

ANALISIS PROSPECTIVO DE LA INMUNOPATOLOGIA DE LA ANERGIA SISTEMICA

NICOLAS E. BIANCO
Instituto de Inmunología
Facultad de Medicina
Universidad Central de Venezuela

Introducción

Una de las manifestaciones clínicas más relevantes en las formas severas de enfermedades inducidas por hongos, parásitos y micobacterias es la Anergia Sistémica. Von Pirquet en 1911, fue el primer investigador en reportar las bases inmunopatológicas de la Anergia Sistémica (1). La Anergia Sistémica ha sido definida como "el estado de un organismo, el cual ha perdido la capacidad de reaccionar específicamente contra un antígeno previamente conocido (sensibilización)". Frecuentemente, la presencia de Anergia Sistémica se refiere en términos de "Anergia Cutánea", basado en la ausencia de respuestas del tipo de hipersensibilidad retardada cuando se aplican uno o más antígenos "comunes", de "memoria", en forma intradérmica.

Durante los años sesenta y mediados de los setenta, la visión etiopatogénica de la Anergia Sistémica estuvo íntimamente ligada a posibles defectos de la respuesta inmunológica mediada por células (RIMC). Un hallazgo fundamental en el modelo de la lepra lepromatosa, fue el delinear que la ausencia de RIMC en estos pacientes era específica para las proteínas del *M. leprae* (2). Este hallazgo fue reproducido en otros cuadros anergizantes como es el caso de la Tuberculosis miliar, la Leishmaniasis muco-cutánea difusa, la Paracoccidioidomicosis sistémica, etc. (2). Durante la década de los setenta, estos hallazgos condujeron a postular que el estado de Anergia Sistémica, presente en las formas polares más severas de estas enfermedades, se debía a defectos intrínsecos en el funcionamiento de linfocitos T.

Nuestro grupo de trabajo inició sus investigaciones en el área de la Anergia Sistémica en enfermedades infecciosas, con la observación inmunoclínica de un caso de candidiasis muco-cutánea difusa. La paciente presentaba severas lesiones en el tracto gastro-intestinal y la prueba de piel de hipersensibilidad

retardada a la candidina era negativa. Basados en un protocolo de exploración de RIMC *in vitro* previamente estandarizado en nuestro laboratorio y aplicado en modelos clínicos crónicos idiopáticos (3-7), pudimos demostrar que los linfocitos de sangre periférica sometidos a un período de precultivo de 24 horas, permitía evidenciar una respuesta de memoria intacta de los linfocitos de esta paciente al extracto de la *Cándida albicans*.

Esta interesante y sorprendente observación pudo ser investigada más detalladamente en pacientes portadores de una Paracoccidioidomicosis (PCM). Así, los linfocitos de sangre periférica de pacientes con PCM activa, con altos títulos de anticuerpos circulantes contra antígenos del *Paracoccidioides brasiliensis* (ELISA), altos tenores de complejos inmunológicos circulantes (células Raji) y ausencia de respuestas proliferativas *in vivo* e *in vitro* a extractos purificados del hongo, mostraron una respuesta de memoria intacta *in vitro* luego de un período de precultivo de 24 horas (8). Aun más, en un grupo de los pacientes con enfermedad más severa, la respuesta exitosa a Anfotericina B estuvo acompañada de "recuperación" de la respuesta proliferativa de memoria al *P. brasiliensis* y significativo descenso de los títulos circulantes de anticuerpos específicos y complejos inmunológicos (8). Mohagheghpour y colaboradores en 1987 (9), reportaron similares hallazgos en pacientes con Lepra Lepromatosa. Así, luego de un período de precultivo de 48 horas, los linfocitos CD4+ de la sangre periférica de estos pacientes mostraban una respuesta de memoria intacta a anticuerpos del *M. lepra* confirmando nuestros hallazgos en PCM. Investigaciones posteriores en nuestro laboratorio en Tuberculosis pulmonar precoz (Current Active Pulmonary Tuberculosis), demostraron que aún en esta fase inicial de infección por *M. tuberculosis*, en ausencia de Anergia Sistémica, la hiporespuesta proliferativa de mononucleares de sangre periférica al PPD, recuperaba significativamente luego de precultivar las células por 24 horas previo a la estimulación específica *in vitro* (10). Tanto en el caso de los pacientes con lepra lepromatosa (9) como en tuberculosis precoz (10), la demostración de una respuesta de "memoria" intacta al antígeno sensibilizante fue un fenómeno específico.

