

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE INTESTINAL PORCINO ^a

Marco Antonio Vega Lopez ^b

Christopher R. Stokes ^c

RESUMEN.

La placenta epiteliochorial del cerdo no permite el paso de inmunoglobulinas al feto, por lo que, el animal recién nacido carece de protección inmune pasiva. Durante las primeras 36 horas de vida hay una absorción masiva de macromoléculas a través del intestino, incluyendo inmunoglobulinas del calostro, que durante este período proporcionan al lechón un amplio espectro de anticuerpos indistinguibles de los de la madre. La capacidad del recién nacido para responder inmunológicamente, puede estar influenciada profundamente por esta absorción de macromoléculas (anticuerpos y antígenos del calostro y leche de la cerda así como antígenos del medio ambiente) durante las primeras horas de vida. Estos efectos van desde la protección pasiva contra agentes infecciosos durante el período neonatal, hasta la determinación de la naturaleza de la respuesta inmune a antígenos durante períodos posteriores de la vida (por ejemplo al destete). Al nacimiento todos los componentes celulares del sistema inmune están representados, pero durante las primeras semanas de vida, ocurren cambios dramáticos en el número y distribución de esas células. Al nacimiento los linfocitos T predominantes en el intestino delgado son CD2+CD4-CD8-; mientras que en otros órganos hay abundantes células CD4+ y CD8+. Durante la primera semana de vida ocurre un incremento dramático en el número de células CD4+, mientras que las células CD8+ solo comienzan a aumentar a la séptima semana de vida. Así que los cambios en las subpoblaciones linfocitarias ocurren a la par con el aumento a la exposición a antígenos del medio. La capacidad funcional de estas células también cambia durante este período, y este proceso podría verse afectado por el destete temprano. Durante el período neonatal, el lechón se enfrenta a un vasto material antigénico por primera vez en su vida. El momento y la forma de presentación de estos antígenos pueden influir profundamente en la capacidad del sistema inmune a responder a ellos, punto a considerarse cuidadosamente para mejorar los calendarios de vacunación actuales.

Palabras Clave: Cerdo, Sistema Inmune, Intestino, Lechón, Desarrollo.

Tec. Pec. Méx. Vol. 32 No. 1, (1994)

INTRODUCCION

La placentación epiteliochorial en cerdos, bovinos, equinos y ovinos no permite el paso de inmunoglobulinas (Igs) al feto y, por ello, los recién nacidos de estas especies carecen de protección inmunológica pasiva al nacer (1). Al nacimiento, el recién nacido deja el útero estéril y se ex-

pone a una multitud de antígenos incluyendo patógenos potenciales. La sobrevivencia del recién nacido depende entonces, de la transferencia pasiva de anticuerpos maternos (2,3,4) y de su capacidad de responder rápidamente a estos desafíos (5,6). Durante las primeras 36 horas de vida existe una transmisión masiva de macromoléculas a través del intestino (4); virtualmente, todas aquellas presentes en la luz intestinal son endocitadas efectivamente y transmitidas al torrente sanguíneo (7,8,9). La transmisión postnatal de anticuerpos del calostro en este período provee al recién nacido con un

a Recibido para su publicación el 23 de noviembre de 1993.

b Departamento de Inmunología, CENID-Microbiología, INIFAP-SARH, Km 15.5 Carr. México-Toluca, Cuajimalpa 05110, D.F. México.

c Department of Veterinary Medicine, University of Bristol, United Kingdom.

espectro de anticuerpos séricos indistinguibles del de la cerda (10,11). Se ha establecido en varias especies que aún *in útero* el feto es capaz de montar respuestas inmunes al desafío antigénico (1, 12, 13); sin embargo, la capacidad del lechón para responder inmunológicamente puede estar profundamente influida por la absorción de macromoléculas (anticuerpos y antígenos en el calostro y leche maternos así como antígenos del medio) durante las primeras horas después del nacimiento (2,14,15). Esta influencia puede ir desde la protección pasiva contra agentes infecciosos durante la lactancia, hasta determinar la magnitud de la respuesta inmune generada contra antígenos que se encontrarán después en la vida (por ejemplo al destete) (5,14,16-20). El propósito de este artículo es ilustrar diferentes facetas del desarrollo del sistema inmune del lechón, enfocándose particularmente, en aquellas asociadas al tracto intestinal y revisar brevemente cómo este proceso crítico puede ser influido por factores maternos y del medio ambiente. Entendiendo estos puntos, será factible revisar las estrategias de vacunación en los lechones, para determinar la edad óptima de inmunización.

