

# RELACIÓN ENTRE NUTRICIÓN Y RESPUESTA INMUNITARIA: IMPLICACIONES PARA LA EFICIENCIA DE PRODUCCIÓN DE RUMIANTES

ANDRÉS, S.;<sup>1</sup> MARTÍNEZ-VALLADARES, M.;<sup>2</sup> BENAVIDES, J.;<sup>2</sup> BODAS, R.;<sup>3</sup> BLANCO, B.;<sup>1</sup> SANTOS, A.;<sup>1</sup> DE FRUTOS, J.;<sup>1</sup> Y GIRÁLDEZ, F.J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Nutrición y Producción de Herbívoros. Instituto de Ganadería de Montaña (CSIC-Universidad de León), Finca Marzanas, 24346, Grulleros, León, Spain

<sup>2</sup> Departamento de Sanidad Animal. Instituto de Ganadería de Montaña (CSIC-Universidad de León), Finca Marzanas, 24346, Grulleros, León, Spain

<sup>3</sup> Área de Investigación Ganadera, Subdirección de Investigación y Tecnología, Instituto Tecnológico Agrario, Finca Zamadueñas, Ctra. Burgos km 119, 47071, Valladolid, Spain  
sonia.andres@eae.cisc.es

## RESUMEN

Algunos estudios realizados a lo largo de las dos últimas décadas han puesto de relieve la relación que existe entre la **nutrición** de los animales y su **respuesta inmunitaria**. Muchos de estos estudios se han realizado con dietas deficitarias en minerales o vitaminas que en la actualidad se incluyen en los correctores de los piensos formulados para los animales de granja. En todo caso, las necesidades en estos micronutrientes pueden verse incrementadas en situaciones concretas como, por ejemplo, en animales que sufren el estrés del transporte, vacunaciones o procesos subclínicos y en los que, por tanto, el aporte de supradosis de alguno de estos componentes podría funcionar como coadyuvante en la instauración de una respuesta inmunitaria eficaz.

Además, diversos estudios tanto *in vitro* como realizados en aves o ratones como modelo de experimentación han mostrado indicios de que otros componentes de la ración de los animales que se están utilizando habitualmente en investigación para mejorar la **calidad de los productos** (carne o leche), como es el caso de las fuentes ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) o los compuestos fenólicos, que presentan propiedades antioxidantes, también podrían tener efectos moduladores sobre la respuesta inmunitaria. No obstante, y a pesar de su relevancia, el número de estudios *in vivo* en rumiantes es, hoy por hoy, muy limitado.

**Palabras clave.** Inmunidad, nutrición, eficiencia, corderos.

## ANTECEDENTES

A pesar de que se tiene la certeza desde hace mucho tiempo de que uno de los pilares en los que se sustenta la salud es una alimentación adecuada a las necesidades del individuo, no ha sido hasta hace relativamente pocos años cuando se ha comenzado a estudiar específicamente cómo afecta la ingesta de determinados nutrientes al sistema de defensa del individuo y, por ende, a la susceptibilidad a padecer enfermedades, tanto agudas como crónicas. En este sentido, en la especie humana no solo la malnutrición se ha

revelado como una causa específica de morbilidad y mortalidad, sino que también la nutrición desequilibrada o por encima de las necesidades nutricionales es causa de desórdenes metabólicos (p. ej., hipercolesterolemia) a través de una compleja interacción de mecanismos que pueden además comprometer el funcionamiento de la respuesta inmunitaria, modificar la microbiota intestinal y, por tanto, incrementar la susceptibilidad a sufrir enfermedades.

En el caso de los animales de interés ganadero hay que decir que hasta hace relativamente poco tiempo el objetivo de la alimentación del ganado era, tan solo, cubrir las necesidades nutritivas de los animales con el fin de lograr la máxima producción al mínimo coste. No se consideraba el papel no nutritivo de la alimentación, aspecto de la producción animal que ha comenzado a cobrar gran importancia durante las últimas décadas. Y es que es un hecho bien conocido que un pobre estado nutricional (p. ej., estados deficitarios de proteína o en micronutrientes) conlleva un mayor riesgo de contraer infecciones, ya que un adecuado aporte de nutrientes es necesario para, por ejemplo, sintetizar proteínas de fase aguda o para ser utilizadas en los fenómenos de división y diferenciación celular que participan en la respuesta inmunitaria frente a agentes infecciosos. Por tanto, la carencia de algunos nutrientes puede tener importantes consecuencias sobre la salud, el bienestar animal, la reproducción de los animales de abasto y, en general, sobre la eficiencia de producción animal. Por esta razón, al formular las raciones se suele aplicar cierto margen de seguridad para los diferentes nutrientes, con la finalidad de garantizar que se cubren, en la mayor parte de los casos, las necesidades de los animales.

No obstante, los sistemas de producción intensiva generan situaciones adversas para el bienestar animal como, por ejemplo, el estrés sufrido durante el transporte, o el estrés crónico al que los animales pueden estar sometidos en la explotación de destino (reagrupación de animales de distintas procedencias, ruido, falta de ventilación, calor, frío, falta de espacio, competencia entre animales, cambios o restricción de la dieta, etc..., Borghetti et al., 2009; Gabler y Spurlok, 2007; Villalba et al., 2010) que pueden facilitar la aparición de diarreas o empeorar los índices de conversión. Estas situaciones pueden comprometer la salud de los animales dado el efecto inmunosupresor que tiene la respuesta neuroendocrina (secreción de glucocorticoides y catecolaminas) que se produce en estas condiciones de estrés (Earley et al., 2006; Carroll y Forsberg, 2007; López-Campos et al., 2010). Las pérdidas productivas ocasionadas por esta inmunosupresión podrían ser especialmente acusadas si, además, concurren otro tipo de factores, como una nutrición inadecuada. Resulta especialmente interesante, por tanto, estudiar el efecto de la alimentación en condiciones adversas, como las que se han mencionado.

## **EL SISTEMA INMUNITARIO**

El funcionamiento del sistema inmunitario es enormemente complejo pero, en líneas generales, pueden identificarse tres niveles de defensa que actúan de forma coordinada en la protección del organismo frente a agentes patógenos. En primer lugar, se encuentran las barreras físicas y químicas

como la piel y las mucosas, sus secreciones (p.ej., lisozima, ácido del estómago, moco...) y la microbiota gastrointestinal. Cuando los agentes patógenos atraviesan esta barrera se pone en marcha lo que se denomina, por una parte, la respuesta inmunitaria innata o inespecífica y, por otra, la respuesta inmunitaria adquirida o específica. La diferencia principal entre ambas es que la primera es capaz de actuar de una forma rápida e inespecífica frente a un gran número de agentes infecciosos, siendo capaz de emplear diversos mecanismos inmunológicos frente a un gran número de agentes patógenos sin necesidad de haber sido sensibilizada previamente. Por otro lado, la respuesta inmunitaria adaptativa dispone de memoria y gran especificidad en los mecanismos que despliega, por lo que, una vez sensibilizada frente a un antígeno concreto, será capaz de actuar de una forma más eficaz.

