

11220
2ej. 1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
I. M. S. S.

DAÑO RENAL POR COMPLEJOS INMUNES

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E
INMUNOLOGIA CLINICA

P R E S E N T A :

DR. DANIEL TREJO TAPIA

DIRIGIDA POR

DR. GUILLERMO ZAMACONA RAVELO



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DANO RENAL POR COMPLEJOS INMUNES

Revisión de la evolución experimental del concepto del mecanismo de formación de los complejos antígeno-anticuerpo, como estadio indispensable previo al desarrollo ulterior de lesión a nivel glomerular.

ABREVIATURAS

- Ag. Antígeno**
- Ab. Anticuerpo**
- CIs. Complejos inmunes**
- MF. Membrana de filtración**
- GN. Glomerulonefritis**

La lesión renal mediada por mecanismos inmunológicos constituye, sin lugar a dudas, uno de los hechos más frecuentes relacionados al desarrollo de enfermedad clínica o subclínica (7, 23, 29). Está descrito que alrededor del 80% de los procesos inflamatorios del riñón son secundarios a daño inmunológico de algún tipo (23, 55).

La lesión renal puede ocurrir por cualquiera de los brazos efectores de la respuesta inmune (a saber: efectos dependientes de anticuerpos, de linfocitos T sensibilizados y de macrófagos activados y/o armados), o por sus células accesorias y sistemas de amplificación, como se demuestra en forma amplia en los diversos modelos naturales de enfermedad en el humano (23, 29).

Con mucho, la lesión renal mediada por complejos inmunes representa el mecanismo de daño más frecuente (70% aproximadamente de todas las glomerulonefritis), por lo que ha sido un fenómeno ampliamente estudiado, tanto desde el punto de vista fisiopatológico experimental, como con un enfoque fisiológico puro de los factores estructurales y funcionales normales, que conducen a su desarrollo (15, 52).

Los conocimientos que se tienen actualmente acerca de la fisiopatología de la enfermedad renal por complejos inmunes se han logrado a lo largo de varias décadas, no sin ocurrir en la evolución de ésta experiencia un sinnúmero de fracasos, rela-

cionados, la mayor parte de ellos, a limitaciones tecnológicas (29).

Es posible consultar en la literatura del tema, cada uno de los intentos observacionales y experimentales efectuados para la elucidación de la fisiopatología de las glomerulonefritis por complejos inmunes.

Desde los estudios clínicos de Bela Shick en 1907 y de Clemens Von Pirquet en 1911 (al último de los cuales la enfermedad sérica debe su nombre), hasta el modelo de nefritis alérgica por complejos inmunes desarrollado por Heymann recientemente, se pueden observar las dos tendencias que ha tenido el progreso del conocimiento en ésta área (7, 9, 29, 55).

Esta breve revisión será orientada hacia la evolución que ha tenido el concepto mismo de la formación de los complejos Ag-Ab, como estadio indispensable previo al desarrollo ulterior de lesión a nivel glomerular, aspecto que considero de interés no solamente para el inmunólogo clínico, sino también para todo aquel que ejerce medicina clínica de alto nivel.

TABLA I

Autores cuyas aportaciones han permitido el establecimiento de un modelo patogénico racional que explica el daño glomerular por CIs

Bela Shick
Clemens Von Pirquet
Maurice Arthus
Masugi
W. Heymann

Frank J. Dixon
M. Mauer
S. Izui & P.H. Lambert
S. Golbus & C. Wilson

La tendencia inicial prevalente en los años 40's, fue la de considerar que la lesión glomerular ocurría *in situ*, es decir, era producida por la interacción entre el ag y el ab a nivel mismo de la membrana de filtración del glomérulo, debido a que de algún modo los antígenos llamados nefritogénicos se fijaban ahí antes de unirse al anticuerpo específico, o posiblemente a que el ag. formaba, de hecho, parte de la MF. Este pensamiento era resultado de la influencia de modelos como el de M. Arthus, que demostraban que era posible la lesión *in situ* inyectando localmente un ag. en un animal inmune vs el mismo (9, 15, 29).

