

Mukozal İmmün Sistem: GALT, NALT ve BALT

Bilkay BAŞTÜRK¹, Sedat BOYACIOĞLU²

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı-İmmünoloji Bölümü¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

İmmünite zararlı bir etkenin saldırısına karşı organizmada oluşan direnci ve bağışıklığı ifade etmek amacıyla kullanılmaktadır. İmmün sistem, fiziksel bariyerler, doğal immün sistem ve adaptif immün sistem tarafından oluşturulan savunma mekanizmalarını içeren bir yapıdır.

İmmün sistemin ana fizyolojik fonksiyonu konağı patojenik mikroplara karşı korumaktır. Enfeksiyonlara karşı direnç spesifik immünitenin temelini oluşturur. Kişide bir enfeksiyon hastalığının gelişmesi, mikroorganizma ve konak arasındaki kompleks etkileşimler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon sırasındaki kritik adımlar mikroorganizmanın konağa girişi, kolonizasyonu ve invazyonu, konağın immün sisteminden kaçışı, ve doku hasarı veya fonksiyonel bozukluk oluşturmaları şeklinde sıralanabilir.

İmmün sistemin ilk savunma hattı fiziksel bariyerlerdir. Bu bariyerler virüslere, bakterilere ve parazitlere karşı koruyucudur. Etkenin ilk önce bu bariyerleri geçmesi gereklidir. Genelde ilk ve en önemli savunma hattı, yaklaşık olarak 2 m² bir alana sahip olan cilt gibi gözükmeyle birlikte, yaklaşık 400 m² mukus membranla kaplı olan sindirim, solunum ve üreme sistemindeki alanlar, mukozal immüniteyi oluşturmaları bakımından çok önemli rol oynamaktadır (1).

Mukozal immünite hakkındaki bilgilerin çoğu gastrointestinal sistem incelemelerine dayanmaktadır. Antijen girişinin en önemli kapısı hava yolu olması na rağmen respiratuar sistemle ilgili mukozal im-

münite bilgileri, gastrointestinal sistemle ilgili mukozal immünite bilgilerinden daha azdır.

Mukozal alanlar, alışıldığının aksine, konnektif bir doku ile kaplanmamış lenfoid dokunun, subepitelial birikimi ile immünolojik olarak korunmuştur. Lenfositler, plazma hücreleri ve fagositler, akciğerde ve intestinal duvarın lamina propriasında yaygın şekilde veya daha iyi organize olmuş folliküler yapılar halinde mukozada bulunurlar. Organize olmuş folliküler yapılar buldukları yere göre; intestinal sistemde Gut-Associated Lenfoid Tissue (GALT), burun bölgesinde Nasal Associated Lenfoid Tissue (NALT) ve akciğerde Bronchus-Associated Lenfoid Tissue (BALT) olarak adlandırılırlar. Lingual, platin ve faringeal tonsiller, ince barsaklardaki Peyyer plakları ve appendiks gibi lenfoid dokular mukozal immün sistemin bir parçasıdır. İnsanlarda gastrointestinal sistem, dalak kadar lenfoid doku bulundurulur.

MUKOZAL İMMÜN SİSTEMİN FONKSİYONLARI

Mukozal immün sistemin birincil fonksiyonu mukozal yüzeydeki savunmayı sağlamaktır. Bu savunmada immün sistem dışındaki faktörlerin de rolü vardır.

1. Varolan bakteriyal flora, potansiyel patojen gelişimini engeller.
2. Mukozal motor aktivite, (mukozal içeriğin peristaltik ve silier hareketlere bağlı akımı ile)

potansiyel patojenler ile epiteliyal hücrelerin ilişkisini azaltır.

3. Gastrik asit ve intestinal safra tuzları gibi mukozal mikroçevreyi oluşturan yapılar, patojenlerin gelişmesi için uygun olmayan bir ortam oluştururlar.

4. Tüm yüzeylerde kesintisiz bir şekilde devam eden mukus tabakası potansiyel patojenler ile epiteliyal yüzey arasında bir bariyer oluşturur.

