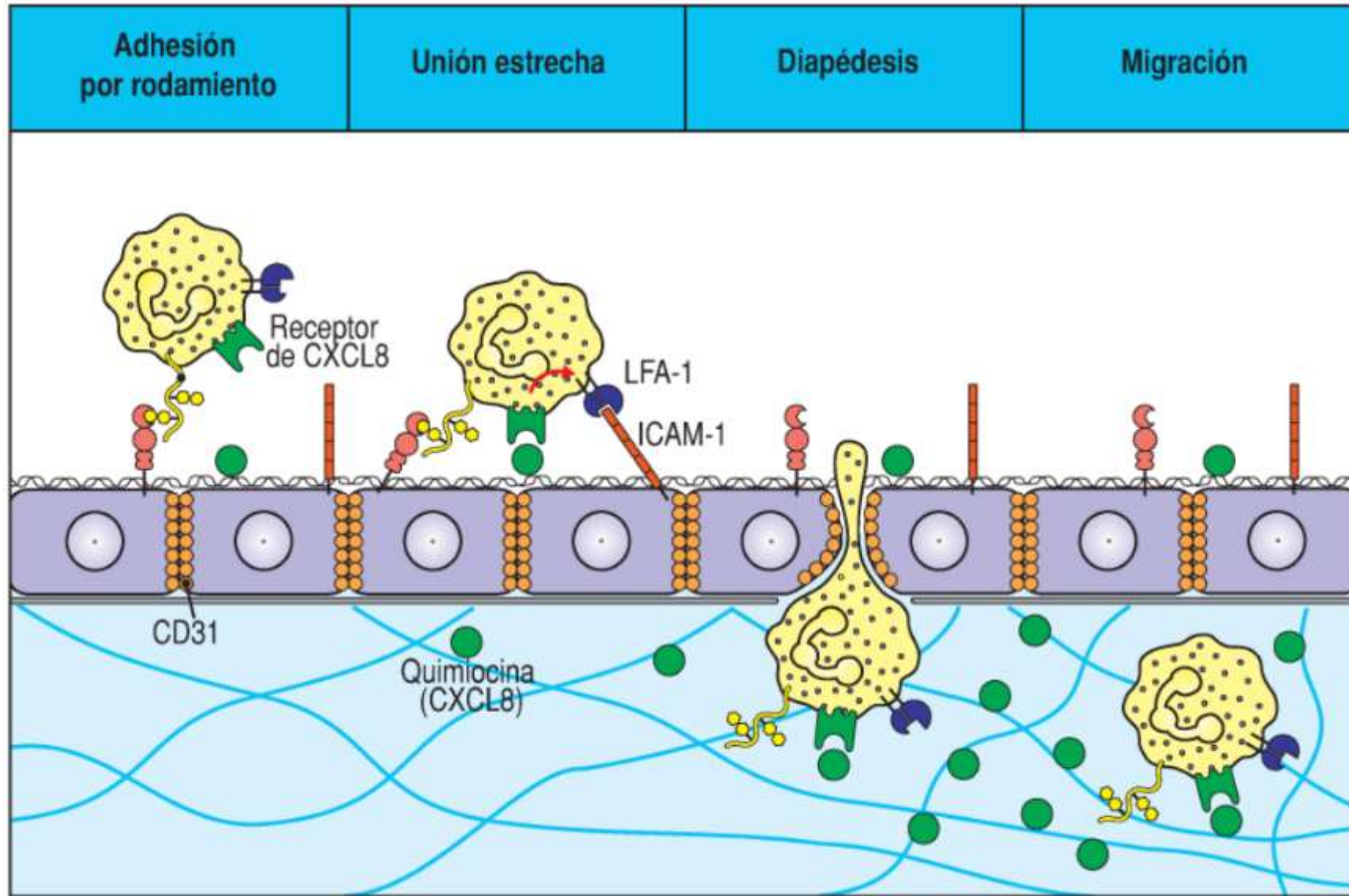


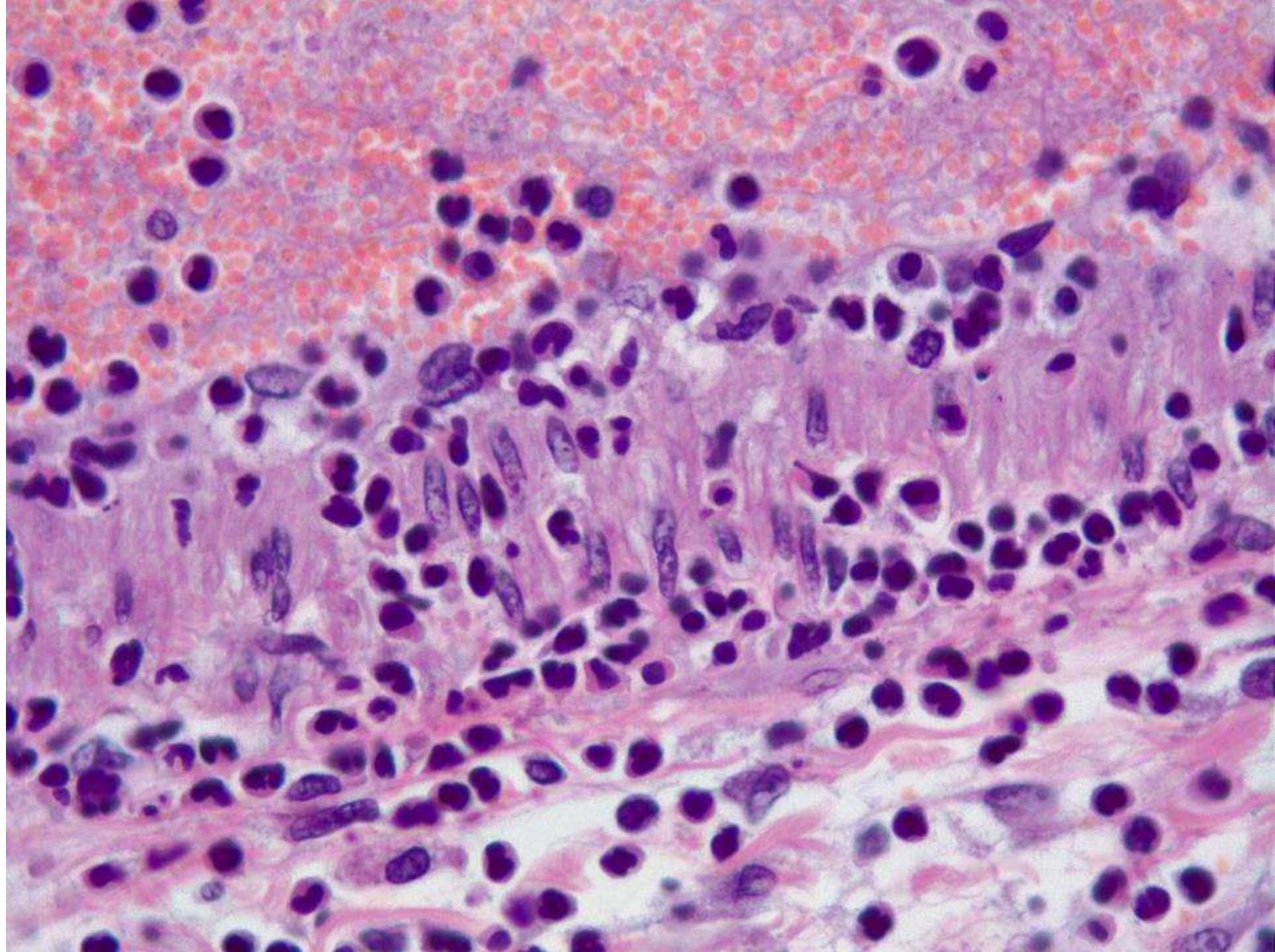
# Macrófagos y neutrófilos. Centinelas



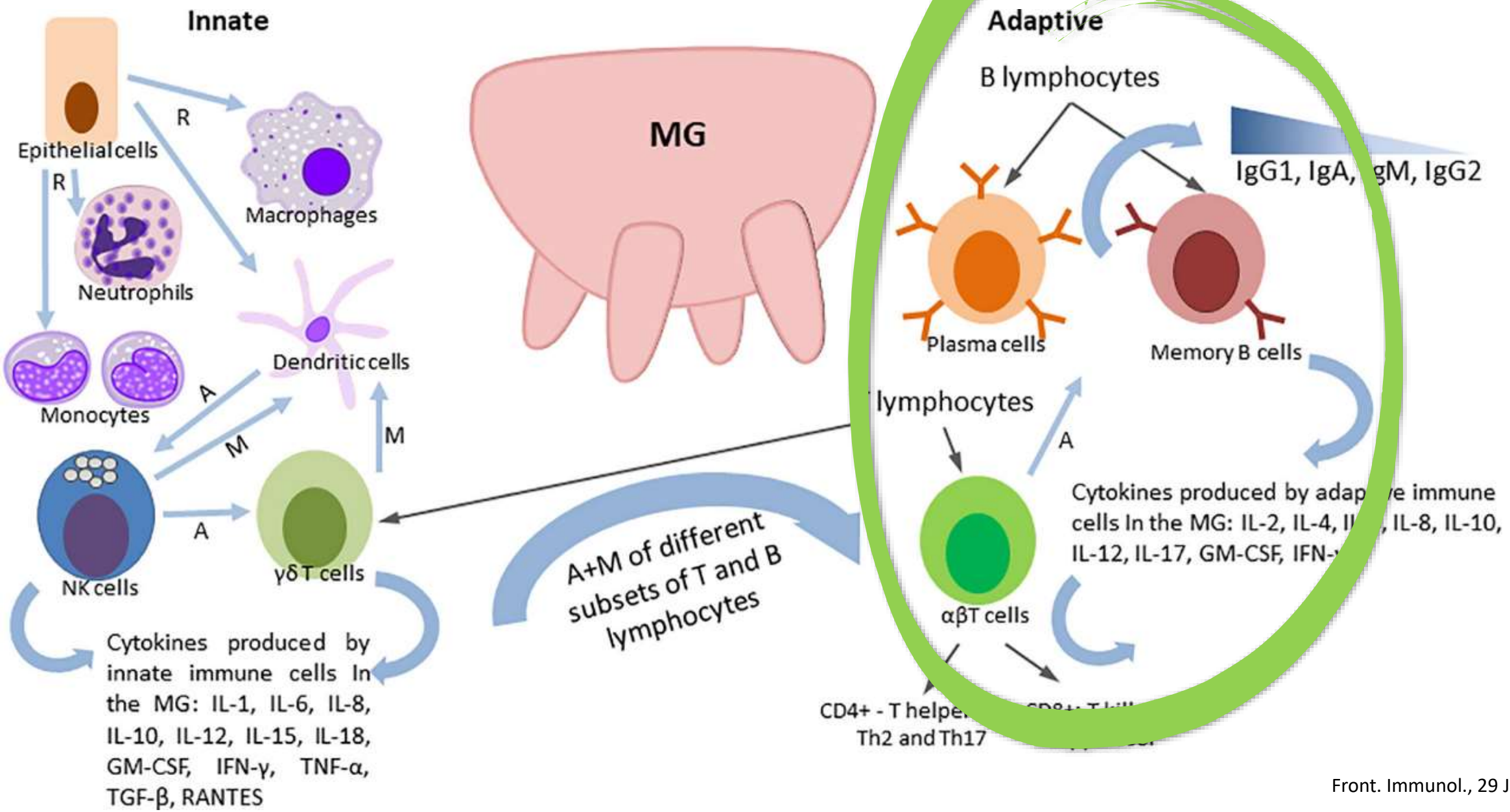
La adhesión mediada por selectina es débil, y permite que el neutrófilo ruede sobre la superficie del endotelio vascular

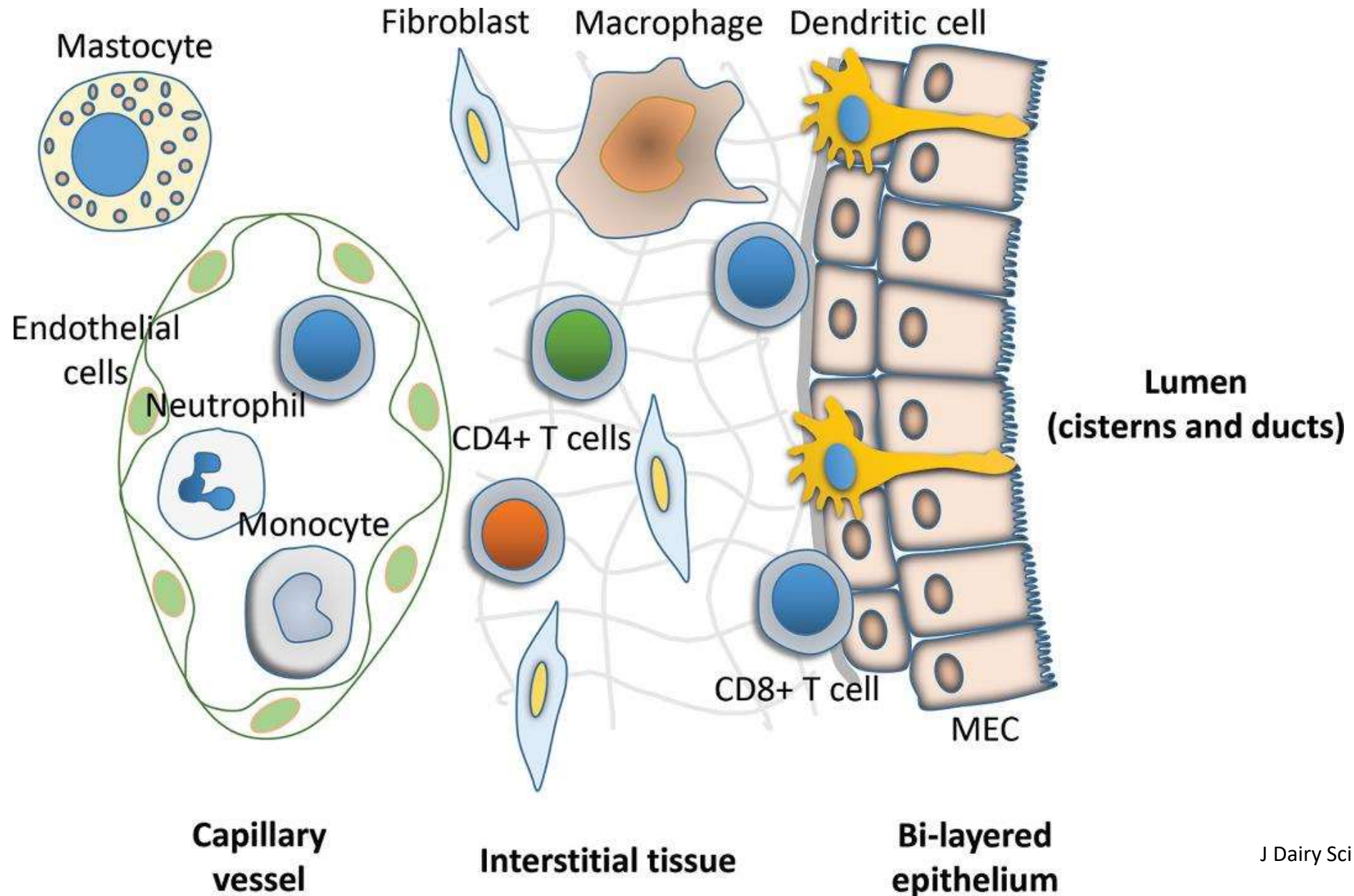


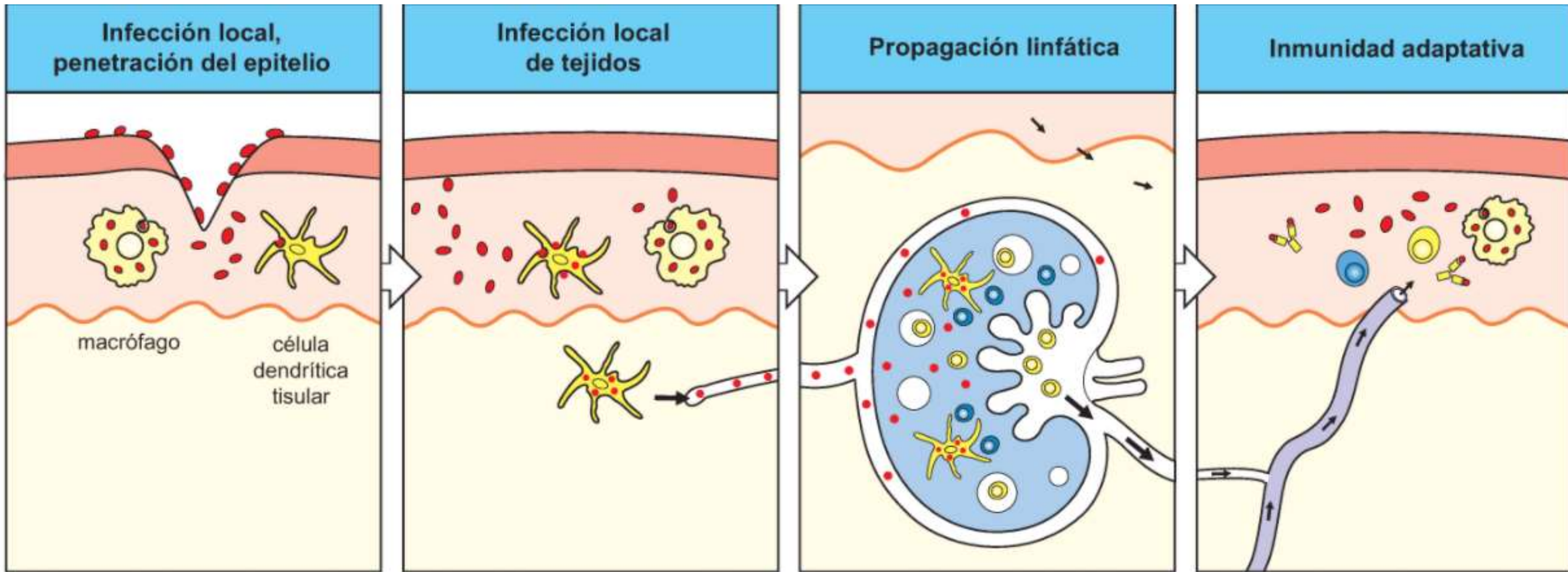




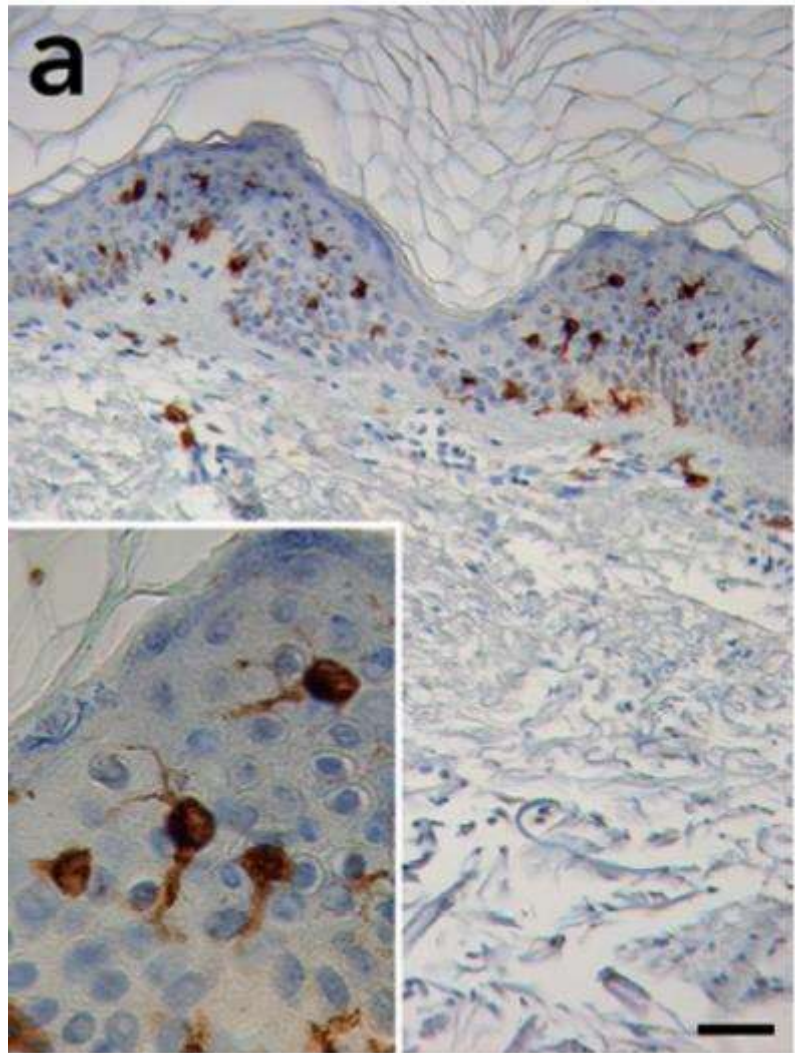
# Respuesta inmunitaria Adquirida



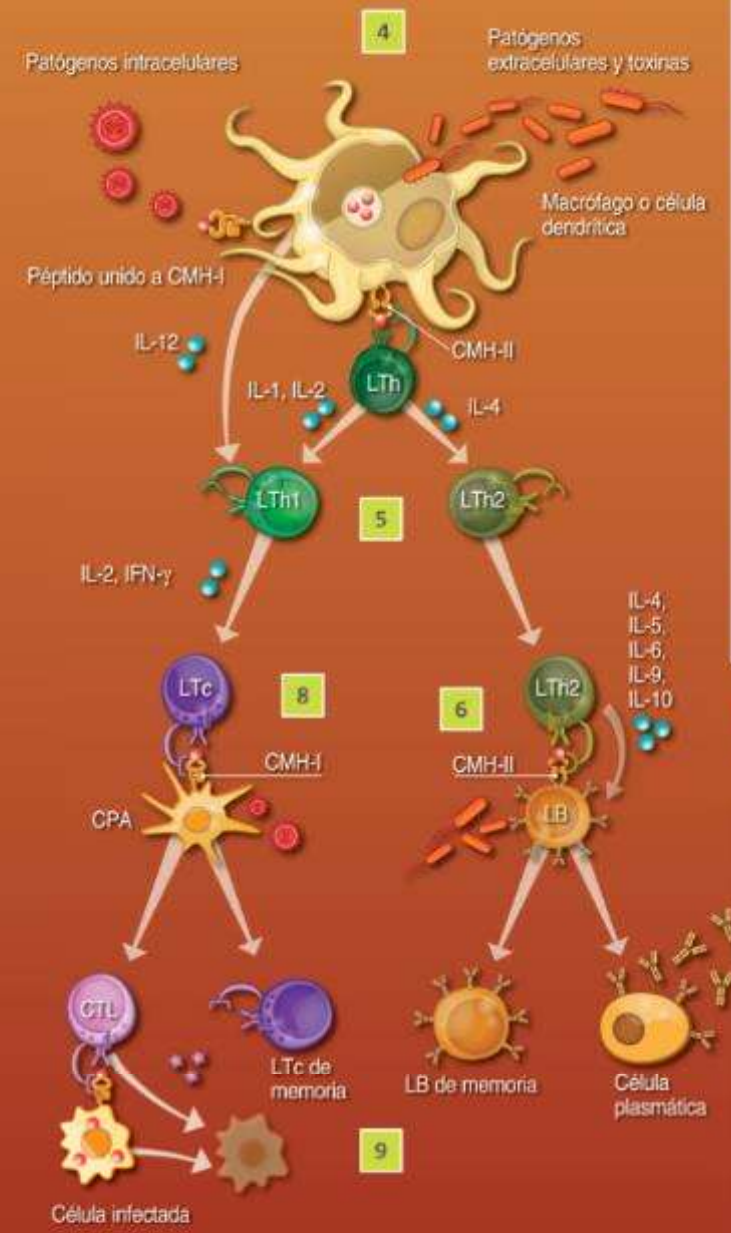




# Células dendríticas



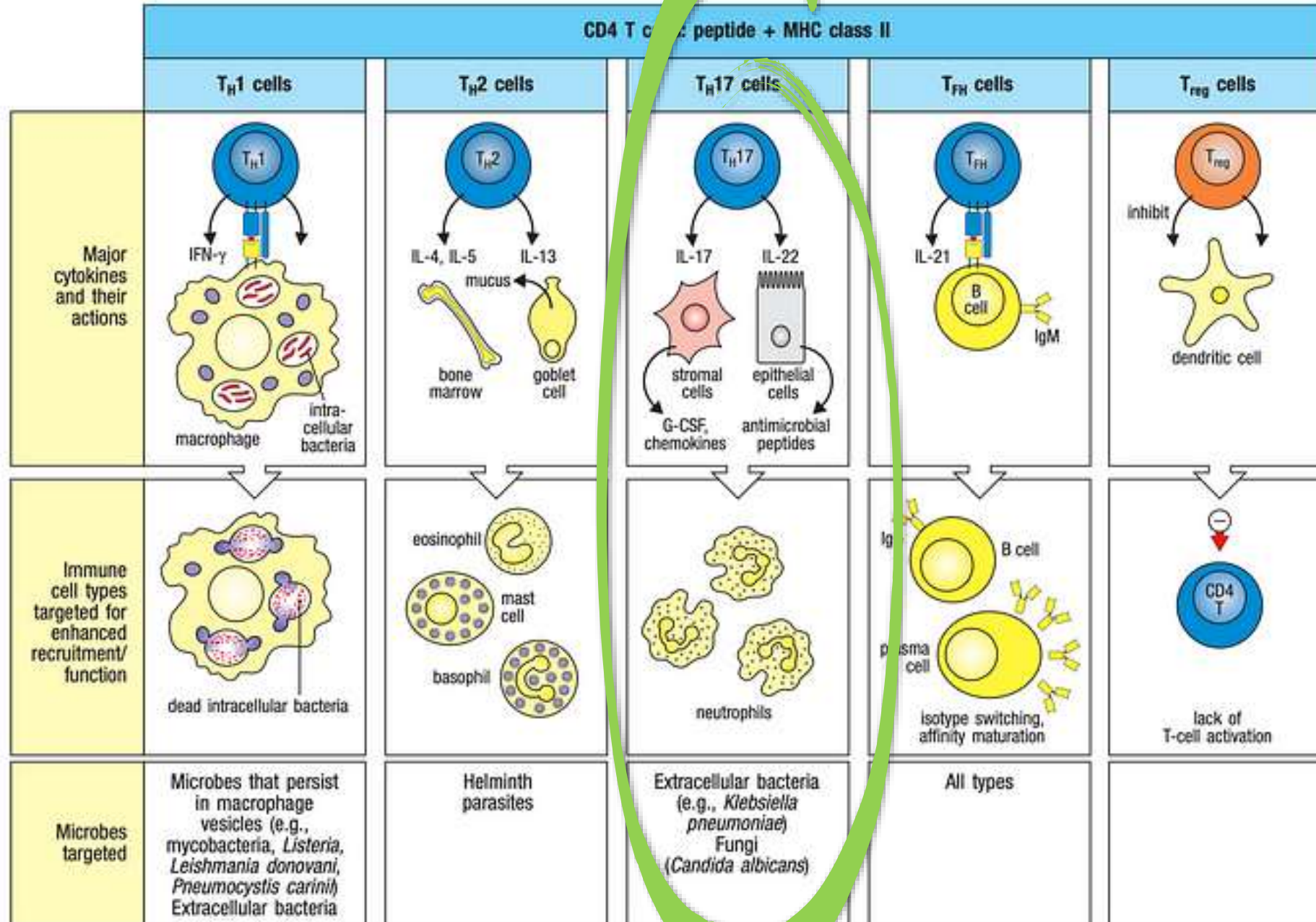
Acta Derm Venereol. (2014) 94(2):173-8.



