



EL SISTEMA INMUNE INNATO I: SUS MECANISMOS

THE INNATE IMMUNE SYSTEM I: ITS MECHANISMS

Victorio M. Collado, Rebeca Porrás, M^a Teresa Cutuli, Esperanza Gómez-Lucía*

Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria,

Universidad Complutense, 28040 Madrid – España,

*Correspondencia: duato@vet.ucm.es

Resumen

El sistema inmune innato surgió muy tempranamente en la evolución y, con escasas variaciones, es el que defiende a la mayoría de los animales de las agresiones externas, aunque se suele prestar más atención a la inmunidad adaptativa. En esta revisión se repasan aspectos tales como las similitudes y diferencias entre los sistemas inmunes innato y adquirido, el reconocimiento de los patógenos y los mecanismos que se desencadenan para eliminarlos, empezando por la activación del complemento que dispara una serie de respuestas, y la fagocitosis, que mejora también tras activarse el complemento. Además, el sistema inmune innato ha evolucionado para colaborar con el adquirido, y sin esta colaboración apenas se formarían anticuerpos ni se daría la denominada respuesta inmune de base celular. En conclusión, el sistema inmune innato es un pilar fundamental en el mantenimiento de la integridad del organismo.

Palabras clave: inmunidad innata, PAMP, TLR, PRR, fagocitosis, complemento, inflamación

Summary

The innate immune system emerged very early in the evolution and, with few variations, defends most animals from the external aggressions, although usually the adaptive immunity receives more attention. In this review several of aspects of the innate immune system are revised, such as the similarities and differences between the innate and adaptive immune systems, the recognition of the pathogens, and the mechanisms that are triggered to eliminate

them, which start with the activation of complement that shoots a series of responses, and phagocytosis, which also improves with complement activation. In addition, the innate immune system has evolved to collaborate with the acquired immunity. Without this collaboration most of the antibodies would not be formed, or the so called cellular base immunity would not occur. In conclusion, the innate immune system is a fundamental pillar for maintaining the integrity of the organism.

Keywords: innate immunity, PAMP, TLR, PRR, phagocytosis, complement, inflammation

Introducción

Alrededor de cada uno de nuestros animales, o de nosotros mismos, pululan constantemente millones de agentes patógenos, entre bacterias, hongos, parásitos y virus, todos ellos con potencial para producirnos la muerte. Sin embargo, desde muy temprano en la evolución, los seres vivos han desarrollado mecanismos para identificar a esos agentes patógenos y eliminarlos, diferenciándolos de los componentes propios del organismo, frente a los que muestran tolerancia. Esta labor de defensa de las agresiones externas está a cargo del sistema inmune, compuesto por un conjunto de órganos, tejidos, células y moléculas, que elabora una respuesta coordinada. De forma histórica se concede gran importancia a los mecanismos inmunes adaptativos, adquiridos o específicos, representados fundamentalmente por los linfocitos y las inmunoglobulinas. Aunque a finales del siglo XIX Metchnikoff se afanó en convencer a la comunidad científica sobre la importancia de células inespecíficas, los fagocitos, hasta recientemente no se ha empezado a analizar en mayor profundidad la importancia capital de la respuesta inmune innata, natural o inespecífica.

Las primeras defensas con las que se enfrentan los agentes externos al intentar penetrar en el organismo son totalmente inespecíficas y están constituidas por las barreras anatómicas, de índole física, química o biológica características de cada localización, mientras que algunas, como la temperatura, son sistémicas (Figura 1). Entre todas conforman la inmunidad innata, y aunque se la denomina inespecífica, algunos de sus elementos son capaces de discriminar lo propio de lo ajeno y actuar de forma rápida frente a los segundos. La importancia de estas barreras está reflejada en la facilidad con la que se adquieren infecciones cuando falla alguna de ellas.

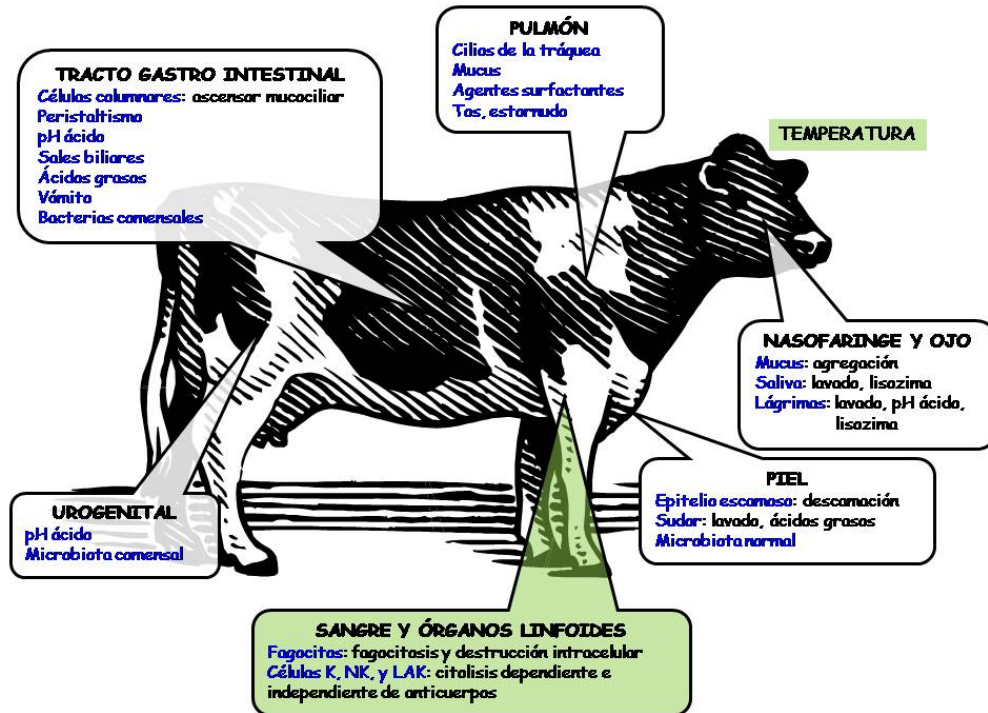


Figura 1. Defensas innatas de los animales. En los recuadros verdes se indican los mecanismos sistémicos, y en los blancos, los locales.

