

## Inmunología del tracto digestivo

A. BLANCO QUIRÓS

La inmunidad secretora gastrointestinal actúa con cierta independencia de la sistémica (1, 2, 3) pero no son compartimentos aislados (4) y hay intercambio de información en ambos sentidos. El tipo de respuesta inmunitaria depende de la naturaleza del antígeno, vía de entrada y también de la especie animal, pues en algunos gran parte de la IgA sérica procede de las mucosas (5). En las secreciones predomina la IgA, pero sólo en el calostro su concentración es superior a la sérica (6, 7).

### INMUNIDAD HUMORAL

#### *Biología de la IgA secretora (IgAs)*

La IgAs tiene alguna diferencia respecto a la sérica (8, 9, 10). Es preferentemente dimérica, incluso polimérica, con un alto PM de unos 400.000 daltons. Contiene la llamada *pieza J* (PJ) («joining») inductora de la polimerización y que no es exclusiva de la IgAs (11, 12). La PJ se sintetiza en todas las células plasmáticas, pero sufre una degradación intracelular en las formadoras de IgG y no llega a funcionar (13). La unión de la IgA con la PJ ocurre en el plasmocito y ya se segrega en forma dimérica (14). La cantidad intracelular de PJ puede ser el factor limitante que determine la proporción de IgA polimérica/IgA monomérica (12).

Se sintetizan unos 60 mg/k/día de IgA, el doble que de IgG (30 mg/k/día).

Aproximadamente el 30 % tiene lugar en la médula ósea y el 70 % restante en las mucosas, pasando casi totalmente a las secreciones (35-40 mg/k/día) (15). Una mujer lactante elimina alrededor de 750 mg diarios de IgA en su leche (16).

La *pieza secretora* (PS) es una glicoproteína (PM 15.000) presente casi únicamente en las secreciones. Puede hallarse libre o unida a la IgA, sin que para ello intervenga la PJ (17, 18). Tiene dos funciones: aumentar la resistencia de la IgA frente a la proteólisis de las secreciones (5), y actuar de receptor celular, transportando la IgA dimérica a través de la célula epitelial (19, 20). También puede transportar IgM, pero tiene mayor afinidad por la IgA, por lo que sólo se fija a la primera cuando esta última está ausente (21). Sin embargo, nunca se une a la IgG o IgE. La PS es más primitiva que las inmunoglobulinas, aparece al 2.º mes de gestación, antes que la IgA y está presente en los agammaglobulinémicos. Por el contrario son excepcionales sus deficiencias (22, 23, 24). Su síntesis ocurre en las células epiteliales de las criptas de Lieberkuhn, pero va disminuyendo a medida que los enterocitos maduran y se dirigen hacia el vértice de la vellosidad. Este fenómeno no sucede en colon, donde la PS incluso permanece en la superficie epitelial (25).

La IgA dimérica se dirige hacia el cercano epitelio, donde le espera la PS, aunque un porcentaje variable va también a

\* Presentado en el II Memorial Guillermo Arce, setiembre 1989.

\* Con la colaboración de NESTLE.

la circulación sanguínea. En condiciones patológicas y en la lactancia, esta derivación se incrementa mucho.

#### *Funciones de la IgAs*

a) *Antiinfecciosa*. La IgAs es la primera línea defensiva contra virus, parásitos y bacterias. Como dice Brandtzaeg (26, 27), realiza una *immunoexclusión* en la superficie mucosa, puesto que no es absorbida. Esta función se basa principalmente en su capacidad aglutinante, evitando la adhesión de las bacterias al epitelio de la mucosa y la formación de colonias (1, 9), ya que sólo activa el complemento en contadas circunstancias (28) y tiene escasa participación en la citotoxicidad.

b) *Antialérgico*. Este papel de la IgAs sigue muy controvertido (29, 30). Se dijo que las madres con tasas bajas de anticuerpos a proteínas vacunas en su calostro tienen más hijos alérgicos frente a ellas (31). Esta posible protección antialérgica podría ocurrir impidiendo la penetración del antígeno, o por otra parte, acelerando su eliminación biliar, en el caso de que ya hubiera pasado a la circulación sanguínea.

