

## POBLACIONES CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO EN LA MUCOSA INTESTINAL

*Ventura Juárez J.\**  
*Campos Rodríguez R.\*\**  
*Becerril Montes A.\*\*\* y*  
*Lara Padilla E.\*\*\*\**

La mucosa intestinal, la túnica más interna del órgano, está revestida por un epitelio formado por una capa de células prismáticas, absorbentes unas y productoras de moco otras, entre las que se localizan elementos celulares linfoides que constituyen el compartimiento intraepitelial (IE). La lámina propia de esta mucosa, tejido conjuntivo que contiene elementos linfoides dispersos, es asiento a nivel de la unión entre los dos intestinos de tejido linfoide nodular en las placas de Peyer y el apéndice.<sup>1</sup>

Así, el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), forma parte de los tejidos linfoides periféricos con estructura y función más compleja que la de ganglios linfáticos y bazo. Se ha demostrado en humanos, rata y ratón, que posee células eferentes y aferentes.<sup>2,3,4,5,6</sup> Los tejidos linfoides agregados como las placas de Peyer, apéndice y también amígdala son zonas aferentes capaces de iniciar respuestas inmunitarias,<sup>7</sup> mientras que los linfocitos de lámi-

na propia y los IE son células primordialmente eferentes capaces de producir anticuerpos, en particular de la clase IgA, y de proporcionar inmunidad mediada por células. Entre los distintos compartimientos existe un complejo sistema de tráfico celular.

Durante la vida embrionaria el tejido linfoide de lámina propia y placas de Peyer es poblado con linfocitos T y B provenientes del timo y médula ósea respectivamente.<sup>8</sup> Después del nacimiento hay multiplicación de células con competencia inmunitaria o de sus precursores como consecuencia de los estímulos antigénicos provenientes de la luz intestinal.<sup>9,10</sup> Así, la mucosa intestinal está provista de células linfoides antes del nacimiento,<sup>11</sup> cuyo número aumenta por proliferación consecutiva a reto antigénico ocurrido en placas de Peyer y apéndice vermiforme.<sup>12</sup>

Con el advenimiento de técnicas para la obtención, purificación e identificación de células de mucosa intestinal, se han estudiado las características morfológicas y funcionales de los tipos celulares hallados en ella, a saber: linfocitos B y T, células NK, macrófagos, mastocitos y eosinófilos<sup>2,3,4,5,13</sup> (Fig. 1).

### LINFOCITOS B

Sus precursores se encuentran principalmente en las placas de Peyer en donde después de sensibilizarse al entrar en contacto

\*Sección de Histología, División Experimental, Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud (CICS), Instituto Politécnico Nacional (IPN). Becario de la DEDICT-COFAA.

\*\*Laboratorio de Inmunología Celular, Departamento de Bioquímica Aplicada, Escuela Superior de Medicina (ESM), Instituto Politécnico Nacional (IPN).

\*\*\*Laboratorio de Histología, Sección de Graduados, ESM, IPN. Becario de la DEDICT-COFAA.

Becario de la DEDICT-COFAA.

\*\*\*\*Subdirector académico de la ESM, IPN.

