

PUNTOS DE VISTA

El intestino: pieza clave del sistema inmunitario

E. Ramiro-Puig, F. J. Pérez-Cano, C. Castellote, A. Franch y M. Castell

Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona

RESUMEN

El intestino se halla expuesto constantemente a una elevada carga antigénica procedente de la dieta y de bacterias comensales. El tejido linfoide asociado al intestino (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*, GALT) constituye la parte más extensa y compleja del sistema inmunitario y es capaz de discriminar de forma eficaz entre patógenos invasivos y antígenos inocuos. El conocimiento de su particular subdivisión en tejido organizado, inductor de la respuesta inmunitaria (placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos), y tejido difuso, efector de la respuesta inmunitaria (linfocitos intraepiteliales y linfocitos de lámina propia), nos permite comprender cómo se desarrolla y regula la respuesta inmunitaria en el intestino y como esta puede extenderse al resto del organismo.

Palabras clave: GALT. Placas de Peyer. Linfocito. IgA.

ABSTRACT

The gut is constantly exposed to a high antigenic load coming from the diet and commensal bacteria. The Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT) constitutes the most extensive and complex part of the immune system and is capable of efficiently distinguishing invasive pathogens from innocuous antigens. The knowledge of its unique structure consisting on organised tissue, inductor of the immune response (Peyer's patches and mesenteric lymph nodes), and diffused tissue, effector of the immune response (intraepithelial lymphocytes and lamina propria lymphocytes), allow us to understand the development and regulation of the immune response in the gut and how this one can be extended to the rest of the organism.

Key words: GALT. Peyer's patches. Lymphocyte. IgA.

Ramiro-Puig E, Pérez-Cano FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 29-34.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario intestinal constituye la parte más extensa y compleja del sistema inmunitario. Recibe diariamente una enorme carga antigénica y es capaz de distinguir entre patógenos invasivos y antígenos inocuos procedentes de los alimentos y de bacterias comensales.

El intestino posee mecanismos de defensa que limitan el acceso de sustancias nocivas al organismo. Esta barrera intestinal está integrada por diversos elementos como

enzimas digestivas pancreáticas, el epitelio intestinal y las bacterias que constituyen la flora intestinal. Sin embargo, la barrera más efectiva está constituida por el tejido linfoide asociado al intestino o GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*). Para poder comprender cómo se desarrolla y se regula la respuesta inmunitaria en el intestino y cómo esta puede extenderse al resto de mucosas y del organismo, es importante conocer la composición y organización del GALT.

ANATOMÍA Y COMPOSICIÓN CELULAR DEL GALT

Anatómicamente el GALT se divide en dos compartimentos (Fig. 1): a) *GALT organizado*, inductor de la respuesta inmunitaria intestinal –constituido por folículos

Recibido: 20-06-07.

Aceptado: 17-10-07.

Correspondencia: Margarida Castell. Facultad de Farmacia. Departamento de Fisiología. Universidad de Barcelona. Avda. Joan XXIII, s/n, Edif. B, 3ª planta. 08028 Barcelona. e-mail: margaridacastell@ub.edu

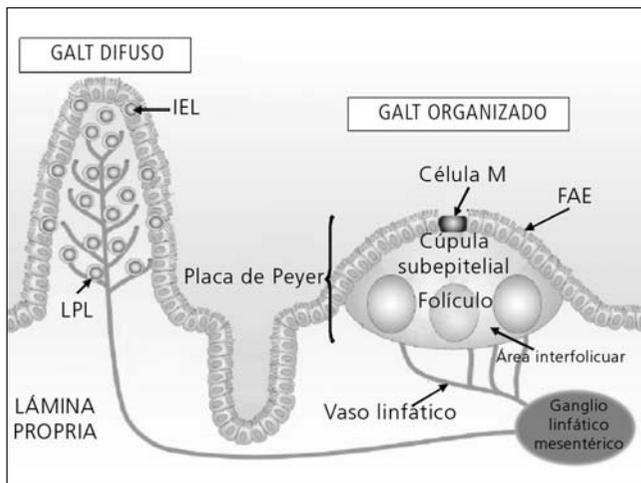


Fig. 1. Representación de los elementos que integran el tejido linfático asociado a la mucosa intestinal (GALT): GALT organizado o inductor de la respuesta inmunitaria (placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos) y GALT difuso o efector (linfocitos intraepiteliales o IEL y linfocitos de lámina propia o LPL). Adaptada de (1).

linfoides aislados, folículos linfoides asociados o placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos; y b) *GALT difuso*, efector de la respuesta inmunitaria –integrado por poblaciones de linfocitos dispersas en el entramado epitelial (*intraepithelial lymphocytes*, IEL) o en la lámina propia intestinal (*lamina propria lymphocytes*, LPL) (1).

