

FISIOLOGÍA DE LA RESPUESTA INMUNE INNATA

Gloria A. Arráiz Fréitez

Médico Cirujano

La evolución ha dotado a los mamíferos con dos formas principales de defensa contra agentes infecciosos: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La primera proporciona una defensa al hospedero contra microorganismos invasores que es inmediata, inespecífica y no tiene memoria, mientras que la segunda es virgen, tarda en desarrollarse y se le debe enseñar a través de la generación somática de un repertorio diverso de receptores, con objeto de desarrollar una respuesta inmune apropiada contra los microbios invasores (1). Esta diferencia de reacción sugiere que las respuestas de inmunidad innata se deben basar en el reconocimiento de patrones moleculares asociados con microorganismos. En contraste, la respuesta inmune adaptativa depende en gran parte de dos clases de linfocitos especializados, los linfocitos T y los linfocitos B, cuyos receptores específicos son generados somáticamente en respuesta a la presentación de antígeno por células profesionales presentadoras de antígeno (células dendríticas, macrófagos y las propias células B) (2). Este proceso provoca la expansión clonal antígeno-dependiente de linfocitos T y B, que da por resultado una memoria inmune humoral y celular de larga duración. Sin embargo, la inmunidad adquirida no ocurre inmediatamente en respuesta a un antígeno o patógeno nuevo y el retardo en la respuesta podría tener un efecto devastador en la supervivencia del hospedador. Por tanto, las respuestas inmunitarias innata y adquirida están coordinadas, de tal forma que la respuesta inmune innata representa el proceso inicial e instructor en la defensa del hospedero mamífero (3). Los microorganismos expresan patrones moleculares que son específicos y rápidamente diferenciables de los del hospedero; éstos incluyen ARN viral de doble cadena; dinucleótidos CpG no metilados comunes en el ADN bacteriano, pero escasos en el ADN de vertebrados; mananos de las levaduras; glicolípidos de micobacterias; lipoproteínas de bacterias y parásitos; ácidos lipoteicoicos de bacterias Gram positivas y LPS (lipolisacáridos) de bacterias Gram negativas (3-5). El hospedero vertebrado ha desarrollado receptores de reconocimiento específicos de patrones para detectar a estas moléculas asociadas con patógenos. Dichos receptores pueden dividirse en clases: receptores secretados, endocíticos y de señalización; (1) estos últimos son capaces de inducir la expresión de una variedad de citoquinas que subsecuentemente amplifican la respuesta inmunitaria innata y dirigen la respuesta inmunitaria adaptativa. Este mecanismo, sin embargo, es más complejo de lo que se pensaba, de manera que tal “inespecificidad” de la inmunidad natural, ahora es relativa (Tabla 1).

El sistema inmune ha desarrollado diferentes métodos para discriminar moléculas propias de moléculas extrañas. La estrategia de reconocimiento microbiano se basa en la detección de patrones moleculares conservados que son productos esenciales de la fisiología microbiana. Charles Janeway desarrolló la idea de que hay estructuras microbianas que forman patrones moleculares y que tales estructuras serían reconocidas por receptores de reconocimiento de esos patrones (7). Actualmente dichas estructuras invariantes son conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP). Éstos se caracterizan por ser expresados únicamente por microbios (y no son producidos por el hospedero); son relativamente conservados en microorganismos similares y su expresión es esencial para la sobrevivencia del microorganismo (5,8). Dos PMAP comunes son el LPS de las bacterias Gram negativas y el peptidoglicano (PGN) de las bacterias Gram positivas. Estos PMAP son reconocidos por receptores del sistema inmune innato

denominados receptores de reconocimiento de patrones (RRP). Debido a que los PMAP son producidos sólo por los microorganismos, el sistema inmunitario innato los reconoce como “firmas o huellas moleculares” de invasores, y su reconocimiento por los RRP propicia la inducción de una respuesta inmune (9).

Propiedad	Inmunidad Innata	Inmunidad Adaptativa
Receptores	Sin rearreglo	Rearreglo implícito
Distribución	No clonal	Clonal
Reconocimiento	Patrones moleculares conservados	Detalles de la estructura molecular
Discriminación entre lo propio y extraño	Perfecta: seleccionado ancestralmente	Imperfecto: seleccionado a nivel celular
Tiempo de acción	Inmediata	Retardada
Respuesta	Moléculas coestimuladoras, citoquinas y quimiocinas.	Expansión clonal o anergia IL-2, citoquinas efectoras.

Tabla 1: Comparación inmunidad Innata y Adaptativa

La activación de estos receptores pone en marcha distintas funciones celulares que incluyen: Oponización, activación del complemento y cascada de coagulación, fagocitosis, activación de cascadas de señalización proinflamatoria e inducción de la apoptosis. Fallas en más o en menos en este sistema de defensa y principal guardián y centinela conducen a enfermedades.

CLASIFICACION DE LOS RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO

A.- Receptores de Membrana.

- ❖ Receptores tipo Toll (TLR).
- ❖ Receptores Scavenger (SR).
- ❖ Receptores de Lectina tipo C (CLR).
- ❖ Receptores para la fracción Fc de las Inmunoglobulinas (FcR).

B.- Receptores de Patrones Solubles.

- ❖ Proteína de unión a manosa (MBL).
- ❖ Proteínas del Surfactante pulmonar A y D (SP-A y SP-D).
- ❖ Proteína C Reactiva (PCR).
- ❖ Pentraxina 3 (PTX 3).

C.- Receptores de reconocimiento Intracelular.

- ❖ Proteínas NOD 1 y 2.
- ❖ Protein Kinasa (PKR).

RECEPTORES TIPO TOLL (TLR)

La participación de los receptores tipo Toll (TLR) en la respuesta inmune innata se describió por primera vez en un artrópodo, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. La proteína Toll de *Drosophila* originalmente se identificó como un factor requerido para el establecimiento de la polaridad dorso-ventral en el embrión en desarrollo. Toll además se reconoció como un receptor transmembranal que activa el factor de transcripción denominado Dorsal (que es homólogo al factor de transcripción NF- κ B en vertebrados) al mediar la degradación de Cactus, una proteína represora Dorsal. Una vez liberada de Cactus, Dorsal puede traslocarse al núcleo donde activa genes específicos. Debido a la homología de Toll con el receptor de interleuquina 1 (RIL1) (11) y a la conservación de los canales de señalización en ambos sistemas, se propuso que Toll estaba involucrado en la regulación de la respuesta inmunitaria; (12-14) lo cual se corroboró con la demostración de su participación en la inducción de resistencia a infecciones producidas por hongos (15). Poco tiempo después, mediante búsquedas en las bases de datos de identificadores de secuencias expresadas (EST), y utilizando secuencias conservadas en el dominio de señalización de Toll/RIL1, se identificó un homólogo del receptor Toll de *Drosophila* en el humano (16). A partir de dicho hallazgo, y utilizando estrategias similares, se identificó una familia de proteínas estructuralmente relacionada con la proteína Toll de *Drosophila* que colectivamente se les denomina receptores tipo Toll (TLR) y que consiste de 11 miembros: TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, (16-21) y el recién identificado TLR11 (22). Asimismo, se ha indicado que seguramente en un futuro próximo se descubrirán más TLR (23). Cabe señalar que la familia de TLR de humano se subdivide en cinco subfamilias que, de acuerdo con la secuencia de aminoácidos, son: TLR3, TLR4, TLR5, TLR2 y TLR9. La subfamilia TLR2 está compuesta de TLR1, TLR2, TLR6 y TLR10; la subfamilia TLR9 está compuesta de TLR7, TLR8 y TLR9 (23). A continuación se indica, por orden numérico, cada uno de los TLR conocidos y las estructuras que reconocen (ligandos) (Fig.1) (9):