Concretamente, dentro de la inmunidad innata participan factores solubles (p. ej., proteínas del complemento, proteínas de fase aguda y citoquinas) y células, tanto las denominadas centinela (macrófagos, células dendríticas y mastocitos) como células efectoras (principalmente neutrófilos) que actúan rápida e inespecíficamente frente a agentes infecciosos, sin que haya existido una exposición previa al antígeno. Cuando los organismos patógenos atraviesan las barreras físicas las primeras en actuar para evitar que el microorganismo patógeno llegue a establecer una infección son las células centinela. Estas células serán capaces de desencadenar una respuesta inflamatoria local que favorezca la migración de células inflamatorias desde los capilares hasta el tejido infectado, como consecuencia de la secreción de diferentes factores quimiotácticos que son capaces de atraer a leucocitos circulantes hacia el interior del tejido (diapédesis). Hasta allí llegan en primer lugar los neutrófilos, que fagocitan a los microorganismos patógenos, eliminándolos por una combinación de combustión respiratoria y enzimas procedentes de los lisosomas. En este proceso inicial de la respuesta inmunitaria innata juega un papel fundamental la detección del agente patógeno por parte de las células centinela y efectoras. Este reconocimiento se lleva a cabo gracias a la participación de diferentes receptores que estas células expresan en su superficie (p. ej., receptores tipo toll, o TRL por sus siglas en inglés) o en su citoplasma (p. ej. receptores tipo NOD), estos últimos participando de complejos proteicos intracelulares como, por ejemplo, los inflamomas. Dichos receptores son capaces de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS, por sus siglas en inglés) muy conservados entre diferentes microorganismos como, por ejemplo, la doble hélice de ARN de los virus o los lipopolisacáridos de la pared celular de las bacterias Gram negativas. Una vez reconocida la presencia de estos PAMPs, estas células liberan citoquinas proinflamatorias, desencadenando de este modo la iniciación de una respuesta inflamatoria tanto a nivel local como sistémico, traducándose esta última en la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, elevación de la temperatura corporal (fiebre) o incremento del número de glóbulos circulantes en sangre (leucocitosis). Como parte de esta respuesta inmunitaria innata también intervienen las proteínas del complemento, que provocan la lisis de las bacterias a través de la formación de complejos de ataque a membrana o facilitando la fagocitosis por parte de los neutrófilos mediante el proceso de opsonización o revestimiento de las bacterias. Una vez evitada la colonización por parte de los microorganismos,

se debe restaurar la homeostasis de forma que no se instaure un proceso inflamatorio crónico que resultaría dañino para el hospedador.

Por otra parte, la respuesta inmunitaria adquirida no es tan rápida pero sí que es específica del agente patógeno y, por tanto, mucho más selectiva y, potencialmente, de menor riesgo para el hospedador. Esta respuesta está mediada por los linfocitos T y B, y necesitan la participación de células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos y los propios linfocitos B), capaces de mostrar a las células efectoras de la respuesta inmunitaria adaptativa (linfocitos B y T) cuáles son los microorganismos frente a los que tienen que ejercer su función. Esta función la realizarán mediante las moléculas MHC II, que se expresan en estas células especializadas y presentan los antígenos derivados de microorganismos extracelulares a los linfocitos T helper CD4+, los cuales serán capaces de orientar la respuesta inmunitaria adaptativa hacia las ramas celular o humoral según sea la naturaleza del microorganismo infeccioso. El procesamiento de los antígenos microbianos es un proceso crucial, y necesario, en la respuesta adaptativa. No sólo es necesario que las células presentadoras de antígenos muestren éstos a los linfocitos, sino que también aquellas células infectadas sean capaces de presentar en superficie los péptidos antigénicos del microorganismo patógeno unidos a proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), y esa combinación antígeno-MHC es lo que reconocen los linfocitos T a través de sus receptores específicos denominados TCR. Las moléculas MHC I, que se expresan en todas las células nucleadas, sirven para presentar antígenos virales a linfocitos T citotóxicos CD8+, un agente clave en la respuesta inmunitaria adaptativa de clase celular, que destruyen las células infectadas directamente.

En todo caso, una respuesta inmunitaria eficaz es un mecanismo tremendamente complejo que requiere la interacción entre todas estas células y una gran variedad de moléculas que forman parte del sistema inmunitario del hospedador, como es el caso de las citoquinas, y que inducen cambios en el crecimiento, desarrollo y actividad de las células diana tras su unión a receptores celulares. Por ejemplo, tras la formación del complejo MHC-antígeno-TCR, los linfocitos T helper CD4+ pueden presentar un patrón de liberación de citoquinas (IL-2, IFN- $\gamma$ ) que promueve el desarrollo de una inmunidad de tipo celular (también denominada respuesta Th1), que responde principalmente a patógenos intracelulares. Por otro lado, la infección por microorganismos extracelulares favorece la aparición de una respuesta de tipo humoral, también denominada de tipo Th2, en donde los linfocitos T helper CD4+ secretan principalmente las citoquinas IL-4, IL-5 o IL-10, citoquinas que inducen la maduración, diferenciación y multiplicación de linfocitos B. Las citoquinas asociadas a las respuestas Th1 y Th2 tienen efectos contrapuestos e inhiben la liberación de citoquinas contrarias, de modo que dependiendo del tipo de patógeno predominará una respuesta bien mediada por células o por anticuerpos. Una vez vencido el agente invasor, se recupera el equilibrio entre ambos grupos de citoquinas.

Una parte fundamental del sistema inmunitario está relacionada con la mucosa del tracto gastrointestinal, ya que es el epitelio que establece la separación entre la luz del intestino (ambiente exterior) y el interior del

hospedador. Dado el papel crucial que desempeñan las mucosas, entre ellas las del aparato gástrico, a la hora de evitar la entrada de agentes patógenos al interior del organismo, existe una población de células del sistema inmunitario específicamente asociadas a estas localizaciones (MALT, por sus siglas en inglés) y que desempeña un papel fundamental en la vigilancia y lucha frente a agentes patógenos procedentes del exterior por ser capaces de iniciar las diferentes respuestas inmunitarias. En el tubo digestivo, las células del tejido linfoide intestinal se encuentran o bien infiltradas entre las células epiteliales y tejidos subyacentes, o bien agrupadas en las denominadas placas de Peyer. En cualquier caso, estas células son las que interaccionan con los componentes de la dieta y con la microbiota que se encuentra adherida a las células epiteliales de la mucosa intestinal (microbiota epimural), lo que resulta fundamental para mantener un equilibrio adecuado en lo que a inmunocompetencia se refiere, diferenciando lo propio frente a lo extraño. Así, por ejemplo, en el epitelio que recubre las placas de Peyer existen unas células epiteliales (células M) especializadas en la captación y transporte de macromoléculas, incluso microorganismos, desde la luz intestinal hasta las placas de Peyer, donde serán procesados por las células presentadoras de antígenos. Estos antígenos también pueden ser capturados y procesados directamente por células dendríticas subepiteliales, que son capaces de capturar directamente macromoléculas de la luz intestinal. El procesamiento de estos antígenos de origen luminal en las placas de Peyer va a permitir discernir entre aquellos agentes que son patógenos y aquellos, principalmente bacterias, que son comensales y forman parte de la microbiota intestinal simbiótica. Por tanto, y dependiendo de la naturaleza del antígeno, se van a poder desarrollar diferentes procesos inmunológicos encaminados a modular, o incluso suprimir, la función de las células T con el fin último de inducir tolerancia oral frente a antígenos alimentarios y microorganismos no patógenos. Con ella, y gracias a las células presentadoras del antígeno, aparecen células plasmáticas (linfocitos B maduros) productoras de IgA, el principal anticuerpo presente en la mucosa del intestino sano (80-90%) y que desempeña un papel muy importante como primera defensa frente a toxinas, virus y a la colonización e invasión de patógenos impidiendo la adhesión de éstos a las células epiteliales.