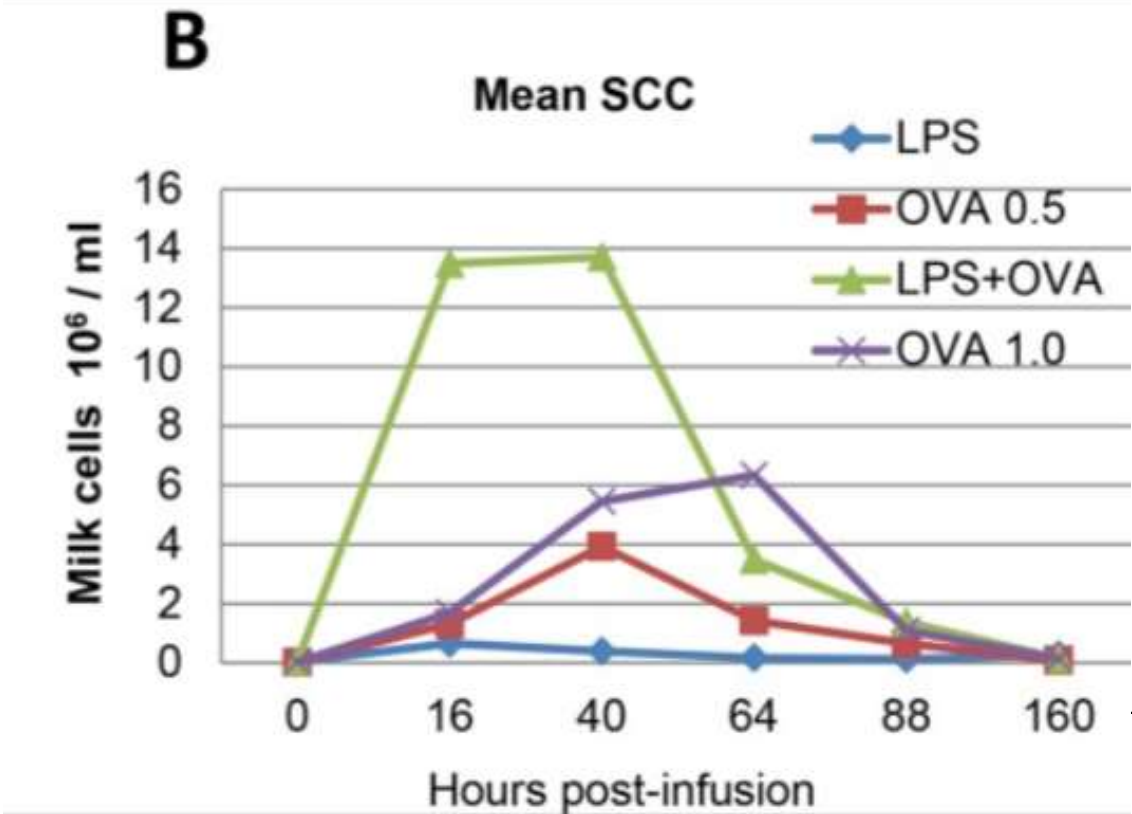
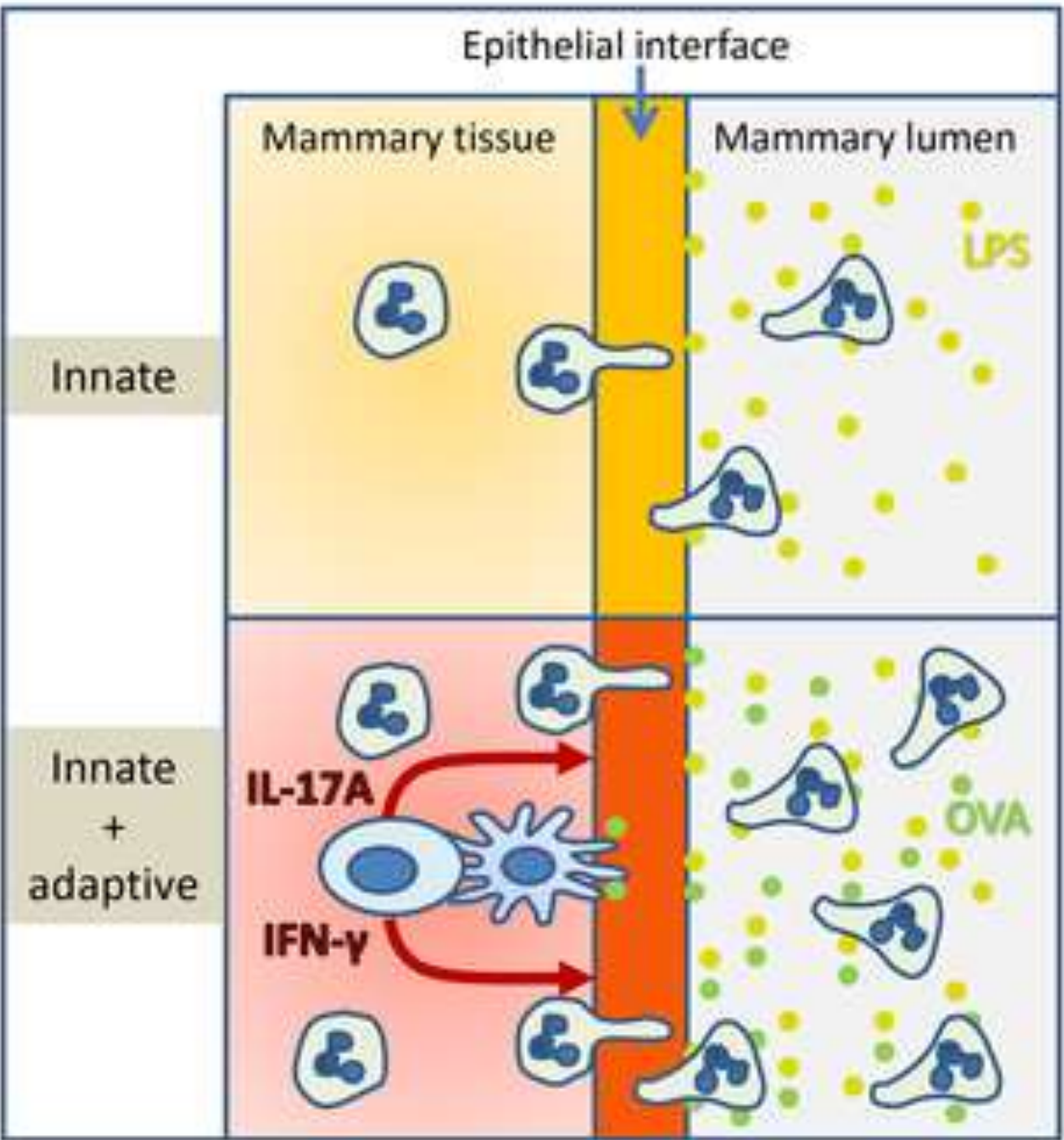
- 4 Las CPA activadas por el Ag migran al bazo y a los nódulos linfáticos regionales, y allí presentan los antígenos a los LT. Los linfocitos Th (linfocitos T colaboradores o CD4+) se diferencian en LT de tipo Th1 o Th2 en función de las citoquinas producidas por las CPA y del tipo de Ag (extracelular o intracelular) que hayan procesado.
- 5 Los LTh1 y LTh2 reconocen péptidos antigénicos unidos al CMH-II de las CPA. Los LTh1 colaboran en la respuesta inmunitaria adaptativa de tipo celular, mediada por LT citotóxicos o CD8+, y secretan citoquinas proinflamatorias. Los LTh2 colaboran en la respuesta inmunitaria adaptativa humoral, mediada por Ac.
- 6 Los microorganismos en su fase extracelular y sus toxinas, inducen una respuesta adaptativa mediada por Ac. Estos Ag son reconocidos por LB (a través del BCR), que se activan de forma completa tras la interacción posterior con los LTh2. Los LB activados se transforman en células plasmáticas productoras de Ac y LB de memoria.
- 7 Los Ac se distribuyen por todo el organismo facilitando la eliminación de los Ag extracelulares mediante diferentes mecanismos, como neutralización, aglutinación, ADCC, etc. (ver lámina 6).
- 8 Los microorganismos intracelulares (virus, algunas bacterias y algunos protozoos) inducen principalmente una respuesta adaptativa de tipo celular. Los LT citotóxicos (LTc) se transforman en LT citotóxicos (CTL) y LTc de memoria. Los CTL reconocen (a través del TCR) las células infectadas que expresan el Ag unido al CMH-I y las destruyen mediante perforinas, granzimas y granulolisinas.
- 9 Los LB y LTc de memoria permiten desarrollar respuestas inmunitarias más rápidas e intensas frente al mismo Ag, en exposiciones posteriores (respuesta secundaria). Esta es la base de la aplicación de las vacunas (ver lámina 31).



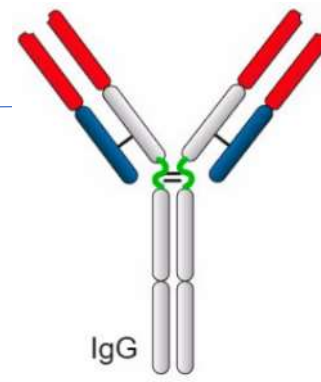
# Tipo de respuesta adquirida



# Cooperación innata-adquirida. Reclutamiento neutrófilos



# Anticuerpos-opsonización



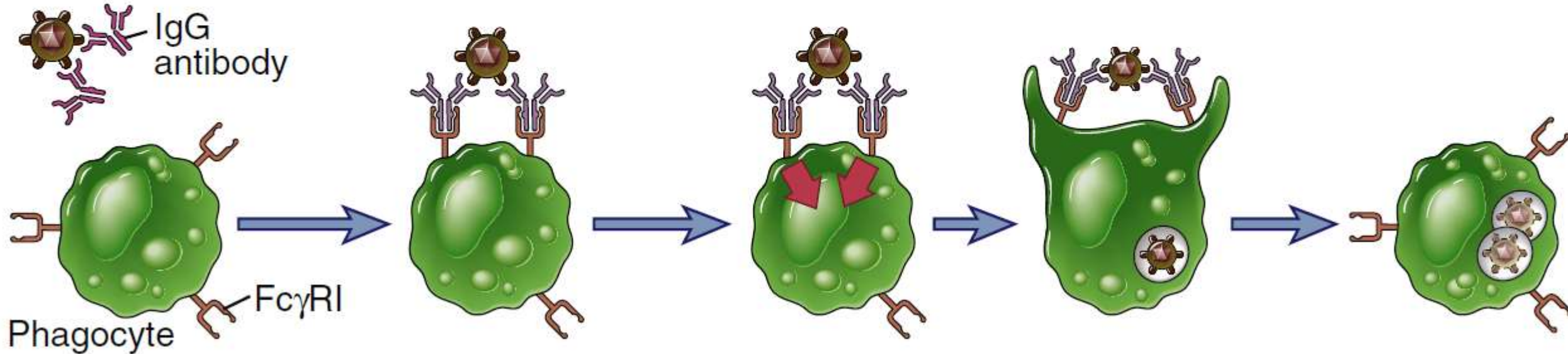
Opsonization of microbe by IgG

Binding of opsonized microbes to phagocyte Fc receptors (Fc $\gamma$ RI)

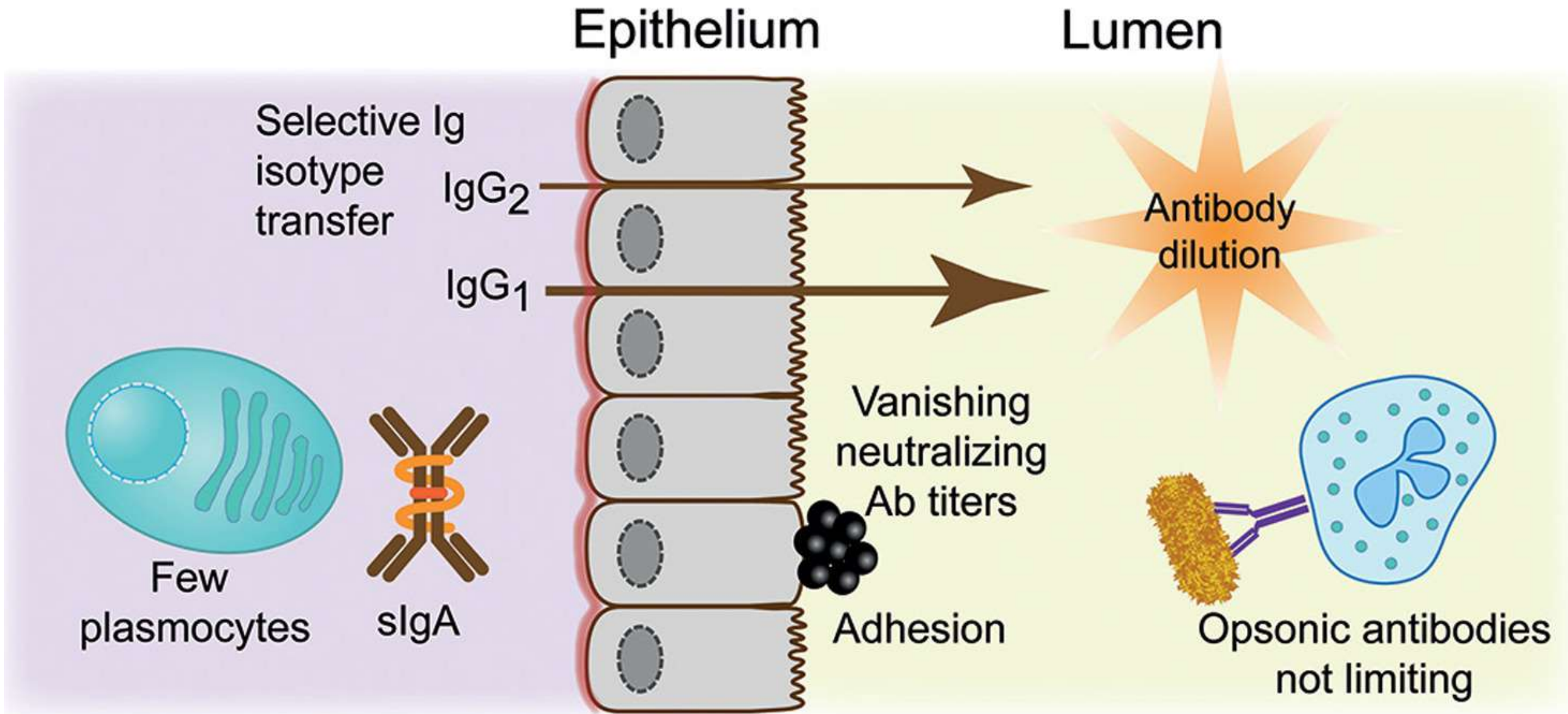
Fc receptor signals activate phagocyte

Phagocytosis of microbe

Killing of ingested microbe



# Desafíos de las inmunoglobulinas en lactación



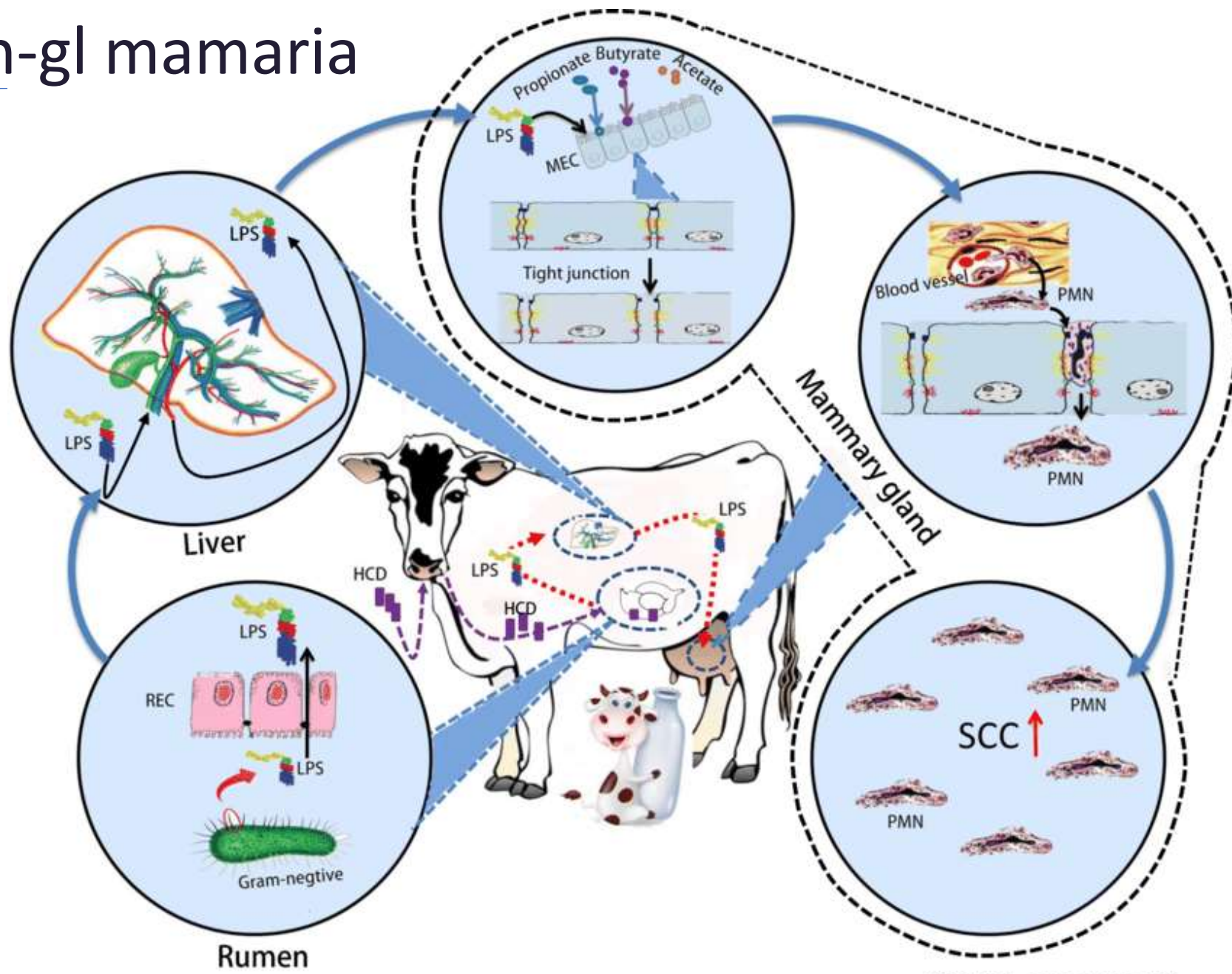
## Factores Locales de la Glándula Mamaria

- **Microbiota**
- **Barreras Físicas**
  - Pezón y Canal del Pezón.
  - Células Epiteliales Mamarias (MECs)
- **Células Inmunitarias Residentes y Reclutadas Localmente**
  - Células Epiteliales Mamarias (MECs)
  - Macrófagos y Células Dendríticas:
  - Neutrófilos
  - Células NK.
  - Linfocitos (T y B)
- **Moléculas Solubles Locales**
  - Lactoferrina
  - Complemento.
  - Péptidos Antimicrobianos (AMPs)
  - Citoquinas y Oxilipinas
  - Anticuerpos Naturales (IgM, IgG2)

## Factores Sistémicos (Influencia del Organismo Completo)

- **Reclutamiento Celular**
  - Leucocitos Circulantes
- **Mediadores Sistémicos**
  - LPS (Lipopolisacárido)
  - Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC)
  - Proteínas de Fase Aguda (APPs).
- **Eje Rumen/Intestino-Glándula Mamaria**
  - Disbiosis de la Microbiota
  - Translocación Bacteriana
  - Compromiso de la Barrera Intestinal
- **Estado Fisiológico General**
  - Balance Energético Negativo (BEN)
  - Periodo Periparto:
  - Nutrición (Micronutrientes):
  - Estrés y Genética:
- **Inmunomodulación/Vacunación Sistémica**
  - Vacunas
  - Antibióticos