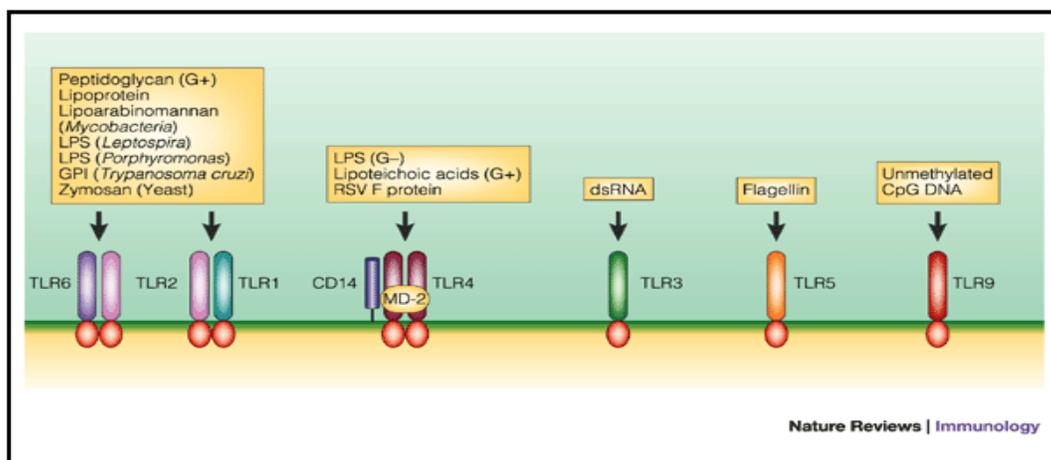


Fig.1 Receptores Tipo Toll
(*Nature Reviews Immunology*, 2001, 1: 135-145)

TLR1: Este receptor distingue lipopéptidos de bacterias y micobacterias. Utilizando macrófagos de ratones deficientes en TLR1 (-/-), Takeuchi y colaboradores, observaron que estas células mostraban incapacidad para producir citoquinas proinflamatorias al exponerse a lipoproteínas y lipopéptidos triacilados, mientras que las mismas células produjeron citoquinas abundantes al exponerse a lipopéptidos diacilados, (24) así como factores solubles de *Neisseria meningitidis* (25). A la par, se ha observado que TLR1 funcionalmente se asocia con TLR2 para reconocer la configuración lipídica de las lipoproteínas de micobacterias y tiene una alta homología con TLR6, lo que podría compensar una deficiencia en TLR1 (24-25). Se ha demostrado también que, TLR1 reconoce la lipoproteína de la superficie externa (OspA) de la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, el agente causal de la enfermedad zoonótica de Lyme, que es transmitida a animales y humanos por garrapatas del género *Ixodes* (26).

TLR2: Reconoce diferentes productos bacterianos como lipoproteínas de bacterias Gram negativas, (27) peptidoglicano de bacterias Gram positivas, (28) ácido lipoteicoico de bacterias Gram positivas, (29) lipoarabinomano de micobacterias, (30) una modulina soluble en fenol de *Staphylococcus epidermidis*, (31) glicoinositolfosfolípidos de *Trypanosoma cruzi*, (32) glicolípidos de *Treponema maltophilum*, (33) porinas de *Neisseria*, (34) y zymosan de hongos, (35) TLR2 también reconoce lipopolisacárido (LPS) atípico de *Leptospira interrogans* (36) y LPS atípico de *Porphyromonas gingivalis*, (37) lo que sugiere que TLR2 tiene capacidad específica de reconocimiento de los LPS de forma cilíndrica que inducen la producción de citoquinas (38). Finalmente, TLR2 reconoce la proteína 70 de choque térmico (HSP70) del hospedero, (39) y se asocia con otros TLR incluyendo TLR1 y TLR6, e inicia la activación de genes característicos de una respuesta de tipo Th2 (40). Finalmente, el TLR2, al igual que otros TLR, presenta diferencias en humanos y ratones en la expresión, transcripción, concentración tisular y regulación (41).

TLR3: Este receptor reconoce ácido ribonucleico (ARN) de doble cadena, un patrón molecular asociado con posibles infecciones por virus (42). Cabe destacar que el ARN de doble cadena es un inductor muy potente de los interferones tipo I, que tienen propiedades antivirales, además de que promueve la maduración de células dendríticas. Ratones deficientes en TLR3 mostraron respuesta disminuida a ARN de doble cadena, además de una producción reducida de citoquinas proinflamatorias (42). Mientras que en humanos TLR3 se expresa únicamente en células dendríticas mieloides, en ratones su expresión puede ser inducida en macrófagos expuestos a LPS. Se cree que estas diferencias se deben a desigualdades en las secuencias de las regiones reguladoras proximales en las dos especies.

TLR4: Distingue LPS de bacterias Gram negativas, (44) taxol de plantas, (45) proteína de fusión del virus sincitial respiratorio, (46) proteínas de la cubierta del virus del tumor mamario de ratón y virus de la leucemia murina de Molones, (47) proteína 60 de choque térmico (HSP60) derivada de *Chlamydia pneumoniae*, (48) HSP60 y HSP70 del huésped, extradominio A de fibronectina, oligosacáridos del ácido hialurónico del hospedero, fragmentos de polisacárido de sulfato de heparan del hospedero, fibrinógeno del hospedero. Mientras que TLR2 reconoce LPS cilíndrico, el LPS cónico estimula a las células sólo mediante TLR4. La capacidad para diferenciar variaciones en la composición molecular y la conformación tridimensional del lípido A de los LPS explica la activación de los diferentes canales de señalización mediados por los TLRs.

TLR5: Reconoce la flagelina de bacterias gramnegativas. Se identificó al observar que la flagelina, proteína principal de los flagelos, de bacterias Gram negativa al contactar las superficies epiteliales basolaterales del intestino, estimula la producción de respuestas

inmunitarias inflamatorias; cuando aquélla hace contacto con la superficie apical no hay tal respuesta. Las investigaciones con inmunolocalización demostraron que TLR5 se expresa sólo en la superficie basolateral del epitelio intestinal y al contacto con flagelina de *Salmonella* desencadena una cascada de señalización que media el factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B. La flagelina es un patrón molecular de patógenos muy conservado, pues en plantas, esta proteína induce una respuesta inmunitaria mediada por un receptor transmembranal con un dominio rico en leucinas, que es característico de los receptores tipo Toll.

TLR6: En humanos tiene 69% de identidad con TLR1, y en ratones se expresa en timo, bazo, ovario y pulmón. Mientras que TLR2 reconoce lipoproteínas bacterianas triacetiladas, TLR6 reconoce sólo lipoproteínas diacetiladas como las producidas por micoplasmas, que son potentes activadores de macrófagos (58). TLR6 actúa de manera sinérgica con TLR2 para reconocer peptidoglicanos, que son componentes de bacterias Gram positivas (59).

TLR7: Este receptor reconoce compuestos sintéticos considerados inmunomoduladores como los derivados de la imidazoquinolina, además de loxoribina y bropirimina, que tienen capacidad antiviral debido a que inducen la producción de citoquinas proinflamatorias, en especial INF- γ (23,60). Al utilizar ratones que no expresan TLR7, Hemmi et al (60) observaron que la estimulación con estos compuestos no inducía la producción de citoquinas proinflamatorias por macrófagos ni la maduración de células dendríticas. Recientemente y de acuerdo con estos hallazgos iniciales, se ha informado que TLR7 reconoce ARN de cadena única (ssARN) con concentraciones elevadas de los nucleosidos guanosina y uridina (61). Hallazgos similares se encontraron utilizando ssARN del virus de la influenza, que también es rico en uridina (62).

TLR8: Pertenece a la subfamilia del TLR9 y junto con TLR7 también reconoce compuestos antivirales. Mientras que TLR7 murino reconoce ssARN, recientemente se demostró que esta función en humanos es realizada por TLR8. Las implicaciones de estos hallazgos son importantes porque mientras que TLR3 reconoce el ARN de doble cadena en algunos virus, TLR7 y TLR8 se encargan de reconocer el ARN de virus de cadena única, así como posiblemente ARN del mismo hospedero, lo cual los implica en posibles enfermedades autoinmunes. Estudios en esta nueva línea de investigación podrían encontrar tratamientos para muchas enfermedades autoinmunes y a la identificación de adyuvantes que sean potenciadores de la respuesta antiviral (63).