Además, el sistema inmunitario a nivel intestinal cuenta con las poblaciones celulares necesarias para desarrollar una respuesta inmunitaria frente a agentes patógenos gracias al reconocimiento de patrones conservados (PAMP) a través de receptores TLR o inflamasomas. En todo caso, esta respuesta frente a enteropatógenos debe estar controlada para evitar causar daños tisulares que podrían provocar hipersensibilidad alimentaria por reacciones inapropiadas frente a sustancias no dañinas.

## EL PAPEL DE LA NUTRICIÓN

Históricamente se ha asumido que cubriendo las necesidades nutritivas de los animales también quedaban cubiertas las necesidades específicas del sistema inmunológico. En la actualidad, se considera que este planteamiento no es correcto ya que las necesidades del sistema inmunológico son enormemente variables atendiendo a diferentes

situaciones (nivel de producción, estrés, infecciones, patologías subclínicas, etc...). Por tanto, y dado que la alimentación y el estado nutricional del individuo pueden modular ampliamente su respuesta inmunológica, es necesario conocer cómo los distintos nutrientes afectan al sistema inmunitario en cada una de ellas, con el fin de administrar el aporte nutritivo adecuado a cada caso y optimizar el rendimiento productivo de los animales de abasto.

Hasta el momento muchos de los experimentos que han descrito la relación existente entre la nutrición y la respuesta inmunitaria de los animales han basado sus conclusiones en las diferencias existentes entre individuos del grupo control (dieta sin déficit en componentes) y aquéllos que recibían una ración deficitaria en algún componente de la dieta. Por esta razón, los piensos compuestos que se emplean actualmente en los sistemas de producción incluyen correctores vitamínico-minerales que permiten paliar este tipo de situaciones, ya que se formulan atendiendo a las necesidades del animal (Mateos et al., 1998). No obstante, existen situaciones en las que se pueden ver incrementadas las necesidades de alguno de estos nutrientes (p. ej., por estrés, por vacunaciones o por procesos subclínicos como la acidosis ruminal o mamitis subclínicas) y en las que, por tanto, el aporte de dosis de alguno de estos componentes muy por encima de las necesidades podría funcionar como coadyuvante en la instauración de una respuesta inmunitaria eficaz.

### *1. Proteína*

El déficit de aporte proteico en la dieta afecta negativamente al sistema inmunitario en sus dos vertientes, innata y adquirida, ya que gran parte de las moléculas que intervienen en el sistema de defensa de los individuos tienen un origen proteico. Así, por ejemplo, una dieta deficitaria en proteína reduce la producción de ciertas citoquinas y de algunas proteínas del complemento, la función fagocítica se ve comprometida y, en algunos casos, también la integridad de las barreras mucosas. De hecho, la malnutrición proteica tiene efectos nocivos significativos sobre la estructura e integridad del epitelio intestinal, pudiendo ocasionar cambios de su permeabilidad y condicionar el desarrollo de hipersensibilidad a antígenos alimentarios, condiciones patológicas bajo las que se observa una mayor predominancia de anticuerpos IgE (Ferguson y Griffin, 2000).

Con respecto a la inmunidad adquirida, el déficit proteico afecta sobre todo a la respuesta mediada por células (atrofia del timo, reducción de células T circulantes, menos células en los tejidos linfoides de la mucosa gastrointestinal...), aunque la producción de proteínas del complemento, anticuerpos y su afinidad también acaba estando comprometida (Nova et al., 2004). Por todo ello, en situaciones de desnutrición aumenta la susceptibilidad del individuo a sufrir infecciones así como la gravedad de las mismas, si bien es cierto que estas alteraciones suelen ser reversibles si se proporciona una dieta adecuada.

En el caso de estudios con animales de granja, se ha observado que el aporte de proteína condiciona la resistencia y resiliencia de los animales frente a infecciones parasitarias (Martínez-Valladares et al., 2005; Orellana et al., 1999; Basabe et al., 2009). De hecho, Martínez et al. (2005)

describieron que ovejas con diferente susceptibilidad frente a la infección por *Teladorsagia circumcincta* no presentaban diferencias en la resistencia y resiliencia frente a la infección cuando recibían una dieta con un bajo contenido proteico (8% PB). Sin embargo, esas diferencias eran patentes (menor eliminación fecal de huevos y tamaño más pequeño de los parásitos adultos en los individuos genéticamente resistentes a la infección, frente a los más sensibles) cuando el aporte proteico de la ración era adecuado (17% PB), lo que probablemente, a diferencia del caso anterior, permitía instaurar una respuesta inmunitaria eficaz frente a las larvas de este nematodo.

## 2. Lípidos

La administración a los animales de dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) es un tema de enorme actualidad en investigación y de especial relevancia social, dado que permite reducir la concentración de grasas saturadas en la carne y en la leche (Manzo et al., 2009) y atenuar las emisiones de metano por parte de los animales (Machmüller et al., 2001). Además, existe un doble interés en estos compuestos, ya que se ha comprobado que algunos de ellos como, por ejemplo, los ácidos grasos omega-3 y omega-6, permiten modular la respuesta inmunitaria. En este sentido, se ha descrito que los PUFAs omega 6 (ácido linoleico LA, ácido araquidónico AA) tendrían un efecto proinflamatorio, mientras que los omega 3 ( $\alpha$ -ácido linolénico ALA, ácido eicosapentanoico EPA y ácido docosahexanoico DHA) tendrían efecto antiinflamatorio (Kelley, 2009). Esto se debe a que estos compuestos se incorporan en los fosfolípidos de membrana de las células del sistema inmunitario y modulan la respuesta a través de la producción de eicosanoides (prostaglandinas -PGE-, leucotrienos -LTB- y tromboxanos -TXA-) que tienen diferente actividad biológica (la PGE2, el TXA2 y los LTB4 procedentes del AA tendrían una actividad biológica más intensa que los PGE3, TXA3 y LTB5 procedentes del EPA) dependiendo del compuesto del que provienen (AA vs. EPA). Es por esta razón que la composición lipídica de la dieta tiene un efecto fundamental en la de los fosfolípidos de membrana de estas células y, por tanto, en el tipo e intensidad de la respuesta inmunológica.