SECRECIONES DE LA GLANDULA MAMARIA

Los productos de la glándula mamaria en las especies domésticas realizan dos funciones de protección diferentes (21). Las Igs del calostro, absorbidas en la circulación del recién nacido, proporcionan anticuerpos pasivos para protección sistémica (3,11). Además, una proporción de estas Igs circulantes son secretadas a las superficies mucosales (22). Esto se ha demostrado para IgA en el tracto respiratorio porcino e IgG1 en el intestino de los terneros (23). Las inmunoglobulinas de la leche, que no pueden ser ya absorbidas, actúan solo dentro del tracto alimentario, proveyendo inmunidad local pasiva contra enfermedades entéricas (3). La diferencia entre estas dos funciones se ilustra clara-

mente en el efecto que el calostro tiene sobre la susceptibilidad de los terneros a las infecciones entéricas y sistémicas por *Escherichia coli*. Los animales que no han recibido suficiente inmunidad pasiva circulante, tienen una mayor susceptibilidad a la infección septicémica, pero los niveles de anticuerpos séricos pasivos que protegen contra la septicemia no disminuyen la incidencia de la infección entérica en terneros destetados.

En la mayoría de las especies domésticas la IgG es el isotipo de Ig mas importante en el calostro, teniendo concentraciones mayores que en suero (23). En cerdos y bovinos la IgG del calostro proviene del suero por un proceso de concentración selectiva en la glándula mamaria (4,7,24-26). Las cantidades mucho menores de IgA e IgM del calostro porcino provienen en parte del suero y en parte de la producción local (27). Al terminarse el calostro, el carácter de las Igs en la glándula mamaria cambia rápidamente. La concentración de IgG baja dramáticamente y representa solo un componente menor en leche, mientras la IgA, aunque disminuída en concentración absoluta comparada con calostro, ahora representa la Ig mas abundante. El sitio de producción también cambia ya que en leche la mayoría de las Igs son producidas localmente.

Los elementos celulares de la leche también proporcionan componentes inmunológicos significativos (28). En la glándula mamaria normal de la mayoría de las especies, se ha demostrado que los macrófagos son el tipo celular predominante. En contraste, tanto en el calostro como en la leche de las cerdas hay predominio de polimorfonucleares (PMN) y una menor proporción de macrófagos (29-32). Como en otras especies, la proporción de PMN aumenta en las infecciones, pero en el cerdo esto ocurre a partir de un nivel basal mas alto. Semejante a lo que ocurre con otras especies los linfocitos pueden alcanzar hasta el 25 % de la población celular mamaria (33).

Las secreciones mamarias también pueden contener concentraciones inmunológicamente significativas de material antigénico (15). De relevancia particular para la subsecuente discusión es la presencia de antígenos intactos de la dieta materna que han sido detectados libres y en forma de complejos antígeno-anticuerpo (Ag-Ab) (34). La significancia funcional de estos y otros factores contenidos en las secreciones de la glándula mamaria sobre el desarrollo de la competencia inmunológica del lechón será discutida mas adelante.

FACTORES DEL LECHON

Al nacimiento, todos los componentes celulares del sistema inmune están representados en el animal (35-37), pero en las primeras semanas de vida ocurren cambios cuantitativos importantes (18, 36-40); Entre ellos hay aumento en el número de neutrófilos y aunque la proporción de linfocitos B no cambia, los números absolutos de linfocitos aumentan hasta el doble de los niveles de adulto 12 días después del destete (36). Los linfocitos T también se incrementan dramáticamente, sobre todo después del destete (37). La respuesta quimiotáctica de neutrófilos y macrófagos está disminuida en animales jóvenes. En los cerdos, los niveles de complemento alcanzan los de adulto a partir de las 4 semanas de vida y la respuesta intradérmica a fitohemaglutinina, parámetro de reactividad inmune celular, se incrementa consistentemente hasta el momento del destete (37). Cambios similares también ocurren en el desarrollo del sistema inmune asociado al tacto intestinal (41-46).