La inmunidad innata constituye una defensa menos evolucionada y específica que la adaptativa, ya que el mismo mecanismo (células, factores solubles, etc) actúa frente a diferentes agentes. Además, en exposiciones repetidas de una molécula o agente extraño se desencadena una respuesta similar y con la misma intensidad en todas ellas; es decir, carece de memoria inmunológica. El hecho de ser una respuesta menos evolucionada y específica está compensado por la rapidez de la misma, ya que se produce en horas, y porque su intensidad no está ligada a un contacto previo con el agente extraño. Además, su actuación es fundamental para el desarrollo posterior de la defensa inmune adaptativa, a la que ha de exponerse el agente una vez superadas estas barreras.

Mecanismos y elementos que componen la inmunidad innata

La respuesta innata requiere la actuación de varios mecanismos y elementos (Figura 2):

1. Barreras físicas, químicas y biológicas: tales como, la piel y las mucosas, diferentes enzimas de secreciones corporales (lisozima, lactoperoxidasa, etc) y la microbiota autóctona (intestinal, vaginal, etc) (O'Hara y Shanahan, 2006), correspondiente a cada órgano o sistema, tal y como se refleja en la Figura 1.

2. Factores solubles: cuyos principales componentes son el complemento, las proteínas de inflamación y las citoquinas.
3. Células: incluyendo, las células fagocíticas, tanto polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), como mononucleares (macrófagos y células dendríticas), y células asesinas: K (*killer*), NK (*natural killer*) y LAK (*lymphokine activated killer*) (Whiteside, 2001a y 2001b).

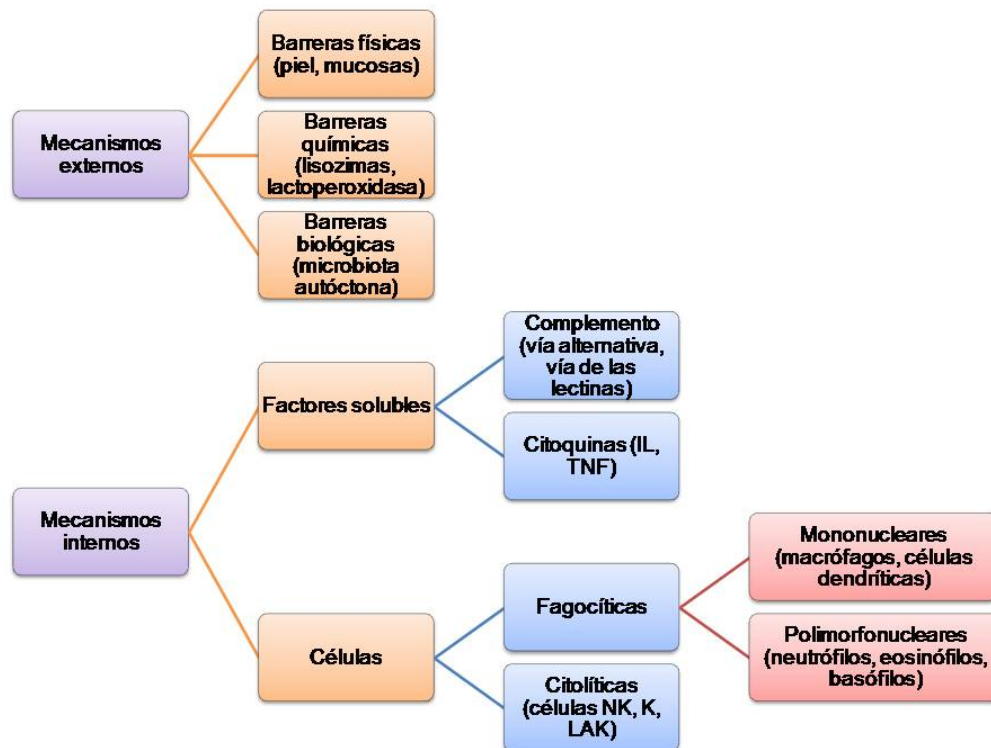


Figura 2. Mecanismos externos e internos de la inmunidad innata y principales elementos.

Las barreras externas (físicas, químicas y biológicas) actúan, todas ellas, de forma constante como primer nivel de defensa, impidiendo la entrada de los microorganismos hacia el interior del organismo y su proliferación. En el supuesto que el agente extraño supere estas barreras se produce la activación de los mecanismos innatos internos (factores solubles y el componente celular) tratando de evitar su establecimiento, desarrollo y acción patógena.

Similitudes y diferencias entre el sistema inmune innato y el adquirido

Todas las respuestas inmunes tienen dos fases o aspectos:

- fase de reconocimiento

- fase efectora o de respuesta.

