



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

REGULACION DE LA RESPUESTA INMUNE

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

MARIA DEL CARMEN CONDE BONFIL



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

TESIS 1978

NO. M. 100 100

FECHA _____

PREC. _____

101



Jurado asignado
originalmente -
según el tema.

PRESIDENTE OSCAR AMOR DODERO
VOCAL MAGDALENA ACOSTA SEGURA
SECRETARIO LIBRADO ORTIZ ORTIZ
1er. SUPLENTE SALVADOR MARTIN
2do. SUPLENTE ANDREA GABAYET

Sito donde se desarrolló el tema:

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS.

SUSTENTANTE: MARIA DEL CARMEN CONDE BONFIL

ASESOR: DR. LIBRADO ORTIZ ORTIZ.

GRACIAS:

a Dios.

a mami: por su inmenso amor y
confianza.

a papi: por su gran cariño y
ejemplo.

a Carlos: porque su amor es mi
baluarte, y por su in-
fatigable estímulo y -
ayuda.

a mi hermana, familiares, ami-
gos y maestros: por -
su comprensión y amistad

INDICE

	Págs
INTRODUCCION.....	1
CELULAS T.....	9
MACROFAGOS.....	19
CELULAS B.....	22
REGULACION POR ANTICUERPOS Y PRODUCCION CI CLICA.....	24
REGULACION POR ANTIGENO.....	34
COMPETENCIA ANTIGENICA.....	37
SUPRESION ALOTIPICA E IDIOTIPICA.....	39
TOLERANCIA.....	42
CONTROL GENETICO DE LA RESPUESTA INMUNE...	45
CONCLUSIONES.....	52
BIBLIOGRAFIA.....	53

INTRODUCCION

La respuesta inmune se inicia cuando un antígeno estimula las células inmunocompetentes. Las células que intervienen en este proceso son los linfocitos derivados del timo (T), de la médula ósea (B) y los macrófagos (1,2). Entre estas células se presentan una serie de reacciones que se esquematizan en la Tabla 1.

Como se sabe, los linfocitos tienen su origen en un mismo tipo de células, las estaminales, que maduran bajo la influencia de diferentes órganos linfoides que condicionan su estructura y función. La célula estaminal que se dirige hacia timo y recibe su influencia es la que se diferencia a célula T, es capaz de regular la respuesta de otros linfocitos, activa al macrófago, media la respuesta de hipersensibilidad retardada, es citotóxica, etc. (1). La célula que recibe la influencia de la bursa de Fabricio en las aves, o de los órganos correspondientes en los mamíferos (médula ósea, amígdalas, placas de Payer y apéndice), es la que da origen a la célula B, que en presencia del estímulo adecuado puede diferenciarse a célula plasmática, que es la célula efectora de la respuesta humoral pues sintetiza anticuerpo (1).

El macrófago es la célula accesoria de la respuesta inmune, ayuda en la presentación del antígeno y en la activación de la célula B (1), puede producir sustancias que activan a la célula T (1), y en algunos casos sustancias inhibitoras de la respuesta inmune (3). También tiene importancia por ser la célula que degrada al inmunógeno durante la respuesta inmune.

INTERACCIONES CELULARES EN INMUNIDAD

Colaboración entre linfocitos	$T \longleftrightarrow T$ $T \longleftrightarrow B$	Las células T promueven o suprimen funciones de otros linfocitos T o B
Interacción entre linfocitos y células acesorias	Macrófagos $\begin{matrix} \nearrow T \\ \searrow B \end{matrix}$	Presentación de antígeno Factores involucrados en el disparo de linfocitos
	$T \longrightarrow \text{macrófago}$	Actividad microbicida
	$T \longrightarrow \text{leucocitos}$ PMN y MNC	Reclutamiento de células en procesos inflamatorios

TABLA 1

La respuesta inmune según el tipo de antígeno, puede ser humoral y/o celular; una o ambas formas son capaces de proteger y en algunos casos, dañar. De aquí la necesidad de poder regular la respuesta inmune, aumentándola en el caso que sea protectora o inhibiéndola cuando le causa daño al propio organismo.

Hasta la fecha, sólo se han encontrado algunas técnicas que permiten modificar la inmunidad, -aumentándola o inhibiéndola, en forma específica o inespecífica (Tabla 2). La regulación de la respuesta inmune que se practica actualmente tiene el inconveniente de que se presentan reacciones secundarias indeseables. Algunas de las formas de regulación y sus inconvenientes son los siguientes:

Inmunización activa. La vacunación permite la inducción de la respuesta inmune protectora contra algún agente patógeno sin que se presenten los síntomas de la enfermedad que en algunos casos dejan secuelas graves. Sin embargo, se pueden presentar complicaciones post-vacunales, particularmente cuando se utilizan vacunas atenuadas, pues ocasionalmente el agente patógeno puede volverse virulento. Otra complicación es la vacunación de individuos inmunodeficientes, en los que la respuesta protectora no se presenta o es mínima y el agente es capaz de proliferar libremente (4).

Inmunización pasiva. La seroterapia se utiliza cuando no se puede esperar a que el individuo genere su propia respuesta, como en el caso de infecciones por Clostridium tetani, o por virus rábico, donde el daño neurológico debido a estos agentes puede causar la muerte tan rápido que sería inú

SUPRESION DE LA RESPUESTA INMUNE

ESPECIFICA	Inducción de tolerancia
	Por anticuerpos
	Por antígeno "caliente"
NO ESPECIFICA	Irradiación
	Timectomía neonatal o adulta +
	rayos X
	Bursectomía en aves + rayos X
	Tratamiento con suero antilinfocítico
	Drenaje del conducto torácico
	Tratamiento con corticoesteroides
	Antimetabolitos
	Bloqueo del SRE

TABLA 2

til esperar a que el individuo forme sus propios anticuerpos. La utilización de anticuerpos preformados contrarresta la viabilidad y patogenicidad del agente o sus productos. Los inconvenientes de este método son los debidos a la introducción de proteínas heterólogas en un organismo inmunocompetente (4) y sus consecuencias la anafilaxia, el daño renal, las lesiones vasculares, etc.

Adyuvantes. El uso de algunas sustancias o agentes que aumentan la respuesta inmune de forma inespecífica, se ha extendido notablemente. Se han utilizado sales de aluminio, endo y exotoxinas, bacterias, polinúcléótidos y BCG. Los dos últimos se han usado con buenos resultados en algunos casos en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer. En este caso generalmente la inmunidad aumenta inespecíficamente y los resultados son muy variables (4); tiene el inconveniente de ser un tratamiento agresivo, pues se lacera la piel para inocular el BCG.

Ingeniería celular. En el tratamiento de inmunodeficiencias se utilizan trasplantes de órganos o células inmunocompetentes. La reacción indeseable en este tipo de tratamiento es la del injerto contra el huésped, que puede llegar a ser de gran intensidad nulificando los beneficios de esta terapéutica. También se usan extractos de leucocitos para reconstituir o activar factores del huésped (4). Así, en los enfermos de lepra lepromatosa que presentan inmunodeficiencia de tipo celular, se les reconstituye específicamente con factor de transferencia obtenido de leucocitos de leproso tuberculoides que no presentan esta deficiencia celular.

Interferencia inmune. Consiste en inhibir - específicamente la inducción de la respuesta inmune. Uno de los ejemplos más característicos es la inmunoprolifaxis de la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad materno-fetal del sistema Rh. Lo que se hace en este caso, es administrar pasivamente suero anti-Rh a la madre Rh negativa. - El tratamiento evita que la sangre del producto inmunice a la madre y forme anticuerpos anti-Rh. También se ha utilizado la eliminación selectiva de subpoblaciones linfocíticas por medio del drenaje torácico (4) e in vitro con columnas de antígeno, - que remueven las células afines y cuya aplicación - se ha iniciado in vivo.

Inducción de tolerancia. No ha tenido éxito en humanos, pero se utiliza en experimentación. Es más fácil inducirla en organismos inmunológicamente inmaduros y es proporcional a la persistencia del antígeno e inversamente proporcional a la inmunogenicidad del mismo (4). La inducción de tolerancia depende de la naturaleza, tamaño, persistencia y ruta de administración del inmunógeno.

Suero antilinfocítico. Se ha usado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y trasplantes. La destrucción celular tiene la ventaja de ser específica y rápida por la afinidad de los reaccionantes (4). Una de sus desventajas principales es la utilización de proteínas heterólogas, que se traduce en anafilaxia, daño renal, edema, fiebre, dolor, etc.

Inmunosupresión. Se usa para prolongar la sobrevivencia de trasplantes, en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes y en la reacción injerto -

contra huésped. Para inmunosuprimir se utilizan métodos físicos y químicos, tales como: a) Las radiaciones subletales, que inhiben la respuesta primaria y actúan contra células en mitosis; se deben suministrar antes que el antígeno. b) Los agentes citotóxicos, entre los que tenemos agentes alquilantes y antimetabolitos. Los primeros introducen grupos alquilo a moléculas importantes en la reproducción celular y pueden inhibir selectivamente la respuesta inmune en alguna de sus dos formas o en ambas (4). Tienen el gran inconveniente de ser carcinogénicos. Los antimetabolitos son análogos de algunos precursores del ADN y del ARN (análogos de bases púricas o pirimidicas, ácido fólico, etc.). Estos compuestos antagonizan con la síntesis de ácidos nucleicos, pues al unirse con las enzimas que los sintetizan, inhiben su funcionamiento. (4). c) Corticoides, producen destrucción del tejido linfoide que se observa como necrosis. Hay leucopenia; también pueden actuar como antiinflamatorios, este efecto al parecer está relacionado con la disminución del contenido de histamina de la piel, que inducen los corticoides. La síntesis de proteínas se disminuye y la utilización de la glucosa se deprime. La bomba de sodio se altera. Se les utiliza en trasplantes y en enfermedades autoinmunes como tiroiditis, anemias hemolíticas, etc. (5). No se conocen perfectamente los mecanismos subcelulares y moleculares de la actividad de los corticoides.

El inconveniente de los inmunosupresores es que en mayor o menor grado son citotóxicos para todo el organismo, y además la propensión a infecciones aumenta.

