

# IMUNOLOGIA DO TRATO DIGESTIVO DE SUÍNOS

França, S.A. & Guedes, R.M.C.

*Escola de Veterinária da UFMG - Campus da Pampulha, Av. Pres. Antônio Carlos, 6.627  
Cep. 31270-901 Caixa Postal 567 - Belo Horizonte, MG – guedes@vet.ufmg.br*

Palavras-chave: imunologia, sistema digestivo, suínos

O trato gastrointestinal (TGI) apresenta algumas características peculiares, como por exemplo, apenas uma camada de células epiteliais separa o ambiente externo (lume intestinal) do interno (tecidos e corrente sanguínea) (Stokes et al., 1994; Neutra et al., 1996; Siebers e Finlay, 1996; Solano-Aguilar, 2000; Pie et al., 2004.). Além disso, evoluiu tendo que conservar duas de suas funções primordiais, antagônicas entre si. A primeira é proteger o indivíduo de microrganismos potencialmente patogênicos, como vírus, bactérias e protozoários. A segunda é prover tolerância imunológica, ou seja, não responsiva, a microbiota intestinal autóctone e a uma grande variedade de nutrientes, apesar de serem imunogênicos. Assim, desenvolveu-se um equilíbrio dinâmico entre mecanismos de respostas imune e/ou inflamatória e de geração de tolerância (Siebers e Finlay, 1996).

Cria-se então um impasse. Como absorver nutrientes e ao mesmo tempo impedir a entrada de antígenos em potencial? Como é feita a diferenciação entre moléculas nutritivas e antigênicas? Ao se pensar sobre essas questões tem-se uma pequena dimensão da importância da imunologia do TGI. Neste seminário serão discutidos aspectos relevantes sobre os mecanismos de defesa, geração de resposta imune e tolerância no trato gastrointestinal de suínos.

## 1. MECANISMOS DE DEFESA DO TGI

### 1.1. Defesas inespecíficas

A maioria dos mecanismos de defesa inespecíficos, não imunológicos, confere proteção contínua, atua juntamente com o sistema imune e está sob controle hormonal e nervoso (Bienenstock et al., 1989; Stokes et al., 1994; Spahn e Kucharzik, 2004). As defesas inespecíficas do TGI incluem enzimas digestivas, êmese, barreira epitelial, secreção gástrica de ácidos, motilidade intestinal, secreção de ânions, produção de muco, peptídeos de defesa microbiana e a microbiota intestinal autóctone (Kucharzik et al., 2000; Stokes e Bailey, 2000; Lunney, 2005; Roth, 2005).

Enzimas digestivas, como proteases produzidas no TGI e glândulas anexas, degradam patógenos. A saliva, por exemplo, contém lisozima e lactoferrina (Lehrer e Ganz, 1990), que tem ação antimicrobiana, especialmente contra bactérias gram positivas (Stokes e Bailey, 2000; Roth, 2005). Existem peptídeos de defesa microbiana que agem como surfactantes ou ionóforos matando patógenos (Stokes e Bailey, 2000; Roth, 2005). Já a microbiota intestinal autóctone previne o supercrescimento de bactérias patogênicas através de competição por nutrientes e locais de adesão. Além disso, algumas bactérias da microbiota autóctone produzem substâncias, inclusive produtos de seu metabolismo, com ação antibacteriana (Kucharzik et al., 2000; Lunney, 2005; Roth, 2005).

O muco gastrointestinal imobiliza e facilita a eliminação de patógenos, além de dificultar a aderência de microrganismos, e assim, diminui a chance desses atravessarem a barreira epitelial (Stokes e Bailey, 2000; Roth, 2005). A integridade dessa barreira evita que patógenos presentes no lume invadam o tecido intestinal e cheguem a corrente sanguínea (Kucharzik et al., 2000; Stokes e Bailey, 2000; Pie et al., 2004; Spahn e Kucharzik, 2004; Roth, 2005). A êmese e motilidade intestinal são mecanismos através dos quais agentes patogênicos são expelidos do TGI (Spahn e Kucharzik, 2004; Roth, 2005).

