

CARACTERIZAÇÃO DAS SUBPOPULAÇÕES DE LINFÓCITOS T DEFINIDOS POR ANTICORPOS MONOCLONAIS NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

CERLI ROCHA GATTAS, FRANCISCO MANES ALBANESI FILHO, MARCELO ANDRÉ BARCINSKI

Com a finalidade de avaliar o perfil de linfócitos T (OKT^+) e de suas subpopulações auxiliar-indutora (OK^+) e citotóxico-supressora (OKT^+), foram estudados 25 pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica, sendo 16 do sexo feminino e 9 do masculino, com idades variando de 27 a 65 anos ($x = 46,9$) e comparados com igual número de indivíduos normais com idades de 23 a 68 anos ($x = 46,3$).

A caracterização dos linfócitos foi feita por tratamento da fração mononuclear do sangue periférico com anticorpos monoclonais específicos para cada tipo celular e contagem das células marcadas por imunofluorescência indireta. Os valores obtidos no grupo-controle foram: $OKT^+ = 56,0 \pm 7,6$; $OKT^+ = 36,3 \pm 5,6$; $OKT^+ = 18,2 \pm 4,3$ e relação T4/T8 = $1,97 \pm 0,25$. Os valores do grupo com cardiopatia chagásica crônica foram $OKT^+ = 53,3 \pm 10,6$; $OKT^+ = 36,2 \pm 10,9$; $OKT^+ = 17,7 \pm 6,5$ e relação T4/T8 = $2,04 \pm 0,95$. Estatisticamente, não foram observadas diferenças entre as duas populações. Porém, quando a população chagásica foi analisada isoladamente, notou-se diferença significativa entre os pacientes do sexo masculino e feminino, com valores de OKT^+ de $29,3 \pm 6,4$ e $40,1 \pm 11,0$ ($p < 0,05$); valores de OKT^+ de $21,1 \pm 4,7$ e $16,5 \pm 6,0$ ($p < 0,02$) e relações T4/T8 de $1,33 \pm 0,33$ e $2,57 \pm 1,0$ ($p < 0,002$), respectivamente.

Embora esses dados sugiram uma relação entre células T imunorreguladoras e cardiopatia chagásica crônica nenhuma correlação foi encontrada entre a alteração das subpopulações de células T e os dados clínicos dos pacientes estudados.

A doença de Chagas, uma tripariosomíase causada pelo flagelado unicelular *T. cruzi*, afeta milhões de pessoas nas Américas Central e do Sul, constituindo importante problema de saúde pública. Até o momento, não se observou uma imunidade efetiva contra esta doença. O parasita sobrevive no hospedeiro imune e a infecção persiste por toda a vida.

Durante o curso da infecção pelo *T. cruzi*, a fase aguda é seguida por um período de quiescência, sem sintomas clínicos, que pode evoluir para um estado crônico, onde se observam progressivas alterações funcionais do coração e/ou do aparelho digestivo¹. A lesão cardíaca representa uma das mais importantes seqüelas dessa agressão. Os distúrbios mais encontrados são devidos a bloqueios no sistema de condução, a arritmias e a insuficiência miocárdica². A natureza do processo patológico responsável pelo desenvolvimento das alterações cardíacas ainda não é conhecida.

Entretanto, a participação de um mecanismo imunopatológico na gênese dessas lesões tem sido mencionados por vários autores, ao sugerir que as lesões cardíacas e digestivas da doença de Chagas resultariam de sensibilizações auto-imunes induzidas pelo *T. cruzi*³.

Recentemente, foi demonstrado que o estudo do número e função das células imunologicamente competentes do sangue periférico humano fornece informações importantes para a compreensão dos distúrbios imunológicos observados em algumas doenças⁴⁻⁷. Utilizando anticorpos monoclonais que identificam antígenos expressos em grupos de células funcionalmente distintas, demonstrou-se que a população normal possui aproximadamente duas vezes mais linfócitos T auxiliares (OKT^+) do que linfócitos T do tipo citotóxico supressor (OKT^+). Além disso, observou-se que numa série de doenças infecciosas, auto-imunes e parasitárias, havia um desequilíbrio

dos subgrupos de linfócitos T, causando uma alteração da relação OKT⁸/OKT⁴⁸⁻¹⁰.

