

A IMUNOGLOBULINA A SECRETORA (IgAS)

MARTA MUTSUMI ZAHA-INOUE^a

RESUMO

Estudo das características físico-químicas e imunobiológicas da IgA Secretora, evidenciando a sua formação protetora a nível de secreções externas; valores normais na saliva e a importância da sua dosagem como instrumento diagnóstico nas imunodeficiências.

PALAVRAS-CHAVE: IgA secretora, Função protetora, Valores normais.

INTRODUÇÃO

As secreções podem ser diferenciadas, pelo conteúdo de imunoglobulinas, em duas categorias gerais: internas e externas. As secreções internas compreendem o humor aquoso dos olhos; os fluídos: cerebrospinal, sinovial, amniótico, pleural e peritoneal e as externas compreendem as secreções salivares parotídeas, submaxilares, secreção nasal, lágrima, fluídos gastrointestinal e traqueo-bronquial, plasma seminal, bile, urina e colostro.

Em contraste com as secreções internas, cujo conteúdo de imunoglobulinas é quantitativamente similar ao do soro humano normal, as secreções externas apresentam alta concentração de IgA, equivalente à concentração de IgG no soro, na relação IgG/IgA igual a 1. (Fig. 1 Fudenberg, 1984).

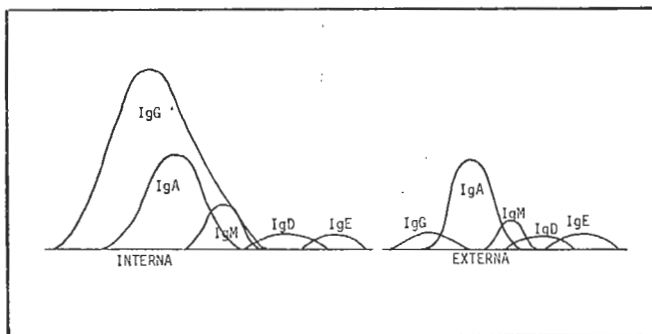


Fig. 1 - Secreções orgânicas caracterizadas pelo conteúdo de imunoglobulinas. (Fudenberg, 1984)

A IgA das secreções externas difere da IgA da circulação sistêmica, por possuir um determinante antigênico extra, ausente na IgA sérica, chamada peça secretora (PS). A IgA associada à peça secretora é hoje denominada IgA secretora (IgAS). (TOMASI & BIENENSTOCK^{6 1}).

IgAS - PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

A molécula de IgAS consiste de dois monômeros IgA de coeficiente de sedimentação 7 S, ligados covalentemente (GARCIA & PARDO^{2 5}) por um pequeno glicopeptídeo, a cadeia J, formando um dímero, no qual se encaixa por ligações covalentes (TOMASI^{6 3}) e forças secundárias (BRANDTZAEG⁶), uma glicoproteína, a peça secretora (PS). Cada molécula de IgA 7S consiste de duas cadeias polipeptídicas leves (L), Kappa (K) ou lambda (λ), de peso molecular (PM) 22,5 quilodaltons (kd) e de duas cadeias pesadas (H) de PM 55,0 kd e, somando-se a PS e a cadeia J, seu peso total é estimado em 385,0 kd (TOMASI^{6 3}). (Fig. 2)

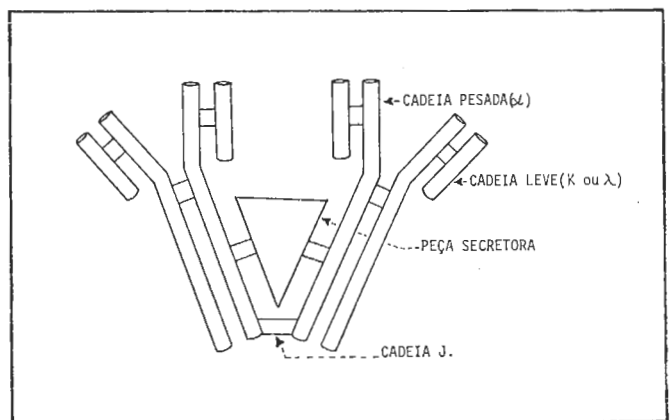


Fig. 2 - Modelo esquemático de IgA Secretora

A peça secretora (PS) pode ser encontrada ligada à IgAS ou na forma de PS livre (PSL) nas secreções exócrinas e pode estar presente mesmo na ausência de IgA (HURLIMAN et alii^{2 9}).

O PM estimado para a PS livre varia de 74,0 kd a 85,0

^a Mestre em Imunologia Departamento de Patologia Aplicada, Legislação e Deontologia, CCS, UEL.

kd, determinado por vários autores através da gel filtração e SDS-PAGE, enquanto que, para a PS ligada à IgA varia de 50,0 kd a 88,0 kd, segundo revisão feita por CUNNINGHAM-RUNDLES¹⁶, em 1978.