Así, para que los agentes patógenos sean eliminados deben ser reconocidos como extraños, y esto ocurre porque durante la evolución se han conseguido identificar moléculas que les son propias. Estas moléculas son de dos tipos (Cutuli de Simón, 2007):

- Algunas son comunes a multitud de patógenos. Tal es el caso del lipopolisacárido (LPS) de la pared de todas las bacterias gram negativas, tales como *Salmonella* o *Escherichia coli*, del peptidoglicano de la pared de las bacterias gram positivas, como en los estafilococos o los clostridios que producen enterotoxemias, o el ARN de doble cadena presente en varios virus.
- Otras son compartidas por agentes próximos, como las moléculas de grupo de los virus influenza A o propias y características de agentes concretos (como la toxina tetánica o la botulínica).

La inmunidad innata y la adquirida se diferencian, en primer lugar, en la fase de reconocimiento. En la inmunidad adquirida el reconocimiento se realiza a través de unos receptores sumamente específicos, capaces de diferenciar moléculas muy similares propias de agentes concretos, a las que denominamos antígenos. Por otra parte, los sistemas de reconocimiento de la inmunidad innata son capaces de identificar las moléculas comunes a los grandes grupos de patógenos (Beutler, 2004). Por este motivo conforman la primera línea de defensa del organismo, puesto que con pocos elementos son capaces de combatir multitud de agentes extraños. Por tanto, aunque el objetivo de los dos tipos de inmunidad es defenderse frente a elementos que se consideran potencialmente agresivos, poseen una serie de características que las diferencian (Tabla 1).

Tabla 1. Características de las respuestas inmunes innatas y adquiridas.

INMUNIDAD INNATA	INMUNIDAD ADQUIRIDA
Primera línea de defensa	Segunda línea de defensa
Innata: se nace con las células y moléculas que la identifican	Adquirida: aunque se nace con el repertorio de células capaces de responder al antígeno, éstas no alcanzan un número suficientemente elevado hasta que no se enfrentan al antígeno.
Inespecífica: los receptores que reconocen a muchas de las moléculas están sobre una misma célula.	Específica: cada célula posee sólo receptores que reconocen a uno y sólo un antígeno concreto.
Independiente de antígeno: las células y moléculas están preparadas para la defensa desde antes de enfrentarse con el agente patógeno.	Dependiente de antígeno: los linfocitos con un receptor concreto proliferan cuando su receptor reacciona con el antígeno, adquiriendo sólo entonces funciones efectoras
Inespecífica de antígeno: no discierne entre agentes próximos o incluso alejados	Específica de antígeno: ante la llegada del antígeno sólo proliferan los linfocitos que poseen el receptor específico para el mismo
Respuesta máxima inmediata: como los elementos y mecanismos están siempre presentes, se ponen en marcha de forma inmediata	Respuesta máxima retardada o con fase de latencia: los efectos de esta inmunidad no se notan hasta que las células no han proliferado hasta alcanzar un número elevado que garantice su éxito
Sin memoria inmunológica: la respuesta es similar independientemente del número de veces que se haya respondido a un agente concreto previamente	Con memoria inmunológica: la respuesta es por lo general muy superior (en rapidez e intensidad) en exposiciones sucesivas al mismo antígeno

Reconocimiento de los agentes patógenos por el sistema inmune innato

Recientemente se ha evidenciado que las células del sistema inmune innato poseen unos receptores que se ha dado en denominar “receptores de reconocimiento de patrones” (PRRs). Éstos reconocen estructuras concretas en los agentes patógenos, los denominados “patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMPs), que realmente son activadores microbianos de la respuesta inmune innata (Janeway, 1989). Este paso es esencial para la activación de mecanismos innatos internos.

Entre los PRRs se encuentran los “toll-like receptors” o TLRs, unos receptores identificados ya en insectos, y de los que hasta la fecha se ha descrito alrededor de una docena (Chuang y Ulevitch, 2000; Du *et al.*, 2000; Chuang y Ulevitch, 2001). Cada TLR confiere la capacidad

de reconocer un número discreto de ligandos, presentes en bacterias, hongos, protozoos y virus (Campos *et al.*, 2001; Alexopoulou *et al.*, 2001). Otro tipo de PRR lo constituye el grupo de receptores de lectinas tipo C (CLR), presentes en macrófagos, células dendríticas, polimorfonucleares, etc. Estos CLR establecen interacciones con ligandos específicos de linfocitos T y células endoteliales y son capaces de reconocer y unirse a moléculas con estructura glucano presentes en patógenos, de forma independiente o cooperando con los TLR (McGreal *et al.*, 2005; Aarnoudse *et al.* 2006; Van Vliet *et al.*, 2007). Existen además varias otras moléculas que pueden reconocer microorganismos, tales como el receptor de f-metionil-leucil-fenil-alanil (fMLP) o NOD1 y NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain*), que son moléculas en el interior de células epiteliales que detectan peptidoglicano y muramil dipéptido (Girardin *et al.*, 2003).

Los patrones moleculares asociados a patógenos son estructuras y moléculas (lípidos, hidratos, de carbono, proteínas, ácidos nucleicos) que comparten ciertos grupos de microorganismos (algunos ejemplos son el lipopolisacárido de las bacterias Gram negativas, los ácidos teicoicos de las bacterias Gram positivas, etc) mencionados anteriormente. Pero la diversidad de estos patrones moleculares es limitada, y por tanto, la respuesta también.

