

Inmunidad innata en la piel

Innate immunity in the skin

Delsy Yurledy Del Río¹, Margarita María Velásquez²

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

2. Médica dermatóloga; profesora, Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina; Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Resumen

La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra patógenos, la cual, a pesar de tener poca especificidad y no contar con memoria inmunológica, tiene la ventaja de proveer una respuesta rápida. La piel cuenta con un gran arsenal protector, como son los péptidos antimicrobianos, diferentes tipos celulares con una amplia distribución de receptores y, entre estos, los receptores de tipo *toll*, capaces de reconocer componentes estructurales de los microorganismos denominados patrones moleculares asociados a patógenos. La comprensión de los componentes y de las funciones del sistema inmunitario innato en la piel permite una mejor aproximación a la inmunopatogenia de diversas enfermedades cutáneas crónicas.

PALABRAS CLAVE: inmunidad innata, péptidos antimicrobianos, receptores de tipo *toll*, catelicidinas, queratinocitos, patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMP).

Summary

Innate immunity is the first line of defense against pathogens, which despite having poor specificity and lack of immunological memory, has the advantage of providing a quick response. The skin is a constituent part of innate immunity and has a large arsenal protector such as antimicrobial peptides, different cell types with a wide distribution of receptors, among these, the toll-like receptors, able to recognize structural components of microorganisms called pathogen-associated molecular patterns. Understanding the components and functions of the innate immune system in the skin allows a better approach to the immunopathogenesis of various chronic skin diseases.

KEY WORDS: innate immunity, antimicrobial peptides, Toll-like receptors, cathelicidin, keratinocytes, pathogen-associated molecular patterns

Correspondencia:

Margarita María Velásquez

Email: mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 7 de Febrero de 2011.

Aceptado: 17 de Julio de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Sistema inmunitario innato

La continua emergencia de microorganismos patógenos y la amplia morbilidad y mortalidad asociadas a las enfermedades infecciosas, motivan a entender la importancia de la inmunidad innata como primera línea de defensa anti-infecciosa. Se ha estimado que existen, aproximadamente, 10⁸ diferentes especies microbianas, entre las cuales sólo 1.200 están asociadas a enfermedades humanas¹.

En esta revisión se presentan los componentes del sis-

tema inmunitario innato, la forma de activación y la relación con algunas enfermedades dermatológicas.

Tradicionalmente, la inmunidad innata se ha considerado como una primera línea de defensa. Sin embargo, recientemente la inmunidad innata ha venido adquiriendo importancia pues, a pesar de no tener una gran especificidad, puede distinguir efectivamente lo propio de lo extraño y activar mecanismos inmunitarios para la generación de señales específicas y así estimular la respuesta inmunitaria adaptativa.

El primer componente del sistema inmunitario innato son las barreras físicas, entre las que están la piel y las mucosas del sistema respiratorio, del gastrointestinal y del genitourinario; éstas, a su vez, contienen sustancias antimicrobianas sintetizadas especialmente por las células epiteliales. Las barreras cuentan con una microflora saprofita que impide la colonización e invasión de los microorganismos patógenos².

Cuando se rompe la integridad física e inmunológica de las barreras e ingresa un agente patógeno, éste es reconocido por diferentes tipos de células, entre ellas, las células de la fagocitosis, las cuales se activan luego del reconocimiento de dichos patógenos. Por otro lado, se reclutan factores solubles del torrente sanguíneo, como los anticuerpos naturales, los factores del complemento, las citocinas y las quimiocinas.

La respuesta inmunitaria innata es filogenéticamente más antigua que la inmunidad adquirida y ha evolucionado para brindar protección contra bacterias, virus y parásitos, aumentando cada vez más la efectividad y complejidad de su respuesta y haciéndose presente en todos los organismos multicelulares. Esta respuesta está conformada por tres fases importantes:

- La prevención de la infección.
- La eliminación de los microorganismos.
- La estimulación de la respuesta inmunitaria adquirida.

Para el correcto funcionamiento de cada una de las fases, se necesita una interacción permanente y efectiva entre los diferentes elementos que componen las barreras físicas, los compuestos químicos y enzimáticos, los componentes celulares en sus líneas específicas, entre ellas, las células dendríticas, el sistema monocito/macrófago, las células asesinas naturales (*natural killers*, NK), los mastocitos y los granulocitos, y un sistema de receptores celulares que están representados en su mayoría por los receptores de reconocimiento de patógenos (*Pattern Recognition Receptors*, PRR), especialmente los de tipo *toll* (*Toll-Like Receptor*, TLR).

Una de las principales características de la respuesta inmunitaria innata, es su capacidad de reconocer componentes estructurales exclusivos de los microorganismos patógenos; entre estos se encuentran los patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMP) que, al entrar en contacto con el PRR, activan la respuesta inmunitaria innata³.

Otro hecho importante es que los receptores del sistema inmunitario innato son codificados por la línea germinal, y que tienen una menor diversidad al compararse con los receptores de la respuesta inmunitaria adquirida generada por recombinación somática. El sistema innato sólo cuenta con 10^3 receptores, mientras que la inmunidad adaptativa cuenta con cerca de 10^7 receptores diferentes. Esta diferencia se relaciona con otra carac-

terística importante, la inmunidad innata sólo identifica patrones moleculares y no genera memoria inmunológica, mientras que la inmunidad adquirida reconoce antígenos y posee memoria inmunitaria³.

Las características de la respuesta inmunitaria no sólo dependen del huésped, sino del patógeno mismo; la variación de su virulencia y su compleja interacción con el microambiente pueden llevar a cambios en su activación. Un ejemplo de lo anterior es la acentuada diferencia que se presenta en la respuesta de los macrófagos contra microorganismos viables, como *Mycobacterium tuberculosis*, frente a micobacterias inactivadas; de lo anterior se deduce que los patógenos pueden modificar la repuesta del huésped. De manera similar, los factores del huésped pueden influenciar el patógeno; por ejemplo, el interferón gamma (IFN- γ) induce la transcripción de factores de virulencia en microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*⁴.

Sistema inmunitario innato y piel

La piel humana, con un área de superficie de 17.000 cm², aproximadamente, es uno de los órganos más grandes del cuerpo humano; su capa más externa está formada por un epitelio estratificado. Es muy hidrófoba, relativamente impermeable y muy resistente⁵. Al estar localizada en la interfaz entre el ambiente y los órganos vitales, la piel tiene la capacidad de mantener una barrera efectiva contra la pérdida de fluidos corporales y una protección contra el daño físico y químico; también, cumple un papel de protección y reparación del daño producido por la radiación ultravioleta. Cuenta con la capacidad de rápida cicatrización.

