

SISTEMA INMUNOLOGICO DE AVES Y MAMIFEROS

CONFERENCIA SUSTENTADA POR EL  
*Dr. GUSTAVO A. MORALES*  
DURANTE EL CURSO INTERNO DE  
SANIDAD AVIAR

CONTRIBUCION DEL PROGRAMA DE AVICULTURA

ABRIL 23-30 DE 1980

QUITO-ECUADOR

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES AGROPECUARIAS

## EL SISTEMA INMUNOLOGICO DE AVES Y MAMIFEROS - GENERALIDADES

La existencia de órganos linfoides bien definidos en las aves, implica funciones inmunológicas diferentes. Hablando específicamente del TIMO, éste se encuentra localizado o adherido a la parte superior de las paredes de la tráquea y la BOLSA DE FABRICIO se encuentra localizada al final del tracto digestivo en posición dorsal. Fig. 1.

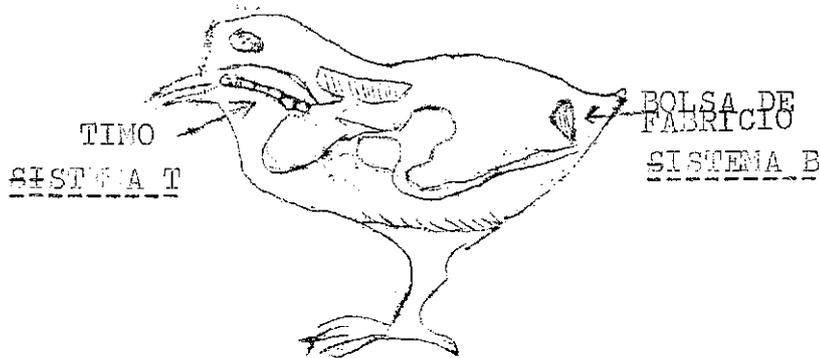


Fig. 1

En las aves existe una separación muy clara de las funciones inmunológicas. El TIMO representa el sistema T o "reconocedor" del organismo por medio del cual elementos extraños son detectados y distinguidos de elementos o estructuras propias del organismo en cuestión. El TIMO produce y es necesario para el desarrollo de una población de linfocitos especializados los cuales juegan un papel muy importante en la INMUNIDAD CELULAR. Su participación en la formación de defensas humorales (anticuerpos) es mínima. Cuando se remueve el TIMO quirúrgicamente en el pollito recién nacido, éste desarrolla toda clase de inmunoglobulinas.

La BOLSA DE FABRICIO constituye el centro ejecutivo de la producción de anticuerpos en el ave. El mecanismo se activa una vez que el antígeno (s) son reconocidos por el sistema de linfocitos T del TIMO, generado entonces las inmunoglobulinas necesarias. El sistema está representado morfológicamente por linfocitos grandes en los centros germinales (hemocitoblastos) y células plasmáticas y funcionalmente, por las inmunoglobulinas, ej. IgM, IgG, IgA. Cuando se extirpa la bolsa de Fabricio en embriones de 15 a 16 días, se inhibe totalmente el desarrollo de las células productoras de anticuerpos (hemocitoblastos y células plasmáticas). Estas aves nacen lisiadas inmunológicamente, incapaces de producir defensas humorales, por lo tanto son agamaglobulinémicas (no pueden producir gamaglobulinas). Sin embargo estas aves tienen el mecanismo de inmunidad celular (sistema T) intacto; pueden, en otras palabras, luchar contra infecciones tuberculosas, sal-

monelosis, infecciones coliformes, rechazar transplantes y desarrollar alergias tardías.

Resumiendo, en las aves el TIMO con su sistema de células T está encargado de la inmunidad celular y la bolsa de Fabricio con su sistema de células B provenientes de la médula ósea constituye el centro ejecutivo de producción de anticuerpos humorales o inmunoglobulinas específicas (IgM, IgG, IgA).

El equivalente de la bolsa de Fabricio en humanos y algunos animales parecen ser las placas de peyer del intestino. Claro está que el sistema B en mamíferos está representado por células provenientes de la médula ósea.

INTERACCION DE LAS CELULAS T Y B EN RESPUESTAS INMUNOLOGICAS

Existe una posible actividad sinérgica de las dos poblaciones celulares requeridas para la producción de anticuerpos. La razón de este posible sinérgismo se desconoce. Ambos tipos de células tienen receptores específicos que se combinan con el antígeno antes de que las células del sistema T instruyan a las B para que se transformen en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas (anticuerpos). Para el efecto, ambos sistemas necesitan de la ayuda de macrófagos los cuales fijan el antígeno en su superficie. - Fig. 2. Sin embargo, algo que no está bien definido es el porqué cuando se remueve el timo de pollitos recién nacidos, éstos son capaces de producir cualquier tipo de inmunoglobulinas.

