

Manuel Iván Girón-Pérez^{1,2}

¹Universidad Autónoma de Nayarit. Laboratorio de Inmunotoxicología. Tepic Nayarit, México. ²Centro Nayarita de Innovación y Transferencia de Tecnología A.C. Laboratorio Nacional para la Investigación en Inocuidad Alimentaria (LANIIA)-Unidad Nayarit. Nayarit, México.

Gladys Alejandra Toledo-Ibarra^{1,2}

¹Universidad Autónoma de Nayarit. Laboratorio de Inmunotoxicología. Tepic Nayarit, México. ²Centro Nayarita de Innovación y Transferencia de Tecnología A.C. Laboratorio Nacional para la Investigación en Inocuidad Alimentaria (LANIIA)-Unidad Nayarit. Nayarit, México.

Introducción

Desde el inicio de la vida en el planeta (~3.5 billones de años), los organismos procariontes, como las bacterias, y los eucariotas (incluyendo al humano) han desarrollado mecanismos biológicos para competir por un nicho ecológico, lo que ha llevado a establecer las relaciones simbióticas (por ejemplo: parasitismo, mutualismo, comensalismo). En este contexto, la capacidad de protección es un elemento clave para la supervivencia. De esta manera, los mecanismos de defensa están presentes desde organismos unicelulares, hasta pluricelulares (incluyendo animales invertebrados, vertebrados y plantas).¹

Si bien los organismos unicelulares no tienen un sistema inmunológico como tal, han desarrollado mecanismos moleculares que funcionan como estrategias de protección, algunos de los cuales se han conservado hasta los humanos. Ejemplo de estos son los péptidos y otras moléculas con capacidad antimicrobiana que generan las bacterias y hongos para evitar la proliferación de otros microorganismos, quizá el ejemplo más palpable de este tipo de moléculas sea la penicilina. Otro mecanismo de protección, no sólo de células como entidades individuales, sino como comunidades celulares, es la muerte celular programada que se presenta en bacterias, a través del sistema Abi (del inglés *abortive infection system*), el cual se desencadena una vez que la bacteria es infectada por virus, con el objetivo de que estos no infecten al resto de la colonia, la bacteria infectada se “suicida”, fenómeno que se considera el precursor de la apoptosis.^{1,2}

De esta manera, los mecanismos de inmunidad se han desarrollado en diferentes momentos de la evolución y, en términos generales, los organismos vertebrados se pueden dividir en innatos y adaptativos. En ambos casos, su función es discriminar entre lo “propio” y lo “no propio”, ya que lo “no propio” puede representar un peligro para el organismo.¹

Los mecanismos de inmunidad innata están conformados de células y moléculas solubles. Los receptores membranales presentes en las células innatas se expresan en éstas sin la

necesidad de contacto previo con el agente extraño (antígeno). Mientras que los mecanismos de inmunidad adaptativa se expresan y funcionan una vez que las células adaptativas tienen contacto con el antígeno, por lo tanto, estos mecanismos son sumamente específicos para la estructura molecular que induce su expresión (epítipo antigénico).³

Los mecanismos de inmunidad innata están presentes en todos los organismos, desde invertebrados hasta mamíferos. Son mecanismos eficientes, sin embargo, presentan algunas desventajas en comparación con los mecanismos adaptativos, como alto gasto energético y bajo grado de especificidad. Dentro de estos mecanismos se pueden mencionar: fagocitosis y la actividad de enzimas líticas (lisozima, fenoloxidasa, proteínas de complemento). No

obstante, como ventaja representan una respuesta inmediata a la entrada del antígeno.^{1,3}

Por otra parte, los mecanismos de inmunidad adaptativa presentan ventajas sobre los mecanismos innatos, dentro de los que destacan: mayor diversidad y especificidad para reconocer antígenos, menor gasto energético y generación de memoria inmunológica; es decir, las células inmunitarias reaccionan más rápido y “de mejor manera” cuando tienen un segundo contacto con el antígeno al que previamente estuvieron expuestas. Sin embargo, los mecanismos de inmunidad adaptativa sólo están presentes en organismos vertebrados.^{1,2}

Sistema inmune en organismos invertebrados

Actualmente, se calcula que en el planeta tierra existen alrededor de un millón de especies animales y de estos, más del 95 % son invertebrados. Estudiar el sistema inmunológico de invertebrados es por demás interesante e importante, ya que este tipo de organismos tienen importancia económica (camarones, ostiones, insectos comestibles), ecológica (abejas) y en salud pública (insectos transmisores de enfermedades como dengue y malaria). Es conociendo su fisiología, la forma en la que esta se puede modular para beneficio de las propias especies o fines antropogénicos.⁴