Ulteriormente, al inicio de los 60's, ésta tendencia fue abandonada casi por completo, cediendo su lugar a la idea de que la lesión glomerular se producía por atrapamiento de CIS circulantes en la MF del glomérulo, en cualquiera de sus cinco regiones (23, 29).

La evidencia experimental era importante: en el modelo de enfermedad del suero de una sola dosis de ag., los depósitos glomerulares de inmunoglobulinas, evidenciados por inmunofluorescencia en cortes finos de tejido renal, coincidían con la desaparición del ag. circulante inyectado, y con su aparición como CIS circulantes en forma transitoria. Por otro lado, los depósitos glomerulares contenían el mismo antígeno que los CIS circulantes y no fue posible documentar el depósito glomerular

de ag. libre, previamente a su depósito como complejo (15, 17, 18, 36, 52).

En el modelo crónico de enfermedad del suero, ocurrían también depósitos a nivel de la MF, solo que persistía circulando una cantidad discreta de ag. libre (en exceso), en equilibrio con el ag. asociado a. ab. (23, 41).

De estos estudios se concluyó que los CIs presentes en el glomérulo representaban CIs circulantes que cruzaban la MF quedando depositados en alguno de sus componentes (fig. 1) a nivel subepitelial por lo general; sin embargo, ésta secuencia no ha sido demostrada hasta la fecha (17, 18, 45).

Con todos sus inconvenientes, el descubrimiento de la asociación entre la formación de CIs en la circulación y el desarrollo de depósitos glomerulares, constituye la contribución más significativa hecha hasta ahora para la comprensión de la fisiopatogenia de la enfermedad renal debida a daño inmunológico (15, 45).

En el conocimiento de que la principal función del glomérulo es la filtración, es importante hacer mención en este momento de algunos aspectos estructurales de la membrana de filtración, sitio principal de formación o atrapamiento de los complejos inmunes.

Los componentes de la MF enumerados desde el lumen capilar hacia el espacio urinario, son: 1. El endotelio capilar fe

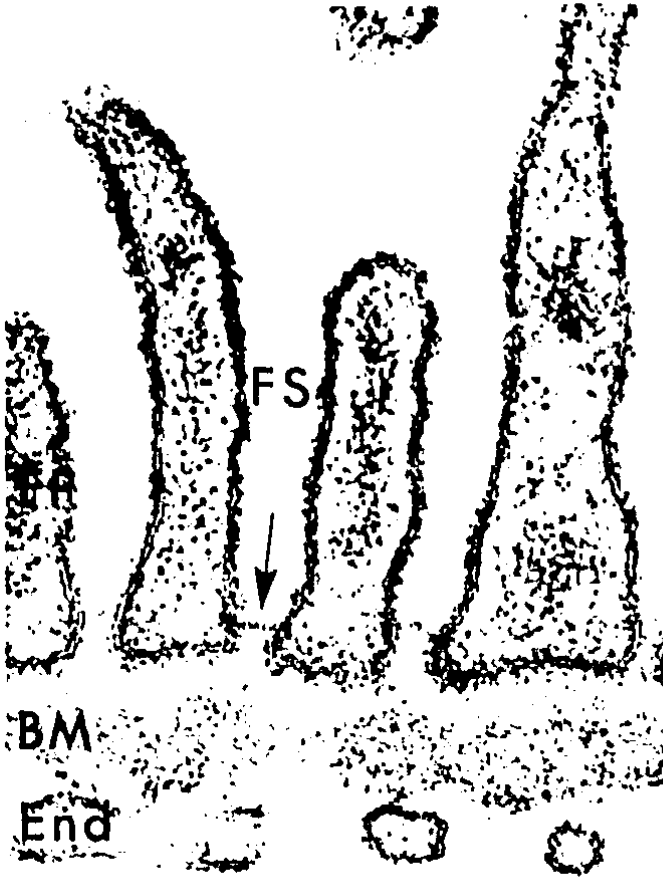


FIG. 1

La membrana de filtración del glomérulo a la microscopía electrónica. End: endotelio capilar fenestrado. BM: membrana basal glomerular (nótese sus tres estratos). FP: procesos podálicos o interdigitantes de los podocitos. FS: poros de filtración (38).

