



EL SISTEMA INMUNE INNATO II: LA PRIMERA RESPUESTA FRENTE A LA INFECCIÓN

THE INNATE IMMUNE SYSTEM II: FIRST RESPONSE AGAINST INFECTION

**Ana Doménech, Alicia Gibello, Victorio M. Collado, Rebeca Porras, M.
Mar Blanco***

Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria.

Universidad Complutense, 28040 Madrid – España.

* Correspondencia: mmblanco@vet.ucm.es

Resumen

El desencadenamiento de una enfermedad en un animal no se debe únicamente a la invasión de un agente patógeno, sino que el estado inmune del individuo es decisivo. La inmunidad innata es la primera respuesta de un animal frente a un microorganismo extraño, mediante la cual se intenta eliminar la infección o contenerla hasta la aparición de una respuesta inmune más específica y eficaz, la inmunidad adaptativa. Los principales componentes de la inmunidad innata son las barreras físicas, químicas y biológicas, las células fagocitarias, ciertos linfocitos y células asesinas naturales o NK (*Natural Killer*) y factores solubles, que incluyen los componentes del complemento y las citoquinas que median la fagocitosis y la inflamación. La respuesta inmune innata es inespecífica, es decir carece de memoria inmunológica y se desarrolla por mecanismos inespecíficos, incapaces de distinguir las diferencias antigénicas de los diferentes tipos de microorganismos. Además de los procesos inflamatorios de forma localizada, existe una respuesta general para proteger el cuerpo en su conjunto, la “respuesta de fase aguda”, coordinada por las citoquinas secretadas por macrófagos, con la que se crean las condiciones orgánicas más adecuadas para luchar contra

los distintos patógenos. Pero, además de esta respuesta generalizada frente a diferentes agentes extraños, va a producirse una respuesta innata característica frente a cada tipo de patógeno (bacterias y sus productos, hongos, virus, y parásitos).

Summary

The settling of a disease in an animal is not only the consequence of the invasion by a pathogen, but also the immune state of the individual is decisive. The innate immunity is the first response of an animal to a foreign microorganism, trying to eliminate the infection or to contain it until a more specific and effective immune response develops, the adaptive immunity. The main components of the innate immunity are the physical, chemical and biological barriers, the phagocytic cells, certain lymphocytes and natural killer cells or NK, and soluble factors, including the components of the complement and the cytokines that participate in phagocytosis and inflammation. The innate immune response is non-specific, that is to say, it lacks immunological memory and it develops by non-specific mechanisms, unable to distinguish the antigenic differences of the different types of microorganisms. In fact, a general response exists to protect the body as a whole: the local inflammatory processes and the systemic “acute phase response”, coordinated by the cytokines secreted by macrophages, which create more suitable organic conditions to fight against the different pathogens. But, in addition to this generalized response to different foreign agents, a characteristic innate response for each type of pathogen (bacteria and their products, fungi, viruses, and parasites) is going to develop.

Palabras clave: Inmunidad innata, respuesta local y sistémica, inmunidad innata frente a diferentes patógenos.

Introducción

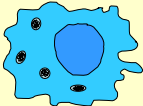

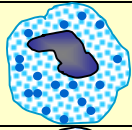
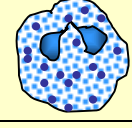
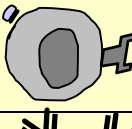
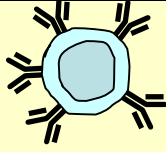
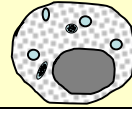
La inmunidad innata es la primera respuesta de un animal frente a un microorganismo extraño, mediante la cual se intenta eliminar la infección o contenerla hasta la aparición o el establecimiento de una respuesta inmune más específica y eficaz, la inmunidad adaptativa. No por ser la primera reacción frente a un patógeno, la inmunidad innata es sencilla o poco desarrollada. De hecho, algunos de los componentes de la inmunidad innata participan también en la inmunidad adaptativa, pero los mecanismos por los que se desarrolla la respuesta inmune son distintos (por ejemplo la activación del complemento por la vía clásica o alternativa). Los mecanismos de la inmunidad innata se caracterizan por ser **inespecíficos**:

son incapaces de distinguir diferencias sutiles entre los agentes infecciosos, siendo sólo “específicos” para estructuras compartidas por grupos de microorganismos relacionados. Además, la respuesta inmune innata **no presenta memoria inmunológica**, es decir, reacciona igual en forma e intensidad a exposiciones repetidas del mismo agente o molécula extraños.

