

El sistema inmune digestivo en las aves

Gabriela Gómez Verduzco¹, Carlos López Coello¹,
Carmen Maldonado Bernal², Ernesto Ávila González³

RESUMEN

El conocimiento del sistema inmune digestivo en las aves es un área de oportunidad considerando que en este lugar no sólo se realiza la función digestiva, sino que representa un ecosistema muy complejo donde interactúan bacterias benéficas y patógenas, mecanismos de resistencia y de respuesta inmune específica así como neuroendócrinos, con el objetivo de mantener un estado de homeostasis a nivel del tubo digestivo. En este trabajo, se hace una revisión de los principales aspectos generales del sistema inmune digestivo en aves, sustentada en sus características estructurales y funcionales. La profundización en el conocimiento de este sistema permitiría mejorar el estado de salud y la productividad de las aves comerciales, proporcionando al consumidor un producto de mejor calidad.

Palabras clave: Aves, intestino, inmunidad, respuesta innata, respuesta humoral, respuesta celular.

Key words: Chickens, gut, immunity, innate response, humoral response, cellular response.

Recibido: 29 de septiembre de 2009, aceptado: 28 de octubre de 2009

¹ Departamento de Producción Animal: Aves de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, gagove@servidor.unam.mx, coelloca@servidor.unam.mx

² Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas. Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, cmaldobe@yahoo.com

³ Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Avícola de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, avilaernesto@yahoo.com

ABSTRACT

The knowledge about the digestive immune system of poultry, has been identified as an opportunity area; considering that the digestive function is not the only one that happens at this place. At the same time, represents a very complex ecosystem where beneficial and pathogenic bacteria interact, and resistance mechanisms or specific mechanisms of immune response. The state of homeostasis is the goal at digestive level. This review examines the main general aspects of the digestive immune system in poultry based on its structural and functional characteristics. The avian immune system has demonstrated to be efficient in the control and prevention of diseases. The knowledge of this system, would allow to improve the health and the productivity of the commercial birds and would produce animal protein in a natural way.

INTRODUCCIÓN

El concepto del tubo digestivo utilizado anteriormente como un sistema meramente metabólico ha evolucionado ya que, a su vez, cumple con otras funciones inmunológicas diferentes a la digestión, absorción y metabolismo de los nutrientes. Primeramente, por su tamaño, representa una superficie de interacción muy extensa entre el medio ambiente externo y el ave. Además, es el punto de entrada para muchos agentes etiológicos de gran impacto económico en la avicultura tales como: bacterias, virus y parásitos encontrados en la salmonela, reovirus y coccidia.

El sistema inmune digestivo se considera como uno de los más grandes al ser el sitio que contiene mayor cantidad de células inmunológi-

cas organizadas en diferentes estructuras (Placas de Peyer, Tonsilas Cecales, Divertículo de Meckel, Tonsila Esofágica, Tejido Linfoide Asociado a Mucosas, Bolsa de Fabricio). Por ello, el estudio del sistema inmune digestivo en las aves representa una oportunidad para aplicar este conocimiento en granjas comerciales, hecho con el cual será posible optimizar sus funciones y lograr una mejora productiva.

Estructuras que integran el sistema inmune digestivo en aves

Las estructuras anatómicas en las que se han identificado grandes cantidades de células del sistema inmune digestivo en las aves comerciales son: Bolsa de Fabricio (BF), Divertículo de Meckel (DM), Placas de Peyer (PP), Tonsilas Cecales (TC), Tejido Linfoide Asociado a Intestino (GALT) y Tonsila Esofágica (TE).

Bolsa de Fabricio (BF)

Macroscópicamente, esta estructura se observa como un saco ciego en la región dorsal de la cloaca. Es un órgano linfoide primario en las aves por lo que en este sitio se realizan procesos de diferenciación y maduración de los linfocitos B. Históricamente, el término de célula B o linfocito B se sustenta en las células existentes en la bolsa o bursa de las aves. El desarrollo embrionario de la BF se inicia desde el día 4; posteriormente, entre los días 8 y 14, se encuentran presentes las células precursoras (células madre) de los linfocitos B. Al nacimiento del pollo, la BF está integrada estructuralmente por pliegues que desembocan en un ducto central o bursal. Éste provee comunicación directa entre el lumen de la BF y el lumen intestinal, lo que permite la captación de antígenos. La aplicación de éstos en la cloaca da como resultado el desarrollo de respuestas de anticuerpos. Microscópicamente se observan folículos linfoides que interactúan con células epiteliales y vasos sanguíneos. También se describe la presencia de linfocitos T, infiltrados de manera difusa en el área dorsal del ducto de la bolsa, los cuales tienen un papel importante en el desarrollo de una respuesta inmune local. Este órgano involuciona cuando las aves alcanzan la madurez sexual.