Estos hallazgos nos han permitido proponer, el que debe descartarse la hipótesis de principios de los años setenta, sugiriendo defectos intrínsecos de los linfocitos T como base inmunopatológica para explicar la instalación del fenómeno de Anergia Sistémica en las formas polares más severas de ciertas enfermedades infecciosas (11, 12).

Inmunomodulación Intrínseca

El sistema inmunológico es una estructura orgánica que responde en términos de estímulo/respuesta, con la notable propiedad de la especificidad biológica. Su expresión fisiológica (la respuesta inmunológica), está destinada a proveer no sólo inmunidad sino a cooperar con otros sistemas orgánicos para garantizar homeostasis.

La respuesta inmunológica es codificada genéticamente en toda su estructura y expresión. Asimismo, es susceptible a influencias inmunorreguladoras, generadas en el ambiente de células, receptores y factores solubles, los cuales garantizan mecanismos efectores en las fases fluidas y celulares. Por otra parte, es susceptible a inmunomodulación, facilitando, disminuyendo o inhibiendo su expresión funcional.

En consecuencia, la inmunomodulación es un concepto amplio, cuyo origen relativo a la Anergia Sistémica es de tipo intrínseco (proveniente de la interacción antígeno-huésped), ocasionando ulteriormente resultados finales netos de inhibición o facilitamiento.

Así, estas influencias inmunomoduladoras pueden provenir de moléculas de fase fluida (factores séricos autólogos, FSA), del resultado de interacciones celulares (factores celulares autólogos FCA) y del antígeno libre.

Factores séricos (FSA)

Observaciones en los modelos crónicos, permitieron identificar factores presentes en el suero autólogo o bien provenientes de la interacción entre células, capaces de modificar (inhibir o facilitar) la respuesta proliferativa *in vitro* de linfocitos T.

La disponibilidad de modelos infecciosos de causas conocida, permitió explorar ambos tipos de factores inmunomoduladores en el contexto de su prevalencia y/o posible influencia de la respuesta proliferativa *in vitro*.

En relación a los FSA, nuestros resultados en PCM, TBPC, Oncocercosis (13) y Eschistosomiasis (14) permitieron establecer su significativa prevalencia y su influencia biomodal, inhibiendo y menos frecuentemente facilitando la respuesta proliferativa de linfocitos T a mitógenos, aloantígenos o antígenos específicos. Kerr y col (15) y Hussein y col. (16) demostraron en Lepra Lepromatosas, FSA inhibidores del reclutamiento de células al ciclo celular, mientras que Janeway y col. (17) establecieron (empleando linfocitos T

clonados) que los anticuerpos monoclonales contra epítopes del receptor para antígenos, son capaces de inhibir o facilitar la activación de estos linfocitos, dependiendo de la característica molecular del epítipo que interactúa con el anticuerpo monoclonal. La naturaleza de estos FSA se desconoce. Algunas hipótesis estarían relacionadas con los complejos inmunológicos (CIC) con una concepción teórica en cuanto a la interrelación del antígeno que forma parte del CIC y el agente casual. En los modelos anteriormente discutidos y en otros de origen infeccioso, la detección del CIC es un hecho de significativa prevalencia (18-20). Las dos moléculas, antígeno y anticuerpo específicos, libres o en forma de agregados moleculares (CIC) deben poseer una extraordinaria importancia, en el resultado final de la respuesta proliferativa de linfocitos T ante el antígeno específico u otros estímulos de la activación linfocitaria.