O presente trabalho utiliza anticorpos monoclonais com o objetivo de estudar os linfócitos T e a respectiva distribuição de suas subpopulações auxiliar-indutora (OKT⁺) e citotóxico-supressora (OKT⁻) em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, visando uma provável correlação entre a distribuição linfocitária e as manifestações clínicas dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 25 pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica, sendo 16 do sexo feminino e 9 do masculino, com idades variando entre 27 e 65 anos ($x = 46,9$). Esses pacientes possuíam história epidemiológica e reações sorológicas positivas para a doença de Chagas e não tinham recebido qualquer medicação para tratamento específico da tripanosomíase. Paralelamente, foi estudado um grupo-controle, composto por igual número de indivíduos, com a mesma distribuição quanto ao sexo e com idades variando entre 25 e 68 anos ($x = 46,3$). Esse grupo foi formado por pessoas sem sintomas cardiovasculares e/ou digestivos e que apresentaram reações sorológicas negativas para a doença de Chagas.

De cada paciente foram colhidos 20 ml de sangue em frasco heparinizado (10 U/ml sangue), de onde as células da fração mononuclear eram isoladas, por passagem num gradiente de Ficoll Hypaque. As células foram lavadas em solução de Hank, suspendidas em RPMI - 1640 (Gibco, Grand Island) e tratadas como descrito por Van Voorhis e col.¹¹. Aproximadamente 2×10^5 células mononucleares foram centrifugadas sobre uma lamínula recoberta com poli-l-lisina e marcadas com o anticorpo monoclonal específico. Foram usados monoclonais para determinantes antigênicos da superfície de linfócitos T periféricos (OKT⁺) de suas subpopulações auxiliar-indutora (OKT⁺) e citotóxico-supressora (OKT⁻). Todos os monoclonais foram gentilmente cedidos pelo Dr. Gideon Goldstein, Ortho Pharmaceutical Co., Raritan, NJUSA. Após reagir com o anticorpo monoclonal as células foram incubadas com um segundo anticorpo acoplado à biotina (Vector Lab., Burlingame, PA) e com avidina fluoresceïnada (fluoresceïn conjugated avidin-D, Vector Lab.). A seguir, as células foram fixadas em formalina e guardadas a -20°C até a leitura. Pelo menos 500 células foram contadas em microscopia de contraste de fase e em fluorescência. Os resultados estão expressos como porcentagem de células fluorescentes.

Os dados foram submetidos a análise estatística pelo teste de Mann Witney.

RESULTADOS

Os dados clínicos relativos aos pacientes chagásicos são apresentados na tabela I. Todos os pacientes possuíam

reações sorológicas positivas. Para a doença de Chagas (reações Guerreiro-Machado, hemaglutinação e imunofluorescência). Vinte e dois pacientes apresentaram distúrbios de condução, sendo mais freqüente o bloqueio completo do ramo direito - BCRD (9 pacientes), vindo a seguir o bloqueio divisional esquerdo anterior - BDEA (3 pacientes). A associação entre eles, BCRD + BDEA foi encontrada em 10 pacientes (tab. I). Devemos mencionar que um paciente (n.º 21) desenvolveu bloqueio atrioventricular total e dois pacientes (n.ºs 4 e 13) não possuíam distúrbios de condução. Em 23 pacientes foram observadas extra-sístoles; em 6 houve aumento da área cardíaca à radiografia do tórax e, em 15, foi evidenciada lesão apical do ventrículo esquerdo (aneurisma) através da ecocardiografia bidimensional e/ou ventriculografia.