Además de barrera física, la piel es una barrera inmunológica, cuyos principales constituyentes son los siguientes:

1. La defensa epitelial, se caracteriza principalmente por los péptidos antimicrobianos, que pueden ser inducidos tanto en lesiones inflamatorias como en ausencia de inflamación.
2. La inmunidad innata, incluye el reconocimiento de componentes microbianos por receptores como los TLR y la subsecuente activación de vías de señalización que resultan en la expresión de citocinas proinflamatorias e interferones, así como de genes pertenecientes a la inmunidad adaptativa.
3. La inmunidad adaptativa está representada por linfocitos T y B activados⁶.

Las uñas, como parte importante de los anexos de la piel, pueden sufrir invasión microbiana, por lo que también cuentan con componentes de la inmunidad innata. Dorschner, *et al.*, demostraron que las uñas humanas, porcinas y las de ratón contienen moléculas antimicro-

Péptidos con actividad antimicrobiana en la piel
Péptidos antimicrobianos identificados en células residentes Catelicidinas Defensinas B Proteína bactericida/de aumento de permeabilidad (BPI) Lactoferrina Lisozima Dermcidina Histonas S100A15 RNasa 7
Péptidos antimicrobianos identificados en células infiltrantes Catelicidinas α -defensinas Lactoferrina Granulinsina Perforina Proteína catiónica eosinofílica (ECP)/RNasa 3 Neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN)/RNasa 2 RANTES *
Péptidos antimicrobianos identificados como inhibidores de proteinasas hCAP18/LL-37 prosequencia Inhibidor de la proteinasa secretora leucocítica/antileucoproteasa Elafina/antileucoproteasa derivada de piel (SKALP) P-cistatina A Cistatina C
Péptidos antimicrobianos identificados como quimiocinas Psoriasina Monocina inducida por IFN- γ (MIG/CXCL9) IFN- γ -proteína inducible de 10 kd (IP-10/CXCL10) IFN- γ -inducible por célula T- a quimioatrayente (ITAC/CXCL11)
Péptidos antimicrobianos identificados como neuropéptidos Hormona A estimulante de melanocitos (a-MSH) Substancia P Bradicinina Neurotensina Vasostatina-1 y cromofungina (cromogranina A) Secretolitina (cromogranina B) Enquelitina y péptido B (proencefalina A) Ubiquitina Neuropéptido Y Polipéptido YY/polipéptido de piel Y Catestatina Adrenomedulina

*RANTES: citocina miembro de la superfamilia de IL-8

TABLA 1. Péptidos con actividad antimicrobiana en la piel

bianas, como la catelicidina LL-37, que puede exterminar *Candida albicans* ⁷.

Aunque la piel está en contacto con el ambiente y cubierta con una microflora, la frecuencia de infecciones es relativamente baja. Una razón para esta resistencia natural es la existencia de una "barrera química" que consiste en la producción constitutiva e inducible de péptidos y proteínas antimicrobianas, como las lisozimas, las defensinas, la RNasa 7, la psoriasina (S100A7) y la catelicidina LL-37 ⁸.

Como la piel tiene abundantes moléculas de defensa (principalmente, las producidas por los queratinocitos), posee una habilidad inmediata de brindar un poderoso escudo químico en el momento de una lesión; por ello, la mayoría de los péptidos y proteínas antimicrobianas que brindan protección fueron descubiertos en piel inflamada, principalmente en casos de psoriasis ⁶.

Péptidos antimicrobianos

La protección química por péptidos y proteínas se observó inicialmente en insectos (*Drosophila melanogaster*) y plantas. El primer péptido antimicrobiano descrito en humanos fue la lisozima y, actualmente, en la piel humana se han detectado, al menos, 10 péptidos antimicrobianos. La RNasa 7 y la psoriasina (S100A7) se expresan constitutivamente y las beta defensinas (hBD) 2 a 4 y la LL-37 son inducibles. La producción cutánea de péptidos antimicrobianos es un sistema primario de protección producido por diferentes células de la piel (queratinocitos, células sebáceas, glándulas eccrinas y mastocitos) y la expresión de algunos de dichos péptidos antimicrobianos, aumenta en respuesta a la invasión microbiana. Además, algunas células circulantes reclutadas en la piel, como los neutrófilos y las células NK, también contribuyen a la producción total de péptidos antimicrobianos.

En la TABLA 1 se listan los péptidos antimicrobianos; las catelicidinas y las defensinas son las mejor caracterizadas ⁹.

Las catelicidinas son una familia de péptidos detectados sólo en mamíferos. En los humanos, el principal péptido perteneciente a esta familia es la catelicidina LL-37, también conocida por la nomenclatura asignada a su proteína precursora, la hCAP18 ⁹. En general, las catelicidinas son producidas por neutrófilos y macrófagos activados especialmente por bacterias, virus, hongos y la 1,25-dihidroxi-vitamina D ¹⁰. Su actividad bactericida requiere de la activación proteolítica de su precursor por enzimas como la elastasa, la proteinasa y la enzima típica del estrato córneo. Yamasaki, *et al.*, demostraron que la producción de catelicidina LL-37 puede ser mediada por las proteasas de serina, pertenecientes a la familia de calicreínas tisulares ¹¹.

Las catelicidinas son los únicos péptidos antimicro-

bios que protegen la piel por dos vías distintas: primero, la LL-37 tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana directa y, segundo, actúa como factor quimiotáctico de las células inflamatorias que trae como resultado la iniciación de una respuesta asociada a la producción de citocinas proinflamatorias, angiogénesis y reepitelialización; de esta forma, la LL-37 participa en la respuesta innata y en la inducción de la respuesta adaptativa^{8,9,12}.

La disfunción en las catelicidinas surge como factor central en la patogenia de algunas enfermedades cutáneas. En la dermatitis atópica, las catelicidinas están suprimidas en una proporción inversa a los niveles de IgE; esta disminución se asocia a una mayor frecuencia de piodermis y eccema herpeticum. En la rosácea, estos péptidos antimicrobianos se procesan inadecuadamente e inducen inflamación. En la psoriasis, las catelicidinas pueden formar complejos con el ADN y activar las células dendríticas, desencadenando una amplia respuesta inmunitaria; estos pacientes raramente sufren de infecciones cutáneas debido al aumento de los niveles de péptidos antimicrobianos^{8,9,13}.

La ARNasa 7 es uno de los péptidos antimicrobianos más potentes y eficaces. Su concentración en el estrato córneo de personas sanas es de 4 a 8 µg/g. Se expresa en queratinocitos y otros tejidos epiteliales, puede ser inducida por citocinas proinflamatorias y por bacterias, tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana y es muy eficiente en erradicar *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina en concentraciones de alrededor de 20 nM⁸.