Las placas de Peyer están formadas por agregados linfoides macroscópicos situados en la cara antimesentérica de la mucosa intestinal. El tejido linfático está separado del lumen intestinal por una monocapa de células (*follicle-associated epithelium*, FAE) formada por células epiteliales columnares, células M, IEL y algunas células secretoras de mucus (*goblet cells*). Las células M son enterocitos especializados en la captación de antígenos luminales, carecen de recubrimiento de glicocálix y en su superficie luminal presentan pliegues en lugar de los *microvilli* característicos del resto de enterocitos. Por debajo del FAE yace una región difusa denominada cúpula subepitelial (*subepithelial dome*), integrada por células dendríticas y algunos macrófagos. Las áreas interfoliculares están compuestas por linfocitos T, mayoritariamente de tipo colaborador o *helper* (Th), células dendríticas maduras y macrófagos. Inmersos en la placa de Peyer se encuentran multitud de folículos integrados por linfocitos B IgM+, precursores de células plasmáticas productoras de IgA y en los centros germinales de estos folículos se generan linfocitos B IgA+ memoria. A diferencia del resto de órganos linfoides, las placas de Peyer sólo presentan vasos linfáticos eferentes (1-3) (Fig. 1).

Los ganglios linfáticos mesentéricos se localizan en el mesenterio del intestino y se dividen, estructuralmente, en tres regiones con distinta composición celular: corteza, paracorteza y médula (Fig. 2). La corteza contiene folículos primarios y secundarios ricos en linfocitos B y células dendríticas. Por el contrario, la paracorteza se

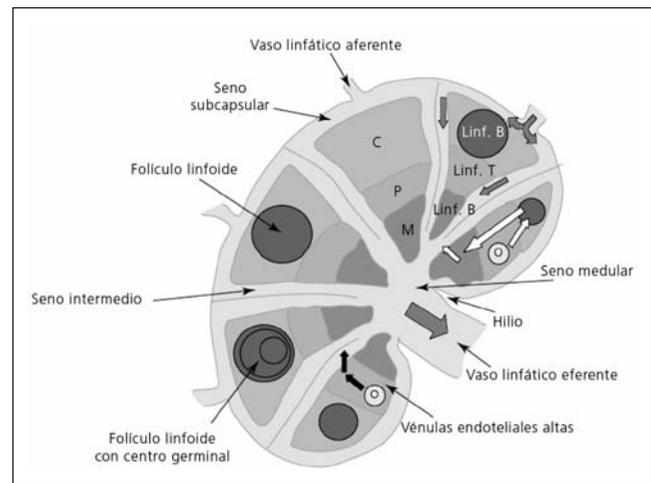


Fig. 2. Esquema de la estructura general de un ganglio linfático. C: corteza; P: paracorteza; y M: médula. La linfa entra en el ganglio linfático a través de múltiples vasos aferentes y sale por un único vaso eferente. Las flechas gris oscuro indican la dirección del flujo de linfa, la cual circula desde el seno subcapsular hacia el seno medular a través de los senos intermedios. Las flechas negras y blancas indican la migración de las células T y B desde las vénulas endoteliales altas a sus correspondientes compartimentos. Adaptada de (4).

caracteriza por una elevada proporción de linfocitos T y células dendríticas. La médula, región más interna del ganglio, está integrada por linfocitos T y B y células plasmáticas (4).

Los linfocitos T vírgenes circulantes llegan al ganglio a través de vénulas postcapilares especializadas denominadas vénulas endoteliales altas. El paso de linfocitos T a la paracorteza a través de estas vénulas está dirigido por quimiocinas que se unen a los receptores de la célula T virgen y que son producidas por células endoteliales, células del estroma y células dendríticas (Fig. 2) (4).

