

El fenómeno de la tolerancia oral

MARTIN CORREA

Se da el nombre de tolerancia oral al estado de respuesta inmune sistémica disminuida a antígenos administrados por la vía oral. Si bien el fenómeno fue descrito anecdóticamente desde hace muchos años, sus mecanismos y posibles aplicaciones todavía son materia de especulación. Entre sus características notables se destacan la especificidad y la timodependencia. La tolerancia se manifiesta por ausencia de anticuerpos sistémicos, de hipersensibilidad de tipo retardado y de respuestas proliferativas al antígeno específico. Los posibles mecanismos responsables de la tolerancia oral se han agrupado en tres tipos: inmunológicos, gastrointestinales e individuales. En cuanto a los inmunológicos, el más importante podría ser la existencia de las células contrasupresoras, pero los mecanismos íntimos de funcionamiento de éstas no están completamente elaborados. El estudio del fenómeno de la tolerancia oral abre un amplio campo de investigación con implicaciones sobre la inmunoprofilaxis y la inmunoterapia de diferentes entidades nosológicas.

PALABRAS CLAVES

TOLERANCIA ORAL
INMUNIDAD INTESTINAL

CONTENIDO

1. Introducción
2. Inmunología del tracto gastrointestinal
3. Mecanismos de tolerancia oral
 - A. Inmunológicos
 - B. Intestinales
 - C. Individuales
4. Aplicaciones experimentales
5. Aplicaciones clínicas
6. Implicaciones y perspectivas

INTRODUCCION

Tolerancia oral es el estado de no respuesta inmunológica sistémica específica, inducido por administración oral previa del antígeno (1).

La idea de que la ingestión de un antígeno puede modificar la respuesta sistémica subsecuente, se conoce en la literatura médica desde el informe anecdótico de Dakin (1829), quien describió cómo los indios suramericanos comían hojas de hiedra (*Hedera helix*) en un intento para prevenir reacciones de sensibilidad por contacto con esta planta. Posteriormente, Wells (1911) mostró que alimentando cobayos con proteínas de huevo de gallina o con

DR. MARTIN CORREA, Médico; Estudiante del Programa de Magister en Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

maíz, podía inhibir la anafilaxia sistémica a las mismas (1,2).

El estudio clásico lo practicó Chase (1946) utilizando agentes sensibilizantes por contacto como el 2-4 dinitroclorobenceno, (seleccionado por ser bien conocido como potente alergeno en humanos), administrándolo por vía oral a cobayos en aceite de oliva, diariamente por 6 días, seguidos por un período de descanso de 8 días, por 2-3 veces, antes del intento de sensibilización por inyección intracutánea; se encontró una disminución considerable de la reacción de hipersensibilidad retardada (HR) en los cobayos que habían recibido el compuesto químico por vía oral, en comparación con los grupos controles (ningún tratamiento o sólo aceite de oliva). Previamente Sulzberger (1930) había encontrado que una sola inyección intravenosa de neoarsfenamina, prevenía la sensibilización activa por vía subcutánea, al administrarla un día antes. La consonancia de estos dos experimentos estableció el conocido fenómeno de Chase-Sulzberger (tolerancia a reacciones sistémicas de hipersensibilidad retardada por la administración previa del hapteno) (3).

INMUNOLOGIA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Desde el punto de vista inmunológico las mucosas, por su extensión, juegan un papel clave en la interacción entre los ambientes externo e interno.

Los agregados dispersos de tejido linfóide no encapsulado que se encuentran en una variedad de órganos, especialmente en las mucosas de los tractos gastrointestinal, respiratorio y urogenital, oído medio, conjuntivas, glándulas salivares y mamas, constituyen el sistema conocido como Tejido Linfóide Asociado a las Mucosas (MALT); éste fue descrito por Bienenstock en 1973 y es importante en la generación de las respuestas inmunes debido a la gran exposición antigénica que tienen estos *epitelios húmedos*, como resultado del contacto directo con el medio ambiente externo (4,5).