Placas de Peyer

Las placas de Peyer (PP) juegan un papel esencial en la toma de antígenos a través de las células M especializadas, en el inicio e inducción de la respuesta inmune intestinal, en la proliferación de linfocitos B y en la producción de precursores de IgA. En el cerdo existen dos tipos de PP definidas por su localización diferencial,

estructura y función; en el yeyuno y porción superior del íleon se encuentran varias placas discretas y en el íleon terminal una gran placa continua (41, 43, 47). El tamaño de las placas está determinado por la edad y el contenido microbiano del intestino, pero el número y posición de las placas individuales permanece constante (44). La composición de las subpoblaciones de linfocitos cambia con la edad, con una mayor cantidad de células B y menor de T (CD4+ y CD8+) en las PP del íleon de animales de 6 semanas de edad, comparados con aquellos de un año (44, 46).

Lamina propia intestinal

La lámina propia intestinal (LP) contiene linfocitos (LLP) que, durante el primer mes de vida se duplican en número (48). Las células que contienen Igs (presumiblemente células plasmáticas) son hasta diez veces más numerosas en la criptas que en la LP de las vellosidades. Al nacimiento solo se observan unas pocas células IgM+ y durante las primeras 3 semanas de vida estas células superan en número a las IgA+, después de este período las células IgA+ predominan. Las células IgA+ alcanzan valores de adulto alrededor de la cuarta semana de vida, mientras que las IgM+ continúan aumentando hasta los 3 o 4 meses de edad (42, 49).

A diferencia de las células que contienen Igs, la densidad de células T en cerdos adultos es mayor en las vellosidades que en las criptas (aproximadamente 5:1). Al nacimiento las células CD2+ son más numerosas en las criptas, pero después estos linfocitos se concentran en las vellosidades. Este fenómeno parece indicar que se requiere el estímulo antigénico para la migración celular. Las células CD2+ en el cerdo recién nacido, son de un fenotipo poco común ya que son negativas para los marcadores CD4 y CD8 (doble negativas); su significado funcional aún se desconoce (48). Las dos subpoblaciones de linfocitos T más importantes, CD4

(cooperadores inductores) y CD8 (citotóxicos), muestran patrones diferentes de desarrollo. Durante la primera semana de vida, hay un dramático aumento en el número de las células CD2+CD4+, mientras que las CD2+CD8+ son escasas y solo se incrementan moderadamente entre las 5 y 7 semanas de edad en animales sin destetar o a los pocos días después del destete. Así que la relación CD4/CD8 en animales jóvenes, es siempre mayor a 1 en la lámina propia intestinal (48-50). En adultos esta relación se invierte y las subpoblaciones de linfocitos T se distribuyen de manera característica, encontrándose a las células CD4+ en el centro de las vellosidades y las células CD8+ adyacentes a la membrana basal del epitelio intestinal (51). Esta distribución indica un alto grado de organización del sistema inmune intestinal con zonas T y B definidas y nichos especiales para las subpoblaciones de células CD4+ y CD8+ (figura 1).

Las moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad (CPH), son elementos críticos de restricción en la inducción de la respuesta inmune. Las moléculas de clase II del CPH (CPH-II) se encuentran como componentes constitutivos en la membrana de las células presentadoras de antígeno (CPA) "profesionales" (por ejemplo macrófagos y células dendríticas) y pueden ser inducidas en otros tipos de células como las epiteliales bajo la acción de interferón gama. El cerdo difiere en este último punto de lo que se ha visto en otras especies (ratón, rata, humano) ya que su epitelio intestinal es negativo a la expresión de CPH-II en condiciones normales. Al nacimiento hay pocas células CPH-II+ en la LP (48, 50, 51), pero su número aumenta con la edad mostrando una acumulación preferencial en las vellosidades. Estas células tienen una morfología dendrítica y en animales de mayor edad se encuentran más a menudo por debajo de la membrana basal del epitelio, formando una capa de células colocada

entre los linfocitos CD4+ del centro de la vellosidad y los CD8+ de la membrana basal (50, 51).

Esta posición estratégica permite sugerir su función como CPA (figuras 1 y 2).

