

BIOLOGIA DO SISTEMA IMUNE DE AVES

REVISÃO

Dayanne Carla Fernandes – Universidade Estadual do Norte do Paraná - UENP

Silas Fernandes Eto – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - FCAV/UNESP

Gustavo da Silva Claudiano – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - FCAV/UNESP

Paulo Fernandes Marcusso – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - FCAV/UNESP

Bruna Agy Loureiro – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - FCAV/UNESP

RESUMO: A resposta imune das aves pode ser dividida em resposta imune inata, que representa a primeira linha de defesa de um organismo após o rompimento das barreiras físicas, químicas e biológicas iniciais, e a resposta imune adaptativa, humoral e celular. O sistema imune das aves tem despertado o interesse de pesquisa devido a diversas razões, entre elas o surgimento de novas pandemias relacionadas ao vírus da gripe aviária. As aves migratórias podem ser o reservatório para diversos patógenos, por isso, a compreensão dos mecanismos de ação do sistema imune das aves pode contribuir para o desenvolvimento de novas metodologias de imunização, prevenção e controle destas pandemias. Além disso, os estudos sobre a produção e purificação de anticorpos policlonais específico da classe IgY em aves têm permitido o desenvolvimento de novas tecnologias e alternativas na prevenção e tratamento de doenças infecciosas e crônicas em humanos e animais.

PALAVRAS-CHAVE:

Imunidade; aves; humoral; celular; IgY

KEYWORDS:

Immunity; birds; humoral; celular; IgY

ABSTRACT: The immune response of birds can be divided into innate immune response, which is the first line of defense for a body after the breakup of the physical, chemical and biological baseline and adaptive immune response, humoral and cellular. The immune system of birds has attracted the interest of research due to several reasons, including the emergence of new pandemics linked to bird flu. The birds are migratory animals and may be the reservoir for several pathogens, so understanding the mechanisms of action of the immune system of birds may contribute to the development of new methods of immunization, prevention and control of disease outbreaks. Furthermore, studies on the production and purification of polyclonal IgY class-specific in birds have allowed the development of new alternative technologies and in preventing and treating chronic and infectious diseases in humans and animals.

Revisão de Literatura

Recebido em: 16/04/2013

Avaliado em: 07/05/2013

Publicado em: 05/12/2014

Publicação

Anhanguera Educacional Ltda.

Coordenação

Instituto de Pesquisas Aplicadas e
Desenvolvimento Educacional - IPADE

Correspondência

Sistema Anhanguera de
Revistas Eletrônicas - SARE
rc.ipade@anhanguera.com

1. INTRODUÇÃO

O sistema imune das aves é funcionalmente semelhante ao dos mamíferos, sendo constituído por vários mecanismos de defesa contra microorganismos (ABBAS et al., 2000; ERF, 2008). Estes mecanismos incluem barreiras físicas, químicas e biológicas tais como a pele e a mucosa; citocinas, peptídeos antimicrobianos e os componentes do sistema complemento, células (linfócitos, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas) e tecidos e órgãos linfóides (ABBAS et al., 2000; ERF, 2008).

Nas aves, os leucócitos, trombócitos e eritrócitos são gerados na medula óssea. Local onde os eritrócitos, granulócitos; heterófilos, basófilos e eosinófilos e agranulócitos; monócitos e linfócitos, sofrem o processo de desenvolvimento e maturação e migram para a circulação sistêmica e para tecidos e órgãos linfóides secundários (MACARI et al., 2002; CAMPBELL, 2004).

A resposta imune das aves pode ser dividida em resposta imune inata, que representa a primeira linha de defesa de um organismo após o rompimento das barreiras físicas, químicas e biológicas iniciais, e a resposta imune adaptativa, passiva ou ativa (ERF, 2008). A resposta imune inata envolve a participação de células fagocíticas, moléculas do sistema complemento e anticorpos naturais, entre outras moléculas, além de células não linfóides (ABBAS et al., 2000; ERF, 2008). Por outro lado, a resposta imune adaptativa é o resultado da cooperação entre linfócitos T e B, células apresentadoras de antígenos e anticorpos específicos, e tem duas propriedades básicas: a especificidade e a memória imunológica (ABBAS et al., 2000). A especificidade é a capacidade da molécula de anticorpo e dos receptores de membrana dos linfócitos T se ligarem ao antígeno específico. Enquanto a memória imunológica é um fenômeno relacionado à expansão clonal, ocorrendo a diferenciação de células, efectoras e de memória, a partir de um linfócito B ou T específico para um antígeno. As células de memória são células clones que têm a mesma especificidade do linfócito B e T do qual são originadas, uma parcela das células clones geradas na resposta imune primária, se diferenciam e atuam na fase de eliminação do antígeno a segunda parcela das células clonais, ficam em estado de estase como células de memória, sendo cruciais para a resposta ao um segundo estímulo antigênico gerado pelo antígeno específico, sendo o princípio básico da resposta as vacinas (ABBAS et al., 2000; JANEWAY, 2000; FELLAH et al., 2008).

