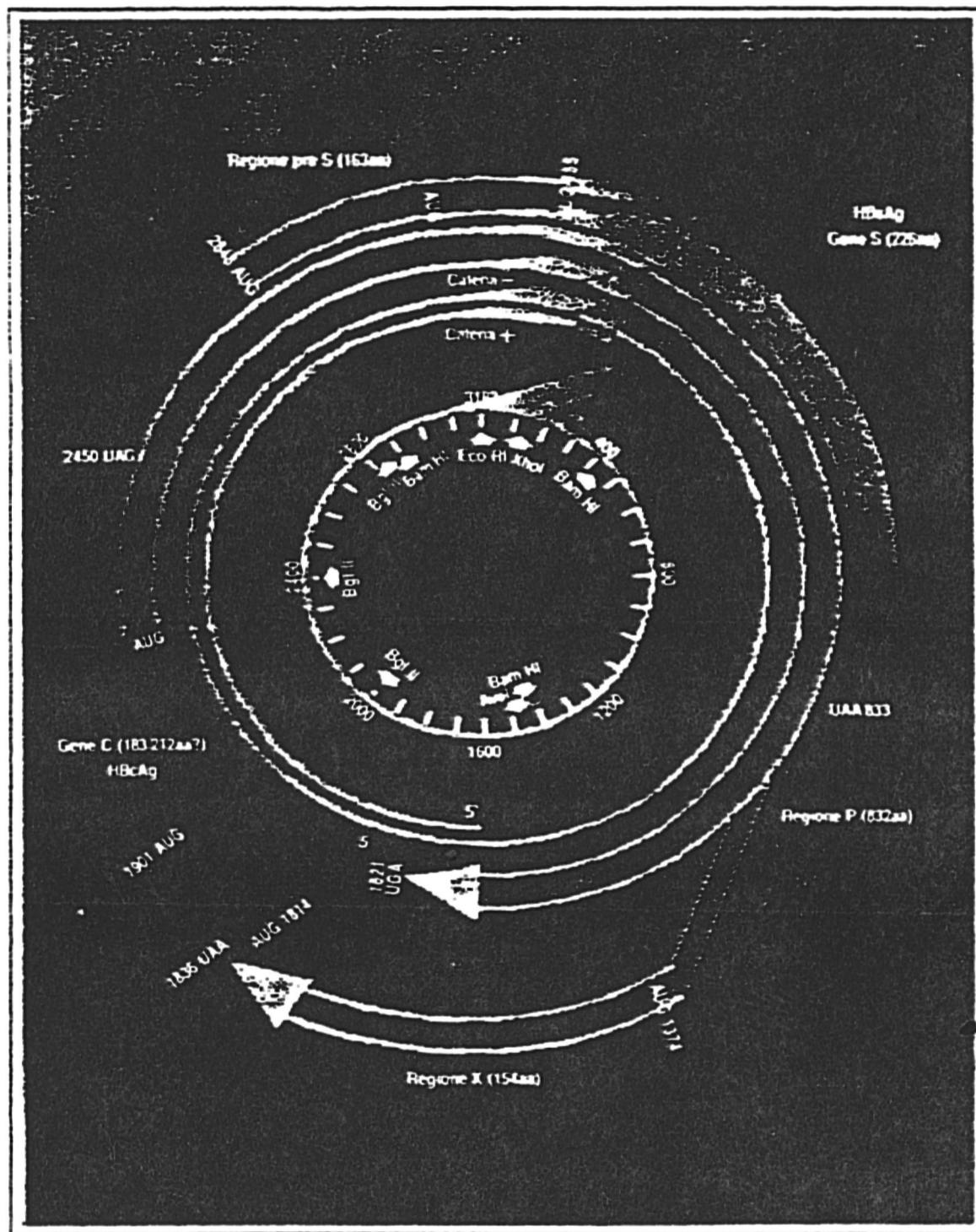


LE VACCINAZIONI IN PEDIATRIA



Aspetti immunologici - Attualità - Controversie

The role of age and feeding on the response to vaccination

L.A. HANSON, M. HAHN-ZORIC, V.M. HERÍAS, A. DAHLMAN,
U. WIEDERMANN, B. CARLSSON, I. GONZALES, J.R. CRUZ, A. WOLD,
S. BERNINI, G. MORO, Y. MINOLI AND U. DAHLGREN

