

Coccidiosis aviar: respuesta inmune y mecanismos de control en la industria avícola

Yuño, M.M.¹; Gogorza, L.M.²

¹Dpto. Producción Animal, ²Dpto. Sanidad Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA, Campus Universitario, Tandil (B7000), Provincia de Buenos Aires, Argentina, Tel. +54-2293-439850, E mail: myunio@vet.unicen.edu.ar.

Resumen

Yuño, M.M.; Gogorza, L.M.: Coccidiosis aviar: respuesta inmune y mecanismos de control en la industria avícola. *Rev. vet.* 19: 1, 61–66, 2008. Las estrategias con base inmunológica y molecular aparecen en la industria avícola como herramientas para el control de la coccidiosis aviar. El propósito de este documento es analizar las distintas alternativas, en relación a los actuales conocimientos sobre la complejidad de la respuesta inmune a los coccidios y los distintos mecanismos efectores relacionados con el estado de desarrollo biológico del parásito.

Palabras clave: aves, coccidiosis, inmunidad, control, vacunas recombinantes.

Abstract

Yuño, M.C.; Gogorza, L.M.: Avian coccidiosis: immune response and control mechanisms in the poultry industry. *Rev. vet.* 19: 1, 61–66, 2008. Immunological and molecular strategies are new tools in avian industry to improve the control of avian coccidiosis. The purpose of this paper is to analyze the different alternatives, in relation to the current knowledge regarding the complexity of immune response to coccidians and the mechanisms related to the biological development of the parasite.

Key words: poultry, coccidiosis, immunity, control, recombinant vaccines.

INTRODUCCIÓN

La coccidiosis es reconocida como la parasitosis de mayor impacto económico en la producción avícola mundial. El agente causal está clasificado dentro del género *Eimeria aviar spp.*, un grupo de protozoarios que se multiplican en el tracto intestinal y ocasionan daños en los tejidos con la consiguiente interrupción de la absorción de nutrientes, deshidratación, diarrea, pérdida de sangre y mortalidad¹⁷. Según la taxonomía actual, el género *Eimeria* forma parte de la siguiente clasificación: clase *Sporozoa*, subclase *Coccidiosa*, orden *Eucoccidiorida*, suborden *Eimeriodina*, familia *Eimeriidae*, géneros *Eimeria* e *Isospora*¹⁴.

Los coccidios conviven con las aves de producción y la posibilidad de erradicarlos aún no se visualiza. En la industria avícola las pérdidas se estiman en 1,5 billones de dólares por año, parte de lo cual se invierte sólo en drogas anticoccidianas; el resto son las pérdidas en eficiencia productiva de los animales que no pueden desarrollar su potencial²¹.

A partir del año 1996, las empresas avícolas argentinas han incorporado tecnología invirtiendo en instalaciones e implementos de galpones para lograr mayor eficiencia productiva y bienestar de los animales. Sin

embargo, estas innovaciones no han logrado mejorar la situación de la coccidiosis en los pollos parrilleros¹⁰.

Eimeria sp. ingresa al hospedador por penetración en las células epiteliales de la mucosa intestinal causando severos daños a la integridad física del intestino. En general, los animales jóvenes son más susceptibles a la infección y tienen rápida presentación de signos de la enfermedad, mientras que las aves adultas parecen relativamente más resistentes a la infección^{9,18}.

Generalmente, las especies más patógenas son diferenciadas en el hospedador sobre las bases de los signos clínicos, las lesiones características en los sitios intestinales específicos, el período de prepatencia, el tamaño de los oocistos y la morfología en los estadios intracelulares¹. Se reconocen siete especies de coccidios que afectan a la producción aviar: *E. acervulina*, *E. máxima*, *E. tenella*, *E. mitis*, *E. necatrix* y *E. praecox* y *E. brunetti*¹². Cada especie produce afecciones con localización particular en el tracto intestinal^{1,5}. La única relativamente benigna para las aves de producción es *E. praecox*^{25,28}.

