

## Oral hoşgörü

Sait Uçkun UÇAN

S.Ü.Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Anabilim Dalı

Oral tolerans (hoşgörü) ilk olarak 1911 yılında Wells tarafından, kobaylara yumurta sarısı yedirilmesinin sistematik anafilaksin (deneysel olarak oluşması beklenen) gelişimini önlediği bir immün faz olarak tanımlanmıştır (1). Gıdalarla alınan antijenlerin % 0.002 den azı orjinal formuyla emilmektedir. Bu miktardaki antijen immün sistem için oldukça yüksek olup, alınan antijenin çeşitliliği de göz önüne alındığında kompleks bir aktif (ve organizma için tehlikeli) immün yanıtın oluşumu beklenirken, oluşacak oral hoşgörü sayesinde bu potansiyel immün uyarım bertaraf edilmektedir (2).

İmmünolojik hoşgörü lenfositin antijenle karşılaşmasının ardından, bu antijene karşı spesifik hücre popülasyonu (klon) oluşmasına rağmen, klon hücrelerince etkin bir immün yanıtın oluşturulmamasıdır ve kısmi immün yanıtızsızlık olarak da isimlendirilir. İmmünolojik hoşgörü genetik olarak programlanmamış olup immün sistemin olgunlaşmasıyla birlikte kazanılır. İmmünolojinin temel prensibi olan bu mekanizmayla immün sistem self (kendi genotipine ait) antijenleri non-self (kendi genotipine ait olmayan) olanlardan ayırt edebildiği gibi barsaklardan önemli miktarlarda emilen ve hayli immünojenik olan gıda antijenlerine karşı da aktif immün yanıt oluşumunu önler (3).

İmmünolojik hoşgörüyü açıklayan 3 temel mekanizma bildirilmiştir: clonal deletion (klonal silinim), clonal anergy (klonal ölüm) ve supresyon (baskılama) (4, 5). Bunlardan klonal silinim ve klonal ölümün periferik hoşgörünün pek çok formundan sorumluluğuna inanılmaktadır (5). İmmün hoşgörünün mekanizmasını açıklamaya yönelik çalışmalar özellikle 1980'li yıllarda yoğunlaşmış ancak immün sistemin moleküler ve sellüler düzeyde yeterince aydınlatılmamış olmasından dolayı, besin

antijenlerine karşı oluşan hoşgörü, tıpkı diğer bazı anlaşılamayan immünoregulasyon etkileşimlerini açıklanmasında olduğu gibi supresor T (Ts) hücrelerinin fonksiyonuna bağlanmıştır (2). Bunlardan klonal silinim, timusda lenfosit olgunlaşmasında rol aldığı gibi periferde de etkin olabilir ve geriye dönüşümsüzdür. Klonal ölümde ise lenfositlerini anerkik (genetik olarak programlanmış ölümün başlangıç fazında) olmaları ortama eksojen interlökin-2 (IL-2) ilavesiyle giderilebilir ve bu, söz konusu iki mekanizma için ayırt ettirici en önemli özelliktir. Oral hoşgörü, barsaklardan antijenin vücuda alınması ve immün sistemle kartlaşmasını izleyerek oluşmakta ve bu yönüyle periferik immün hoşgörünün antijen tarafından indüklenen bir formu olarak kabul edilmektedir (6). Beslenme yoluyla periferik hoşgörünün sağlanması 100 yıldan fazla bir süreden beri bilinmektedir (7). Klonal ölümün ve baskılamanın birbirlerinden bağımsız olarak hoşgörüye sebep olan mekanizmalar olabileceğinin gösterilmiş olması (1,4,8) bu iki mekanizma üzerinde çalışmaların yoğunlaşmasına yol açmıştır. Özellikle immün sistemin bir seri sitokinlerin etkileşimiyle kontrol edildiğinin keşfedilmesi, sitokinlerin ağırlıklı rol oynadığı bir baskılama mekanizmasını (cytokine-mediated suppression), hoşgörünün sağlanmasında etkili bir mekanizma olarak yeniden gündeme getirmiştir. Bu iki mekanizmadan hangisinin dominant olarak rol alacağı ise antijenin dozu ve uygulama sıklığı tarafından belirlenir (Tablo 1) (5).

