
ACTUALIZACIONES

Subpoblaciones de células linfoides T

El pequeño linfocito, uno de los glóbulos blancos que circulan en la sangre, es una célula que mide cerca de 8 micras y presenta poco citoplasma en las preparaciones fijadas. En microscopía electrónica puede observarse que posee poco Retículo Endoplásmico y carece de Complejo de Golgi, estructuras normalmente asociadas con síntesis y secreción de proteínas. Es una célula que no posee capacidades fagocíticas, ni quimotácticas y a diferencia de otros glóbulos blancos de la sangre periférica en el hombre, es el tipo celular predominante en los ganglios linfáticos, bazo y placas de Peyer, estando también distribuido ampliamente en otros tejidos como la médula ósea y las mucosas 1 -3.

Estudios desarrollados por diferentes grupos, a comienzos del presente siglo, demostraron la presencia de los Linfocitos en varios procesos inflamatorios y reacciones inmunológicas, encontrándose en las lesiones inflamatorias crónicas tales como la de la Sífilis, La Tuberculosis, la reacción a la Tuberculina y también en el tejido periférico de ciertos tumores.

Los estudios de Landsteiner y Chase en 1942 (4) mostraron reacciones de hipersensibilidad por contacto, inducidas en cobayos por medio de productos químicos como el Cloruro de Picrilo, podían transmitirse a cobayos normales por transfusión de células. Esto se hacía inyectando a cobayos normales, células linfoides vivas obtenidas de animales en los cuales se hubiese hecho la prueba de hipersensibilidad; sin embargo esta reacción no podía obtenerse a través de sueros de los mismos animales (5,6).

Chase reconoció que tal respuesta de hipersensibilidad se parecía bastante a las respuestas inflamatorias crónicas desarrolladas contra algunas bacterias, que Zinsser ya había diferenciado de las reacciones mediadas por anticuerpos. Chase diferenció este fenómeno lento pero específico de la piel frente a determinados antígenos, de la reacción de hipersensibilidad inmediata o de tipo alérgico (7). Muchas reacciones de hipersensibilidad retardada han sido reconocidas desde esa época y el análisis histológico muestra en el sitio de la aplicación del antígeno, cambios morfológicos con destrucción de tejido, e infiltrado de células mononucleares, los cuales se realizan durante las 12 primeras horas. Los cambios histológicos subsecuentes son los de una respuesta inflamatoria

secundaria de carácter no específico. Las células mononucleares del infiltrado inicial han sido identificadas como linfocitos y macrófagos. (8,9) Después de los experimentos de Chase, vinieron los trabajos desarrollados por Medawar y col. (10 - 12) sobre el rechazo de trasplantes y observaron un predominio de células mononucleares, en el sitio de la reacción histológica dirigida contra el trasplante. A pesar de haberse observado que el individuo produce anticuerpos contra los antígenos del donante, todo parece indicar que no se encuentran jugando un papel principal en el rechazo a los mismos. (13,14)Habiéndose, establecido que la respuesta inmunológica contra los trasplantes es mediada fundamentalmente por las células linfoides, los estudios posteriores de Brent y Medawar demostraron que los cobayos sensibilizados previamente a un trasplante homólogo de piel, reaccionaban en una forma de hipersensibilidad retardada típica a la inyección intradérmica de las células linfoides obtenidas del mismo donante (15,16). Se podría concluir entonces que la reacción visualizada experimentalmente como de hipersensibilidad retardada, es esencialmente la misma reacción que conduce a la destrucción de los trasplantes.

La primera evidencia que comprometía al linfocito en el rechazo de trasplantes fué presentada por Simonsen en Dinamarca y Billingham en los Estados Unidos (17,18) al hallar que bajo ciertas circunstancias los animales inyectados con células linfoides extrañas sufrían una enfermedad letal. Las reacciones de "trasplante contra Huésped" se pusieron de manifiesto empleando como huéspedes animales que aún no hubieran desarrollado completamente su capacidad inmunológica, que hubieran recibido fuertes irradiaciones, que tuvieran ciertas características genéticas determinadas, o en aquellos en los cuales el sistema inmunitario hubiera sido destruido por medios físicos o químicos. Esta reacción "Trasplante contra Huésped" demuestra que los papeles de trasplante y de huésped se han invertido de tal forma que el animal, en su totalidad, se convierte en un trasplante, siendo atacado por los linfocitos del donante, con el consiguiente rechazo y muerte (19,20). La evidencia directa del compromiso de las células linfoides en las reacciones de Hipersensibilidad Retardada, Rechazo a Trasplante, Reacción Trasplante contra Huésped y Regulación de la síntesis de anticuerpos, se debe fundamentalmente a los trabajos realizados por Cowans y col. (21,22). quienes utilizaron la canulación del conducto torácico de la rata para la obtención de suspensiones puras de linfocitos, demostrando su participación en los distintos tipos de respuesta inmunitaria. Los linfocitos al participar en la respuesta inmunitaria se transforman en células más diferenciadas con capacidades efectoras que no siempre llevan las características morfológicas de la célula linfoide inicial.

Dicotomía T-B: Los primeros estudios de la dualidad del sistema inmunitario se deben a Miller y Good. (23-25). El concepto en su expresión más general entiende el sistema inmune como formado por dos tipos de linfocitos: T y B que cumplen respectivamente las funciones de inmunidad celular y de inmunidad humoral. Sostiene que existe un sistema de linfocitos T cuya maduración se produce en el timo y que una vez en la periferia, lleva a cabo las funciones de inmunidad celular como son la Hipersensibilidad Retardada, Rechazo a los trasplantes, Reacción Trasplante contra Huésped y control de los tumores (26,28); mientras que los linfocitos B se diferencian en la bolsa de Fabricio de las aves (que muy probablemente corresponde a la médula ósea en los humanos) hacia células que estarán encargadas de realizar posteriormente, la síntesis de los anticuerpos (29,31).

Sin embargo esta dicotomía no puede hacerse en un sentido estricto como lo demuestran los estudios de Good, quien encontró que en ratones recién nacidos la timectomía interfiere en la producción de anticuerpos y aun cuando ha sido plenamente establecido que son células B las que posteriormente se transforman en células plasmáticas para hacer la síntesis de los anticuerpos, Michisson y col. demostraron la dependencia de la población de las células linfoides B con respecto de la población de células linfoides T para producir anticuerpos en cantidades suficientes, regulando así la respuesta de memoria inmunológica (32,33). Además de éste control o regulación de la síntesis de los anticuerpos, se ha encontrado que las células T actúan amplificando o suprimiendo la respuesta inmunitaria. Básicamente podría dividirse el sistema linfoide en un subsistema Bursa dependiente (B) cuya función principal sería la síntesis de anticuerpos para una respuesta de tipo primario o secundario contra los distintos antígenos y un segundo sub-sistema denominada sistema timo dependiente que cumpliría las funciones de mediar las respuestas de Hipersensibilidad Retardada, Rechazo a Trasplantes, Trasplante contra Huésped y Regulación de la respuesta inmunitaria.

Antígenos de
las células del timo
y sus descendientes

Muchos de los conocimientos actuales sobre las características antigénicas de la superficie de las células normales, en especial las del sistema linfoide, se deben a tres orientaciones encaminadas a buscar: a) la relación de los antígenos de la superficie celular con los componentes de los trasplantes de órganos, b) de qué forma la superficie celular puede estructurarse selectivamente de acuerdo con un proceso de diferenciación, el cual juega un papel importante en las interacciones celulares durante la morfogénesis y desarrollo del ser y c) la posibilidad de que ciertos antígenos de la membrana celular estén especificados por genomas de tipo viral que se puedan encontrar en tumores, especialmente del tipo linfoide. Para resolver estos interrogantes se han utilizado muy diversas metodologías siendo la principal la Serología, la cual ha demostrado ser de gran

valor en la solución de los problemas relacionados con la superficies celulares.

Los métodos serológicos más comunmente usados son los de citotoxicidad y fluorescencia, que han permitido identificar en el ratón, además de los sistemas que componen el Complejo Mayor de Histocompatibilidad o H-2, (34) otra serie de determinantes, antigénicos que se están expresando a nivel de la membrana de las distintas subpoblaciones del sistema linfoide, en especial de las células linfoides del timo o timocitos. Esto ha permitido el delineamiento de varios sistemas genéticos con múltiples expresiones alélicas como son los sistemas theta, Ly-1, Ly-2, Ly-3, TL, GIX y E que tienen distinta representación genética a nivel cromosómico.