A molécula de PS é sintetizada em células secretoras da membrana mucosa e epitélio glandular e a ligação da PS com a IgA pode ocorrer no citoplasma das células epiteliais, no espaço intercelular e/ou no lúmen das glândulas acinares e ductos (MOGI⁴⁵). Embora não se conheça com exatidão a função biológica da PS, tem-se sugerido que facilita o transporte da IgA para a superfície epitelial e que a IgAS é mais resistente à proteólise do que a IgA sérica (KOBAYASHI³⁴).

Dentre vários modelos de estrutura molecular da IgAS propostos, o de BRANTZAEG et alii⁴, inclui novas características antigênicas da PS: dois grupos de determinantes acessíveis (A₁ e A₂) presentes na PS associada à IgA e na PS livre, distintos de acordo com a sua susceptibilidade ao mercaptoetanol; um grupo denominado determinante inacessível (I), na molécula de PS ligada à IgAS, que é oculto devido à interação não covalente com esta e o determinante C de característica configuracional, provavelmente uma unidade tridimensional da PS ligada à IgA. (Fig. 3).

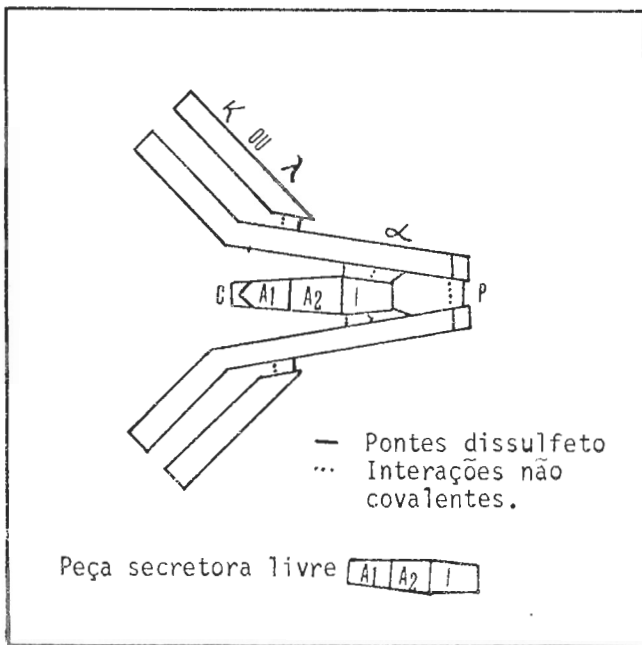


Fig. 3 - Estrutura molecular esquemática da IgA secretora e peça secretora. O modelo é baseado em análises imunológicas (Brandtzaeg, 1973) e microscopia eletrônica (Svehag & Bloth, 1970)

potencial dos tecidos mucosos, que excede a de outras fontes linfóides, embora, BIENENSTOCK et alii³, em 1980, também tivessem verificado que ambos os tecidos linfóides, das placas de Peyer e do associado ao brônquios apresentassem igual propensão para recolonizar os tecidos mucosos com células produtoras de IgA. Estas observações levaram à hipótese de que existe um sistema imune secretor comum para a IgA, no qual, células sensibilizadas em uma determinada mucosa, têm a capacidade de povoar seletivamente sítios mucosos distantes.

Esta hipótese foi consubstanciada em experimentos que comprovaram uma tendência seletiva de blastos de linfonodos mesentéricos localizarem-se no tecido glandular mamário (ROUX et alii⁵¹) e na cervix, sob controle hormonal (GRACO et alii⁴⁴), dando origem às células B que expressam IgA.

Recentemente, JACKSON et alii³¹, em 1981, demonstraram que blastos dos linfonodos mesentéricos, que sintetizam IgA, vão se localizar nas glândulas salivares e, pelo fato da imunização gástrica ter mostrado ser um efetivo método de produção de anticorpos específicos àquele antígeno na lágrima, MESTECKY, em 1983, concluiu que as células dos linfonodos mesentéricos também migram para as glândulas lacrimais.

A existência desse sistema imune secretor comum manifesta-se na especificidade da resposta do anticorpo em vários outros fluidos secretórios que, usualmente, refletem exposição prévia intestinal ao antígeno (MESTECKY et alii⁴⁴; CEBRA et alii⁹). (Fig. 4).