# Eje rumen-gl mamaria



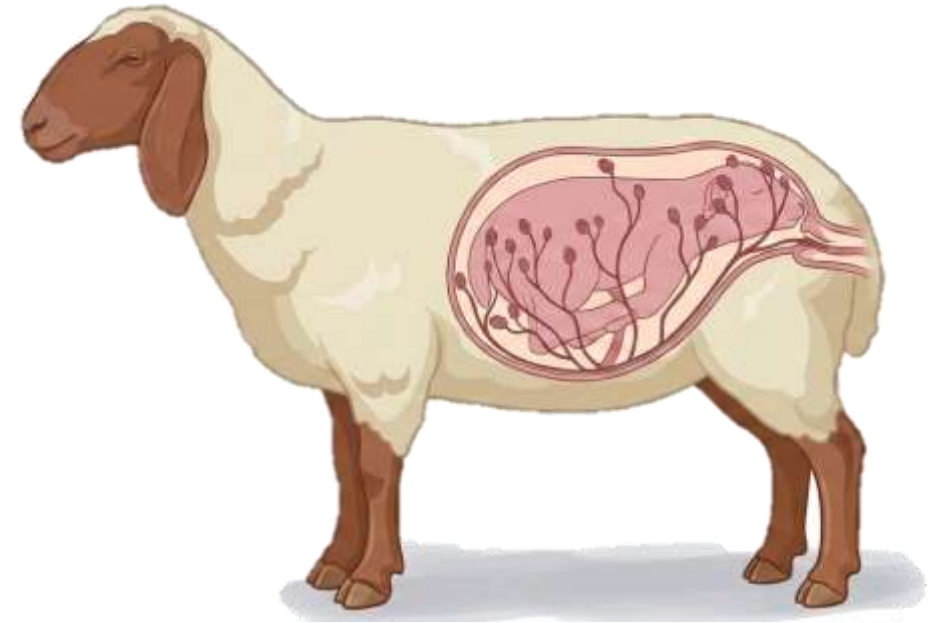
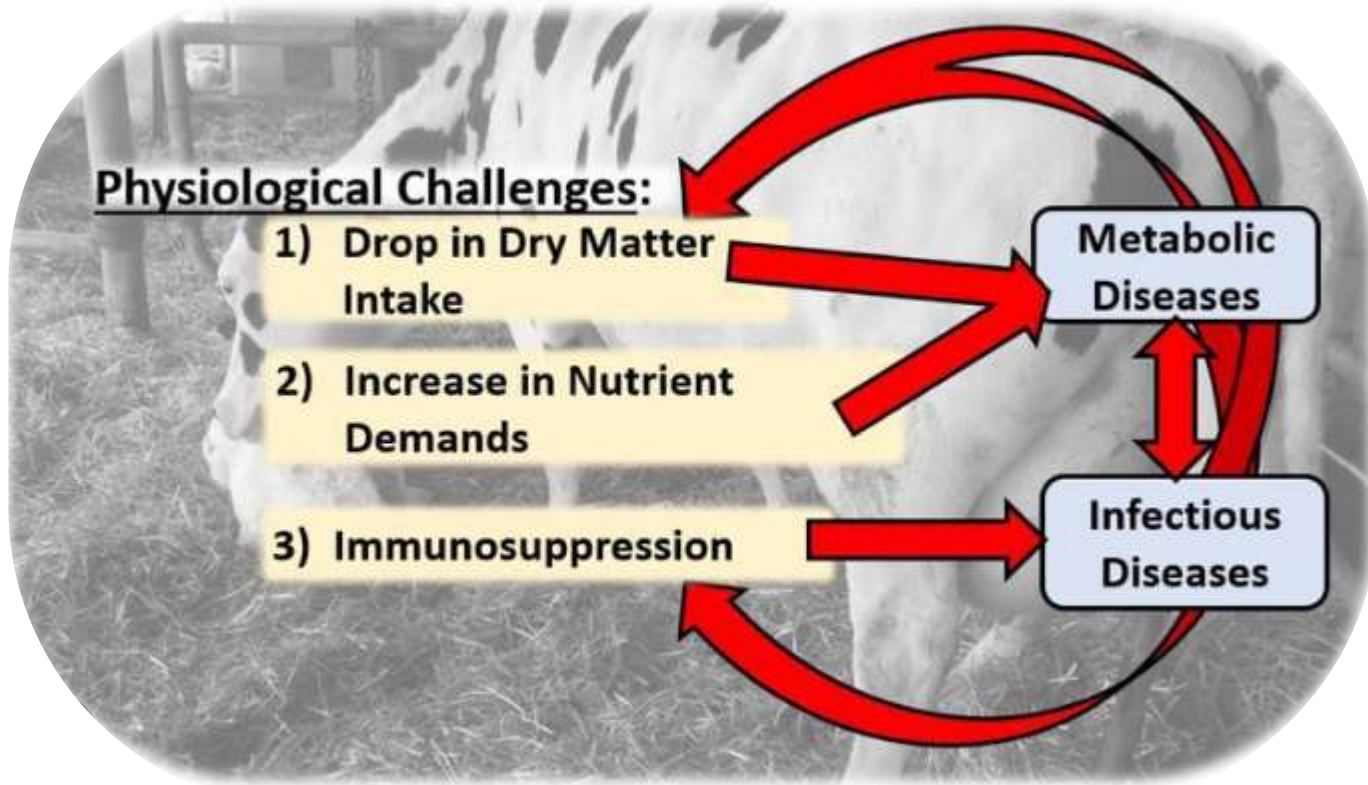
REC: Rumen epithelial cells  
MEC: Mammary gland epithelial cells

HCD: High-concentrate diet  
PMN: Polymorphonuclear leukocytes  
SCC: Somatic cell count

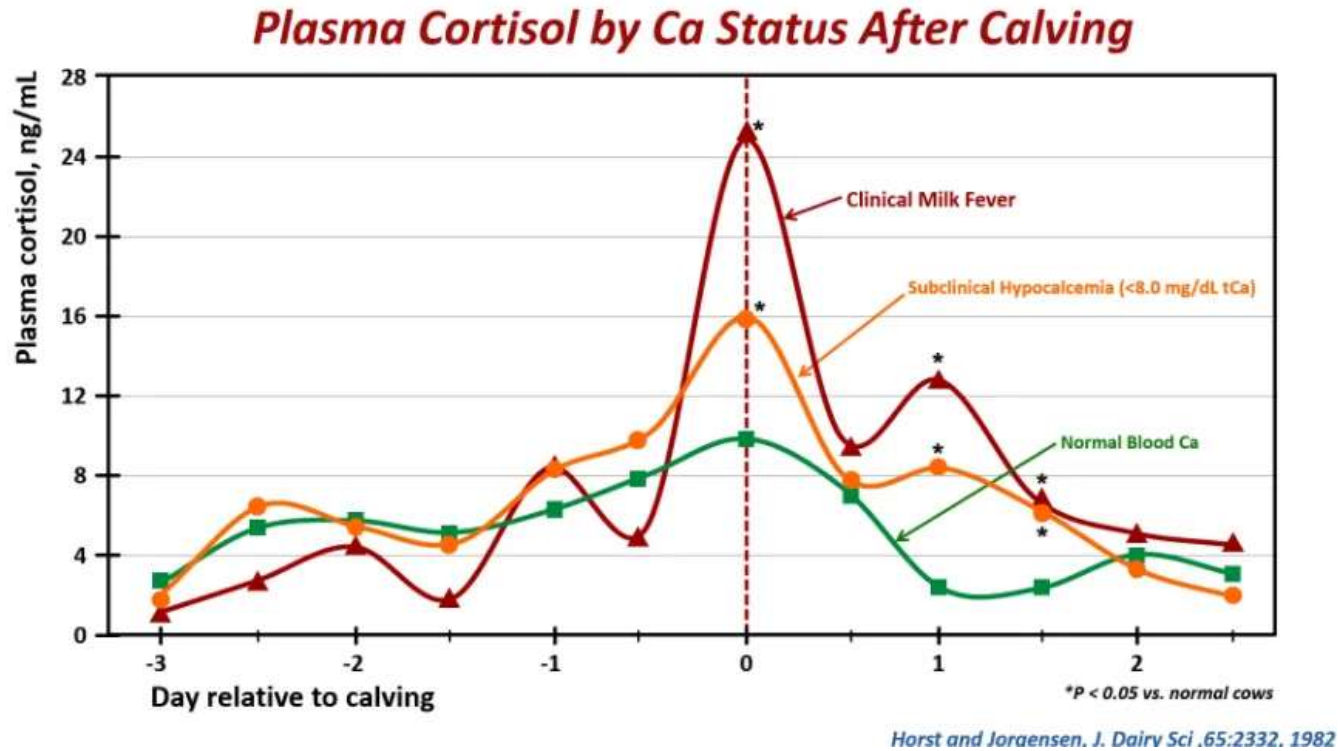
# Periparto

≈3 semanas preparto a 3–4 semanas postparto)

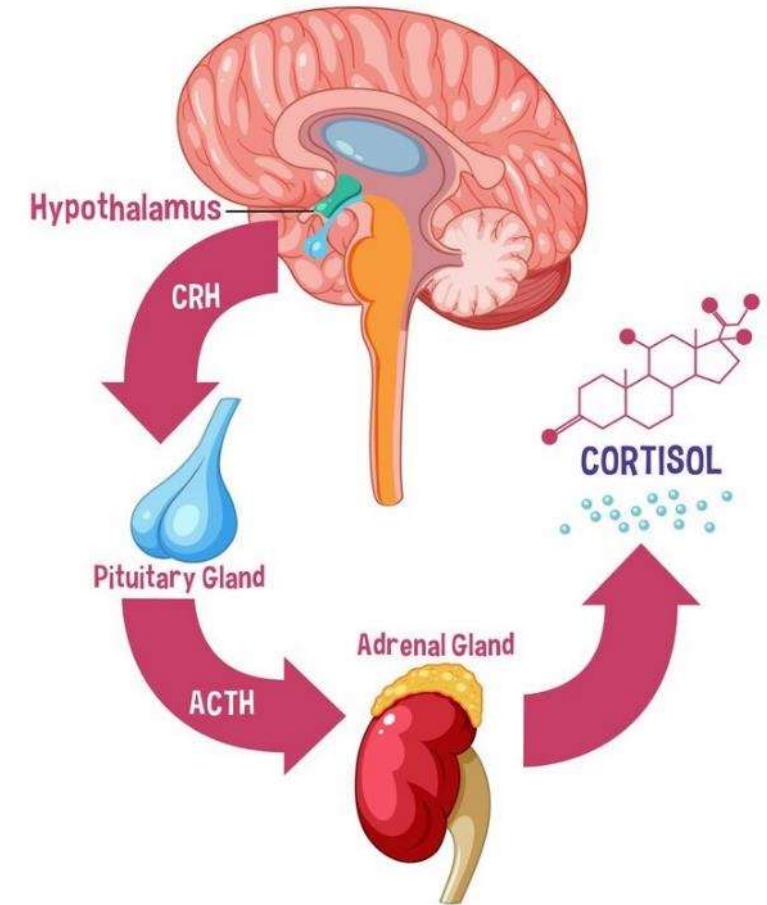




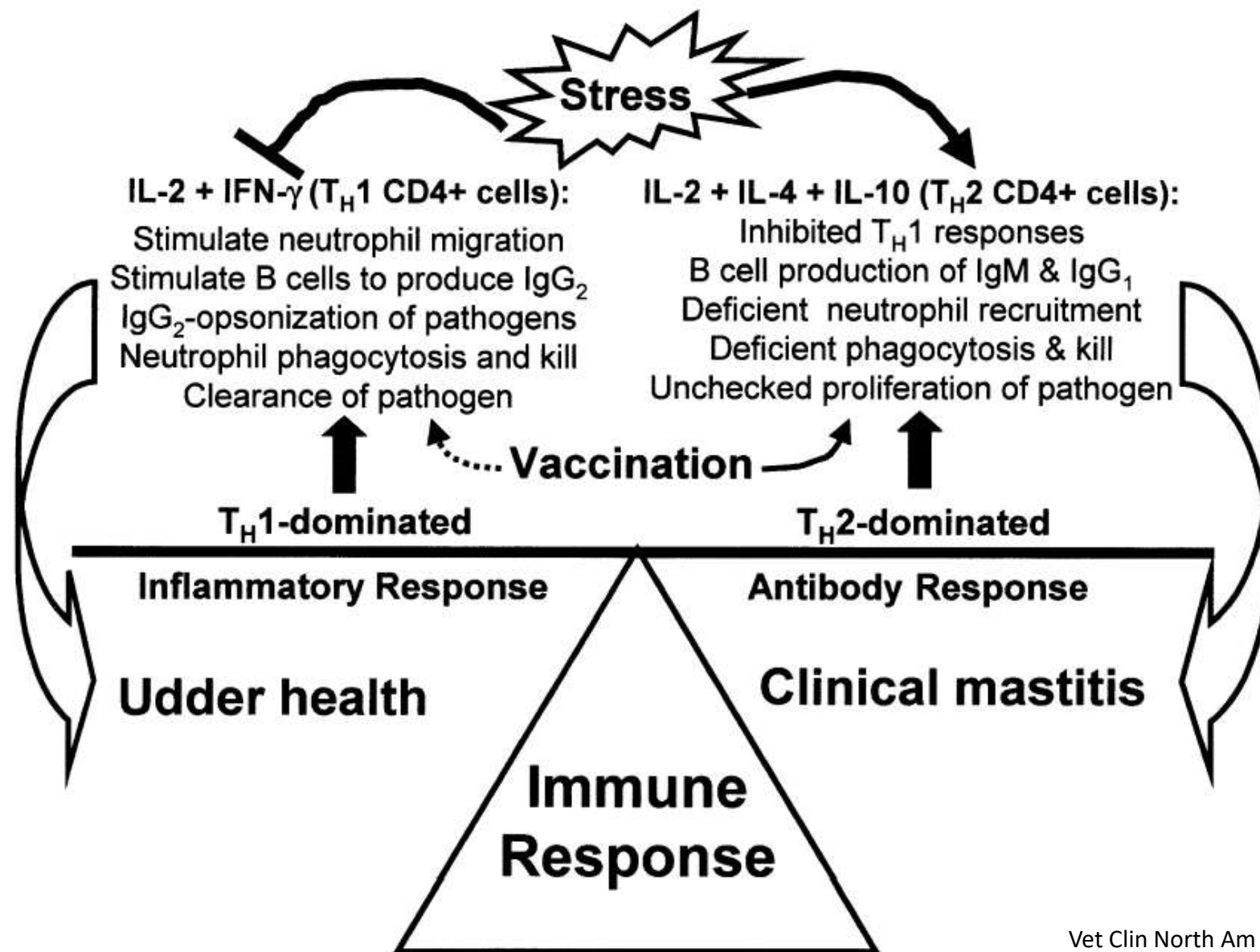
Cambios metabólicos  
Cambios hormonales  
Cambios inmunológicos



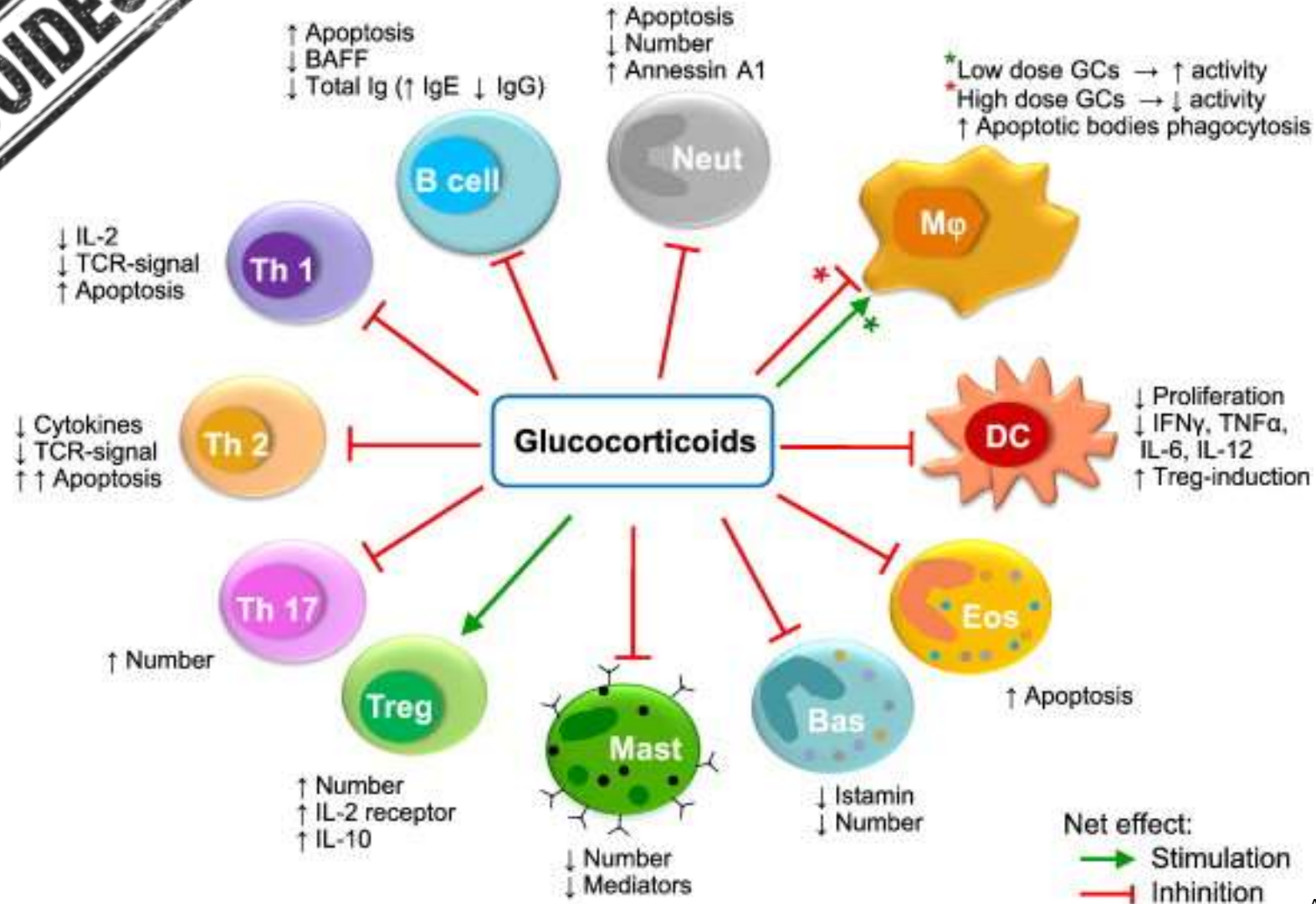
## STRESS CORTISOL

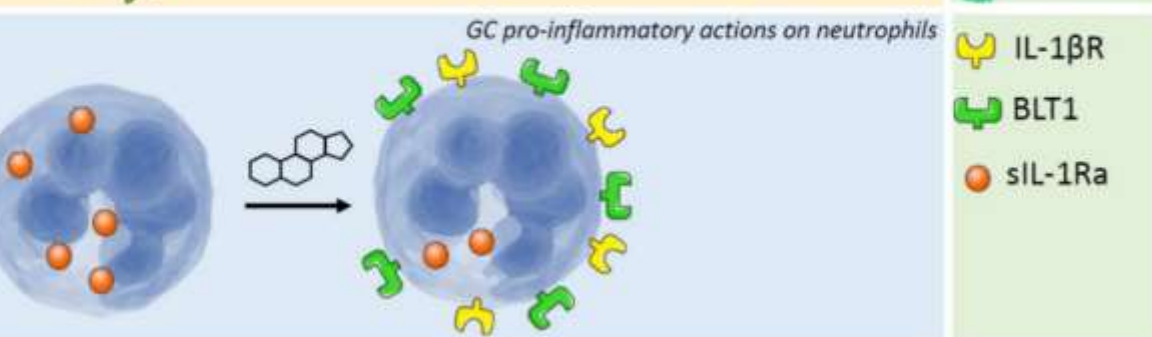
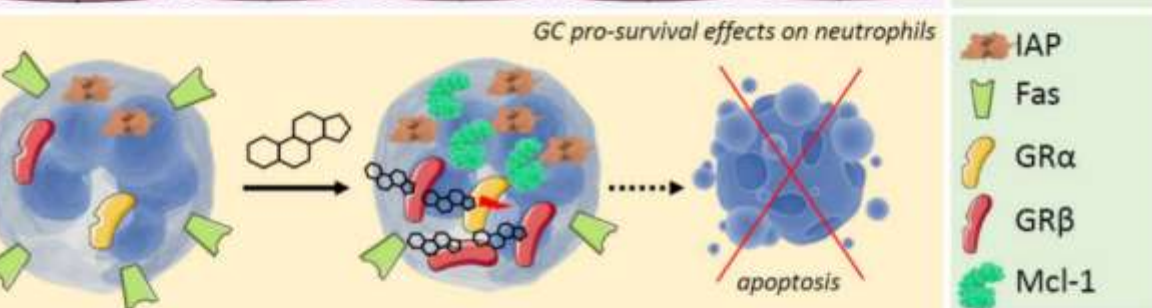
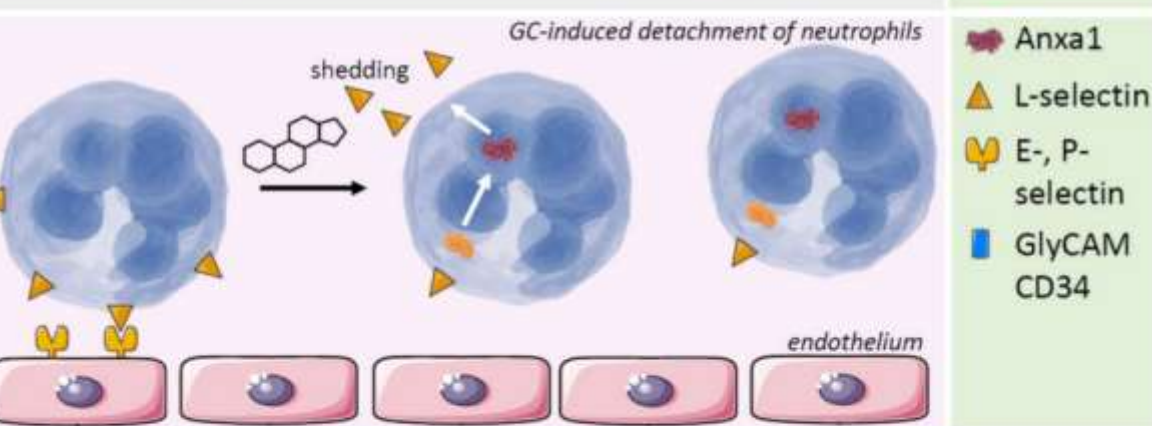
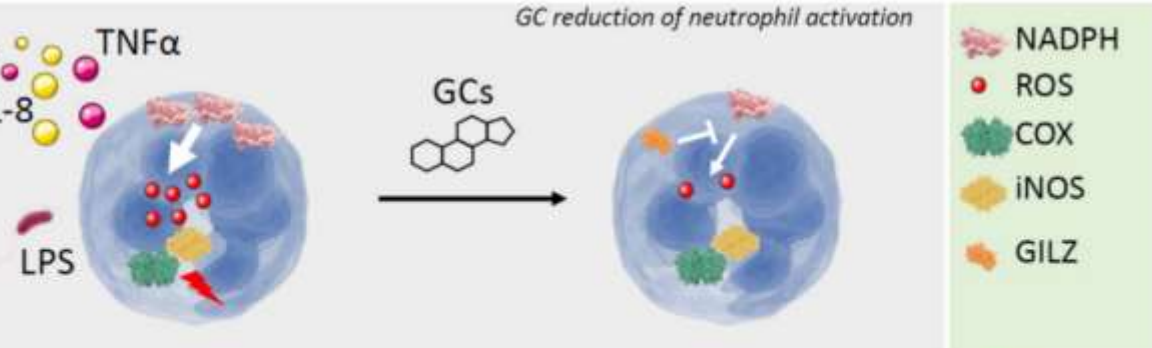


# Fallo de la respuesta inmunitaria



## GLUCOCORTICOIDES





## Efectos de los glucocorticoides (GCs) sobre los neutrófilos

### 1. Reducción de la activación

- ↑ GILZ → inhibe producción de ROS (NADPH-dependiente)
- ↓ COX e iNOS → menor actividad proinflamatoria

### 2. Desprendimiento del endotelio

- ↑ Anexina A1 (Anxa1) (vía GILZ)
- → Favorece pérdida de L-selectina y despegue del endotelio