### 1.2. Defesas específicas: GALT

O tecido linfóide associado ao intestino, GALT do inglês “gut-associated lymphoid tissue”, é o maior e mais bem estudado componente do sistema imune de mucosa. Existem diferenças quanto à população celular do GALT relacionadas à espécie e idade (Owen e Jones, 1974; Chu et al., 1979; Chu e Liu, 1984; Stokes et al., 1994; Neutra et al., 1996; Siebers e Finlay, 1996; Solano-Aguilar, 2000; Spahn e Kucharzik, 2004).

A superfície intestinal é recoberta por monocamada de células epiteliais da mucosa, 200 a 300 m<sup>2</sup>, que protege contra antígenos do ambiente externo, mantendo-os no lume intestinal. O GALT mantém o antígeno fora do organismo, diferentemente de outros componentes do sistema imune que precisam eliminar o antígeno. A resposta imune do GALT é melhor estimulada pela apresentação local do antígeno. Outra função

importante do GALT é promover tolerância imunológica a antígenos presentes em alimentos e a cerca de 400 espécies da microbiota autóctone (Neutra et al., 1996; Stokes et al, 1996; Kucharzik et al., 2000; Spahn e Kucharzik, 2004).

Historicamente, a maioria dos estudos sobre o sistema imune intestinal focaliza as placas de Peyer (GALT organizado). Mas, recentemente, vem crescendo o conhecimento e interesse sobre a importância de células imunes presentes na lâmina própria e de linfócitos intraepiteliais (GALT difuso) (Stokes et al, 1994; Stokes et al, 1996). Estima-se que a parede intestinal contenha mais células linfóides e seus produtos, especialmente imunoglobulina, que qualquer outro órgão do corpo animal (Stokes et al, 1994; Neutra et al., 1996; Stokes e Bailey, 2000). O GALT abriga a maioria das células secretoras de imunoglobulinas do organismo, e a maior parte secreta IgA (Stokes et al, 1994; Stokes e Bailey, 2000).

## 2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DO GALT

Para se entender melhor o funcionamento do GALT, este é dividido em locais indutores e efetores da resposta imune. Os sítios indutores primários são organizados em agregados linfóides presentes na parede intestinal (GALT organizado). No intestino delgado, esses agregados são denominados placas de Peyer (PP) e estão localizados na borda intestinal antimesentérica. Agregados linfóides semelhantes são observados no intestino grosso, onde observam-se folículos linfóides isolados (Neutra et al., 1996; Kelsall e Strober, 1999).

Os principais sítios efetores de resposta imune intestinal são a lâmina própria e os linfócitos intraepiteliais (GALT difuso). Linfócitos B e T maduros, após sofrerem indução nas PP, migram para a lâmina própria, que apresenta um grupo grande e heterogêneo de células linfóides e mielóides, composto por macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, dentre outras. Os linfócitos intraepiteliais, presentes apenas no intestino, se desenvolvem independentemente das PP. São uma população celular homogênea, composta em grande parte por células T CD8<sup>+</sup> ou CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>-</sup>. Algumas destas células se distinguem por apresentarem receptores  $\gamma$  e  $\delta$  (Neutra et al., 1996; Kelsall e Strober, 1999).

### 2.1. GALT organizado

O GALT organizado é composto por PP e folículos linfóides independentes (Chu et al., 1979; Chu e Liu, 1984; Stokes et al, 1994; Neutra et al., 1996; Siebers e Finlay, 1996; Stokes e Bailey, 2000; Spahn e Kucharzik, 2004). As PP são compostas por folículos linfóides constituídos principalmente por células B, recobertas por um epitélio especializado, denominado FAE (do inglês "follicle-associated epithelium"), uma região subepitelial (SED, do inglês "subepithelial dome") localizada entre o FAE e os folículos linfóides, e as regiões interfoliculares, com vênulas e linfáticos eferentes (Neutra et al., 1996; Kelsall e Strober, 1999).

