



Imunidade inata uterina em vacas após o parto

Uterine innate immunity in postpartum cows

T.M. Martins¹, R.L. Santos¹, T.A. Paixão², C.S. Muniz¹, Á.M. Borges^{1,3}

¹Escola de Veterinária, UFMG, Belo Horizonte, MG Gerais, Brasil.

²Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

³Correspondência: alanmborges@hotmail.com

Resumo

A imunidade inata é o principal mecanismo de defesa responsável pelo controle da contaminação uterina em vacas recém-paridas. O reconhecimento inicial de determinados componentes estruturais de microrganismos invasores do ambiente uterino é realizado por receptores específicos, localizados nas células endometriais. Estudos sobre a atuação desses receptores são importantes para elucidar os mecanismos que regulam a resposta endometrial contra os patógenos, a qual pode evoluir para a proteção imunológica ou para o estabelecimento de infecções uterinas nos casos de falhas na ativação da resposta inflamatória. O objetivo desta revisão é relatar as principais informações disponíveis sobre imunidade inata uterina em vacas após o parto.

Palavras-chave: imunidade inata, infecção uterina, pós-parto, receptores tipo *Toll*.

Abstract

Innate immunity is the main defense mechanism responsible for controlling uterine contamination in postpartum cows. The initial recognition of certain structural components of microorganisms that invade the uterine environment is mediated by specific receptors located in endometrial cells. Studies about the role of these receptors are important for elucidating the mechanisms that regulate endometrial response against pathogens, which can progress to immune protection or establishment of uterine infections in cases of failures in the activation of the inflammatory response. The objective of this review is to describe the most relevant knowledge about uterine innate immunity in postpartum cows.

Keywords: innate immunity, postpartum, Toll-like receptors, uterine infection.

Introdução

A identificação do patógeno pelo hospedeiro é o primeiro passo para a elaboração de uma resposta imunológica, visando eliminar o microrganismo invasor. Receptores localizados nas células de defesa, células epiteliais e estromais dos tecidos suscetíveis à invasão microbiana, são responsáveis pelo reconhecimento de componentes estruturais conservados durante a evolução, denominados "padrões moleculares associados a patógenos" ou PAMPs (do inglês *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), termo amplamente utilizado na literatura (Medzhitov e Janeway, 1997; Janeway e Medzhitov, 2002; Takeuchi e Akira, 2010; Turner et al., 2012). Como microrganismos não patogênicos também apresentam componentes altamente conservados, a terminologia "padrões moleculares microbianos" ou MAMPs (do inglês *Microbe-Associated Molecular Patterns*) é considerada mais adequada (Ausubel, 2005).

Os receptores de padrões moleculares microbianos mais estudados são os TLRs (do inglês *Toll-Like Receptors*) e os NODs ou NLRs (do inglês *Nucleotide Binding Oligomerization Domain-Like Receptors*). A interação entre os MAMPs e seus respectivos receptores desencadeia respostas inflamatórias que levam à produção de quimiocinas, citocinas e peptídeos antimicrobianos (Athman e Philpott, 2004; Rietdijk et al., 2008; Takeuchi e Akira, 2010; Turner et al., 2012; 2014).

Variações na transcrição gênica de TLRs, NODs e outros imunomediadores no endométrio de vacas Holandesas após o parto sugerem que as altas incidências de infecções uterinas ocorridas nessa ocasião podem estar relacionadas com a capacidade de regular a resposta inflamatória endometrial (Herath et al., 2009; Chapwanya et al., 2009; Martins et al., 2011). Quando os mecanismos de defesa atuam de forma eficiente, os microrganismos que contaminam o útero são eliminados rapidamente. Respostas imunológicas inadequadas favorecem a multiplicação bacteriana, enquanto quadros inflamatórios exacerbados e persistentes resultam em lesões endometriais que influenciam na fertilidade (Herath et al., 2009; Chapwanya et al., 2009; LeBlanc, 2014).

