

## MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO E DE EVASÃO DO PARASITA.

A. Oliveira Lima e M. Queiroz Javierre

Os mecanismos íntimos de interação do hospedeiro com o parasita continuam um dos temas centrais da imunoparasitologia. Todavia, a despeito do grande progresso ocorrido na última década sobre o assunto, muitas questões importantes ainda não puderam ser esclarecidas, especialmente as que dizem respeito à maneira de sobrevivência e evasão do parasita do sistema vacuolar dos macrófagos e aqueles relacionados com os fatores que modulam a imunidade celular.

### PENETRAÇÃO DO PARASITA NAS CÉLULAS.

Já se conhecem três mecanismos de penetração do parasita para o interior das células de mamíferos: 1) penetração direta através da membrana; 2) penetração após fusão das membranas do parasita e da célula hospedeira; 3) interiorização por meio da endocitose. A penetração direta seria pouco frequente<sup>27,28</sup>, embora já comprovada para certos protozoários<sup>43,53</sup>. A penetração após fusão das membranas seria mais encontrada entre os vírus (paramixovirus, p. ex.), com liberação do "core" viral para o citoplasma. Não parece ter maior importância nos protozooses. A penetração que se faz através da endocitose é, seguramente, a mais comum entre os parasitas de vida intracelular, obrigatória ou facultativa.

Suas características dependem do parasita e da célula hospedeira. Se esta não é tipicamente uma célula fagocítica (fibroblasto, HeLa, etc.), a endocitose só se fará se o parasita estiver vivo pelas projeções da membrana plasmática, com formação de vacúolo endocítico. Já os macrófagos e os polimorfos nucleares (PMN) endocitam parasitas vivos ou mortos, processo que só requer pequena participação do parasita além da fase inicial de aderência.

Os estímulos induzidos sobre a membrana plasmática levam à interiorização do parasita para o sistema vacuolar, conservando-se íntegra a membrana do fagócito.

### SISTEMA VACUOLAR DAS CÉLULAS FAGOCÍTICAS.

O sistema vacuolar das células especializadas na endocitose (fagocitose e pinocitose) compreende os lisossomas, os vacúolos pinocíticos (pinossomas) e fagocíticos (fagossomas) e os fagolisossomas. Com a interiorização do parasita no fagossoma, que resultou da invaginação da membrana plasmática, e da fusão deste com a membrana dos lisossomas, originam-se os fagolisossomas. Neste novo ambiente, por efeito de enzimas e de certos produtos metabólicos, o parasita poderá morrer e ser digerido. Poderá, também, sobreviver ou evadir e se multiplicar no citoplasma, após lise ou ruptura dos fagolisossomas.

### MECANISMOS DE EVASÃO DO PARASITA.

Muitos progressos se fizeram nos últimos anos sobre os acontecimentos intracelulares após a interiorização do parasita pelos macrófagos<sup>3,4,5,24,27,29,32,38,40,53</sup>. Muito pouco, no entanto se aprendeu sobre os mecanismos pelos quais alguns parasitas conseguem escapar da ação das enzimas e de fatores metabólicos que naturalmente os matariam dentro dos fagolisossomas. A cinética da fusão fagossoma - lisossoma, e a degranulação dos leucócitos PMN, já foram descritas por vários autores, mas só agora começam a surgir informações sobre os fatores que as controlam<sup>4,7,26,27,28,29,32,46</sup>. Já se conhecem vários mecanismos pelos quais o parasita consegue evadir ou se livrar da agressão das células fagocíticas: 1) impedindo sua aderência à membrana dos macrófagos ou dos PMN (ação protetora do ácido hialurônico, da proteína M, etc.). Nesses casos, os anticorpos e o complemento podem facilitar a aderência, etapa inicial da endocitose; 2) impedindo sua interiorização pela membrana, como acontece com o gênero *Mycoplasma*, onde uma proteína da parede bacteriana funciona como fator impediente; 3) fazendo modular a estrutura antigênica da membrana externa; 4) apresentando o fenômeno de "capping"

