

UN EXAMEN RETROSPECTIVO DE LOS ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LAS INFECCIONES PARASITARIAS ¹

Dr. William H. Taliaferro ²

Esta presentación tiene por objeto destacar la importancia de algunas de las primeras investigaciones básicas sobre la inmunología de las infecciones parasitarias, como fundamento de otros trabajos que le siguieron, y ofrece un ejemplo de la necesidad de que los conocimientos básicos y los aplicados avancen al mismo ritmo. Comenzando con el estudio de la inmunología aplicada, se aporta una contribución de esta naturaleza a la inmunología básica.

Cada quien tiene sus propias ideas sobre las investigaciones fundamentales en comparación con las aplicadas, aunque se comprenda que siempre ha existido una relación recíproca entre ellas y que se complementan unas con otras. En 1948, se formuló una definición del especialista en ciencias fundamentales, como la persona que enfoca sus investigaciones en función del interés individual en mayor medida que el especialista en ciencias aplicadas y que en gran parte depende, para obtener resultados satisfactorios, de conjeturas afortunadas, inspiraciones o—si se permite la expresión—de un golpe de suerte (103). El primero de estos científicos se interesa principalmente en los fenómenos de la naturaleza, mientras que el segundo se preocupa primordialmente de beneficiar a la humanidad. De todas maneras, a veces pueden alcanzarse ambas finalidades.

En mis investigaciones, la suerte jugó un papel importante. Cuando el Dr. Robert Hegner me invitó a formar parte del Departamento de Protozoología de la Universidad de Johns Hopkins en 1919, sólo había exami-

nado un protozoo parásito (*Trypanosoma lewisi*) y únicamente poseía una preparación fundamental en fisiología general. Con esta formación básica, junto con un conocimiento de los estudios de genética del Dr. Herbert Jennings sobre las variaciones en los protozoos libres, empecé mis trabajos sobre el *T. lewisi*. Estas actividades iniciales terminaron en un estudio de la relación entre las ratas y el *T. lewisi*, que ha continuado intrigándome desde aquella época (93, 96, 98, 99, 109, 113, 119). Además, he tenido la inmensa fortuna de contar con un colaborador como Philip D'Alesandro (22) que ha investigado los factores específicos que intervienen en el mecanismo de la acción ablástica sobre *T. lewisi*.

En 1955, felicité a los investigadores de medicina tropical por el sano respeto con que consideraban tanto las investigaciones biológicas fundamentales como las aplicadas, especialmente ante los enormes progresos de las ciencias aplicadas efectuados durante la Segunda Guerra Mundial y posteriormente (107). Esta actitud estimuló y benefició a ambos campos y condujo a la rápida aplicación de múltiples descubrimientos fundamentales a la quimioterapia, procedimientos de control y otros problemas afines. Esta afirmación ha sido corroborada de manera espectacular por el trabajo intensivo de Ja-

¹ Trabajo presentado en la Sesión Especial celebrada durante la Sexta Reunión del Comité Asesor de la OPS sobre Investigaciones Médicas (13 de junio de 1967). El texto original en inglés aparece en *Immunological Aspects of Parasitic Infections* (Publicación Científica de la OPS 150, págs. 3-20, 1967). Trabajo realizado con la ayuda de la Comisión de Energía Atómica (E.U.A.).

² Argonne National Laboratory, Universidad de Chicago, Argonne, Illinois, E.U.A.

rett y sus colaboradores, en la Escuela de Veterinaria de la Universidad de Glasgow, sobre la bronquitis del ganado causada por el helminto pulmonar *Dictyocaulus viviparus* que ha dado lugar a la producción en gran escala de una vacuna a base de larvas fuertemente irradiadas (73). Ya se han iniciado investigaciones análogas sobre otras infecciones, aunque no se ha informado todavía de inmunizaciones satisfactorias. Este campo recibirá indudablemente gran atención pero la determinación del tiempo y la dosis de las radiaciones, así como el momento de administrar el antígeno de prueba tendrán que uniformarse y evaluarse minuciosamente, como ya se encontró que es necesario al estudiar la reacción de la hemolisina en los conejos (véase más adelante).

En aquella ocasión, señalé también que la definición de lo fundamental no puede ser más que relativa porque lo que es fundamental para el clínico y el especialista en salud pública puede aplicarse al biólogo, y lo que es fundamental para este puede aplicarse al químico o al físico. Así, pues, a medida que avanza la biología, nos encaminamos hacia las ciencias físicas. Esta situación se pone particularmente de manifiesto en la actualidad, cuando la biología está pasando al plano molecular con el empleo cada vez mayor de instrumentos del campo de la física, la química y las matemáticas. Hoy, los biólogos trabajan con microscopios electrónicos, refinados análisis químicos y complejos métodos para determinar la estructura atómica y molecular. Por otro lado, ya se están graduando estudiantes en el campo de ingeniería biológica. Al considerar la biología desde esos diversos puntos de vista, va desapareciendo la sutil separación entre las investigaciones básicas y las aplicadas, pero pronostico que el "lobo solitario", el joven de pensamiento heterodoxo y de ideas aparentemente improbables, obtendrá resultados extraordinariamente sobresalientes.

Volviendo a los trabajos de inmunología

básica sobre los parásitos, es curioso observar retrospectivamente la poca inclinación que mostraron algunos investigadores, sobre todo helmintólogos, en el primer cuarto de este siglo, a reconocer que se produce inmunidad adquirida contra los parásitos animales (20, 21, 95, 100, 102). Esta actitud resulta más sorprendente aún porque en 1907 se dieron a conocer los clásicos estudios de Ehrlich (29, 30) sobre los tripanosomas y, en 1910, los Sergents (80) iniciaron los estudios igualmente valiosos sobre la inmunidad en la malaria. Esta situación se debía principalmente a que la mayoría de los parasitólogos se dedicaba a la taxonomía y al ciclo biológico mientras que los investigadores médicos se concentraban en el diagnóstico, la sintomatología, la patología y la terapéutica. La inmunología relativa a los parásitos animales estaba todavía en ciernes. Los conocimientos eran escasos y adquiridos a base de tanteos (en general fragmentarios en cuanto a una determinada relación de huésped-parásito y, a menudo, inexistentes).

Por fortuna, los resultados del estudio de algunas relaciones huésped-protocoo se aclararon lo suficiente, en 1926, para permitir a Hegner (39) afirmar que la relación huésped-parásito en las tripanosomiasis y en la malaria estaba siguiendo las líneas de la inmunología de las infecciones bacterianas. En 1929, ya se había publicado una serie de trabajos demostrando la producción de anticuerpos de zooparásitos y en ese mismo año apareció mi libro titulado *The Immunology of Parasitic Infections* (95). En ese trabajo señalé la singularidad de los parásitos en el sentido de que su gran tamaño y accesibilidad permiten observarlos *in vivo* en relación con las reacciones del huésped y recogerlos en grandes cantidades para la preparación de antígenos destinados al análisis *in vitro*.

Durante los 30 años siguientes, se dedicó cada vez más atención a las fases inmunológicas de las infecciones parasitarias (21, 90, 97, 100, 101, 102, 105, 108). Cabría

mencionar estudios más recientes, como los realizados por Garnham y otros investigadores (33, 40, 45, 57, 70, 78); en la mayoría de estos trabajos, se informó de mecanismos adquiridos en los que medían anticuerpos, que se superponen a mecanismos innatos, no específicos y heterogéneos que limitan la invasión de los parásitos o su desarrollo después de la invasión. Muchos de los mecanismos innatos son hereditarios y, en general, son más importantes que la inmunidad adquirida (33).

En lo que resta del presente trabajo describiré algunos de los resultados obtenidos mediante tres métodos experimentales distintos, que poseen ventajas inherentes. Se trata de las fases celulares de la inmunidad, la separación de las actividades parasitocidas de las que inhiben la reproducción, y la parte que desempeña la inmunidad en un sistema bien conocido de antígenos-anticuerpos.

Las fases celulares de la inmunidad

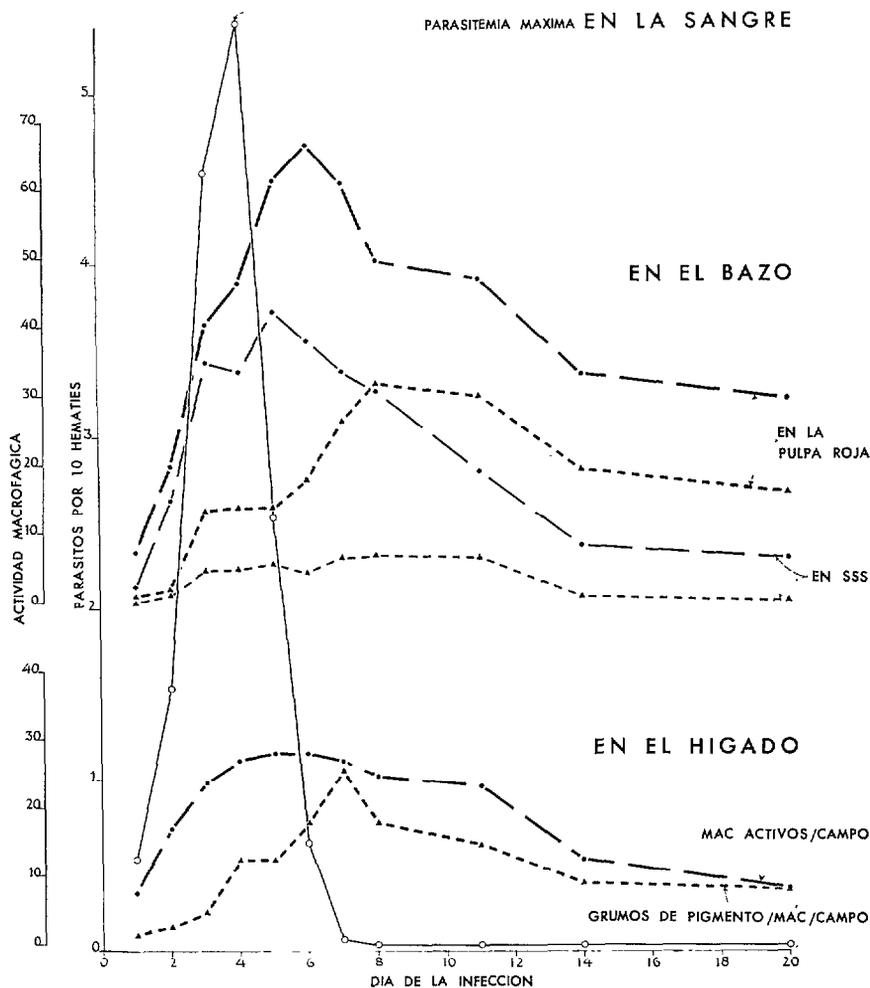
Diversas clases de malaria han sido de un valor inapreciable en el estudio de las fases celulares de la inmunidad (101, 102, 105), especialmente porque el pigmento malárico sirve de marcador durante un tiempo considerable después que el parásito ha sido digerido. Desde 1931 hasta 1937, junto con mis colegas Paul Cannon (14, 112), William Bloom (7, 111) y Hugh Mulligan (115), estudié el aumento de macrófagos en canarios y monos a medida que fagocitaban plasmodios y vencían las infecciones. Asimismo, con C. Klüver (114) realizamos estudios hematológicos. Este trabajo puso de manifiesto lo siguiente: nuestros datos no corroboraban la idea, común en aquella época, de que los fagocitos adicionales necesarios para combatir cualquier infección salvo las más leves, procedían exclusivamente de la división de macrófagos histógenos previamente existentes en la zona afectada. Llegamos a la conclusión de que otros fagocitos surgían principalmente me-

dante la división mitótica de linfocitos y monocitos en los tejidos hematopoyéticos y su migración por la vía sanguínea a tejidos y órganos estratégicos donde subsiguientemente evolucionaban de forma heteroplástica en macrófagos. A los efectos del breve análisis siguiente, utilizaré el término "linfocito" en su sentido amplio, es decir, incluidos los linfocitos de todos los tamaños (pequeños, medianos y grandes) y limitaré el término "monocito" al típico monocito sanguíneo, estrechamente relacionado con el linfocito.

Con el fin de mostrar algunos de los cambios observados, he seleccionado dos figuras procedentes de trabajos realizados posteriormente (126) en pollos infectados con *Plasmodium lophurae*. En esta infección grave, aunque no mortal, aumentaron los macrófagos (figura 1); los linfocitos, tras reducirse considerablemente, también aumentaron (figura 2). Después de la inyección de un gran número de plasmodios, la cuenta parasitaria se elevó a un máximo de 5.5 parásitos por 10 hematíes al 4° día, y descendió a un nivel inapreciable al 8° día. A juzgar por el número de macrófagos con material malárico por campo microscópico, la actividad fagocítica resultó baja el primer día, tanto en el bazo como en el hígado, pero alcanzó cifras muy altas inmediatamente después de la parasitemia máxima, para ceder luego paulatinamente. En la figura 1 se pone de relieve la movilización de macrófagos fagocíticos que eliminan la infección.