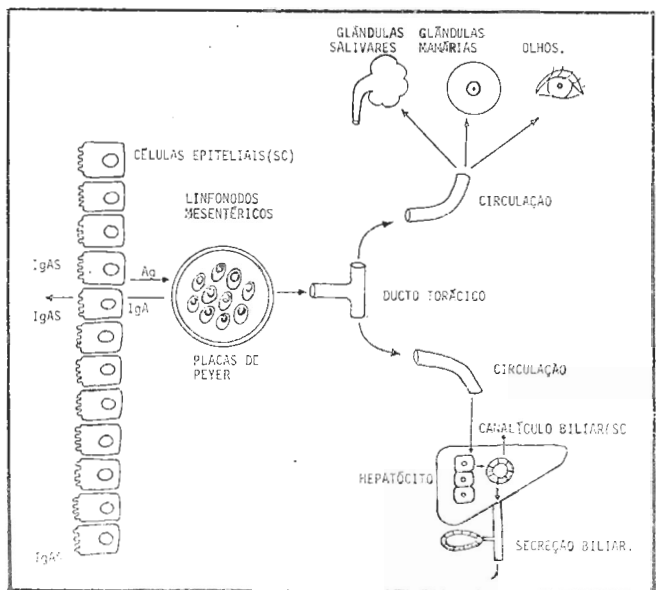


Fig. 4 - Modelo de um sistema imune secretor comum

IgAS - ORIGEM E MIGRAÇÃO

Células linfóides precursoras imaturas são estimuladas nas placas de Peyer e são drenadas para os linfonodos mesentéricos. Após uma fase de maturação, as células entram no fluxo linfático do ducto torácico e alcançam a circulação sanguínea, retornando ao intestino, onde são distribuídos ao longo da lâmina própria, completando aí, a sua diferenciação em células plasmáticas (TOMASI⁶³).

CEBRA et alii⁹, em 1980, demonstraram que as células das placas de Peyer proporcionam uma recolonização

Os fatores responsáveis pela localização das células na mucosa parecem ser expressos na superfície celular das mesmas. Experimentos realizados por BUTCHER et alii⁷, em 1982, sugerem um mecanismo mais geral operando no direcionamento do tráfico de linfócitos, chamado seleção de migração dos linfócitos, que ocorreria ao nível da entrada dos linfócitos da circulação sanguínea, nos tecidos, por interação com o endotélio vascular. Existiriam receptores na superfície de linfócitos, específicos

para determinantes da membrana de células endoteliais que, por sua vez, seriam órgão-específicos. O modelo proposto é de que as células endoteliais das vênulas pós-capilares das placas de Peyer e dos linfonodos mesentéricos apresentam diferentes receptores de superfície para linfócitos que, por sua vez, apresentam receptores órgão-específicos, tendo assim, sua migração direcionada através da mucosa de vários tecidos linfóides. (Fig. 5 BUTCHER et alii⁷, 1982).

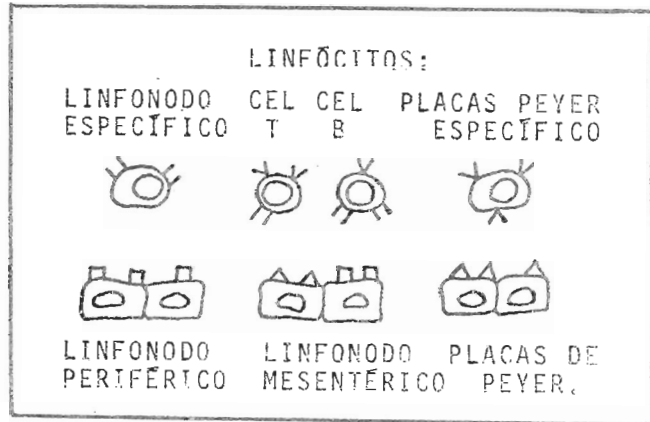


Fig. 5 - Modelo proposto do mecanismo de migração linfocitária órgão-específica (Butcher & Cels, 1982)

A regulação da maturação de células primitivas em linfócitos B produtores de IgA (LB-IgA) pode ser propriedade de uma subclasse específica de células T, que interage com células B.IgA, como demonstram os achados, em pacientes e animais experimentais, de células supressoras IgA específicas (WALDMAN⁶³). Mais recentemente, STROBER et alii⁵⁷, em 1978, identificaram uma população de células T, que possuem a propriedade de se ligar à IgA por meio da porção Fc e, por esta razão, as células T com receptor para a porção Fc da IgA são candidatas à célula reguladora IgA específica.

Recentes estudos indicaram que uma larga porcentagem de linfócitos periféricos, monócitos e polimorfonucleares humanos expressam receptor para Fc da cadeia alfa (FANGER et alii²⁴), e isto tem sugerido que nestas populações o receptor possa ter função efetora, talvez por ação sinérgica da IgA com a IgG na promoção da citotoxicidade mediada por células, anticorpo dependente, por polimorfonucleares, monócitos e linfócitos humanos (SHEN et alii⁵⁵).

