

***Lawsonia intracellularis*: INFECÇÃO E PROFILAXIA**

CONRAD, Neida Lucia ¹;
MAZZOLENI, Ilana ¹;
COSTA, Ana Vitória ¹;
LEITE, Fábio Pereira Leivas ¹.

Recebido: 17/03/2023

Aceito: 02/06/2023

¹Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas.

RESUMO

L*awsonia intracellularis* é uma bactéria Gram-negativa intracelular obrigatória que causa a Enteropatia Proliferativa Suína (EPS), uma doença economicamente importante para a suinocultura. A infecção é caracterizada pela hiperplasia da mucosa intestinal, desencadeando sinais clínicos como diarreia, perda de peso e, em alguns casos, morte súbita. A prevalência das infecções em escala mundial é difícil de ser estimada devido a presença de animais assintomáticos e difícil diagnóstico diferencial, tornando incalculáveis as perdas econômicas decorrentes da infecção. A compreensão da patogênese de *L. intracellularis*, especialmente como o hospedeiro responde à infecção e os fatores que influenciam para os diferentes desfechos clínicos é essencial para que intervenções apropriadas sejam realizadas. A vacinação é a melhor medida profilática contra EPS, contudo as vacinas disponíveis apresentam limitações, motivando pesquisadores à busca de novos antígenos, estratégias e sistemas de entrega vacinais que proporcionem a resposta imune protetora à *L. intracellularis*. Neste estudo revisamos os principais fatores relacionados à patogenicidade de *L. intracellularis* e os principais aspectos da resposta vacinal. Além disso, a revisão aborda o cenário de vacinas disponíveis e em desenvolvimento contra *L. intracellularis*, incluindo os principais epítomos e estratégias que vem sendo estudadas.

Palavras-chave: Suínos. Ileíte. Vacina.

INTRODUÇÃO

A suinocultura é um dos setores mais importantes do agronegócio brasileiro, sendo produzidas 4,9 milhões de toneladas de carne suína por ano. Deste total, 1,1 milhões de toneladas são destinadas à exportação, o que torna o Brasil, o quarto maior exportador mundial de carne suína. A maior taxa de produção concentra-se no sul do país, sendo o Rio Grande do Sul responsável por aproximadamente 21% do total produzido (ABPA, 2023). Por tratar-se de um setor com Valor Bruto da Produção de R\$ 31,9 bilhões em 2022 (ABPA, 2023), a suinocultura demanda inovação no âmbito de tecnologias relacionadas à saúde garantindo o desempenho zootécnico dos animais, como o desenvolvimento de novos fármacos e vacinas visando a prevenção de doenças infecciosas que acarretam na diminuição do rendimento da produção, bem como no comprometimento da sanidade do produto final. Dentre as doenças que acometem os suínos e causam grandes prejuízos econômicos ao setor, está a Enteropatia Proliferativa Suína (EPS), também conhecida como ileíte (GUEDES et al., 2022).

A doença pode se manifestar na forma aguda, caracterizada por diarreia sanguinolenta e rápido óbito dos animais (MCORIST et al., 1995; VANNUCCI; GEBHART, 2014) ou ainda na forma crônica (subclínica), de maneira geral, caracterizada principalmente pela diminuição do crescimento do suíno e aumento da frequência de natimortos quando gestantes (GUEDES et al., 2017; MCORIST et al., 1995). Trata-se de uma doença infecciosa causada pela bactéria intracelular *Lawsonia intracellularis*, a qual apresenta distribuição global e prevalência de 57 a 100% em todo o mundo (MACINTYRE et al., 2003).

A vacinação contra *L. intracellularis* é a medida profilática mais eficiente e promissora para o controle da doença, contudo as vacinas atualmente disponíveis são bacterinas (inativadas) ou cepas atenuadas de *L. intracellularis*, as quais exigem cultivo em larga escala em culturas celulares em suspensão, tornando a sua produção onerosa (ROERINK et al., 2018). Em alguns casos a vacina atenuada não estimulou resposta imune eficaz (HOLYOAKE et al., 2009), falhas na indução de imunidade esterilizante foram observadas e geralmente são necessárias intervenções adicionais para controlar a doença (RIBER et al., 2015). Além disso, é difícil, durante o diagnóstico, diferenciar os animais vacinados dos infectados.

Além da alta prevalência de *L. intracellularis* as infecções por *Salmonella* são endêmicas na suinocultura em muitos países (KIRK et al., 2015). Estudos indicam que a coinfeção com as duas bactérias, *L. intracellularis* e *Salmonella* spp. seja frequente (BELOEIL et al., 2004; KIRK et al., 2015; LEITE et al., 2019b). Dessa forma a vacinação contra *L. intracellularis* também contribui para a diminuição das infecções secundárias, como as causadas por *Salmonella enterica* (LEITE et al., 2018).

Este trabalho de revisão visa descrever as principais características e mecanismos de ação da bactéria *L. intracellularis*, bem como a sintomatologia e evolução da Enteropatia Proliferativa Suína. Além disso, o estudo traz um compilado dos principais antígenos e estratégias vacinais contra *L. intracellularis* que vem sendo avaliadas em modelos animais.

CARACTERÍSTICAS DE *Lawsonia intracellularis*

Lawsonia intracellularis é uma bactéria intracelular obrigatória, Gram-negativa que apresenta envelope externo trilaminar, freqüentemente separado da membrana citoplasmática por uma zona eletrolúcida, sem fímbrias ou esporos, contando com um flagelo unipolar longo e único, que permite motilidade após a fuga de enterócitos infectados (LAWSON; GEBHART, 2000). Devido a uma semelhança de 91% entre seus genomas, a protobactéria *Desulfovibrio desulfuricans* foi, inicialmente, associada a EPS, porém *L. intracellularis* foi diferenciada devido a sua sequência de rDNA 16s e sonda de DNA específica (MCORIST et al., 1995).

PATOGÊNESE

A bactéria *L. intracellularis* penetra nos enterócitos presentes no ílio e cólon dos animais suscetíveis e localiza-se no citoplasma apical das células da cripta intestinal, resultando na expansão e alongamento das células (MCORIST et al., 1995). *L. intracellularis* infecta células com alto potencial mitogênico, como células imaturas e indiferenciadas, e é dependente da mitose da célula hospedeira para sua propagação (SMITH; LAWSON, 2001). Acredita-se que a propagação de *L. intracellularis* ocorra de enterócito a enterócito, por esfoliação e ruptura de células com alta carga bacteriana, promovendo a liberação da bactéria no lúmen intestinal e consequentemente, a infecção de enterócitos imaturos adjacentes (JACOBY, 1978; MCORIST et al., 1996). A alteração das células da cripta leva à má absorção e assim a eliminação da

bactéria nas fezes após a ruptura das células infectadas e liberação da bactéria no lúmen intestinal (VANNUCCI; GEBHART, 2014).