Deriden hipersensitiviteye sebep olan ajanlarla beslenen kobaylarda in vivo aktif baskılama mekanizmasının daha etkili olduğu bildirilmiştir (9). Çok daha sonra Thomas ve Parrot (10) sığır serum albuminiyle beslenen ratlarda T hücrelerinin hoşgörüyü transfer edebilme yeteneğinde olduklarını göstermiştir. T lenfositleri yüzey antijenlerine göre



**Tablo 1.** Uygulanan antijenin dozuna bağlı olarak oluşacak hoşgörünün tipi

Antijenin uygulanması	Oral hoşgörü
Yüksek doz (tek uygulama; 20 mg)	<ul style="list-style-type: none"><li>• klonal ölüm (in vivo rIL-2 ile profilerasyonun görülmesi ile karakterizedir.</li><li>• az miktarda TGF-<math>\beta</math> salgılanması, "baskılama" dışı bir mekanizmanın varlığı olasılığını gösterir.</li><li>• in vivo antijen spesifik proliferasyonun tespit edilmesi ilgili hücrenin canlı ve aktif olduğunun delilidir.</li></ul>
düşük doz (5 defa uygulama;1-5 /besleme)	<ul style="list-style-type: none"><li>• klonal ölüm birincil mekanizma değildir ve in vitro rIL-2'e yanıtın olmaması ile karakterizedir.</li><li>• Yüksek miktarda TGF-<math>\beta</math> salgılanması, baskılayıcı mekanizmanın aktif olduğunu gösterir.</li><li>• bu durumda beklenildiği gibi antijenin spesifik profilerasyon baskılanır (sitokin aktivitesi)</li></ul>

\* Çalışma farede gerçekleştirilmiş olup, ovalbumin antijen olarak kullanılmıştır (5).

CD8+ sitotoksik ve CD4+ yardımcı T hücrelerin olmak üzere iki sınıfa ayrılmışlardır (11). Ovalbumin, sensitiviteye sebep olan ajanlar ve kolera toksini ile yapılan beslemelerle elde edilen hoşgörünün, farelere Ts hücelere ve toksik olduğuna inanılan ajanların (cyclophosphamide vb) verilmesiyle önlenebileceği gösterilmiştir (12,13). Bu çalışmalarda baskılayıcı hücrelerin CD8+ fenotipinde olduğu belirtilmiştir. Ancak bazı evcil hayvanlarda gerek kan dolaşımında ve gerekse immün dokularda bulunan CD4+ CD8+ fenotipinde bir T hücre popülasyonu vardır. Bu hücrelerin fonksiyonları bilinmemekte ancak bu hücrelerin hem yardımcı hem de baskılayıcı fenotipde olmalarından dolayı özgün, multifonksiyonel bir hücre popülasyonu oldukları düşünülmektedir (14,15). Bu popülasyonunun oral hoşgörüde doğrudan ya da dolaylı olarak rol alması da olasıdır (14). CD8+ hücrelerde nadiren bulunan d formundaki T hücre reseptörünün (TcR) de CD8+ hücreler tarafından yüzeylerinde bulunduruluyor olması ve CD8+TcR  $\gamma\delta$  hücrelerin en fazla barsak duvarında tespit edilmesi, Ts hücrelerin oral hoşgörüdeki işlevlerine ilginç bir boyut kazandırmış ve efektör (etkin) Ts hücrelerin Peyer plaklarından orijin alarak, mezenteriyal lenf yumruları aracılığıyla sistemik immün dokulara göç ettikleri görüşünün doğmasına sebep olmuştur (16). Bu görüşü destekleyen bir diğer çalışma da (8) antijen sunan