Dept. of Clinical Immunology, University of Göteborg - Göteborg, Sweden

INCAP, Guatemala City, Guatemala and

Provincial Hospital, Postgraduate School of Pediatrics, University of Milan, Italy

Introduzione

La vaccinazione rappresenta un modo utile e vantaggioso per prevenire le infezioni. È stato calcolato che attraverso i vari programmi di vaccinazione siano state salvate nel 1988 la vita di almeno 1.900.000 bambini nel mondo (1).

Molti fattori intervengono nell'efficacia della vaccinazione in questa sede ne verranno considerati soltanto due: il ruolo dell'età e il ruolo dello stato nutrizionale.

Vaccinazione ed Età

Feto e Neonato. È ormai ben nota l'importanza svolta dagli anticorpi IgG trasmessi passivamente dalla madre al neonato. Il feto, comunque, è di per sé capace di sviluppare una risposta immunologica sua propria. Questo è stato osservato in casi di infezioni intrauterine ed anche in occasione di vaccinazioni praticate alla madre in gravidanza con conseguenze sulla risposta immunologica del feto. Ad esempio, la vaccinazione per il tetano nella madre dà luogo a passaggio dell'antigene vaccिनico al feto, senza peraltro che questo appaia formalmente (2,3). Un'altra possibilità, forse parallela potrebbe consistere nella stimolazione del sistema immunitario fetale per trasmissione passiva di anticorpi anti-idiotipo materni a seguito della vaccinazione per il tetano. Esiste poi la possibilità ulteriore che gli idiotipi IgG della madre inducano corrispondenti anti-idiotipi nel feto, i quali a loro volta potrebbero indurre una risposta idiotipica nel feto stesso. A favore di questa ultima possibilità testimonia la sensibilizzazione del feto verso idiotipi contro antigeni del *Trypanosoma* e dello *Schistosoma*.(4).

Abbiamo osservato che i neonati svedesi presentano regolarmente anticorpi secretori salivari di tipo IgA ed IgM verso gli antigeni dell'*Escherichia coli* e verso l'antigene di tipo 1 del virus della polio. Questo è risultato particolarmente evidente per il poliovirus alla cui eliminazione si è giunti in Svezia attraverso una campagna di vaccinazione condotta su quasi il 99% della popolazione usando solo vaccino ucciso. In Svezia non ci sono più stipiti circolanti di virus usato per la vaccinazione e quelli di virus selvaggio sono anch'essi spariti visto che il vaccino inattivato dato per via parenterale, produce una risposta di IgA secretorie (5) che notoriamente conferisce all'intestino un'immunità nei confronti del poliovirus.

Recentemente abbiamo dimostrato che i neonati di madri con ipogammaglobulinemia o con deficienza di IgA potrebbero avere anticorpi di tipo IgA o IgM verso il

poliovirus o verso l'*E. coli* anche quando tali anticorpi non fossero presenti nella rispettiva madre (6). Appare molto improbabile che il feto sia venuto a contatto dell'antigene virale considerando che la madre è stata vaccinata in età molto più precoce. Sono invece sicuramente presenti endotossine di *E. coli*.