La psoriasina (S100 A7) se expresa focalmente, principalmente en áreas donde se ha documentado una gran colonización bacteriana; es, posiblemente, secretada junto con los lípidos, ya que se encuentra expresada por las glándulas sebáceas; además, varios estudios practicados en áreas de la piel ricas en lípidos sugieren que la psoriasina es almacenada en algunas capas de la piel sana y muestra una actividad antimicrobiana *in vitro* preferencial contra *Escherichia coli*. Otro péptido antimicrobiano expresado constitutivamente en la piel sana es la lisozima⁸.

Las glándulas sudoríparas ecrinas producen constitutivamente un péptido llamado dermicidina⁸. La dermicidina-1L estimula los queratinocitos para producir citocinas y quimiocinas, como TNF- α , IL-8, CXCL10 y CCL20¹⁴.

La radiación ultravioleta, especialmente la B, induce la producción de varios péptidos antimicrobianos en los queratinocitos, incluyendo β -defensinas 2-3, ARNasa 7 y psoriasina (S100A7). La radiación ultravioleta B induce, además, la producción de la catelicidina LL-37 por los queratinocitos por mecanismos mediados por la vitamina D, lo que explica la eficacia de la fototerapia en el tratamiento de la tuberculosis cutánea¹⁵. Es interesante la capacidad que tiene la radiación ultravioleta de suprimir la respuesta inmunitaria adaptativa, pero, al

mismo tiempo, de optimizar la respuesta de la inmunidad innata por medio del aumento de la producción de péptidos antimicrobianos, hecho que fue comprobado tanto *in vivo* como *in vitro* por Gläser, *et al.*¹⁶.

Es claro el amplio papel que juegan los péptidos antimicrobianos en la piel normal y que su alteración puede conllevar a ciertas enfermedades dermatológicas crónicas, por lo que se están desarrollando múltiples estudios para comprender completamente su fisiología y, así, potencialmente poder explotar ese conocimiento en la creación de nuevas alternativas terapéuticas, en las que se podría requerir la síntesis de estos péptidos o, por el contrario, inhibir su acción¹⁷.

Microflora cutánea

La microflora de la piel humana normal está compuesta por un número limitado de especies, principalmente Gram positivas, residentes y transitorias. Las residentes se refieren a las especies que son viables y que se reproducen, por ejemplo, Propionibacterias (*P. acnes*, *P. avidum* y *P. granulosum*), estafilococo negativo para coagulasa (*Staphylococcus epidermidis*), micrococcos, corinebacterias y acinetobacterias, mientras que las transitorias se refieren a las especies contaminantes con poca o ninguna capacidad de crecimiento y reproducción, como lo son *S. aureus*, *E. coli* y *Pseudomonas* spp. La microflora residente ocupa un espacio que evita la colonización por microorganismos patógenos. Se han descrito otras funciones, como las adyuvantes y antitumorales, para las Propionibacterias¹⁸.

Receptores de tipo toll

Si la barrera cutánea es alterada por agentes microbianos o por daño mecánico, necesita una rápida respuesta que, en gran medida, está dada por receptores de la inmunidad innata como los TLR, de los cuales se han descrito hasta 13 en el humano y el ratón, pero solo 10 de ellos están presentes en el humano. (TABLA 2).

Los TLR representan una familia de proteínas transmembrana de tipo I, caracterizados por un dominio extracelular rico en leucina y un dominio citoplásmico similar al receptor de IL-1 (dominio TIR)¹⁹. Los TLR actúan como sensores primarios por medio de la unión a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)^{6,20}. Entre los PAMP más importantes están la flagelina, los peptidoglucanos y los ácidos lipoteicoicos de las bacterias Gram positivas, los lipopolisacáridos en bacterias Gram negativas, la manosa de las levaduras, los glucanos que forman parte de la membrana celular de los hongos y las islas CpG del ADN bacteriano, ausentes en el genoma de vertebrados en condiciones normales⁵.

Cada TLR tiene como ligando un componente micro-

Receptor	Ligandos
TLR 1	Lipopéptidos triacilados ^a
TLR 2	Peptidoglicanos, lipoproteínas bacterianas, cimosanos, ácido lipoteicoico, LPS (<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Leptospira interrogans</i>), proteínas de anclaje GPI (<i>Trypanosoma cruzi</i>)
TLR 3	ARN doble cadena
TLR 4	LPS (bacterias Gram negativas), F-proteína (RSV), Hsp60, fibronectina A
TLR 5	Flagelina
TLR 6	MALP-2 (micoplasma) ^b , modulina soluble en fenol (<i>Staphylococcus epidermidis</i>) ^b
TLR 7	ARN cadena simple, loxoribina, bropirimina, análogos de guanosina, Imiquimod, Resiquimod
TLR 8	ARN cadena simple, resiquimod, loxoribina, bropirimina
TLR 9	CpG-DNA no metilado (bacteria y virus)
TLR10	Aún sin ligandos identificados

TABLA 2. Receptores tipo Toll y sus ligandos

LPS: lipopolisacáridos; GPI: glicosilfosfatidilinositol; RSV: virus sincitial respiratorio; MALP: lipopéptido activador de macrófagos.

A. Ligandos reconocidos por TLR1 + TLR2

B. Ligandos reconocidos por TLR2 + TLR6

biano diferente; la unión de cada TLR con su ligando activa diversas vías de señalización intracelular y desencadena diferentes respuestas inmunitarias²¹. Una respuesta efectiva se alcanza cuando la frecuencia de células que expresan TLR es alta⁵. Una de las principales proteínas adaptadoras que median la señalización intracelular es la MyD88, la cual recluta cinasas como IRAK-1 e IRAK-4. La IRAK-1 se fosforila y activa la proteincinasa TAK 1 (cinasa activadora de TGF), la cual finalmente libera el NFκB (factor nuclear kappa B) y permite su translocación al núcleo y la activación de la proteína cinasa activadora de mitógeno (*Mitrogen Activated Protein Kinase*, MAPK), la cinasa p38 y la cinasa amino terminal jun (*Jun N-terminal kinase*, JNK). Estos factores regulan la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias, la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, moléculas coestimuladoras y moléculas de adhesión (FIGURA 1)^{4,6,10,19,21,22,23}.