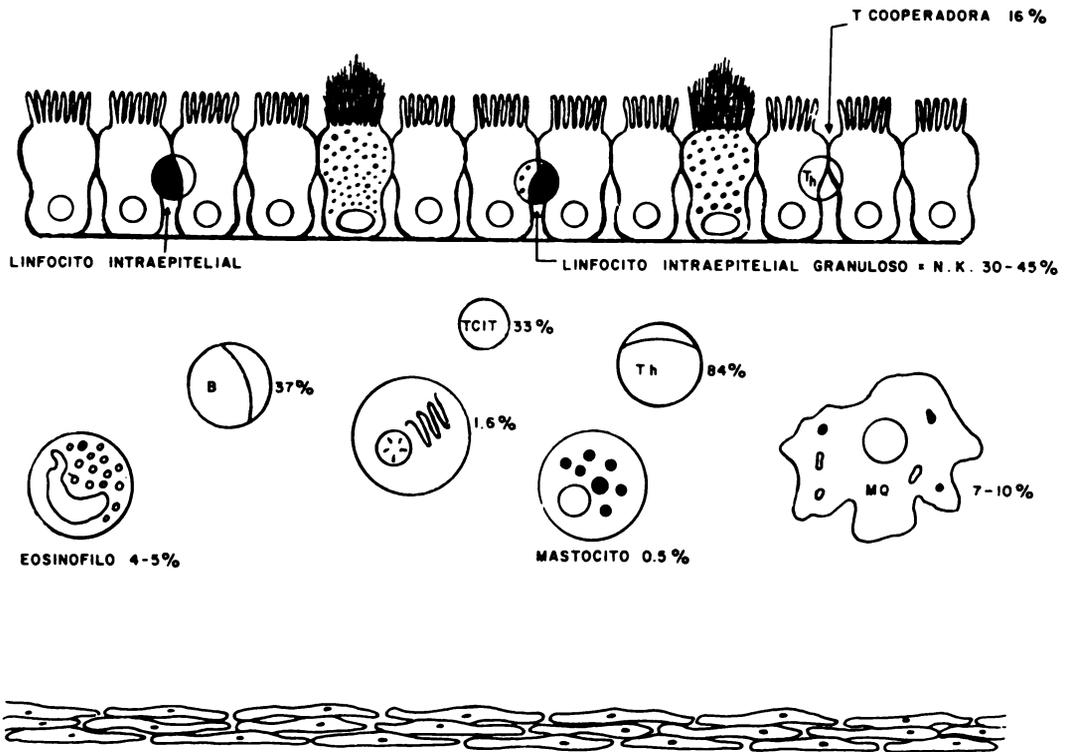


Fig. 1. Poblaciones celulares en lámina propia de mucosa intestinal.

con el antígeno procesado, ya como células B, migran a nódulo linfático mesentérico, allí maduran y proliferan para en seguida pasar a la corriente circulatoria a través del conducto torácico y situarse finalmente en la lámina propia de la mucosa intestinal donde producen anticuerpos principalmente de las clases IgA e IgE.<sup>14</sup> Se ha propuesto que se dirigen a la mucosa por un tropismo debido a factores desconocidos y a un componente "quimiotáctico" producido localmente.<sup>15,16</sup>

Estudios hechos en humanos demuestran que las células B constituyen el 37% de la población total de leucocitos en mucosa intestinal, en cambio en sangre periférica únicamente el 15%;<sup>2</sup> mientras que en ratón se encontró que el 28% de linfocitos de lámina propia y el 55% de placas de Peyer presentaron inmunoglobulinas de superficie (células B), y de ellos, el 1.6% del primer compartimiento y el 0.3% del segundo, tuvieron inmunoglobulinas en su citoplasma (productoras de anticuerpos).<sup>4</sup>

La producción de anticuerpos del tipo IgA dimerica es característica del tejido linfoide asociado a mucosas. Los mecanismos que regulan esa producción son poco conocidos, aunque se ha encontrado que en ratas recién nacidas timectomizadas, disminuyen los niveles de IgA en secreciones y ante reto antigénico, de lo cual se deduce que su producción es timodependiente.<sup>17</sup> La inmunorregulación en GALT se caracteriza por la participación de diferentes células regulando la respuesta de diferentes clases de inmunoglobulinas. Así, en animales singénicos alimentados con ovoalbúmina (OVA), se diferencian células supresoras a nivel de placas de Peyer que impiden la producción de anticuerpos IgG por células de bazo y también de IgE a nivel de intestino. En la misma población de células T se demostró la presencia de células cooperadoras para la producción de anticuerpos IgA.<sup>18</sup> En experimentos de estimulación de linfocitos de placas de Peyer con concanavalina A (Con A), se encontraron células T cooperadoras que

aumentan la biosíntesis de IgA y células T supresoras que disminuyen la biosíntesis de IgM e IgG al actuar sobre células de bazo y placas de Peyer estimuladas a su vez con lipopolisacárido (LPS). Cuando se añadieron células T clonadas también derivadas de placas de Peyer, que poseen receptor para Fc de IgA, ocurrió disminución de la síntesis de IgM e IgG con incremento moderado de la síntesis de IgA, lo que parece indicar que la diferenciación de células B productoras de IgA es favorecida por células T cooperadoras de placas de Peyer.<sup>17,18,19,20</sup> Se sabe poco acerca del papel regulador del macrófago, aunque es indispensable en la inducción de la producción de anticuerpos de la clase de IgA.

En resumen, las células B localizadas en mucosa intestinal producen de manera característica anticuerpos IgA, cuya respuesta está regulada por células T cooperadoras y supresoras.

#### LINFOCITOS T

Estas células se localizan en mucosa intestinal únicamente después de reto antigénico, lo que se demostró en estudios con inmunofluorescencia sobre poblaciones celulares de ratones adultos axénicos, donde prácticamente estuvieron ausentes, estableciéndose uno o dos meses después de pasar los animales a medio no estéril.<sup>11</sup>

Estos linfocitos, como los B, siguen un ciclo bien definido: se estimulan en placas de Peyer, pasan a nódulo linfático mesentérico donde proliferan y pasan por conducto torácico a circulación sanguínea para llegar como células fisiológicamente maduras a instalarse en lámina propia y epitelio intestinal,<sup>11,13,16</sup> lo cual se demostró marcando con timidina tritiada, células T obtenidas de placas de Peyer, nódulo linfático mesentérico y periférico, que fueron transferidas a ratones singénicos irradiados subletalmente, observándose que las células marcadas de los dos primeros compartimientos mostraron afinidad por la mucosa intestinal, lo que no hicieron las procedentes de nódulo linfático periférico.<sup>11</sup>

La utilización de anticuerpos monoclonales mostró que la proporción total de linfocitos T

en mucosa intestinal, determinada con anticuerpo W3/13, es semejante en lámina propia (3.3%) y en epitelio (29.2%), pero es diferente cuando se considera su fenotipo supresor o cooperador: 73% de los LIE y 26% de los de lámina propia correspondieron al primero (anticuerpo MRCOX8) mientras 12.6% de LIE y 15% de lámina propia, al segundo (anticuerpo OKT4).<sup>4,21</sup>