A resposta imune inata é composta de células fagocíticas, heterófilos, monócitos e células dendríticas, moléculas do sistema complemento e anticorpos naturais da classe IgM, IgA e IgY. A fagocitose ocorre diretamente por meio de receptores de reconhecimento de padrão presentes na superfície da membrana nos fagócitos, por opsonização dos microorganismos por anticorpos ou moléculas do sistema complemento. A fagocitose e a apresentação do antígeno interligam a resposta imune inata à resposta imune adaptativa, colaborando para a eliminação e neutralização do patógeno ou agente agressor (ABBAS

et al., 2000; SCOTT, 2004). Desta forma, a resposta imune adaptativa pode potencializar a resposta imune inata, facilitando a captura e fagocitose do microrganismo. Por outro lado, a resposta imune inata estimula a resposta imune adaptativa por meio da captura do antígeno por células especializadas, conhecidas como células apresentadoras de antígeno (APCs), que apresentam peptídeos antigênicos aos linfócitos T, via moléculas de histocompatibilidade principal de classe II, e estimulam a ativação e produção de anticorpos pelos linfócitos B (ABBAS et al., 2000; ERF, 2008).

Além disso, os estudos sobre a produção de anticorpos específicos da classe IgY em aves têm permitido o desenvolvimento de novas tecnologias e alternativas na prevenção e tratamento de doenças infecciosas e crônicas em humanos e animais (CHACANA et al., 2004). Os anticorpos da classe IgY são funcionalmente semelhantes aos anticorpos IgG presente em mamíferos, como imunoglobulina sistêmica e de fase crônica, seu uso apresenta inúmeras vantagens em relação ao uso de anticorpos da classe IgG de mamíferos, por exemplo, a obtenção de anticorpos IgY a partir da gema do ovo, evitando a sangria e contribuindo para o bem estar do animal usado na produção de anticorpos (CARLANDER, 2002; CHACANA et al., 2004). Os IgY quando utilizados em ensaios biológicos e terapêuticos em mamíferos, não apresentam reação cruzada com o fator reumatóide e não provocam a ativação do sistema complemento, com a ativação da via clássica (CHACANA et al., 2004). Estas particularidades funcionais estão relacionadas à distância filogenética entre os dois grupos (CARLANDER, 2002).

2. CÉLULAS SANGUÍNEAS EM AVES

Os heterófilos são células semelhantes funcionalmente aos neutrófilos dos mamíferos: apresentam núcleo segmentado (dois a três lóbulos), com heterocromatina formando massa densa e seus grânulos citoplasmáticos específicos são elípticos e esféricos de coloração acidófila (MACARI et al., 2002; CAMPBELL, 2004). Os heterófilos são as primeiras células a migrarem para o sítio inflamatório, além de realizarem fagocitose, também produzem citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6 e IL-8. A expressão destas citocinas foi demonstrado durante a resposta a *Salmonella enterites*. Estas citocinas apresentam propriedades quimiotáticas e induzem a maturação e diferenciação de leucócitos, em aves (ERF, 2008).

Uma particularidade do sistema imune das aves é o papel dos trombócitos no sistema imune inato. Estas células apresentam núcleo e são funcionalmente semelhantes às plaquetas dos mamíferos. Elas têm função hemostática, participando na cascata de coagulação, e uma atividade fagocítica semelhante a dos heterófilos (MACARI et al., 2002; CAMPBELL, 2004; QURESHI et al. 1998; ERF, 2008).