Por outro lado, vacas zebuínas e mestiças Holandês x Zebu apresentam baixas incidências de infecções uterinas após o parto (González Sánchez et al., 1999; Camargos et al., 2013). A transcrição gênica de receptores de padrões moleculares microbianos no endométrio desses animais foi descrita por Martins (2014). Apesar de a relação entre os níveis de transcrição de imunomediadores e a suscetibilidade ou resistência a infecções uterinas



não ter sido elucidada, variações genéticas podem explicar diferenças nas respostas individuais (Sordillo et al., 2009; Pinedo et al., 2013). Além disso, estudos recentes demonstraram diferenças claras no perfil imunológico de zebuínos e taurinos (Macêdo et al., 2013a, b) e influência da endogamia no perfil imunológico desses animais (Macêdo et al., 2014).

O considerável impacto econômico causado pelas doenças uterinas estimula a realização de estudos que visam compreender os mecanismos moleculares envolvidos na imunidade inata do trato reprodutivo das vacas (Herath et al., 2006, 2009). Esta revisão tem como objetivo relatar as principais informações disponíveis sobre o reconhecimento de bactérias que contaminam o útero das fêmeas bovinas após o parto.

Contaminação versus infecção uterina

A abertura das barreiras anatômicas constituídas pela vulva, vagina e cérvix possibilita a invasão do útero por microrganismos presentes no ambiente, nas fezes, na pele e no trato genital. Em razão disso, até 100% das vacas podem apresentar contaminação bacteriana uterina ascendente durante o parto. Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbicas e anaeróbicas, podem ser encontradas no ambiente uterino (Rocha et al., 2004; Willians et al., 2005; Peng et al., 2013). Após o parto, o contato direto com o conteúdo uterino remanescente da gestação favorece a multiplicação bacteriana. Em vacas com puerpério fisiológico, a involução do útero e a abertura da cérvix possibilitam a eliminação das bactérias nas primeiras semanas pós-parto (Rocha et al., 2004; Prunner et al., 2014). Dessa forma, a contaminação uterina é debelada sem manifestação dos sinais clínicos que caracterizam a ocorrência de doenças uterinas.

A expressão dos sinais clínicos de infecções uterinas depende da interação entre sistema imunológico, quantidade e patogenicidade dos agentes microbianos (Sheldon et al., 2006; Peng et al., 2013; Prunner et al., 2014). Alterações nos mecanismos de defesa permitem que bactérias aeróbicas, como *Escherichia coli* e *Trueperella pyogenes*, e anaeróbicas, como *Fusobacterium necrophorum* e *Prevotella melaninogenica*, passem a atuar sinergicamente, favorecendo o crescimento e a patogenicidade de todas elas. A permanência de bactérias patogênicas no útero após o parto pode resultar em maior grau de inflamação endometrial e no estabelecimento de infecções uterinas (Sheldon e Dobson, 2004; Willians et al., 2005; LeBlanc, 2014).

Imunidade inata versus imunidade adquirida

A imunidade inata é inespecífica, pois apresenta mecanismos de resistência contra todos os tipos de antígenos. Ela atua na proteção inicial, quando o hospedeiro é exposto pela primeira vez a agente infeccioso (Sordillo et al., 2009). A imunidade inata inclui as barreiras fisiológicas da pele e das mucosas, os peptídeos antimicrobianos, o sistema complemento e as células hematopoiéticas, que detectam e eliminam os patógenos, tais como monócitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e células *natural killer* (Takeuchi e Akira, 2010; Turner et al., 2012). Quando a imunidade inata não é capaz de evitar a infecção, a imunidade adquirida é ativada. Dessa forma, a imunidade inata é responsável pela primeira linha de defesa contra a invasão de patógenos e pela ativação da imunidade adquirida (Aderem e Ulevitch, 2000; Janeway e Medzhitov, 2002).

A imunidade adquirida elabora uma resposta específica para cada desafio antigênico. A formação de uma memória imunológica proporciona proteção ao hospedeiro quando ele entra em contato com o mesmo antígeno mais de uma vez. As respostas desencadeadas pela imunidade adquirida podem ser humorais e/ou celulares e são proporcionadas pelos linfócitos B e T contra patógenos extracelulares ou intracelulares, respectivamente (Sordillo et al., 2009).

Alguns estudos têm questionado essas definições clássicas de imunidade inata e imunidade adquirida. A descoberta dos receptores de padrões moleculares microbianos indica que a imunidade inata não pode ser considerada inespecífica. A capacidade de formação de memória imunológica pela imunidade inata também já foi relatada, verificando-se aumento das respostas desencadeadas por células de defesa associadas a esse tipo de imunidade em casos de recontaminação (Bowdish et al., 2007; Netea et al., 2011).