Cuando uno de estos receptores reacciona con su ligando en el agente patógeno, se inicia una cascada de señales intracelulares que culminan con el internamiento del patógeno, con la secreción de citoquinas que actuarán sobre el patógeno o sobre otras células, o con otras reacciones encaminadas a eliminar al patógeno. Esto se une a otros mecanismos efectores humorales (Tabla 2), tales como la activación del complemento, la presencia de interferón, la lactoferrina o los péptidos antimicrobianos.

Componentes de los mecanismos internos de la inmunidad innata

La inmunidad innata surgió evolutivamente antes que la adaptativa y funcionó perfectamente durante millones de años en seres progresivamente más complejos. Es la inmunidad más universal (la mayor parte de los seres sobreviven exclusivamente gracias a los mecanismos innatos) y, según varios autores, la más importante (Beutler, 2004); la eliminación de incluso una subpoblación de células innatas, tales como los neutrófilos, puede ser causa suficiente para inducir un estado de inmunodeficiencia profunda más grave que la observada como resultado de una aplasia linfóide (Beutler, 2004). La inmunidad innata se ha refinado durante un periodo de tiempo superior que la inmunidad adaptativa. Tan sólo los vertebrados han desarrollado la inmunidad adaptativa como sistema complementario de reconocimiento de patógenos.

Los principales componentes del sistema inmune incluyen elementos humorales y celulares (Tabla 2), participando ambos en las fases de reconocimiento y de respuesta.

Tabla 2. Componentes de las respuesta inmunes innata y adquirida. TNF, factor de necrosis tumoral; NK, *natural killer* o asesina natural; K, *killer* o asesina; LAK, *lymphokine activated killer* o asesina activada por linfoquinas.

Inmunidad	Componentes	
	Humoral	Celular
Innata	Complemento Interferón TNF etc	Macrófagos y células dendríticas Neutrófilos Otros (basófilos, eosinófilos, mastocitos) Células NK, K, LAK
Adquirida	Anticuerpos IL-2, IFN γ , etc.	Linfocitos T y B

Mecanismos internos del sistema inmune innato

Los mecanismos internos consisten en:

- la activación del complemento
- el proceso de fagocitosis, y
- la generación de una respuesta inflamatoria.

Su acción suele comenzar con la activación y fijación del complemento a los agentes exógenos. Inmediatamente se inicia el proceso de fagocitosis, por el que se destruyen y eliminan los agentes extraños. Simultáneamente, las células fagocíticas producen señales químicas (citoquinas, tales como el factor de necrosis tumoral) y otros mediadores, que también inducen inflamación. La inflamación a su vez, atrae y concentra nuevas células y moléculas en los lugares de invasión, intentando erradicar la infección y reparando los tejidos dañados (Figura 3).

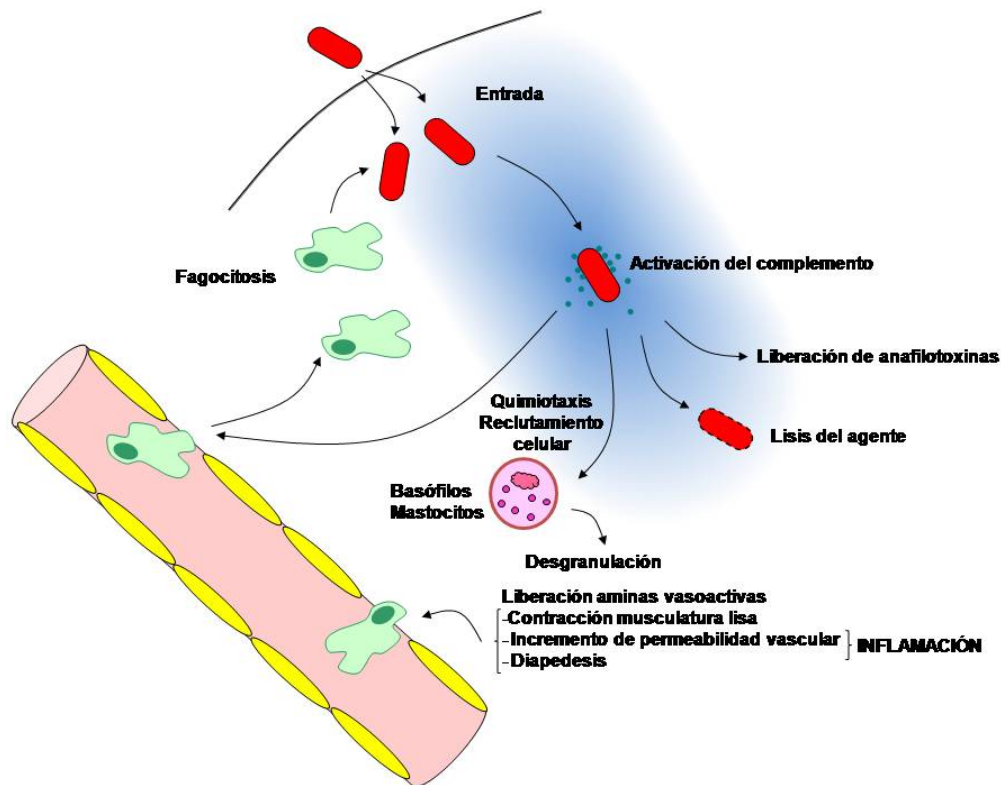


Figura 3. Cascada de eventos que pone en marcha la inmunidad innata ante la llegada de un agente extraño. Como resultado de la activación del complemento tras la entrada de un microorganismo, se liberan moléculas que atraen a células implicadas en reacciones anafiláticas. La desgranulación de éstas provoca una serie de efectos por los que se concentran células en el lugar de activación del complemento, generando inflamación y favoreciendo la fagocitosis.