A resposta imune adaptativa pode ser subdividida em resposta imune humoral e em resposta imune celular. A primeira tem como moléculas efetoras os anticorpos produzidos

pelos plasmócitos. A resposta imune humoral é em parte, dependente dos linfócitos T auxiliares (CD4+), especificamente a população de células efetora auxiliares do tipo 2 (*T helper 2*, Th2). Esta resposta é mais eficiente na eliminação de microorganismos extracelulares (JANEWAY, 2000; ERF, 2008). A imunidade celular é dirigida contra patógenos intracelulares (vírus, bactérias e parasitas intracelulares) ou contra células alteradas do próprio organismo. Esta resposta é dependente de linfócitos T CD4+ da sub-população efetora Th1, linfócitos T CD8+ (citotóxico) e células *Natural Killer* (NK) (ERF, 2008; FELLAH et al., 2008).

Eosinófilos de aves são homólogos ao tipo celular de mamíferos que recebe o mesmo nome (ERF, 2008). A ação deste tipo celular está relacionada ao ataque de membrana plasmática da célula infectante por degranulação de enzimas digestivas. Atuam também por liberação de grânulos que contêm histaminase, uma enzima que degrada a histamina encontrada nos basófilos e mastócitos, moderando assim as reações de anafilaxia. Nas reações imunológicas frente a parasitemias, não se percebe eosinofilia, indicando que as aves não reagem da mesma forma que os mamíferos a este estímulo imunológico (MORGULIS, 2002; FELLAH et al., 2008).

Os macrófagos desempenham um papel importante da defesa inata das aves, atuando imediatamente quando um microorganismo invade o hospedeiro e também como célula efetora durante a fase tardia na imunidade adquirida. Os macrófagos apresentam funções antimicrobianas, fagocíticas e antitumorais e agem como células regulatórias através da produção de citocinas e outros metabólitos que podem estimular o desenvolvimento de outras células do sistema imune. Os monócitos são as principais células fagocíticas presentes no sangue das galinhas, enquanto os macrófagos teciduais são encontrados em quase todos os órgãos (JEURISSEN; JANSE, 1994; QURESHI et al., 2000).

Os linfócitos T e B se desenvolvem na medula óssea das aves e sofrem maturação e diferenciação em outros órgãos linfóides primários. O timo é o local de diferenciação dos linfócitos T, enquanto a bursa de Fabricius é o local de diferenciação de linfócitos B. Após o processo de diferenciação e maturação os linfócitos migram para os tecidos e órgãos linfóides secundários (ABBAS et al., 2000; ERF, 2008; JANEWAY, 2000).

3. ÓRGÃOS E TECIDOS LINFÓIDES EM AVES

A bursa de Fabricius é localizada na região da cloaca. Este órgão possui o micro ambiente ideal para a diferenciação dos linfócitos B e sua importância na diferenciação destas células foi demonstrada em ensaios onde animais bursectomizados perderam a capacidade de desenvolver uma resposta imune humoral (FELLAH et al., 2008).

Os linfócitos T diferenciam-se no timo, órgão formado por sete lóbulos, localizado na região dorsal do pescoço, paralelo a veia jugular. Após a diferenciação, os linfócitos migram

para a circulação sanguínea e para os órgãos e tecidos linfóides secundários (CAMPBELL, 2004; QURESHI et al. 1998; ERF, 2008).

Os tecidos linfóides secundários são o baço localizado na região dorsal ao proventrículo, as tonsilas cecais, placas de Peyer localizadas na região do íleo e tecidos linfóides associados às mucosas (MALTs) presentes no proventrículo, pulmões, pele; nódulos linfóides epidérmicos; tecidos linfóides associados ao trato reprodutivo: infundíbulo e mucosa vaginal; e glândula de Harderian. Nestes órgãos e tecidos também estão presentes células não linfóides, como macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, basófilos e heterófilos. É nos órgãos e tecidos linfóides secundários que se desenvolve a resposta imune humoral. Nestes locais os antígenos são capturados e processados por células apresentadoras de antígeno (APCs) e apresentados ao sistema imune adaptativo. Estudos mostram que a resposta imune humoral é dependente de processos celulares que envolvem os folículos linfóides. Os folículos linfóides estão organizados na região onde são encontradas as células acessórias e os linfócitos necessários para o desencadeamento da resposta imune humoral. São nestas estruturas que os linfócitos T ativados, após o reconhecimento do antígeno na superfície de uma APC, estimulam a diferenciação dos linfócitos B em células produtoras de anticorpos (CAMPBELL, 2004; QURESHI et al. 1998; ERF, 2008; OLÁH; VERVELDE, 2008).