#### *Subclases de IgA*

En las secreciones intestinales hay un aumento proporcional de IgA2, suponiendo el 40-50 % de la IgA total, cuando en el suero sólo representa el 10 %. Este hecho es importante porque las proteasas de ciertas bacterias, como *H. influenzae* o *N. meningitidis* destruyen la IgA1, pero no la IgA2 (19, 32). En enfermos con colitis ulcerosas o enfermedad de Crohn se descubrió un aumento en el colon de los anticuerpos IgA<sub>1</sub> (33) y también en los alérgicos una destrucción exagerada de IgA1 en las secreciones orofaríngeas. La importancia patológica que tenga el que una respuesta inmunológica sea de clase IgA1 o IgA2 está actualmente en estudio.

#### *Hígado e IgA*

En los hepatocitos de las ratas hay una síntesis de PS tan alta como en los enterocitos (34), con un trasvase activo de IgA desde el suero a la bilis (18, 35, 36). Además se eliminan complejos antígeno-anticuerpo compuestos de IgA, funcionando como un mecanismo de depuración inmunológica. Un mecanismo similar fue investigado en la glándula mamaria, pero no llegó a comprobarse (37). Por el contrario, durante la lactación disminuye en las ratas el trasvase de IgA a la bilis, quizás por el descenso de IgA disponible al derivarse a la glándula mamaria, aunque más probablemente sea debido a las hormonas lactogénicas (38) porque los estrógenos también influyen sobre la IgA de las secreciones vaginales y uterinas (39).

Los hallazgos en animales no pueden generalizarse al hombre, porque la IgA sérica humana es mayoritariamente monomérica y por lo tanto, sin afinidad por la PS. Sin embargo, parece haber también un sistema de secreción biliar de IgA, aunque no sea tan efectivo como en los roedores (5) y quizás ocurra preferentemente a través de la pared de los conductos y no de los hepatocitos (40). La importancia fisiológica de la IgA biliar y su comportamiento en enfermos con cirrosis alcohólica y compresiones biliares es motivo actual de preocupación.

#### INMUNIDAD CELULAR DE LA MUCOSA DIGESTIVA

En la mucosa digestiva hay un gran número de cel. plasmáticas pero también linfocitos B y T, macrófagos, monocitos, mastocitos, etc. Su distribución y porcentaje varía mucho dependiendo de la localización: placas de Payer (PP), lámina propia, epitelio, etc. Un gran interés se está centrando en los linfocitos interepiteliales.

*Linfocitos interepiteliales (LIE)*

Se localizan en la zona basal del epitelio, entre los enterocitos y el número oscila entre 6-40/100 enterocitos. Su naturaleza, origen y función está resultando bastante misteriosa. Son escasos en el recién nacido y no aparecen en animales mantenidos libres de gérmenes, ni en los timectomizados (41). No permanecen más de 5-6 días en el epitelio y luego se cree que pudieran caer a la luz, pero sin ninguna prueba de su fin. Se pensó que fueran células citotóxicas, quizás del tipo NK, o que tuvieran un origen relacionado con los mastocitos de la lámina propia (42).

Hay constancia de que los LIE tienen en su superficie receptores propios de los linfocitos T, pero con alguna peculiaridad. El 75 % presenta antígeno CD3 (T3) normal (alfa/beta) y suele asociar el CD8 (T8). Una segunda población (12 %) tiene cadenas CD3 de tipo gamma/delta, parte asociando CD8 y parte mostrándose CD8<sup>-</sup> y CD4<sup>-</sup> (43). La importancia de esta subpoblación radica en que se incrementa dramáticamente en la enfermedad celiaca (44). Todavía habría una tercera población (7 %) CD3<sup>-</sup>, CD4<sup>-</sup> y CD8<sup>-</sup>. Los LIE CD3<sup>+</sup> son capaces de segregar citoquinas como factor necrótico tumoral, interleukina-2 o interferon-gamma (43).