Por otra parte, es importante mencionar que a través del estudio del sistema inmune de invertebrados se han descubierto mecanismos de inmunidad sumamente importantes, que van desde la fagocitosis, proceso descrito por Ilya Mechnikov a principios del siglo pasado, hasta la descripción en 1996, de los ahora tan famosos receptores tipo toll (TLRs) por Jules Hoffmann y colaboradores (ambos grupos de investigación acreedores al premio Nobel).² La respuesta inmune en animales invertebrados está mediada por mecanismos de inmunidad innata, tanto humorales como celulares. En este sentido, los componentes humorales consisten en cascadas proteolíticas y enzimáticas, como la vía fenoloxidasa, que produce la melanina como molécula antifúngica. Otro tipo de moléculas efectoras descritas en invertebrados son la lisozima, péptidos antimicrobianos y especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, en invertebrados se ha descrito actividad biológica en respuesta a citocinas recombinantes, como TNF- α , IFN- γ , IL-12 e IL-8, lo que sugiere que este tipo de animales

utilizan moléculas, si no iguales a las citocinas clásicas, muy parecidas a las moléculas descritas en vertebrados. Otro sistema proteolítico del cual existen indicios en invertebrados es la cascada de complemento, en invertebrados se ha descrito la presencia del componente C3 y factor B, que son componentes esenciales para esta cascada. Además, otros

componentes relacionados con la vía de las lectinas también se han descrito.⁵

Respecto a los componentes de inmunidad celular, los hemocitos son las células presentes en invertebrados, que serían equivalentes a los leucocitos ampliamente descritos en vertebrados. Los hemocitos cumplen funciones reguladoras y citotóxicas. En este sentido, como ya se mencionó, en invertebrados se ha evidenciado actividad similar a la mediada por citocinas, mientras que la actividad citotóxica, mediada por hemocitos se ha descrito la expresión de moléculas homologas a las expresadas por células NK, así como moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas y lectinas. Además, en estas células también se han descrito receptores de reconocimiento de patrones (PRR) altamente conservados hasta el humano, como son la familia de TLR, NOD y DAMP; así como la capacidad de realizar fagocitosis. Dada la relevancia de los mecanismos de inmunidad innata, en relación a la fagocitosis, algunos investigadores consideran que este mecanismo se ha conservado desde las amibas hasta los humanos, ya que este proceso es muy similar al utilizado por estos

parásitos unicelulares, aunque en este caso tiene un propósito de alimentación.^{4,5}

Un fenómeno que es por demás interesante en la respuesta inmune de invertebrados es el denominado *priming inmunológico*. El cual es un mecanismo que consiste en que una vez que los organismos tienen contacto por primera vez con un antígeno, estos tienen la capacidad de “recordar” eventos inmunológicos y generar respuestas más intensas en un segundo contacto con el mismo antígeno. Si bien es cierto, que el *priming inmunológico* no cumple con todas las características de la memoria inmunológica ampliamente descrita y tan valorada en mamíferos, este fenómeno presente en invertebrados podría ser el precursor de un fenómeno

biológicamente tan complejo como la generación de memoria inmune.^{5,6}

De manera general, se puede considerar que los mecanismos de inmunidad presentes en invertebrados son biológicamente rudimentarios y muy básicos comparados con los descritos en vertebrados, particularmente en mamíferos. Sin embargo, estos mecanismos son llevados a cabo por moléculas ancestrales, que por un lado se han conservado a lo largo de millones de años hasta llegar a los humanos, y por otro, han permitido y han sido suficientes para permitir la supervivencia y evolución del 95 % de los animales presentes en nuestro planeta.⁷

Sistema inmune en organismos vertebrados

Los organismos vertebrados son animales que se caracterizan por tener espina dorsal, simetría bilateral, cráneo que protege su cerebro y esqueleto óseo o cartilaginoso. Son un subfilo de más de 60 mil especies que apareció en el planeta hace más de 540 millones de años; en este sentido los peces son los primeros vertebrados que aparecieron en el planeta,

seguido de los anfibios, réptiles, aves y finalmente los mamíferos.^{2,8}

A diferencia de los organismos invertebrados, los vertebrados presentan mecanismos de inmunidad innata y adaptativa. Particularmente, es en este subfilo donde aparecen elementos de la respuesta inmune adaptativa, es decir, por primera vez aparecen los anticuerpos, así como los linfocitos B y T, y por ende, las características clásicas de la respuesta inmune,

como son la memoria, especificidad, maduración de la afinidad hacia el antígeno.⁸