Divertículo de Meckel (DM)

Es una estructura en forma de un saco ciego que macroscópicamente se localiza sobre el yeyuno y sirve como referencia para dividir éste del ileón, disminuye su tamaño de manera proporcional a la edad del pollito. En la etapa embrionaria, el

DM es el vitelo (yema), mismo que sirve como fuente de alimento para el embrión. A partir del día 17 se inicia un proceso donde el saco vitelino se absorbe intrabdominalmente por el embrión. Posterior al nacimiento del pollito, el DM sufre un proceso de absorción conocido como remanente del saco vitelino. Estructuralmente se le distinguen dos partes: El saco y el tallo (Figura 1). El DM se incluye dentro del sistema inmune digestivo de las aves por ser un sitio donde se realiza el proceso de mielopoyesis extramedular en aves, esto ocurre entre las 2 y 7 semanas de edad del pollo. Además, se indica que en aves desde el primer día hasta las 2 semanas de edad hay una comunicación directa entre el lumen del intestino delgado y el Divertículo de Meckel. Sin embargo, en aves de 6 semanas de edad (Jeurissen et al., 1988) mencionan que esta comunicación ya no se encuentra presente, por lo que se concluye que ésta, se cierra conforme la edad de las aves aumenta. También se ha indicado la presencia de granulocitos, monocitos, células epiteliales y células positivas a IgM de membrana en esta estructura.

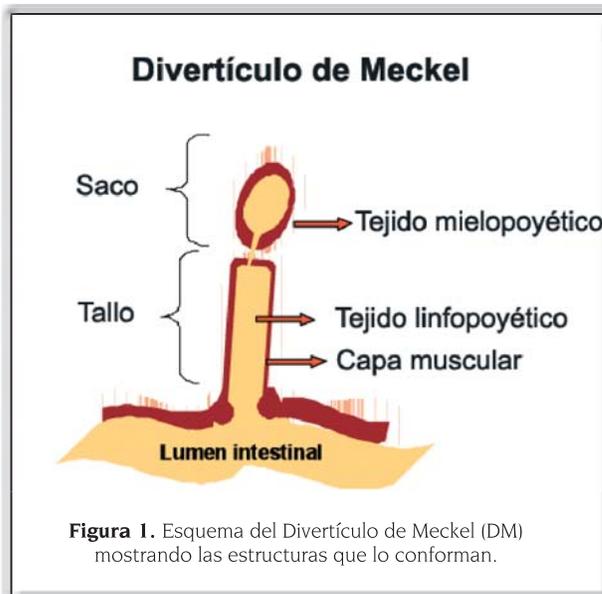


Figura 1. Esquema del Divertículo de Meckel (DM) mostrando las estructuras que lo conforman.

Placas de Peyer (PP)

Son acúmulos linfoides que están presentes en mamíferos y en las aves, situadas en la parte media del intestino, en la submucosa. Se consideran como un órgano linfoide secundario, por tanto, es un sitio donde se desarrolla la respuesta inmune específica. (Befus et al., 1980) señalan la presencia de 5 a 6 PP en aves de hasta 12 semanas de edad con un diámetro aproximado de 5mm. Sin embargo, en aves adultas sólo se cita la presen-

cia de una sola PP localizada en la unión entre el ileón y los ciegos. El epitelio que recubre a las PP es diferente al resto del intestino delgado; ya que las vellosidades localizadas sobre las PP son más cortas y anchas para permitir una comunicación más estrecha y directa entre el antígeno con las células M que se encuentran intercaladas con los enterocitos del intestino; su función principal es la de células especializadas en el transporte de los antígenos los cuales son captados en la luz intestinal y transportados hacia las PP, donde se desarrolla una respuesta inmune específica. Microscópicamente, cada PP está formada por la confluencia de varios folículos linfoides que al ser estimulados por algún antígeno, forman centros germinales que contienen una cantidad importante de linfocitos B, los cuales son precursores de las células productoras de anticuerpos o plasmáticas. Los centros germinales (Figura 2), se describen histológicamente en los órganos linfoides periféricos como en el caso de los ganglios linfáticos en los mamíferos, bazo, etc.