Los principales componentes de la inmunidad innata son las barreras físicas, químicas y biológicas, las células fagocitarias, ciertos linfocitos y células asesinas naturales o NK (*Natural Killer*) y factores solubles que incluyen los componentes del complemento y las citoquinas que median la fagocitosis y la inflamación (Collado *et al.*, 2008). La Tabla 1 muestra la función de estos componentes y de las distintas células que intervienen en la inmunidad innata, entre las que se encuentran linfocitos T y B que, por tener receptores poco específicos, se consideran parte del sistema inmunitario innato. Así, los linfocitos T $\gamma\delta$ de la epidermis y del epitelio de las mucosas, son capaces de reconocer un amplio tipo de patógenos y eliminar células epiteliales infectadas. También los linfocitos B-1 CD5+ y los linfocitos B de la zona marginal del bazo, producen los denominados “anticuerpos naturales” (IgM de escasa afinidad) que circulan por el organismo previo a una infección, y que reconocen moléculas lipídicas y polisacáridas (LPS) que comparten muchos microorganismos.

De los componentes que integran el sistema inmune innato, por regla general, las barreras físicas, químicas y biológicas actúan constantemente, mientras que las células fagocíticas y NK, el complemento o las citoquinas (Tabla 1), se encuentran inactivos, activándose cuando entran en contacto con un agente extraño. En conjunto, los mecanismos innatos representan la respuesta inicial dirigida a la eliminación del agente potencialmente patógeno. Como se ha mencionado, se trata de una respuesta inespecífica, pues el mismo mecanismo actúa frente a diferentes moléculas o agentes extraños (bacterias, productos bacterianos, hongos, virus, y parásitos). Sin embargo, los mecanismos implicados en la respuesta variarán en función del agente invasor.

Tabla 1. Principales componentes del Sistema Inmune que participan en la respuesta innata: células y factores solubles.

CÉLULAS		FACTORES SOLUBLES	
	Los macrófagos poseen capacidad fagocítica, e inician y coordinan la respuesta innata mediante la producción de diversas citoquinas	Sistema del Complemento	
		Más de 30 proteínas del plasma normalmente en forma inactiva. Se activan en presencia de microorganismos (via alternativa y de las lectinas)	Intervienen en los procesos inflamatorios: Facilitando la fago-citosis por atracción de células fagocíticas (C3a, C4a, C5a) y por opsonización (C3b, C4b), y la lisis del patógeno por formación del complejo de ataque a membrana
	Los neutrófilos participan en la defensa frente a bacterias y en procesos inflamatorios. Con su actividad fagocitaria, suelen ser las primeras células en responder a la agresión	Citoquinas	
	Los eosinófilos tienen cierta capacidad fagocítica. Participan fundamentalmente en la defensa frente a las infecciones parasitarias	Interleuquinas: IL-1; IL-6, IL-12 liberadas por macrófagos	Intervienen en los procesos de Inflamación y en la respuesta sistémica de fase aguda
	Los basófilos contienen gránulos con heparina, leucotrienos, histamina y otras aminas vasoactivas		
	Los linfocitos T con receptor $\gamma\delta$ intervienen en la defensa del epitelio ya que pueden reconocer un amplio tipo de patógenos	Quimioquinas: CXC (IL-8), CC	Intervienen en la quimiotaxis de células fagocíticas
	Los linfocitos B-1 CD5⁺ y los de la zona marginal del bazo sintetizan Ig M de escasa afinidad ("anticuerpos naturales") que reconocen amplio número de bacterias	TNF-α producido por macrófagos	Interviene en los procesos de inflamación y en la respuesta de fase aguda
	Las células asesinas naturales (NK) son linfocitos que destruyen células infectadas y tumorales de manera innata, sin restricción por moléculas CMH	Interferones: IFN-α y β	Participan en la defensa frente a virus
		IFN-γ producido por células NK	Activación de macrófagos y de células NK

Visión global de la respuesta inmune innata local y sistémica frente a la infección

Los animales están expuestos constantemente a microorganismos, algunos de los cuales normalmente sólo colonizan al hospedador de manera inofensiva, aunque en ocasiones pueden ocasionarle enfermedades, así como a otros agentes de variado potencial patógeno. En general, el desencadenamiento de un proceso patológico está relacionado con las características del microorganismo invasor, del estado del hospedador, así como de las condiciones del medio ambiente en el que se desarrolla el encuentro (Figura 1).