Los mecanismos de regulación de la respuesta inmune que actualmente se manejan pueden presentar-

reacciones secundarias indeseables. El mayor conocimiento de la respuesta inmune y de sus mecanismos naturales de regulación permitirán desarrollar formas de manejo en cualquiera de los dos sentidos. - La inmunofarmacología se encuentra en vías de desarrollo y puede tener un gran futuro en el tratamiento de numerosos estados patológicos. El conocimiento de la regulación natural de la respuesta inmune permitirá su manejo en forma específica, eliminando los factores nocivos que actualmente se presentan. En un futuro próximo será posible manejar, predecir y controlar los componentes de la respuesta inmune desde sus bases moleculares, en tal forma que enfermedades hasta ahora incurables, sean susceptibles de terapéutica y prevención.

El presente trabajo, es una recopilación sobre los conocimientos actuales de la regulación de la respuesta inmune que sólo pretende dar un panorama general.

CELULAS T

Probablemente una de las formas de regulación más importante de la respuesta inmune es la que lleva a cabo la célula T, que puede activar o suprimir dicha respuesta según las condiciones que se presenten (3). Existe gran controversia sobre si estas dos funciones las realiza una misma población celular en distintos estadios de maduración o bien si son dos las subpoblaciones de T que llevan a cabo independientemente cada una de las funciones mencionadas. Las evidencias que apoyan la existencia de dos poblaciones diferentes son: 1) antígenos de superficie celular; 2) sensibilidad a radiaciones; 3) sensibilidad a drogas y 4) dosis antigénica necesaria para generar una u otra población (6-11).

1) Antígenos de superficie celular. Se ha encontrado que las propiedades de supresión y citotoxicidad que presentan los linfocitos T pueden eliminarse por tratamiento con suero anti-Ly-2 y complemento; por otra parte la actividad cooperadora disminuye cuando las células se tratan con suero anti-Ly-1 y complemento. Con respecto al antígeno Ia, la actividad supresora y la cooperadora son afectadas si se utiliza suero anti-Ia y complemento. Con respecto al antígeno Ia, la actividad citotóxica, no se altera. La hipersensibilidad tardía es mediada por una célula T que tiene antígeno Ly-1, pero no presenta antígeno Ia (6,7).

2) Sensibilidad a radiaciones. Con dosis subletales (400-700 R), la actividad supresora disminuye antes que la cooperadora (10).

3) Drogas. El efecto supresor puede ser in-

hibido con cierta facilidad por algunas drogas pues las células que lo producen parecen ser más sensibles y lábiles que las células que inducen cooperación. Entre las drogas utilizadas está la ciclofosfamida (3,11).

4) Dosis antigénica. Se ha comprobado que al tratar de romper un estado de tolerancia se genera actividad cooperadora o supresora, la cual es dependiente de la dosis de antígeno utilizada en la inducción de dicha tolerancia. Así, ratones C3H en los que se indujo tolerancia con albúmina sérica humana (HSA) por medio de una dosis semanal, durante cinco semanas y desafiados con HSA sulfonada en adyuvante completo de Freund, forman anticuerpos, demostrándose la actividad cooperadora; en cambio, si se administran nueve dosis del antígeno, el estado tolerante es más severo, y no se induce cooperación, se pueden comprobar células supresoras (9).

Actividad cooperadora. La función de la célula T de ayuda en la respuesta contra antígenos timo dependientes es esencial para la activación de la célula B. La generación de células cooperadoras requiere de la mutua activación de macrófago y célula T, cuya colaboración puede estar mediada por factores solubles (1). Generada la actividad cooperadora, la célula T produce activación de la célula B que prolifera y sintetiza anticuerpos. En la tabla 3 se observa la influencia de T sobre la respuesta humoral.

También se han demostrado células reguladoras de la respuesta humoral contra antígenos timo independientes (3). In vitro, el tratamiento de células esplénicas de ratón normal con suero anti-timo-

EFFECTO DE LAS CELULAS T SOBRE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL

Altamente T-dependiente	Marginal o no T-dependiente
----------------------------	--------------------------------

Anticuerpo de alta afinidad IgE IgG	Anticuerpo de baja afinidad IgM
---	------------------------------------

TABLA 3

cito y complemento, aumenta la respuesta contra el polisacárido tipo III del neumococo, indicando que dicho tratamiento elimina células T supresoras (3).- Por otra parte, la respuesta de células de animales atímicos contra este antígeno, es menor que la respuesta que se observa cuando las células normales son tratadas con suero anti-timocito y complemento, lo que sugiere la presencia de una célula T cooperadora en la población celular normal que está ausente en los animales atímicos o desnudos (3).

Célula T supresora. Las células T supresoras están involucradas en tolerancia, supresión alotípica e idiotípica, hipersensibilidad tardía y síntesis de anticuerpos; su actividad puede ser específica o inespecífica y estar mediada por factores solubles (3). (Tabla 4).

Las células T supresoras presentan características generales como son:

a) Sensibilidad al tratamiento con suero anti-timocito y complemento (10, 12, 13).

b) Determinantes antigénicos del complejo principal de histocompatibilidad H-2 (7, 14, 15).

c) Inducción de mitosis por concanavalina A, en concentraciones adecuadas (16).

d) Antígenos de superficie que permiten diferenciarlas de otros tipos de células T; estos antígenos son: Ly-2 e Ia, (6).

e) Disminución debida a esplenectomía y timectomía en animales jóvenes y adultos, respectiva-

REGULACION DE LA RESPUESTA INMUNE POR CELULAS SUPRESORAS

- (i) Tolerancia inmunológica
 - (ii) Competencia antigénica
 - (iii) Formación de anticuerpos contra antígenos dependientes e independientes de timo, como aquellos que estimulan la formación de IgE
 - (iv) Control genético de la respuesta inmune
 - (v) Activación por mitógenos
 - (vi) Supresión alo e idiotípica
-

TABLA 4

mente (3, 17).

f) Mayor sensibilidad a las radiaciones (400-700 R) que otras células linfoides (3,10,18).

g) Mayor sensibilidad a drogas como ciclofosfamida, que otras células, (3, 11).

h) Producción de factores solubles que en algunos casos son los mediadores de la supresión (3, 14, 18, 21). Las propiedades que se conocen de los factores solubles son:

- 1).- Peso molecular que oscila entre 35 000- y 85 000 daltons (3,21).
- 2).- Afinidad por el antígeno específico (3,21).
- 3).- Sensibilidad a proteasas y no a nucleasas (3,18).
- 4).- Movilidad electroforética entre alfa y beta (3).
- 5).- Determinantes antigénicos del complejo H-2 (14,20,21).
- 6).- Histocompatibilidad con la célula blanco para poder llevar a cabo la supresión (19-21).
- 7).- Determinados por la subregión I-J de la región I del complejo principal de histocompatibilidad (14, 21).

- 8).- Receptores en la célula blanco para el factor supresor que sólo se presentan - después del estímulo antigénico (reacción mixta de linfocitos) (19).

Participación de las células T y sus productos en algunos sistemas inmunológicos:

Tolerancia. La tolerancia mediada por células T supresoras, es un proceso activo que se puede comprobar con experimentos de transferencia adoptiva, mezclando células de bazo normal con células de bazo de un donador tolerante (en el cual la inducción de tolerancia no lleve más de 15 días) y transfiriendo la mezcla a un receptor letalmente irradiado. La tolerancia en el receptor se comprueba por medio de un desafío antigénico específico (3, 22, 23, 24). También puede transferirse la supresión con células de ganglio (22) o por parabiosis (24).

Síntesis de anticuerpos. Se han encontrado células reguladoras para cada inmunoglobulina. En algunas cepas de ratón que no responden a un determinado antígeno, se ha logrado inducir una buena respuesta eliminando células T supresoras (25). También se les considera como factor importante en la regulación de la síntesis cíclica de anticuerpos en particular en la respuesta secundaria, la cual es más resistente a la regulación por anticuerpos pasivos (26) (ver sección anticuerpos y síntesis cíclica).

En algunos estados patológicos se ha encontrado alterado el número o funcionamiento de las células T supresoras (Tabla 5); por ejemplo, en el síndrome de Wiscott-Aldrich el nivel de IgE se encuen-

tra elevado debido a la reducción del número o funcionamiento de las células supresoras (3). En inmunodeficiencias humorales asociadas con enfermedades malignas se han encontrado factores solubles - que inhiben la diferenciación celular de B (3).

Control de la respuesta celular. La respuesta celular es la más importante en el rechazo de injertos y tumores. En los tumores ha sido de suma - relevancia el hallazgo de células supresoras que - propician el desarrollo de dichas neoplasias por medio de la supresión de la reacción citotóxica que - se presenta normalmente contra el tumor (3, 12, 27, 28). Las células inmunocompetentes de animales con mastocitoma (inducido con células singénicas o alogé - nicas de ratones) presentan una actividad dismi - nuída en la generación de células citotóxicas contra las células tumorales. En cambio, presentan una - respuesta citotóxica normal frente a linfocitos alogénicos, lo que indica una supresión específica pa - ra la citotoxicidad contra la línea tumoral (12). - Cuando se separan los linfocitos de estos animales, con un gradiente de ficoll se encuentran células - "asesinas" en la zona densa y supresoras, que no - tienen actividad citotóxica, en la ligera. Este experimento indica que dichas subpoblaciones son dis - tintas y que tienen una actividad diferente (12). - Además existen factores del propio tumor, como el - ácido siálico, que aumentan la vida del mismo, por - que lo hacen irreconocible a la respuesta inmune - del huésped; y factores del propio huésped, como - los anticuerpos facilitadores, que enmascaran los - determinantes antigénicos extraños del tumor (29).