Marcadores GIX Y TL

Entre los grupos antigénicos que se expresan en la membrana de los linfocitos T, están los antígenos GIX (35) y el sistema antigénico T L (36) relacionados con determinantes identificados en Leucemias y Linfomas Murinos, los cuales tienen en común con los sistemas theta y Ly el estar representados principalmente a nivel de los timocitos, pero se distinguen en que los primeros se expresan en todas las cepas de ratones, en una u otra de sus formas alélicas, mientras que solo algunas cepas llevan los antígenos TL ó GIX en sus timocitos. (38,39). Las cepas de ratones se diferencian mediante estos sistemas antigénicos fundamentalmente por la presencia o ausencia de uno de ellos en el total de la población. Otra característica es que las células leucémicas de cualquier cepa de ratón pueden ser TL positivas o GIX positivas, independientemente de que la cepa de ratón en la cual apareció la leucemia, exprese normalmente el antígeno en sus timocitos o no; entonces se concluye que los genes que codifican para TL y GIX deben ser ubicuos en la población murina, y la ausencia de los antígenos TL o GIX en los timocitos de alguna cepa de ratón se atribuye más a la incapacidad de expresar los genes relevantes, que a la posibilidad de que representen alelos no reconocidos de TL y GIX (39,40,41). Estudios posteriores han permitido identificar que la expresión del antígeno GIX en las células leucémicas está asociada con la infección productiva del virus de la leucemia murina (MLV) (42,43).

Así pues, todas las leucemias inducidas por el virus de Gross en los ratones y en las ratas, expresan el antígeno GIX; recientemente se ha comprobado que la expresión de este antígeno a nivel de la membrana de las células leucémicas está determinado por una glico-proteína de peso molecular de 70.000 daltons codificada por el genoma viral, (44,47). El genoma del MLV está presente en las células de prácticamente todas las cepas de ratones y solamente en algunas cepas de determinadas características genéticas se producen partículas virales infecciosas completas, iniciando la síntesis de un complejo grupo de antígenos del MLV, que

incluye el antígeno de superficie GIX. Se puede pensar que la producción del antígeno GIX en los timocitos de los ratones normales, es independiente de la producción de nuevas partículas virales MLV y la expresión leucémica de estos mismos determinantes, considerándose como una expresión parcial del genoma viral. El sistema del antígeno TL está codificado por un locus determinado (37) del cual han sido plenamente identificadas cinco formas alélicas llamadas: TL-1, TL-2, TL-3, TL-4 y TL-5. Las cepas TL positivas son de cuatro tipos, en donde el genotipo de los timocitos normales es TL-1,2,3, ó TL-2, ó TL-4 ó TL-5; si incluimos el genotipo TL negativo, nos da entonces cinco diferentes genotipos (37). Aunque este antígeno TL ha sido involucrado en los mecanismos de rechazo a los trasplantes, su utilidad práctica radica fundamentalmente en que son antígenos que se están expresando de una manera selectiva en ciertos tipos de leucemias murinas y por consiguiente son útiles como marcadores para la identificación de las mismas. (48) Por estudios genéticos se ha demostrado que el locus que codifica para los antígenos TL está localizado en una región muy próxima al Complejo Mayor de Histocompatibilidad o H-2 del ratón y que dos genes independientes son requeridos para la expresión del antígeno GIX, uno de ellos se encuentra ligado al grupo IX de unión y el otro a una región genética distinta, de localización desconocida, sugiriendo que los sitios en donde el MLV se integra son aquellos en los cuales se ha identificado el área que permite la expresión de estos antígenos (grupo de unión IX) (39).

ANTIGENOS THETA: Los antígenos theta, identificados por Reif Alien (50-52), son diferentes de los otros sistemas antigenicos y se presentan en una alta concentración, tanto en el timo como en el tejido nervioso. El contenido de los antígenos theta en los linfocitos de ganglio linfático es relativamente bajo, pero se encuentran en grandes cantidades en el timo y en los hemisferios del cerebro. El locus que determina los antígenos theta no está ligado ni al Complejo Mayor de Histocompatibilidad, ni a la expresión de los aloantígenos Ly-1, ó Ly-2, ó Ly-3, y ha sido recientemente ubicado en el grupo de unión II del ratón. Dos formas alélicas de éste antígeno han sido descritas, la theta AKR ó THY-2 y theta C 3H ó THY-1. La mayoría de las cepas de ratones examinadas hasta el presente, poseen el alelo C'3H ó theta A; mientras que el sistema theta 2 ó AKR se encuentra en muy pocas cepas. Este antígeno theta ó THY es un marcador de linfocitos derivados del timo (53), y se ha observado que la timectomía neonatal induce la desaparición completa de linfocitos que lleven este antígeno, al igual que en animales timectomizados en la edad adulta e irradiados posteriormente. Utilizando el suero anti-theta se logra la eliminación in vitro de linfocitos T periféricos, con lo cual se puede estudiar ampliamente el papel relativo de los linfocitos T en varias funciones de la respuesta inmunitaria (54),

puesto que el tratamiento de la población celular de órganos linfoides o sangre periférica con este antisuero más complemento elimina totalmente las que lleven este determinante antigénico, o sea las células linfoides timo dependientes. Se ha observado que las células que forman placas hemolíticas contra los eritrocitos de carnero, es decir, que sintetizan anticuerpos dirigidos contra ellos, son resistentes al efecto citotóxico del anti-theta más complemento, o sea que las células linfoides B (encargadas de hacer la síntesis de estos anticuerpos) no llevan en la membrana éste marcador. El empleo de este antisuero ha permitido identificar como mediadores de la respuesta de Hipersensibilidad Retardada, Rechazo a Trasplante, Reacción Trasplante contra Huésped y Regulación de la Respuesta Inmunitaria Secundaria, a las células linfoides que lleven este tipo de marcador (55,58). Stutman ha descrito que la adición de anti-theta más complemento no altera el contenido de células capaces de desencadenar una reacción trasplante contra huésped en el bazo de los adultos, concluyendo que la célula hematopoyética totipotencial que da origen a las distintas células que conforman el grupo de los glóbulos blancos carece de este marcador, mientras que la célula que media la respuesta de la reacción trasplante contra huésped sí lo posee (59). Estudios inmunoquímicos han permitido identificar a la proteína theta 1 como una glico-proteína de peso molecular aproximado de 25.000 daltons, habiéndose además identificado hasta el presente algunas líneas de linfoma murino que carecen de este tipo de marcador (60).

Sistema LY: A través del estudio de los sistemas de antígenos GIX y MLV, se encontró que existían sueros que contenían anticuerpos de citotoxicidad dirigidos contra determinantes antigénicos no reconocidos, diferentes de los dirigidos contra los antígenos GIX o MLV y de los H-2. Estudios posteriores acerca de estos anticuerpos adicionales revelaron la existencia de 2 sistemas hasta ese momento no reconocidos de isoantígenos que parecían estar confinados exclusivamente a los linfocitos timo dependientes y a los cuales denominaron inicialmente aloantígenos Ly-A, Ly-B (61). Ambos sistemas parecen ser simples y todas las cepas de ratones poseen, una de las dos formas alélicas de cada sistema. Posteriormente, Boyse y col. identificaron un tercer sublocus íntimamente ligado al sublocus Ly-B, que fué denominado Ly-C (62).

La nomenclatura ha sido cambiada y el sistema Ly-A se denomina hoy sistema Ly-1 con sus formas alélicas Ly-1-1 y Ly-1-2; el sistema Ly-B se denomina sistema Ly-2 con sus formas alélicas Ly-2,1 y Ly-2-2 y al sistema Ly-C se le denomina Ly-3 con sus formas alélicas Ly-3-1 y Ly-3-2 (63). Cada uno de ellos se presenta en más del 90% de los timocitos de las cepas de ratones en las cuales se está expresando la forma alélica correspondiente, mientras

que varían sus proporciones a nivel de órganos linfoides periféricos. En los ganglios linfáticos la proporción de linfocitos que llevan el marcador genético Ly-1 es de aproximadamente 57% del total, lo cual viene a corresponder a un 86% de la población timo dependiente localizada en ellos; mientras que la proporción de los mismos a nivel del bazo es de un 27% y corresponde a un 84% de la población timo-dependiente del bazo; otro tanto sucede con la población Ly-2 la cual presenta una proporción del 43% a nivel de los ganglios linfáticos o sea un 60% de la población timo-dependiente de estos órganos, mientras que su proporción a nivel del bazo es de un 21% o sea un 65% de la población T. (64).