En cuanto a los macrófagos/PMN, éstos están presentes en bajo número en la LP al nacimiento, con una distribución homogénea en las vellosidades y criptas intestinales (48); La mayoría de estas células tienen morfología de macrófagos y solo un reducido número parecen PMN (neutrófilos). A partir de la 1ª semana de vida un mayor número de estas células se acumulan en las criptas y concentraciones similares a las de adulto se alcanzan a las 5 semanas de edad; estas células ocupan un nicho diferente al de las células CPH-II+, lo que sugiere que se trata de poblaciones encargadas de actividades distintas. Probablemente estos macrófagos no estén involucrados directamente en el procesamiento y presentación de Ag, ya que son negativos a CPH-II, sino en la remoción y eliminación de restos celulares (células Ig+) en las criptas (figuras 1 y 2).

Por otro lado, la presencia del receptor para IL-2 (RIL-2) se emplea a menudo como un criterio de evaluación de la activación de varios tipos de células. Las células que expresan RIL-2 (RIL-2+) en el intestino porcino se encuentran principalmente en la LP de las vellosidades en número significativo al nacimiento y este número no cambia dramáticamente con la edad (48, 50, 51) (figuras 1 y 2). Hasta 30 % de los macrófagos de las criptas también son RIL-2+ (50), sin que se conozca el significado de esta aparente activación. La densidad uniforme de estas células en el desarrollo del sistema inmune intestinal del cerdo sugiere una regulación muy eficiente de su actividad posiblemente para evitar reacciones exageradas a la presencia de antígenos de la dieta.

Epitelio

Los linfocitos intraepiteliales (LIE) se encuentran en el epitelio de las vellosidades

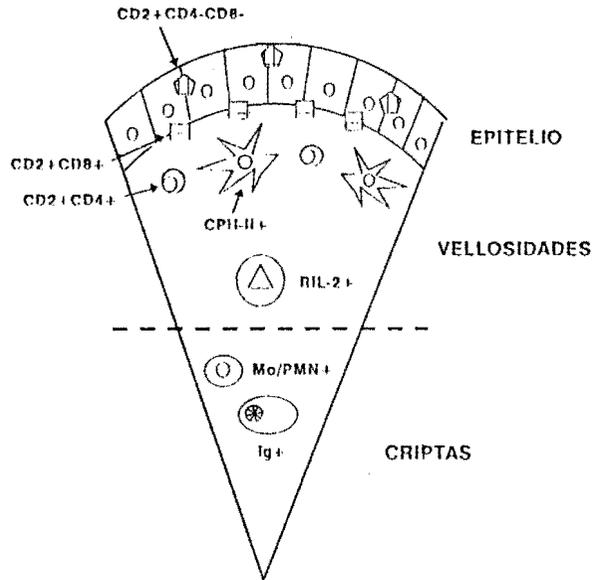


Figura 1. Esquema de la distribución celular del sistema Inmune Intestinal porcino (epitelio y lámina propia), determinada por Inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales.

Tipo de célula	Recién nacido	Adulto
 CD2+CD4-CD8- Ep	↑	↑↑↑
 CD2+CD4-CD8+ Ep	↓↓↓	↑↑↑
 CD2+CD4+CD8- LP	↓↓↓	↑↑↑
 CPH-II+ LP	↓	↑↑
 RIL-2+ LP	↑↑↑	↓
 Ig+ LP	↓↓↓	↑↑↑
 Mo/PMN+ LP	↓	↑↑

Figura 2. Diagrama del desarrollo del sistema Inmune Intestinal porcino. Las flechas indican la proporción aproximada de células en el epitelio (Ep) y en la lámina propia (LP).

intestinales con una densidad de hasta 35 LIE por 100 células epiteliales (50). En casi todas las especies que se han estudiado, la mayoría de estas células tienen uno o más marcadores de células T (figura 1); En el cerdo muchos LIE aparecen durante el desarrollo y la mayoría de ellos muestran el fenotipo de células doble negativas (CD2+CD4-CD8-) (48). A las 7 semanas de edad una parte de LIE son positivos al marcador CD8+ (48,50). Es importante hacer notar que la proporción de LIE puede alcanzar más del 50 % del total de linfocitos en una vellosidad (50), sin embargo, su función aún no está aclarada.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE MUCOSAL