Da studi controllati nel tempo si è costatata la presenza di anticorpi anti-idiotipo contro il poliovirus (7), ad esempio nel siero e nel latte di soggetti vaccinati o venuti recentemente a contatto con il Virus. Anti-idiotipi sono stati trovati anche nei preparati immunoglobulinici somministrati come profilassi alle madri con ipogranaglobulinemia. I neonati di queste madri, come pure quelli di donne con deficienza di IgA, presentano nel sangue di cordone anti-idiotipi verso il poliovirus (6). Questi rilievi inducono a ritenere che la risposta del feto in termini di anticorpi anti-poliovirus venga stimolata o dagli anti-idiotipi della madre o dagli idiotipi induttori di anticorpi anti-idiotipo, i quali a loro volta inducono la produzione di idiotipi (o anti-anti-idiotipi).

Abbiamo osservato un aumento della risposta precoce di anticorpi secretori di tipo IgA nella saliva di tipo IgM nelle feci verso i vaccini di tetano, difterite e poliovirus orale nei bimbi allattati al seno rispetto a quelli allattati artificialmente (8). A distanza di 1-2 anni le IgG sieriche verso il tossoide difterico e gli anticorpi neutralizzanti per il poliovirus apparivano anch'essi marcatamente aumentati nei bambini allattati al seno. Il relativo indice di avidità degli anticorpi sierici IgG anti-tossoide difterico risultava significativamente maggiore fra i bambini allattati al seno rispetto a quelli allattati con latte ad alto contenuto proteico (9). La differenza, comunque, nei confronti dell'avidità per gli anticorpi del tipo IgG verso il poliovirus non era significativa.

Lo studio in oggetto è soltanto preliminare e limitato ma, qualora venisse confermato, si potrebbe sostenere l'ipotesi che uno dei vantaggi rappresentati dall'allattamento al seno fosse dovuto alla presenza di anticorpi anti-idiotipo. Andrebbero certamente prese in considerazione anche altre possibilità, come la presenza nel latte di fattori, ad esempio, di crescita. L'ipotesi legata alla presenza di anti-idiotipi, comunque, trova sostegno anche in studi condotti su animali. È stato ad esempio somministrato del polisaccaride capsulare anti *E. coli* K13 a dei ratti subito dopo il parto. Si è visto che questi idiotipi trasmessi ai piccoli attraverso il latte stimolavano risposte protettive nei confronti dell'*E. coli* K13 dopo vaccinazione con batteri uccisi (10). Gli stessi idiotipi trasmessi attraverso il latte davano anche immunizzazione verso gli antigeni del virus respiratorio sinciziale (11).

Appare, dunque, evidente che nel valutare la capacità di feto e neonato a rispondere ai vaccini occorre tener conto anche dello stato immunologico della madre.

Il ben noto studio di Smith (12) ha dimostrato che la vaccinazione neonatale con un vaccino tifoide induce una prolungata risposta di tipo IgM. Buoni risultati ha dato anche la vaccinazione neonatale con BCG. Lo schema di vaccinazione attualmente raccomandato dall'OMS, comunque, che prevede la prima dose di vaccino orale durante il primo giorno di vita può non avere efficacia in zone in cui il colostro presenti notevoli capacità neutralizzanti nei confronti del poliovirus (13). Tale situazione è stata, ad esempio, riscontrata fra le donne del Pakistan, India, Svezia e Giappone, nel colostro ma non però nel latte maturo. Va ricordato che il colostro non viene dato in molte società di tipo tradizionale, mentre l'allattamento al seno viene iniziato alcuni giorni dopo la nascita (14).

Sarebbe da promuovere una campagna atta a sollecitare il ricorso subito dopo la

nascita all'allattamento al seno nelle zone a rischio, che potrebbe interferire con l'efficacia della prima dose di vaccino antipolio orale, che potrebbe venir neutralizzato dal colostro (13).

Prematuri. Non è ancora chiaro quando e come vaccinare i prematuri. In base a recenti studi sembra consigliabile lo stesso schema impiegato nei bambini a termine (15), a così piene (16).

Lattanti e Bambini. È ancora incerto quale sia l'età più adatta a praticare la vaccinazione per il morbillo. Nei paesi in via di sviluppo c'è bisogno di un'immunizzazione precoce, ma questa comporta il rischio di evocare risposte scarse, dato l'effetto inibitore delle IgG materne sul bambino. Uno studio recente indica che si possono avere buone risposte somministrando alte dosi di vaccino a 4-5 mesi di età (17), ma non sono risultati da considerarsi definitivi (18).