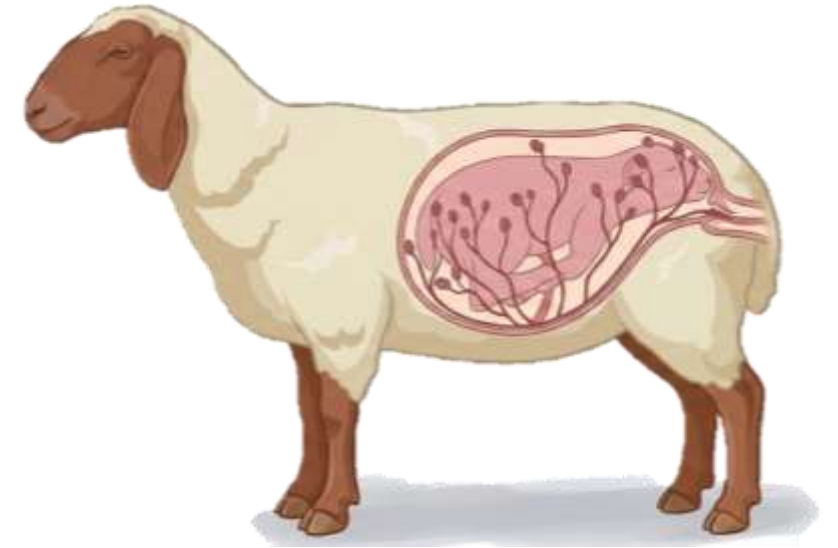
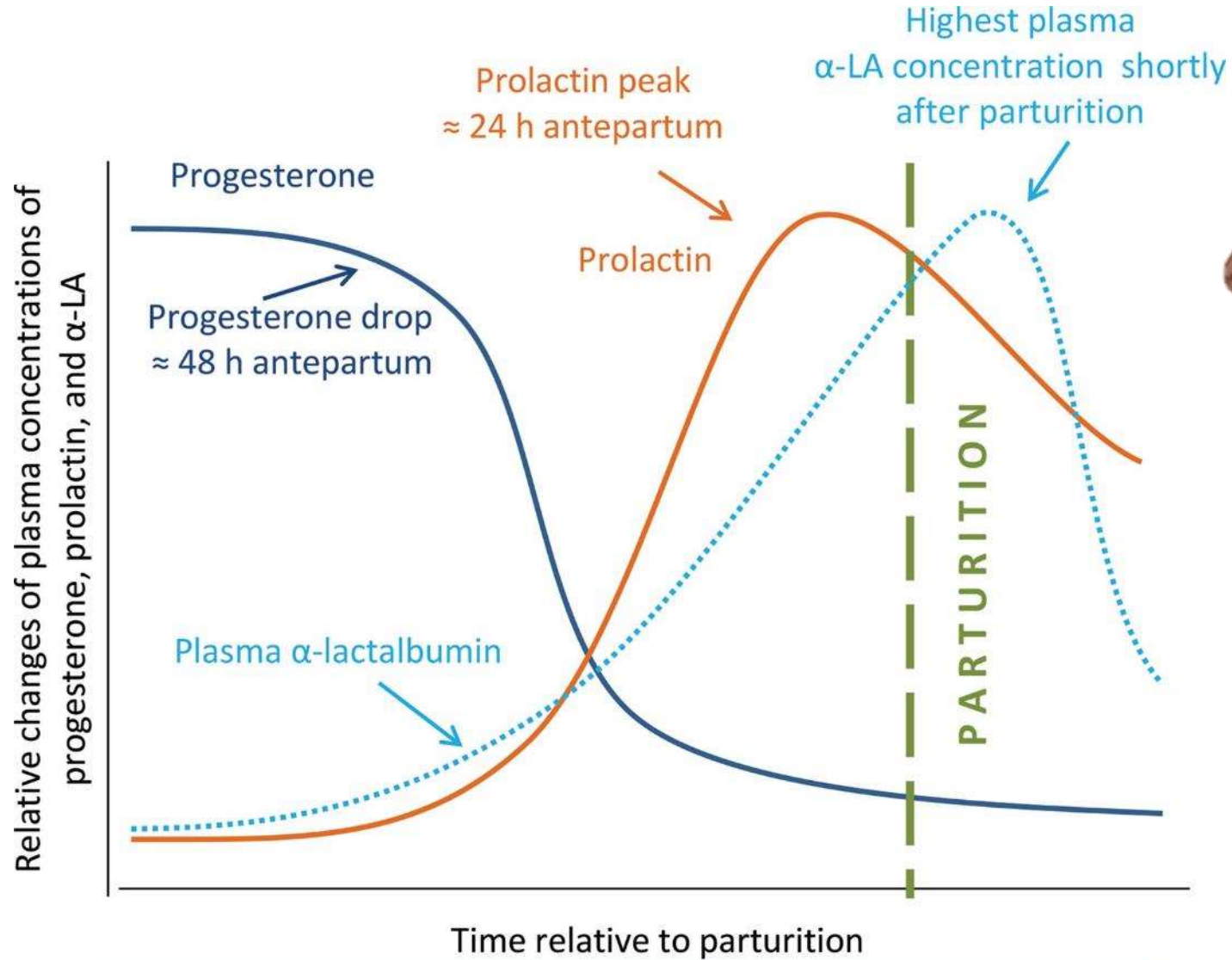
### 3. Mayor supervivencia neutrofílica

- ↓ Receptor Fas (pro-apoptótico)
- ↑ IAPs (proteínas pro-supervivencia)
- ↑ Mcl-1 (anti-apoptótica)
- ↑ Isoforma GR-β

### 4. Efectos proinflamatorios

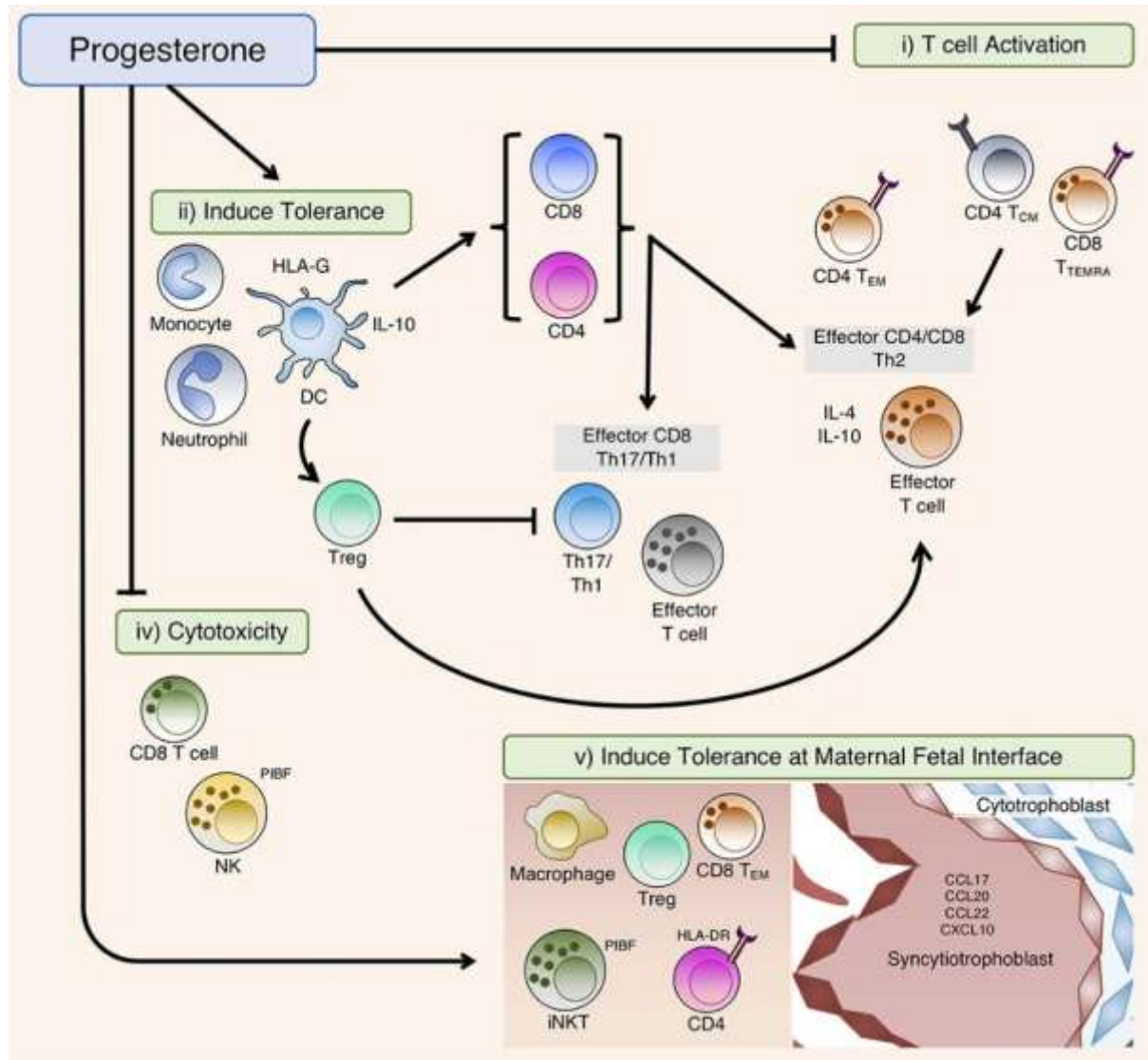
- ↑ Receptor IL-1β (IL-1βR)
- ↓ Antagonista soluble sIL-1βRa
- ↑ Receptor BLT1 (para leucotrienos)

# Cambios hormonales: Progesterona



Immunoglobulin transfer into colostrum

Closure of the blood–milk barrier



## Progesterona (P4) y respuesta inmunitaria periparto en vacas

### •En la periferia:

- Modula activación y diferenciación de linfocitos T
- Promueve tolerancia mediante APCs y Tregs
- Reduce citotoxicidad celular

### •En la interfase materno-fetal:

- Favorece crecimiento e invasión placentaria
- Induce fenotipos tolerantes en macrófagos, NK y Tregs
- Provoca agotamiento de CD4/CD8 activados
- Migración de células tolerantes guiada por quimioatrayentes placentarios

## Diferencias en la Fuente de Progesterona

La progesterona es un potente inmunomodulador local. La forma en que se retira antes del parto varía:

- **Ovejas:** A partir del día 50, la **placenta** toma el control de la producción de progesterona. Esto crea un entorno inmunológico uterino muy específico y diferente al de la vaca, donde el Cuerpo Lúteo (CL) sigue siendo vital durante mucho más tiempo.
- **Cabras y Vacas:** Ambas dependen del CL durante casi toda la gestación, pero las cabras son "especies CL-dependientes" estrictas. Cualquier estrés que afecte al CL en la cabra termina la gestación e impacta la inmunidad de forma más súbita que en la oveja.

## Progesterona (P4) y respuesta inmunitaria periparto en vacas

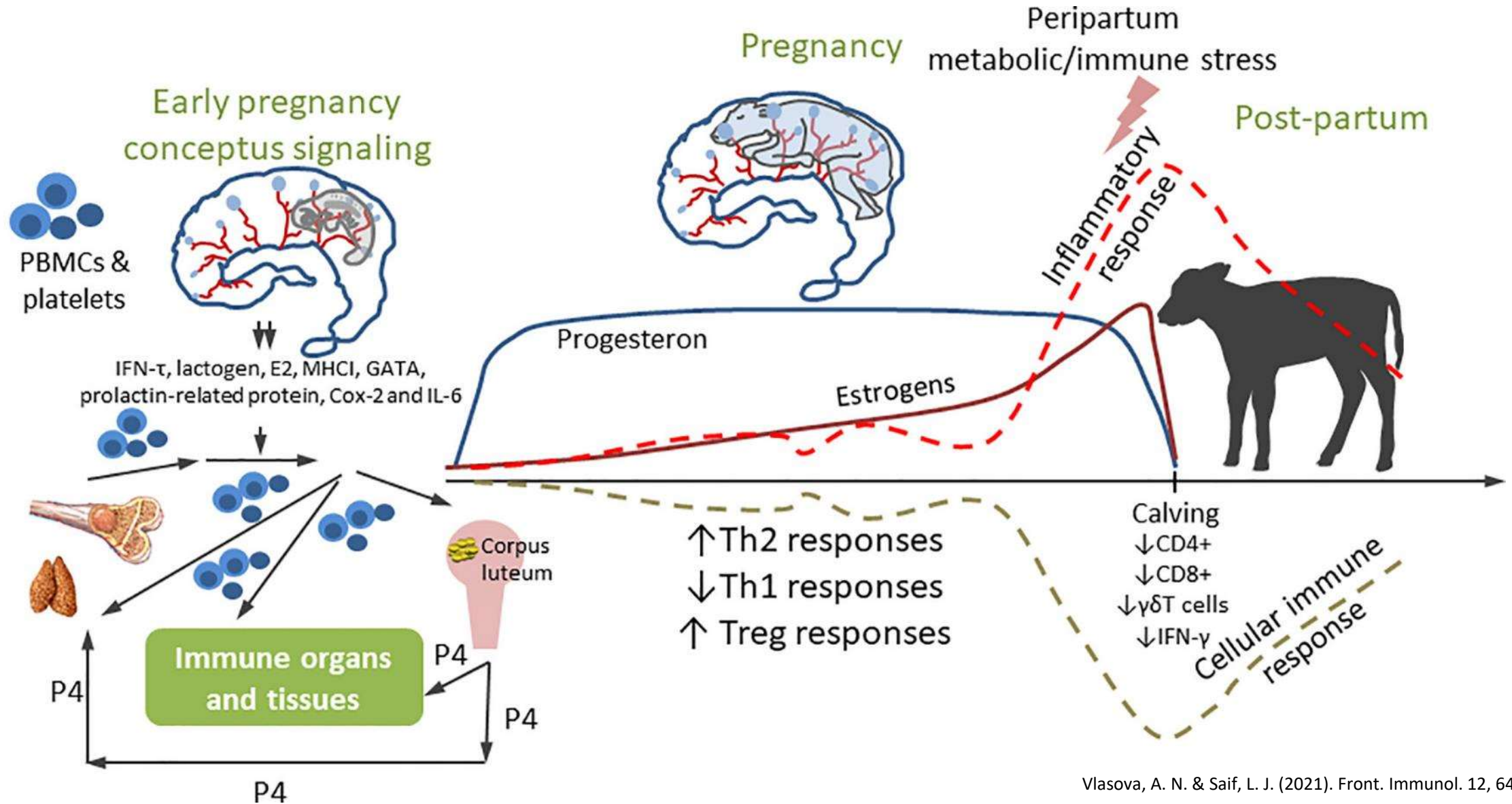
### •En la periferia:

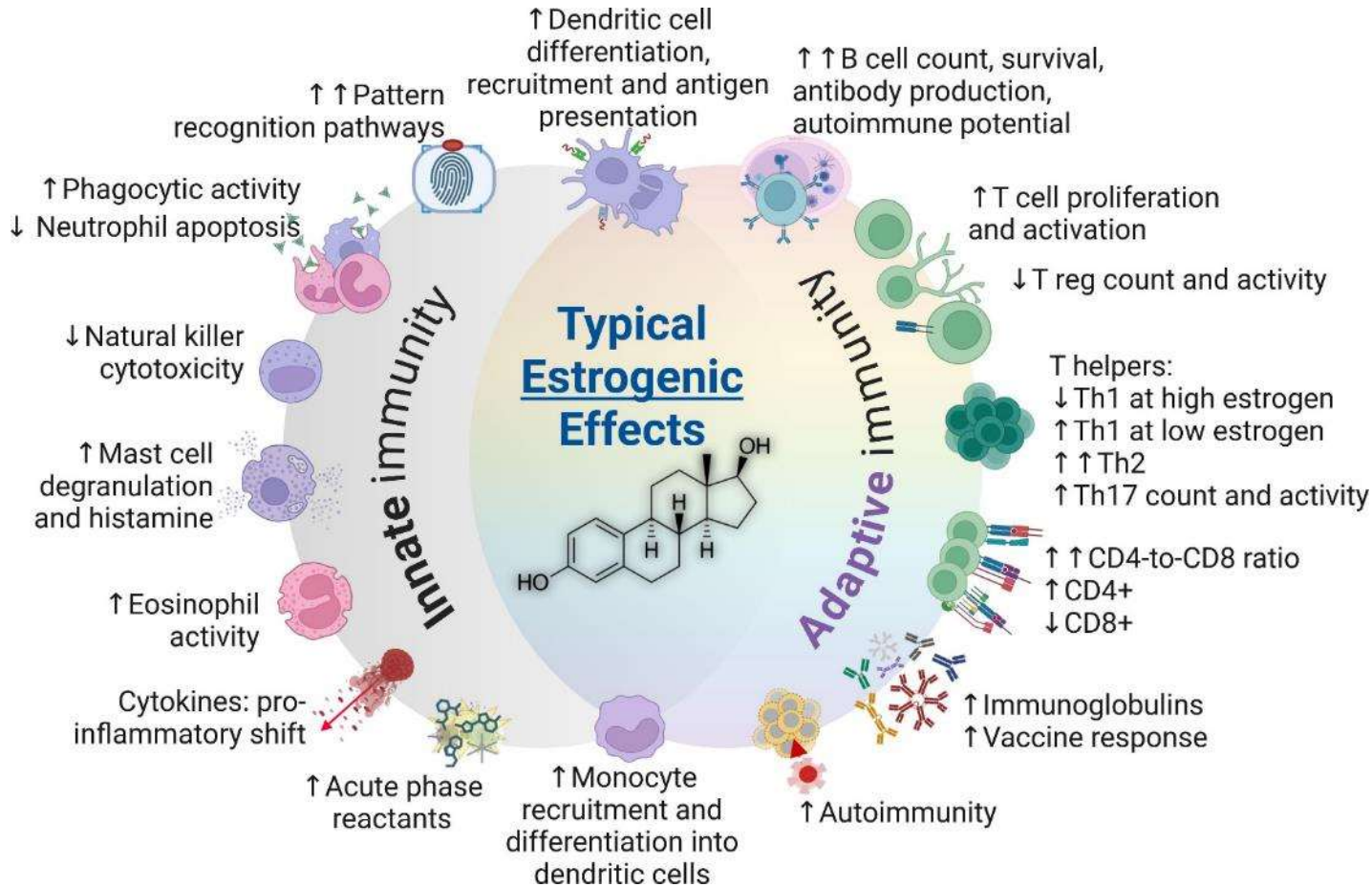
- Modula activación y diferenciación de linfocitos T
- Promueve tolerancia mediante APCs y Tregs
- Reduce citotoxicidad celular

### •En la interfase materno-fetal:

- Favorece crecimiento e invasión placentaria
- Induce fenotipos tolerantes en macrófagos, NK y Tregs
- Provoca agotamiento de CD4/CD8 activados
- Migración de células tolerantes guiada por quimioatrayentes placentarios

# Cambios hormonales: Estrógenos





## •Shift inmunológico:

- ↑ Respuesta Th2 → más anticuerpos
- ↑ Citoquinas antiinflamatorias → menos autoinmunidad

## •Linfocitos T:

- ↓ Th17 (variable)
- ↓ Células T de memoria y Tregs
- Recuperación rápida tras parto, excepto memoria T

## •Células NK:

- Clave para desarrollo placentario
- ↓ NK citotóxicas en circulación → facilita implantación

## •Efecto general:

- **Inmunidad más débil** → mayor susceptibilidad

## Estradiol Regulates the Expression and Secretion of Antimicrobial Peptide S100A7 via the ERK1/2-Signaling Pathway in Goat Mammary Epithelial Cells

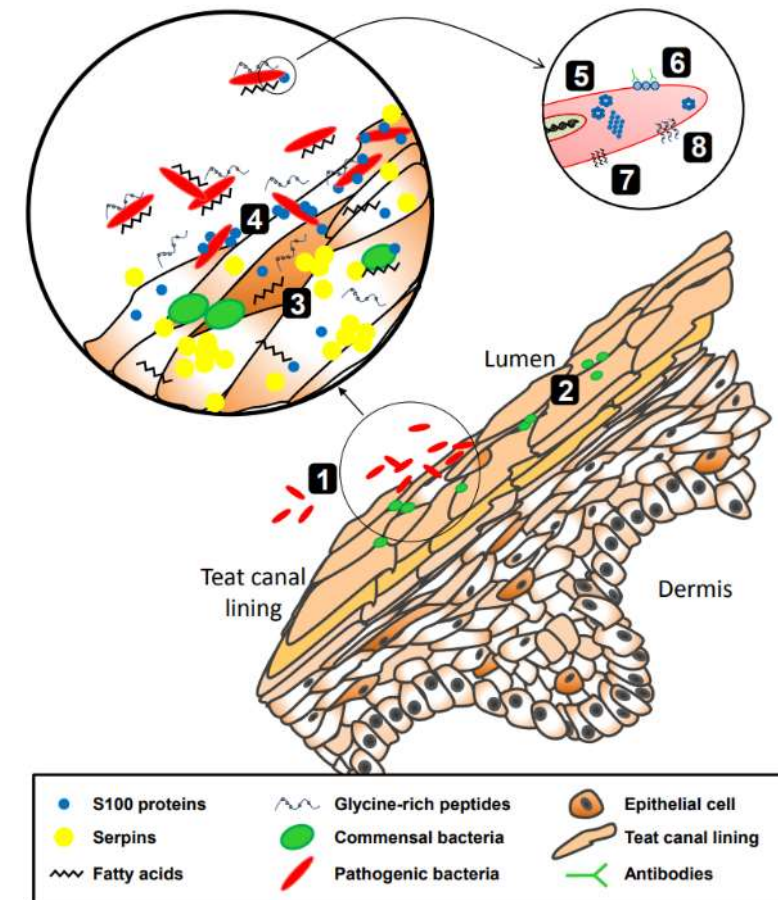
by Yutong Yan <sup>1,2</sup>, Yuwei Niu <sup>1,2</sup>, Yingwan Ma <sup>1,2</sup>, Xiaoe Zhao <sup>1,2</sup>, Menghao Pan <sup>1,2</sup>, Baohua Ma <sup>1,2,\*</sup>   and Qiang Wei <sup>1,2,\*</sup> 

<sup>1</sup> Key Laboratory of Animal Biotechnology of the Ministry of Agriculture, Northwest A&F University, Xianyang 712100, China

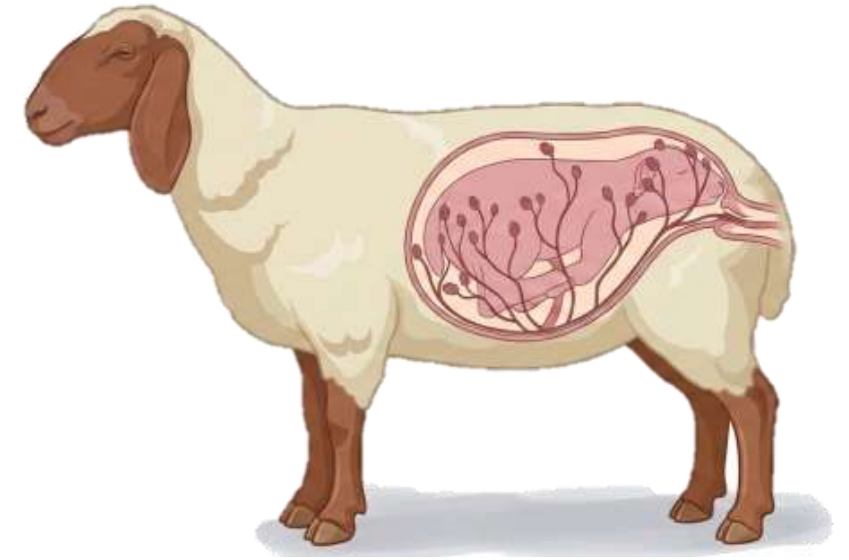
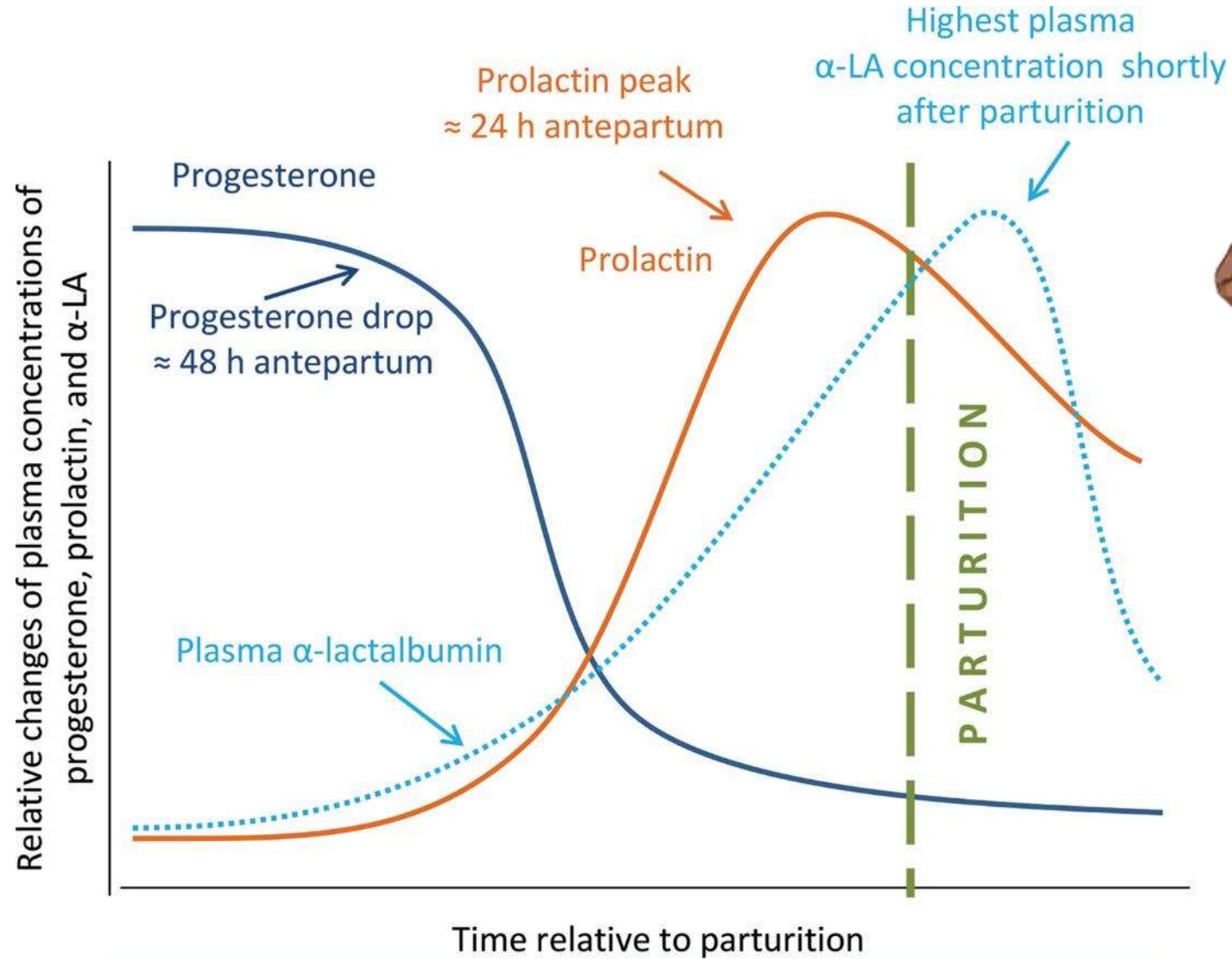
<sup>2</sup> College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Xianyang 712100, China

\* Authors to whom correspondence should be addressed.

