

EVENTOS CELULARES DE LA HIPERSENSIBILIDAD TARDIA

Dra. Lourdes Acuña G., Dr. Félix J. Tapia*

RESUMEN

El término hipersensibilidad fue propuesto por von Pirquet en 1905 y es aplicado cuando una respuesta inmune celular o humoral ocurre de manera exagerada o inapropiada frente a un antígeno, generando daño al tejido y pudiendo dar lugar a reacciones patológicas en caso de contactos ulteriores con ese antígeno.

Inicialmente los efectos patológicos de los fenómenos inmunes se dividieron en función del tiempo necesario para inducir una reacción después del contacto con el antígeno, teniendo así: reacciones de hipersensibilidad inmediatas y reacciones de hipersensibilidad tardías. Actualmente se utiliza la clasificación descrita por Coombs y Gell (1963) en donde las reacciones alérgicas son del tipo I, II, III y IV.

La reacción tipo IV o hipersensibilidad tardía (HT) es una manifestación de la inmunidad celular, definiéndose como un aumento de reactividad frente a antígenos específicos por parte de linfocitos T, los cuales al ser sensibilizados elaboran linfocinas que inducen reacciones inflamatorias, así como la atracción y activación de macrófagos.

El desarrollo de una reacción de HT, también va a depender del reclutamiento de otras células fagocíticas no específicas y de la colaboración con una o varias poblaciones derivadas de la médula ósea, tales como: monocitos/macrófagos, basófilos, neutrófilos y en algunas instancias eosinófilos.

Dentro de la amplia heterogeneidad de células que participan en las diferentes reacciones de HT, el aumento en la proporción de linfocitos T cooperadores/inductores (CD4) así como el incremento en la densidad de las células accesorias son quizás los eventos celulares más importantes en el desarrollo de una reacción de HT.

Actualmente, se ha demostrado que dentro de la subpoblación linfocitaria T cooperadores/inductores (CD4) existe una subpoblación de linfocitos denominados TH1 en ratones y su análogo en humanos CD45R⁺ los cuales son los responsables de inducir reacciones de HT.

Otros grupos celulares como los mastocitos, participan activamente en el desarrollo de la HT a través de la liberación de serotonina, la cual actúa abriendo brechas entre las células endoteliales, facilitando así la entrada de linfocitos T efectores al tejido. También se ha demostrado la participación de queratinocitos en una variedad de enfermedades cutáneas que incluyen hipersensibilidad por contacto, tuberculina y granulomatosa.

SUMMARY

The term hypersensitivity was proposed by von Pirquet in 1905 in relation to those inappropriate cellular and humoral immune responses that cause tissue damage and give rise to pathological reactions when encounter with the same antigen.

Initially the pathological effects caused by immune reactions were classified into immediate and delayed-type hypersensitivity depending on the time to induce a response after contact with the antigen.

At the present time, these reactions are divided according to Coombs and Gell (1963) into allergic reactions types I, II, III and IV.

Reaction type IV or delayed-type hypersensitivity (DTH) is a manifestation of cell-mediated immunity, defined as an increment in the reactivity against specific antigens by T cells, which after sensitization produce lymphokines inducing inflammatory reactions.

The development of DTH reactions includes a large number of cells such as: monocytes/macrophages, basophils, neutrophils and in some cases eosinophils.

The most distinct cellular events of DTH are a high T helper-inducer/T cytotoxic-suppressor (CD4/CD8) ratio and an increase in accessory cells density.

Recently it has been demonstrated that among the T helper-inducer CD4 positive cells, there is a subgroup of cells, known as Th1 in mice and CD45R⁺ positive in humans, which are responsible for DTH.

Similarly, mastocytes actively participate in DTH through the release of serotonin which facilitate vasodilation allowing the entrance of effector T cells into the tissue. Similarly, keratinocytes have also been demonstrated to participate under pathological conditions in DTH reactions.

PALABRAS CLAVES: Células de Langerhans, Hipersensibilidad Tardía, Inmunidad Celular, Linfocitos T, Mastocitos.