nestrado, con "poros" de 70 a 100 nm de diámetro y constituido por las células endoteliales. 2. La membrana basal glomerular (MBG), de aproximadamente 320 nm de espesor, formada por tres porciones: un estrato central electrodenso (microscopía electrónica), la lámina densa y dos estratos periféricos, electrolúcidos llamados lámina rara interna y externa en el orden previsto (38, 31). Desde el punto de vista molecular, la MBG consiste en un gel glicoprotéico dispuesto en forma helicoidal, en el cual existen dispersos al azar, moléculas de tropocolágeno, lipoproteínas y otras macromoléculas mal caracterizadas. Los "poros", a través de los cuales ocurre la filtración, son vías inter e intramoleculares tridimensionales presentes entre las macromoléculas descritas, éstas vías no son visibles al ME. La carga eléctrica neta de la MBG es negativa (5, 10, 13, 31, 33, 40). 3. La última capa está constituida por las células epiteliales o podocitos, de estructura compleja, que emiten procesos interdigitantes o podálicos que se embeben en la lámina rara externa de la MBG. En general, los procesos podálicos están separados entre sí de 20 a 30 nm, denominándose poros de filtración y unidos uno con otro mediante una delicada red fibrilar compuesta por unidades ordenadas de forma rectangular, muchas de ellas superpuestas, dando lugar a un poro aun de menor tamaño; 4 a 14 nm.

Considerando los diámetros progresivamente menores, la MF'

so asemeja a un embudo, el cual solamente permitirá el paso de complejos moleculares de determinado tamaño (en general menores de 3.5 nm de radio molecular) o carga (+) (5, 10, 12, 39).

Esto nos permite entrever la importancia del tamaño y de la carga de los complejos inmunes provenientes de la circulación (15, 39).

Por su parte, el mesangio, región axial del glomérulo, posee dos componentes básicos: la matriz mesangial, de naturaleza glicoprotéica (PAS-positiva), que circunda y sostiene a las células mesangiales. Estas últimas, de forma estrellada, poseen entre otras propiedades, función fagocítica, tanto directa como a través de receptores para complemento; al parecer, también tienen la capacidad de regular el flujo sanguíneo de entrada y salida del glomérulo, gracias a elementos contráctiles, descritos recientemente, presentes en su citoplasma (15, 38).

En términos generales, este es el escenario donde se lleva a cabo la formación de CIs; el mecanismo, motivo de controversia y de esta revisión bibliográfica, será consecuencia de la interacción temporal entre estas estructuras y los inmunoreactantes.

En los últimos quince años, como resultado de un gran número de diseños experimentales que fracasaron en demostrar el depósito de complejos inmunes circulantes preformados, en la