Correspondendo a 20 a 30% dos enterócitos do FAE, existem as células M, do inglês "microfold", que são células epiteliais especializadas, derivadas dos enterócitos das criptas (Owen e Jones, 1974; Chu et al., 1979; Chu e Liu, 1984; Stokes et al, 1994; Neutra et al., 1996; Siebers e Finlay, 1996; Kucharzik et al., 2000; Spahn e Kucharzik, 2004). Comparadas às células epiteliais vizinhas, as células M se apresentam mais cuboidais que colunares. Estudos têm demonstrado que as células M são muito eficientes em capturar macromoléculas e partículas (inclusive imunoglobulinas) presentes no lume intestinal e transportá-las para áreas foliculares, onde ocorre processamento antigênico (Siebers e Finlay, 1996). Substâncias ou microrganismos, que se aderem seletiva ou não seletivamente a superfície das células M, podem ser por essas endocitadas ou transcitadas, de forma rápida e eficiente (Siebers e Finlay, 1996; Stokes e Bailey, 2000).

As PP são o único tecido linfóide que não apresenta linfáticos aferentes, isso significa que o trânsito de células linfóides para esse local ocorre através da corrente sangüínea dos vasos presentes na lâmina própria (Chu et al., 1979; Chu e Liu, 1984; Neutra et al., 1996; Siebers e Finlay, 1996; Kelsall e Strober, 1999; Spahn e Kucharzik, 2004). As PP são encontradas em todos os mamíferos, apesar das principais características serem conservadas, existem diferenças entre espécies, quanto à estrutura e população celular dessas estruturas (Neutra et al., 1996; Kelsall e Strober, 1999).

Em suínos, há diferentes tipos de PP, denominadas jejunal, ileal, de cólon aspiral e de cólon distal. As PP do intestino delgado se desenvolvem por volta de 40 dias antes do nascimento, ou seja, desenvolvimento pré-natal. No intestino grosso, esse desenvolvimento é pós-natal e ocorre no período perinatal. As PP do jejuno são medianas, apresentando 25 a 35 cm de extensão. O tamanho depende da idade e de características da microbiota autóctone. São constituídas por nódulos linfóides individuais, que persistem por toda a vida do animal. O trânsito de linfócitos é de mediano a alto e existe número equivalente de linfócitos B e células T, derivadas do timo. As PP do íleo são longas e contínuas, com extensão variando entre um e 3,5 metros, as quais envolvem após um ano de idade. O trânsito de linfócitos é baixo e a população de células B é 10 vezes maior que de linfócitos T. O cólon distal é um pequeno agregado linfóide, com dois a três milímetros de extensão (Bianchi e van der Heijden, 1994; Binns e Pabst, 1994; Stokes et al, 1994; Stokes et al, 1996).

## 2.2. GALT difuso

O GALT difuso constitui o local efetor de resposta imune, e é constituído por linfócitos e outras células do sistema imunológico presentes na lâmina própria e pelos linfócitos intraepiteliais. Em suínos, as células T são maioria nas vilosidades. Já nas criptas, há maior número de células B, produtoras de imunoglobulinas (Chu et al., 1979; Neutra et al., 1996; Stokes et al, 1996; Solano-Aguilar, 2000). Células contendo imunoglobulinas são raras ou ausentes no intestino de suínos recém-nascidos, embora IgM de superfície e IgA estejam presentes nas PP. Um número significativo de células linfocíticas contendo IgM e IgA aparecem na lâmina própria 6 a 8 dias após o nascimento, enquanto células contendo IgG aparecem mais tardiamente. Sabe-se que 90% dos plasmócitos presentes na lâmina própria de suíno adulto produzem IgA (Butler e Brown, 1994; Siebers e Finlay, 1996; Neutra et al., 1996; Stokes e Bailey, 2000).

Os linfócitos da LP apresentam, predominantemente, os fenótipos MHC de classe II<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup> e expressam as formas  $\alpha/\beta$  dos receptores de células T. Essas células são coadjuvantes importantes nas respostas imunes mediadas por anticorpos e por células T e, também, podem modular a função de outras células imunes e de células acessórias do sistema imune presentes na lâmina própria, como macrófagos, neutrófilos e mastócitos (Stokes et al, 1994; Neutra et al., 1996).