*Animals* **2022**, *12*(22), 3077; <https://doi.org/10.3390/ani12223077>



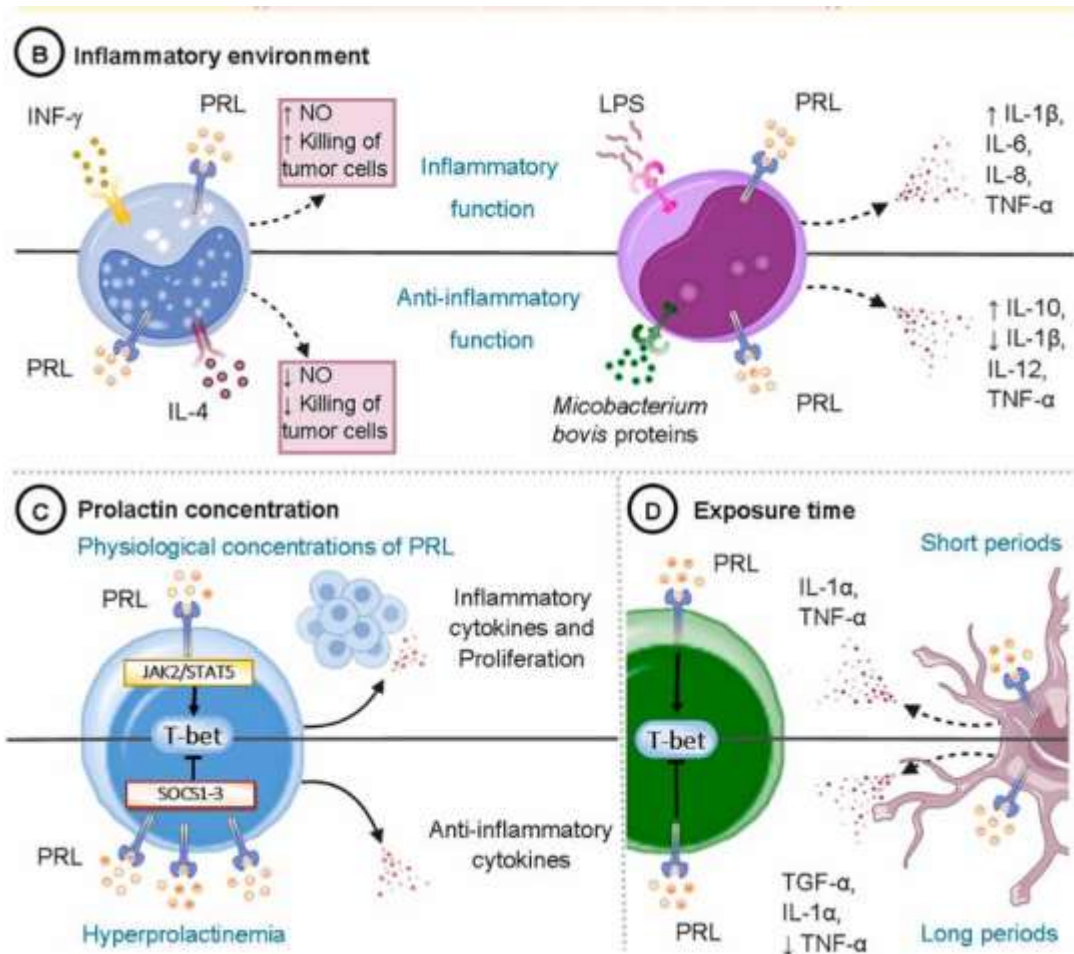
# Cambios hormonales: Prolactina



Gross, J. J. & Bruckmaier, R. M. (2019). *J. Dairy Sci.* 102, 2828–2843.

Immunoglobulin transfer into colostrum

Closure of the blood–milk barrier



## •Efectos proinflamatorios:

- Estimula secreción de **citocinas**:  $\text{INF-}\gamma$ ,  $\text{IL-12}$ ,  $\text{IL-10}$
- Macrófagos:  $\uparrow$  quimiocinas ( $\text{MIP-1}\alpha$ ,  $\text{MCP-1}$ ,  $\text{IP-10}$ ,  $\text{CCL5}$ ),  $\uparrow \text{ROS}$ ,  $\uparrow$  citotoxicidad
- Granulocitos:  $\uparrow \text{iNOS}$ ,  $\text{IRF1}$
- NK:  $\uparrow$  proliferación y  $\text{INF-}\gamma$
- Linfocitos T:  $\uparrow$  supervivencia,  $\uparrow \text{TNF}\alpha$ ,  $\text{INF-}\gamma$ ,  $\text{IL-2}$
- Disminuye función supresora de **Tregs**
- B cells:  $\downarrow$  apoptosis,  $\uparrow$  secreción de anticuerpos y proliferación

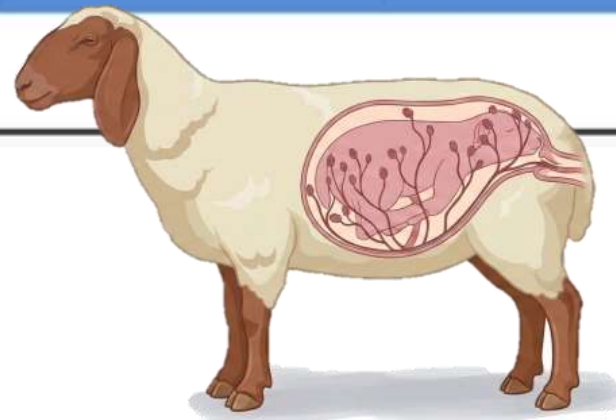
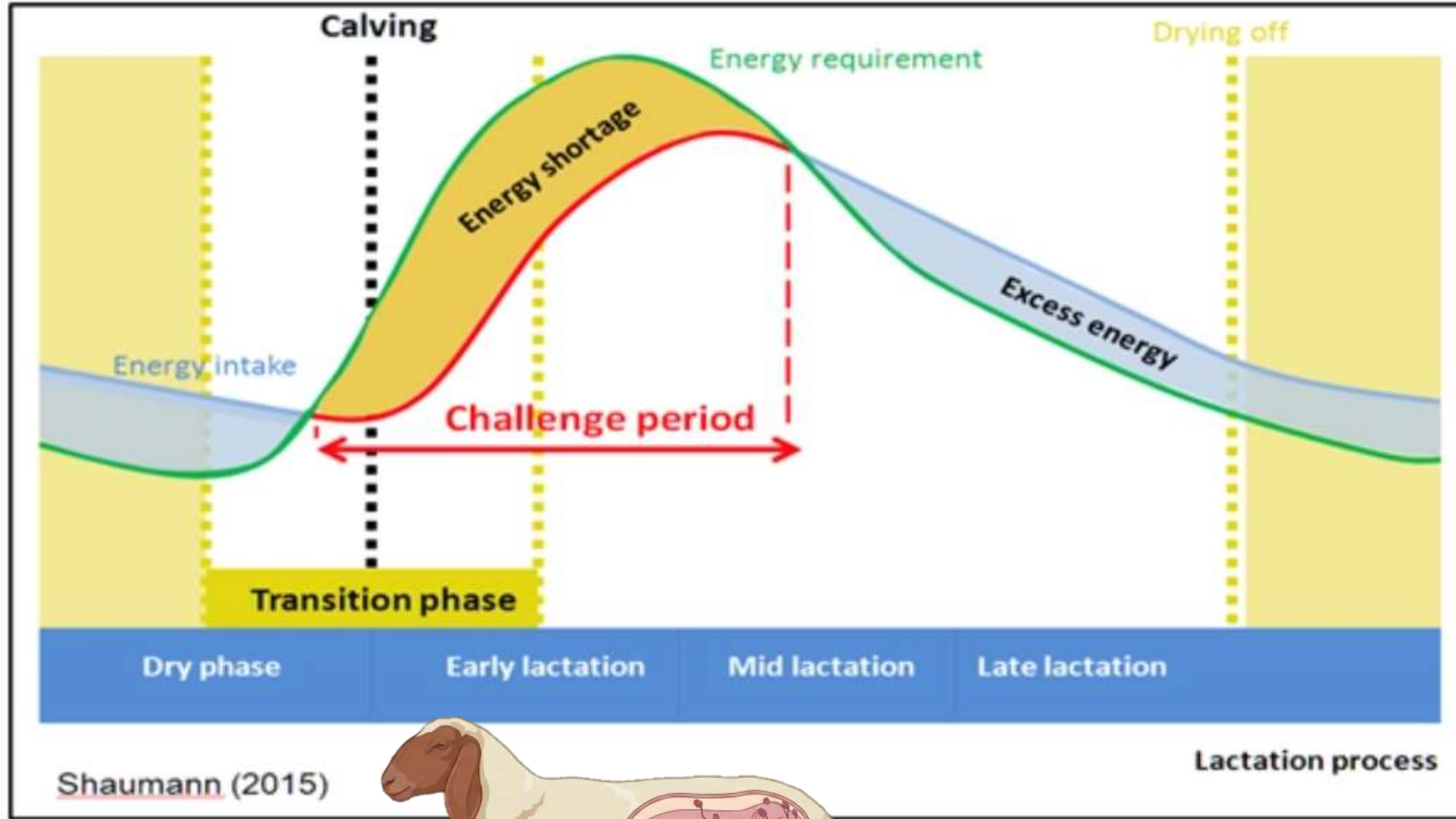
## •Efectos antiinflamatorios:

- $\downarrow$  respuesta a  $\text{LPS}$ :  $\downarrow \text{TLR4}$ ,  $\downarrow \text{NF-}\kappa\text{B}$   $\rightarrow$   $\downarrow \text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$
- Explantes de membranas fetales:  $\downarrow \text{IL-1}\beta$  y  $\text{MMP9}$ ,  $\downarrow \text{TNF-}\alpha$  parcialmente
- Acción depende del tipo celular y del microambiente

## •Resumen general:

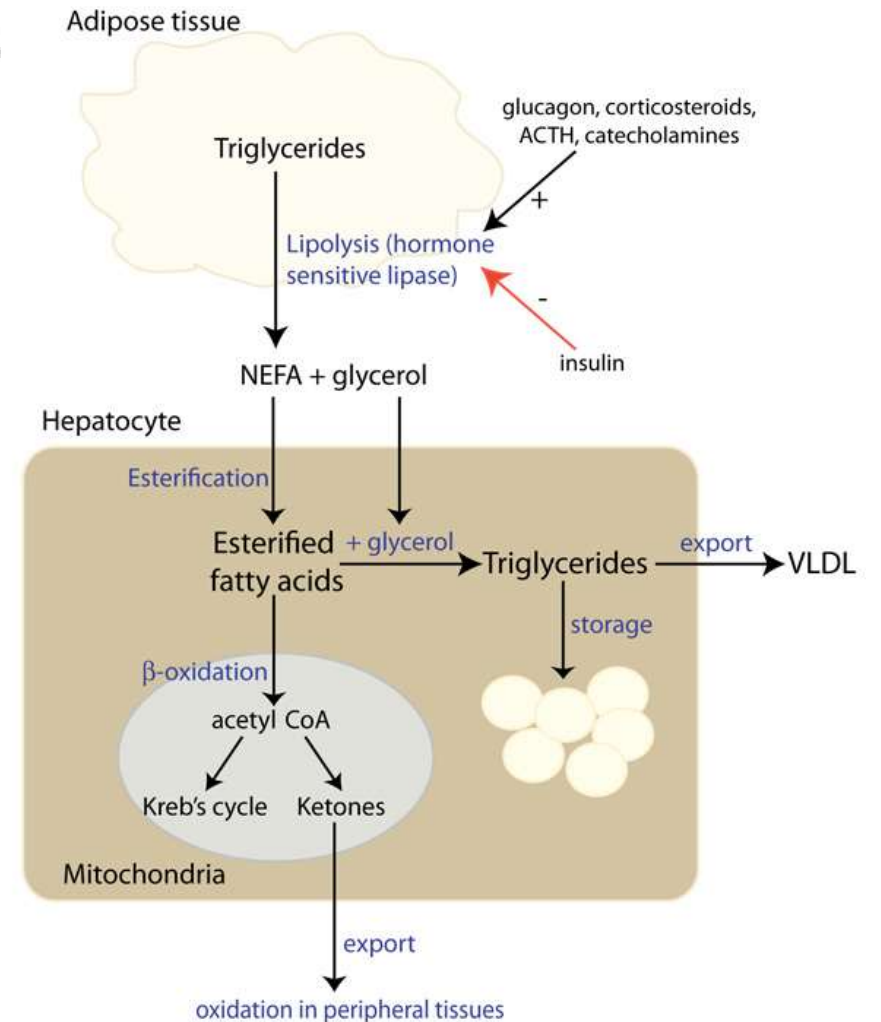
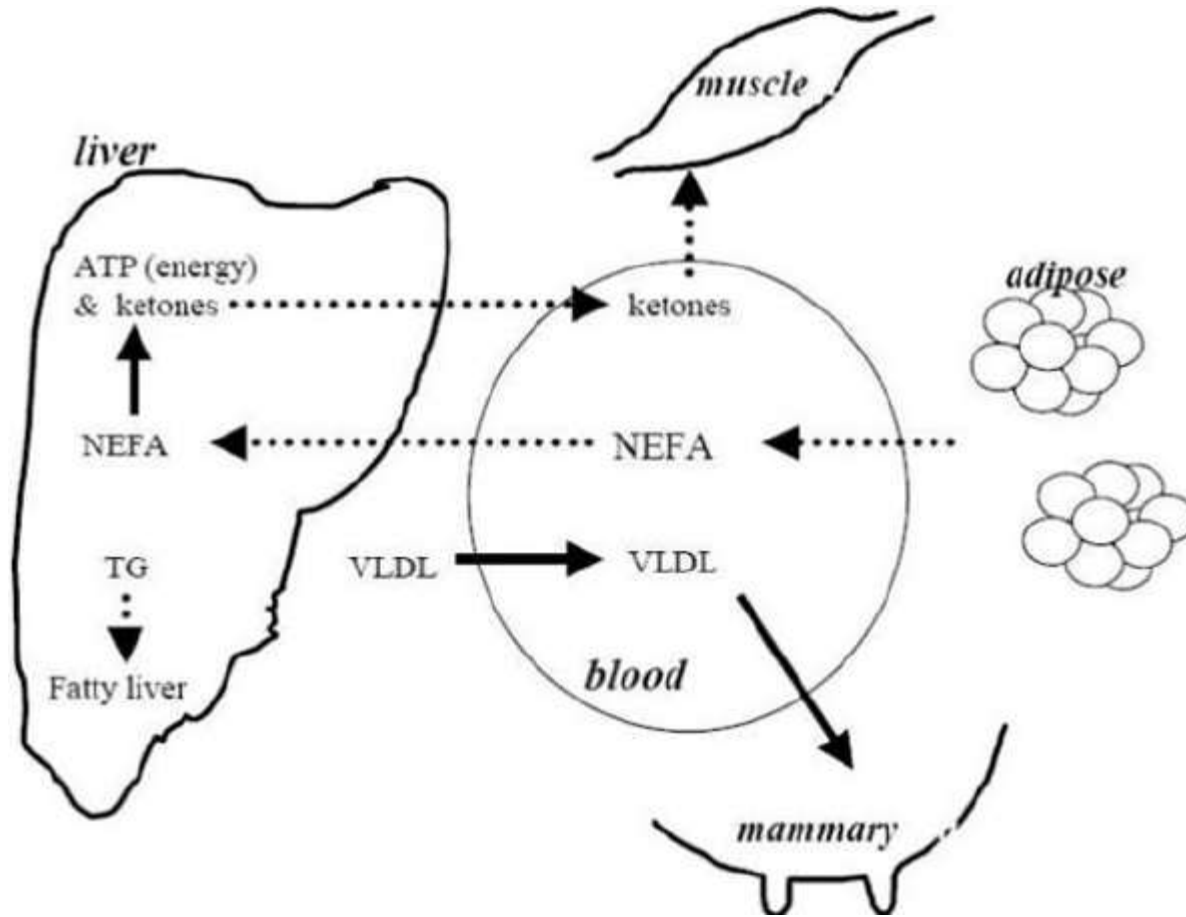
- PRL tiene **función dual**: proinflamatoria e inmunoestimuladora en condiciones normales
- Puede mediar efectos antiinflamatorios según contexto

# La puntilla: Metabolismo energético

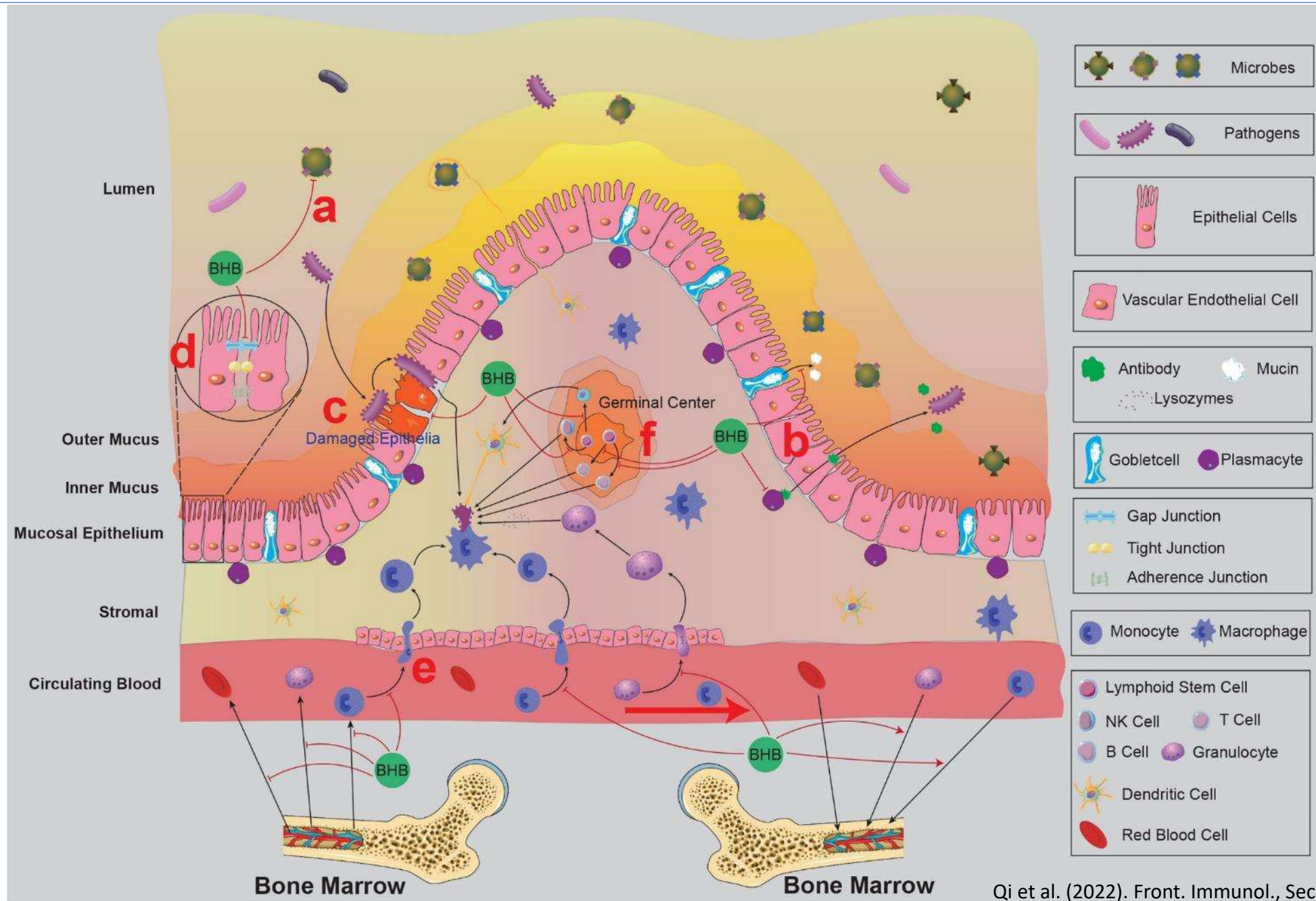


En ovejas y cabras puede ocurrir antes, dependiendo de nº de fetos. **Toxemia de gestación!!!**

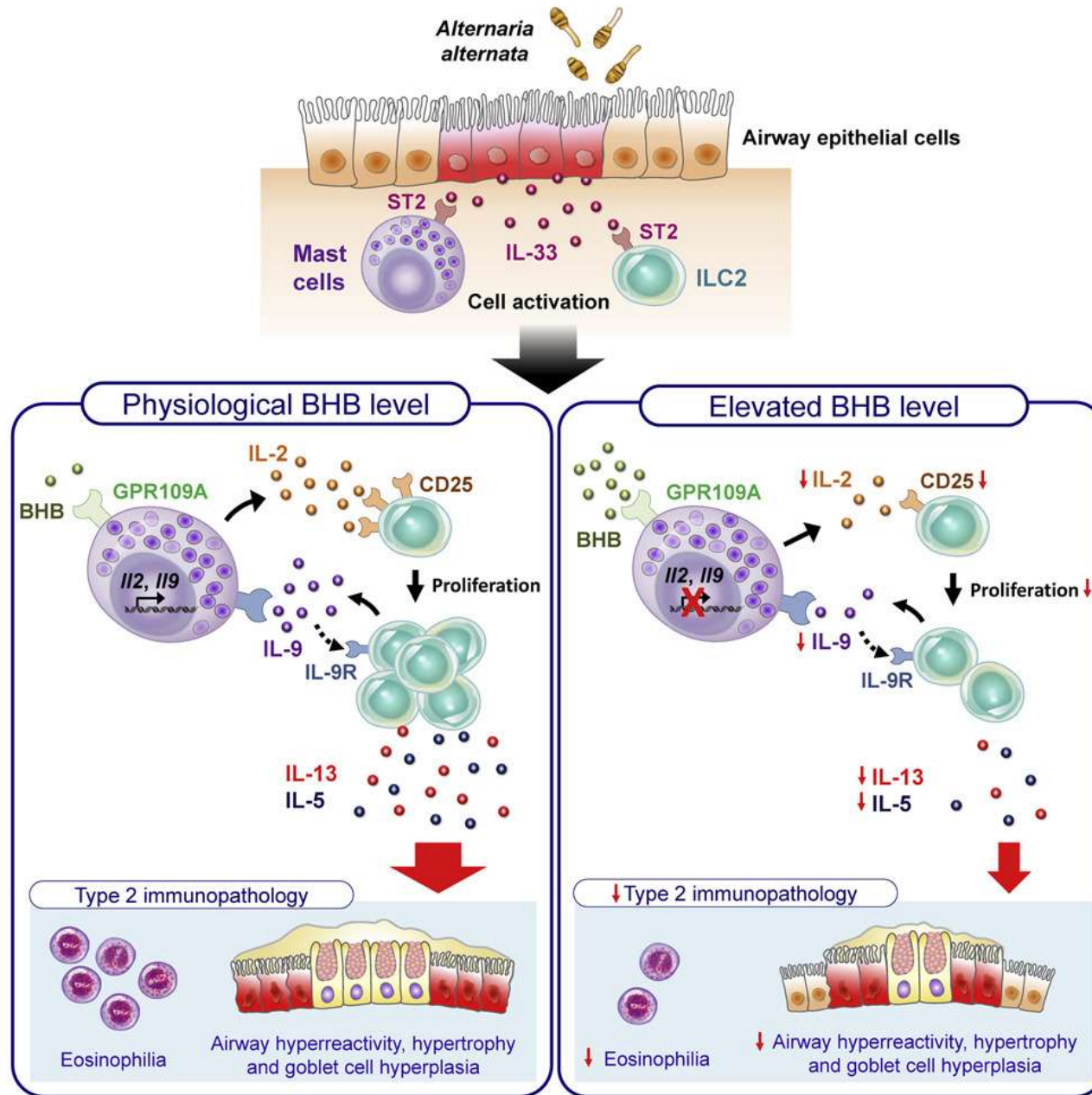
## Cetosis y ácidos grasos no esterificados