Factores Celulares Autólogos (FCA)

Otra fuente de posible modulación intrínseca proviene de interacciones celulares y/o factores solubles. Una de las observaciones más interesantes es la de Modlin y colaboradores (21), demostrando que clones CD8 provenientes del infiltrado celular de lesiones lepromatosas, fueron capaces de suprimir la transformación blástica no sólo a Concanavalina A sino a antígenos de *M. leprae*. Hallazgos muy similares fueron registrados por Ottenhoff y col. (22), con la descripción de clones supresores de respuestas *in vitro* específicas para *M. leprae* y otros antígenos provenientes de micobacterias seleccionadas.

En nuestras investigaciones, el estudio de FCA se realizó en tres modelos diferentes. En el caso de Amerindios portadores de Oncocercosis, pudimos demostrar que en algunos de ellos, los linfocitos en sangre periférica precultivados fueron hiporrespondedores a aloantígenos. Estos hallazgos motivaron efectuar cocultivos celulares, investigando respuestas alogénicas de controles normales y células de estos pacientes, comparándolas en el cocultivo con un segundo control normal. Las células de los Amerindios con Oncocercosis suprimieron la respuesta alogénica de los controles (14). En pacientes con infección reciente y/o por *Schistosoma mansoni*, CD4 precultivadas reaccionaron en una forma más vigorosa ante antígenos de verme adulto. Al añadir células adherentes (monocitos-macrófagos), una significativa inhibición de la proliferación blástica específica fue comprobada (13). Finalmente, en pacientes con Tuberculosis pulmonar precoz, pudimos

estudiar (utilizando como referencia la respuesta *in vitro* a PPD), la acción de células adherentes autólogas y la síntesis *in vitro* de IL-2 así como los niveles séricos del receptor IL-2 (IL-2R). En base a las alteraciones encontradas, sugerimos un estado de pre-activación, el cual puede interferir las respuestas blastogénicas al antígeno añadido *in vitro*. Los altos niveles de IL-2R soluble tendieron a confirmar la posibilidad del estado de preactivación. Aun más, luego de la estimulación con PPD, la síntesis de IL-2 fue mucho menor en los pacientes que en los controles. Debe recordarse que tanto el IL-2R soluble como el expresado en membrana, pueden unirse a un exceso de IL-2 circulante. Por lo tanto, un exceso de IL-2R soluble circulante prevendría la unión de IL-2 a su receptor de membrana, interfiriendo con la síntesis de novo de IL-2 y con la respuesta blastogénica. Por otra parte, los monocitos - macrófagos son capaces de disminuir la síntesis de IL-2 (23,24). En nuestros experimentos, la depleción de células adherentes se acompañó de un incremento de la síntesis de IL-2 (10). La prostaglandina E2 parece estar involucrada en la mediación del efecto del monocito-macrófago sobre la síntesis de IL-2.

Antígeno Libre

La acción inmunomoduladora del antígeno per sé, es quizás de las más significativas, en términos de respuestas inmunológicas. En la Lepra, Menhra y sus colaboradores han demostrado que el trisacárido terminal del glicolípido I de *M. leprae*, es un activo inductor de linfocitos CD8 supresores (25). Por su parte, Mohagheghpour y col., evidenciaron que en la pre-incubación de antígenos de *M. leprae*, se reducía significativamente la respuesta blastogénica de CD4 pre-cultivados provenientes de pacientes con Lepra Lepromatosa al ser estimulado con dosis estandarizadas del mismo antígeno (9). En el modelo de Tuberculosis, Ellner y colaboradores, reportaron que extractos provenientes de micobacteria inhibía la transformación blástica y la síntesis del factor inhibidor de macrófagos en pacientes sensibilizados (26). Productos parasitarios y micóticos pudieran ejercer una acción similar (27, 28). Uno de los modelos más sugestivos ha sido el de la toxina del *vibrio cholera* (TC) la cual posee efectos inmunomoduladores de amplio espectro (29). Lycke y colaboradores reportaron que la TC induce una inhibición importante en la transformación blástica y proliferación cuando es añadida en fases iniciales del cultivo mientras que luego de la estimulación con Concanavalina A, la adición de TC produjo un fenómeno de facilitamiento de la respuesta proliferativa (30, 31).