La gran ventaja, en términos biológicos, de la respuesta inmune adaptativa en comparación con la innata, es el ahorro de energía. Ya que a diferencia de la respuesta inmune innata, una vez que se induce la respuesta inmune adaptativa, se desencadenan mecanismos basados en respuestas clonales, que permiten mayor especificidad y generar “memoria”, lo que propicia que en un segundo contacto con el antígeno inductor, sólo se activen las clonas adecuadas para ese antígeno en específico, y de esta manera se evita la activación de células y otros mecanismos de forma innecesaria o poco eficientes, es decir, la respuesta inmune adaptativa, es especializada.²

Sistema inmunológico de peces

Los primeros vertebrados que aparecieron en el planeta fueron los peces, por lo que estos representan el eslabón evolutivo entre organismos invertebrados y vertebrados. A partir de los peces aparecen los ancestros comunes que dieron origen a otros grupos de vertebrados como anfibios, reptiles, aves y mamíferos; organismos que no sólo se limitaron a ecosistemas acuáticos, sino que comenzaron a habitar ecosistemas terrestres, lo que representó adaptación a nuevas condiciones y diferentes retos ambientales. Fenómeno en el cual el sistema inmunológico seguramente tuvo y continúa teniendo un rol trascendental, de ahí la necesidad de la naturaleza de generar nuevos mecanismos moleculares y celulares de

inmunidad. Así es como en los peces se presenta el “Big Bang inmunológico”.^{2,9,10}

El estudio del sistema inmunológico de los peces no sólo tiene implicaciones importantes para la ecología o acuicultura (tratándose de peces con importancia económica), también tiene importancia filogenética, es decir, ayudan a comprender la evolución de la vida en el planeta. Actualmente están reconocidas tres clases de peces, los agnatos (representados por las lampreas), cartilagosos (tiburones y rayas) y los peces óseos (grupo en el que se concentran los peces más comunes, por ejemplo: carpas, salmón, tilapia, atún, sardina). De esta última clase existen más de 20,000 especies y representan a los vertebrados más abundantes en el planeta.^{2,10}

En peces agnatos no se ha detectado la presencia de anticuerpos. Pero sí la presencia de proteínas solubles relacionadas con la superfamilia de inmunoglobulinas, como son LRR (proteínas ricas en leucina), las cuales son producidas por células que expresan sobre su superficie receptores denominados VLR (*variable lymphocyte receptor*). Otra característica, es

que en este tipo de células no están presentes las enzimas RAG, las cuales son enzimas responsables de la recombinación génica en linfocitos T y B. Por otra parte, los peces agnatos llevan a cabo su principal actividad hematopoyética en regiones intestinales.⁹ Es en peces cartilaginosos (condrictios) y óseos, donde aparecen por primera vez órganos linfoides muy parecidos a los caracterizados en mamíferos, como son timo y bazo, aunque este tipo de organismo aún carece de médula ósea. De esta manera, parte importante de la función hematopoyética en peces se realiza en el pronefros, el cual en su región anterior tiene funciones básicas de renales y en su parte posterior tiene funciones hematopoyéticas.⁹ Los peces como todos los vertebrados conservan mecanismos de inmunidad humoral ancestral de inmunidad innata, como: capacidad de producir péptidos antimicrobianos, enzimas proteolíticas, proteínas de fase aguda y del sistema complemento. Por otro lado, a diferencia de los invertebrados, a partir de los peces se pueden identificar células clásicas de inmunidad innata, como: monocitos/macrófagos, neutrófilos y eosinófilos; las cuales tienen mecanismos de acción similares a las caracterizadas en mamíferos, como son la fagocitosis, exocitosis de péptidos y otros mediadores, así como liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). El mecanismo de reconocimiento y activación de estas células es a través de PRR, como TLR, de los cuales han sido caracterizados del TLR1 al TLR9.^{2,11} Como se mencionó antes, es justamente en los peces en donde se presenta el fenómeno de “*big-bang inmunológico*”, ya que es en estos organismos es en los que por primera vez se exhiben mecanismos de inmunidad adaptativa, como generación de anticuerpos, presencia de linfocitos B y linfocitos T, células que expresan en su membrana receptores altamente específicos con distribución clonal, como son BCR y TCR, los cuales son codificados a partir de genes V, D, J, que necesariamente deben rearrreglarse para generar una gran diversidad de receptores a partir de un número limitado de genes.² Respecto a las poblaciones linfocitarias, en los peces se han reportado células CD4-like y CD8-like, lo anterior debido a que son poblaciones que se sugiere que tienen funciones cooperadoras y citotóxicas similares a los linfocitos CD4+ y CD8+ de mamíferos. Incluso, en función del patrón de citocinas, se ha propuesto que en los peces existen subpoblaciones Th1, Th2, Th17 y T reguladoras.⁹ En lo referente a la presencia de anticuerpos, en peces cartilaginosos y óseos ya se presentan diferentes isotipos de anticuerpos. Así, en tiburones se identifican anticuerpos de clase IgM e IgW. Mientras que en peces óseos se ha caracterizado IgM, IgD, IgT / IgZ, estos dos últimos isotipos fueron descubiertos en trucha y pez zebra respectivamente, de ahí su nombre, y se ha propuesto que tienen importancia particular en mucosas, como intestino, piel, nasofaríngea y branquias, por lo que podrían ser isotipos con funciones similares a la IgA de mamíferos.² La información científica referente al sistema inmune de peces sugiere que el estudio del