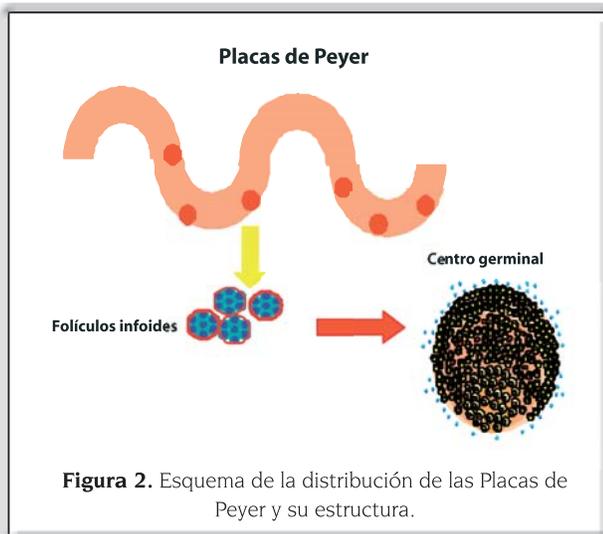


Figura 2. Esquema de la distribución de las Placas de Peyer y su estructura.

Tonsilas Cecales (TC)

Este tejido linfoide especializado se localiza en la unión ileón cecal con una estructura de tipo esférica, donde histológicamente, se distingue una cripta central, tejido linfoide difuso y centros germinales de estructura similar a las PP. Es el tejido más grande en proporción en el ciego. (Glick et al., 1978) estimaron que una TC está formada aproximadamente por 400 de estas unidades. El tejido linfoide presente en las TC, se encuentra distribuido en dos áreas: Una zona subepitelial donde se encuentran células B que consisten en 45-55% y una más profunda donde se localizan

los linfocitos T con un 35%. En estas dos zonas se localizan los centros germinales. En la zona cortical se localizan algunos macrófagos y otros; debajo del epitelio. Las TC funcionan como tejido linfoide secundario similar a las PP (Figura 3).

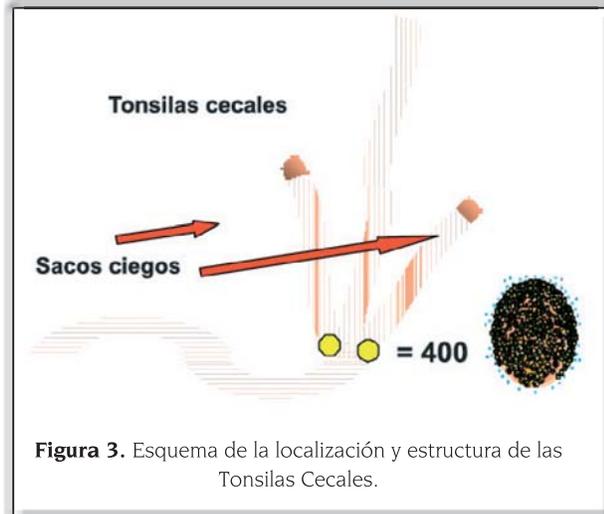


Figura 3. Esquema de la localización y estructura de las Tonsilas Cecales.

Tejido Linfoide Asociado a Mucosas (MALT)

Es un tejido difuso que se localiza en la submucosa y mucosa del intestino. Debido al sitio de localización es llamado GALT (Tejido Linfoide Asociado a Intestino). Se ha señalado que en el GALT se encuentra de 70 a 80% de todas las células del sistema inmune por lo que se considera el órgano inmune efector más grande de todo el organismo. Asimismo, se ha reportado la presencia de linfocitos B y T; y de células epiteliales especializadas dispuestas sobre las PP llamadas células M; se ha descrito la presencia de granulocitos y macrófagos. Al contar este tejido con esa diversidad de células inmunes puede inferirse que GALT funciona como un tejido linfoide secundario.

Tonsila Esofágica (TE)

Es la estructura recientemente descrita en aves, está localizada alrededor de la entrada del proventrículo y consiste de 6 a 8 unidades rodeadas por una cápsula delgada de tejido fibroso. Estas unidades se encuentran en la parte más baja de los pliegues longitudinales del esófago, formando un epitelio escamoso estratificado, infiltrado por células linfoides como linfocitos T, células plasmáticas, dendríticas, macrófagos, pero no se ha indicado la presencia de células B. Todo este conjunto de células se conocen como el linfopitelio (LE). Un hallazgo de gran importancia es el grado tan alto de circulación sanguínea que se encuentra en esta zona, representado por

muchas vénulas, hecho que sugiere una comunicación entre la TE y otros órganos linfoides. Además, se menciona que durante el proceso de la digestión, la TE se expone de manera directa al bolo alimenticio, que contiene alimento, agentes patógenos o vacunas; esto permite el reconocimiento de antígenos con la producción de respuestas inmunes efectoras en este nivel.