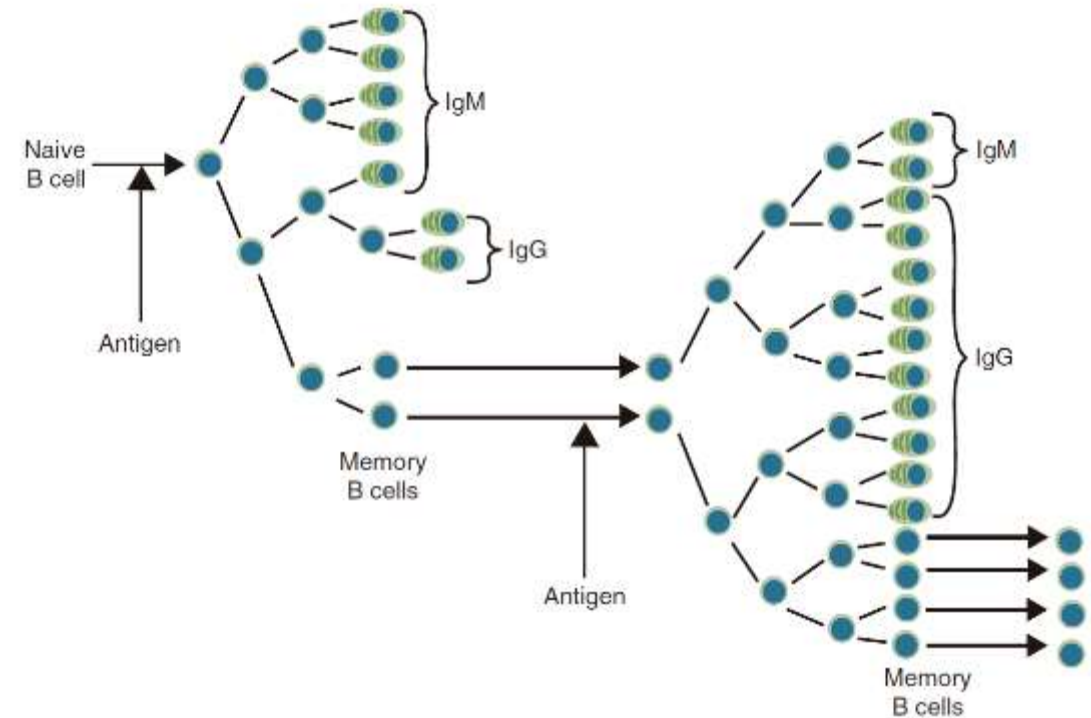
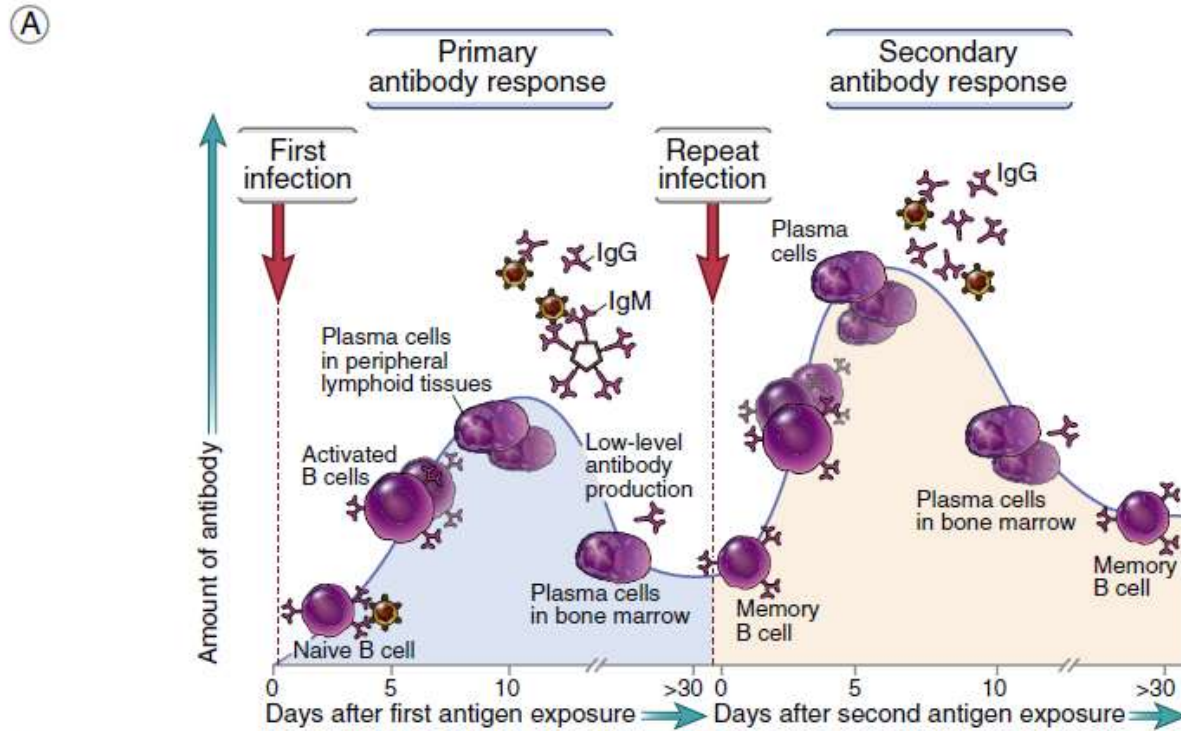
# influencia BHB-RI en mucosas. Supresor



# Relación BHB-RI innata. Inhibición mastocitos



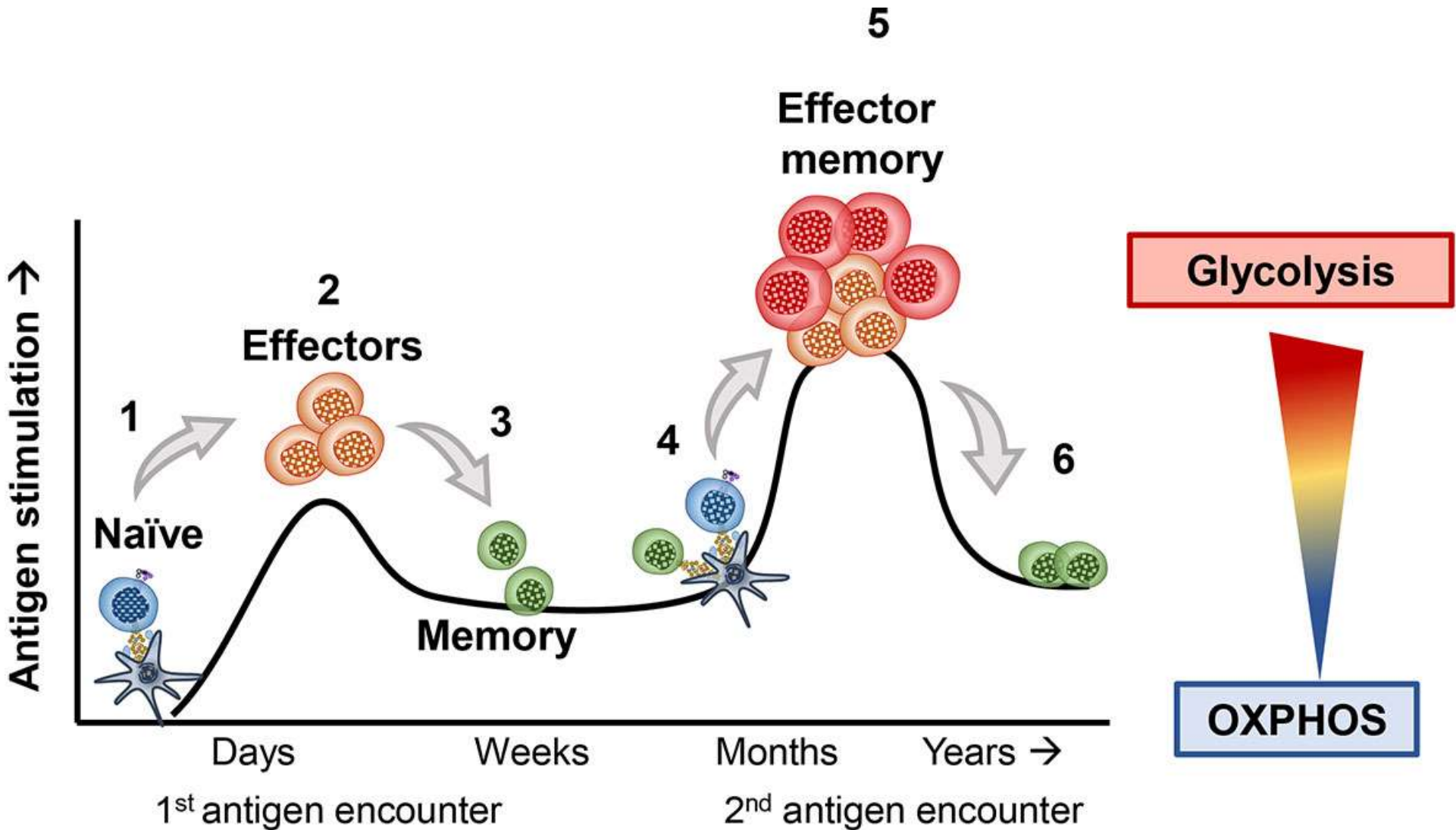
# Consumo energético de la respuesta inmunitaria adquirida



**B**

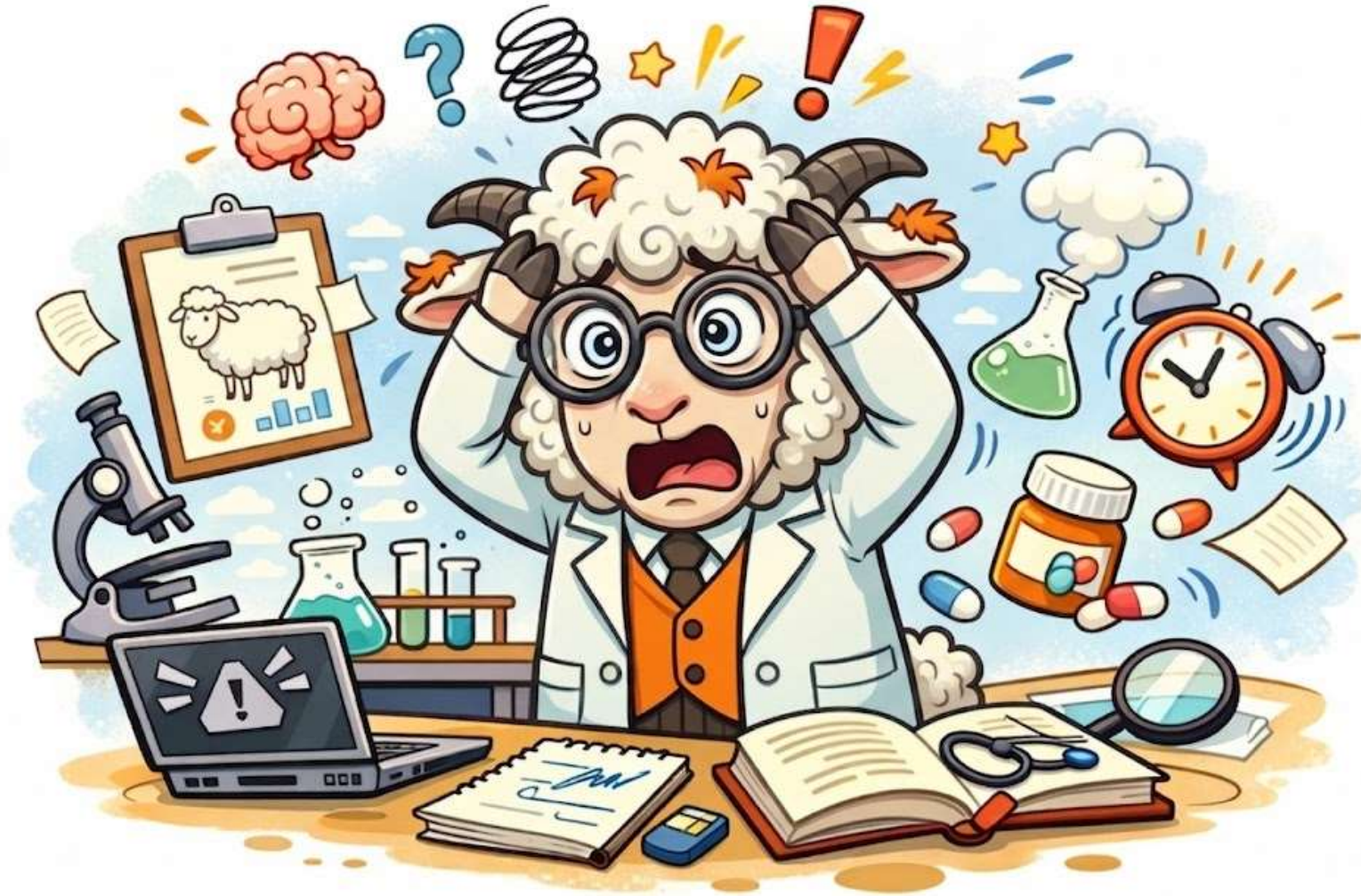
	Primary response	Secondary response
Lag after immunization	Usually 5-10 days	Usually 1-3 days
Peak response	Smaller	Larger
Antibody isotype	Usually IgM>IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE (heavy-chain isotype switching)
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)

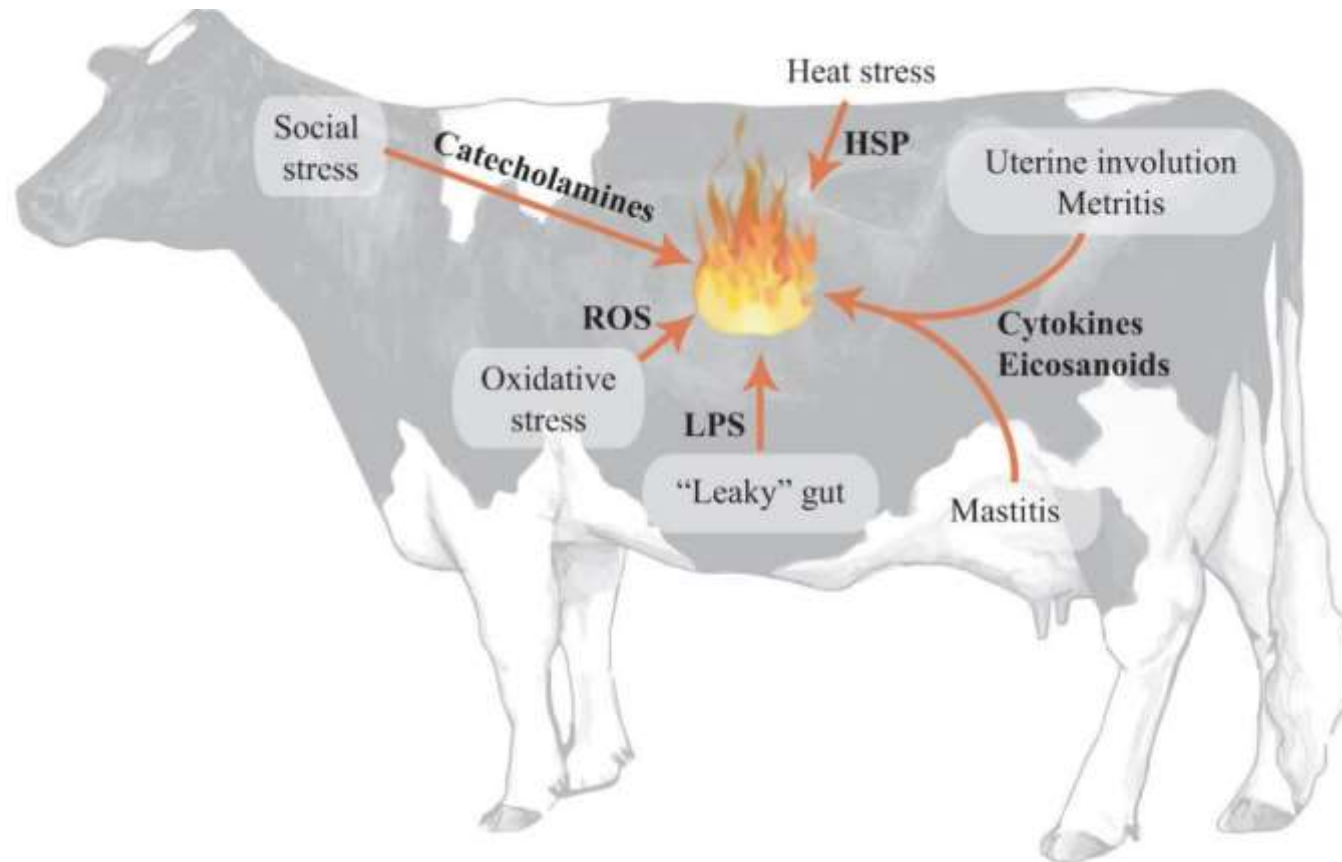
# Consumo energético de la respuesta inmunitaria adquirida



Rangel et al. (2021). *Front. Immunol.* 12, 645242.

“Repeat after me: immunology is hard and we don’t understand it.” Dra. Jen Totonchy, inmunóloga. Chapman Uni.





## Factores que contribuyen a la inflamación sistémica en vacas

### •Estrés social y térmico:

- Estrés social → activación de catecolaminas autónomas → patrones inflamatorios
- Estrés por calor → liberación de proteínas de choque térmico (HSP) en sangre

### •Daño tisular y postparto:

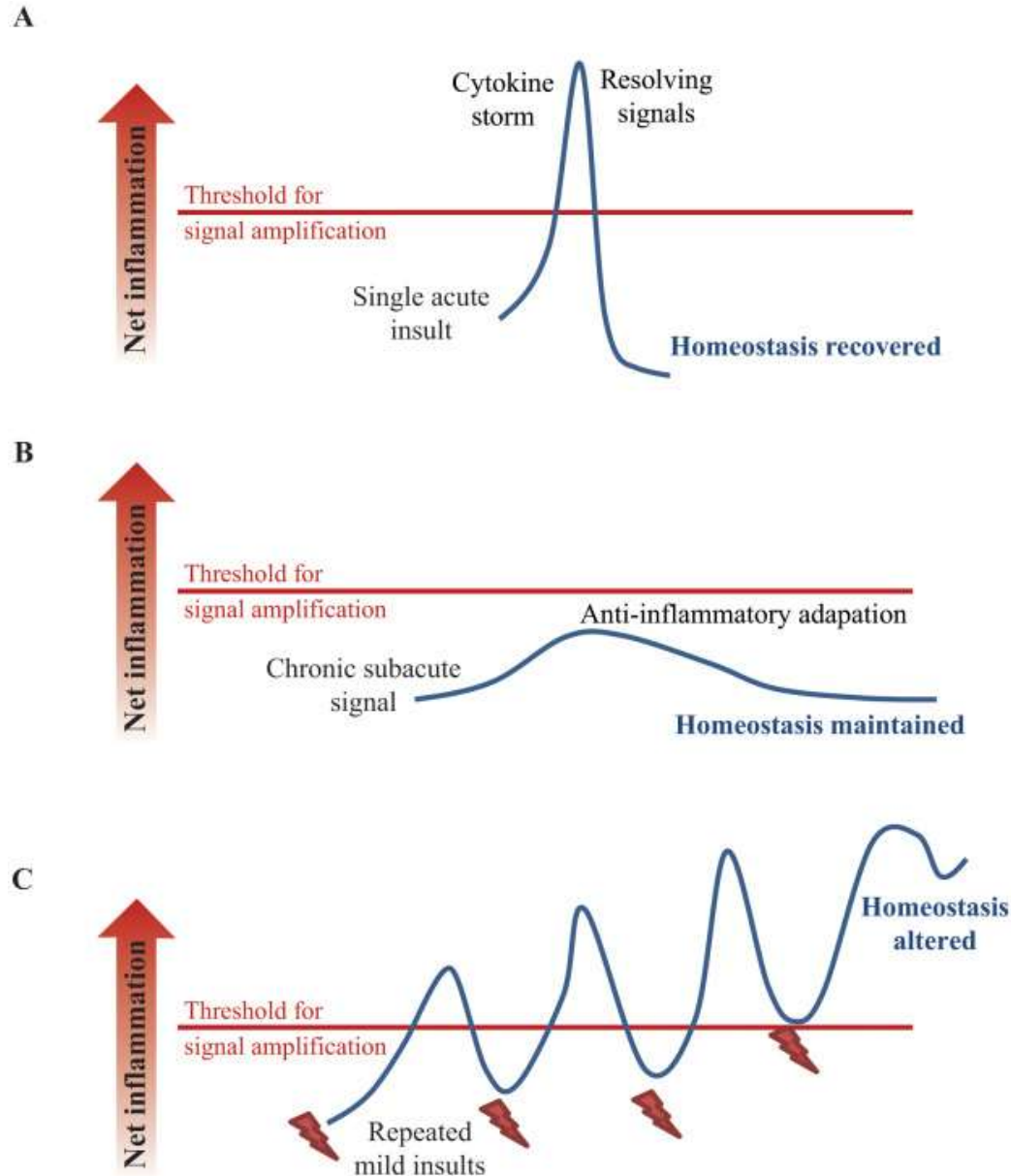
- Parto y involución uterina → activación de leucocitos
- Infecciones (metritis, mastitis) → liberación de citoquinas y eicosanoides

### •Condiciones dietéticas y ambientales:

- Disminución de la función de barrera intestinal → translocación de LPS al torrente sanguíneo

### •Estrés oxidativo:

- Exceso de lípidos circulantes y baja capacidad antioxidante
- Radicales libres → especies reactivas de oxígeno (ROS) → inflamación



## •Eventos agudos únicos:

- Se resuelven rápidamente
- Poca evidencia de alteración del metabolismo sistémico