No grupo controle, a média de linfócitos periféricos, determinada por reatividade positiva com o anticorpo monoclonal OKT⁺ foi de $56,0 \pm 7,6$. Nesta mesma população, a porcentagem de células T auxiliares-indutoras e citotóxico-supressoras, obtidas por reatividade com os monoclonais OKT⁺ e OKT⁻, foi de $36,3 \pm 5,6$ e $18,2 \pm 4,3$ respectivamente. A média da relação T4/T8 para este grupo de $1,97 \pm 0,25$ (fig. 1).

No grupo portador de cardiopatia chagásica crônica, a percentagem média de linfócitos totais (OKT⁺) foi de $53,3 \pm 10,6$ e a dos subgrupos OKT⁺ e OKT⁻ foi de $36,2 \pm 10,9$ e $17,7 \pm 6,5$, respectivamente. O valor da relação T4/T8 encontrado nessa população foi de $2,04 \pm 0,95$ (fig. 2).

Quando analisamos estatisticamente os grupos estudados, não encontramos diferença entre as duas populações, sugerindo que os pacientes chagásicos não possuem um perfil linfocitário diferente daquele dos normais. Entretanto, como pode ser visto na figura 2, a relação entre os subgrupos de linfócitos T, reconhecidos por OKT⁺ e OKT⁻, está alterada em alguns pacientes chagásicos, que mostram valores de T4/T8 com grande discrepância em relação à média. Na realidade, a aparente normalidade do perfil linfocitário dos chagásicos resulta da presença, nesses pacientes, de desequilíbrio, da relação T4/T8 para valores acima e abaixo do valor normal. Analisando essas discrepâncias, observamos que todos os valores altos da relação T4/T8 foram de pacientes do sexo feminino, enquanto nos pacientes do sexo masculino esta relação foi normal ou baixa. Decidimos então comparar as subpopulações linfocitárias dos grupos estudados chagásicos e normal, em relação ao sexo.

Como pode ser visto na figura 3, na população chagásica existe uma diferença significativa no número de linfócitos entre os pacientes do sexo masculino e feminino, com valores de OKT⁺ de $29,3 \pm 6,4$ e $40,1 \pm 11,0$ ($p < 0,05$) e OKT⁻ de $21,1 \pm 4,7$

TABELA I - Pacientes com cardiopatia, chagásica crônica Dados serológicos, exames complementares e relação T4/T8

| N.º | Identidade | S | I | GM | HA | IF | ECG | Ext. | RX Tórax | Aneu. | Relação T4/T8 |
|-----|------------|---|----|----|--------|----|-------------|------|-------------------|-------|---------------|
| 1 | JJS | M | 48 | + | 1/512 | + | BCRD | + | Normal | | 1.3 |
| 2 | AK | M | 56 | + | 1/8192 | + | BCRD | + | Cardiomegalia +/- | + | 1.7 |
| 3 | DGA | M | 32 | + | 1/4096 | + | BCRD + BDEA | + | Normal | + | 1.5 |
| 4 | EF | M | 40 | + | 1/8M92 | + | | + | Normal | + | 1.1 |
| 5 | BIS | M | 57 | + | 1/256 | + | BCRD | + | Normal | | 1.9 |
| 6 | OS | M | 65 | + | 1/4096 | + | BDEA | | Cardiomegalia +/- | - | 1.2 |
| 7 | FPP | M | 50 | + | 1/8192 | + | BCRD + BDEA | + | Cardiomegalia +14 | | 1.0 |
| 8 | SPC | M | 59 | + | 1/M024 | + | BCRD | + | Normal | | 1.3 |
| 9 | SFS | M | 56 | + | 1/512 | + | BCRD + BDEA | + | Normal | | 1.0 |
| 10 | MPJ | F | 56 | + | 1/512 | + | BCRD + BDEA | + | Normal | | 3.2 |
| 11 | MCBA | F | 57 | + | 1/1024 | + | BCRD + BDEA | + | Cardiomegalia +/- | + | 3.7 |
| 12 | RMS | F | 49 | + | 1/4096 | + | BDEA | | Normal | | 1.7 |
| 13 | RCB | F | 46 | + | 1/512 | | - | + | Normal | | 3.3 |
| 14 | CJR | F | 36 | + | 1/4096 | + | BCRD | + | Normal | | 2.1 |
| 15 | MTC | F | 34 | + | 1/2048 | + | BCRD | - | Normal | + | 3.7 |
| 16 | MRL | F | 48 | + | 1/4096 | + | BCRD + BDEA | + | Normal | + | 2.0 |
| 17 | EPT | F | 47 | + | 1/8192 | + | BCRD + BDEA | + | Normal | + | 2.8 |
| 18 | MJG | F | 40 | + | 1/512 | + | BCRD + BDEA | + | Normal | + | 1.4 |
| 19 | MCS | P | 48 | + | 1/2048 | + | BCRD + BDEA | + | Normal | + | 3.2 |
| 20 | MCT | F | 46 | + | 1/64 | + | BDEA | - | Normal | + | 3.6 |
| 21 | MQP | F | 27 | + | 1/4096 | + | BAVT | + | Normal | + | 1.4 |
| 22 | TMA | F | 40 | + | 1/4096 | + | BCRD | + | Normal | | 1.3 |
| 23 | WB | F | 55 | + | 1/4096 | + | BCRD | | Cardiomegalia +14 | - | 2.0 |
| 24 | ELR | F | 38 | + | 1/1024 | + | BCRD | + | Normal | | 2.9 |
| 25 | SFG | F | 43 | + | 1/512 | + | BCRD + BDEA | + | Cardiomegalia +/- | | 3.8 |