quando em presença de anticorpos contra seus antígenos de superfície, condição que, embora não impeça sua aderência ao macrófago, dificulta sua endocitose<sup>21</sup> e a ação do complemento; 5) disfarçando-se pela incorporação de substâncias do hospedeiro, as quais os recobrem e os tornam não imunogênicos; 6) elaborando teores elevados de antígenos solúveis, com os quais poderão induzir: a) competição antigênica, que dificulta a formação simultânea de anticorpos para outros antígenos do parasita; b) tolerância imunológica dos linfócitos T e B; c) bloqueio dos macrófagos, célula K, linfócitos T e PMN pelos complexos AgAc; d) ativação dos linfócitos T supressores; e) desvio imunológico; 7) Produzindo substâncias que bloqueiam a ação dos agentes quimiotáticos para os PMN e macrófagos; 8) elaborando substâncias mitogênicas em teores suficientes para exaurirem a capacidade reacional dos linfócitos T e B; 9) secretando substâncias que bloqueiam a atividade dos linfócitos T e macrófagos; 10) refugiando-se dentro de vacúolos no interior dos macrófagos e de outras células; 11) provocando a lise ou ruptura do fagossoma, como sucede com vírus "vaccinia"<sup>51</sup>, com *T. cruzi*<sup>32,51</sup>, do que resulta a penetração do parasita no citoplasma; 12) impedindo a fusão dos macrófagos com os lisossomas, como observado com os bacilos vivos da tuberculose<sup>22</sup>, o toxoplasma vivo<sup>27,13</sup> resistindo à ação das enzimas lisossômicas, como ocorre com a *L. donovani*<sup>9</sup>, com o *M. lepraemurium*<sup>16</sup>, onde os bacilos parecem ser recobertos com um material protetor. O escape do reovirus tipo 3 se faz à custa de uma das enzimas do próprio lisossoma, que, ao destruir seu envelope, possibilita a entrada do "core" viral para o citoplasma<sup>52</sup>.

De muitos protozoários, como acontece com as leishmanias, os tripanosomas, o toxoplasma, os plasmódios, pouco ainda se sabe como se comportam dentro do sistema vacuolar dos macrófagos. Assim, parece ignorado o mecanismo pelo qual a *L. enrietti* não se deixa destruir in vitro pelos macrófagos ativado do peritônio de cobaia imune<sup>3,8</sup>, embora sua destruição ocorra facilmente no macrófago do camundongo não imune. Ignoramos a maneira pela qual as formas tripomastigotas e amastigotas do *T. cruzi* conseguem sobreviver e evadir para o citoplasma do macrófago não ativado e serem destruídos

pelo macrófago ativado<sup>32,53</sup>. O *T. cruzi* vivo, aparentemente, não impede sua aderência aos macrófagos e sua endocitose. Todavia, poderá sobreviver nos fagossomas para depois rompê-los, evadir e se multiplicar no citoplasma<sup>5,42,53</sup>. Em presença de anticorpos específicos, ou com o auxílio dos linfócitos T sensibilizados, os macrófagos podem destruir o *T. cruzi*. Sabe-se, no entanto, que mesmo nessas condições um número significativo de tripanosomas consegue evadir para o citoplasma<sup>53</sup>. Informações preciosas têm sido obtidas sobre o comportamento intracelular do *T. gondii*. Consegue o toxoplasma impedir a fusão fagossoma-lisossoma dos macrófagos normais, a não ser quando interiorizado em presença de anticorpos específicos, ou quando os parasitas estão mortos dentro dos fagossomas. Os macrófagos ativado por linfócitos sensibilizados impedem a multiplicação intracelular do toxoplasma sem que ocorra, aparentemente, aumento da fusão fagossoma-lisossoma<sup>29</sup>. Dentro os parâmetros de maior importância e que possibilitam certo prognóstico sobre a sorte dos parasitas de vida intracelular, nas infecções experimentais, cumpre considerar: 1) a relação numérica entre o parasita vivo e o macrófago.