KUTTEH et alii³⁵, em 1982, examinando vários tecidos humanos quanto à habilidade de produzir formas monoméricas ou poliméricas de IgA, chegaram à conclusão de que a medula óssea é a maior fonte de IgA monomérica, enquanto que o tecido linfóide associado a superfície secretora constitui a principal fonte de IgA polimérica, embora produza significante quantidade de IgA monomérica que, possivelmente, devido ao seu baixo PMe inabilidade para se complexar com a PS, difunde preferencialmente para os linfáticos e, conseqüentemente, para a circulação sanguínea. (TOMASI⁶³) (Fig. 6). Outras fontes produtoras

de IgA são as células das tonsilas, dos linfonodos e do próprio sangue periférico, os quais produzem igual proporção das formas polimérica e monomérica.

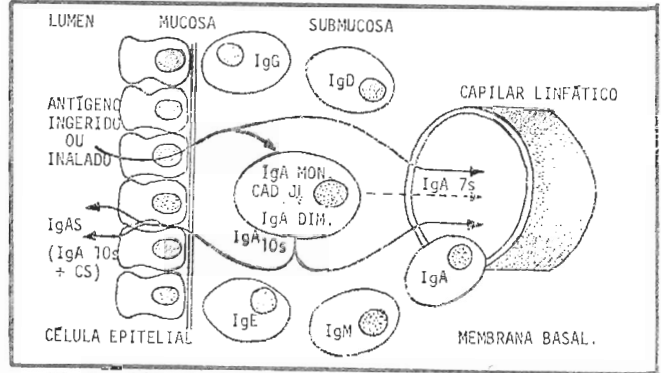


Fig. 6 - Sítio de síntese e transporte de IgA Secretora (IgAS) (CS = Componente secretor; MON IgA = monômetro de IgA; DIM IgA = Dímero de IgA) (Fudenberg, H.H., 1984)

Em 1981, BRANDTZAEG realizou uma completa revisão dos mecanismos de transporte transepitelial da IgA, dos quais o mais aceito atualmente é o da transcitose mediada por receptor proposto por BRANDTZAEG, em 1973 e confirmado por MOSTOV & BLOBEL⁴⁶, em 1983, em que a PS é produzida no retículo endoplasmático rugoso, move-se através do Complexo de Golgi em direção à superfície basolateral da célula epitelial, onde a IgA polimérica liga-se e, conseqüentemente, o complexo IgA-PS é endocitado. Essas vesículas endocíticas não se fundem com o lisossoma e somente transportam o complexo IgA-PS para a superfície apical, onde é liberado na secreção glandular por exocitose. (Fig. 7 BRANDTZAEG, 1973).

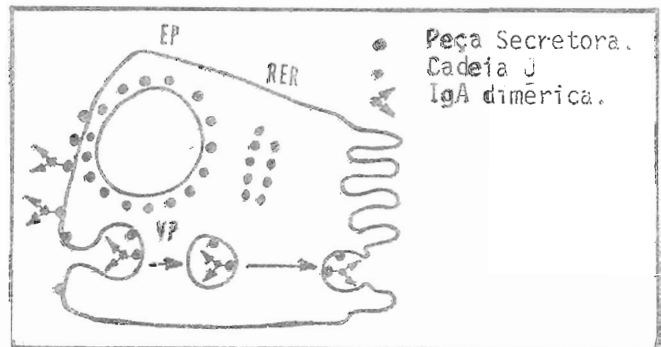


Fig. 7 - Modelo de transporte na translocação da IgA dimétrica, desde a formação do complexo IgA-PS na membrana basolateral (esquerda) das células epiteliais até a extrusão luminal das vesículas pinocitóticas (direita) contendo IgA secretora completa e algumas moléculas livres de PS (RER = retículo endoplasmático rugoso; VP = vesícula pinocitótica). Segundo Brandtzaeg, 1973).

IgAS - PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

O principal papel biológico dos anticorpos secretores polivalentes de alto peso molecular como a IgAS, é o de constituir uma primeira linha de defesa contra antígenos polivalentes particulados como as bactérias e os vírus.

Está claramente estabelecido que a IgAS possui atividade de neutralização sobre vírus que esta pode ser responsável pela inibição do crescimento, daí o seu papel protetor em várias infecções virais; no entanto, ainda não se acha elucidado o mecanismo pelo qual a IgAS possa exercer efeito protetor nas infecções bacterianas (TOMASI⁶³).

É possível que lise a bactéria com a cooperação de ambos, complemento ativado pela via alternada e lisozima (BRANDTZAEG⁴).

PORTER & LINGGOOD⁵⁰ reportam que anticorpos secretores "in vivo" e "in vitro" interferem na estabilidade de plasmídios que codificam importantes determinantes de adesão celular (K88ab e K88ac), que são fatores de virulência da *E. coli* enteropatogênica, confirmando achados de SWANBORG-EDEM et alii⁵⁹, em 1978, de que a IgAS bloqueia a aderência de bactérias à mucosa e também, segundo WILLIAM et alii⁶⁷, a disseminação das mesmas.