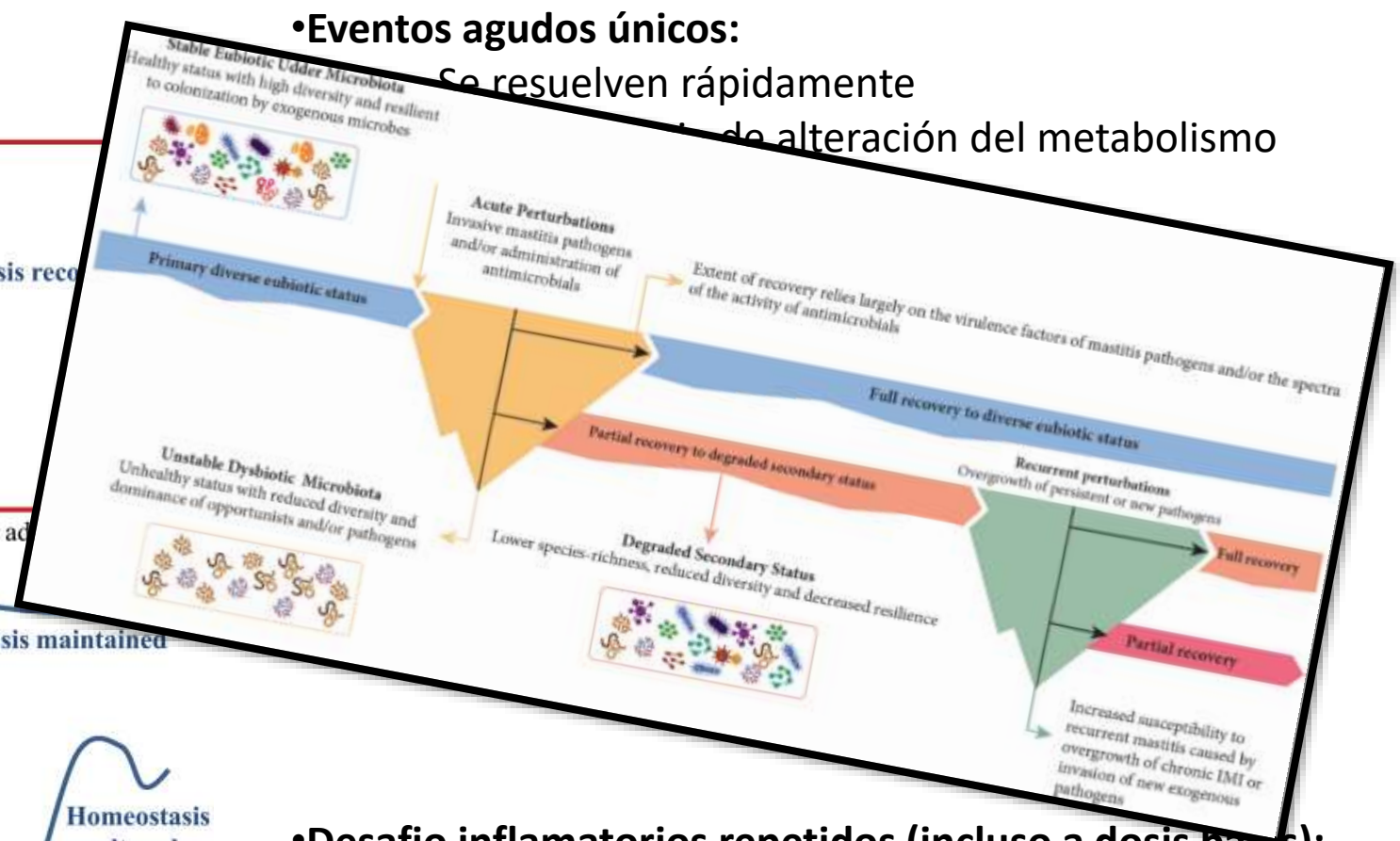
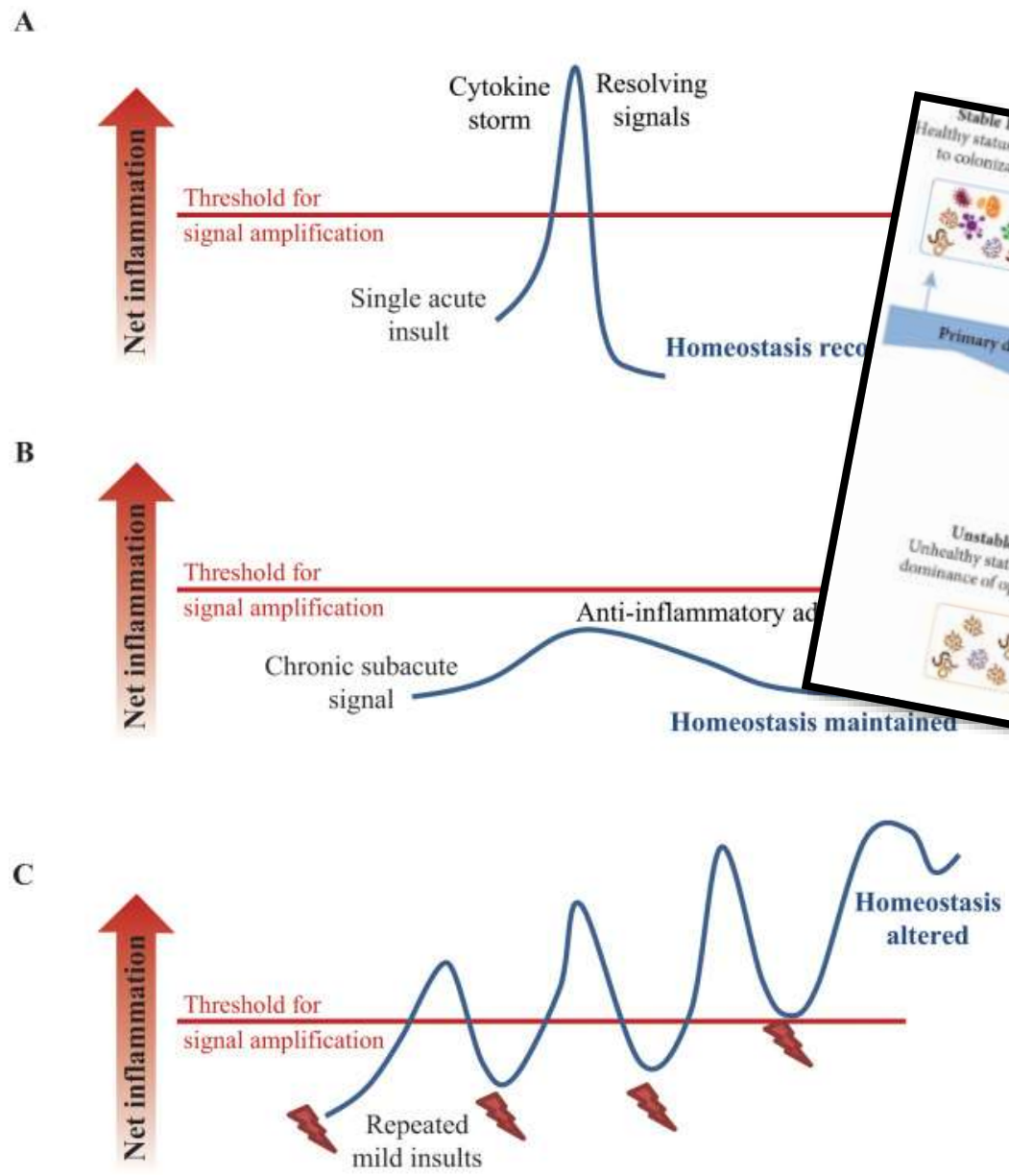
## •Desafío crónicos Puede inducir respuesta antiinflamatoria

- Previene “tormenta de citoquinas”
- Mantiene homeostasis

## •Desafío inflamatorios repetidos (incluso a dosis bajas):

- Alteran la homeostasis metabólica



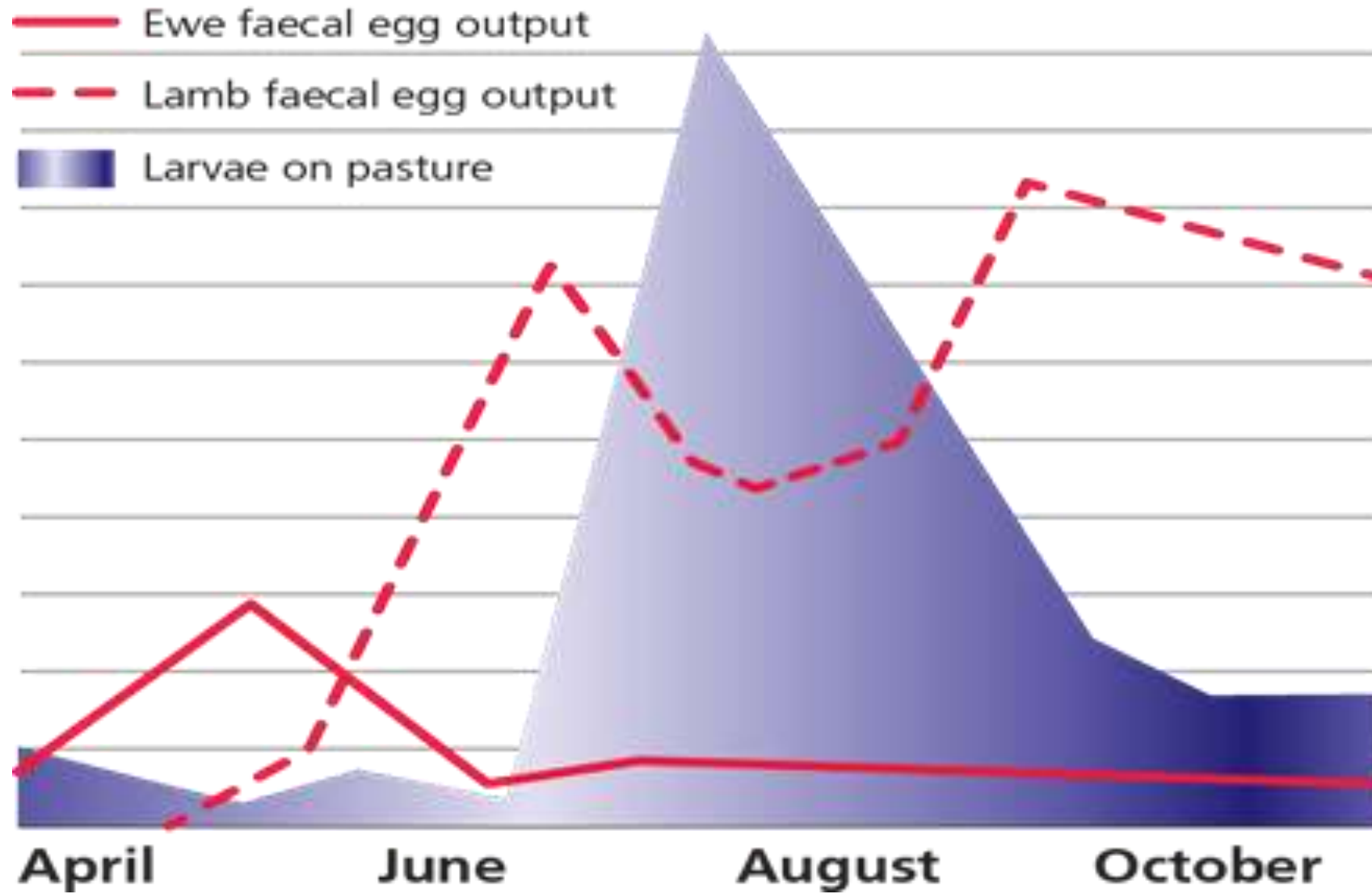


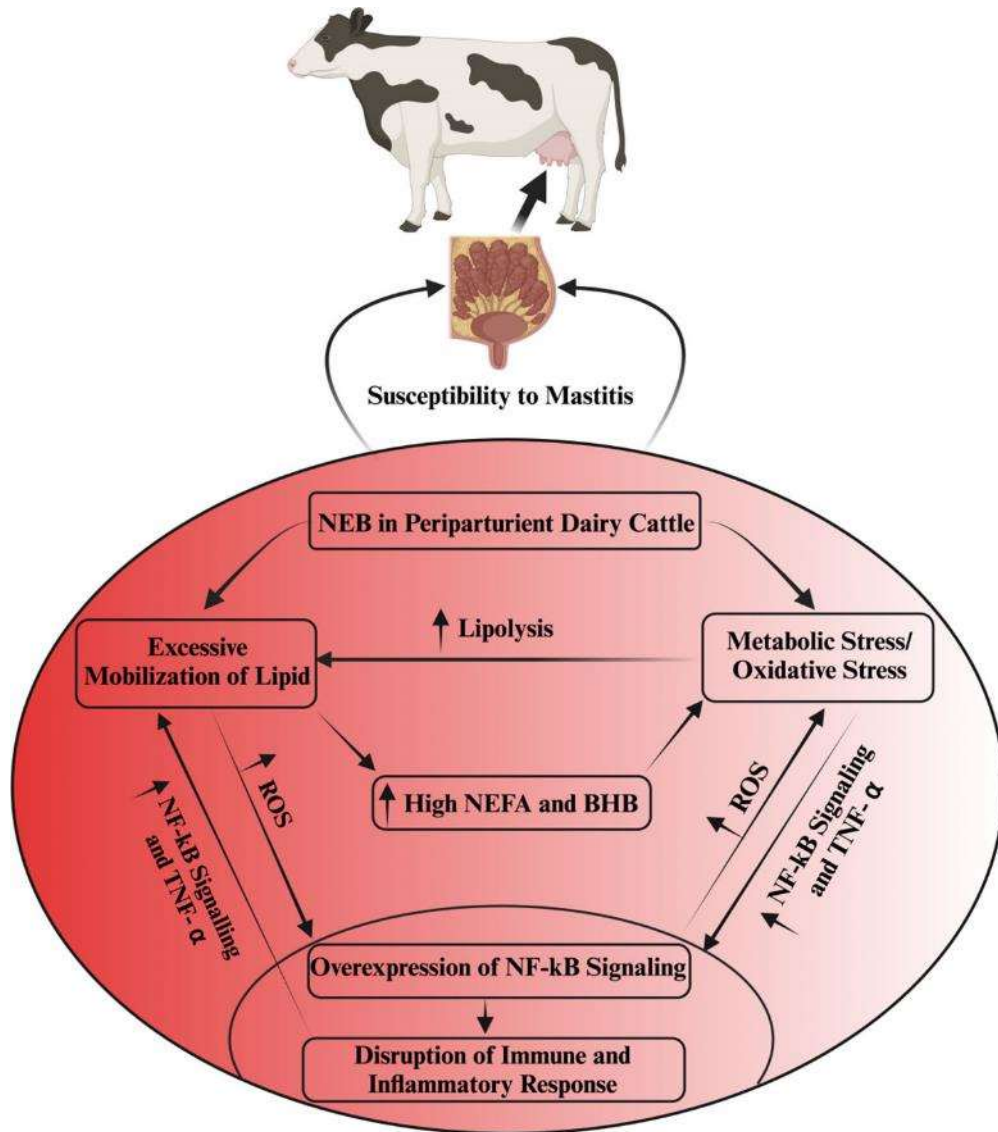
- Desafío inflamatorios repetidos (incluso a dosis bajas):
  - Alteran la homeostasis metabólica

“Repeat after me: immunology is hard and we don’t understand it.” Dra. Jen Totonchy, inmunóloga. Chapman Uni.



# Implicación práctica. Liberación de huevos en periparto

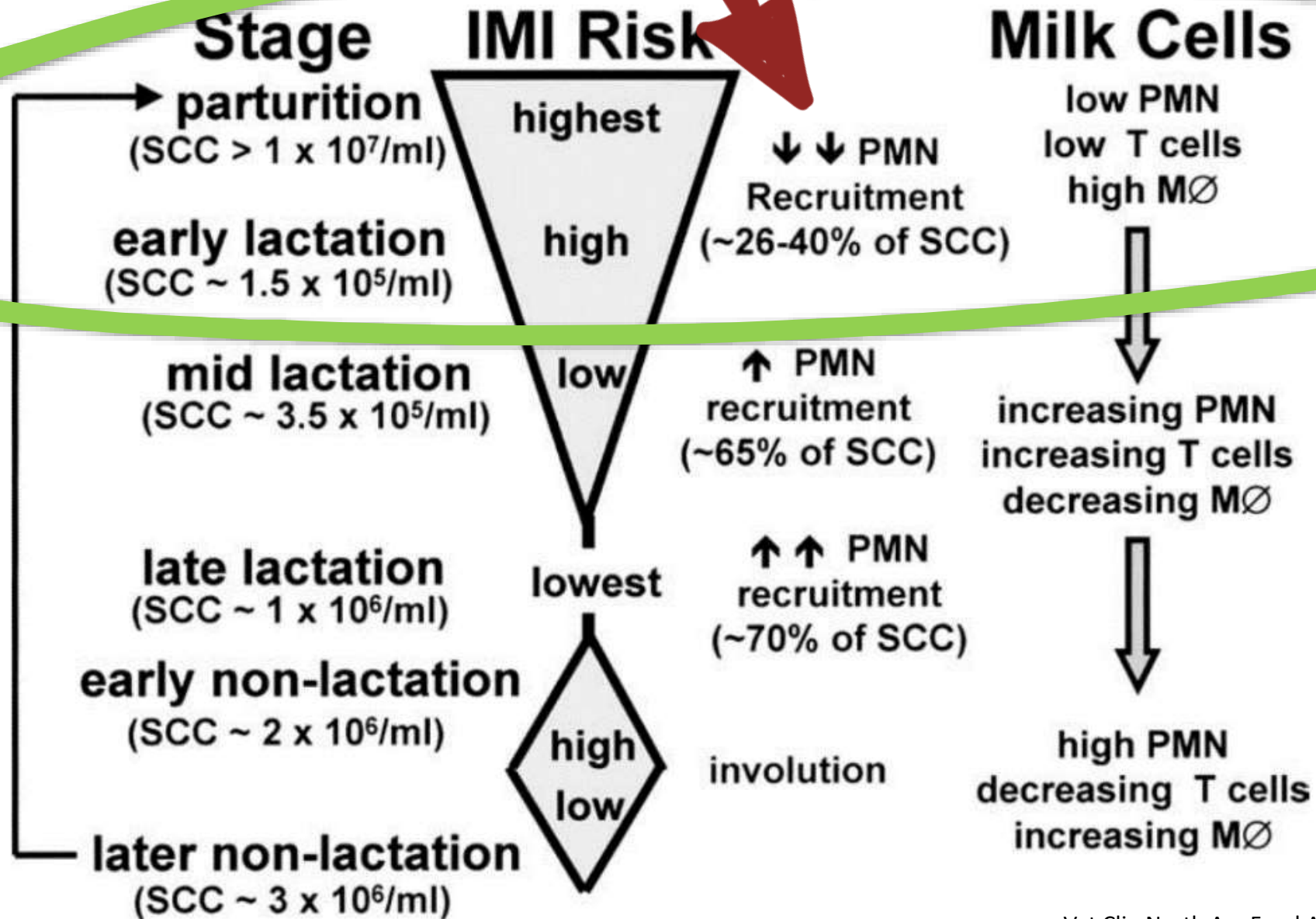


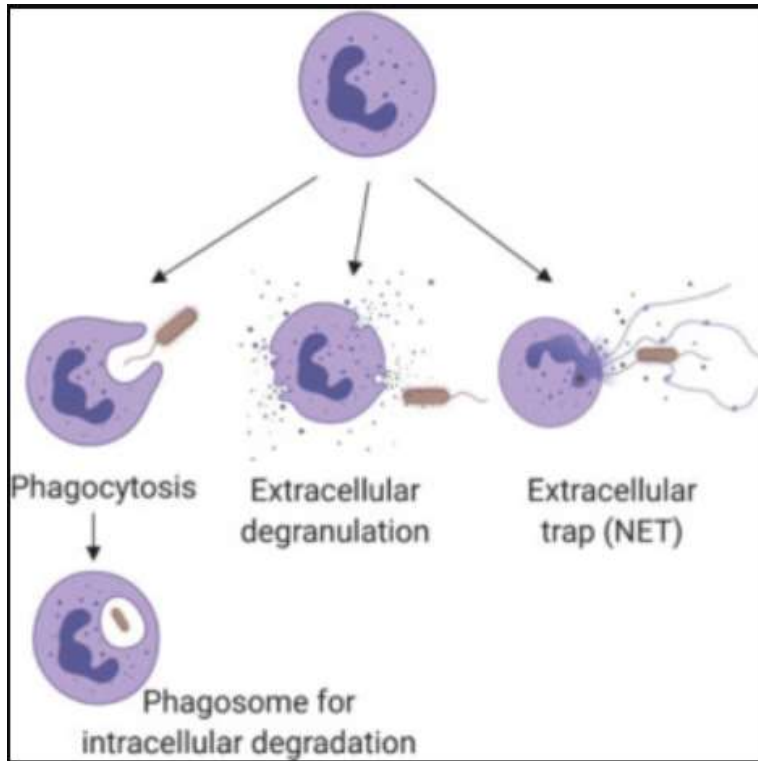


## Interrelación entre estrés metabólico, inmunidad, inflamación y susceptibilidad a mastitis

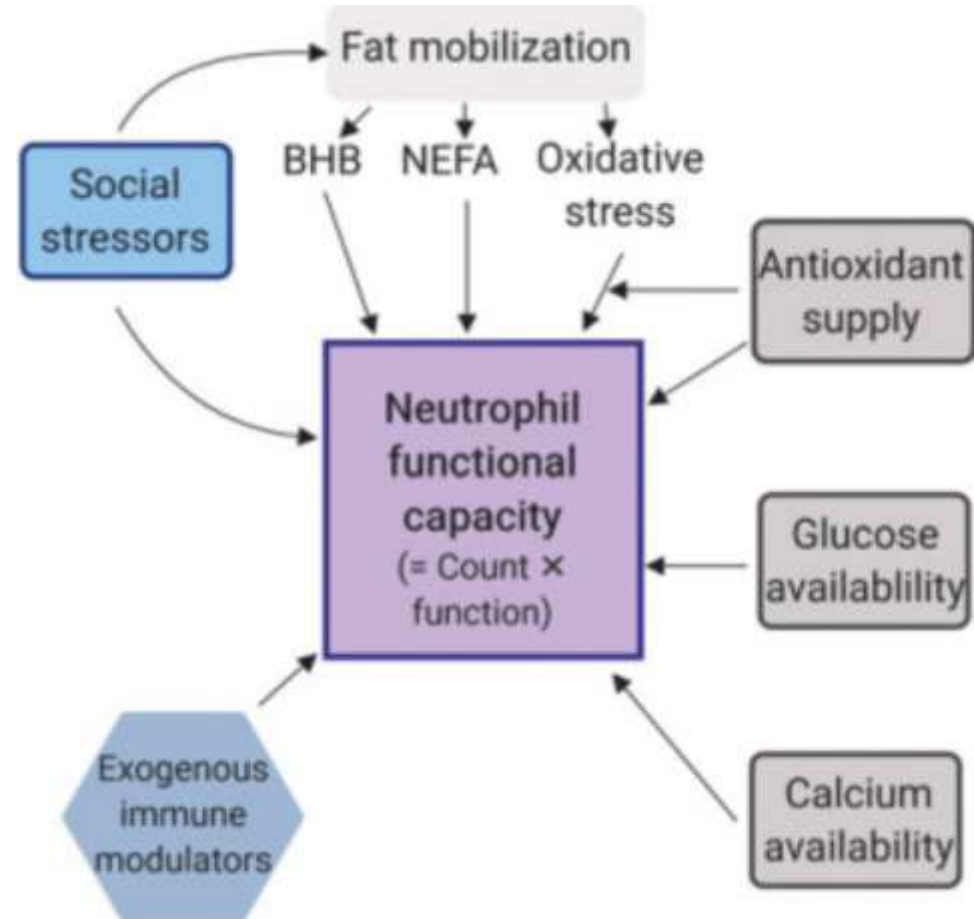
- En el periparto coexisten procesos **proinflamatorios y antiinflamatorios** debido a estímulos fisiológicos y metabólicos distintos.
- La inflamación estéril refleja estrés y daño tisular, pero **no equivale a una respuesta inmunitaria eficaz** contra patógenos.
- Esta combinación genera mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas: **hay inflamación sistémica, pero menor capacidad de defensa específica.**