Estudios realizados por nuestro grupo de investigación han puesto de relieve que la administración de ácidos grasos omega-3 (semilla de lino) en la ración de ovejas infectadas experimentalmente con *Fasciola hepatica* permite modular la respuesta inmunitaria (aumenta el número de leucocitos en sangre y potencia la respuesta Th1 en detrimento de la Th2, p. ej.) y reducir el número de huevos eliminados en heces y el tamaño de los trematodos (Martínez-Valladares et al., 2014). Esto resulta de gran interés, ya que se ha descrito que la respuesta inmunitaria de tipo Th2 está asociada a una mayor virulencia de los síntomas clínicos o supervivencia del parásito, por lo que todos los esfuerzos para controlar esta enfermedad se han centrado en aumentar una respuesta tipo Th1 en el animal parasitado (O'Neil et al., 2000; Stabel, 2006). Este hallazgo con relación al efecto de los ácidos grasos omega 3 podría reducir la carga parasitaria en las explotaciones ganaderas, donde la fasciolosis es una de las enfermedades parasitarias más relevante debido a su prevalencia en los rebaños de ovino y a su carácter zoonótico (Boray, 1985).

También se ha observado que corderos alimentados con semilla de lino que

recibían una inyección subcutánea de ovoalbúmina, presentaban un título más bajo de anticuerpos en suero y una reducción de la inflamación a nivel local (Benavides et al., 2013). También hemos podido comprobar que este efecto anti-inflamatorio de los ácidos grasos omega 3 es útil para reducir las lesiones ocasionadas por la acidosis ruminal de corderos de cebo, proceso que cursa con inflamación (ruminitis), y modificación del epitelio ruminal (paraqueratosis) y provoca que los animales dejen de consumir alimento durante unos días hasta que se restablece la función ruminal, pero que conlleva pérdidas productivas (Benavides et al., 2013).

Especialmente relevante es el efecto que estos compuestos puedan tener sobre la vacunación, ya que una respuesta inmunitaria comprometida en ese momento podría ocasionar un fallo vacunal, lo que aumentaría la susceptibilidad de los animales a padecer infecciones. En este sentido, tal y como hemos podido observar en diversas experiencias llevadas a cabo por nuestro grupo, los ácidos grasos omega 3 administrados en la ración de corderos de cebo podrían modular la respuesta inmunitaria frente a la vacuna de la paratuberculosis, una de las enfermedades crónicas del ganado con mayor importancia en Castilla y León. Así, por ejemplo, cuando estos animales recibían una ración con semilla de lino el nivel de anticuerpos séricos inducidos tras la vacunación era más elevado que en aquellos animales que recibían una dieta sin semillas de lino, si bien es cierto que los efectos de la suplementación no fueron idénticos a lo largo de todo el estudio y que mostraron variaciones puntuales. Por tanto, futuros estudios, en los que se desafíe de forma experimental a los animales podrán aclarar si esta posible modulación de la respuesta inmunitaria inducida por la vacunación frente a paratuberculosis resulta beneficiosa o perjudicial para el animal.

No obstante, los factores ambientales también podrían tener una repercusión sobre el tipo de efecto que estos compuestos tienen sobre el organismo. De hecho, una dieta con un elevado contenido en ácidos grasos omega 3 puede ser beneficiosa en individuos con procesos inflamatorios pero tal vez pueda incrementar la susceptibilidad a infecciones bajo otras condiciones. Esta podría ser la razón por la que los pocos investigadores que han abordado el efecto de estos compuestos en animales de granja han llegado a conclusiones diversas. Por ejemplo, los ácidos grasos omega 3 presentes en el aceite de pescado parecen estar asociados a una menor proliferación linfocitaria (efecto antiinflamatorio) en vacas durante el parto (Lessard et al., 2003) mientras que en condiciones de estrés térmico por temperaturas elevadas pueden promover una respuesta proinflamatoria en estos animales (Caroprese et al., 2009). Estos resultados evidencian un claro efecto de los PUFAs sobre el sistema inmunológico y que dicho efecto puede estar modulado por diversas condiciones ambientales, fisiológicas o nutricionales que podrían requerir aportes diferentes de antioxidantes. Y es que es necesario recordar que los PUFAs son compuestos fácilmente oxidables, por lo que su inclusión en la dieta puede saturar los mecanismos antioxidantes del animal, lo que provocaría un mayor daño de los radicales libres sobre la membrana de las células del sistema inmunológico si los animales no reciben un suplemento de antioxidantes en la dieta (Carrol y Forsberg, 2007). Este efecto negativo de los ácidos grasos omega 3 sobre el sistema inmunológico podría verse agravado bajo situaciones de estrés en las que, además, se produce una neutrofilia y linfopenia por efecto del cortisol (Morán et al., 2012).



Esto también es aplicable a los isómeros del ácido linoleico conjugado (CLA), ya que algunos de ellos también han demostrado tener propiedades antiinflamatorias (Bassaganya-Riera et al., 2002), aunque los resultados no han sido concluyentes en corderos que recibían CLA (Terré et al., 2011). Existe, por lo tanto, la necesidad de determinar el efecto que estos compuestos pueden tener sobre la respuesta inmunitaria bajo las diferentes condiciones que pueden encontrarse en los animales de las explotaciones ganaderas.

### 3. *Micronutrientes*

Las deficiencias en micronutrientes como, por ejemplo, algunas vitaminas o minerales, pueden provocar inmunosupresión incrementando la susceptibilidad a padecer infecciones, ya que muchos de ellos funcionan como cofactores en rutas metabólicas. Es el caso de las vitaminas B6 y B12 o el ácido fólico, que funcionan como coenzimas en la síntesis y metabolismo, entre otros, de aminoácidos, proteínas y ácidos nucleicos, por lo que deficiencias en estos micronutrientes pueden comprometer el funcionamiento y la proliferación de las células del sistema inmunitario. En otros casos como, por ejemplo, en el de la deficiencia de vitamina A o  $\beta$ -caroteno, se ve alterada la primera línea de defensa, es decir, la inmunidad innata a través de la integridad de la piel y las mucosas y el funcionamiento de las células fagocíticas, aunque también puede verse afectada la producción de anticuerpos.