Ident. – Identificação; S - sexo; I - idade; GM - Reação Guerreiro Machado; HA - Reação de hemaglutinação; IF - Reação de imunofluorescência; ECG - eletrocardiograma; BCRD - bloqueio completo do ramo direito; BDEA - bloqueio divisional esquerdo anterior; Ext - Extra-sístolia; RX - radiografia; Aneu. – aneurisma.

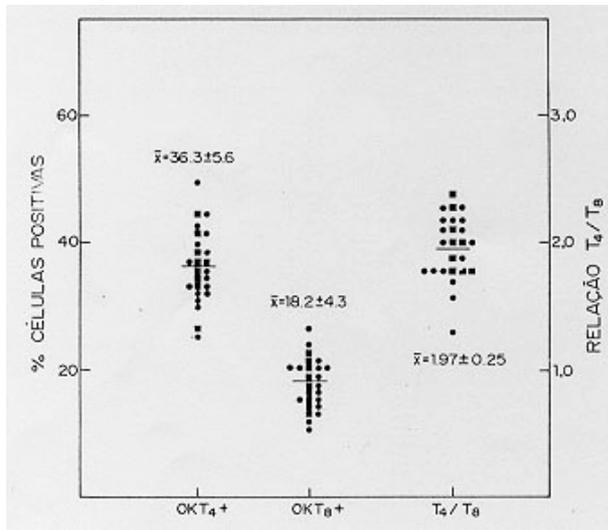


Fig. 1 - Subpopulações de células T em controles normais. Os valores estão expressos em porcentagem de células reativas ao monoclonal especificado. Abreviaturas: OKT + = linfócito T auxiliar; OKT + = linfócito T citotóxico-supressor; T4/T8 = quociente da quantidade de células OKT + e OKT +, ● = sexo feminino; ? = sexo masculino.