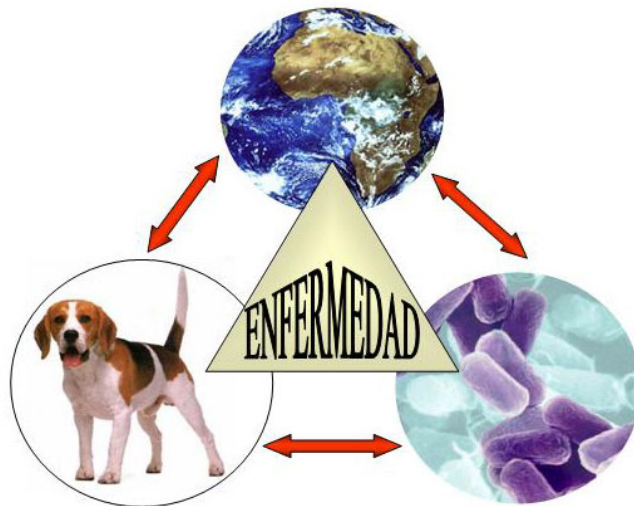


Figura 1. En una infección hay que considerar los factores en el hospedador, el patógeno y el ambiente en el que tiene lugar la interacción de los mismos.

En el control de la invasión del hospedador por parte de microorganismos potencialmente patógenos es fundamental la acción del sistema inmune innato que, a través de diversos mecanismos celulares y humorales previenen, en muchos casos, las infecciones sin la intervención de los mecanismos de respuesta específica.

A los pocos minutos de que un patógeno supere las barreras anatómicas defensivas se inicia una respuesta inmune innata basada en la inflamación que tiene como principales objetivos destruir al patógeno, impedir que se extienda el foco inicial de infección y reparar el tejido dañado. Esta respuesta inicial es secuencial y su duración y consecuencias depende en gran medida, del tipo de patógeno.

La primera línea de defensa son los macrófagos tisulares que, gracias a sus receptores de membrana, reconocen los componentes “extraños o no propios” de los microorganismos, y los fagocitan destruyéndolos. Estos macrófagos al activarse liberan citoquinas y otros mediadores químicos, tales como quimoquinas (como IL-8) que inician la respuesta inflamatoria aguda y local al atraer a neutrófilos fagocíticos al sitio de infección y causar la acumulación de proteínas plasmáticas, incluidos los componentes del complemento (Figura 2) (Beutler 2004; Janeway et al, 2003). Estos últimos favorecen la fagocitosis al opsonizar los microorganismos pero también tienen un efecto vasodilatador sobre los vasos sanguíneos que incrementa la salida de más proteínas plasmáticas a los tejidos (Tosi 2007). Si la infección no logra controlarse en esta primera fase, horas después acuden al foco de infección más neutrófilos y monocitos. Una vez en los tejidos, los monocitos (células de vida corta) se diferencian en macrófagos activados (células de vida larga) que fagocitan a los microorganismos y también a otros fagocitos que han entrado en apoptosis una vez concluida su función. También eliminan restos de tejidos lesionados por acción de los compuestos reactivos de oxígeno y

enzimas liberados en la fagocitosis. En ocasiones los microorganismos no son fácilmente destruidos por la fagocitosis, como ocurre con las micobacterias. En este caso, el proceso inflamatorio persiste dando lugar a una reacción inflamatoria crónica con acumulación de macrófagos y linfocitos activados y al desarrollo de una lesión de tipo granulomatosa (Janeway et al, 2003). Por otra parte, algunos mediadores inflamatorios producidos por los macrófagos actúan sobre las células endoteliales activando los mecanismos de coagulación de los vasos sanguíneos locales, impidiendo así que la infección se extienda a la circulación sanguínea (Janeway et al, 2003). Además, en las infecciones víricas se inducen unas citoquinas denominadas interferones, que confieren un estado antivírico a las células próximas, y se activan las células NK (por IL-12 sintetizada por los macrófagos) que son decisivas en la inmunidad innata frente a patógenos intracelulares. Esta respuesta innata suele durar unas horas, pero si no se elimina la infección, los fluidos y las células acumulados drenan hacia los nódulos linfáticos locales, donde se inicia la respuesta inmune adaptativa, en parte gracias a la acción de las citoquinas liberadas por los macrófagos activados.