Se han encontrado células T supresoras aso - ciadas a diversos estados patológicos y en algunos -

ALTERACION EN LA REGULACION DE LA RESPUESTA INMUNE POR CELULAS T SUPRE-
SORAS EN PACIENTES CON PADECIMIENTOS DIVERSOS

- (i) Inmunodeficiencias humorales:
 - a. hipogammaglobulinemia
 - b. timoma e hipogammaglobulinemia
 - c. deficiencia de IgA

 - (ii) Enfermedades producidas por hongos (blastomycosis, criptococo
sis)

 - (iii) Facilitación de tumores

 - (iv) Inmunodeficiencias asociadas con enfermedades malignas (mielo
ma múltiple)

 - (v) Enfermedades autoinmunes
-

casos se les ha relacionado con la patogénesis de los mismos (Tabla 5). En algunos de estos padecimientos las células supresoras están disminuidas numérica o funcionalmente como en las enfermedades autoinmunes (3, 10). Por el contrario, en enfermedades crónicas como micosis, inmunodeficiencias y neoplasias, interfieren con la respuesta inmune normal y propician el estado patológico (3, 12, 28). Se sugiere el papel regulador de la célula T en el reconocimiento de los antígenos propios por la facilidad de inducir autoinmunidad cuando se practica timectomía adulta que elimina selectivamente células T supresoras. También se ha observado que la respuesta inmune, en especial a nivel de T, se ve disminuida en individuos de edad avanzada. Esta etapa se encuentra asociada a una disminución en el número de células esplénicas, factores tímicos y a la involución tímica (30-32). En algunos experimentos in vivo e in vitro se ha logrado prevenir y disminuir la autoinmunidad con células, factores u hormonas tímicas (3, 32).

MACROFAGOS.

La célula accesoria también forma parte de los mecanismos reguladores de la respuesta inmune, activándola o inhibiéndola, según las condiciones que se presenten (3, 33-37). Se sabe que la respuesta a antígenos timo dependientes requiere de la reacción entre la célula T, el macrófago y la célula B, condición sin la cual tal respuesta no procede. La célula T y el macrófago producen factores que ayudan a la diferenciación y proliferación de B y por consiguiente, a la síntesis de anticuerpos (1,37). Inicialmente se consideró que el macrófago manipulaba al antígeno, asociándolo a un ARN mensajero y donándolo al medio como un superantígeno que estimulaba e inducía a la célula B a producir una mejor respuesta. Ahora se sabe que ésta no es su función. El macrófago interviene en la concentración y presentación del antígeno al linfocito B. Además, la célula T reacciona con el macrófago y ambos producen sustancias solubles con las que se activan mutuamente (1). Se ha comprobado que la inducción de hipersensibilidad tardía mejora con la administración del antígeno unido a macrófagos.

Para probar que la activación o supresión de la respuesta inmune se debe a macrófagos, se han separado estas células por medio de sus propiedades adherentes, en columnas de nylon o vidrio, de la población no adherente (células T y B). Otra forma de determinar su participación es por eliminación de esta población; con este fin, las células se ponen en presencia de carbonilo férrico que es fagocitado. Las células que contienen hierro se separan por medio de un campo magnético. También se les puede reconocer por su radioresistencia, morfología

y superficie celular; además, no son sensibles al tratamiento con anti-inmunoglobulina o anti-timocito y complemento, con lo que se excluye la participación de células B y T respectivamente (33-36).

Se ha demostrado activación o supresión regulada por macrófagos que puede estar mediada por factores solubles (1,3,37) y estar relacionada con estados normales o patológicos. Por ejemplo, el macrófago es la célula efectora implicada en la supresión observada en la competencia antigénica que se presenta cuando la respuesta inmune contra un antígeno interfiere con la inducida por otro antígeno. (Tabla 4). Esta supresión es inespecífica y de corta duración. El mecanismo se basa en que la célula T estimulada por el antígeno induce una activación del macrófago, el cual inhibe inespecíficamente la linfoproliferación de B y la síntesis de anticuerpo (3).

Estados patológicos. Las células esplénicas de ratones con neoplasias, como el sarcoma inducido por metil colantreno o el adenocarcinoma, suprimen la respuesta de células normales de ganglio linfático y bazo a mitógenos. En otros tumores murinos, como el plasmocitoma, la respuesta primaria se encuentra abatida, aunque el funcionamiento de T, tanto in vivo, como in vitro, es normal. La inmunodeficiencia se pone de manifiesto si se usan células de bazo o cavidad peritoneal, donde existen un número considerable de macrófagos (3, 33-36). Sin embargo, no se presenta cuando se utilizan células de ganglio linfático o de timo, donde los macrófagos son escasos (3, 33, 36). Se han encontrado macrófagos supresores en otros estados patológicos como en la enfermedad de Hodgkin, inmunodeficiencias y mie-

loma: La respuesta in vitro se puede mejorar si se eliminan las células adherentes (3).

CELULAS B.

Existen reportes sobre el papel regulador de la célula B en la respuesta inmune, sin embargo, no se ha llegado a nada definitivo (38-40).

Las células B se caracterizan por ser sensibles al tratamiento con anti-inmunoglobulina y complemento. Estas células responden selectivamente a mitógenos poliméricos como el lipopolisacárido de Escherichia coli y la flagelina polimerizada.

Se ha encontrado que la respuesta a antígenos timo dependientes se ve disminuida, tanto in vivo como in vitro, por células esplénicas de ratón inyectado con lipopolisacárido pocos días antes del desafío antigénico. Las células responsables de este efecto parecen ser B.

Otra evidencia que apoya el efecto regulador de la célula B es aquella donde se trabajó con cepas de ratones que diferían entre sí en la respuesta contra eritrocitos de carnero. Animales de ambas cepas se inyectaron intravenosamente con antígeno y células inmunocompetentes de diversos órganos-singénicos. La respuesta de ambas cepas sufrió modificaciones, que eran más palpables si las células singénicas transferidas eran sensibles al antígeno. El parámetro para la cuantificación de la respuesta fué el número de células formadoras de anticuerpos. Ambas cepas disminuían su respuesta con el aumento de células B. Los experimentos sugieren que el aumento observado en la cepa de baja respuesta se debe a un aumento en el número de células específicas contra el antígeno, que se mejora cuando las células transferidas son ya inmunes. Alternati

vamente, es posible que se requiera una relación T:B óptima que tal vez se logra cuando se transfieren células a los ratones de baja respuesta y se pierde al aumentar en exceso las células en los ratones de la otra cepa lo que causa disminución de la respuesta. La supresión encontrada fue sensible al tratamiento con anti-inmunoglobulina y complemento; no se presentaba con células T. Los resultados indican que la célula B es la causante de la supresión aunque los autores no excluyen la posibilidad de que las células B en exceso activen células T supresoras. (39).

REGULACION POR ANTICUERPOS.

A fines del siglo pasado, Von Behring y Wernicke describieron el primer mecanismo regulador de la respuesta inmune, mediado por anticuerpos. Los autores mostraron que la mezcla toxina-antitoxina diftérica inyectada en animales de experimentación susceptibles, inducía una respuesta inmune protectora, sin que se presentaran síntomas de difteria (1892). Posteriormente Smith, en 1909, demostró que un exceso de anticuerpos en dicha mezcla inducía una respuesta inmune débil, mientras que, un exceso de antígeno inducía una respuesta de mejor calidad y más duradera. Este trabajo ponía de manifiesto el papel regulador del anticuerpo (41). Las características de este mecanismo de regulación de la respuesta inmune se pueden resumir así (Tabla 6):

a) La respuesta primaria a un antígeno dado puede ser inhibida por la administración pasiva de anticuerpos específicos contra dicho antígeno. Por otra parte, este tratamiento con anticuerpo no inhibe la respuesta contra un antígeno no relacionado, lo que indica la especificidad del mecanismo regulador (41,42).

b) Un parámetro importante en la inhibición de la respuesta primaria por anticuerpos pasivos, es el intervalo entre la inmunización y la administración de dichos anticuerpos. El intervalo óptimo para obtener la máxima inhibición varía para cada sistema antígeno-anticuerpo (41).

- Supresión de la formación de anticuerpos por anticuerpo administrado pasivamente
 - Aumento en la formación de anticuerpos por complejos antígeno-anticuerpo
 - Efecto del anticuerpo sobre el metabolismo del antígeno
 - Supresión de las células formadoras de anticuerpo por anticuerpo
 - Supresión de hipersensibilidad tardía y autoinmunidad experimental
 - Facilitación inmunológica en injertos
 - Relación entre tolerancia inmunológica y supresión mediada por anticuerpos
-

c) La inmunogenicidad del antígeno es importante ya que determina el grado de dificultad para inhibir la respuesta inmune. En general es más fácil inhibir la respuesta a un antígeno de baja inmunogenicidad. De la misma manera, una dosis alta - del inmunógeno provocará una respuesta que será más difícil de inhibir que cuando se usa una dosis menor del mismo antígeno, aún cuando ambas concentraciones sean inmunogénicas (41).

d) La relación antígeno-anticuerpo es un factor importante. Si el primero se encuentra en exceso la mezcla puede ser inmunogénica e inducir una respuesta protectora; en cambio, si el anticuerpo - está en exceso la respuesta primaria se inhibe y el organismo no se inmuniza (42).

e) Los complejos antígeno-anticuerpo en concentración elevada pueden inhibir no solo la respuesta primaria, sino también otras manifestaciones de la respuesta inmune. (42.43).

Los complejos inmunes antígeno-anticuerpo - también inducen tolerancia por bloqueo del receptor de la célula inmunocompetente; en algunas neoplasias se ha comprobado bloqueo por complejos inmunes. Los linfocitos citotóxicos contra la línea tumoral - son efectivos en ausencia del suero pero no en presencia del mismo, que contiene un factor bloqueador que al separarse en 2 fracciones pierde su efecto - bloqueador (29).

f) La respuesta secundaria es más resistente a la inhibición por anticuerpos pasivos, tal vez - porque las células de memoria son más afines al antígeno y por lo tanto más resistentes a la inhibi-

ción (41).

Se ha comprobado in vivo que la eliminación del anticuerpo circulante promueve la síntesis de anticuerpo, mientras que la restauración de la inmunoglobulina induce supresión (44). Algunos fragmentos del anticuerpo específico son también efectivos en la inhibición de la síntesis del anticuerpo. Estos fragmentos, Fab y F(ab)₂, son menos efectivos que la inmunoglobulina completa, debido a que el fragmento Fc participa en el mecanismo de inhibición (44).