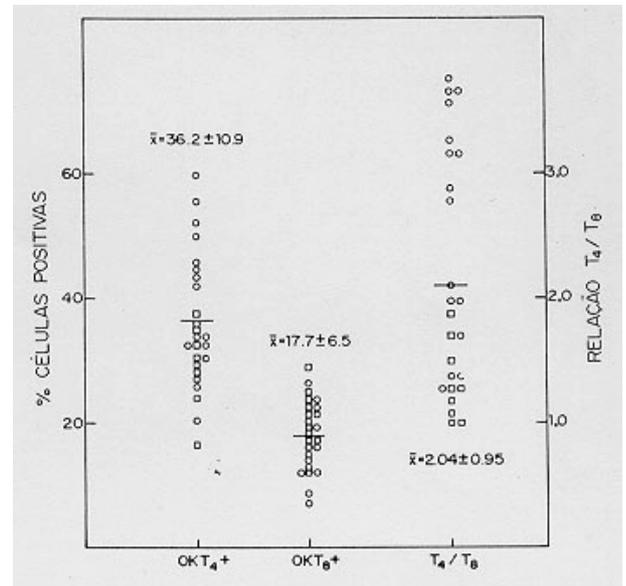


Fig. 2 - Subpopulações de linfócitos T em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Os valores estão expressos em porcentagem de células reativas ao monoclonal especificado. Abreviaturas: OKT = linfócito T auxiliar; OKT + = linfócito citotóxico-supressor; T4/T8 = quociente da quantidade de células OKT / OKT +; O = Sexo feminino; ? = sexo masculino.

e $16,5 \pm 6,0$ ($p < 0,02$), respectivamente. A relação T4/T8 também apresenta uma discrepância de $1,33 \pm 0,3$ e $2,57 \pm 1,0$ ($p < 0,002$) entre os sexos. O mesmo tipo de análise, feito na população controle, não mostrou nenhuma diferença significativa. O valor porcentual de células T auxiliares foi de $36,0 \pm 5,2$ nos controles masculinos e de $36,4 \pm 5,9$ nos controles femininos. Para

os linfócitos citotóxico-supressores, os valores encontrados foram $17,3 \pm 4,8$ e $18,0 \pm 4,6$ respectivamente para controles masculinos e femininos. A relação T4/T8 também não apresentou diferenças, com valores de $1,86 \pm 0,5$ e $1,98 \pm 0,25$ (fig. 4).

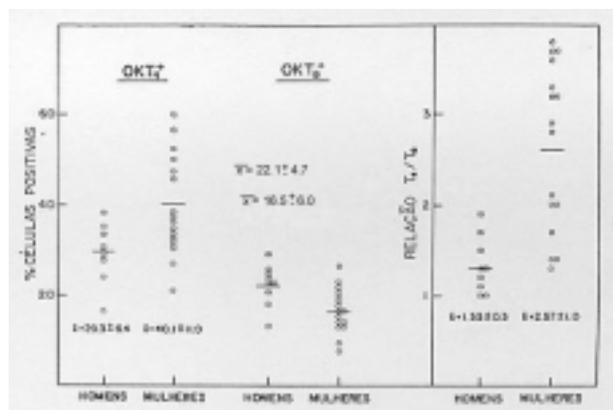


Fig. 3 - Distribuição das subpopulações de linfócitos T nos pacientes chagásicos do sexo masculino (?) e feminino (O). OKT₄⁺ e OKT₈⁺ representam a porcentagem de linfócitos auxiliares e citotóxico-supressores, determinada por reatividade com esses monoclonais. T4/T8 é a relação entre as células OKT₄⁺ e OKT₈⁺.

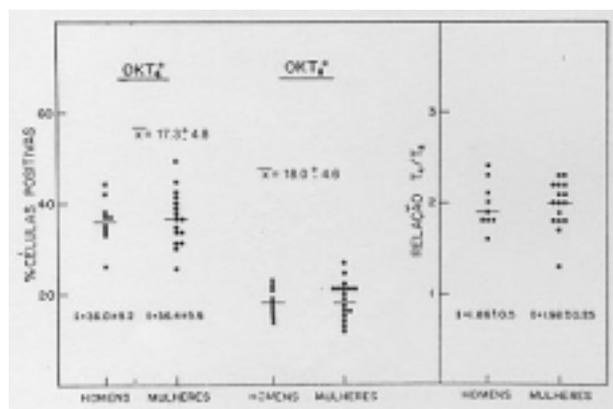


Fig. 4 - Distribuição das subpopulações de linfócitos T nos controles normais do sexo masculino (?) e feminino (●). OKT₄⁺ e OKT₈⁺ representam a porcentagem de linfócitos auxiliares e citotóxico-supressores, determinada por reatividade com esses monoclonais. T4/T8 é a relação entre as células OKT₄⁺ e OKT₈⁺.