Respuesta inmune en el tubo digestivo

Otra de las funciones del tubo digestivo, además de la hidrólisis de las macromoléculas (carbohidratos, proteínas y grasas), es la absorción de nutrientes que circulan en el lumen intestinal los que, posteriormente, alcanzan la circulación sistémica. De manera simultánea se realizan funciones endocrinas y defensivas.

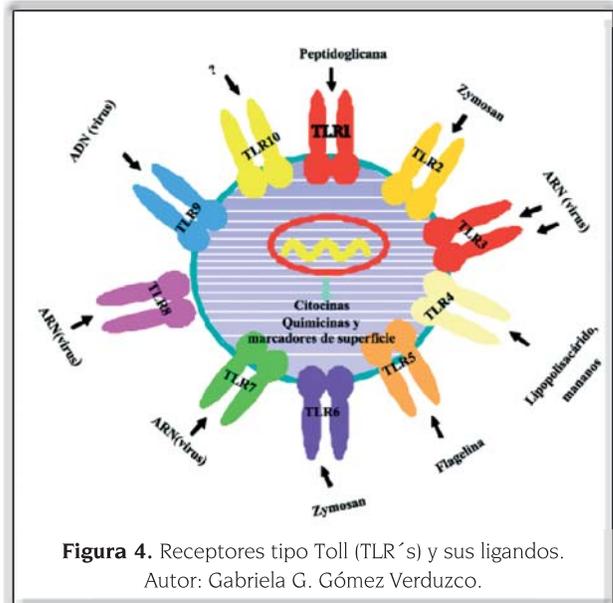
El objetivo principal de las acciones de defensa en el intestino es evitar la penetración y establecimiento de agentes patógenos. Para eficientar esta función protectora, el tubo digestivo se sustenta en mecanismos de defensa, los cuales se denominan: a) mecanismos de resistencia o innatos y b) mecanismos específicos.

a) Inmunidad Innata

Es la primera línea de defensa natural contra microorganismos invasores cuyo objetivo principal es restringir la entrada y penetración de estos microorganismos. Los mecanismos pueden ser: a) físicos o estructurales como son el epitelio y la mucosa intestinal, cuya integridad evita la entrada o el establecimiento de agentes patógenos y funcionan como una barrera física. Las vellosidades intestinales, los movimientos peristálticos y la producción de moco poseen la capacidad de captar y desplazar partículas extrañas hacia el exterior; b) factores químicos como el grado de acidez o alcalinidad (pH), péptidos antimicrobianos y proteínas; por ejemplo, la lisozima que se sintetiza en la base de las criptas intestinales, es capaz de inactivar algunas bacterias gram positivas por la degradación de sus paredes celulares; c) El proceso de inflamaciones producido para actuar en contra de la invasión de agentes infecciosos; se caracteriza por un aumento en la permeabilidad capilar en el área afectada y, por consiguiente, la llegada de numerosas estirpes celulares (heterófilos, eosinófilos, basófilos, macrófagos y células dendríticas) que, de manera particular, realizan el proceso de fagocitosis. Debido a este aumento en la permeabilidad capilar, se hace posible el paso del complemento, de anticuerpos y otras moléculas presentes en el

plasma. Por ejemplo, la presencia de citocinas proinflamatorias como la IL-1; esta citocina es una de las principales mediadoras de la inflamación producida por los monocitos, macrófagos y el tejido intestinal. Se indica que en los enterocitos de pollo, el *chIL-1 RNAm* (Ácido Ribo Nucléico de tipo mensajero para IL-1 en pollos), se expresa desde el día 1 de nacimiento.

Para que las células del sistema innato puedan realizar las acciones efectoras antes mencionadas, deben de reconocer un patrón de superficie común y constante presente en los microorganismos llamado patrón molecular asociado a patógenos (PAMP's, por sus siglas en inglés). Entre los más estudiados se encuentran el lipopolisacárido, el ácido teicóico, la manosa, el RNA bicatenario característico de virus, etc. Este PAMP, es reconocido por receptores localizados en la superficie de las células del sistema inmune innato, llamados receptores de patrones (siglas en inglés PRR), la interacción entre el receptor y su ligando desencadena diferentes tipos de respuestas efectoras, dependiendo del tipo celular activado. Dentro de los PRR existe un grupo llamado receptores tipo Toll (TLR's, por sus siglas en inglés). En pollos, se ha descrito la presencia de 10 TLR's diferentes (Figura 4).