Cuando un cultivo de linfocitos estimulados con antígeno, se trata con anticuerpo, se inhibe la síntesis del mismo. Si se añade antígeno, se induce nuevamente la síntesis de la inmunoglobulina, la cual es directamente proporcional a la concentración del antígeno. Hay que considerar además la relación antígeno-anticuerpo que se consigue en ese momento (44). Estas observaciones también se han evidenciado in vivo en lactantes, los cuales normalmente responden al estímulo con Salmonella formando anticuerpos 19S. Sin embargo, esta respuesta no se observa cuando el lactante ha recibido transplacentariamente anticuerpo 7S específico (41). Existe además la inhibición de una determinada clase de inmunoglobulina; p. ej. en la respuesta al BCG de ratones inmunes tratados con 6-mercaptapurina. En estos animales se observa una prolongación de la respuesta 19S y una reducción de la respuesta 7S (IgM e IgG respectivamente); por otra parte, la adición pasiva de IgG específica suprime la síntesis de IgM in vivo por un mecanismo de retroalimentación (41).

La eliminación del antígeno circulante por el anticuerpo es muy rápida y los complejos inmunes que se depositan en hígado y bazo son eliminados a una velocidad proporcional a la concentración del anticuerpo circulante. Como veremos más adelante, las características del antígeno influyen marcadamente en su catabolismo y eliminación, participando en la regulación de la respuesta inmune de una manera importante (45).

Los anticuerpos circulantes son capaces de regular la respuesta de hipersensibilidad retardada (41,46-49). Una concentración elevada anticuerpos puede inhibir la respuesta mediada por células (46). La clase de inmunoglobulina involucrada está relacionada con la regulación de la hipersensibilidad tardía. La IgG₁ puede en algunos casos, inhibir tanto la hipersensibilidad humoral como la celular, mientras que la IgG₂ no tiene esta actividad. Por otra parte, una mezcla de ambas subclases de IgG sólo deprime la respuesta de hipersensibilidad celular. Todo parece indicar que la clase de anticuerpo y su concentración son factores importantes en la regulación de la respuesta celular (47). La adición de adyuvante, por ejemplo PPD (derivado proteico purificado) revierte la inhibición mediada por anticuerpos (48). Siendo la respuesta celular la más importante en el rechazo de trasplantes tal vez sea posible, de acuerdo a lo anteriormente expuesto aumentar la sobrevida de trasplantes por medio de la administración de anticuerpos pasivos contra los antígenos del donador, o bien por inmunización previa del receptor con células del donador, tratando en todo caso de inducir exclusivamente una respuesta humoral (50). Por otra parte, existen anticuerpos facilitadores que permiten el desarrollo de ne

plasias, pues enmascaran los determinantes antigénicos del tumor y por lo tanto, interfieren con el rechazo del mismo (29). El conocimiento de los mecanismos reguladores de la respuesta inmune y su manejo adecuado permitirá que la inmunidad, en este caso celular, sea regulada en beneficio del organismo, en un caso aumentando la sobrevivencia del trasplante y en el otro destruyendo al tumor.

PRODUCCION CICLICA DE ANTICUERPOS.

La síntesis cíclica de anticuerpos es un mecanismo que se supone tiene por objeto prevenir la diferenciación exhaustiva de linfocitos específicos contra un antígeno y posiblemente esté mediada por anticuerpos o células T supresoras (26). La disminución en la síntesis de anticuerpos contra un inmunógeno fácilmente degradable, sugiere que la síntesis de inmunoglobulina requiere de una estimulación antigénica continua de las células inmunocompetentes específicas. Sin embargo, es más difícil explicar la regulación de la respuesta inmune para aquellos antígenos que persisten por largo tiempo en el organismo.

La administración de una dosis única de antígeno permite la producción cíclica de anticuerpos (26, 51). Estos se pueden medir in situ o en forma de anticuerpos circulantes, aunque es más difícil reconocer variaciones pequeñas en suero, debido a que la vida media de la inmunoglobulina es relativamente larga y además logra acumularse. Los ciclos que se producen son de intervalos idénticos y puede o no variar la clase de inmunoglobulina en cada ciclo por ejemplo el lipopolisacárido de Escherichia

*

coli induce una respuesta bifásica mediada por - IgM (26). La respuesta cíclica se ha encontrado - en diversidad de especies animales y utilizando diferentes tipos de antígenos timo dependientes e independientes; también se ha encontrado una respuesta cíclica de hipersensibilidad tardía contra antígenos de células alogénicas (26) y una respuesta - bifásica en la reacción injerto contra huésped mediada por células citotóxicas (26).

La producción cíclica de anticuerpos depende tanto de la variación simultánea del número de células que sintetizan anticuerpo como de la concentración de éste último, considerando que la curva de - anticuerpos está desfasada con respecto a la de células formadoras de anticuerpos, (plasmáticas). Se ha comprobado que la vida media del antígeno es mayor en los órganos linfoides y que de esto depende la síntesis cíclica de anticuerpos (26). Por ejemplo, la IgG humana polimerizada por calor persiste hasta 12.8 días en bazo mientras que en riñón sólo 2.5 días. Además, el sitio donde persiste el antígeno depende de la vía de inoculación. Si la administración del antígeno se realiza por vía intravenosa o intraperitoneal, la persistencia del inmunógeno y por consiguiente la respuesta cíclica, es - en bazo; en cambio, si la vía es intradérmica, el antígeno se localiza a nivel de los ganglios regionales (3,26,45). La respuesta secundaria no siempre - presenta ciclos posiblemente porque el antígeno - no persiste tanto tiempo como ocurre durante la inducción de la respuesta primaria.

Se considera que es el mismo anticuerpo uno de los principales reguladores de la respuesta cíclica.

clica de anticuerpos, pues se ha demostrado que la inyección pasiva de globulinas específicas inhibe la producción de éstos. Cuando los anticuerpos administrados han sido catabolizados totalmente, al antígeno libre induce nuevamente la síntesis de ellos (26, 44). En un principio se sugirió que las variaciones cíclicas correspondían a la respuesta contra diferentes determinantes antigénicos, sin embargo se encontró que la aparición del segundo ciclo se inhibía por anticuerpos del primero.

Además de conceder al anticuerpo un valor importante en el mecanismo de regulación de la síntesis cíclica del mismo, se ha sugerido que células T supresoras también participen en dicho mecanismo (26, 51). Esta hipótesis contempla varios eventos consecutivos:

a) Estimulación antigénica y subsecuente síntesis de anticuerpos.

b) Nivel máximo de anticuerpos en el sitio de producción que activa a la célula T supresora.

c) Inhibición de la síntesis de anticuerpo por la célula supresora.

d) El nivel de anticuerpo disminuye cuando reacciona con el inmunógeno y el antígeno libre induce nuevamente la síntesis de inmunoglobulina.

e) Al llegar nuevamente el anticuerpo a su nivel máximo se activa la célula supresora y vuelve

a detenerse la síntesis de anticuerpos. Este ciclo se continúa hasta que el inmunógeno se encuentra en una concentración tal que es incapaz de inducir una respuesta inmune (26). La regulación cíclica por células T se comprobaría si invariablemente hubiera células de ayuda en los máximos y células supresoras en los períodos refractarios. Los hallazgos de numerosas células supresoras en animales hiperinmunes, sugiere la posibilidad de que dichas células supresoras tengan en estas condiciones su papel más importante en la regulación de la síntesis de anticuerpo, pues como se sabe, la respuesta secundaria es más resistente a la inhibición por anticuerpos (26).

Otra teoría supone que los ciclos de anticuerpo que siguen al primero son el resultado de las células de memoria que se formaron durante el primero (26). Si el primer estímulo se induce con una concentración elevada de inmunógeno, el primer ciclo de anticuerpo es muy grande, pues las células B específicas se diferencian casi exhaustivamente a células plasmáticas y quedan pocas células de memoria, de tal forma que el siguiente ciclo es mucho menor que el primero. Por otra parte las dosis bajas de antígeno estimulan pobremente la diferenciación y no se logra un número suficiente y adecuado de células plasmáticas. En este caso, la diferencia entre el primero y segundo ciclo es pequeña. En general, cuando el estímulo se hace con una concentración adecuada del antígeno, se observa en cada estimulación subsiguiente una respuesta mayor y un aumento progresivo en la afinidad del anticuerpo. (26, 51a).

Después de los argumentos citados, es más fácil entender cómo se lleva a cabo la producción cíclica de anticuerpos frente a un antígeno que persiste en el organismo y que es administrado en una sola dosis inmunogénica. Sin embargo, lo que no se ha discutido es la sincronización perfecta que guardan entre sí los máximos por una parte, y por la otra los niveles mínimos de anticuerpos. Si la concentración de anticuerpos fuera la responsable de la síntesis cíclica, el tiempo de aparición de los ciclos debería variar de acuerdo al nivel de inmunoglobulina. Como esto no sucede, se considera que la sincronización es independiente del nivel de anticuerpos (51).

Los intervalos exactos entre la aparición de los niveles máximos de anticuerpo, podrían explicarse por mecanismos genéticos descritos en otros sistemas (26). En uno de ellos, se menciona que en el ciclo celular el intervalo correspondiente al período G_1 es capaz de modificarse como respuesta a las condiciones cambiantes tanto del medio externo como del interno (52). En el caso de la respuesta inmune el antígeno estimula la diferenciación de tal forma que cuando la célula no ha recibido un número suficiente de estímulo, se alarga el período G_1 y no se lleva a cabo la diferenciación a célula plasmática. Como es sabido, el ciclo celular presenta intervalos bien definidos y como el alargamiento del período G_1 es constante, se deduce que la síntesis cíclica de anticuerpos presenta períodos exactos, que están determinados genéticamente. (26, 52).

REGULACION POR ANTIGENO.

Existen factores que son importantes en la regulación que ejerce el antígeno sobre la respuesta inmune. Ellos están íntimamente ligados a la naturaleza, estructura, concentración, estado físico y vía de administración del antígeno (45, 51a, 53.) - La eliminación del mismo depende de las características citadas y su desaparición produce una disminución de la respuesta inmune, pues el antígeno catabolizado, que en ocasiones puede unirse específicamente al anticuerpo formado, no es capaz de inmunizar nuevamente. Por otra parte, la liberación del antígeno de los complejos inmunes puede inducir, - si llega a alcanzar una concentración adecuada, una respuesta tanto celular como humoral (41).