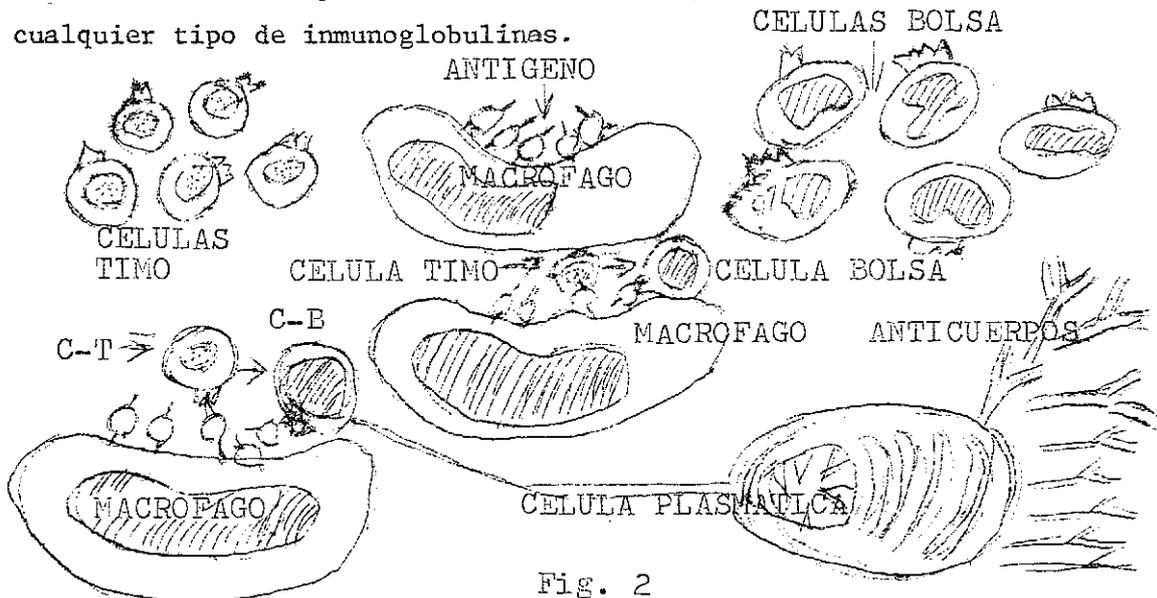


Fig. 2

## INVOLUCION DEL SISTEMA INMUNOLOGICO CON LA EDAD

El TIMO de animales viejos es generalmente pequeño y fibroso. En todas las especies el TIMO atiene su máximo desarrollo cuando se alcanza la madurez sexual; después de esta etapa, comienza la involución del órgano en sí y de las funciones del sistema T. La involución de este último, sin embargo, se demora mucho más que la del primero.

En las aves comerciales, la bolsa de Fabricio como el TIMO atiene su máximo desarrollo a los 5 o 6 meses, después se atrofia y desaparece a los 8 meses de edad aproximadamente. La funcionalidad del sistema B persiste sin embargo por un período mucho más largo. Recordemos que las células B (hemocitoblastos y células plasmáticas derivadas de ellas) tienen su origen en la médula ósea la cual continúa activa después de la atrofia de la bolsa. También existe el fenómeno de "memoria inmunológica" del cual hablaremos más tarde. Sin embargo asociada con la involución de los órganos linfoides, está la aparición de una serie de enfermedades autoinmunes y tumores malignos en humanos y animales.

En clínica humana se reconocen 20 deficiencias inmunológicas relacionadas con defectos del TIMO (células T) y de la médula ósea o células B, en el caso de las aves dependientes de la BOLSA DE FABRICIO. Como ejemplos explicativos para entender un poco mejor estos dos sistemas en medicina veterinaria, mencionaremos primero la enfermedad de Bruton o agamaglobulinemia infantil, en la cual los niños enfermos no pueden producir globulinas (defensas) de ninguna clase. El TIMO en estos pacientes se encuentra estructural y funcionalmente intacto. Los niveles normales de gamaglobulinas que deben circular son de 700 a 1.400 mg/100 cc. Los niños con enfermedad de Bruton se inyectan mensualmente para mantener niveles de 150 mg/100 cc. Otra enfermedad inmunológica infantil es la ataxia-telangiectasia, la cual se caracteriza por ataxia cerebelar, telangiectasia oculocutánea e infecciones sinopulmonares. La enfermedad es el contraste de la de Bruton, ya que el sistema T es el que no funciona estando el B intacto. Los niños atacados de ataxia-telangiectasia viven de 4 a 12 años solamente. Otra enfermedad infantil de este grupo es la llamada agamaglobulinemia linfopénica tipo suizo. En esta condición los infantes afligidos no desarrollan tejido linfoide, de manera que no tienen inmunidad celular alguna (sistema T) y no desarrollan inmunoglobulinas (sistema B).

Uno de los problemas encontrados en pacientes con las enfermedades inmunológicas mencionadas anteriormente es la gran ocurrencia de neoplasias - linforeticulares, debidas posiblemente a las deficiencias inmunológicas de los sistemas T y B.

#### INMUNOBIOLOGIA DEL LINFOCITO PEQUEÑO

Nosotros estamos ya familiarizados con el linfocito pequeño, como una de las células de la serie blanca que circula en la sangre. El linfocito - pequeño constituye aproximadamente el 20% del total de leucocitos en el hombre, porcentaje que varía en aves y otros mamíferos. Sin embargo, los linfocitos no están limitados solamente a la sangre, sino que constituyen elementos esenciales de los nódulos linfáticos, placas de peyer, tonsilas cecales en las aves, submucosa intestinal y médula ósea.

La célula es pequeña de 8  $\mu$  aproximadamente en preparaciones teñidas, carecen de citoplasma abundante y no tienen retículo endoplásmico y aparato de Golgi, estructuras asociadas con la síntesis y secreción de proteínas. - Tampoco tienen propiedades fagocíticas y se dividen solamente bajo condiciones especiales.

Los linfocitos entran a la sangre a través del tronco linfático mayor. Teóricamente la cantidad de linfocitos que entra a la sangre diariamente podría reemplazar varias veces a los linfocitos circulantes. Pero todos sabemos que el linfocito como célula tiene larga vida (más de un año), aunque - hay una segunda población de células linfocitarias de corta vida, semanas. Entonces nos preguntaríamos qué pasa? La llamada RECIRCULACION de los linfocitos explica en parte este fenómeno. Fig. 3.A y B.