È ben noto che i vaccini polisaccaridici somministrati per via parenterale non raggiungono la piena efficacia prima dei 2 anni di vita. La successiva generazione di vaccini in cui il polisaccaride viene coniugato ad un carrier proteico ha permesso di risolvere in tutto o in parte questo problema (19). Il promettente vaccino ucciso costituito dall'intera subunità B del colera ha mostrato di avere minori capacità sia protettive che immunogene, qualora venga somministrato fra i 2 e i 5 anni di vita (20).

Immunità orale e Tolleranza immunologica. Si è fatto ricorso a geni introdotti in virus e batteri per favorire la presentazione dell'antigene. Ciò appare in accordo con l'aumento delle risposte anticorpali verso il prodotto del gene osservate in un modello di ratto «germe-free» (21). Recentemente abbiamo anche osservato che l'*E. coli* portatore del gene dell'ovalbumina in ratti convenzionali, induce non soltanto una potente risposta IgE, ma anche IgE, oltre che una risposta di ipersensibilità ritardata alla ovalbumina (22).

L'esposizione orale alla ovalbumina non dà, invece, risposte anticorpali di alcuni tipo, per cui il vettore è di fondamentale importanza. Se da una parte tali batteri possono produrre allergia, dall'altra costituiscono eccellenti vettori per vaccini anti-parassitari, data la loro capacità di produrre risposte di tipo IgE e IgG potenzialmente protettive.

Gli animali esposti ad antigeni orali durante lo svezzamento inducono tolleranza verso i medesimi (23). Il concetto di tolleranza orale si basa sostanzialmente su esperimenti condotti in ratti e topi, mentre non è ancora inequivocabilmente dimostrato che si verifichi anche nell'uomo. È stato, invece, osservato un fenomeno inverso e cioè che mentre la vaccinazione anti-polio per via parenterale aumenta la risposta di tipo IgA nel latte, la vaccinazione orale molto spesso la diminuisce (24). Inoltre, gli anticorpi sierici aumentano dopo la vaccinazione orale in contrasto con quanto sta alla base del concetto di tolleranza orale. Anche il vaccino tifoide vivo orale fa spesso abbassare le IgA secretorie del latte (25), come una proteina alimentare (26).

È verosimile che la risposta anticorpale nel latte non sia collegata alla produzione di IgA secretorie generiche, come confermato anche dall'osservazione che il nuovo vaccino per la subunità B del *V. cholerae* induce una buona produzione di IgA secretorie a livello intestinale, ma non nella ghiandola mammaria (20). Non sappiamo se questi effetti sulla risposta immunologica delle mucose sia correlata all'età, ma è ormai accertato che almeno nel topo le IgA secretorie possono essere dipendenti dall'antigene. Nei ratti immunizzati con batteri interi, gli anticorpi di tipo IgA contro le endotossine di *E. coli* (antigeni O) compaiono inizialmente nella bile, mentre quelli

contro le fimbrie di *E. coli* compaiono dapprima nel latte (27). Tali risposte con IgA sono meno diversificate nell'uomo, ma possono pur sempre influenzare l'efficacia di alcuni vaccini.