La naturaleza y estructura del antígeno determina el tipo de células que participan en la respuesta inmune. Por ejemplo, el lipopolisacárido - de Escherichia coli y el polisacárido tipo III del neumococo, se denominan timo independientes, pues - son capaces de estimular a la célula B sin necesidad de célula T (37,45). Su estructura polimérica les permite presentar determinantes antigénicos en forma repetitiva, los cuales se pueden unir multivalentemente a los receptores antigénicos sobre la célula B. Por otra parte, los antígenos timo dependientes requieren de la reacción entre macrófagos, células T y B para que tenga lugar una estimulación adecuada de esta última y provoque una respuesta humoral (1,37,45). Los haptenos per se son incapaces de inducir una respuesta inmune y para lograrlo necesitan que una molécula soporte esté unida a ellos. En esta forma la célula T reconoce al soporte y li-

bera factores que estimulan a la célula B. Esta última reconoce al hapteno y después de diferenciar se produce anticuerpos contra el mismo (45).

La concentración del inmunógeno es importante, pues son pocas las concentraciones que al ponerse en contacto con el huésped inducen una respuesta inmune. Si se usan dosis fuera de éstas se observa un efecto opuesto de tolerancia (45, 51a, 53, 54). - La dosis determina también la afinidad del anticuerpo (51a, 55). Una dosis elevada de antígeno induce anticuerpo de baja afinidad; en cambio, una dosis pequeña del inmunógeno provoca la formación de anticuerpo de alta afinidad. (51a, 55).

El estado físico del antígeno determina la velocidad de su degradación y consecuentemente su persistencia en el organismo. El inmunógeno en forma de agregado tiene una degradación lenta, por lo que persiste más tiempo en el organismo propiciando que un número mayor de células inmunocompetentes se pongan en contacto con él; por el contrario, el antígeno en forma soluble es difícil de fagocitar y por estar en solución no persiste en el organismo, por lo que no es un buen inmunógeno. Además el antígeno soluble es capaz de inducir tolerancia (10, 45, 51a, 56).

La ruta de administración del antígeno determina su distribución en el organismo. Si se utiliza la vía intravenosa o intraperitoneal, el órgano donde se concentra el antígeno es el bazo y es el primero en el que se puede determinar la presencia de células que sintetizan anticuerpos. Además, en-

dicho órgano se puede determinar una respuesta cíclica de anticuerpo. En cambio, si el antígeno se administra intradérmicamente, el material inyectado se concentra en los ganglios linfáticos regionales (26).

La modificación química de un antígeno, provoca una respuesta diferente a la que se observa con el antígeno nativo, a tal grado que un inmunógeno no es capaz de comportarse como un agente que induce tolerancia y viceversa (45,57). Un experimento que muestra este fenómeno es el siguiente: Los eritrocitos de carnero inducen preferentemente una respuesta humoral; sin embargo, si los modificamos por oxidación o acetilación provocamos una respuesta de tipo celular y una disminución de la humoral. Las propiedades inmunológicas de los eritrocitos modificados químicamente son: a) Efectivos para inducir una respuesta celular en solución salina o en adyuvante completo de Freund; la inmunidad es transferible por medio de células; b) Poco reactivos en pruebas de aglutinación con el anticuerpo correspondiente; c) Capaces de dar una respuesta celular cruzada con eritrocitos de caballo, conejo y ganso y d) Incapaces de inducir una respuesta inmune si se lisan antes de la inoculación (57).

COMPETENCIA ANTIGENICA.

La competencia antigénica consiste en la inhibición de la respuesta inmune a un antígeno, por la administración de otro. Es inespecífica y de corta duración (3). Es necesario considerarla durante - los programas de vacunación y el ignorarla puede invalidar la inmunización.

La competencia es intermolecular cuando varias moléculas compiten entre sí, o intramolecular cuando la competencia se establece entre diferentes determinantes antigénicos presentes sobre una misma molécula. En la competencia intermolecular se pueden suministrar los dos inmunógenos conjunta o seriadamente con un intervalo entre la administración de - uno y otro (competencia intermolecular secuencial) - (58).

En la competencia intramolecular se sugiere que las células B con diferentes receptores antigénicos, compiten por los determinantes del antígeno. El primer anticuerpo que se forma según el determinante inmunodominante cuyas características son: - a) Una mayor frecuencia del determinante antigénico; b) Una inmunización previa con el antígeno homólogo o con uno relacionado; (51a) c) Células de mayor afinidad para el determinante (58). Un ejemplo de competencia antigénica intramolecular es el que se observa con la molécula de IgG, sus determinantes antigénicos residen en los fragmentos Fab y Fc. Al inmunizar por primera vez con esta molécula se - espera una respuesta contra estos determinantes; - sin embargo, sólo se producen anticuerpos contra la porción Fc, ya que éste es el determinante antigéni

co inmunodominante. Por otra parte, si se administra pasivamente anticuerpo contra el fragmento - Fc, la competencia no se presenta y se produce una buena respuesta inmune contra el fragmento Fab - (58).

La competencia intermolecular se presenta - entre dos moléculas que se administran conjuntamente y depende de la dosis de los inmunógenos. Cada uno de los antígenos es reconocido por las células - T específicas, las cuales elaboran y vierten sus - productos al medio, los que compiten en forma inespecífica por la superficie del macrófago. Esta competencia da como resultado una respuesta dirigida - contra el antígeno que ha alcanzado la superficie - del macrófago en mayor concentración y por lo tanto ha sido presentado a la célula B (58,59). Si se - inmuniza con una mezcla de fragmentos Fab y Fc solo se presenta competencia antigénica cuando existe - una relación 3:1 entre Fc y Fab (58).

La competencia intermolecular generalmente - da como resultado la formación de anticuerpos contra el primer inmunógeno y no contra el segundo. Es posible que al estimularse la respuesta contra un - antígeno, se produzcan temporalmente factores inhibidores de la división celular de T y B, que interfieran con la respuesta contra el otro inmunógeno - (58).

La participación del macrófago como célula - responsable de la supresión contra uno de los antígenos en la competencia antigénica ha sido demostrado cuando se elimina dicha célula por medio de carbonilo férrico y un campo magnético.

SUPRESION ALOTIPICA.

El alotipo de una inmunoglobulina es un marcador genético localizado en la parte constante del anticuerpo. Este caracteriza específicamente a las inmunoglobulinas de los individuos de una misma especie (4).

La exposición prenatal o neonatal a una inmunoglobulina anti-alotipo, suprime la producción de este alotipo en animales que normalmente lo producen. Uno de los experimentos más conocidos realizado en ratones, es aquel de la inmunización de una hembra con una inmunoglobulina de un alotipo diferente obtenida de un macho. La inyección del alotipo distinto induce en la hembra la producción de anticuerpos contra el alotipo del macho. Después de que ambos animales se cruzan, se encuentra que el producto F₁ que genotípicamente debe presentar los dos alotipos, fenotípicamente sólo expresa el alotipo materno (3,45).

La supresión alotípica se puede transferir adoptivamente por medio de células de bazo. Esta supresión se inhibe cuando las células por transferir se tratan previamente con suero anti-timocito y complemento. De lo anterior se infiere que las células supresoras derivan del timo. Se ha sugerido que la célula blanco de esta supresión es la T cooperadora (3).

La síntesis de anticuerpos con un alotipo de finido implica la participación de una determinada célula B. Se ha comprobado experimentalmente que la célula T que coopera en la estimulación de B, es

específica (60). Además estas células T son incapaces de estimular a células que producen un alotipo diferente (organismos heterocigotos). Por otra parte, la célula T que suprime tal cooperación es también específica (60).

Como se sabe, la formación de anticuerpos - contra un antígeno determinado se puede suprimir - por la administración de anticuerpo pasivo. Sin embargo, esta supresión no ocurre si el animal está - inmunizado contra el alotipo de los anticuerpos pasivos usados en la transferencia (61). La inhibición de la inmunización por medio de anticuerpos pasivos se utiliza en la inmuno-profilaxis de la enfermedad hemolítica del recién nacido, causada por la incompatibilidad materno fetal en el sistema Rh. Está demostrado que esta prevención no se lleva a - cabo, entre otras causas, si la madre está sensibilizada contra el alotipo de los anticuerpos utilizados en la profilaxis (62).

SUPRESION IDIOTIPICA.

El idiotipo corresponde al marcador antigénico del sitio de combinación del anticuerpo. Se encuentra en la porción hipervariable de la inmunoglobulina secretada por una sola clona de células linfoides. Por lo tanto, una inmunoglobulina anti-idiotipo reacciona con el anticuerpo específico contra un sólo antígeno (4). La supresión de la respuesta humoral contra un antígeno determinado, utilizando anticuerpos anti-idiotipo, se puede transferir por un tiempo corto, por medio de células de bazo de - animales inmunizados con tal idiotipo y puede prevenirse por el tratamiento de dichas células con suero anti-timocito y complemento (3).

El anticuerpo anti-idiotipo que está dirigido contra determinantes antigénicos secuenciales localizados en la parte hipervariable de la inmunoglobulina, modifica la reacción antígeno-anticuerpo. También se ha sugerido que actúa sobre la célula B que produce el anticuerpo con ese idiotipo. Este anti-idiotipo tiene un papel importante en la regulación de la respuesta inmune (63). Jerne ha propuesto un mecanismo de regulación de la síntesis de anticuerpo por medio de anti-idiotipos. La teoría propone una red de células en equilibrio que mutuamente se estimulan y suprimen por medio de los anticuerpos anti-idiotipos. (64,65). Se puede visualizar al sistema inmune como una red de moléculas y receptores celulares que reaccionan entre sí. En este medio, el sistema de reconocimiento es controlado por los idiotipos de las regiones variables que se forman sin la participación del estímulo antigénico externo. El equilibrio de esta red de células se pierde cuando el estímulo antigénico se produce, lo que ocasiona la síntesis de anticuerpo. A continuación se induce la síntesis del anti-idiotipo complementario y éste a su vez estimula la síntesis del otro anticuerpo complementario (anti-anti-idiotipo) y así sucesivamente (64,65).

TOLERANCIA.

La tolerancia a un antígeno dado se puede definir como "el estado en el cual existe la imposibilidad de producir cualquiera de las manifestaciones de la respuesta inmune frente al antígeno específico, mientras que se conserva la capacidad inmunológica frente a otros antígenos" (53).