Os linfócitos intraepiteliais (LIE) estão localizados entre enterócitos e podem representar 30% das células presentes no epitélio intestinal. É através de LIE que se mantém níveis baixos contínuos de ativação imune contra a microbiota intestinal. A maioria dessas células é MHC de classe II e apresenta fenótipo citotóxico, especialmente CD4<sup>-</sup> e CD8<sup>+</sup> (Stokes et al, 1994.) e expressam receptores  $\alpha/\beta$  (Stokes et al, 1994; Stokes et al, 1996; Solano-Aguilar, 2000).

Dependendo da espécie, idade e características da microbiota intestinal, a menor proporção de LIE expressam os receptores  $\gamma/\delta$ . Esse subgrupo heterogêneo de células T se desenvolve juntamente com diferentes linhagens celulares (não tímicas) e reconhecem antígenos diferentemente das células T  $\alpha/\beta$ . Na mucosa intestinal, essas células podem funcionar como primeira linha de defesa contra patógenos invasores, promover o crescimento e diferenciação de células vizinhas T  $\alpha/\beta$ , e destruir células infectadas por vírus e outros tipos de células sob estresse (Thome et al., 1994).

## 3. SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

O sistema nervoso entérico (SNE) compreende uma rede bem desenvolvida do sistema nervoso com a parede do intestino. Este organiza e coordena a atividade de cada sistema efetor e transmite a informação para o cérebro. O SNE inclui plexos ganglionares externo e interno no plexo mioentérico que se localizam entre a camada muscular longitudinal externa e a camada muscular circular interna (Kelley et al., 1994).

No intestino suíno, o GALT recebe substancial inervação adrenérgica, colinérgica e peptidérgica. Esses neurotransmissores regulam a secreção de íons, motilidade e fluxo sanguíneo. Numerosos peptídeos têm sido mostrados em imunócitos e, desta forma, modulam a resposta imune (Bienenstock et al., 1989; Kelley et al., 1994). Estudos têm mostrado que neuropeptídeos, como o peptídeo intestinal vasoativo (Schmidt et al., 1999) e substância P, regulam a produção e a proliferação de IgA. Esses podem regular alterações vasculares que são parte importante do processo de inflamação (Bienenstock et al., 1989).

## 4. GERAÇÃO DE RESPOSTA IMUNE DE MUCOSA

O GALT é um dos representantes do sistema integrado de tecido linfóide associado à mucosa, MALT, do inglês "mucosa-associated lymphoid tissue". Assim, a imunidade induzida no GALT pode ser transferida para outras superfícies mucosas. Este processo é possível através da expressão de moléculas de adesão específicas em vênulas (HEV, do inglês "high endothelium venules") (Neutra et al., 1996; Saif, 1996; Stokes et al, 1996; Stokes e Bailey, 2000). Sabe-se que células produtoras de IgA presentes na glândula mamária são derivadas de precursores que sofreram estimulação no intestino por patógenos entéricos. Assim essa imunidade passiva pode ser transmitida ao filhote através do colostro (Butler e Brown, 1994).

### 4.1. Transporte de antígenos e seu reconhecimento nas PP

O antígeno é transcitado através de células epiteliais tipo M, e exposto a células apresentadoras de antígenos (células dendríticas e macrófagos) e linfócitos (células B e T auxiliares), localizados entre a base da região epitelial e os folículos das PP (Stokes et al, 1994; Neutra et al., 1996; Saif, 1996; Siebers e Finlay, 1996; Stokes e Bailey, 2000).

A comunicação cruzada entre linfócitos e células epiteliais, assim como a liberação de citocinas por essas células, regula a diferenciação de células B e controla sua diferenciação e produção de IgA. Inicialmente, linfócitos B IgM<sup>+</sup>/IgD<sup>+</sup> inativos, presentes na região entre a base do epitélio e os folículos linfóides, são ativados por antígenos, citocinas e lipopolissacarídeos. Então, estes linfócitos entram na fase S do ciclo

celular e se diferenciam em plasmócitos que expressam imunoglobulinas em sua superfície. O antígeno se liga a essas imunoglobulinas e é neutralizado (Stokes et al, 1994).