Vaccinazione e Fattori Nutrizionali

Carenza di proteine. È ben noto che la malnutrizione può alterare le risposte vaccinali (28). Studi sia clinici che sperimentali hanno permesso di definire in maniera abbastanza dettagliata le varie componenti del sistema immunologico che vengono danneggiate e che possono quindi compromettere l'efficacia della vaccinazione. È stato visto che la malnutrizione proteica riduce nell'uomo la risposta anticorpale di tipo IgA verso gli antigeni orali (29). Una alterazione analoga nel topo con carenze proteiche appare correlata ad alterazioni sia dei linfociti B che dei T suppressor (30). La caduta della funzione T-linfocitaria in corso di malnutrizione proteica si normalizza dopo la ripresa di adeguata alimentazione. Diminuito risulta anche il supporto dei T linfociti alla produzione di IgG come pure la capacità di indurre ipersensibilità di tipo ritardato, mentre non vengono meno le risposte graft-versus-host (31). Nel topo, è stato osservato un rapporto diretto fra malnutrizione e capacità di risposta di tipo umorale dopo prolungata carenza di proteine (32), mentre il bambino malnutrito sembra rispondere normalmente al vaccino per il morbillo già all'età di 8 mesi (33).

Secondo alcuni dati, una alimentazione con latte a basso contenuto proteico oppure con proteine di soia poteva modificare le risposte vaccinali del lattante (34). Secondo la nostra recente esperienza, invece, la risposta sia nel siero che nelle secrezioni, verso i tossoidi di tetano e difterite e verso i vaccini orali per il poliovirus in lattanti alimentati con latte di mucca a basso (1,1 g/100 ml) o ad elevato (1,6 g/100 ml) contenuto proteico non determinava differenze quanto a IgA secretorie, IgM precoci o IgG tardive nel siero o negli anticorpi neutralizzati per il poliovirus di tipo 1, dopo vaccinazione (8). Fra i due gruppi alimentati con latti diversi non è risultata evidente alcuna differenza neppure circa l'avidità anticorpale (9). Da un altro studio controllato condotto recentemente non sono risultati diversi neppure i valori di anticorpi neutralizzanti nel siero in conseguenza a vaccinazione orale con anti-polio di tipo 1, 2 e 3 nel siero di bambini allattati al seno o con latte di soia (35).

Malnutrizione proteica e Anticorpi anti-latte. La vaccinazione, soprattutto se effettuata per via parenterale, determina un aumento degli anticorpi nel latte molto utili dal punto di vista della protezione (36). Da studi precedenti non risultava che la carenza di proteine potesse alterare il contenuto anticorpale nel latte (37,38), ma da uno studio successivo (39) è apparso invece chiaro che tale alterazione può avvenire. Abbiamo recentemente messo a confronto i titoli e gli indici di avidità degli anticorpi nel latte in madri del Guatemala con malnutrizione proteica. Ad un gruppo (A) veniva somministrato ogni giorno un supplemento proteico pari a 440 kcal per un periodo di 20 settimane. Ad un secondo gruppo (B) il supplemento era di 80-120 kcal. Abbiamo ricercato gli anticorpi IgA nel latte per l'antigene 06 dell'*E. coli* e per un pool dei 10 più comuni antigeni 0 dell'*E. coli*. Titoli ed indici di avidità nei due gruppi erano simili, mentre qualche differenza veniva notata nei titoli di IgA dopo 20 settimane di super alimentazione, comunque soltanto per l'antigene 06. Gli indici di avidità aumentavano significativamente dopo 15-20 settimane, nei confronti del pool di antigeni 0 (Tabella I), e dopo 20 settimane nei confronti dell'antigene 06. Si potrebbe quindi ipotizzare che la malnutrizione proteica abbia un qualche effetto sulla qualità delle IgA

del latte, il che sarebbe in accordo con l'osservazione che gli indici di avidità per gli anticorpi nel latte sono inferiori nelle donne pakistane rispetto a quelle svedesi (40).

Tabella - Indici di avidità degli anticorpi IgA nel latte per un pool di antigeni O dell'E. coli in donne del Guatemala con malnutrizione sottoposte, durante l'allattamento, a dieta ricca di proteine per 20 settimane. Il gruppo A ha ricevuto 400 kcal, il gruppo B 80-120 Kcal pro die.