Esta acción bimodal de la TC, similar a nuestras observaciones en *Oncocercosis* y *Eschistosomiasis*, ha sido reportada recientemente por Mohagheghpour y colaboradores en el caso de fracciones provenientes de *M. leprae*, con efectos sobre linfocitos T y B dependientes de la concentración antigénica (32).

Nuevas Perspectivas

Los hallazgos antes descritos, sugieren la necesidad de reevaluar las posibles vías inmunopatológicas que pudieran explicar la instalación y mantenimiento de la Anergia Sistémica en Enfermedades Infecciosas. La posibilidad de defectos específicos ("intrínsecos") de linfocitos T ante un determinado antígeno (hipotetizado en lepra lepromatosa a principio de los años setenta, 33) es a nuestro entender inexistente. Un complejo grupo de influencias inmunomoduladoras, resultantes de la interacción antígeno-huésped, suele inducir inhibición y menos frecuentemente, facilitamiento, de la respuesta inmunológica específica.

Así, la reducción de la carga antigénica (post-tratamiento), la remisión clínica por periodos largos y/o la exploración *in vitro* de RIMC apropiadamente estandarizada, puede revelar una capacidad intacta de expresar respuestas de memoria ante el antígeno en cuestión. Desde el punto de vista clínico, la visión etiopatogénica de una respuesta de memoria intacta, nos ha permitido sugerir una nueva clasificación clínica de la Anergia Sistémica (Tabla 1), en la cual sólo el enigmático fenómeno de la Anergia Sistémica que acompaña al cuadro clínico de la leucemia linfocítica crónica permanece dentro de la categoría de defecto primario de respuesta de linfocitos T.

Debemos añadir a la conjunción de influencias de ASF, ACF y del antígeno libre, todo el posible significado en la fisiopatología de la Anergia Sistémica, que poseen los diferentes conglomerados celulares que infiltran las lesiones y el interesante fenómeno de re-distribución de linfocitos T específicos hacia las zonas de máxima acumulación antigénica. Una dramática ilustración fue hallar evidencias de "secuestro preferencial" en el espacio pleural de pacientes con TBC activa, asociado a anergia cutánea al PPD. Las células infiltrantes de la pleura (linfocitos T, CD4+) respondían al PPD. Más aun, luego de la terapia exitosa, la RIMC de mononucleares de sangre periférica y las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada al PPD se tomaron positivas (34).

Tabla 1. CLASIFICACION CLINICA DE LA ANERGIA SISTEMICA*

1. PRIMARIA

Leucemia Linfocitaria Crónica

2. SECUNDARIA

2.1. Inmunomodulación (Inter-Acción Huésped-Antígeno)

2.2.1. Enfermedades Infecciosas

2.2.2. Desordenes Linfoproliferativos

2.2.3. Cáncer

2.1.4. Enfermedades Granulomatosas

2.2. Inmunosenescencia

2.3. Destrucción Linfocitaria Activa
SIDA (Infección por VIH)

2.4. Inducidas

2.4.1. Malnutrición

2.4.2. Quemaduras

2.4.3. Cirugía

2.4.4. Uremia

2.4.5. Drogas Inmunosupresoras

*: Referencia 12.

Finalmente, basados en el grupo de observaciones discutidas previamente, hemos propuesto (12) un enfoque integral, unificador, al fenómeno clínico observado por primera vez por Von Pirquet en 1911. Se enfatiza el papel que juegan los FSA, FCA, la redistribución de linfocitos T sensibilizados y el antígeno libre en la expresión final de la respuesta específica de linfocitos T. Asimismo, dichos factores no sólo coexisten sino que probablemente actúan simultáneamente. En consecuencia, el resultado de estos factores inmunomoduladores determinará las características inmunoclínicas de la enfermedad cuya expresión cardinal es la Anergia Sistémica.