Se pueden activar diferentes TLR's con una misma molécula, por ejemplo, el zymosano puede activar TLR2 y TLR6 al mismo tiempo. La activación de los TLR's desencadena señales intracelulares que culminan con la liberación de citocinas, quimiocinas o marcadores de superficie.

b) Mecanismos de defensa específicos

Se desarrollan cuando el cuerpo del ave está expuesto a un antígeno y construye una defensa que es específica para dicho antígeno además de generar memoria. Estos mecanismos surgen a través de la respuesta inmune humoral y la respuesta inmune celular.

I. Respuesta inmune humoral

La inmunidad humoral se sustenta en la producción de inmunoglobulinas o anticuerpos que producen las células plasmáticas derivadas de la estimulación de los linfocitos B. En general, la respuesta de anticuerpos está dirigida contra antígenos con localización extracelular.

En pollos de líneas comerciales se han descrito tres isotipos de inmunoglobulinas; IgY, IgM e IgA, pero en el tracto digestivo de las mismas, sólo se ha detectado la presencia de la IgA, cuya producción es característica de la respuesta inmune humoral en superficies mucosas. Este isotipo de anticuerpo o inmunoglobulina a nivel sistémico se detecta en concentraciones muy bajas; sin embargo, en bilis y secreciones intestinales se encuentra de manera abundante, reportándose concentraciones de 3.5-12.0 mg/ml. En el suero, su estructura es monomérica y en las secreciones es polimérica (trímeros o tetrámeros). Las formas poliméricas pueden transportarse de manera selectiva a través de los epitelios hasta la luz intestinal. Similar a lo señalado en mamíferos, en las aves, la IgA también se asocia en forma polimérica, por medio de un elemento de unión y un secretor, éste facilita su transporte a través de la célula epitelial. Sin embargo, una diferencia con los mamíferos, es que la IgA en aves está principalmente como trímero o tetrámero; a diferencia de los mamíferos en los que sólo se han descrito

formas diméricas. El componente de unión (J) asociado a la IgA de pollo se identificó utilizando un antisuero que reconocía la cadena J en humanos, por lo que se concluye que este componente es muy similar en peso molecular así como por su contenido de cisteína.

El elemento secretor 34 se identificó al inyectar pollos con IgA monomérica y recuperar IgA dimérica asociada a una proteína (**Figura 5**). Posteriormente, se determinó el peso molecular de 80 kDa, el cual fue similar al peso molecular del componente secretor en humanos.

II. Respuesta inmune celular

En la respuesta inmune celular, los linfocitos T son las células que reconocen y responden de manera específica a los antígenos extraños. Para que se realice este proceso de reconocimiento y activación se requiere de la intervención de las Células Presentadoras de Antígeno (CPA). Los linfocitos T se subdividen en dos clases, de acuerdo a los marcadores de superficie en su membrana: CD4 (colaboradores o inductores) y CD8 (citotóxicos); para que estos linfocitos puedan realizar sus mecanismos efectoros es necesario que las CPA procesen (degraden) y presenten a los antígenos en el contexto de moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad. El Complejo Principal de Histocompatibilidad (CPH), está codificado en una región polimórfica de genes, cuyos productos se expresan en la superficie de diferentes poblaciones celulares en forma de receptor. Se sabe que todas las células nucleadas expresan en su superficie moléculas clase I del CPH. Las poblaciones de células denominadas CPA (por ejemplo, células dendríticas, linfocitos B, macrófagos, células endoteliales) expresan moléculas clase II del CPH.

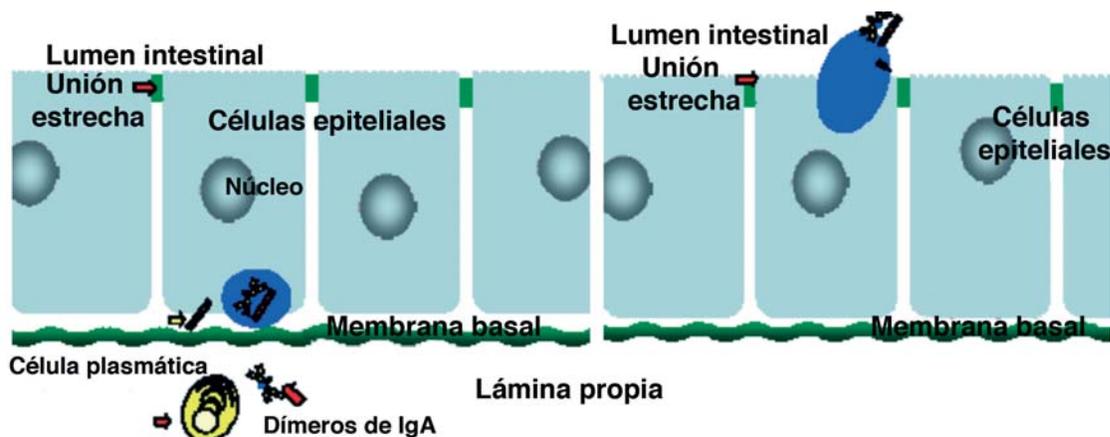


Figura 5. Esquema de tránsito de la IgA secretora a través del epitelio intestinal.