TLR9: Es esencial para el reconocimiento de motivos CpG no metilados de ADN bacteriano. Los motivos CpG son cadenas hexaméricas formadas por dinucleótidos centrales CG no metilados flanqueados por dos pirimidinas en posición 5' y dos purinas en la región 3'. Estos dinucleótidos no metilados son frecuentes en el ADN de microorganismos, incluyendo bacterias y protozoarios. De manera relevante, otros ADN de organismos no vertebrados, como insectos, levaduras y moluscos, también contienen motivos CpG no metilados y son potentes mitógenos de linfocitos B, muy probablemente a través del TLR9. Por su parte, el ADN de mamíferos se caracteriza por tener una baja frecuencia de dinucleótidos CG y la mayoría de ellos están metilados, haciéndolos incapaces de inducir respuestas inmunitarias. En humanos, TLR9 es expresado por células dendríticas plasmocitoides y células B, y esto se correlaciona con la capacidad de estas células de responder a la presencia de oligonucleótidos CpG; (68) mientras que en ratones, el TLR9 se encuentra en células dendríticas mieloides, macrófagos y células B (64). Se ha demostrado que en ratones el TLR9 es esencial para mediar los efectos antiinflamatorios

característicos de los probióticos. Por tanto, el efecto discriminatorio de TLR9 explica la capacidad del sistema inmunitario de los mamíferos de activarse ante presencia de ADN microbiano, comparado con la nula respuesta ante presencia del ADN del propio organismo.

TLR10: Está filogenéticamente relacionado con el TLR1 y TLR6. Se desconoce cuál es el ligando de este receptor que se expresa preferentemente en linfocitos B de tejidos inmunitarios, como bazo, nódulos linfáticos y timo.

TLR11: Recientemente descubierto en ratón y los análisis filogenéticos lo clasifican en un subgrupo junto con el TLR5. Por otro lado, en humanos el TLR11 podría no expresarse, ya que las secuencias analizadas a la fecha muestran codones de terminación dentro del marco de lectura abierto del gen. El TLR11 se expresa fuertemente en células epiteliales del riñón y la vejiga, y en menor cantidad en células del hígado. El TLR11 no reconoce ninguno de los ligandos que activan los demás TLR, por lo que es distinto en cuanto a su patrón de expresión y de reconocimiento comparado con otros TLR. De manera interesante, bacterias uropatógenas estimularon la activación del factor de transcripción NF- κ B a través del TLR11 y ratones transgénicos que no lo expresaban mostraron diez mil veces más bacterias en el riñón que los ratones normales (22). Todo esto resalta la importancia biológica del TLR11 en la inmunidad del riñón contra infecciones urinarias.

FUNCIÓN DE LOS TLR EN LA RESPUESTA INMUNITARIA

Los TLR que comprenden la clase de RRP expresados en la superficie celular e intracelular, activan vías de señalización que inducen respuestas efectoras antimicrobianas y de inflamación al reconocer los PAMP. La activación de los TLR expresados en células presentadoras de antígeno (CPA) especializadas como las células dendríticas, desempeñan un papel crucial en la iniciación de respuestas inmunitarias adaptativa (71). La activación de los TLR de una CPA provoca que esta célula exprese péptidos antigénicos sobre su superficie celular, que están unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y activan células T específicas de antígeno. Los péptidos propios expresados y presentados por las CPA no son reconocidos como extraños, porque las células T específicas para estos péptidos son eliminadas durante la selección negativa en el timo. De esta manera, la selección negativa y la inducción microbiana de moléculas coestimuladoras, aseguran que la respuesta inmune adaptativa sea generada contra patógenos infecciosos, pero no contra antígenos propios. Las células inmunitarias utilizan múltiples TLR y otros RRP para detectar simultáneamente varias estructuras de un microbio; de esta manera, la información sobre un microbio en particular se envían a la célula, permitiendo la generación de respuestas ligeramente diferentes, pero con alto grado de especificidad. Como ya se ha señalado, la activación de los TLR propicia no sólo la inducción de respuestas inflamatorias, también provoca una respuesta inmune adaptativa antígeno-específica (23). Determinados TLR pueden detectar características individuales que son comunes a diferentes clases de microbios. Por ejemplo, TLR4 junto con TLR5 detectan un organismo flagelado Gram negativo, mientras que TLR5 junto con TLR2 y TLR6 detectan un organismo Gram positivo (Fig. 1) (72). El resultado final de esta sorprendente capacidad de tipificación es la expresión de citoquinas y otras moléculas activadoras de las células de la respuesta inmune, dirigiendo entonces la ofensiva hacia el microorganismo invasor, con lesión mínima a los tejidos propios y a su vez reparación del daño tisular que haya sido causado.

RECEPTORES SCAVENGER

Los Receptores Scavenger están expresados en las células mieloides (macrófagos y células dendríticas) y ciertas células endoteliales, juegan un importante papel en la captación y eliminación de componentes efectores como moléculas modificadas del hospedero y células apoptóticas. Se unen e internalizan microorganismos y sus productos incluyendo: ácido lipoteicoico de bacterias Gram positivas, lipopolisacáridos de bacterias Gram negativas, bacterias intracelulares y CpG DNA. Reconocen *S. aureus* y *E. coli*. Estos receptores pueden alterar la morfología celular y su expresión está afectada por diversas citoquinas. Estos receptores transmembrana varían en su estructura, dependiendo de la presencia de dominios con colágeno, ricas en cisteína, lectina tipo C y/u otras sustancias (79) (Fig.2).

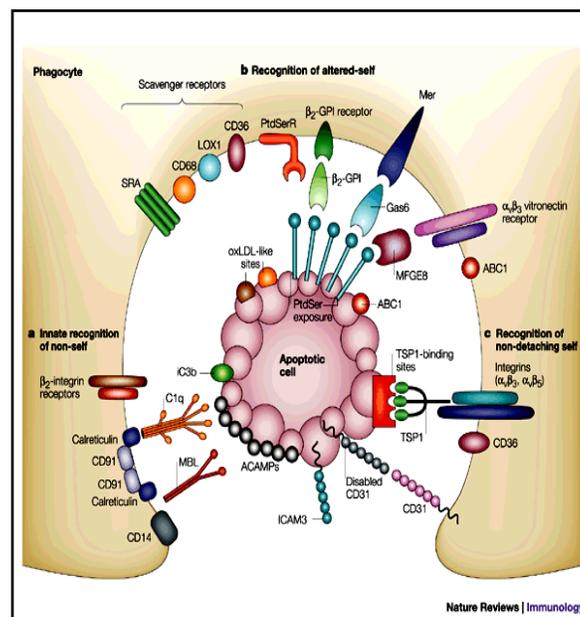


Fig.2 Receptores Scavenger
(*Nature Reviews Immunology* 2002, 2: 965-975)

Clase A: SR A-I, SR AII y MARCO: Presentan un dominio rico en cisteína, un dominio de colágeno; sitio de unión para los ligandos polianiónicos, y dominios “coiled-coil” importante para la trimerización del receptor. El extremo citoplasmático contiene sitios de interacción con la proteína quinasa C (PKC). Están expresados en la mayoría de las poblaciones de macrófagos titulares (no en monocitos ni neutrófilos) células dendríticas y células endoteliales.