hücreler (ASH) in özgüllüğü ile ilgilidir. Ts hücrelerini aktive edecek ASH'in klasik ASH'den farklı olduğunu ortaya koyan bu in vivo çalışmada, MHC Class II lokusunda bulunan I-J genleri monoklonal antikolarla bloke edilmiş ve bu hücreleri bulunduran farelerde hoşgörünün önlenildiği tespit edilmiştir. Klasik ASH'lerin I-J genlerine karşı elde edilen antikor uygulamasının hoşgörü önleme üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Antijen verilen deneme hayvanlarında Ts hücrelerin hoşgörünün oluşumunda etkin olarak rol almasına rağmen sıvısal immünite üzerinde etkisi olmadığı uzun yıllardan beri bilinmektedir (17). Ayrıca antijen spesifik etkin T hücrelerin deneysel olarak Ts hücrelerin uzaklaştırıldığı ortamda anerjik yönden duyarlılaştığı tespit edilmiştir (18,19). Bu sonuçlar baskılama dışında başka bir mekanizmanın (anerji) hoşgörünün sağlanmasında etkin olabileceği tezini güçlendirmiştir. Friedman ve Weiner (17) yaptıkları bir çalışmada tek doz antijenin oral uygulaması ile (20 mg/fare) farede ilgili antijene karşı hoşgörü elde etmişlerdir. Th2 tip immün yanıt oluşumunu in vivo antikor (IgG1 ve IgG2) oluşumunu tespit ederek ortaya koymuşlar; yardımcı (Th1) tip T hücre yanıtın oluşumunun tayininde ise antijen spesifik İL-2 üreten hücrelerin analizini yapmışlardır. Söz konusu çalışma Th1 tip immün yanıtın çok zayıf olduğunu buna karşın



Th2 tip immün yanıtın mükemmel bir düzeyde şekillendiğini ortaya koymuştur. Araştırmancının bir sonraki aşamasında ise tolere edilen Th1 tip lenfositlerin anerjik olup olmadığı, söz konusu lenfositlerin rekombinant YL-2 ile kültürü yapılarak test edilmiştir (20). Çalışma, hücrelerin YL-2 sentezleme ve salgılama yeteneklerini geri dönüşümlü olarak yitirdiklerini göstermiştir. Farelerde yapılan bir diğer çalışma ise anerjinin in vivo şartlarda da olabileceğini göstermesi açısından önemlidir (20,21). Belirli dozda uygulanan radyasyonun vücutta sadece lenfoid hücreleri öldürürken diğer doku ve hücreler üzerinde benzer bir etki göstermemesi esasına dayanarak planlanmış olan bu adoptif transfer deneyinde, ovalbuminle beslenmiş farelerin dalak hücre süspansiyonu, rekombinant (r) İL-2 ile kültürü yapılarak radyasyon uygulanmış farelere verilmiş ve bu farelere daha sonra parenteral yolla ovalbumin antijeni verilmiştir. Ovalbumine karşı oluşturan in vitro T hücre cevabı in vivo antikor üretimi ölçülmüş, sonuçta ovalbumin verilen farelerden elde edilen dalak hücre süspansiyonunun radyasyona maruz bırakılmış farelere verilmesiyle Th1 sitokin profili gösteren bir hoşgörünün transfer edildiği gözlenmiştir. Hoşgörülü dalak hücrelerinin İL-2 ile kültürü yapıldıktan sonra transferin gerçekleştirdiği farelerde hem antikor üretiminin varlığının hem de in vitro proliferasyon deneyleri ile T hücre yanıtının oluşumunun gösterilmiş olması, klonal ölümün fare immün sistemi için etkin bir mekanizma olduğunu ortaya koymuştur.

### Oral hoşgörüyü etkileyen faktörler

Antijen ve T hücreleri dışında hayvanın yaşı, beslenme durumu ve genetik yapısı hoşgörülü etkileyen diğer faktörlerdir (17). Ayrıca Ts hücre yokluğu, ASH aktivasyonu ve düşük dozlarda antijen uygulanması oral hoşgörüyü etkiler (5,6,16). Oral hoşgörünün başlatıldığı doku henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak gastro-intestinal sistem içerisinde olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Antijenin lenfositlere sunulması esnasında rol alan yüzey moleküllerinin klonal ölüm mü yoksa aktif immün yanıt mı oluşacağını belirlemede etkin oldukları diğer çalışmalardan bilinmektedir (22,23). Karaciğerin de oral hoşgörünün şekillenmesi üzerinde etkin olabileceğini akla getiren bulgular mevcuttur. Retikulo-