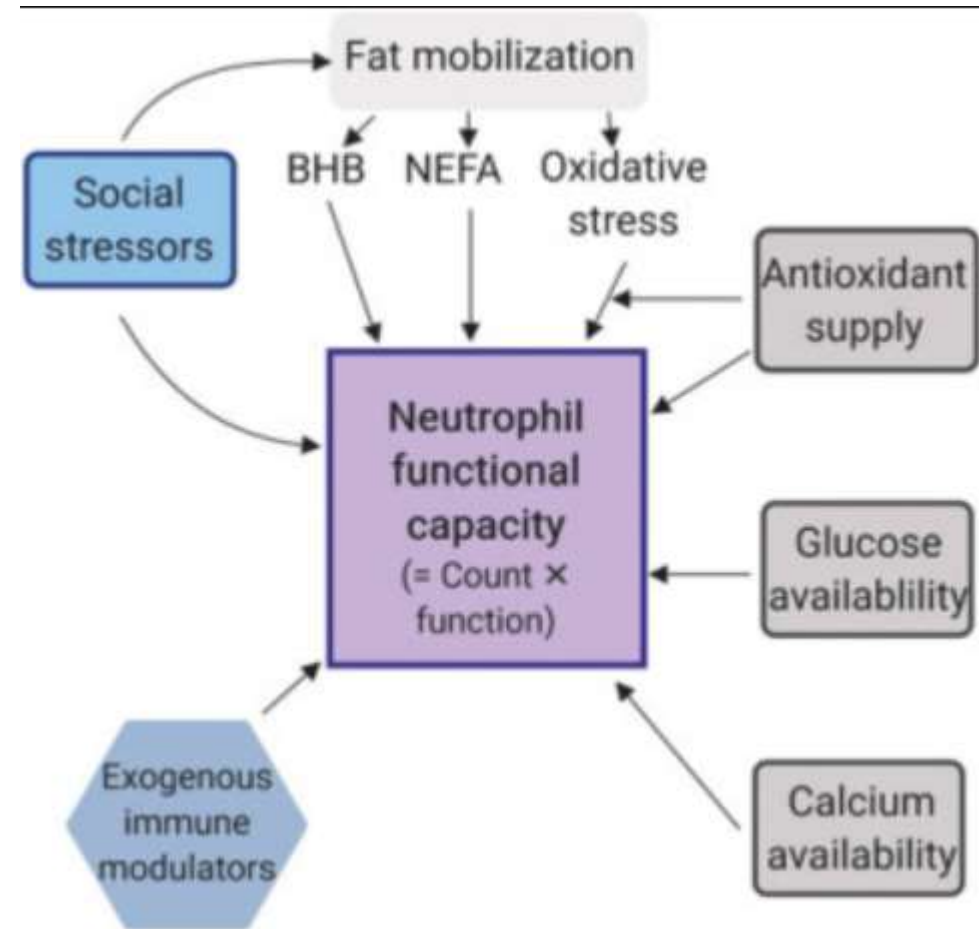
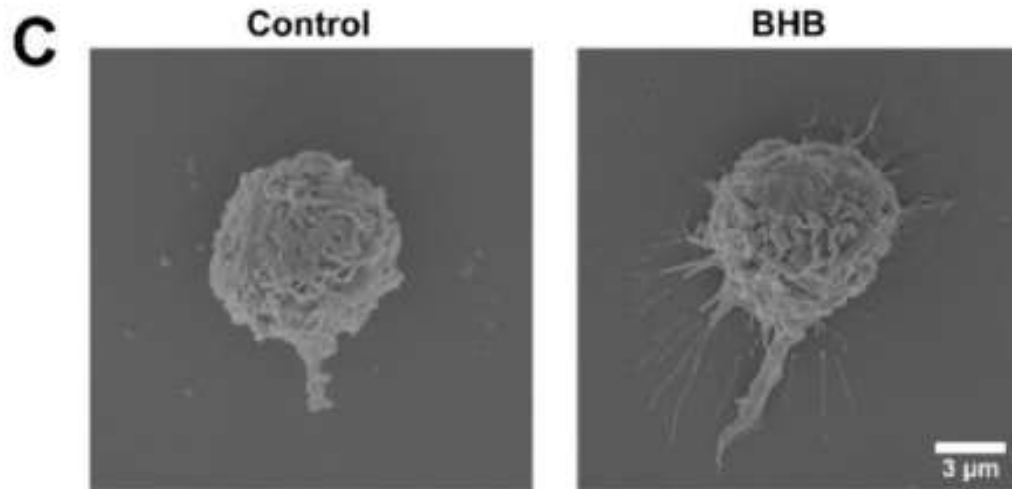
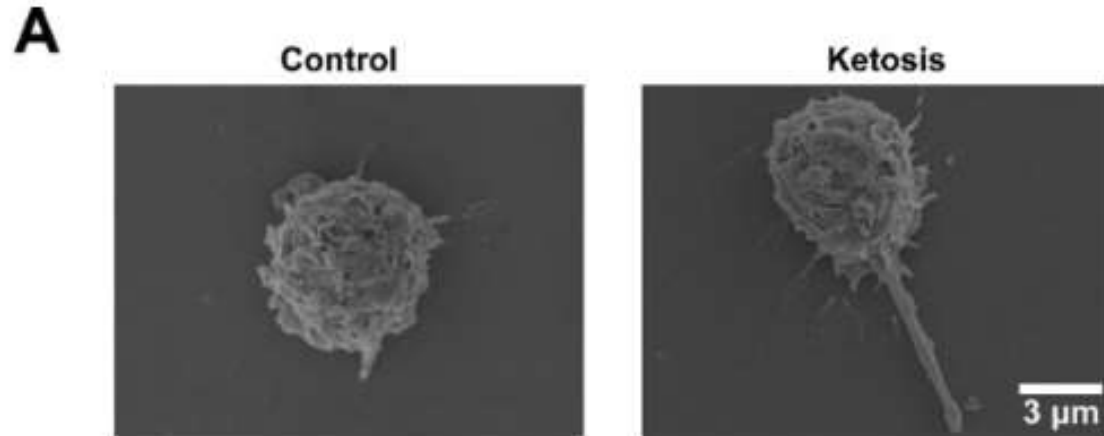
# Ejemplo concreto



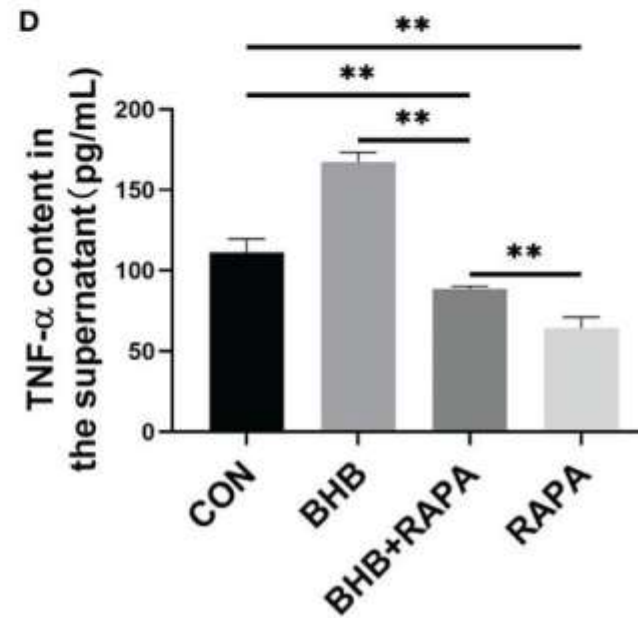
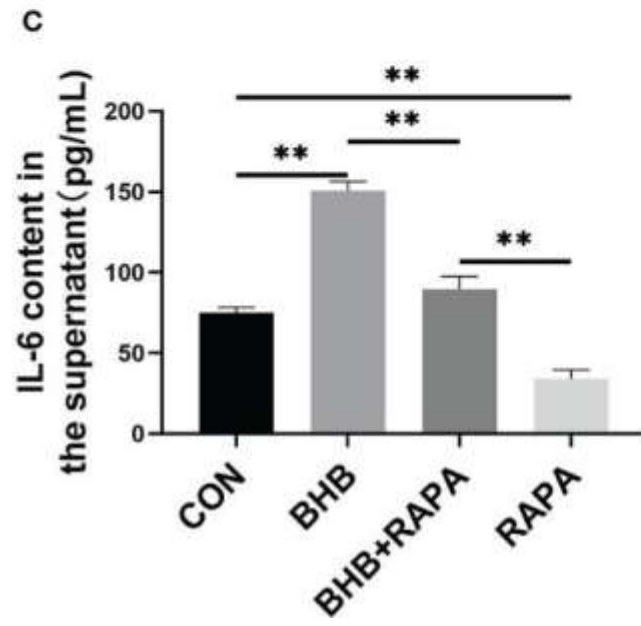
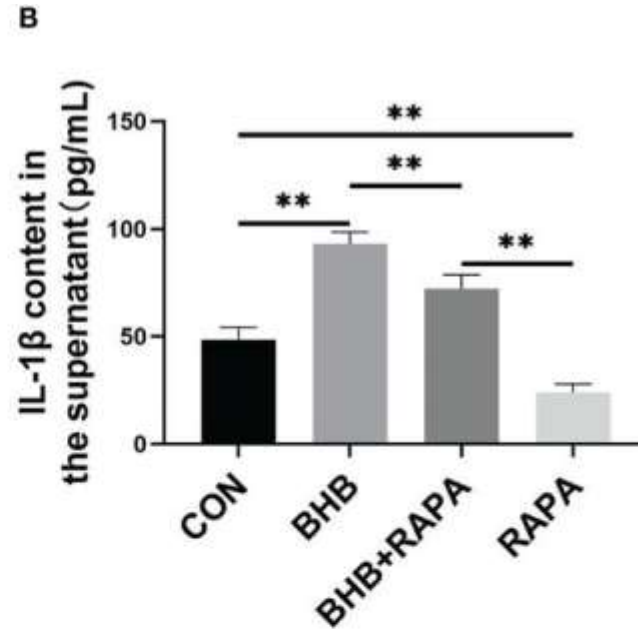
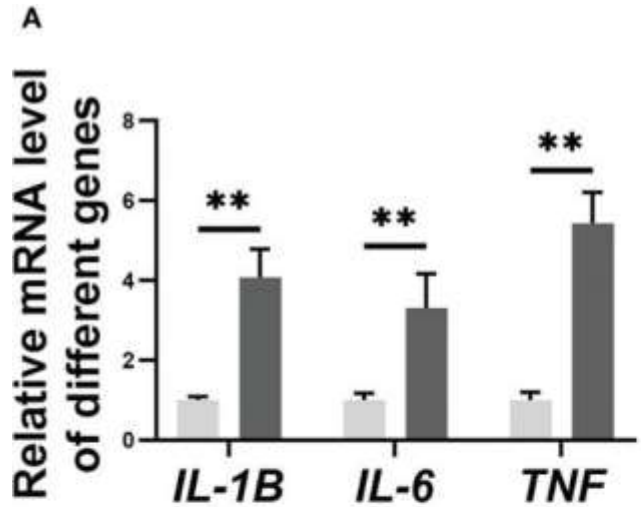


LeBlanc (2020) *Animal*, 14(S1):s44–s54.

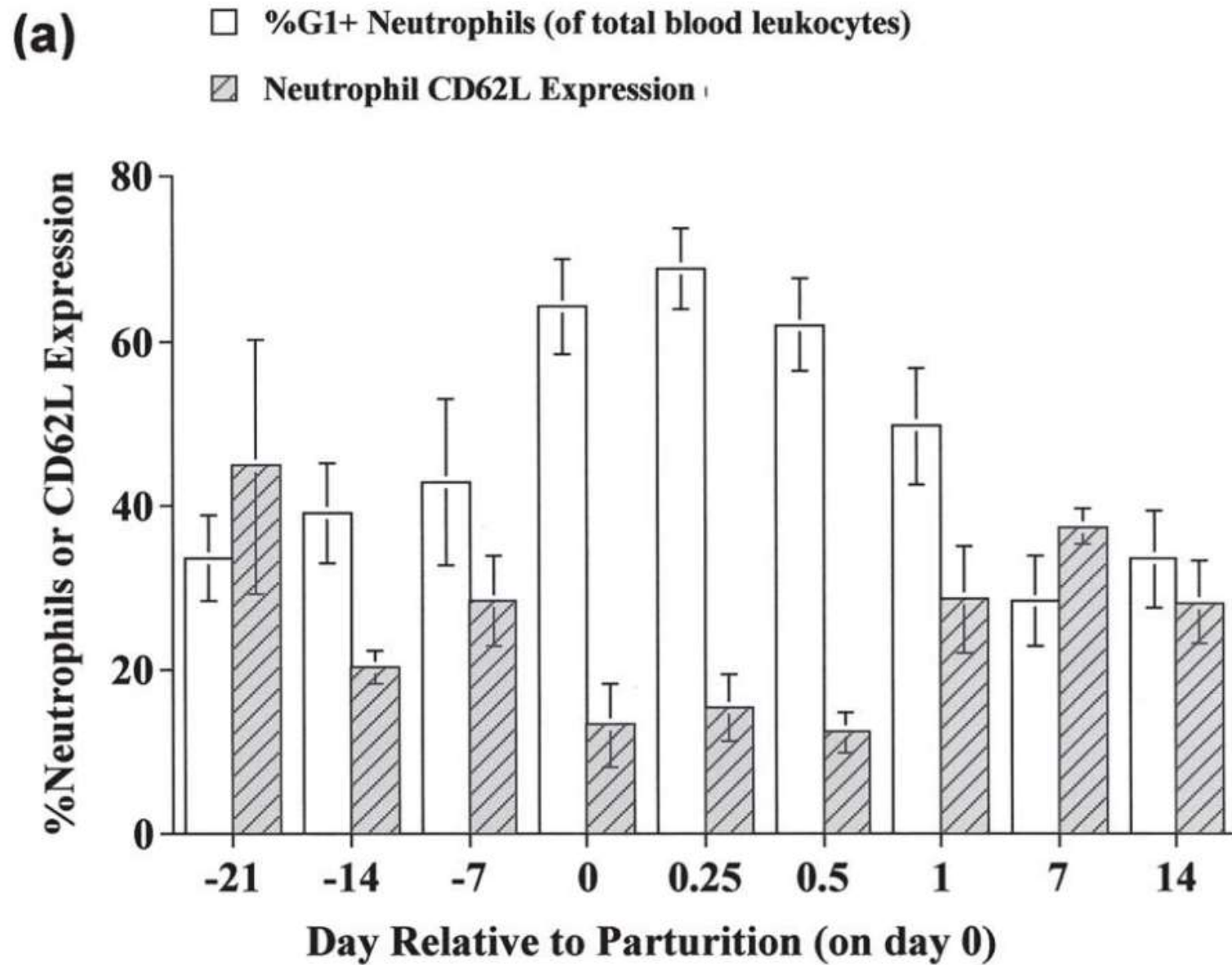




# Cambios en los neutrófilos. Perfil proinflamatorio

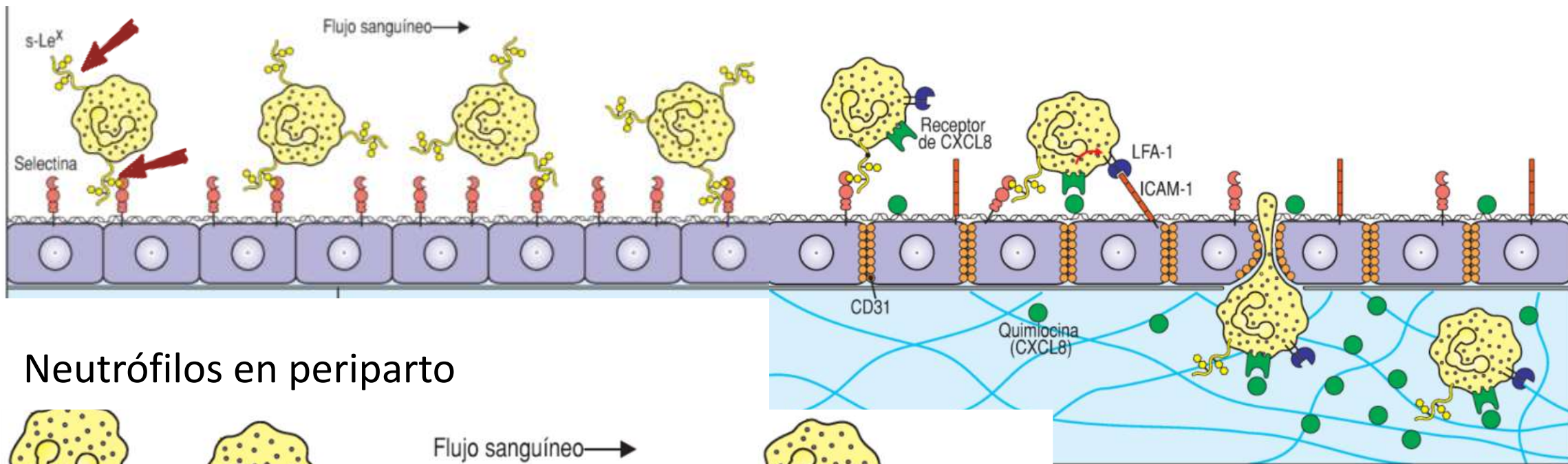


# Neutrofilia en sangre pero neutropenia en tejidos

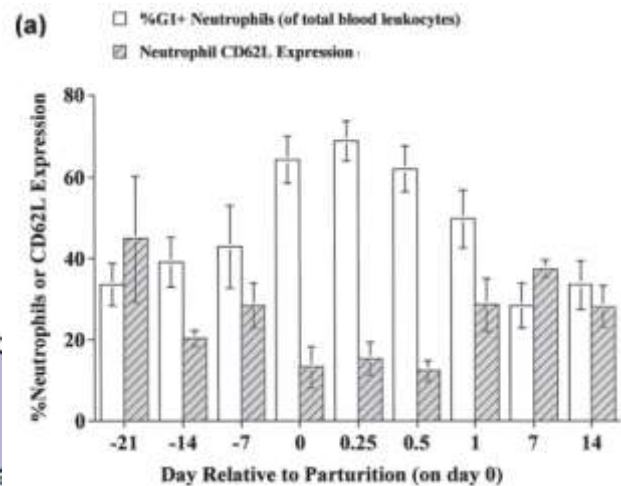
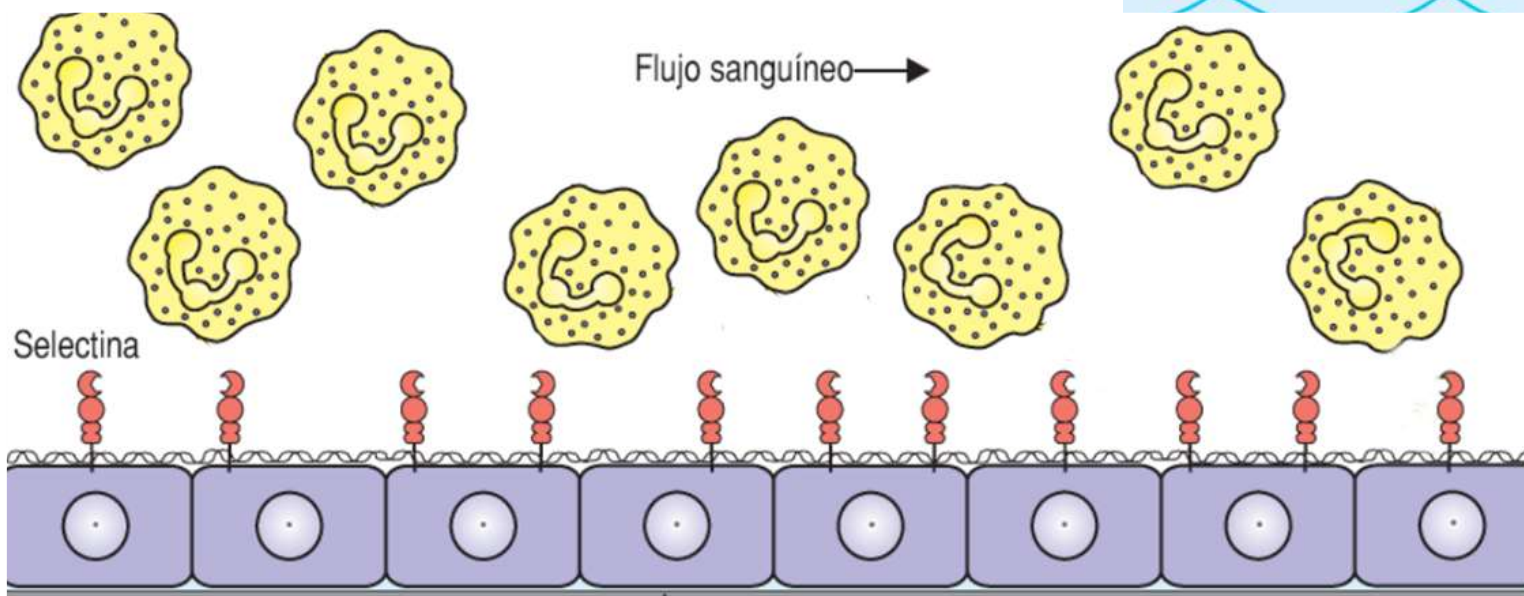


# Déficit de migración de neutrófilos

## Migración normal



## Neutrófilos en periparto



## **La Ubre: Un Ecosistema Inmunológico Complejo**

Defensas Locales Robustas

Respuesta Coordinada

## **La Mastitis: Un Problema con Raíces Sistémicas**

Eje Rumen/Intestino-Glándula Mamaria

Influencias Sistémicas Clave

Metabolismo

Neuro-Endocrino

## **Mayor susceptibilidad a mastitis durante el parto**

Depresión funcional del sistema inmune (neutrófilos y linfocitos no responden eficazmente).

Estrés metabólico y oxidativo, que altera mecanismos inmunitarios y favorece disfunción celular.

Inflamación estéril y desequilibrada, que genera señales proinflamatorias pero no defensas dirigidas contra patógenos.



“Repeat after me: immunology is hard and we don’t understand it.” Dra. Jen Totonchy, inmunóloga. Chapman Uni.



¡Muchas gracias!

julio.benavides@csic.es

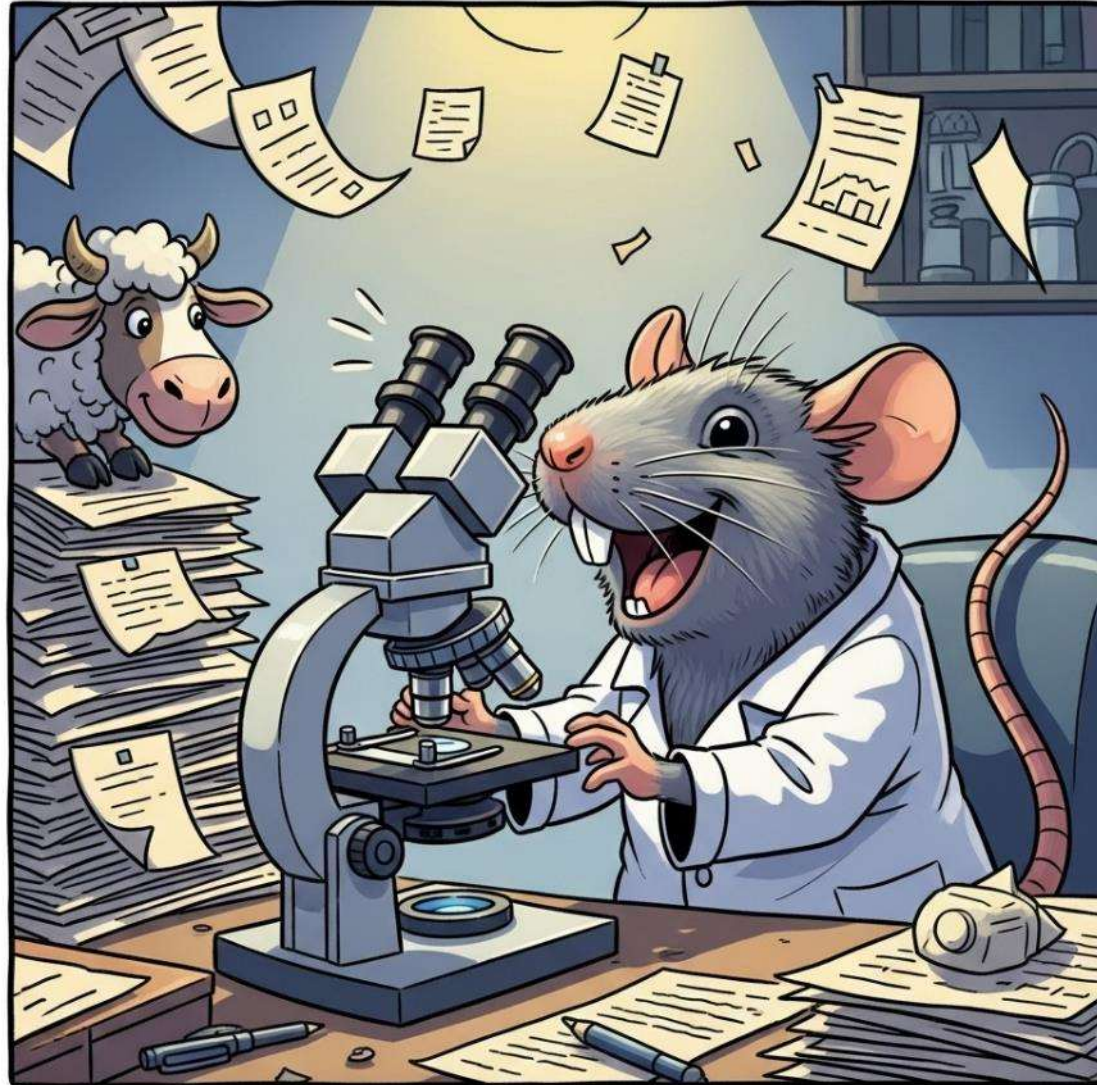


**AVOCCYL**  
JORNADA TÉCNICA SOBRE EL RECUESTO DE  
CÉLULAS SOMÁTICAS EN OVINO DE LECHE.  
PRIMERA SESIÓN  
6 de mayo de 2026  
Colegio Oficial de Veterinarios de Zamora



“Repeat after me: immunology is hard and we don’t understand it.” Dra. Jen Totonchy, inmunóloga. Chapman Uni.

# DISCLAIMER



[julio.benavides@csic.es](mailto:julio.benavides@csic.es)