Los coccidios producen lesiones en la mucosa intestinal directamente vinculadas al ciclo biológico, el cual se realiza en dos fases: una asexual y otra sexual⁴. No obstante, algunos aspectos clínicos son comunes e incluyen letargia, depresión y disminución de la ingesta de agua y alimento. El contenido de mucus y de

agua en la materia fecal aumenta y en consecuencia se presenta diarrea. Además, es habitual la aparición de sangre en materia fecal, por la destrucción epitelial y por enteritis hemorrágica. Las lesiones patógenas incluyen nódulos grises o blancos o bien estrías en la luz del intestino³⁰.

A nivel microscópico, alrededor de las criptas intestinales pueden observarse infiltrados de células mononucleares y granulocitos, edema y adelgazamiento de la mucosa. En pollos, un elevado porcentaje del infiltrado celular está compuesto por linfocitos, los cuales son visibles a menudo como largos agregados en criptas y lámina propia¹⁸.

RESPUESTA INMUNE A LA COCCIDIOSIS

Aunque existen similitudes entre los sistemas inmunes de mamíferos y aves, estas últimas carecen de ganglios linfáticos mesentéricos²². Por ello, asume especial importancia el denominado tejido linfoide asociado a las mucosas (TLAM), que está en constante exposición a antígenos ambientales y representa la primera línea de defensa en tales superficies. La respuesta del TLAM contra infecciones patógenas como la coccidiosis se caracteriza por procesar y presentar antígenos, producir anticuerpos de acción en la mucosa intestinal y activar la inmunidad mediada por células.

Por su ubicación estratégica, el TLAM incluye al tejido linfoide asociado a intestino, el tejido linfoide nasal-faríngeo, el tejido linfoide bronquial y los tejidos linfoides salival y genitourinario. En las aves, el tejido linfoide asociado a intestino incluye estructuras linfoides organizadas como las placas de Peyer (PP), la bolsa de Fabricio (BF), tonsilas cecales (TC), el divertículo de Meckel (DM) y agregados de linfocitos distribuidos a lo largo del epitelio y lámina propia del tracto gastrointestinal. Las PP son las estructuras predominantes como agregados linfoides ubicados en el intestino, con un epitelio morfológicamente distinguible en una zona subepitelial dependiente de linfocitos B (LB) y una zona central dependiente de linfocitos T (LT). Las PP constituyen un importante sitio de síntesis de IgA en intestino. Esta inmunoglobulina secretoria es producida por células plasmáticas y selectivamente transportada a través de células epiteliales hacia las secreciones externas. Desde la sangre, las IgA estimulan a los LB a migrar y localizarse selectivamente en la mucosa de tejidos distantes, como la lámina propia gastrointestinal y el tracto respiratorio superior, donde se diferencian en células plasmáticas. Las TC son discretos linfonódulos ubicados en las proximidades del ciego en la conjunción ileocolónica, con funciones similares a las PP.

En las aves, PP y TC se identifican fácilmente a los 10 días post nacimiento. Al aumentar la edad los agregados linfoides intestinales involucionan, de modo que para las 20 semanas de vida (momento de inicio de postura), los folículos linfoides son menos distinguibles, están en menor número y parece haber una relativa despoblación de la zona subepitelial, tanto en

PP como en TC. Además, cambian las características morfológicas de las PP, así como también su abundancia y distribución.

La BF es un saco oval ubicado dorsalmente de la cloaca, es el órgano linfoide central para la linfopoyesis, maduración de LB y generación de diversidad de anticuerpos. En el intestino delgado, el DM es un remanente de la yema y cumpliría funciones de mielopoyesis extramedular entre las 2 y 7 semanas de edad (ciclo de vida productiva del pollo parrillero). Los monocitos identificados en esta zona están asociados a células gigantes y contiene centros germinativos con LB y macrófagos²³.

Es importante destacar las funciones defensivas de las propias células epiteliales del intestino, ya que además de ser responsables de mantener la integridad de la barrera intestinal, son importantes reguladoras de la inmunidad innata y adaptativa, produciendo factores pro-inflamatorios y citoquinas, así como expresando moléculas de histocompatibilidad para la presentación de antígenos. Su rol como células presentadoras está en estudio y abre un importante interrogante con implicancias en el desarrollo de vacunas, dado que *Eimeria sp.* reconoce y utiliza estas células como blanco para la infección y desarrollo intracelular³⁰.