* Instituto de Biomedicina, Apartado 4043, Caracas 1010A.

El fenómeno de la HT fue descubierto por Jenner (1), en el curso de sus estudios sobre inmunización con virus causante de la viruela bovina. Estos estudios consistían en inducir una revacunación en individuos previamente inmunizados, en los cuales al cabo de 24-48 horas se generaba una lesión inflamatoria.

Posteriormente en intentos por desarrollar una vacuna contra la tuberculosis, Koch (2) observó un fenómeno similar trabajando en modelos experimentales.

Actualmente, basándose en la clasificación descrita por Coomb y Gell (3), se reconocen cuatro tipos de HT.

HIPERSENSIBILIDAD JONES-MOTE

La reacción de Jones-Mote se caracteriza por una infiltración de basófilos localizados por debajo de la epidermis. Es inducida por antígenos solubles, alcanza un máximo a los 7-10 días después de la inoculación y tiende a desaparecer cuando aparecen anticuerpos (4).

HIPERSENSIBILIDAD POR CONTACTO

La hipersensibilidad por contacto, es predominantemente una reacción epidérmica, y se caracteriza por un eritema e hinchazón en la zona de contacto con el alérgeno y por una infiltración de células mononucleadas en las capas superficiales de la piel.

La característica fundamental de esta reacción es el tamaño de los antígenos, cuyo peso molecular debe ser inferior a los 1000 daltons. Estos antígenos no suelen ser inmunogénicos y sólo actúan como haptenos.

Las células que actúan como presentadoras de antígenos en este tipo de reacción son las células de Langerhans (CL).

HIPERSENSIBILIDAD TARDIA TIPO TUBERCULINA

La hipersensibilidad tipo tuberculina, fue inicialmente observada por Koch en sus estudios de pacientes con tuberculosis. Esta lesión se caracteriza por la formación de una indura-

ción con una densa infiltración de linfocitos T cooperadores/inductores y una definida participación de macrófagos en áreas perivasculares. Igualmente, se puede observar una infiltración linfocitaria en epidermis y áreas intersticiales de la dermis (5).

Uno de los métodos inmunológicos más usados para el estudio clínico y epidemiológico de la leishmaniasis en humanos, es la prueba de Montenegro o Leishmanina (6), la cual está fundamentada en una respuesta de HT a la inyección intradérmica de promastigotes lavados y preservados con fenol o autoclavados.

HIPERSENSIBILIDAD TARDIA TIPO GRANULOMATOSA

La hipersensibilidad granulomatosa representa quizás la más importante de todas las reacciones de HT, debido a sus efectos patológicos en enfermedades íntimamente asociadas con una importante participación de la inmunidad celular. Básicamente, todo el proceso resulta en una formación de granulomas constituidos por células epitelioides, macrófagos y células gigantes multinucleadas tipo Langhans (4).

Un clásico ejemplo de la lesión granulomatosa lo representa la reacción de Mitsuda, utilizada para la evaluación de pacientes con Lepra.

COMPONENTES CELULARES DE LA HT

1. Participación de los linfocitos T en la HT

El linfocito T desempeña un importante papel en las expresiones de inmunidad celular, bien sea actuando sólo o en conjunto con otros subgrupos de linfocitos T u otras células inmunocompetentes.

Se ha podido demostrar que un solo tipo de linfocito T puede mediar la transferencia de una reacción de HT (7). Estos ensayos cuantitativos consistieron en la transferencia adoptiva de linfocitos T de ratones sensibilizados con diferentes concentraciones de eritrocitos de carnero y pollo inyectados en la almohadilla plantar de ratones singénicos. El incremento en el espesor de la almohadilla se tomó como medida de la reac-

ción de HT a las 18 horas después de la transferencia.