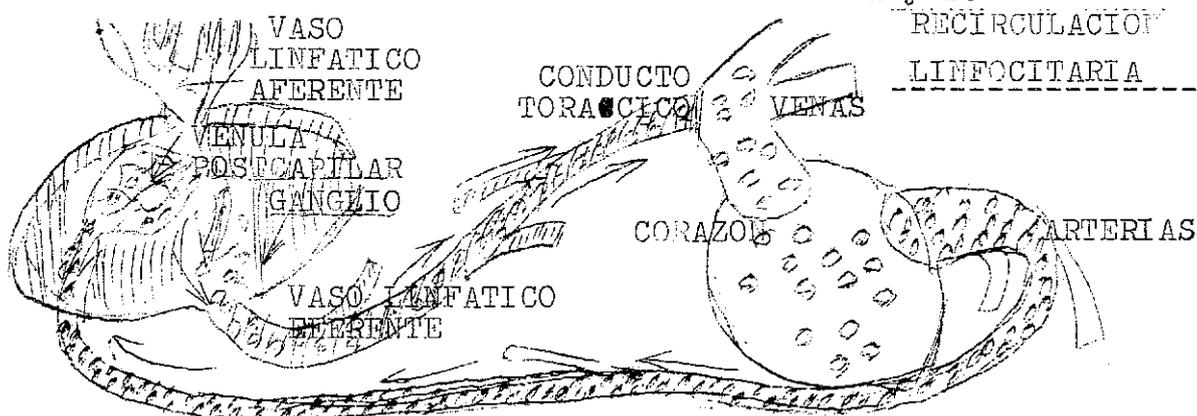


Fig. 3 A

## RECIRCULACION LINFOCITARIA

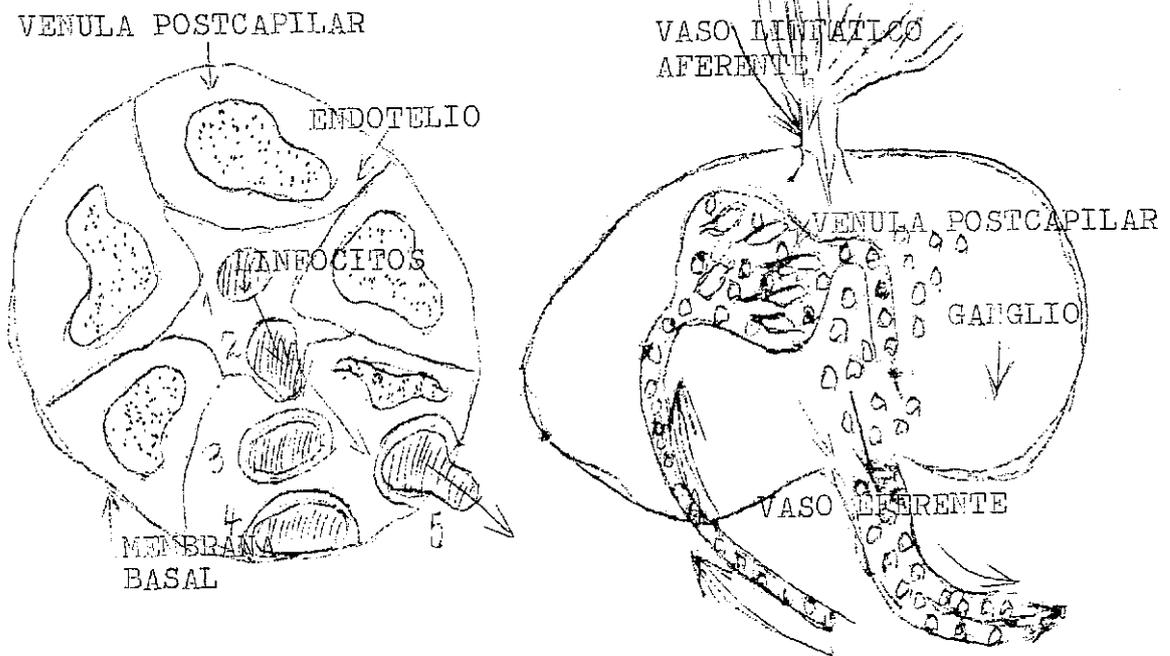


Fig. 3 B

Los linfocitos empezando en el ganglio linfático pasan a través de la sustancia del mismo, dejan el ganglio vía el vaso eferente que los lleva - al conducto torácico. De allí pasan a la circulación general, venas y arterias y vuelven al tejido linfático. Todas las estructuras linfáticas excepto el TIMO entran en esta ruta de RECIRCULACION. El paso de linfocitos fuera de los vasos sanguíneos se lleva a cabo a través de las venas postca-pilares. Fig. 4.