DISTRIBUCIÓN DE LAS CÉLULAS INMUNES

Los leucocitos intestinales aviares están constituidos por un 80% de linfocitos, 10-15% de monocitos, aproximadamente 5% de otras células mononucleares y menos del 1% de leucocitos polimorfonucleares y células plasmáticas. En el epitelio hay principalmente LT, en la lámina propia LB y células plasmáticas IgA+.

En general, los LT se dividen dos subpoblaciones definidas por sus receptores de superficie: los LT citotóxicos (LTc CD8+), que reconocen antígenos extraños en el contexto de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, así como los LT colaboradores o helper (LT_h CD 4+), que reconocen antígenos en asociación con moléculas MHC clase II.

Las células CD8+ (LTc) están distribuidas tanto en epitelio como en lámina propia, mientras que células CD4+ (LT_h) se localizan principalmente en lámina propia. En los primeros estadios posteriores a la inmunización hay una respuesta sistémica en la que participan CD4+ y CD8+, probablemente en ese orden de cinética²³. Diversos trabajos demuestran que la composición de varias subpoblaciones de LT en el intestino dependen de la edad del huésped, de las regiones examinadas de intestino y del *background* genético del huésped³⁰.

Las células natural killer (NK) son el tercer tipo de células mediadoras de la inmunidad intestinal. Participan en la inmunidad innata contra tumores, células infectadas por virus y otros parásitos intracelulares en ausencia de previa sensibilización. Las NK tienen características que les confieren citotoxicidad espontánea contra una serie amplia de células blanco. Su actividad citotóxica no es restrictiva del MHC.

En aves, la actividad de las NK ha sido demostrada en bazo, sangre periférica, timo, BF e intestino. El potencial citotóxico demostró gran variabilidad en células NK de diferentes órganos linfoides y además existe variación en las diferentes estirpes de aves. La actividad de las células NK aumenta con la edad de las aves y el potencial citotóxico alcanza su pleno desarrollo a las 6 semanas de vida.

RESPUESTA INMUNE DEL INTESTINO AL GENERO EIMERIA

Dado que el ciclo biológico de *Eimeria sp.* comprende etapas intra y extracelulares con estadios sexuales y asexuales, la respuesta inmune también es compleja e involucra varios mecanismos humorales y celulares de la inmunidad innata y adaptativa^{17,30}.

Las aves desarrollan una efectiva respuesta a infecciones homólogas secundarias. La inmunidad no previene la invasión de esporozoitos a las células, pero sí puede prevenir el desarrollo de los esporozoitos.

El rol de los linfocitos en el transporte de esporozoitos. Los LT residentes en el TLAM son las principales células efectoras en la respuesta inmune contra coccidios. Las especies de *Eimeria* son muy selectivas y los esporozoitos reconocen diferentes estructuras de células hospedadoras durante el proceso de invasión. Escaso tiempo después de la invasión, los esporozoitos de *E. tenella* pueden observarse invadiendo células epiteliales del intestino y ciego. Algunas especies despliegan su desarrollo en la superficie del epitelio, mientras que otras lo hacen en células endoteliales de las vellosidades, la lámina propia o el epitelio de las criptas.

Si bien la sensibilización previa del huésped a los parásitos influye en la habilidad invasora de los esporozoitos, el rol de los anticuerpos en la inhibición de la invasión de las células huésped es rebatible. Algunos trabajos indican que los anticuerpos inhiben la invasión^{23,24}, mientras que otros estudios discuten su rol^{3,27}. Ante el desafío con *E. tenella*, en aves inmunes se observa un 50% menos de esporozoitos intracelulares que en pollos no inmunes. Esta inhibición puede estar relacionada a anticuerpos específicos presentes en la mucosa, los cuales actúan directamente bloqueando la invasión o por destrucción intraluminal de esporozoitos. A pesar de esto, se ha observado que pollos bursectomizados, con escasa o nula síntesis de anticuerpos, han desarrollado inmunidad protectora luego de infección primaria con *E. tenella*, indicando un rol de la inmunidad celular adaptativa.