Por otra parte, la suplementación con algunos micronutrientes por encima de las necesidades nutritivas (p. ej., Zn, Se, vitamina E, vitamina C, Co, Cu, Mn) puede potenciar la inmunidad humoral y celular de los animales de abasto (Spears, 2000), dado el papel que ejercen en los mecanismos antioxidantes del organismo. Las células del sistema inmunitario son células altamente reactivas que cuando responden ante una estimulación, como por ejemplo una infección o una vacunación, generan productos oxidados como parte normal de su actividad celular (proliferación celular, producción de proteínas, hormonas, anticuerpos o destrucción de patógenos). Por ejemplo, en respuesta a la invasión de microorganismos patógenos los leucocitos con función fagocítica liberan toxinas no específicas como radicales superóxido, ácido hipocloroso y peroxinitrato que acaban con el agente patógeno pero que también pueden dañar a las células del sistema inmunológico si no son neutralizadas por sustancias con actividad antioxidante. Por esta razón, los fagocitos se protegen de la oxidación mediante elevadas concentraciones de antioxidantes citosólicos (hidrófilos) y de membrana (lipófilos) que se degradan y deben renovarse rápidamente durante la oxidación. Por esta razón, la suplementación del animal con estos micronutrientes (p. ej., Se o vitamina E), junto con la biodisponibilidad de proteína (Kambara y McFarlane, 1996), ayuda a neutralizar estos radicales libres, lo que explica los efectos beneficiosos que se observan sobre el sistema inmunológico cuando se administran al animal niveles de estos compuestos por encima de los valores recomendados en los sistemas modernos de alimentación (Chew y Park, 2004). Esto se traduce en la estimulación de la producción (neutrófilos, linfocitos, monocitos...) y de la función (quimiotaxis, fagocitosis, movilidad...) de las células del sistema inmunológico (Chew y Park, 2004). De este modo, el sistema inmunológico queda protegido en situaciones en las que el animal incrementa las

reacciones oxidativas metabólicas en sus células (y con ellas el estrés metabólico y oxidativo) como, por ejemplo, durante la gestación, lactación, estrés,... todas ellas especialmente pronunciadas en los animales explotados bajo sistemas de producción intensiva. También en otras condiciones en la que las necesidades en antioxidantes del animal son más altas como, por ejemplo, cuando el consumo de ácidos grasos poliinsaturados en la dieta es alto, o cuando existen ciertas patologías crónicas. Este efecto se traduce en una menor incidencia de mamitis y otras infecciones subclínicas, recuentos más bajos de células somáticas en leche, mayores ganancias de peso, temperatura rectal más baja y mejores títulos en suero tras la inmunización con vacunas (Paul y Dey, 2015).

Por ejemplo, estudios realizados por nuestro grupo de investigación han puesto de manifiesto que la inclusión de girasol en la dieta atenúa la reducción en la producción de leche asociada con la reducción en la frecuencia de ordeño en la especie ovina (Prieto et al., 2013). Esto puede ser debido a que, en sus etapas iniciales, esta práctica puede cursar con una inflamación de la glándula mamaria ocasionada por la retención de leche, por lo que el aporte de vitamina E del aceite de girasol, podría contrarrestar los efectos causados por la reducción de la frecuencia de ordeño (p. ej., inflamación inicial de la glándula por acumulación de leche).

Otros componentes como el hierro son fundamentales para un adecuado funcionamiento del sistema inmunológico (diferenciación y proliferación de linfocitos, y formación de ROS para destruir patógenos), pero también pueden ser perjudiciales si se administran en exceso debido a sus propiedades pro-oxidantes.

#### 4. Aditivos

El desarrollo del sistema gastrointestinal y de su sistema inmunológico no es completo hasta que no se instaura la microbiota comensal, que interacciona con las células epiteliales y del sistema inmunológico y que, atendiendo a su composición, modulará la respuesta inmunitaria del individuo en un sentido u otro (Ponmton et al., 2011). Esta modulación es, en parte, la función que se ha atribuido a los nucleótidos presentes en la leche materna (Mateo et al., 2004), aunque también existe la posibilidad de intervenir a este nivel en etapas más tardías de la vida del individuo. De ahí el interés de la comunidad científica por conocer la capacidad de algunos compuestos que pueden ser administrados en la dieta para modular la composición de la microbiota comensal que vive en relación simbiótica con el individuo, ya que será la encargada de competir con los microorganismos más dañinos (*E. coli*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Streptococcus fecalis...*) a los que acabará excluyendo. Estos compuestos, conocidos como prebióticos, son carbohidratos (p.ej., inulina, oligofructosa y fructooligosacáridos) que no pueden ser digeridos por las enzimas glandulares del animal y tampoco por las enzimas de la microbiota dañina o patógena del tracto GI, pero que sí pueden ser fermentados por la microbiota beneficiosa del intestino grueso (p. ej., *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *Eubacteria*) a la que estimulan para producir ácido láctico y otros compuestos que se utilizan como fuente de energía (p. ej., acetato, butirato y propionato). Entre ellos, se ha descrito que el butirato tiene la capacidad de estimular la proliferación de la mucosa intestinal, mientras que el ácido láctico estimula la mitosis a nivel del epitelio del colon de la rata (Samanta et al., 2013). Por tanto, el consumo de estos

prebióticos aumenta la proliferación de células epiteliales del tracto GI y de su capacidad de secreción (p. ej., moco, inmunoglobulinas, citoquinas), y también incrementa la superficie de absorción de nutrientes (Samanta et al., 2013) y la eficiencia de utilización del alimento. En todo caso, no está claro si el efecto de los prebióticos es directo (estimulación de la microbiota beneficiosa) o indirecto a través de la formación de ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato y propionato).

Lo mismo parece suceder en el caso de los probióticos administrados, en la mayor parte de los casos, para modular la microbiota del rumen. Estos microorganismos vivos (p. ej., *Saccharomyces cerevisiae*, o bacterias utilizadoras de lactato como *Megasphaera elsdenii* o *Selenomonas*) han demostrado ser útiles para mejorar la productividad de los animales en crecimiento o lactación (Uyeno et al., 2015). Este efecto parece tener lugar, fundamentalmente, como consecuencia de la subida de pH que provocan en el rumen, lo que favorece la proliferación de bacterias capaces de fermentar la fibra de la dieta (p. ej., *Fibrobacter* o *Ruminococcus*). No obstante, también podría existir un efecto inmunomodulador directo por interacción de estos probióticos con las células epiteliales y del tejido linfoide del rumen, lo que podría aliviar la inflamación (ruminitis) provocada por episodios de acidosis, frecuentes cuando se administran dietas muy concentradas en carbohidratos (Romeo et al., 2010).

Por otro lado, a lo largo de los últimos años ha aumentado el interés de los investigadores por los efectos fisiológicos de algunos constituyentes de la dieta que, aun siendo minoritarios, podrían afectar a la composición y a la calidad de los productos de origen animal: los componentes funcionales (Moñino et al., 2008). Dentro de este contexto se encuentran los compuestos fenólicos, metabolitos secundarios de las plantas que aparecen en los vegetales de forma natural, pero cuya inclusión como aditivo en los piensos se está evaluando en la actualidad debido a sus demostradas propiedades antioxidantes. Esta característica ha sido determinante para que hayan comenzado a aparecer estudios que demuestran la capacidad que tienen estos compuestos fenólicos para potenciar la respuesta inmunitaria en modelos animales (Molinari et al., 2009; Bhattacharyya et al., 2010), especialmente en el caso de animales alimentados con raciones ricas en PUFAs fácilmente oxidables. En este sentido, un estudio realizado por nuestro grupo de investigación en el que se combinaban semilla de lino (rica en ácidos grasos omega 3) y quercetina (flavonoide del pomelo) en la ración de corderos de cebo puso de manifiesto que ambos componentes de la dieta permitían reducir el nivel de paraqueratosis ocasionado por la acidosis ruminal que todos ellos manifestaron (Benavides et al., 2013).