Outros linfócitos B IgA<sup>+</sup>, após circular no sangue e voltar à lâmina própria intestinal através de vênulas, se diferenciam em plasmócitos produtores de IgA (Binns e Pabst, 1994). Esse processo inclui citocinas regulatórias da expressão de polipeptídeo de cadeia J requeridas para oligomerização, pois a IgA é um dímero, formado por dois monômeros ligados pela cadeia J. O processo de retorno é mediado por moléculas de adesão específicas, expressas no HEV das PP e em outros locais de MALT (Binns e Pabst, 1994; Neutra et al., 1996).

#### 4.2. IgA secretória

IgA é bem adaptada para defesa de mucosa do TGI por algumas de suas características intrínsecas, como por exemplo: é resistente a proteólise por enzimas digestivas; é um fraco ativador do sistema do complemento; pode inibir a adesão bacteriana, absorção de macromoléculas e inflamação mediada por imunoglobulinas; neutralizar enterotoxinas e vírus presentes no lume; intensificar mecanismos de defesa inespecíficos e citotoxicidade dependente de anticorpo (Abbas e Lichtman, 2005).

A diferenciação de células B em plasmócitos e a produção de imunoglobulinas, especialmente IgA2, permite a geração e transferência transepitelial de IgA secretória polimérica para a superfície mucosa. IgA polimérica é reconhecida por receptor polimérico de imunoglobulina (pIgR), denominado componente secretório, expresso em membrana basolateral de células epiteliais. O complexo polimérico Ig-cadeia J-componente secretor é captado por vesículas endocíticas e transportado através da célula para a membrana apical (luminal) do enterócito, borda em escova. A IgA secretória com um fragmento do componente secretório é liberado para o lume, onde poderá funcionar na defesa de mucosa. Essa proteína transporta IgA secretória (sIgA) através da célula (Lamm et al., 1995; Neutra et al., 1996; Saif, 1996; Stokes et al, 1996; Stokes e Bailey, 2000).

Sabe-se que a imunoglobulina, após ser secretada por plasmócitos na lâmina própria, chega ao lume intestinal após atravessar enterócitos. Assim, ao passar pelo citoplasma de células epiteliais intestinais pode neutralizar vírus (Lamm et al., 1995). É importante lembrar que IgA e IgM desempenham um papel importante no intestino de suíno. Plasmócitos intestinais secretam dímeros de IgA e IgM, sendo que um monômero de IgA é ligado covalentemente a outro pela cadeia J. Imunoglobulinas poliméricas de suínos são polimerizadas com cadeia J (Butler e Brown, 1994; Stokes e Bailey, 2000).

#### 4.3. Linfócitos da lâmina própria

Além de linfócitos B, produtores de imunoglobulinas, a lâmina própria apresenta subgrupos de linfócitos T, como T auxiliares (Th1 e Th2) e T citotóxico. Células apresentadoras de antígenos interagem com células precursoras CD4<sup>+</sup>, na lâmina própria, para originar subpopulações de células efectoras distintas que montem diferentes tipos de reações imunológicas (Stokes et al, 1994; Stokes et al, 1996).

Patógenos intracelulares ou microrganismos encapsulados estimulam respostas Th1 que são caracterizadas por predominante secreção de IL-2, interferon  $\gamma$ , fator de necrose tumoral- $\beta$  e produtos de macrófagos, como IL-12, que pode inibir reações tipo Th2. Reações tipo Th1 são tipicamente respostas imunes mediadas por células que envolvem ativação de células B e T e macrófagos. IgG2a é a principal imunoglobulina envolvida nessas reações (Stokes e Barley, 2000).