Los esporozoitos se han reportado dentro de linfocitos CD8+ y macrófagos luego de la infección primaria, sugiriendo que estas células pueden participar en el transporte de los esporozoitos desde el sitio de invasión al sitio de desarrollo. Otros trabajos describen que los linfocitos intraepiteliales no se involucran en el transporte de esporozoitos de *E. tenella*. Las razones

de las diferencias encontradas por los investigadores aún deben dilucidarse.

Respuesta inmune del huésped. En forma similar a otros antígenos, los protozoos estimulan ambos tipos de respuesta inmune: humoral y celular. Mientras que los anticuerpos responden a la presencia extracelular de parásitos en sangre y fluidos corporales, los parásitos intracelulares desencadenan una respuesta mediada por células.

Los animales infectados con *Eimeria spp.* producen anticuerpos específicos para los parásitos en la circulación y en secreciones de las mucosas. Los anticuerpos circulantes son de tipo IgM, IgG e IgA. En bilis se detecta IgM y predominantemente IgA; ésta además se encuentra en la luz del intestino junto a IgG entre la segunda a tercer semana post-infección y en bajas concentraciones luego de re-infecciones. Los anticuerpos específicos presentes en la luz intestinal pueden producirse y secretarse localmente o provenir de la circulación sanguínea, como es el caso de la IgG.

La participación de la respuesta inmune humoral en la protección contra coccidios no es clara³⁰. Los anticuerpos actúan contra el desarrollo de estadios extracelulares, solos o en conjunto con las células del huésped, facilitando la fagocitosis o por citotoxicidad, así como en los estadios intracelulares dado que la infección incrementa la permeabilidad de la célula huésped, habiéndose demostrado *in vitro* que los anticuerpos de *E. tenella* pueden atravesar ambas membranas: de las células huésped y del parásito.

Existen diversos inmunomoduladores que tienen acción en el sistema inmune de mucosas ante la infección con coccidios, como la vitamina A, probióticos y oligonucleótidos sintéticos conocidos como ODNs. La carencia de vitamina A genera en el sistema inmune de intestino alteraciones en las subpoblaciones de linfocitos intraepiteliales, especialmente LT CD4+, y además CD8 y $\alpha\beta$ TCR⁷, generando de este modo una mayor susceptibilidad a los coccidios. Por otra parte, el suministro de probióticos estimula el sistema inmune local y aumenta la resistencia a *Eimeria*, demostrada por medio de la disminución en la eliminación de oocistos en la materia fecal del huésped^{7,8}.

Rol de los linfocitos T. La importancia de los LT aviáres en la respuesta inmune contra los coccidios ha sido bien documentada. Tanto las células del bazo como los linfocitos de sangre periférica son capaces de transferir resistencia pasiva sin exposición previa a antígenos de coccidios. El rol de células T en la resistencia a coccidiosis fue investigado con agentes inmunosupresores como ciclosporina^{13,16} y betametasona¹⁹.

Los antígenos solubles de varios estadios de desarrollo de *E. acervulina* o *E. tenella* indujeron la proliferación de LT de pollos previamente infectados con las mismas especies. Los antígenos de *E. acervulina*, sin embargo, produjeron escasa o nula proliferación de células T de pollos infectados con *E. tenella*. Estos ensa-

yos demuestran la naturaleza específica de especie de la respuesta inmune del huésped y que en determinadas circunstancias ocurre inmunidad cruzada¹⁵. Si existen los epitopes para reacciones cruzadas de LT, el interrogante es por qué la protección cruzada no se observa *in vivo*.

Es escasa la información disponible respecto al rol de varias subpoblaciones de linfocitos en la producción de citoquinas en coccidiosis aviar, aunque se sugiere que los mecanismos inmunes pueden variar en las diferentes localizaciones del intestino o bien que diferentes mecanismos se activan dependiendo de las especies de *Eimeria* que participen en la infección.