La tolerancia puede ser inducida en varias formas: a) Presencia del antígeno en el organismo-inmunológicamente inmaduro, como sucede durante el desarrollo embrionario y en algunos casos durante la etapa neonatal; b) Utilizando formas del antígeno que induzcan tolerancia en lugar de respuesta inmune; c) Administración del antígeno en exceso o en cantidades muy pequeñas, fuera de las dosis inmunogénicas; d) Transferencia de células capaces de mantener tolerancia en el receptor (45, 51a, 53). La presencia del antígeno durante la vida embrionaria o cuando el aparato inmunológico está inmaduro, condiciona el reconocimiento de dicho antígeno como propio y la falta de respuesta a este antígeno en la vida adulta. Se ha demostrado que los trasplantes en dicha etapa sobreviven, y que, además un nuevo trasplante del mismo donador, en la vida adulta, no es rechazado (10, 45, 66). Los incisos b) y c) se tratan en el capítulo de regulación por antígeno (vide supra); d) se trata posteriormente en este capítulo (vide infra). Las propiedades del antígeno que condicionan la capacidad de inducir respuesta inmune o tolerancia son: su tamaño, sus características químicas y la dosis usada. Una molécula que es inmunogénica en forma de partículas agregadas puede inducir tolerancia en forma soluble, como

sucede con la gamma globulina humana. Existen formas químicas del antígeno que inducen tolerancia - como los D-aminoácidos en comparación con los L-aminoácidos que son más inmunogénicos (45). Dosis - mayores o menores fuera de las inmunogénicas, son capaces de inducir tolerancia. (Ver capítulo de regulación por antígeno) (10,45,54,56).

La cinética de la inducción de tolerancia - se ha estudiado en experimentos de transferencia - adoptiva con timo normal y médula ósea tolerante y viceversa (45). Los estudios indican que la tolerancia en células T se logra apenas dos días después de la administración del agente inductor de tolerancia y perdura por espacio hasta de 150 días; - en cambio a nivel de B, se consigue después de una semana y sólo dura 50 días como máximo. Sin embargo, el animal permanece tolerante por el tiempo que T sea tolerante (150 días) pues no hay cooperación T:B y en consecuencia la respuesta a antígenos timo dependientes es nula (45).

Se ha comprobado que la tolerancia contra antígenos propios puede mantenerse a nivel de T o de B, es decir a un sólo nivel celular. Por ejemplo, - la tolerancia a la tiroglobulina murina se manifiesta solamente a nivel de T, de tal forma que al modificar la tiroglobulina homóloga o usar tiroglobulina heteróloga, se activan las células T que reconocen los determinantes antigénicos extraños. Estas - células T activadas colaboran con la célula B que reconoce los determinantes antigénicos propios y - los extraños, con lo que se induce tiroiditis autoinmune. (10,45,53,67).

En algunos sistemas se ha comprobado que la tolerancia inducida con dosis bajas del antígeno - está mediada por células T supresoras. La tolerancia murina contra bacteriófagos puede transferirse por medio de células T (23, 45, 68, 69). En presencia del antígeno, un exceso de células T o de sus productos puede inducir tolerancia. La supresión - alotípica crónica es otro sistema mediado por células T supresoras (vide supra) (3,45).

También se puede inducir tolerancia a nivel de célula B por bloqueo de sus receptores con antígeno. Este bloqueo se puede conseguir usando hapteno unido a un soporte (acarreador) timo independiente que persiste largo tiempo en el organismo inoculado; por ejemplo el trinitrofenol unido a polisacárido de neumococo tipo III induce un bloqueo específico de las células B. Los animales así tratados - no responden inmunologicamente contra el hapteno cuando se desafían con el hapteno combinado a un antígeno inmunogénico timo dependiente. (45, 70, 71).

CONTROL GENETICO DE LA RESPUESTA INMUNE.

La especificidad y magnitud de la respuesta inmune está íntimamente ligada a factores genéticos. Los genes de la respuesta inmune se encuentran localizados en el sistema principal de histocompatibilidad. En el humano se denomina HLA y está localizado en el cromosoma 6, mientras que en el ratón se denomina H-2 y se localiza en el cromosoma 17 (72).

En el ratón, el complejo principal de histocompatibilidad se divide en regiones: K, I, S y D. Estas regiones codifican antígenos de superficie. Los antígenos codificados por K y D se encuentran en todas las células y sólo varían en concentración (72); la región S controla el nivel de una beta-globulina sérica, que parece estar relacionada con el sistema del complemento, pues existen evidencias de que algunos componentes de dicho sistema son codificados por esta región (72). La región I está asociada a determinantes antigénicos particulares que se encuentran principalmente en la célula B. Se les conoce como antígenos Ia y también se les encuentra en células T, macrófagos, espermatozoides y células epidérmicas.

La región I está relacionada con: a) Resistencia a microorganismos; b) La respuesta inmune frente a ciertos antígenos; c) La reacción entre las células linfoides y entre éstas y el macrófago, gen de reacciones celulares, CI; d) Algunos determinantes antigénicos que participan en el rechazo de injertos y la reacción mixta de linfocitos, llamados determinantes Lad y e) Los antígenos linfocitarios de histocompatibilidad (Ia). La región I se subdivide a su vez en: I-A, I-B, I-C e I-J.

Los genes autosómicos dominantes de la res puesta inmune (I_r) están relacionados con la regula ción de la respuesta inmune específica y codifican para: 1) Los receptores antigénicos de la célula-T, que controlan el reconocimiento del acarreador por T, el desarrollo de células T de cooperación y la respuesta mediada por células; 2) El factor cooperador producido por T y 3) El receptor en B pa ra el factor cooperador de T (73). Estas moléculas tienen la importancia de ser las mediadoras de la reacción de cooperación entre la célula T (producto ra del factor) y la célula B (receptora del factor) (73).

Se han encontrado cepas de ratones que dan una respuesta inmune mínima o nula frente a antígenos timo dependientes por un defecto en la expresión de los genes I_r. Este defecto produce que una de las subpoblaciones celulares pierda la capacidad de reaccionar con las otras subpoblaciones y por lo tanto de dar una respuesta inmune (74). Para estudiar estos defectos, se compara el comportamiento de dos cepas que difieren en su respuesta frente al mismo antígeno. Con este objeto se utilizan antígenos de heterogeneidad limitada, como son los polipéptidos sintéticos (75, 76). La falta de expresión del gene I_r a nivel de T, se pone de manifiesto cuando se utilizan dos cepas de ratones estimuladas antigénicamente con un terpolímero de glutámico, alanina y lisina. Una de ellas sintetiza IgM e IgG "respondedora". La otra cepa solo sintetiza IgM "no respondedora". La timectomía de ratones de la primera cepa "respondedora", inhibe la síntesis de IgG, por lo que se infiere que el defecto de la otra cepa es a nivel de T. En éste caso se pudo comprobar la presencia de un factor soluble en el

sobrenadante producido por T. Dicho factor se obtiene por estimulación antigénica de un cultivo de linfocitos de la cepa "respondedora". El sobrenadante de este cultivo puede cooperar en presencia del antígeno con linfocitos B que tienen receptores para el mismo, generando una respuesta (74-76).

Defecto en B. En otros experimentos se pusieron en contacto células B, de una cepa "respondedora" con el factor obtenido de un sobrenadante de cultivo de linfocitos de una cepa "no respondedora" y viceversa. Se encontró que el factor de la cepa "respondedora" era incapaz de estimular a las células B de la otra cepa. Después se hizo un cruce entre ambas cepas. El factor producido por la generación F₁ aún era incapaz de estimular a la célula B de la cepa progenitora "no respondedora" (59,74-76). Para probar si el defecto era a nivel de B, se prepararon inmunoabsorbentes con las células B de cada cepa. El sobrenadante que contenía el factor de T, se pasó por las columnas de inmunoabsorbentes y el eluido se probó con células B de la cepa "respondedora." Los resultados demostraron que las células B de los "no respondedores" no tenían receptor, pues no fijaron al factor y el eluido fue capaz de estimular a las células B testigo (59,74,76). También se ha encontrado que el defecto puede radicar en ambos niveles. Cuando la falla es a un solo nivel, el cruce de cepas que presentan defecto a nivel de T y B pueden complementarse, produciendo una cepa que responde bien (74, 76).

Macrófagos. La síntesis disminuida de anticuerpos contra varios antígenos, puede deberse a la actividad macrofágica. Esta diferencia genética no presenta especificidad, a diferencia de la que

se observa a nivel de células T o B (75). Se ha encontrado que en algunas cepas de animales "poco respondedores" presentan macrófagos que degradan muy activamente al antígeno; en cambio, las cepas "respondedoras" tienen macrófagos que presentan una actividad menor. Probablemente la degradación-aumentada del antígeno provoca su rápida eliminación y la pobre inmunización del animal. (75).

Células supresoras. La inmunización con el terpolímero glutamina-alanina-tirosina (GAT), en cepas de ratones que difieren en el complejo H-2, induce respuestas diferentes (Tabla 7); por ejemplo, las cepas que tienen haplotipo a, b, y k responden sintetizando anticuerpos; en cambio las que presentan haplotipo n, p, q y s no responden a dicha inmunización (76 a). En los animales que no responden a GAT se puede inducir una respuesta acoplado este antígeno a albúmina sérica bovina metilada (MBSA), lo que indica que estos ratones tienen células B específicas para el terpolímero (76a, 77). La mezcla de células T de la cepa "no respondedora" con células B de la cepa "respondedora", en presencia del antígeno-soporte, produce supresión. (78). El tratamiento de las células "no respondedoras" con suero anti-tímocito y complemento, elimina la supresión. (78).

Esta supresión esta mediada por un factor que se obtiene por sonicación y ultracentrifugación de las células T "no respondedoras" y es absorbido por columnas de GAT (especificidad antigénica). También es removido por inmuoabsorbentes preparados con un aloanticuerpo obtenido contra los productos de la región I del complejo H-2 de los ratones "no respondedores" (3, 78).