DISCUSSÃO

Trabalhos recentes sugerem que a homeostase imunológica depende de um estado de equilíbrio entre os subgrupos de linfócitos T auxiliares (OKT₄⁺) e supressores (OKT₈⁺) e que vários estados patológicos estão associados a alterações desse equilíbrio^{4,5,8}. Apesar das evidências já descritas sobre uma possível participação da imunidade celular na patologia da lesão crônica da doença de Chagas^{3,12}, alterações do sistema imune na fase crônica da doença são pouco estudadas. No presente trabalho, utilizamos anticorpos monoclonais para estudar a distribuição das subpopulações de células T imunorreguladoras, isto é, a auxiliar (OKT₄⁺) e a supressora (OKT₈⁺) no sangue periférico de pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica.

Os resultados obtidos mostram que a quantidade de linfócitos T periféricos (OKT₄⁺) e de suas subpopulações

auxiliar-indutora (OKT₄⁺) e citotóxica supressora (OKT₈⁺) em pacientes portadores de cardiopatia chagásica (fig. 3), não difere essencialmente de uma população controle normal, de mesmo sexo e faixa etária (fig. 4).

A porcentagem média de linfócitos nos grupos chagásicos e controle foi de $53,3 \pm 10,6$ e $56,0 \pm 7,6$, respectivamente. A mesma similaridade foi encontrada nos subgrupos auxiliar ($36,2 \pm 10,9$ e $36,3 \pm 5,6$) e citotóxico-supressor ($17,7 \pm 6,5$ e $18,2 \pm 4,3$).

A média da relação T4/T8 também não mostra diferença significativa entre os dois grupos: $2,04 \pm 0,95$ e $1,97 \pm 0,25$. Portanto, considerando a população estudada como um grupo homogêneo, esses resultados sugerem que os pacientes chagásicos possuem um perfil linfocitário normal.

Entretanto, a distribuição da relação T4/T8 dos pacientes chagásicos (fig. 3) é claramente distinta da distribuição da mesma relação nos controles normais. Enquanto a relação T4/T8 desses se concentra próximo à média, nos chagásicos pode-se observar a existência de dois grupos, com valores acima e abaixo da média.

Na tentativa de melhor analisar esses dados, procuramos verificar se as variações da relação T4/T8 estavam relacionadas com a idade, sexo ou distúrbios cardiológicos dos pacientes. Nenhuma correlação foi encontrada para os parâmetros sexo ou quadro clínico dos pacientes. Entretanto, surpreendentemente, nenhum paciente masculino mostrou valores elevados da relação T4/T8, sugerindo uma possível diferença na distribuição de subpopulações linfocitárias entre chagásicos do sexo masculino e feminino. Com base nesse parâmetro, observamos que a porcentagem de linfócitos T auxiliares e citotóxico-supressores é significativamente diferente nos pacientes dos dois sexos ($p < 0,05$ e $p < 0,02$, respectivamente). A média da relação T4/T8 também é significativamente diferente nos dois grupos ($p < 0,002$) (fig. 3). Essa irregularidade na distribuição de linfócitos T observada na população chagásica não é vista nos controles normais (fig. 4).

Sete pacientes, portadores de cardiomiopatia não chagásica também foram estudados. Com exceção de dois pacientes, que mostraram uma relação T4/T8 de 2,6 e 1,4, para os demais essa relação variou de 1,8 a 2,2, com média de 2,0.

Os resultados do presente estudo mostram que o desequilíbrio da relação T4/T8 nos pacientes chagásicos se deve a alterações nos dois subgrupos de linfócitos T: auxiliar (OKT₄⁺) e citotóxico-supressor (OKT₈⁺). Alterações simultâneas dessas subpopulações já foram observadas em diversas patologias^{9,10,13,14}. Em alguns casos, essas alterações parecem estar relacionadas ao estágio da doença^{14,15}. Entretanto, como pode ser visto na tabela I, nos pacientes chagásicos estudados, não há qualquer correlação entre os sintomas clínicos e as alterações das subpopulações de células T. Em alguns pacientes, acom-

panhados ao longo de três anos de estudo, a relação T4/T8 se manteve constante sugerindo que, se houve progressão clínica da doença nesse período, ela não foi acompanhada por alterações dos subgrupos de linfócitos T.