Las células linfoides se encuentran en forma difusa u organizadas en nódulos que contienen centros germinales. Tanto en el aparato gastrointestinal como en las vías aéreas mayores existen organizaciones linfoides con morfología y funciones

notablemente semejantes; reciben el nombre de GALT y BALT respectivamente (6).

El intestino delgado mide 6 metros; su superficie luminal se aumenta 3 veces por los pliegues, más de 10 veces por las vellosidades y más de 20 veces por las microvellosidades; de esta manera se logra una superficie total de la mucosa intestinal estimada en 250 m² (7).

El intestino es particularmente importante porque contiene más tejido linfóide que el bazo y sintetiza más inmunoglobulinas (Igs) que cualquier otro órgano linfóide (8).

Los tejidos linfoides del intestino están distribuidos ampliamente en cuatro localizaciones anatómicas, a saber (6-14):

1. La lámina propia que contiene muchos tipos celulares: linfocitos T y B, macrófagos, polimorfonucleares, mastocitos y células plasmáticas secretoras de IgA. El tamaño de este compartimento y su densa concentración lo convierten, junto con el epitelio, en la mayor fuente de células linfoides en el intestino (6,7).

2. Los linfocitos intraepiteliales situados entre las células epiteliales de la mucosa. Este compartimento consiste casi exclusivamente en mononucleares (predominio de CD8+) y carece de macrófagos pero contiene mastocitos y sus precursores, los que llegan a ser muy numerosos en casos patológicos (9-11).

3. Los folículos linfoides aislados, que están presentes a lo largo del intestino delgado y del colon y tienen funciones similares a las de las Placas de Peyer (6,7).

4. Las Placas de Peyer (PP), son agregados linfáticos macroscópicos presentes en el intestino delgado. Caracterizadas por presentar un linfoepitelio compuesto por las células M, que poseen micropliegues y antígenos HLA clase II, por lo que han sido consideradas como células presentadoras de antígeno.

En contacto con el linfoepitelio hay folículos linfoides con una región dependiente de células B que expresan Ig A, M, G y E y otra dependiente de células T. La razón para la alta concentración específica de células precursoras de IgA es controvertida; se ha sugerido que puede deberse al medio ambiente local y al reto antigénico; por ejemplo: el lipopolisacárido (LPS) puede forzar al desarrollo preferencial en células productoras de IgA. Además, hay células T ayudadoras específicas para la producción de IgA y

células T citotóxicas. También macrófagos, células interdigitantes y dendríticas que predominan en el área interfolicular (T dependiente) y son altamente Ia+ (Moléculas Clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad CMH).

Las PP presentan arteriolas, vénulas y una extensa red de capilares. No hay linfáticos aferentes a ellas, pero sí eferentes que conducen a ganglios linfáticos regionales y de éstos al conducto torácico. Las PP se desarrollan *in útero* e incrementan su tamaño y número con la exposición a antígenos (6,7,9,10,12-14).

La expresión epitelial de antígenos clase II es modulada dinámicamente por linfoquinas; los linfocitos intraepiteliales son los mediadores de tal expresión (9).

El epitelio que recubre las mucosas no actúa por completo como una barrera mecánica a macromoléculas o antígenos particulados. Las vías de penetración incluyen los espacios intercelulares de las células epiteliales (enterocitos) o a través de las células M; éstas últimas han sido propuestas como la mayor puerta de entrada y presentación antigénica (6,9).

Las células linfoblásticas activadas precursoras de los linfocitos B productores de Ig A, salen por los linfáticos eferentes para drenar a los ganglios linfáticos mesentéricos y de allí al conducto torácico y a la circulación sistémica. Los linfoblastos originados en las mucosas migran y se acumulan en el órgano de donde se derivaron; sin embargo, ellos también poseen una relativa selectividad para una localización eventual en otras mucosas. Así los linfocitos provenientes del intestino tienden a regresar a él pero también siembran otras mucosas, por ejemplo el BALT. Esto significa que hay un intercambio de información entre todo el tejido mucoso de cavidades. Los linfocitos T tienen un patrón similar de migración. Estos mecanismos constituyen el concepto de un Sistema Inmune Común de Mucosas (6,9,12,13,15-17).