endotelial sistemin en büyük dokusu olan bu organda da sitemik immün sistemdeki ASH'den farklılıklar gösteren hücreler vardır ve karaciğerin portal sisteme direk verilen antijenlere karşı hoşgörünün geliştiği organ olduğu bilinmektedir. Oral hoşgörüyü üzerinde sitokinlerin etkileri henüz tam anlamıyla anlayamamış olmasına rağmen IFN- $\gamma$  nin hoşgörünün oluşumu üzerine olumsuz etkisinin olduğu buna karşın TGF- $\beta$  nin in vivo uzaklaştırılmasının hoşgörüyü oluşumunu tamamiyle önlediği gözlenmiştir (24).

### Neonatal hoşgörü

Her ne kadar yeni doğanlara oral yolla antijen uygulanması hoşgörüyü başlatan bir uygulama olarak bilinse de, yeni doğan hayvanların ovalbumin veya insan gamaglobulini ile beslenmesi, ilgili antijenler yönünden sıvısal ve hücrel immün yanıt oluşumuna sebep olabilir. Halbuki aynı antijenlerin yetişkin hayvanlara oral yolla verilmesinin hoşgörüyü başlattığı bilinmektedir (25,26). Kobay myelin basic protein (MBP) in yeni doğan ratlara oral uygulandığı bir çalışmada (27) oluşan immün yanıt proliferasyon deneyleri ile ölçülmüştür. MBP ile beslenen ratlar 6-8 hafta sonra immünize (MBP ile) edilmelerine rağmen bu immünizasyonunu ratları deneysel otoimmün ensefalomyelit (DOE) e karşı korumadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar, MBP ile beslenen hayvanlarda DOE'nin baskılanmasının 4 haftalık tan itibaren görülebileceğini ortaya koymuştur. İlgili çalışma, oral hoşgörüden sorumlu immünregülatör ağın tam olarak olgunlaşmasını tamamlamamış olması ve neonatal sürede barsak yoluyla otoantijen alınmasının otoimmün hastalıkların patogeneze katkıda bulunabileceği görüşünün ileri sürülmesine de neden olmuştur. İnek sütüyle beslenen infantlarda da, insüline bağlı diabete genetik olarak duyarlı olan bireylerin pankreatik beta hücre yüzey proteinleriyle kros-reaksiyon veren anti-sığır serum albumin antikorlarını geliştirdiklerinin tespit edilmesi yukarıdaki hipotezi destekler mahiyettedir (28).

### Klinik açıdan oral hoşgörünün önemi

Oral hoşgörünün gelişiminin engellendiği durumlarda lenfositlerin epitele infiltrasyonunun arttığı ve kirpt hiperplazisi ile karakterize mukozal patolojik bozuklukların baskın olduğu bir tablo, benzer bir şekilde, hücrel immünitenin sonuklu olduğu diğer