Van Loveren y col. (8) demostraron en modelos murinos de hipersensibilidad por contacto, la participación de linfocitos T LyT-1* (marcador de linfocitos T totales que en un principio se creía específico de T cooperadores/inductores). Igualmente demostraron la secreción de un factor dependiente de estas células, capaz de activar los mastocitos y así desencadenar una reacción de HT. Esta reacción está precedida por un componente inmediato que alcanza un máximo a las 2 horas y un componente tardío que alcanza un máximo a las 24-48 horas y está acompañado por un infiltrado extravascular leucocitario (9).

Platt y col. (10) demostraron en pruebas de tuberculina la formación de agregados celulares constituidos principalmente por linfocitos T cooperadores/inductores (CD4*) y monocitos en la vecindad de pequeños vasos sanguíneos. Igualmente demuestran un incremento en la densidad de linfocitos T presentes en la dermis, entre las 12-24 horas después de haber sido administrada la tuberculina. Los grupos celulares eran básicamente linfocitos T (CD2* y CD3*) y monocitos CD14*, CD11* (OKM1*, OKM1* y Mo2*). De igual manera se demostró que la subpoblación de linfocitos T CD4* era más numerosa que la subpoblación de linfocitos T CD8*, a las 6 horas de haber inyectado PPD.

Posteriormente, Dugan y col. (11) realizaron la caracterización inmunocitoquímica de la respuesta granulomatosa después de la reacción de Mitsuda o lepromina llevada a cabo en pacientes con lepra tuberculoides o borderline tuberculoides. Los resultados fueron consistentes con los obtenidos para reacciones de HT tipo tuberculina. Los hallazgos más importantes fueron una hiperplasia de las CL, un alto número de linfocitos en epidermis y la expresión de la por parte de linfocitos en epidermis y la expresión de la por parte de los queratinocitos. Todo pareciera indicar que no existen grandes diferencias en cuanto al porcentaje por inmunofenotipo leucocitario entre HT tipo tuberculina o granulomatosa.

Resultados similares a los obtenidos en lepra tuberculoides fueron reportados por Kaplan y Cohn (12) con el uso de anticuerpos monoclonales

específicos. Las lesiones de pacientes con lepra tuberculoides contenían gran cantidad de fagocitos mononucleados (células epiteloides) y un alto porcentaje de linfocitos T en su mayoría CD4⁺.

Recientemente Gross y col. (13) caracterizan los inmunofenotipos leucocitarios presentes en la respuesta granulomatosa después de la inoculación de una mezcla de BCG y *M. leprae* en pacientes con lepra lepromatosa. El uso de esta mezcla es el principio básico de la inmunoterapia desarrollada por Convit y col. desde hace varios años (14). El granuloma formado después de la inoculación de la mezcla mostró un patrón de distribución similar al observado en reacciones de HT tipo granulomatosa inmune, demostrando que el BCG actúa como un potenciador, revertiendo la energía específica característica de los pacientes con lepra lepromatosa.

1.1. Linfocitos T cooperadores y linfocitos T efectores de la HT

Algunos investigadores han intentado establecer la relación entre linfocitos T cooperadores y los linfocitos T efectores de la HT. Recientes estudios postulan la participación de al menos dos tipos de linfocitos T cooperadores en la HT (15).

Recientemente Cher y Mosmann (16), señalan que clones de linfocitos T que inducen HT también cooperan con linfocitos B para inducir la producción de anticuerpos. Estas evidencias sugieren que los linfocitos T activados pueden funcionar como cooperadores de linfocitos B o como efectores de la HT.

Milon y col. (17) en ensayos con linfocitos T, aportan resultados que apoyan la idea anterior. Al inyectar en ratones por vía intravenosa dosis óptimas de antígeno (eritrocitos de cerro y caballo), logran inducir una respuesta de anticuerpos y no una reacción de HT. En contraste, cuando los ratones eran inmunizados con bajas dosis de antígeno se inducía una pequeña activación de linfocitos B, así como una breve y transitoria reacción de HT. Esta baja reactividad de HT frente a altas dosis de antígenos, pudiera estar asociada a una disminución en la circulación sanguínea de linfocitos T que median la HT.