Anticorpos específicos para componentes alimentares têm sido encontrados no colostro e no leite humano (CRUZ et alii¹⁵) e podem impedir o desenvolvimento de alergia em crianças lactentes, por inibir a absorção de moléculas não degradadas pelo intestino ainda deficiente na produção de IgAS (WALKER et alii⁶⁶). Em edição, sabe-se que a deficiência de IgAS leva à ocorrência de imunocomplexos e/ou antígenos alimentares circulantes (CUNNINGHAM-RUNDLES et alii¹⁶).

A superfície mucosa em constante contato com milhares de substâncias que podem estimular propriedades imunoreguladoras específicas e/ou inespecíficas. Conseqüentemente, a resposta a uma série de antígenos poderia ser potencialmente prejudicial ao organismo, no entanto, o sistema imune secretor possui uma série de mecanismos de regulação que lhe permite reagir seletivamente à maioria das substâncias encontradas no meio ambiente. A administração oral de um antígeno induz à formação de células T supressoras que impedem uma resposta imune positiva para o mesmo antígeno, quando este é reapresentado pela via parenteral. Esta supressão mostrou ser específica para determinadas classes de imunoglobulinas como IgM e IgG e, particularmente, para a resposta IgA, resultou em facilitação. Este fato pode ocorrer pela formação concomitante de células supressoras para a resposta IgG e auxiliaadoras para IgA, numa única população de células esplênicas (STROBER⁵⁸).

A administração oral do antígeno pode levar à indução e supressão da resposta humoral àquele antígeno (ELSON et alii²³; MATTINGLY et alii⁴³). Estas duas modalidades de resposta imune ocorrem após a administração oral da quase totalidade dos antígenos. Fator intrigante é que a resposta humoral ocorre a nível local e a supressão, a nível sistêmico e, aparentemente, independem um do outro.

Contudo por meio de estudos simultâneos da indução e supressão em inúmeros sistemas experimentais, constatou-se que um parecia depender do outro, integrando, assim, um circuito imunológico (EARDLEY et alii²¹; GERSHON et alii²⁶). Essa dependência tem sido atribuída a um "feedback" direto dos anticorpos, causando supressão (ISHIZAKA et alii³⁰) por indução das células T supressoras (Ts), pelas células T auxiliaadoras (Th) (EARDLEY et alii²¹) e por inativação da célula Ts pela célula contrassupressora "helper-like" (GERSHON²⁶). A maioria desses circuitos parece funcionar por meio de mediadores solúveis.

IgAS – VALORES NORMAIS

O estabelecimento de níveis normais de IgAS pode ser de extrema validade, não somente para o estudo da ontogenia do sistema imune secretor, como também para o estudo das imunodeficiências, particularmente a deficiência transitória de IgA, evidente nas crianças (TAYLOR et alii⁶⁰).

A IgAS não é detectável nas secreções dos recém-nascidos e isso tem sido associado à maior freqüência de diarreia em crianças não beneficiadas pelo aleitamento materno do que naquelas que o são (KENNY et alii³²).

DELACROIX & VAERMAN¹⁸, em 1981, constataram que a concentração de IgAS aumenta gradualmente e alcança níveis de adultos na saliva não estimulada, em torno de seis a oito anos de idade, enquanto que, COOPER & LAWTON¹², em 1972, tinham reportado para o mesmo a idade de nove a dez anos.

A revisão de literatura sobre a concentração de IgAS na saliva de indivíduos normais, apresentou uma grande diversidade de valores (Tabela 1).

SECREÇÃO	INDIVÍDUOS		DOSAGEM PADRÃO	MÉTODO	AUTORES	
TIPO	EST	N. IDADE	IgAS*			
ST	NÃO	04 ADULTA	49,20	IgA SER	AGL	ADINOLF & COLS., 1966
ST	SIM	30 ADULTA	0,60	IgA SER	IDRS	LEHNER & COLS., 1967
ST	SIM	16 ADULTA	0,70	IgA SER	IDRS	LEHNER & COLS., 1969
ST	NÃO	28 ADULTA	5,95	IgA SER	IDRS	ROWE & COLS., 1968
ST	NÃO	16 ADULTA	16,00	?	IDRS	WALDMAN & COLS., 1968
ST	?	6 ADULTA	4,50	IgA SER	SSPR	SALMON & COLS., 1969
ST	NÃO	71 ADULTA	1,15	?	MMD	LO GRIPPO & COLS., 1969
ST	NÃO	21 ADULTA	30,38	IgA PAR	IDRS	BRADTZAEG & COLS., 1970
ST	?	7 ADULTA	22,90	IgA SER	IRMA	DELACROIX & COLS., 1982
SP	SIM	6 ADULTA	2,75	IgA SER	IDRS	TOMASI & ZIGELBAUM, 1963
SP	?	12 ADULTA	28,00	IgA SER	IDRS	CHODIRKER & TOMASI, 1963
SP	NÃO	10 5 a 14a	6,00	IgA SER	IDRS	HARWORTH & DILLING, 1966
SP	SIM	18 ADULTA	9,50	IgA SAL	EID	CLAMAN & COLS., 1967
SP	SIM	4 ADULTA	6,00	IgA NAS	IDRS	DOUGLAS & COLS., 1967
SP	SIM	20 15 a 20a	0,76	IgA SER	OUUDIN	SOUTH & COLS., 1968
SP	?	18 ADULTA	6,30	IgA COL	IDRS	TOMASI & BIENENSTOCK, 1968
SP	SIM	9 ADULTA	3,95	IgA PAR	IDRS	BRANDTZAEG & COLS., 1970
SP	NÃO	44 ADULTA	4,50	IgA SER	IDRS	OON & LEE, 1972
SP	SIM	44 ADULTA	2,60	IgA SER	IDRS	OON & LEE, 1972

