ARTIGO COMPLETO
FULL ARTICLE
ARTÍCULO COMPLETO

ENVIRONMENTAL SMOKE
(www.environmentalsmoke.com.br)
ISSN 2595-5527
v. 2, n. 3, p. 17-27, 2019

UBRE CAPRINA Y INMUNIDAD INNATA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Gil Dutra FURTADO[1*]; Leonardo Alves de FARIAS[2]

[1]Graduando em Medicina Veterinária/UNINASSAU; Engenheiro Agrônomo/Universidade Federal da Paraíba (UFPB); Doutor em Psicobiologia/Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN); Sócio da Cooperativa de Agronegócio (COOPAGRO), Brasil.

[2]Mestre; Médico Veterinário; Professor/UNINASSAU, Brasil.

*Autor corresponsal: E-mail: gdfurtado@hotmail.com

Resumen. Se describen diversos factores de predisposición para las afecciones mamarias o trastornos secundarios que afectan a la salud de la ubre y, por tanto, la productividad y calidad de la leche de hembras caprinas en las diferentes especies. Los patógenos que desencadenan la mastitis, tienen diversos factores de virulencia que llevan a la colonización e infección de este órgano. En esta situación, el animal debe tener una respuesta adecuada y desarrollar una respuesta inmunológica (innata o específica), donde la inmunidad innata es la respuesta predominante en la defensa primaria después de la invasión microbiana. Esta reacción está presente y se activa en el lugar de la infección por varios estímulos. Este artículo aborda los aspectos relacionados con el desencadenamiento de la inmunidad innata en la ubre caprina.

Palabras clave: Neutrófilos; Macrófagos; Asesino Natural.

UDDER GOATS AND INNATE IMMUNITY: LITERATURE REVIEW

Abstract. Several predisposing factors are described for breast disorders or secondary disorders that compromise udder health and consequently the productivity and milk quality of female goats in different species. The pathogens that trigger mastitis have several virulence factors that lead to colonization and infection of this organ. In this situation, the animal must have an appropriate response and develop an immune response (innate or specific), where innate immunity is the predominant response in primary defense following microbial invasion. This reaction is present and is activated at the site of infection by the action of various stimuli. This article addresses the aspects involved in triggering innate immunity in goat udders.

Keywords: Neutrophils; Macrophages; Natural killer.

ÚBERE CAPRINO E IMUNIDADE INATA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Resumo. Diversos fatores predisponentes são descritos para as afecções mamárias ou distúrbios secundários que comprometem a sanidade do úbere e consequentemente da produtividade e qualidade do leite de fêmeas caprinas nas diferentes espécies. Os agentes patogénicos que desencadeiam a mastite

Submitted on: 15 Aug. 2019; Accepted on: 5 Oct. 2019. Published on: 31 Oct. 2019
DOI: https://doi.org/10.32435/envsmoke.20192317-27

possuem diversos fatores de virulência que levam a colonização e infecção deste órgão. Nesta situação, o animal deve ter uma resposta apropriadamente e desenvolver uma resposta imunológica (inata ou específica), onde a imunidade inata é a resposta predominante na defesa primária após a invasão microbiana. Esta reação está presente e são ativadas no local da infecção por ação de vários estímulos. Este artigo aborda os aspectos envolvidos no desencadear da imunidade inata no úbere caprino.
Palavras-chave: Neutrófilos; Macrófagos; Assassino natural.

INTRODUCCIÓN

Los patógenos que desencadenan la mastitis tienen diversos factores de virulencia que llevan a la colonización e infección de este órgano. Los patógenos pueden superar las defensas del animal al unirse a las células epiteliales, produciendo estructuras que dificultan la acción de los neutrófilos, como la captura y la destrucción. En esta situación, estos patógenos producen endotoxinas y exotoxinas que tienen por objeto destruir y/o inactivar los leucocitos, y también pueden permanecer dentro de las células y, por tanto, escapar de la respuesta inmune (CARNEIRO; DOMINGUES; VAZ, 2009).