5. Laktoferrin, laktoperoksidaz, lizozim gibi maddeler spesifik mikroorganizmalar üzerine spesifik inhibitör etki gösterirler.

Mukozal immün sistemin ikinci ama eşdeğer derecede önemli bir başka fonksiyon da mukozal antijenlerin girişini engellemektir. Böylece sistemik immün sistemi, uygun olmayan antijenik temastan korur. Mukozal immün sistem, mukozal bariyerde kırık oluşturan antijene karşı sistemik immün cevabı düşük düzeyde tutan, regülatuar T hücrelerini içerir.

Antijenin sisteme girdiği ve immün cevabı oluşturduğu lenfoid bölgeler afferent lenfoid bölge; diffüz lenfoid dokunun bulunduğu ve antijenin diferansiyasyonla hücrelerle ilişkisinin olduğu ve B hücrelerinden antikor salınımına veya T hücrelerini sitotoksik reaksiyona yönlendirdiği bölgeler, efferent lenfoid bölge olarak tanımlanır. Mukozal immün sistemin bu iki bölümü "mukozal homing mekanizması" ile birbirine bağlıdır. Böylece sensitize olmuş hücreler lenfoid folliküllerden diffüz lenfoid alanlara gidebilirler. Sonuç olarak hem lenfoid folliküller hem de diffüz lenfoid alanlar antijene bağlı etki gösterirler (1, 2).

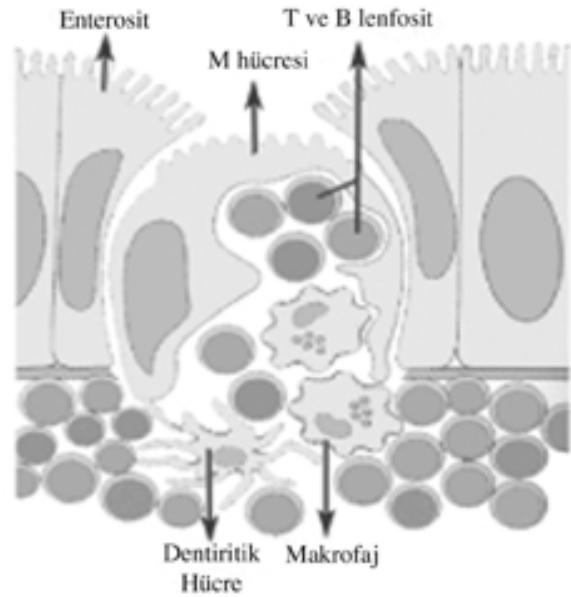
MUKOZAL LENFOİD BİRİKİMLER

Mukozal lenfoid yapılar antijeni, lenfoid yapıların üzerini örten epitelde özelleşmiş M (membranöz) hücresi adı verilen hücreler yardımı ile epitel yapısından alırlar. M hücreleri az gelişmiş fırçamsı kenarları olan, zayıf glikokaliks yapılı, sitoplazması pinositik veziküllerden zengin epiteliyal hücrelerdir. Ancak absorbtif epiteliyal hücrelerde bulunan proteolitik mekanizmadan yoksundurlar. Bu yapısal özellikleri M hücrelerini antijen iletimi için uygun kılar. Antijen henüz tam olarak bilinmeyen hücre yüzeyinde bir bağlanma bölgesine bağlandıktan sonra pinositik vesiküllerle hücre içine alınır, hücre boyunca veziküler yolla taşınır ve yıkılmadan subepiteliyal alana salınır.

Bu transport virus, bakteri, protozoa ve solubl proteinler gibi çeşitli yapılarda etkilidir. Bakterilerin M hücresine bağlanmasını sağlayan determinantlara bağlanan spesifik antikorlar, transportu önlerler. Bu mekanizma doğal florada bulunan mikroorganizmaların M hücreleri tarafından alınmasını ve bir patojen gibi rol oynamasını engeller. Mikroorganizmanın virulansında, M hücresi tarafından alınması rol oynar (3).