Clase B: CD36, SR-BI: Receptores altamente glicosilados, expresados por el endotelio microvascular, adipositos, músculo esquelético, precursores eritroides y plaquetas, así como en monocitos y macrófagos. Vinculados con la eliminación de células apoptóticas, metabolismo de ácidos grasos de cadena larga. Además CD36 ha sido

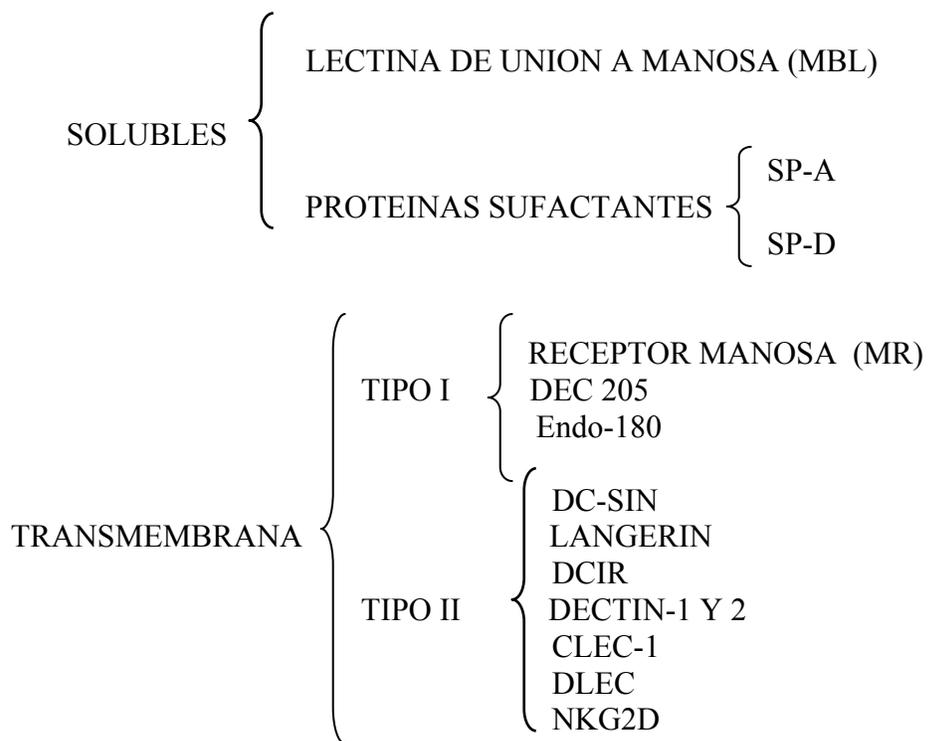
involucrado en el desarrollo de resistencia a la insulina, mientras que SR-BI juega un papel importante en el transporte reverso del colesterol por su unión a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (80).

LOX-1 (Receptor lectina tipo 1 de lipoproteínas de baja densidad oxidadas): Es una glicoproteína tipo II que consiste en un dominio intracelular corto, una región transmembrana y un dominio extracelular de lectina tipo C. Funciona como un homodímero bisulfuro en la superficie celular. Además puede unirse a otros ligandos como plaquetas activadas (80).

RECEPTORES DE LECTINA TIPO C

Constituye una extensa familia de receptores especializados en el reconocimiento de hidratos de carbono presentes en la superficie de los microorganismos. Contienen dominios de reconocimiento de carbohidratos (CDR), donde la unión al ligando es calcio dependiente. El ión calcio esta relacionado con el mantenimiento de la integridad estructural del CDR. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos dentro del CDR tienen especificidad para estructuras de manosa, galactosa o mucosa. Los receptores de lectina tipo C (CLR) son producidos como proteínas transmembranas o secretados como proteínas solubles. Son expresados por macrófagos, células dendríticas, células NK. Su activación conduce a la secreción a la secreción de numerosas quimiocinas y citoquinas (81).

CLASIFICACIÓN



Receptores CLR tipo I: Contienen de 8 a 10 dominios de reconocimiento de carbohidratos. Repeticiones ricas en cisteína en el extremo amino terminal S-S. Repeticiones de fibronectina tipo II (FN).

Receptores CLR tipo II: Contienen un solo dominio de reconocimiento de carbohidratos en el dominio extracelular. Dominios citoplasmáticos diversos y variados motivos importantes para la captación de antígenos (82) (Fig.3).

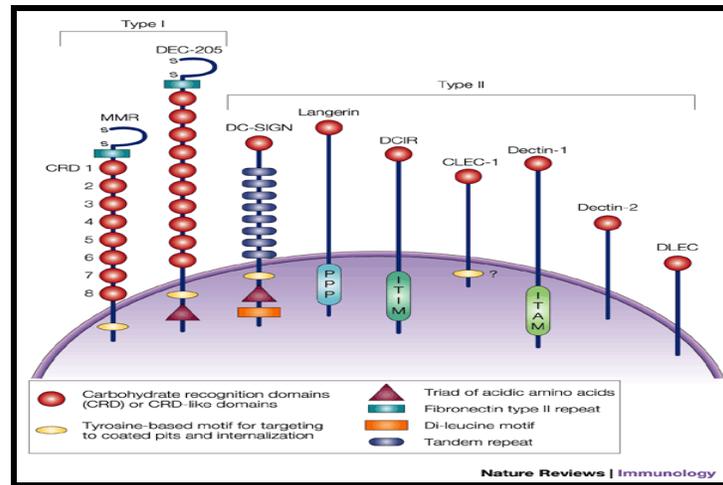


Fig.3 Receptores tipo Lectina C
(*Nature Reviews Immunology*, 2003, 3: 697-709)

Los receptores de lectina calcio dependientes comprenden dos categorías, aquellos que reconocen a los ligandos tipo manosa y aquellos que reconocen ligandos tipo galactosa, que pueden definirse a nivel molecular por la presencia de una tripleta de aminoácidos dentro del CDR; EPN para los receptores tipo manosa y QPD para los tipo galactosa. Adicionalmente receptores como el receptor manosa puede reconocer los carbohidratos sulfatados presentes en las glicoproteínas endógenas a través de un dominio rico en cisteína independiente del CDR (11). La amplia selectividad de los sitios de unión a monosacáridos y el arreglo geométrico de los múltiples dominios de reconocimiento de carbohidratos proveen la primera base para discriminar entre lo propio y lo ajeno. La capacidad de los CLR para detectar microorganismos depende de la densidad de los PAMPs presentes en la superficie microbial, así como el grado de oligomerización del receptor de lectina y la presencia o ausencia de señales inflamatorias a través de otros receptores como los receptores Toll. (81)

Familia DC-SIGN: Originalmente caracterizados como receptores que interactúan con moléculas de adhesión intracelular mediante interacciones entre las células dendríticas y las células T. Luego se demostró que se unían a ICAM-2 en las células endoteliales vasculares regulando la migración de las células dendríticas, estas interacciones ocurren a través de estructuras ricas en manosa. Además estas interacciones dependientes de manosa están involucradas en la capacidad del DC-SIGN de unirse al HIV y otros patógenos,

incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Helicobacter pylori* *Schistosoma mansoni* y virus de la hepatitis C (83). Estudios indican que los receptores DC-SIGN expresados en las células dendríticas inmaduras capturan los microorganismos que entran en los tejidos periféricos como piel y mucosas y migran por los linfáticos periféricos a los órganos linfoides secundarios, una vez en las células dendríticas maduras procesan los antígenos microbianos y los presentan a los linfocitos T CD4+ en el contexto de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (Fig.4) (82).