El principal efector de la inmunidad humoral en humanos a nivel de las mucosas es la inmunoglobulina A secretoria (polimérica).

Más de 3 gm de IgA son transportados selectivamente en el jugo intestinal cada día. El 80% de todas las células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas está en el intestino delgado. El transporte de la IgA dimerica (y probablemente también de la IgM), lo facilita la formación de un complejo constituido por

la cadena J con el Componente Secretorio (CS), el cual está unido a la membrana y actúa como receptor. El CS es producido por las células epiteliales de las mucosas y los hepatocitos. Por las características de ser producido en ausencia de Igs y encontrarse en las secreciones tanto en forma libre como unido a Igs A y M, se constituye en un sistema único de interacción entre un receptor y su ligando. La contribución de la IgA plasmática a las secreciones probablemente es menos eficiente en humanos que en ratas, ratones y conejos, en los cuales circula hacia el hígado y luego a la bilis, lo que refuerza notablemente la inmunidad intestinal (13).

MECANISMOS DE TOLERANCIA ORAL

La falta de respuesta sistémica se presenta después de la ingestión de un amplio rango de antígenos timo-dependientes tales como agentes sensibilizantes por contacto, ciertas proteínas solubles, eritrocitos heterólogos, bacterias y virus inactivados (1,2).

La tolerancia oral ha sido medida en términos de anticuerpos sistémicos (M,G,A,E), hipersensibilidad de tipo retardado (HR) y respuesta proliferativa de células T.

Se ha encontrado que el tiempo de duración del estado de tolerancia es variable, dependiendo de los diseños experimentales y de los métodos que se hayan empleado para medir el fenómeno (1,2).

La tolerancia oral, como la inducida por vía parenteral, es un fenómeno complejo que puede comprometer mecanismos inmunológicos y gastrointestinales además de otros de tipo individual:

A. Mecanismos inmunológicos

a. Células T supresoras: en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) hay linfocitos T inductores de la supresión, que pueden migrar al bazo después de la exposición al antígeno e interactuar con una población celular esplénica para inducir linfocitos T supresores. Estas subclases celulares pueden ser detectadas diferencialmente con PNA (aglutinina de maní) y por su sensibilidad a la Ciclofosfamida (Cy) (18).

b. Factores supresores producidos por células T: el factor I, de peso molecular 60.000-75.000 daltons, caracterizado por ser antígeno específico, no restringido por genes del CMH o genes asociados a Igs. El factor II, de peso molecular 30.000-40.000 daltons,

antígeno específico, restringido por genes asociados a Igs, induce ayuda y retroalimentación de la supresión (19).

c. Anergia de células T ayudadoras: una activación incompleta de linfocitos T ayudadores puede producir un estado de inactivación (20).

d. Generación de células T supresoras específicas de idiotipo: *in vitro* se han estudiado anticuerpos anti-idiotípicos, que requieren la presencia del antígeno específico para generar células T supresoras de idiotipo. No está claro cómo los anticuerpos y el antígeno participan en la generación de linfocitos T supresores; pero esto puede reflejar mecanismos de supresión *in vivo* (21).

e. Por complejos inmunes: otro mecanismo invocado clásicamente ha sido la formación de complejos antígeno-anticuerpo, de IgA e IgG, que actúan *in vitro* como poderosos tolerógenos, "bloqueando o paralizando" células efectoras (linfocitos B, ya ocupados en la producción y formación de anticuerpos), en presencia de un leve exceso de antígeno (22,23).