Os interferons (IFN), mediadores químicos da classe das citocinas, constituem uma das primeiras respostas do hospedeiro a infecções virais, exibindo propriedades antivirais e imunomodulatórias (Bonnardiere et al., 1994; Riffault et al., 2001.). A produção de interferon em suínos é descrita nas infecções pelo vírus de gastroenterite transmissível, rotavírus, Peste Suína Clássica, da Doença de Aujeszky (Bonnardiere et al., 1994), da PRRS (Batista et al., 2004) e pela *Lawsonia intracellularis* (Guedes e Gebhart, 2003). Estudos mostraram que o interferon  $\gamma$  é detectado na mucosa intestinal, nas primeiras 24 horas, após a infecção pelo vírus da gastroenterite transmissível. Comprovou-se que leucócitos isolados do GALT secretam interferons (Bonnardiere et al., 1994; Riffault et al., 2001.).

Alérgenos intestinais e nematódeos infecciosos estimulam reações Th2, na qual IL-4, IL-8 e IL-10 predominam. O macrófago produz IL-10, que subseqüentemente inibe a produção de IL-12, a citocina que dirige as reações tipo Th1. As reações Th2 são caracterizadas por um padrão de resposta imune humoral envolvendo ativação de células B e T, mastócitos e eosinófilos. IgG1 e IgE são as principais imunoglobulinas envolvidas nessas reações. Note que macrófagos inespecíficos, através de sua habilidade de secretar IL-10, IL-12 e outras citocinas, podem influenciar o tipo de resposta imune produzida (Stokes e Barley, 2000).

## 5. EVADINDO O SISTEMA IMUNE

Alguns patógenos conseguem escapar dos mecanismos de defesa, enquanto outros utilizam-se desses mecanismos em benefício próprio. *Salmonella* sp., *Shigella* sp. e *Cryptosporidium*, utilizam as funções das células M e assim conseguem atravessar a barreira epitelial, e atingir o tecido intestinal e o sangue. Desde que esse processo de entrada desses microrganismos seja mais rápido que o desenvolvimento da resposta imune contra eles, estes podem produzir doença sistêmica em hospedeiros não imunizados (Neutra et al.; 1996; Siebers e Finlay, 1996).

Alguns patógenos, além de evadir as defesas do GALT causam imunodepressão, em diferentes graus. MacIntyre et al. (2003) mostraram que existe associação direta entre a presença da bactéria *L. intracellularis* e a redução do número de linfócitos B e T no GALT. Outro exemplo é o vírus da peste suína clássica, que apresenta efeitos patogênicos sobre o GALT, por infectar progressivamente monócitos / macrófagos, linfócitos, células epiteliais e endoteliais. Assim, causa alterações na região interfolicular, folículos linfóides (depleção linfóide), lâmina própria (lesões vasculares) e epitélio (necrose) (Sanchez-Cordon et al., 2003.), comprometendo, de maneira significativa, a resposta imune local e sistêmica à infecção.

## 6. TOLERÂNCIA ORAL

A tolerância previne uma resposta imune maciça contra alimentos, microbiota autóctone ou antígenos próprios do indivíduo. A desvantagem é que pode induzir uma resposta imune incipiente ou ausente a antígenos administrados oralmente, podendo resultar em falha vacinal (Stokes e Barley, 2000; Kraus et al., 2005).

Uma das hipóteses que tenta explicar a tolerância oral sugere que se um antígeno é solúvel ou não se replica durante processamento nas células epiteliais das criptas, ocorre supressão da resposta imune aquele antígeno (Saif, 1996; Kraus et al., 2005). Os mecanismos implícitos de tolerância são em grande parte desconhecidos, mas podem envolver anergia clonal ou deleção de linfócitos intestinais. Pela razão de que a tolerância pode ser transferida com linfócitos de animal tolerante, alguns mecanismos de supressão celular nas PP podem também estar envolvido (Saif, 1996).