*Antígenos HLA-II*

Los antígenos de DR pertenecientes al sistema HLA-II son necesarios para la transmisión de información antigénica de las células presentadoras de antígeno a los linfocitos inductores (45). Su expresión inadecuada en células que normalmente no los poseen se relaciona con la aparición de reacciones autoinmunes, como en la enfermedad de Graves-Basedow.

Los enterocitos del vértice presentan antígenos DR, pero no los de las criptas. Este hallazgo planteó la posibilidad de que ciertos enterocitos actúen como pre-

sentadores de antígeno, función reservada hasta ahora a monocitos y macrófagos. En el intestino hay otras células DR<sup>+</sup>, como linfocitos T y B, macrófagos, cel. dendríticas, cel. endoteliales y las cel. M. de las PP. En los celiacos en actividad se vio antígeno DR en los enterocitos de las criptas, hallazgo que todavía es pronto para que sea correctamente interpretado (46).

*Activación linfocitaria.* En el intestino, el contacto antigénico ocurre preferentemente en las PP (47-48), que al estar cubiertas por unas células planas llamadas «M», son fácilmente atravesables por los antígenos de la luz (49). En su interior hay linfocitos T y B, y un número escaso (5-10 %) aunque funcionalmente significativo, de macrófagos presentadores de antígeno (50-51). La sensibilización linfocitaria también puede producirse en la lámina propia, o incluso fuera del aparato digestivo, p. ej. en la mucosa bronquial (52). Esto explica por qué la respuesta no se altera en ausencia de PP (53).

*Circulación linfoide intestinal.* Una vez producido el contacto antigénico («primera señal»), los linfocitos B emigran a los ganglios mesentéricos, llegan al conducto torácico y finalmente a la circulación sistémica. Desde aquí, retornan a la lámina propia y la mayoría se convierte en células plasmáticas formadoras de IgA. Algunos hacen una estancia intermedia en el bazo donde pueden volver a sensibilizarse, pero este paso intermedio no es obligado (51). La «segunda señal» se produciría ya en la lámina propia induciendo la inmediata conversión de esos linfocitos en plasmocitos formadores de IgA (53).

La migración linfocitaria posiblemente esté regulada por receptores de superficie («homing receptors») que interaccionan con receptores del endotelio vascular, captando a unos determinados linfocitos para áreas linfoides muy concretas (54). Algunos autores pensaron que la propia PS par-

ticiparía en la selección linfocitaria, aunque parece improbable. Por otra parte, es conocido que los linfocitos vuelven con preferencia al órgano en el que contactaron con el antígeno: pulmón, intestino delgado, colon, etc. (55).

*Restricción de clase de inmunoglobulina.* Los plasmocitos de la lámina propia son una población bastante homogénea que en su gran mayoría forman IgA. Siempre intrigó por qué ocurre esta restricción. Una hipótesis es que los linfocitos estarían predeterminados a sintetizar IgA desde antes de su maduración y que por algún motivo se dirigirían luego al intestino (7). Otra teoría más actual, es que no hubiera tal predeterminación, sino que condicionantes adquiridos dirigiesen la maduración. La evolución hacia estas células formadoras de IgA, estaría facilitado por la persistente exposición al antígeno (56), situación que ocurre más fácilmente en las mucosas que en órganos linfoides sistémicos. Sin embargo, la inmediata emigración de los linfocitos, en cuanto contactan con los antígenos intestinales, es un argumento en contra (57).