Mediante ensayos cuantitativos, demostraron que los linfocitos T acti-

vados por antígenos actúan como efectores de la HT y como cooperadores de linfocitos B, dependiendo del órgano linfoide alcanzado.

1.2. Subdivisión de los linfocitos T cooperadores y su relación con la HT

Mediante ensayos *in vitro* y de acuerdo a los patrones de secreción de linfocinas en respuesta a lectinas (Con A) o a células presentadoras de antígeno + antígeno, y a su diferente forma de cooperar con los linfocitos B, Mosmann y col. (15) describieron dos tipos de clones de linfocitos T cooperadores Lyt-1⁺, Lyt-2⁺, L3T4⁺, a los cuales identificaron como Th1 y Th2. El clon Th1, sintetiza interleucina 2 (IL-2, γ -INF (el cual estimula la expresión de la en macrófagos, y ARNm de linfotóxina, pero no interleucina 4 (IL-4), mientras que el clon Th2 sintetiza IL-4 (la cual estimula la expresión de la en linfocitos B (18) y en macrófagos, interleucina 5 (IL-5) pero no γ -INF. Ambos tipos de clones sintetizan interleucina 3 (IL-3), factor de estimulación de colonia granulocito/macrófago (FEC-GM) y otro tipo de proteínas en respuesta a la inducción. Las propiedades de cada grupo son estables y representan significativas diferencias funcionales.

Estudios recientes del mismo grupo (16) demuestran la participación de las células Th1 en reacciones de HT, cuando se inyecta antígeno (eritrocito de pollo) en la almohadilla plantar de ratones "vírgenes". Estos ensayos fueron realizados con diferentes clones de linfocitos Th1 en dosis de 2×10^5 ó de 5×10^4 , generando una hinchazón antígeno-específica que alcanza un pico entre las 20-24 horas y que aún a las 48 horas podía ser apreciable. En contraste ensayos realizados con clones del subgrupo Th2, así como clones de linfocitos T citotóxicos, no fueron capaces de inducir una reacción de HT.

Estos resultados sugieren que los linfocitos Th2 no secretan el grupo de linfocinas requeridas para inducir HT en la almohadilla plantar, ya que el patrón de secreción de linfocinas por Th2 es completamente diferente al de linfocitos Th1, o bien, las células presentadoras de antígenos responsables para la activación de linfocitos Th2 *in vitro*, no están presentes o no son funcionales *in vivo*.

Toda esta información se refiere a linfocitos T en modelos murinos. Recientes evidencias con marcadores de superficie en linfocitos T cooperadores de ratas sugieren una división similar. De esta manera, Arthur y Mason (19) demuestran que los linfocitos T cooperadores/inductores (CD4⁺) pueden ser subdivididos en OK22⁺ y OK22⁻. Los linfocitos OK22⁺ son responsables de la producción de IL-2 mientras que la población de linfocitos OK22⁻ media la cooperación con los linfocitos B. Igualmente, Mitchison y col. (20) caracterizaron en humanos clones de linfocitos T cooperadores análogos al modelo murino. Fenotípicamente las células Th1 humanas expresan el antígeno de superficie CD45R', mientras que las Th2 expresan los antígenos CD45R, Leu-8 y 2H4.

2. PARTICIPACION DE CELULAS ACCESORIAS EN LA HT

2.1. Células de Langerhans

Entre las células epidermales normales, las células de Langerhans (CL) representan las células accesorias, y constituyen entre un 3-5% de células epidermales.

Una enorme cantidad de información ha sido generada recientemente concerniente al papel de las CL en la respuesta inmunológica cutánea, y es así como estudios *in vivo* con la piel intacta indican que un número crítico de CL funcionales son esenciales para la inducción de la hipersensibilidad por contacto frente a la aplicación epicutánea de haptenos (21).

Igualmente numerosos experimentos *in vivo* e *in vivo* han documentado el papel de las CL como células presentadoras de antígenos a linfocitos T (22, 23, 24).