A nuestro juicio, los linfocitos suministraron otros macrófagos, según indicaron los cambios registrados en los folículos linfáticos del bazo (figura 2). Los folículos registraron una media de 0.8 por campo microscópico antes de la infección. Desaparecieron rápidamente en dos días, situación que permaneció hasta el 5° día inclusive; reaparecieron al 6° y llegaron a un nivel de 2, aproximadamente, por campo microscópico, al 11° para alcanzar una elevación aproximada de 3.5 veces la normal

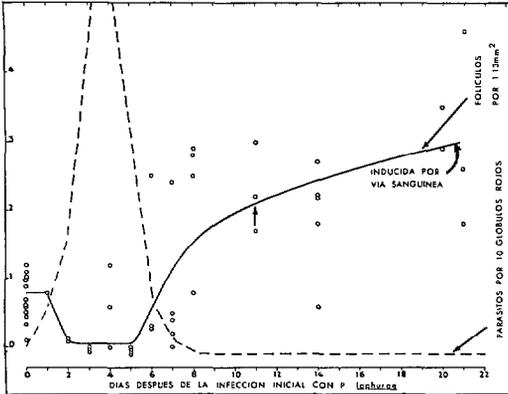
FIGURA 1—Parasitemia por *Plasmodium lophurae* inducida por vía sanguínea (línea continua), en pollos infectados inicialmente, y actividad macrofágica del huésped (líneas interrumpidas), medidas por el contenido de macrófagos de los detritus maláricos (mac activos) y grumos de pigmento, en la pulpa roja y blanca (SSS) del bazo y en el hígado. Datos tomados de Taliáferro y Taliáferro (126), con autorización de los autores y de la "University of Chicago Press".



al 22° día. Los folículos que reaparecían solían contener de 10 a 20 linfocitos en división por sección y con frecuencia eran de un tamaño anormalmente grande. Por el contrario, rara vez se dividían las células reticulares que revisten los sinusoides y los macrófagos de los tejidos esplénicos y de otra clase. Durante el mes y medio siguiente, el número y tamaño de los folículos disminuyeron poco a poco hasta llegar al nivel normal, al cabo de tres meses. Durante la

desaparición y el aumento subsiguiente de linfocitos se observaron abundantes células mononucleares inflamatorias en el bazo y en otros tejidos estratégicos. Esas células, identificadas también como células mononucleares de exudados o poliblastos, variaban considerablemente de tamaño y aspecto a medida que se infiltraba el citoplasma y la cromatina de los núcleos se hacía menos compacta. Eran más fáciles de observar en secciones tisulares finas y bien teñidas fijadas

FIGURA 2—Parasitemia de *P. lophuræ* (líneas interrumpidas) inducida por vía sanguínea, en pollos, infectados inicialmente, y número de folículos linfáticos (puntos de referencia y línea continua). Al aumentar la parasitemia, los folículos disminuyeron; luego, al descender la parasitemia y llegar a un nivel inapreciable, los folículos aumentaron notablemente. Datos de Taliaferro y Taliaferro (126), modificados, con autorización de los autores y la "University of Chicago Press".



inmediatamente después de la muerte del huésped infectado.

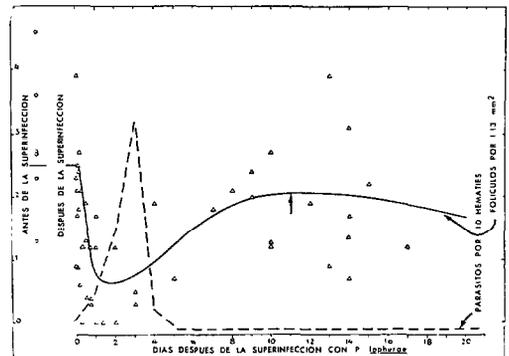
De esta manera, llegamos a la conclusión de que los macrófagos adicionales necesarios para eliminar la infección malarica eran facilitados por la división y la transformación heteroplástica de los linfocitos. Este concepto está incorporado en la expresión "sistema macrofagocitario-linfoide", que propusimos con Mulligan (115), en 1937, en lugar de la expresión "sistema reticuloendotelial" propuesto por Aschoff (2) en 1927 para abarcar todas las células que intervienen en la defensa, pero que no incluía linfocitos, monocitos ni poliblastos intermedios. Una explicación más completa de este tema puede encontrarse en una publicación anterior (106).

Nuestros resultados coincidieron con los trabajos clásicos de Maximow iniciados en 1902 (58, 60-62). Este investigador observó una migración precoz de células de la sangre, migración que continuaba en un tejido inflamado. En el tejido, las células mononucleares de exudados evolucionaban rápidamente en macrófagos, pasando por fases de

poliblastos, y no podían distinguirse de los grandes macrófagos tisulares, en un plazo de 36 a 48 horas. En 1928, Bloom (6) demostró la transformación de linfocitos del conducto torácico de conejo en macrófagos, en cultivo tisular.

Los linfocitos y, en menor proporción, los monocitos forman parte de las reservas mesenquimatosas, es decir, son células de tejido conectivo, libres, normalmente circulantes, que en distinto grado retienen una capacidad para evolucionar heteroplásticamente en tipos celulares más especializados (59, 106). Estas reservas a veces constituyen fuentes de hematíes, leucocitos granulares, fagocitos y otras células del tejido conectivo que intervienen en el sostén mecánico y en la reparación de lesiones de ciertos tipos. En la figura 3 se ofrece un ejemplo de su importancia decisiva en el organismo adulto; esta figura muestra la parasitemia y el número de folículos linfáticos durante una superinfección por *P. lophuræ* de los pollos al mes y medio de la infección inicial. La cuenta parasitaria ascendió a un máximo de 3 parásitos por 10 glóbulos rojos al 3er

FIGURA 3—Parasitemia de *P. lophuræ* (líneas interrumpidas) inducida por vía sanguínea en pollos durante una superinfección y número de folículos linfáticos (puntos de referencia y línea continua). Los folículos disminuyeron notablemente a medida que aumentó la parasitemia; llegaron a un máximo al 11° día, y disminuyeron. Se trata de cambios superpuestos en un alto punto de partida debido a la activación residual de la infección inicial (véase figura 7). Datos de Taliaferro y Taliaferro, modificados (126), con autorización de los autores y de la "University of Chicago Press".



día, y bajó a un nivel inapreciable al 5° día. Inmediatamente antes de la superinfección, el número de folículos era considerable, con una media de 2.4 por campo, debido a las actividades residuales relacionadas con la infección inicial; disminuyeron rápidamente durante dos días, aumentaron a un máximo de unos 2 por campo al 11° día, y luego descendieron lentamente. En comparación con la infección inicial (figura 2), la mayor proporción de folículos al comienzo de la superinfección, que representaba un aumento de las reservas mesenquimatosas, fue acompañado de una parasitemia más moderada y de un descenso más precoz del número de folículos después de eliminarse la superinfección.

Como ejemplo de la rápida actividad de los leucocitos sanguíneos, he seleccionado algunos dibujos inéditos de tejido cutáneo de conejo hechos con cámara clara antes e inmediatamente después de la inyección subcutánea de unas cuantas larvas de *Trichinella* (figura 4).³ Estas larvas sirven de marcadores de las actividades celulares, de la misma manera que el pigmento malárico. Las primeras horas posteriores a la introducción de las larvas son importantes debido a la migración y evolución leucocitaria.

Las células del tejido normal consistieron principalmente en fibroblastos teñidos débil-

mente; macrófagos y células adventicias muy afines a estos, y células endoteliales de revestimiento de los senos. Los leucocitos sanguíneos fueron raros: en la figura 4A, sólo se observa uno. Al cabo de media hora (figura 4B), el cuadro había variado notablemente en las proximidades de las larvas. De la vénula al tejido y alrededor de las larvas migraban numerosos leucocitos heterófilos (polimorfonucleares), eosinófilos y linfocitos, todos ellos de aspecto normal y sin cambios en su tamaño. A las seis horas, alrededor de las larvas estaba lleno de leucocitos. La pequeña zona en la figura 4C muestra 80 heterófilos, 5 eosinófilos y 24 células mononucleares de exudado.

Estas últimas se indican con flechas y se califican de manera diversa como "linfocitos", "monocitos", "linfocitos monocitoides" y "poliblastos medios". Su tamaño y aspecto varió desde el pequeño linfocito de la parte superior izquierda, hasta el poliblasto mediano que figura un poco más abajo del linfocito, pasando por los monocitos o linfocitos monocitoides.

En ese momento, la hipertrofia en las células mononucleares inflamatorias, medida por la dilatación progresiva del citoplasma y el aclaramiento de la cromatina nuclear, resultó evidente, aunque no pronunciada. A las 18 horas, la pequeña zona de la figura 4D contenía 35 heterófilos (muchos de los cuales estaban degenerando), 3 eosinófilos y 18 células mononucleares inflamatorias. El

³ Se expresa agradecimiento a la Sra. E. Bohlman Patterson por esos dibujos y los que contienen las figuras 5 y 6.

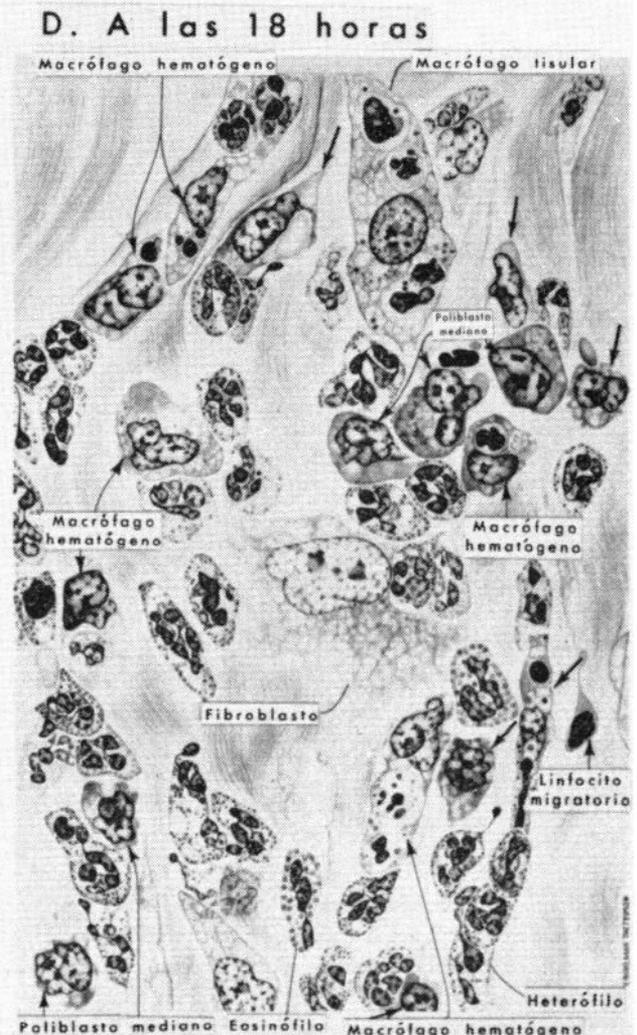
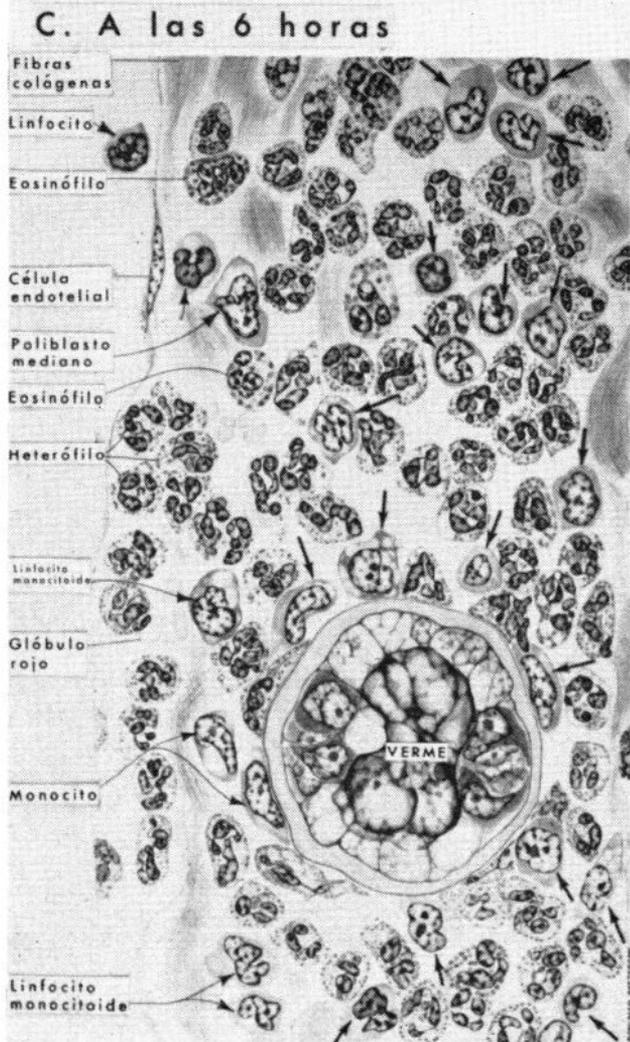
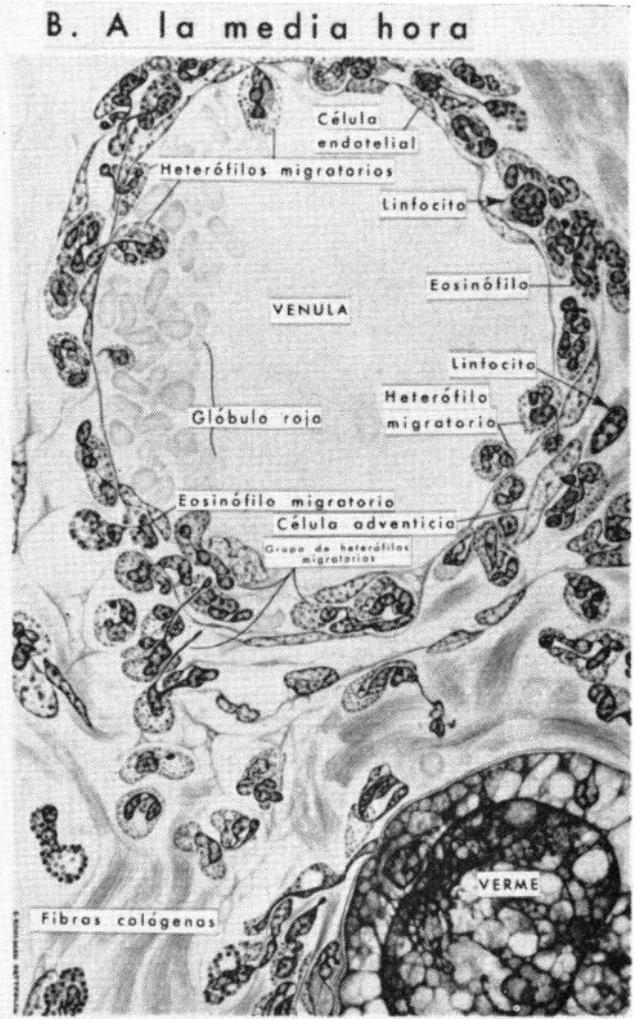
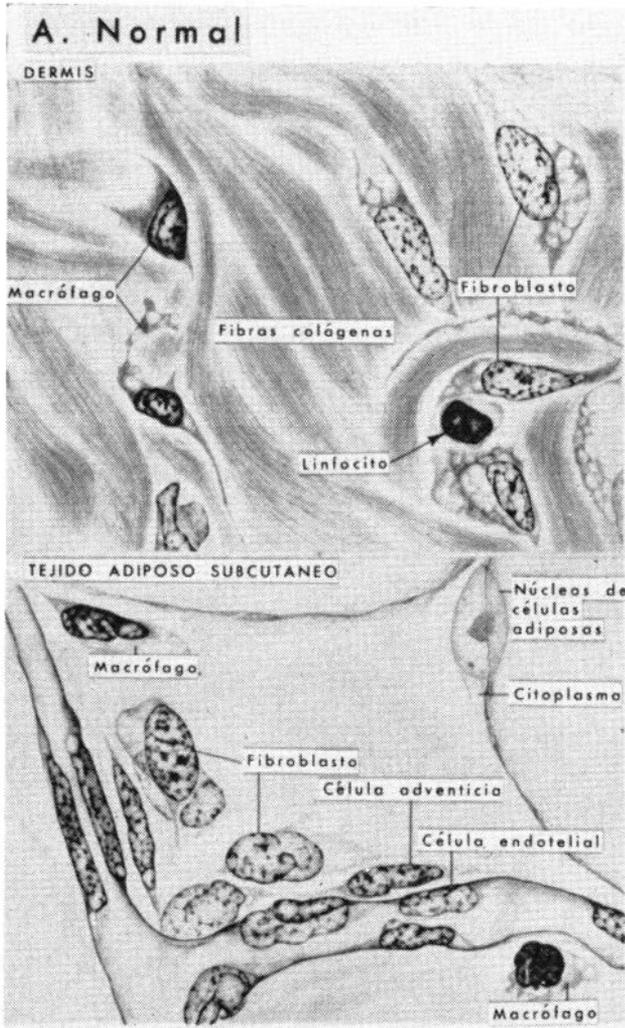
FIGURA 4—Dibujos de tejido cutáneo normal y de tejido próximo a las larvas de *Trichinella* hechos con cámara clara a la media hora, a las 6 o a las 18 horas de la inyección intracutánea de larvas en conejos. Los tejidos se fijaron en Zenker-formol, se incluyeron en celoidina y se tiñeron con hematoxilina-eosina azul II (10). Las células mononucleares de exudado se indican con flechas. 1500 X.