Quando a relação P/M é inferior a 10/1, os macrófagos ativado conseguem destruir a maioria dos parasitas<sup>35,53</sup>; 2) o estado de reatividade dos macrófagos, se ativado ou não ativado. Os macrófagos ativado são muito mais eficientes na luta contra os parasitas, especialmente quando a ativação se faz por linfócitos sensibilizados na presença do antígeno (ativação específica); 3) a presença de anticorpos citofílicos, especialmente da classe IgG, que armam os macrófagos e os tornam mais eficientes na endocitose.

#### FUSÃO FAGOSSOMA — LISSOSSOMA.

Já se conhecem alguns mecanismos capazes de interterir na fusão fagossoma-lisossoma das células fagocíticas. Dentre as condições que dificultam essa fusão: 1) aumento intracelular do teor de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc); 2) formação de ligações químicas de carboidratos (glicoproteínas, glicolípides) da membrana do parasita com certos componentes da membrana do fagolisossoma, conforme sugerem as experiências com a Con A<sup>17</sup>.

Dentre as condições que facilitam a fusão: 1) morte dos parasitas dentro do fagossoma<sup>27</sup>; 2) presença de anticorpos e/ou de complemento, especialmente de C3, fixado ao parasita; 3) aumento intracelular do teor de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc).

### O PAPEL DOS ANTICORPOS NA RESISTÊNCIA

Os protozoários podem estimular tanto a imunidade humoral como a celular. De uma maneira geral, tem-se dito que os anticorpos não exercem papel muito importante na proteção contra protozoários. Todavia, esta questão deverá ser reconsiderada à luz de novas informações mostrando que os anticorpos contra os parasitas de vida intracelular podem interferir de diferentes modos nos mecanismos da resistência: (A) *Favorecendo o hospedeiro*: 1) bloqueando processos vitais do parasita (motilidade, nutrição, metabolismo respiratório, reprodução etc); 2) facilitando a aderência do parasita aos macrófagos e PMN (citofilia); 3) facilitando a interiorização do parasita pelas células fagocíticas (opsonização); 4) contribuindo para a fusão dos fagossomas com os lisossomas<sup>4, 28, 46</sup>; 5) possibilitando a ação citotóxica contra o parasita pelo complemento, pelas células K, pelos macrófagos e PMN, todos se valendo da porção Fc do anticorpo sensibilizador; 6) favorecendo o transporte e eliminação dos antígenos do parasita. (B) *Desfavorecendo o hospedeiro*: 1) bloqueando as atividades dos linfócitos T, levando-os a estados de imunossupressão (excesso de anticorpo, presença de complexos AgAc etc.); 2) formação de anticorpos de baixa afinidade para o parasita; 3) anticorpos formando "capping" na membrana dos parasitas e possibilitando sua proteção contra a ação dos macrófagos e do complemento; 4) anticorpos contra os antígenos de revestimento do parasita, possibilitando mutações; 5) formação de complexos AgAc de ação tóxica sobre os vasos, os rins; 6) neutralização dos anticorpos contra o parasita por seus antígenos solúveis. Sabe-se que, uma vez dentro dos vacúolos dos macrófagos ou de outras células, os parasitas não mais sofrem a ação dos anticorpos.

### O FATOR CELULAR NA RESISTÊNCIA.

A opinião dominante é a de que os fatores celulares exercem papel decisivo na resis-

tência adquirida nas infecções por parasitas de vida intracelular. Dentre as células dotadas de capacidade efetora a serem aqui consideradas, figuram os linfócitos T, as células K, os macrófagos e os PMN. Atuam por mecanismos diversos com maior ou menor eficiência.