De manera interesante y contraria a los mamíferos, se ha encontrado la presencia de una molécula clase IV del CPH en líneas de aves comerciales, la cual le confiere una función co-estimuladora en la respuesta de anticuerpos.

Desarrollo de la respuesta inmune específica en el intestino

Los antígenos entran por vía oral y, con ello, alcanzan el lumen intestinal. La superficie intestinal está recubierta por un epitelio simple formado, en parte, por unas células especializadas en el transporte de macromoléculas y partículas llamadas células M. Para lograr esta función inmune, las células M poseen gran cantidad de vesículas endocíticas capaces de transportar los antígenos de la superficie apical al polo basal, espacio en donde son liberadas e interactúan directamente con las Placas de Peyer, Tonsilas Cecales, MALT o linfocitos intraepiteliales. Al alcanzar estos sitios, los antígenos sufren un proceso de degradación y presentación a través de moléculas clase I y clase II del CPH. Los linfocitos CD8 reconocen péptidos presentados bajo el contexto del CPH clase I, siendo su función efectora la citotoxicidad^{8,34}. Los linfocitos CD4 reconocen péptidos presentados en el contexto de moléculas clase II del CPH y su función efectora es la producción de citocinas.

La variabilidad en la intensidad así como en el tipo de respuesta desarrollada en el intestino puede deberse a varios factores como la naturaleza química del antígeno, ausencia o presencia de señales co-estimuladoras (por ejemplo CD28-CD80; familia B7) que inducen tolerancia o anergia de células inmunes al patrón de liberación de citocinas que producen las células T inductoras, genética de las estirpes de aves, así como a su relación con otros sistemas como el neuroendocrino.

Ontogenia de células competentes en el GALT en aves

El desarrollo de la función inmunológica es un tema de gran importancia, debido a que indica en qué momento las células del sistema inmune que integran el GALT llegan a poblar sus sitios en el intestino, pero lo más importante en este tema es establecer el instante en que estas células ya son funcionales y capaces de responder de

acuerdo a su fenotipo y función efectora. Bar-shira *et al.* (2003), mencionan que el proceso de maduración del GALT ocurre en dos fases: La primera se realiza al día 4 de edad con la colonización de células CD3+ (marcador de superficie de linfocitos) en el intestino. Para evaluar la capacidad funcional de estas células CD3+, se evaluó la expresión ARNm (Ácido Ribo Nucléico de tipo mensajero) de la Interleucina 2 (IL-2) y del Interferon gamma (INF- γ); demostrando que desde el primer día de edad en las Tonsilas Cecales (TC) las CD3+ expresan ARNm para IL-2; y al día 4 de edad reportan la máxima expresión de ARNm para INF- γ . La segunda fase de colonización de células CD3+ (linfocitos), se realiza durante la segunda semana (día 8 de edad), mostrando su máximo incremento en el duodeno y yeyuno. Con esta información queda demostrado que la colonización y maduración de linfocitos T en intestino de pollo se realiza en forma bifásica donde la primera fase, involucra Tonsilas Cecales y colon, principalmente, y la segunda; en el duodeno y yeyuno.

La colonización de linfocitos B se evaluó por la expresión de ARNm Bu-1, alcanzando su máxima expresión en Tonsilas Cecales desde el día 1 de nacimiento. A partir del día 6 de edad existe un flujo constante de linfocitos B en diferentes sitios del tubo digestivo.

La colonización y maduración temprana del GALT, demostrada en aves, enfatiza su importancia al nacimiento y durante las dos primeras semanas de vida.

Al revisar la ontogenia en los mecanismos de repuesta innata, Bar-Shira y Friedman (2006) evaluaron la expresión de genes para Interleucina 1 (IL-1). La expresión de la IL-1, se inicia desde el nacimiento en colon, duodeno y ciego; al día 2 aumenta al doble su expresión, esto puede deberse a que los pollos inician su alimentación y, con ello, principia la colonización de bacterias comensales que inducen el aumento de esta citocina inflamatoria.

