

El sistema inmune en marsupiales^φ

Elsy B. Canché-Pool*, Enrique Reyes-Novelo, Jesús Alonso Panti-May,
Hugo A. Ruiz-Piña

Introducción

Los marsupiales habitan el planeta desde hace más de 90 millones de años y, como todos los mamíferos (clase Mammalia), descienden de un ancestro común que vivió hace aproximadamente 165 millones de años cuyas crías se desarrollaban en huevos (Meredith *et al.* 2011, Benton *et al.* 2015). Desde el punto de vista evolutivo, los monotremos (ornitorrincos y equidnas) son mamíferos que ponen huevos y los terios fueron los primeros mamíferos que desarrollaron la estrategia de parir crías vivas. De este último grupo derivaron los marsupiales (infraclasse Metatheria), como las zarigüeyas, y los placentarios (infraclasse Eutheria), como los roedores y los humanos.

Los marsupiales paren crías prematuras que se desplazan hacia una bolsa, o marsupio, ubicada en la parte inferior del vientre de la madre, donde se adhieren a los pezones para alimentarse con la leche materna y terminar su desarrollo fetal. En contraste, los placentarios terminan su desarrollo fetal dentro del útero materno y son alimentados mediante una placenta (Blackburn 1999, Luo *et al.* 2011).

Los marsupiales fueron considerados como mamíferos “menores”, o “menos desarrollados”, ya que se creía que el nacimiento de sus crías prematuras era la etapa intermedia natural de la evolución entre los mamíferos monotremos y los placentarios (Cooper *et al.* 2010). Sin embargo, evidencias científicas recientes muestran que el antepasado común del cual se originaron los marsupiales y los placentarios era más parecido a los placentarios que a los marsupiales. Este hallazgo sugiere que la forma en que se reproducen

^φ Laboratorio de zoonosis. Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”. Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México. * Autor para correspondencia: elsy.canche@correo.uady.mx
DOI: <http://doi.org/10.56369/BAC.5242>



y desarrollan fuera del útero no es una fase intermedia sino una fase completamente diferente de desarrollo que podría haber favorecido su supervivencia (White *et al.* 2023).

A través de la biología molecular se ha indagado en los genes asociados a la fisiología de los marsupiales y se han respondido preguntas que ayudan a entender su éxito evolutivo. Una de estas preguntas es ¿Podría el sistema inmune de los marsupiales ser un factor en su éxito evolutivo? A finales del siglo XX parecía poco factible responder esta pregunta porque en primera instancia su sistema inmune era desconocido, e incluso clasificado como “primitivo”. Sin embargo, las evidencias actuales muestran la complejidad de su sistema inmune cuyo papel en la estrategia evolutiva de los marsupiales es necesario definir. El objetivo de este trabajo es describir el panorama actual sobre el sistema inmune en los marsupiales.

El sistema inmune en mamíferos

El sistema inmune de los mamíferos se compone por moléculas, células y órganos cuya función básica es el reconocimiento o la detección de moléculas específicas que se encuentran en los organismos patógenos para controlarlos y eliminarlos (Abbas *et al.* 2022). El reconocimiento se realiza a través de receptores en las células inmunológicas cuya estructura y diversidad depende de si se trata del sistema inmune innato (sistema de defensa general) o adaptativo (sistema de defensa que se adapta específicamente al tipo de patógeno que reconoce) (Abbas *et al.* 2022).

Las células del sistema inmune innato (monocitos, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, mastocitos, basófilos, y células Natural Killer) reconocen moléculas que se encuentran en los patógenos (virus, bacterias, parásitos, y hongos). El reconocimiento de estas moléculas ocasiona que estas células eliminen los patógenos. Además, la respuesta inmune innata se encarga de alertar (activar) al sistema inmune adaptativo, el cual tiene la capacidad para reconocer una diversidad más amplia de moléculas específicas de patógenos que se conocen como antígenos.

Las células del sistema inmune adaptativo son los linfocitos B y los linfocitos T que poseen receptores específicos para un antígeno particular. Existen entre 1000 millones y 100 mil millones de receptores diferentes, por lo que potencialmente el sistema inmune adaptativo de un mamífero podría reconocer este mismo número de antígenos de patógenos, evidenciando así su gran capacidad de acción.

Cuando los linfocitos B reconocen los antígenos del patógeno, una fracción de ellas se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos que se conocen como IgM, IgG, IgD, IgE, e IgA. La otra fracción se transforma en linfocitos B de memoria. Los linfocitos T son de dos tipos que se llaman linfocitos T cooperadores y linfocitos T citotóxicos. Cuando los linfocitos T cooperadores reconocen antígenos, un porcentaje de ellos se transforman en linfocitos T efectores productores de citocinas, mientras que otro porcentaje se transforma en linfocitos T de memoria. Los linfocitos T citotóxicos reconocen antígenos y se transforman en linfocitos T efectores eliminadores de células infectadas por patógenos y una fracción se transforma en linfocitos T de memoria.