**LINFÓCITOS T.** Os linfócitos T desempenham o papel mais importante, ao lado dos macrófagos, na resistência contra os parasitas de vida intracelular. Há ampla documentação de que estes linfócitos exercem atividades múltiplas: 1) elaboram fatores (linfocinas) quando em presença do antígeno sensibilizador, capazes de ativar e de conferir resistência duradoura aos macrófagos; 2) produzem linfotoxinas que atuam diretamente sobre o parasita invasor; 3) exercem com grande eficiência, ação citotóxica pelo contato direto com o parasita<sup>11, 55</sup>; 4) exercem ação moduladora (ativadora e inibidora) sobre os linfócitos B; 5) criam, com a ajuda do macrófago e do antígeno sensibilizador, o estado de hipersensibilidade retardada, condição, em geral, presente no parasitismo intracelular; 6) deixam-se estimular preferencialmente pelos antígenos com radicais hidrofóbicos, antígenos emulsionados em adjuvantes oleosos contendo bacilos da tuberculose, ou pelos parasitas vivos, com o que sofrem transformação blástica e elaboram fatores de grande significado na resistência adquirida; 7) possibilitam a transferência passiva da sensibilidade retardada a da imunidade celular<sup>12, 37</sup>; 8) requerem a presença continuada do antígeno para que se mantenham permanentemente ativados. A sobrevivência do parasita (não necessariamente seu crescimento) é considerada essencial para a atividade dos linfócitos T<sup>12</sup>; 9) deixam-se bloquear por agentes imunossuppressores, com o que se agrava a infecção pelos parasitas de vida intracelular.

**CÉLULA K:** A possibilidade de as células K exercerem ação citotóxica efetora sobre os parasitas sensibilizados (especialmente por IgG), à maneira do que já se demonstrou contra células neoplásicas<sup>44</sup>, deverá estar hoje presente no espírito do imunoparasitologista. Como se sabe, essa ação citotóxica das células K se faz com o auxílio de anticorpos, especialmente da classe IgG mas sem a necessidade de complemento.

**MACRÓFAGOS:** Há ampla documentação sobre o papel dos macrófagos nas doenças de parasitismo intracelular<sup>5,32,40</sup>. Relativamente pouco se sabe, no entanto, a respeito dos mecanismos íntimos da sua participação na imunidade celular. Caberia aos macrófagos a principal ação efetora na luta contra os parasitas de vida intracelular. Trata-se de uma célula dotada da capacidade de se ativar por mecanismos específicos (ação dos linfócitos T em presença do antígeno) ou inespecífico (ação do BCG, etc.). Uma vez ativados, os macrófagos adquirem inúmeras propriedades que os colocam em situação privilegiada como célula efetora: 1) aumento de sua capacidade de aderência e de movimentação da membrana ondulatória periférica; 2) ativação da sua capacidade endocítica; 3) aumento do seu poder digestivo intracelular (maior número de lisossomas, maior teor de enzimas); 4) exagero de sua capacidade inibidora sobre os parasitas endocitados; 5) exacerbação do seu poder citotóxico sobre o parasita; 6) aumento de sua capacidade de endocitar células sensibilizadas com IgM e complemento<sup>7</sup>; 7) maior poder de fusão de suas membranas<sup>24</sup>. A recuperação de uma infecção causada por parasitas de vida intracelular resulta, principalmente, da atividade dos macrófagos ativados, nos quais esses organismos normalmente residem. Os linfócitos timo-dependentes, aparentemente, são os principais responsáveis pela ativação dos macrófagos durante a infecção pelo *T. cruzi*<sup>19,49</sup>. Também os sobrenadantes dos linfócitos T (mesmo depois de eliminado o antígeno), induzem ativação específica dos macrófagos. Esta ativação específica depende da presença de linfócitos sensibilizados e da colaboração do antígeno sensibilizador. Há evidências de que a ativação das diferentes funções dos macrófagos dependa do tempo de incubação com os linfócitos. Assim, a inibição da sua migração pode ser induzida rapidamente. A estimulação dos nucleotídeos cíclicos, a produção de colagenase, a bacteriostase e pinocitose requerem, pelo menos, 24 horas, enquanto a ativação dos fenômenos de aderência, da fagocitose e do aumento da oxidação da glicose exigem 48-72 horas de incubação<sup>45</sup>. Os principais antígenos de *T. cruzi* capazes de máxima estimulação dos linfócitos T estão presentes nas frações obtidas pela centrifugação diferencial de homogenizados a 30.000 g