O estabelecimento da infecção no epitélio intestinal ocorre após período de incubação de 3 a 5 dias, com lesões macroscópicas visíveis por aproximadamente 11 dias após a infecção (GUEDES et al., 2017; VANNUCCI; GEBHART, 2014). A presença de um único flagelo polar representa um importante componente fenotípico que está potencialmente envolvido nos estágios iniciais da infecção (SMITH; LAWSON, 2001). A bactéria pode ser detectada nas pontas das vilosidades de enterócitos maduros 12 horas após a infecção via oral (BOUTRUP et al., 2010). Após a infecção dos enterócitos, as bactérias podem ser encontradas nas superfícies celulares, sendo posteriormente internalizadas nos vacúolos ligados à membrana (MCORIST et al., 1995). A presença consistente de *L. intracellularis* nas células das criptas intestinais durante o estágio ativo da infecção revela o tropismo por enterócitos imaturos em divisão (VANNUCCI; GEBHART, 2014). A disseminação da bactéria pelo epitélio intestinal ocorre devido a proliferação contínua e migração vertical das células da cripta através do eixo cripta-vilosidade (JACOBY, 1978; MCORIST et al., 1996).

A infecção por *L. intracellularis* pode levar os animais acometidos a uma redução de genes relacionados à integridade da mucosa e ao transporte celular, sugerindo que esses fatores podem contribuir para a redução do crescimento e da eficiência alimentar durante a infecção (BENGTSSON et al., 2015). Enterócitos infectados por *L. intracellularis* regulam positivamente os genes associados à fase G1 do ciclo celular, resultando na ativação da transcrição e biossíntese das proteínas bacterianas, enquanto os genes associados à obtenção de nutrientes são regulados negativamente em enterócitos infectados, resultando em diarreia mal absorvível no hospedeiro (VANNUCCI et al., 2013). Uma vez que proteínas da família Rho atuam especificamente no ponto de verificação G1 do ciclo celular, quando os sinais responsáveis por promover a transição não estiverem presentes, as células entram na fase não proliferativa (G0) (OSWALD et al., 2005). Segundo OH et al. (2010), um gene que codifica a Rho GTPase também foi altamente regulado durante a infecção por *L. intracellularis in vitro*, sugerindo que a ativação exacerbada da fase G1 é um mecanismo importante envolvido nas alterações proliferativas induzidas por *L. intracellularis* em enterócitos infectados.

SINAIS CLÍNICOS

A adenomatose intestinal suína é a forma mais comum de enteropatia proliferativa. Trata-se de uma infecção crônica diagnosticada em suínos em desmame, geralmente entre 6 e 20 semanas de idade (KROLL et al., 2005). A EPS pode apresentar sinais clínicos como diarreia sanguinolenta e até mesmo, rápido óbito dos animais na manifestação da forma aguda da doença (MCORIST et al., 1995; VANNUCCI; GEBHART, 2014). A diminuição do crescimento, do ganho de peso do suíno e a frequência aumentada de natimortos é observada na forma crônica (subclínica) da EPS (GUEDES et al., 2017; MCORIST et al., 1995). As lesões macroscópicas da Enteropatia Proliferativa Suína são frequentemente observadas no íleo, mas também podem ser encontradas no jejuno, ceco ou cólon e são caracterizadas por espessamento da parede intestinal, edema, hiperemia do mesentério e rugosidade da mucosa (GUEDES et al., 2022).

RESPOSTA IMUNOLÓGICA À INFECÇÃO

A resposta imune contra *L. intracellularis* ainda não é totalmente conhecida, em parte devido à dificuldade do cultivo do organismo e à falta de modelos *in vitro* que replicam lesões proliferativas (VANNUCCI; GEBHART, 2014). A imunidade inata é a primeira linha de defesa contra infecções, em suínos os primeiros sinais de uma resposta inflamatória ocorrem 2 a 3 dias após a infecção (MAIR et al., 2014). A resposta inflamatória induzida pela infecção é associada ao aumento da proliferação celular (LEITE et al., 2019a). Em casos de EPS crônica, a ausência de uma resposta inflamatória pode ser consequência da inibição bacteriana (RIBER et al., 2015). Na EPS aguda ocorre uma resposta imune caracterizada pelo aumento do número de macrófagos na mucosa e altos níveis de citocinas pró-inflamatórias (MACINTYRE et al., 2003), como a expressão de IL8 e TNF em enterócitos, contribuindo para a resposta inflamatória com a progressão da doença (LEITE et al., 2019b).

A infecção por *L. intracellularis* demonstra uma suprarregulação significativa do gene MHC classe I em enterócitos infectados, indicando que o antígeno é apresentado às células T citotóxicas localizadas na lâmina própria (VANNUCCI et al., 2013). A infecção afeta os perfis de expressão de citocinas ao longo do tempo, como no caso de suínos infectados

artificialmente com células de *L. Intracellularis* que apresentaram títulos séricos de TNF- α , IFN γ e IL-6 aumentados durante e após a infecção (YEH; GA, 2018).

A resposta imune humoral pode ser detectada duas semanas após o desafio de suínos com *L. intracellularis* e pode persistir por até 13 semanas (GUEDES; GEBHART, 2003). A resposta IgG atinge o nível máximo ao final da terceira semana e depois tende a cair (KNITTEL et al., 1998). Suínos naturalmente infectados demonstraram o acúmulo de IgA no citoplasma apical de enterócitos em proliferação (MCORIST et al., 1992). Em caso de vacinação e de infecções naturais em modelos suínos, os principais isotipos de anticorpos produzidos são IgG, IgM e IgA (NOGUEIRA et al., 2013).

RESERVATÓRIOS E TRANSMISSÃO

A transmissão de *L. intracellularis* pode ocorrer através de alimentos ou água contaminados com fezes de animais domésticos ou de vida livre, infectados pela bactéria (PUSTERLA et al., 2013). Em populações suínas, a EPS é mantida por portadores crônicos, permitindo a transmissão de *L. intracellularis* entre gerações (JORDAN et al., 2004).

As principais causas de infecção por *L. intracellularis* no mesmo rebanho são a persistência da bactéria devido às más condições de saneamento, além da mistura de animais de diferentes idades ou apresentando sinais subclínicos da doença (CHOUET et al., 2003). Outro fator relevante é a viabilidade da bactéria nas fezes (por até 14 dias) em temperaturas entre 5 e 15 °C (COLLINS et al., 2000).

Camundongos e ratos são importantes reservatórios de *L. intracellularis* em granjas de suínos com prevalência de animais infectados (BACKHANS et al., 2013). A suscetibilidade ao patógeno, o contato próximo com animais domésticos e a alta taxa reprodutiva, tornam os roedores hospedeiros adequados (COLLINS et al., 2011).

Apesar de ter sido inicialmente caracterizada em suínos, este agente é detectado com frequência em rebanhos equinos (COOPER; GEBHART, 1998). Além disso, já foi detectada nas fezes de coelhos, cães, cervos, macacos e girafas, porém dados relativos à especificidade das cepas às diferentes espécies ainda são escassos (SLOVIS, 2014). A exposição de equinos às fezes de coelhos infectados experimentalmente com uma cepa equina de *L. intracellularis*

demonstrou a possibilidade de transmissão interespécies via fecal-oral (PUSTERLA et al., 2013).