La región genética que codifica para la expresión de los antígenos Ly-1 se ha encontrado en el grupo de unión XII del ratón, y los locus que codifica para la expresión de los Ly-2 y Ly-3 se encuentran próximamente ligados el uno al otro en el grupo de unión XI de los murinos (65). Empleando el método de bloqueo con anticuerpos, se ha obtenido evidencia de que los determinantes antigénicos Ly-2 y Ly-3 están topológicamente en una proximidad muy marcada a nivel de la membrana, habiéndose sugerido que los antigénicos Ly-2 y Ly-3 probablemente pertenezcan a un solo locus, complejo, denominado Ly-2,3 y que sus determinantes antigénicos se estén expresando en una sola molécula de la membrana (66). No obstante que las funciones de las moléculas que llevan las especificidades antigénicas de los marcadores Ly- son desconocidas, recientes evidencias sugieren que distintas subclases funcionales de linfocitos T periféricos pueden llevar diferentes tipos de antígenos Ly (67,68). Así pues, linfocitos T que lleven solo el marcador Ly-1 parece que se encuentran cumpliendo la función de cooperación (helper) o de ayuda en la función de síntesis de anticuerpos (69). Las células asesinas o sus precursoras y las células que se encuentran regulando la supresión de la respuesta inmunitaria parecen llevar los marcadores Ly-2 y Ly-3 (70), mientras que una gran mayoría de las células T periféricas parecen llevar todas las 3 especificidades Ly-1, Ly-2 y Ly-3 y pueden ser precursoras de las subclases funcionales que lleven un antígeno Ly restringido. Los estudios inmunoquímicos han determinado que las moléculas que llevan los marcadores Ly-2,3 están constituidas por glico-proteínas de un peso molecular aparente de 35.000 daltons, con un alto contenido de galactosa (71).

Como ya se ha mencionado, la identificación de estos antígenos se hizo a través de sueros que detectan estos determinantes antigénicos de la membrana de las células linfoides; por consiguiente el uso de estos, más complemento, sirve para eliminar la población de células que estén llevando estos determinantes antigénicos, o sea, que si utilizamos un antisuero dirigido contra las proteínas Ly-1 y le agregamos Complemento, las células que expresan este marcador en su membrana serán

lisadas y se observará entonces una desaparición de la función de las células que esten llevando este tipo de marcador. Así ha sido posible establecer que la subpoblación que lleva los marcadores Ly-1 es la que se encuentra involucrada en la capacidad de ayudar en la síntesis de anticuerpos y desencadenar los procesos de hipersensibilidad retardada, mientras que la población Ly-2,3 está encargada de ejecutar la regulación de la respuesta inmunitaria, ya sea suprimiendo la síntesis de anticuerpos, o mediando la transformación de la respuesta inmunitaria de un sistema a otro, ó mediando la respuesta de citotoxicidad dirigida contra los distintos antígenos del trasplante o de las células tumorales (71,75).

Se puede mencionar la existencia de un antígeno denominado Ly-5, característico también de los linfocitos T, expresado por influencia tímica, no ligado a Ly-1 ni a Ly-2,3 pero aún no delineado respecto a su función. El Ly-4 se ha encontrado relacionado fundamentalmente con poblaciones B.

Ontogenia de los Marcadores T

La diferenciación fundamental de los linfocitos T está determinada por factores hormonales, como las timopoyetinas I y II presentes en el timo y que probablemente se unen a un receptor específico de las células precursoras del timocito e inducen la expresión de sus características genéticas por vía del AMP cíclico (76-80). Debido a la complejidad de estas características, es probable que este proceso engendre respuestas polifuncionales que comprometan algunas otras enzimas de membrana. Existe un genotipo programado que es controlado a través de la transcripción y/o traducción, gracias a señales emitidas por el timo y por otros tejidos (81,82). Estas posibles señales (hormonales) de otros tejidos pueden explicar la producción a distancia de una célula reguladora o una célula efectora.

Esta hipótesis tiene sustentación experimental, en el aislamiento de un tercer polipéptido similar a las timopoyetinas I y II pero que a diferencia de estas no tiene efecto sobre la transmisión neuromuscular y es activo tanto en células B como T.

Evidencias experimentales demuestran que la conversión antigénica que resulta en la aparición de marcadores de membrana (TL-Ly etc) ocurre antes de la división celular, aunque en muchos otros sistemas de inducción embriológica, se requiere la división celular antes de la expresión de una función especializada. Lo que parece ser evidente es que el protimocito antes de su migración hacia el timo, lleva ya las instrucciones que se seguirán ante la señal inductora del mismo (83-85).

Estudios de ontogenia han permitido encontrar que la subpoblación Ly-1,2,3 que es la subpoblación predominante, es también la subpoblación precursora de las 3 subclases, habiéndose

sugerido un modelo de desarrollo en el cual se postula que, a nivel del timo existe una subpoblación linfoide Ly-1,2,3, positiva, TI positiva, que al dirigirse a los órganos periféricos, pierde el antígeno TL conservando los antígenos Ly-1,2,3 y que después de algún proceso de diferenciación antigénica o humoral, da origen a las subpoblaciones Ly-1 y Ly-2,3 como unidades independientes.

Aloantígenos de la región
de los genes de respuesta
Immune (Ia)

El complejo Mayor de Histocompatibilidad del ratón codifica para 2 tipos principales de determinantes antigénicos: los clásicos antígenos de trasplante de las regiones K y D y los antígenos Ia, que son productos de los genes, a los cuales se ha denominado genes de la respuesta inmune (34). Estos antígenos Ia tienen una distribución restringida, en contraste con la amplia distribución de los antígenos H-2K y H-2D, expresándose solamente en los linfocitos B y en una subpoblación de linfocitos T. En la membrana de los linfocitos B se han identificado 4 diferentes expresiones genéticas, codificadas por genes de respuesta inmune, denominadas IrA, IrB, IrC, e IrE, (34) mientras que en los linfocitos T de la periferia se ha identificado una región genética denominada IrJ, que codifica para una serie de Ias, (86-88) los cuales han sido detectados a través de estudios funcionales y de análisis con sueros citotóxicos que van dirigidos contra estas regiones Ia, lo que permite al igual que en los estudios serológicos anteriores, el aislamiento y la eliminación de la subpoblación de células linfoides que lleven estos determinantes.

Receptores Fc: Se sabe que los linfocitos B, al igual que ciertas subpoblaciones de linfocitos T, llevan una serie de moléculas que actúan como receptores para el fragmento cristalizante de las inmunoglobulinas G. (89-92) o IgM (93-94) lo que ha servido como método adicional para la identificación y división de las subpoblaciones de células linfoides timo dependientes. Se ha identificado este receptor para la inmunoglobulina M a nivel de la membrana de las células T helper y para la inmunoglobulina G a nivel de otras subpoblaciones de células T, tales como la subpoblación Ly-1, la cual amplifica la respuesta de citotoxicidad dirigida contra aloantígenos (95); la subpoblación Ly-2,3 con receptor Fc positivo, es la que va a efectuar la respuesta de citotoxicidad contra estos mismos aloantígenos. Igualmente, la ausencia de este marcador sirve para diferenciar las distintas subpoblaciones como en el caso de la célula Ly-1 Fc positiva, que se encuentran cooperando o ayudando a la respuesta de anticuerpos de la subclase IgG, de tipo secundario.

**Subpoblaciones de
células linfoides
timo dependientes**

Se han encontrado cuatro funciones básicas de linfocitos T:
1— La cooperación o ayuda (helper) para la síntesis de anticuerpos durante la respuesta secundaria de tipo humoral.

- 2— El desencadenamiento de la hipersensibilidad retardada.
- 3.— La respuesta de citotoxicidad o destrucción de los aloantígenos en los trasplantes y en los tumores.
La regulación y supresión de las respuestas de síntesis de anticuerpos (desviación inmunológica).

Analizaremos en detalle cada una de estas funciones a través de las subpoblaciones involucradas en ellas.

Subpoblación de Células T Colaboradoras (Helper): Los trabajos originales de Miller y otros investigadores (25,26,32) demostraron que el timo interviene también en la respuesta inmunitaria de tipo humoral, comprobando que ésta se altera por efecto de la timectomía. Trabajos posteriores demostraron que la respuesta in vivo contra eritrocitos de carnero, es dependiente de la colaboración de 2 distintos tipos de células, ambas específicas para el antígeno: una célula B que produce anticuerpos, y una célula T que aún cuando reacciona con el antígeno no los produce, sino que potencia la función de las células B. En 1966 Claman (96-98) desarrolló un modelo experimental en el cual se pudo observar que la producción de hemolisinas en un huésped letalmente irradiado, solamente se presentaba cuando este recibía células esplénicas, o la combinación de células tónicas más células derivadas de la médula ósea (B). La administración aislada de cada una de ellas, ya fueran tónicas previamente inmunizadas o no, ó células de médula ósea (B), no confería la capacidad de producir los anticuerpos. Años después al estudiarse estas subpoblaciones cooperadoras se encontró que llevan marcadores Ly-1 positivos e Ia negativos en la membrana, (71,86,99) y eran capaces de producir intracitoplasmáticamente moléculas similares a las Ia, con especificidad para cada antígeno (100,101). Se postula que estas moléculas irían a actuar a nivel, de la membrana de las células linfoides B o de los macrófagos, para inducir en ésta forma una potenciación de la síntesis de los anticuerpos. (102-105) También se ha encontrado que los productos sintetizados intracitoplasmáticamente por estas células cooperadoras llevan características antigénicas de los productos Ia codificados por la región IrA, ó IrB. Otra característica de estos Ia de las células cooperadoras es el no llevar determinantes antigénicos comunes con las inmunoglobulinas, siendo proteínas de un peso molecular aproximado de 35.000 daltons. En base a estos datos, en la actualidad se discute cuál sería el papel jugado por los macrófagos dentro de esta respuesta inmunitaria de tipo secundario, en la cual participan las células T cooperadoras. Tal parece ser que las moléculas Ia, que se están expresando también en el macrófago intervienen en la respuesta humoral específica, ya que es necesario la identidad de las entre el macrófago y el mediador (la célula cooperadora) para la presentación del antígeno (10,106).