En la corteza, las células dendríticas residentes internalizan y procesan los antígenos que llegan a través de la linfa. Las células dendríticas maduras migran hacia la paracorteza donde presentan el antígeno a los linfocitos Th o T citotóxicos (Tc) vírgenes y de esta forma se originan células T especializadas y se inicia la respuesta inmunitaria adaptativa (4).

Mientras que los linfocitos efectores abandonan los ganglios linfáticos y migran hacia los tejidos no linfoides, algunos linfocitos Th permanecen en el ganglio linfático como células memoria o migran hacia los centros germinales de los folículos para promover el proceso final de diferenciación de los linfocitos B (4).

Los IEL residen en los espacios intraepiteliales del intestino, bajo las uniones estrechas y por encima de la membrana basal (Fig. 1). Si consideramos la gran superficie de la mucosa intestinal (~ 400 m²) y su proporción respecto a células epiteliales (1:4-9), los IEL representan una población muy abundante de células inmunocompetentes (5). Aunque los IEL constituyen una población

muy heterogénea, la mayor parte presenta un fenotipo supresor o citotóxico atípico y específico del compartimento mucosal (CD8 $\alpha\alpha$ +), que difiere del resto de órganos linfoides donde predominan otros fenotipos más convencionales (CD4+ y CD8 $\alpha\beta$ +) (6). A pesar de que hoy en día, su origen y desarrollo continua en discusión (7), se sabe que presentan un fenotipo activado –típico de células efectoras/memoria– con capacidad inmunorreguladora, y que proporcionan una respuesta inmediata y muy efectiva sobre células epiteliales infectadas. El conjunto de las diversas subpoblaciones de IEL desempeña un papel crucial en la prevención de la sensibilización a antígenos lumenales, es decir, son mediadores del proceso de tolerancia oral (8).

Por otra parte, la lámina propia, comprendida entre el epitelio y la *muscularis mucosa*, contiene células plasmáticas maduras productoras de IgA, linfocitos T (principalmente Th) y otros tipos celulares como macrófagos, células dendríticas y mastocitos (Fig. 1) (9). Estas poblaciones se encuentran en estado continuo de migración, diferenciación y renovación (10).

Las dos poblaciones efectoras mucosales, IEL y LPL, se hallan bajo la influencia de bacterias comensales presentes en el intestino, las cuales contribuyen al desarrollo de su función inmunitaria. En este sentido, la flora bacteriana intestinal promueve la expansión y adquisición de la actividad citotóxica de los linfocitos del epitelio intestinal y desarrolla un papel importante en la inducción y mantenimiento de la tolerancia oral frente a antígenos presentes en la dieta, mediante la potenciación de la producción de IgA por parte de los LPL. Los microorganismos comensales interactúan también con células presentadoras de antígeno (APC) del epitelio y lámina propia, promoviendo una interacción diferente en los linfocitos Th e inducen así la activación de células reguladoras y con ello se desarrolla la tolerancia ante estos microorganismos (11).

RESPUESTA INMUNITARIA EN LA MUCOSA INTESTINAL

Captación de antígenos lumenales

Los antígenos lumenales pueden penetrar en la mucosa intestinal y alcanzar el GALT a través de distintas vías. La entrada a través de células M presentes en las placas de Peyer constituye la vía más conocida. La membrana apical de las células M está diseñada para favorecer la adhesión y captación de antígenos lumenales como macromoléculas, partículas adhesivas, virus y bacterias (12). Las células M también pueden captar ciertas proteínas alimentarias e IgA (13,14). Una vez efectuada la captación se inicia el proceso de transcitosis: las células M internalizan los antígenos lumenales mediante mecanismos de endocitosis o fagocitosis y los transportan a través de sus vesículas hacia la membrana basolateral, donde son liberados al espacio extracelular. La membrana basolateral

de las células M presenta una profunda invaginación o *bolsillo* intraepitelial (*intraepithelial pocket*) que alberga linfocitos y macrófagos, encargados de procesar los antígenos para la posterior presentación antigénica (12).