En esta situación, el animal debe responder adecuadamente a la virulencia (SORDILLO; STREICHER, 2002) y desarrollar una respuesta inmunológica. En la glándula mamaria, la inmunidad puede ser innata y/o específica, donde la inmunidad innata es la respuesta predominante en la defensa primaria después de una invasión microbiana durante las fases iniciales de la infección y representada por barreras celulares y solubles. Esta reacción está presente o se activa en el lugar de la infección por varios estímulos, pero no se amplía por la exposición repetida al mismo microorganismo (RAINARD; RIOLLET, 2006; VAZ, 2004),

Sólo cuando los patógenos se establezcan en la glándula mamaria y que sea posible iniciar el proceso infeccioso. Para esto es necesario que los agentes patógenos puedan driblar la respuesta inmune innata del organismo del animal (CARNEIRO; DOMINGUES; VAZ, 2009).

Veamos algunos aspectos relacionados con el desencadenamiento de la inmunidad innata en la glándula mamaria caprina.

Barreras Anatómicas

La epidermis de la ubre, al estar integrada, limita el riesgo de contaminaciones al reducir la colonización por microorganismos procedentes de la propia piel y del medio ambiente en este órgano. Informes de profesionales e investigadores de la ganadería lechera, presentan evidencias relacionadas con lesiones en la epidermis de los techos y aumento de la incidencia

de mastitis por agentes biológicos como *Staphylococcus* spp. (COSTA et. al., 2013).

El canal de la ubre, segundo obstáculo natural para los patógenos, está normalmente cerrado debido a la presencia e de un anillo muscular en el orificio la mama y se constituye en una barrera física y química.

También se observa la acción de un tampón de queratina que tiene actividad bacteriostática o bactericida, formado por la descamación de las células de epitelio estratificado de la pared del canal de la ubre, compuesto por ácidos grasos estereficados y no esterificados, los ácidos mirísticos, palmitoleico e linoleico. El tampón de queratina se presenta como el principal mecanismo de defensa de la glándula mamaria frente a infecciones en el periodo seco (CARNEIRO, 2006; CARNEIRO; DOMINGUES; VAZ, 2009).

En las cabras en lactación, el proceso de ordeño representa un momento crucial en la sanidad de esa línea de defensa de la ubre, ya que proporciona una flacidez en el esfínter de la mama que normalmente requiere de una a dos horas después del ordeño para contraer lo suficiente y sellar el esfínter del canal (KEHRLI; HARP, 2001).

Las lesiones en las ubres (hiperqueratosis) y la edad de los animales pueden perjudicar el retorno del tono del esfínter. Estas lesiones pueden aparecer como elevaciones blanquecinas que circundan el orificio y pueden originarse de forma traumática o infecciosa, que pueden deberse a daños mecánicos causados por el ordeñador con vacío mal dimensionado y a daños químicos, que pueden deberse a desinfectantes excesivamente cáusticos (CARNEIRO; DOMINGUES; VAZ, 2009).

Barreras innatas:

Una vez que el agente patógeno atraviesa el canal del techo y alcanza la cisterna mamaria, actúan los factores solubles y las células de la inmunidad innata. Entre los factores solubles que tienen actividad microbiana, podemos destacar tres grupos funcionales (LINDE et al., 2008; RAINARD, 2003):

1) factores que rompen la membrana celular microbiana (ejemplo: complemento);

2) péptidos que unen elementos esenciales como el hierro (Ejemplo: lactoferrina);

3) Enzimas hidrolíticas centradas en estructuras microbianas (Ejemplo, lisozima).

El sistema complementario complementa el trabajo realizado por los anticuerpos. Estas son proteínas que circulan libremente en la sangre, que tienen su origen en el hígado, sintetizadas en los hepatocitos y macrófagos y activadas por los anticuerpos, que tienen la función de realizar la lisis de células a través de la opsonización (que significa aglutinar alrededor de una molécula o célula que debe ser removida) y luego señalar a los fagocitos para

que realicen la destrucción del complejo. El complemento es el principal mediador humoral (líquidos corporales como sangre y linfa) del proceso inflamatorio junto a los anticuerpos, en el que las proteínas que lo constituyen son solubles en el plasma y en las membranas celulares. La activación se realiza por dos vías: la vía clásica y la alternativa (ITURRY-YAMAMOTO; PORTINHO, 2001).

El sistema complemento es un componente de la inmunidad innata, producido principalmente por hepatocitos, que están presentes en la leche de glándulas sanas (KEHRLI; HARP, 2001). Cuando hay respuesta inflamatoria, estos factores se movilizan de la corriente circulatoria junto con la exudación plasmática. En los cuartos mamarios infectados, el complemento a menudo presenta actividad bactericida y hemolítica, y la intensidad de estas actividades está relacionada con la magnitud de la inflamación (RAINARD, 2003).