Subpoblación de células T involucradas en la hipersensibilidad retardada

Las características fundamentales de la reacción de hipersensibilidad retardada son: a) Un gran infiltrado de las

células mononucleares, compuestos por linfocitos y macrófagos, b) No ser transferida pasivamente con suero de los individuos que presenten este tipo de reacciones, pero sí mediante células derivadas de sus tejidos linfáticos y c) presencia de eritema e induración 6 horas después del contacto con el antígeno, alcanzando su máxima intensidad 24 a 30 horas después y siendo la reacción aún bastante marcada al cabo de las 48 a 72 horas. Este tipo de reactividad está presente 7 días después de la primera sensibilización y persiste más allá de los 14 días (107).

Haciendo uso de los antisueros dirigidos contra los aloantígenos Ly HA ha sido posible identificar a las células que desencadenan la respuesta de hipersensibilidad retardada como del tipo Ly-1, la negativo a nivel de la membrana, pero también con la capacidad de sintetizar las intracitoplásmicamente (37). Todo parece indicar que esta subpoblación de células que desencadenan los fenómenos de hipersensibilidad retardada y las células T cooperadoras son o una misma entidad o variantes con muy pequeñas diferencias antigénicas y funcionales entre sí (108). Se ha propuesto que para el desencadenamiento del proceso de hipersensibilidad retardada, los Ias liberados por estas células Ly-1 positivas irían a actuar a nivel de la membrana de los macrófagos y de la membrana de las células citotóxicas, (78,106) con el fin de que éstas hicieran la destrucción de los antígenos que inducen la respuesta de hipersensibilidad retardada.

La evidencia actual parece indicar que la diferencia principal radica en el tipo de Ia liberado por estas células, y se ha postulado una restricción genética de estos Ia, que son codificados por la región IrA. Es importante anotar que este mecanismo de desencadenantes de la respuesta inmunitaria, al igual que el mecanismo de la cooperación (helper) se encuentra ampliamente relacionado con las células T supresoras, las cuales son capaces de modificar una respuesta de anticuerpos o de hipersensibilidad retardada hacia un determinado estadio, o suprimirla completamente.

Subpoblación de células T citotóxicas y rechazo a los trasplantes

Los linfocitos T son las células que participan en la reacción de transplante contra huésped en la respuesta proliferativa y citotóxica contra los aloantígenos de los trasplantes, generándose durante este proceso una subpoblación de células linfoides que efectúa la destrucción de los tejidos sólidos.

Estudios de varios grupos, resumidos por Cerottini y Brunner, (109) mostraron que las células linfoides de individuos inmunizados contra células normales o tumorales trasplantadas, ejercían una actividad citotóxica in vitro contra las células blanco que llevaban los antígenos del trasplante, con el cual el receptor había sido sensibilizado. La citotoxicidad era específica, dependía de un

estrecho contacto entre las células y no requería de Complemento. En un comienzo se pensó en anticuerpos dirigidos contra los determinantes aloantigénicos de las células blanco, pero estos más bien actuaban inhibiendo la reacción que incrementa la citotoxicidad. Solamente hasta 1970 hubo una evidencia clara de que la citotoxicidad en los sistemas de trasplante era causada directamente por las células T específicamente sensibilizadas, actividad ésta independiente de anticuerpos o macrófagos (110).

Se ha demostrado que hay una genética para los aloantígenos, dependiente del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, que está muy relacionada con la reacción de citotoxicidad, y que para generar una respuesta de citotoxicidad, debe existir una disparidad a nivel de los antígenos codificados por la región I (en el ratón) o en la región HLA-D (en el humano), lo que lleva a una reactividad de las células citotóxicas que va dirigida contra los aloantígenos de Trasplante Serológicamente Definidos, codificados por las regiones H-2K ó H-2-D en el ratón o HLA-A, B, C en el humano. (111-116) Se ha encontrado que para la generación de una respuesta de citotoxicidad (en el rechazo a los trasplantes y en la Reacción Transplante contra Huésped) 2 subpoblaciones de células linfoides T se encuentran involucradas. Una de ellas, denominada Precursora de Citotoxicidad lleva el marcador Ly-2,3 positivo y Fc negativo, y reacciona ante la disparidad de HLA-D en el humano o disparidad en la región I en el ratón, y a su vez activa a las células citotóxicas, las cuales llevan características Ly-2,3 positivas Fc positiva y efectúan la respuesta de citotoxicidad dirigiendo su actividad contra los determinantes antigénicos Serológicamente Definidos (117).

Así pues, hay una amplia colaboración entre 2 subpoblaciones de células T en el proceso de la citotoxicidad, el cual es el responsable del Rechazo a los Trasplantes y de la reacción Transplante contra Huésped. Datos recientes parecen indicar que la reacción efectora de la destrucción de los aloantígenos de los trasplantes y por consiguiente del trasplante mismo, es una reacción en la cual hay pequeñas cantidades de anticuerpos citofílicos los cuales ayudan a que la célula citotóxica dirija su actividad contra los determinantes antigénicos Serológicamente Definidos.

Subpoblación de Células T Supresoras: La observación de Gershon y Kondo (118) de que la no respuesta inmunológica o tolerancia específica inducida contra eritrocitos de carnero en ratones, se puede transmitir pasivamente a ratones recipientes que no hayan estado previamente en contacto con estos antígenos, estableció que bajo condiciones apropiadas, cualquier antígeno podía estimular la diferenciación de células T supresoras específicas (119). Esta observación llevó al estudio de la subpoblación de células que se encuentran regulando o suprimiendo la respuesta inmunitaria, los métodos de inmunización para estimularla, su especificidad contra las células blanco, su actividad y la naturaleza de sus

productos solubles (120). En base a lo anterior, se han logrado aclarar los mecanismos involucrados dentro de una serie de reacciones inmunológicas tales como el control de los niveles de respuesta que el organismo puede dar ante un determinado estímulo antigénico; el control que puede ejercer sobre las respuestas inmunitarias potencialmente nocivas para él; los mecanismos presentes en la interferencia de la efectividad de algunas reacciones de respuesta inmune requerida de acuerdo con el tipo de microorganismo invasor; el orden en el cual se da la secuencia de las diferentes clases de respuesta inmune; la inmuno desviación, o sea la habilidad que una inmunización puede conferir a ciertas clases de respuesta inmune, con pérdida de la capacidad para desencadenar cualquier otro tipo de respuesta contra el mismo antígeno, y en los fenómenos de la tolerancia inmunológica. (121-125). Los estudios de Okomura y Tada utilizando ratas inmunizadas con DNP ascaris (121), les permitieron encontrar que las ratas desarrollan una respuesta inicial del tipo IgE que posteriormente es reemplazada por una respuesta de clase IgG; si después de la inmunización se hace una irradiación, se da una prolongada respuesta de IgE sin aparecer la respuesta de IgG, tal vez debido a la destrucción de células T supresoras, lo cual puede revertirse inyectando células T supresoras de animales inmunizados. En otras series de experimentos se ha observado una desviación de la respuesta inmunitaria sobre todo con la hipersensibilidad retardada (121), con un bloqueo de la misma, pero con un incremento de la síntesis de los anticuerpos dirigidos contra el antígeno. En ellas se ha definido claramente el papel de las células T supresoras.

De igual manera ha sido establecida en una amplia variedad de sistemas, la existencia de linfocitos T que suprimen total o parcialmente la respuesta inmunológica humoral secundaria, de la clase IgG. Se ha comprobado recientemente que el mecanismo de supresión de las síntesis de los anticuerpos, involucra la inactividad de las células T cooperadoras por la T supresoras, más que un ataque directo sobre las célula B comprometidas en la síntesis de estos anticuerpos (127,128). Los estudios desarrollados con los antisueros anti-Ly permitieron encontrar que la célula T supresora es una célula que lleva el marcador Ly-2,3 positivo, la positivo (129) y que tal vez su actividad esté mediada por una serie de factores solubles liberados intracitoplásticamente por la misma, representados también a nivel de la membrana y que llevan características de los las codificados por la región genética IrJ (130). Hasta el presente, los datos experimentales parecen confirmar la hipótesis de que la actividad de estos las supresores va dirigida contra la actividad de los la liberados por la células T cooperadoras, codificados por las regiones IrA-B,C, ó E (131). Esto implica una gran influencia genética dentro de los procesos de regulación o supresión de la respuesta inmunitaria, que se encuentran codificadas por el

Complejo Mayor de Histocompatibilidad a nivel de la región de los genes de respuesta inmune (132).