RESPUESTA INMUNE A GAT* EN RATONES QUE DIFIEREN EN EL COMPLEJO II-2

Haplotipos	Respuesta inmune a GAT	Respuesta inane a GAT-MBSA
a, b, d, f, j, k, r, u, v	POSITIVA	POSITIVA
n, p, q, s	NEGATIVA	POSITIVA

* Copolímero de L-glutámico, L-alanina y L-tirosina

TABLA 7

Reacciones celulares. Se ha desarrollado una hipótesis para explicar la diferenciación de linfocitos a células efectoras, basada en las reacciones entre las células inmunocompetentes. Para que la reacción entre las células se lleve a cabo, es necesario que exista histocompatibilidad y se ha comprobado que la identidad de uno de los haplotipos progenitores es suficiente (59, 73,).

Las moléculas importantes en esta hipótesis son los productos de los genes de la región I, que los autores han denominado:

a) Receptores antigénicos, que probablemente se encuentran a nivel de T, B y macrófago.

b) Producto de C1, macromolécula específica para la reacción entre las células que se encuentra en la superficie de linfocitos T, B y macrófagos.

c) Producto de I_r, polipéptido que afecta la reacción receptor-antígeno; forma parte de dicho receptor y es posible que gobierne los cambios alostéricos o conformacionales de los receptores; necesario para generar cooperación, se encuentra en células T y B.

Esta hipótesis se basa en diferentes estadios de maduración de la célula, necesarios para la señal de cooperación o supresión. El receptor antigénico se encuentra en la célula no diferenciada (estadio I); los productos de C1 se expresan en estado de inmadurez (estadio II) y los productos de I_r solo se expresan en madurez celular (estadio III) (73). En el estado de madurez el complejo I_r-C1 o-

el de sus productos, provee la señal de estimulación para la diferenciación y generación de cooperación o formación de células efectoras. En ausencia del producto de Ir, la reacción de la célula inmadura con el antígeno da la señal de supresión. Seguramente que la falta de reconocimiento como inmunógenos de los antígenos propios, se debe a la ausencia del producto de Ir o a la inmadurez celular - que entonces da la señal de supresión(73).

CONCLUSIONES.

1) La respuesta inmune es la forma más sofisticada que tiene el organismo vertebrado para defenderse de las agresiones externas.

2) Los mecanismos de regulación de la respuesta inmune son muy variados. Cada mecanismo de regulación involucra además, varios factores por lo que se presenta un panorama muy complejo.

3) Posiblemente el que existan diferentes - mecanismos de regulación actuando al mismo tiempo - tenga como fin el asegurar que la falta de uno pueda ser sustituida por otro.

4) Los conocimientos acerca de estos mecanismos de regulación están en sus fases iniciales, por lo que existen muchos datos no sistematizados y en ocasiones superficiales.

5) Es necesario conocer las bases celulares y moleculares de la regulación de la respuesta inmune, porque mientras más cerca se esté del fenómeno será más fácil manejarlo. Esto nos abre un campo de investigación vasto, con mucho futuro desde el punto de vista de ciencia básica y aplicada.

6) Los conocimientos actuales nos presentan perspectivas para ser utilizadas en la práctica clínica y los posibles caminos a seguir en investigación.

7) El poder manejar satisfactoriamente la regulación de la respuesta inmune en beneficio del organismo involucra la terapéutica y prevención de enfermedades hasta ahora incurables.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Feldmann, M., Gorczynsky, R., Erb, P. y Desay mard, C. Cell interactions in antibody production. Problems of heterogeneity, diversity - and regulation. En Immune Recognition. (A.S. Rosenthal, Ed.) Academic Press Inc. New York, 1975. p. 755.
- 2.- Miller, J.F.A.P., Significance of cellular in teraction in the immune response. J. Allergy- Clin, Immunol, 55:1 1975
- 3.- Waldman, T. y Broder, S. Suppressor cells in- the regulation of the immune response. En - Progress in clinical immunology. vol. 3. (R.- Schwartz, Ed). Grume y Sratton, New York, - 1977. p. 201.
- 4.- Park, B.H. y Good, R.A. Principles of modern- immunobiology: Basic and Clinical. Lea y Febi ger, Filadelfia, 1974. p. 247.
- 5.- Mawer, G.E. Fármacos que suprimen la respues- ta inmunológica y la inflamación. En tratado de enseñanza integrada de la medicina. Tomo- II, (R. Passmore y J.S. Robson, eds.) Ed. - Científico Médica, Barcelona 1971. p. 24-2
- 6.- Vadas, M. A., Miller, J. F.A.P., Mc Kenzie, - I.F.C. Chism, S.E., Shen, F-W., Boyse, E.A., - Gamble, J.R. y Whitelaw, A.M. Ly and la anti- gen phenotypes of T cells involved in delayed type hypersensitivity and in supprssion. J. Exp. Med. 144: 10, 1976

- 7.- Okamura, K., Herzenberg, L.A., Murphy, D.B., McDevitt, H.O. y Herzenberg L.A. Selective - expression of H-2 (I-region) loci contro- - lling determinants on helper and suppressor- T lymphocytes. *J.Exp. Med.* 144: 685, 1976.
- 8.- Whisler, R.L., y Stobo, J. D. Heterogeneity- of murine regulatory T cells. I Subpopula- - tions of amplifier and suppressor T cells.- *J. Exp. Med.* 144: 398, 1976.
- 9.- Fujiwara, M. Activation and suppression of T cells in the termination of immunological to- lerance. *Immunol.*31;807, 1976
- 10.- Doyle, M.V., Parks, D.E., Romball, C.G, y - Weigle, W.O. Immunoregulation in tolerance - and auto immunity. En *Mechanisms of the - Immunopathology.* (P. Ward, R. Mc Closkey y - S. Cohen, Eds). Wiley e hijos, New York (en- prensa).
- 11.- Röllinghoff, M., Starzinski -Powitz, A., Pfi- zenmaier, K. y Wagner, H. Cyclophosphamide-- sensitive T lymphocytes suppress the in vivo generation of antigen-specific cytotoxic T - lymphocytes. *J. Exp. Med.* 145: 455, 1977
- 12.- Takei, F., Levy, J.G y Kilburn, D. G. Charac- terization of suppressor cells in mice bea- ring syngenic mastocytoma. *J. Immunol.* 118: - 412, 1977.
- 13.- Ramshaw, I.A., Bretscher, P.A. y Parish, C.R Regulation of the immune response. I Suppre- ssion of delayed-type hypersensitivity by T-

cells from mice expressing humoral immunity, Eur. J. Immunol. 6: 674, 1976.

- 14.- Tada, T., Taniguchi, M. y David, C.S. Properties of the antigen-specific suppressive T-cell factor in the regulation of antibody response of the mouse. IV Special 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.
- 15.- Murphy, D.B., Herzenberg, L.A., Okamura, K., Herzenberg, L.A. y Mc Devitt, H.O. A new I-subregion (I-J) marked by a locus (Ia-4) controlling surface determinants on suppressor T lymphocytes. J, Exp. Med. 144: 699,- 1976.
- 16.- Rich, R.R. y Pierce, C.W. Biological expressions of lymphocyte activation. III Suppression of plaque forming cell response in vitro by supernatant fluids from concanavalin A-activated spleen cell cultures. J. Immunol. 112 1360, 1974.
- 17.- Rotter, J. y Trainix, N. Thymus cell population exerting a regulatory function in the immune response of mice to polyvinyl pyrrolidone. Cell. Immunol. 13: 76, 1974.
- 18.- Eardley, D.D. y Gershon, R. K. Induction of specific suppressor T cells in vitro. J. Immunol. 117: 313, 1976.

- 19.- Solliday, S. y Rich, R.R. Regulatory mechanisms in cell-mediated immune responses. - IV Expression of a receptor for mixed lymphocyte reaction suppressor factor on activated T lymphocytes. J. Exp. Med. 144: 1214 1976.
- 20.- Shand, F.L. Analysis of immunosuppression - generated by GVH reaction. II Characterization of the suppressor cell and its mechanisms of action. Immunol. 31: 943, 1976.
- 21.- Taniguchi, M., Tada, T. y Tokuhisa, T. Properties of the antigen-specific suppressive T-cell factor in the regulation of antibody response of the mouse. III Dual gene control of the T cell-mediated suppression of the antibody response. J. Exp. Med. 144: - 20, 1976.
- 22.- Moorhead, J. W. y Scott, D.W. Tolerance and contact sensitivity to DNFB in mice. VII. - Functional demonstration of cell-associated-tolerogen in lymph node cell population - containing specific suppressor cells. Cell. Immunol. 28: 443, 1977.
- 23.- Doyle, M.V., Parks, D.E y Weigle, W.O. Specific, transient suppression of the immune response by H G G tolerant spleen cells. I- Parameters affecting the level of suppression. J. Immunol. 116: 1640, 1976.
- 24.- Polak, L. Studies on the role of suppressor cells in the specific unresponsiveness to - DNFB. Immunol. 31: 425, 1976.

- 25.- Chiorazzi, N., Fox, D.A. y Katz, D.H. Hap-- ten- specific IgE antibody responses in mice. VII. Conversion of IgE "non-responder" strains to IgE "responders" by elimination- of suppressor T cell activity. J. Immunol. - 118:48, 1977.
- 26.- Weigle, W.O. Cyclical production of antibody as a regulatory mechanism in the immune - response. Adv. Immunol. 21: 87, 1975.
- 27.- Blazar, B.A., Miller, F.R. y Heppner, G.H. In situ lymphoid cells of mouse mammary tu- mors. III In vitro stimulation of tumor cell survival by lymphoid cells separated from - mamary tumors. J. Immunol. 120: 1887, 1978.
- 28.- Argyris, B.F. y De Lusto, F. Immunologic - unresponsiveness of mouse spleen sensitized to allogenic tumor. Cell. Immunol. 28: 390, 1977.
- 29.- Hellström, K.E. y Hellström, I. Immunologic defenses against cancer. En Immunobiology. (R.A. Good & D.W. Fisher, Eds.) Sinauer Stam- fords, Massachusetts, 1974. p 209.
- 30.- Gerber, N.L., Hardin, J.A., Chused, T.M. y Steinberg, A.D. Loss with age in NZB/W mice of thymic suppressor cells in the GVH reac- tion. J. Immunol. 113: 1618, 1974.
- 31.- Barthold, D.R., Kysela, S. y Steinberg A.D. Decline in suppressor T cell function with- age in female NZB mice. J. Immunol. 112: 9, 1974.