*Interacción entre linfocitos T y B.* Cada vez es más evidente la participación de los linfocitos T en la maduración de los B (58). Las células T de las PP, pero no las del bazo, inducen la transformación de linfocitos B-IgM<sup>+</sup> hacia B-IgA<sup>+</sup>, pero no desde B-IgG<sup>+</sup> hacia B-IgA<sup>+</sup> (59). También parece que la maduración genética de linfocitos B-IgM<sup>+</sup> hacia B-IgA<sup>+</sup>, sin paso previo por B-IgG<sup>+</sup>, lleva preferencialmente a la formación de IgA2, en lugar de IgA1 (60). Los linfocitos T liberan un factor soluble que reorganiza los genes de IgM de los linfocitos B hacia genes de IgA. Otro factor estimularía la diferenciación de los linfocitos B-IgA<sup>+</sup>. Incluso, se habla de un tercer factor de carácter contrasupresor, que anularía la supresión previamente ejercida sobre la síntesis de IgA,

pero no sobre la de IgG o IgM (61, 62). Recientemente se pudo comprobar que los linfocitos T inductores de las PP liberan IL-5 que induce preferentemente la síntesis de IgA y que su acción se ve incrementada hasta 4-5 veces por la presencia de IL-4 (63).

Los linfocitos T implicados en la maduración específica de linfocitos B-IgA<sup>+</sup> residen primordialmente en los ganglios mesentéricos, aunque sus precursores se les encuentra en las PP. Estos linfocitos son células T-IgA<sup>+</sup> FcR<sup>+</sup>, al igual que las células mediadoras de la supresión específica para la IgA (64, 65). De estas observaciones se deduce que la IgA podría participar en la regulación de su propia síntesis (66).

En experimentos in vitro se comprueba que también es crítico el número de células T que se añaden a los linfocitos B intestinales. Cuando la proporción T/B es 1/2, aumenta la síntesis de IgA, pero va disminuyendo al aumentar los linfocitos T, hasta que desaparece si se alcanza la relación 5/1 (67). Al contrario de lo que sucede en la síntesis de las diferentes subclases de IgG, no parece que los linfocitos T interengan en la diferenciación hacia células formadoras de IgA1 o de IgA2 (68). Sin embargo este punto no está suficientemente claro, porque la producción, in vitro, de IgA1 e IgA2 es aproximadamente 50/50 y sin embargo, in vivo hay una mayor facilidad para producir IgA1 (68).

#### RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS MUCOSAS

Algunos linfocitos que son sensibilizados por antígenos de la luz intestinal terminan depositándose en otras mucosas, y no siempre vuelven al aparato digestivo. Así lo demostraron Fuhrman y Cebra (69) en ratones que inmunizaron intraduodenalmente con toxina colérica, observando posteriormente la aparición de células pro-

ductoras de los anticuerpos específicos también en la mucosa respiratoria. Así mismo la presencia de anticuerpos frente a proteínas alimentarias o frente a gérmenes en la leche de mujer parece representar un sistema similar. Estos aspectos tienen gran interés práctico y se están realizando importantes hallazgos (70, 71). Por ejemplo, la ingestión de *Streptococcus mutans* induce anticuerpos IgA que defienden fren-

te a la caries (72) y que aparecen simultáneamente en suero, saliva y lágrimas (73). Es probable que la inmunización en las PP induzca la producción de anticuerpos salivares de tipo IgA (74) pero todavía no se conocen suficientemente los sistemas de inmunorregulación por lo que es pronto para manipular la respuesta inmunitaria secretora de forma que presente utilidad defensiva para el individuo.