De la misma manera se encontró en yeyuno normal humano, que el 19% de los LIE son T, de los cuales el 84% presentan fenotipo supresor/citotóxico (OKT8) y 16% fenotipo cooperador (OKT4). En lámina propia, en cambio, 31% presentaron receptores para OKT8 y 69% para OKT4. Estas proporciones se modifican en pacientes con enfermedad celiaca donde se encontraron ligeramente aumentada la población supresora/citotóxica y disminuida la cooperadora, siendo para linfocitos intraepiteliales de 93% y 7% respectivamente, y para lámina propia de 40% y 60% para las mismas poblaciones.<sup>5</sup>

Otro carácter importante de los linfocitos ha sido demostrado con la coloración de Giemsa que permite observar gránulos citoplasmáticos grandes en el 30% al 45% de LIE; el contenido de esos gránulos ha sido identificado como histamina por medio de fluorescencia con orto-ftaldialdehído, por lo que algunos autores los han relacionado con el origen de los mastocitos de la mucosa;<sup>11</sup> sin embargo, otros investigadores plantearon la hipótesis de la inexistencia de relación de origen entre LIE y mastocitos, apoyándose en las siguientes diferencias presentes entre ambas células; a) la proteinasa específica RMCP II se encontró en mastocitos y no en LIE; b) éstos también carecen de las estructuras paracrystalinas presentes en mastocitos y leucocitos globosos de ratas parasitadas; c) los gránulos con centro denso y borde pálido son exclusivos de los LIE;<sup>22</sup> d) los mastocitos de mucosa intestinal presentan IgE en su superficie y además, sus precursores en ratón (células P) carecen de los antígenos de superficie Thy 1.2 y Lyt 2 exclusivos de las células derivadas del timo.<sup>23</sup>

Con respecto a los LIE también se conoce que su capacidad de proliferación estimulada con *Con A* o *PHA* (lectina de fitolaca) es me-

nor que la de linfocitos de ganglio periférico, lo que sugiere una baja frecuencia de división celular, consecuencia de ser células altamente diferenciadas<sup>11,24</sup> (tabla 1).

**TABLA 1**

**ESTRUCTURA DE LAS SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS DE MUCOSA INTESTINAL Y SANGRE PERIFERICA**

Tipo celular	IEL	LP	PP	SP
Linfocito T				
ratón <sup>(4)</sup>	29.2	33.3		
humano <sup>(2,5)</sup>	19	58		62
T citotóxica humano <sup>(5)</sup>	80	33		20
T cooperadora				
ratón <sup>(5,15)</sup>	12.6	15	60	
humano <sup>(18)</sup>	16	69		47
T supresora				
ratón <sup>(4)</sup>	73	32	64	
humano <sup>(5)</sup>	83	31		50
Células NK <sup>(28)</sup>				
ratón normal	31			
ratón Beige	46	18		
Linfocito B				
rata <sup>(4)</sup>		28		55
humano <sup>(2)</sup>		37		15
Célula Plasmática ratón <sup>(4)</sup>		1.6	0.3	
Macrófago			7-10	
ratón <sup>(38)</sup>				3.8
humano <sup>(1)</sup>				
Mastocito humano <sup>(3)</sup>		1.2		
Eosinófilo				
rata <sup>(4)</sup>	5.6	6.5		3
humano <sup>(1)</sup>		3.8		3
Linfocito granuloso rata <sup>(4)</sup>	31	19		

NOTA: El número entre paréntesis es de la referencia bibliográfica.

IEL = Linfocitos intraepiteliales; LP = Lámina propia; PP = Placa de Peyer; SP = Sangre periférica.

**a) Células T cooperadoras**

Su localización más frecuente es en lámina propia y placas de Peyer (60% del total) y una pequeña cantidad son de localización intraepitelial (16%). Se caracterizan por poseer fenotipo OKT4<sup>+</sup> en el humano.<sup>5,15</sup> Sobre su función se ha encontrado que clonas de células T

de placas de Peyer que tienen receptores para IgA, inducen a células B con isotipo IgM hacia células B productoras de IgA.<sup>9,17,18</sup> Por otro lado, en mucosa intestinal de varias especies se ha demostrado la presencia de linfocitos T con receptores para IgE cuyo posible papel sería intervenir en la regulación de la síntesis de IgE<sup>9</sup> (tabla 1).

**b) Células T supresoras**

Con respecto a la inmunorregulación de la producción de anticuerpos en mucosa intestinal se han descrito varios hechos: en ratones alimentados con OVA se estimularon células supresoras en placas de Peyer que probablemente actúan durante la diferenciación final de los plasmablastos B<sub>mu</sub> y B<sub>gamma</sub> afectando la producción de los anticuerpos respectivos,<sup>19</sup> siendo posible que después de repetidas exposiciones al antígeno, también se induzcan células supresoras para la síntesis de IgA.