La deposición de los componentes opsonizantes en la bacteria y la generación de fragmentos proinflamatorios producen mediadores proinflamatorios C4a, C3a y C5a, que, al ser activados, llevan a la deposición de fragmentos por la rotura del componente C3 (C3b y C3bi) en los patógenos invasores, lo que conduce a la adherencia de las bacterias a las células fagocitarias mediante la interacción con los receptores respectivos de los fagocitosis, iniciando el proceso de fagocitosis. Las bacterias Gram-negativas son sensibles a la acción lítica del complemento, mientras que las Gram - positivas son más resistentes; aunque todas sean sensibles a la acción opsonizante de C3 y C3bi (OVIEDO-BOYSO et al., 2007; RAINARD; POUTREL, 2000).

C5a es el fragmento más biológicamente activo en reclutar células fagocíticas para la leche. Promueve el aumento de la permeabilidad vascular y actúa como potente atractivo para los neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y subpoblaciones de linfocitos, además de inducir la respuesta celular de estas células, como modulación del receptor fagocito a opsoninas, aumento del metabolismo oxidativo, liberación de eicosanoides; así como las enzimas digestivas y estimular la síntesis de citocinas (IL-1 e IL-6) (TOMLINSON, 1993).

La lactoperoxidasa es una enzima peroxidasa secretada por las glándulas mamarias que actúa como agente antibacteriano natural y en el sistema inmunitario innato desempeña un papel importante al eliminar bacterias en la leche y las mucosas, además, el aumento de este sistema (lactoperoxidasa) puede tener aplicaciones terapéuticas (BOOTS; FLORIS, 2006).

La función primaria de esta enzima es catalizar la oxidación de ciertas moléculas a costa de peróxido de hidrógeno, para generar productos reactivos con intensa actividad antimicrobiana. Las bacterias de diferentes grupos presentan un grado variable de resistencia a la Lp. Los organismos Gram-negativos y catalasa-positivos son inhibidos o inactivados por la

Lp, y las bacterias Gram-positivas y catalasa - negativas son generalmente inhibidas, pero no asesinadas por la Lp. (KUSSENDRAGER; VAN HOOIJDONK, 2000).

Entre los moduladores inmunes secretados por la glándula mamaria, las citocinas merecen una atención especial (RIOLLET; RAINARD; POUTREL, 2000). El término "citocina" describe el grupo heterogéneo de proteínas naturalmente producidas y secretadas por una gran variedad de células que pertenecen o no al sistema inmune. Desempeñan un papel importante en la defensa del hospedador, ya que regulan parte de la actividad de las células que participan en la inmunidad innata y específica (TIZARD, 2002).

Las citocinas del tipo Interleucina (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) y el factor de necrosis Tumoral-a (TNF-a) se consideran marcadores de las defensas de la glándula mamaria (ALLUWAIMI; CULLOR, 2002; SORDILLO; SHAFER-WEAVER; DeROSA, 1997). Las citocinas proinflamatorias (IL-1a, IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-12 y TNF-a) se producen principalmente por células epiteliales y neutrófilos. Desencadenan el proceso inflamatorio por alteración de la permeabilidad vascular, además de promover el reclutamiento de leucocitos, estimulando a las células endoteliales locales a expresar adhesiones a neutrófilos, induciéndoles a infiltrarse en el tejido mamario (SORDILLO; SHAFER-WEAVER; DeROSA, 1997). También activan la capacidad fagocítica de los neutrófilos (BANNERMAN et al., 2004), y actúan sobre la maduración de las células dendríticas, controlando también la respuesta inmune adquirida (ALLUWAIMI; CULLOR, 2002; SORDILLO, 2005).

En la glándula mamaria, las defensas celulares innatas aparecen representadas por neutrófilos, macrófagos, células epiteliales y células “natural killer” (NK) (SORDILLO; SHAFER-WEAVER; DeROSA, 1997). Estas células (llamadas células somáticas de la leche) en la cuantificación en la leche, indican el grado de infección en la glándula mamaria (NICKERSON, 1989).

Las células del sistema inmune innato poseen receptores de reconocimiento de patrones (PRR) capaces de reconocer patrones moleculares conservados, compartidos por un gran grupo de agentes infecciosos y claramente distinguibles de los patrones moleculares asociados a patología (PAMPs) (CARNEIRO; DOMINGUES; VAZ, 2009).