Las células T supresoras, son las reguladoras de la respuesta inmunitaria a través de mecanismos determinados por las características genéticas de la región IrJ, permitiendo una explicación más completa sobre los fenómenos de susceptibilidad genética a ciertas enfermedades. Desde el punto de vista teórico podría pensarse que los defectos que determinan la susceptibilidad a una enfermedad, podrían hallarse: a) a nivel de los genes de respuesta inmune que se están expresando en la membrana de los linfocitos B y los monocitos; b) a nivel de la función ejercida por las células T cooperadoras sobre los linfocitos B y los macrófagos y c) a nivel de una excesiva o deficiente función de las células T supresoras.

Una serie de entidades se han asociado a defectos de la función de las células supresoras, dentro de las cuales merece especial mención el LES, presente en la cepa de ratones NZB/ en los cuales se ha observado un incremento gradual de los fenómenos de auto-inmunidad (133). Se postula que al ir desapareciendo el control ejercido por las células T supresoras, los clones prohibidos, que son potencialmente nocivos para el organismo, irían a proliferar desencadenando una producción de auto anticuerpos, que serían los responsables de los fenómenos de auto-inmunidad (134-135).

De igual manera, un desbalance de las células T supresoras en el fenómeno de inmuno desviación, explicaría en parte la baja funcionalidad de las células que se encuentran involucradas en los fenómenos de Hipersensibilidad Retardada y en enfermedades tales como la Tuberculosis, Lepra, Leishmaniasis etc, en donde simultáneamente con la disminución en la capacidad de destrucción del microorganismo, se observa una consecuente elevación de los niveles de anticuerpos dirigidos contra las myco bacterias o contra los parásitos intra celulares.

Es importante mencionar que la actividad supresora disminuye con la edad y este declive del fenómeno supresor puede explicar el incremento en la frecuencia de auto anticuerpos observada en la población senil. De igual forma la célula supresora se ha relacionado con los procesos de hipogammaglobulemia variable, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, anemia aplástica, agammaglobulinemia tipo Bruton, tripanosomiasis, y otras parasitosis (136-139) y postula que la regulación positiva o de las células T supresoras es definitiva en buen número de estados patológicos, incluyendo neoplasias metastáticas en donde la pérdida de la citotoxicidad contra los tejidos tumorales debida a la presencia de linfocitos supresores, es una expresión más de esta función de regulación. Se ha demostrado que en infecciones de etiología viral como la mononucleosis (140,141), el aumento de la

población T se hace a expensas de T ayudador o helper, involucrando también una relación con los T reguladores, puesto que estas células ayudadoras específicas para un alotipo determinado pueden ser bloqueadas por las células reguladoras. Sin embargo ha sido demostrado que tanto la timectomía como la vejez, deprimen la citotoxicidad mediada por células. Este descubrimiento, aparentemente contradictorio con lo afirmado anteriormente, puede ser sustentado considerando que la célula efectora (citotóxica o helper) se encuentra en un estadio posterior al de la reguladora, menos madura y diferenciada, El timo involucionaria con la edad y disminuiría la secreción del factor tímico responsable de la diferenciación de células inmaduras (reguladoras maduras efectoras) siendo esta una de las razones de la disminución de la respuesta citotóxica. Aunque la generación de células supresoras nuevas, específicas, también disminuiría con la edad, se haría más lento el proceso de diferenciación y por lo tanto la generación de células efectoras.

Una serie de perspectivas se abren entonces con el mejor conocimiento de la inmunogenética de las subpoblaciones de células linfoides del humano, sean ellas B ó T, ya que los experimentos antes descritos y las especificidades, identificadas en el ratón y en otras especies inferiores, al poder trasladarse al humano nos permitirían: 1) poder identificar los distintos aloantígenos que se están expresando a nivel de la membrana de las subpoblaciones de células linfoides, para utilizarlos en los estudios de fisiopatogenia de las enfermedades; 2) la identificación de estos mismos aloantígenos en las distintas alteraciones del sistema inmunitario, como son las leucemias y los linfomas para correlacionar la sobrevida de los mismos con algún marcador específico y tratar de instaurar una terapia de acuerdo con los ciclos celulares de cada una de estas subpoblaciones y 3) con el advenimiento de la inmunogenética de las células tanto B como T supresoras, se abriría un nuevo campo, que es el de la identificación de las poblaciones genéticamente susceptibles a las enfermedades, lo que conllevaría una prevención en los individuos con este tipo de marcador.

Las funciones antes descritas para la subpoblación de células linfoides timo dependientes la colocan como directora de la respuesta inmunitaria, muy lejos de la afirmación de que el linfocito es un "observador flemático, que mira las actividades turbulentas de los fagocitos" lanzada a comienzos de este siglo.

Manuel E Patarroyo
Jorge León

Bibliografia

- 1.- Lawrence, H.S. and Mandy, M. (eds): Perspectives in Immunology. Mediators of cellular immunology. Academic Press, New York, 1969.
- 2.- Weiss, L.: The cell and tissue of the immune system. Prentice Hall. New York. 1972.
- 3.- Haniffin, J. M. and Cline, M. J.: Human monocytes and macrophages interactions with antigen and lymphocytes. J. Cell. Biol. 46:97, 1970.
- 4.- Landsteiner, K. and Chase, M.W.: Experiments on transfer of cutaneous Sensitivity to simple compunds. Proc. Soc. Exp. Med. Biol. Med. 49: 688, 1942.
- 5.- Landsteiner, K. and Chase, M. W.: The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 71: 516-222, 1949.
- 6.- Bloom, B. R. and Bennet, B: Macrophages and delayed-type hypersensitivity. Seminars Hematol. 7:215-224, 1970.
- 7.- Waskman, B.H.: Comparative Histopathological Study of Delayed Hypersensitive Reactions. In Cellular aspects of Immunity. Wolstenholme, G.E.W. and O' Connors, M., editors. J. A. Churchill Ltd. London, pp. 280-320, 1960.
- 8.- Mckanes, G.B. and Blander, R.B.: Cellular Immunity. Progress in Allergy, 11:89, 1967.
- 9.- Mossier, D.E.: Cell interactions in the primary response in vitro. J. Exp. Med. 129:351, 1969.
- 10.- Gibson, T. and Medawar, P.B.: The Fate of Skin Homografts In Man. J. Anat. 77:299, 1943.
- 11.- Medawar, P.B.: Behaviour and Fate of Skin Autografts and Skin Homografts in Rabbits. J. Anat. 78: 176, 1944.
- 12.- Medawar, P. B.: Second of Behaviour and Fate of Skin Homografts in Rabbits. J. Anat. 79: 157, 1945.
- 13.- Medawar, P.B.: Zoologic Laws of Transplantation. In Tissue Transplantation. Peer, L.A., editor. Williams & Wilkins Company, Baltimore, Vol. 2, pp. 41-69, 1959.
- 14.- Wolstenholme, G.E. and Cameron, M.P. (eds): Ciba Foundation Symposium on Preservation and Transplantation of Normal Tissue. J. & A. Churchill, Ltd., London, 1954.
- 15.- Albert, F. and Medawar, P.B. (eds): Biological Problems of Grafting. A symposium, Oxford, 1959, Black well Scientific Publications, in United States Springfield, Charles C. Thomas, Publisher, III: 1959.
- 16.- Harris, T. N. and Harris, S: Effect of Preinjection of Homologous Leukocytes on Homotransfer of lymph Node Cells in Rabbits. Ann. New York Acad. Sci. 73:789, 1958.
- 17.- Billingham, R.E., Brent, L. and Medawar, P.B.: The Antigens Stimulus in Transplantation Immunity. Nature 178: 514, 1956.
- 18.- Brent, L.: Tissue Transplantation Immunity. Progr. Allergy 5: 271, 1959.
- 19 - Billingham, R.E. and Brent, L.: Quantitative Studies on Tissue Transplantation Immunity. IV. Induction of Tolerance in New York Mice and Studies on the Phenomenon of Runt Disease. Phil. Tr. Biol. 242: 439, 1959.
- 20.- Wilson, D.R. and Billingham, R.E.: Lymphocytes and transplantation immunity. Adv. Immunol. 7:189-273, 1967.
- 21.- Gowans, J.L. and Knight, E. J.: The route of recirculation of lymphocytes in the rat. Proc. Roy. Soc. Biol. 159: 257-282, 1964.