Células del sistema inmunitario innato de la piel

QUERATINOCITOS

Los queratinocitos son los principales productores de péptidos antimicrobianos como defensinas y catelicidinas^{24,25}. Responden a una gran variedad de estímulos, incluyendo IL-1, TNFα, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IFG-1) e IL-22; esta última induce la producción de proteasas y factores de crecimiento. Además,

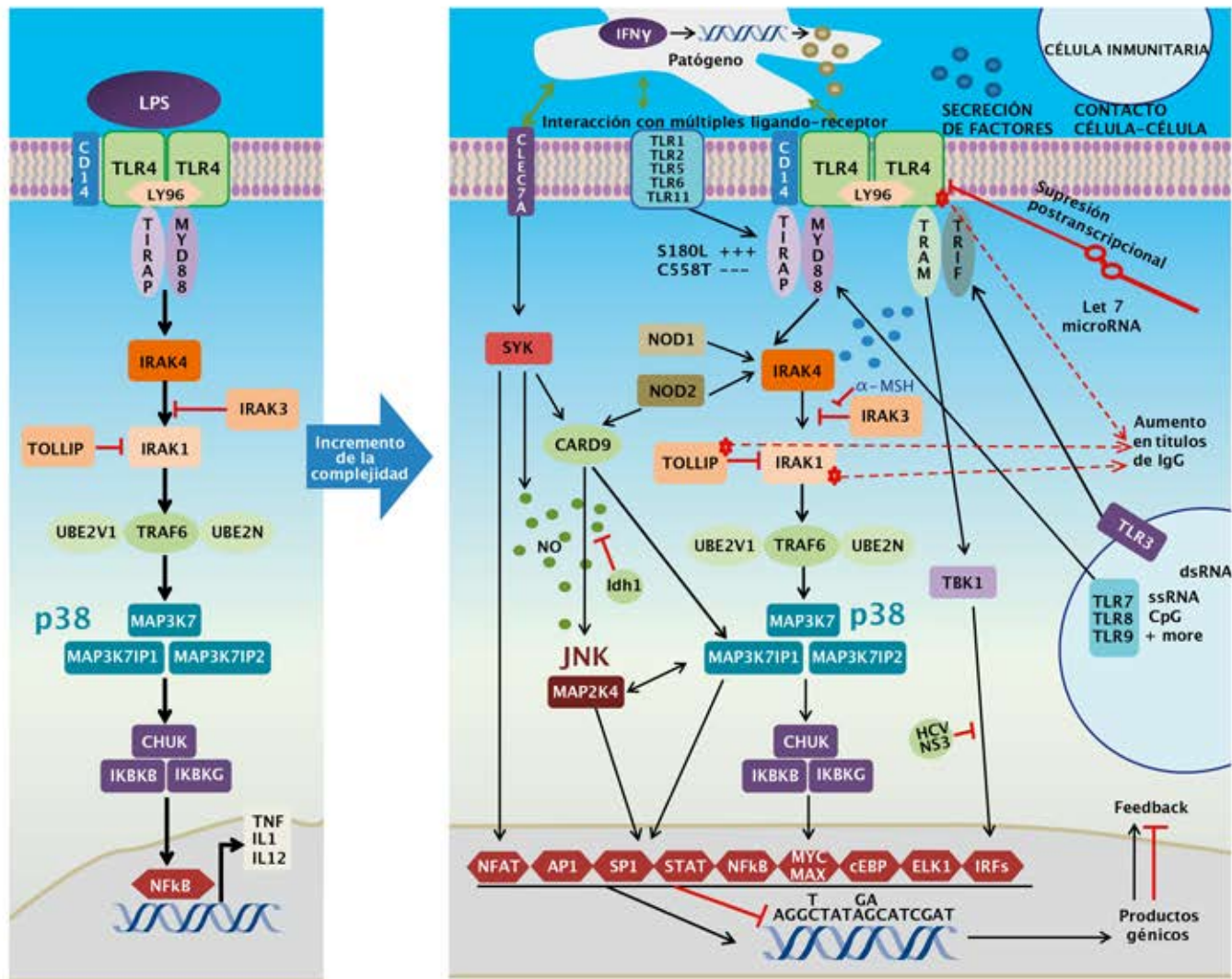
los queratinocitos producen y liberan IL-1, expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), y presentan antígenos a células T citotóxicas; por lo anterior, juegan un importante papel en la inmunovigilancia e inmunomodulación^{10,26}.

Además de todas estas acciones, los queratinocitos expresan de manera constitutiva o inducible los TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6 y TLR-9, los cuales median la activación y reclutamiento de neutrófilos, monocitos, linfocitos y células dendríticas^{24,27,28}.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas son un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa; sus funciones dependen de su estado de maduración y de las condiciones del microambiente. En la piel normal, las células de Langerhans inmaduras están presentes en las capas suprabasales, donde pueden vigilar el ambiente como células centinelas; pueden fagocitar y procesar antígenos, e inician un proceso de maduración y migración a través del vaso linfático hacia los ganglios, donde inician una respuesta inmunitaria adaptativa al presentar los antígenos a los linfocitos T^{29,30}.

Las células dendríticas son células profesionales presentadoras de antígenos. Éstas se dividen en dos grupos: las células dendríticas convencionales o mieloides, que están estratégicamente localizadas en tejidos periféricos donde capturan antígenos, migran a los ganglios linfáticos, procesan los antígenos y los presentan a células T;



GRÁFICA 1. Modificada de Gardy JL, Lynn DJ, Brinkman FS, Hancock RE. Enabling a systems biology approach to immunology: focus on innate immunity. Trends in Immunol. 2009; 30: 249-62.

y las células dendríticas plasmocitoides que, a diferencia de las mieloides, expresan TLR 7 y TLR 9, que les permite reconocer ácidos nucleicos virales y propios dentro de compartimientos endosómicos. Cuando estos TLR son activados, las células dendríticas plasmocitoides son capaces de secretar interferones de tipo I (IFN α e IFN β); esto no sólo juega un papel crítico en la resistencia antimicrobiana, también une las respuestas innata y adaptativa por medio de la dirección de las células dendríticas mieloides, células T y B, y NK^{31,32,33,34}.

LINFOCITOS

Los linfocitos T (LT) intraepiteliales epidérmicos son en su mayoría LT gamma y delta (γ y δ), estos intervienen en la defensa del huésped secretando citocinas, activando fagocitos y destruyendo células infectadas. Además, hay

una subpoblación de linfocitos B (LB-1) que secreta IgM, conocidos como anticuerpos naturales, que actúan como centinelas en las barreras anatómicas.

Fisiológicamente, los linfocitos intraepidérmicos son CD8+ y los dérmicos son CD4+, los cuales, ante una infección, clásicamente se diferenciaban en dos vías, la Th1 y la Th2, según el tipo de interleucinas que producían, su función inmunológica y que son mutuamente excluyentes. La primera se caracteriza por la producción de IFN y es necesaria para la eliminación de microorganismos intracelulares; la segunda vía, la Th2, se caracteriza por la producción de IL-4, IL-5 e IL-13, y se necesita para la eliminación de infecciones parasitarias extracelulares. En la piel también encontramos linfocitos Th 17, una tercera vía de diferenciación descubierta recientemente, las cuales son células proinflamatorias que ayudan a proteger contra el daño potencial de bacterias

extracelulares y hongos. Existen estudios que demuestran que los pacientes con mayor propensión a la candidiasis mucocutánea, tienen disminuido el ARNm de IL-17 e IL-22³⁵.

Los linfocitos B expresan en su superficie TLR-1 y, recientemente, se ha descrito que los LT γ/δ expresan TLR-1, 2, 3, 6 y 7^{36,37}.