f. Células B supresoras: a ratones a los cuales se les administró por vía oral oxazolona, agente sensibilizante por contacto, se les aislaron de ganglios linfáticos mesentéricos y de Placas de Peyer, células caracterizadas como linfocitos B, que suprimían la transferencia pasiva de sensibilidad por contacto (24).

g. Células contrasupresoras: fueron reportadas inicialmente por Gershon (1981) y su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la actividad supresora, sin aumento en la ayudadora. Estas células han sido estudiadas particularmente en el tracto gastrointestinal y podrían explicar parcialmente la paradoja de la respuesta a nivel del intestino y la supresión sistémica, al liberar la inmunidad local de los efectos inhibitorios sistémicos de células T supresoras (25,26).

B. Mecanismos Intestinales

a. Producción de fragmentos tolerogénicos por la degradación antigénica: una de las características únicas de la tolerancia oral es que no sólo implica el procesamiento del antígeno en los tejidos linfoides sistémicos, sino que también depende de su *manejo* por el intestino mismo. Especulando, la degradación limitada de un antígeno en el intestino, *revelaría* determinantes supresores de una molécula (1).

b. Dosis absorbida: se ha sugerido que un reto con cantidades bajas de antígeno, tempranamente en la

vida del hombre predispone al desarrollo de hipersensibilidad. Experimentos en animales y en humanos indican, sin embargo, que la respuesta según la dosis difiere considerablemente entre antígenos; así, dosis bajas de albúmina sérica bovina (ASB) y altas de caseína parecen tener el mismo efecto tolerogénico) (27).

c. Presentación especializada del antígeno: las células M han sido propuestas clásicamente como la principal vía de entrada y presentación de antígenos a los linfocitos; sin embargo, estudios recientes *in vitro* muestran que las células epiteliales tienen la capacidad de procesar y presentar selectivamente antígenos a linfocitos T estimulados, del fenotipo CD8+ (supresor /citotóxico) (28).

d. Papel del hígado: se aduce que el procesamiento antigénico por las células de Kupffer estimularía células supresoras; los antígenos absorbidos desde el intestino viajarían rápidamente al hígado por el sistema venoso portal. Experimentalmente, la inyección de antígenos en las venas mesentéricas o en la porta es un método efectivo para inducir tolerancia. Sin embargo, la inducción de tolerancia al administrar oralmente a ratas ASB no es influida por la exclusión del hígado con un puente porto-cava; por lo tanto el papel exacto del hígado no ha sido enteramente dilucidado (1, 29-31).

C. Mecanismos o factores individuales

a. Edad: el énfasis histórico en que los recién nacidos presentan tendencia a la inducción de tolerancia, no debe hacer excluir la posibilidad de sensibilización en este período. Estudios en ratones demuestran que no se produce tolerancia oral en los menores de dos días. La inducción de tolerancia *in útero* por el paso de antígenos hacia el líquido amniótico (1,27,32,33) sugiere la hipótesis de que las reacciones de los recién nacidos a antígenos alimentarios pueden depender de la experiencia materna antes y durante el embarazo.

b. Genéticos: ciertas cepas de ratones (N/ZB/W) son resistentes al desarrollo de la tolerancia oral y coincidentalmente presentan problemas de enfermedades autoinmunes (34).

c. Factores nutricionales: deficiencias proteicas severas inducen un defecto reversible en las poblaciones celulares supresoras y sensibilizadas; el efecto neto es la depresión de la respuesta inmune. Se ha demostrado, además, que la privación proteica

tiene efectos dispares en las respuestas humoral y celular de la tolerancia oral, siendo de mayor duración en la última (35).

d. Factores bacterianos: ratones (C3H/HeJ) que no responden a LPS bacteriano son resistentes a la inducción de tolerancia oral con eritrocitos de cerdo. Se especula que el LPS u otros productos bacterianos pueden tener un papel en el fenómeno de la tolerancia oral (36).