Cuando los PRR reconocen los PAMPs (que bajo infecciones extracelulares incluyen los lípidos, lipoproteínas, proteínas y ácidos nucleicos de microorganismos invasores), existe adherencia del microorganismo en la superficie del neutrófilo o macrófago, y el signo resultante inicia la fagocitosis. Un importante grupo de la PRR, que son receptores similares a los Toll (TRL), son moléculas cruciales para la detección de patógenos invasores y el desencadenamiento de mecanismos de defensa del huésped en la glándula mamaria

(GOLDAMMER et al., 2004; WERLING; PIERCY; COFFEY, 2006).

El reconocimiento de PAMPs por PRRs activa vías de señalización intracelulares que culminan en la inducción de citocinas inflamatorias, quimosinas, interferones y moléculas coestimulatorias (OPSAL et al., 2008),

Presentes en la leche debido al proceso de descamación epitelial, las células epiteliales mamarias (CEM) predominan en las glándulas mamarias no infectadas. Estas células intercambian el cuerpo y el medio ambiente, por lo que actúan como centinelas, señalando la invasión de patógenos causantes de mastitis, ya que las CEM muestran una destacada capacidad de expresar citocinas tras la estimulación con bacterias patógenas, contribuyendo a la atracción de células inmunes, como los neutrófilos, importantes en la eliminación de bacterias invasoras (RAINARD; RIOLLET, 2006; WELLNITZ; KERR, 2004; YANG et al., 2008).

Los neutrófilos (polimorfo nucleares, PMN) son el tipo celular predominante en los tejidos y las secreciones mamarias al inicio de la inflamación y pueden llegar al 90% del total de leucocitos en la glándula (PAAPE et al., 2002; SORDILLO; SHAFER-WEAVER; DeROSA, 1997).

En respuesta a una amplia variedad de mediadores inflamatorios, los neutrófilos migran del sistema circulatorio a la glándula, conectándose al endotelio vascular en las zonas cercanas a la infección. Posteriormente, los neutrófilos atraviesan el endotelio y se transfieren a la leche y a los lugares de infección glandular (TARGOWSKI, 1983).

Junto a la infección, los neutrófilos fagocitan e inactivan los patógenos, ejerciendo efecto bactericida, proteínas antibacterianas de bajo peso molecular y defensivas, eliminando una amplia variedad de patógenos responsables de la mastitis (SORDILLO; SHAFER-WEAVER; DeROSA, 1997).

Os agentes patogênicos podem desenvolver mecanismos para escapar dos neutrófilos, como mecanismo de evasão à fagocitose ou induzindo apoptose precoce dos neutrófilos (O'RIORDAN; LEE, 2004). De este modo, los microorganismos sobreviven a la respuesta inmediata del huésped y la inflamación continuará, dando lugar a una migración persistente de neutrófilos al lumen alveolar (SORDILLO, 2005).

Los Macrófagos son células fagocíticas presentes en el tejido mamario y sus secreciones. Son capaces de realizar varias funciones, desde la eliminación de residuos tisulares hasta la eliminación de los propios patógenos de la mastitis. Rápidamente fagocitan los neutrófilos apoptóticos, minimizando la liberación de su contenido granular, que es tóxico para el tejido mamario (RAINARD; RIOLLET, 2003).

Son importantes las células efectoras innata que presentan antígenos para linfocitos T,

secretando variedades de mediadores inflamatorios (como citocinas o componentes derivados del ácido araquidónico), lo que le confiere una gran capacidad de defensa de la glándula mamaria (RAINARD; RIOLLET, 2003). El tejido infectado y las secreciones contienen principalmente neutrófilos. Cuando los macrófagos reconocen bacterias, liberan citocinas proinflamatorias (tales como TNF-a e IL-1b), estimulan la actividad bactericida de los neutrófilos, producen prostaglandinas y leucotrienos, aumentan la reacción inflamatoria local (BANNERMAN et al., 2004). En la glándula mamaria, estos se coordinan para proporcionar una protección óptima contra las enfermedades (SORDILLO, 2005).