Imunidade inata uterina

Após o parto, parte dos mecanismos de defesa relacionados com as imunidades inata e adquirida encontra-se debilitada. Os impactos decorrentes do estabelecimento de doenças uterinas em rebanhos leiteiros comprometem a eficiência produtiva e o retorno à reprodução (Sordillo et al., 2009; LeBlanc, 2014).

O principal mecanismo de defesa responsável pelo controle da contaminação uterina em vacas recém-paridas é a imunidade inata, a qual atua por meio de respostas fisiológicas, fagocitárias e inflamatórias (Herath et al., 2006; Turner et al., 2012). As contrações do miométrio e a produção de muco pelas glândulas endometriais são importantes respostas fisiológicas (Sheldon e Dobson, 2004). A atração de neutrófilos da circulação sanguínea para o ambiente uterino é considerada a mais importante resposta fagocitária (Hammon et al., 2006). A resposta inflamatória promove a remoção dos patógenos e a cicatrização dos tecidos. A inflamação endometrial inclui a liberação de citocinas, quimiocinas, peptídeos antimicrobianos, proteínas de fase aguda e



prostaglandinas (Sheldon e Dobson, 2004). A resposta inflamatória eficiente remove rapidamente os patógenos e mantém a integridade do tecido (Sordillo et al., 2009).

Receptores específicos localizados nas células epiteliais e estromais do endométrio são responsáveis pelo reconhecimento inicial de microrganismos invasores e pela ativação da resposta inflamatória. Quatro classes de receptores de padrões moleculares microbianos já foram identificadas em humanos: os TLRs e os CLRs (do inglês *C-type Lectin Receptors*), que são proteínas transmembranares, bem como os NLRs e os RLRs (do inglês *Retinoic acid-inducible gene I-Like Receptors*), que são proteínas citoplasmáticas (Janeway e Medzhitov, 2002; Athman e Philpott, 2004; Rietdijk et al., 2008; Takeuchi e Akira, 2010). Em fêmeas bovinas, as células endometriais são capazes de expressar e ativar TLRs e NLRs, com respostas comprovadas após o tratamento com MAMPs bacterianos *in vitro* (Silva et al., 2012; Turner et al., 2012, 2014).

Toll-Like Receptors e seus correceptores

Os TLRs foram descobertos em *Drosophila*, atuando no estabelecimento do padrão dorsoventral desses insetos. Posteriormente, verificou-se que os TLRs eram responsáveis pela resistência à infecção por fungos (Lemaitre et al., 1996; Takeda e Akira, 2004). Receptores homólogos aos encontrados em *Drosophila* foram identificados em mamíferos, sendo expressos por células T efetoras, linfócitos B, células dendríticas, neutrófilos, macrófagos e células *natural killer* (Aderem e Ulevitch, 2000; Takeda e Akira, 2004; Athman e Philpott, 2004).

Em bovinos, já foram identificados 10 tipos de TLRs (McGuire et al., 2005), os quais podem atuar isolados ou em conjunto: por exemplo, o TLR1 e o TLR6 formam dímeros entre si e com o TLR2 (Buwitt-Beckmann et al., 2006; Turner et al., 2014). A localização celular dos TLRs é importante para o reconhecimento dos MAMPs (Takeuchi e Akira, 2010). Os TLRs 1, 2, 4, 5, 6 e 10 estão presentes na membrana plasmática e reconhecem componentes da parede celular das bactérias, enquanto os TLRs 3, 7, 8 e 9 são encontrados nos endossomas e reconhecem ácidos nucleicos e outros MAMPs internos (Tab. 1).

Tabela 1. Receptores tipo *Toll* (TLR), seus ligantes (padrões moleculares microbianos, MAMPs) e microrganismos de origem.