Células intraepiteliales CD8+. El ingreso a los LT CD8+ es activo por parte de los esporozoitos, ya que los esporozoitos muertos no ingresan a estas células y los LT no los fagocitan. La razón por la cual los esporozoitos ingresan a las células CD8+ con mayor frecuencia que a otras células aún debe ser determinada. La coloración con dos tinciones de inmunofluorescencia en el duodeno, luego de la infección con *E. acervulina*, mostró que luego de 24 horas de infección primaria, muchos esporozoitos se localizan predominantemente próximos a células T CD8+ y a macrófagos. A las 48 horas de la infección secundaria, se observa un número elevado de células CD8+ en el intestino, especialmente en contacto con células epiteliales parasitadas. En contraste, el número de LT CD8+ es escaso a las 48 horas de la infección primaria. Estos resultados ponen en evidencia el rol protector de células intraepiteliales CD8+ para infecciones con *E. acervulina*.

Citoquinas y linfoquinas. Se ha demostrado que estos efectores solubles influyen en el curso de infecciones a coccidios. Los macrófagos producen varias citoquinas post-infección. Los esporozoitos y merozoitos de *E. tenella* inducen *in vitro* la producción de un factor similar al factor de necrosis tumoral (FNT) por parte de macrófagos que provienen de sangre periférica. Adicionalmente, los macrófagos muestran producción de interleuquina-1 y FNT- α así como también se incrementa la producción de factor estimulante de colonias, en forma consecutiva a una infección por *E. tenella* o *E. máxima*. A pesar que el rol exacto de FNT y de interleuquina-1 en coccidiosis necesita mayor conocimiento, estos hallazgos explican la severidad de las lesiones clínicas asociadas a infecciones por coccidios.

La producción de interferón (IFN) en aves ha sido usada para medir la respuesta de LT a antígenos coccidiales. Se ha observado que las diferentes especies de *Eimeria* inducen la producción de IFN- γ y, además, su actividad está asociada a la alteración de las células hospedadoras y no sobre los parásitos. El rol de IFN- γ aún no está del todo dilucidado; se espera poder lograr interpretar su función cuando sea posible obtenerlo en forma recombinante.

Macrófagos, células NK y mastocitos. Se observa un significativo número de esporozoitos cerca de ma-

crófagos luego de infecciones primarias y secundarias con *E. acervulina*. Sin embargo, no se han hallado diferencias significativas en el número de esporozoitos dentro de los macrófagos en ambos tipos de infecciones. Estos resultados indican la escasa chance de capturar esporozoitos en pollos inmunes a *E. acervulina*, a pesar que el suero hiperinmune a *E. tenella* logra la fagocitosis de macrófagos *in vitro*¹⁷.

Los niveles de la actividad de las células NK en linfocitos esplénicos e intraepiteliales es mayor en animales infectados que en normales, coincidiendo con la eliminación de parásitos. Este aumento de la actividad de las NK es acompañado de un incremento en el número de linfocitos intraepiteliales CD8+. Luego de una infección con *Eimeria spp.* hay un incremento del número de NK, lo cual sugiere que las células NK intraepiteliales pueden estar involucradas en la defensa ante la invasión de coccidios a la mucosa.

ALTERNATIVAS DE CONTROL DE LA COCCIDIOSIS

Distintos métodos se han investigado en la búsqueda de caminos alternativos para el control de la coccidiosis aviar. Los primeros medicamentos fueron las sulfamidas (sulfametazina, sulfaguanidina y sulfaquinoxalina); luego se introdujeron en el mercado otras moléculas como los nitrofuranos (actualmente prohibidos en animales para consumo humano). Hace tres décadas que no se generan nuevos medicamentos anticoccidianos en la industria avícola². Las drogas disponibles en la actualidad son más de 15, las cuales pueden clasificarse en compuestos de síntesis química (halofuginona, nicarbazina, dilclazuril) y antibióticos ionóforos producidos por fermentación (monensina, salinomycin, lasalocid, narasina).

Se utilizan combinaciones de drogas, especialmente las sintéticas con ionóforos (narasina + nicarbazina). Las drogas se denominan en general anticoccidianos, entre los cuales pueden diferenciarse los coccidiostatos que sólo inhiben el crecimiento de los coccidios y los coccidicidas que interrumpen el ciclo de vida. Uno de los factores en los cuales radicó la eficacia de los ionóforos ha sido que no interfieren con el desarrollo de inmunidad⁶. Todos los anticoccidianos son susceptibles de inducir resistencia por parte de los protozoarios; en los últimos años se ha observado resistencia en cepas aisladas de campo como *E. acervulina*, *E. máxima* y *E. tenella*, ante drogas del grupo de los ionóforos⁶.