PREVALÊNCIA

A bactéria *L. intracellularis* está disseminada mundialmente, causando prejuízos nos sistemas de produção de suínos (HOLTSKMP, 2020; RESENDE et al., 2015). A EPS foi detectada em diversos países, dos 144 rebanhos testados na Alemanha, Dinamarca, Espanha, Holanda e Reino Unido 90,3% continham pelo menos uma amostra fecal positiva para *L. intracellularis* (ARNOLD et al., 2019; CHOUET et al., 2003; HANDS et al., 2010; HERBST et al., 2004; JACOBSON et al., 2005; STEGE et al., 2000). Na América do Sul, em granjas nas regiões metropolitanas da Colômbia, foi detectado o genoma da bactéria em 31% dos animais testados. Estes também apresentaram sinais clínicos e lesões histológicas relacionadas a EPS (JIMÉNEZ et al., 2018). No Brasil, um estudo realizado no estado de Mato Grosso, revelou que 20,4% dos suínos com sinais clínicos de diarreia estavam infectados por *L. intracellularis* (OLIVEIRA FILHO et al., 2010), enquanto Resende et al. (2015) demonstraram a prevalência de 34,7% em Minas Gerais. Quando avaliada a presença de *L. intracellularis* em amostras fecais nas principais regiões produtoras de suínos no Brasil, a incidência foi de 33,4% no estado de Santa Catarina, 29,4% no Paraná, 26,3% em Minas Gerais, 16,7% no Mato Grosso e 7,1% em São Paulo (CHIRIBOGA et al., 1999).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

As principais formas de diagnosticar EPS em animais *ante mortem* são por sorologia e PCR (GUEDES et al., 2002). O diagnóstico sorológico visa avaliar a presença de anticorpos específicos e determinar o histórico de exposição dos animais à bactéria. Ensaios imunoenzimáticos (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* - ELISA), imunoperoxidase em monocamada de células (IPMC) e imunofluorescência indireta em placa, são utilizados para determinar o perfil sorológico do rebanho e compreender a dinâmica da infecção (GUEDES et al., 2002; KROLL et al., 2005). Ensaios imunoenzimáticos apresentam sensibilidade de 72% e especificidade de 93% (JACOBSON et al., 2011), já o ensaio IPMC mostrou especificidade de 100% e sensibilidade próxima a 90% (GUEDES et al., 2002).

A resposta imune humoral desencadeada pela vacinação ou pela infecção pode ser diferenciada utilizando vacinas baseadas na estratégia DIVA (*Differentiating Infected from Vaccinated Animals*), as quais podem ser constituídas de epítomos específicos do microrganismo, gerando anticorpos facilmente diferenciáveis daqueles desenvolvidos contra a célula inteira de *L. intracellularis* durante a infecção (CAPUA et al., 2003; FOURIE et al., 2021). As vacinas atualmente disponíveis para *L. intracellularis* utilizam a bactéria atenuada, ou seja, não permitem a diferenciação entre animais vacinados e infectados através de testes sorológicos (FOURIE et al., 2021).

A técnica de PCR baseia-se na detecção da presença do DNA de *L. intracellularis* nas fezes dos animais. O método possui limitações quanto à sensibilidade, além de detectar apenas animais que estão eliminando o agente naquele momento (PEDERSEN et al., 2010). Estudos relatam que o teste de PCR apresenta sensibilidade de 36 a 100% e especificidade entre 50 e 100%. As diferenças no desempenho diagnóstico entre os testes de PCR individuais podem ocorrer devido ao delinamento de cada estudo (PEDERSEN et al., 2010). No caso de diagnóstico a partir de amostras fecais destaca-se a importância da coleta ser realizada diretamente da ampola retal, evitando assim contaminação ambiental e garantindo a análise individual dos animais (CAMPILLO et al., 2021).

Na ausência de um teste de diagnóstico confirmativo, alguns sinais clínicos da infecção por *L. intracellularis* podem colaborar com a suspeita da infecção. Na forma aguda, a infecção pode estar associada à morte de porcos com aproximadamente 4 meses de idade, como resultado de hemorragia aguda grave no trato intestinal. Nestes casos graves, pode haver sangramento antes do desenvolvimento da diarreia, e o único outro sinal clínico pode ser palidez (LAWSON; GEBHART, 2000). A forma crônica da EPS causa diarreia não hemorrágica (isto é, fezes verde-acinzentadas, semi-sólidas a líquidas), perda de peso ou taxas reduzidas de ganho de peso em suínos jovens, mas os sinais geralmente são sutis e a diarreia pode não estar presente. Os suínos afetados têm de 6 a 16 semanas de idade e geralmente estão em condição corporal abaixo do ideal, com comportamento normal a apático (MOLLER et al., 1998). Contudo, tais apresentações clínicas também podem ser observadas em outras infecções como, por exemplo, *Brachyspira hyodysenteriae*, *Salmonella entérica* sorovar Typhimurium e circovírus

suíno 2 (PCV-2). A ausência de sinais clínicos patognomônicos e a eliminação da bactéria dificulta o diagnóstico definitivo, visto que há uma escassez de ferramentas de detecção adequadamente validadas (CAMPILLO et al., 2021).

O diagnóstico *post mortem* é realizado pela técnica de imuno-histoquímica, utilizando anticorpos monoclonais e policlonais específicos para *L. intracellularis* (GUEDES; GEBHART, 2003), sendo um teste com sensibilidade próxima a 98% (GUEDES et al., 2002). Na Figura 1 estão esquematizadas algumas técnicas utilizadas no diagnóstico laboratorial de *L. intracellularis*.

As lesões observadas na necropsia são tipicamente localizadas no íleo terminal de onde podem se estender ao cólon e ceco, ou ao jejuno distal (GUEDES et al., 2017). A mucosa do intestino pode se tornar espessa formando saliências. Em alguns casos há necrose focal, com depósitos amarelos ou acinzentados sobrepostos de fibrina e detritos. A infecção secundária pode levar a enterite necrótica, caracterizada por necrose coagulativa e fibrina sobreposta. (LAWSON et al., 2000).

O tratamento da infecção em suínos pode ser realizado com o uso de antibióticos, como a tiamulina, tilosina, clortetraciclina, lincomicina ou olaquinox, reduzindo sinais clínicos e lesões histológicas (GUEDES et al., 2022). Estas medicações reduzem o impacto na produção a um custo aproximado de R\$ 2,00 por animal (JANSEN et al., 2019). No entanto, uma vez que o uso desses antibióticos é interrompido, os suínos permanecem suscetíveis à uma infecção posterior (COLLINS et al., 2011). O aumento da preocupação com o desenvolvimento de resistência a antibióticos provocou uma pressão significativa para o desenvolvimento de estratégias alternativas para controlar a EPS e reduzir o uso profilático de antibióticos em suínos de produção (COLLINS, 2013).