intestinal bozukluklarda da görülür (2,29). Tüm bu bozukluklarda T hücre bağımlı sitokinlerin aşırı üretimi sözkonusudur. Oral hoşgörünün oluşumunun bozulduğu durumlarda da sitokin üreten lokal T hücreleri aşırı aktive almaktadırlar (5). Son yıllarda klinik olarak antijen spesifik immüno-patolojik bozuklukların önlenmesinde oral hoşgörü kullanım alanı bulmuştur (6). Örneğin deneysel ensefalomeylitide, hastalık oluşturmadan önce deneme hayvanına uygun protein antijeninin oral yolla verilmesi ile hastalık önlenmiştir (30). Benzer sonuç immün komplekslerin etkin olduğu glomerulonefritlerde (31), adjuvant artritide (32) ve deneysel otoimmün uveoretitide de (33) elde edilmiştir. Henüz klinik hastalığın tedavisinde oral hoşgörü geliştirilmesinin tek başına tamamiyle yeterli olduğuna dair herhangi bir bildiri olmamasına rağmen, ABD'de multiple sclerosis'in tedavisinde beyinden hazırlanan özütün, spesifik oral hoşgörü geliştirmek amacıyla kullanımı üzerinde çalışmalar devam etmektedir (33). Allojenik lökositlerin kullanıldığı bir besleme programının, daha sonra yapılacak kardiyak transplantasyonunu izleyecek allograft atılımının önlenmesinde yeterli olabileceği dahi bildirilmiş (34), ancak bunu doğrulayan herhangi bir çalışmaya henüz rastlanılmamıştır. Bütün bu uygulamalarda, büyük miktarlardaki antijenin pek çok kez ve uzun bir süre ile verilmesi gerekliliğinin yanısıra, ilgili antijene karşı sistemik immün hücrelerin önceden duyarlılaşmış olması gerekmektedir (2,17,21,35). Ancak kolera toksin B subunitine (KTB) tutturulmuş antijenin miligram düzeyindeki miktarlarının oral yolla verilmesi ile bu antijene karşı hem immün olan hem de olmayan hayvanlarda, sistemik spesifik T hücrelerinin yeniden aktive olmasının etkili bir biçimde baskılandığı bildirilmiştir (36). Farelerde yapılan bu çalışmada, 20 g KTB'e tutturulmuş 2 mg insan insülininin beta hücresi tahribatını önlediği tespit edilmiştir. Bu koruyucu etkinin adoptif transferle başka bireylere aktırılabilirliği gözlenmiş ve bu mekanizmada koruyucu T hücrelerinin hastalıklı dokunun drenajından sorumlu olan lenfoid dokulara seçici olarak göç etmesi ve yerleşik hale geçmesinin rolü olduğu ileri sürülmüştür.

Günümüzde tartışılmaz önemi olan aşı teknolojisinde, rekombinant protein veya peptitlerin

immünojen olarak kullanıldığı oral aşuların geliştirilmesi öncelikli öneme sahiptir. Bu tür aşular, eğer oral hoşgörü önlenmezse, başarısız olmaktadır. Oral yol ile hoşgörü geliştirileceği gibi immün yanıt oluşumunun da sağlanması aşı etkinliğinin, aşının tolerojenik uyarımı yenme kapasitesine bağlı olması ile açıklanır. Sentetik ve partiküler yapıda olmayan aşuların geliştirilmesinde, tıpkı konvansiyonel protein antijenlerden hazırlanan (bakterin) aşılarda olduğu gibi, aşıdaki antijene karşı gelişen hoşgörü problem teşkil eder (1). Kolera toksininin vektör olarak kullanımı aktif immün yanıtın oluşumuna katkısı yönünden bir zorunluluk halini almıştır. Kolera toksini, mukozal immünte mekanizmasının başlatılmasında "tetiği çeken" mükemmel bir protein olup, bu etkiyi mukozal dokuya olan spesifik affinitesinden dolayı ve devamlı surette yüksek immünojen etki göstermesi suretiyle gerçekleştirir (18,28). Uzun zamandan beri antijenik olmayan aşı vektörlerinin kullanıma girmesi yönünde de çalışmalar mevcuttur. Örneğin rekombinant proteinlerin saponinle kompleksler oluşturan bir formda sunulması hem oral hoşgörünün oluşmasına yol açmamış ve hem de lokal (barsaklarda) ve sistemik olarak primer immün yanıtın oluşumunda saponinin adjuvant etkisinin olmasının yanısıra küçük saponin partikülleri (30-40 nm) barsak emilimini, muhtemelen molekülün stabilitesinin yüksek olmasından dolayı, artırmış ve kompleksteki antijenin immün yanıtı maksimal derecede başlatmasına imkan vermiştir (37, 38).

Antijenin bakteriler aracılığıyla sunumunda E. coli geniş kullanım alanı bulmuştur. E. coli'ye rekombinant teknoloji ile sentezletirilen gıda proteinlerinin barsak lenfoid dokusu için oldukça kuvvetli antijenik özellikte oldukları ve safra IgA düzeyinde önemli artışa neden oldukları bildirilmiştir. Böylece proteinin sunum biçiminin mukozal immüntenin gelişiminde etkin olabileceği düşüncesi ileri sürülmüştür (39).