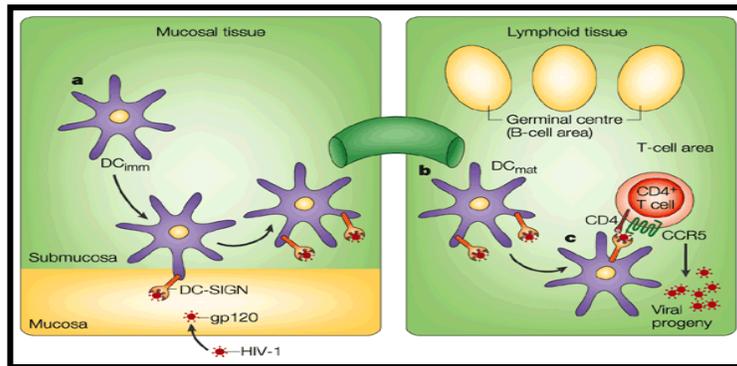


Fig.4 DC-SIGN Modelo de Presentación Antigénica
(*Nature Reviews Immunology*, 2003, 3: 697-709)

Paradójicamente se ha reportado que un rango de virus, incluyendo el HIV, virus de la hepatitis C, virus del dengue pueden “utilizar” al receptor para proteger viriones de las vías de degradación lisosómica y presentación a las células T. Ejemplo de ello son los mecanismos en los cuales el HIV es retenido en compartimientos intracelulares no degradativos durante su migración a los órganos linfoides secundarios, y al interactuar con linfocitos T CD4+ durante la presentación antigénica la célula dendrítica expone sobre su superficie el virus facilitando la infección de las células T. Por otro lado, en presencia de altas concentraciones del virus las células dendríticas son infectadas a través de estos receptores con la subsiguiente infección de las células T (Fig.5).

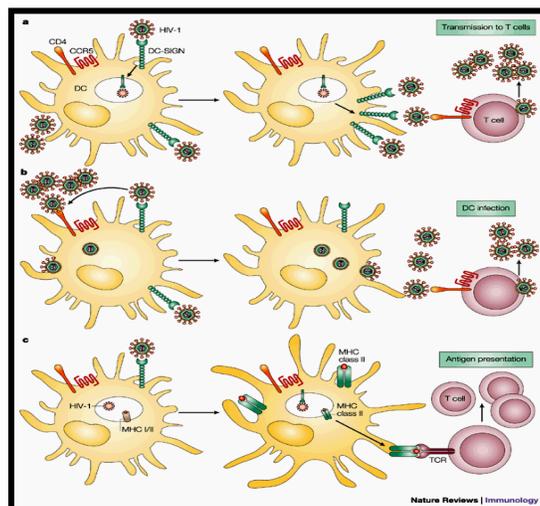


Fig. 5 DC-SIGN como vehículo de entrada e infección a células T en VIH
(*Nature Reviews Immunology*, 2003, 3: 697-709)

RECEPTORES NKG2D

Es un inmunoreceptor estimulador de lectina transmembrana tipo II, el cual contiene un residuo transmembrana cargado que le permite su interacción con moléculas adaptadoras de señalización; DAP 10, para mediar la activación celular. Los receptores NKG2D están expresados en las células natural killer (NK), células T CD8+, células T $\gamma\delta$ y algunas células mieloides. Reconoce dos grupos de moléculas: Proteínas de transmembranas codificadas dentro del MHC (MICA y MICB) y proteínas ancladas a restos de glucofosfatidilinositol (ULBP). Los ligandos de los NKG2D son pobremente expresados en las células normales, pero aumenta en células infectadas, transformadas o estresadas (Fig.6).

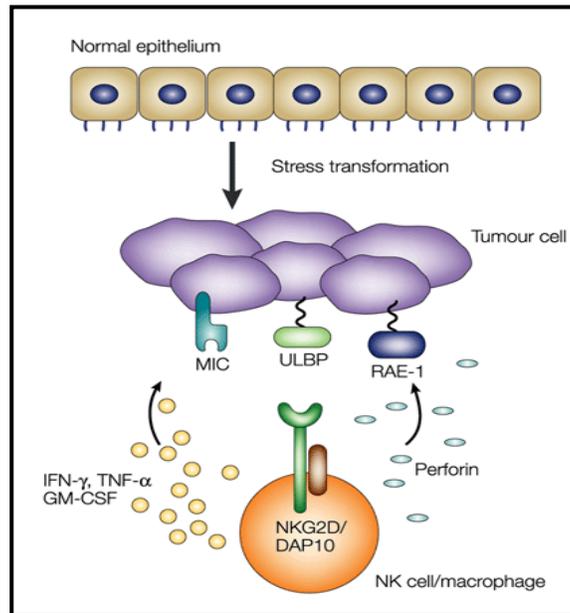


Fig. 6 Receptores NKG2
(*Nature Reviews Immunology 2001, 1: 41-49*)

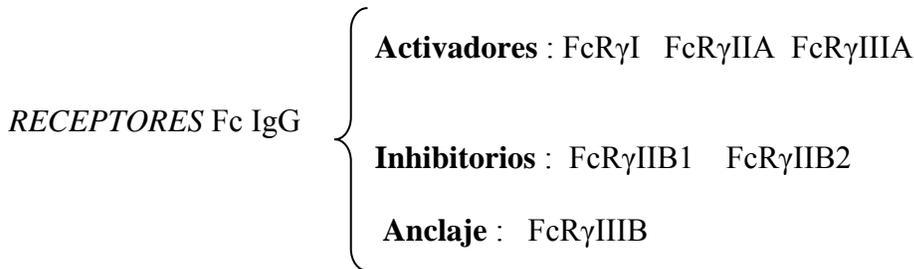
La interacción de NKG2D con sus ligandos activa la citólisis y producción de citoquinas por las células NK; como el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), INF γ y TNF α . Además provee una señal coestimuladora para la activación de células T CD8+ y otras células efectoras (84).

RECEPTORES PARA LA FRACCIÓN Fc DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Los receptores para la fracción Fc de las Inmunoglobulinas (FcR) constituye una familia de receptores de membrana pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, caracterizados por la presencia de dominios similares a los de éstas. Existen seis clases de FcR que reconocen la porción Fc de la inmunoglobulina G, dos clases

que reconocen la IgE y una clase para la IgA, cada uno con diferentes afinidades de unión y distribución celular (85).

CLASIFICACIÓN



RECEPTORES Fc IgA \rightarrow FcR α I

RECEPTORES Fc IgE \rightarrow FcR ϵ I FcR ϵ II

Algunos de estos receptores presentan una cadena única, otros integran una cadena α , responsable del reconocimiento de la porción Fc del anticuerpo, mientras que otros asocian una o más cadenas adicionales necesarias para la expresión del receptor en la membrana o para la traducción de señales intracelulares. Estos receptores se expresan en neutrófilos, macrófagos, eosinófilos (Fig.7) (86).

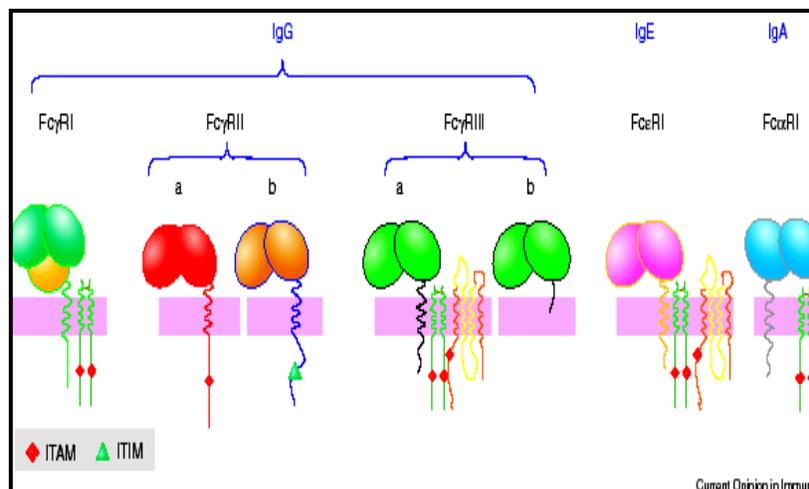


Fig. 7 Receptores de la Fracción Fc Igs (86)

Los receptores para la fracción Fc de las inmunoglobulinas pueden contener motivos ITAM (motivo de activación de tirosina) intracitoplasmáticos, intrínsecos al receptor o en subunidades asociadas a él, que reclutan quinasas que activan cascadas de fosforilación, o pueden presentar motivos ITIM (motivos inhibitorios de tirosina) intracitoplasmáticos que reclutan fosfatasa e inhiben la activación celular. Ambos tipos pueden ser coexpresados en la superficie celular (85) (Fig. 8).