El complemento y su papel en la defensa frente a las infecciones

Llamamos complemento a un sistema funcional presente en el suero, integrado por unas 30 proteínas que interaccionan entre sí de modo regulado dando lugar a una cascada enzimática, la cual estimula las respuestas defensivas del organismo.

Para que se produzca la cascada enzimática se precisa su activación, que se puede realizar por tres vías o rutas diferentes (Figura 4):

- La vía alternativa: corresponde a la inmunidad innata y se inicia interaccionando directamente con la superficie del microorganismo.
- La vía de la lectinas: también de la inmunidad innata, es una variante de la ruta clásica que se menciona a continuación, pero su inicio no requiere la presencia de anticuerpos. Se activa por la unión de la proteína lectina fijadora de manosa (MBL) a moléculas de manosa en la superficie de los microorganismos.

- La vía clásica: se inicia fundamentalmente por la interacción con inmunocomplejos y, por lo tanto, corresponde a la inmunidad adaptativa. También se puede activar por la proteína C reactiva (CRP), a través de su unión con monoésteres fosfato (Mortensen, 2001).



Figura 4. El sistema del complemento. El complemento se puede activar por tres vías distintas (la clásica, la alternativa y la de las lectinas), liberando moléculas que, además de producir la lisis de los agentes patógenos, tienen otras funciones, tales como la de opsonizar a los microorganismos, para que sean fagocitados más fácilmente, y el reclutamiento de células inflamatorias, lo que contribuye a amplificar el proceso.

Cualquiera de estas tres vías de activación del complemento reconoce la llegada de un material extraño, hecho que provoca el reclutamiento secuencial de los distintos componentes y el ensamblaje, sobre la superficie del microorganismo, del denominado **complejo de ataque a la membrana** (CAM). Este complejo CAM forma un canal totalmente permeable a iones y agua, provocando la lisis del agente extraño. Durante la activación se generan y liberan una serie de proteínas que tienen actividades accesorias en la defensa frente a las infecciones. Por ejemplo, varias de las proteínas que se escinden de los factores iniciales del complemento (en concreto C4a, C3a y C5a, en orden ascendente de actividad) funcionan como **anafilotoxinas**, es decir, activan a los basófilos y mastocitos para que liberen el contenido de sus gránulos. Las moléculas contenidas en estos gránulos inducen incremento de la permeabilidad vascular

y la contracción de las células del músculo liso, lo que conduce a la anafilaxia, de donde se deriva el nombre.

Otros componentes de la cascada del complemento (C5a y C5b67) son **factores quimiotácticos**, que atraen a otros componentes inmunes hacia el foco donde se ha activado el complemento, merced a que se establece un gradiente de concentración reconocido por células distantes que recorren el organismo hasta donde comenzó el proceso. C5a también es un activador potente de neutrófilos, basófilos y macrófagos y produce inducción de moléculas de adhesión sobre células endoteliales vasculares (Foreman *et al.*, 1996). Cuando las células fagocíticas acceden reconocen a las moléculas del complemento que funcionan como **opsoninas**, C3b y C4b, que, depositadas sobre la superficie del agente extraño, facilitan la fagocitosis del mismo por estas células.

La fagocitosis y sus consecuencias

La fagocitosis es un proceso por el que células especializadas (neutrófilos y macrófagos) eliminan microorganismos y grandes partículas insolubles. Se trata de un mecanismo inespecífico de reconocimiento de lo ajeno con la interiorización, destrucción en el interior

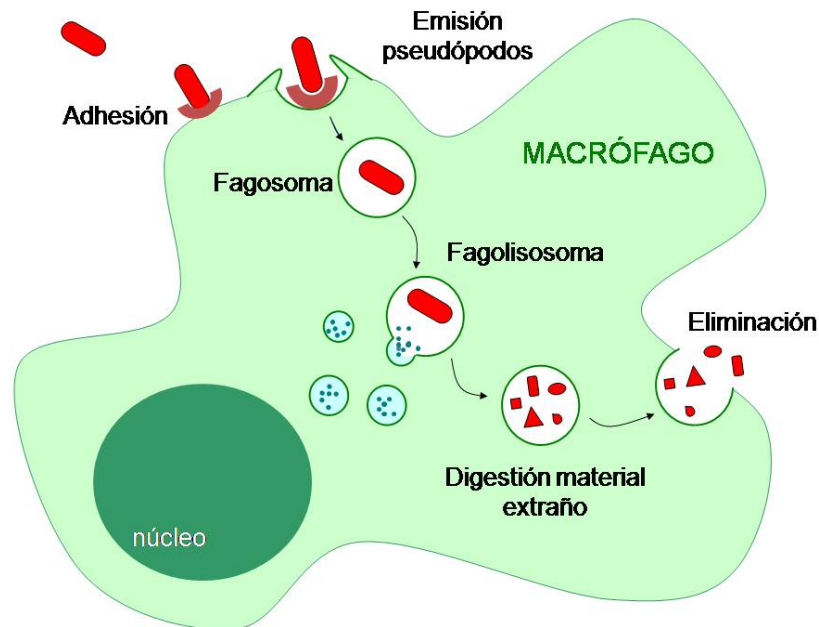


Figura 5. Proceso de fagocitosis. Tras su adhesión, el microorganismo es incorporado en una vesícula fagosómica que se fusiona con un lisosoma. El fagolisosoma resultante contiene enzimas y radicales libres que producen su degradación. Finalmente, el resultado de esta digestión se elimina al exterior, o dependiendo del tipo de células, se presenta a células de la inmunidad adquirida.

celular del material extraño y eliminación del mismo (Figura 5). La destrucción del agente extraño supone fragmentar dicho material en moléculas de menor tamaño (por ejemplo, péptidos). Estas pequeñas moléculas del agente extraño no supondrán un ataque a la integridad del individuo, aunque presentan carácter antigénico, y así pueden estimular a la inmunidad adquirida.