(fração rica em lisossomas) e a 100.000 g (rica em ribossoma)<sup>48,54</sup>. Nenhum estudo foi ainda realizado sobre a digestibilidade dos antígenos de *T. cruzi* pelo sistema vacuolar dos macrófagos ativados. Assim, não se tem informações sobre o tempo de sua permanência nos tecidos, ou se com eles poderia ocorrer situação semelhante à descrita com macrófagos que endocitam material indigerível (certos polissacarídeos, peptidoglicans, etc.) de paredes bacterianas<sup>14</sup>. Nessas condições os macrófagos ativados podem exocitar enzimas (colagenase, elastase, ativador do plasmin, etc.) e com eles lesar os tecidos nas inflamações crônicas. Os macrófagos são suscetíveis de ativação com agentes inespecíficos, figurando dentre os mais ensaiados, o BCG vivo, o *C. parvum* morto, o tioglicolato, a proteose-peptona, o caseinato de sódio, o fator corda do bacilo da tuberculose, o levamisol. A ativação inespecífica, gasta, em média 3 (tioglicolato) a 7 dias (BCG, *C. parvum*), para atingir sua plenitude<sup>13,45</sup> e parece menos eficiente do que a ativação específica. Num caso ou noutro perdura apenas 15 - 20 dias após interrupção do estímulo, o tempo de ativação sendo função da natureza química do agente ativador. Os macrófagos podem, também, ser "armados" de modo específico (além de ativados), quer pelos linfócitos B (através de anticorpos citofílicos)<sup>6</sup>, quer pelos linfócitos T (elaboração do "specific arming factor"<sup>2,3,5</sup>) com o que adquirem maior capacidade efetora na imunidade celular. Sabe-se que os macrófagos possuem receptores de membrana para a porção Fc dos anticorpos citofílicos e para os componentes C3b e C4b do complemento. Poderiam os macrófagos exercer ação efetora contra os parasitas de vida intracelular por diferentes mecanismos: 1) pela endocitose e destruição do parasita no sistema vacuolar; 2) elaborando citotoxinas diretamente sobre a célula alvo<sup>20,31,33</sup>; 3) introduzindo enzimas dos lisossomas diretamente no citoplasma da célula invasora, após estreito contato celular<sup>24</sup>; 4) pela ação citotóxica sobre parasitas sensibilizados por anticorpos e/ou complemento; 5) funcionando como célula "helper" modulando as reações mediadas pelos linfócitos T e B<sup>18,23</sup>. A capacidade efetora dos macrófagos, na resistência contra o *T. cruzi*, vem sendo estudada desde 1935<sup>15</sup>. Todavia, muitas das pesquisas, algumas com

resultados discordantes sobre o papel dos macrófagos, não levaram em conta certos parâmetros hoje considerados básicos e que tornam os resultados de difícil julgamento. Todavia, pode-se afirmar que o *T. cruzi* seja capaz de penetrar, de sobreviver e de se multiplicar, in vitro, dentro de macrófagos não ativados de animais susceptíveis; que os macrófagos ativados, mesmo com recursos inespecíficos, oferecem maior resistência ao parasita; que os macrófagos ativados pelos linfócitos sensibilizados, especialmente com a ação simultânea de anticorpos citofílicos, podem destruir a maioria dos parasitas endocitados; que apesar da grande eficiência dos dispositivos mobilizados pelo hospedeiro, o *T. cruzi* consegue evadir para o citoplasma, aí se multiplicar e penetrar em outras células do tecido conjuntivo. As diferentes pesquisas mostrando a importância do sistema vacuolar dos macrófagos ativados no controle dos parasitas de vida intracelular, levam-nos a considerar a possibilidade de se tirar algum partido das propriedades lisossomotrópicas de certos medicamentos contra *T. cruzi*.