Las implicaciones de estos factores y probablemente otros por ser identificados, puede ser múltiples, lo que conlleva a su estudio sistemático para caracterizaciones moleculares más precisas.

A la vez, se podría contar con nuevos procedimientos en el inmunodiagnóstico de la anergia sistémica y con la posibilidad de aplicar métodos complementa-

rios no medicamentosos (plasmaféresis agresiva, inmunoabsorción), al esquema terapéutico aplicado en el paciente anérgico y en particular, en sus fases agudas, que implican de por sí una muy alta morbo-letalidad.

Los ensayos terapéuticos basados en el empleo de extractos crudos del agente causal asociados a potenciadores tipo BCG aplicados a modelos infecciosos anergizantes (i.e. Lepra lepromatosa) no han aportado evidencia alguna de modificar en términos concretos y reproducibles, la historia natural de este tipo de enfermedades. Más aún, tampoco han demostrado eficacia alguna cuando fueron aplicados a contactos cercanos y habitantes de zonas endémicas (35). La supuesta presencia de defectos intrínsecos de linfocitos T como anomalía inmunopatológica para explicar la anergia sistémica de estos enfermos (33) no fue corroborada posteriormente. A las observaciones previamente discutidas de Mohaghehpour y col. (19) y de Ottenhoff y col. (22) en el modelo de lepra, así como las nuestras en PCM y Tuberculosis (8, 10) debe incorporarse a Bloom y col. (36) quienes están ahora de acuerdo con la presencia de linfocitos T de memoria a los antígenos de *M. leprae*, sugiriendo la coexistencia de otros linfocitos T de tipo supresor sensibilizados contra componentes del *M. leprae* y capaces de suprimir la respuesta efectora de poblaciones de memoria. Contrario al alto costo socio-económico que han inducido e inducen los largos períodos de observación en la búsqueda de posibles efectos beneficiosos de la combinación *M. leprae* y BCG, el Programa de Investigación de Enfermedades Tropicales de la OMS (TDR), viene recomendando el uso sistemático de protocolos multidrogas en el tratamiento del paciente lepromatoso anérgico. En particular, una nueva droga, la Ofloxacin, unida (Protocolo Múltiple) a la Rifampicina, la Daptasona y la Clofazina pudiera ofrecer una curación en apenas un mes de tratamiento (37).

Indudablemente, podemos adelantar la posibilidad de que al eliminar la fuente antigénica, léase el *M. leprae*, la notable influencia inmunomoduladora que ejerce dicho antígeno sobre la respuesta inmunológica específica desaparece, permitiendo al enfermo mostrar nuevamente no sólo respuestas de memoria intactas sino una probable recuperación efectora a nivel de linfocitos y del axis monocitos-macrófagos.

En todo caso, los hallazgos inmunopatológicos en la última década, ofrecen hoy una nueva visión del síndrome clínico de la Anergia Sistémica, la cual está íntimamente relacionada con la presencia en el huésped de inmunomoduladores que ocasionan una profunda alteración en la capacidad de respuesta de sus linfocitos.