En el proceso de fagocitosis se pueden diferenciar cinco fases:

- 1- En primer lugar la célula fagocítica reconoce un patrón molecular de la partícula extraña y se **adhiera** a él (Blander y Medzhitov, 2004; Sanjuan *et al.*, 2007)..
- 2- La adherencia activa a la membrana, la cual emite pseudópodos que engloban a la partícula extraña formando la vesícula fagocítica o **fagosoma**.
- 3- Una vez que el fagosoma se encuentra en el citoplasma celular, se fusiona con vesículas que contienen enzimas (lisosomas) formando el llamado **fagolisosoma**.
- 4- Dentro del fagolisosoma se producen los mecanismos necesarios para la destrucción del material ingerido. Estos mecanismos consisten en reacciones dependientes de oxígeno, independientes de oxígeno o por reacciones dependientes de óxido nítrico, así como en la acción de enzimas lisosomales (hidrolasas, proteasas, etc).
- 5- Una vez que han actuado los sistemas de digestión, la vesícula se fusiona de nuevo con la membrana celular y elimina al exterior el material digerido, o, dependiendo del tipo de célula, lo presenta a otras células muy especializadas, los linfocitos T.

Presentación de antígeno

En los vertebrados, la inmunidad innata depende enormemente de las células mieloides: los inmunocitos profesionales que fagocitan y/o destruyen a los patógenos. En su mayoría, estas células son eficaces por sí mismas, pero han evolucionado para funcionar mejor en combinación con las moléculas y células del sistema inmune adaptativo, los linfocitos. Por otra parte, los linfocitos son dependientes y subordinados de las células de la inmunidad innata (Beutler, 2004). Un elemento clave en la respuesta inmune es la presentación de antígeno. Los neutrófilos captan y destruyen a los agentes patógenos, pero los macrófagos, y aún más las células dendríticas, además de eso, lo procesan y lo presentan combinado con moléculas especiales, denominadas del complejo mayor de histocompatibilidad o CMH, a una subpoblación especializada de linfocitos T, los linfocitos T colaboradores (Th, CD4+). Sin la función vital de presentación de antígeno y sin la producción de citoquinas activantes originadas por células de la inmunidad innata (tales como IL-12, IL-1, los interferones de tipo I o el TNF) las respuestas inmunes adaptativas no se producen (Aparicio Alonso, 2007). Las

moléculas del CMH, codificadas por un conjunto organizado de genes, intervienen regulando el proceso de presentación de antígenos. Estas moléculas tan específicas son glucoproteínas y se encuentran en la superficie de determinadas células del individuo, distinguiéndose:

- moléculas CMH de clase I (presentes en todas las células nucleadas, a excepción de espermatozoides porcinos y algunas células embrionarias tempranas, Gómez-Lucía Duato, 2007) y
- moléculas CMH de clase II (sólo en células presentadoras de antígeno).

Durante la fagocitosis, los péptidos antigénicos resultantes de la digestión se unen a moléculas CMH de clase II que se encuentran en el fagolisosoma. En el momento de eliminación de los desechos, las membranas del fagolisosoma y la célula se fusionan, y las moléculas de **CMH II + péptido** quedan orientadas hacia el exterior del macrófago, permitiendo que los linfocitos Th CD4+ las reconozcan, se activen por las citoquinas (fundamentalmente la IL-1) secretadas por las células presentadoras de antígeno, y elaboren una respuesta inmune específica (humoral o celular) frente a dicho antígeno (Figura 6).