Para evitar la resistencia existen programas de rotación de drogas o bien la inmunización. En contraste con las investigaciones actuales, cuyo interés es el desarrollo de vacunas, existe un escaso interés en generar nuevas drogas anticoccidianas. Hay una serie de factores que contribuye a esta tendencia, como las políticas que restringen el uso de antibióticos en alimentos, el costo de nuevas drogas y la resistencia a drogas²⁶. Las políticas europeas sobre medicación de animales para consumo es cada vez más estricta en cuanto al uso de quimio-

terapia profiláctica y en consecuencia hay un creciente interés en el control inmunológico de la coccidiosis ²⁶.

En el año 1952 apareció en el mercado la primer vacuna para coccidios disponible para la industria avícola. A partir de ese momento proliferaron otras alternativas para inmunizar las aves de producción, que incluyen cepas vivas o no atenuadas y atenuadas por selección de cepas precoces o por pasaje en embrión de pollo. El uso de vacunas vivas posibilita el reemplazo de las cepas de campo resistentes por las vacunales sensibles a fármacos anticoccidianos.

Las eimerias desarrollan en cultivos celulares y en membrana corio-alantoidea de huevos embrionados, el ciclo de *E. tenella* y de otras pocas especies puede completarse en membrana corio-alantoidea luego de la inyección de esporozoitos en la cavidad alantoidea y así se obtuvieron las primeras líneas que se usaron para las vacunas vivas atenuadas. A partir de la década de 1980 surgieron vacunas vivas atenuadas (Advent, Eimerivac, Eimeriavax, Gelcox, Inovocox, Nobilis y CoxATM). Además se desarrolló la primer vacuna a subunidades (CoxAbic). Se considera que las vacunas vivas confieren inmunidad primaria en las primeras dosis y la posterior replicación de los oocistos genera inmunidad por estímulos subsiguientes.

Una alternativa utilizada es la aplicación de programas de rotación de vacunas con la terapia tradicional de drogas. Las vías de administración de las vacunas actuales son: spray en planta de incubación, gel en cajas de transporte y spray en el alimento. Además está en desarrollo una vacuna para ser aplicada *in-ovo*. La administración *in-ovo* de vacuna viva de coccidios no interfiere con la administración *in-ovo* de las vacunas para prevenir las enfermedades de Marek y Gumboro suministradas a los 18 días de desarrollo embrionario ¹¹.

La vacuna oral viva que se suministraba anteriormente en el agua de bebida tenía como inconveniente que los pollitos que ingerían más agua desarrollaban coccidiosis clínica, mientras que los que ingerían una dosis insuficiente no generaban la respuesta protectora. La aplicación en spray significó un adelanto ya que la dosis es uniforme y se aplica en gabinetes en la planta de incubación. La vacuna tiene incorporado un colorante vegetal que estimula que los pollitos ingieran gotas que están en la superficie del cuerpo de los otros pollitos ²⁸.

Vacunas recombinantes. Los esporozoitos son las formas parasitarias preferidas para preparar vacunas recombinantes porque son relativamente fáciles de obtener y bloqueada su actividad teóricamente se preveniría la infección. Los antígenos de superficie son componentes lógicos de las vacunas por su rol directo en interacciones parásito-huésped. En el caso de *Eimeria spp.*, las formas recombinantes de ambos antígenos, de superficie e interno, han sido investigados como candidatos vacunales.