Otro de nuestros estudios reveló resultados poco alentadores en lo que a respuesta inmunitaria se refiere cuando se añadió ácido carnósico (compuesto fenólico con actividad antioxidante que procede del pomelo) a la ración de corderos de cebo, incluso después de someterlos al estrés del transporte durante 4 horas (Morán et al., 2012). Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el patrón de respuesta podría variar atendiendo a la dosis administrada de estos compuestos, o al grado de estrés oxidativo al que se vean sometidos los animales, y que podría ser distinto en función del estado sanitario (p. ej., infecciones o programas de vacunación) o de otro tipo de

factores (p. ej., nivel de producción). Progresar, por tanto, en el conocimiento de todas estas cuestiones ayudará a esclarecer si los compuestos fenólicos y las fuentes ricas en PUFAs que se están estudiando en la actualidad para mejorar la calidad de la carne de los corderos ejercen, además, un efecto modulador sobre la respuesta inflamatoria e inmunológica del animal que los consume y, por tanto, sobre el bienestar animal.

##### *5. Sobrealimentación y condición corporal*

En la especie humana se sabe que la malnutrición provoca inmunodeficiencia, y que es una de las principales causas de mortalidad. Una alimentación deficitaria o insuficiente puede conllevar un inadecuado aporte de energía y macronutrientes o el déficit en algunos micronutrientes necesarios para orquestar adecuadamente todas las funciones del sistema inmunitaria. Pero también es cierto que la sobrealimentación tiene efectos perjudiciales sobre el sistema inmunológico, y un claro ejemplo de esto lo podemos encontrar en la obesidad, patología que comporta, además, un aumento del riesgo de padecer enfermedades crónicas (hipertensión, diabetes, apnea del sueño, cáncer...) y, sobre todo, inflamación crónica del tejido adiposo como consecuencia de la infiltración de macrófagos a este nivel (Canello et al., 2006). De hecho, ahora se conoce que el tejido adiposo secreta diversas moléculas, algunas de ellas hormonas y citoquinas (llamadas adipoquinas o adipocitoquinas, TNF $\alpha$ , IL-6, haptoglobina, e IL-15) que influyen en los procesos inflamatorios. Entre los factores hormonales secretados por el tejido adiposo destaca la leptina, hormona que circula proporcionalmente a la cantidad de reservas grasas del organismo y que regula la sensación de hambre y, por tanto, la ingestión de alimento y el peso corporal (Lam y Lu, 2007). Normalmente niveles altos de leptina circulante reducen el apetito y, en consecuencia, disminuyen la ingesta de alimento. Sin embargo, en contra de lo que podría esperarse, los individuos obesos tienen niveles de leptina más altos que los de individuos no obesos y, sin embargo, en muchos casos, esto no conlleva una reducción del apetito, lo que sugiere que presentan algún tipo de resistencia a la leptina (Martin et al., 2008). Además, hay que destacar que la leptina modula la respuesta inflamatoria y algunos aspectos de la respuesta inmunitaria humoral y celular [(p. ej., se sabe que la leptina favorece la respuesta celular Th1 cuando interacciona con los receptores de muchos leucocitos, y que durante el ayuno la ausencia de leptina provoca inmunosupresión; Lam y Lu (2007)], por lo que la resistencia a la leptina y los niveles anormalmente altos en individuos obesos podrían explicar parcialmente la inflamación que estos individuos manifiestan a nivel del tejido graso y la mayor susceptibilidad a padecer enfermedades crónicas.

Ahora bien, si esto es extrapolable a determinadas situaciones en producción animal es algo que será necesario discernir a lo largo de los próximos años. A este respecto, algunos estudios han puesto de relieve que esta interrelación entre la composición y condición corporal y el sistema inmunitario podría existir también en algunas especies ganaderas de interés y, por tanto, podrían afectar a la respuesta inmunitaria y a la productividad de los animales (Borghetti et al., 2009). Así, por ejemplo, Valderrábano et al. (2006) observaron que la condición corporal de las ovejas al inicio de la gestación modulaba la respuesta inmunitaria frente a nematodos gastrointestinales en la época próxima al parto modificando la cantidad de eosinófilos circulantes,

lo que estaba relacionado con los niveles de leptina en suero. De hecho, algunos estudios muy recientes han demostrado que el tejido adiposo es capaz de responder frente a patógenos del mismo modo que las células del sistema inmunológico (Gabler y Spurlock, 2007; Quinn, 2008). Es por ello que dentro de esta línea se han abierto nuevas vías de investigación encaminadas a evaluar cómo influyen la nutrición y la alimentación sobre la respuesta inmunitaria de los animales.

#### *6. Programación pre y post-natal*

El sistema inmunitario comienza a desarrollarse durante la gestación, por lo que los déficits nutricionales de la madre pueden alterar las defensas del neonato, y estas modificaciones pueden persistir posteriormente a lo largo de la vida del individuo. En todo caso, la maduración del sistema inmunitario continúa a lo largo de toda la vida, aunque una de las fases más importantes tiene lugar a edades tempranas, que es cuando se produce la colonización microbiana de las mucosas del tracto digestivo. El establecimiento de una comunidad bacteriana firmemente adherida al epitelio gastrointestinal durante el periodo de lactancia puede influir de un modo determinante sobre la salud del hospedador, el funcionamiento de su sistema inmunitario (secreción de IgA) y el procesamiento de los nutrientes en las fases de cebo y recría. Por tanto, comprender las variaciones que se producen en la microbiota epimural como consecuencia no solo de factores genéticos, sino también debido a factores ambientales como, por ejemplo, el nivel de alimentación durante la lactancia, resulta fundamental para conocer la repercusión que las variaciones en esta microbiota tienen sobre el sistema inmunológico del animal y sobre la eficiencia de la alimentación durante las etapas posteriores (cebo y recría), así como para desarrollar estrategias encaminadas a mejorar estos aspectos de la producción y sanidad animal (Yáñez-Ruiz et al., 2015).