ST – SALIVA TOTAL
SP – SALIVA PAROTÍDEA
EST – ESTÍMULO
IgA SER – IgA SÉRICA
IgA PAR – IgA PAROTÍDEA
IgA NAS – IgA NASAL
AGL – AGLUTINAÇÃO
IDRS – IMUNODIFUSÃO RADIAL SIMPLES
SSPR – "SANDWICH SOLID PHASE RADIOIMMUNOASSAY"
MDD – "MICRO-DOUBLE-DIFFUSION"
IRMA – "IMMUNORADIOMETRIC ASSAY"
EID – ELETROIMUNODIFUSÃO
 * IgAS em mg/dl

TABELA 1: Dosagem de IgAS (mg/dl) na saliva total e saliva parotídea de indivíduos normais.

IgAS – IMUNODEFICIÊNCIA

Em uma população não selecionada, a deficiência de IgAS é a forma mais comum de imunodeficiência primária. De acordo com diferentes trabalhos (HOBBS²⁸; TOMASI⁶¹), ocorre com uma freqüência variando de 1:400 a 1:3000.

Normalmente a ausência de IgA pode ser observada concomitantemente no soro e nas secreções e, ocasionalmente, a IgA sérica encontra-se em níveis normais com deficiência ou ausência de IgA secretora (KRAKAUER

et alii^{3,5}); em contrapartida, a deficiência de IgA sérica com níveis normais de IgAS nas secreções é raramente encontrada.

Quanto às características patogenéticas, três grupos de pacientes com deficiências de IgA podem ser identificados (ATWATER et alii²; CASSIDY et alii⁸; COULEY et alii¹³): pacientes com hiperfunção das células T supressoras; pacientes com deficiência da célula T "helper" e pacientes com defeito intrínseco dos linfócitos B-alfa.

Do ponto de vista clínico, uma grande porcentagem de casos de deficiência de IgAS, é associada com inúmeras condições patológicas, tais como infecções recorrentes, doenças alérgicas como a urticária e o eczema, a rinite alérgica ou a asma; doenças auto-imunes e doenças neoplásicas (KERSEY^{3,3}). No entanto, D'AMELIO et alii¹⁷, em 1982, confirmaram as observações de que existe deficiência de IgA em indivíduos normais.

A deficiência de IgA é provavelmente uma síndrome heterogênea: em algumas circunstâncias parece clara a influência genética, particularmente na ataxia-telangiectasia;

por outro lado, a influência ambiental pode ser um fator predisponente. A deficiência de IgA relatada, foi ocorrer em um dos gêmeos univitelinos (LEWKONIA et alii⁴⁰) e acredita-se poder ser induzida por certas drogas como a fenitoína (SEAGER et alii⁵⁴).

A deficiência seletiva de IgA pode ser transitória, particularmente em crianças abaixo de dois anos (OSTEGAARD⁴⁸) e, de 18 crianças de quatro a 15 anos, com deficiência de IgA, seis desenvolveram níveis normais de IgA no soro e na saliva posteriormente, seguindo-se o desaparecimento da tendência às infecções respiratórias decorrentes (OSTEGAARD⁴⁹).

IgAS – MÉTODO DE DOSAGEM

As técnicas mais comumente utilizadas para a dosagem de IgAS são: a Imunodifusão Radial Simples (IDRS) (MANCINI⁴²); a Eletroimunodifusão (EID) (LAURELL³⁷, 1966); o Radioimunoensaio (RIE) (BERSON & YALLOW, 1958) e o Enzimaimunoensaio (ELISA) (ENGVAL & PERLMAN²², 1972).

ABSTRACT

This is study concerning the physio-chemical and immuno-biological functions of secretory IgA, with evidence of its protector function in the secretory immune system, normal levels in saliva and the relevancy of its estimated levels as a tool in immuno-deficiency diagnosis.