La importancia del calostro y de los anticuerpos calostrales para la maduración de un sistema inmune funcional y el papel supresor y educacional de los anticuerpos específicos ha sido ya documentado en la literatura (3, 4, 6, 11, 14, 16, 20, 23, 25, 26, 52-54). En lo que se refiere a las respuestas inmunes mucosales, no existe evidencia directa de supresión debida a anticuerpos calostrales. Experimentos en los que cerdas han sido alimentadas con antígenos nuevos en su dieta, tanto en la gestación y la lactación como solo en la lactación, sugieren que existen factores de importancia inmunológica (antígeno, anticuerpo, complejos Ag-Ab) que son transmitidos de la madre a los lechones y que pueden influir en la respuesta de éstos a antígenos de la dieta al destete; ya sea produciendo una respuesta de hipersensibilidad o induciendo tolerancia (34). Los mecanismos involucrados están en investigación pero al parecer el isotipo y afinidad de los anticuerpos podrían ser importantes. Mas aún, lechones a los que se les administró antígeno por intubación gástrica durante las primeras 24 horas de vida tuvieron una respuesta sérica de anticuerpos, disminuida cuando fueron destetados

con una dieta conteniendo el mismo antígeno tres semanas más tarde (55).

Se ha demostrado que la privación de calostro, tiene relativamente poco efecto en las poblaciones celulares del intestino, comparado con el efecto que tiene la flora intestinal que incrementa la migración de células inmunitarias al intestino (5). Se ha visto que el tamaño de los compartimientos linfocitarios en las PP y su composición celular dependen de la edad y el contenido microbiano del lumen intestinal (46). En cerdos gnotobióticos de 7 semanas de edad se ha demostrado que la distribución de células T en la LP intestinal es comparable a la de animales convencionales de 5 días de edad (49). Es interesante notar que los cerdos criados en unidades de aislamiento (SPF), ya sea alimentándolos o no con calostro, muestran marcadas diferencias en la predominancia de isotipo de las células productoras de anticuerpo en la LP, cuando se comparan con animales convencionales de la misma edad. Los animales SPF tienen una distribución de isotipos IgA \geq IgG $>$ IgM, mientras que los animales convencionales presentan la distribución IgA $>$ IgM $>$ IgG (50).

El período inmediatamente posterior al destete es un momento de particular vulnerabilidad a infecciones. En el intestino se observa un aumento en la velocidad de división de las células de las criptas, lo que produce elongación (hiperplasia) de las criptas y atrofia de vellosidades (56); se ha sugerido que este efecto podría ser debido, al menos en parte, a una respuesta inmune a los nuevos antígenos presentes en la dieta al destete (17, 57- 59). El cambio más evidente en este período, en la LP intestinal, es una infiltración de células CD2+ (aparentemente CD2+CD4-CD8- $>$ CD8+ \geq CD4+) y de macrófagos/PMN a los cuatro días postdestete (48, 50, 51).

La capacidad funcional de las células del sistema inmune en los lechones también se ha estudiado. Los LIE aislados del in-

testino de cerdos jóvenes no responden a mitógenos, y esta capacidad no se desarrolla sino hasta las 9-11 semanas de edad (60). El destete temprano a las 3 semanas de edad retrasa aún más este proceso de maduración. En la LP, las células capaces de producir citocinas (IL-2, IL-4) y las células que son activadas por las mismas pueden ser detectadas desde las 2 semanas de edad. Sin embargo, el destete a las 3 semanas provoca una reducción en la capacidad de esas células para responder a mitógenos y para producir IL-2 (61).

DISCUSION

Los animales como los lechones, que dependen del calostro para obtener protección inmune pasiva son particularmente vulnerables durante el periodo neonatal. Además del bien conocido papel de protección pasiva del calostro, es claro que el lechón recibe otros "mensajes inmunológicos" de la cerda. Estos mensajes pueden ser anticuerpos específicos, antígenos o complejos antígeno-anticuerpo. La absorción de estos elementos puede tener diferentes efectos, incluyendo la alteración de la forma en que los lechones responderán al destete contra esos mismos antígenos.

Durante las primeras semanas de vida el lechón y en particular su sistema inmune intestinal es confrontado con un enorme desafío antigénico. Los datos aquí mostrados indican claramente que, durante este periodo el sistema inmune mucosal se encuentra en maduración acelerada; el significado preciso de esto no está aclarado aún, pero nos sirve para enfatizar la particular vulnerabilidad de los lechones durante las primeras semanas de vida, tanto en el establecimiento de respuestas inmunes inadecuadas contra los patógenos del medio (inmadurez inmunológica), como en la generación de hipersensibilidad a antígenos de la dieta (inmunorregulación deficiente). Por lo anterior, nuestra actitud hacia los procesos de inmunización

en este periodo debe revisarse y hacerse acorde al desarrollo anatómico-funcional del sistema inmune del animal.