Como linfocitos no específicos, las células Natural Killer (NK) tienen actividad citotóxica independiente del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que es fundamental para la eliminación de patógenos intracelulares mediante secreciones de perforinas que promueven la destrucción de la membrana celular (SORDILLO, 2005), siendo estas células (Natural Killer) respuestas inmunes innatas que expresan actividad bactericida frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (SORDILLO, 2005; RAINARD; RIOLLET, 2006).

Las células NK humanas son capaces de matar bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, que son similares a las células linfoides aisladas de las glándulas mamarias de bovinos, donde también presentan una nueva propiedad antibacteriana. Estas células linfoides mostraron una mayor capacidad de matar a *Staphylococcus aureus* de forma inespecífica, y el mecanismo por el que estas células mediaron la muerte bacteriana no fue totalmente aclarado. Este resultado de investigación sugiere que las células del tipo NK pueden desempeñar un papel importante en la eliminación de bacterias de la glándula mamaria (SORDILLO; SHAFER-WEAVER; DeROSA, 1997; DELVES, 2017).

CONCLUSIONES

La función básica del sistema inmunológico en la glándula mamaria es responder a sustancias extrañas que puedan penetrar y provocar infecciones mamarias. La respuesta inmune es capaz de reconocer lo que es extraño y lo que es propio del organismo, y tiene la función de combatir agentes extraños.

La respuesta inmune innata y la primera barrera contra las infecciones, poseen características que son imprescindibles para la protección de la glándula mamaria caprina, como la rapidez de acción y la capacidad de actuar sobre agentes infecciosos invasores.

Conocer la respuesta innata en la ubre caprina favorece al profesional veterinario investigar y desarrollar acciones para la prevención de infecciones y contribuir al desarrollo de terapias y manejo alternativos para el bienestar animal.

REFERENCIAS

ALLUWAIMI, A.M.; CULLOR, J.S. Cytokines gene expression patterns of bovine milk during middle and late stages of lactation. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 49, n. 2, p. 105-110, 2002.

BANNERMAN, D.D.; PAAPE, M.; GOFF, J.; KIMURA, K.; LIPPOLIS, J.; HOPE, J. Innate immune response tointramammary infection with *Serratia mascescens* and *Streptococcus uberis*. **Veterinary Research**, v. 35, n. 6, p. 681- 700, 2004.

BOOTS, J.W.; FLORIS, R. Lactoperoxidase: From catalytic mechanism to practical applications. **International Dairy Journal**, v. 16, n. 11, p. 1272-1276, 2006.

CARNEIRO, D.M.V.F. **Efeito do uso de um selante interno de tetos na profilaxia de novas infecções intramamárias no período seco e no pós-parto.** 2006. 75p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Centro Agro-Veterinário – Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC. Lages, SC. 2006.

CARNEIRO, D.M.V.F.; DOMINGUES, P.F.; VAZ, A.K. Imunidade inata da glândula mamária bovina: resposta à infecção. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 39, n. 6, p. 1934-1943, 2009.

COSTA, C.R.M.; FEITOSA, M.; PESSOA, G.; BEZERRA, D.O.; FERRAZ, M.; CARVALHO, M.A.M. Mastite caprina: etiologia e epidemiologia: revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, v. 7, n. 8, ed. 231, 2013.

DELVES, P. J. Cellular components of the immune system. **Merck Manual for Healthcare Professionals**, 2017. Disponível em: https://www.merckmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/biology-of-the-immune-system/cellular-components-of-the-immune-system. Acceso en: 03 de septiembre de 2019.

GOLDAMMER, T.; ZEBER, H.; MOLENAAR, A.; SCHUBERTH, H.J.; BRUNNER, R.M.; KATA, S.R.; SEYFERT, H.M. Mastitis increases mammary mRNZ abundance of beta-defensin 5, toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 but not TLR9 in cattle. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 11, p. 174-185, 2004.

ITURRY-YAMAMOTO G.R.; PORTINHO, C.P. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 41-51, 2001.

KEHRLI, M.E.; HARP, J.A. Immunity in the mammary gland. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 17, n. 3, p. 495-516, 2001.

KUSSENDRAGER, K.D.; VAN HOOIJDONK, A.C.M. Lactoperoxidase: physico-chemical properties, occurrence, mechanism of action and applications. **British Journal of Nutrition**, v. 84, p. 19-25, 2000.

LINDE, A.; ROSS, C.R.; DAVIS, E.G.; DID, L.; BLECHA, F.; MELGAREJO, T. Innate immunity and host defense peptides in Veterinary Medicine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 2, p. 247-265, 2008.