KEY-WORDS: *Secretory IgA, Protector functions, Normal levels.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADINOLFI, M. MOLISSON, P. L. ; POLLEY, M. J. ; ROSE, J.M. IgA blood group antibodies. *J. Exp. Med.* 123:951, 1966.
- ATWATER, J. S. & TOMASI, J. B. Suppressor Cells and IgA deficiency. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 9:379, 1978.
- BIENENSTOCK, J. & BEFUS, A. D. Mucosal immunology. *Review Immunology*, 41(2): 249, 1980.
- BRANDTZAEG, P. et alii. Human secretory immunoglobulins. I. Salivary secretions from individuals with normal or low levels of serum immunoglobulins. *Scand J. Haematol. Suppl. n. 12 app 3-83. The Norwegian Cancer Society*, 1970.
- BRANDTZAEG, P. Review and discussion of IgA transport across mucosal membranes. In: *Recent Advances in Mucosal immunity*, ed by Strober, W; Hanson, L. A. & Sell, K. W. Reven Press, New York, 1982. p.267.
- BRANDTZAEG, P. Human secretory immunoglobulins III. Immunochemical and physicochemical studies of secretory IgA and free secretory piece. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. (B)*, 79: 165, 1971.
- BUTCHER, G. C.; STEVENS, S. K.; REICHERT, R. A.; SCOLLAY, R. G.; WEISMAN, I. L. lymphocyte-endothelial cells recognition in lymphocyte migration and the segregation of mucosal and nonmucosal immunity. In: *Recent Advances in Mucosal Immunity* Ed. Strober, W. & Hanson, L. A. Reven Press, New York, 1982. p. 3-24.
- CASSIDY, J. T. et. alii. Functional assesment of a B cells defect in patients with selective IgA deficiency. *Clin. Exp. Immunol.* 35: 296, 1979.
- CEBRA, J. J. et alii. Role of enviromental antigens in the ontogeny of the secretory immune response. *J. Reticuloendothel Soc.* 28 (Suppl.) : 61, 1980.
- CHODIRKER, W. B. & TOMASI, T. B. Gammaglobulins: quantitative relationship in serum and nonvascular fluids. *Science* 142: 1080, 1963.
- CLAMMAN, H. N.; MERRIL, D. A.; HARTLEY, T. F. Salivary immunoglobulins: normal adult values and dissociation between serum and salivary levels. *J. Allergy* 40: 151, 1967.
- COOPER, M. D. & LAWTON, A. R. Circulating B Cells in patients with immunodeficiency. *Am. J. Pathol.* 69(1): 513, 1972.
- COUEY, M. E. & COOPER, M. D. Immature IgA B cells in IgA deficient patients. *New England J. Med.* 305:495, 1981.
- CRAGO, S.S. et alii. Secretory component on epithelial cells is a surface receptor for polymeric immunoglobulins. *J. Exp. Med.* 147: 1832, 1978.
- CRUZ, J.R. et alii. Food antibodies in milk from Guatemalan women. *J. Pediatrics.* 99 (4): 600, 1981.
- CUNNINGHAM-RUNDLES, C. The secretory component and the J. chain. In: *Immunoglobulins, Comprehensive*