Receptor	Ligantes (MAMPs)	Origem
TLR1	Triacil-lipoproteínas, modulinas	Bactérias Gram-positivas
TLR2	Ácido lipoteicoico, peptidoglicanos, lipoproteínas	Bactérias Gram-positivas
TLR3	Dupla fita de RNA	Vírus
TLR4	Lipossacarídeos	Bactérias Gram-negativas
TLR5	Flagelinas	Bactérias
TLR6	Diacil-lipoproteínas, modulinas	Bactérias Gram-positivas
TLR7	Fita simples de RNA	Vírus
TLR8	Fita simples de RNA	Vírus
TLR9	DNA não metilado, grupo heme	Bactérias
TLR10	Peptidoglicanos	Bactérias

Adaptada de: Medzhitov e Janeway (1997); Aderem e Ulevitch (2000); Janeway e Medzhitov (2002); Takeda e Akira (2004).

A resposta imunológica desencadeada após o reconhecimento dos MAMPs pode ser localizada, ou pode ocorrer mobilização de agentes de defesa da circulação sanguínea (Sordillo et al., 2009). O tipo de resposta depende da via de sinalização que é ativada (Athman e Philpott, 2004). A maioria das respostas inflamatórias induzidas pelos TLRs depende da via de sinalização mediada pela molécula adaptadora MyD88 (do inglês *Myeloid Differentiation primary response gene 88*; Takeda e Akira, 2004).

O endométrio dos bovinos expressa os 10 tipos de TLRs no diestro (Davies et al., 2008), durante a gestação (Silva et al., 2012) e após o parto (Herath et al., 2009). Herath et al. (2006) foram os primeiros a demonstrar a relação do TLR4 com quadros de endometrite em bovinos. Ao estimularem as células endometriais com *E. coli* ou LPS, principal bactéria Gram-negativa contaminante do útero após o parto, observou-se aumento da transcrição de TLR4, citocinas, prostaglandinas e moléculas associadas à ativação das vias de sinalização dependente e independente de MyD88.

A importância do TLR4 e da via de sinalização celular dependente de MyD88 para a defesa uterina de bovinos foi demonstrada por meio de técnicas de silenciamento de TLR4 e MyD88 em culturas de células endometriais expostas ao LPS. As células epiteliais e estromais foram isoladas e tratadas com inibidores bioquímicos e *short interfering RNA* (siRNA). A segmentação do RNAm do TLR4 com siRNA reduziu sua transcrição nos dois tipos de células endometriais. O mesmo fato ocorreu com o MyD88. As transfecções com TLR4 siRNA e MyD88 siRNA reduziram a transcrição das interleucinas 1, 6 e 8 após tratamento com LPS (Cronin et al., 2012).

O TLR4 depende de LBPs (do inglês *LPS-Binding Proteins*) e dos correceptores CD14 (do inglês *Cluster of Differentiation 14*) e MD2 (do inglês *Myeloid Differentiation factor 2*) para reconhecer o LPS. As



LBP são transferases que catalisam a transferência do LPS da membrana externa de bactérias Gram-negativas para o CD14. O CD14 é uma glicoproteína ancorada à membrana celular, que se liga ao lipídeo A do LPS e apresenta essa endotoxina para o complexo TLR4-MD2. Na ausência de LBPs e CD14, a interação entre LPS e TLR4-MD2 é fraca (Triantafyllou e Triantafyllou, 2002; Miyake, 2006). A detecção do LPS pelo heterodímero TLR4-MD2 é essencial para desencadear a resposta imunológica. Falhas na ativação das vias de sinalização celular podem resultar em evasão bacteriana e septicemia (Park et al., 2009).

Em comparação ao endométrio, os tecidos do trato intestinal e das vias aéreas estimulados com LPS apresentam baixa transcrição gênica de MD2. O contato constante com bactérias comensais poderia desencadear respostas inflamatórias indesejadas. Considerando que a transcrição de MD2 pelas células epiteliais seja induzida, acredita-se que sua função pode ser a de amplificar a resposta inflamatória na presença de microrganismos invasores com potencial patogênico (Miyake, 2006).

A transcrição de MD2 e CD14 em células endometriais de vacas Holandesas foi descrita em estudos *in vitro* e *in vivo* (Herath et al., 2006, 2009). Recentemente, a transcrição endometrial dos receptores tipo *Toll* 1, 2, 4, 5, 6 e 9 e dos correceptores MD2 e CD14 foi demonstrada em vacas Holandesas, Gir e Holandês x Gir submetidas a biópsias uterinas no primeiro e no sétimo dia após o parto (Martins, 2014).