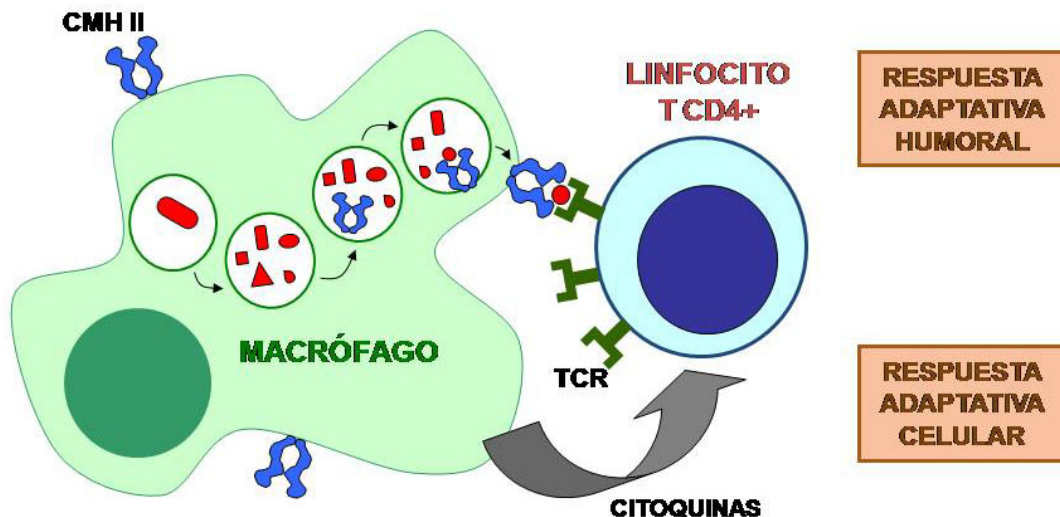


Figura 6. Presentación de antígeno por un macrófago a un linfocitos Th (CD4+). Tras su degradación, partes antigénicas de agentes patógenos se unen a las moléculas de clase II del CMH y son así expresadas en la superficie de la célula presentadora de antígeno. Los linfocitos T colaboradores (CD4+) reconocen el complejo CMH II+péptido, y, activados por citoquinas, dan comienzo a las respuestas inmunes humorales y celulares.

Colaboración entre la inmunidad innata y la adquirida

Posiblemente porque la inmunidad adaptativa surgió evolutivamente mucho después que la innata, se encuentra muy subordinada a ésta (Beutler, 2004). Son muchas las formas en las que la inmunidad innata y adaptativa colaboran (Figura 7). Una vez que ha reconocido al

antígeno en el contexto del CMH, los linfocitos Th activan a dos subpoblaciones de células de la inmunidad adaptativa:

- los linfocitos T citotóxicos (Tc) que destruirán células infectadas o alteradas, y
- los linfocitos B, que madurarán hacia células plasmáticas que secretan anticuerpos.

Son estos anticuerpos, al reaccionar con los patógenos, los que van a contribuir a que la inmunidad innata mejore sustancialmente. Por una parte, los complejos patógeno-anticuerpo van a adherirse a las células que poseen un receptor para la fracción constante de las inmunoglobulinas, tales como los macrófagos o los polimorfonucleares neutrófilos, y así serán fagocitados más fácilmente. Por otra, estos complejos van a activar al complemento, una molécula típica de la inmunidad innata. El resultado de esa activación va a ser triple: lisis del agente patógeno, inflamación por reclutamiento de otras células y extravasación celular, y estimulación de la fagocitosis u opsonización.

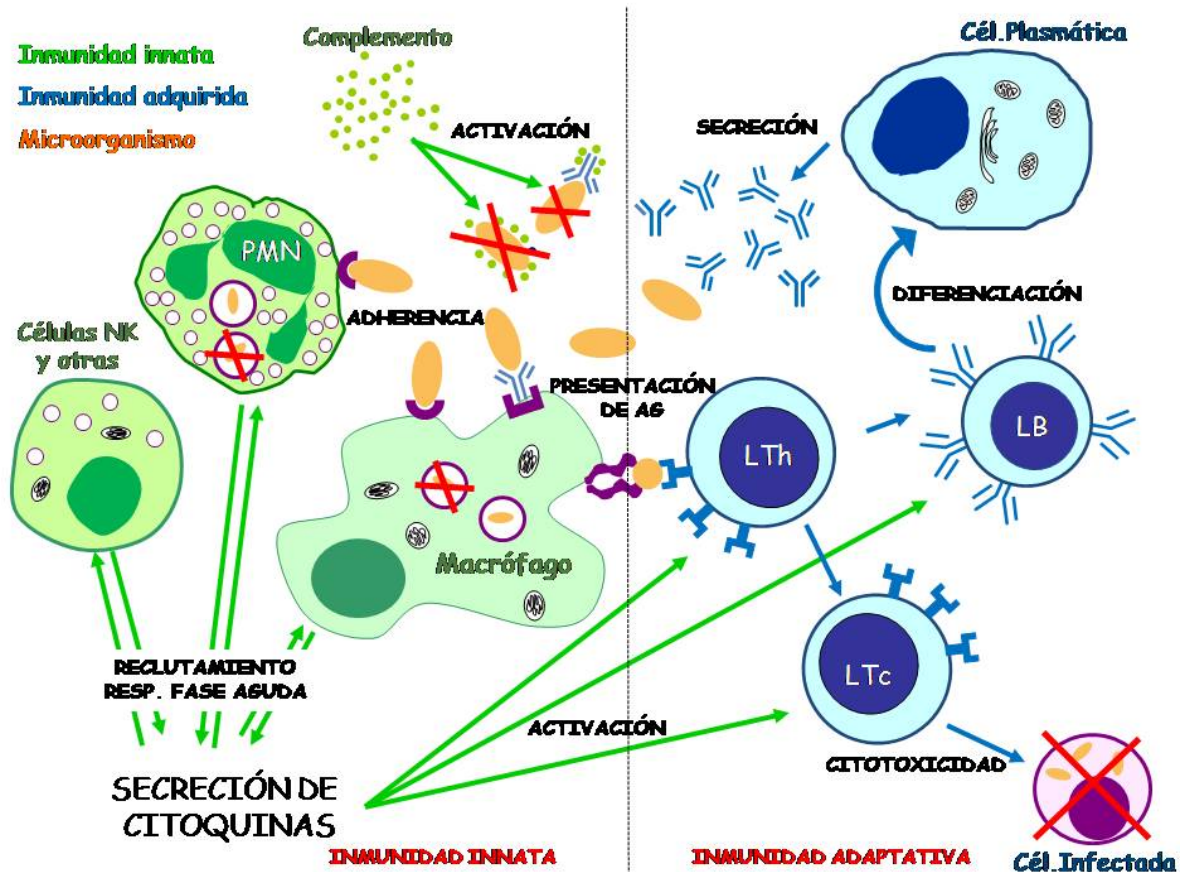


Figura 7. Red de colaboración entre la inmunidad innata y la adaptativa. Una vez que han entrado en el animal los primeros mecanismos de respuesta corresponden a la inmunidad innata. Los microorganismos son fagocitados y además, se activa el complemento. Los macrófagos y células dendríticas procesan estos microorganismos para ser reconocidos por los linfocitos T colaboradores, que a su vez activarán la respuesta inmune adaptativa, tanto humoral como celular. Por otra parte, los anticuerpos formados se unirán a los microorganismos potenciando la activación del complemento y la fagocitosis.