M hücreleri MHC sınıf II antijeni taşımazlar ve antijen sunumuna katılmazlar. Absorbtif epiteliyal hücreler, özellikle inflamasyon durumunda MHC sınıf II antijeni ekspresye ederler. "Dome" (kubbe) hücreleri GALT için önemli bir diğer hücre grubudur. Toplandıkları bölgelerde oluşturdukları şekil nedeniyle "dome" hücreleri adını alan grup lenfoid birikimin bulunduğu epitel kısmının hemen altındadır. Bu bölgede makrofaj, dentritik hücre, çoğunluğu CD4⁺ olmak üzere T hücresi ve B hücreleri gibi MHC sınıf II antijeni taşıyan ve antijen sunan hücrelerden zengin bir yapı vardır (Şekil 1).

"Dome" alanları altında germinal merkezleri olan folliküler bir hat bulunur. Burada B hücreleri çoğunluktadır. Ancak dağınık olarak yerleşmiş ve genellikle interfolliküler alanlarda olmak üzere yerleşmiş CD4⁺ T hücreleride bulunur. Diğer germinal merkezlerde olduğu gibi bu bölgede de B hücreleri iyi diferansiyasyon almışlardır ve yüzeylerinde



Şekil 1. İntestinal bölgede M hücrelerinin bulunduğu follikülle ilişkili epitel yapısı [Immunology (Roit I, Brostoff J, Male D.) den uyarlanmıştır]

IgD taşırlar. Ancak bu bölgedeki B hücrelerinin büyük kısmı (yaklaşık %40) diğerlerinin aksine yüzeylerinde IgA da taşırlar. Folliküllerde plazma hücresi bulunmaması B hücrelerinin plazma hücresine dönüşmeden önce follikülü terk ettiğini düşündürmektedir.

Diffüz mukozal lenfoid doku, intraepitelyal lenfoid kompartmanı ve lamina propria lenfoid kompartmanı olmak üzere iki farklı kompartmanda incelebilir.

İntraepitelyal lenfositler, doğal öldürücü (natural killer= NK) hücre aktivitesi, spesifik hücre sitotoksitesi, epitelyal hücrelerde eksprese eden MHC sınıf II antijen stimülasyonu ile interferon gama salınımı ve $\gamma\delta$ T hücre reseptör ekspresyonu gibi özelleşmiş immün efektör fonksiyonlara sahiptir. Bu lenfosit grubunun %80'i CD8⁺ T lenfositlerdir. Antijenik uyumla ve yaşla beraber $\alpha\beta$ T hücre reseptör ekspresyonu artar (1,4).

Lamina propria lenfosit kompartmanında ise T ve B lenfosit sayısı eşit olarak dağılmıştır. B hücre popülasyonu daha çok IgA sekrete eden B hücrelerinden oluşur. Bu bölgedeki B hücrelerinden sekrete edilen IgA miktarı IgG'den çok daha fazladır (5).

Lamina propria makrofajları mukozanın yüzeye yakın kısımlarında epitel tabakasının altında yer alırlar ve MHC sınıf II ve diğer fagositik hücre aktivasyonu ile ilgili yüzey moleküllerini eksprese ederler. Bu özellikleri nedeni ile non-spesifik konak savunmasında önemli rol oynadıkları sanılmaktadır. Lamina propriadaki makrofajlar lokal B hücre differansiasyonu ve diğer immün süreçler için gerekli olan interlökin IL-1 ve IL-6 sitokinleri üretirler.

Kolonda lamina propriada bulunan mononükleer hücreler lipopolisakkaritle (LPS) uyarıldıklarında anti-inflamatuvar yanıt veremezler, etkili olacak miktarlarda inflamatuvar sitokin salgılayamazlar. Normalde LPS uyarısına cevap verecek olan sinyal iletiminde rol oynayan MD2 molekülünün sentezi için gerekli mRNA ekspresyonu bu hücrelerde ya çok azdır yada hiç yoktur. MD2 molekül eksikliğine bağlı olarak kolonda LPS'ye bağlı etkin bir immün cevap oluşamaz ve kolon homeostazisi sağlanmış olur (6, 7).