4. MECANISMOS DE ATIVAÇÃO DO SISTEMA IMUNE INATO E ADQUIRIDO DE AVES

Após a entrada do microorganismo pelas barreiras físicas e químicas da pele e da mucosa, inicia-se a ativação do sistema imune inato. Inicialmente, ocorre a vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular e a migração dos fagócitos para o foco inflamatório, este mecanismo é conhecido como inflamação. Após a migração dos leucócitos, inicia-se as fases da imunidade adquirida, com o reconhecimento do antígeno através das células apresentadoras de antígeno (APCs), apresentação aos linfócitos T e B específicos, expansão clonal dos linfócitos específicos, diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos produtores de anticorpos, eliminação do antígeno, homeostase e formação de células de memória (JUUL-MADSEN et al., 2008; ABBAS et al., 2000).

Em aves, ocorre o aumento da permeabilidade vascular e migração de células fagocíticas, incluindo heterófilos, monócitos e trombócitos. Durante a reação inflamatória em aves também é observado à presença de basófilos no foco inflamatório (MACARI et al., 2002; JUUL-MADSEN et al., 2008). O basófilo parece ter dupla função no processo inflamatório, liberação de substâncias farmacologicamente ativas e fagocitose (FUDGE, 2000).

As respostas imunes celular e humoral são dependentes de linfócitos T e B, moléculas de histocompatibilidade principal (MHC) de classe I e II e de citocinas. As moléculas de classe I são expressas por todas as células nucleadas, enquanto as de classe II são exclusivas

das APCs. Após a captura e processamento do antígeno pelas APCs, estas células expressam as moléculas de MHC de classe II associadas ao antígeno e as apresentam aos linfócitos T, resultando na liberação de citocinas e ativação da resposta imune (ABBAS et al., 2000; SCOTT, 2004; ERF, 2008).

Nas aves, as moléculas de MHC de classe I e II são denominadas de B-F e B-L respectivamente. Outro conjunto de moléculas do MHC foi identificado e denominado de B-G. As moléculas B-G são expressas em vários tipos celulares, trombócitos, linfócitos B e T, timócitos e células do estroma da bursa e células presentes nas tonsilas cecais. Sua função parece estar associada à pré-seleção de células B na bursa das aves (MACARI et al., 2002).

5. RESPOSTAS IMUNES HUMORAL EM AVES

A diferenciação dos linfócitos B ocorre na bursa de Fabrícus. Os linfócitos B podem reconhecer antígenos através de imunoglobulinas de membrana, semelhante ao que ocorre em mamíferos. Nas aves, porém, existem apenas três classes de anticorpos: IgY, IgM e IgA (QURESHI et al., 1998; CHACANA et al., 2004; ERF, 2008). As citocinas que estimulam a resposta imune humoral são IL-4, IL-5, IL-10 e o fator de crescimento transformador - β (TGF- β) (SCOTT, 2004).

Em aves a IL-6 é responsável pela diferenciação das células B em plasmócitos secretores de anticorpos (RATCLIFFE, 2002). As citocinas IL-5 e IL-15 foram identificadas em aves e também atuam na resposta humoral na diferenciação das células B nos GALT (KIYOSHI, 1998; HIROI et al., 2000; RATCLIFFE, 2002).

6. DESENVOLVIMENTO E SOBREVIVÊNCIA DE CÉLULAS B NA BURSA DE FABRÍCIUS E PRODUÇÃO DE IMUNOGLOBULINAS

Vários fatores estão ligados ao desenvolvimento e maturação das células B na Bursa de Fabrícus, tais como hormônios (bursina), peptídeos anti-esteroidogênicos bursal (BASP) e citocinas (OTSUBO et al., 2001; CADWELL et al., 1999). A bursina é produzida por células do estroma da bursa de Fabrícus, sua função está ligada a maturação e diferenciação de células B, principalmente células B produtoras de anticorpos IgM (SCOTT, 2004). O BASP está relacionado a sincronização da divisão de células B, durante o período embrionário e neonatal das aves (SCOTT, 2004). As citocinas envolvidas no desenvolvimento, diferenciação e ativação das células B na Bursa de Fabrícus, são IL-4, IL-5 e IL-7 (RATCLIFFE, 2002). As imunoglobulinas encontradas na bursa, são predominantemente da classe IgM e IgY e podem ser detectadas na região medular do órgão no 21º dia do desenvolvimento embrionário (RATCLIFFE, 2002; SCOTT, 2004).