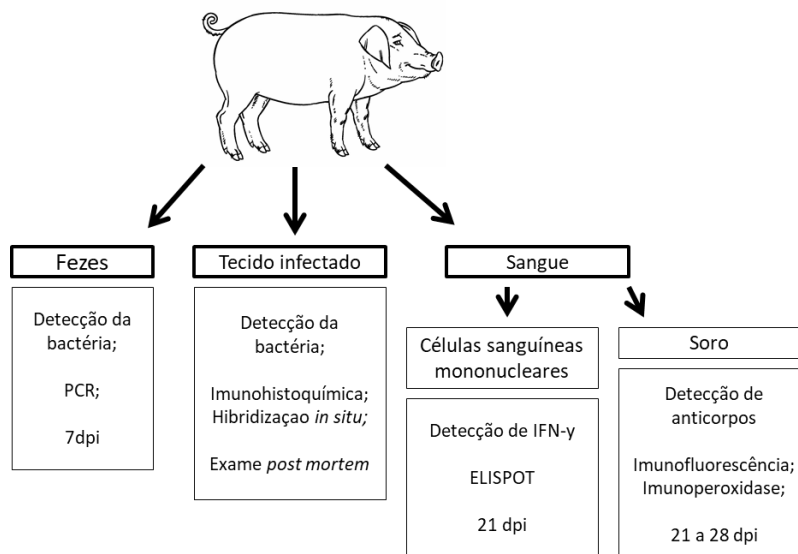


Figura 1 - Diagnóstico de *Lawsonia intracellularis*. O diagnóstico através da técnica de PCR permite a detecção da bactéria nas fezes 7 dias após a infecção. A Imunohistoquímica e Hibridização *in situ* são utilizadas para detectar a bactéria a partir do tecido infectado para confirmação da doença *post mortem*. Células sanguíneas mononucleares obtidas para avaliar aspectos sobre as respostas celulares produtoras de IFN- γ específicas de *L. intracellularis* utilizando o ensaio de imunospot ligado a enzima (ELISpot) para detecção de IFN- γ após 21 dias de infecção. O soro dos animais infectados também é utilizado para a detecção de anticorpos através de Imunofluorescência e Imunoperoxidase, com intervalo de 21 a 28 dias após a infecção.

*dpi = dias pós-infecção. Adaptado de CAMPILLO et al., 2021.

VACINAS

A melhor medida profilática contra o agente etiológico da EPS é a vacinação, sendo que esta contribui também para a diminuição das infecções secundárias, como as causadas por *Salmonella* spp. (LEITE et al., 2018). Vacinas vivas atenuadas ou inativadas estão disponíveis no mercado, Enterisol ileitis© (Boehringer-Ingelheim) e Porcilis ileitis© (Intervet, Merck), respectivamente. Estas são fabricadas por meio da produção em larga escala de culturas de células em suspensão com as bactérias infecciosas (ROERINK et al., 2018). Até o momento, não existem vacinas contra EP destinadas a equinos, porém a vacina baseada na bactéria viva atenuada de *L. intracellularis* (Enterisol ileitis©) demonstrou capacidade de gerar resposta imune humoral e celular em equinos vacinados (PUSTERLA et al., 2013; VANNUCCI et al., 2012).

A vacina comercial Porcilis ileitis[®] administrada com adjuvante reduz a incidência e gravidade da EPS quando administrada em leitões de três semanas de idade antes do desmame (ROERINK et al., 2018). Animais vacinados com Enterisol ileitis[®] apresentaram aumento de peso corporal e ganho de peso diário superiores ao grupo controle, além da melhora na frequência e qualidade das fezes (PARK et al., 2013). Entretanto, as vacinas comerciais disponíveis podem falhar na indução de imunidade, com animais vacinados eliminando *L. intracellularis* pelas fezes na mesma extensão que não vacinados (RIBER et al., 2015), sendo necessárias intervenções adicionais para prevenir a manifestação da EPS.

A complexidade dos sistemas de cultura e a dificuldade do cultivo *in vitro* limita a produção destas vacinas à alguns laboratórios, uma vez que se torna necessário o fornecimento de hidrogênio para infecção das linhagens celulares e em seguida a incubação em uma câmara tri-gás (VANNUCCI et al., 2012). Frente aos processos onerosos de produção de vacinas vivas e inativadas, além de um número reduzido de isolados cultivados *in vitro*, sugere-se que o desenvolvimento de vacinas recombinantes baseadas em proteínas imunogênicas possa ser uma alternativa para o controle de *L. intracellularis* (MONTESINO et al., 2019).

A utilização de antígenos recombinantes, selecionados através de vacinologia reversa, é apresentada como potencial estratégia vacinal, podendo superar as limitações das vacinas comercialmente disponíveis. Um desafio para o desenvolvimento de vacinas recombinantes é sua possível baixa imunogenicidade, resultante da pureza dos antígenos de subunidade e à diminuição de componentes imunomoduladores (GUPTA et al., 2014). Entre as estratégias utilizadas para aprimorar o desempenho de vacinas, o uso de diferentes adjuvantes e a associação de moléculas imunoestimulantes na composição de vacinas de subunidade têm sido demonstradas como efetivas na indução de uma resposta imune potente e específica (GUPTA et al., 2014). Algumas das estratégias para essa ampliação incluem a construção de moléculas contendo múltiplas cópias do peptídeo ou fusão com proteínas transportadoras, como albumina de soro bovino (BSA), toxóide tetânico (TT) ou ovalbumina (OVA) (SHARMA et al., 2014).

A grande maioria das vacinas desenvolvidas e utilizadas atualmente apresenta administração parenteral (intramuscular ou subcutânea) induzindo uma resposta imune sistêmica, mas menos eficiente em nível de mucosas (CLEMENTS; FREYTAG, 2016). Entretanto, antígenos vacinais apresentados por via das mucosas podem induzir uma resposta local, bem como uma resposta imune sistêmica (MCGHEE et al., 1992; XU-AMANO et al., 1994). A utilização de antígenos que possam ser apresentados ao sistema imune via mucosas pode auxiliar no controle da doença, na segurança de sua aplicação, bem como induzir uma resposta imune sistêmica específica. Uma estratégia para a apresentação de antígenos por essa via é o uso de bactérias vivas como sistema de entrega. Bactérias comensais e também patogênicas atenuadas têm sido exploradas com este propósito (BAKER, 2005; ROLAND et al., 2005), dentre essas, *Salmonella enterica* é amplamente considerada devido à sua conhecida fisiologia, genética e aspectos moleculares. Trata-se de uma estratégia de vacinação altamente econômica e permite a rápida implantação de vacinas. Estratégias vacinais baseadas em *Salmonella Choleraesuis* e *Typhimurium* vivas atenuadas induzem proteção contra salmonelose em camundongos e suínos (LI et al., 2017; LIN et al., 2017; PARK et al., 2018; PARK et al., 2019) e apresentam vantagens como a administração oral e possibilidade de uso em animais com apenas duas semanas de vida. Estudos recentes de análise imunoproteômica de *L. intracellularis* identificaram epítomos capazes de gerar anticorpos neutralizantes com capacidade de inibir a infecção pela bactéria (OBRADOVIC et al., 2019).