**POLIMORFONUCLEARES.** Muitas das características biológicas dos macrófagos são

comuns aos neutrófilos e aos eosinófilos, especialmente aquelas ligadas aos receptores de membrana (IgG, IgM, C3b, C4b) e a estrutura e fisiologia do sistema vacuolar. Assim, os PMN poderão funcionar como células efetoras e exercer ação citotóxica contra o parasita, especialmente com o concurso dos anticorpos e/ou do complemento. Os PMN têm, também, a capacidade de introduzir lisossomas e o sistema da mieloperoxidase nas células alvo<sup>10</sup>.

**COMPLEMENTO.** A ativação do complemento pela via alternada constitui um dos mecanismos de destruição de *T. cruzi* na forma epimastigota<sup>41</sup>. Através da via clássica o complemento exerce ação citotóxica quando ativado por certas imunoglobulinas da classe IgG e IgM. A endocitose por macrófagos do peritônio de camundongos através de IgM (homóloga) + complemento (C3b) só ocorreria, em termos significativos (mas não com IgM isolada), se o macrófago achar-se ativado<sup>7</sup>. Já a endocitose por IgG (homóloga ou heteróloga) e/ou complemento se faz mesmo com os macrófagos não ativados. Sabe-se que os macrófagos podem ser ativados através dos receptores de C3<sup>50</sup>.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKIYAMA, H. J. & McQUILLEN, N. K.: *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 21: 873, 1972.
- ALEXANDER, R. & ALEXANDER, P.: *Nature* 236: 168, 1972.
- ANDERSON, S. E. & REMINGTON, J. S.: *J. Exp. Med.* 139: 1.154, 1974.
- ARMSTRONG, J. A. & HART, P. D.: *Exp. Med.* 134: 713, 1971.
- BEHEBEHANI, K.: *Parasitology* 66: 343, 1973.
- BENNETT, B., OLD, L. J. & BOYSE, E. A.: *Nature* 198: 10, 1963.
- BIANCO, C., GRIFFIN, F. M. Jr., & SILVERSTEIN, S. C.: *J. Exp. Med.* 141: 1.278, 1975.
- BORGES, J. S. & JOHNSON, W. D. Jr.: *J. Exp. Med.* 141: 483, 1975.
- CHANG, K. P. & DWYER, D. M.: *Science* 193: 678, 1976.
- CLARK, R. A. & KLEBANOFF, S. J.: *J. Exp. Med.* 141: 1.442, 1975.
- CEROTTINI, J. C., BORDIN, A. A. & BRUNNER, K. I.: *Nature* 228: 1.308, 1970.
- COLLINS, F. M. & MACKANESS, G. B.: *Cell Immunol.* 1: 253, 1970.
- DAVID, J. R.: *Fed. Proc.* 34: 1.730, 1975.
- DAVIS, P., PAGE, R. C. & ALLISON, A. C.: *J. Exp. Med.* 139: 1.262, 1974.
- DIAS, E.: *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 22: 1, 1935.
- DRAPER, P. & REES, R. J. W.: *Nature* 228: 860, 1970.