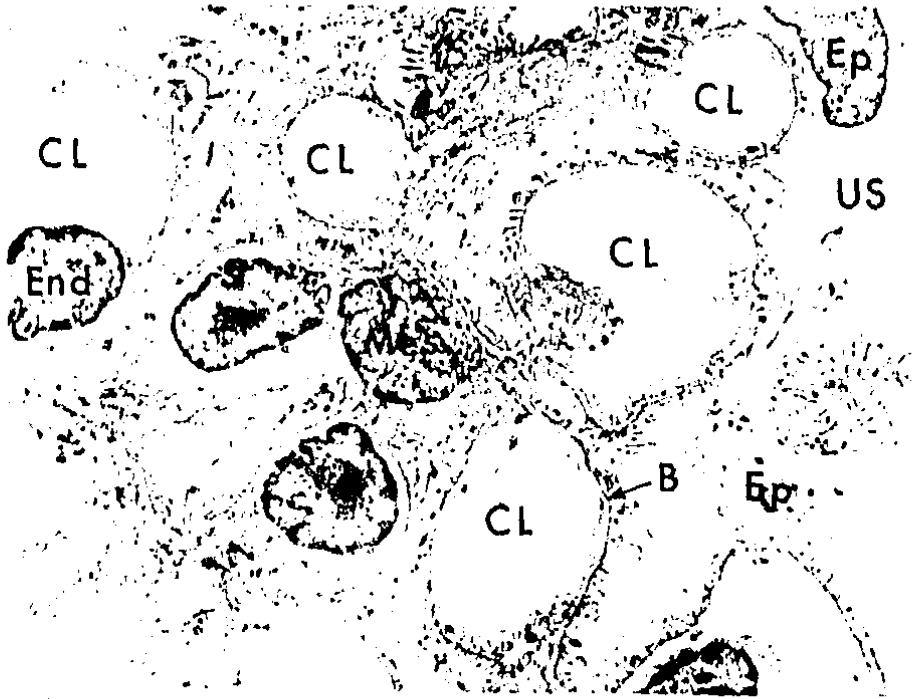


FIG. 2

Estructuras que conforman el glomérulo a la microscopía electrónica. CL: lumen capilar. US: espacio urinario. End: células endoteliales. Mes: célula mesangial. Ep: podocito. B.: membrana basal glomerular (38).

región subepitelial de la MF, tal y como ocurre en la enfermedad del suero de tipo crónico, se inició la búsqueda de un nuevo modelo fisiopatogénico que explicara satisfactoriamente la presencia de esos complejos inmunes en ese sitio, mediante un mecanismo distinto al depósito pasivo de CIs circulantes. Más aún, a la fecha, no existe ningún estudio publicado que demuestre la localización subepitelial de complejos inmunes preformados.

En otras palabras, la localización subepitelial de CIs no parecía corresponder al atrapamiento de CIs circulantes que lo graban trasponer en forma incompleta la MF; en cambio, la localización mesangial y subendotelial de los mismos, sí parecía ocurrir por éste mecanismo, debido a razones inherentes a las propiedades fisicoquímicas de la MF o a la función fagocítica de las células del mesangio.

Por estas razones, la tendencia conceptual volvió a orientarse en el sentido de que la formación in situ de complejos inmunes era el mecanismo principal de inicio en la lesión renal de la enfermedad sérica crónica (16, 29).

Las importantes contribuciones de Mauer en 1973, Izui y Lambert en 1976 y Golbus & Wilson en 1979, permitieron no solamente saber con certeza que la formación in situ de CIs como prelude a, y causa de lesión glomerular, es un hecho, sino también establecieron los mecanismos mediante los cuales esto

ocurre (24, 28, 32).

Los mecanismos son básicamente tres y dependen de la interacción de las propiedades físico-químicas de la MF, con las del ag.

El primero de ellos ocurre cuando el ag. es fagocitado y retenido por células mesangiales, ofreciendo un blanco fijo al ab. correspondiente (32).

El segundo resulta de la afinidad del ag. por elementos estructurales constitutivos de la MF, como ocurre en el caso de la afinidad de la Con-A, por las glicoproteínas de la MBC; o en el de la afinidad del DNA libre por la tropocolágena existente también en la MBG. A éste respecto podemos afirmar que la mayor parte de los problemas de tipo inmunológico que observamos a nivel de glomérulo, derivan de sus propiedades de filtración estando expuesto a la adsorción e interacción por carga con diversos tipos de moléculas que lo llegan a atravesar (10, 39).

Así mismo, las alteraciones de la función mesangial pueden inducir en un momento dado un incremento en la captación de macromoléculas, que entonces harán las veces de un ag. "plantado".

Un factor más que puede predisponer a la formación de complejos inmunes in situ, es la reactividad cruzada que puede llegar a suceder entre diversos antígenos exógenos y propios

con moléculas estructurales de la MF (29).

El tercer mecanismo descrito por Edington, Glassock y F. J. Dixon, basados en el modelo de nefritis de Heymann (1959), involucra la pérdida de tolerancia a ags. del borde en cepillo del epitelio tubular (usados en dicho modelo como antígenos, denominado Fx1A en su forma parcialmente purificada y RTE-alfa 5, en su forma pura), que normalmente circulan en cantidades ínfimas (del orden de ng), lo cual conduce a la formación de CIs circulantes, y a su depósito ulterior en mesangio y región subendotelial; sin embargo, el uso del anticuerpo solo, específico vs dicho ag. en un sistema de riñón humano perfundido, de mostró el depósito subepitelial (por I. fluorescencia y M. electrónica), lo cual sugiere que el glomérulo comparte determinantes antigénicos con las células epiteliales tubulares.