SUMMARY

The epitheliochorial placenta of the pig does not allow the passage of immunoglobulin to the foetus and thus the young piglet is born without passive immune protection. During the first 36 h of life there is a massive transmission of macromolecules across the intestine. The ability of the young animal to respond may be influenced profoundly by the absorption of macromolecules (antibodies and antigens in colostrum and sow's milk as well as antigens in the farrowing house) during the first hours after birth. These effects range from passive protection from infectious agents during the neonatal period to determining the precise nature of the immune response to antigens during later periods (eg: at weaning). At birth all cellular components of the immune system are represented but during the first few weeks of life dramatic changes occur in the number and distribution of these cells. Shortly after birth the predominant T lymphocytes in the small intestine are CD2+, CD4- and CD8-; whilst in other organs there are large numbers of conventional CD4+ and CD8+ cells. By one week of age there is a dramatic increase in the numbers of CD4+ cells, whilst CD8+ cells remain low, and only start to increase by week 7. Thus, changes in lymphocyte populations are occurring concurrent with increasing exposure to environmental antigens. The functional capacity of these cells also changes during this period and this process may be particularly affected by early weaning. During the neonatal period an animal is presented with a vast array of antigenic material for the first time. How and when these antigens are presented may profoundly influence the capacity of the immune system to respond. Therefore, the vaccination schedules for this period may be reviewed in order to enhance immune protection and to avoid potentially hazardous antigen challenge to an immature immune system.

Key Words: Pig, Immune System, Small Intestine, Piglet, development.

REFERENCIAS

1. Sterzl J, Silverstein A M. Developmental aspects of immunity. *Adv. Immunol.* 1967; 6:337.
2. Hendrix W F, Kelley K W, Gaskins C T, Hinrichs D J. Porcine neonatal survival and serum gamma globulins. *J. Anim. Sci.* 1978; 47(6):1281.
3. Bohl E H, Saif L J. Passive immunity against enteric viral infections of piglets. *Curr. Topics Vet. Med. Anim. Sci.* 1981; 12:259.
4. Vega M A, Ruiz A, Martínez A, Rico J, Lopez J, Cuaron J, Morilla G A. Estimulación de la absorción de proteínas del calostro en los lechones por tratamiento con suero homólogo oral. *Tec. Pecu. Méx.* 1986; 50:25.