## BIBLIOGRAFIA

- DOE, W. F.: *The secretory immune system of the intestine*. Gut 1972; 13: 572-578.
- STROBER, W.; KRAKAUER, R.; KLAEVEMAN, H. L.; REYNOLDS, H. Y.; NELSON, D. L.: *Secretory component deficiency: A disorder of the IgA immune system*. N. Engl. J. Med. 1976; 294: 351-356.
- TOMASI, T. B.; MCNAB, B.: *El sistema inmunitario secretor*. En *Inmunología Clínica*. Ed. Fudenberg, H. H.; Stites, D. P.; Caldwell, J. L.; Wells, J. V. El Manual Moderno, Méjico 1982, pp. 247-257.
- VAN DER HEIDEN, P. J.; STOK, W.; BIANCHI, A. T. J.: *Contribution of immunoglobulin secreting cells in the murine small intestine to the total «background» immunoglobulin production*. Immunology 1987; 62: 551-55.
- CUADRADO, E.: *Inmunofisiología de la IgA*. Inmunología 1982; 1: 141-149.
- BRANDTZAEG, P.; BJERKE, K.; KETT, K.; KVALE, D.; ROGNUM, T. O.; SCOTT, H.; SOLLID, L. M.; VALNES, K.: *Production and secretion of immunoglobulins in the gastrointestinal tract*. Ann. Allergy 1987; 59: 21-39.
- BRANDTZAEG, P.: *Structure, synthesis and external transfer of mucosal immunoglobulins*. Ann. Immunol. Ins. Pasteur 1973; 143C: 417-438.
- TOMASI, T. B.; ZIEGELBAUM, S. D.: *The selective gamma A globulins in certain body fluids*. J. Clin. Invest. 1963; 42: 1.552-1.560.
- BELLANTI, J. A.: *Biologic significance of the secretory gamma-A immunoglobulin*. Pediatrics 1971; 48: 715-723.
- CRABBE, P. A.; CARBONARA, A. O.; HEREMANS, J. F.: *The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing gamma-A immunoglobulin*. Lab. Invest. 1965; 14: 235-248.
- HALPERN, M. S.; KOSHLAND, M. E.: *Novel subunit in secretory IgA*. Nature 1970; 228: 1.276-1.278.
- GOODMAN, J. W.; WANG, A. C.: *Inmunoglobulinas, estructura, diversidad y genética*. El Manual Moderno, Méjico 1982, pp. 29-44.
- MOSMANN, T. R.; GRAVEL, Y.; WILLIAMSON, A. R.; BAUMALL, R.: *Modification and fate of J-chain in myeloma cells in the presence and absence of polymeric immunoglobulins*. Eur. J. Immunol. 1978; 8: 94-101.
- LAWTON, A. R.; MAGE, R. G.: *The synthesis of secretory IgA in the rabbit. Evidence for synthesis as an 11s dimer*. J. Immunol. 1969; 102: 693-697.
- DELACROIX, D. L.: *The human immunoglobulin. A system: its vascular compartment*. European Medical Press. Bruselas 1985, p. 111.
- BRADTZAEG, P.: *The secretory immune system of lactating human mammary glands compared with other exocrine organs*. Ann. NY Acad. Sci. 1983; 409: 353-382.
- AHNEN, D. J.; BROWN, W. R.; KLOPPPEL, T. M.: *Secretory component: The polymeric immunoglobulin receptor: Whats in for the gastroenterology and hepatologist*. Gastroenterology 1985; 89: 667-682.
- UNDERDOWN, B. J.; DEROSE, J.; PLANT, A. G.: *Disulfide bonding of secretory component to a single monomer subunit in human secretory IgA*. J. Immunol. 1977; 118: 1.816-1.821.
- ANDRÉ, C.: *Les déficits sélectifs de l'immunité digestive existent-ils?* Gastroenterol. Clin. Biol. 1982; 6: 218-221.
- HAUPTMAN, S. P.; TOMASI, T.: *The secretory immune system*. En: Fudenberg, H. H. (ed.): *Basic and Clinical Immunology*. Los Altos. California. Lange M. Publ. 1976; pp 170-181.