CÉLULAS ASESINAS NATURALES

Las células NK son un componente importante de la inmunidad innata, ya que lisan las células tumorales y aquellas que han sido infectadas, especialmente por virus; esta lisis es mediada por la liberación de perforinas y granzimas de sus gránulos citoplásmicos. Además, las NK pueden liberar numerosas citocinas inflamatorias, las cuales reclutan otras células inflamatorias³⁸. Las células asesinas T (NKT) son una subpoblación heterogénea de linfocitos T que expresan el receptor de célula T (TCR) y los marcadores del linaje de las NK, como CD16, CD56, CD57, CD 94 y CD 161³⁹. Las células T asesinas naturales son virtualmente indetectables en la piel normal, pero aumentan considerablemente en la piel inflamada, por ejemplo, en la psoriasis. Las células T asesinas naturales poseen receptores que se encuentran normalmente en las células NK, así como los receptores de células T, lo que podría señalar su participación en la inmunidad adaptativa, convirtiéndola así en una célula puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, en forma similar a las células dendríticas²⁹.

MONOCITOS Y MACRÓFAGOS

Los monocitos y macrófagos tienen múltiples moléculas de superficie que median el reconocimiento y procesamiento de patógenos como TLR, CD14, CR3 (receptor de complemento 3) y receptores barredores (*scavenger*) que reconocen PAMP. También, contribuyen al reclutamiento de células inflamatorias en el sitio de infección, en combinación con la expresión de ligandos por las células del huésped. Además, con la expresión de receptores *scavenger*, reconocen cuerpos apoptóticos, y median la remoción de desechos, lo cual es importante en el control de la extensión de la respuesta inflamatoria. Luego de fagocitar, los monocitos y macrófagos pueden actuar como células presentadoras de antígenos en el contexto de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y clase II, aunque, debido a una menor expresión de moléculas coestimuladoras, sólo tienen la capacidad de activar a los LT de memoria⁴⁰.

NEUTRÓFILOS

Las heridas son puntos de entrada de múltiples patógenos y los neutrófilos son las primeras de una ola de células inflamatorias que migran a estos sitios. Estas cé-

lulas con gran capacidad de fagocitosis han sido consideradas como soldados, armados con radicales tóxicos de oxígeno, enzimas líticas y proteínas catiónicas, contenidos en gránulos que destruyen los microorganismos fagocitados.

Estos gránulos son de dos tipos: los más pequeños son los específicos, o secundarios, que contienen lisozima, colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, activador del plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina; y los gránulos azurófilos, que contienen mieloperoxidasa, lisozimas, defensinas, hidrolasas ácidas, elastasa y catepsina. Sin embargo, los neutrófilos tienen una vida media corta y están programados para la apoptosis; este puede ser otro método de defensa, ya que sus restos son fagocitados por macrófagos, lo que puede tener un efecto antiinflamatorio⁴¹.

MASTOCITOS

El papel más conocido de los mastocitos es su importante función efectora en las reacciones alérgicas, por medio de la unión de la IgE específica de antígeno y el Fc expresado por ellos; no obstante, actualmente son reconocidos como centinelas importantes del sistema inmunitario y participan en las respuestas innatas y en las adaptativas. Pueden encontrarse en todos los tejidos irrigados, pero son especialmente abundantes en los lugares en contacto con el ambiente, como la piel.

Los mastocitos están equipados con muchos receptores diferentes, como los de inmunoglobulinas, complemento y TLR, y numerosos receptores específicos para sustancias endógenas y exógenas, péptidos, citocinas y otros mediadores inflamatorios. Después de la activación de estos receptores, los mastocitos secretan una amplia gama de mediadores biológicamente activos, como TNF, y productos con actividad bactericida directa, como catelicidinas y cinasas. Además, pueden regular la toxicidad de mediadores endógenos al liberar proteasas que degradan los péptidos tóxicos, y pueden actuar en las infecciones bacterianas y fúngicas al liberar leucotrienos y triptasa mMCP-6. Al ser activados en la piel, liberan histamina, proteasas, endotelina-1, leucotrienos y varias citocinas que inducen el reflejo del prurito. Así, los mastocitos pueden ayudar a un cierre más rápido de una herida en piel o determinar la magnitud de la inflamación inducida por una toxina bacteriana^{42,43}.

CÉLULAS ENDOTELIALES

Las células endoteliales son componentes activos de la inmunidad innata, que expresan TLR-2, TLR-4 y TLR 9. Además, Fitzner *et al.* describieron que, en un ambiente proinflamatorio, las células endoteliales pueden expresar los 10 TLR, los cuales son activos; lo anterior se demuestra por el reclutamiento de MyD88, la producción de IL-8 y la transcripción de óxido nítrico sintetasa inducible

(iNOS), en respuesta a los diferentes ligandos de TLR⁴⁴.

La célula endotelial desempeña un papel crucial en la respuesta inflamatoria al controlar el ingreso de mediadores y de células inflamatorias a los sitios de la inflamación, ya que las heridas se asocian generalmente con daño endotelial. En reposo, la célula endotelial es muy adherente a la lámina basal subyacente del tejido conjuntivo, como colágeno, laminina y proteoglicanos; esta adherencia es dependiente de las integrinas. En la inflamación, las células endoteliales liberan citocinas proinflamatorias (IL-1 y TNF α) y aminas vasoactivas, como óxido nítrico y prostaciclina, que ocasionan grandes cambios en las células endoteliales de los vasos sanguíneos contiguos. Estas sustancias incrementan el flujo sanguíneo tisular y modifican la permeabilidad endotelial, causando eritema y edema local; además, modifican las propiedades adhesivas de la célula endotelial, lo que permite la migración de los leucocitos –principalmente los neutrófilos– al sitio de la lesión. Aunque los mediadores de la vasodilatación pueden surgir del plasma, los leucocitos o las plaquetas, el endotelio como órgano regulador del tono vascular contribuye en este proceso.

Durante el proceso de la captación del antígeno, las células endoteliales también juegan un papel importante, ya que los queratinocitos y las células de Langerhans secretan citocinas que inducen la expresión de selectina-E en ellas, molécula de adhesión con afinidad para los linfocitos sensibilizados. De esta forma, sólo los linfocitos T sensibilizados expresan antígeno leucocitario cutáneo en su superficie, y pueden unirse a la selectina-E de la célula endotelial y retornar a la piel donde residirán como células de memoria listas para reaccionar con el antígeno específico en el próximo contacto y así desencadenar una respuesta inflamatoria inmunitaria de tipo celular⁴⁴.