Uma vacina experimental multiantigênica contra *L. intracellularis*, contendo duas proteínas de membrana externa e uma proteína secretada, induziu resposta IgG contra os antígenos quiméricos em camundongos e suínos vacinados. Após o desafio, a análise histopatológica realizada *post mortem* revelou danos nas células epiteliais do trato gastrointestinal dos animais não vacinados, enquanto os animais vacinados mantiveram as células sadias (MONTESINO et al., 2019). Vacinas monovalentes compostas pela proteína de subunidade flagelar recombinante (rFliC) e da glicoproteína D truncada (TgD) induziram elevados níveis de IgG séricos e IgA no jejuno e nas mucosas intestinais, assim como menor eliminação da bactéria nas fezes (FOURIE et al., 2021).

Suínos infectados com *L. intracellularis* têm um fator de risco maior para a eliminação de *Salmonella* nas fezes (BELOEIL et al., 2004), assim PARK et al. (2019) construíram cepas mutantes atenuadas vivas de *Salmonella* Typhimurium que expressam e secretam 4 antígenos de *L. intracellularis* imunogênicos, optA, optB, flagelina *Lawsonia* (LfliC) e hemolisina *Lawsonia* (Lhly). As cobaias apresentaram produção significativa de IgG sistêmica e IgA de mucosa, além da sobrevivência dos camundongos vacinados e desafiados com *Salmonella* Typhimurim em comparação com a mortalidade de 30% observada no grupo não vacinado (PARK et al., 2019). Proteínas de *L. intracellularis* que demonstram uma característica semelhante à flagelina podem desencadear uma resposta imune inata seguida por uma resposta imune adaptativa celular em hospedeiro infectado (WON; LEE, 2018). A hemolisina *Lawsonia* (Lhly) induz a produção de anticorpos específicos *in vivo* atuando como um antígeno imunorreativo, podendo facilitar a produção de vacinas recombinantes (KIM et al., 2017).

As principais vacinas experimentais e comerciais avaliadas em modelos animais podem ser visualizadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais vacinas contra *Lawsonia intracellularis* avaliadas em modelos animais.

| Antígeno | Via de imunização | Modelo animal | Principais Resultados | Referência |
|--|----------------------|------------------|---|------------------------|
| Bacterina | Oral | Suínos | Proteção parcial com diminuição da excreção fecal e lesões | KROLL et al., 2004 |
| Enterisol® Ileitis | Oral e intramuscular | Suínos | A vacina oral aumentou secreções séricas e mucosas de IgM, IgG e TNF- α , TGF- β 1, IFN- γ e IL-6; e intramuscular produziram títulos elevados de IgM e IgG | NOGUEIRA et al., 2013 |
| Duas proteínas de membrana externa e uma secretada | Intramuscular | Murinos e suínos | Aumento de IgG e de IL12 e CD4 | MONTESINO et al., 2019 |
| optA, optB, LfliC e Lhly | Oral | Murinos | Aumento de IgG sérica e resposta IgA de mucosas | PARK et al., 2019 |
| LatA, FliC e PAL secretadas por <i>Salmonella</i> | Oral | Murinos | Aumento de IgG sérica e IgA de mucosas e INF- γ . Proteção parcial. | PARK et al., 2018 |
| Porcilis® Lawsonia ID | Intradérmica | Suínos | Redução da mortalidade, da excreção fecal e das lesões do íleo. | JACOBS et al., 2020 |
| rFliC | Intramuscular | Suínos | Aumento de IgG sérica e IgA de mucosas | FOURIE et al., 2021 |
| rFliC | Intrauterina | Suínos | Anticorpos anti-FliC séricos e colostrais que permaneceram altos no soro de leitões desmamados | CHOUHARY et al., 2021 |
| Omp2 e Hsp60 | Subcutânea | Murinos | Aumento de IgG, IFN- γ , IELs e sIgA; regulação positiva de mRNA de Occludin e zonula occludens-1 (ZO-1) | LI et al., 2021 |

CONCLUSÃO

Lawsonia intracellularis é um importante patógeno de suínos e a Enteropatia Proliferativa Suína continua sendo um desafio para a criação de rebanhos. O impacto econômico da doença varia de acordo com o país e o subtipo clínico da infecção, sendo o ônus da infecção subestimado devido à escassez de diagnóstico e estudos de prevalência. O uso de antibióticos para o tratamento e controle da EPS é indicado, porém seu uso indiscriminado propicia o desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Alternativamente, o uso de probióticos pode contribuir para o controle livre de antibióticos, bem como melhorar a resposta à vacina. Uma vez que a vacinação é a principal medida profilática para controlar a infecção, novos antígenos e estratégias vacinais vêm sendo pesquisados. Além da vacinação o diagnóstico acessível e

precoce pode orientar as intervenções apropriadas, incluindo a identificação e tratamento de suínos afetados nos estágios iniciais da doença, reduzindo a disseminação do patógeno e o impacto da infecção.

***Lawsonia intracellularis*: INFECTION AND PROPHYLAXIS**

ABSTRACT

L*awsonia intracellularis* is an obligate intracellular Gram-negative bacterium that causes Proliferative Enteropathy (PE), an economically important disease in pig farming. The infection is characterized by hyperplasia of the intestinal mucosa, triggering clinical signs such as diarrhea, weight loss and, in some cases, sudden death. The prevalence of infections worldwide is difficult to estimate due to the presence of asymptomatic animals and difficult differential diagnosis, making the economic losses resulting from the infection incalculable. Understanding the pathogenesis of *L. intracellularis*, especially how the host responds to infection and the factors that influence different clinical outcomes is essential for appropriate interventions to be carried out. Vaccination is the best prophylactic measure against PE, however the available vaccines have limitations, motivating researchers to search for new antigens, strategies and vaccine delivery systems that provide a protective immune response to *L. intracellularis*. In this study we reviewed the main factors related to the pathogenicity of *L. intracellularis* and the main aspects of the vaccine response. In addition, the review addresses the scenario of available and under development vaccines against *L. intracellularis*, including the main epitopes and strategies that have been studied.

Keywords: Pigs. Ileitis. Vaccine.

***Lawsonia intracellularis*: INFECCIÓN Y PROFILAXIS**

RESUMEN

L*awsonia intracellularis* es una bacteria Gram-negativa intracelular obligada que causa Enteropatía Proliferativa (EP), una enfermedad económicamente importante en la cría de cerdos. La infección se caracteriza por hiperplasia de la mucosa intestinal, desencadenando signos clínicos como diarrea, pérdida de peso y, en algunos casos, muerte súbita. La prevalencia de infecciones a nivel mundial es difícil de estimar debido a la presencia de animales asintomáticos y al difícil diagnóstico diferencial, haciendo incalculables las

pérdidas económicas derivadas de la infección. Comprender la patogenia de *L. intracellularis*, especialmente cómo responde el huésped a la infección y los factores que influyen en los diferentes resultados clínicos, es esencial para llevar a cabo las intervenciones adecuadas. La vacunación es la mejor medida profiláctica contra la EP; sin embargo, las vacunas disponibles tienen limitaciones, lo que motiva a los investigadores a buscar nuevos antígenos, estrategias y sistemas de administración de vacunas que proporcionen una respuesta inmunitaria protectora contra *L. intracellularis*. En este estudio revisamos los principales factores relacionados con la patogenicidad de *L. intracellularis* y los principales aspectos de la respuesta vacunal. Además, la revisión aborda el escenario de vacunas disponibles y en desarrollo contra *L. intracellularis*, incluyendo los principales epítomos y estrategias que se han estudiado.