Actualmente, ésta tendencia es sostenida por evidencias experimentales innegables, fundamentadas en la sofisticada tec nología moderna, sin embargo, la posición adoptada acepta el depósito de CIs circulantes en el glomérulo como mecanismo evo lutivo de daño que ocurre en las etapas iniciales de la enfermedad sérica crónica; al persistir el estímulo antigénico por un tiempo determinado, se llega a una alteración estructural y funcional, primero en células mesangiales, y después en la MF, a consecuencia de la cantidad creciente del depósito, que inclusive llega a conferir a la MF características físico-quími-

cas y aun antigénicas distintas de las normales.

Ulteriormente, la fase final sería aquella en la que no existen CIs circulantes, sino una cantidad variable del ab. es pecífico, libre en circulación, dirigido al ag. desencadenante, a la MF modificada o vs componentes normales de la MF a los que se ha perdido tolerancia, ocurriendo formación in situ de complejos en forma crónica (15, 21, 22, 26).

Es en éste último estadio en el que tendría mayor importancia la pérdida de tolerancia, inducida en fases iniciales a ags. tubulares y glomerulares que comparten epitopes entre sí, ya que explica el hecho de que en ausencia de otro tipo de estímulo antigénico se perpetúe la lesión (29).

Esta posición ecléctica obedece a que no obstante la tecnología de que se dispone hoy en día, la secuencia precisa en que ocurren los hechos mencionados, difícilmente puede ser documentada, debido a que de hecho se estudia la interacción dinámica entre dos sistemas orgánicos distintos, ambos de difícil rastreo, cada uno de ellos con una manera particular de responder a ésta interacción, es decir, el riñón responde de un modo variable a la agresión del sistema inmune, evidenciándose ésto por la gran variedad de patrones histopatológicos ob servables (tabla 2).

TABLA 2

**Glomerulonefritis: Patrones histopatológicos
fundamentales. OMS**

- a) Anormalidad glomerular menor
 - b) Glomerulonefritis mesangial/endocapilar
 - c) Glomerulonefritis membranoproliferativa
 - mesangio capilar
 - depósitos densos
 - d) Glomerulonefritis membranosa
 - e) Glomerulonefritis crescéntica
 - f) Glomerulonefritis esclerosante
-

Nota explicativa a la tabla 2

Estos son los patrones histopatológicos fundamentales observables a nivel glomerular, que pueden ocurrir como respuesta a una agresión de tipo inflamatorio mediada por mecanismos inmunológicos.

En resumen, representa la reactividad particular de cada uno de los distintos elementos celulares (células mesangiales, endoteliales y epiteliales), acelulares (MEG y matriz mesangial) y de tránsito (Linfocitos, PMN, macrófagos y plaquetas) (38).

La contraparte es que el sistema inmune modula la cantidad y calidad de su respuesta, bajo un control genético estricto, particular a cada individuo, en forma adaptativa a las modificaciones que desarrolle el riñón.

El advenimiento de técnicas sensibles para detectar la presencia de complejos inmunes circulantes, trajo consigo una mejor correlación con los cuadros clínicos y patrones histopa-

tológicos en la enfermedad humana, pero en nada han contribuido para lograr una mejor comprensión de la patogénesis de la nefritis por complejos inmunes (tabla 3).

TABLA 3

Métodos para la detección de complejos
inmunes circulantes

Ensayo de unión a Clq en fase sólida.
Ensayo de unión a Clq en fase líquida.
Ensayo de unión a conglutinina (bovina).
Inhibición de factor reumatoide monoclonal.
Radio inmuno ensayo con células de Raji.