- 22.- Wostenholme, G.E. and Potter, R.R. (eds): The thymus. A Ciba Foundation symposium. Little Brown and Co., Boston, 1966.
- 23.- Cooper, M.D., Peterson, R.D.A. and Good, R.A.: Delineation of the thymic and bursal lymphoid systems in the chicken. *Nature, Lond.* 205: 143-146, 1965.
- 24.- Cooper, M.D., Peterson, R.A.D., South, M.A. and Good, R.A.: The functions of the thymus system and the bursa system in the chicken. *J. Exp. Med.* 123:75-102, 1966.
- 25.- Miller, J.F.A.P. and Osoba, D.: Current concepts of the immunological function of the thymus. *Physiol. Rev.* 47:437-520, 1967.
- 26.- Miller, J.F.A.P., Burgli, P. de, and Grant, G.A.: Thymus and the production of antibody-plaque-forming cell. *Nature, Lond.* 208: 1332-1334, 1965.
- 27.- Richter, M.: Cells involved in cell mediated and transplantation immunity. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 66: 1127, 1970.
- 28.- Good, R.A. and Gabrielsen, E.: The Thymus in immunobiology. Hoeber Med. Div. Harper and Row, 1964.
- 29.- Cooper, M. D., Gabrielsen, A.E. and Good, R.A.: In *Lymph and the Lymphatic System*. Mayerson E.H.S. Springfield. Charles Thomas Publisher, 1968.
- 30.- Cooper, M. D., Peterson, R. and Good, R.A.: Delineation of the thymic and bursal system in the chicken. *Nature* 205: 143, 1965.
- 31.- Cooper, M.D. et al: In *Immunologic Incompetence*. Kagan, K.B. Chicago Year Book Medical Publishers Inc. 1971.
- 32.- Mitchell, G. F. and Miller, J.F.A.P.: Cell-to-cell interaction in the immune response. II. The source of hemolysin-forming cells in irradiated mice given bone marrow and thymus or thoracic duct lymphocytes. *J. Exp. Med.* 128:821-837, 1968.
- 33.- Mitchinson, N.A.: Antigen recognition responsible for the induction in vitro of the secondary response. *Cold. Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.* 32: 431-439, 1967.
- 34.- Patarroyo, M.E. y Orozco, O.: Complejo Mayor de Histocompatibilidad. *Acta Med. Col.* 2: 60, 1977.
- 35.- Stockert, E., Old, L. J. and Boyse, E.A.: The G IX system. A cell surface allo-antigen associated with murine leukemia virus; implications regarding chromosomal integration of the viral genome. *J. Exp. Med.* 133:1334, 1971.
- 36.- Boyse, E.A., Old, L. J. and Stockert, E.: The TL (thymus leukemia) antigen in the mouse. *Nature, Lond.* 201: 779, 1964.
- 37.- Boyse, E.A., Old, L. J. and Stockert, E.: The TL (thymus leukemia) antigen. A review; in Grabar and Miescher IVth Int. Symp. Immunopathology. (Schwabe, Basel), pp. 23-40, 1965.
- 38.- Boyse, E.A. and Old, L.J.: Some aspects of normal and abnormal cell surface genetics. *Ann. Rev. Genet.* 3:269-290, 1969.
- 39.- Boyse, E.A., Stockert, E. and Old, L.J.: Isoantigens of the H-2 and Tla loci of the mouse. Interactions affecting their representation on thymocytes. *Exp. Med.* 128: 85-95, 1968.
- 40.- Boyse, E.A., Stockert, E. and Old, L.J.: Properties of four antigens specified by the Tla locus. Similarities and differences; in Rose and Milgrom Int. Convocation on Immunology. (S. Kaiger Basel 1969), pp. 353-357, 1968.
- 41.- Geering, G., Old, L.J. and Boyse, E.A.: Antigens of Leukemia induced by naturally occurring murine leukemia virus: their relation to the antigens of Gross virus and other murine leukemia viruses. *J. Exp. Med.* 124:753, 1966.

- 42.- Strand, M. Lilly, F. and August, J.T.: Host control of endogenous murine leukemia virus gene expression: concentrations of viral proteins in high and low leukemia mouse strains. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 71:3682, 1974.
- 43.- Strand, M., Lilly, F. and August, J.T.: Genetic control of the expression of murine leukemia virus proteins in tissues of normal young adult mice. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 39: 11-17, 1974.
- 44.- Stockert, E., Boyse, E. A., Obata, Y., Ikeda, H., Sarkar, N.H. and Hoffman, H.A.: New mutant and congenic mouse stocks expressing the murine leukemia virus associated thymocyte surface antigen GIX. *J. Exp. Med.* 142:000, 1975.
- 45.- Obata, Y., Ikeda, H. Stockert, E. and Boyse, E.A.: Relation of G IX antigen of thymocytes to envelope glycoprotein of murine leukemia virus. *J. Exp. Med.* 141:188, 1975.
- 46.- Tung, J., Vitetta, S. Fleisser, E. and Boyse, E.A.: Biochemical evidence linking the G IX thymocyte surface antigen to the gp69/71 envelope glycoprotein of murine leukemia virus. *J. Exp. Med.* 141: 198, 1975.
- 47.- Del Villano, B.C., Nave, B.P., Croker, R.A., Lerner, A. and Dixon, F.J.: The oncornavirus glycoprotein gp69/71: a constituent of the surface of normal and malignant thymocytes. *J. Exp. Med.* 141: 172, 1975.
- 48.- Shreffler, D.C. and David, C.S.: The H-2 major histocompatibility complex and the immune response region: genetic variation, function and organization. *Adv. Immunol.* 20: 125, 1975.
- 49.- Boyse E.A., Old, L.I. J. et al: Genetic origin of Tumor antigens. *Cancer Res.* 28: 1280, 1968.
- 50.- Reif, A. E. and Allen, J. M. V.: Immunological distinction of AKR thymocytes. *Nature, Lond.* 203:886-887, 1964.
- 51.- Reif, A.E. and Allen J.M.: The AKR thymic antigen and its distribution in leukemias and nervous tissues. *J. Exp. Med.* 120:413, 1964.
- 52.- Reif, A.E. and Allen, J.M.: The antigenic stability of 3 AKR leukemias on is transplantation, and the serologic detection of thymus-derived leukemia cells. *Cancer Res.* 26: 123-130, 1966.
- 53.- Raff, M.C.: Theta isoantigen as a marker of thymus-derived lymphocytes in mice. *Nature, Lond.* 224: 378-379, 1969.
- 54.- Schimpl, A. and Wecker, E.: Inhibition of in vitro immune response by treatment of spleen cell suspensions with anti serum. *Nature, Lond.* 226: 1258 - 1259, 1970.
- 55.- Schlesinger, M. and Yron, I.: Antigenic changes in lymph node cells following administration of antiserum to thymus cells. *Science* 164:1412-1413, 1969.
- 56.- Schlesinger, M. and Yron, I.: Serological demonstration of a thymus-dependent population of lymph node cells. *J. Immunol.* 104: 798-804, 1970.
- 57.- Schlesinger, M. and Yron, I.: The expression of thymus-like antigens in leukemia cells: in Serevi: Immunity and tolerance in oncogenesis. IV. Perugia Quadrennial Int. Conf. on Cancer, 1969, pp 201-210 (Division of Cancer Research, Perugia 1970).
- 58.- Lonai, P., Clark, W.R. and Feldman, M.: Participation of bearing cell in an in vitro assay of transplantation immunity. *Nature, Lond.* 229:566-567, 1971.
- 59.- Stutman, O.: Detection of post-thymic cells in mouse hemopoietic tissues (abstract). *Fed. Proc.* 30: 529, 1971.
- 60.- Cremer N.E., Herzemberg, L.A., and Mc Devitt H.O.: 15th Midwinter Conference of Immunologist. *Clinical Imm. and Immunopath.* 6:431, 1976.
- 61.- Boyse, E.A., Miyazawa, M., Aoki, T. and Old, L.J.: Ly - A and Ly-B. Two systems of lymphocyte isoantigens in the mouse. *Proc. Roy. Soc. Biol.* 170: 175-193, 1968.