NICKERSON, S.C. Immunological aspects of mammary involution. **Journal of Dairy Science**, v. 72, p. 1665-1678, 1989.

OPSAL, M.A.; LIEN, S.; BRENNA-HANSEN, S.; OLSEN, H.G.; VAGE, D.I. Association analysis of the constructed linkage maps covering TLR2 and TLR4 with clinical mastitis in Norwegian Red cattle. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 125, p. 110-118, 2008.

O'RIORDAN, K.; LEE, J.C. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 17, n. 1, p. 218-234, 2004.

OVIEDO-BOYSO, J.; VALDEZ-ALARCÓN, J.J.; CAJERO-JUÁREZ, M.; OCHOA-ZARZOSA, A.; LÓPEZ-MEZA, J.E.; BRAVO-PATIÑO, A.; BAIZABAL-AQUIRRE, V.M. Innate immune response of bovine mammary gland to pathogenic bacteria responsible for mastitis. **Journal of Infection**, v. 54, n. 4, p. 399-409, 2007.

PAAPE, M.J.; MEHRZAD, J.; ZHAO, X.; DETILLEUX, J.; BURVENICH, C. Defense of bovine mammary gland by polymorphonuclear neutrophil leukocytes. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 7, n. 2, p. 109- 121, 2002.

RAINARD, P. The complement in milk and defense of the bovine mammary gland against infections. **Veterinary Research**, v. 34, p. 647-670, 2003.

RAINARD, P.; POUTREL, B. Generation of complement fragment C5a in milk is variable among cows. **Journal of Dairy Science**, v.83, n.5, p.945-951, 2000.

RAINARD, P.; RIOLLET, C. Mobilization of neutrophils and defense of the bovine mammary gland. **Reproduction Nutrition Development**, v. 43, n. 5, p. 439-457, 2003.

RAINARD, P.; RIOLLET, C. Innate immunity of the bovine mammary gland. **Veterinary Research**, v. 37, n. 3, p. 369-400, 2006.

RIOLLET, C.; RAINARD, P.; POUTREL, B. Differential induction of complement fragment C5a and inflammatory cytokines during intramammary infections with *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 7, n. 2, p. 161-167, 2000.

SORDILLO, L.M. Factor affecting mammary gland immunity and mastitis susceptibility. **Livestock Production Science**, v.98, p.89-99, 2005.

SORDILLO, L.M.; SHAFER-WEAVER, K.; DeROSA, D. Immunobilogy of the mammary gland. **Journal of Dairy Science**, v.80, n.8, p.1851-1865, 1997.

SORDILLO, L. M.; STREICHER, K. L. Mammary gland immunity and mastitis susceptibility. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 7, n. 2, p. 135-146, 2002.

TARGOWSKI, S.P. Role of immune factors in protection of mammary gland. **Journal of Dairy Science**, v. 66, n. 8, p. 1781- 1789, 1983.

TIZARD, I.R. **Imunologia veterinária:** uma introdução. 6 ed. São Paulo: Roca, 2002.

TOMLINSON, S. Complement defense mechanisms. Current **Opinion in Immunology**, v. 5, n. 1, p. 83-89, 1993.

VAZ, A.K. Imunidade da glândula mamária. **Conselho Brasileiro de Qualidade do Leite em Revista**, v. 1, n. 5, p. 16-19, 2004.

WELLNITZ, O.; KERR, D.E. Cryopreserved bovine mammary cells to model epithelial response to infection. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 101, p. 191-202, 2004.

WERLING, D.; PIERCY, J.; COFFEY, T.J. Expression of TOLL-like receptors (TLR) by bovine antigen-presenting cells-potential role in pathogen discrimination? **Veterinary Immunology and Immunopathology**. v. 112, p. 2-11. 2006.

YANG, W.; ZERBE, H.; PETZL, W.; BRUNNER, R.M.; GÜNTHER, J.; DRAING, C.; VON AULOCK, S.; SCHUBERTH, H.J.; SEYFERT, H.M. Bovine TLR2 and TLR4 properly transducer signals from *Staphylococcus aureus* and *E. coli*, but *S. aureus* failes to both activate NF-kB in mammary epithelial cells and to quickly induce TNFá and interleukin-8 (CXCL) expression in the udder. **Molecular Immunology**, v. 45, n. 5, p. 1385- 1397, 2008.