Sonuç olarak, oral hoşgörü mekanizmasının aydınlatılması, immün sistemin self/nonself ayrımının mekanizmasının açıklanmasına yardımcı olacağı gibi, spesifik immüno-patolojik bozuklukların tedavisi ile aşı geliştirme çalışmalarında yeni stratejilerin doğmasına da yol açacaktır. Otoantijenlerin tedavide kullanımı, toksik olmaması ve antijen spesifik olmasının yanısıra oral yolla kullanım kolaylığı gibi avantajlara sahip olması nedeniyle cazip olacaktır.



## KAYNAKLAR

- 1- Weiner HL. Oral tolerance, commentary. Proc Natl Acad Sci, USA 1994; 91: 10762-5.
- 2- Swarbrick ET, Stokes CR, Soothill CF. The absorption of antigens after oral immunization and simultaneous induction of specific tolerance. Gut, 1979; 20: 121-5.
- 3- Jones La, Chin T, Longo DL, Kruisbeek AM. Peripheral clonal elimination of function T cells. Science, 1993; 250: 1726-9.
- 4- Ramsdell, F, Fowlkes BJ. Clonal deletion versus clonal anergy: the role of the thymus in inducing self tolerance. Science, 1990; 248: 1342-8.
- 5- Miller JFAP, Morahan G. Peripheral T cell tolerance Ann Rev Immunol, 1992; 10: 51-70.
- 6- Holan V, Lamb JR, Malkovski M. Immunological tolerance and lymphokines. Crit Rev Immunol, 1991; 10: 481-93.
- 7- Weiner HL, Friedman A, miller A, Khouri ST, Al-Sabbagh A, Santos L, et al. Oral tolerance: immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune disease by oral administration of autoantigens. Ann Rev Immunol, 1994; 12: 809-38.
- 8- Mowat AMcl. The regulation of immune responses to dietary protein antigens. Immunol Today, 1987; 8: 93-8.
- 9- Mowat AMcl, Lamont AG, Parrott DMV. Suppressor T cells, antigen-presenting cells and the role of I-J restriction in oral tolerance to ovalbumin. Immunology, 1988; 64: 141-5.
- 10 Chase MW, Battisto JR. The duration of dermal sensitization following cellular transfer in guinea pigs. J Allergy, 1955; 26: 83-77.
- 11- Thomas HC, Parrott DVM. Induction of tolerance to soluble protein antigen by oral administration. Immunology, 1974; 27: 631-9.
- 12- Janeway C, Travers PJr. Immunobiology. 2nd ed. Hong Kong Pramount Printing Ltd. 1994: 7-16.
- 13- Mowat AMcl, Strobel S, Drummond HE, Ferguson A. Immunological responses to fed protein antigens in mice. Reversal of oral tolerance to ovalbumin by cyclophosphamide. Immunology, 1982; 58: 677-84.
- 14- Mowat AMcl. Thomas JJ, Parrott DVM. Divergen effects of bacterial, lipopolysaccharide on immunity to orally administered protein and particulate antigens in mice. Immunology, 1986; 58: 677-84.
- 15- Ucan US. T cells and cytokines in the intestinal lamina propria of the pig. D. Dissertation. UK.University of Bristol, 1997: 1-53.
- 16- McMenamen C, Oliver J, Girn B, Holt BJ, Kees UR, Thomas Wr, Holt PG. Regulation of T cell sensitization at epithelial surfaces in the respiratory tract: suppression of IgE responses to inhaled antigens by CD31 TcR a-/B lymphocytes. Immunology, 1991; 74: 234-9.
- 17- Friedman A, Weiner HL. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. Proc Natl Acad Sci USA, 1991; 99: 66-92.
- 18- Stokes CR. Induction and control of intestinal immune response. In: Stokes CR, Newby TJ eds. Local immune responses of the gut, Florida. CRC Press, Boca Raton 1984: 97-141.
- 19- Whitacre CC, Gineapp IE, Orosz CG, Bitar DM. Oral tolerance in experimental autoimmune encephalomyelitis. III. Evidence for clonal anergy. J Immunol, 1991; 147: 2155-63.
- 20- Melamed D, Friedman A. Direct evidence for anergy in T lymphocytes tolerized by oral administration of ovalbumin. Eur J Immunol, 1993; 23: 935-42.
- 21- Melmamed D, Friedman A. In vivo tolerization of Th1 lymphocytes following a single feeding with ovalbumin: anergy in the absence of suppression: Eur J Immunol, 1994; 24: 1974-81.
- 22- Dustin ML, Springer TA. The role of lymphocyte adhesion receptors in transient interactions and cell locomotion. Ann Rev Immunol 1993; 9: 27-66.
- 23- June CH, Blustune JA, Nadler LM, Thompson CB. The B7 and CD28 receptor families. Immunol Today, 1994; 321: 321-31.
- 24- Heatley RV. Gastrointestinal and hepatic immunology. Cambridge Universty Press, Cambridge, UK. 1994: 25-121.
- 25- Hanson DG. Ontogeny of orally induced tolerance to soluble proteins in mice J Immunol, 1981; 18:588-93.
- 26- Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. Systemic tolerance or priming is related to age at egich antigen is first encountered. Ped Research, 1984; 18: 588-93.
- 27- Miller A, Lider O, Weiner HL. Orally administered melin basic protein in neonates primes for immune responses and enhances experimental autoimmune encephalomyelitis in adult animals. Eur J Immunol, 1993; 22: 225-30.
- 28- Karjalainen J, Martin JM, Knip M, Ilonen J, Robinson BH, Savilahti E, et al. A bovine albumine peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl J Med, 1992; 327: 302-7.
- 29- Stokes CR, Miller BG, Bourne FJ. Animal models of food sensitivity. In: Brostoff J, Challombe SJ eds. Food allergy and intolerance. W.B. Saunders, Eastbourne. 1987: 286-300.
- 30- Gesualdo L, Lamm ME, Emunciapator SM. Defective oral tolerance promotes nephritogenesis in experimental IgA nephropathy induced by immunization. J Immunol, 1990; 145: 3684-91.
- 31- Zhang ZJ, Lee SY, Lider O, Weiner HL. Suppression of adjuvant arthritis in Lewis rats by oral administration of type II collagen. J Immunol, 1990; 145: 2489-93.
- 32- Nussenblatt RB, Caspi RR, Mahdi R, Chan CC, Roberge F, Lider O, Weiner HL. Inhibition of S-antigen induced experimental autoimmune uveoretinitis by oral induction of tolerance with S-antigen. J Immunol, 1990; 144: 1689-96.