Los enterocitos constituyen una segunda posible vía de entrada de antígenos. Presentan menor accesibilidad que las células M debido a su recubrimiento externo de glicocalix rico en enzimas hidrolíticas, hecho que impide la entrada de agregados macromoleculares y microorganismos. Hoy en día se acepta que los enterocitos no sólo son capaces de captar los antígenos solubles que llegan a la superficie celular, sino también de procesarlos y presentarlos a los linfocitos T (15). La captación de antígenos lumenales también puede producirse mediante un mecanismo paracelular a través de los espacios entre enterocitos, donde células dendríticas proyectan sus dendritas gracias a la expresión de proteínas asociadas a las uniones estrechas (16).

Inducción de la respuesta inmunitaria

Las células M captan y transportan los antígenos lumenales hacia las APC situadas en la cúpula de las placas de Peyer. Las APC interiorizan y procesan los antígenos hasta péptidos antigénicos que se expresarán en la membrana plasmática asociados a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) para ser reconocidos por el receptor de células T (TCR). Las APC activadas pueden interactuar con linfocitos T de las áreas interfoliculares de la placa de Peyer o migrar hacia los ganglios linfáticos mesentéricos a través de vasos linfáticos.

Una vez activados, los linfocitos Th pueden diferenciarse principalmente en dos subpoblaciones efectoras denominadas Th1 y Th2, con diferente función basada en el perfil de citocinas que secretan (Fig. 3).

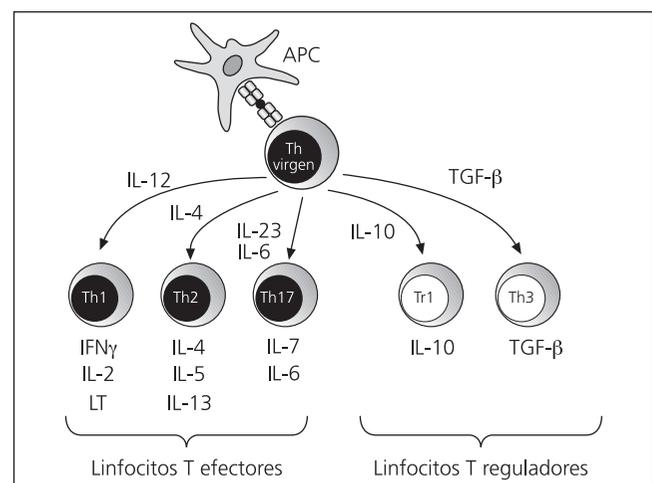


Fig. 3. Clasificación de linfocitos *T helper* activados. El tipo de estímulo condiciona las citocinas secretadas en el momento del reconocimiento antigénico, favoreciéndose así la diferenciación de linfocitos T en una determinada subpoblación efectora o reguladora.

Los linfocitos Th1 se caracterizan por la secreción de interferón γ (IFN γ), interleucina 2 (IL-2) y linfoxina (LT o TNF- β) y su función principal es la defensa mediada por fagocitos contra infecciones, especialmente frente a microorganismos intracelulares (virus, bacterias y algunos protozoos). Por otra parte, los linfocitos Th2 productores de IL-4, IL-5 e IL-13 actúan como mediadores de reacciones alérgicas y en la defensa frente a infecciones producidas por helmintos y artrópodos (Fig. 3) (17). Las citocinas producidas por estas subpoblaciones no sólo determinan sus funciones efectoras (18), sino que también participan en su desarrollo y expansión. De esta manera, cada subpoblación se amplifica a sí misma y además ejerce un papel regulador sobre la otra (19).

Recientemente se ha descrito la existencia de una tercera subpoblación efectora denominada Th17 caracterizada por la secreción de IL-17 e IL-6 (20). Aunque sus funciones biológicas no se hallan totalmente clarificadas, dicha subpoblación efectora parece estar implicada en la defensa frente a infecciones bacterianas y fúngicas no cubiertas totalmente por la respuesta Th1 y Th2 (21).

Además de estas tres subpoblaciones efectoras, actualmente está establecida la presencia de linfocitos T reguladores: linfocitos Tr1 productores principalmente de IL-10 y linfocitos Th3 caracterizados por la secreción de factor de transformación del crecimiento β (TGF- β). Estos linfocitos son especialmente importantes en el intestino por su capacidad reguladora de la respuesta inmunitaria durante procesos inflamatorios e infecciosos. Además desempeñan un papel clave en el desarrollo de la tolerancia oral frente a antígenos inocuos procedentes de la dieta y de la microbiota, entendiéndose por tolerancia oral la ausencia de respuesta inmunitaria sistémica frente a un antígeno, al cual un individuo ha estado previamente expuesto a través del tracto gastrointestinal (22).