- 32.- Teague, P.O. y Friou, G.J. Antinuclear antibodies in mice. II. Transmission with spleen cells; inhibition or prevention with thymus or spleen cells. *Immunol.* 17: 665, 1969.
- 33.- Pope, B.L., Whitney, R.B., Levy, J.G. y Kilburn, D.G. Suppressor cells in the spleens of tumor-bearing mice: Enrichment by centrifugation on hipaque-ficoll and characterization of the suppressor population. *J. Immunol.* 116: 1342, 1976.
- 34.- Baird, L. G., y Kaplan, A.M. Macrophage regulation of mitogen-induced blastogenesis. I. Demonstration of inhibitory cells in the spleens and peritoneal exudates of mice. *Cell. Immunol.* 28:22, 1977.
- 35.- Oehler, J.R., Campbell, D.A. y Herberman, R. B. In vitro inhibition of lymphoproliferative responses to tumor associated antigens and lymphoma cell proliferation by rat splenic macrophages. *Cell. Immunol.* 28: 355 1977.
- 36.- Kolb, J-P., Arrian, S. y Zolla-Pazner, S.- Suppression of the humoral immune response by plasmocytomas: mediation by adherent mononuclear cells. *J. Immunol.* 118:702, 1977.
- 37.- Shortman, K. y Palmer, J. The requirement for macrophages in the in vitro immune response. *Cell. Immunol.* 2: 399, 1971.

- 38.- Persson, U. Lipopolysaccharide-induced - suppression of the primary immune response to a thymus-dependent antigen. *J. Immunol.* - 118: 789, 1977.
- 39.- Petrov, R.V. y Khaitov, R.M. B cell suppression of antibody response to sheep red - blood cells in mice of high-and low-responding genotypes. *Cell. Immunol.* 28: 298, - 1977.
- 40.- Neta, R. y Salvin, S.B. T and B lymphocytes in the regulation of delayed hypersensitivity. *J. Immunol.* 117; 2014, 1976.
- 41.- Uhr, J.W. y Möller, G. Regulatory effect of antibody on the immune response. *Adv. Immunol.* 8: 81, 1968.
- 42.- Uhr, J.W. y Baumann J.B. Antibody formation I The suppression of antibody formation by passively administered antibody. *J. Exp. - Med.* 113: 935, 1961.
- 43.- Kilburn, D.G., Fairhurst, M., Levy, J.G. y Whitney, R.B. Sinergism between immune complexes and serum from tumor-bearing mice in the suppression of mitogen responses. *J. - Immunol.* 117: 1612, 1976.
- 44.- Tew, J.G., Greene, E.J. y Makoski, M.H In vi tro evidence indicating a role for the Fc - region of IgG in the mechanism for the long-term maintenance and regulation of antibody levels in vivo. *Cell. Immunol.* 26: 141, - 1976.

- 45.- Lachmann, P.J. Immunological tolerance and unresponsiveness. En The Immune System.- (M.J. Hobart y I. Mc Connell, Eds). Blackwell, Oxford, 1975, p.152.
- 46.- Liew, F.Y. y Parish, C.R. Regulation of the immune response by antibody. I Suppression of antibody formation and concomitant enhancement of cell-mediated immunity by passive antibody. Cell. Immunol. 4: 66, - 1972.
- 47.- Neveu, P.J., Micusan, V.V. y Borduas, A.G.- Modulation of the immune response by passive antibodies. III. Effects of IgG₁ and IgG₂ anticarrier antibodies. Cell, Immunol. 27:328, 1976.
- 48.- Muscoplatt, C.C., Setcavage, T.M y Kim, B. Y Escape from antibody-mediated immune suppression in vitro by delayed-type hypersensitivity reaction. Infect. Immun. 15: 672, - 1977.
- 49.- Lagrange, P.H., Mackaness, G.B y Miller, T. E. Potentiation of T-cell-mediated immunity by selective suppression of antibody formation with cyclophosphamide. J. Exp. Med. - 139: 1529, 1974.
- 50.- French, M.E. y Batcherlor J.R. Immunological enhancement of rat kidney grafts. Lancet 2: 1103, (1969).

- 51.- Romball, C.G y Weigle, W.O. Modulation of -
regulatory mechanisms operative in the cy-
clical production of antibody. J. Exp. Med.
143: 497, 1976.
- 51a.- Siskind G.W. y Benacerraf B. Cell selection
by antigen in the immune response. Adv. -
Immunol. 10: 1, 1969.
- 52.- Prescott, D.M. Regulation of Cell reproduc-
tion. Cancer Research. 28: 1815, 1968.
- 53.- Biro, C. Tolerancia inmunológica. Rev. Lat.
amer. Microbiol. 12: 237, 1970.
- 54.- Goild, E.A., Paul, W.E., Siskind, G.W. y -
Benacerraf, B. The effect of antigen dose -
and time after immunization on the amount -
and affinity of anti-hapten antibody. J. -
Immunol. 100: 371, 1968.
- 55.- Feldbush, T.L. y Van Der Hoven, A. Antigen-
modulation of the immune response: IV, Se-
lective triggering of antibody production -
and memory cell proliferation. Cell. Immu-
nol. 25: 152, 1976.
- 56.- Frei, P.C., Benacerraf, B., y Thorbecke, G.J.
Phagocytosis of the antigen, a crucial step
in the induction of the primary response. -
Proc. Nat. Acad. Sci. 53: 20, 1965.
- 57.- Parish, C.R. Preferential Induction of cell
mediated immunity by chemically modified -
sheep erythrocytes. Eur. J. Immunol 2: 143,
1972.

- 58.- Taussig, M.J. Antigenic competition. En *The Immune System*. (M.J. Hobart e I. Mc Connell, eds.) Blackwell, Oxford, 1975. p. 165.
- 59.- Paul, W.E. Regulation of interaction of immunocompetent cells. En *Immune recognition* (A.S. Rosenthal Ed.) Academic Press, New York, 1975. p. 717
- 60.- Herzenberg, L.A., Okamura, K., Cantor, H., Sato, V.L., Shen F-W., Boyse E.A. y Herzenberg, L.A. T-cell regulation of antibody response: Demonstration of allotype-specific helper T cells and their specific removal by suppressor T cells. *J. Exp. Med.* 144 330, 1976.
- 61.- Jerne, D. y Aasted, B. Antibody suppression and antiallotype antibodies. I. Failure of antibody to suppress antibody formation in rabbits possessing antiallotype antibodies. *Scand. J. Immunol.* 5: 1081, 1976.
- 62.- Jerne, D. Antibody suppression and antiallotype antibodies. II. Interference of circulating antiallotype antibodies with prophylactic treatment against Rh sensitization. *Scand.J.Immunol.* 5:1085, 1976.
- 63.- Köhler, H., Rowley, D.A., Du Clos, T., y Richardson, B. Complementary idiotypy in the regulation of the immune response. *Federation.Proc.* 36: 221, 1977.
- 64.- Ritche, P.H. A network theory of the immune system. *Eur. J. Immunol.* 5: 350, 1975.

- 65.- Hoffmann, G.W. A theory of regulation and self-non self discrimination in an immune network. *Eur. J. Immunol.* 5: 638, 1975.
- 66.- Stocker, J. Tolerance induction of maturing-B cells. *Immunol.* 32: 283, 1977.
- 67.- Clagett, J. A. y Weigle, W.O. Roles of T and B lymphocytes in the termination of unresponsiveness to autologous thyroglobulin in mice. *J. Exp. Med.* 139: 643, 1974.
- 68.- Doyle, M.V., Parks, D.E. y Weigle, W.O. Specific, transient suppression of the immune response by HGG tolerant spleen cells. II.- Effector cells and target cells. *J. Immunol.* 117:1152, 1976.
- 69.- Swanborg, R.H. Maintenance of immunologic self-tolerance by nonimmunogenic forms of antigen. *Clin. Exp. Immunol.* 26: 597, 1976.
- 70.- Watanabe, N., Kojima, S. y Ovary, Z. Tolerizing effect of DNP-Ficoll on the IgE antibody production. *J. Immunol.* 118: 251, 1977.
- 71.- Desaymord, C. y Waldmann, H. Evidence for the inactivation of precursor B cells in high dose unresponsiveness. *Nature* 264: 780, 1976.
- 72.- Bright, S. y Munro, A. The major histocompatibility system. En *The Immune System*. (M.J. Hobart & I. Mc Connell Eds.), Blackwell Oxford, 1975. p. 228.

- 73.- Katz, D.H. y Benacerraf, B. The function - and interrelationship of T-cell receptors, - Ir genes and other histocompatibility gene-products. *Transplant.Rev.* 22: 175, 1975.
- 74.- Sachs, D.H. y Dickler H.B. The possible role of I region determined cell surface molecules in the regulation of the immune responses. *Transplant.Rev.* 23: 159, 1975.
- 75.- Munro, A.J. The genetic control of the immune response. En *The Immune System.* (M.J.Hobart y I. Mc Connell Eds.) Blackwell, Oxford 1975, p. 239.
- 76.- Munro, A.J. y Taussig, M.J. Two genes in - the major histocompatibility complex control immune response. *Nature* 256: 103, 1975.
- 76a.-Kapp, J.A. Pierce, C.W. y Benacerraf, B. Genetic control of immune response in vitro. - III Tolerogenic properties of the terpolymer L-glutamic acid⁶⁰-L-alanine³⁰-L-tyrosine¹⁰ (GAT) for spleen cells from nonresponder (H-2^s and H-2^q) mice. *J. Exp. Med.* 140 172, 1974.
- 77.- Benacerraf, B., Kapp, J.A., Pierce, C.W. y Katz, D.W. Genetic control of immune response in vitro. IV Conditions for cooperative interactions between nonresponder parental-B cells and primed (responder x nonresponder) F₁ T cells in the development of an antibody response under Ir gene control in vitro. *J. Exp. Med.* 140: 185, 1974.

- 78.- Kapp, J.A., Pierce, C.W., Schossman, S. y - Benacerraf, B. Genetic control of the immune responses in vitro. V. Stimulation of suppressor T cells in nonresponder mice by the terpolymer L-glutamic acid (60)-L-alanine - (30)-L-tyrosine (10) (GAT). J. Exp. Med. - 140:648, 1974.



Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25
FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD
CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.
TEL. 548-49-79