Peeler y col. (25) sugirieron que la activación *in vivo* de linfocitos T en respuesta a una estimulación alogénica y a una HT hapteno específica podía ser iniciada por CL epidérmicas enlazadas a antígenos. Mediante ensayos con aloinjertos de córneas en ratones, demostraron que las CL alogénicas eran requeridas para la inducción de una HT. Previamente, Peeler y col. (26) habían demostrado que aloinjertos de córneas que carecían de CL o de células Ia⁺ no eran inmunogénicas para inducir HT cuan-

do se injertaban heterotópicamente en hospedadores alogénicos.

Estos resultados sugieren que las CL desempeñan una importante función como células presentadoras de antígenos en injertos, donde se desempeñan como únicos componentes alogénicos y la aplicación cutánea de haptenos e irritantes en zonas deficientes de CL, puede inducir estados de insensibilidad específica.

Longley y col. (27) demostraron en lesiones dérmicas de pacientes con lepra la existencia de una estrecha relación entre el número de CL y el porcentaje de linfocitos T activados que expresan el receptor de IL-2 (Tac, CD25). Ello sugirió que la principal función de las CL en estas lesiones era promover la expansión clonal de linfocitos T.

Recientes estudios demostraron una alteración en el número y distribución de las CL a nivel de la dermis y epidermis en la respuesta inmune a tuberculina y en lesiones de pacientes con lepra tuberculoides y leishmaniasis cutánea localizada (28).

Igualmente, Gross y col. (13) demostraron una hiperplasia de CL epidermales (CD1⁺) en la respuesta granulomatosa frente a una mezcla de *M. leprae* y BCG en pacientes con lepra lepromatosa. Todos estos resultados muestran que una de las características de la HT es un incremento en el número de las CL epidermales.

Ensayos realizados en ratones BALB/c de distintas edades demuestran que las CL y otras células epidérmicas presentadoras de antígenos disminuyen con la edad. En este sentido, Cher y Sauder (29) mediante evaluaciones fenotípicas (tinción ATPasa y expresión de Ia⁺), observaron una reducción significativa en la densidad de las CL presentes en la piel de ratones. Simultáneamente ensayaron la funcionalidad de las CL mediante la respuesta de hipersensibilidad por contacto frente a 1-cloro-2,4,6 trinitroclorobenceno (TNCB), observando que la respuesta en ratones viejos presenta mayor viabilidad. Este fenómeno relacionado con la edad pudiera estar asociado a una deficiente función de los linfocitos T así como a una defectiva expresión del antígeno Ia por parte de las CL.

2.2. Macrófagos

Los monocitos y macrófagos son

células características de la HT. Los macrófagos tienen dos funciones en la HT: una, en la fase inicial, donde se activan los linfocitos T específicos presentando antígenos a éstos y posiblemente liberando factores solubles que estimulan el desarrollo de células precursoras en linfocitos T efectores que median la HT y otra, en la fase final donde los macrófagos resultan activados y contribuyen a la reacción inflamatoria local, y a la resistencia aumentada contra muchos agentes microbianos, bajo la acción de las linfocinas liberadas por linfocitos T que median la HT (30).

Seeger y Oppenheim (31), demostraron que una simple inyección de antígenos, tales como: toxoide tetánico (Tet), ovoalbúmina dinitrofenilada (OA,DNP) y albúmina de cabaño dinitrofenilada (GPA,DNP) inducía una clásica reacción de HT, 7 ó 21 días después de la inmunización. Consecutivas inmunizaciones de estos antígenos asociados a macrófagos en animales, inducían una máxima respuesta de HT y mínimos títulos de anticuerpos séricos, en contraste a los resultados obtenidos con antígenos solubles.

Modlin y col. (32), identificaron por medio de anticuerpos monoclonales en granulomas tuberculoides de pacientes con lepra, la presencia de macrófagos maduros (OKMI⁺) con algunos linfocitos T, que constituían el núcleo central del granuloma.