Como se ha mencionado, la diferenciación de linfocitos T vírgenes a subpoblaciones efectoras está condicionada por el tipo de estimulación y en especial por las citocinas secretadas durante el reconocimiento antigénico (Fig. 3). IL-12 es la principal responsable de la diferenciación Th1, mientras que IL-4 promueve la subpoblación Th2 (23). Algunas bacterias extracelulares conducen a la diferenciación Th17 mediante la inducción de la secreción de IL-23 por parte de las APC (20). Además, los linfocitos T reguladores se originan en respuesta a IL-10 y/o TGF- β (24).

Ciertas citocinas como IL-4, IL-5 y TGF- β inducen la síntesis de IgA en linfocitos B de los folículos de las placas de Peyer. Estos linfocitos B, precursores de células plasmáticas, migran hacia los ganglios linfáticos mesentéricos donde tiene lugar la maduración y expansión clonal. A continuación, estos linfocitos se dirigen a circulación sistémica a través del conducto torácico (1). Después de varias recirculaciones, dichos linfocitos migran a los tejidos efectoras, entre ellos la lámina propia intestinal, donde ejercerán su función (Fig. 1). Una gran variedad de factores influye en esta migración, entre ellos

se encuentran *fenómenos generales* como irrigación tisular, inflamación, inervación y señales hormonales, y también *factores específicos* como la expresión de moléculas de adhesión de linfocitos, señales estromales, citocinas, antígenos y producción de quimiocinas por parte del endotelio (10).

Los linfocitos T activados en el GALT presentan un patrón de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas diferente al de los linfocitos activados en órganos linfoides periféricos, lo que promueve su movilización hacia mucosas y, en concreto, a aquella donde se inició la respuesta.

Los linfocitos que alcanzan la lámina propia del intestino se distribuyen en diferentes compartimentos. Las células plasmáticas permanecen en la lámina propia donde finalizan su maduración a células secretoras de IgA. Los linfocitos Th también permanecen en la lámina propia y se distribuyen uniformemente a lo largo de las vellosidades y criptas, mientras que los linfocitos Tc migran preferentemente al epitelio, convirtiéndose así en IEL. Ambos tipos linfocitarios activados se mantienen en estado latente como células memoria y, una vez se reencuentran con el antígeno, ejercen las funciones efectoras para las que se hallan programados (8).

Anticuerpos mucosales

IgA es la inmunoglobulina más abundante presente en la mucosa intestinal (80-90%) y desempeña un papel muy importante como primera defensa frente a toxinas y a la colonización e invasión de patógenos. Se sintetiza principalmente en la lámina propia del intestino en respuesta a la activación de linfocitos T de las placas de Peyer. Estructuralmente, se distinguen dos isoformas de IgA: monomérica y polimérica (25).

La IgA polimérica secretada (IgA-S) en la mucosa intestinal está compuesta por dos moléculas de IgA unidas covalentemente a través de sus regiones constantes y asociadas con una molécula de unión denominada cadena J. Además consta de un componente secretor formado por un segmento del receptor de Ig poliméricas (pIgR). La IgA polimérica (pIgA) es mayoritaria en secreciones mucosas, mientras que en suero predomina la IgA monomérica (mIgA) (25). La pIgA es transportada hacia la superficie mucosal mediante transcitosis epitelial. En este proceso, la IgA que contiene la cadena J se une al receptor de Ig poliméricas (pIgR) presente en la membrana basolateral de las células epiteliales. El complejo IgA pIgR es internalizado y transportado mediante vesículas a la membrana apical de la célula epitelial para ser liberado al lumen intestinal. Durante el proceso de liberación, el pIgR se fragmenta y el dominio extracelular, componente secretor, queda unido a la pIgA, confiriendo resistencia frente a proteasas presentes en el lumen intestinal (Fig. 4) (5). La producción de IgA mucosal está regulada por el perfil de citocinas presente. Así, IL-5, IL-6 e IL-10 faci-