A. Tejido normal dérmico y subcutáneo que contiene macrófagos histógenos inactivos, células adventicias, fibroblastos y parte de una pequeña vénula.

B. Pequeña vénula al cabo de media hora; de esta vénula los leucocitos emigran a la dermis cerca de un verme.

C. Dermis, al cabo de 6 horas, que contiene un verme rodeado de leucocitos. Los heterófilos y eosinófilos tienen aspecto y tamaño normales; las células mononucleares de exudado muestran gradaciones en las estructuras nucleares y citoplásmicas desde la fase de linfocitos hasta la de poliblastos de tamaño mediano, pasando por la de monocitoides.

D. Dermis, al cabo de 18 horas, cerca de una larva que muestra numerosos heterófilos (algunos de ellos en degeneración), unos cuantos eosinófilos y la evolución heteroplástica de muchas células mononucleares de exudado desde un típico linfocito y poliblastos de tamaño mediano hasta grandes macrófagos hematógenos fagocíticos de un tamaño casi igual al del macrófago tisular fagocíticamente activo. El material fagocitado consta principalmente de residuos leucocitarios. Los fibroblastos no muestran cambios esenciales.



tamaño de estas últimas variaba desde el pequeño linfocito migratorio observado a la derecha de la parte inferior y los poliblastos, hasta las grandes células hematógenas que se observan en la parte superior izquierda. Algunas de estas células grandes eran fagocíticas y se parecían al gran macrófago tisular de la parte superior derecha. En los macrófagos activos pueden verse fácilmente residuos heterófilos fagocitados. Los fibroblastos no mostraron actividad en ningún respecto, y no se observó ninguna célula en división en la región inflamada durante toda esta actividad. Después, todavía por largo tiempo, continuó la migración de células y la evolución heteroplástica de células mononucleares hematógenas en macrófagos.

La misma rápida actividad de los leucocitos sanguíneos se produjo en el tejido cutáneo de cobayos inmediatamente después de la inyección intracutánea o subcutánea de unos cuantos estafilococos muertos. La figura 5 contiene algunos dibujos inéditos de tejido dérmico hechos con cámara clara antes de la introducción de las bacterias y al cabo de 1, 2, 6, 18 y 36 horas después de la misma. La única diferencia notable en la defensa contra los estafilococos, en comparación con la defensa contra *Trichinella*, fue la función fagocítica precoz de los heterófilos (figura 5D). En otros aspectos, el proceso siguió esencialmente el mismo orden.

Los leucocitos sanguíneos migraron rápidamente al interior del tejido (figuras 5B y 5C), y los linfocitos y monocitos evolucionaron heteroplásticamente, a través de las fases mononucleares inflamatorias (figuras 5D y 5E), hasta la de macrófagos fagocíticos. A las 36 horas, los heterófilos e incluso los macrófagos distendidos iban degenerando mientras que los macrófagos tisulares y hematógenos fagocitaban activamente las bacterias y los detritus (figura 5F). En todas partes, los fibroblastos se mostraron extraordinariamente inactivos, y no se observó ninguna célula en división en la zona afectada. A los 7 días, el contenido celular de la región inflamada constaba de macrófagos, algunos de los cuales eran todavía fagocíticos, fibroblastos, células intermedias entre macrófagos y fibroblastos y unas cuantas células mononucleares inflamatorias. La región contenía por lo menos el doble de células que antes de la introducción de las bacterias.

Tuve ocasión de estudiar, junto con Pizzi (117), las reacciones celulares durante las infecciones y superinfecciones de ratones *C₃H* con una cepa reticulotrópica de *Trypanosoma cruzi* que se localiza y vive bien durante algún tiempo en macrófagos y en células reticulares, adventicias y de Kupffer (figura 6). Los ratones solían morir entre el 9° y el 11° día. En notable contraste,

FIGURA 5—Dibujos, hechos con cámara clara de tejido cutáneo normal y de tejido cutáneo en el punto de inyección intracutánea, o en sus cercanías, de *Staphylococcus aureus* muerto en cobayos, al cabo de 1, 2, 6, 18 y 36 horas después de esta operación. Los tejidos se prepararon de la misma manera que se indica en la figura 4. Las células mononucleares de exudado se indican con flechas. 1500 X.

A. Dermis normal que contiene macrófagos histógenos inactivos, fibroblastos y parte de una pequeña vénula.

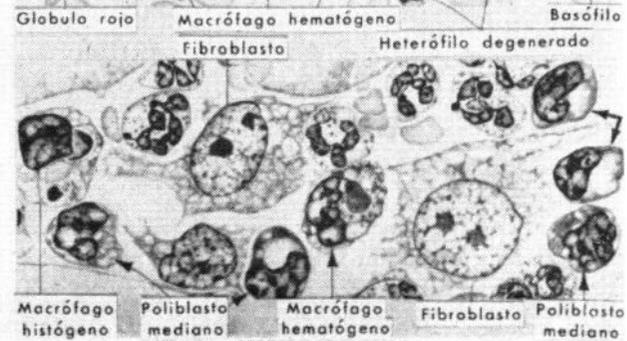
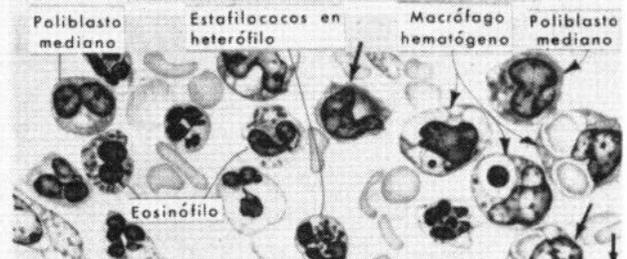
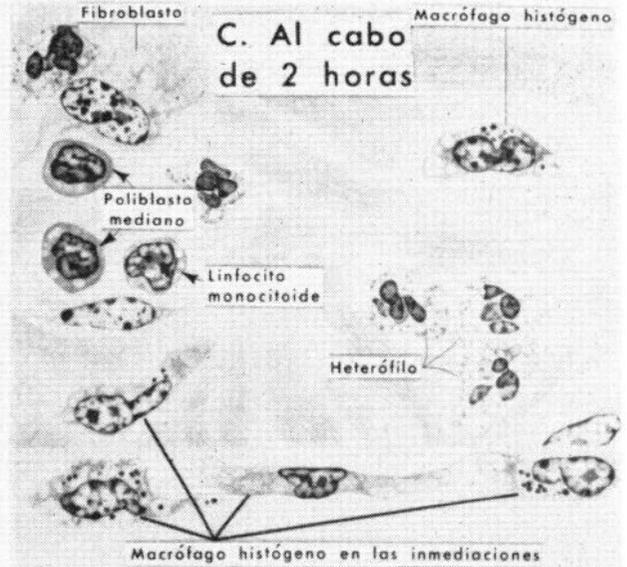
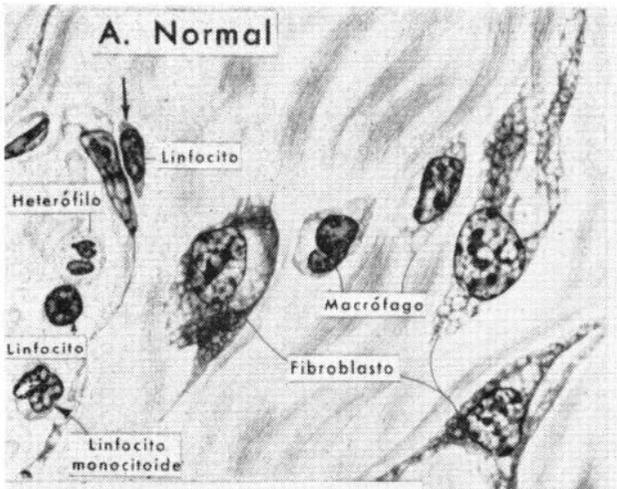
B. Pequeña vénula cerca de las bacterias al cabo de una hora, que contiene una concentración de leucocitos, algunos de los cuales se van introduciendo en la dermis.

C. Dermis cerca de las bacterias al cabo de dos horas, que contiene un fibroblasto, un macrófago histógeno fagocítico y células heterófilas y mononucleares de exudado, procedentes de vénulas adyacentes. En la parte inferior puede verse la actividad fagocítica de los macrófagos histógenos de la región en ese momento.

D. Dermis al cabo de 6 horas, mostrando 1) una zona cercana a las bacterias y 2) una zona que contiene las bacterias, que están siendo fagocitadas por los heterófilos. Ambas zonas muestran una concentración de leucocitos hematógenos, y algunas de las células mononucleares de exudado son mayores que después de dos horas.

E. La dermis al cabo de 18 horas, mostrando numerosos poliblastos de tamaño mediano, algunos de los cuales son fagocíticos. Los fibroblastos no son fagocíticos.

F. La dermis al cabo de 36 horas mostrando heterófilos y fagocitos degenerados de origen sanguíneo y tisular. El material fagocitado consiste en residuos de estafilococos y leucocitos.



los ratones inmunizados con tripanosomas avirulentos, al ser inoculados subcutáneamente para fines de prueba con la cepa virulenta, podían reducir la infección a un nivel bajo en dos días. El material histopatológico reveló que predominaban los procesos destructivos en los ratones no inmunes, mientras que los inmunes quedaban protegidos por acentuadas proliferaciones mieloides, macrofagocitarias y linfoides.

Ahora bien, se plantea la cuestión del origen de la protección. Probablemente los anticuerpos fueron importantes, como lo sugiere la inmunización satisfactoria (71), pero, además, las preparaciones de extensiones de tejido conectivo laxo subcutáneo en el punto de la inoculación de prueba o en sus inmediaciones reveló que los macrófagos inflamatorios libres, recién desarrollados, eliminaban a los parásitos con más eficacia que los macrófagos histógenos de la región, como indica la figura 6D. Este resultado requiere mayor estudio, no sólo en lo que se refiere al propio macrófago sino también al parásito. Por ejemplo, sería viable adaptar algunos de los métodos ya utilizados para estudiar las acciones recíprocas entre los heterófilos y las bacterias (89). Indudablemente, ofrecería un gran interés el determinar si las vías metabólicas en los macrófagos de los huéspedes normales difieren de los de los huéspedes que tienen inmunidad innata o adquirida. No cabe duda que la quimiotaxia, las enzimas y las opsoninas desempeñan un papel. En los estudios que realicé con Moulder (65) encontramos que el mayor volumen del bazo en la malaria de los pollos se debe a un verdadero aumento de tejido funcional, y que las células nuevas muestran el mismo metabolismo de glucosa que las del bazo no infectado.

Se ha informado de las actividades celulares del huésped contra otros parásitos, por ejemplo, Singer (82) respecto a *Plasmodium berghei* en ratones, y Barnett, en relación con *Theileria parva* en el ganado (4).