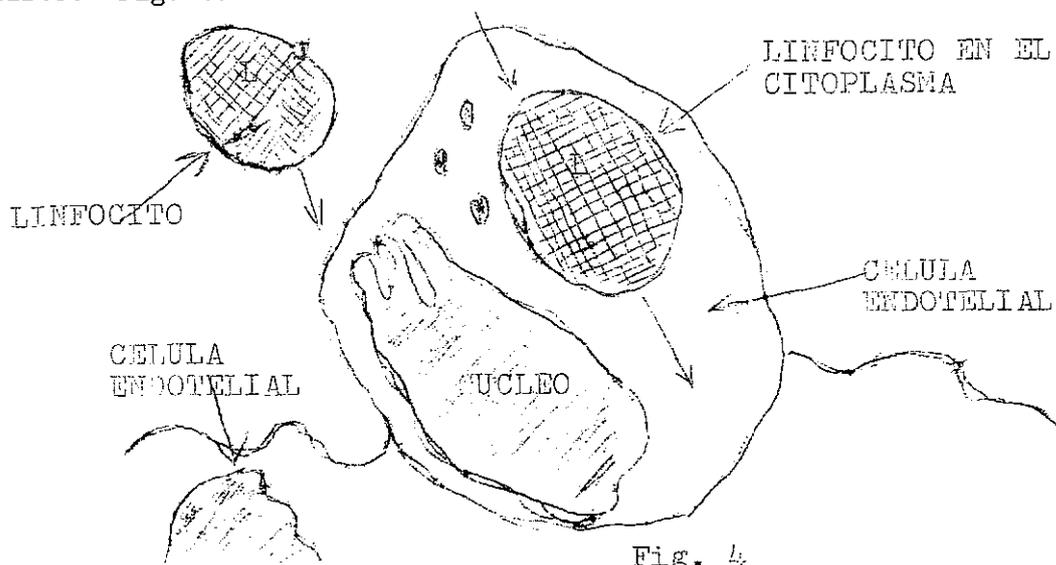


Fig. 4

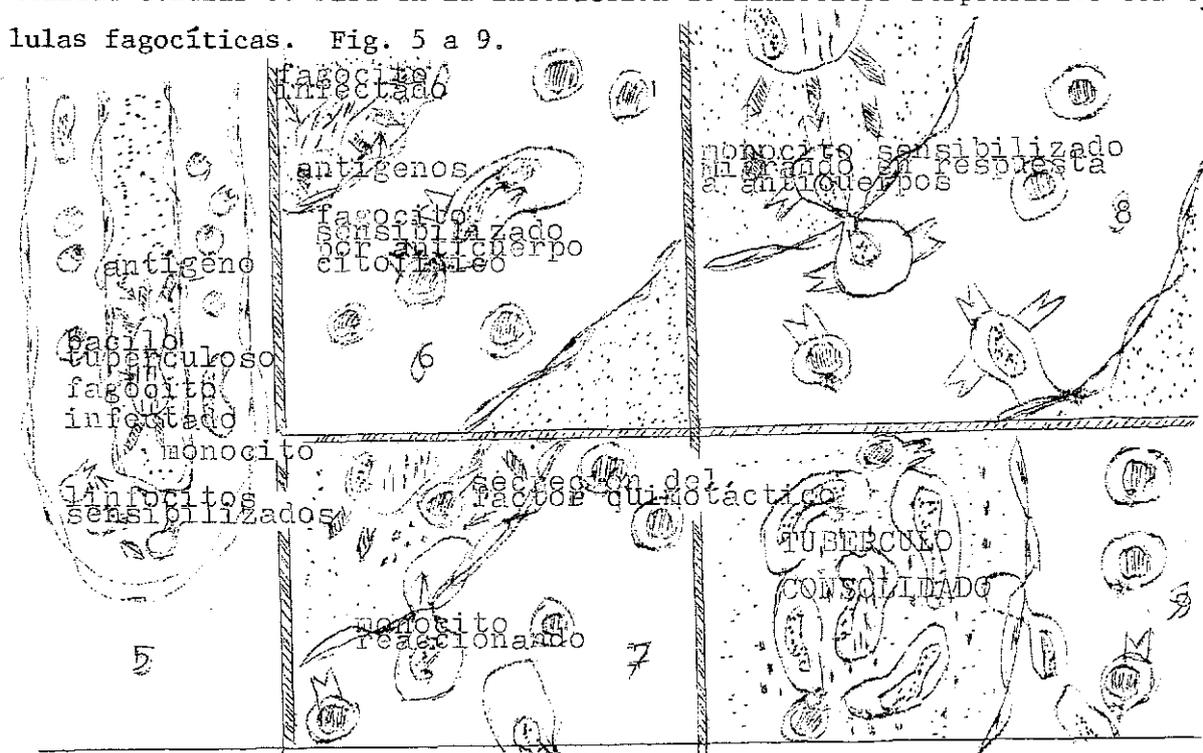
La población de linfocitos pequeños es heterogénea e incluye ambos, el linfocito que tiene larga vida y el que se destruye rápidamente (una a dos semanas).

Aunque el proceso de recirculación explica en parte las vías que toman los linfocitos en el organismo animal, no explica realmente que proporción de ellos circula permanentemente y que proporción se queda fija en los tejidos linfoides.

Trataremos seguidamente algunas de las funciones de los linfocitos.

#### INMUNIDAD CELULAR A INFECCIONES.

La inmunidad celular se basa en células parecidas a linfocitos, los cuales son producidos en respuesta a una infección y tienen corta vida. Estos linfocitos transitorios no recirculan y se encuentran en todos los procesos inflamatorios. Los linfocitos pueden atacar blancos específicos como células cancerosas por ejemplo, pero no están equipados para atacar microorganismos. De lo dicho se desprende que se necesita un elemento fagocítico para efectuar ese ataque. De manera que podemos decir entonces, que la inmunidad celular se basa en la interacción de linfocitos responsables con células fagocíticas. Fig. 5 a 9.



## LAS MOLECULAS DE INMUNIDAD (INMUNOGLOBULINAS)

Uno de los problemas centrales en inmunología es el fenómeno de la especificidad. Cuando un antígeno extraño sea virus o bacteria por ejemplo - entra al organismo un cúmulo de reacciones de gran complejidad ocurren. - Las mismas reacciones toman lugar una y otra vez cuando antígenos de diferente naturaleza entran al organismo, de manera que podríamos decir que cada organismo animal produce miles y miles de anticuerpos durante la vida útil.

La era moderna de la investigación sobre anticuerpos empezó en 1959 - con el trabajo de Gerald Edelman en la Universidad Rockefeller. Los hallazgos principales consistieron en el descubrimiento de que las moléculas de anticuerpos están formadas por cadenas múltiples de polipéptidos y no por cadenas sencillas. Esto es verdad para la globulina gama A (IgA) la cual - se encuentra en el suero la saliva y secreciones externas en donde parece - que protege superficies en contacto con el medio ambiente; la globulina gama M de peso molecular alto (IgM), la cual aparece en grandes cantidades durante o después de la primera estimulación antigénica para ejercer una protección rápida; y la globulina gama G (IgG), la cual es más específica a los antígenos inoculados. Hay otras dos clases de inmunoglobulinas, la IgD y la IgE, esta última responsable de las reacciones alérgicas.

Mediante el tratamiento de las moléculas de los anticuerpos con un agente reductor, el cual destruye los lazos disulfídricos que unen las cadenas de polipéptidos, se obtienen dos tipos de subunidades: las cadenas pesadas OH (heavy) y las cadenas livianas OL (light). Fig. 10.