APLICACIONES EXPERIMENTALES

Recientemente se ha estudiado la supresión de enfermedades autoinmunes experimentales por inducción de tolerancia oral:

A. La artritis inducida por inmunización con colágeno tipo II (proteína mayor de la matriz del cartílago hialino) y adyuvante de Freund, es un modelo animal de poliartritis en ratones y ratas susceptibles. La similitud entre los cambios histopatológicos de esta artritis inducida por colágeno (AIC) y los de la artritis reumatoidea humana, ha hecho enfocar el interés en la contribución patogénica de la autoinmunidad al colágeno. La administración intragástrica de colágeno soluble tipo II, suprime la aparición de AIC y se presenta una tendencia a la reducción de los niveles de IgG2 (37).

B. La encefalitis autoinmune experimental en ratas Lewis es una enfermedad estudiada como modelo para la esclerosis múltiple. Tanto las manifestaciones clínicas como las histopatológicas fueron suprimidas con esquemas dependientes de dosis, administrando por vía oral la proteína básica de la mielina (PBM); lo mismo ocurrió con las respuestas proliferativas a PBM y en menor intensidad con los niveles séricos de anticuerpos anti-PBM. La supresión completa se logró con fragmentos no encefalitogénicos de la PBM, lo que sugiere que existen determinantes supresores en la molécula (38).

APLICACIONES CLINICAS

Se han practicado en humanos estudios sistemáticos con resultados exitosos:

A. Un grupo de adultos sensibilizados a urusiol (hapteno que se encuentra en el aceite de las plantas, roble/hiedra), ingirieron 300 mgs de urusiol (dosis total, suministrada en forma gradual y progresiva de acuerdo a los efectos colaterales, en un lapso de 3 a 6 meses). El grupo control recibió

placebo. Por medio de un estudio doble ciego se evaluaron los cambios en la prueba del parche, la especificidad, los efectos colaterales y la duración de la hiposensibilización; se encontró que un número significativo (15/21) en el grupo experimental se hiposensibilizó, lo que no fue visto en el grupo control (2/12). Además se observó especificidad antigénica para la hiposensibilización y no se presentó efecto de rebote durante un seguimiento de tres meses después de terminado el protocolo; como efectos colaterales se presentaron reacción urticarial, vesicular y prurito anal (39).

B. En dos estudios doble ciego controlados, consecutivos, cada uno de los cuales incluía 24 pacientes con alergia por contacto al níquel, se analizaron dos protocolos diferentes tratando de disminuir la hipersensibilidad mediante la administración oral del antígeno. De cada grupo se seleccionaron al azar 12 personas para recibir níquel, mientras las 12 restantes recibían un placebo. En el primer estudio se administró una dosis baja de níquel (0.5 mg/día, en una cápsula, por 6 semanas), equivalente al promedio de ingestión diaria en la dieta y que no debería provocar la sintomatología de la dermatitis; con esta dosis no hubo cambio en el grado de reacción a la prueba del parche. En el segundo estudio se suministró una cápsula semanal con 5 mg de níquel, por 6 semanas y se observó que el grado de reacción disminuía significativamente en comparación con el grupo al cual se le suministró placebo ($p < 0.05$) (40).

IMPLICACIONES Y PERSPECTIVAS

La tolerancia oral puede tener implicaciones profundas en los esquemas de vacunación que emplean la vía oral en hombres y en animales; de tal suerte que la utilización de esta vía no podrá recomendarse sin haber demostrado antes que no se induce con el inmunógeno un estado de tolerancia oral incompatible con la protección. A este respecto es interesante señalar la existencia de informes que contradicen la creencia corriente de que la inmunización parenteral con antígenos no replicativos no induce inmunidad local en el intestino. En micos se ha demostrado que la inmunización parenteral con poliovirus inactivado seguida por la vía oral, produce una inmunidad intestinal de mayor duración.