5. Hunter P. The immune system of the neonatal and weaner piglet: a review. *J. South African Vet. Assoc.* 1986; 57(4):243.
6. Tyler J W, Cullor J S, Thurmond M C, Douglas V L, Parker K M. Immunologic factor related to survival and performance in neonatal swine. *Am. J. Vet. Res.* 1990; 51(9):1400.
7. Curtis J, Bourne F J. Immunoglobulin quantitation in sow serum, colostrum and milk and the serum of young pigs. *Biochim. Biophys. Acta*, 1971; 236:319.
8. Westrom B, Svendsen J, Tagesson C. Intestinal permeability to polyethylenglycol 600 in relation to macromolecular 'closure' in the neonatal pig. *Gut*, 1984; 25:520.
9. Westrom B R, Svendsen J, Ohlsson B G, Tagesson C, Karlsson B W. Intestinal transmission of macromolecules (BSA and FITC-labelled dextrans) in the neonatal pig. Influence of age of piglet and molecular weight of markers. *Biol. Neonate*, 1984; 46:20.
10. Bourne F J. The mammary gland and neonatal immunity. *Vet. Sci. Communications.* 1977; 1:141.
11. Chidlow J W. The role of maternal immunity in neonatal protection against enteric disease. *Pig Vet. Soc. Proc.* 1979; 4:31.
12. Nielsen J. Mitogenic reactivity of mononuclear cells isolated from thymus, spleen and umbilical cord blood of pig foetuses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1987; 16:123.
13. Trebichavsky I, Kovaru F, Nemecek M. Expression of MHC class II antigens and immunoglobulins in immunized pig foetuses. *Folia Biologica (Praha)*. 1988; 53.
14. Klobasa F, Werhahn E, Butler J E. Regulation of humoral immunity in the piglet by immunoglobulins of maternal origin. *Res. Vet. Sci.* 1981; 31:195.
15. Telemo E, Jakobsson I, Westrom B R, Folkesson H. Maternal dietary antigens and the immune response in the offspring of the Guinea-pig. *Immunology*, 1987; 62:35.
16. Muscoplat C C, Setcavage T M, Kim Y B. Regulation of the immune response in neonatal piglets by maternal antibody. *Int. Archs. Allergy Appl. Immun.* 1977; 54:165.
17. Newby T J, Miller B, Stokes C R, Bourne F J. Hypersensitivity to dietary antigens as the predisposing factor in post-weaning diarrhoea. *Pig Vet. Soc. Proc.* 1983; 10:50.
18. McCauley I, Hartman P E. Changes in the proportion and absolute number of T lymphocytes in piglets from birth until after weaning and in adults. *Res. Vet. Sci.* 1984; 37:52.
19. Newby T J, Miller B, Stokes C R, Hampson D, Bourne F J. Local hypersensitivity response to dietary antigens in early weaned pigs. In "Recent developments in pig nutrition", D J A Cole and W Haresign (Eds), Butterworths, London. 1985; pp49-59.
20. Klobasa F, Butler J E, Werhahn E, Habe F. Maternal-neonatal immunoregulation in swine. II. Influence of multiparity on *de novo* immunoglobulin synthesis by piglets. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1986; 11:149.
21. Newby T J, Stokes C R, Bourne F J. Immunological activities of milk. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1982; 3:67.
22. Watson D L, Bennell M A, Chaniago T D. Effect of circulating, maternally derived antibody on the development of a local immune response in the intestine of the neonatal pig. *Am. J. Vet. Res.* 1979; 40:61.
23. Besser T E, McGuire T C, Gay C C. The transfer of serum IgG1 antibody into the gastrointestinal tract in newborn calves. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1987; 17:51.
24. Klobasa F, Werhahn E, Butler J E. Composition of sow milk during lactation. *J. Anim. Sci.* 1987; 64:1458.
25. Salmon H. The intestinal and mammary immune system in pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1987; 17:367.
26. Salmon H. Humoral lactogenic immunity in the sow: basis and practice. *Pig News and Information.* 1989; 10(2):151.
27. Bourne F J, Curtis J. The transfer of immunoglobulins IgG, IgA and IgM from serum to colostrum and milk. *Immunology.* 1973; 24:157.
28. Parmely M J, Beer A E. Colostral cell-mediated immunity and the concept of a common secretory immune system. *J. Dairy Sci.* 1976; 60(4):655.
29. Evans P A, Newby T J, Stokes C R, Bourne F J. A study of cells in the mammary secretions of sows. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1982; 3:515.
30. Schollenberger A, Degorski A, Frymus T, Schollenberger A. Cells of sow mammary secretions. I. Morphology and differential counts during lactation. *J. Vet. Med. A*, 1986; 33:31.
31. Schollenberger A, Frymus T, Degorski A, Schollenberger A. Cells of sow mammary secretions. II. Characterization of lymphocyte populations. *J. Vet. Med. A*, 1986; 33:39.
32. Schollenberger A, Frymus T, Degorski A, Schollenberger A. Cells of sow mammary secretions. III. Some properties of phagocytic cells. *J. Vet. Med. A*, 1986; 33:353.
33. Tuboly S, Medveczky I, Balint A. Lymphoid cells of porcine colostrum. *Magyar Allatorvosok Lapja*, 1987; 42(10):613.
34. Telemo E, Bailey M, Miller B G, Stokes C R, Bourne F J. Dietary handling by mother and offspring. *Scan. J. Immunol.* 1991; 34:689.
35. Binns R M. Cellular immunology in the pig. *Proc. Royal Soc. Med.* 1973; 66:1155.
36. McCauley I, Hartmann P E. Changes in piglet leukocytes, B lymphocytes and plasma cortisol from birth to three weeks after weaning. *Res. Vet. Sci.* 1984; 37:234.