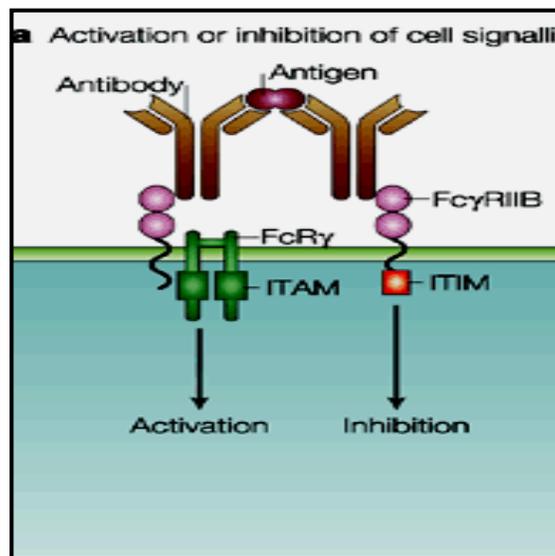


Fig. 8 Vías de señalización de receptores Fc
(Nature Reviews Immunology 2002, 2: 580-592)

El evento crítico en la activación de los FcR es su microagregación, inducida por las inmunoglobulinas que interactuaron con el antígeno y dieron lugar a la formación de complejos inmunes, siendo estos los ligandos de los receptores. El complejo inmune confiere a los anticuerpos que lo integran la capacidad de interactuar con gran avidez con los receptores. Una de las principales funciones que ejercen estos receptores es desencadenar la fagocitosis de patógenos mediante su destrucción intracelular. Los receptores para la fracción de IgG e IgA erradican patógenos capsulados, en los que la presencia de cápsulas polisacáridas evita el reconocimiento directo por las células fagocíticas, siendo necesario la opsonización por anticuerpos. En algunas circunstancias, como en infecciones por helmintos, donde el patógeno es demasiado grande como para ser fagocitado, en estos casos el reconocimiento del patógeno no opsonizado por anticuerpos IgE es mediado por los FcεR expresados por los eosinófilos, monolitos y/o plaquetas lo que conduce a la descarga del contenido de los gránulos sobre la superficie del patógeno y a la destrucción extracelular del parásito. Este fenómeno se conoce como citotoxicidad celular mediada dependiente de anticuerpos (ADCC). Las células infectadas por virus y células tumorales suelen expresar antígenos en su superficie, reconocidos por anticuerpos IgG pudiendo ser destruidos por ADCC mediada por células NK, monolitos y macrófagos, que involucra fundamentalmente la actividad del FcγIIIAR. Los FcR pueden mediar la liberación de un amplio conjunto de citoquinas, quimiocinas y mediadores lipídicos inflamatorios (85).

RECEPTORES SOLUBLES

Los receptores solubles incluyen:

A.- Familia de las Colectinas:

- ❖ Proteínas de unión a manosa (MBL)
- ❖ Proteínas del Surfactante pulmonar A y D (SP-A y SP-D)

B.- Familia de las Pentraxinas:

- ❖ Proteína C reactiva (PCR)
- ❖ Proteína amiloide (SAP)
- ❖ Pentraxina 3 (PTX3)

La familia de las Colectinas presenta un dominio tipo colágeno y un dominio tipo lectina tipo C. Son proteínas oligoméricas estructuralmente similares al componente C1q del sistema del complemento. La proteína de unión a manosa se une a residuos terminales de manosa y mucosa en las superficies celulares de los microorganismos. Activa a MASP1 (proteasas asociada a MBL) iniciando la vía del complemento (Vía de Las Lectinas). Las proteínas del surfactante pulmonar son un componente esencial en la inmunidad innata del pulmón (81). Las Pentraxinas, proteína altamente conservadas durante la evolución, caracterizadas por una estructura multimérica, usualmente pentamérica. Incluye pentraxinas cortas (Proteína C reactiva y el componente amiloide del suero) producidas en el hígado en respuesta a señales inflamatorias, especialmente IL-6, y pentraxinas largas (Pentraxina 3) producida y liberada por varios tipos celulares en particular fagocitos mononucleares, células dendríticas mieloides, células endoteliales, fibroblastos, células epiteliales y alveolares en respuesta a señales inflamatorias (IL-1 β , TNF α , LPS). Se unen con alta afinidad al componente C1q y componentes de la matriz extracelular. Sus funciones involucran: Opsonización, activación del complemento, fagocitosis y producción de citoquinas y óxido nítrico, eliminación de células apoptóticas y antígenos nucleares (87, 88) (Fig.9).

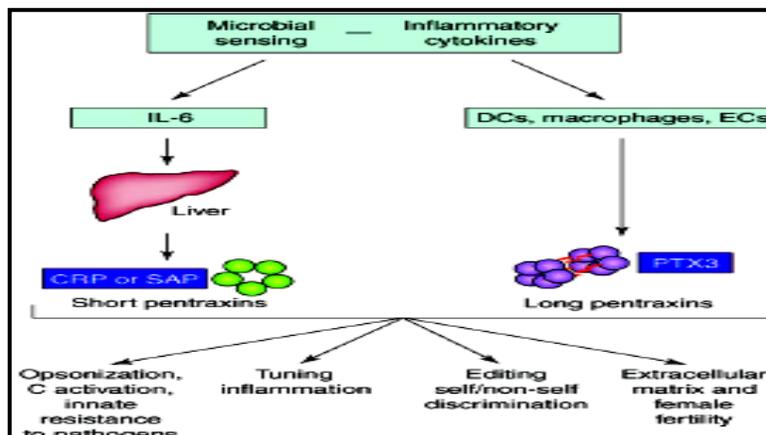


Fig. 9 Receptores Solubles (87)

RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO INTRACELULAR

Los virus y algunas bacterias pueden ganar acceso a compartimientos intracelulares como el citosol. Receptores de reconocimiento de patrones son expresados en el citosol, donde ellos detectan patógenos e inducen respuestas que bloquean su replicación (2). La proteína quinasa (PKR) es activada por la unión a RNA de doble cadena producido durante la infección viral. La PKR activada fosforila e inactiva el factor de iniciación de traducción eIF2 α , lo que resulta en un bloqueo de la síntesis de proteínas celulares y virales. Además activa el NF-KB y la vía de las MAP kinasas conduciendo a la inducción de IFN tipo I antiviral e induce la apoptosis de las células infectadas (2). Las proteínas NOD; proteínas de oligomerización que se unen a nucleótidos, pertenecientes a la familia **CATERPILLER**, contienen un dominio carboxi terminal de repeticiones ricas en leucinas (LRR) involucrado en el reconocimiento del ligando, un dominio NOD central o NACTH que facilita la autooligomerización y tiene actividad ATPasa y un dominio amino terminal compuesto de un dominio reclutador de caspasas (CARD) y dominios de piridina (89, 90). En los mamíferos han sido descritos dos miembros **NOD1** y **NOD2**, los cuales difieren por la presencia de uno o dos dominios CARD, respectivamente (Fig.10) (89).