Referencias

1. Von Pirquet, C. 1911. Allergy, *Arch. Intern. Med.* 7:259-341.
2. Dwyer, J.H., 1984. Anergy: The mysterious loss of immunological energy. *Prog. Allergy* 35:15-92.
3. Machado, I.V., Ruiz-Diez, C., Blanca I., Bianco, N.E. 1984. Characterization of cell-mediated immunity in long term survivors of gastric or colorectal cancer. *Am. J. Surg.* 147:334-338.
4. Feo-Figarella, E., Morillo, F., Blanca, I., Bianco, N.E. 1984. Failure of cell-mediated effector mechanism in lung cancer. *JNCI* 73:1-6.
5. Blanca, I., Grases, P., Matos, M., Contreras, C.E., Ochoa, M.A., Wright, H., Bianco N.E. 1982. Immunology of human gastric cancer: A preliminary report. *Cancer* 49:1810-1816.
6. Pérez-Rojas, G., Penchaszadeh, G., Tapanes, F., Contreras, C.E., Abadi, I., Armas, P., Boissiere, M., Bianco, N.E. 1980. Pathophysiology of the immune response in systemic lupus erythematosus: A new approach. In "Streptococcal Disease and Immune Response" (S. Reed and J. Zabriski, Eds.), Academic Press, New York, p. 507-521.
7. Defreitas, M.E., Kondracki, E., Pérez-Rojas, G., Bianco, N.E. 1982. Further aspects of T cell function in systemic lupus erythematosus. *Imm. Comm.* 11:113-120.
8. Arango, M., Oropeza, F., Anderson, O., Contreras, C.E., Bianco, N.E., Yarzabal, L. 1982. Circulating immune complexes and in vitro cell reactivity in paracoccidiodomycosis. *Mycopathologia* 79:153-158.
9. Mohaghehpour, N., Gelber, R.R., Engelman, E.G., 1987. T cell defect in lepromatous leprosy is reversible in vitro in the absence of exogenous growth factors. *J. Immunol.* 138:570-574.
10. Andrade-Arzabe, R., Machado, I.V., Fernández, B., Blanca, I., Ramírez, R., Bianco N.E. 1991. Cellular immunity in current active pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 143:496-500.
11. Bianco, N.E. 1986. The immunoregulatory influence of serum factors and its relationship with clinical anergy. In "Proceedings, XII International Congress of Allergy and Clinical Immunology" *J. All. Clin. Immunol.* pp 101-107.

12. Bianco, N.E. 1992. The Immunopathology of Systemic Anergy in Infectious Diseases: A Reappraisal and New Perspectives. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 62:253-257.
13. Aldrey, O., Noya, B., Machado, I., Noya, O., Bianco, N.E., Pérez, G.E. 1988. Immunopathology of human schistosomiasis mansoni. I. Immunomodulatory influences on T cell function. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 30:393-399.
14. Pérez-Rojas, G.É., Valderrama, M., Echeverría, C., Machado, I., Contreras, C.E., Yarzabal, L., Bianco, N.E. 1986. Immunology of Onchocerciasis. II. Modulatory effects of serum and cell factors on lymphocyte proliferative responses to mitogens and alloantigens. *Inmunología* 5:120-124.
15. Kerr, M.A., Hussein, J.M., Potts, R.C., Swanson, J., Sheriff, M.M. 1987. Characterization of a factor in leprosy serum that inhibits the growth of mitogen stimulated normal human lymphocytes. *Immunology* 61:117-123.
16. Hussein, J.M., Kerr, M.A., Swanson, J., and Sheriff, M., 1987. The mechanism of action of the factor in leprosy serum that inhibits the growth of mitogen-stimulated normal human lymphocytes. *Immunology* 61:124-129.
17. Janeway, C.A., Carding, S., Jones, B., Murray, J., Portoles, P., Rasmussen, R., Rojo, J., Saizawa, K., West, J., Bottomly, K. 1988. CD4+ T-cell: Specificity and function. *Immunol. Rev.* 101:39-80.
18. Theofilopoulos, A.N., Dixon, F.J. 1979. The biology and detection of immune complexes. *Adv. Immunol.* 28:84-193.
19. Lambert, P.H., Dixon, F.J., Zubler, R.H. et al., 1978. WHO collaborative study for the evaluation of eighteen methods for detecting immune complexes in the serum. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1:1-10.
20. Theofilopoulos, A.N., Wilson, C.B., Dixon, F.J. 1976. The Raji cell immunoassay for detecting immune complexes in human sera. *J. Clin. Invest.* 57:169-176.
21. Modlin, R.L., Kato, H., Mehra, V., Nelson, E.E., Xue-dong, F., Rea, T.H., Pattengale, P.K., Bloom, B.B. 1986. Genetically restricted suppressor T-Cell clones derived from lepromatous leprosy. *Nature* 322:459-461.
22. Ottenhoff, T.H.M., Elferink, D.G., Klaster, P.R. de Vries, R.R.P. 1986. Cloned suppressor T cells from a lepromatous leprosy patient suppress Mycobacterium leprae reactive helper T Cells. *Nature* 322:462-464.