17. EDELSON, P. J. & COHN, Z. A.: *J. Exp. Med.* 140: 1.387, 1974.
18. GERY, I., GERSON, R.K. & WAKSMAN, B. H.: *J. Exp. Med.* 136: 128, 1972.
19. GOBLE, F. C.: in *Immunity to Parasitic Animals*. JACKSON, J. R., HERMAN, R. & SINGER, I.: Appleton-Century-Krofts, N. Y., 1970.
20. GRANGER, G. A. & WEISER, R. S.: *Science* 145: 1.427, 1960.
21. GRIFFIN, F. M., GRIFFIN, J. A. & SILVERSTEIN, S. C.: *J. Exp. Med.* 144: 788, 1976.
22. HART, P. D., ARMSTRONG, J. A., BROWN, C. A. & DRAPER, P.: *Infect. Immunity* 5: 803, 1972.
23. HERSH, E. M. & HARRIS, J. E.: *J. Immunol.* 100: 1.184, 1968.
24. HIBBS, J. B.: *Science* 184: 468, 1974.
25. HOFF, R.: *J. Exp. Med.* 142: 299, 1975.
26. HOWARD, D. H.: *Infect. Immunity* 8: 577, 1973.
27. JONES, T. C. & HIRSCH, J. C.: *J. Exp. Med.* 136: 1.157-1.173, 1972.
28. JONES, T. C.: *J. Reticuloendothel.* 15: 439, 1974.
29. JONES, T. C., LEN, L. O. & HIRSCH, J. C.: *J. Exp. Med.* 141: 466, 1975.
30. JONES, T. C., YEH, S. & HIRSCH, J. C.: *J. Exp. Med.* 136: 1.157, 1972.
31. KELLER, R.: *J. Exp. Med.* 138: 625, 1973.
32. KRESS, Y., BLOOM, B. R., WITTNER, M., ROWEN, A. & TANOWITZ, H.: *Nature* 257: 394, 1975.
33. KRAHENBUHL, J. L. & REMINGTON, J. S.: *J. Immunol.* 113: 507, 1974.
34. LADDA, R., AIKIWA, M. & SPRINZ, H.: *J. Parasit.* 55: 633, 1969.
35. LOHMAN-MATHES, M. L., SIEGLER, F. C. & FISCHER, H.: *Eur. J. Immunol.* 3: 56, 1973.
36. MACKANESS, G. B.: *Brit. Med. Bull.* 23: 52, 1967.
37. MACKANESS, G. B.: *Semin. Hematol.* 7: 172, 1970.
38. MAUEL, J. & BEHIN, M.: *Transplant Rev.* 19: 121, 1974.
39. MACGREGOR, D. D., KOSTER, F.T. & MACKANESS, G. B.: *Nature* 228: 855, 1970.
40. MILDNER, R. V., KLOETZEL, J. & DEANCE, M. P.: *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 15: 386, 1973.
41. NOGUEIRA, N., BIANCO, C. & COHN, Z. A.: *J. Exp. Med.* 142: 224, 1975.
42. NOGUEIRA, N. & COHN, Z. A.: *J. Exp. Med.* 143: 1.402, 1976.
43. NORRBY, R.: *Infect. Immunity* 3: 278, 1971.
44. PERLMANN, P. & HOLM, G.: *Adv. Immunol.* 11: 117, 1969.
45. PIESSENS, W. F., CHURCHILL, W. H. J. & DAVID, J. R.: *J. Immunol.* 114: 283, 1975.
46. POSTE, G. & ALLISON, A. C.: *Biochem. Biophysic.* 100: 421, 1973.
47. ROCKLIN, R. E., SCHLOSSMAN, S. F. & DAVID, J. R.: *J. Exp. Med.* 140: 1.303, 1974.
48. SANTOS-BUCH, C. A. & TEIXEIRA, A. R. L.: *J. Exp. Med.* 140: 38, 1974.
49. SEAH, S.: *Nature* 225: 1.256, 1970.
50. SCHORLEMMER, H. U., DAVIES, P. & ALLISON, A. C.: *Nature*: 261: 48, 1976.
51. SILVERSTEIN, S. C.: *Semin. Hematol.* 7: 186, 1970.
52. SILVERSTEIN, S. C., ASTELL, C., LEVIN, D. H., SCHONBERG, M. & ACS, G.: *Virology* 47: 797, 1972.
53. TANOWITZ, H., WITTNER, M., KRESS, Y. & BLOOM, B.: *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 24: 25, 1975.
54. TEIXEIRA, A. R. L., & SANTOS-BUCH, C. A.: *J. Immunol.* 113: 859, 1974.
55. WAGNER, H., HARRIS, A. & FELDMANN, M.: *Cell. Immunol.* 4: 39, 1972.