A pesar del importante papel que desempeña el macrófago en reacciones de HT, ha sido muy poca la atención dirigida hacia el estudio de su participación como célula accesoria.

3. PARTICIPACION DE LOS MASTOCITOS EN LA HT

La participación de los mastocitos en el desarrollo de la HT se cree está asociado con la liberación de serotonina (5HT, 5 hidroxitriptamina) por estas células. La serotonina actúa abriendo brechas entre las células endoteliales y facilitando así, la entrada de linfocitos T efectores al tejido. Estos linfocitos al ser activados por antígenos, liberan linfocinas quimiotácticas que reclutan un infiltrado no específico de células inflamatorias, características de la HT (33).

Varios investigadores han realizado estudios utilizando agentes farmacológicos como la reserpina, la cual re-

duce la respuesta de HT al bloquear la secreción de serotonina por parte de los mastocitos (34). Sin embargo, el efecto de la reserpina puede ser parcialmente bloqueado por una monoamina oxidasa, revertiéndose el proceso que genera la HT en los ratones. Igualmente se ha demostrado que el tratamiento con la reserpina no afecta a los linfocitos T, ya que se pudo transferir HT a ratones no inmunes con linfocitos de bazo de ratones tratados (34).

Recientemente, se ha señalado la participación de mastocitos en el desarrollo de la hipersensibilidad por contacto en ratones (35). La presencia de histamina en el suero fue el indicador de la degranulación de los mastocitos. Estos resultados demostraron que los mastocitos son activados durante la hipersensibilidad por contacto siguiendo un patrón trifásico.

4. PARTICIPACION DE LOS QUERATINOCITOS EN LA HT

La participación de queratinocitos en una variedad de enfermedades cutáneas mediadas por linfocitos T que incluyen hipersensibilidad por contacto, tuberculina y granulomatosa ha sido estudiada (36, 37).

Varios investigadores (38, 39) han demostrado que los queratinocitos expresan antígenos Ia en reacciones de HT e hipersensibilidad por contacto.

En el hombre, la expresión de Ia por queratinocitos está asociada a 3 tipos básicos de HT, tales como: dermatitis por contacto (40), respuesta a la tuberculina (41) y reacciones de rechazo a injertos (42). La síntesis de Ia probablemente ocurre en respuesta a la secreción de γ -INF por parte de linfocitos T activados. Esta característica de inducir la expresión de antígenos Ia en otros tipos de células ha sido asociada con la capacidad de actuar como células presentadoras de antígenos (42). Sin embargo, todavía no se ha podido demostrar esta función en los queratinocitos.

Existen evidencias que señalan la estrecha correlación entre la expresión de Ia por parte de los queratinocitos, y la intensidad y duración de la hipersensibilidad por contacto. Inducido experimentalmente en ratones. Estas evidencias plantean la posible interacción de los queratinocitos con otros grupos celulares, tales como: lin-

focitos T, CL y otras células linfoides, durante la respuesta inmune celular.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos los valiosos comentarios de las Dras. Marian Ulrich y Morsime Winkler. Esta revisión es parte del Seminario Especial de Grado (Escuela de Biología, Facultad de Ciencias, U.C.V.) de Lourdes Acuña. Gracias también a Dilia Hernández por su excelente ayuda en el procesamiento del texto. Las ideas expuestas son producto del estímulo de los proyectos CONICIT S1-1936 y CDCH-UCV M-10.16.87.