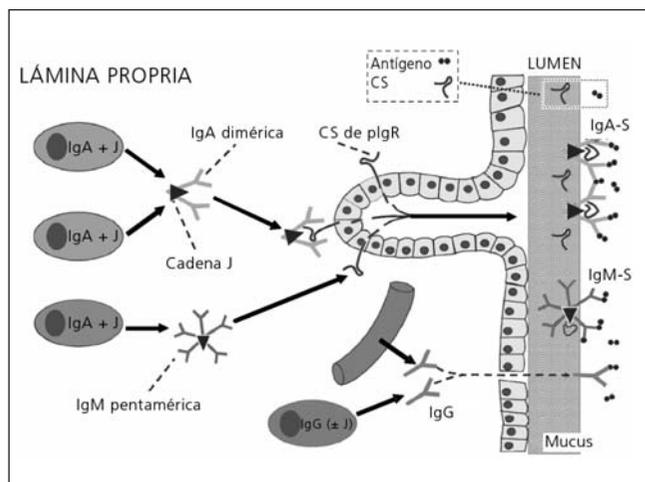


Fig. 4. Transporte de IgA, IgM e IgG al lumen intestinal. IgA e IgM se sintetizan en el intestino en forma de polímeros y son transportadas al lumen intestinal mediante la interacción con el receptor de Ig poliméricas (pIgR), mientras que IgG, procedente en su mayoría de circulación sistémica es liberada al lumen por vía paracelular. CS: Componente secretor. Adaptada de (5).

tan la fase final de diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de IgA (26).

Debido a que la síntesis de IgA tiene lugar mayoritariamente a nivel intestinal y que el transporte hacia el lumen intestinal es muy eficaz, este isotipo constituye un componente minoritario de la inmunidad no mucosal en comparación con IgG e IgM. La IgA-S, además de ser resistente a la proteólisis intraluminal, no desencadena respuesta inflamatoria, por lo que resulta un mecanismo ideal para la protección de la mucosa intestinal (27). En el lumen, la IgA-S puede formar inmunocomplejos con el antígeno evitando así la penetración de microorganismos intraluminales y antígenos de la dieta (28). La IgA también puede actuar a nivel intraepitelial y subepitelial captando los antígenos que atraviesan la barrera intestinal (29).

La IgM se encuentra también en la superficie intestinal (6-18%) pero en menor proporción que la IgA, debido a la existencia de un menor número de células plasmáticas mucosales productoras y a un transporte menos eficiente de IgM al lumen intestinal (30). La IgM-S está compuesta por 5 moléculas de IgM unidas mediante la cadena J, al igual que la IgA. El transporte de IgM se realiza también a través del pIgR, pero a diferencia de IgA, IgM se une de forma no covalente al componente secretor y por ello es más lábil a enzimas proteolíticas (5) (Fig. 4). La IgM-S es más abundante en las primeras etapas de vida y puede llegar a ser el isotipo mayoritario en individuos deficientes de IgA, puesto que la producción y transporte de IgM suelen estar incrementados como mecanismo compensador. No obstante, la IgM-S no puede reemplazar totalmente la funcionalidad de la IgA-S (5).

La IgG, procedente de síntesis local y circulación sistémica, constituye un isotipo minoritario en la mucosa intestinal. Se encuentra exclusivamente en forma monomé-

rica, y aunque no está sujeta a un transporte externo activo, puede llegar al lumen intestinal por vía paracelular. Este isotipo también puede estar aumentado en individuos deficientes de IgA (27) (Fig. 4).