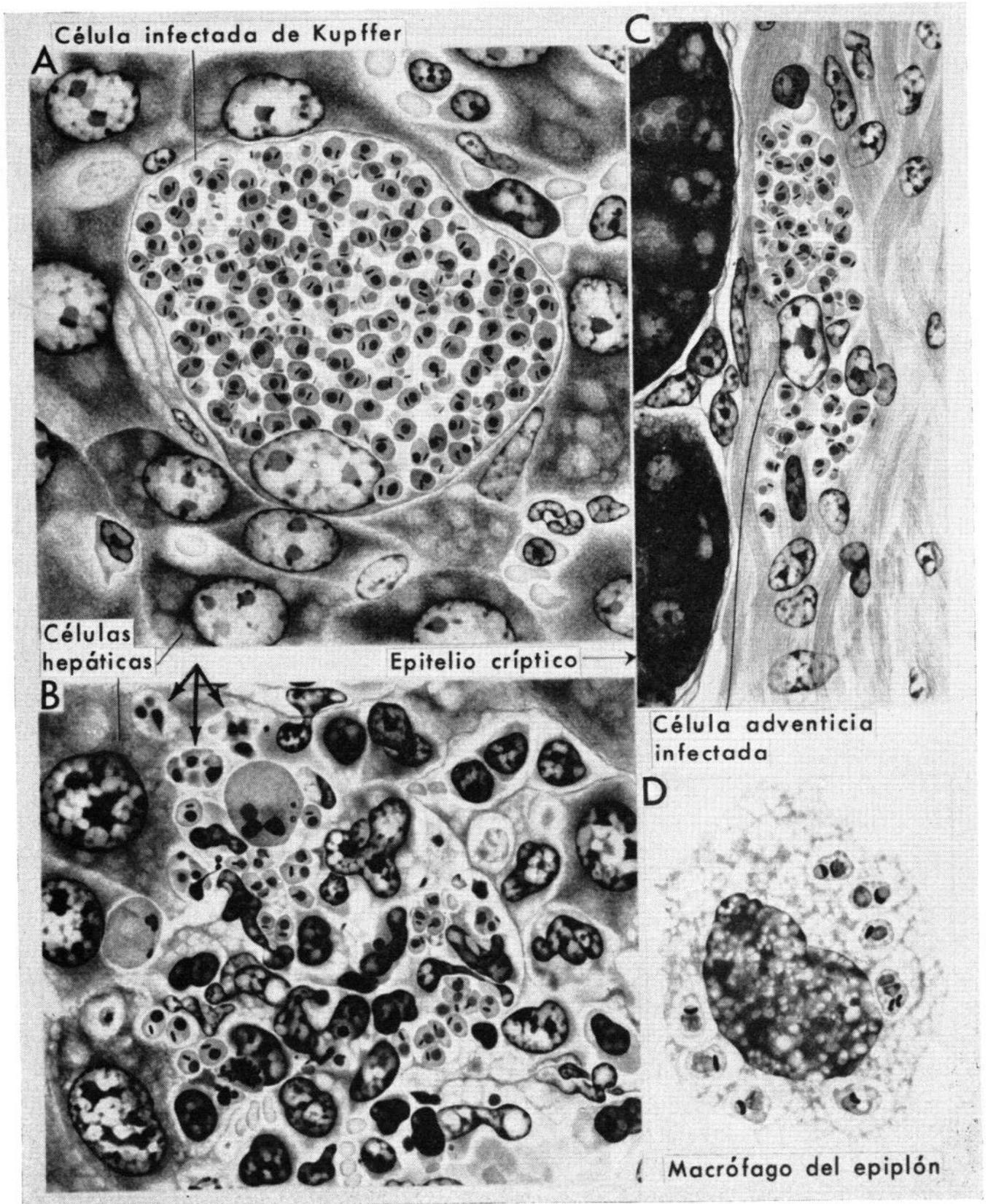
Los mencionados estudios, basados en muestras seriadas de tejidos tomados en fases iniciales a intervalos cortos, y luego fijados, muestran firmes indicios de que la defensa en una gran variedad de huéspedes contra una gran diversidad de parásitos depende de las capacidades mesenquimatosas de los linfocitos y monocitos. Este concepto ha sido sostenido desde hace varios decenios por investigadores tales como Metchnikoff (63), Dominici (24, 25), Maximow (58-62), Downey y Weidenreich (26, 27), Bloom (6), Jordan (51), Kolouch (56) y Rebeck (74-76) concepto que he compartido junto con mis colaboradores (112, 115, 114, 106, 82, 108, 117, 126, 4). Por otra parte, muchos investigadores han puesto en duda esa idea (74, 137) e incluso se han mostrado escépticos respecto a que el linfocito, especialmente el pequeño, posea alguna capacidad mesenquimatosas. Esta actitud va cambiando (38, 137) a medida que los especialistas emplean nuevas técnicas y materiales, entre ellos, métodos refinados de cultivo tisular, la técnica de "fenestración cutánea" ideada por Rebeck, la cámara de difusión intraperitoneal, los colorantes fluorescentes, los antígenos radiactivos, la autorradiografía y la microscopía electrónica. Por ejemplo, Howard *et al.* (41, 42), utilizando marcadores genéticos para identificar células y la reacción del injerto frente al huésped, así como la irradiación, han demostrado que los linfocitos del conducto torácico en ratones, después de fijarse en el hígado, se dividen y adquieren el carácter de fagocitos mononucleares, y no pueden distinguirse de los macrófagos de la zona. Los linfocitos también han sido estudiados *in vivo* e *in vitro* en relación con la formación de células plasmáticas y anticuerpos (3, 16, 19, 67, 68, 85, 138, 139).

Así, pues, el leucocito, de célula a la que 30 años atrás no se le atribuía ninguna función particular, se ha convertido en una de las que se investigan más detenidamente

FIGURA 6—Dibujos, hechos con cámara clara, de tejidos de ratones C₃H e inicialmente infectados de 4 a 11 días antes, con una cepa virulenta de *Trypanosoma cruzi*. Los tejidos se prepararon como en la figura 4, salvo para la figura 6D, en cuyo caso se hicieron extensiones, se secaron al aire y se tiñeron con Giemsa. 1500 X.

A, C y D. Fases leishmaniales de aspecto normal en una célula hepática de Kupffer, una célula adventicia intestinal y un macrófago del epiplón, respectivamente.

B. Parásitos normales y anormales (identificados con flechas), que probablemente surgieron de la ruptura de una célula similar a las de la figura 6A, están siendo fagocitados por macrófagos inflamatorios (poliblastos). Datos tomados de Taliaferro y Pizzi (117), con autorización de los autores y de la "University of Chicago Press".



para determinar su función en la defensa (137).

Separación de las actividades parasitocidas y las inhibidoras de la reproducción

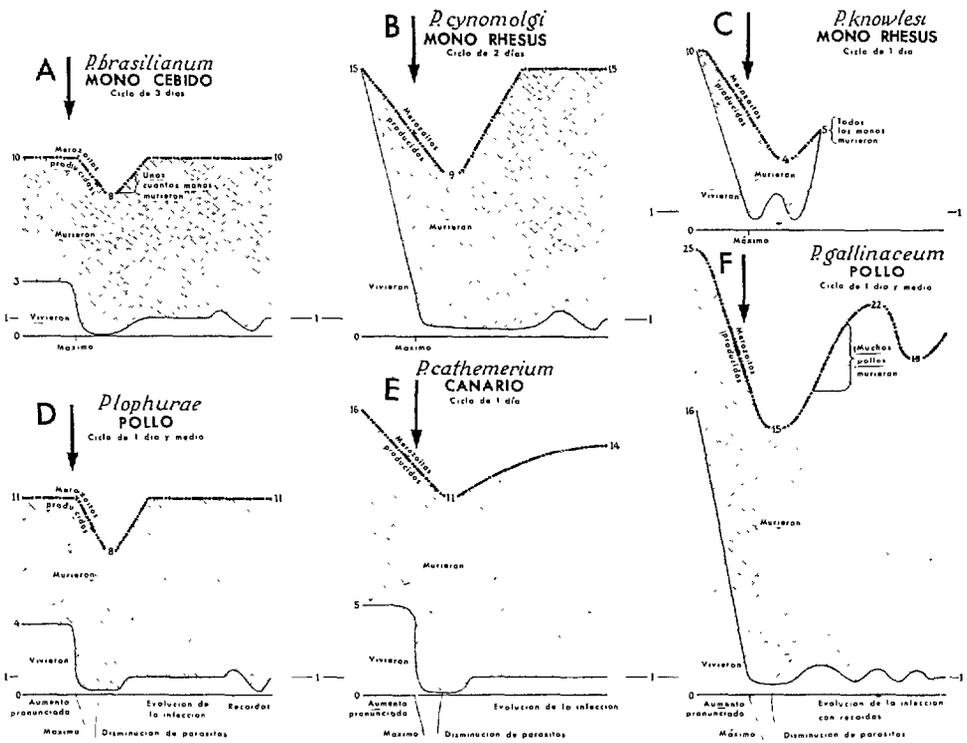
Los parásitos se prestan admirablemente a un estudio de las actividades celulares del huésped debido a ciertas propiedades, tales como el tamaño o el pigmento, que actúan de marcadores de su propia presencia en el huésped. No obstante, estas mismas propiedades entorpecen el estudio de las actividades humorales porque el gran tamaño va acompañado de complejidad. Se plantean otras dificultades. Los parásitos se reproducen y llegan a contener una serie desconcertante de antígenos, algunos de los cuales son, indudablemente, comunes al huésped. Por último, apenas se está empezando a determinar con precisión los anticuerpos que se producen (15, 52, 53). De todas maneras, se conoce la existencia de anticuerpos contra los parásitos desde que Ritz (77) realizó, en 1914, sus minuciosos estudios sobre los tripanosomas. Además, aparte de muchos estudios sobre la inmunidad a la superinfección (20, 21, 95, 100, 102), Coggeshall y Kumm, en 1937 (17), precisaron por vez primera el hecho de que el suero inmune protege a los monos contra infecciones mortales de *Plasmodium knowlesi*. Los animales sobrevivieron y su parasitemia se eliminó casi totalmente cuando se les inyectó inicialmente un número suficiente de parásitos y varias dosis diarias, relativamente fuertes, de suero inmune de infecciones crónicas tratadas con medicamentos.

Por fortuna, otros estudios revelaron que los procesos parasitocidas pueden ser diferenciados de las actividades de inhibición de la reproducción en especies de plasmodios que habitan en la sangre y se reproducen en forma sincrónica, porque la reproducción de estos organismos y la cantidad de los que mueren pueden determinarse independientemente. En ausencia de una prueba adecuada en relación con los anticuerpos,

se supuso que la inmunidad adquirida provocada por los anticuerpos se superponía a la inmunidad innata cuando la parasitemia en una infección disminuía rápidamente después de llegar a un máximo, como se indica en la figura 1. En la figura 7 se presentan los resultados de un estudio de esta naturaleza respecto a 6 especies maláricas (104, 120).

Por una parte, la reproducción de los parásitos (producción de merozoitos) quedó inhibida progresivamente en cuatro infecciones (figuras 7B, C, E y F) durante la inmunidad innata, y se inhibió temporalmente en las seis infecciones inmediatamente posteriores a la parasitemia máxima (flechas). Esta inhibición puede atribuirse en parte a factores atáxicos innatos, especialmente los que se presentan antes de la parasitemia máxima, según los trabajos sobre malnutrición realizados por Huff y sus colaboradores (43). Por otra parte, la destrucción de parásitos fue indudablemente más pronunciada después de la parasitemia máxima en las seis infecciones. La diferencia más manifiesta se observó en infecciones de *P. brasilianum* (figura 7A) y *P. lophurae* (figura 7D). Mientras que inicialmente se destruyó una proporción de 64 a 70% de los parásitos—es decir, durante el estado de inmunidad innata—el 96 ó 98% murió inmediatamente después de la parasitemia máxima y el 90% durante las infecciones desarrolladas (sólo sobrevivió un merozoito de cada 10 u 11) y en casos excepcionales murió un porcentaje ligeramente mejor (poco más de un parásito superviviente) durante las recaídas. En tres de las infecciones restantes (figura 7B, E y F), en comparación con la mortalidad de 0 a 83% durante la inmunidad innata, una proporción de 94 a 98% murió inmediatamente después de la parasitemia máxima y una proporción ligeramente menor (92 a 95%) durante la infección desarrollada. Las infecciones de *P. knowlesi* (figura 7C) en monos rhesus sólo fueron diferentes de las de *P. gallina-*

FIGURA 7—Diagramas esquemáticos de 6 especies de plasmodios durante infecciones de monos o aves inducidas por vía sanguínea, que muestran 1) el índice de reproducción de los parásitos (merozoítos producidos por ciclo asexual) y 2) el número de parásitos que vivieron y murieron, según los recuentos de parasitemia, como los que se presentan en la figura 1. A los efectos de comparación, las fases de las seis infecciones se han dibujado a la misma escala, si bien la parasitemia máxima varió desde 4 días (véase figura 1) hasta una semana o más, debido a las diferencias en el número de parásitos inyectados y a la duración del ciclo asexual. Al comienzo de las infecciones, los merozoítos producidos por forma segmentada durante cada ciclo asexual oscilaron entre 10, en el caso de *P. brasilianum* y 25, en el de *P. gallinaceum*, pero sólo de 3 a 16 de estos sobrevivieron durante el primer ciclo asexual. Se dedica especial atención a los hechos siguientes: 1) En las 6 especies de parásitos se observó un aumento notable, aunque pasajero, del número de los que murieron inmediatamente después de la parasitemia máxima. 2) Murieron más parásitos en las especies no patógenas (A, B, D, E) que en las patógenas (C). La elevada tasa de reproducción de *P. gallinaceum* puede explicar, en parte, la excepción a esta generalización (F). 3) No se experimentó ningún cambio perceptible en la reproducción durante las recaídas de menor importancia (A, B, D, F) salvo, quizás, durante la fase terminal de las infecciones de *P. knowlesi* (C). Adaptado del trabajo de Taliaferro (104), con autorización del autor y de la "William and Wilkins Press".



ceum (figura 7F) en pollos por la inesperada supervivencia terminal de todos los parásitos producidos. Si vuelve a examinarse la figura 7 se observará que la destrucción de parásitos fue mayor en las especies no patógenas, como *P. lophurae*, que en las patógenas, como *P. knowlesi*. La aparente excepción a esta regla general, es decir, la pronunciada mortalidad de *P. gallinaceum*, que es letal para muchos polluelos, queda explicada, al menos parcialmente, por el

gran número de merozoítos que produce (25 al comienzo de la infección, en comparación con 10 a 16 en otras especies).

Las actividades parasiticidas e inhibitoras de la reproducción del huésped también han sido analizadas con respecto a la inmunidad adquirida en infecciones sanguíneas de ciertos tripanosomas. Este análisis se llevó a cabo mediante recuentos parasitarios y medición indirecta de la reproducción. Las actividades del huésped con respecto a la

inmunidad innata—es decir, la idoneidad del huésped no inmune como medio de cultivo para los tripanosomas—no se determinaron porque no pudo averiguarse el número total de tripanosomas producidos en los que se reproducen asincrónicamente. Las medidas indirectas respecto a la reproducción consistieron en obtener el porcentaje de formas en división o el coeficiente de las constantes de variación en cuanto al tamaño, ya que un elevado coeficiente de variación, por ejemplo, de 20%, indicó fases de desarrollo, y un coeficiente bajo, de 3%, no indicó ni desarrollo ni división. Estos datos, durante el curso de diversas infecciones, revelaron lo siguiente: El ratón desarrolla poca o ninguna inmunidad *adquirida* contra los denominados tripanosomas patógenos (*Trypanosoma brucei*, *T. rhodesiense*, *T. equinum*, *T. equiperdum*); se observó que la parasitemia aumentaba logarítmicamente hasta que moría el ratón, mientras que la reproducción se mantenía a una elevada tasa bastante constante (94, 102, 119). Otros huéspedes, como el cobayo y el perro, producen lisinas contra los tripanosomas, pero no inhiben su reproducción, como lo demuestran los repetidos aumentos y disminuciones de la población parasitaria mientras prevalecen altas tasas de reproducción del parásito (72, 94, 108, 119). Por el contrario, la rata no produce lisinas sino que forma ablastina, el anticuerpo inhibitor de la reproducción, contra *T. lewisi*. Como consecuencia, si bien *T. lewisi* se divide y prolifera rápidamente al principio, no es patógeno porque, a la larga, no puede reproducirse y es destruido (93, 94, 96 99, 102, 104, 108, 118, 119, 22). El ratón reacciona de manera similar contra *T. duttoni* (98, 102, 104, 116).