O grau de supressão, anergia e deleção, aparentemente, depende sobretudo da dose de antígeno. Assim, doses baixas favorecem a ativação do mecanismo de supressão, doses intermediárias favorecem o desenvolvimento da anergia e doses altas de antígeno desencadeiam a deleção. O estado de ativação das células apresentadoras de antígeno é outro fator que determina o desenvolvimento de tolerância ou a ativação de linfócitos T intestinais (Stokes e Barley, 2000). Acredita-se que a deficiência da resposta imune de mucosa trabalha a favor do desenvolvimento de tolerância. Portanto, é necessário que se conheça mais sobre mecanismos celulares e moleculares de tolerância (Stokes e Barley, 2000; Kraus et al., 2005).

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O GALT se especializou a ponto de proteger o animal de patógenos em potencial, presentes no TGI, e promover tolerância imune a nutrientes e a microbiota endógena. A defesa é feita, especialmente, através de mecanismos de imunoneutralização e citotoxicidade dos componentes do GALT. Assim, apesar do fato de apenas uma camada de células epiteliais separar o ambiente externo do interior do organismo animal, este não é tão susceptível, pois é protegido por um eficiente, potente e bem organizado sistema imune associado à mucosa intestinal, o GALT. Entretanto, alguns patógenos causam doença porque além de escapar desse aparato imunológico, utilizam algumas características destes para penetrar no organismo. Estudos futuros são necessários para que se conheçam melhor o funcionamento e a regulação das respostas imunes do TGI e assim se possa utilizar desses mecanismos, principalmente, para que se faça uma imunização de mucosas mais eficiente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. **Imunologia celular e molecular**. 5. ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, 580 p.
- BATISTA, L.; PIJOAN, C.; DEE, S. Et al. Virological and immunological responses to porcine reproductive and respiratory syndrome virus in a large population of gilts. **Can. J. Veterin. Res.**, v.68, p.267-273, 2004.
- BIANCHI, A.T.J.; VAN DER HEIJDEN, P.J. Antigen presenting cells and B-cells in the pig. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v.43, p. 63-68, 1994.
- BIENENSTOCK, J.; CROITORU, K.; ERNST, P.B. et al. Neuroendocrine regulation of mucosal immunity. **Immunol. Invest.**, v.18, p.69-76, 1989.