- 33- Marx J. Testing of autoimmune therapy begins. *Science*, 1991; 252: 27-8.
- 34- Sayegh MH, Zhang ZJ, Hancock WW, Kwok CA, Carpenter CB, Weiner HL. Downregulation of the immune response to histo-compatibility antigens and prevention in established immune responses by feeding protein antigens. *Cell Immunol*, 1998; 183: 137-48.
- 35- Leishman AJ, Garside P, Mowat AM. Immunological consequences of intervention in established immune responses by feeding protein antigens. *Cell Immunol*, 1998; 183: 137-48.
- 36- Bergerot I, Ploix C, Petersen I, Moulin V, Rask C, Fabien N, et al. A cholera toxoidinsulins conjugate as an oral vaccine against spontaneous autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94: 4610-14.
- 37- Chavali SR, Champbell JB. Adjuvant effects of orally administered saponins on humoral and cellular immune responses in mice. *Immunobiology*, 1987; 174: 347-59.
- 38- Mowat AMcl, Felstein MV. ISCOMS-A novel strategy for mucosal immunization? *Immunol Today*, 1991; 12: 383-5.
- 39- Dahlgren UIH, Wold AE, Hanson LA, Midtvedt T. Expression of a dietary protein in *E. coli* renders it strongly antigenic to gut lymphoid tissue. *Immunology*, 1991; 73: 394-7.