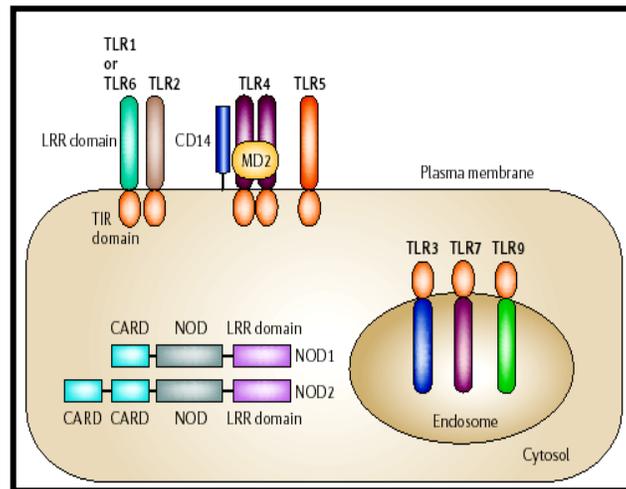


Fig.10 Receptores Intracelulares (89)

Vía de señalización: Las proteínas **NOD2** reconocen diferentes lipopolisacáridos (LPS) y dipeptido muramil (MDP) componente de las bacterias Gram positivas y negativas. **NOD1** reconoce selectivamente iE-DAP (ácido γ D glutamil-mesodiaminopimelico) derivado de bacterias Gram negativas. El reconocimiento de motivos de peptidoglicanos por **NOD1** y **NOD2** resulta en su oligomerización, lo cual induce al reclutamiento de Rip2/Rick una quinasa serina/treonina, que tiene un dominio CARD en su extremo C-terminal que interactúa con los dominios CARD de las proteínas NOD e induce la activación de los complejos IKK, con la consiguiente fosforilación de IKK β que libera al factor de transcripción NF-KB, el cual se traslada al núcleo para la transcripción de genes inflamatorios (89, 90).

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:197-216.
2. Janeway CA Jr. How the immune system protects the host from infection. *Microbes Infect* 2001; 3:1167-71.
3. Strieter RM, Belperio JA and Keane MP. Cytokines in innate host defense in the lung. *J Clin Invest* 2002; 109:699-705.
4. McGuinness DH, Dehal PK, Pleass RJ. Pattern recognition molecules and innate immunity to parasites. *Trends Parasitol* 2003; 19:312-9.
5. Teixeira MM, Almeida IC, Gazzinelli RT. Introduction: innate recognition of bacteria and protozoan parasites. *Microbes Infect* 2002; 4:883-6.
6. Latz E, Golenbock DT. Receptor "cross talk" in innate immunity. *J Clin Invest*. 2003; 112:1136-7.
7. Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1989; 54(Pt 1):1-13.
8. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell* 1997; 91:295-8.
9. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1:135-45.
10. Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell* 1988; 52:269-79.
11. Gay NJ, Keith FJ. *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature* 1991; 351:355-6.
12. Wasserman SA. A conserved signal transduction pathway regulating the activity of the rel-like proteins dorsal and NF-kappa B. *Mol Biol Cell* 1993; 4:767-71.
13. Morisato D, Anderson KV. The spatzle gene encodes a component of the extracellular signaling pathway establishing the dorsal-ventral pattern of the *Drosophila* embryo. *Cell* 1994; 76:677-88.
14. Belvin MP, Anderson KV. A conserved signaling pathway: the *Drosophila* toll-dorsal pathway. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996; 12:393-416.
15. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86:973-83.
16. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388:394-7.
17. Rock FL, Hardiman G, Timans JC, Kastelein RA, Bazan JF. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:588-93.
18. Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA et al. TLR6: A novel member of an expanding toll-like receptor family. *Gene* 1999; 231:59-65.
19. Chuang TH, Ulevitch RJ. Cloning and characterization of a sub-family of human toll-like receptors: hTLR7, hTLR8 and hTLR9. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11:372-8.
20. Chuang T, Ulevitch RJ. Identification of hTLR10: a novel human Toll-like receptor preferentially expressed in immune cells. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1518:157-61.

21. Du X, Poltorak A, Wei Y, Beutler B. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11:362-71.
22. Zhang D, Zhang G, Hayden MS, Greenblatt MB, Bussey C, Flavell RA et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science* 2004; 303:1522-1526.
23. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:335-76
24. Takeuchi O, Sato S, Horiuchi T, Hoshino K, Takeda K, Dong Z et al. Cutting edge: role of Toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins. *J Immunol*. 2002 169:10-14.
25. Wyllie DH, Kiss-Toth E, Visintin A, Smith SC, Boussouf S, Segal DM et al. Evidence for an accessory protein function for Toll-like receptor 1 in anti-bacterial responses. *J Immunol* 2000; 165:7125-32.
26. Alexopoulou L, Thomas V, Schnare M, Lobet Y, Anguita J, Schoen RT et al. Hyporesponsiveness to vaccination with *Borrelia burgdorferi* OspA in humans and in TLR1- and TLR2-deficient mice. *Nat Med* 2002; 8:878-84.
27. Lien E, Sellati TJ, Yoshimura A, Flo TH, Rawadi G, Finberg RW et al. Toll-like receptor 2 functions as a pattern recognition receptor for diverse bacterial products. *J Biol Chem* 1999; 274:33419-25.
28. Schwandner R, Dziarski R, Wesche H, Rothe M, Kirschning CJ. Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J Biol Chem* 1999; 274:17406-9.
29. Lehner MD, Morath S, Michelsen KS, Schumann RR, Hartung T. Induction of cross-tolerance by lipopolysaccharide and highly purified lipoteichoic acid via different Toll-R like receptors independent of paracrine mediators. *J Immunol* 2001; 166:5161-7.
30. Underhill DM, Ozinsky A, Smith KD, Aderem A. Toll-like receptor-2 mediates mycobacteria-induced proinflammatory signaling in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:14459-63.
31. Hajjar AM, O'Mahony DS, Ozinsky A, Underhill DM, Aderem A, Klebanoff SJ *et al.* Cutting edge: functional interactions between toll-like receptor (TLR) 2 and TLR1 or TLR6 in response to phenol-soluble modulins. *J Immunol* 2001; 166:15-9. Campos MA, Almeida IC, Takeuchi O, Akira S, Valente EP, Procopio DO *et al.* Activation of Toll-like receptor-2 by glycosylphosphatidylinositol anchors from a protozoan parasite. *J Immunol* 2001; 167:416-23.
32. Opitz B, Schroder NW, Spreitzer I, Michelsen KS, Kirschning CJ, Hallatschek W *et al.* Toll-like receptor-2 mediates *Treponema* glycolipid and lipoteichoic acid-induced
33. NF-kappaB translocation. *J Biol Chem* 2001; 276:22041-7. Massari P, Henneke P, Ho Y, Latz E, Golenbock DT, Wetzler LM. Cutting edge: Immune stimulation by
34. neisserial porins is toll-like receptor 2 and MyD88 dependent. *J Immunol* 2002; 168:1533-7.
35. Underhill DM, Ozinsky A, Hajjar AM, Stevens A, Wilson CB, Bassetti M *et al.* The Toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature* 1999; 401:811-5.
36. Werts C, Tapping RI, Mathison JC, Chuang TH, Kravchenko V, Saint Girons I *et al.* Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2- dependent mechanism. *Nat Immunol* 2001; 2:346-52.