7. IMUNOGLOBULINAS EM AVES

As imunoglobulinas das aves são glicoproteínas sintetizadas por células B e plasmócitos, e são divididas em três classes: IgM, IgA e IgY (MACARI et al., 2002). A IgY é análoga da IgG e IgE dos mamíferos, com baixa massa molecular, estando predominantemente presente no soro, e é responsável pela defesa contra infecções sistêmicas e pelas reações anafiláticas em aves (MACARI et al., 2002.). As IgM são imunoglobulinas de fase aguda, produzidas durante a resposta imune primária e secretadas em forma de pentâmero e expressas também na forma de receptores de membrana plasmática dos linfócitos B. Estudos mostraram diferenças na massa molecular das cadeias pesadas, da IgY, que apresenta massa molecular de aproximadamente 67.500 daltons, enquanto a IgG dos mamíferos tem cerca de 50.000 daltons (VIERTLBOECK et al., 2008; KUMAR et al., 2009). A IgY são imunoglobulinas sistêmicas, produzidas após a resposta imune secundária, com função de opsonização e são caracterizadas como imunoglobulinas de fase crônica. As IgAs são as imunoglobulinas predominantemente produzidas pelos plasmócitos presentes nas placas de Peyer e nos MALTs presentes nas tonsilas cecais (KUMAR et al., 2009).

8. MECANISMOS DE TRANSFERÊNCIA DE ANTICORPOS MATERNAIS EM AVES

A transferência passiva de anticorpos maternos para sua prole em mamíferos é realizada pela placenta, via circulação materno-fetal, ou pelo colostro que é um exemplo de transferência passiva de anticorpos após a vida intra-uterina (GRINDSTAFF et al., 2003). Em aves, a transferência de anticorpos maternos da classe IgY ocorre pela passagem de anticorpos para a gema do ovo em desenvolvimento. A transferência é um processo que ocorre em duas etapas (GRINDSTAFF et al., 2003; HAMAL et al., 2006). A primeira tem início com a deposição de anticorpos na gema, utilizando receptores para IgY localizados nos capilares presentes nos folículos ovarianos, que capturam estas moléculas da circulação sanguínea materna (GRINDSTAFF et al., 2003). A quantidade de IgY depositada no folículo é proporcional a quantidade presente no soro materno (HAMAL et al., 2006). A porcentagem de IgY transferida do plasma materno para a gema é de 30% enquanto apenas 1% de IgM e IgA são depositadas na clara, através dos tecidos linfóides ligados as mucosas do oviduto (HAMAL et al., 2006). A segunda etapa é a transferência de anticorpos do saco da gema para o embrião em formação. Acredita-se que os anticorpos IgY sejam transferidos por difusão do saco da gema para a circulação embrionária. A transferência de IgY inicia-se no 7º dia do estágio embrionário e aumenta progressivamente do 14º ao 21º dia da vida intra-ovo (GRINDSTAFF et al., 2003, 2003).

9. ANTICORPOS NATURAIS EM AVES

Os anticorpos naturais estão presentes em aves não imunizadas. Estes anticorpos são preferencialmente derivados de células B1 CD5+ presentes na cavidade peritoneal ao longo do trato intestinal. Em aves a produção de anticorpos naturais parece estar correlacionada à molécula do complexo de histocompatibilidade maior IV (B-G) (LONGENECKER; MOSMANN, 2001).

Duas classes de anticorpos naturais são relatadas em aves, a IgM e IgY. Ambas as classes podem ser expressas contra uma variedade de antígenos exógenos e endógenos. Foi relatada a presença de anticorpos naturais contra antígenos exógenos de hemácia de carneiro, coelho, cabra e antígenos microbianos como o LPS (PARMENTIER et al., 2004).

Anticorpos naturais contra hemácia de coelho têm sido amplamente pesquisados em aves. As hemácias de coelho apresentam em sua membrana plasmática uma proteína conhecida como alfa-galactose, que está presente em bactérias comensais presentes no intestino das aves (COTTER et al., 2005). Os anticorpos naturais atuam na opsonização e fagocitose de antígenos extracelulares em cooperação com os fagócitos e o sistema complemento na resposta imune inata (PARMENTIER et al., 2004).