Las principales diferencias en el sistema inmune digestivo de aves y mamíferos se muestran en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Principales diferencias entre el sistema inmune digestivo entre aves y mamíferos

Mamíferos	Aves
Presencia de ganglios (estructuras nodulares formados por una corteza y una médula rodeados por una cápsula de tejido conectivo).	No tienen ganglios. Poseen folículos linfoides que son acumulaciones difusas de linfocitos no encapsulados y realizan la función de órganos linfoides secundarios.
Neutrófilos (células blancas de tipo granulocítico con capacidad fagocítica).	Heterófilos (células blancas con capacidad fagocítica).
No tienen Tonsilas Cecales No tienen Divertículo de Meckel No tienen Bolsa de Fabricio No tienen Tonsila Esofágica	Tonsilas Cecales Divertículo de Meckel Bolsa de Fabricio Tonsila esofágica
IgG Peso molecular ~ 150kDa. Se han descrito 4 subclases IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. En su estructura posee una región bisagra. IgA secretora se presenta en dímeros.	IgY Tiene peso molecular de 180kDa. No posee región bisabra, pero en su lugar tiene una región rica en los aminoácidos cisteína y prolina que le confieren movilidad a la molécula. IgA secretora se puede presentar como dímeros, trímeros y tetrámeros.
Complejo Principal de Histocompatibilidad I y II	Complejo Principal de Histocompatibilidad tipo I, II y IV
Recombinación somática de los genes VDJ para generar diversidad en las inmunoglobulinas.	Conversión génica para generar la diversidad en las inmunoglobulinas a través de pseudogenes que mutan.

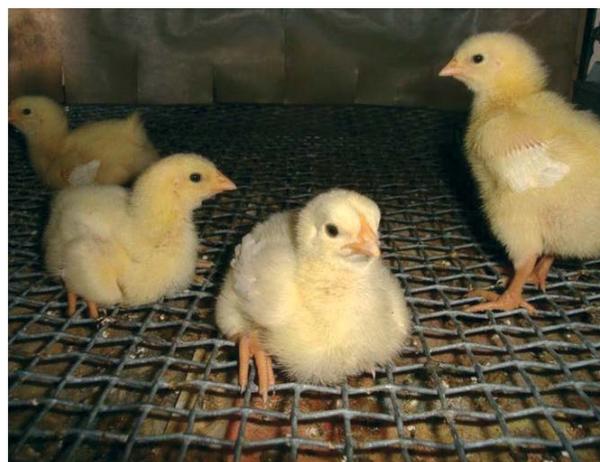
DISCUSIÓN

De manera natural existe una estrecha interacción entre los diferentes organismos vivos presentes en un ecosistema con el medio ambiente. La presencia constante de diversos microorganismos en estos ecosistemas, ha logrado el desarrollo de distintos mecanismos para combatir a estos agentes externos que pudieran causar enfermedad. El grado de especialización de dichos mecanismos es más agudo en las escalas filogenéticas mayores, sin implicar que los organismos vivos, que ocupan filogenéticamente lugares menores, sean incapaces de defenderse contra agentes externos. Ejemplo de ello son las aves que, aunque no poseen las mismas estructuras ni complejidad del sistema inmune descrito en mamíferos, el suyo tiene la capacidad de controlar enfermedades.

CONCLUSIÓN

La información que existe en la actualidad sobre el sistema inmune de las aves, nos sugiere que es uno de los más ancestrales con peculiaridades que lo caracterizan; aún falta mucho qué conocer acer-

ca del desarrollo así como de los mecanismos de defensa (moleculares y celulares) en aves, para lo cual es importante dirigir esfuerzos encaminados a tratar de dilucidar cómo funciona el sistema inmune en las aves y, una vez comprendido, mejorar su estado de salud y productividad.



El conocimiento profundo del sistema inmune digestivo en las aves comerciales permite manejar un adecuado estatus inmunológico, lo que repercute en la obtención de buenos parámetros productivos.