sistema inmunológico de estos organismos es relevante para obtener evidencias de la evolución del sistema inmune, ya que estos organismos son un eslabón entre los vertebrados acuáticos y terrestres.

Sistema inmunológico de anfibios

Los anfibios son los primeros vertebrados tetrápodos y se calcula que aparecieron en el planeta hace 350 millones de años. Actualmente, especies representativas son las salamandras, sapos y ranas. En este contexto, es quizá *Xenopus leavis* el anfibio más estudiado en biología experimental, aunque también existe investigación científica

importante en *Ambistoma mexicanum* (comúnmente conocido como ajolote).^{2,12}

Si bien es cierto, en la cultura occidental, los anfibios tienen poca importancia económica, este tipo de organismos es caracterizado por presentar metamorfosis, es decir, pasar de una fase larvaria (renacuajo) a una fase pulmonada (adulto). Es justamente esta característica, la que desde el punto de vista biomédico hace por demás interesante el estudio del sistema inmune de anfibios, ya que durante los procesos de metamorfosis, necesariamente deben desencadenarse procesos de tolerancia inmunológica, los cuales tienen evidente aplicación en el campo de los trasplantes. Al parecer, a pesar de que las células de anfibios expresan moléculas MHC-II y MHC-I, la expresión de estas últimas está sumamente regulada durante la metamorfosis. Por lo que estudiar los mecanismos moleculares de regulación es un campo importante de la inmunología comparada aplicada a la inmunología de trasplantes.^{2,12}

En lo que respecta a los órganos linfoides, es en los anfibios en los que se identifica claramente la médula ósea, así como bazo y timo. También se ha descrito que este último involuciona durante la metamorfosis, fenómeno tímico que está relacionado con tolerancia central.

En los anfibios también se presentan isotipos de anticuerpos por demás interesantes, como son IgM (hexamérica), IgY e IgX. Este último no se presenta en ningún otro tipo de vertebrado, sin embargo, podría cumplir funciones similares a IgA, ya que presenta un componente secretor, lo que hace que se encuentre particularmente en mucosas.¹³

Sistema inmunológico de réptiles

Estos organismos son los primeros vertebrados que se adaptaron a la vida fuera de los ecosistemas acuáticos, fenómeno que sucedió hace aproximadamente 300 millones de años. Otra característica importante, que apareció por primera vez en estos organismos y se conservó en aves y mamíferos, es que los embriones están cubiertos por el amnios. Dentro de los reptiles, las subclases emblemáticas son las tortugas (anápsidos), las serpientes (lepidosaurios) y los cocodrilos (arcosaurios).

Los reptiles, al igual que los anfibios, tienen poca importancia económica, quizá de ahí los vacíos en el estudio de su inmunología. No obstante, el estudio del sistema inmune de estos

organismos llama cada vez más la atención, ya que al ser poiquiloterms, todas las respuestas fisiológicas, incluyendo la respuesta inmune, están en función de la temperatura ambiental. De esta manera, ahora los investigadores están desarrollando investigación un el área de “eco-inmunología” y tratando de establecer correlaciones de parámetros inmunológicos con fenómenos de cambio y adaptaciones climáticas.