Cambios en los componentes del sistema de inmunidad innata de la piel en edades extremas de la vida

Algunos estudios han demostrado el papel importante que cumplen los péptidos antimicrobianos en los mecanismos de defensa en las primeras etapas de la vida. Se ha reportado que las defensinas están presentes en aspirados traqueales y leche materna, y la LL-37 se ha detectado en la piel de los recién nacidos y en los neutrófilos que migran hacia ella. La expresión de LL-37 y HBD2 (β defensina) en la piel del recién nacido es intensa cuando se compara con la piel de adulto; estos dos péptidos tienen actividad bactericida contra el estreptococo del grupo B, un patógeno neonatal frecuente⁴⁵.

La piel de los neonatos, además de contener estos péptidos específicos, también contiene lisozimas y lactofe-

rrinas; además, se ha demostrado que las concentraciones de todas estas sustancias no son modificadas por el baño⁴⁶.

El unto sebáceo (vernix caseosa) es una sustancia rica en lípidos que cubre la piel del feto y el recién nacido, y contiene múltiples péptidos antimicrobianos como HNP 1-3 α defensinas, lisozima, LL-37 y psoriasina. Además, el tapón mucoso que se forma en el cuello uterino materno y el líquido amniótico también contienen algunos de estos mismos péptidos antimicrobianos que pueden ser originados de los detritos de la piel fetal y elementos respiratorios⁴⁵.

Estos efectores innatos pueden trabajar sinérgicamente para producir una primera línea de defensa contra la infección, y promover interacciones entre la inmunidad innata y la adaptativa en neonatos.

Es claro que los adultos mayores tienen una menor respuesta a la vacunación y que padecen enfermedades infecciosas más frecuentemente; en general, las infecciones tardan más tiempo en resolverse y conllevan más morbilidad y mortalidad que en niños y jóvenes⁴⁷.

En los adultos mayores existe una habilidad reducida para dar una respuesta inmediata contra los patógenos bacterianos o virales y para tener una correcta inducción del sistema inmunitario adaptativo. Algunas de las alteraciones encontradas son la disminución de la capacidad de fagocitosis, la síntesis de intermediarios reactivos de oxígeno y la eficiencia de la eliminación intracelular de los microorganismos por parte de los neutrófilos. Las funciones de los macrófagos también se encuentran alteradas, incluyendo la actividad de fagocitosis, la secreción de citocinas y quimiocinas, la defensa antibacteriana, la infiltración y reparación de las heridas, y la presentación de antígenos⁴⁸. Además, existe una alteración de la regulación de la función de los TLR y un aumento de la respuesta a las infecciones virales⁴⁶. Las células NK disminuyen con la edad, así como la producción de IFN γ ; sin embargo, las células T NK, al expresar receptor de célula T (TCR) $\gamma\delta$, pueden incrementar la citotoxicidad y la producción de IFN γ , lo que sugiere que estas células están implicadas en mantener y compensar la respuesta inmunitaria innata y la adaptativa en el envejecimiento⁴⁹.

Alteraciones de la inmunidad innata en enfermedades cutáneas

Numerosas enfermedades están asociadas con defectos en el sistema inmunitario innato, bien sea por déficit o por exceso, lo que puede generar enfermedades infecciosas o enfermedades autoinmunitarias. Muchas de estas enfermedades son consecuencia de mutaciones en los receptores de reconocimiento de patógenos o sus vías de señalización, o por las anomalías en la expresión y procesamiento de los péptidos antimicrobianos.

A continuación se describen algunas alteraciones de la inmunidad innata en enfermedades cutáneas.

DERMATITIS ATÓPICA

Hasta 50% o más de los pacientes con dermatitis atópica moderada a grave tienen mutaciones en la filagrina, una importante proteína estructural de la piel, en quienes está alterada o ausente. Hasta la fecha, se han detectado 17 mutaciones en la filagrina que hacen que pierda su función o que cambie su estructura; además, se han identificado mutaciones nulas del gen de la filagrina que parecen ser indicativas de una mayor gravedad de la dermatitis atópica y de su persistencia en la edad adulta.

Los pacientes con dermatitis atópica comparten esta característica con los que padecen psoriasis, los cuales poseen una resistencia aumentada a las infecciones, contrariamente a lo que sucede en la dermatitis atópica; por lo tanto, la razón de esta vulnerabilidad debe explicarse por otra causa.

Una opción es el hecho de presentar problemas en la expresión de los péptidos antimicrobianos, incluyendo las catelicidinas y β defensinas, y la dermicidina también se ha encontrado disminuida en el sudor de estos individuos^{8,50,51}; todas estas deficiencias hacen que estos pacientes sean más propensos a las infecciones recurrentes en la piel, especialmente con *S. aureus*. Esta supresión se explica parcialmente por un efecto inhibitorio de las citocinas Th2, como la IL-4 y la IL-13^{8,9}.

Las células dendríticas plasmocitoides se encuentran disminuidas en la dermatitis atópica, en comparación con otras enfermedades inflamatorias, como la psoriasis, la dermatitis de contacto y el lupus⁵¹. Un hallazgo interesante en las biopsias de las lesiones de la dermatitis atópica, es la ausencia de polimorfonucleares aun en presencia de un rascado intenso o de infección por *S. aureus*. Muchos estudios han mostrado un defecto quimiotáctico y estos defectos fueron correlacionados con la gravedad de la enfermedad³⁸.

ROSÁCEA

La rosácea es una enfermedad caracterizada por inflamación excesiva, dilatación y proliferación de los vasos sanguíneos en la cara. En estos pacientes se ha encontrado un incremento en la producción de la proteína precursora de catelicidina, hCP18, que no es activa biológicamente por sí misma, pero, además, también tienen aumentada la actividad de las serinas proteasas (calicreínas 5 y 7), responsables del procesamiento de hCAP18, lo que da como resultado una acumulación anormal de LL-37 que es la catelicidina activa, la cual puede estimular la respuesta angiogénica e inflamatoria epidérmica características de la enfermedad^{1,9}.

PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria crónica, en la cual se encuentra una expresión aumentada de LL-37, la cual forma complejos con ADN derivado de la piel con lesiones de psoriasis; a su vez, estos complejos activan a las células dendríticas plasmocitoides mediante el TLR-9, lo que induce la producción de IFN α , una citocina activadora de la respuesta de células T, lo cual incrementa la inflamación cutánea^{9,52}.

En estudios de inmunohistoquímica se ha demostrado que en la psoriasis la piel tiene una mayor expresión de TLR-1 y TLR-2, y menor de TLR-5, en los queratinocitos de la capa basal, que la piel normal²⁰.

Las células NKT también se han implicado en la patogenia de la psoriasis por su habilidad para reconocer antígenos glucolipídicos y la capacidad de producir citocinas Th1; algunos hallazgos sugieren que las células NKT comparten características con las células Th17, ya que ambas son capaces de producir IL-17 de forma innata y rápida. Este concepto de que las células NKT son efectoras y reguladoras del sistema inmunitario al ser un puente entre las respuestas inmunitarias Th1, Th2 y Th17, parece adaptarse al nuevo concepto de la psoriasis como una mezcla de respuestas Th1/Th17 y abre nuevas posibilidades de investigación. Es posible que las células NKT participen en la perpetuación de los eventos inmunopatogénicos de la psoriasis³⁹.