NOD-Like Receptors

Os NLRs também são denominados *CARD-Like Receptors*, pois apresentam um domínio CARD (do inglês *Caspase Recruitment Domain*), composto por uma sequência de aminoácidos presentes em proteínas relacionadas com inflamação e apoptose. Mais de 20 tipos de NLRs já foram identificados em humanos, detectando MAMPs presentes no citoplasma, que não são reconhecidos por receptores da membrana celular e que escapam dos endossomos (Athman e Philpott, 2004; Rietdijk et al., 2008).

O NOD1 ou CARD4 reconhece peptídeos que contêm ácido diaminofílico, provenientes da síntese ou degradação de bactérias Gram-negativas (Girardin et al., 2003a). O NOD2 ou CARD15 reconhece o muramilo dipeptídeo, derivado de peptídeoglicanos de bactérias Gram-negativas ou positivas (Girardin et al., 2003b). O NOD1 participa da resposta imunológica contra *E. coli* e *Campylobacter* spp. O NOD2 reconhece *Salmonella*, *Listeria* e *Streptococcus* spp. (Rietdijk et al., 2008). A interação entre NODs e MAMPs resulta na produção de citocinas que induzem a destruição do microrganismo por meio da degradação lisossomal e morte celular (Turner et al., 2012).

Os ligantes dos NLRs são internalizados mediante endocitoses mediadas por clatrina, processo no qual pequenas vesículas revestidas por essas proteínas citosólicas são transportadas para compartimentos específicos. Em macrófagos, o ligante do NOD2 é transportado por meio dessas vesículas até os lisossomos, de onde é exportado para o citosol para ser detectado. O mecanismo de interação entre os NODs 1 e 2 e seus respectivos MAMPs é desconhecido em outras células (Philpott e Girardin, 2010).

Tan et al. (2012) observaram que neutrófilos isolados do sangue de vacas Holandesas até 21 dias após o parto apresentam redução significativa da transcrição dos NODs 1 e 2, quando comparados aos neutrófilos isolados entre 150 e 200 dias de lactação. Os autores sugeriram que a redução da função dos neutrófilos no pós-parto de vacas de alta produção pode ser potencializada pela baixa transcrição desses receptores.

A transcrição gênica de NOD1 no endométrio de vacas Holandesas após o parto foi relatada por Herath et al. (2009). Posteriormente, Silva et al. (2012) verificaram transcrição endometrial de NOD1 e NOD2 em vacas azebuadas gestantes. Em estudo recente, Martins (2014) observou transcrição de NOD1 e NOD2 no endométrio de vacas Holandesas, Gir e mestiças Holandês x Gir, no primeiro e no sétimo dia após o parto.

Considerações finais

Além de funcionarem como barreira mecânica, as células endometriais apresentam amplo potencial de defesa contra a invasão de bactérias. A compreensão dos mecanismos moleculares pelos quais as vacas detectam os patógenos no ambiente uterino e induzem a resposta imunológica pode resultar no desenvolvimento de melhores estratégias para diagnosticar e tratar os quadros de infecção, o que será importante para diminuir os altos custos associados a essas afecções.

Referências

- Aderem A, Ulevitch R.** Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*, v.406, p.782-787, 2000.
- Athman R, Philpott D.** Innate immunity via Toll-like receptors and NOD proteins. *Curr Opin Microbiol*, v.7, p.25-32, 2004.
- Ausubel FM.** Are innate immune signaling pathways in plants and animals conserved? *Nat Immunol*, v.6, p.973-979, 2005.
- Bowdish DME, Loffredo MS, Mukhopadhyay S, Mantovani A, Gordon S.** Macrophage receptors implicated in the 'adaptive' form of innate immunity. *Microbes Infect*, v.9, p.1680-1687, 2007.