CONCLUSIÓN

El GALT ejerce un papel defensivo muy importante en el intestino, el cual se encuentra constantemente expuesto a una elevada carga antigénica. Su particular estructura diferenciada en tejido organizado (placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos) y tejido difuso (IEL y LPL) permite el desarrollo de una respuesta eficaz y adecuada al tipo de estímulo, es decir, frena patógenos invasivos e induce tolerancia oral en respuesta a antígenos inocuos, procedentes de la dieta y del propio epitelio intestinal. Los anticuerpos secretados, fundamentalmente de isotipo IgA, constituyen también un mecanismo de defensa, característico y común, en todas las mucosas del organismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 331-41.
2. Guillianio MJ, Foxx-Orenstein AE, Lebman DA. The microenvironment of human Peyer's patches inhibits the increase in CD38 expression associated with the germinal center reaction. *J Immunol* 2001; 166: 2179-85.
3. Newberry RD, Lorenz RG. Organizing a mucosal defense. *Immunol Rev* 2005; 206: 6-21.
4. Crivellato E, Vacca A, Ribatti D. Setting the stage: An anatomist's view of the immune system. *Trends Immunol* 2004; 25: 210-7.
5. Kunisawa J, Kiyono H. A marvel of mucosal T cells and secretory antibodies for the creation of first lines of defence. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 1308-21.
6. Haday A, Theodoridis E, Ramsburg E, Shires J. Intraepithelial lymphocytes: Exploring the third way in immunology. *Nat Immunol* 2001; 2: 997-1003.
7. Eberl G. Inducible lymphoid tissues in the adult gut: Recapitulation of a fetal developmental pathway? *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 413-20.
8. Cheroutre H. IELs: Enforcing law and order in the court of the intestinal epithelium. *Immunol Rev* 2005; 206: 114-31.
9. Lefrançois L, Puddington L. Intestinal and pulmonary mucosal T cells: Local heroes fight to maintain the status quo. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 681-704.
10. Shanahan F. The intestinal immune system. In: Johnson LR, editor. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press; 1994. p. 643-84.
11. Smith DW, Nagler-Anderson C. Preventing intolerance: The induction of nonresponsiveness to dietary and microbial antigens in the intestinal mucosa. *J Immunol* 2005; 174: 3851-7.
12. Neutra MR, Frey A, Kraehenbuhl JP. Epithelial M cells: Gateways for mucosal infection and immunization. *Cell* 1996; 86: 345-8.
13. Chambers SJ, Wickham MS, Regoli M, Bertelli E, Gunning PA, Nicoletti C. Rapid in vivo transport of proteins from digested allergen across pre-sensitized gut. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 1258-63.
14. Rey J, Garin N, Spertini F, Corthesy B. Targeting of secretory IgA to Peyer's patch dendritic and T cells after transport by intestinal M cells. *J Immunol* 2004; 172: 3026-33.
15. Hershberg RM, Mayer LF. Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells -polarity and complexity. *Immunol Today* 2000; 21: 123-8.

16. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001; 2: 361-7.
17. Constant SL, Bottomly K. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses: The alternative approaches. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 297-322.
18. Mosman TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.
19. Gajewski TF, Fitch FW. Anti-proliferative effect of IFN- γ in immune regulation. IFN- γ inhibits the proliferation of Th2 but not Th1 murine helper T lymphocyte clones. *J Immunol* 1988; 15: 4245-52.
20. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Baham B, Sedwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 197: 233-40.
21. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Ann Rev Immunol* 2007; 25: 821-52.
22. Vieira PL, Christensen JR, Minaee S, O'Neill EJ, Barrat FJ, Boonstra A, et al. IL-10 secreting regulatory T cells do not express Foxp3 but have comparable regulatory function to naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Immunol* 2004; 172: 5986-93.
23. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 933-44.
24. Tsuji NM. Antigen-specific CD4(+) regulatory T cells in the intestine. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5: 191-201.
25. Brandtzaeg P, Johansen FE. Mucosal B cells: Phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. *Immunol Rev* 2005; 206: 32-63.
26. Chin R, Wang J, Fu YX. Lymphoid microenvironment in the gut for immunoglobulin A and inflammation. *Immunol Rev* 2003; 195: 190-201.
27. Woof JM, Mestecky J. Mucosal immunoglobulins. *Immunol Rev* 2005; 206: 64-82.
28. Russell MW, Kilian M. Biological activities of IgA. In: Mestecky J, Lamm ME, Strober W, Bienenstock J, McGhee JR, editors. *Mucosal immunology*. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2005. p. 267-91.
29. Castro GA, Powel DW. The physiology of the mucosal immune system and immune-mediated responses in the gastrointestinal tract. In: Johnson LR, editors. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press; 1994. p. 709-49.
30. Natvig IB, Johansen FE, Nordeng TW, Haraldsen G, Brandtzaeg P. Mechanism for enhanced external transfer of dimeric IgA over pentameric IgM: Studies of diffusion, binding to the human polymeric Ig receptor, and epithelial transcytosis. *J Immunol* 1997; 159: 4330-40.