- immunology*. ed. by Good, R. A & Day, S. B. Vol. 5. pp. 155. Plenum medical book. C.O. London, 1978.
17. D'AMELIO, R. ; PALMISANO, L. ; LeMOLI, S. ; SEMINARA, R. ; AIUTI, F. Serum and salivary IgA levels in normal subjects: comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized subjects. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 68 (5): 256, 1982.
 18. DELACROIX, D. & VAERMAN, J.P. Reassessment of levels of secretory IgA in pathological sera using quantitative radioimmunoassay. *Clin. Exp. Immunol.* 43 (3) : 633, 1981.
 19. DELACROIX, D. L. ; DIVE, C. ; ROMBAUD, J. C. ; VAERMAN, J. P. IgA subclasses in various secretions and in serum. *Immunology* 47 (2) : 383, 1982.
 20. DOUGLAS, R. G. ROSSEN, R. D. ; BUTLER, W. T. ; COUCH, R. B. Rhinovirus neutralizing antibody in tears, parotid saliva, nasal secretions and serum. *J. Immunol.* 99:297, 1967.
 21. EARDLEY, D. D. et alii. Immunoregulatory circuits among T-cell subsets. I. T-helper cells induce other T-cell sets to exert feedback inhibition. *J. Exp. Med.* 147:1106, 1978.
 22. ENGVALL, E. & PERLMANN, P. Enzyme-linked immunoassay (ELISA) III. Quantitation of specific antibodies by enzymelabeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tube. *J. Immunol.* 109 : 129, 1972.
 23. ELSON, C. O. et alii. T-cell regulation of murine IgA synthesis. *J. Exp. Med.* 149 : 632, 1979.
 24. FANGER, M. W. Sub-populations of human peripheral granulocytes and monocytes express receptors for IgA. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 77 (6) : 3.640, 1980.
 25. GARCIA-PARDO, A. et alii. J chain is covalently bound to both monomer subunits in human secretory IgA. *J. Biol. Chemistry.* 256 (22) : issue of november. 25:11.734, 1981.
 26. GERSHON, R. K. Contrassuppression – a novel immunoregulatory activity: *J. Exp. Med.* 153 : 1533, 1981.
 27. HAWORTH, J.C. & DILLING, L. – Concentration of A-globulin in serum, saliva and nasopharyngeal secretions of infants and children. *J. Lab. Clin. Med.* 67:922, 1966.
 28. HOBBS, J. R. Immune imbalances in dysgammaglobulinemia type IV. *Lancet* i : 110, 1968.
 29. HURLIMMAN, J. et. alii. Human salivary immunoglobulin A. Some immunological and physicochemical characteristics. *Biochim. Biophys. Acta.* 181 : 393, 1969.
 30. ISHIZAKA, K & OKUDAIRA, H. Reaginic antibody formation in the mouse. *J. Immunol.* 109(1) : 84, 1972.
 31. JACKSON, D. E. et alii. Migration of IgA – bearing lymphocytes into salivary gland. *Cell. Immunol.* 63 (1) : 203, 1981.
 32. KENNY, J. F. et alii. Bacterial and viral coproantibodies in breast – fed infants. *Pediatrics*, 39(2) : 202, 1967.
 33. KERSEY, J. H. et alii. Primary immunodeficiency diseases and cancer. The Immunodeficiency Cancer Registry. *Int. J. Cancer.* 12 : 33, 1973.
 34. KOBAYASHI K. Studies on human secretory IgA. Comparative studies of the IgA – bound secretory piece and the free secretory-piece protein. *Immunochemistry*, 8 : 785, 1971.
 35. KRAKAUER, R. et alii. Deficiency of secretory IgA and intestinal malabsorption. *Am. J. Gastroent.* 64 : 319, 1975.
 36. KUTTEH, W. M. et alii. Tissue origins of human polymeric and monomeric IgA. *J. Immunol.* 128 (20) : 990, 1982.
 37. LAURELL, C. B. Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal. Biochem.* 15 : 45, 1966.
 38. LEHNER, T. ; CARDWELL, J. E. ; CLARRY, E. D. Immunoglobulins in saliva and serum on dental caries. *Lancet* i : 1294, 1967.
 39. LEHNER, T. Immunoglobulin estimation of blood and saliva in human recurrent oral ulceration. *Arch. Oral. Biol.* 14 : 351, 1969.
 40. LEWKONIA, R. M. IgA deficiency in one of identical twins. *Brit. Med. J. i* : 311, 1976.
 41. Lo GRIPPO, G. A. ; HAYASHI, H. ; PERRY, M. Immunoglobulin in serum and saliva in health and disease. *Fed. Proc.* 28 : 653, 1969.
 42. MANCINI, G. et alii. Quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochem.* 2 : 235, 1965.
 43. MATTINGLY, J. A. Two distinct antigen-specific suppressor factors induced by the oral administration of antigen. *J. Exp. Med.* 152 (3) : 545, 1980.
 44. MESTECKY, J. Selective induction of an immune response in human external secretions by ingestion of bacterial antigen. *J. Clin. Invest.* 61 (3) : 731, 1978.
 45. MOGI, G. Secretory Immunoglobulin A in oral and respiratory passages in man, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 84 Suppl. 20 (3 part 2) : 1 – 23, May, June 1975.
 46. MOSTOV, K. E. & BLOBEL, G. Transcellular transport of polymeric immunoglobulin by secretory component: a model system for studying intracellular protein sorting. In: *The Secretory Immune System*. Vol. 409, ed. by McGhee, J. R. & Mestecky, J. pp. 441. The New York Academy of Sciences, 1983.
 47. OON, C. H. & Lee, J. Controlled quantitative study of parotid salivary secretory IgA-globulin in normal adults. *J. Immunol. Methods.* 2 : 45, 1972.
 48. OSTERGAARD, P. A. A. Clinical aspects of transient immunoglobulin deficiency in children. *Dan. Med. Bull.* 24 : 206, 1977.
 49. OSTERGAARD, P. A. A. Clinical and Immunological features of transient IgA deficiency in children. *Clin. Exp. Immunol.* 40 (3) : 561, 1980.
 50. PORTER, P. & LINGOOD, M. A. Novel mucosal antimicrobial function interfering with the plasmid-mediated virulence determinants of adherence and drug resistance. In: *The*