Siendo la psoriasis una enfermedad genética compleja, de la cual a la fecha se han descrito nueve regiones de vulnerabilidad (PSORS 1 al 9), es probable que en el futuro se describan otras alteraciones en la respuesta inmunitaria innata que participen en la inmunopatogenia y sirvan de blanco para el diseño de tratamientos⁵³.

Inmunidad innata como blanco de nuevos tratamientos dermatológicos

Las imidazoquinolonas (imiquimod y resiquimod) son análogos sintéticos de las purinas y actúan como modificadores de la respuesta inmunitaria con potentes actividades antivirales y antitumorales; ellos son agonistas de TLR-7 y TLR-8, capaces de inducir el NF κ B por la vía del MyD88 en macrófagos; como resultado, estimulan la producción de muchas citocinas, incluyendo IFN α , TNF α , IL-12, y la maduración de células dendríticas. Estas citocinas dirigen la respuesta inmunitaria a un fenotipo Th1 y suprimen la producción de IL-4 e IL-5 por los monocitos de sangre periférica. Además, el imiquimod promueve la migración de las células de Langerhans a los ganglios linfáticos, mejorando la presentación de antígenos a las células T; por otra parte, en altas

concentraciones, este medicamento ejerce una actividad proapoptótica en células tumorales dependientes de caspasas y Bcl-2. Estos medicamentos han sido introducidos en la dermatología para el tratamiento de verrugas virales, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínicas^{19,54}.

La loxoribina (7-alil-8 oxoguanosina) y la bropirimina (2-amino-5-bromo-6-fenil-4 pirimidina) son ligandos de TLR7; aumentan la actividad de las células T, B, NK, y macrófagos, y la secreción de citocinas que incluyen IFN α y β , IFN γ , TNF α , TNF β , IL-1, IL-6 y p 40 de IL-12/IL-23^{19,55}.

Los oligodeoxinucleótidos (ODN) como el PF-35, que contiene motivos de citocina-guanina no metilados (CpG ODN), se han identificado como potentes inductores de la inmunidad innata y adaptativa, por medio de TLR 9 expresado por células B y células dendríticas plasmocitoides humanas¹⁹.

Otros componentes del sistema inmunitario innato, como las células dendríticas mieloides y plasmocitoides, son objeto de estudio para el diseño de vacunas en enfermedades cutáneas como el melanoma maligno⁵⁶.

Vitamina D en enfermedades cutáneas

La forma activa de la vitamina D, la 1,25 dihidroxivitamina D₃, es un factor importante en la inmunidad cutánea por el aumento en la expresión del TLR-2 y en la producción y función de péptidos antimicrobianos, como las catelicidinas¹⁹. Durante la lesión cutánea, la acción de CYP27B1 (1 α -hidroxilasa) produce la forma activa de la vitamina D en monocitos y queratinocitos, bajo el control de estímulos inflamatorios combinados con el TLR-2⁹.

Como consecuencia del descubrimiento de estos efectos, el metabolismo y la señalización de la vitamina D han sido estudiados como posibles blancos terapéuticos en enfermedades cutáneas.

En la dermatitis atópica, la fototerapia con radiación ultravioleta B, además de modular la inmunidad celular, promueve la síntesis de 1,25 hidroxivitamina D₃ activa; de esta forma, aumenta las catelicidinas y ayuda a restaurar la barrera cutánea⁵⁷.

En la rosácea grave se han descrito polimorfismos en el gen del receptor de la vitamina D; el bloqueo de la expresión de las catelicidinas que modulan la vía de la vitamina D, podría constituirse en un avance terapéutico en esta enfermedad. Por otro lado, en la psoriasis, el bloqueo de las catelicidinas rompería el círculo vicioso de una elevada expresión de LL-37, activación de células dendríticas plasmocitoides e inflamación cutánea, pero, paradó-

jicamente, los análogos de la vitamina D₃ se han usado por mucho tiempo como tratamiento de la psoriasis, ya que disminuyen la inflamación cutánea y revierten los cambios morfológicos en la piel lesionada⁵⁷.

Conclusión

La inmunidad innata representa la primera línea de defensa del huésped contra los patógenos. En los principales componentes del sistema inmunitario innato de la piel se encuentran los péptidos antimicrobianos, la microflora residente que impide la colonización por patógenos, y los diferentes tipos celulares, como las células dendríticas, los queratinocitos y los linfocitos intraepiteliales, que, a su vez, expresan receptores como los TLR. La comprensión del papel del sistema inmunitario innato en la inmunopatogenia de algunas enfermedades cutáneas ha permitido el desarrollo de algunas estrategias terapéuticas; en el futuro, la mejor comprensión del sistema inmunitario cutáneo favorecerá el diseño de nuevos tratamientos.

Referencias

1. Gallo R, Nizet V. Innate barriers against skin infection and associated disorders. *Drug Discov Today: Dis Mech.* 2008;5:145-52.
2. Blanco JL, García ME. Immune response to fungal infections. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008;125:47-70.
3. Aristizábal B, González A, Pérez B, Flórez V, Martínez C. Respuesta inmune innata. En: Anaya J, Shoenfeld Y, Correa P, García M, Cervera R, editores. *Autoinmunidad y enfermedad autoinmune.* Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB; 2005. p. 21-8.
4. Gardy JL, Lynn DJ, Brinkman FS, Hancock RE. Enabling a systems biology approach to immunology: Focus on innate immunity. *Trends Immunol.* 2009;30:249-62.
5. Hayday AC, Spencer J. Barrier immunity. *Semin Immunol.* 2009;21:99-100.
6. Meyer T, Stockfleth E, Christophers E. Immune response profiles in human skin. *Br J Dermatol.* 2007;157:1-7.
7. Dorschner R, López B, Massie J, Kim J, Gallo R. Innate immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:343-48.
8. Schröder J, Gläser R, Harder J. Antimicrobial peptides: Effector molecules of the cutaneous defense system. *Int Cong Ser.* 2007;1302:26-35.
9. Schaubert J, Gallo R. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:261-6.
10. Foley P. An immunological perspective on skin disease. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2008;5:3-9.

11. Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, Dorschner R, Schechter N, Gallo R, *et al.* Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J.* 2006;20:2068-80.
12. Bouzari N, Kim N, Kirsner RS. Defense of the skin with LL-37. *J Invest Dermatol.* 2009;129:814.
13. Howell M, Wollenberg A, Gallo R, Flaig M, Streib J, Leung D, *et al.* Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:836-41.
14. Niyonsaba F, Suzuki A, Ushio H, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. The human antimicrobial peptide dermcidin activates normal human keratinocytes. *Br J Dermatol.* 2009;160:243-9.
15. Torii K, Maeda A, Saito C, Furuhashi T, Shintani Y, Morita A, *et al.* UVB wavelength dependency of antimicrobial peptide induction for innate immunity in normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2009;56:217-9.
16. Glaser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Schwarz T, Schröder J, *et al.* UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1117-23.
17. Namjoshi S, Caccetta R, Benson HA. Skin peptides: Biological activity and therapeutic opportunities. *J Pharm Sci.* 2008;97:2524-42.
18. Krutmann J. Pre- and probiotics for human skin. *J Dermatol Sci.* 2009;54:1-5.
19. Petry V, Gaspari A. Toll-like receptors and dermatology. *Int J Dermatol.* 2009;48:558-70.
20. Lai Y, Gallo RL. Toll-like receptors in skin infectious and inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets.* 2008;8:144-55.
21. Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol.* 2008;24:71-87.
22. Kang S, Kauls L, Gaspari A. Toll-like receptors: Applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:951-83.
23. Jin H, Kumar L, Mathias C, Zurakowski D, Oettgen H, Geha R, *et al.* Toll-like receptor 2 is important for the TH1 response to cutaneous sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:875-82.
24. Kawai K, Shimura H, Minagawa M, Ito A, Tomiyama K, Ito M. Expression of functional Toll-like receptor 2 on human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2002;30:185-94.
25. Pivarsci A, Nagy I, Kemeny L. Innate immunity in the skin: How keratinocytes fight against pathogens. *Curr Immunol Rev.* 2005;1:29-42.
26. Fritz JH, Le Bourhis L, Magalhaes JG, Philpott DJ. Innate immune recognition at the epithelial barrier drives adaptive immunity: APCs take the back seat. *Trends Immunol.* 2008;29:41-9.
27. Sugita K, Kabashima K, Atarashi K, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y. Innate immunity mediated by epidermal keratinocytes promotes acquired immunity involving Langerhans cells and T cells in the skin. *Clin Exp Immunol.* 2007;147:176-83.
28. Sayama K, Komatsuzawa H, Yamasaki K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Ouhara K, *et al.* New mechanisms of skin innate immunity: ASK1-mediated keratinocyte differentiation regulates the expression of beta-defensins, LL37, and TLR2. *Eur J Immunol.* 2005;35:1886-95.
29. Nickoloff BJ. Cutaneous dendritic cells in the crossfire between innate and adaptive immunity. *J Dermatol Sci.* 2002;29:159-65.
30. Clark GJ, Angel N, Kato M, López JA, MacDonald K, Vucukovic S, *et al.* The role of dendritic cells in the innate immune system. *Microbes Infect.* 2000;2:257-72.
31. Conrad C, Meller S, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells in the skin: To sense or not to sense nucleic acids. *Semin Immunol.* 2009;21:101-9.
32. Pascale F, Contreras V, Bonneau M, Courbet A, Chilmoneczyk S, Bevilacqua C, *et al.* Plasmacytoid dendritic cells migrate in afferent skin lymph. *J Immunol.* 2008;180:5963-72.
33. Ohteki T. The Dynamics of dendritic cell: Mediated innate immune regulation. *Allergol Int.* 2007;56:209-14.
34. Schröder JM, Reich K, Kabashima K, Liu FT, Romani N, Metz M, *et al.* Who is really in control of skin immunity under physiological circumstances: Lymphocytes, dendritic cells or keratinocytes? *Exp Dermatol.* 2006;15:913-29.
35. Marks BR, Craft J. Barrier immunity and IL-17. *Semin Immunol.* 2009;21:164-71.
36. Chávez D. Receptores tipo Toll (Toll like receptors). *Revista Latinoamericana de Actualizaciones Biomédicas.* 2007;1:3-9.
37. Pietschmann K, Beetz S, Welte S, Martens I, Gruen J, Oberg HH, *et al.* Toll-like receptor expression and function in subsets of human gamma delta T lymphocytes. *Scand J Immunol.* 2009;70:245-55.
38. De Benedetto A, Agnihothri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: A disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol.* 2009;129:14-30.
39. Peternel S, Kastelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: Focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2009;23:1123-7.
40. Lu K, McCormick T, Gilliam A, Kang K, Cooper K. Monocytes and macrophages in human skin. En: Bos JD, editor. *Skin immune system cutaneous. Immunology and clinical immunodermatology.* Third edition. Amsterdam: CRC Press; 2005. p. 183-205.
41. John B, Hunter CA. Neutrophil soldiers or Trojan horses? *Science.* 2008;321:917-8.
42. Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology.* 2008;213:251-60.
43. Metz M, Magerl M, Köhl N, Valeva A, Bhakdi S, Maurer M. Mast cells determine the magnitude of bacterial toxin-induced skin inflammation. *Exp Dermatol.* 2008;18:160-6.
44. Fitzner N, Clauberg S, Essmann F, Liebmann J, Kolb-Bachofen V. Human skin endothelial cells can express all 10 TLR genes and respond to respective ligands. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:138-46.
45. Yoshio H, Lagercrantz H, Gudmundsson GH, Agerberth B. First line of defense in early human life. *Semin Perinatol.* 2004;28:304-11.
46. Walker VP, Akinbi HT, Meinen-Derr J, Narendran V, Visscher M, Hoath SB. Host defense proteins on the surface of neonatal skin: Implications for innate immunity. *J Pediatr.* 2008;152:777-81.

47. Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, *et al*. Human innate immunosenescence: Causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol*. 2009;30:325-33.
 48. Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, Kovacs EJ. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol*. 2008;43:718-28.
 49. Mocchegiani E, Malavolta M. NK and NKT cell functions in immunosenescence. *Aging Cell*. 2004;3:177-84.
 50. Irvine AD, McLean WH. Breaking the (un) sound barrier: Filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:1200-2.
 51. Hata TR, Gallo RL. Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27:144-50.
 52. Büchau A, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:616-24.
 53. Bos JD. Psoriasis, innate immunity, and gene pools. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:468-71.
 54. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: Mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:571-7.
 55. Berghöfer B, Haley G, Frommer T, Bein G, Hackstein H. Natural and synthetic TLR7 ligands inhibit CpG-A- and CpG-C- oligodeoxynucleotide-induced IFN- alpha production. *J Immunol*. 2007;178:4072-9.
 56. Klechevsky E, Liu M, Morita R, Banchereau R, Thompson-Snipes L, Palucka AK, *et al*. Understanding human myeloid dendritic cell subsets for the rational design of novel vaccines. *Hum Immunol*. 2009;70:281-8.
 57. Schaubert J, Gallo RL. The vitamin D pathway: A new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol*. 2008;17:633-9.
-