Palabras clave: Cerdos. Ileítis. Vacuna.

REFERÊNCIAS

ABPA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PROTEÍNA ANIMAL. **Relatório Anual 2023**. 2023. Disponível em: <<https://abpa-br.org/wp-content/uploads/2023/04/Relatorio-Anual-2023.pdf>> .

ARNOLD, M.; CRIENEN, A.; SWAM, H.; et al. Prevalence of *Lawsonia intracellularis* in pig herds in different European countries. **Porcine Health Management**, v. 5, n. 31, p. 1-11, 2019.

BACKHANS, A.; JACOBSON, M.; HANSSON, I.; et al. Occurrence of pathogens in wild rodents caught on Swedish pig and chicken farms. **Epidemiology and Infection**, v. 141, n. 9, p. 1885-1891, 2013.

BAKER, M. Better living through microbes. **Nature Biotechnology**, v. 23, n. 6, p. 645-647, 2005.

BELOEIL, P. A.; FRAVALO, P.; FABLET, C.; et al. Risk factors for *Salmonella enterica* subsp. *enterica* shedding by market-age pigs in French farrow-to-finish herds. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 63, n. 1-2, p. 103-120, 2004.

BENGTSSON, R. J.; MACINTYRE, N.; GUTHRIE, J.; et al. *Lawsonia intracellularis* infection of intestinal crypt cells is associated with specific depletion of secreted MUC2 in goblet cells. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 168, n. 1-2, p. 61-67, 2015.

BOUTRUP, T. S.; BOESEN, H. T.; BOYE, M.; et al. Early pathogenesis in porcine proliferative enteropathy caused by *Lawsonia intracellularis*. **Journal of Comparative Pathology**, v. 143, n. 2-3, p. 101-109, 2010.

- CAMPILLO, M.; SMITH, S. H.; GALLY, D. L.; et al. Review of methods for the detection of *Lawsonia intracellularis* infection in pigs. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 33, n. 4, p. 621-631, 2021.
- CAPUA, I.; TERREGINO, C.; CATTOLI, G.; et al. Development of a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) strategy using a vaccine containing a heterologous neuraminidase for the control of avian influenza. **Avian Pathology**, v. 32, n. 1, p. 47-55, 2003.
- CHIRIBOGA, A. E. C. N.; GUIMARÃES, W. V.; VANETTI, M. C. D.; et al. Detection of *Lawsonia intracellularis* in faeces of swine from the main producing regions in Brazil. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 45, n. 3, p. 230-234, 1999.
- CHOUHARY, P.; FOURIE, K. R.; NG, S.; et al. Intrauterine immunizations trigger antigen-specific mucosal and systemic immunity in pigs and passive protection in suckling piglets. **Vaccine**, v. 39, n. 42, p. 6322-6332, 2021.
- CHOUET, S.; PRIETO, C.; MIELI, L.; et al. Patterns of exposure to *Lawsonia intracellularis* infection on European pig farms. **Veterinary Record**, v. 152, n. 1, p. 14-17, 2003.
- CLEMENTS, J. D.; FREYTAG, L. C. Parenteral Vaccination Can Be an Effective Means of Inducing Protective Mucosal Responses. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 23, n. 6, p. 438-441, 2016.
- COLLINS, A.; LOVE, R. J.; POZO, J.; et al. Studies on the ex vivo survival of *Lawsonia intracellularis*. **Swine Health and Production**, v. 8, n. 5, p. 211-215, 2000.
- COLLINS, A. M. Advances in Ileitis Control, Diagnosis, Epidemiology and the Economic Impacts of Disease in Commercial Pig Herds. **Agriculture**, v. 3, n. 3, p. 536-555, 2013.
- COLLINS, A. M.; FELL, S.; PEARSON, H.; et al. Colonisation and shedding of *Lawsonia intracellularis* in experimentally inoculated rodents and in wild rodents on pig farms. **Veterinary Microbiology**, v. 150, n. 3-4, p. 384-388, 2011.
- COOPER, D. M.; GEBHART, C. J. Comparative aspects of proliferative enteritis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 212, n. 9, p. 1446-1451, 1998.
- FOURIE, K. R.; CHOUHARY, P.; NG, S. H.; et al. Evaluation of immunogenicity and protection mediated by *Lawsonia intracellularis* subunit vaccines. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 237, n. 110256, 2021.
- GUEDES, R. M. C.; GEBHART, C. J.; DEEN, J.; et al. Validation of an Immunoperoxidase Monolayer Assay as a Serologic Test for Porcine Proliferative Enteropathy. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 14, n. 6, p. 528-530, 2002.

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*. **Veterinary Microbiology**, v. 91, n. 2-3, p. 135-145, 2003.

GUEDES, R. M. C.; MACHUCA, M. A.; QUIROGA, M. A.; et al. *Lawsonia intracellularis* in Pigs: Progression of Lesions and Involvement of Apoptosis. **Veterinary Pathology**, v. 54, n. 4, p. 620-628, 2017.

GUEDES, R. M. C.; PEREIRA, C. E. R.; GABARDO, M. P.; et al. Enteropatia Proliferativa Suína. BARCELLOS, D. E.; GUEDES, R. M. C. (Edts.) **Doenças dos Suínos**. 3. ed. Porto Alegre: HRosa, 2022. Cap. 16, p. 210-220.

GUPTA, A.; BONDE, S. R.; GAIKWAD, S.; et al. *Lawsonia inermis*-mediated synthesis of silver nanoparticles: Activity against human pathogenic fungi and bacteria with special reference to formulation of an antimicrobial nanogel. **IET Nanobiotechnology**, v. 8, n. 3, p. 172-178, 2014.

HANDS, I.; MCORIST, S.; BLUNT, R.; et al. Current infection patterns of porcine proliferative enteropathy in Great Britain and the Republic of Ireland. **Veterinary Record**, v. 167, n. 9, p. 343-344, 2010.

HERBST, W.; WILLEMS, H.; BALJER, G. Verbreitung von *Brachyspira hyodysenteriae* und *Lawsonia intracellularis* bei gesunden und durchfallkranken Schweinen. **Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift**, v. 117, p. 493-498, 2004.

HOLTSKMP, D. Perdas econômicas associadas à Ileíte. **O Presente Rural – suínos/peixes**, 2020. Disponível em: <<https://opresenterural.com.br/perdas-economicas-associadas-a-ileite/#respond>> .