37. Hirschfeld M, Weis JJ, Toshchakov V, Salkowski CA, Cody MJ, Ward DC *et al.* Signaling by toll-like receptor 2 and 4 agonists results in differential gene expression in murine macrophages. *Infect Immun* 2001; 69:1477-82.
38. Netea MG, van Deuren M, Kullberg BJ, Cavaillon JM, Van der Meer JW. Does the shape of lipid A determine the interaction of LPS with Toll-like receptors? *Trends Immunol* 2002; 23:135-139.
39. Vabulas RM, Ahmad-Nejad P, Ghose S, Kirschning CJ, Issels RD and Wagner H. HSP70 as endogenous stimulus of the Toll/interleukin V 1 receptor signal pathway. *J Biol Chem* 2002; 277:15107-1512.
40. O'Neill LA. Toll-like receptor signal transduction and the tailoring of innate immunity: a role for Mal? *Trends Immunol* 2002; 23:296-300.
41. Rehli M. Of mice and men: species variations of Toll-like receptor expression. *Trends Immunol* 2002; 23:375-378.
42. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001; 413:732-738.
43. Muzio M, Bosisio D, Polentarutti N, D'Amico G, Stoppacciaro A, Mancinelli R *et al.* Differential expression and regulation of toll-like receptors (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells. *J Immunol* 2000; 164:5998-6004.
44. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Ogawa T, Takeda Y *et al.* Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *J Immunol* 1999; 162:3749-52.
45. Byrd-Leifer CA, Block EF, Takeda K, Akira S, Ding The role of MyD88 and TLR4 in the LPS-mimetic activity of Taxol. *Eur J Immunol* 2001; 31:2448-2457.
46. Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, Haynes LM, Jones LP, Tripp RA *et al.* Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 2000; 1:398-401.
47. Rassa JC, Meyers JL, Zhang Y, Kudravalli R, Ross SR. Murine retroviruses activate B cells via interaction with toll-like receptor 4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:2281-2286.
48. Bulut Y, Faure E, Thomas L, Karahashi H, Michelsen KS, Equils O *et al.* Chlamydial heat shock protein 60 activates macrophages and endothelial cells through Toll-like receptor 4 and MD2 in a MyD88-dependent pathway. *J Immunol* 2002; 168:1435-1440.
49. Ohashi K, Burkart V, Flohe S, Kolb H. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex. *J Immunol* 2000; 164:558-561.
50. Dybdahl B, Wahba A, Lien E, Flo TH, Waage A, Qureshi N *et al.* Inflammatory response after open heart surgery: release of heat-shock protein 70 and signaling through toll-like receptor-4. *Circulation* 2002; 105:685-690.
51. Okamura Y, Watari M, Jerud ES, Young DW, Ishizaka ST, Rose J *et al.* The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2001; 276:10229-10233.

52. Termeer C, Benedix F, Sleeman J, Fieber C, Voith U, Ahrens T *et al.* Oligosaccharides of Hyaluronan activates dendritic cells via toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2002; 195:99-111.
53. Johnson GB, Brunn GJ, Kodaira Y, Platt JL. Receptor mediated monitoring of tissue well-being via detection of soluble heparan sulfate by Toll-like receptor 4. *J Immunol* 2002; 168:5233-5239.
54. Smiley ST, King JA, Hancock WW. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4. *J Immunol* 2001; 167:2887-2894.
55. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, Hawn TR, Yi EC, Goodlett DR *et al.* The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001; 410:1099-1103.
56. Gewirtz AT, Navas TA, Lyons S, Godowski PJ, Madara JL. Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. *J Immunol* 2001; 167:1882-1885.
57. Asai T, Tena G, Plotnikova J, Willmann MR, Chiu WL, Gomez-Gomez L *et al.* MAP kinase signaling cascade in Arabidopsis innate immunity. *Nature* 2002; 415:977-983.
58. Takeuchi O, Kawai T, Muhlradt PF, Morr M, Radolf JD, Zychlinsky A *et al.* Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6. *Int Immunol* 2001; 13:933-940.
59. Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, Hajjar AM, Smith KD, Wilson CB *et al.* The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:13766-13771.
60. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K *et al.* Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002; 3:196-200.
61. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S *et al.* Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004; 303:1526-1529.
62. Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H, Akira S, Reis ESC. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science*. 2004; 303:1529-1531.
63. O'Neill LA. Immunology. After the toll rush. *Science* 2004; 303:1481-1482.
64. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H *et al.* A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000; 408:740-745.
65. Ahmad-Nejad P, Hacker H, Rutz M, Bauer S, Vabulas RM, Wagner H. Bacterial CpG-DNA and lipopolysaccharides activate Toll-like receptors at distinct cellular compartments. *Eur J Immunol* 2002; 32:1958-1968.
66. Brown WC, Corral RS. Stimulation of B lymphocytes, macrophages, and dendritic cells by protozoan DNA. *Microbes Infect* 2002; 4:969-974.
67. Sun S, Beard C, Jaenisch R, Jones P, Sprent J. Mitogenicity of DNA from different organisms for murine B cells. *J Immunol* 1997; 159:3119-3125.
68. Hornung V, Rothenfusser S, Britsch S, Krug A, Jahrsdorfer B, Giese T *et al.* Quantitative expression of toll-like receptor 1-10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides. *J Immunol* 2002; 168:4531-4537.

69. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B *et al.* Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:520-528.
70. Bourke E, Bosisio D, Golay J, Polentarutti N, Mantovani The toll-like receptor repertoire of human B lymphocytes: inducible and selective expression of TLR9 and TLR10 in normal and transformed cells. *Blood* 2003; 102:956-963.
71. Heine H, Lien E. Toll-like receptors and their function in innate and adaptive immunity. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130:180-192.
72. Underhill DM, Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol* 2002; 14:103-110.
73. Fukui A, Inoue N, Matsumoto M, Nomura M, Yamada K, Matsuda Y *et al.* Molecular cloning and functional characterization of chicken toll-like receptors. A single chicken toll covers multiple molecular patterns. *J Biol Chem.* 2001; 276:47143-47149.
74. Dil N, Qureshi MA. Differential expression of inducible nitric oxide synthase is associated with differential Toll like receptor-4 expression in chicken macrophages from different genetic backgrounds. *Vet Immunol Immunopathol* 2002; 84:191-207.
75. Dil N, Qureshi MA. Involvement of lipopolysaccharide related receptors and nuclear factor kappa B in differential expression of inducible nitric oxide synthase in chicken macrophages from different genetic backgrounds. *Vet Immunol Immunopathol* 2002; 88:149-161.
76. Farnell MB, Crippen TL, He H, Swaggerty CL, Kogut MH. Oxidative burst mediated by toll like receptors (TLR) and CD14 on avian heterophils stimulated with bacterial toll agonists. *Dev Comp Immunol* 2003; 27:423-429.
77. Werling D, Hope JC, Howard CJ, Jungi TW. Differential production of cytokines, reactive oxygen and nitrogen by bovine macrophages and dendritic cells stimulated with Toll-like receptor agonists. *Immunology* 2004; 111:41-52.
78. Shoda LK, Kegerreis KA, Suarez CE, Roditi I, Corral RS, Bertot GM *et al.* DNA from protozoan parasites *Babesia bovis*, *Trypanosoma cruzi*, and *T. brucei* is mitogenic for B lymphocytes and stimulates macrophage expression of interleukin-12, tumor necrosis factor alpha, and nitric oxide. *Infect Immun* 2001; 69:2162-2171.
79. Peiser L Mukhopadhyay S and Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr Opin in Immunol* 2002; 14:123-128.
80. Greaves D and Gordon S. Recent insights into the biology of macrophage scavenger receptor. *Journal of Lipid Research* 2005; 46: 11-20.
81. Cambi A and Figdor C. Levels of complexity in pathogen recognition by C-type lectins. *Curr Opin in Immunol* 2005; 17:345-351.
82. Park CG, Takahara K, Umemoto E, Yashima Y, et al. Five Mouse homologues of the human dendritic cell C-type lectin, DC-SIGN. *Int Immunol* 2001, 13:1283-1290
83. McGreal E, Miller J and Gordon S. Ligand recognition by antigen-presenting cell C-type lectin receptors. *Curr Opin in Immunol* 2005, 17:18-24.
84. Lanier, L. Natural Killer cell receptor signaling. *Curr Opin in Immunol* 2003, 15:308-314.
85. Schmidt RE, Gessner JE. Fc receptors and their interaction with complement in autoimmunity. *Immunol Letters* 2005, 100:56-67.
86. Hogarth, PM. Fc receptors are major mediators of antibody based inflammation in autoimmunity. *Curr Opin in Immunol* 2002, 14: 798-802.

87. Bottazzi B, Garlanda C, Salvatori G, Jeannin P, Manfredi A and Mantovani A. Pentraxins as a Key component of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2006, 18: 10-15.
88. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005, 117: 104-111.
89. Strober W, Murray PJ, Atsushi K and Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immunol* 2006, 6:9-20.
90. Ting J PY, Williams KL. The CATERPILLER family: an ancient family of immune/apoptotic proteins. *Clin Immunol* 2005, 115: 33-37.