## LAS GLOBULINAS A COMO PRIMERA LINEA DE DEFENSA

Porqué hay ciertas aves susceptibles a infecciones respiratorias frecuentes, cuántas tienen un buen nivel de defensas humorales (circulantes)? Porqué es a veces imposible relacionar la recuperación de una infección con un buen nivel de anticuerpos (defensas)? Puede ser la INMUNIZACION LOCAL - efectiva en ciertas enfermedades respiratorias en las cuales la inmunización sistemática no es muy efectiva?

Estas preguntas naturalmente son de gran importancia en medicina aviar. Si bien es cierto que no sabemos la respuesta a todas ellas, las investigaciones señalan a la inmunoglobulina IgA como la primera línea de defensa. - Mientras que las gama globulinas G constituyen la masa dominante de anti - cuerpos circulantes, los anticuerpos gama A son dominantes cuantitativa y - funcionalmente en todos los fluídos que bañan los órganos y sistemas que es - tén en continuidad con el ambiente exterior: saliva, lágrimas, calostro, - secreciones gastrointestinales y fluídos elaborados por los tejidos mucoides del aparato respiratorio (tráquea) y genitourinario.

Antes de hablar un poco más de IgA, tenemos que tener en cuenta que las inmunoglobulinas en general representan una población bastante heterogénea. La diferencia radica en la composición de aminoácidos y la especificidad de las mismas por determinados antígenos.

La gama globulinas A (IgA) se encuentran también en el suero, en la proporción de 1 molécula de IgA por 6 de IgG. En secreciones externas, el rango es inverso; en la saliva por ejemplo es de 20 a 1.

Cuáles son las funciones que se le pueden atribuir - especulativamente - a la gama globulina secretora A? Primeramente en el momento de nacer, el tracto gastrointestinal que es estéril, es colonizado en horas por una gran cantidad de bacterias que forman la flora intestinal. La inmunoglobulina - IgA, determinaría en cierto modo la clase y cantidad de bacterias que tienen que colonizar el intestino. Claro está que no hay que olvidar que numerosos factores participan también en la cantidad y calidad de la flora intestinal. Pero los anticuerpos IgA son secretados y también ingeridos en el calostro - llamándose coproanticuerpos. Estos protegen al animal de diarreas neonatales

y otras infecciones. Aquí, separándonos de las aves un poco, debido a que como en humanos el pollito nace con anticuerpos pasivos transferidos por la madre, los terneros para poner un ejemplo, no nacen con anticuerpos, - debido a que las inmunoglobulinas no pueden pasar la barrera placentaria. De ahí la importancia de que los terneros mamen dentro de las primeras 24 horas cuando el intestino es permeable a toda clase de inmunoglobulinas. En el humano el intestino no es permeable al nacer, la protección intestinal (local) la confieren los anticuerpos IgA del calostro de la madre.

Otra función lógica de IgA secretora, es la defensa local contra virus y bacterias. De ahí la importancia en aves de las vacunas aplicadas vía nasal o en aerosol. Lo que se trata en estos casos es de producir en tráquea o nasofaringe una secreción de gama globulinas secretoras A para neutralizar virus y bacterias respiratorias. La inmunidad en estas aves se determinaría no por el nivel de anticuerpos circulantes sino por el nivel de anticuerpos secretados a nivel local. Estos se pueden medir en - descargas nasales o en el moco de la tráquea.

Esta inmunidad local también se podría activar en el intestino con - vacunas orales ej. coccidiosis en aves, polio en humanos, etc.

#### INMUNOGLOBULINAS IgM e IgG

Estas inmunoglobulinas son dominantes en el suero animal. La con - centración en el suero de IgG es de aproximadamente 12 mg/cc y la de IgM es de 1.0 mg/cc. Estas inmunoglobulinas son producidas y secretadas por las células plasmáticas las cuales como se dijo anteriormente se derivan de los linfocitos sensibilizados. En las aves estas globulinas (ambas) - se producen en la bolsa de Fabricio principalmente y constituyen los anti cuerpos humorales.

La gama globulina M es menos específica que la G y aparece como pri - mera respuesta humoral a la inoculación de un antígeno completo. Los anti cuerpos IgM son menos específicos que los IgG. La producción de IgM es rápida y protege al animal contra el antígeno (virus, bacteria u otros) que lo está invadiendo y posiblemente contra otros que estén relacionados. Los anticuerpos o inmunoglobulinas IgG son más específicos contra los antígenos

inoculados o que entran al organismo animal y aparecen después de que las células plasmáticas han secretado las IgM.