Estos hallazgos tienen implicaciones en salud pública; por ejemplo: en la aplicación de las vacunas de poliomielitis (Salk y Sabin) en países del Tercer Mundo, la última ha sido asociada con algunas causas de falla en la inmunización (competencia de la flora bacteriana, inactivación o transformación *salva-je* por problemas en la cadena de frío, etc.); se ha sugerido entonces la posibilidad de administrar alternada o secuencialmente los dos tipos de vacuna, dependiendo de las condiciones (etéreas, higiénicas, ambientales, económicas y culturales) de la población a vacunar (41).

Los cuestionamientos acerca de que la administración oral de un antígeno puede producir anergia sistémica o que, por el contrario, la administración parenteral puede llevar a falta de protección en las mucosas, deben tenerse siempre presentes y analizarse para el tipo de antígeno y el esquema que se van a utilizar; por ejemplo: para evitar desviaciones en la respuesta inmune deseada con un antígeno dado hay que estudiar muy bien sus diferentes etapas de procesamiento y la probable producción de fragmentos tolerogénicos.

La toxina del cólera (TC) plantea un desafío importante en el entendimiento de la respuesta inmune del tracto digestivo; es una exotoxina proteica, compuesta por 5 subunidades B, que se unen específicamente al gangliósido GM1, y una sola subunidad activa A que incrementa la actividad de la Adenil Ciclasa en la célula blanco. La función linfocitaria tiende a ser inhibida por la TC y, por lo tanto, su interferencia en la función de las células T supresoras podría explicar las fuertes propiedades adyuvantes que tiene para otros antígenos, cuando se administran por la vía oral y, también, la imposibilidad de inducir tolerancia oral en animales alimentados con TC (42,43).

La tolerancia oral podría estar diseñada para inhibir la absorción de antígenos potencialmente alérgicos o autoantigénicos. Muchas enfermedades o síndromes pueden estar asociados con la abolición de la modulación negativa de la respuesta inmune. La hipersensibilidad autoinmune puede ocurrir cuando epitopes de antígenos exógenos estimulan una respuesta que tiene reacción cruzada con antígenos internos propios. Se ha sugerido, por ejemplo, que la enfermedad celíaca es una respuesta de reacción cruzada a una infección inicial por adenovirus y que

la enfermedad de Crohn se relaciona con una infección microbiana crónica (27).

En nuestro medio existe también la aplicación empírica del fenómeno de la tolerancia oral, como tratamiento de la hipersensibilidad por contacto con el manzanillo (*Hippomane mancenilla*,) administrando infusiones de hojas del árbol como terapia supresora. Sería importante, social y científicamente, tratar de estudiar esta medicación popular, con el objeto de entender sus mecanismos y racionalizar el tratamiento de una enfermedad que causa gran sufrimiento y pérdida de la capacidad laboral en zonas de altitud elevada y clima frío, compatibles con el crecimiento del árbol.

El tracto intestinal es un sitio relevante por su exposición a antígenos y alérgenos potenciales; por ello es indispensable la comprensión de sus mecanismos inmunológicos para lograr un conocimiento cabal del funcionamiento del sistema inmune en el mantenimiento del estado de homeostasis permanente.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jorge Ossa por su valiosa asesoría en la preparación de este artículo. A la Dra. Diana García de O. por la revisión del mismo.

SUMMARY ORAL TOLERANCE

The phenomenon of decreased systemic immune response to orally administered antigens is known as oral tolerance (OT). Though it was anecdotically described many years ago, the mechanisms and potential applications of OT are still mostly speculative. Specificity and thymus-dependence are among its most remarkable features. OT is manifested by the absence of systemic antibodies, of delayed-type hypersensitivity and of proliferative responses toward the specific antigen. Potential mechanisms of OT have been grouped in three types, namely: immunologic, gastrointestinal and individual. The most important of the immunologic mechanisms might be the existence of counter-suppressive cells but their intimate functioning has not been thoroughly elucidated.