- Buwitt-Beckmann U, Heine H, Wiesmüller KH, Jung G, Brock R, Akira S, Ulmer AJ.** TLR1 and TLR6 independent recognition of bacterial lipopeptides. *J Biol Chem*, v.281, p.9049-9057, 2006.
- Camargos AS, Gioso MM, Reis LSLs, Costa IF, Ferraz MC, Oba E.** Ocorrência de distúrbios da gestação, parto e puerpério em vacas leiteiras. *Rev Cient Eletr Med Vet*, v.11, n.20, 2013.
- Chapwanya A, Meade KG, Doherty ML, Callanan JJ, Mee JF, O'Farrelly C.** Histopathological and molecular evaluation of Holstein-Friesian cows postpartum: Toward an improved understanding of uterine innate immunity. *Theriogenology*, v.71, p.1396-1407, 2009.
- Cronin JG, Turner ML, Goetze L.** Toll-like receptor 4 and MyD88-dependent signaling mechanisms of the innate immune system are essential for the response to lipopolysaccharide by epithelial and stromal cells of the bovine endometrium. *Biol Reprod*, v.86, p.51, 2012.
- Davies D, Meade KG, Herath S, Eckersall PD, Gonzalez D, White JO, Conlan RS, O'Farrelly C, Sheldon IM.** Toll-like receptor and antimicrobial peptide expression in the bovine endometrium. *Reprod Biol Endocrinol*, v.6, p.1-12, 2008.
- Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA, Antignac A, Jéhanno M, Viala J, Tedin K, Taha MK, Labigne A, Zähringer U, Coyle AJ, Distefano OS, Bertin J, Sansonetti PJ, Philpott DJ.** NOD1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science*, v.300, p.1584-1587, 2003a.
- Girardin SE, Boneca IG, Viala J, Chamaillard M, Labigne A, Thomas G, Philpott DJ, Sansonetti PJ.** NOD2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem*, v.278, p.8869-8872, 2003b.
- González Sánchez JP, Sobrinho EB, Gonçalves AAM.** Involução uterina em um rebanho Gir leiteiro segundo o período pós-parto e o número de parições. *Arq Bras Med Vet Zootec*, v.51, p.345-351, 1999.
- Hammon DS, Evjen IM, Dhiman TR, Goff JP, Walters JL.** Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Vet Immunol Immunopathol*, v.113, p.21-29, 2006.
- Herath S, Fischer DP, Werling D, Williams EJ, Lilly ST, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM.** Expression and function of Toll-like receptor 4 in the endometrial cells of the uterus. *Endocrinology*, v.147, p.562-570, 2006.
- Herath S, Lilly ST, Santos NR, Gilbert RO, Goetze L, Bryant CE, White JO, Cronin J, Sheldon IM.** Expression of genes associated with immunity in the endometrium of cattle with disparate postpartum uterine disease and fertility. *Reprod Biol Endocrinol*, v.7, p.1-13, 2009.
- Janeway CA, Medzhitov R.** Innate immune recognition. *Annual Rev Immunol*, v.20, p.197-216, 2002.
- LeBlanc SJ.** Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. *Animal*, v.8(suppl.1), p.54-63, 2014.
- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA.** The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*, v.86, p.973-983, 1996.
- Macêdo AA, Costa EA, Silva APC, Paixão TA, Santos RL.** Monocyte-derived macrophages from Zebu (*Bos taurus indicus*) are more efficient to control *Brucella abortus* intracellular survival than macrophages from European cattle (*Bos taurus taurus*). *Vet Immunol Immunopathol*, v.151, p.294-302, 2013a.
- Macêdo AA, Marciano APV, Rocha LM, Rocha LM, Alves-Júnior JRF, Faria AMC, Bittar JFF, Araújo MSS, Santos RL, Martins-Filho OA.** Comparative phenotypic profile of subpopulations of peripheral blood leukocytes in European (*Bos taurus taurus*) and Zebu cattle (*Bos taurus indicus*). *Genet Mol Res*, v.12, p.6838-6849, 2013b.
- Macêdo AA, Bittar JFF, Bassi PB, Ronda JB, Panetto JCC, Araújo MSS, Santos RL, Martins-Filho OA.** Influence of endogamy and mitochondrial DNA on immunological parameters in cattle. *BMC Vet Res*, v.10, p.79, 2014.
- Martins TM, Paixão TA, Costa EA, Pires AC, Santos RL, Borges AM.** Postpartum Toll-like receptors and β -defensin 5 mRNA levels in the endometrium of Holstein cows. *Vet Immunol Immunopathol*, v.139, p.277-281, 2011.
- Martins TM.** Avaliação da imunidade inata uterina em vacas: transcrição endometrial de receptores de padrões moleculares microbianos no pós-parto e histopatologia após infusão de *Escherichia coli* inativada na fase de estro. 2014. 172p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - EV, UFMG, Belo Horizonte.
- McGuire K, Jones M, Werling D, Williams JL, Glass EJ, Jann O.** Radiation hybrid mapping of all 10 characterized bovine Toll-like receptors. *Anim Genet*, v.37, p.47-50, 2005.
- Medzhitov R, Janeway CAJ.** Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol*, v.9, p.4-9, 1997.
- Miyake K.** Roles for accessory molecules in microbial recognition by Toll-like receptors. *J Endot Res*, v.12, p.195-204, 2006.
- Netea MG, Quintin J, Van Der Meer JW.** Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*, v.9, p.355-361, 2011.
- Park BS, Song DH, Kim HM, Choi BS, Lee H, Lee JO.** The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex. *Nature*, v.458, p.1191-1195, 2009.