23. Toosi, Z., Kleinhenz, M.E., Ellner, J.J., 1986. Defective interleukin 2 production and responsiveness in human pulmonary tuberculosis. *J. Exp. Med.* 163:1162-1172.
24. Ellner, J.J., Wallis, R.S. 1989. Immunological aspects of mycobacterial infections. *Rev. Infect. Dis.* 11 (Suppl. 2):445-459.
25. Mehra, X., Brennan, P.J., Rada, E., Convit, J., Bloom, B. 1984. Lymphocyte suppression in leprosy induced by unique *M. leprae* glycolipid. *Nature* 308:194-196.
26. Ellner, J.J., Daniel, T.M. 1979. Immunosuppression by mycobacterial arabinomannan. *Clin. Exp. Immunol.* 35:250-257.
27. Capron, A., Bazin, H., Dessaint, J.P., Capron, M. 1979. Macrophage adherence mediated by specific IgE. *ICRS Med. Sci.* 3:53-60.
28. Arango, M., Lugo, E., Ousassi, A., de Moutis, I., Capron, A., Yarzabal, L. 1986. Immunology of onchocerciasis. I. Association of antigenemia with depression of delayed cutaneous hypersensitivity. *Inmunología* 5:78-82.
29. Pierce, N.F. 1978. The role of antigen form and functions in the primary and secondary intestinal immune response to oral cholera toxin and toxoid in rat. *J. Exp. Med.* 148:195-204.
30. Lycke, N., Holmgren, J. 1986. Strong adjuvant properties of cholera toxin on gut mucosal immune responses to orally presented antigens. *Immunology* 59:301-310.
31. Lycke, N., Bramder, A.K., Ekman, L., Karlson, U., Holgren, J. 1989. Cellular basis of immunomodulation by cholera toxin in vitro with possible association to the adjuvant function in vivo. *J. Immunol.* 142:20.27.
32. Mohagheghpour, N., Munn, M.W., Gelber, R.H., Engleman, E.G., 1990. Identification of an immunostimulating protein from mycobacterium leprae. *Infect. Immun.* 58:703-710.
33. Convit, J., Pinaridi M.E., Arias Rojas, F. 1971. Some considerations regarding the immunology of leprosy. *Int. J. Lepr.*, 30:556-564.
34. Rossi, G.A., Balbi, B., Manca, F. 1987. Tuberculous pleural effusions: Evidence for selective presence of PPD-specific T-lymphocytes at the site of inflammation in the early phase of the infection. *Am. Rev. Resp. Dis.* 136:575-579.

35. Convit, J., Sampson, C., Zúñiga, M., Smith, P.I.G., Plata, J., Silva, J., Molina J., Pinaridi, M.E., Bloom, B.R., Salgado, A. 1992. Immunoprophylactic trial with combined mycobacterium leprae/BCG vaccine against leprosy: preliminary results. *Lancet*, 339:446-450.
36. Bloom, B.R. Modlin, L.L., Salgame, P. 1992. Stigma variations: observations: on suppressor T cells and leprosy. *Ann. Rev. Immunol.*, 10:453-488.
37. TDR News. Published by the VNDP, World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. No. 38, February, 1992.

**PERSPECTIVAS ACTUALES Y
FUTURAS DE LA INMUNOLOGIA
VOLUMEN I**

Editado por:
FONDO EDITORIAL ACTA CIENTIFICA VENEZOLANA
Edificio Aso Vac- Funda Vac
Avenida Neverí - Colinas de Bello Monte
Teléfono: 572.10.02 - Apdo. 47388

Primera Edición 1993

ISBN: 980-201-042-0

Impreso en Editorial Torino - Caracas

EDICION SUBSIDIADA POR EL CONICIT

I

INS