Settimane di allattamento	5	10	20	25
Dieta A: media	2,0	1,9	2,2	2,1
SD	0,6	0,5	0,7	0,6
n	18	18	16	16
Dieta B: media	1,9	1,8	1,4	1,5
SD	0,5	0,6	0,6	0,7
n	17	17	15	15
P	NS	NS	<0,001	<0,01

L'avidità è espressa in KSCN capaci di eluire il 50% degli anticorpi in un testo immunoenzimatico modificato.

SD = deviazione standard

NS = non significativo

Carenza di Vitamina A. È accertato che la mortalità per infezioni respiratorie e gastrointestinali può venire drammaticamente ridotta con la somministrazione di vitamina A (41,42). Non è però stato definitivamente dimostrato che le alterazioni immunologiche nell'uomo siano dovute a deficienza di vitamina A in sé e per sé (43).

Nel ratto e nel pulcino, però, tale deficienza può davvero danneggiare la risposta anticorpale a livello delle mucose (44,45), come da noi stessi osservato nella bile di ratti, mentre nel siero abbiamo riscontrato il fenomeno inverso. Su questa base si possono spiegare le frequenti infezioni a carico delle mucose di soggetti con deficit di vitamina A. Tutto questo è da tener ben presente nei confronti dei vaccini orali, ad esempio quello nuovo per il colera la cui efficacia viene compromessa da una situazione di deficit di vitamina A.

Bibliografia

1. Leger S.R.: Military and Social Expenditures 1989, Washington: World priorities 1989.
2. Gill T., Repetti C.F., Metlay L.A., Rabin B.S., Taylor F.H., Thompson D.S., Cortese A.L.: Transplacental immunization of human fetus to tetanus by immunization of the mother. *J. Clin. Invest.* 1983, 72, 1987.
3. Yanderbeeken Y., Sarfati M., Rose R., Delespesse G.: In utero immunization of the fetus to tetanus by maternal vaccination during pregnancy. *Am. J. Repr. Immunol. Microbiol.* 1985, 8, 39.
4. Eloi-Santos S.M., Novato-Silva E., Maselli V.M., Gazzinelli G., Colley D.G. Correa-Oliveira R.: Idiotypic sensitization in utero of children born to mothers with Schistosomiasis or Chagas disease. *J. Clin. Invest.* 1989, 84, 1028.