21. AMENT, M. E.: *Immunodeficiency syndroms and the gut*. Scand J. Immunol. 1985; 20 (supl. 114): 127-136.
22. MESTECKY, J.; LAWTON, A. R.: *IgA system*. Plenum Press. Nueva York 1974.
23. STROBER, W.; KRAKAUER, R.; KLAVEMAN, H. L.; REYNOLDS, H. Y.; NELSON, D. L.: *Secretory component deficiency: A disorder of the IgA immune system*. N. Engl. J. Med. 1976; 294: 351-356.
24. REVILLARD, J. P.; LAFONT, S.; NICOLAS, D.: *Regulation of mucosal immunity*. 17th Nestlé Nutrition Workshop: Food Allergy. Raven Press. N. York 1988; 17: 35-50.
25. BRANDTZAEG, P.: *Polimeric IgA is complexed with secretory component (SC) on the surface of human intestinal epithelial cells*. Scand. J. Immunol. 1978; 8: 39-52.
26. HANSON, L. A.; BRANDTZAEG, P.: *Secretory antibody system*. En *Immunological Disorders in infants and Children*, ed. Stiehm. E.; Fulginiti V. A. 1980, pp. 107-126.
27. BRANDTZAEG, P.: *Immune functions of human nasal mucosa and tonsils in health and disease*. En *Immunology of the Lung and Upper Respiratory Tract*, ed. Bienenstock. McGraw-Hill, N. York 1984; pp. 28-95.
28. BULLOCK, W. W.; WANG, Y. Z.; GABLER, W. L.; CREAMER, H. R.: *Aggregated human colostrum SIgA stimulates delayed non-complement-dependent NBT reduction by human neutrophils*. Inflammation 1989; 13: 67-78.
29. HANSON, L. A.; AHLSTEDT, S.; CARLSSON, B.; FALLSTROM, S. P.: *Secretory IgA antibodies against cow's milk proteins in human milk and their possible effect in mixed feeding*. Int. Archs. Allergy appl. Immunol. 1977; 54: 457-462.
30. HIDE, D. W.; GUYER, B. M.: *Clinical manifestations of allergy related to breast and cow's mil feeding*. Arch. Dis. Child. 1981; 56: 172-5.
31. SAVILAHTI, E.; SALMENPERA, L.; TAINIO, V. M.; ARJONNAA, P.; SIIMES, M. A.; PERHEENTUPA, J.: *Mothers of infants with cow's milk allergy vs controls have less IgA antibodies to cow's milk protein in milk and plasma*. Pediatr. Res. 1987; 22: 99 (abstract).
32. PLAUT, A. G.: *Microbiological IgA proteases*. N. Engl. J. Med. 1978; 298: 1.459-1.463.
33. KETT, K.; BRADTZAEG, P.: *Alterations in local IgA subclass distribution in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon*. Gut 1987; 28: 1.013-1.021.
34. ZEVENBERGEN, J. L.; MAY, C.; WANSON, J. C.; VAERMAN, J. P.: *Synthesis of secretory component by rat hepatocytes in culture*. Scand. J. Immunol. 1980; 11: 93-97.