Nota explicativa a la tabla 3

Desde fines de 1957 se han descrito más de 30 métodos para detectar CIs circulantes. Los métodos enunciados en la tabla son los que han ofrecido mayor sensibilidad y especificidad en un estudio cooperativo efectuado en 1978 a nivel mundial (WHO/IUIS) (30).

En estos últimos años, hemos sido testigos de la ocurrencia de los dos extremos de ésta correlación patrón histopatológico/CIs circulantes. Con gran frecuencia se observan casos en que se detectan CIs circulantes, en ausencia total de lesión histopatológica en riñón (nefrosis lipoidea, cáncer, enfermedad hepáticas, etc.). Del mismo modo, en un porcentaje considerable de casos en que existe algún patrón histopatológico a nivel renal, no es posible detectar CIs circulantes, vgr.: en la

GN membranosa idiopática solo del 7 al 69% de los pacientes tienen CIs circulantes y por lo menos en una tercera parte de las series reportadas, en que se estudia esta asociación, no se ha logrado documentar su presencia en paciente alguno.

Es posible que esta falla en la detección de CIs circulantes se deba, en parte, a que solo ocurren en forma transitoria, como ya se mencionó, o a que las técnicas utilizadas no son lo suficientemente sensibles o adecuadas (19, 20, 43, 44, 45, 46).

Por último, como parte de esta revisión, y como una aportación integral, se mencionarán en orden cronológico de aparición los principales recursos técnicos que permitieron llegar al estado actual de nuestro conocimiento.

TABLA 4

Aparición cronológica de recursos
técnicos y metodológicos

- 1.- Estudio clínico.
 - 2.- Microscopía de luz y tinciones elementales.
 - Hematoxilina & eosina
 - PAS
 - Sales de plata
 - 3.- Estudio histopatológico de especímenes de autopsia.
 - 4.- Modelos animales en enfermedad renal.
 - 5.- Biopsia renal percutánea.
 - 6.- Microscopía electrónica.
 - 7.- Técnicas de inmunofluorescencia.
 - 8.- Modelos de perfusión de órganos aislados.
 - 9.- Modelos de trasplante renal en animales (como variante metodológica).
 - 10.- Técnicas para la detección de complejos inmunes circulantes.
 - 11.- Identificación y purificación de antígenos estructurales de la nefrona.
 - 12.- Uso de anticuerpos monoclonales.
-

Con esta perspectiva, la tecnología moderna de que disponemos, permitirá esclarecer muy pronto los detalles finos de la patogénesis de la lesión glomerular mediada por complejos inmunes. Por el momento, no está dicha la última palabra.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Baldwin, D.: Chronic glomerulonephritis: Nonimmunologic mechanisms of progressive glomerular damage. *Kidney Int.* 21 (1):109-120, 1980.
- 2.- Becker, G. & Hancock, W.: Involvement of the macrophage in experimental chronic immune complex glomerulonephritis. *Nephron*, 32:227-233, 1982.
- 3.- Bhan, A. K. & E. Schneeberger: Evidence for a pathogenic of a cell mediated immune mechanism in experimental glomerulonephritis. *J. Exp. Med.*, 148:246-260, 1978.
- 4.- Border, W. A.: Immune complex detection in glomerular diseases. *Nephron*, 24:105-113, 1979.
- 5.- Brenner, B.; Hostettner, T. & Humes, D.: Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *N. Eng. J. Med.*, 298 (15):826-833, 1978.
- 6.- Cagnoli, L. & Tabacchi, P.: T-cell subset alterations in idiopathic glomerulonephritis. *Clin. Exp. Immunol.*, 50: 70-76, 1982.
- 7.- Cameron, J. S.: Glomerulonephritis. *Br. Med. J.* 4:285-289, 1970.
- 8.- Cameron, J. S.: Platelets and glomerulonephritis. *Nephron*, 18:253-258, 1977.
- 9.- Carone, F. & Conn, R.: *The Year Book of Pathology and Clinical Pathology.* Year Book Medical Publishers, 1978, pp, 171-172; 173-177.
- 10.- Carrie, B. & Salyer, W.: Minimal change nephropathy: An electrochemical disorder of glomerular membrane. *Am. J. Med.*, 70:262-268, 1981.
- 11.- Cattran, D. C. & Chodirker, W. B.: Experimental membranous glomerulonephritis. The relationship between circulating free antibody and immune complexes to subsequent pathology. *Nephron*, 31:260-265, 1982.