- 62.- Boyse, E.A., Itakura, K., Stockert, E., Iritani, C.A. and Miura, M.: LyC A third locus specifying alloantigens expressed only on thymocytes and lymphocytes. *Transplantation* 11: 351-353, 1971.
- 63.- Shen, F.W., Boyse, E.A. and Cantor, H.: Preparation and use of Ly-antiseria. *Immunogenetics* 2:591, 1975.
- 64.- Hirst, J.A., Beverley, P.C.L., Kisielow, P., Hoffman, M.K. and Oettgen, H.F.: Ly antigens: markers of T cell function on mouse spleen cells. *J. Immunol.* 115:1555, 1975.
- 65.- Itakura, K.N., Hutton, J.N., Boyse, E.A. and Old, L.J.: Linkage groups of the and Ly-A loci. *Nature, Lond.* 230: 126, 1971.
- 66.- Durda, P.J. and Gottlieb, P.D.: The Ly-3 antigens on mouse thymocytes. *J. Exp. Med.* 144: 476, 1976.
- 67.- Cantor, H. and Boyse, E.A.: Functional subclasses of T Lymphocytes bearing different Ly antigens. I. The generation of functionally distinct T-cell subclasses is a differentiative process independent of antigen. *J. Exp. Med.* 141:1376, 1975.
- 68.- Jandinski, J., Cantor, H., Tadakuma, T., Peavy, D.L. and Pierce, C.W.: Separation of helper T cells from suppressor T cell expressing different Ly components. I. Polyclonal activation: suppressor and helper activities are inherent properties of distinct T-cell subclasses. *J. Exp. Med.* 143: 1382, 1976.
- 69.- Cantor, H., Shen, F.W. and Boyse, E.A.: Separation of helper cells from suppressor T cells expressing different Ly components. II. Activation by antigen: after immunization antigen specific suppressor and helper activities are mediated by distinct T-cell subclasses. *J. Exp. Med.* 143:1391, 1975.
- 70.- Cantor, H. and Boyse, E.A. functional subclasses of T lymphocytes bearing different Ly antigens II. Cooperation between subclasses of Ly cells in the generation of killer activity. *J. Exp. Med.* 141:1390, 1975.
- 71.- Feldmann, M., Beverley, P.C.L., Woody, J. and McKenzie, I.F.C.: T-T interactions in the induction of suppressor and helper T cells; analysis of membrane phenotype of precursor and amplifier cells. *J. Exp. Med.* 145: 793, 1977.
- 72.- Dutton, R.W.: Suppressor T cells. *Transplant. Rev.* 26:394, 1975.
- 73.- Vadas, M.A., Miller, J.F.A.P., McKenzie, I.F.C., Chism, S.E., Shem, C.W., Boyse, E.A., Gamble, J.R. and Whitelaw, A.M.: Ly and Ia antigen phenotype of T cells involved in delayed-type hypersensitivity and in suppression. *J. Exp. Med.* 144:10, 1976.
- 74.- Ramshaw, I.A., Bretscher, P.A. and Parish, C.R.: Regulation of the immune response. I. Suppression of delayed-type hypersensitivity by T cells from mice expressing humoral immunity. *Eur. J. Immunol.* 6:674, 1976.
- 75.- Herzenberg, L.A., Okumura, K., Cantor, H., Sato, V.L., Shen, F.W., Boyse, E.A. and Herzenberg, L.A.: T-cell regulation of antibody responses: demonstration of allotype-specific helper T cells and their specific removal by suppressor T cells. *J. Exp. Med.* 144:330, 1976.
- 76.- Basch, R.S. and Goldstein, G.: Induction of T cell differentiation by thymin, a purified polypeptide hormone of the thymus. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71:1474, 1974.
- 77.- Owen, J.J.T.: The origin and development of lymphocyte populations In *Ontogeny of Acquired Immunity. A Ciba Foundation Symposium.* Associated Scientific Publishers, Amsterdam, p 35, 1972.
- 78.- Owen, J.J.T. and Raff, M.C.: Studies on the differentiation of thymus derived lymphocytes. *J. Exp. Med.* 132:1210, 1970.

- 79.- Scheid, M.P., Hoffman, M.D., Komuro, K., Hammerling, U., Abbott, A., Boyse, E.A., Cohen, G.H., Hooper, J.A., Schulef, R.S. and Goldstein, A.L.: Differentiation of T cells induced by preparations from thymus and by non thymic agents: The determined state of the precursor cell. *J. Exp. Med.* 138:1027, 1973.
- 80.- Goldstein, G.: Isolation of bovine thymim: A polypeptide hormone of the thymus. *Nature* 247:11, 1974.
- 81.- Scheid, M.P., Goldstein, G., Hammerling, U. and Boyse, E.A.: Thymus factors in immunity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 249:531,
- 82.- Storrie, B., Goldstein, G., Boyse, E.A. and Hammerling, U.: Differentiation of thymocytes. Evidence that induction of the surface phenotype requires transcription and translation. *J. Immunol.* 116:1358, 1976.
- 83.- Komuro, K. and Boyse, E. A.: Induction of T lymphocytes from precursor cells in vitro by a product of the thymus. *J. Exp. Med.* 138:479, 1972.
- 84.- Komuro, K. and Boyse, E.A.: In vitro demonstration of thymic hormone in the mouse by conversion of precursor cell into lymphocytes. *Lancet* 1:740, 1973.
- 85.- Boyse, E.A. and Abbott, J.: Surface reorganization as an initial inductive event in the differentiation of prothymocytes to thymocytes. *Fed. Proc.* 34:24, 1975.
- 86.- Okumura, K., Herzenberg, L.A., Murphy, D.B., McDevitt, H.O. and Herzenberg, L.A.: Selective expression of H-2 (I-region) loci controlling determinants on helper and suppressor T lymphocytes. *J. Exp. Med.* 144:685, 1976.
- 87.- Murphy, D.B., Herzenberg, L.A., Okumura, K. and McDevitt, H.O.: A new subregion (I-J) Marked by a locus Ia-4 controlling surface determinants on suppressor T lymphocytes. *J. Exp. Med.* 141:699, 1976.
- 88.- Tada, T., Taniguchi, M. and David, C.S.: Properties of the antigen specific suppressor T-cell factor in the regulation of the antibody response of the mouse. IV Specific subregion assignment of the gene(s) that codes for the suppressive T-cell factor in the H-2 histocompatibility complex. *J. Exp. Med.* 144:713, 1976,
- 89.- Soteriades Vlaches, C., Gyongyossy, M.I. and Playfair, J.H.L.: Rosette formation by mouse lymphocytes: III. Receptors for immunoglobulin on normal and activated T cell. *Clin. Exp. Immunol.* 18:187, 1974.
- 90.- Anderson, C.L. and Grey, H.M.: Receptors for aggregated IgG on mouse lymphocytes. Their presence on thymocytes, thymus-derived and bone marrow derived lymphocytes. *J. Exp. Med.* 139:1175, 1974.
- 91.- Stout, R.D. and Herzenberg, L.A.: The Fc receptor on thymus-derived lymphocytes I. Detection of a subpopulation of murine T lymphocytes bearing the Fc receptor. *J. Exp. Med.* 142:611, 1975.
- 92.- Patarroyo, M.E. y col: Subpoblaciones de células linfoides en el humano, *Memorias Congreso Medicina Interna. Medellín*, 1974.
- 93.- Lamon, E.W., Andersson, B., Whitten, H.D., Hurst, M.M. and Ghanta, V.: IgM complex receptors on subpopulations of murine lymphocytes. *J. Immunol.* 116:1199, 1976.
- 94.- Ferrarini, M., Moretta, L., Mingari, M.C., Tonda, P. and Pernis, B.: Human T cell receptor for IgM: specificity for the pentameric Fc fragment. *Eur. J. Immunol.* 6: 520, 1976.
- 95.- Saal, J.G., Rieber, E.P., Hadam, M. and Reithmuller, G.: Lymphocytes with T cell markers cooperate with IgG antibodies in the lysis of human tumor cells. *Nature (Lond.)* 1265:158, 1977.
- 96.- Claman, H.N. and Chaperon, E.A.: Immunologic complementation between thymus and marrow cells. A model for the two cell theory of immunocompetence. *Transplant. Rev.* 1:92-113, 1969.