5. Carlsson B., Zaman S., Mellander L., Jalil F., Hanson L.A.: Secretory and serum immunoglobulin class-specific antibodies to poliovirus after vaccination. *J. Infect. Dis.* 1985, 152, 1238.
6. Hahn-Zoric M., Carlsson B., Björkander J., Osterhaus A.D.M.E., Mellander L., Hanson L.A.: Presence of non-maternal antibodies in newborns of mothers with antibody deficiencies. In manuscript.
7. Hahn-Zoric M., Carlsson B., Jeansson S., Ekre H., Osterhaus A.D.M.E., Robertson D., Hanson L.A.: Anti-idiotypic antibodies to poliovirus in commercial immunoglobulin, human serum and human milk. In manuscript.
8. Hahn-Zoric M., Fulconis F., Minoli J., Moro G., Carlsson B., Böttiger M., Räihä N., Hanson L.A.: Antibody response to parental and oral vaccines are impaired by conventional and low protein formulas as compared to breastfeeding. *Acta Paediatr Scand.* 1990, 79, 1137.
9. Bernin S., Hahn-Zoric M., Carlsson B., Moro G., Minoli J., Räihä N., Hanson L.A.: Avidities of antibodies in the immune response of breast and formula fed infants to oral poliovirus and parenteral diphtheria toxoid vaccines. In manuscript.
10. Stein K., Söderström T.: Neonatal administration of idiotype or antiidiotype primes for protection against *Escherichia coli* K13 infection in mice. *J. Exp. Med.* 1984, 160, 1001.
11. Okamoto Y., Tsutumi H., Kumar N., Ogra P.: Effect of breast feeding on the development of anti-idiotypic antibody response to F. glycoprotein of respiratory syncytial virus in infant mice after post-partum maternal immunization. *J. Immunol.* 1989, 142, 2507.
12. Smith R., Eitzman D., Catlin M., Witz E., Miller B.: The development of the immune response. Characterization of the response of the human infant and adult to immunization with *Salmonella* vaccines. *Pediatrics.* 1964, 33, 163.
13. Zaman S., Carlsson B., Morikawa A., Jeansson S., Narayanan I., Thringer K., Jalil F., Hanson L.A.: Secretory antibodies and neutralizing activity in the milk of mothers with different exposures to poliovirus antigen. In manuscript.
14. Hanson L.A., Adelberth I., Carlsson B., Jalil F., Kariberg J., Lindblad B.S., Mellander L., Khan S.R., Hasan R., Kaleem A.S., Söderström T.: Breast-feeding in reality. In: *Human lactation 2, Maternal-environmental factors*, A. Raven press. 1986. 1.
15. Koblin B.A., Townsend T.R., Munoz A., Onorato I., Wilson M., Polk F.: Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1988, 7, 704.
16. Bernbaum J., Daft A., Samuelson J., Polin R.A.: Half-dose immunization of diphtheria, tetanus, pertussis: Response of preterm infants. *Pediatrics* 1989, 83, 471.
17. Tidijani O., Guérin N., Lecam N., Gmitsky B., Lévy-Bruhl D., Xuereff C., Tatagan K.: Serological effects of Edmonston-Zagreb, Schwarz, and aik-c measles vaccine strains given at ages 4-5 or 8-10 months. *Lancet* 1989, II, 1357.
18. Berger R., Just M., Gluck R., Grassi M., Wegmann A.: Measles vaccination in early infancy. *Lancet* 1990, 335, 540.
19. Carlsson B.A., Trollfors B., Lagergard T., Taranger J., Bryla D., Otterman G., Cramton T., Yang Y., Reimer C.B., Robbins J., Schneerson R.: Clinical and immunologic responses to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b alone or conjugated to tetanus toxoid in 18 to 23-month-old children. *J. Pediatr.* 1988, 112, 695.
20. Clemens J.D., Harris J.R., Sack D.A., Chakraborty J., Ahamed F., Stanton B.F., Khan M.U., Kay B.A., Huda N., Khan M.R., Yunus M., Rao R.M., Svennerholm A.M., Holmgren J.: Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: Result of one year of follow-up. *J. Infect. Disease* 1988, 158, 60.
21. Dahlgren U.I.H., Wold A.E., Hanson L.A., Mercereau-Pujalon O., Midtvedt T.: Expression of a dietary protein in *E. coli* renders it strongly antigenic to gut lymphoid tissue. *Immunology* 1991, In press.