¿Se puede prevenir y luchar frente a las infecciones, estimulando la respuesta inmune innata?

Sin duda, estimular y/o facilitar el desarrollo de esta respuesta permite que el número y la gravedad de las infecciones se reduzca. Así, el mantenimiento de la integridad de la piel y mucosas, de una buena microbiota autóctona (intestinal, genital, etc) y de una correcta tasa de células fagocitarias, impide en gran medida el desarrollo de microorganismos patógenos. Pero además, las respuestas inmunes innata y adaptativa están íntimamente relacionadas; la respuesta inmune innata influye, por la actuación de sus elementos y mecanismos, en la proliferación y diferenciación de las poblaciones linfocíticas, así como en su activación y estimulación, de tal forma que aumenta la velocidad y calidad de la respuesta adaptativa (Tosi, 2005).

La estimulación de esta defensa innata puede realizarse mediante el establecimiento de un buen manejo animal, que incluye actuaciones en la alimentación, en el uso de medicamentos, en la reproducción, en el nivel de estrés, etc.

En conclusión, la inmunidad innata tiene una importancia capital en la defensa del organismo, tanto de forma individual, ya que ha sido la única inmunidad para trillones de seres, como colaborando con la adaptativa. Sin duda alguna, el sistema inmune innato es capaz de prevenir infecciones y actuar de forma fundamental frente a la invasión de agentes patógenos.

Bibliografía

Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA (2001) Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by Toll-like receptor 3. *Nature* 413: 732-738.

Aparicio Alonso P (2007) Respuesta inmune de base celular y mecanismos de activación celular. En "Manual de Inmunología Veterinaria". Gómez-Lucía E, Blanco MM y Doménech A (eds.). Pearson-Prentice Hall. Madrid. Pp. 229-254.

Beutler B (2004) Innate immunity: an overview. *Mol. Immunol.* 40: 845-859.

Blander JM, Medzhitov R (2004) Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. *Science* 304:1014-1018.

Campos MA, Almeida IC, Takeuchi O, Akira S, Valente EP, Procopio DO, Travassos LR, Smith JA, Golenbock DT, Gazzinelli RT (2001) Activation of Toll-like receptor-2 by

- glycosylphosphatidylinositol anchors from a protozoan parasite. *J. Immunol.* 167: 416-423.
- Chuang TH, Ulevitch RJ (2000) Cloning and characterization of a sub-family of human toll-like receptors: hTLR7, hTLR8 and hTLR9. *Eur. Cytok. Netw.* 11 : 372-378.
- Chuang TH, Ulevitch RJ (2001) Identification of hTLR10: a novel human Toll-like receptor preferentially expressed in immune cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1518: 157-161.
- Cutuli de Simón MT (2007) Inmunidad innata. En “Manual de Inmunología Veterinaria”. Gómez-Lucía E, Blanco MM y Doménech A (eds.). Pearson-Prentice Hall. Madrid. Pp. 63-83.
- Du X, Poltorak A, Wei Y, Beutler B (2000) Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression and evolution. *Eur. Cytok. Netw.* 11: 362-371.
- Foreman KE, Glovsky MM, Warner RL, Horvath SJ, Ward PA (1996) Comparative effect of C3a and C5a on adhesion molecule expression on neutrophils and endothelial cells. *Inflammation* 20:1-9.
- Girardin SE, Travassos LH, Herve M, Blanot D, Boneta LG, Philpott DJ, Sansonetti PJ, Mengin-Lecreulx D (2003) Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2. *J. Biol. Chem.* 278: 702-708.
- Gómez-Lucía Duato E (2007) El complejo mayor de histocompatibilidad. En “Manual de Inmunología Veterinaria”. Gómez-Lucía E, Blanco MM y Doménech A (eds.). Pearson-Prentice Hall. Madrid. Pp. 117-136.
- Janeway Jr CA (1989) Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 54: 1-13.
- Mortensen RF (2001) C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res.* 24:163-176.
- O’Hara AM y Shanahan F (2006) The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports* 7: 688-693.
- Sanjuan MA, Dillon CP, Tait SW, Moshiah S, Dorsey F, Connell S, Komatsu M, Tanaka K, Cleveland JL, Withoff S, Green DR (2007) Toll-like receptor signalling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis. *Nature* 450: 1253-1257.
- Tosi MF (2005) Innate immune responses to infection. *Allergy Clin Immunol*:116:241-249.
- Whiteside TL (2001a) Isolation of human NK cells and generation of LAK activity. *Curr. Protoc. Immunol. May. Chapter 7: Unit 7.7.*
- Whiteside TL (2001b) Measurement of cytotoxic activity of NK/LAK cells. *Curr. Protoc. Immunol. May. Chapter 7: Unit 7.18.*