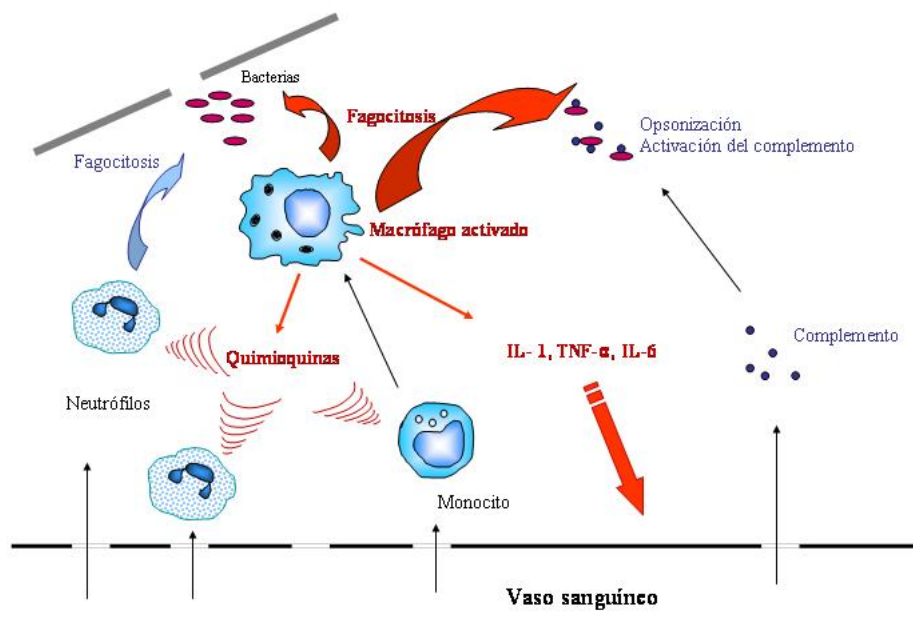


Figura 2. Respuesta inflamatoria local frente a una infección. Los macrófagos reconocen y fagocitan los microorganismos, liberando quimioquinas que atraen a neutrófilos y monocitos de la circulación sanguínea junto con proteínas plasmáticas, como el complemento, que colaboran en la eliminación de los microorganismos en el foco de infección. Otras citoquinas secretadas por los macrófagos actúan sobre los endotelios sanguíneos aumentando la permeabilidad y activando mecanismos de coagulación para evitar que la infección se extienda.

En general, al hablar de una infección se suele pensar que la respuesta defensiva del organismo se limita a actuar de forma local frente al patógeno, tanto con mecanismos innatos como posteriormente, con mecanismos adaptativos como linfocitos y anticuerpos. Pero en

realidad esta defensa no acaba a nivel local. Cuando ocurre una inflamación en cualquier parte del cuerpo, el organismo también responde durante los primeros días con una serie de reacciones que ayudan a proteger al cuerpo en su conjunto y que constituyen la llamada “respuesta de fase aguda”. Esta respuesta sistémica tiene como mediadores a tres citoquinas producidas por los macrófagos activados, IL-1, IL-6 y TNF- α , y su acción combinada a nivel orgánico origina en primer lugar la fiebre (son pirógenos endógenos), seguida por la disminución del apetito, la somnolencia y la neutrofilia, que aparecen durante una infección (Figura 3) (Beutler, 2004). De 12 a 24 horas después inducen la producción de las “proteínas de fase aguda” por los hepatocitos.

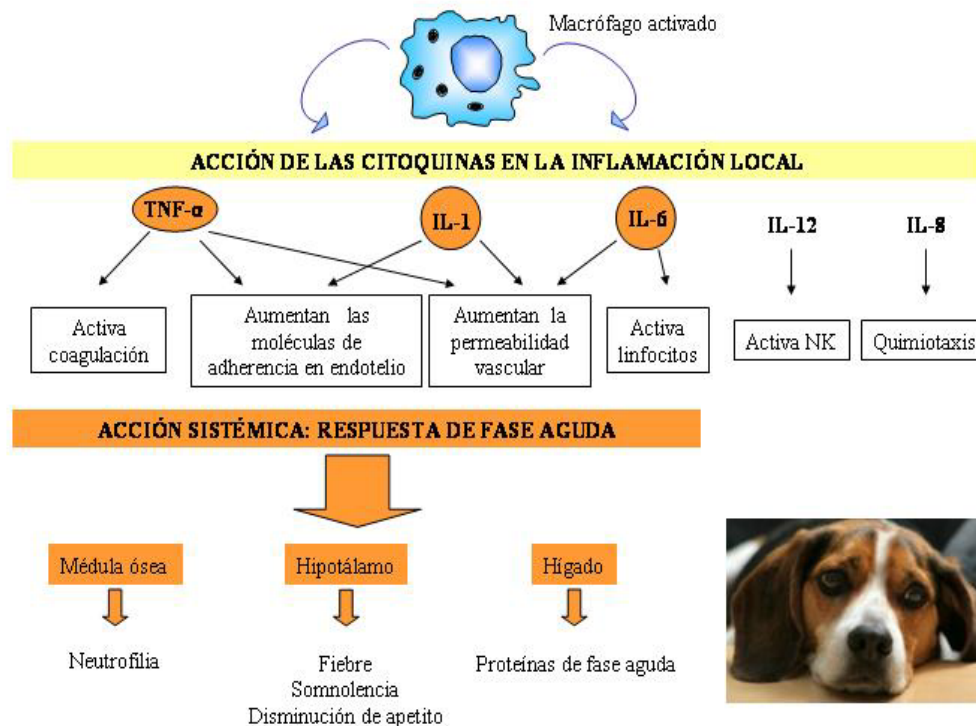


Figura 3. Acción de las citoquinas secretadas por los macrófagos en la respuesta inflamatoria local y en la respuesta de fase aguda