- Peng Y, Wang Y, Hang S, Zhu W.** Microbial diversity in uterus of healthy and metritic postpartum Holstein dairy cows. *Folia Microbiol*, v.58, p.593-600, 2013.
- Philpott DJ, Girardin SE.** NOD-like receptors: sentinels at host membranes. *Curr Opin Immunol*, v.22, p.428-434, 2010.
- Pinedo PJ, Galvão KN, Seabury CM.** Innate immune gene variation and differential susceptibility to uterine diseases in Holstein cows. *Theriogenology*, v.80, p.384-390, 2013.
- Prunner I, Pothmann H, Wagener K, Giuliadori M, Huber J, Ehling-Schulz M, Drillich M.** Dynamics of bacteriologic and cytologic changes in the uterus of postpartum dairy cows. *Theriogenology*, v.82, p.1316-1322, 2014.
- Rietdijk ST, Burwell T, Bertin J, Coyle AJ.** Sensing intracellular pathogens-NOD-like receptors. *Curr Opin Pharmacol*, v.8, p.261-266, 2008.
- Rocha AA, Gambarini ML, Andrade MA, Oliveira-Filho BDO, Gomes FA.** Microbiota cervicovaginal durante o final de gestação e puerpério em vacas Girolando. *Cienc Anim Bras*, v.5, p.215-220, 2004.
- Sheldon IM, Dobson H.** Postpartum uterine health in cattle. *Anim Reprod Sci*, v.82-83, p.295-306, 2004.
- Sheldon IM, Lewis G, Leblanc S, Gilbert RO.** Defining postpartum uterine disease in dairy cattle. *Theriogenology*, v.65, p.1516-1530, 2006.
- Silva APC, Costa EA, Macêdo AA, Martins TM, Borges AM, Paixão TA, Santos RL.** Transcription of pattern recognition receptors and abortive agents induced chemokines in the bovine pregnant uterus. *Vet Immunol Immunopathol*, v.145, p.248-256, 2012.
- Sordillo LM, Contreras GA, Aitken SL.** Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows. *Anim Health Res Rev*, v.10, p.53-63, 2009.
- Takeda K, Akira S.** TLR signaling pathways. *Sem Immunol*, v.16, p.3-9, 2004.
- Takeuchi O, Akira S.** Pattern recognition receptors and Inflammation. *Cell*, v.140, p.805-820, 2010.
- Tan X, Li W, Guo J, Zhou JY.** Down-regulation of NOD1 in neutrophils of periparturient dairy cows. *Vet Immunol Immunopathol*, v.150, p.133-139, 2012.
- Triantafilou M, Triantafilou K.** Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster. *Trends Immunol*, v.23, p.301-304, 2002.
- Turner ML, Healey GD, Sheldon IM.** Immunity and inflammation in the uterus. *Reprod Domest Anim*, v.47 (suppl.4), p.402-409, 2012.
- Turner ML, Cronin JG, Healey GD, Sheldon IM.** Epithelial and stromal cells of bovine endometrium have roles in innate immunity and initiate inflammatory responses to bacterial lipopeptides in vitro via Toll-like receptors TLR2, TLR1, and TLR6. *Endocrinology*, v.155, p.1453-1465, 2014.
- Willians EL, Fisher DP, Pfeiffer DU, England GCW, Noakes DE, Dobson H, Sheldon IM.** Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, v.63, p.102-117, 2005.
-