10. PRODUÇÃO DE ANTICORPOS IGY E APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS

Devido à distância filogenética entre aves e mamíferos, as aves produzem anticorpos com alto grau de afinidade contra antígenos de mamíferos (CHACANA et al., 2004).

A produção de anticorpos IgY apresenta vantagens em relação a produção de anticorpos em mamíferos. Primeiro, não ocorre a sangria e por isso há a diminuição do estresse ao qual são submetidos as espécies de mamíferos utilizadas na produção de anticorpos. Segundo, os anticorpos IgY não apresentam reação com os fatores reumatóides e não ativam o sistema complemento de mamíferos, diminuindo a chances de falso positivo em ensaios biológicos com as mostras de mamíferos (CHACANA et al., 2004).

Um ovo possui em média 100 mg de IgY na gema. Sabendo-se que as galinhas poedeiras produzem mais de 20 ovos por mês, a produção de IgY em um mês pode facilmente chegar a valores superiores de 2 gramas por animal (CARLANDER, 2002).

Além da alta produtividade, os anticorpos extraídos da gema de galinhas poedeiras apresentam aplicações profiláticas e terapêuticas em doenças crônicas, infecciosas e toxicológicas (CHACANA et al., 2004). Sua aplicação em medicina humana e veterinária tem crescido e despertado o interesse de pesquisa (CHACANA et al., 2004). Atualmente, estudos mostram que a aplicação de IgY em doenças infecciosas pode favorecer a neutralização da aderência de agentes microbianos aos seus tecidos alvos, como pode ser observado em

estudos sobre a profilaxia de diarreia de leitões neonatos causado por *Escherichia coli*, em úlcera gástrica causada por *Helicobacter pylori*, em fungos como *Candida albicans*, em doenças virais como a Cinomose em cães e contra toxinas de venenos de animais peçonhentos e bactérias (CARLANDER, 2002; CHACANA et al., 2004).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos do sistema imune das aves podem contribuir para o desenvolvimento e aperfeiçoamento de métodos de vacina e produção de anticorpos policlonais em aves e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de novas tecnologias de imunoterapia e imunodiagnóstico.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. Cellular and molecular immunology. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
- CADWELL, D.J.; HARGIS, B.M. Effects of bursal anti-steroidogenic peptide (BASP) on mitogen-induced DNA. *Immunology*, v. 22, p. 613-620, 1999.
- CAMPBELL, T.W. Hematology of birds. In: THRALL, M. A. Veterinary hematology and clinical chemistry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. Cap. 17, p. 225-257.
- CARLANDER, D. Avian IgY antibody. In vitro and in vivo. Uppsala: Tryck & Medier, 2002.
- CHACANA, P.A.; TERZOLO, H.R.; GUTIÉRREZ, C.E.; SCHADE R. Tecnología IgY o aplicaciones de los anticuerpos de yema de huevo de gallina. *Revista de Medicina Veterinária*, v. 85, n. 5, p. 179-189, 2004.
- COTTER, P.F.; AYOUB, J.; PARMENTIER, H.K. Directional selection for specific sheep cell antibody responses affects natural rabbit agglutinins of chickens. *Poultry Science*, v. 84, p. 220-225, 2005.
- ERF, G.F. Cell-mediated immunity in poultry. *Poultry Science*, n. 83, p. 580-590, 2008.
- FELLAH, J.S.; JAFFREDO, T.; DUNON, D. Development of avian immune system. In: DAVISON, F.; KASPERS, B.; SCHAT, K.A. *Avian Immunology*, Cap. 4, p. 5-67. 2008.
- FUDGE, A.M. Laboratory medicine avian and exotic pets. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000.
- GRINDSTAFF, J.L.; BRODIE III, E.D.; ELLEN, D.K. Immunefunction across generations: integrating mechanism and evolutionary process in maternal antibody transmission. *Proceedings Biological Sciences*, n. 298, p. 951-955, 2003.
- HAMAL, K.R.; BURGESS, C.; PEVZNER, I.Y.; ERF, G.F. Maternal Antibody Transfer from Dams to Their Egg Yolks, Egg Whites, and Chicks in Meat Lines of Chickens. *Poultry Science*, v. 22, n. 85, p. 1364-1372, Nov. 2006.
- HIROI, T.M.; YANAGITA, N.; OHTA, G.; SAKAUE, G.; KIYONO, H. IL-15 and IL-5 receptor selectively regulate differentiation of common mucosal immune system-independent B-1 cells for IgA responses. *Journal Immunology*, v. 162, p. 4329-4337, 2000.
- JANEWAY, A.C. *Imunobiologia: o sistema imunológico na saúde e na doença*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.
- JEURISSEN, S.H.M.; JANSE, E.M. Germinal centers develop at predilected sites in the chicken