Os dados apresentados neste trabalho mostram que a distribuição dos subgrupos de linfócitos T está alterada nos pacientes portadores de cardiopatia chagásica. Sugere-se ainda que as características dessas alterações variam conforme o sexo dos pacientes: no feminino, haveria tendência de elevação do número de linfócitos T auxiliares (OKT⁺) e diminuição dos linfócitos T citotóxicos-supressores (OKT⁺), enquanto que nos pacientes masculinos, a tendência seria oposta (fig. 3). No momento, não temos qualquer explicação para o fato; entretanto, considerando a possibilidade de que a diferença existente entre os chagásicos seja devida ao pequeno número de pacientes estudados, um aumento da casuística para o sexo masculino poderá contribuir para esclarecer os dados obtidos.

Vários estudos têm demonstrado que o equilíbrio entre as populações de linfócitos efetores e reguladores desempenha um papel importante no desenvolvimento de uma resposta imune a antígenos. Assim, o subgrupo auxiliar-indutor (OKT⁺) facilita a ativação de linfócitos T, B e de macrófagos e tem sua função regulada pela subpopulação supressora (OKT⁺). Portanto, um desequilíbrio das subpopulações de célula T, pode resultar em alteração da resposta imune. O desequilíbrio da relação T4/T8 observada em alguns pacientes estudados, sugere um comprometimento do sistema imune na cardiopatia chagásica crônica, que pode ser confirmado pela demonstração de uma depressão da resposta celular imune destes pacientes a um antígeno específico de *T. cruzi*, o glico conjugado GP-25¹⁶.

A estabilidade da relação T4/T8 dos pacientes acompanhados ao longo de 3 anos e a inexistência de correlação entre a variação de subpopulações de linfócitos T e o estado clínico dos pacientes sugerem que esse parâmetro talvez não seja adequado para avaliar a evolução do estágio crônico da cardiopatia chagásica. Entretanto, como a evolução temporal da doença nessa fase é algumas vezes muito lenta, a hipótese de que a relação T4/T8 não seja um parâmetro relacionado à evolução da cardiopatia chagásica crônica só pode ser confirmada com a continuação desse estudo por mais alguns anos.

SUMMARY

In order to characterize the profile of total T lymphocytes (OKT⁺) and its helper-inducer (OKT⁺) and cytotoxic suppressor (OKT⁺) subsets, 25 chronic Chagas heart disease patients (9 males and 17 females), with ages from 27 to 65 years (mean 46.9) were studied. As controls,

25 healthy individuals, matched for sex and age were also studied.

Cells from the mononuclear fraction of peripheral blood were treated with the specific monoclonals and positive cells were scored by indirect immunofluorescence. For the control group, the values obtained were: OKT⁺ - 56.0 ± 7.6 ; OKT⁺ - 36.3 ± 5.6 ; OKT⁺ - 18.2 ± 4.3 resulting in a T/T⁺ ratio of 1.97 ± 0.25 . The values found in the group with chronic Chagas cardiopathy were: OKT⁺ - 53.3 ± 10.6 ; OKT⁺ - 36.2 ± 10.9 ; OKT⁺ - 17.7 ± 6.5 and T/T⁺ ratio of 2.04 ± 0.95 . There was no statistical difference between the two groups. However, a more detailed analysis of the diseased population showed a significant difference between male and female patients with values of OKT⁺ of 29.3 ± 6.3 and 40.1 ± 11.0 ($p < 0.05$), of OKT⁺ = 21.1 ± 4.7 and 16.5 ± 6.0 ($p < 0.02$), and of T/T⁺ ratios of 1.33 ± 0.3 and 2.57 ± 1.0 ($p < 0.002$), respectively.