En reptiles, el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y a intestino (GALT) está bien diferenciado, así como el bazo, timo y médula ósea. Además tienen una estructura morfológica muy similar a la descrita en mamíferos. Sin embargo, debido a la naturaleza poiquiloterma de los reptiles, la estructura de estos tejidos y órganos varía con las estaciones del año. Por ejemplo, se ha observado que las diferentes regiones del timo y el bazo están bien definidos en otoño, pero involucionan en invierno, y nuevamente en primavera recuperan su estructura.

En reptiles, están presentes componentes humorales y celulares de la respuesta inmune, tanto innata (lisozima, proteínas de complemento, leucocitos), como adaptativos. Dentro de estos últimos se han identificados linfocitos T CD4-like y CD8-like, así como anticuerpos con isotipos de IgM, IgY, y la presencia de genes que potencialmente pueden codificar para IgD.^{2,13}

Sistema inmunológico de aves

Las aves son organismos de sangre caliente que se originaron hace aproximadamente 150 millones de años. Actualmente existen más de 10 mil especies de aves; sin embargo, por interés económico, la mayoría de las investigaciones se ha centrado en aves de corral, particularmente gallinas y pollos.

El estudio de la inmunología de aves ha aportado mucho a la inmunología básica, prueba de ello es la descripción en 1956 de los linfocitos B a partir de estudios en la *Bursa de Fabricius* (de ahí el nombre de linfocitos B), un órgano linfoide exclusivo de aves. Por otra parte, a diferencia de los vertebrados ya mencionados, en aves los órganos linfoides ya presentan muy diferenciados los centros germinales, así como ganglios linfáticos.

En lo que respecta a las células del sistema inmune, en las aves, la morfología de éstas prácticamente es igual a la descrita en mamíferos. Por otro lado, los anticuerpos principales son IgM, IgA e IgY; esta última tiene alta homología con IgE e IgG, por lo que se presume que la IgY puede ser un precursor común de estos últimos isotipos tan importantes en la respuesta inmune de mamíferos^{2,14}.

Sistema inmune de mamíferos

Debido a que actualmente existe una infinidad de textos y compendios vastos de inmunología, en los cuales se muestra la información referente al sistema inmune de “mamíferos” (entiéndase ratón y humano), en este apartado nos limitaremos a mencionar algunas particularidades que desde nuestro punto de vista son relevantes filogenéticamente.

Cuando hablamos del sistema inmune de mamíferos, es común relacionar este tema con el sistema inmune de humanos, y con el modelo animal preferido de los inmunólogos como son los ratones. En realidad gran parte del conocimiento generado en inmunología clásica, corresponde a inmunología de ratón. Nuestro conocimiento de inmunología humana está soportado principalmente bajo el supuesto de que “como funciona en modelos murinos, puede funcionar en humanos”, sin embargo, esto no siempre sucede. Otra fuente importante de inmunología humana, es la inmunopatología; ya que desde el punto de vista bioético, en ocasiones es difícil justificar los estudios inmunológicos en sujetos sanos. Por lo que gran parte de la inmunología que se ha realizado en humanos es, en realidad, sobre cómo funciona el sistema inmune en estados patológicos y no en condiciones fisiológicas.

Además de lo anterior, cuando hablamos de inmunología de mamíferos, normalmente nuestra visión es muy reduccionista, pues no se consideran las tres subclases de mamíferos, como: monotremados, marsupiales y mamíferos placentarios. Los primeros están representados por básicamente dos especies, ornitorrinco y equidnas, las cuales conservan algunas características de los reptiles, como la reproducción ovípara. Los marsupiales, por su parte, son un grupo compuesto por más de 200 especies, sin embargo, los más famosos son los canguros, esta subclase se caracteriza por el hecho de que una vez que nace el producto, este se traslada al marsupio, bolsa en la cual el animal termina su desarrollo. En contraste, los mamíferos placentarios, también llamados euterianos, se caracterizan por su desarrollo intrauterino, estos representan más del 90 % de los mamíferos del planeta, y por supuesto en esta subclase están considerados los humanos.

Se considera que los mamíferos aparecieron en el planeta hace 200 millones de años, y es una clase de organismos con gran capacidad de adaptación, ya que prácticamente están presentes en todos los ecosistemas (agua, aire y suelo). Desde el punto de vista biológico, los mamíferos se caracterizan por haber desarrollado sistemas sofisticados de termorregulación, alta tasa metabólica y protección parental. Esta última característica está estrechamente relacionada con la respuesta inmune, ya que en gran parte está mediada por la presencia de IgA en la leche materna.