EST. DE LA BIBLIOTECA

- 12.- Clyne, D. & Pesce, A.: Nephrotoxicity of Bence Jones - proteins in the rat: Importance of protein isoelectric point. *Kidney Int.*, 16:345-352, 1979.
- 13.- Churg, J. & Grishman, E.: Ultrastructure of glomerular disease. A review. *Kidney Int.*, 7:254-263, 1975.
- 14.- Coppo, R. & Bosticardo, G. M.: Clinical significance of the detection of circulating immune complexes in lupus nephritis. *Nephron*, 32:320-328, 1982.
- 15.- Couser, W. & Salant, D.: In situ immune complex formation and glomerular injury. *Kidney Int.*, 17:1-13, 1980.
- 16.- Couser, W.; Stilmant, M. & Darby, C.: Autologous immune complex nephropathy. I. Sequential study of immune complex deposition, ultrastructural changes, proteinuria -- and alterations in glomerular sialoprotein. *Lab. Invest.* 34 (1): 23-30, 1976.
- 17.- Dixon, F. J.: The pathogenesis of glomerulonephritis. *Am. J. Med.*, 44:493-498, 1968.
- 18.- Dixon, F. J. & Feldman, D.: Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.*, 113:899-919, 1961.
- 19.- Doi, T. & Kanatsu, K.: Circulating immune complexes of IgG, IgA and IgM classes in various glomerular diseases. *Nephron*, 32:335-341, 1982.
- 20.- Eisenberg, R. A.; Theophilopoulos, A. N. & Dixon, F. J.: Use of bovine conglutinin for the assay of immune complexes. *J. Immunol.*, 118:1428-1434, 1977.
- 21.- Foidart, J. & Salmon, J.: Binding of soluble immune complexes to human glomerular complement receptors. *Kidney Int.*, 15:303-310, 1979.
- 22.- Ford, P. M. & Kosatka, I.: In situ formation of antigen-antibody complexes in the mouse glomerulus. *Immunology*, 38:473-479, 1979.
- 23.- Fudenberg, H.: *Basic & Clinical Immunology*. Lange Medical Publications, 1982. pp, 622-643.

- 24.- Golbus, S. & Wilson, C.: Experimental glomerulonephritis induced by in situ formation of immune complexes in glomerular capillary wall. *Kidney Int.*, 16:148-157, 1979.
- 25.- Grond, J. & Schilthuis, M.: Mesangial function and glomerular sclerosis in rats after unilateral nephrectomy. *Kidney Int.*, 22:338-343, 1982.
- 26.- Haakenstad, A. & Mannik, M.: Saturation of the reticulo-endothelial system with soluble immune complexes. *J. Immunol.*, 112(5):1939-1948, 1974.
- 27.- Hunsicker, L. G. & Shearer, J. P.: The role of monocytes in serum sickness nephritis. *J. Exp. Med.*, 150:413-425, 1979.
- 28.- Izui, S. & Lambert, P. H.: In vitro demonstration of a particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA. *J. Exp. Med.*, 144:428-443, 1976.
- 29.- Lachmann, P. J. & Peters, D. K.: *Clinical Aspects of Immunology* Blackwell Scientific Publications. Fourth edition, 1982, pp, 853-877.
- 30.- Lambert, P. H.: Use and abuse of eight widely-used diagnostic procedures in clinical immunology: a WHO Memorandum. *Bulletin of the WHO.* 59(5):717-728, 1981.
- 31.- Maddox, D. A. & Glasscock, R. J.: Determinants of glomerular filtration in experimental glomerulonephritis in the rat. *J. Clin. Invest.*, 55:305-318, 1975.
- 32.- Mauer, M. & Sutherland, D.: The glomerular mesangium.III. Acute immune mesangial injury. A new model of glomerulonephritis. *J. Exp. Med.*, 137:553-570, 1973.
- 33.- Misra, R. & Berman, L.: The molecular bases of proteinuria. *J.A.M.A.*, 242(8):757-759, 1979.
- 34.- Neilson, E. & Phillips, M.: Suppression of interstitial nephritis by auto anti-idiotypic immunity. *J. Exp. Med.*, 155:179-187, 1982.
- 35.- Neruse, T. & Miyakawa, Y.: Membranous glomerulonephritis mediated by renal tubular epithelial antigen-antibody complexes. *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 54:311-318, 1974.