The study of OT opens a wide research field with implications for the immunoprophylaxis and immunotherapy of many diseases.

BIBLIOGRAFIA

1. MOWAT AM. The regulation of immune response to dietary protein antigens. *Immunol Today* 1987; 8: 93-98.
2. KAGNOFF MF. Oral tolerance. *Monogr Allergy* 1988; 24: 222-226.
3. CHASE MW. Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent. *Proc Soc Exp Biol Med* 1946; 61: 257-259.
4. BIENENSTOCK J, JOHNSTON N, PEREY DYE. Bronchial lymphoid tissue. I. Morphologic characteristics. *Lab Invest* 1973; 28: 686-692.
5. BIENENSTOCK J. Bronchial lymphoid tissue. II. Functional characteristics. *Lab Invest* 1973; 28: 693-698.
6. ERNST PB, UNDERDOWN BJ, BIENENSTOCK J. Immunity in mucosal tissues. En: STITES DP, STOBO JD, WELLS JV. Eds. Basic and Clinical Immunology, 6th ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1987: 159-166.
7. GENESER F. Aparato digestivo. En: Histología. 1a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1986: 391-456.
8. HEIJDEN PJ, STOK W, BIANCHI AT. Contribution of immunoglobulin-secreting cells in the murine small intestine to the total "background" immunoglobulin production. *Immunology* 1987; 62: 551-555.
9. BRANDTZAEG P, SOLLID LM, THRANE PS. et al. Lymphoepithelial interactions in the mucosal immune system. *Gut* 1988; 29: 1116-1130.
10. DILLON SB, MACDONALD TT. Functional properties of lymphocytes isolated from murine small intestinal epithelium. *Immunology* 1984; 52: 501-509.
11. GOODMAN T, LEFRANCOIS L. Expression of the g-d T cell receptor on intestinal CD8+ intraepithelial lymphocytes. *Nature* 1988; 333: 855-858.
12. SNELLER MC, STROBER W. M cells and host defense. *J Infect Dis* 1986; 154: 737-741.
13. MESTECKY J, MCGHEE JR, ELSON CHO. Intestinal IgA system. *Immunol Allerg Clin N Am* 1988; 8: 349-368.
14. SMINIA T, JEURISEN S. The macrophage population of the gastro-intestinal tract of the rat. *Immunobiol* 1986; 172: 72-80.
15. BERGMANN KC, WALDMAN R. Stimulation of secretory antibody following oral administration of antigen. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 939-950.
16. MESTECKY J. The common mucosal system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *J Exp Med* 1987; 166: 1471-1483.
17. CZERINSKY C, PRINCE S, MICHALEK SM, et al. IgA antibody-producing cells in peripheral blood after antigen ingestion: Evidence for a common mucosal immune system. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 2449-2453.
18. MATTINGLY JA. Immunologic suppression after oral administration of antigen. III. Activation of suppressor-inducer cells in the Peyer's patches. *Cell Immunol* 1984; 86: 46-52.
19. MATTINGLY JA, KAPLAN JM, JANEWAY CH. Two distinct antigen-specific suppressor factors induced by the oral administration of antigen. *J Exp Med* 1980; 152: 545-554.
20. SCHILLER JM, GLASEBROOK AL. Oral tolerance and the induction of T cell unresponsiveness. *Monogr Allergy* 1988; 24: 256-265.
21. KIM BS. Mechanisms of idotype suppression. I. *In vitro* generation of idotype-specific suppressor T cells by anti-idotype antibodies and specific antigen. *J Exp Med* 1979; 149: 1371-1378.
22. SCHRADER JW, NOSSAL GJV. Effector cell blockade. A new mechanism of hyporeactivity induced by multivalent antigens. *J Exp Med* 1974; 139: 1582-1591.
23. ANDRE C, HEREMANS JF, VAERMAN JP, et al. A mechanism for the induction of immunological tolerance by antigen feeding: antigen-antibody complexes. *J Exp Med* 1975; 142: 1509-1519.