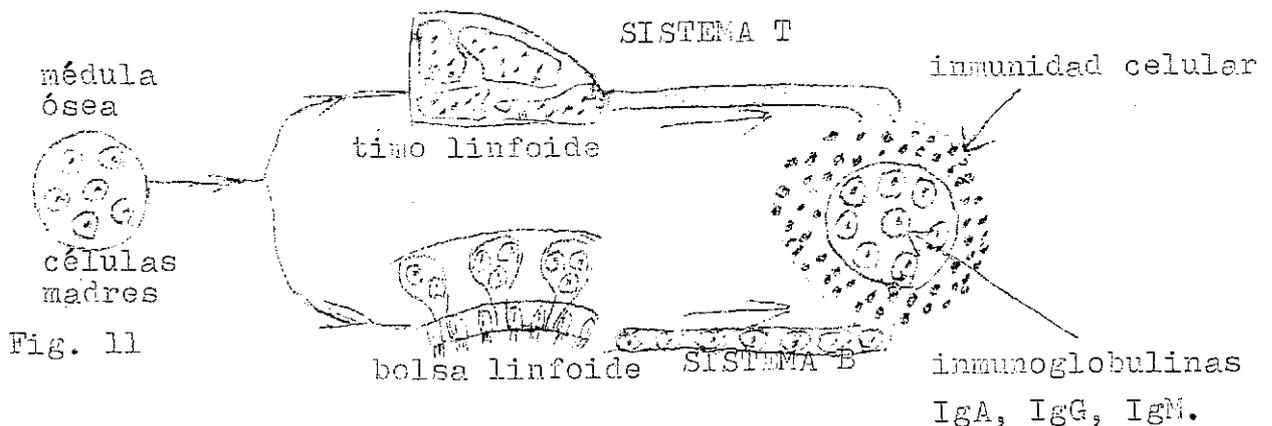
### TOLERANCIA INMUNOLOGICA

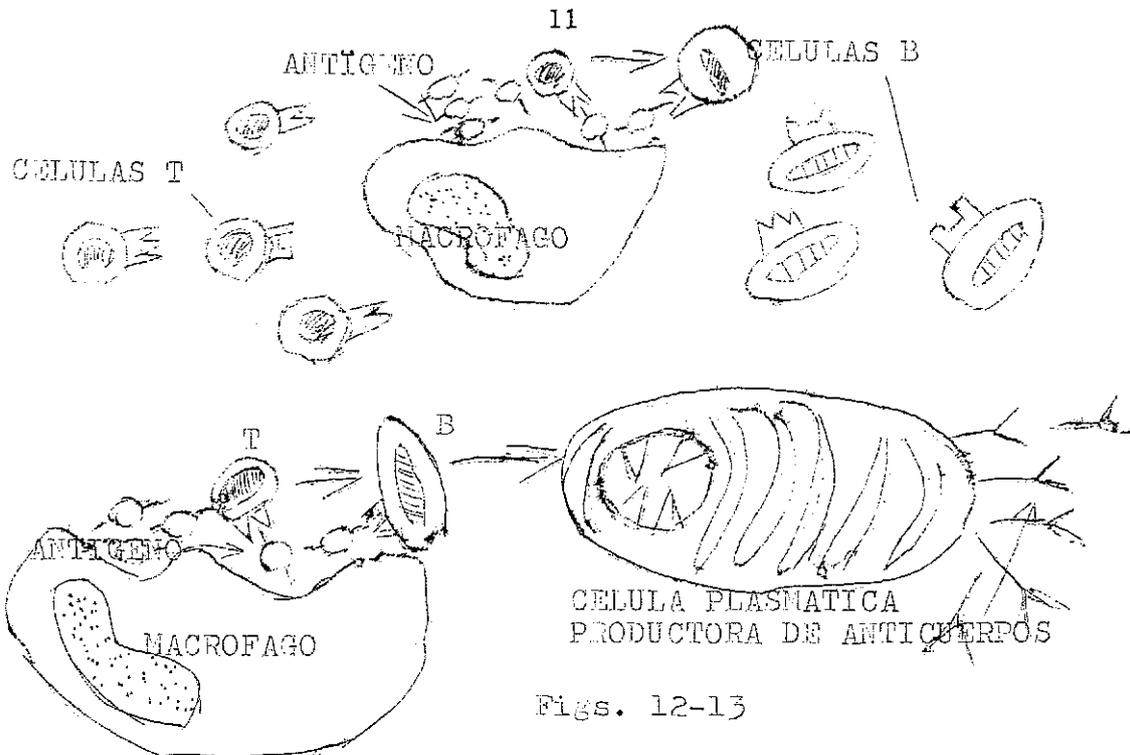
Debido a la importancia del tema a tratar, es necesario que entendamos correctamente lo que es un antígeno TOLEROGENO y uno INMUNOGENO.

Un antígeno tolerógeno es el que existe en forma tal que al inocularlo o al penetrar en el organismo animal induce al mecanismo inmunológico de éste a ser tolerante a él mismo. En otras palabras, si el mecanismo inmunológico de cualquier organismo no lo reconoce como extraño (es tolerante), no producirá anticuerpos o defensas contra él.

Un antígeno inmunógeno es lo contrario, es decir, al inocularlo o penetrar a un organismo, induce la formación de anticuerpos contra él mismo.

Antes de tratar las condiciones que llevan a la tolerancia inmunológica, es necesario también nuevamente definir la población de células que participa en la respuesta inmunológica a cualquier antígeno. Al respecto tenemos por lo menos dos poblaciones celulares diferentes. Una que se origina en la médula ósea y que coloniza la bolsa de Fabricio en las aves (células B) y otra que originándose también en la médula ósea coloniza el timo (células T). Tanto las células B como las T migran o colonizan órganos linfoides tales como el bazo, ganglios linfáticos, placas de peyer en mamíferos etc. También debemos tomar en cuenta a una tercera población de células, los macrófagos que en una u otra forma actúan como "fijadores" de antígenos. Figs. 11, 12, 13.





Figs. 12-13

Cuando hablamos de dos poblaciones de células (B y T), no estamos hablando de inmunidad celular y humoral, sino del posible sinergismo o interacción necesaria de estos dos tipos de células para la producción de anticuerpos. - Hay o existe suficiente evidencia de que la interacción o sinergismo tiene lugar en el bazo y otros tejidos linfoides. El porqué de esta interacción para la producción de anticuerpos no se conoce.

La implicación obvia de lo que acabamos de decir es que la tolerancia inmunológica depende o es creada por la "tolerancia" de una sola de las poblaciones celulares descritas. Generalmente esta tolerancia se encuentra en las células del timo o células T.