- BINNS, R.M.; PABST, R. Lymphoid tissue structure and lymphocyte trafficking in the pig. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v.43, p. 79-87, 1994.
- BONNARDIERE, C.L.; LEFEVRE, F; CHARLEY, B. Interferon response in pigs: molecular and biological aspects. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v.43, p. 29-36, 1994.
- BUTLER, J.E.; BROWN, W.R. The immunoglobulins and immunoglobulin genes of swine. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v.43, p. 5-12, 1994.
- CHU, R.M.; GLOCK, R.D.; ROSS, R.F. Gut-associated lymphoid tissues of Young swine with emphasis on dome epithelium of aggregated lymph nodules (Peyer's patches) of the small intestine. **Am. J. Vet. Res.**, v.40, n.12, p.1720-1728, 1979.
- CHU, R.M.; LIU, C.H. Morphological and functional comparisons of Peyer's patches in diferent parts of the swine small intestine. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v.6, p. 391-403, 1984.
- GREWAL, H.M.A.; KARLSEN, T.H.; VETVIK, H. et al. Measurement of specific IgA in faecal extracts and intestinal lavage fluid for monitoring of mucosal immune response. **J. Immunol. Meth.**, v.239, p.53-62, 2000.
- GUEDES, R.M.C.; GEBHART, C.J. Onset and duration of fecal shedding, cell-mediated and humoral immune responses in pigs after challenge with a pathogenic isolate or attenuated vaccine strain of *Lawsonia intracellularis*. **Vet. Microbiol.**, v.91, p.135-145, 2003.
- KELLEY, K.W.; JOHNSON, R.W.; DANTZER, R. Immunology discovers physiology. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v.43, p. 157-165, 1994.
- KELSALL, B.; STROBER, W. Gut-Associated Lymphoid Tissue. In: OGRA, P.L.; MESTECKY, J.; LAMM, M.E. et al. (Ed.). **Mucosal immunology**. 2.ed., San Diego: Academic Press, 1999, p. 293-317.
- KRAUS, T.A.; BRIMNES, J.; MUONG, C. et al. Induction of mucosal tolerance in Peyer's patch-deficient, ligated small bowel loops. **J. Clin. Invest.**, v.115, n.8, p.2234-2243, 2005.
- KUCHARZIK, T.; LUGERING, N.; RAUTENBERG, K. et al. Role of M cells in intestinal barrier function. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v.915, p.171-183, 2000.
- LAMM, M.E.; NEDRUD, J.G.; KAETZEL, C.S. et al. IgA and mucosal defense. **A.P.M.I.S.**, v.103, p.241-246, 1995.
- LEHRER, R.I.; GANZ, T. Antimicrobial polypeptides of human neutrophils. **Blood**, v.76, n.11, p.2169-2181, 1990.
- LUNNEY, J.K. General immunology: acquired immunity. **Anais: American association of swine veterinarians**, 2005. p.473-477.
- MACINTYRE, N.; SMITH, D.G.E.; SHAW, D.J. et al. Immunopathogenesis of experimentally induced proliferative enteropathy in pigs. **Vet. Pathol.**, v.40, p.421-432, 2003.
- NEUTRA, M.R.; PRINGAULT, E.; KRAEHENBUHL, J.P. Antigen sampling across epithelial barriers and induction of mucosal immune responses. **Annu. Rev. Immunol.**, v.14, p.275-300, 1996.
- OWEN, R.L.; JONES, A.L. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. **Gastroenterology**, v.66, p.189-203, 1974.
- PIÉ, S.; LALLÈS, J.P.; BLAZY, F. et al. Weaning is associated with an upregulation of expresión of inflammatory cytokines in the intestine of piglets. **J. nutr.**, v.134, p.641-647, 2004.
- RIFFAULT, S.; CARRAT, C.; VAN REETH, K. et al. Interferon-alpha-producing cells are localized in gut-associated lymphoid tissues in transmissible gastroenteritis virus (TGEV) infected piglets. **Vet. Res.**, v.32, p.71-79, 2001.
- ROTH, J.A. The porcine innate immune system. **Anais: American association of swine veterinarians**, 2005. p.467-471.
- SAIF, L.J. Mucosal immunity: an overview and studies of enteric and respiratory coronavirus infections in a swine model of enteric disease. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v.54, p. 163-169, 1996.

SANCHEZ-CORDON, P.J.; ROMANINI, S.; SALGUEIRO, F.J. et al. A histopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of the intestine in pigs inoculated with classical swine fever virus. **Vet. Pathol.**, v.40, p.254-262, 2003.

SCHMIDT, P.T.; ERIKSEN, L.; LOFTAGER, M. et al. Fast acting nervous regulation of immunoglobulin A secretion from isolated perfused porcine ileum. **Gut**, v.45, p.679-685, 1999.

SIEBERS, A.; FINLAY, B.B. M cells and the pathogenesis of mucosal and systemic infections. **Trends in Microbiology**, v.4, n.1, p.22-29, 1996.

SOLANO-AGUILAR, G.I.; VENGROSKI, K.G.; BESHAN, E. et al. Isolation and purification of lymphocyte subsets from gut-associated lymphoid tissue in neonatal swine. **Journal of immunological methods**, v.241, p.185-199, 2000.

SPAHN, T.W.; KUCHARZIK, T. Modulating the intestinal immune system: The role of lymphotoxin and GALT organs. **Gut**, v.53, p.456-465, 2004.

STOKES, C.R.; BAILEY, M. The porcine gastrointestinal lamina propria: an appropriate target for mucosal immunization? **Journal of biotechnology**, v.83, p.51-55, 2000.

STOKES, C.R.; BAILEY, M.; WILSON, A.D. Immunology of the porcine gastrointestinal tract. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v.43, p. 143-150, 1994.

STOKES, C.R.; HAVERSON, K.; BAILEY, M.. Antigen presenting cells in the porcine gut. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v.54, p.171-177, 1996.

THOME, M.; HIRT, W.; PFAFF, E. et al. Porcine T-cell receptors: molecular and biochemical characterization. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v.43, p. 13-18, 1994.