Los factores parasítidas también han sido objeto de estudio en varias leishmaniasis, especialmente por Stauber y sus colaboradores (1, 84), pero no se han determinado los índices de reproducción de la leishmania.

La modificación de la relación huésped-

parásito ofrece un interesante campo de estudio. Factores que no son de carácter inmunológico pueden influir considerablemente en el curso de las infecciones. Algunos de los procedimientos más sencillos produjeron resultados asombrosos. Ya en 1928, L. G. Taliaferro (92) retrasó el ciclo sumamente sincrónico de *Plasmodium cathe-merium* colocando sangre parasitada en una nevera durante 12 horas. En ese intervalo, cesó la proliferación parasitaria, pero cuando se inyectaron los parásitos a canarios procedieron a segmentarse más rápidamente durante una semana, hasta que, de nuevo, comenzaron a segmentarse a un ritmo normal. Después de que Boyd (8) descubrió que la luz y la oscuridad regulaban la periodicidad del ciclo, Stauber (83) utilizó unos “capuchones” para controlar el ciclo malárico y observó que el ciclo, especialmente en la fase de trofozoito joven, experimentaba efectos mensurables por cambios de temperatura y de los períodos de reposo del huésped. Las ardillas invernantes constituyen un huésped único para el estudio, como lo han demostrado más recientemente Jaroslow y sus colaboradores (11, 48). Además, la preferencia de los parásitos por los glóbulos rojos normales en lugar de los falciformes (33) o por los inmaduros en lugar de los maduros intensifica el curso de algunas formas de malaria (81). Este último resultado fue demostrado por Singer (81) de manera inesperada en experimentos con rayos X sobre las infecciones mortales de *Plasmodium berghei* en ratones. En estos animales, cuyo sistema hematopoyético había sido lesionado con 550 R, la parasitemia llegó al máximo en cinco días y luego descendió a un nivel inapreciable debido a la falta de glóbulos rojos inmaduros, mientras que en los ratones testigo no irradiados, ascendió durante dos semanas o más. Goble y Singer (37) estudiaron el efecto de la inyección intravenosa diaria de sustancias tales como el Thorotrast, el hierro sacarolado o la pirrolidona de polivinilo en ratones al

comienzo de las infecciones de *Plasmodium berghei* o de *Trypanosoma congolense*. Estos investigadores observaron, por una parte, que el Thorotrast favorecía las infecciones maláricas y tripanosómicas—es decir, reducía la inmunidad innata—mientras que algunos de los otros materiales prolongaban las infecciones tripanosómicas pero sólo suprimían las crisis maláricas iniciales de menor importancia sin retrasar en definitiva el resultado mortal. Los mismos autores (37) examinaron detenidamente trabajos anteriores encaminados a modificar el curso de diversas malarías y tripanosomiasis y Goble (36) estudió las inmunorreacciones en la quimioterapia antiparasitaria.

Asimismo, se ha observado que la irradiación en momentos críticos elimina la inmunidad contra ciertas infecciones (133). Por ejemplo, Jaroslow (46, 47) infectó a ratones con *Trypanosoma duttoni* en un plazo de 14 días antes a 22 días después de la aplicación de 550 R y encontró que todos los ratones murieron con muy grandes parasitemias y tasas altas de reproducción cuando se infectaron en un plazo de 4 días antes a 15 días después de la aplicación de 550 R, pero demostraban poca alteración en sus infecciones al ser infectados 14 días antes o 22 después de la aplicación de 550 R. Un análisis de los datos reveló que los rayos X reducían notablemente la formación de anticuerpos anti-*duttoni*, que la capacidad inhibidora de la reproducción del huésped era más sensible al efecto lesivo de los rayos X que la actividad tripanocida, que ambas actividades eran resistentes en presencia de altos títulos de anticuerpos (infección dos semanas antes de los rayos X) y que el proceso de restablecimiento de los efectos producidos por los rayos X comenzaba en tres semanas (infección 22 días después de los rayos X). Estos resultados coinciden con los de los estudios de irradiación sobre la reacción hemolítica, realizados por el autor del presente trabajo y sus colabora-

dores (124, 125, 131, 132). Con anterioridad, Naiman (66) había dado cuenta de resultados similares obtenidos con respecto a *T. lewisi*, y nosotros informamos también en el mismo sentido (135) con respecto a *Plasmodium gallinaceum* y *P. lophurae*. De acuerdo con nuestros resultados, llegamos a la conclusión de que una disminución de la inmunidad, inducida por los rayos X (y medida por aumentos de la parasitemia) sólo puede percibirse cuando la suma total de la inmunidad innata y adquirida llega a un nivel intermedio. Así, pues, una dosis de 550 R a los ratones una semana después de la infección de *T. duttoni* produjo una recidiva (nivel intermedio de inmunidad), pero no ocurrió lo mismo cuando se administró al cabo de dos semanas de la infección (inmunidad fuerte).

Hipersensibilidad tardía

El problema de la hipersensibilidad tardía se acompaña de una serie de circunstancias desconcertantes y de una falta de mediciones cuantitativas. El fenómeno se produce lentamente en forma de lesión durante un período de 24 a 72 horas en el punto donde se depositan antígenos en un animal sensibilizado y en ausencia de anticuerpos circulantes. Además, sólo puede transferirse en forma pasiva, por células—no por el suero—de exudados peritoneales de tejidos linfoides de animales sensibilizados (31, 34, 44, 54, 55). Según tengo entendido, esta hipersensibilidad no ha sido inducida por protozoos, pero se ha producido en el cobayo para antígenos larvarios de *Trichinella spiralis* (54, 55).

El parásito

Las actividades humorales del huésped dependen de las partes de los parásitos que actúen como antígenos efectivos. A principios de siglo se estudió el carácter antigénico de los tripanosomas patógenos africanos con respecto a las variantes de recidiva (95). Ritz (77) encontró 22 variantes inmunológi-

cas de *T. brucei* en 600 ratones, y uno de estos, que había sido tratado de manera incompleta 20 veces con medicamentos, produjo 17 cepas de recidiva inmunológicamente diferentes. Las diferencias se basaron en el hecho de que un ratón curado de una infección por un determinado tripanosoma patógeno mediante la administración de medicamentos, es refractario durante unos 20 días a una segunda infección de la misma cepa. En 1963, Weitz (33) resumió unos trabajos sobre la antigenicidad de algunos tripanosomas africanos, y en el mismo año Brown (33) recopiló los trabajos que había realizado junto con sus colaboradores sobre la caracterización de los antígenos de *T. brucei* por diversos métodos químicos, físicos e inmunológicos. Zuckerman (33, 140, 141) ha realizado también un estudio sistemático de los antígenos en la malaria.

Canning, en 1929 (13), fue el primer investigador que estudió el mosaico antigénico de los helmintos. Antes que se manifestara un interés general en el análisis de los mecanismos de inmunidad a esos parásitos, Canning encontró analogías y diferencias en tejidos aislados, como los de huevo, esperma, músculo, intestino y cutícula de ascárides. El mismo autor llegó a la conclusión de que algunos de estos eran más apropiados para su empleo en las pruebas inmunológicas que el gusano entero, en el que elementos opuestos oscurecerían los resultados. En los 10 últimos años, se han llevado a cabo actividades más coordinadas. Por ejemplo, como informaron Kagan y sus colaboradores (52, 53), en pruebas con globulinas de líquido hidatídico ovino de *Echinococcus granulosus* separadas por métodos inmunoelectrónicos y analizadas mediante técnicas de difusión en gel, 10 de 19 antígenos detectables tenían su origen en suero ovino y podían extraerse por absorción; en pruebas similares con líquido hidatídico humano, 4 de 23 antígenos detectables eran de origen parasitario, 6 procedían del huésped y 13 eran de origen

indeterminado. En un estudio comparable, *Toxoplasma gondii* mostró 14 elementos de huésped y 3 ó 4 de parásito (19).

Moulder (64) ha examinado, desde un punto de vista interesante, los trabajos sobre la bioquímica de los plasmodios, inclusive las vías metabólicas y las necesidades nutricionales, y Seaman y Reifel (79) han concentrado sus estudios en la composición química y el metabolismo de los protozoos, principalmente de los protozoos libres. La reciente monografía de von Brand (9) sobre la bioquímica de los parásitos describe las tendencias más modernas relacionadas con los aspectos bioquímicos de la parasitología, inclusive el metabolismo intermedio de carbohidratos y proteínas. Como señalan Beal y Wilkinson (5), en el estudio de los mecanismos fundamentales de las variaciones antigénicas se necesita coordinar los métodos serológicos, bioquímicos y genéticos. Estos estudios, además de su valor intrínseco, pueden revelar la presencia de antígenos comunes en el parásito y en el huésped, que acaso influyan en la resistencia del huésped. Damien (23) ha estudiado el mimetismo del huésped.

La reacción hemolítica

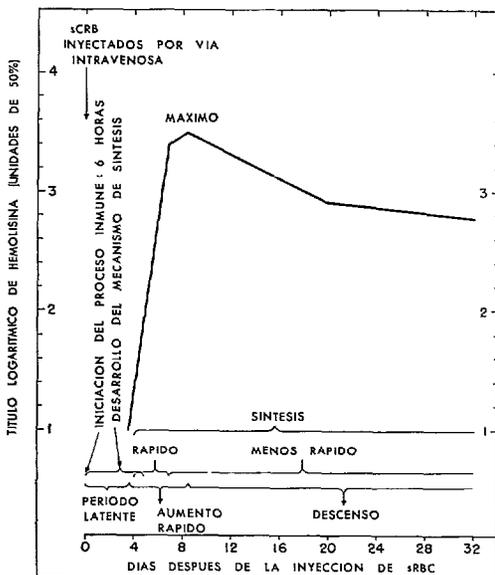
Las dificultades inherentes a la demostración de las fases humorales de las relaciones huésped-parásito pueden obviarse en otras reacciones de antígeno-anticuerpo. Por esta razón, iniciamos los trabajos sobre la reacción hemolítica provocada por un antígeno benigno, extraño, no reproductor, que puede titularse con precisión mediante métodos colorimétricos (12, 121, 127). Quisiera describir brevemente algunos resultados notables que hemos obtenido con esta reacción, puesto que actualmente se acepta el hecho de que el huésped reacciona en cierta manera estereotipada contra todas las proteínas extrañas.

La reacción hemolítica puede inducirse en conejos mediante la inyección intravenosa de glóbulos rojos de carnero (sRBC, sheep

red blood cells) que contengan antígeno de Forssman. Como se indica en la figura 8, la reacción se caracteriza por un período de latencia en que no puede detectarse hemolisina en el suero, seguido de un rápido aumento de esta sustancia a un título máximo y un descenso subsiguiente menos rápido. Lo notable de esta curva es que los segmentos individuales son más o menos lineales y permiten medir varias partes de los parámetros correspondientes a tiempo, velocidad y título máximo. El título máximo es importante porque da una medida relativa de la cantidad de hemolisina que se forma.

El resultado más impresionante que obtuvimos fue el de que el período de latencia puede dividirse en dos partes. Además, la primera parte—inducción de anticuerpos por el antígeno—ocurre en un plazo sumamente breve y determina la cantidad de hemolisina que se ha formado; la segunda parte, mucho más prolongada, comprende

FIGURA 8—Reacción hemolítica media en un grupo de conejos después de una inyección intravenosa de 10^9 glóbulos rojos de carnero (sRBC) por kilo de peso del conejo, determinada por el título logarítmico de hemolisina (mediante el método colorimétrico en unidades de 50%). Después de un período de latencia, la hemolisina ascendió rápidamente al título máximo y luego descendió. Datos de Taliaferro y Taliaferro.



la elaboración del mecanismo sintetizador del anticuerpo, que al principio actúa rápidamente, y luego, en forma más lenta. Estos resultados se obtuvieron utilizando radiaciones como instrumento de disección. Hay que subrayar, incidentalmente, que los resultados que se indican a continuación, obtenidos en conejos, se han obtenido a base no sólo de determinar el momento oportuno y la dosis de rayos X (124, 131, 132), la reunión y ensayo de muestras de suero adecuadas durante un tiempo suficiente para demostrar la prolongación de los períodos de latencia, etc., sino también en un conocimiento completo de la reacción en testigos no irradiados con respecto a su variabilidad al ser tratados de manera similar (121-123, 129, 130), la idoneidad de una cantidad determinada de antígeno (122, 130), y la vía utilizada para introducirlo (28). Estas variables tendrán que ser evaluadas nuevamente al estudiar ratones, ratas u otras especies (133).