GALT bakterilere karşı dengesini korumayı başaraabilirse de virüslara karşı aynı şekilde kendisini koruyamaz. HIV-1 için GALT önemli giriş kapılarından birisidir. Viral replikasyon için bir rezervuar görevi görür. Rektum dokusundaki CD8⁺ T hücrelerinin sitolitik etkili bir protein olan perforin eksp-

resyonunda yetersizlik olduğu ve periferik kan CD8⁺ T hücreleri ile mukozal CD8⁺ T hücreleri arasında perforin ekspresyonu yönünden belirgin fark olduğu gösterilmiştir (8). Bu azalma efektör hücrelerin etkinliğinin kısmen azaldığı normal koşullarda mukozal korunmada olumsuz bir etki yaratmazken, HIV-1 ve diğer cinsel yolla bulaşan virüsler için erken dönemde bir avantaj sağlayabilir.

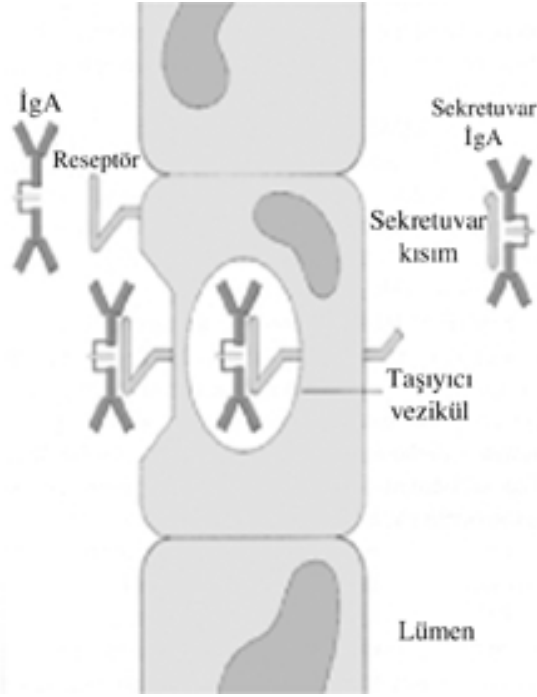
Primer HIV enfeksiyonu sırasında intestinal CD4⁺ T hücrelerinde sayıca azalma saptanmıştır. Enfeksiyonun erken dönemlerinde başlayan oldukça aktif antiretroviral tedavi ile CD4⁺ T hücre sayısının neredeyse tama yakınının geri dönebildiği ancak kronikleşmiş HIV enfeksiyonunda intestinal CD4⁺ T hücrelerinin tedaviye yanıt vermediği gösterilmiştir (9).

IgA YAPISI VE FONKSİYONU

IgA, mukozal immün sistemin major immünglobülinidir. İntestinal sistemde, solunum sisteminde, üriner sistemde, gözyaşında, burun ve vajen sekresyonunda safra ve sütte ve diğer mukozal sekresyonlarda en fazla miktarda bulunan immünglobülin, IgA'dır. Bu bölgelerde IgM ve IgG düzeyleri IgA'dan daha düşüktür. IgA patojenlere karşı savunmada önemli rol oynarken klostrum ve anne sütü ile bebeğe geçen immün etkinin pasif transferinden de sorumludur. Gastrointestinal sistemde, protein yapılı antijenlerin Peyer plaklarından girmesi ile IgA yapımı başlar. IgA'yı kodlayan iki farklı gen bulunur. Birinci gen tarafından kodlanan IgA-1 dolaşımdaki IgA'nın %80'ini oluşturur ve mukozal sekresyonların en önemli komponentidir. İkinci gen tarafından kodlanan IgA-2 ise daha çok distal gastrointestinal sistemde bulunur. Lamina propriada oluşan IgA dimeri epitelyal hücreler boyunca, sekretuvar komponente bağlanarak, intestinal lümeneye taşınırlar (Şekil 2). Sekretuvar komponent hem IgA'nın taşınmasını hem de proteolitik enzimlerden daha az etkilenmesini sağlar (1, 2).