Por otro lado, en ratones de la cepa C<sub>3</sub>H/HeJ, la estimulación con endotoxina bacteriana administrada oralmente, provocó una respuesta excesiva al antígeno, mientras que en ratones de otras cepas, el estímulo indujo a la formación de células supresoras, lo que se tradujo en una falta de respuesta al antígeno.<sup>18</sup>

Además, células con actividad supresora han sido identificadas en sangre periférica humana, presentando antígenos de superficie del tipo OKT8 y en proporción de 50% de las células T con receptores para Fc de IgG,<sup>25</sup> que además son resistentes a las radiaciones.<sup>26</sup> Esta población celular ejerce función inhibidora de las actividades NK y ADCC (citotóxica celular mediada por anticuerpo)<sup>27</sup> y linfoproliferativa<sup>28</sup> (tabla 1).

**c) Células T citotóxicas inducidas por antígeno**

Inicialmente se negó su existencia en mucosa de colon normal de humano, probablemente porque al ser de vida corta, los métodos empleados para su obtención no resultaron efectivos.<sup>29</sup> Posteriormente con el uso de mejores técnicas para su aislamiento, pudieron identificarse cuando existía inflamación,<sup>30</sup> principalmente a nivel de lámina propia y también

en pulmón de ratón.<sup>31</sup> En análisis de tejidos humanos se encontró que el 80% de los LIE tienen esta característica funcional y presentan fenotipo HUTLA<sup>+</sup>, OKT8, que en ratón corresponde a Thy 1<sup>+</sup>, Lyt 2<sup>+</sup>.<sup>15</sup> En humanos representan el 33% de la población total de linfocitos de lámina propia y 20% de los de sangre periférica, proporciones que aumentan durante la enfermedad celiaca<sup>5</sup> (tabla 1).

#### CELULAS CON ACTIVIDAD CITOTOXICA NATURAL (NK)

Se han estudiado principalmente en el grupo murino, son de localización IE fundamentalmente,<sup>5</sup> su fenotipo es Thy 1.2<sup>+</sup>, Lyt 1.1<sup>+</sup> y Lyt 2.1<sup>-</sup>.<sup>28,32,33,34</sup> Gyu Grand *et al.*<sup>11</sup> encontraron que el 30-45% de los IEL en ratón normal son granuloso y presentan actividad NK; en cambio, Tagliabue *et al.*<sup>28</sup> reportaron una cifra de 64% para tal población y observaron que 22% de los linfocitos de lámina propia también presentaron tales gránulos. En ratón Bige (se caracteriza por tener células polimorfonucleares y mastocitos con gránulos gigantes), se encontraron linfocitos granuloso en proporción de 48% y 18% para los IEL y de lámina propia respectivamente, sin embargo tal población tuvo menor actividad NK (5-10%).<sup>28</sup>

La actividad citotóxica espontánea de estas células puede estar dirigida contra células tumorales, parásitos, bacterias y virus.<sup>28,32,33,34</sup> Ya que esta actividad puede incrementarse en presencia de interferon, se ha propuesto que estos linfocitos intervienen en la defensa contra infecciones virales<sup>33,34</sup> y que son capaces de dañar a células epiteliales del mismo individuo;<sup>35,36</sup> por otro lado se ha comprobado que tienen un papel importante en la actividad antibacteriana contra *S. typhimurium*,<sup>32</sup> y en infestaciones por helmintos podrían participar en la destrucción y rechazo de ellos, ya que la población aumenta considerablemente 8 días después del reto con el antígeno<sup>37</sup> (tabla 1).

#### MACROFAGOS

Se ha demostrado su presencia en mucosa

intestinal de cuyo, rata, ratón y humano; se encuentran principalmente en lámina propia y placas de Peyer, donde constituyen el 7-10% de la población celular<sup>2,3,7,15</sup> (tabla 1). En placas de Peyer procesan el antígeno, mientras que en lámina propia absorben nutrientes. Su presencia en esta mucosa probablemente se deba a uno de los dos mecanismos siguientes: i) se originan de los monocitos de la sangre, y en mucosa intestinal sólo se dividen en presencia de estímulos inflamatorios, o ii) una línea celular proveniente de médula ósea llega a residir en mucosa y prolifera *in situ*;<sup>38</sup> independientemente de su origen, los macrófagos residen en estos tejidos por largo tiempo y recirculan en linfa. Comparados con los monocitos de sangre periférica en humanos, manifiestan características de células más maduras fisiológicamente: i) mayor granularidad citoplasmática, ii) motilidad aumentada, iii) adherencia al vidrio más duradera, iv) mayor capacidad fagocítica a esferas de látex (8-25 en mucosa, 1-10 en sangre periférica).<sup>2</sup>