35. VAERMAN, J. P.: *Propriétés Physicochimiques des IgA Humaines*. Revue générale. Annales d'Immunologie 1973; 124C, 3: 290.
36. ORLANS, E.; PEPPARD, J.; REYNOLDS, J.; HALL, J.: *Rapid active transport of immunoglobulin A from blood to bile*. J. Exp. Med. 1978; 147: 588-592.
37. DAHLGREN, V.; AHLSTEDT, S.; HEDMAN, L.; WADSWORTH, C.: *Dimeric IgA in the rat is transferred from serum into bile but not into milk*. Scand. J. Immunol. 1981; 14: 95-98.
38. SHELDRAKE, R. F.; SCICCHITANO, R.; HUSBAND, A. J.: *The effect of lactacion on the transport of serum derived IgA into bile od sheep*. Immunology 1985; 54: 471-477.
39. WIRA, C. R.; SANDOE, C. P.: *Specific IgA and IgG antibodies in the secretions of the female reproductive tract. Effects of immunization and estradiol on expresion of this response in vivo*. J. Immunol. 1987; 138: 4.159-4.164.
40. NAGURA, H.; SMITH, P. D.; NAKANE, P. K.; BROWN, W. R.: *IgA in human bile and liver*. J. Immunol. 1981; 126: 587-595.
41. FERGUSON, A.: *Secretion of IgA into «antigen free» isografts of mouse small intestine*. Clin. Exp. Immunol. 1974; 17: 691-673.
42. TOMASI, T. B.; LARSON, L.; CHALLACOMBE, S.; McNABB, P.: *Mucosal immunity: the origin and migration patterns of cells in the secretory system*. J. Allergy Clin. Immunol. 1980; 65: 12-19.
43. JARRY, A.; CERF-BENSUSSAN, N.; BROUSSE, N.; GUY-GRAND, D.: *Human intraepithelial lymphocytes. Phenotype and lymphokine secretion of the various subsets*. Internat. Congr. Mucosa Immunity. London 1989; Abstract 124.
44. SAVILAHTI, E.; ARATO, A.; VERKASOLO, M.: *Gamma-Delta positive T cells are increased in coeliac disease*. Internat. Congr. Mucosa Immunity. London 1989 (comunicación oral).
45. ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D.: *Complejo mayor de histocompatibilidad*. En *Inmunología*. MEDSI, Barcelona 1986; pp. 4.1-4.8.
46. NAGURA, H.; SUMI, Y.: *Distribution of Ia-positive cells in human gut-associated lymphoid tissue*. Internat. Congr. Mucosa Immunity. London 1989, Abstract 13.
47. BIENENSTOCK, J.; BEFUS, A. D.: *Mucosal immunology*. Immunology 1980; 41: 249-270.
48. FERGUSON, A.: *Immunology*. En Duthie, H. L. Wotmsley, K. G.: *Scientific Basis of Gastroenterology*, 1979; pp. 49-70.
49. WOLF, J. L.; RUBIN, D. H.; FINBERG, R. et al.: *Intestinal M-cells: a pathway for entry of reovirus into the host*. Science 1981; 212: 471-472.
50. CRAIG, S. W.; CEBRA, J.: *Peyer's patches: An enriched source of precursors of IgA producing*