La inmunización intramuscular con el antígeno recombinante de superficie p250 generó respuestas

específicas humorales y a células T *in vitro* y redujo el parasitismo en mucosa. La vacunación con *E. coli* expresando una proteína recombinante es más efectiva que la inmunización con la proteína sola debido a que la bacteria crece en el intestino y al estar continuamente expresando la proteína recombinante el estímulo antigénico se prolonga por un período de tiempo mayor. Las vacunas a DNA son administradas directamente asociadas a apropiados elementos regulatorios (p.ej. promotores), permitiendo a la proteína codificada expresar su forma nativa y ser reconocida por el sistema inmune en forma similar a la infección natural. Se observó una significativa reducción de la liberación fecal de oocistos en pollos vacunados con cDNA codificado de una proteína de *E. acervulina*. Además, resultados de ensayos indican la obtención de inmunoprofilaxis usando IFN- γ y/o IL-2 para controlar coccidiosis en planteles avícolas ²⁰.

La mayor desventaja de vacunas vivas de parásitos radica en la intensa labor de producción y el alto costo de inclusión de múltiples especies de parásitos en la vacuna. A pesar que las vacunas a oocistos vivos representan una útil alternativa al uso de drogas anticoccidianas, sería preferible usar vacunas recombinantes a proteínas o ADN.

Estas vacunas a subunidades eliminarían el peligro de surgimiento de cepas resistentes que poseen las vacunas a cepas vivas. La dificultad radica en la identificación de los antígenos o genes responsables de inmunidad protectora y en el desarrollo de métodos más eficientes de distribución y presentación al sistema inmunitario. Lamentablemente, hasta que estas vacunas recombinantes estén disponibles comercialmente, la industria avícola está obligada a utilizar fármacos para el control de la coccidiosis ^{18, 29} o bien cepas vivas precoces y atenuadas. Sin embargo, prevalece la tendencia actual de los consumidores de evitar los residuos de fármacos en carne y huevos, lo cual exige el desarrollo de alternativas inmunológicas de control.

REFERENCIAS

1. **Allen PC, Fetterer RH.** 2002. Recent advances in biology and immunobiology of *Eimeria* species and in diagnosis and control of infection with these coccidian parasites in poultry. *Clin Microbiol Rev* 15: 58-65.
2. **Anderson JW, Bftu T, Brown C, Donald R, Gurnett A, Leavitt PS, Mathew J, Bakela N, Schmatz D, Tamas T, Thompson D, Zhong T, Liberator P.** 2005. Anticoccidial drugs discovery: approaches toward the identification of novel chemotherapeutic agents. *Proceedings of The International Coccidiosis Conference*, Foz do Iguazú (Brasil), resumen en CD.
3. **Augustine PC, Danforth HD.** 1986. A study of the dynamics of the invasion of immunized birds by *Eimeria* sporozoites. *Avian Dis* 30: 347-351.
4. **Boero JJ.** 1967 *Parasitosis animales*, Eudeba, Buenos Aires, p. 524.