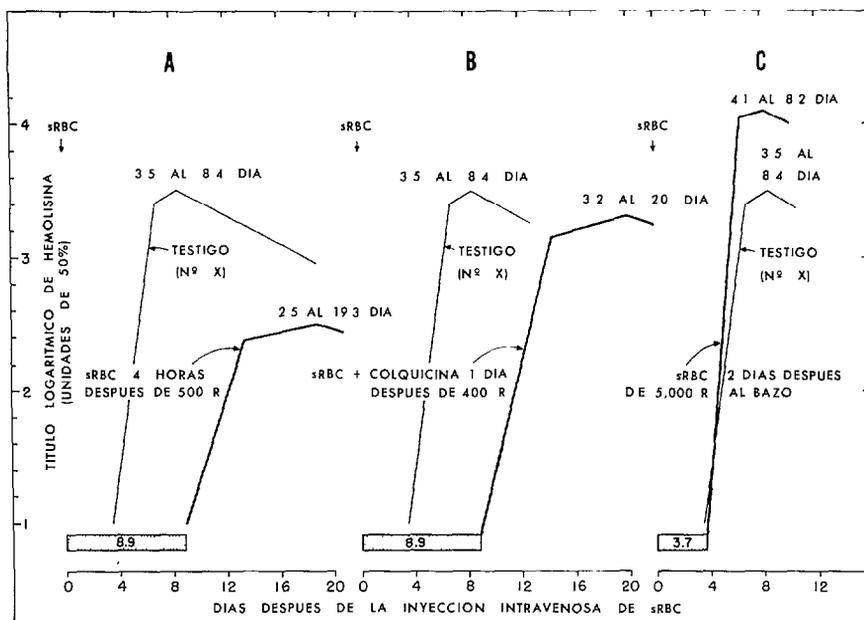
La figura 9 presenta los datos pertinentes obtenidos en los experimentos de irradiación. La reacción media testigo en los casos en que sólo se administraron glóbulos rojos (figura 8) se repite en cada sección de esta figura, a los efectos de comparación. Así, pues, tras un período de latencia de 4 días, la hemolisina ascendió rápidamente a un título máximo de 3.5 unidades logarítmicas al día 8.4. En notable contraste, la hemolisina de los conejos que recibieron glóbulos rojos de carnero 4 horas después de la aplicación de 500 R, no apareció en el suero durante 8.9 días y sólo llegó a un título de 2.5 unidades logarítmicas al día 19.3 (figura 9A). En ese caso, hubo alteraciones en detrimento tanto de la inducción como del mecanismo de síntesis (125, 131, 132). En cambio, cuando se administraron a los conejos glóbulos rojos de carnero más altas dosis tóxicas de colquicina, 1 día después de la aplicación de 400 R, la hemolisina, ascendió a un máximo (3.2 unidades logarítmicas) casi tan elevado

FIGURA 9—Reacción hemolítica media en 3 grupos de conejos después de una inyección intravenosa de 10^9 glóbulos rojos de carnero (sRBC), y diversamente irradiados, comparada con la reacción hemolítica media de conejos no irradiados (testigo: No X). Según datos de Taliaferro y Taliaferro.

A. En conejos irradiados (500 R) que recibieron sRBC, 4 horas más tarde, el período de latencia se prolongó y el título máximo se retrasó y disminuyó.

B. En conejos irradiados (400 R) que recibieron sRBC + dosis tóxicas de coluquicina 1 día después, el período de latencia se prolongó pero el título máximo se restableció casi totalmente.

C. En conejos con el bazo irradiado (500 R) que recibieron sRBC, 2 días después, la duración del período de latencia fue normal y el título máximo se acrecentó.



como el de la cifra correspondiente al testigo, pero sólo al cabo de un prolongado período de latencia de 8.9 días (figura 9B). En ese caso, se restableció la inducción pero el mecanismo de síntesis de anticuerpos continuó dañado (49, 50). Por último, cuando se inyectaron glóbulos rojos de carnero a los conejos, 2 días después de la irradiación del bazo, exclusivamente, con 5,000 R, la hemolisina alcanzó un nivel considerablemente elevado después de un período de latencia comparable al del testigo. En ese caso, no sólo se restablecieron ambas partes del período de latencia, sino que hubo una estimulación (88, 127).

Jaroslow y el autor del presente trabajo (49, 50) dedujeron de estos y otros experimentos de irradiación, que los materiales o procedimientos que, directa o indirecta-

mente, restablecen la inducción, liberan productos de degradación del ácido nucleico que escasean en el huésped. Estos materiales facilitan, en cierto modo, la inducción de determinadas células mesenquimatosas primitivas de diversos tejidos linfáticos (16, 91, 129, 139).

También se estudió la antigenicidad de los glóbulos rojos de carnero. Talmage y el autor del presente trabajo (136) encontraron que la inyección de sRBC calentados producía dos hemolisinas de Forssman y que estas dos, junto con dos hemolisinas isófilas, aparecen como consecuencia de la inyección de sRBC, frescos. Esos anticuerpos difieren en varios aspectos. Al separar electroforéticamente sueros hemolíticos anti-Forssman, fracciones de 1 cm en bloques de almidón de 50 cm de longitud mostraban

dos puntos máximos de hemolisina en el sector de la globulina. Siempre predominaba la globulina de movimiento rápido con un máximo de 38 cm, que se identificó como el componente IgM (γ_1); la de movimiento lento, con un máximo de 44 cm, que se identificó como el componente IgG (γ_2), se observaba en una cantidad proporcionalmente pequeña (0.2%) durante la inmunización inicial, pero aumentaba hasta 10% o más durante la hiperinmunización. Además, la macrohemolisina IgM, con un peso molecular de 900,000, aproximadamente, apareció al principio de la inmunización, mostró marcada avidéz y se desintegró con una vida media de 2.8 días, mientras que la pequeña, con un peso molecular de 160,000, apareció tardíamente en la inmunización, mostró sólo avidéz moderada y se desintegró con una vida media de 5.6 días. Estos datos aparecen en el cuadro 1. Así, pues, en el conejo, la hemolisina de Forssman IgM aparece en cantidades detectables antes que la hemolisina de Forssman IgG. Además, parece probable que tanto la hemolisina isófila IgM como la IgG aparezcan tardíamente en la inmunización. La estructura y actividades biológicas de otras in-

munoglobulinas han sido estudiadas detenidamente en fechas recientes (18, 32, 35, 69).

Las mencionadas características de las hemolisinas respecto a los glóbulos rojos de carnero deben tenerse en consideración en la búsqueda de anticuerpos contra parásitos, especialmente cuando estos habitan en los glóbulos rojos o contienen antígenos con una especificidad de Forssman. Otros aspectos de la reacción hemolítica pueden considerarse provechosamente como un patrón a base del cual se establecen las analogías y diferencias en las diversas relaciones de huésped-parásito, y los efectos de la irradiación y los procedimientos restauradores pueden ser una piedra de toque para determinar futuros trabajos parasitológicos.

Resumen

Este trabajo presenta observaciones preliminares que se refieren a resultados alcanzados en el pasado. Los parasitólogos, durante el primer cuarto del presente siglo, se interesaron principalmente en la sistemática y en ciclos biológicos, y algunos de ellos, especialmente los helmintólogos, no

CUADRO 1—Características de las hemolisinas IgM (γ_1) e IgG (γ_2) de Forssman en ratones inyectados con estromas calentados de glóbulos rojos de carnero.

Característica	Separación		Referencia ^a a,e,g,h,i,j
	IgM (γ_1)	IgG (γ_2)	
Aspecto y título máximo (después de la inmunización)	Precoz	Tardío especialmente en animales hiperinmunes	c,d,g,h,i,j
Peso molecular	900,000	160,000	a,d,g
Índice hemolítico	Varía según el cuadrado de la concentración	Varía según la cuarta potencia de la concentración	f
Equilibrio sangre/tejido	80/20	50/50	b
Vida media	2.81 ± 0.12 días	5.56 ± 0.17 días	b
Avidéz	Alta	Moderadamente baja	f,i,j
Acción de la 2-mercaptipurina	Atenuada	No atenuada	g

^a Datos obtenidos de (a) Stelos (1956); (b) Taliaferro y Talmage (1956); (c) Talmage *et al.* (1956a); (d) Talmage *et al.* (1956b); (e) Stelos y Talmage (1957); (f) Weinrach *et al.* (1958) y Weinrach y Talmage (1958); (g) Stelos y Taliaferro (1959); (h) Stelos *et al.* (1961); (i) Taliaferro, Taliaferro y Pizzi (1959); (j) Taliaferro y Taliaferro (1961). Estos datos pueden encontrarse en uno o varios de los trabajos mencionados en las referencias 86, 87, 110, 128, 133, 134, 136.

se sentían inclinados a reconocer que se desarrolla inmunidad adquirida contra zoo-parásitos. No obstante, poco después, la inmunología de las infecciones parasitarias empezó a recibir atención y cobró un nuevo impulso durante el segundo cuarto del siglo, principalmente porque las alteraciones en las poblaciones sanguíneas de plasmodios y tripanosomas podían relacionarse con las reacciones del huésped. Se exploraron las actividades celulares del huésped y empezó a comprenderse el potencial de desarrollo del linfocito, aunque en este campo, lo mismo que en otros, muchos investigadores se resistían a atribuir cualquier función a esta célula. A mediados del siglo la parasitología inmunológica llegó a una fase de florecimiento. De las cuestiones estudiadas, se determinaron claramente la diferencias entre infecciones patógenas y no patógenas, separando mecanismos parasitocidas de los de inhibición de la reproducción y modificando, en diversas maneras, las infecciones.

Se describen datos fundamentales sobre la reacción hemolítica en conejos después

de la inyección intravenosa de glóbulos rojos de carnero, a fin de proporcionar una idea general del aumento y descenso de la formación de anticuerpos en un sistema que posee dos ventajas distintas. Este sistema se inicia con un antígeno benigno no reproductor, y el anticuerpo puede medirse en el suero con precisión por el procedimiento fotocolorimétrico. Los resultados de estos datos corren parejas con ciertos otros obtenidos en infecciones parasitarias.

El tercer cuarto de siglo promete un progreso constante en el estudio de problemas relacionados con el mosaico antigénico y la bioquímica del parásito, así como en los análisis críticos de las actividades celulares y humorales del huésped invadido. Estos progresos se basarán, indudablemente, en nuevos métodos que suponen el empleo de microscopio electrónico, marcadores genéticos e isotópicos, autorradiografías y microscopía electrónica. A medida que se desarrollen las fases bioquímicas del parasitismo, estaremos en mejores condiciones de comprender la inmunidad a base de anticuerpos y sin anticuerpos. □

REFERENCIAS

- (1) Adler, S. "Leishmania". *Advances Parasit* 2:35-96, 1964.
- (2) Aschoff, L. "Das Reticulo-endotheliale System". *Ergebn Inn Med Kinderheilk* 26: 1-118, 1924.
- (3) Attardi, G., M. Cohn, K. Horibata y E. S. Lennox. "Antibody Formation by Rabbit Lymph Node Cells". *J Immun* 92:335-390, 1964.
- (4) Barnett, S. F. "Connective Tissue Reaction in Acute Fatal East Coast Fever (*Theileria parva*) of Cattle". *J Infect Dis* 107: 253-282, 1960.
- (5) Beale, G. H. y J. F. Wilkinson. "Antigenic Variation in Unicellular Organisms". *Ann Rev Microbiol* 15:263-296, 1961.
- (6) Bloom, W. "Mammalian Lymph in Tissue Culture. From Lymphocyte to Fibroblast". *Arch Exp. Zellforsch* 5:269-307, 1928.
- (7) Bloom, W. y W. H. Taliaferro. "Regeneration of the Malarial Spleen in the Canary after Infarction and After Burning". *J Infect Dis* 63:54-70, 1938.
- (8) Boyd, G. H. "Experimental Modification of the Reproductive Activity of *Plasmodium cathemerium*". *J Exp Zool* 54:111-126, 1929.
- (9) Brand, T. v. *Biochemistry of Parasites*, Nueva York: Academic Press, 1966.
- (10) Buchsbaum, R. y C. G. Loosli. *Methods of Tissue Culture in vitro and Outlines of Histological Methods*. Chicago: University of Chicago Press, 1936.
- (11) Cahill, J. E., R. M. Lewert y B. N. Jaroslow. "Effect of Hibernation on Course of Infection and Immune Response in *Citellus tridecemlineatus* Infected with *Nippostrongylus brasiliensis*". *J Parasit* 53: 110-115, 1967.
- (12) Campbell, D. H., J. S. Garvey, N. E. Cremer y D. H. Sussdorf. *Methods in Immunology*. Nueva York: W. A. Benjamin, 1963.
- (13) Canning, G. A. "Percipitin Reactions with Various Tissues of *Ascaris lumbricoides* and Related Helminths". *Amer J Hyg* 9:207-226, 1929.