REFERENCIAS

- Jenner, E. An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, London, Sampson Low, 1798.
- Koch, R. Deutsche med. Wchnschr., 17: 101, 1891.
- Coombs, R., Gell, P. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. Page 761 in: Clinical Aspects of Immunology. Gell, P.G.H., Coombs, R.R.A., Lachman, P.J. (editors). Blackwell, 1975 (1963).
- Roitt, I., Brostoff, J. & Male, D. Immunology. Gower Medical Publ., London, pp. 22.1, 1985.
- Fullmer, M.A., Modlin, R.L. & Rea, T.H. The immunohistology of tuberculin reactions (abstract). J. Invest. Dermatol. 82: 438, 1984.
- Montenegro, J. Cutaneous reaction in leishmaniasis. Arch. Derm. Syph. 13: 187-194, 1926.
- Marchal, G. & Milon, G. Numeration of DTH-mediating T lymphocytes in mice under optimal titration conditions. Ann. Immunol. (Inst. Pasteur). 135: 353-364, 1984.
- Van Loveren, H.; Meade, R. & Askenase, P.W. An early component of delayed-type hypersensitivity mediated by T cells and mast cells. J. Exp. Med. 157: 1604-1617, 1983.
- Askenase, P.W., Meltzer, C.M., Gershon, R.K. Localization of leukocytes in sites of delayed-type hypersensitivity and in lymph nodes: dependence on vasoactive amines. Immunology 47: 239, 1980.
- Platt, J., Grant, B., Eddy, A. & Michael, A. Immune cell populations in cutaneous delayed-type hypersensitivity. J. Exp. Med. 158: 1227-1242, 1983.
- Dugan, E., Modlin, R., Rea, T. An in situ immunohistological study of Mitsuda reactions. Int. J. Lepr. 53: 404, 1985.
- Kaplan, G. & Cohn, Z.A. Cellular immunity in lepromatous and tuberculoid leprosy. Immunol. Lett. 11: 205-209, 1985.
- Gross, A., Weiss, E., Tapia, F.J., Aranzazu, N., Gallinoto, M.E. & Convit, J. Leukocyte subsets in the granulomatous response produced after inoculation with M. leprae-BCG in lepromatous patients. Am. J. Trop. Med. Hyg. 38: 608-612, 1988.
- Convit, J., Aranzazu, N., Zufiiga, M., Ulrich, M., Pinardi, M.E., Castelazzi, Z., Alvarado, J. Immunotherapy and immunoprophylaxis of leprosy. Lepr. Rev. Special Issue. 47-60, 1983.
- Mosmann, T., Cherwinski, H., Bond, M., Giedlin, M. & Coffman, R. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokines activities and secreted proteins. J. Immunol. 136: 2348, 1986.
- Cher, D. & Mosmann, T. Two types of murine helper T cell clone. II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by Th1 clones. J. Immunol. 138: 3688-3694, 1987.
- Milon, G., Marchal, G., Seman, M., Truffa-Bachi, P. & Zilberfarb, V. Is the delayed-type hypersensitivity observed after a low dose of antigen mediated by helper T cells? J. Immunol. 130: 1103-1107, 1983.
- Roehm, N., Liebson, H. & Zlotnik, A. J. Exp. Med. 160: 679-694, 1984.
- Arthur, R., Mason, D. T cells that help B-cells response to soluble-Antigen are distinguishable from those producing interleukin-2 on mitogenic or allogeneic stimulation. J. Exp. Med. 163: 774, 1986.
- Mitchison, N., Marvel, J., Oliveira, D. & Malley, O.C. The split within the CD4 (helper) T-cell subset, and its implications for immunopathology. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Suppl. 82: 260, 1987.
- Streilein, J.W. & Bergstresser, P. Langerhans cells: antigen presenting cells of the epidermis. Immunobiol. 168: 285-300, 1984.
- Shelley, W.B. & Juhlin, L. Langerhans cells form a reticulo-epithelial trap for external contact antigens. Nature 261: 46-47, 1976.
- Silberberg-Sinakin, I. & Trorbecke, J. Contact hypersensitivity and Langerhans cells. J. Invest. Dermatol. 75: 61-67, 1980.