Es claro que los anticuerpos producidos por las células plasmáticas y los linfocitos T activados tanto cooperadores como citotóxicos, eliminan los patógenos que causan la infección, mientras que los linfocitos T y B de memoria permanecen vigilantes para responder de manera más rápida y potente ante un futuro encuentro con el mismo patógeno (la denominada memoria inmunológica) (Abbas *et al.* 2022).

“El sistema inmune de los mamíferos se compone por moléculas, células y órganos cuya función básica es el reconocimiento o la detección de moléculas específicas que se encuentran en los organismos patógenos para controlarlos y eliminarlos.”

¿Y los marsupiales?

Hasta finales del siglo XX, el desconocimiento del sistema inmune en los marsupiales motivó la creencia de que era “primitivo” o poco complejo (Jurd 1994). Sin embargo, el desarrollo de la tecnología en la genética y la biología molecular, particularmente la secuenciación del genoma de la zarigüeya gris de cola corta (*Monodelphis domestica*), el Ualabí de Tammar (*Macropus eugenii*), y el demonio de Tasmania (*Sarcophilus harrisi*), permitieron profundizar su inmunología (Fig. 1). El conocimiento actual proviene de la integración de evidencias científicas obtenidas a partir del estudio de varias especies de marsupiales, entre ellas *Didelphis virginiana*, *D. marsupialis*, *D. albiventris*, *D. aurita* y *M. doméstica* (Peel y Belov 2016) (Fig. 1).



Figura 1. a) *Didelphis virginiana*, b) *Monodelphis domestica*.

Hoy en día, se sabe que los marsupiales tienen estrategias inmunológicas tan complejas como la de los mamíferos placentarios para defenderse de los patógenos. La primera es la

inmunidad pasiva que les provee la madre a través de la leche materna durante los primeros días de vida. Esta estrategia es necesaria para su supervivencia porque los marsupiales nacen sin un sistema inmune, por lo que, a través de esta vía, la madre les transfiere moléculas y células como anticuerpos IgG, IgA e IgM, neutrófilos, macrófagos y linfocitos (Old *et al.* 2000) (Fig. 2). La segunda estrategia es su sistema inmune innato, el cual se desarrolla durante los primeros días de vida en el marsupio de la madre. En esta fase de su vida se desarrollan células como los neutrófilos, y moléculas como las citocinas, quimiocinas, defensinas y catelicidinas que en conjunto promueven la eliminación de patógenos y protegen al recién nacido mientras se desarrolla su sistema inmune adaptativo.

“Hasta finales del siglo XX, el desconocimiento del sistema inmune en los marsupiales motivó la creencia de que era “primitivo” o poco complejo”



Figura 2. Inmunidad pasiva. A través de la leche, la madre transfiere moléculas y células inmunológicas que protegen al recién nacido durante los primeros días de vida en el marsupio.

La tercera estrategia es el sistema inmune adaptativo constituido por linfocitos B, células plasmáticas, linfocitos T efectoras productores de citocinas, linfocitos T citotóxicos, anticuerpos de tipo IgM, IgG, IgA e IgE, y una gran diversidad de citocinas (Peel y Belov, 2016). Cabe mencionar que un evento central en el conocimiento de la inmunología de los marsupiales fue el descubrimiento en 2007 de un receptor adicional en los linfocitos T que dio lugar a un tercer tipo de linfocitos antes desconocidos llamados linfocitos $T\gamma\mu$. Estos linfocitos se encuentran en los marsupiales y en los monotremos como los ornitorrincos, pero no se ha documentado en ningún mamífero placentario, lo que sugiere que existía en el ancestro común de los mamíferos, se mantuvo en los marsupiales y los monotremos, pero se perdió en los

placentarios durante su evolución. Aunque la función de los linfocitos $T\gamma\mu$ aún no ha sido descrita, su permanencia en los marsupiales y monotremos hace evidente que tienen un papel importante en la defensa durante su desarrollo y que debe profundizarse su comprensión y funcionamiento (Parra *et al.* 2007, Parra *et al.* 2012, Wang *et al.* 2011, Morrisey *et al.* 2023) (Fig. 3).