Although these data suggest a relationship between immunoregulatory T cells and chronic Chagas cardiopathy, no correlation was found between the alterations of T cell subsets and the clinical status of the studied patients.

REFERÊNCIAS

- Laranja, F. S.; Dias, E.; Nóbrega, G.; Miranda, A. - Chagas' disease: A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation*, 16: 1035, 1956.
- Garzon, S. A. C.; Lorga, A. M. - Doenças do miocárdio. In: Azevedo, A. C., *Medicina Interna - Cardiologia*, 1a. ed., São Paulo, Sarvier, 1984. p. 139.
- Teixeira, A. R. L.; Teixeira, G.; Macedo, V.; Prata, A. - Trypanosoma cruzi-sensitized T-lymphocyte mediated ⁵¹Cr release from human heart cells in Chagas' disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 27: 1097, 1978.
- Bach, M. A.; Bach, J. F. - Imbalance in T cell subsets in human diseases. *J. Immunopharmac.* 3: 269, 1981.
- Reinherz, E. L.; Cooper, M. D.; Schlossman, S. P. - Abnormalities of T cell maturation and regulation in human beings with immunodeficiency disorders. *J. Clin. Invest.* 68: 699, 1981.
- Sakane, T.; Takada, S.; Murakawa, Y.; Kotani, H.; Honda, M.; Ueda, Y. - Analysis of suppressor T cell function in patients with rheumatoid arthritis: defects in production of and responsiveness to concanavalin. A induced suppressor T cells. *J. Immunol.* 12: 1972, 1982.
- Carney, W. P.; Rubin, R. H.; Hoffman, R. A.; Hansen, W. P.; Healey, K.; Hirsch, M. - Analysis of T lymphocyte subsets in cytomegalovirus mononucleosis. *J. Immunol.* 126: 2114, 1981.
- Chatenoud, L.; Bach, M. A. - Abnormalities of T. cell subsets in glomerulonephritis and systemic lupus erythmatosus. *Kid. Int.* 20: 267, 1981.
- Bach, M. A.; Chatenoud, L.; Wanllach, D.; Phan Dinh Tuy, F.; Cattenot, F. - Studies on T cell subsets and functions in leprosy. *Clin. Exp. Immunol.* 44: 491, 1981.
- Feldmeier, H.; Gastl, G. A.; Poggensee, V.; Kortmann, C.; Da Falla, A. A.; Peter, H. H. - Relationship between intensity of infection and immunomodulation in human schistosomiasis. I. Lymphocyte subpopulations and specific anti body responses. *Clin. Exp. Immunol.* 60: 225, 1985.
- Van Voorhis, W. C.; Hair, L.; Steinman, R. S.; Kaplar, G. - Human dendritic cells: enrichment and characterization from peripheral blood. *J. Exp. Med.* 155: 1172, 1980.

12. Brener, Z. - Immunity to *Trypanosoma cruzi*. Adv. Parasitol. 18: 347, 1980.
13. Troye-Blomberg, M.; Sjöholm, P. E.; Perlmann, H.; Patarroyo, M. E.; Perlmann, P. - Regulation of the immune response in *Plasmodium falciparum* malaria. I. Non-specific proliferative responses *in vitro* and characterization of lymphocytes. Clin. Exp. Immunol. 53: 335, 1983.
14. Bhan, A. K.; Dienstag, J. L.; Wands, J. R.; Schlossman, F. S.; Reinherz, E. L. - Alterations of T. cell subsets in primary biliary cirrhosis. Clin. Exp. Immunol. 47: 351, 1982.
15. Carella, G.; Chatenoud, L.; Degos, F.; Bach, M. A. - Regulatory T cell subset imbalance in chronic active hepatitis. J. Clin. Immunol. 2: 93, 1982.
16. Barcinski, M. A.; Gattass, C. R.; Dos Reis, J. A.; Mendonça - Previato, L.; Arguelles, E.; Albanesi, F.º, F. M. Some aspects of the cellular immune response in experimental and human Chagas' disease. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 79: 55, 1984.