Sekretuvar IgA'nın en önemli görevi mikroorganizmaların epitel hücrelerini enfekte etmesini önlemesidir. IgA-sekretuvar komponent kompleksine bağlanan antijen yapısı bu kompleks ile birlikte taşınarak intestinal lümeneye atılır ve böylece epitelyal hücrelerin enfekte olması engellenir.

IgA'nın bir diğer etkisi de intestinal lümen içerisinde makromoleküllerle birleşerek onların emilimini engellemek ve böylece lümeninde kalan bu yapıların enzimler ile parçalanıp zararsız hale gelmesini sağlamaktır. IgA'nın azaldığı durumlarda bu mak-



Şekil 2. Sekretuar IgA reseptör kompleksi taşıyıcı vezikül ile hücre içine alınıp lümene salgılanır. Sekretuar IgA lümendeki proteolitik enzimlerden sekretuar komponent yardımı ile korunur (Immunology (Roit I, Brostoff J, Male D.) den uyarılanmıştır)

romoleküllerin uzaklaşınmadığı ve sıradan proteinlere karşı bile antikor ve otoantikorların oluşabileceği bilinmektedir.

IgA bazı mikroorganizmalar tarafından oluşturulan toksik veya litik enzimleri de nötralize edebilir ancak *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* ve *H. influenzae* gibi bakteriler IgA-1 parçalayan bir proteaz salgılayarak bu etkiden korunabilirler (10). Mukozal lenfoid birikimlerde (Peyer plaklarında) yer alan B hücreleri ürettikleri IgM'i IgA'ya dönüştürebilme (switchleme) yeteneğine sahiptirler ve IL-5 ve IL-6'nın bu dönüşümde rol oynayan sitokinlerdir. IgA'ya dönüşümde makrofajlar ve IgA için spesifik Fc reseptörü taşıyan T hücreleri de etkili rol oynarlar. Böylece mukozal bölgelerde diğer immünglobülin moleküllerinden daha fazla IgA bulunması sağlanır. Sistemin dengesini sağlamaya çalışan supresör ve zıt-supresör hücreler de Peyer plaklarında bulunurlar. Gastrointestinal sistemin mukozal elementleri ve fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

ORAL TOLERANS

Mukozal immün sistem gıdalarla alınan ve normal florada bulunan çoğu sayıdaki antijene karşı tolerandır (cevapsız kalır). Bu cevapsızlık ya ağız yoluyla alınan antijenin yok edilmesi veya hücresel baskılanmanın aktif hale geçmesi ile sağlanır. Tolerans bir taraftan organizmayı antijen fazlalığından korurken diğer taraftan intestinal sistemde sindirim için gerekli bazı mikroorganizmaların korunmasında önemli rol oynayan bir mekanizmadır. Toleransın tam olarak nasıl oluştuğu bilinmemekle birlikte, üzerinde düşünülen bazı olası mekanizmalar vardır.

Bu mekanizmaların birincisi, antijenik stimülasyonun mukozal folliküller yolu ile Peyer plaklarındaki hem antijene spesifik hem de antijene spesifik olmayan süpresör T hücre yapımını arttırmasıdır (1, 2).

İkinci mekanizma, antijen sunan hücrelerdeki kostimülatör sinyal eksikliğini aklı getiren ve mukozal folliküllerdeki B ve T hücreleri üzerindeki antijenlerin direk etkisinden sorumlu olan klonal anerji (klonal inhibisyon).