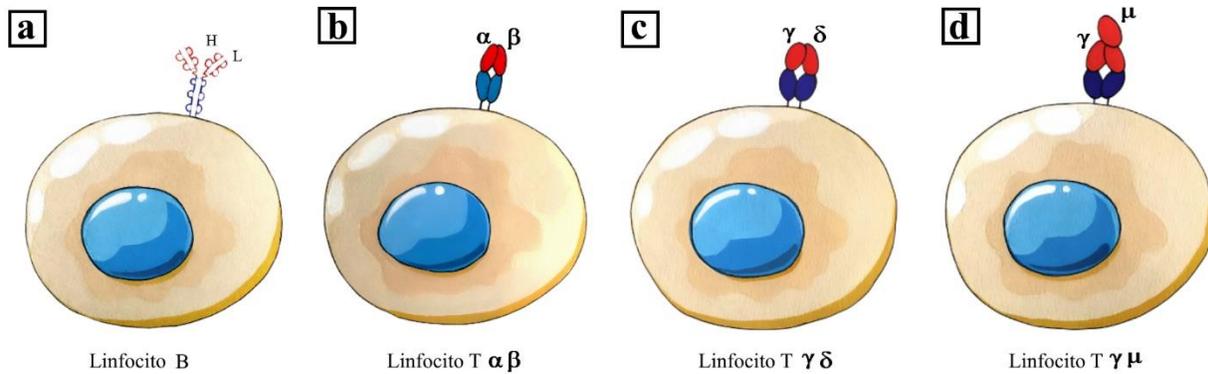


Figura 3. Sistema inmune adaptativo. Los marsupiales poseen linfocitos B (a) y linfocitos T (b,c,d). Los linfocitos T $\gamma\mu$ (d) sólo se encuentran en los marsupiales y monotremos.

Bioagrocencias

ISSN 2007 - 431 X

La existencia de los linfocitos $T\gamma\mu$ en los marsupiales indica la complejidad de su sistema inmune.

Conclusiones

Las estrategias de supervivencia conocidas, y aún desconocidas, de los marsupiales han favorecido su permanencia en el planeta durante millones de años. En la actualidad, la perturbación de sus hábitats por acción humana está amenazando a varias especies mientras que otras han modificado sus hábitos alimenticios adaptándose a convivir con los humanos en diferentes espacios y circunstancias. La pregunta inicial de esta síntesis sigue vigente. Aún no existe una respuesta cabal sobre los factores involucrados en su éxito evolutivo; sin embargo, entender los mecanismos inmunológicos que intervienen en su defensa, nos acercan cada vez más a las posibles respuestas.

Agradecimientos

A Rosa Isela Chi López, estudiante de la Facultad de Arquitectura de la Universidad Autónoma de Yucatán, por la elaboración de las ilustraciones durante su servicio social en el laboratorio de zoonosis UADY.

Referencias

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 2022. Inmunología celular y molecular. Décima edición. Elsevier España.
- Blackburn DG. 1999. Viviparity and oviparity: Evolution and Reproductive Strategies. *Encyclopedia of reproduction* 4: 994-1003.
- Benton MJ, Donoghue PCJ, Asher RJ, Friedman M, Near TJ, Jakob V. 2015. Constraints on the timescale of animal evolutionary history. *Palaeontologia Electronica* 18.1.1FC:1-107.
- Cooper WJ, Stepan SJ. 2010. Developmental constraint on the evolution of marsupial forelimb morphology. *Australian Journal of Zoology* 58:1-15.
- Jurd RD. 1994. Not proper mammals: Immunity in Monotremes and Marsupials. *Comparative Immunology, Microbiology, and Infectious Diseases* 17(1): 41-52.
- Luo ZX, Yuan CX, Meng QJ, Ji Q. 2011. A Jurassic eutherian mammal and divergence of marsupials and placentals. *Nature* 476: 442-445.
- Meredith RW, Janečka JE, Gatesy J, Ryder OA, Fisher CA, Teeling EC, *et al.* 2011. Impacts of the Cretaceous Terrestrial Revolution and KPg extinction on mammal diversification. *Science* 334(6055):521-4.
- Morrisey KA, Stammnitz MR, Murchison E, Miller RD. 2023. Comparative genomics of the T cell receptor μ locus in marsupials and monotremes. *Immunogenetics* 75:507-515.
- Old JM, Deane EM. 2000. Development of the immune system and immunological protection in marsupial pouch young. *Developmental and Comparative Immunology* 24:445-454.
- Parra ZE, Baker ML, Schwarz RS, Deakin JE, Lindblad-Toh K, Miller RD. 2007. A unique T cell receptor discovered in marsupials. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A* 104(23):9776-81.
- Parra ZE, Lillie M, Miller RD. 2012. A model for the evolution of the mammalian T-cell receptor α/δ and μ loci based on evidence from the duckbill Platypus. *Molecular Biology and Evolution* 10:3205-3214.
- Peel E y Belov K. 2016. The Immune System of Monotremes and Marsupials. *Encyclopedia of Immunobiology*. Michael J.H. Ratcliffe. Academic Press 504-514.
- Wang X, Parra ZE, Miller RD. 2011. Platypus TCRm Provides Insight into the Origins and Evolution of a Uniquely Mammalian TCR Locus. *Journal of Immunology* 187: 5246-5254.

White HE, Tucker AS, Fernandez V, Portela Miguez R, Hautier L, Herrel A, *et al.* 2023. Pedomorphosis in the ancestry of marsupial mammals. *Current Biology* 33(11):2136-2150.e4.

Canche-Pool EB, Reyes-Novelo E, Panti-May JA, Ruiz-Piña HA. 2024. El sistema inmune en marsupiales. *Bioagrocencias* 17 (1): 8-14.
DOI: <http://doi.org/10.56369/BAC.5242>