Las **proteínas de fase aguda** incluyen la proteína C reactiva o CRP, la proteína amiloide del suero o SAP, el fibrinógeno y la lectina fijadora de manano o MBL. Estas proteínas se unen a componentes de ciertas superficies bacterianas y fúngicas, los patrones asociados a patógenos (PAMP), pero no de las membranas de las células del cuerpo, funcionando como opsoninas y activando el complemento. Por ejemplo, la proteína C-reativa se une a la porción fosforilcolina de ciertos lipopolisacáridos de la pared celular bacteriana y fúngica. Esta respuesta consigue que a los pocos días de inicio de la infección el organismo disponga de moléculas inespecíficas con acción similar a las inmunoglobulinas (opsonización del patógeno y activación del complemento) (Murata et al., 2004).

Respuesta inmune innata frente a virus

En general, una señal desencadenada tras el reconocimiento de una estructura vírica induce la producción de diferentes mecanismos innatos, tanto de tipo humoral, como celular.

Entre los componentes humorales de la inmunidad innata intervienen diversas enzimas y otras proteínas (lisozima, enzimas intestinales, colectinas, etc.) y la acción lítica (virolisis) del complemento activado por la vía alternativa. Además, en el caso de una infección vírica, es fundamental la acción de los interferones (IFN), principalmente de los de tipo I: IFN- α , IFN- β , IFN- ω . El IFN- γ (de tipo II) tiene además acción inmunomoduladora, interviniendo en activación de macrófagos y de células NK, de gran importancia en la respuesta antivírica. Normalmente, los interferones inducidos por un virus se producen de forma temprana en el curso de la infección, jugando un papel muy importante en la protección de las células vecinas e inhibiendo la diseminación del virus. El IFN no es una agente antivírico *per se*, sino que ejerce esta actividad a través de la inducción de determinadas proteínas que van a establecer un estado antivírico en las células afectadas, así como en las células próximas (Carrasco y Feduchi, 2006). Algunas de las proteínas cuya síntesis es inducida por el IFN son RNAsas, que degradan el ARN vírico, proteínas inhibitoras de la traducción del ARN, o la proteína Mx, que interfiere con la replicación vírica. Además de la acción antivírica directa, el IFN afecta a la respuesta inmune en multitud de aspectos; así, el IFN- γ juega un papel importante en la regulación del equilibrio entre linfocitos Th1 y Th2, así como en la activación de macrófagos y de células NK, principalmente en los mecanismos implicados en la producción de óxido nítrico.

Los mecanismos inmunitarios celulares son los más importantes para el control de las infecciones víricas, basándose los de tipo innato en la actuación de las células NK y los macrófagos activados. Las células NK tienen dos principales acciones antivíricas (Figura 4):

la destrucción de las células infectadas por el virus debido a su acción citotóxica (por la acción de las perforinas o por mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), y la síntesis de IFN- γ , fundamental para la activación de los macrófagos (Ramírez y Almendral, 2006).

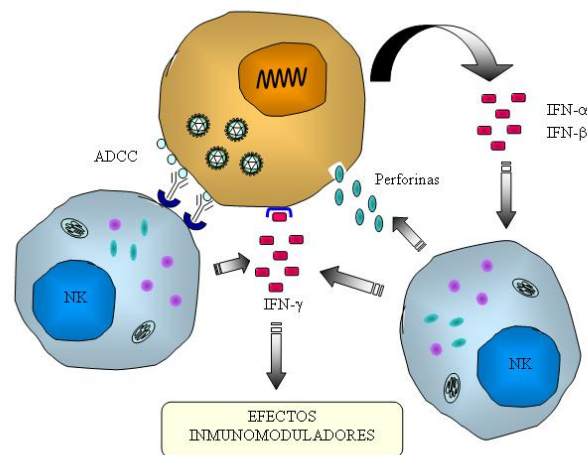


Figura 4. Acción de las células NK sobre una célula infectada por un virus.