- Streilein, J.W., Toews, G.B., Gilliam, J. & Bergstresser, P.R. Tolerance or hypersensitivity to 2,4-dinitro-1-fluorobenzene: The role of Langerhans cells density within epidermis. J. Invest. Dermatol. 74: 319-322, 1980.
- Peeler, J. & Niederkorn, J. Antigen presentation by Langerhans cells in vivo: donor-derived Ia⁺ Langerhans cells are required for induction of delayed-type hypersensitivity but not for cytotoxic T lymphocyte responses to alloantigens. J. Immunol. 136: 4362-4371, 1986.
- Peeler, J., Niederkorn, J. & Matoba, A. Corneal allografts induce cytotoxic T cell but not delayed hypersensitivity in mice. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 26: 1, 1985.
- Longley, J., Haregewoin, A., Yemaneberhan, T., Warndorff van Diepen, T., Nsibami, T., Knowles, D., Smith, K. & Godal, T. In vivo response to Mycobacterium leprae: Antigen presentation, interleukin-2 production, and immune cell phenotypes in naturally occurring leprosy lesion. Int. J. Leprosy 53: 385-394, 1985.
- Kaplan, G., Nusrat, A., Witmer, M., Nath, I. & Cohn, Z. Distribution and turnover of Langerhans cells during delayed immune response in human skin. J. Exp. Med. 165: 763-776, 1987.
- Choi, L., Sauder, D. Epidermal Langerhans cell density and contact sensitivity in young and aged BALB/c mice. Mechanism of Ageing and Development. 39: 69-79, 1987.
- David, B.D., Dulbecco, R., Eisen, H.N. & Ginsberg, H.S. Tratado de Microbiología. Salvat Editores, S.A. 3ª edición, pp. 407, 1984.
- Seeger, R. & Oppenheim, J. Macrophage-bound antigens. I. Induction of delayed-hypersensitivity and priming for production of serum antibodies in Guinea Pigs. J. Immunol. 109: 244, 1972.
- Modlin, R., Hofmann, F., Horwitz, A., Husmann, L., Taylor, C. & Rea, T. In situ identification of cells in human leprosy granulomas with monoclonal antibody to interleukin 2 and its receptor. J. Immunol. 132: 3085, 1984.
- Askenase, P.W., van Loveren, H., Kraeuter-Kops, S., Ron, Y., Meade, R., Theoharides, T.C., Nordlund, J.J., Scovern, H., Gershon, M.D. & Ptack, W. Defective elicitation of delayed-type hypersensitivity in W/W^v and S1/S1^d mast-deficient mice. J. Immunol. 131: 2681-2693, 1983a.
- Gershon, R.R., Askenase, P.W. & Gershon, M.D. Requirement for vasoactive amines for production of delayed type hypersensitivity skin reaction. J. Exp. Med. 142: 732-747, 1975.
- Kerdel, F.A., Belsito, D.V., Scotto-Chinnici, R. & Soter, N.A. Mast cell participation during the elicitation of murine allergic contact hypersensitivity. Soc. Invest. Dermatol. 88: 686-690, 1987.
- Lampert, I., Suitters, A. & Chisholm, P. Expression of Ia antigen on epidermal keratinocytes in graft vs. host disease. Nature 293: 150, 1981.
- Dugan, E., Modlin, R., Rea, T. An in situ immunohistological study of Mitsuda reactions. Int. J. Lepr. 53: 404, 1985.
- Barclay, A. & Mason, D. Induction of Ia antigen in rat epidermal cells and gut epithelium by immunological stimuli. J. Exp. Med. 156: 1665, 1982.
- Nishioka, K., Katayama, I. & Kobayashi, Y. Ia antigen expressed by keratinocytes can be the molecule of presentation in contact sensitivity. Soc. Invest. Dermatol. 88: 694-698, 1987.
- Suitters, A. & Lampert, I. Expression of Ia antigen on epidermal keratinocytes is a consequence of cellular immunity. Br. J. Exp. Pathol. 63: 207, 1982.
- Fullmer, M.A., Modlin, R.L. & Rea, T.H. The immunohistology of tuberculin reactions (abstract). J. Invest. Dermatol. 82: 438, 1984.
- Breathnach, S. & Katz, S.I. Cell-mediated immunity in cutaneous disease. Hum. Pathol. 17: 161-167, 1986.
- Von Pirquet, C., Shick, B. Die Serumkrankheit. Leipzig, 1905.