HOLYOAKE, P. K.; COLLINS, A.; DONAHOO, M.; et al. Identifying obstacles to reducing the use of antibiotics to control porcine proliferative enteropathy. **Australian Veterinary Journal**, v. 87, n. 1-2, p. 33-34, 2009.

JACOBS, A. A. C.; HARKS, F.; PAUWELS, R.; et al. Efficacy of a novel intradermal *Lawsonia intracellularis* vaccine in pigs against experimental infection and under field conditions. **Porcine Health Management**, v. 6, n. 25, p. 1-11, 2020.

JACOBSON, M.; LÖFSTEDT, M. G.; HOLMGREN, N.; et al. The prevalences of *Brachyspira* spp. and *Lawsonia intracellularis* in Swedish piglet producing herds and wild boar population. **Journal of Veterinary Medicine - Series B**, v. 52, n. 9, p. 386-391, 2005.

- JACOBSON, M.; WALLGREN, P.; NORDENGRÄHN, A.; et al. Evaluation of a blocking ELISA for the detection of antibodies against *Lawsonia intracellularis* in pig sera. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 53, n. 23, p. 1-6, 2011.
- JACOBY, R. O. Transmissible ileal hyperplasia of hamsters. I. Histogenesis and immunocytochemistry. **The American Journal of Pathology**, v. 91, n. 3, p. 433-50, 1978.
- JANSEN, T.; WEERSINK, A.; VON MASSOW, M.; et al. Assessing the Value of Antibiotics on Farms: Modeling the Impact of Antibiotics and Vaccines for Managing *Lawsonia intracellularis* in Hog Production. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, n. 364, p. 1-13, 2019.
- JIMÉNEZ, A. P.; DUARTE, L. Z.; CORTEZ, L. S.; et al. Associação à positividade da *Lawsonia intracellularis* com a expressão clínico-patológica da infecção em suínos da região metropolitana de Bucaramanga (Santander, Colômbia). **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 1, p. 181-186, 2018.
- JORDAN, D. M.; KNITTEL, J. P.; SCHWARTZ, K. J.; et al. A *Lawsonia intracellularis* transmission study using a pure culture inoculated seeder-pig sentinel model. **Veterinary Microbiology**, v. 104, n. 1-2, p. 83-90, 2004.
- KIM, J.; WON, G.; PARK, S.; et al. Identification of *Lawsonia intracellularis* putative hemolysin protein A and characterization of its immunoreactivity. **Veterinary Microbiology**, v. 205, p. 57-61, 2017.
- KIRK, M. D.; PIRES, S. M.; BLACK, R. E.; et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. **PLOS Medicine**, v. 12, n. 12, e1001940, 2015.
- KNITTEL, J. P.; JORDAN, D. M.; SCHWARTZ, K. J.; et al. Evaluation of antemortem polymerase chain reaction and serologic methods for detection of *Lawsonia intracellularis*-exposed pigs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 59, n. 6, p. 722-726, 1998.
- KROLL, J. J.; ROOF, M. B.; MCCRIST, S. Evaluation of protective immunity in pigs following oral administration of an avirulent live vaccine of *Lawsonia intracellularis*. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, n. 5, p. 559-565, 2004.
- KROLL, J. J.; ROOF, M. B.; HOFFMAN, L. J.; et al. Proliferative enteropathy: a global enteric disease of pigs caused by *Lawsonia intracellularis*. **Animal Health Research Reviews**, v. 6, n. 2, p. 173-197, 2005.
- LAWSON, G. H. K.; GEBHART, C. J. Proliferative Enteropathy. **Journal of Comparative Pathology**, v. 122, n. 2-3, p. 77-100, 2000.

- LEITE, F. L. L.; SINGER, R. S.; WARD, T.; et al. Vaccination Against *Lawsonia intracellularis* Decreases Shedding of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in Co-Infected Pigs and Alters the Gut Microbiome. **Scientific Reports**, v. 8, n. 2857, p. 1-10, 2018.
- LEITE, F. L.; ABRAHANTE, J. E.; VASQUEZ, E.; et al. A cell proliferation and inflammatory signature is induced by *Lawsonia intracellularis* infection in swine. **mBio**, v. 10, n. 1 (e01605-18), p. 1-14, 2019a.
- LEITE, F. L.; VASQUEZ, E.; GEBHART, C. J.; et al. The effects of *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and co-infection on IL-8 and TNF α expression in IPEC-J2 cells. **Veterinary Microbiology**, v. 231, p. 76-79, 2019b.
- LI, M.; XIAO, N.; LI, J.; et al. Evaluation of immune efficacy of Omp2 protein against *Lawsonia intracellularis* in mice. **Veterinary Microbiology**, v. 263, n. 109274, 2021.
- LI, Y.; JI, Z.; WANG, X.; et al. *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis vector delivering SaoA antigen confers protection against *Streptococcus suis* serotypes 2 and 7 in mice and pigs. **Veterinary Research**, v. 48, n. 89, p. 1-19, 2017.
- LIN, Z.; TANG, P.; JIAO, Y.; et al. Immunogenicity and protective efficacy of a *Salmonella* Enteritidis sptP mutant as a live attenuated vaccine candidate. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 194, p. 1-9, 2017.
- MACINTYRE, N.; SMITH, D. G. E., SHAW, D. J.; et al. Immunopathogenesis of Experimentally Induced Proliferative Enteropathy in Pigs. **Veterinary Pathology**, v. 40, n. 4, p. 421-432, 2003.
- MAIR, K. H.; SEDLAK, C.; KÄSER, T.; et al. The porcine innate immune system: An update. **Developmental & Comparative Immunology**, v. 45, n. 2, p. 321-343, 2014.
- MCGHEE, J. R.; MESTECKY, J.; DERTZBAUGH, M. T.; et al. The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. **Vaccine**, v. 10, n. 2, p. 75-88, 1992.
- MCORIST, S.; MACINTYRE, N.; STOKES, C. R.; et al. Immunocytological responses in porcine proliferative enteropathies. **Infection and Immunity**, v. 60, n. 10, p. 4184-4191, 1992.
- MCORIST, S.; JASNI, S.; MACKIE, R. A.; et al. Entry of the bacterium ileal symbiont *intracellularis* into cultured enterocytes and its subsequent release. **Research in Veterinary Science**, v. 59, n. 3, p. 255-260, 1995.
- MCORIST, S.; ROBERTS, L.; JASNI, S.; et al. Developed and resolving lesions in porcine proliferative enteropathy: Possible pathogenetic mechanisms. **Journal of Comparative Pathology**, v. 115, n. 1, p. 35-45, 1996.

MONTESINO, R.; GUTIÉRREZ, N.; CAMACHO, F.; et al. Multi-antigenic recombinant subunit vaccine against *Lawsonia intracellularis*: The etiological agent of porcine proliferative enteropathy. **Vaccine**, v. 37, n. 10, p. 1340-1349, 2019.

MOLLER, K.; JENSEN, T. K.; JORSAL, S. E.; et al. Detection of *Lawsonia intracellularis*, *Serpulina hyodysenteriae*, weakly beta-haemolytic intestinal spirochaetes, *Salmonella enterica*, and haemolytic *Escherichia coli* from swine herds with and without diarrhoea among growing pigs. **Veterinary Microbiology**, v. 62, n. 1, p. 59-72, 1998.