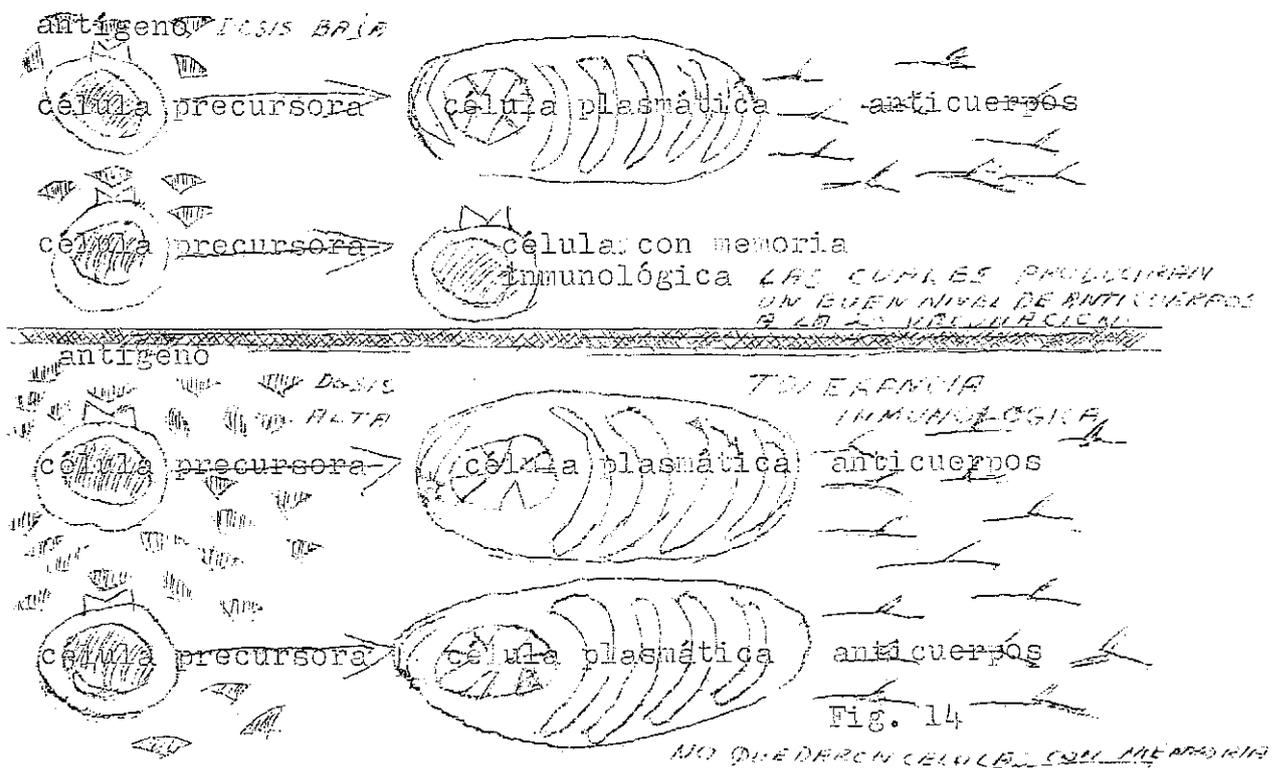
Volvemos en esta parte de la disquisición a los antígenos, los cuales en una u otra forma son responsables de la tolerancia inmunológica. Si inyectamos material antigénico en un organismo inmaduro (pollitos de 1 o 2 días de edad), podría resultar tolerancia inmunológica debido a la inmadurez del mecanismo inmunológico del ave o aves en cuestión. Este concepto cobra importancia práctica en las vacunaciones tempranas en avicultura tales como Marek y Newcastle, más ahora cuando se está recomendando vacunar contra newcastle a los 2 o 3 días de edad. Debido a que las aves aunque vengan de una misma línea responden inmunológicamente en forma diferente, algunas quedarán inmunizadas o mejor sensibilizadas contra newcastle, otras no. De la misma manera, aunque la vacuna contra Marek ha sido uno de los más grandes descubrimientos científicos de los últimos tiempos (es una vacuna contra el cáncer), el vacu-

nar aves de 1 día de edad, ciertamente no garantiza 100% la inmunidad de las mismas. Como decíamos anteriormente, es posible que el mecanismo inmunológico falle debido a la falta de madurez y las aves desarrollen la enfermedad - sobretodo si la descarga viral de campo es excesiva. No siempre las llamadas "rupturas de inmunidad" en el campo son debidas a fallas de la vacuna o del - vacunador.

TOLERANCIA A DOSIS BAJAS Y ALTAS DE ANTIGENO

El concepto de que una dosis masiva de antígeno produce "parálisis inmunológica" se ha discutido ampliamente. En experimentos realizados por el Dr. Weigle en la Clínica Scripps en La Jolla, California, se demostró que cuando los animales recibieron dosis masivas de antígeno produjeron un buen nivel de anticuerpos. La respuesta o curva de anticuerpos subió al principio y desapareció rápidamente. Inyecciones posteriores del mismo antígeno no generaron - respuesta alguna, observándose un estado prolongado de tolerancia inmunológica.

Estos resultados pueden interpretarse según la relación existente entre la concentración de antígeno y el desarrollo de células productoras de anticuerpos y células con memoria o sensibilizadas. Fig. 14.



Cuando la concentración de antígeno es alta alrededor de las células precursoras immuno competentes, todas las células se activan y producen anticuerpos (no quedan células con memoria). Con concentraciones más bajas de antígeno, la activación de células precursoras de anticuerpos es incompleta, quedando células con memoria inmunológica capaces de una respuesta anamnésica.

#### MECANISMO DEL DAÑO INMUNOLOGICO

Los daños producidos por anticuerpos se deben a los circulantes o humorales. El carácter del daño tisular, localización y severidad dependen de la especificidad inmunológica del antígeno, el tipo de anticuerpos involucrados y de la cantidad de anticuerpos y antígenos reaccionando.

En esta parte nos concentraremos en las inmunoglobulinas que producen cambios patológicos permanentes. En este contexto, los anticuerpos fijadores de complemento sean IgG, IgA o IgM, necesariamente producirán cambios tisulares severos.

El segundo parámetro importante a considerar es la cantidad de anticuerpos en la reacción. Cuanto más alto el nivel, mayor será la reacción con el antígeno y mayor el daño tisular. Si se tiene una gran cantidad de anticuerpos fijadores de complemento, la reacción puede ser explosiva produciéndose daño tisular extenso en el cual se encuentran gran número de leucocitos polimorfonucleares.