37. González-Vega D, Cisneros M I, Vega L M A, Morilla G A. Perfil inmunológico de los cerdos durante las primeras diez semanas de edad. *Vet. Méx.* 1993; 24(3):217.
38. Horak V, Hurban V, Dvorak P. The tissue distribution of Ia and IgM positive cells in adult and newborn miniature pigs. *Anat. Histol. Embryol.* 1989; 157.
39. Jonjic N, Jonjic S, Saalmuller A, Rukavina D, Koszinowski U H. distribution of T-lymphocyte subsets in porcine lymphoid tissues. *Immunology* 1987; 60:395.
40. Kolomytsev AA. Development of the immune system in SPF pigs. *Veterinarya Moscow, USSR.* 1984; 3:36.
41. Chapman H A, Johnson J S, Cooper M D. Ontogeny of Peyer's patches and immunoglobulin-containing cells in pigs. *J. Immunol.* 1974; 112(2):555.
42. Brown P J, Bourne F J. Development of immunoglobulin-containing cell populations in intestine, spleen, and mesenteric lymph node of the young pig, as demonstrated by peroxidase-conjugated antisera. *Am. J. Vet. Res.* 1976; 37(11):1309.
43. Chu R M, Glock R D, Ross R F. Gut-associated lymphoid tissues of young swine with emphasis on dome epithelium of aggregated lymph nodules (Peyer's patches) of the small intestine. *Am. J. Vet. Res.* 1979; 40(12):1720.
44. Pabst R, Geist M, Rothkötter H J, Fritz F J. Postnatal development and lymphocyte production of jejunal and ileal Peyer's patches in normal and gnotobiotic pigs. *Immunology.* 1988; 64:539.
45. Stokes C R. Immune systems in the porcine gut. *Pig Vet. Soc. Proc.* 1988; 20:19.
46. Rothkötter H J, Pabst R. Lymphocyte subsets in jejunal and ileal Peyer's patches of normal and gnotobiotic minipigs. *Immunology.* 1989; 67:103.
47. Chu R M, Liu C H. Morphological and functional comparisons of Peyer's patches in different parts of the swine small intestine. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1984; 6:391.
48. Vega-López M A, Bailey M, Telford E, Stokes C R. Effect of early weaning on the development of immune cells in the pig small intestine. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1994 (en prensa).
49. Rothkötter H J, Ulrich H, Pabst R. The postnatal development of gut lamina propria lymphocytes: number, proliferation, and T And B cell subsets in conventional and germ-free pigs. *Pediatric Res.* 1991; 29:237.
50. Vega-López M A. Immune development in the young pig. 1991; Tesis de Doctorado (PhD), University of Bristol, Reino Unido.
51. Vega-López M A, Telford E, Bailey M, Stevens K, Stokes C R. Immune cell distribution in the small intestine of the pig: Immunohistological evidence for an organized compartmentalisation in the lamina propria. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1993; 37:49.
52. Salmon H. Immunité chez le fœtus et le nouveau-né: modèle porcin. *Reprod. Nutr. Dévelop.* 1984; 24(2):197.
53. Simmen F A, Cera K R, Mahan D C. Stimulation by colostrum or mature milk of gastrointestinal tissue development in newborn pigs. *J. Anim. Sci.* 1990; 68:3596.
54. Tuboly S, Bernath S, Glavits R, Medveczky I. Intestinal absorption of colostral lymphoid cells in newborn piglets. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1988; 20:5.
55. Bailey M, Miller B, Telford E, Stokes C R. Altered responsiveness to fed or injected proteins in piglets given antigen at birth. In: MacDonald T T *et al* (eds). *Advances in mucosal immunology.* Kluwer Academic Publishers, London, 1990; pp262-264.
56. Miller B G, James P S, Smith M W, Bourne F J. effect of weaning on the capacity of pig intestinal villi to digest and absorb nutrients. *J. Agric. Sci. Cambridge.* 1986; 107:579.
57. Miller B G, Newby T J, Stokes C R, Bourne F J. Influence of diet on postweaning malabsorption and diarrhoea in the pig. *Res. Vet. Sci.* 1984; 36:187.
58. Stokes C R, Miller B G, Bailey M, Wilson A D, Bourne F J. The immune response to dietary antigens and its influence on disease susceptibility in farm animals. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1987; 17:413.
59. Wilson A D, Stokes, C R, Bourne F J. Effect of age on absorption and immune responses to weaning or introduction of novel dietary antigens in pigs. *Res. Vet. Sci.* 1989; 46:180.
60. Wilson A D, Stokes C R, Bourne F J. Responses of intraepithelial lymphocytes to T cell mitogens: a comparison between murine and porcine responses. *Immunology.* 1986; 58:621.
61. Bailey M, Clarke C J, Wilson A D, Williams N A, Stokes C R. Depressed potential for IL-2 production following early weaning of piglets. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunology.* 1993; (en prensa).