NOGUEIRA, M. G.; COLLINS, A. M.; DONAHOO, M.; et al. Immunological responses to vaccination following experimental *Lawsonia intracellularis* virulent challenge in pigs. **Veterinary Microbiology**, v. 164, n. 1-2, p. 131-138, 2013.

OBRADOVIC, M.; PASTERNAK, J. A.; NG, S. H.; et al. Immunoproteomic analysis of *Lawsonia intracellularis* identifies candidate neutralizing antibody targets for use in subunit vaccine development. **Veterinary Microbiology**, v. 235, p. 270-279, 2019.

OH, Y. S.; LEE, J. B.; MCORIST, S. Microarray analysis of differential expression of cell cycle and cell differentiation genes in cells infected with *Lawsonia intracellularis*. **The Veterinary Journal**, v. 184, n. 3, p. 340-345, 2010.

OLIVEIRA FILHO, J. X.; PAULA, D. A. J.; OLIVEIRA, J. T.; et al. Ocorrência de *Lawsonia intracellularis*, *Brachyspira hyodysenteriae* e *Salmonella* sp. em suínos com diarréia na região Norte do estado do Mato Grosso. **Archives of Veterinary Science**, v. 15, n. 4, 2010.

OSWALD, E.; NOUGAYRÈDE, J. P.; TAIEB, F.; et al. Bacterial toxins that modulate host cell-cycle progression. **Current Opinion in Microbiology**, v. 8, n. 1, p. 83-91, 2005.

PARK, S.; LEE, J. B.; KIM, K. J.; et al. Efficacy of a commercial live attenuated *Lawsonia intracellularis* vaccine in a large scale field trial in Korea. **Clinical and Experimental Vaccine Research**, v. 2, p. 135-139, 2013.

PARK, S.; WON, G.; KIM, J.; et al. Potent O-antigen-deficient (rough) mutants of *Salmonella* Typhimurium secreting *Lawsonia intracellularis* antigens enhance immunogenicity and provide single-immunization protection against proliferative enteropathy and salmonellosis in a murine model. **Veterinary Research**, v. 49, n. 57, p. 1-11, 2018.

PARK, S.; WON, G.; LEE, J. H. An attenuated *Salmonella* vaccine secreting *Lawsonia intracellularis* immunogenic antigens confers dual protection against porcine proliferative enteropathy and salmonellosis in a murine model. **Journal of Veterinary Science**, v. 20, n. 3, p. 1-13, 2019.

PEDERSEN, K. S.; HOLYOAKE, P.; STEGE, H.; et al. Diagnostic Performance of Different Fecal *Lawsonia intracellularis*—Specific Polymerase Chain Reaction Assays as Diagnostic Tests for

- Proliferative Enteropathy in Pigs: A Review. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 22, n. 4, p. 487-494, 2010.
- PUSTERLA, N.; SANCHEZ-MIGALLON GUZMAN, D.; VANNUCCI, F. A.; et al. Transmission of *Lawsonia intracellularis* to weanling foals using feces from experimentally infected rabbits. **The Veterinary Journal**, v. 195, n. 2, p. 241-243, 2013.
- RESENDE, T. P.; PEREIRA, C. E. R.; GABARDO, M. P.; et al. Serological profile, seroprevalence and risk factors related to *Lawsonia intracellularis* infection in swine herds from Minas Gerais State, Brazil. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 306, p. 1-6, 2015.
- RIBER, U.; HEEGAARD, P. M. H.; CORDES, H.; et al. Vaccination of pigs with attenuated *Lawsonia intracellularis* induced acute phase protein responses and primed cell-mediated immunity without reduction in bacterial shedding after challenge. **Vaccine**, v. 33, n. 1, p. 156-162, 2015.
- ROERINK, F.; MORGAN, C. L.; KNETTER, S. M.; et al. A novel inactivated vaccine against *Lawsonia intracellularis* induces rapid induction of humoral immunity, reduction of bacterial shedding and provides robust gut barrier function. **Vaccine**, v. 36, n. 11, p. 1500-1508, 2018.
- ROLAND, K. L.; TINGE, S. A.; KILLEEN, K. P.; et al. Recent advances in the development of live, attenuated bacterial vectors. **Current Opinion in Molecular Therapeutics**, v. 7, n. 1, p. 62-72, 2005.
- SHARMA, S.; MCDONALD, I.; MILLER, L.; et al. Parenteral administration of GnRH constructs and adjuvants: Immune responses and effects on reproductive tissues of male mice. **Vaccine**, v. 32, n. 43, p. 5555-5563, 2014.
- SLOVIS, N. M. *Lawsonia intracellularis* Proliferative Enteropathy in Foals. In: AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS FOCUS MEETING: FOCUS ON THE FIRST YEAR OF LIFE, 2014, Phoenix. **PROCEEDINGS**. Phoenix: AAEP, 2014. Disponível em: <https://www.ivis.org/library/aaep/aaep-focus-meeting-focus-on-first-year-of-life-phoenix-2014/lawsonia-intracellularis-proliferative-enteropathy-foals>.
- SMITH, D. G. E.; LAWSON, G. H. K. *Lawsonia intracellularis*: getting inside the pathogenesis of proliferative enteropathy. **Veterinary Microbiology**, v. 82, n. 4, p. 331-345, 2001.
- STEGE, H.; JENSEN, T. K.; MOLLER, K.; et al. Prevalence of intestinal pathogens in Danish finishing pig herds. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 46, n. 4, p. 279-292, 2000.
- VANNUCCI, F. A.; FOSTER, D. N.; GEBHART, C. J. Laser microdissection coupled with RNA-seq analysis of porcine enterocytes infected with an obligate intracellular pathogen (*Lawsonia intracellularis*). **BMC Genomics**, v. 14, n. 421, p. 1-15, 2013.

VANNUCCI, F. A.; GEBHART, C. J. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of *Lawsonia intracellularis* Infections. **Veterinary Pathology**, v. 51, n. 2, p. 465-477, 2014.

VANNUCCI, F. A.; WATTANAPHANSAK, S.; GEBHART, C. J. An Alternative Method for Cultivation of *Lawsonia intracellularis*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 50, n. 3, p. 1070-1072, 2012.

XU-AMANO, J.; JACKSON, R. J.; FUJIHASHI, K.; et al. Helper Th1 and Th2 cell responses following mucosal or systemic immunization with cholera toxin. **Vaccine**, v. 12, n. 10, p. 903-911, 1994.

YEH, J-Y.; GA, A-R. Systemic cytokine response in pigs infected orally with a *Lawsonia intracellularis* isolate of South Korean origin. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 80, n. 1, p. 13-19, 2018.

Autor para correspondência:

Fábio Pereira Leivas Leite.

*Curso de Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas. Campus
Universitário, S/N - CEP 96160-000. Capão do Leão, RS – Brasil.*

fleivasleite@gmail.com