- 97.- Claman, H.N. Chaperon, E.A. and Triplett, R.F. Thymus-marrow cell combinations Synergism in antibody production Proc. Exp. Biol. Med. 122: 1167, 1966.
- 98.- Miller, J.F.A.P. and Mitchell, G.F. Thymus and antigen-reactive cells. Transplant. Rev. 1:13, 1969.
- 99.- Cantor, H., Shen, F.W. and Boyse, E.A. Separation of helper cells from suppressor T cells expressing different Ly components. II Activation by antigen: after immunization antigen-specific suppressor and helper activities are mediated by distinct-T cell subclasses. J. Exp. Med. 143:1391, 1976.
- 100.- Hoffmann, M., and Kappler, J.W. The antigen specificity of thymus derived helper cells. J. Immunol. 108: 261, 1972.
- 101.- Taussig, M. Munro, J. Campbell, R. David, C.S. and Staines, N.A.: Antigen-specific T-cell factor in cell cooperation. Mapping within the I region of the H-2 complex and ability to cooperate across allogeneic barriers. J. Exp. Med. 142:694, 1975.
- 102.- Hoffmann, M. and Kappler, J.W.: Regulation of the immune response II. Qualitative and quantitative differences between thymus- and bone marrow-derived lymphocytes in the recognition of antigen. J. Exp. Med. 137: 797, 1973.
- 103.- Kappler, J.W. and Marrack, P.C.: Helper T cells recognize antigen and macrophage surface components simultaneously. Nature (Lond.) 262:797, 1976.
- 104.- Erb, P. and Feldmann, M.: The role of macrophages in the generation of T helper cells. II. The genetic control of the macrophage T-cell interaction for helper cell, induction with soluble antigen. J. Exp. Med. 142:460, 1975.
- 105.- Thomas, D.W. and Shevach, E.M.: Nature of the antigen complex recognized by T lymphocytes. II. T cell activation by direct modification of macrophage histocompatibility antigens. J. Exp. Med. 145:907, 1977.
- 106.- Parish, C.R. Chilcott, A.B. and McKenzie, I.F.C.: Low molecular weight Ia antigens in normal mouse serum. II. Demonstration of their T cell origin. Immunogenetics. 3:129, 1976.
- 107.- Crowle, A.J.: Delayed hypersensitivity in the mouse. Advanc. Immunol. 20:197, 1975.
- 108.- David, C.S.: Serological and genetic aspects of murine Ia antigens. Transplant. Rev. 30:299, 1976.
- 109.- Cerottini, J.C. and Brunner, K.T.: Cell-mediated cytotoxicity, allograft rejection and tumor immunity. Adv. Immunol. 19:67, 1974.
- 110.- Solliday, S. and Bach, F.H.: Cytotoxicity: Specificity after in vitro sensitization. Science 170, 1406, 1974.
- 111.- Alter, B.J., Schendel, D.J., Bach, F.H. Klein, J. and Stimpeling, J.H.: Cell mediated lympholysis. Importance of Serologically defined H-2 regions J. Exp. Med. 137:1303-1309, 1973.
- 112.- Alter, B.J., Grillot-Courvalin, C. Zier, H.S., Sondel, P.M. and Bach, F.H.: Secondary CML importance of H2K-D and SD factors. J. Exp. Med. 143:1005-1014, 1975.
- 113.- Bach, F. H.: The major histocompatibility complex in transplantation immunology. Transplant.-Proc. 5: 1329, 1973.
- 114.- Bach, F. H.: Differential function of MHC LD and SD determinants. In V.P. Eijssvoegel, D. Roos and W.P. Zeijlemaker (eds): Leukocyte Membrane Determinants Regulating Immune Reactivity pp. 417-430. Academic Press. New York, 1976.

- 115.- Schendel, D.J., Alter, B. J. and Bach, F.H.: The involvement of LD and SD regions differences in MLC and CML: A three-cell experiment. *Transplant. Proc.* 5:1651, 1973.
- 116.- Schendel, D.J. and Bach, F.H.: Genetic control of cell-mediated lympholysis in mouse. *J. Exp. Med.* 140: 1534, 1974.
- 117.- Stout, R.D., Waksal, S.D. and Herzenberg, L.A.: The Fc receptor on thymus-derived lymphocytes. III. Mixed lymphocyte reactivity and cell-mediated lympholytic activity of Fc+ and Fc- T lymphocytes. *J. Exp. Med.* 144:54, 1976.
118. - Gershon, R.K. and Kondo, K.: Infectious immunological tolerance. *Immunology.* 21:903, 1971.
- 119.- Tada, T., Taniguchi, M. and Takemori, T.: Properties of primed suppressor T cells and their products. *Transplant. Rev.* 26:106, 1975.
120. - Asherson, G.L. and Zembala, M. Suppression of contact sensitivity by T cells in the mouse. I. Demonstration that suppressor cells act on the effector state of contact sensitivity: and their induction following in vitro exposure to antigen. *Proc. Roy. Soc. Biol.* 187: 324, 1974.
- 121.- Ramshaw, I.A., Bretscher, P.A. and Parish, C.R. Regulation of the immune response. I. Suppression of delayed-type hypersensitivity by T cells from mice expressing humoral immunity. *Eur. J. Immunol.* 6:674, 1976.
- 122.- Gershon, R.H.: T cell control of antibody production In: *Contemp. Top. Immunobiol.* 3:1, 1974.
- 123.- Basten, A., Miller, J.F.A.P. and Johnson, P.: T-cell-dependent suppression of an anti-hapten antibody response. *Transplant. Rev.* 26: 130, 1975.
124. - Stumpf, R., Heuer, J. and Kölsch, E.: Suppressor T cells in low zone tolerance. I. Mode of action of suppressor cells. *Eur. J. Immunol.* 7:74, 1977.
- 125.- Kontiainen, S. and Feldmann, M.: Suppressor cell induction in vitro I Kinetics of antigen-specific suppressor cells. *Eur. J. Immunol.* 6:296, 1976.
126. - Takemori, T. and Tada, T.: Properties of antigen-specific suppressive T-cell factors in the regulation of antibody response of the mouse. I. In vivo activity and immunochemical characterizations. *J. Exp. Med.* 112:1241, 1975.
- 127.- Taniguchi, M., Hayakawa, K. and Tada, T.: Properties of antigen-specific suppressive T-cell factor in the regulation of antibody response of the mouse. II in vitro activity and evidence for the J region gene product. *J. Immunol.* 116:542, 1976.
- 128.- Taniguchi, M., Tada, T. and Tokuhisa, T.: Properties of the antigen-specific suppressive T-cell factor in the regulation of antibody response in the mouse. III. Dual gene control of the T-cell mediated suppression of the antibody response. *J. Exp. Med.* 144:20, 1976.
129. - Waldmann, T.A. and Broder, S.: Suppressor cells in the regulation of the immune response. In: *Progress in Clinical Immunology*, R.S. Schwartz, editor. Grune & Stratton Inc. New York. p. 155, 1977.
- 130.- Kapp, J.A., Pierce, C.W., De La Croix, F. and Benacerraf, B.: Immunosuppressive factor(s) extracted from lymphoid cells of non-responder mice primed with L-glutamic acid L-alanine L-tyrosine (GAT). I. Activity and antigenic specificity. *J. Immunol.* 116:105, 1976.
- 131.- Kapp, J. A., Pierce, C.W. and Benacerraf, B.: Immunosuppressive factor(s) extracted from lymphoid cells of nonresponder mice primed with L-glutamic acid L-alanine L-tyrosine (GAT) II. Cellular source and effect on responder and nonresponder mice. *J. Exp. Med.* 145:828, 1977.

- 132.- Theze, J., Kapp, J.A. and Benacerraf, B.: Immunosuppressive factor(s) extracted from lymphoid cells of nonresponder mice primed with L-glutamic acid L-alanine L-tyrosine (GAT) III. Immunochemical properties of the GAT-specific suppressive factor. *J. Exp. Med.* 145:839, 1977.
- 133.- Krakauer, R.S., Strober, W., Rippeon., D.L. and Waldmann, T.A.: Effects of soluble immune response suppressor (SIRS) on the course of autoimmune disease in experimental systemic lupus erythematosus. *Science* 196:56, 1977.
- 134.- Abdou, M. I., Sagawa, A., Pascula, E, Herbert, J. and Sadeghee, S: Suppressor T-cell abnormality in idiopathic systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 6:192, 1976.
- 135.- Krakauer, R.S., Waldmann, T.A. and Strober, W.: Loss of suppressor T cells in adult NZB/NZW mice. *J. Exp. Med.* 144:662, 1976.
- 136.- Twomey, J. J. Laughter, A.H. Farrow. S. and Douglas C.C.: Hodgkins's Disease: An immunodepleting and immunosuppressive disorder. *J. Clin. Invest.* 56:476, 1976.
- 137.- Waldmann, T.A., Broder, S., Blaese, R.M, Durm, M., Blackman, M. and Strober, W: Role of suppressor T cells in pathogenesis of common variable hypogammaglobulinemia. *Lancet* 2: 609, 1974.
- 139.- Stobo, I.D., Paul, S., Van Scoy, R.E. and Hermans, P.E.: Suppressor thymus derived lymphocytes in fungal infection. *J. Clin. Invest.* 57:319, 1976.
- 138.- Siegal, F. P., Siegal, M. and Good, R.A.: Suppression of B-cell differentiation by leukocytes from hypogammaglobulinemic patients. *J. Clin. Invest.* 58:109, 1974.
- 140.- Hengale, Pa., Smith, R. and Percin. E.: Atypical lymphocytes in acute mononucleosis, Identification by multiple T and B lymphocytes markers: *New Engl. J. Med.* 291: 1145, 1974.
- 141.- Yata-Desgranges and de Thé, G.: Lymphocytes in infectious mononucleosis. *Biomedicine* 19: 479, 1973.