Los marsupiales pueden ser un modelo interesante para estudiar la ontogenia de órganos linfoides, ya que cuando salen del útero son significativamente inmunocompetentes, y es hasta que están en el marsupio cuando se desarrollan sus tejidos inmunológicos. Respecto a los anticuerpos, justamente en los mamíferos se presentan por primera vez los isotipos IgE e IgG. Isotipos que incluso se han identificados desde mamíferos monotremados.²

En conclusión, la inmunología comparada es básica no sólo por el hecho de que permite conocer la evolución de la respuesta inmune a lo largo de millones de años (sistema fisiológico que en gran medida ha permitido la evolución y adaptación de las especies a nuevos ecosistemas). Actualmente estudiar la respuesta inmune en organismos filogenéticamente menos evolucionados al humano tiene aplicaciones económicas, como vacunas veterinarias y acuícolas (cultivo de camarón, peces y crianza de animales domésticos

y de granja), aplicaciones ecológicas y con fines de conservación de especies, aplicaciones biomédicas (invertebrados como vectores de enfermedades), y actualmente con la agudización del cambio climático, la inmunología abre nuevos campos de interés como la eco-inmunología, área donde, por ejemplo, el sistema inmune de réptiles puede ser un bioindicador de este fenómeno.

Referencias:

1. Danilova N. The evolution of immune mechanisms. *Mol Dev Evol.* 2006 (306B);6:496-520.
2. Girón-Pérez M I, Toledo Ibarra G A, Lanz Mendoza H. Filogenia del Sistema inmunológico. En: Pavón-Romero L, Jimenez Martinez M C, Garcés Alvarez M E. *Inmunología Molecular, Celular y Translacional.* eds. Walter Kluwer. 1ra ed. Philadelphia. 2016:600-617.
3. Cooper E L. Evolution of immune systems from self/not self to danger to artificial immune systems (AIS). *Physics of Life Reviews* 2010.7:55-78.
4. Rolff J, Siva-Jothy M T. Invertebrate Ecological Immunology. *Science.* 2003(301);5632:472-475.
5. Moreno-García M, Recio-Tótoro B, Claudio-Piedras F, Lanz-Mendoza H. Injury and immune response: applying the danger theory to mosquitoes. *Frontiers in Plant Science* 2014(5):451 doi: 10.3389/fpls.2014.00451.
6. Gourbal B, Pinaud S, Beckers GJM, et al. Innate immune memory: An evolutionary perspective. *Immunol Rev.* 2018;283(1):21-40.
7. Cerenius L, Söderhäll K. Variable immune molecules in invertebrates. *The Journal of Experimental Biology* 2013;216:4313-4319
8. Flajnik MF, Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. *Nature Reviews Genetics* 2010;11:47-59.
9. Rauta P R, Nayak B, Das S. Immune system and immune responses in fish and their role in comparative immunity study: A model for higher organisms. *Immunology Letters* 2012;148:23-33.
10. Toledo Ibarra G A, Rojas Mayorquin, Girón-Pérez M I. Influence of the cholinergic system on the immune response of teleost fishes: Potential model in biomedical research. *Clinical and Developmental immunology.* 2013:536534

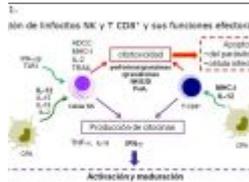
11. García-Moreno D, Tyrkalska S D, Valera-Pérez A, Gómez-Abenza E, Pérez-Oliva A B, Mulero V. The zebrafish: A research model to understand the evolution of vertebrate immunity. *Fish Shell Immunol.* 2019(90):215-222.
12. Grogan L F, Robert J, Berger L, Skerratt L F, Scheele B C, Castley J G, Newell D A, McCallum H I. Review of the Amphibian Immune Response to Chytridiomycosis, and Future Directions. *Front Immunol.* 2018(9);9:2536.
13. Pettinello R, Dooley H. The immunoglobulins of cold-blooded vertebrates. 2014;4(4):1045-69
14. Staley M, Bonneaud C. Immune responses of wild birds to emerging infectious diseases. *Parasite Immunol.* 2015;37(5):242-54.

Temas relacionados



Inmunidad contra Respuesta Inmune

Unidad VI - Inmunología



Respuesta Inmune a Parásitos Protozoarios Intracelulares

Unidad VI - Inmunología

factores genéticos, inflamasona, Leishmania, linfocitos, parásitos, patógenos, protozoarios, respuesta inmune