En lo que se refiere a la función de estas células en la mucosa, se ha encontrado que secretan enzimas, mediadores químicos y factores de actividad diversa; las enzimas actúan sobre las células adyacentes causándoles daño cuando éstas ingieren sustancias indigeribles. En enfermedades inflamatorias intestinales, son los responsables de la elevación de los niveles séricos de lisosima. Además se propone que podrían actuar localmente modulando la producción de los tipos de IgA en respuesta a un antígeno determinado.<sup>38</sup> Por otro lado, en la infestación por parásitos (*T. spiralis*), los macrófagos producen prostaglandinas de la serie E que intervienen en su eliminación y durante las infecciones por virus producen interferón. Finalmente, a nivel del intestino delgado ingieren sustancias carcinogénicas, hecho que se ha postulado como factor que disminuye la frecuencia de tumores a este nivel, en comparación con el intestino grueso.<sup>35</sup>

#### MASTOCITOS

En intestino de humanos se identifican en número reducido (1-2%) dentro de la población mononuclear obtenida.<sup>3</sup> Con técnicas de

tinción metacromática con azul de toluidina,<sup>39</sup> se observó que los mastocitos de mucosa intestinal difieren histoquímicamente de los de otros sitios por su calidad en contenido de polisacáridos. Otra característica es que contienen IgE en citoplasma y membrana y que dependen de la actividad de las células T para su diferenciación y proliferación *in vitro*, pues en ratones atímicos se observaron mastocitos en serosas pero no se desarrollaron en mucosa intestinal cuando se infestaron con nemátodos.

No se ha precisado el origen de los mastocitos de mucosa y se ha propuesto que puedan originarse de linfocitos T<sup>9,23</sup> o de médula ósea; existen evidencias para asegurar que procedan de la segunda fuente, primero, carecen de los antígenos de superficie Thy 1 y Lyt 2, característicos de las células T y, segundo, la inyección de CFU (unidades formadoras de colonias) obtenidas de médula ósea normal en ratones singénicos irradiados, permite identificar precursores de mastocitos en mucosa intestinal 7 días después.<sup>40</sup>

Se ha demostrado que estas células pasan de mucosa intestinal a ganglio linfático mesentérico donde adquieren receptores para IgE y se dirigen después al conducto torácico, para regresar a mucosa intestinal por vía sanguínea.<sup>40,41</sup> Durante la estimulación local (infestación)<sup>37,40,41</sup> o sistémica (tumores de Wehi 3), hay liberación de interleucina 3 (IL-3) a partir de linfocitos T, que provoca la proliferación de los precursores y los transforma en mastocitos jóvenes (que poseen pocos gránulos con histamina y pocos receptores a IgE) y después en adultos.<sup>40</sup>

En ratas, los mastocitos de mucosa intestinal posiblemente participan en el rechazo del gusano *N. brasiliensis* pues aumentan en número por la presencia de linfocitos T específicos contra esos helmintos, tales linfocitos circulan en conducto torácico;<sup>41</sup> el mecanismo para el rechazo incluye el contacto directo del parásito con linfocitos T específicos que liberan entonces IL 3 que a su vez estimula la maduración de mastocitos;<sup>40,41</sup> una vez que ocurre el rechazo de parásitos se inhibe la producción de IL-3 y por lo tanto la maduración de mastocitos.<sup>40</sup> El bazo es el único órgano extraintestinal donde se localizan linfocitos T es-

pecíficos para *N. brasiliensis*, probablemente porque ciertos antígenos del gusano llegan por vía sanguínea y estimulan a blastos T, y a su vez, la maduración de mastocitos locales.<sup>40</sup>

## EOSINOFILOS

Se encuentran en un 3% en sangre periférica y 3-8% en mucosa intestinal.<sup>2,3,4</sup> Se originan en médula ósea, donde se han descrito dos poblaciones precursoras, una que al ser estimulada origina eosinófilos circulantes maduros, otra que da lugar a células precursoras que se dividen poco y llegan a tejidos, principalmente mucosas, para diferenciarse en células maduras.<sup>42</sup> La eosinofilopoyesis parece depender de linfocinas procedentes de células T estimuladas,<sup>43</sup> lo cual se comprueba en ratones atímicos, donde no se desarrollan respuestas eosinofílicas asociadas a infestaciones helmínticas.<sup>43</sup>

Los eosinófilos contienen cristales rectangulares, que son depósitos de peroxidasa, proteína básica rica en arginina, arilsulfatasa, histaminasa<sup>42,44,45</sup> y otras proteínas catiónicas (ECP) con actividad tóxica dirigida a parásitos y posiblemente también neurotóxica.<sup>46</sup>

Entre las funciones de los eosinófilos que han sido más estudiadas está su acción sobre los parásitos *Schistosoma mansoni*, *T. spiralis* y ácaros, y por estudios *in vivo* se ha encontrado que se concentran en los sitios de infestación.<sup>47</sup> También se sabe que presentan receptores para Fc y complemento,<sup>48,49,50,51</sup> y que sus gránulos presentan acción citotóxica sobre bacterias, células tumorales<sup>46</sup> y células epiteliales de los alvéolos pulmonares.<sup>52</sup> La migración de los eosinófilos es modulada principalmente por los mastocitos que durante la reacción de hipersensibilidad inmediata producen varios factores quimiotácticos para los eosinófilos (ECFA, LCF, histamina, PGD<sub>2</sub>), la función principal de ECF-A e histamina es la de atrapar a los eosinófilos atraídos por diferentes estímulos al foco inflamatorio, además de que la histamina puede amplificar tal acción estimulando a linfocitos mononucleares para producir el factor inmovilizante de eosinófilos.<sup>53,54</sup>