Por su parte, los macrófagos a menudo son la población celular predominante en las primeras 24 horas en el foco de infección vírica, impidiendo en muchas ocasiones la diseminación de los virus. Algunos virus pueden producir una infección persistente en los macrófagos, (como el virus de la peste porcina africana, o el virus de Maedi-Visna de las ovejas), y su eliminación requiere la activación de los macrófagos por la acción de determinadas citoquinas, principalmente IFN- γ (Blanco, 2007).

Respuesta inmune innata frente a bacterias

Los microorganismos comensales que forman parte de la microbiota habitual de los animales ejercen una acción de competición con las bacterias patógenas, como es el caso de la microbiota presente en el intestino. También actúan distintos condicionantes químicos, como el pH ácido del estómago o la vagina, y un conjunto de proteínas con actividad antimicrobiana (AMPs o *Anti-Microbial Proteins*), como las β -defensinas y las catelicidinas del epitelio pulmonar (Harder *et al.*, 2007).

Entre los componentes humorales de la inmunidad innata, la activación del complemento por las vías alternativa y de las lectinas ejerce una acción antibacteriana de gran importancia, tanto de forma directa, ocasionando la destrucción de la célula bacteriana, como mediante la opsonización de las bacterias y otros efectos encaminados a la eliminación de la infección,

como la inflamación. La respuesta inflamatoria, además, puede ser inducida por los lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas y por diferentes moléculas de la pared de las bacterias Gram positivas, estando también implicadas las citoquinas producidas por los leucocitos (Lara, 2007).

Las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos) también son fundamentales en la defensa antibacteriana, fundamentalmente frente a las bacterias intracelulares. Algunas bacterias son

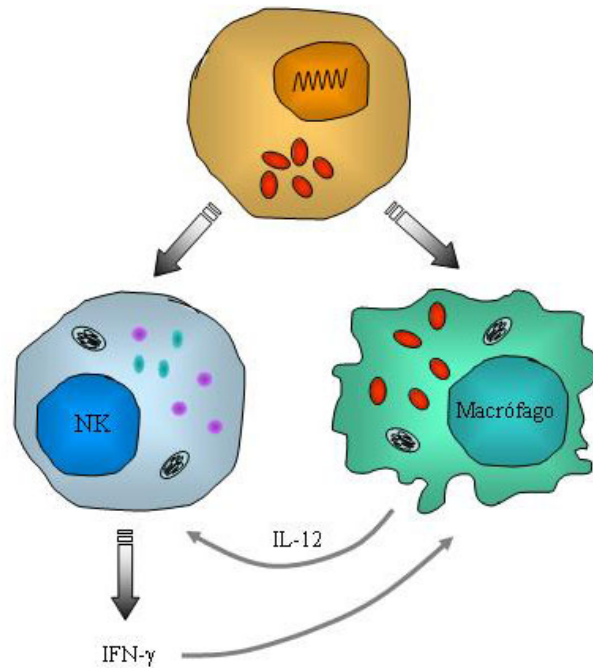


Figura 5. Las principales células de la inmunidad innata que actúan sobre las bacterias son los macrófagos y las células NK, que colaboran mediante la producción de distintas citoquinas (adaptado de Lara, 2007).

capaces de sobrevivir en el interior de los fagocitos mediante diversos mecanismos de evasión, como es el caso de *Yersinia*, *Listeria* o *Salmonella* (Sansoneetti, 2001). Para lograr la destrucción de estas bacterias se requiere la acción de las células NK las cuales, a su vez, sintetizan IFN- γ que induce la activación de los macrófagos (Figura 5).

Respuesta inmune innata frente a hongos y parásitos

En el caso de una infección fúngica, los principales mediadores de la inmunidad innata suelen ser los macrófagos y neutrófilos, y su llegada al lugar de infección puede estar potenciada por la activación del sistema del complemento por la vía alternativa. Macrófagos y neutrófilos

pueden actuar de distintas formas, en función del tamaño del patógeno. Así, en el caso de una infección por levaduras (como *Candida* o *Malassezia*), pueden ejercer su acción fagocítica. Si se trata de una infección por un hongo pluricelular (*Aspergillus*, *Microsporum*), los macrófagos pueden fagocitar de forma efectiva los conidios (Segal, 2007) o liberar los productos fungicidas (intermediarios reactivos del oxígeno y diversas enzimas lisosomales) sobre las hifas del hongo invasor. También las células NK pueden participar en estas fases iniciales de la infección, mediante sus mecanismos citotóxicos.

En el caso de una invasión por parásitos, hay que señalar que la acción del sistema inmune es tan variada como los diferentes agentes parasitarios. Así, habrá una gran diferencia en la respuesta frente a un parásito protozoo intracelular, como podría ser el caso de *Leishmania*, a lo que sería una reacción frente a un ectoparásito artrópodo, como por ejemplo una garrapata.