Son yıllarda üzerinde durulan bir diğer mekanizma ise, oral antijenlerin TGF- β gibi lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek immün cevabı baskılayan sitokinlerin salınımını arttırmasıdır. İmmün sistem yanıtını aşağı çeken IL-4, IL-10 ve TGF- β gibi sitokinler, regülatuar T hücreleri tarafından salınırlar. Kolon florasında bulunan bakterilerin salgıladığı lipopolisakkaritler, T regülatuar hücrelerin bir grubu olan, CD4+CD25+ T hücrelerinin kolonda devamlılığını sağlayan etkenlerdir (11). Bu kesintisiz devam eden etkileşim kolonda belirgin bir immün cevap oluşmasını engeller. Oral yolla uygulanan antijenlere karşı oluşan immün cevap Th2 ağırlıklı olup TGF- β ekspresyonunun artması ile karakterizedir (12-14). Diğer taraftan oral toleransın en önemli sitokini olan TGF- β etkisi ile B hücresinde IgA dönüşümü hızlanır ve lenfosit proliferasyonu inhibe olur.

Mukozal immün sistemin iki önemli grubu olan GALT ve NALT birbirlerinden farklı immün yanıtlar oluştururlar. Nazal yolla uygulanan aşıların, genitüriner sistemde koruyucu immüniteyi oral yolla uygulanan aşılarından daha iyi desteklediği ayrıca GALT'da yaşlanma ile oluşan etkilerin NALT'dan daha fazla olduğu bilinmektedir (11).

Tablo1. Gastrointestinal sistemin mukozal elementleri ve fonksiyonları

Lümen/epitel	Fonksiyon
Epitelyum: glikokaliks, villus	Doğal immün cevap oluşumu Antijen sunumu Sindirim yolu ile alınan antijenlerin engellenmesi
Defensinler	Antimikrobiyal peptidlerdir
Mukus/musin	Sindirim yolu ile alınan antijenlerin yüzeye yapışmasının engellenmesi
Proteazlar: pepsin, pankreatik enzimler	Sindirim yolu ile alınan antijenlerin yapısının bozulması
Sekretuar IgA (sIgA)	Patogenlerin epitel yüzeye adhezyonunun engellenmesi
Gastrik asit	Sindirim yolu ile alınan antijen yapısının bozulması
Safra asidi	Sindirim yolu ile alınan antijen yapısının bozulması
Barsak hareketleri (peristaltizm)	Antijenlerin penetrasyonunun engellenmesi
Mikroçevre	Direkt etki: Antibiyotik benzeri maddeler salgılayarak kısıtlayıcı fizyolojik çevre oluşturmak ve bakteriyel reseptör bölgeler ile yanmalı inhibisyon İndirekt etki: Safra tuzları ve diyet yağlarının kimyasal etkileri ile koruyucu immün yanıtın oluşumu ve peristaltizmin stimüle edilmesi
GALT ile ilişkili IgA, IgM, IgG	Gastrointestinal bariyere penetre olan antijenlerin temizlenmesi ve sistemik immünit-eye katılma Antijenlerin fagositoz ve opsonizasyona katılma
Lenfoid follüküller	Gastrointestinal bariyere penetre olan antijenlerin temizlenmesi
İntraepitelyal hücreler	Doğal ve kazanılmış immün cevaplar
Mezenterik lenf nodları	Fagositoz ve antijen sunumu

IgA dışındaki diğer immünglobülinler de mukozal immün sistemde önemli rol oynarlar. Mukozal sentezi ve fonksiyonları ölçülebilecek miktarlarda olan IgM de, IgA gibi sekretuar komponentle epitelyal hücrelere taşınır ve IgA yetersizliğinde mukozal immünglobülin gibi rol oynar.

Mukoza yapılarında çok az miktarda sentez edilen ve epitelde transportu olmayan IgG pulmoner sekresyon için önemli bir immünglobülinidir.

IgE özellikle parazit enfeksiyonlarında veya allerjik durumlarda mukozal dokulardan sentezlenebilir. Mukozal dokuda, B hücrelerinin neonatal gelişimi sırasında, IgE nin önemli bir yeri vardır.

ANNE SÜTÜ

Anne sütü mukozal immün trafiğin en önemli halkasıdır. Süt yapan meme dokusu, mukozal immünglobülinlerin ve hücrelerin saklanması ve gerektiğinde kullanılmasını sağlayan ideal bir dokudur. Bu saklama işlemi relatif immünolojik kompetansın olduğu neonatal dönemde çok önemli rol oynar.