## **RELACIÓN ENTRE RESPUESTA INMUNITARIA Y EFICIENCIA EN PRODUCCIÓN ANIMAL**

Dentro de la estrategia europea de investigación Horizonte 2020 para fomentar la producción de una ganadería sostenible y competitiva, la Unión Europea está destinando una gran cantidad de recursos económicos para aclarar la enorme complejidad de mecanismos a través de los cuales interaccionan la nutrición y la inmunidad de los animales y, de este modo, poder desarrollar estrategias nutricionales encaminadas a potenciar la eficiencia de producción animal mediante la cría de animales más robustos y menos propensos a padecer enfermedades. En este sentido, se estima que aproximadamente un 20% de la productividad animal se pierde como consecuencia de problemas sanitarios del rebaño. Y se sabe que los animales más robustos disponen de un sistema inmunológico capaz de responder adecuadamente, manteniendo un equilibrio óptimo entre la inmunotolerancia frente a lo propio y el desarrollo de una respuesta inmunitaria frente a lo extraño, lo que les permite “ahorrar” nutrientes y, por tanto, utilizarlos más eficientemente en funciones productivas.

Sin embargo, las necesidades del sistema inmunitario son enormemente variables dependiendo de la situación en la que se encuentran los animales.

Por ejemplo, en situaciones de estrés relacionadas con los sistemas de producción intensiva, puede ser necesario realizar un aporte extra de nutrientes destinado a optimizar la respuesta inmunitaria, que puede verse comprometida por los niveles altos de cortisol en sangre, lo que podría aumentar la susceptibilidad a padecer infecciones o enfermedades subclínicas. Sin embargo, en el caso de animales que sufren algún tipo de infección, potenciar el sistema inmunitario a través de la nutrición puede ayudar a controlar la progresión de la misma pero, al mismo tiempo, podría llegar a reducir el potencial productivo del animal. Este hecho fue observado por nuestro grupo de investigación en el experimento realizado con ovejas infectadas experimentalmente con *Fasciola hepatica* que recibían ácidos grasos omega 3 en la ración (semilla de lino). Estos animales controlaban la infección de forma mucho más eficaz (menos huevos en heces, y tamaño más pequeño de los trematodos), probablemente como consecuencia de una reacción hepática tisular exacerbada, ya que los hígados de los animales suplementados presentaban un mayor número de lesiones macroscópicas, caracterizadas por la presencia de tractos fibróticos en la superficie de este órgano. Sin embargo, la ganancia de peso de las ovejas que recibían semilla de lino fue significativamente inferior que la del grupo control, que recibía una dieta isoenergética y isoproteica pero, en este caso, formulada con aceite de palma (Martínez-Valladares et al., 2014).

Por esta razón, los resultados logrados a través de la modulación de la respuesta inmunitaria con la nutrición podrían ser contradictorios en términos de producción e inmunidad. Parece, por tanto, que en el futuro podría llegar a plantearse la administración de nutrientes atendiendo no solo a las necesidades particulares del sistema inmunológico de cada animal, sino también al efecto sobre la eficiencia de producción en cada momento. De hecho, desde la estrategia europea Horizonte 2020 se está incentivando la investigación en este sentido para hacer de esta alimentación de precisión una realidad, bajo lo que se denomina en términos anglosajones “*Precision Feeding*”. Y es que, a pesar de su importancia, aún son muy limitados los avances científicos que permitirán en el futuro establecerla, motivo por el cual consideramos imprescindible avanzar en este sentido a través de estudios que aborden los efectos de la nutrición y de la alimentación en una doble vertiente: inmunológica y productiva.

## CONCLUSIÓN

La modulación de la respuesta inmunitaria a través de la nutrición puede mejorar la robustez de los animales de abasto, especialmente en aquéllos manejados en condiciones intensivas en los que pueden darse situaciones de estrés que comprometan la inmunocompetencia. Y es que los nutrientes pueden intervenir no solo en el metabolismo sino que, además, pueden ser precursores de mediadores de esta respuesta, o incluso modularla a través de su acción antioxidante, inhibiendo o estimulando el ciclo celular a través de modificaciones en la transcripción o expresión génica. Todo ello permite reducir la susceptibilidad a infecciones y otras enfermedades, lo que implicará una menor utilización de recursos para evitar estas situaciones y, de este modo, aumentar la eficiencia en producción animal. No obstante, también es preciso considerar que una respuesta inmunitaria exacerbada

frente a una infección puede reducir la disponibilidad de nutrientes en términos productivos y, además, ser también tremendamente perjudicial para el propio animal. Todo esto ha abierto un nuevo campo de investigación, en el que el principal reto será conocer la proporción ideal de nutrientes en cada caso atendiendo no solo a aspectos sanitarios sino también productivos.

## AGRADECIMIENTOS

Proyecto AGL2014-54124-R financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Basabe, J., Eiras, D.F., Romero, J.R., 2009. Nutrition and gastrointestinal parasitism in ruminant production nutrición y parasitismo gastrointestinal en producción de rumiantes. *Archivos de Zootecnia* 58 (R), 131-144.

Bassaganya-Riera, J., Hontecillas, R., Beitz, D.C., 2002. Colonic anti-inflammatory mechanisms of conjugated linoleic acid. *Clinical Nutrition* 21, 451-459.

Benavides, J., Martínez-Valladares, M., Tejido, M.L., Giráldez, F.J., Bodas, R., Prieto, N., Pérez, V., Andrés, S., 2013. Quercetin and flaxseed included in the diet of fattening lambs: Effects on immune response, stress during road transport and ruminal acidosis. *Livestock Science* 158, 84–90.

Bhattacharyya, S, Hossain, DMS, Mohanty, S, Sen, GS, Chattopadhyay, S, Banerjee, S, Chakraborty, J, Das, K, Sarkar, D, Das, T, Sa, G, 2010. Curcumin reverses T cell-mediated adaptive immune dysfunctions in tumor-bearing hosts. *Cellular and Molecular Immunology* 7, 306-315.

Boray, J.C., 1985, Flukes of domestic animals. En *Parasites Pests and Predators*, Gaafar et al editors, Elsevier pub. pp., 179-218.

Borghetti, P., Saleri, R., Mocchegiani, E., Corradi, A., Martelli, P., 2009. Infection, immunity and the neuroendocrine response. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 130, 141-162.

Canello, R., Clément, K., 2006. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 113, 1141–1147.

Caroprese, M., Marzano, A., Entrican, G., Wattedgedera, S., A., M., Sevi, A., 2009. Immune response of cows fed polyunsaturated fatty acids under high ambient temperatures. *Journal of Dairy Science* 92, 2796-2803.

Carroll, J.A., Forsberg, N.E., 2007. Influence of stress and nutrition on cattle immunity. *Veterinary Clinics Food Animal Practice* 23, 105-149.

Chew, B.P., Park, J.S., 2004. Carotenoid action on the immune response. *The Journal of Nutrition*, 257S-261S.

Earley, B., Fisher A.D., O'Riordan, E.G., 2006. Effects of pre-transport fasting on the physiological responses of young cattle to 8-hour road transport. *Irish Journal of Agricultural and Food Research* 45, 51–60.

Ferguson, A., Griffin, G.E., 2000. Nutrition and the immune system. En: Garrow JS, James WPT, Ralph A, ed. *Human Nutrition and Dietetics*. 10th ed. London: Churchill Livingstone; pp. 747-764.