- (14) Cannon, P. R. y W. H. Taliaferro. "Acquired Immunity in Avian Malaria". *J Prev Med* 5:37-64, 1931.
- (15) Chordi, A., K. W. Walls y I. G. Kagan. "Analysis of *Toxoplasma gondii* Antigens by Agar Diffusion Methods". *J Immun* 93:1034-1044, 1964.
- (16) Cochrane, C. G. y F. J. Dixon. "Antibody Production by Transferred Cells". *Advances Immun* 2:205-239, 1962.
- (17) Coggeshall, L. T. y H. W. Kumm. "Demonstration of Passive Immunity to Experimental Monkey Malaria". *J Exp Med* 66:177-190, 1937.
- (18) Cohen, S. y R. R. Porter. "Structure and Biological Activity of Immunoglobulins". *Advances Immun* 4:287-349, 1964.
- (19) Coons, A. H. "Some Reactions of Lymphoid Tissues to Stimulation by Antigens". *Harvey Lectures, Ser. 53 (1957-1958)*: 113-129, 1959.
- (20) Culbertson, J. T. "Recent Contributions to the Immunology of Helminthic Infections". *Arch Path* 25:85-117 y 256-280, 1938.
- (21) Culbertson, J. T. *Immunity against Animal Parasites*. Nueva York: Columbia University Press, 1941.
- (22) D'Alesandro, P. A. "Immunological and Biochemical Studies of Ablastin, the Reproduction-inhibiting Antibody to *Trypanosoma lewisi*". *Ann NY Acad Sci* 129: 834-852, 1966.
- (23) Damien, R. T. "Molecular Mimicry: Antigen Sharing by Parasite and Host and Its Consequences". *Amer Natur* 98:129-149, 1964.
- (24) Dominici, H. "Sur le plan de structure du système hématopoïétique des mammifères". *Arch Med Exp Anat Path* 13:473, 1901.
- (25) Dominici, H. "Études sur le tissu conjonctif et les organes hématopoïétique des mammifères". *Arch Anat Micr* 17:3-76, 1920-21.
- (26) Downey, H. "Reactions of Blood and Tissue Cells to Acid Coloidal Dyes under Experimental Conditions". *Anat Rec* 12:429-454, 1917.
- (27) Downey, H. y F. Weidenreich. "Ueber die Bildung der Lymphozyten in Lymphdrusen und Milz". *Arch Mikr Anat* 80:306-395, 1912.
- (28) Draper, L. R. y D. H. Sussdorf. "The Serum Hemolysin Response in Intact and Splenectomized Rabbits Following Immunization by Various Routes". *J Infect Dis* 100:147-161, 1957.
- (29) Ehrlich, P. "Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien". *Berlin Klin Wschr* 44: 233-236, 280-283, 310-314, 341-344, 1907.
- (30) Ehrlich, P. *The Harden Lectures, 1907*, Londres, 1908.
- (31) Feldman, J. D. "Ultrastructure of Immunologic Processes." *Advances Immun* 4:175-248, 1964.
- (32) Fudenberg, H. H. "The Immune Globulins". *Ann Rev Microbiol* 19:301-338, 1965.
- (33) Garnham, P. C. C., A. E. Pierce y I. Roitt. *Immunity to Protozoa*. Oxford: Blackwell, 1963.
- (34) Gell, P. G. H. y B. Benacerraf. "Delayed Hypersensitivity to Simple Protein Antigens". *Advances Immun* 1:319-343, 1961.
- (35) Gitlin, D. "Current Aspects of the Structure, Function, and Genetics of the Immunoglobulins". *Ann Rev Med* 17:1-22, 1966.
- (36) Goble, F. C. "Immunoreactions in Antiparasitic Chemotherapy". *Advances Chemother* 1:355-395, 1964.
- (37) Goble, F. C. y I. Singer. "The Reticuloendothelial System in Experimental Malaria and Trypanosomiasis". *Ann NY Acad Sci* 88:149-171, 1960.
- (38) Gowans, J. L. y D. D. McGregor. "The Immunological Activities of Lymphocytes". *Progr Allerg* 9:1-78, 1965.
- (39) Hegner, R. W. "The Biology of Host-parasite Relationships among Protozoa Living in Man". *Quart Rev Biol* 1:393-418, 1926.
- (40) Horton-Smith, C. y P. L. Long. "Coccidia and Coccidiosis in the Domestic Fowl and Turkey". *Advances Parasit* 1:67-107, 1963.
- (41) Howard, J. G., G. H. Christie, J. L. Boak y E. Evans-Anfom. "Evidence for the Conversion of Lymphocytes into Liver Macrophages during Graft-versus-Host Reaction". En *La Greffe des Cellules Hématopoïétiques Allogéniques*. Paris: Centre Nat. de la Recherche Sc., 1965.
- (42) Howard, J. G., J. L. Boak y G. H. Christie. "Further Studies on the Transformation of Thoracic Duct Cells into Liver Macrophages". *Ann NY Acad Sci* 129:327-339, 1966.
- (43) Huff, C. G., D. F. Marchbank y T. Shiroishi. "Changes in Infectiousness of Malarial Gametocytes. II. Analysis of the Possible Causative Factors". *Exp Parasit* 7:399-417, 1958.
- (44) Humphrey, J. H. "Cell-mediated Immunity". *Brit Med Bull* 23:93-97, 1967.
- (45) Jacobs, L. "Toxoplasma and Toxoplasmosis". *Ann Rev Microbiol* 17:428-450, 1963.
- (46) Jaroslow, B. N. "The Effect of X Irradiation on Immunity of the Mouse to *Trypanosoma duttoni*". *J Infect Dis* 96:242-249, 1955.
- (47) Jaroslow, B. N. "The Effects of X or Neutron Irradiation, India Ink Blockade, or Splenectomy on Innate Immunity against

- Trypanosoma duttoni* in Mice". *J Infect Dis* 104:119-129, 1959.
- (48) Jaroslow, B. N. y D. E. Smith. "Effects of Hibernation on the Latent Period in Normal and X-irradiated Ground Squirrels". *J Immun* 93:649-655, 1964.
- (49) Jaroslow, B. N. y W. H. Taliaferro. "The Restoration of Hemolysin-forming Capacity in X-irradiated Rabbits by Tissue and Yeast Preparations". *J Infect Dis* 98:75-81, 1956.
- (50) Jaroslow, B. N. y W. H. Taliaferro. "The Effect of Colchicine on the Hemolysin Response in Unirradiated and Irradiated Rabbits". *J Infect Dis* 116:139-150, 1966.
- (51) Jordan, H. E. "Comparative Hematology". En H. Downey, *Handbook of Hematology* 2:703-863, véase esp. 712. Nueva York: Paul B. Hoeber, 1938.
- (52) Kagan, I. G. y M. Agosin. "Echinococcus Antigens". *Bull WHO* 39(1):13-24, 1968.
- (53) Kagan, I. G. y L. Norman. "Analysis of Helminth Antigens by Agar Gel Methods". *Ann NY Acad Sci* 113:130-153, 1963.
- (54) Kim, C. W. "Delayed Hypersensitivity to Larval Antigens of *Trichinella spiralis*". *J Infect Dis* 116:208-214, 1966.
- (55) Kim, C. W. "Delayed Hypersensitivity to *Trichinella spiralis* Antigens in Irradiated Guinea Pigs". *J Parasit* 52:722-726, 1966.
- (56) Kolouch, F., Jr. "The Lymphocyte in Acute Inflammation". *Amer J Path* 15:413-428, 1939.
- (57) Larsh, J. E., Jr. "Experimental Trichiniasis". *Advances Parasit* 1:213-286, 1963.
- (58) Maximow, A. A. "Experimentelle Untersuchungen über entzündliche Neubildung von Bindegewebe". *Beitr Path Anat Suppl* 5, 1902.
- (59) Maximow, A. A. "Relation of Blood Cells to Connective Tissues and Endothelium". *Physiol Rev* 4:533-563, 1924.
- (60) Maximow, A. A. "Bindegewebe und blutbildende Gewebe". En W. v. Möllendorff, *Handb. d. mikrosk. Anat. d. Menschen* 2:232-583, Berlin: Julius Springer, 1927.
- (61) Maximow, A. A. "Morphology of the Mesenchymal Reactions". *Arch Path Lab Med* 4:557-606, 1927.
- (62) Maximow, A. A. "Cultures of Blood Leucocytes. From Lymphocyte and Monocyte to Connective Tissues". *Arch Exp Zellforsch* 5:169-268, 1928.
- (63) Metchnikoff, E. "Ueber die phagocytäre Rolle de Tuberkelriesenzellen". *Virchow Arch Path Anat* 113:63-94, 1888.
- (64) Moulder, J. W. *The Biochemistry of Intracellular Parasitism*. Chicago: University of Chicago Press, 1962.
- (65) Moulder, J. W. y W. H. Taliaferro. "Reactions of the Connective Tissue in Chickens to *Plasmodium gallinaceum* and *Plasmodium lophurae*. II. Glucose Metabolism during Initial Infections". *J Infect Dis* 97:137-142, 1955.
- (66) Naiman, D. N. "Effect of X Irradiation on rats upon their resistance to *Trypanosoma lewisii*". *J Parasit* 30:209-228, 1944.
- (67) Nossal, G. J. V. "Cellular Genetics of Immune Responses". *Advances Immun* 2:163-204, 1962.
- (68) Nossal, G. J. V. y O. Mäkelä. "Elaboration of Antibodies by Single Cells". *Ann Rev Microbiol* 16:53-74, 1962.
- (69) Ovary, Z. "The Structure of Various Immunoglobulins and Their Biologic Activities". *Ann NY Acad Sci* 129:776-786, 1966.
- (70) Pierce, A. E., P. L. Long y C. Horton-Smith. "Immunity to *Eimeria tenella* in Young Fowls (*Gallus domesticus*)". *Immunology* 5:129-152, 1962.
- (71) Pizzi, T., *Inmunología de la enfermedad de Chagas*. Santiago, Chile: Stanley, 1957.
- (72) Pizzi, T. y W. H. Taliaferro. "A Comparative Study of Protein and Nucleic Acid Synthesis in Different Species of Trypanosomes". *J Infect Dis* 107:100-107, 1960.
- (73) Poynter, D. "Parasitic Bronchitis". *Advances Parasit* 1:179-212, 1963.
- (74) Rebuck, J. W. "The Functions of the White Blood Cells". *Amer J Clin Path* 17:614-630, 1947.
- (75) Rebuck, J. W. y J. H. Crowley. "A Method of Studying Leucocytic Functions *in vivo*". *Ann NY Acad Sci* 59:757-805, 1955.
- (76) Rebuck, J. W., R. W. Monto, E. A. Monaghan y J. M. Riddle. "Potentialities of the Lymphocyte, with An Additional Reference to Its Dysfunction in Hodgkin's Disease". *Ann NY Acad Sci* 73:8-38, 1958.
- (77) Ritz, H. "Ueber Rezidive bei experimenteller Trypanosomiasis". *Deutsch Med Wschr* 40:1355-1358, 1914.
- (78) Sadun, E. H. "Research in Malaria". *Milit Med* 131(Suppl. 9):1-1272, 1966.
- (79) Seaman, G. R. y R. M. Reifel. "Chemical Composition and Metabolism of Protozoa". *Ann Rev Microbiol* 17:451-472, 1963.
- (80) Sergeant, Ed. y Et. Sergeant. "Sur le paludisme des oiseaux dû au *Plasmodium relictum* (vel *Proteosoma*)". *Ann Inst Pasteur (Paris)* 32:382-388, 1918.
- (81) Singer, I. "The Effect of X Irradiation in Infections with *Plasmodium berghei* in the White Mouse". *J Infect Dis* 92:97-104, 1953.
- (82) Singer, I. "The Cellular Reactions to Infections with *Plasmodium berghei* in the White Mouse". *J Inf Dis* 94:241-261, 1954.

- (83) Stauber, L. A. "Factors Influencing the Asexual Periodicity of Avian Malarías". *J Parasit* 25:95-116, 1939.
- (84) Stauber, L. A. "Immunity to Leishmania". *Ann NY Acad Sci* 113:409-417, 1963.
- (85) Stavitsky, A. B. "In vitro Studies of the Antibody Response". *Advances Immun* 1:211-261, 1961.
- (86) Stelos, P., L. G. Taliaferro y P. D'Alessandro. "Comparative Study of Rabbit Hemolysins to Various Antigens". *J. Infect Dis* 108:113-119, 1961.
- (87) Stelos, P. y W. H. Taliaferro. "Comparative Study of Rabbit Hemolysins to Various Antigens. 2. Hemolysins to the Forssman Antigen of Guinea Pig Kidney, Human Type A Red Cells and Sheep Red Cells". *J Inf Disect* 104:105-118, 1959.
- (88) Sussdorf, D. H. y L. R. Draper. "The Primary Hemolysin Response in Rabbits Following Shielding from X Rays or X Irradiation of the Spleen, Appendix, Liver or Hind Legs". *J. Infect Dis* 99:129-142, 1956.
- (89) Suter, E. y H. Ramseier. "Cellular Reactions in Infection". *Advances Immun* 4:117-173, 1964.
- (90) *Symposium on Resistance and Immunity in Parasitic Infections*. The Rice Inst. Pamphlet 45:1-207, 1958.
- (91) Szenberg, A. y K. Shortman. "Fractionation of Fowl Blood Lymphocytes by Their Buoyant Density: Localization of Cells Active in Graft-versus-Host Reactions". *Ann NY Acad Sci* 129:310-326, 1966.
- (92) Taliaferro, L. G. "Return to Normal of the Asexual Cycle in Bird Malaria after Retardation by Low Temperatures in vitro". *J Prev Med* 2:525-540, 1928.
- (93) Taliaferro, W. H. "A Reaction Product in Infections with *Trypanosoma lewisi* which Inhibits the Reproduction of the Trypanosomes". *J Exp Med* 39:171-190, 1924.
- (94) Taliaferro, W. H. "Host Resistance and Types of Infections in Trypanosomiasis and Malaria". *Quart Rev Biol* 1:246-269, 1926.
- (95) Taliaferro, W. H. *The Immunology of Parasitic Infections*. Nueva York: Century, 1929.
- (96) Taliaferro, W. H. "Trypanocidal and Reproduction-inhibiting Antibodies to *Trypanosoma lewisi* in Rats and Rabbits". *Amer J Hyg* 16:32-84, 1932.
- (97) Taliaferro, W. H. "Some Cellular Bases for Immune Reactions in Parasitic Infections". *J Parasit* 20:149-161, 1934.
- (98) Taliaferro, W. H. "Ablastic and Trypanocidal Antibodies against *Trypanosoma duttoni*". *J. Immun* 35:303-328, 1938.
- (99) Taliaferro, W. H. "The effects of Splenectomy and Blockade on the Passive Transfer of Antibodies against *Trypanosoma lewisi*". *J Infect Dis* 62:98-111, 1938.
- (100) Taliaferro, W. H. "The Mechanism of Acquired Immunity in Infections with Parasitic Worms". *Physiol Rev* 20:469-492, 1940.
- (101) Taliaferro, W. H. "The Cellular Basis for Immunity in Malaria". En *Amer Ass Adv Sci Publication* 15:239-249 y 371-398, 1941.
- (102) Taliaferro, W. H. "The Immunology of the Parasitic Protozoa". En G. N. Calkins y F. M. Summers, *Protozoa in Biological Research*. Nueva York: Columbia University Press, 1941.
- (103) Taliaferro, W. H. "Science in the Universities". *Science* 108:145-148, 1948.
- (104) Taliaferro, W. H. "The Inhibition of Reproduction of Parasites by Immune Factors". *Bact Rev* 12:1-17, 1948.
- (105) Taliaferro, W. H. "Immunity to the Malaria Infections". En M. F. Boyd, ed., *Malariaology*, II. Filadelfia: W. B. Saunders, 1949.
- (106) Taliaferro, W. H. "The Cellular Basis of Immunity". *Ann Rev Microbiol* 3:159-164, 1949.
- (107) Taliaferro, W. H. "President's Message". *Trop Med Hyg News* 4:3-5, 1955.
- (108) Taliaferro, W. H. "Specificity in the Relationship between Host and Animal Parasites". En E. G. Butler, *Biological Specificity and Growth*. Princeton, Nueva Jersey: Princeton University Press, 1955.
- (109) Taliaferro, W. H. "Functions of the Spleen in Immunity". *Amer J Trop Med Hyg* 5:391-410, 1956.
- (110) Taliaferro, W. H. "General Introduction: Synthesis and Degradation of Antibody". *J Cell Comp Physiol* 50 (Suppl. 1):1-26, 1957.
- (111) Taliaferro, W. H. y W. Bloom. "Inflammatory Reactions in the Skin of Normal and Immune Canaries and Monkeys after the Local Injection of Malarial Blood". *J Infect Dis* 77:109-138, 1945.
- (112) Taliaferro, W. H. y P. R. Cannon. "The Cellular Reactions during Primary Infections and Superinfections of *Plasmodium brasilianum* in Panamanian Monkeys". *J Infect Dis* 59:72-125, 1936.
- (113) Taliaferro, W. H., P. R. Cannon y S. Goodloe. "The Resistance of Rats to Infection with *Trypanosoma lewisi* as Affected by Splenectomy". *Amer J Hyg* 14:1-37, 1931.
- (114) Taliaferro, W. H. y C. Klüver. "The Hematology of Malaria (*Plasmodium brasilianum*) in Panamanian Monkeys". 1. Numerical Changes in Leucocytes. 2. Morphology of Leucocytes and Origin of Monocytes and Macrophages. *J Infect Dis* 67:121-176, 1940.
- (115) Taliaferro, W. H. y H. W. Mulligan. "The Histopathology of Malaria with Special