Kolostrum denilen ilk sekresyonun IgA içeriği oldukça fazladır. Normalde insan serumunda 2.5 mg/ml olan IgA seviyesi kolostrumda 50 mg/ml'ye yakındır. Ancak doğum sonrası ilk dört gün içinde seviyesi hızla azalır. Anne sütünde bulunan IgA'nın kaynağı meme dokusundaki IgA bulunduran B hücreleridir. B hücreleri meme dokusuna gastrointestinal kanaldan veya respiratuvar mukozal follüküllerden göç ederler. İnsan kolostrumunun yapısında çeşitli mikroorganizmalara karşı antikorlar da bulunur. Antikorlar hem yenidoğanı enfeksiyondan korur hem de normal floranın oluşmasında ve makromoleküllerin emilmesinin engellenmesinde etkili rol oynar. Anne sütünde bulunan oligosakkarit yapısının yenidoğanı ishale karşı koruduğu gösterilmiştir (15). Üzerinde çalışılan bir diğer etkisinde allerji gelişimini engellemesidir. Pasif yolla yenidoğana geçen bu koruyucu faktörler oluşacak hastalıklara bağlı gelişen beyin hasarını da engellemektedir (16).

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia. 4 rd ed. W.B. Saunders 2000
2. Kaya Kılıçturgay. İmmunoloji 2003. 3. basım. Bursa Nobel & Güneş Kitabevi 2003
3. Jang MH, Kweon MN, Iwatani K, et al. Intestinal villous M cells: an antigen entry site in the mucosal epithelium. Proc Natl Acad Sci. 2004;101: 6110-6115
4. Inagaki-Ohara K, Chinen T, Matsuzaki G. et al. Mucosal T cells bearing TCR gammadelta play a protective role in intestinal inflammation. J Immunol. 2004;173: 1390-1398
5. Fagarasan S, Honjo T. Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces. Curr Opin Immunol. 2004; 16: 277-283.
6. Iiyama R, Kanai T, Uraushihara K, et al. Normal development of the gut-associated lymphoid tissue except Peyer's patch in MyD88-deficient mice. Scand J Immunol 2003;58: 620-627
7. Shirai Y, Hashimoto M, Kato R et al. Lipopolysaccharide induces CD25-positive, IL-10-producing lymphocytes without secretion of proinflammatory cytokines in the human colon: low MD-2 mRNA expression in colonic macrophages. J Clin Immunol. 2004;24: 42-52
8. Shacklett BL, Cox CA, Quigley MF. Abundant expression of granzyme A, but not perforin, in granules of CD8+ T cells in GALT: implications for immune control of HIV-1 infection. J Immunol. 2004;173: 641-6488
9. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S et al. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. J Virol. 2003; 77: 11708-11717.
10. Tomasi B. The discovery of secretory IgA and the mucosal immune system. Immunol Today. 1992; 13: 416-418.
11. Boyaka PN, Tafaro A, Fischer R et al. Therapeutic manipulation of the immune system: enhancement of innate and adaptive mucosal immunity. Curr Pharm Des. 2003; 9:1965-1972.
12. Kanai T, Iiyama R, Ishikura T et al. Role of the innate immune system in the development of chronic colitis. J Gastroenterol. 2002; 37 Suppl 14:38-42.
13. Nagler-Anderson C. Man the barrier! Strategic defences in the intestinal mucosa. Nat Rev Immunol. 2001; 1:59-67.
14. Nishimura M, Fujiyama Y, Niwakawa M et al. In vivo cytokine responses in gut-associated lymphoid tissue (GALT) and spleen following oral administration of staphylococcal enterotoxin B. Immunol Lett. 2002;81:77-85
15. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Altaye M. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. J Pediatr. 2004; 145:297-303.
16. Walker WA. The dynamic effects of breastfeeding on intestinal development and host defense. Adv Exp Med Biol. 2004; 554:155-170.