La inmunidad innata contra las infecciones por protozoos, aunque varía según se trate de protozoos intra- o extracelulares, en general está mediada por factores solubles que reconocen y destruyen directamente a las formas invasoras, o son capaces de marcarlas de alguna manera para que sean destruidas por células efectoras. Entre estos mecanismos interviene el complemento (activado por la vía alternativa), que constituye una primera barrera contra los parásitos extracelulares, con la consecuente lisis del protozoo o su opsonización. La fagocitosis por los macrófagos representa la primera línea de defensa celular contra los protozoos patógenos, muchas veces mediada y potenciada por la acción del complemento. Algunos protozoos, como *Toxoplasma* o *Leishmania*, evitan las defensas fagocíticas y para su destrucción es necesaria la activación del macrófago. Hay que señalar también la acción de los linfocitos T $\gamma\delta$, una subpoblación celular cuyo TCR presenta una diversidad muy limitada, que son capaces de reconocer proteínas producidas durante la multiplicación intracelular de diversos protozoos, como *Toxoplasma*, induciendo la lisis directa de la célula infectada o la producción temprana de citoquinas efectoras como el IFN- γ (Buzoni-Gatel *et al.*, 2006).

En el caso de los helmintos, se ha demostrado la actuación de diferentes mecanismos de la inmunidad innata, siendo, en numerosas ocasiones, capaces de superar estas defensas para sobrevivir en el hospedador. Algunos helmintos parásitos pueden activar la vía alternativa del complemento, y aunque la fagocitosis no suele ser eficaz, los fagocitos pueden secretar sustancias microbicidas sobre la superficie del parásito. Sin embargo, la acción más importante la ejercen los mastocitos y, fundamentalmente, los eosinófilos, que actúan de manera complementaria en la eliminación y destrucción del parásito (Figura 6). Hay que señalar que, aunque estas células son inespecíficas, su acción frente a los helmintos requiere

de la ayuda de mecanismos específicos, básicamente de las IgE producidas frente al parásito, ya que poseen en su superficie receptores para estas inmunoglobulinas.

La mayoría de los artrópodos parásitos (ácaros, pulgas, piojos, garrapatas) son capaces de “morder” a su hospedador, produciendo una inflamación local en la piel, que dificulta la alimentación del parásito (Pruett, 1998). En el caso de una invasión por artrópodos capaces de penetrar la piel para migrar por los tejidos (larvas de mosca, como *Hypoderma* spp.), se desarrollarían mecanismos similares a los descritos en respuesta a helmintos (Salinas 2007).

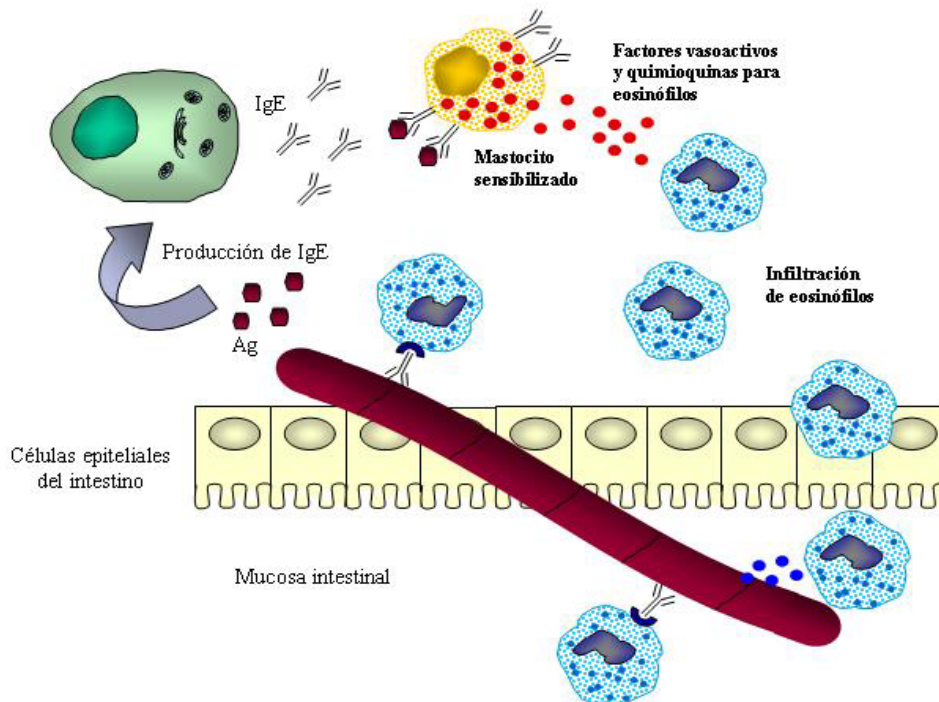


Figura 6. Los antígenos del parásito helminto inducen la síntesis de IgE. Estos anticuerpos sensibilizarán a los mastocitos que liberarán, entre otros, factores quimiotácticos para eosinófilos. Las IgE podrán fijarse sobre los antígenos de superficie del helminto, siendo reconocidas por los receptores FcεR de los eosinófilos, que se activarán y secretarán sus productos tóxicos sobre el parásito (Adaptado de Salinas, 2007).