- 36.- Ooi, Y. M. & Vallota, E.: Serum immune complexes in membrano proliferative and other glomerulonephritides. *Kidney Int.*, 11:275-283, 1977.
- 37.- Rosenmann, E. & Boss, J. H.: Tissue antigens in normal and pathologic urine samples: A review. *Kidney Int.*, 16: 337-344, 1979.
- 38.- Robbins, S. & Cotran, R.: *Pathologic Basis of Disease*. W. B. Saunders Company, 1979, pp, 1115-1125.
- 39.- Seiler, M. W. & Venkatachalam, M. A.: Glomerular epithelium: Structural alterations induced by polycations. - *Science*, 189:390-393, 1975.
- 40.- Sharon, Z. & Schwartz, M.: Impairment of glomerular clearance of macroaggregates in immune complex glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 22:8-12, 1982.
- 41.- Steward, M.: The biological significance of antibody - affinity. *Immunol. Today* 1(3)VII:134-140, 1981.
- 42.- Shin, M. & Gelfand, M. C.: Localization of receptors - for activated complement on visceral epithelial cells of the human renal glomerulus. *J. Immunol.*, 118(3):869-873, 1977.
- 43.- Theofilopoulos, A. & Dixon, F. J.: Binding of soluble immune complexes to human lymphoblastoid cells. I. Characterization of receptors for IgG Fc and complement and description of the binding mechanism. *J. Exp. Med.*, 140: 877-894, 1974.
- 44.- Theofilopoulos, A. & Dixon, F. J.: Binding of soluble immune complexes to human lymphoblastoid cells: II. Use of Raji cells to detect circulating immune complexes in animal and human sera. *J. Exp. Med.*, 140:1230-1239, 1974.
- 45.- Theofilopoulos, A. & Dixon, F. J.: The biology and detection of immune complexes. *Adv. Immunol.*, 28:89-220, 1979.
- 46.- Theofilopoulos, A.; Wilson, C. & Dixon, F. J.: The Raji cell radioimmune assay for detecting immune complexes in human sera. *J. Clin. Invest.*, 57:169-182, 1976.

- 47.- Thompson, R.: Recent Advances in Clinical Immunology. Churchill-Livingstone, 1977, pp, 125-147.
- 48.- Thompson, R. A.: Techniques in clinical immunology. 2nd. Ed., Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1981.
- 49.- Venkatachalam, M. & Kenke, H.: The structural and molecular basis of glomerular filtration. *Circul. Res.* 43(3): 333-347, 1978.
- 50.- Vogt, A.; Rohrbach, R. & Shimizu, F.: Interaction of cationized antigen with rat glomerular basement membrane: In situ immune complex formation. *Kidney Int.*, 22:27-35, 1982.
- 51.- Weir, D. M.: Handbook of experimental immunology. Immunology chemistry. 3rd ed., Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1982.
- 52.- Williams, R., Jr.: Immune complexes in clinical and experimental medicine. Harvard University Press, 1980, pp, 105-133; 167-194 y 425-485.
- 53.- Wilson, C. B. & Dixon, F. J.: Diagnosis of immunopathologic renal disease. *Kidney Int.*, 5:389-401, 1974.
- 54.- Yamada, A. & Miyakawa, Y.: Entrapment of anti-DNA antibodies in the kidney of patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int.*, 22:671-676, 1982.
- 55.- Zárate, O. A.: Producción de glomerulonefritis experimental en ratas, por mecanismos inmunológicos. Tesis receptional. Escuela Médico Militar, 1981.