Mientras el tipo de daño tisular y la severidad está influenciada por tales parámetros como la cantidad de anticuerpos y su habilidad para activar mediadores tales como complemento, el sitio del daño tisular lo determina largamente la especificidad inmunológica del anticuerpo, es decir, con el antígeno con el cual reacciona. Si por ejemplo, el antígeno es un componente tisular fijo del pulmón, el tejido afectado será el pulmón. Si el antígeno es uno que circula, la reacción tomará lugar en la circulación y los daños serán múltiples. Tales daños usualmente tienen lugar en el glomérulo del riñón el cual siempre actúa de filtro.

COMPLEMENTO, BREVE EXPLICACION

El sistema del complemento consiste por lo menos de 9 substancias proteicas. Todas parecen ser globulinas de la clase  $\gamma$ , con una excepci3n, una gamaglobulina ( $\alpha_2$ ). Despu3s de que el anticuerpo ha reconocido al ant3geno, toma formas que permiten activar sistemas enzimáticos presentes en el suero. Estos s3ntomas enzimáticos de los cuales el m3s importante parece ser complemento, sirve como "músculos" para poner en efecto la acci3n inmunol3gica secundaria o sea: fagocitosis, cit3lisis, quimotaxis, etc.

El primer componente del complemento en actuar es el C<sup>1</sup>. Reacciona directamente con el anticuerpo modificado por el ant3geno. C<sup>1</sup> se subdivide en C<sup>1q</sup> (la única gama globulina identificada en el sistema), C<sup>1r</sup> y C<sup>1s</sup>. Despu3s de C<sup>1</sup> reacciona C<sup>4</sup>, despu3s C<sup>2</sup> y C<sup>5</sup>.

Hablamos anteriormente que el daño tisular puede localizarse en 3rganos debido a la presencia de ant3genos fijos en tejidos, o por el contrario, el daño lo pueden causar ant3genos y anticuerpos que reaccionen en la circulaci3n general. En el primer caso por ejemplo, un virus puede penetrar a una c3lula, utilizar su metabolismo y al mismo tiempo generar prote3nas antigénicas en la superficie de la c3lula. Estas prote3nas extrañas atraen anticuerpos y se produce entonces el daño tisular. Los virus también pueden reaccionar con los anticuerpos en la circulaci3n y formar complejos que constituyen los agentes pat3genos.

En cuanto a los complejos ant3geno y anticuerpo que se depositan en los glom3rulos del riñ3n, el tamaño parece que juega un papel muy importante. Si éstos son pequeños tales como los formados por 1 mol3cula de anticuerpo unida a 2 de ant3geno, no tienen la habilidad para fijar complemento y producir daño tisular. Para producir daño tisular, la cantidad de ant3geno y anticuerpo tiene que ser igual para poder fijar complemento y actuar. Si el anticuerpo existe en mayor cantidad o es el ant3geno, el complemento no entra en la reacci3n y no se produce daño tisular. Los individuos m3s propensos a generar daño tisular en su organismo son aquellos que responden débilmente a est3mulos antigénicos produciendo no m3s que la cantidad de anticuerpos necesarios para neutralizar el ant3geno(s) inoculado. Es decir hay balance entre el ant3geno y la cantidad de anticuerpos producidos.

Lecturas Recomendadas

- The Thy<sup>mus</sup> in immunobiology. Good R.A. Gabrielsen AE, Eds. Harper Row, New York, 1964.
- Immunobiology, Good, R.A. D.W. Fisher. Sinauer Associates, Inc. Publishers. Stamford, Connecticut.
- Immunologic deficiency diseases in man. Birth defects original article series Vol. 4, No. 1. Bergsma D., Good R.A., Eds. The National Foundation, New York, 1968.
- Gowans J.L., Knight E.J.: the route of re-circulation of lymphocytes in the rat. Proc. Roy. Soc. (Biol) 159:257, 1964.
- Gowans J.L., McGregor D.D.: the immunological activities of lymphocytes. Progr Allerg 9:1, 1965.
- Antigen sensitivity cells. Their source and differentiation. Moeller G, Ed. Transpl Rev. 1:3, 1969.
- Waksman B.H.: A comparative histopathologic study of the delayed hypersensitive reactions. Ciba Symposium on Cellular Aspects of Immunity. J.A. Churchill, London, 1960, p. 280.
- Cohn Z.A.: The structure and function of monocytes and macrophages. Advances Immun. 9: 163, 1968.
- Mediator of cellular immunity. Proceedings of an International Conference, Augusta, Mich. Lawrence H.S., Landy M., Eds. Academic Press, New York, 1969.
- Lennox, E.S., Cohn M.: Immunoglobulins. Ann. Rev. Biochem 36: 365, 1967.
- Edelman G.M., Gall W.E.: The antibody problem. Ann.Rev.Biochem 38: 415, 1969.
- Tomasi T.B. Jr. Bienenstock J.: Secretory immunoglobulins. Advances Imm 9: 1, 1968.
- Gewurz H., Peckering R.J., Clark D.S., et al: The complement system in the prevention, mediation and diagnosis of disease and its usefulness in the determination of immunopathogenetic mechanisms. Immunologic Deficiency Diseases in Man. Birth Defects Articles Series. Vol 4, No. 1. Bergsma D., Good R.A., Eds. The National Foundation, New York 1968, pag 396.
- Dresser D.W., Mitchison N.A.: The mechanism of immunological paralysis. Advances Immun 8: 129, 1968.

- Lawrence H.S., Landy M.: Mediators of cellular immunity. Proceeding of an International Conference, Augusta, Mich. Lawrence H.S., Landy M., Eds. Academic Press, New York, 1969.
- Dixon F.J.: The role of antigen - antibody complexes in disease. Harvey Lect 58: 21, 1962-63.