Gabler N.K., Spurlock, M.E., 2007. Integrating the immune system with the regulation of growth and efficiency. *Journal of Animal Science* 86, E64-E74.

Kambara, T., McFarlane, R.G., 1996. Changes in T cell subpopulations of sheep due to age and dietary protein intake; association with protective immunity to *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 51, 127-135.

Kelley, D.S., 2001. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids, *Nutrition* 17, 669–673.

Lam, Q.L., Lu, L., 2007. Role of leptin in immunity. *Cellular and Molecular Immunology*, 4, 1-13.

Lessard, M., Gagnon, N., Petit, H.V., 2003. Immune response of postpartum dairy cows fed flaxseed. *Journal of Dairy Science* 86, 2647-57.

López-Campos, Ó., Bodas, R., Prieto, N., Giráldez, F. J., Pérez, V., Andrés, S., 2010. Naringin dietary supplementation at 15% rates does not provide protection against sub-clinical acidosis and does not affect the responses of fattening lambs to road transportation. *Animal* 4, 958–964.

Machmüller, A., Soliva, C.R., Kreuzer, M., 2003. Methane-suppressing effect of myristic acid in sheep as affected by dietary calcium and forage proportion. *British Journal of Nutrition* 90, 529-540.

Manso, T., Bodas, R., Castro, T., Jimeno, V., Mantecón, A.R., 2009. Animal performance and fatty acid composition of lambs fed with different vegetable oils. *Meat Science* 83, 511-516.

Martin, S.S., Qasim, A., Muredach, P., Reilly, M.B., 2008. Leptin Resistance: A Possible Interface of Inflammation and Metabolism in Obesity-Related Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 52, 1201–1210.

Martínez-Valladares, M., Vara-Del Río, M.P-, Cruz-Rojo, M.A., Rojo-Vázquez, F.A., 2005. Effect of a low protein diet on the resistance of Churra sheep to *Teladorsagia circumcincta*. *Parasite Immunology* 27, 219-25.



Martínez-Pérez, J.M., Robles-Pérez, D., Benavides, J., Morán, L., Andrés, S., Giráldez, F.J., Rojo-Vázquez F.A., Martínez-Valladares, M., 2014. Effect of dietary supplementation with flaxseed oil or vitamin E on sheep experimentally infected with *Fasciola hepatica*. *Research in Veterinary Science* 97, 71–79.

Mateo, C.D., Peters, D.N., Stein, H.H., 2004. Nucleotides in sow colostrum and milk at different stages of lactation. *Journal of Animal Science* 82, 1339-1342.

Mateos, G.G., García Jiménez, M., y Gracia Lorenzo, M., 1998. XIV Curso de Especialización. Avances en nutrición y alimentación animal. Composición micromineral y vitamínica de correctores comerciales: premezclas para porcino.

Molinari, R., Manzi, L., Ricci, S., D'Aquino, M., Tomassi, G., Papeschi, C., Merendino, N., 2009. Diets rich in whole wheat improve redox status and enhance immune responses in rats. *Food and Agricultural Immunology* 20, 95-104.

Moñino, I., Martínez, C., Sotomayor, J., Lafuente, A., Jordán, M., 2008. Polyphenolic transmission to Segureño lamb meat from ewes' diet supplemented with the distillate from rosemary (*Rosmarinus officinalis*) leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56, 33-63.

Morán, L., Andrés, S., Bodas, R., Benavides, J., Prieto, N., Pérez, V., Giráldez, F.J., 2012. Antioxidants included in the diet of fattening lambs: Effects on immune response, stress, welfare and distal gut microbiota. *Animal Feed Science and Technology* 173, 177–185.

Nova, E., Montero, S., Gómez, S., Marcos, A., 2004. La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario. En: Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Gómez Candela C, Sastre Gallego A (eds). Barcelona: Glosa; 2004, pp. 9-21.

O'Neill, S.M., Brady, M.T., Callanan, J.J., Mulcahy, G., Joyce, P., Mills, K.H., Dalton, J.P., 2000. *Fasciola hepatica* infection downregulates Th1 responses in mice. *Parasite Immunology*. 22, 147-55.

Orellana, P., Recabarren, S., Lobos, A., Islas, A., Briones, M., Rubilar, L., 1999. Effects of winter supplementation and antiparasite treatment on the productive performance of milk herd in the central-south region of Chile. *Preventive Veterinary Medicine* 38, 207-215.

Paul, S. S., Dey, A., 2015. Nutrition in health and immune function of ruminants. *Indian Journal Of Animal Sciences* 85, 103-112.

Ponmton, F., Wilson, K., Cotter, S.C., Raubenheimer, D., Simpson, S.J., 2011. Nutritional immunology: a multidimensional approach. *Plos Pathogens* 7(12)e1002223.

Prieto, N., Bodas, R., López-Campos, Ó., Andrés, S., López, S., Giráldez, F.J., 2013. Effect of sunflower oil supplementation and milking frequency reduction on sheep milk production and composition. *Journal of Animal Science*, 91, 446-454.

Quinn, L. S., 2008. Interleukin-15: A muscle-derived cytokine regulating fat-to-lean body composition. *Journal of Animal Science* 86, E75-E83.

Romeo, J., Nova, E., Wärnberg, J., Gómez-Martínez, S., Díaz Ligia, L.E., Marcos, A., 2010. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life-stages. *Nutrición Hospitalaria* 25, 341-349.

Samanta, A.K., Jayapal, N., Senani, S., Kolte, A.P., Sridhar, M., 2013. Prebiotic inulin: Useful dietary adjuncts to manipulate the livestock gut microflora. *Brazilian Journal of Microbiology* 44, 1-14.

Spears, J.W., 2000. Micronutrients and immune function in cattle. *Proceedings of the Nutrition Society* 59, 587-594.

Stabel, J.R., 2006 Host responses to *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*: a complex arsenal. *Animal Health Research Reviews*. 7, 61-70.

Terré, M., Nudda, A., Boe, F., Gaias, G., Bach, A., 2011. Performance, immune response and fatty acid profile in lambs supplemented with a CLA-mixture. *Animal Feed Science and Technology* 165, 1-7.

Uyeno, Y., Shigemori, S., Shimosato, T., 2015. Effect of Probiotics/Prebiotics on Cattle Health and Productivity. *Microbes Environ.* 30, 126-132.

Valderrábano, J., Gómez-Ricón, C., Uriarte, J., 2006. Effect of nutritional status and fat reserves on the periparturient immune response to *Haemonchus contortus* infection in sheep. *Veterinary Parasitology* 141, 122-131.

Villalba, J.J., Provenza, F.D., Manteca, X., 2010. Links between ruminants' food preference and their welfare. *Animal* 4, 1240-1247.

Yáñez-Ruiz, D.R., Abecia, L., Newbold, C.J., 2015. Manipulating rumen microbiome and fermentation through interventions during early life: a review. *Frontiers in Microbiology* 6, 1-12.