- Reference to the Function and Origin of the Macrophages in Defence". *Indian Med Res Memoir* 29:1-113. Calcutta, Thacker, Spink, 1937.
- (116) Taliaferro, W. H. y Y. Pavlinova. "The Course of Infection of *Trypanosoma duttoni* in Normal and in Splenectomized and Blocked Mice". *J Parasit* 22:29-41, 1936.
- (117) Taliaferro, W. H. y T. Pizzi. "Connective Tissue Reactions in Normal and Immunized Mice to a Reticulotropic Strain of *Trypanosoma cruzi*". *J Infect Dis* 96: 199-226, 1955.
- (118) Taliaferro, W. H. y T. Pizzi. "The Inhibition of Nucleic Acid and Protein Synthesis in *Trypanosoma lewisi* by the Antibody Ablastin". *Proc Nat Acad Sci* 46: 733-745, 1960.
- (119) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "The Resistance of Different Hosts to Experimental Trypanosome Infections, with Especial Reference to a New Method of Measuring This Resistance". *Amer J Hyg* 2:264-319, 1922.
- (120) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "Reproduction-inhibiting and Parasitocidal Effects on *Plasmodium gallinaceum* and *Plasmodium lophurae* during Initial Infection and Homologous Superinfection in Chickens". *J Infect Dis* 86:275-294, 1950.
- (121) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "The Dynamics of Hemolysin Formation in Intact and Splenectomized Rabbits". *J Infect Dis* 87:37-62, 1950.
- (122) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "The Role of the Spleen in Hemolysin Production in Rabbits Receiving Multiple Antigen Injections". *J Infect Dis* 88:143-168, 1951.
- (123) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "The Role of the Spleen and the Dynamics of Hemolysin Production in Homologous Anamnesis". *J Infect Dis* 90:205-232, 1952.
- (124) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "Effect of X Rays on Hemolysin Formation Following Various Immunization and Irradiation Procedures". *J Infect Dis* 95:117-133, 1954.
- (125) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "Further Studies on the Radiosensitive Stages in Hemolysin Formation". *J Infect Dis* 95:134-141, 1954.
- (126) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "Reactions of the Connective Tissue in Chickens to *Plasmodium gallinaceum* and *Plasmodium lophurae*. I. Histopathology during Initial Infections and Superinfections". *J Infect Dis* 97:99-136, 1955.
- (127) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "X-ray effects on Hemolysin Formation in Rabbits with the Spleen Shielded or Irradiated". *J Infect Dis* 99:109-128, 1956.
- (128) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "Amino Acid Incorporation into Precipitin at Different Stages in the Secondary Response to Bovine Serum Albumin". *J Infect Dis* 101:252-274, 1957.
- (129) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "Immunologic Unresponsiveness during the Initial and Anamnestic Forssman Hemolysin Response. I. Repeated Injections of Heated Sheep Red Cell Stromata into Rabbits before and after Splenectomy. II. Spleen, Bone Marrow, Lymph Node and Other Tissue Transfers". *J Infect Dis* 110:165-180, 1962.
- (130) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "The Effect of Antigen Dosage on the Forssman Hemolysin Response in Rabbits". *J Infect Dis* 113:155-169, 1963.
- (131) Taliaferro, W. H. y L. G. Taliaferro. "The Relation of Radiation Dosage to Enhancement, Depression and Recovery of the Initial Forssman Hemolysin Response in Rabbits". *J Infect Dis* 114:285-303, 1964.
- (132) Taliaferro, W. H., L. G. Taliaferro y E. F. Janssen. "The Localization of X-ray Injury to the Initial Phases of Antibody Response". *J Infect Dis* 91:105-124, 1952.
- (133) Taliaferro, W. H., L. G. Taliaferro y B. N. Jaroslow. *Radiation and Immune Mechanisms*. Nueva York: Academic Press, 1964.
- (134) Taliaferro, W. H., L. G. Taliaferro y A. Pizzi. "Avidity and Intercellular Transfer of Hemolysin". *J Infect Dis* 105:197-221, 1959.
- (135) Taliaferro, W. H., L. G. Taliaferro y E. L. Simmons. "Increased Parasitemia in Chicken Malaria (*Plasmodium gallinaceum* and *Plasmodium lophurae*) Following X-irradiation". *J Infect Dis* 77:158-176, 1945.
- (136) Taliaferro, W. H. y D. W. Talmage. "Antibodies in the Rabbit with Different Rates of Metabolic Decay". *J Infect Dis* 99: 21-33, 1956.
- (137) Trowell, O. A. "Lymphocytes". En E. N. Willmer, *Cells and Tissues in Culture*, 2. Londres: Academic Press, 1965.
- (138) Wolstenholme, G. E. W. y M. O'Connor, eds. *Cellular Aspects of Immunity*. Ciba Found. Symp. 1960.
- (139) Young, R. L., H. Ward, D. Hartshorn y M. Block. "The Relationship between Antibody Formation and the Appearance of Plasma Cells in Newborn Hamsters". *J Infect Dis* 112:67-76, 1963.
- (140) Zuckerman, A. "The Antigenic Analysis of Plasmodia". *Amer J Trop Med* 13 (Suppl.):209-213, 1964.
- (141) Zuckerman, A. "Autoimmunization and Other Types of Indirect Damage to Host Cells as Factors in Certain Protozoan Diseases". *Exp Parasit* 15:138-183, 1964.

A Retrospective Look at the Immunologic Aspects of Parasitic Infections (Summary)

The introductory remarks of this study are concerned with past accomplishments. Parasitologists during the first quarter of this century were mainly interested in systematics and life histories, and some of them, especially helminthologists, were disinclined to recognize that acquired immunity develops against the animal parasites. Soon thereafter, however, the immunology of parasitic infections began to be brought into focus; it gathered momentum during the second quarter of the century chiefly because changes in the blood populations of plasmodia and trypanosomes could be related to host reactions. The cellular activities of the host were explored, and the developmental potencies of the lymphocytes began to be realized—although in this field as in others, many were disinclined to attribute any function at all to this cell. During the middle of the century immunological parasitology flourished. Of the subjects investigated, differences between pathogenic and nonpathogenic infections were clarified by separating parasitocidal from reproduction-inhibiting mechanisms and by modifying infections in various ways.

Basic data on the hemolysin response in rabbits after the intravenous injection of sheep red blood cells are described in order to give a general idea of the rise and fall in antibody formation in a system with two distinct advantages. This system is initiated by a nonreproducing benign antigen, and serum antibody can be accurately measured photocolometrically. The results from these data are paralleled by certain results obtained in parasitic infections.

The third quarter of this century promises steady advances on problems related to the antigenic mosaic and biochemistry of the parasites, and critical analyses of the cellular and humoral activities of the invaded host. These advances will undoubtedly rest on the use of new methods involving the electron microscope, genetic and isotopic markers, autoradiography, and electron microscopy. As biochemical phases of parasitism are developed, we should be better equipped to understand the basis of nonantibody and antibody immunity.

Exame Retrospectivo dos Aspectos Imunológicos das Infecções Parasitárias (Resumo)

Os comentários introdutórios deste estudo dizem respeito a realizações passadas. No primeiro quartel deste século, os parasitologistas se interessavam principalmente pela sistemática e pelas histórias clínicas e alguns deles, especialmente os helmintologistas, não se mostravam inclinados a reconhecer que a imunidade adquirida se desenvolve contra os parasitos animais. Pouco tempo depois, entretanto, a imunologia das infecções parasitárias começou a ser posta em foco: ela tomou impulso no segundo quartel do século, especialmente porque as mudanças nas populações sanguíneas dos plasmódios e dos tripanossomos puderam ser relacionadas com as reações do hospedeiro. Foram estudadas as atividades celulares do hospedeiro e começou a ser compreendida a potência de desenvolvimento do linfócito—se bem que, neste campo como em outros, muitos não se inclinavam a atribuir qualquer função a essa célula. Nos meados do século, a parasitologia imunológica floresceu. Entre os casos investigados, foram esclarecidas as diferenças entre infecções patogênicas e não patogênicas, separando-se os mecanismos parasitocidas dos mecanismos inibidores de reprodução e modificando-se as infecções de vários modos.

São descritos dados básicos sobre a reação à hemolisina em coelhos depois de injeção endovenosa de glóbulos vermelhos de sangue de carneiro, a fim de dar uma idéia geral da elevação e do declínio da formação de anticorpos num sistema com duas vantagens distintas. Esse sistema é iniciado por um antígeno benigno não reprodutor, e o anticorpo do soro pode ser medido com precisão fotocolometricamente. Os resultados desses dados são iguados por certos resultados obtidos nas infecções parasitárias.

O terceiro quartel deste século promete progressos constantes no que diz respeito aos problemas relacionados com o mosaico antigênico e com a bioquímica dos parasitos e no tocante as análises críticas das atividades celulares e humorais do hospedeiro invadido. Tais progressos basear-se-ão sem dúvida no uso de novos métodos incluindo o microscópio eletrônico, marcadores genéticos e isotópicos, auto-radiografia e microscopia eletrônica. A medida que se desenvolverem as fases bioquímicas do parasitismo iremos ficando mais bem equipados para entender a base da imunidade não anticorpo e anticorpo.

Coup d'oeil rétrospectif sur les aspects immunologiques des infections parasitaires (Résumé)

L'exposé introductif de cette étude a trait aux réalisations passées. Pendant le premier quart de ce siècle, les parasitologues se sont surtout occupés de la classification et de l'évolution du cycle biologique, et certains d'entre eux, en particulier les helminthologues, étaient peu disposés à accepter l'acquisition possible d'une immunité contre les parasites animaux. Toutefois, peu de temps après, l'immunologie des infections parasitaires a été mise en évidence; elle a reçu une nouvelle impulsion pendant le deuxième quart du siècle en raison surtout du fait que les changements survenus chez les populations sanguines des différentes espèces de plasmodium et des trypanosomes pouvaient être rattachés aux réactions des hôtes. Les activités cellulaires des hôtes ont été étudiées, et on a commencé à se rendre compte des possibilités de développement des lymphocytes mais, dans ce domaine comme dans d'autres, nombreux étaient ceux qui se montraient peu enclins à attribuer une fonction quelconque à cette cellule. Vers le milieu du siècle, la parasitologie immunologique battait son plein. Parmi les sujets étudiés, les différences qui existent entre les infections pathogéniques et non pathogéniques ont été déterminées en séparant les mécanismes parasitocides des mécanismes inhibiteurs de reproduction et

en modifiant les infections de diverses manières.

L'auteur décrit les données de base sur la réponse à l'hémolysine chez les lapins après l'injection intraveineuse de cellules de globules rouges du sang de mouton afin de donner une idée générale de l'augmentation et de la diminution du nombre d'anticorps dans un système présentant deux avantages importants. Ce système est créé par un antigène bénin et non reproducteur, et le sérum anticorps peut être mesuré photolorimétriquement avec précision. Les résultats de ces données ont été les mêmes que certains résultats obtenus dans les infections parasitaires.

Le troisième quart de ce siècle promet des progrès constants en ce qui concerne les problèmes se rattachant à la mosaïque antigénique et la biochimie des parasites, et des analyses critiques des activités cellulaires et humorales de l'hôte envahi. Ces progrès seront sans nul doute basés sur l'emploi de nouvelles méthodes comportant le microscope électronique, les marqueurs génétiques et isotopiques, l'autoradiographie et la microscopie électronique. A mesure que se développent les phases biochimiques du parasitisme, nous serons mieux équipés pour comprendre la base de l'immunité non anticorps et anticorps.

DR. ROBERT POLLITZER

A los 82 años de edad, y tras más de 50 años dedicados al servicio de la humanidad, falleció el Dr. Robert Pollitzer—eminente científico y mundialmente reconocida autoridad en peste y cólera—en Skokie, Illinois, el 12 de marzo de 1968. El renombrado científico, investigador y autor de varias obras, empezó su carrera de servicio a los 29 años cuando se alistó en las fuerzas austríacas durante la Primera Guerra Mundial, a raíz de la cual ejerció su profesión en el Lejano Oriente. Allí, con poca remuneración por su incansable trabajo para cuidar a los soldados heridos y atacados por las enfermedades—tifus, cólera, peste, escorbuto—empezó a luchar contra las enfermedades sobre las cuales llegara a escribir tratados que hoy son obras de consulta. Durante sus años de labor, el Dr. Pollitzer—el médico vagabundo—dedicó cerca de tres décadas a combatir la peste en China, Siberia y Manchuria, y el cólera en la India. Sirvió en varios organismos científicos como la Organización Mundial de la Salud, la Fundación George William Hooper en San Francisco y en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, donde actuó como traductor de literatura científica en ruso, cargo que desempeñó desde 1959 hasta 1967. Entre sus escritos se encuentra: *A Treatise on Pneumonic Plague, Plague, Cholera*, que fueron publicados por la OMS, y *Plague and Plague Control in the Soviet Union*, publicado por la Fordham University.

La peste ha desaparecido casi por completo de China y del mundo gracias, en gran parte, a los esfuerzos del Dr. Pollitzer quien dedicó desinteresadamente su vida al beneficio de sus semejantes.