5. **Conway DP, McKenzie ME.** 1991. *Poultry coccidiosis. Diagnostic and testing procedures*, 2nd ed., Pfizer Inc., New York, p. 64.
6. **Chapman HD.** 2005. Perspectives for the control of coccidiosis in poultry by chemotherapy and vaccination. *Proceedings of The International Coccidiosis Conference*, Foz do Iguazú (Brasil), resumen en CD.
7. **Dalloul RA, Lillehoj HS, Shellem TA, Doerr JA.** 2003. Enhanced mucosal immunity against *Eimeria acervulina* in broilers fed a *Lactobacillus*-based probiotic. *Poultry Sci* 82: 62-66.
8. **Dalloul RA, Lillehoj HS, Doerr JA.** 2005. *In ovo* and dietary modulation of host intestinal immunity and its subsequent effects on coccidiosis. *Proceedings of The International Coccidiosis Conference*, Foz do Iguazú (Brasil), resumen en CD.
9. **De Franceschi M.** 2004. Coccidiosis subclínica en pollos parrilleros. Estudio epidemiológico y consecuencias de su asociación con *Salmonella enteritidis*. *Tesis de Doctorado*, Universidad Nacional de Luján (Argentina), p. 121.
10. **De Franceschi M, Barrios H.** 2005. Coccidiosis en pollos parrilleros y su relación con la infraestructura y equipamiento de granjas de la Provincia de Buenos Aires. *Anales 12° Simposio Internacional de la Asociación Mundial de Laboratorios de Diagnóstico Veterinario*, Montevideo (Uruguay), poster N° 126.
11. **Doelling VW, Poston RM, Martin A, Charniga LM, Griffin LK, Link DB, Avakian AP.** 2005. Non-interference of Inovocox™, a live coccidial oocyst vaccine, with Marek's disease vaccine or Bursaplex®, a live bursal disease vaccine, after *in ovo* administration. *Proceedings of The International Coccidiosis Conference*, Foz do Iguazú (Brasil), resumen en CD.
12. **Duszynsky DW, Upton SJ.** 2001. Enteric protozoans: *Cyclospora, Eimeria, Isospora* and *Cryptosporidium*. In: *Parasitic diseases of wild mammals* (Samuel WM, Pybus MJ, Kocan AA, ed.), 2nd ed., Iowa Univ Press, Ames, p. 559.
13. **Kogut MH, Eirmann L.** 1991. The effect of cyclosporin A on the development of *Eimeria* in non-specific hosts. *Int J Parasitol* 21: 979-983.
14. **Levine ND.** 1982. Taxonomy and life cycles of coccidia. In: *The biology of the coccidian* (Long PL ed.), University Park Press, Baltimore, p. 9-20.
15. **Lillehoj HS.** 1986. Immune response during coccidiosis in SC y FP chickens. I. *In vitro* assessment of T cell proliferation response to stage-specific parasite antigens. *Vet Immunol Immunopathol* 13: 321-330.
16. **Lillehoj HS.** 1987. Effects of immunosuppression on avian coccidiosis: cyclosporin A but not hormonal bursectomy abrogates host protective immunity. *Infect Immun* 55: 1616-1621.
17. **Lillehoj HS, Trout JM.** 1996. Avian gut-associated lymphoid tissues and intestinal immune responses to *Eimeria* parasites. *Clin Microb Rev* 9: 349-360.
18. **Lillehoj HS.** 2005. Immune response to coccidia. *Proceedings of The International Coccidiosis Conference*, Foz do Iguazú (Brasil), resumen en CD.
19. **Long PL, Rose ME.** 1970. Extended schizogony of *Eimeria mivati* in betamethasone treated chickens. *Parasitology* 60: 147-155.
20. **Min W, Dalloul R, Lillehoj HS.** 2004. Application of biotechnological tools for coccidia vaccine development. *J Vet Sci* 5: 279-288.
21. **Palermo Neto J.** 2005. Legislation on drug and vaccine use. *Proceedings of The International Coccidiosis Conference*, Foz do Iguazú (Brasil), resumen en CD.
22. **Rose ME, Lawn AM, Millard BJ.** 1984. The effect of immunity on the early events in the life-cycle of *Eimeria tenella* in the caecal mucosa of the chicken. *Parasitology* 88: 199-210.
23. **Rose ME, Hesketh P.** 1987. *Eimeria tenella*: effects of immunity on sporozoites within the lumen of the small intestine. *Exp Parasitol* 63: 337-344.
24. **Rose ME.** 1996. Immunity to coccidia. In: *Poultry Immunology* (Davison TF, Morris TR, Payne LN ed.), Poultry Science Symposium Series, 24: 265-298.
25. **Shirley MW.** 2002. Control de la coccidiosis. *Industria Avícola* 49: 22-26.
26. **Shirley MW, Chapman HD.** 2005. Eight decades of research on *Eimeria* in poultry. *Proceedings of The International Coccidiosis Conference*, Foz do Iguazú (Brasil), resumen en CD.
27. **Speer CA, Wong RB, Blixt JA, Schenkel RH.** 1985. Capping of immune complexes by sporozoites of *Eimeria tenella*. *J Parasitol* 71: 33-42.
28. **William RB.** 2000. Progress toward anticoccidial vaccines for broiler chickens. <http://www-afac.slu.se/Williams.pdf>. Consultado el 12/12/06.
29. **Vermeulen AN.** 2005. Vaccination against coccidial parasites. *Proceedings of The International Coccidiosis Conference*, Foz do Iguazú (Brasil), resumen en CD.
30. **Yun CH, Lillehoj HS, Lillehoj EP.** 2000. Intestinal immune response to coccidiosis. *Develop & Comp Immunol* 24: 303-324.