- immunocytes in the rabbit*. J. Exp. Med. 1971; 134: 188-200.
51. TSENG, J.: *Transfer of lymphocytes of Peyer's patches between immunoglobulin allotype congenic mice: Repopulation of the IgA plasma cells in the gut lamina propria*. J. Immunol. 1981; 127: 2.037-2.043.
52. McDERMOTT, M. R.; BIENENSTOCK, J.: *Evidence for a common mucosal immunologic system. I. Migration of B immunoblasts into intestinal respiratory and genital tissues*. J. Immunol. 1979; 122: 1892-1898.
53. BLANCO, A.; BERJÓN, M. C.; GÓMEZ CARRASCO, J. A.: *El sistema digestivo inmunitario digestivo*. Medicine 1983; 4: 2.910-2.918.
54. SAINT JOHN, T. P.; GALLATIN, W. M.; SIEGELMAN, M.; FRIED, V.; SMITH, H.; WEISSMAN, I. L.: *Expression-linked cloning of a putative lymph node homing receptor CDNA: ubiquitin is the reactive species*. Science 1986; 231: 845-850.
55. BIENENSTOCK, J.; BEFUS, A. D.; McDERMOTT, M.; MIRSKI, S.; ROSENTHAL, K.; TAGLIABUE, A.: *The mucosal immunological network: compartmentalization of lymphocytes, natural killer cells and mas cells*. Ann NY Acad. Sci. 1983; 409: 164-170.
56. CEBRA, J. J.; FUHRMAN, J. A.; GEARHART, P. J.; SHAHIN, R. D.: *B lymphocyte differentiation leading to a commitment to IgA expression may depend on cell division and may occur during antigen-stimulated clonal expansion*. En: Strober, W.; Hanson, L. A.; Sell, K. W.: *Recent advances in mucosal immunity*. Raven Press, Nueva York 1982; pp. 155-171.
57. SLADE, H. B.; SCHWARTZ, S. A.: *Mucosal immunity: The immunology of breast milk*. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 80: 346-356.
58. ELSON, C. C.; HECK, J. A.; STROBER, W.: *T-cell regulation of murine IgA synthesis*. J. Exp. Med. 1979; 149: 632-638.
59. KAWANISHI, H.; SALTZMAN, L.; STROBER, W.: *Mechanism regulating IgA class-specific immunoglobulin production in murine gut-associated lymphoid tissues. II. Terminal differentiation of post-switch sIgA-bearing Peyer's Patch B cells*. J. Exp. Med. 1983; 157: 433-446.
60. CONLEY, M. E.; BARTELT, M. S.: *In vitro regulation of IgA subclass synthesis. II. Source of IgA2 plasma cells*. J. Immunol. 1984; 133: 2.312.
61. KIYONO, H.; COOPER, M. D.; KEARNEY, J. F. et al.: *Isotype specificity of helper T cell clones. Peyer's Patch T cells preferentially collaborate with mature IgA B cells for IgA response*. J. Exp. Med. 1984; 159: 798-811.
62. ERNST, P. B.; MAEBA, J.; LEE, S. I.; PARASKEVAS, F.: *A novel mechanism for the selection of isotype-specific antibody response: the role of intestinal T cells in the regulation of IgA synthesis by the anti-suppressor circuit*. Immunology 1988; 65: 59-66.
63. MURRAY, P. D.; MCKENZIE, D. T.; SWAIN, S. L.; KAGNOFF, M. F.: *Interleukin 5 and interleukin 4 produced by Peyer's Patch T cells selectively enhance immunoglobulin A expression*. J. Immunol. 1987; 139: 2.669-2.674.
64. SCHWARTZ, S. A.: *Heavy-chain specific suppression of immunoglobulin synthesis and secretions by lymphocytes with selective IgA deficiency*. J. Immunol. 1980; 124: 2.034-2.041.
65. NORO, N.; ADACHI, M.; YASUDA, K.; MASUD, T.; YODOI, D. J.: *Murine IgA binding factors (IgA-BF) suppressing IgA production: Characterization and target specificity of IgA-BF*. J. Immunol. 1986; 136: 2.910-2.916.
66. SLADE, H. B.; SCHWARZ, S. A.: *IgA feedback enhancement of IgA synthesis by breast milk lymphocytes*. J. Allergy Clin. Immunol. 1986; 77: 174 (Abstract).
67. CLANCY, R.; CRPPS, A.; CHIPCHASE, H.: *Regulation of human Gut B lymphocytes by T lymphocytes*. Gut 1984; 25: 47-51.
68. CONLEY, M. E.; BARTELT, M. S.: *In vitro regulation of IgA subclass synthesis. II. The source of IgA2 plasma cells*. J. Immunol. 1984; 133: 2.312-2.316.
69. FUHRMAN, J.; CEBRA, J. J.: *Special features of the priming process for a secretory IgA response. B cell priming with cholera toxin*. J. Exp. Med. 1981; 153: 534-544.
70. ELSON, C. O.: *Induction and control of the gastrointestinal immune system*. Scand. J. Gastroenterol. 1985; 20 (supl. 114): 2.
71. MESTECKY, J.; MCGHEE, J. R.; ARNOLD, R. R.; MICHALEK, S. M.; PRINCE, S. J.: *Selective induction of an immune response in human external secretions by ingestion of bacterial antigens*. J. Clin. Invest. 1978; 61: 731-737.
72. MICHALEK, S. M.; MCGHEE, J. R.; MESTECKY, J.; ARNOLD, R. R.; BOZZO, L.: *Ingestion of Streptococcus mutans induces secretory immunoglobulin A and cartes immunity*. Science 1976; 192: 1.238-1.240.
73. ALLANSMITH, M. R.; EBERSOLE, J. L.; BURNS, C. A.: *IgA antibody levels in human tears, saliva and serum*. Ann. NY. Acad. Sci. 1983; 409: 766-768.
74. DAHLGREN, U. I. H.: *Induction of salivary antibody responses in rats after immunization in Peyer Patches*. Scand. J. Immunol. 1987; 26: 193-196.