- spleen. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 27, n. 41, p. 237-355, 1994.
- JUUL-MADSEN, H.R.; JENSEN, K.H; NIELSEN, J.; DAMGARR, B.M. Ontogeny and characterization of blood leukocyte subsets and serum proteins in piglets before and after weaning. *Veterinary Immunology*, v. 133, n. 2, p. 95-108, 2008.
- KIYOSHI, T. Interleukin 5 and B cell differentiation. *Cytokine Growth Factor*, v. 9, p. 3217-3226, 1998.
- KUMAR, V.; SOLIS DE LOS SANTOS, F.; DONOGHUE, D.J.; METCALF, J.H.; DIRAIN, M.L.; AGUIAR, V.F.; BLORE, P.J.; DONOGHUE, D.J. The natural feed additive caprylic acid decreases *Campylobacter jejuni* colonization in market-aged broiler chickens. *Poultry Science*, n. 88, p. 61-64, 2009.
- LONGENECKER, B.M.; MOSMANN, T.R. Structure and properties of the major histocompatibility complex of the chickens. *Immuno Genetics*, v. 13, p. 1-23, 2001.
- MACARI, M.; FURLAN, R.R.; GONZALES, E. *Fisiologia aviaria aplicada a frangos de corte*. 2. ed. São Paulo: FUNEP, 2002.
- MORGULIS, M.S. *Imunologia aplicada*. In: MACARI, M.; FURLAN, R.L.; GONZALES, E. *Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte*. Jaboticabal: FUNEP, 2002. p. 231-245.
- OLÁH, I.; VERVELDE, L. Structure of the avian lymphoid system. In: DAVISON, F.; BERND, K. SCHAT, K.A. *Avian Immunology*. London: Elsevier. cap. 2, p. 13-50, 2008.
- OTSUBO, Y.; CHEN, N.; KAJIWARA, E.; HORIUCHI, H.; MATSUDA, H.; FURUSAWA, S. Role of bursin in the development of B lymphocytes in chicken embryonic bursa of Fabricius. *Developmental and Comparative Immunology*, v. 25, p. 485-493, 2001.
- PARMENTIER, H.K.; WALRAVEN, M.; NIEUWLAND, M.G.B. Antibody responses and Body Weights of Chicken Lines Selected for High and Low Humoral Responsiveness to sheep Red Blood cells. 1. Effect of *Escherichia coli* Lipopolysaccharide. *Poultry Science*, v. 77, p. 248-255, 2004.
- QURESHI, M.A.; HEGGEN, C.L.; HUSSAIN, I. Avian macrophage: effector functions in health and disease. *Developmental and Comparative Immunology*, v. 24, p. 103-119, 2000.
- QURESHI, M.A.; HUSSAIN, I.; HEGGEN, C.L. Understanding immunology in disease and control. *Poultry Science*, v. 77, p. 1126-1129, 1998.
- RATCLIFFE, M.J. B cell development in gut associated lymphoid tissues. *Veterinary Immunology*, v. 10, n. 87, p. 337-340, 2002.
- SCOTT, T.R. Our Current Understanding of Humoral of Poultry. *Poultry Science*, v. 83, p. 574-579, 2004.
- VIERTLBOECK, B.; GOBEL, T.W.F. Avian T cells: antigen Recognition and Linpenges. In: DAVISON, F.; BERND, K. SCHAT, K.A. *Avian Immunology*. London: Elsevier. Cap. 5, p. 91-105, 2008.
- YAMAMOTO, H.; WATANABE, H.; SATO, G.; MIKAMI, T. Identification of immunoglobulins in chicken eggs and their antibody activity. *Japanese Journal of Veterinary Research*. v. 23, p. 131-140, 1975.