En el caso de hipersensibilidad retardada,

linfocitos T activados producen el *eosinophil stimulation promotor* (ESP) cuya función es promover la movilidad de los eosinófilos<sup>54</sup> y en consecuencia modular las acciones desencadenadas por las células cebadas inhibiendo la liberación de los mediadores químicos o inactivando algunos que han sido secretados al medio.<sup>42,46,54</sup>

De lo anterior se deduce que el eosinófilo presenta características biológicas específicas, que residen principalmente en el contenido de sus gránulos citoplasmáticos, mediante los cuales participa de manera importante en el rechazo y destrucción de helmintos como ha sido demostrado en estudios *in vitro*,<sup>55,56,57</sup> así como en la modulación de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía al neutralizar varias funciones de los mastocitos.

#### RESUMEN

El tejido linfoide asociado a mucosa intestinal está formado por linfocitos B, linfocitos T, células NK, macrófagos, mastocitos y eosinófilos que se encuentran distribuidos en los compartimientos intraepitelial, lámina propia y placas de Peyer, en proporciones particulares para cada tipo celular. Existe tráfico celular entre estos compartimientos: algunas células precursoras se localizan en placas de Peyer donde son estimuladas y pasan a nódulos linfáticos mesentéricos, después a torrente circulatorio, para situarse en lámina propia como células maduras.

La relación funcional entre estas poblaciones celulares es compleja y se expresa por la producción regulada de diferentes clases de inmunoglobulinas, siendo característica la Ig A dimérica. Esta regulación se realiza principalmente por células T supresoras y cooperadoras, así como por macrófagos. Otro carácter funcional consiste en la producción de diferentes sustancias que participan en la maduración de los precursores de algunas células y en la actividad citotóxica contra parásitos, bacterias, virus y células tumorales.

#### SUMMARY

Lymphoid tissue in relation to intestinal mucosa is formed by B lymphocytes, T lymphocytes, NK cells, macrophages, mast cells and eosinophiles which are distributed in the intraepithelial compartments, in the lamina propria and Peyer's patches, in particular proportions for each cellular type. Cellular traffic exists between these compartments; some precursor cells are localized in Peyer's patches where they are stimulated and pass to mesenteric lymph nodes, and after to the blood stream, to be situated in the lamina propria as mature cells.

The functional relation between these kind of cells is complex and is expressed by the regulated production of different kind of immunoglobulins, being characteristic the dimeric Ig A. This regulation is realized mainly by suppressor and helper T cells as well as by macrophages. Another functional character consists in the production of different substances that participate in the maturation of precursors of some cells and in the cytotoxic activity against parasites, bacteria, virus and tumoral cells.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Boom y Fawcett. *Tratado de Histología* Ed. Labor S.A. 7ª Ed. 1978, pp. 659-674.
2. Bull M.D. and Bookman A.M. "Isolation and Functional Characterization of Human Intestinal Mucosal Lymphoid Cells". *J. Clin. Inv.* 59:966 (1977).
3. Bartnik W., Reemine S.G., Chiba M., Thaner W.R. and Shorter R.G. "Isolation and Characterization of colonic intraepithelial and lamina propria lymphocytes" *Gastroenterology* 78:976 (1980).
4. Lyscom N. and Brueton M.J. "Intraepithelial Lamina Propria and Peyer's patch lymphocytes of the rat small intestine: isolation and characterization in terms of immunoglobulin markers and receptors for monoclonal antibodies". *Immunology* 45: 775 (1982).
5. Selby N.S., Janossy G.T., Boffil M. and Jewell D.P. "Lymphocyte subpopulations in the human small intestine. The findings in normal mucosa and in the mucosa of patients with adult coeliac disease". *Clin Exp. Immunol.* 52:219 (1983).
6. Castro G.A. "Immunological regulation of epithelial function" *Am. J. Physiol.* 243 (Gastrointest. Liver Physiol. 6) G-321-29 (1982).