22. Dahlman A., Ahalsted S., Hanson L.A., Wold A.E., Dahlgren U. I.: Delayed type hypersensitivity and IgE antibody response in rats colonized with a gene manipulated *E. coli* producing ovalbumin. In manuscript.
23. Wold A.F., Dahlgren U.I.H., Alstedt S., Hanson I.A. Rats are sensitive to induction of tolerance by feeding only at young age. *Monogr. Allergy* 1988, 24, 251.
24. Hanson L.A., Carlsson B., Jalil F., Lindblad B., Khan S.R., van Wezel A.: Different secretory IgA antibody responses after immunization with inactivated and live polio vaccines. *Rev. Infect. Dis suppl.* 2 1984, 6, 356.
25. Hahn-Zoric M., Carlsson B., Jalil F., Mellander L., Germanier R., Hanson L.A.: The influence on the secretory IgA antibody levels in lactating women of oral typhoid and parenteral Cholera vaccines given alone or in combination. *Scand. J. Infect. Dis.* 1989, 21, 421.
26. Cruz J. R., Hanson L.A.: Specific milk immune response of rural and urban Guatemalan mothers. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1986, 5, 450.
27. Dahlgren U.I.H., Ahlstedt S., Hanson L.A.: The localization of the antibody response in milk or bile depends on the nature of the antigen. *J. Immunol.* 1987, 138, 1397.
28. Chandra R.K., Puri S.: Nutritional support improves antibody response to influenzae virus vaccine in the elderly. *Brit. Med. J.* 1985, 291, 705.
29. Chandra R.K.: Reduced secretory antibody response to live attenuated measles and polio virus vaccines in malnourished children. *Brit Med. J.* 1975, 2, 583.
30. McGee D.W., McMurray D.N.: Protein malnutrition reduces the IgA immune response to oral antigen by altering B-cell and suppressor T-cell functions. *Immunology* 1988, 64, 697.
31. Lamont A.G., Gordon M., Ferguson A.: T lymphocyte function in protein deprived mice. *Clin exp Immunol.* 1977, 72, 113.
32. Nohr C.W., Tchervenkov J.I., Meakins J.L., Christou N.V.: Malnutrition and humoral immunity: long-term protein deprivation. *J. Surg. Res.* 1986, 40, 432.
33. Smendam L., Gunnlaugsson G., Norrby E., Clotilde Silva M., Zetterström R.: Follow-up of the antibody response to measles vaccine in a rural area of Guinea. *Acta Pediatr. Scand.* 1988, 77, 885.
34. Zoppi G., Mantovanelli F., Astolfi R., Gasparini R., Gobio-Casal L., Crovani P.: Diet and antibody response to vaccinations in healthy infants. *Lancet* 1983, ii, 11.
35. Businco L., Bruno G., Grandolfo M.E., Novello F., Fiore L., Amato C.: Response to poliovirus immunization and type of feeding in babies of atopic families. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1990, 1, 60.
36. Svennerholm A.M., Hanson L.A., Holmgren J., Lindblad B.S., Nilsson B., Quareschi F.: Different secretory immunoglobulin A antibody responses to cholera vaccination in Swedish and Pakistani women. *Infect Immun* 1980, 30, 427.
37. Cruz J.R., Carlsson B., Hofvander Y., Holme D.T., Hanson L.A.: Studies of human milk II: Concentration of antibodies against *Salmonella* and *Shigella* in milk of women from different populations and the daily intake by their breast-fed infants. *Acta Pediatr Scand* 1985, 74, 333.
38. Cruz J.R., Carlsson B., Garcia B., Gebre-Medhin M., Gothefors L., Urrutia J.J., Hanson L.A.: Studies of human milk. III. Secretory IgA quantities and antibody levels against *Escherichia coli* in colostrum and milk samples from underprivileged mothers. *Pediatr. Reg.* 1982, 16, 272.
39. Mirand R.: Effect of nutritional status on immunologic substances in human colostrum and milk. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983, 16, 272.
40. Robertson D., Carlsson B., Coffman K., Hahn-Zoric M., Jalil F., Jones C., Hanson L.A.: Avidity of IgA antibody to *Escherichia coli* polysaccharide and diphtheria toxin in breast milk from Swedish and Pakistani mothers. *Scand. J. Immunol.* 1988, 28, 783.
41. Sommer A.: Vitamin A. status, resistance to infection, and childhood mortality. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1990, 507, 17.

-
-
42. Rahmathullah L., Underwood B., Thulasiraj M.: Reduced mortality among children in Southern India receiving a small weekly dose of vitamin A. *N. Engl. J. Med.* 1990, 323, 929.
 43. Tomkins A., Watson F.: ACC/SCN State-of-the-Art series, Nutrition policy discussion paper, Geneva: United Nations 1989.
 44. Sirinha S., P. Moongkarndi P., Ongasakul M., Lamb A.: Impaired local immune response in vitamin A-deficient rats. *Clin. Exp. Immunol.* 1980, 40, 127.
 45. Davis C., Sell J.: Immunoglobulin concentration in serum and tissues of vitamin A-deficient broiler chicks after Newcastle disease virus vaccination. *Poult Sci* 1989, 68, 136.