24. ASHERSON GL, ZEMBALAM, PERERAMA, et al. Production of immunity and unresponsiveness in the mouse by feeding contact sensitizing agents and the role of suppressor cells in the Peyer's patches, mesenteric lymph nodes and other lymphoid tissues. *Cell Immunol* 1977; 33: 145-155.
25. GREEN DR, GOLD J, ST. MARTIN S, et al. Microenvironmental immunoregulation: possible role of contrasuppressor cells in maintaining immune responses in gut associated lymphoid tissues. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79: 889-892.
26. KIYONO H, GREEN DR, MCGHEE JR. Contrasuppression in the mucosal immune system. *Immunol Res* 1988; 7: 67-81.
27. LEE TD, SWIETER M, BEFUS D. Mast cells, eosinophils, and gastrointestinal hypersensitivity. *Immunol Allerg Clin N Am* 1988; 8: 469-483.
28. MAYER LL, SHLIEN R. Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J Exp Med* 1987; 166: 1471-1483.
29. CANTOR HM, DUMONT AE. Hepatic suppression of sensitization to antigen absorbed into the portal system. *Nature* 1967; 215: 744-746.
30. TOMASI TB. Oral tolerance. *Transplantation* 1980; 29: 353-356.
31. QUIAN J, KOKUDO S, SATO S, et al. Tolerance induction of alloreactivity by portal venous inoculation with allogeneic cells followed by the injection of cyclophosphamide. I. Specific suppression of alloreactive cytotoxic and delayed-type hypersensitivity responses as well as allograft rejection. *Transplantation* 1987; 43: 538-543.
32. HANSON DG. Ontogeny of orally induced tolerance to soluble proteins in mice. I. Priming and tolerance in newborns. *J Immunol* 1981; 127: 1518-1524.
33. HALL RJ, BROWN W. Immunologic outcome of enteric administration of ovalbumin to neonatal rat is anatomic-site specific. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 577-582.
34. CARR RI, TILLEY D, FORSYTH S, et al. Abnormalities of oral tolerance in NZB/W female mice: relationship of antibodies to dietary antigens in human systemic lupus. *Adv Exp Med Biol* 1987; 216: 751-757.
35. MCGEE DW, McMURRAY DN. The effect of protein malnutrition on the immune response in mice. *Immunology* 1988; 63: 25-29.
36. MICHALEK SM, KIYONO H, WANNEMUEHLER MJ, et al. Lipopolysaccharide (LPS) regulation of the immune response: LPS influence on oral tolerance induction. *J Immunol* 1982; 128: 1992-1998.

37. NAGLER-ANDERSON C, BOBER LA, ROBINSON ME, et al. Suppression of type II collagen-induced arthritis by intragastric administration of soluble type II collagen. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83: 7433-7466.

38. HIGGINS PJ, WEINER H. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by oral administration of myelin basic protein and its fragments. *J Immunol* 1988; 140: 440-445.

39. EPSTEIN WL, BYERS V, FRANKART W. Induction of antigen specific hyposensitization to poison oak in sensitized adults. *Arch Dermatol* 1982; 118: 630-633.

40. SJOVALL P, CHRISTENSEN OB, MOLLER H. Oral hyposensitization in nickel allergy. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 774-778.

41. SELVAKUMAR R, JOHN J. Intestinal immunity induced by inactivated poliovirus vaccine. *Vaccine* 1987; 5: 141-144.

42. BOEDEKER EC, McQUEEN CHE. Intestinal immunity to bacterial and parasitic infections. *Immunol Aller Clin N Am* 1988; 8: 393-421.

43. LIANG X, LAMM ME, NEGRUD JG. Cholera toxin as a mucosal adjuvant. Glutaraldehyde treatment dissociates adjuvanticity from toxicity. *J Immunol* 1989; 143: 484-490.