7. Walker W.A. "Antigen uptake in the gut: Immunologic implications". *Immunology Today* 2(2):30 (1981).
8. Befus A.D., Johnston N., Leslie G.A. and Bienenstock J. "Gut-associated lymphoid tissue in the Chicken. I. Morphology, Ontogeny, and some functional characteristics of Peyer's patches" *J. Immunol.* 125 (6):2626 (1980).
9. Bienenstock J. and Befus A.D. "Review. Mucosal Immunology". *Immunology* 41:249 (1980).
10. Lyscom Nicole and Brueton M.J. "The development of intraepithelial and Peyer's patch lymphocytes sub-types in the small intestine of newborn rats". *Clin. Exp. Immunol.* 54:158 (1983).
11. Guy-Grand Delphine, Griscelli C. and Vasalli P. "The mouse gut T lymphocyte, A novel Type of T cell" *J. Exp. Med.* 148:1661 (1978).
12. Nieuwenhuis P. "Review. B cell differentiation *in vivo*". *Immunol. Today* 2(6):104 (1981).
13. Bensussan Nadin Cerf. Schneeberger E.E. and Bhan A.K. "Immunohistologic and immunoelectronic microscopic characterization of the mucosal lymphocytes of human small intestine by the use of monoclonal antibodies", *J. Immunol.* 130(6):2615 (1983).
14. Kett K., Brandtzaeg P., Road J. and Haaijman, J.J. "Different subclass distribution of IgA producing cells in human lymphoid organs and various secretory tissues" *J. Immunol.* 136(10):3631 (1986).
15. Wright R. *Inmunología de la enfermedad del sistema digestivo y del hígado. El Manual Moderno S.A. Ed. 1978, México. cap. 1, pp. 1-15.*
16. Czinn S.J., and Lamm M.E. "Selective chemotaxis of subsets of lymphocytes from gut-associated lymphoid tissue and its implications for the recruitment of mucosal plasma cells." *J. Immunol.* 136(10):3607 (1986).
17. Campos Rodríguez R., Acosta A. G., Barranco T.C., Isibasi A. y Kumate J. "Control genético de la respuesta de anticuerpos IgA específicos en la rata." Tesis doctoral. Sección de graduados ENCB, IPN. pp 27-31 (1984).
18. Warren Strober "The regulation of mucosal immune system". *J. Allergy Clin. Immunol.* 70(4):225 (1982).
19. Strober R., Richman L.K. and Elson Ch. O. "The regulation of gastrointestinal immune responses" *Immunology Today* 2(8):156 (1981).
20. Husband A.J. and Dunkley M.L. "Lack of site of origin effects on distribution of IgA antibody containing cells." *Immunology* 54:215 (1985).
21. Marsh M.N. "Studies of intestinal lymphoid tissue". *Gastroenterology* 79(9):481 (1980).
22. Huntley J.F. McGorum B., Newlands G.F.J. and Miller H.R.P. "Granulated intraepithelial lymphocytes, their relationship to mucosal mast cells and Globule leucocytes in the rat". *Immunology* 53:525 (1984).
23. Schrader J.W., Scollay R. and Battye F. "Intramucosal lymphocytes of the gut: Lyt-2 and Thy-1 phenotype of the granulated cells and evidence for the presence of both T cells and mast cell precursors". *J. Immunol.* 130(2):558 (1983).
24. Ernst P.B., Clarck D.A., Rosenthal K.L., Befus A.D. and Bienenstock J. "Detection and characterization of cytotoxic lymphocyte precursors in the murine intestinal intraepithelial leukocyte population". *J. Immunol.* 136(6):2121 (1986).
25. Beer D.J., Metloff S.M. and Rocklin R.E. "The influence of Histamine on immune and inflammatory responses". *Advances in Immunology* 35:209 (1984).
26. Hebert J., Beadouni R., Aubin M. and Fontaine M. "The regulatory effect of histamine on the immune responses: Characterization of the cells involved". *Cell. Immunol.* 54:49 (1980).
27. Nair M.P.N. and Schwartz S.A. "Effect of histamine and histamine antagonists on natural and Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity of human lymphocytes *in vitro*". *Cellular immunology* 81:45 (1983).
28. Tagliabue A., Befus A.D., Clarck D.A. and Bienenstock J. "Characteristics of natural killer cell in the murine intestinal epithelium and lamina propia". *J. Exp. Med.* 155:1785 (1982).
29. Clancy R. and Pucci A. "Absence of K cells in human gut mucosa" *Gut* 19:273 (1978).
30. Bland P.W., Richens E.R., Britton D.C. and Lloyd J.V. "Isolation and purification of human large bowel mucosal lymphoid cells: effect of separation technique on functional characteristics" *Gut* 20:1037 (1979).
31. Davies M.D.J. and Parrot D.M.V. "Cytotoxic Tcells in small intestine epithelial, lamina propia and lung lymphocytes". *Immunology* 44:367 (1981).
32. Nencioni L., Villa L., Boraschi D., Berti B. and Tagliabue A. "Natural and Antibody-dependent cell-mediated activity Against Salmonella *Typhimurium* by peripheral and intestinal lymphoid cells in mice". *J. Immunol.* 130(2):903 (1983).
33. Tagliabue A., Luini W., Soldateschi D. and Boraschi D. "Natural Killer activity of gut mucosal lymphoid cells in mice". *Eur. J. Immunol.* 11:919 (1981).
34. Mowat A.M., Tait R.C., Mackenzie S. Davies M. D.J. and Parrot D.M.V. "Analysis of natural killer effects and suppressor activity by intraepithelial lymphocytes from mouse small intestine", *Clin. Exp. Immunol.* 51:191 (1983).
35. Targan S., Britvan L., Kendal R., Vimadala S. and Soll A. "Isolation of spontaneous and interferon inducible natural killer like cells from human colonic mucosa: lysis of lymphoid and autologous epithelial target cells". *Clin. Exp. Immunol.* 54:14 (1983).
36. Flexman J.P., Shellman G.R. and Maychofer G. "Natural cytotoxicity, responsiveness to interferon and morphology of intraepithelial lymphocytes from the small intestine of the rat". *Immunology* 48:733 (1983).
37. Carrol S.M., Magrhofer G., Dawkins H.J.S. and Grove D.I. "Kinetics of intestinal lamina propia