REFERENCIAS

- AKIRA, S., TLR Signaling, *Curr. Top. Microbiol Immunol.* 311,1-16, 2006.
- BAR-SHIRA, E., SKLAN, D. y FRIEDMAN, A., Establishment of immune competence in the avian GALT during the immediate post-hatch period. *Dev Comp Immunol*, 27, 147-157, 2003.
- BAR-SHIRA, E. y A. FRIEDMAN, Development and adaptations of innate immunity in the gastrointestinal tract of the newly hatched chick. *Dev Comp Immunol*, 30, 930-941, 2006.
- BEFUS, AD., *et. al.*, Gut associated lymphoid tissue in the chicken. I Morphology, ontogeny and some functional characteristics of Peyer's patches. *J Immunol.*, 25, 2626-2632, 1980.
- CIRIACO, E., PÍÑERA, PP. y DÍAZ-ESNAL, B., Microsc. Age-related changes in the avian primary lymphoid organs (thymus and bursa of Fabricius). *Res Tech*, 15 (62), 477-482, 2003.
- GIRARD, F., *et. al.*, Kinetics of specific immunoglobulin A, M and G production in the duodenal and caecal mucosa of chickens infected with *Eimeria acervulina* or *Eimeria tenella*. *Int J Parasitol*, 27, 803-809, 1997.
- GLICK, B., *et. al.*, A scanning electron microscope study of Cecal Tonsil: The basic unit of the Cecal Tonsil. *Dev. Comp Immunol*, 5, 95-102, 1978.
- HIROSHI, K., *et. al.*, Distribution of lymphoid tissue in the cecal mucosa of chickens. *J Anat*, 192, 293-298, 1998.
- IJI, PA., SAKI, A. y TIVEY, DR., Body and intestinal growth of broiler chicks on a commercial starter diet 1. Intestinal weigh and mucosal development. *Bri Poul Scie*, 42, 505-513, 2001.
- JEURISSEN, SH., JANSE, E.M. y KOCH, G., Meckel's diverticle: a gut associated lymphoid organ in chickens. *Adv Exp Med Biol*, 237, 599-605, 1988.
- JEURISSEN, S., WAGENAR, F. y JANSE, M., Further characterization of M cells in gut associated lymphoid tissues of the chicken. *Poult Sci*, 78, 965-972, 1999.
- KAJIWARA, E., *et. al.*, Development of Peyer's Patch and Cecal Tonsil in gut associated lymphoid tissues in chicken embryo. *J Vet Med Sci*, 5, 607-614, 2003.
- LASSILA, O., Emigration of B cells from chicken bursa of Fabricius. *Eur J Immunol*, 19, 955-958, 1989.
- MOWAT, A. M., Microenvironment of the intestinal immune system. *Nature Reviews Immunology*, 3, 331-341, 2003.
- MUIR, WL., BRYDEN, WL. y HUSBAND, A.J., Immunity, vaccination and the avian intestinal tract. *Develop Comp Immunol*, 24, 325-342, 2000.
- NAGY, N., *et. al.*, Origin of the bursal secretory dendritic cell. *Anat Embriol*, 208, 97-107, 2004.
- NAGY, N., *et. al.*, Oesophageal tonsil of the chicken. *Acta Vet Hung*, 53, 173-178, 2005.
- OLAH, I., *et. al.*, Oesophageal tonsil: a novel gut-associated lymphoid organ. *Poult Sci*, 5, 767-770, 2003.
- OLAH, I. y B. GLICK, Meckel's diverticulum I. Extramedullary myelopoiesis in yolk sac of hatched chickens (*Gallus domesticus*). *Anat. Rec*, 208, 243-252, 1984.
- OLAH, I., GLICK, B. y TAYLOR, R.L. JR., Meckel's diverticulum. II. A novel lymphoepithelial organ in the chicken. *Anat Rec*, 208, 253-263, 1984.
- ROBINSON, J. K., *et. al.*, A Mucosal IgA mediated excretory immune system in vivo. *J Immunol*, 166, 3688-3692, 2001.
- SANZ, ML., Inmunidad del tracto intestinal. Procesamiento de antígenos. *Alergol Inmunol Clin*, 58-75, 2001.
- SCHAT, K.A., y T.J. MAYERS, Avian Intestinal Immunity. *Crit Rev Poult Biol*, 3,19-34, 1991.
- TELEMO, E., KOROTKOVA, M. y HANSON, L.A., Antigen presentation and processing in the intestinal mucosa a lymphocyte homing. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 90, 28-32, 2003.
- TEMPERLEY, ND., *et. al.*, Evolution of the chicken Toll-like receptor gene family: A story of gene gain and gene loss. *BMC Genomics*, 9, 62-74, 2008.
- WEILAND, W.H., *et. al.*, A functional polymeric immunoglobulin receptor in chicken (*Gallus gallus*) indicates ancient role of secretory IgA in mucosal immunity. *Biochim J*, 380, 569-576, 2004.
- ZEKARIAS, B., *et. al.*, Immunological basis of differences in disease resistance in the chicken. *Vet Res*, 33, 109-125, 2002.
- Fotografías propiedad del autor.