Respuesta inmune frente a priones

Los priones son los agentes infecciosos causantes de un grupo de enfermedades neurodegenerativas letales en mamíferos, conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles, como la encefalitis espongiforme bovina), el *Scrapie* en óvidos, y cápridos y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en los seres humanos. En su propagación, los priones utilizan células del sistema inmune para llegar a nervios periféricos, y de ahí al sistema nervioso central, habiéndose determinado PrP^C (proteína del prión) en las membranas de células dendríticas, macrófagos y linfocitos T (McBride 2005). Los experimentos *in vitro*

apuntan a una potencial actividad antiprionica por parte del sistema inmune, básicamente ligada a la aparición de anticuerpos específicos, aunque todavía es necesario avanzar mucho en el conocimiento de los mecanismos inmunitarios implicados en este tipo de infecciones (Heppner y Aguzzi, 2004).

En resumen, el objetivo de la inmunidad innata en la defensa del organismo es eliminar o contener la infección mediante mecanismos que actúan de forma no específica. Además de los procesos inflamatorios de forma localizada, existe una respuesta general para proteger el cuerpo en su conjunto, la “respuesta de fase aguda”, coordinada por las citoquinas secretadas por macrófagos, con la que se crean las condiciones orgánicas más adecuadas para luchar contra los distintos patógenos. Además de esta respuesta generalizada, los mecanismos implicados en a respuesta innata varían en función del tipo de patógeno.

Bibliografía

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

Blanco MM (2007) Inmunidad frente a virus. En “Manual de Inmunología Veterinaria”. Gómez-Lucía E, Blanco MM y Doménech A (eds.). Pearson-Prentice Hall. Madrid. Pp. 409-430.

Buzoni-Gatel D, Schulthess J, Menard LC, Kasper LH (2006) Mucosal defences against orally acquired protozoan parasites, emphasis on *Toxoplasma gondii* infections. *Cell. Microbiol.* 8: 535-544.

Carrasco L y Feduchi E (2006) Los interferones. En “Virus patógenos”. Carrasco L y Almendral del Río JM (coord.) Hélice. Madrid. Pp. 537-552.

Collado V, Porras E, Cutuli MT y Gómez-Lucía E (2008) El sistema inmune innato I: sus mecanismos. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias* (enviado).

Harder J, Glässer R y Schröder JM (2007) Human antimicrobial proteins effectors of innate immunity. *J. Endotoxin Res.* 13:317-338

Heppner FL y Aguzzi A (2004) Recent developments in prion immunotherapy. *Curr. Opin. Immunol.* 16:594-598

Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ (2003) *Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad.* 2ª Ed. Masson. Barcelona.

Lara C (2007) Inmunidad frente a virus. En “Manual de Inmunología Veterinaria”. Gómez-Lucía E, Blanco MM y Doménech A (eds.). Pearson-Prentice Hall. Madrid. Pp.431-447.

McBride SM (2005) prion protein: a pattern recognition receptor for viral components and uric acid responsible for the induction of innate and adaptative immunity. *Med. Hypotheses* 65:570-577.

Murata H, Shimada N y Yoshioka M (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview.

Pruett JH (1998) Immunological control of arthropod ectoparasites – a review. *Inter. J. Parasitol.* 29: 25-32.

Ramírez JC y Almendral JM (2006) Patogenia viral y respuesta inmune. En “Virus patógenos”. Carrasco L y Almendral del Río JM (coord.) Hélice. Madrid. Pp. 445-477.

Salinas J (2007) Inmunidad frente a virus. En “Manual de Inmunología Veterinaria”. Gómez-Lucía E, Blanco MM y Doménech A (eds.). Pearson-Prentice Hall. Madrid. Pp.450-469.

Sansonetti P (2001) Phagocytosis of bacterial pathogens: implications in the host response. *Semin. Immunol.* 13:381-90.

Segal BH (2007) Role of macrophages in host defense against aspergillosis and strategies for immune augmentation. *Oncologist.* 12 Suppl 2:7-13.

Tosi MF (2005) Innate immune responses to infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 16(2):241-9.