- Mast Cells, Globule leucocytes, intraepithelial lymphocytes, Goblet Cells and Eosinophils in murine strongiloidiasis". *Int. Archs. Allergy Apl. Immunol.* 74:311 (1984).
38. LeFevre M.E., Hammer R. and Joel D.D. "Review. Macrophages of the mammalian small intestine". *J. of the Reticuloendothelial society* 26(5):553 (1979).
  39. Strober S., Miller H.R.P. and Ferguson A. "Human intestinal mucosal mast cells: evaluation of fixation and staining techniques". *J. Clin. Pathol.* 34:851 (1981).
  40. Guy-Grand D., Dy M., Luffan G. and Vassalli P. "Gut mucosal mast cells: Origin, traffic and differentiation". *J. Exp. Med.* 160:12 (1984).
  41. Gillon J. "Where do mucosal mast cells acquire IgE?". *Immunol. Today* 2(5):80 (1981).
  42. Thompson Edited By. Recent advances in clinical Immunology No. 2, 1980, pp. 113, cap. 5.
  43. Basten A., Besson P.B. "Mechanism of eosinophilia. II Role of the lymphocyte". *J. Exp. Med.* 131:1288 (1970).
  44. Brown, S.J. and P.W. Askenase "Immune rejection of ectoparasites (ticks) by T cells and IgG<sup>1</sup> antibody recovitment of basophils and eosinophils". *Fed. Proc.* 42:1744 (1983).
  45. Ramsey G.P., Martin T., Chi E. and Klebanoff S.J. "Arming of mononuclear phagocytes by eosinophil peroxidase bound to staphylococcus aureus" *J. Immunol* 128(1):415 (1982).
  46. Gleich, GERAL J., and Loegering A.D. "Immunobiology of Eosinophils". *Ann. Rev. Immunol.* 2:429 (1984).
  47. Von Lichtenberg, Fisher, A. Gibbons, N. Doughty B.L. "Eosinophils enriched inflammatory responses to schistosomula in the skin of mice immune to *schistosoma mansoni*". *Am. J. Pathol.* 84:479 (1976).
  48. Butterworth A.E., Sturrock R.F., Houba V., Mahmoud A.A.F. Sher A., Rees P.R. "Eosinophils as mediator of antibody-dependent damage to schistosomula". *Nature* 256:727 (1975).
  49. Butterworth A.E., David J.R.F., Mahmoud A.A.F., David P.H., Sturrock R.F., Houba V. "Antibody dependent eosinophil-mediated damage to Cr-labeled schistosomula of *Sch.mansoni*: damage by purified eosinophil". *J. Exp. Med.* 145:136 (1977).
  50. Ramalho P.F.J., McLaren, D.J., Smithers S.R. "Complement mediated killing of Schistosomula of *S. mansoni* by rat eosinophils *in vitro*". *J. Exp. Med.* 147:147 (1978).
  51. Anwar A.R.E., Smithers S.R. and Kay A.B. "Killing of Schistosomula of *S. mansoni* coated with antibody and/or complement by human leukocytes *in vitro*: Requirement for complement in differential killing by eosinophils" *J. Immunol.* 122:628 (1979).
  52. Davis W.B., Fells G.A., Sun X.H., Gadek J.E., Venet A. and Crystal R.G. "Eosinophil-mediated Injury to lung parenchymal cells and instetitial matrix" *J. Clin. Invest.* 74:269 (1984).
  53. Masako H., Tashiro K., Sakata K. and Hirashima M. "Isolation of an eosinophil chemotactic lymphokine as a natural mediator for eosinophil chemotaxis from Con A induced skin reaction sites in guinea-pigs". *Clin. Exp. Immunol.* 57:211 (1984).
  54. Stanley C., Ward A.P., R.T. McClusky (editors) "*Mechanisms of Immunopathology*" cap. 5, pp. 69-89 (1979) Ed. Jhon Wiley and Sons.
  55. Mahmoud A.A.F., warren K.S., Boros D.I. "Production of a rabbit antimouse eosinophils serum with no cross-reactivity to neutrophils". *J. Exp. Med.* 137:1526 (1973).
  56. Mahmoud A.A.F., Warren K.S., Peters P.A., "A role for the eosinophil in acquired resistance to *S. mansoni* infection as determined by antieosinophil serum". *J. Exp. Med.* 142:805 (1975).
  57. Minisymposium "Effector and Regulatory Functions of cells in the immune response to parasites" 66 th annual Meeting of the Federation of American Societes for Experimental Biology. New Orleans, Louisiana, april 16, 1982, Chaired by P.W. Askenase.