

Οι μηχανισμοί άμυνας του αναπνευστικού συστήματος

6

Η ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΣΤΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ	53
ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΜΥΝΑΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	54
Η μηχανική κάθαρση των αεροφόρων οδών	54
Οι κυτταρικοί και βιοχημικοί μηχανισμοί άμυνας	55
Οι ειδικοί (ανοσιακοί) μηχανισμοί άμυνας του πνεύμονα	56
Βιβλιογραφία	57

Η ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΣΤΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

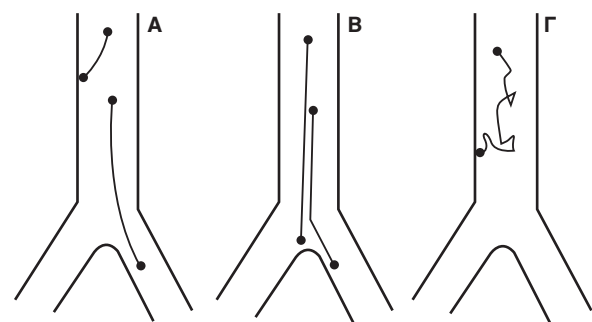
Ένας ενήλικας αναπνέει κάθε μέρα 10.000-20.000 l (ή 15 Kgr) ατμοσφαιρικού αέρα, που ζυγίζει 10 φορές περισσότερο από το βάρος της τροφής ή του νερού που καταναλώνει. Το γεγονός αυτό εκθέτει τον οργανισμό σε πολλούς κινδύνους, επειδή ο ατμοσφαιρικός αέρας περιέχει διάφορα σωματίδια βιολογικής προέλευσης (π.χ. γύρεις, σπόρια, βακτήρια, μύκητες και ιούς), διάφορα σωματίδια οργανικής ή ανόργανης χημικής προέλευσης, καθώς και ατμούς, ιόντα και ραδιενεργά στοιχεία.

Τα ατμοσφαιρικά σωματίδια ανάλογα με το μέγεθός τους χαρακτηρίζονται ως μικρά (0,1-1 μm) και αδρά (2-50 μm). Τα πρώτα είναι συνήθως υδατοδιαλυτά και προέρχονται από καύσεις, φωτοχημικές οξειδώσεις και συμπυκνώσεις αερίων σε σωματίδια· η σύνθεσή τους περιλαμβάνει ενώσεις αζώτου και θείου, υδρογονάνθρακες, άνθρακα και βαρέα μέταλλα (μόλυβδο και αρσενικό). Τα αδρά σωματίδια προέρχονται από σκόνη που μεταφέρει ο αέρας από το έδαφος ή αποβάλλονται από διάφορες βιομηχανίες. Δεν είναι υδατοδιαλυτά και αποτελούνται από πυρίτιο, άνθρακα, οξείδια του Fe, ιόντα Mg, Ca και γύρεις. Τα βιολογικής προέ-

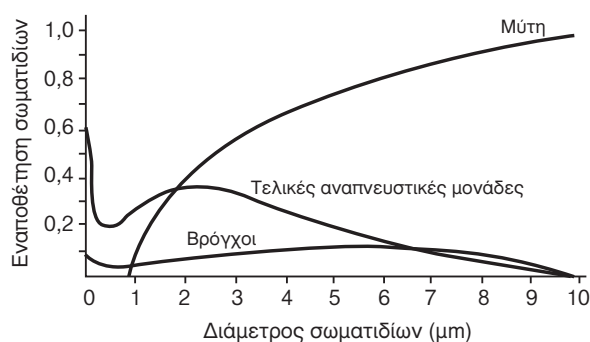
λευσης σωματίδια χαρακτηρίζονται για τις διακυμάνσεις του μεγέθους τους· οι ιοί έχουν μικρή διάμετρο 0,03-0,05 μm, τα βακτήρια 0,3-30 μm, ενώ οι γύρεις 10-100 μm.

Η εναπόθεση των σωματιδίων στους βρόγχους ακολουθεί τρεις φυσικούς κανόνες (εικ. 6.1).

1. Σωματίδια καθιζάνουν στο τοίχωμα των βρόγχων υπό την επίδραση της βαρύτητας. Η εναπόθεση των σωματιδίων με καθίζηση είναι συχνή σε αδρά σωματίδια και συμβαίνει στους μικρούς βρόγχους, όπου η ροή του αέρα είναι βραδεία.



Εικόνα 6.1. Οι δυνάμεις που προκαλούν εναπόθεση σωματιδίων στο αναπνευστικό σύστημα είναι η καθίζηση (Α), η αδράνεια (Β) και η διάχυση (Γ).



Εικόνα 6.2. Η εναπόθεση των σωματιδίων στη μύτη, στους βρόγχους και στις τελικές αναπνευστικές μονάδες είναι συνάρτηση του μεγέθους τους, όταν η ροή παραμένει σταθερή (TV=750 ml, αναπνευστική συχνότητα=15/min). Σωματίδια >10 μm εναποτίθενται στη μύτη. Σωματίδια με διάμετρο μικρότερη από 2 μm εναποτίθενται στις τελικές αναπνευστικές μονάδες· η εναπόθεση στις μονάδες αυτές είναι ιδιαίτερα μεγάλη για σωματίδια μικρότερα από 0,5 μm.

- Κατά την είσοδο των σωματιδίων στους βρόγχους έχουν την τάση να διατηρούν την αρχική τους πορεία λόγω των δυνάμεων της αδράνειας. Ο αέρας μέσα στους βρόγχους αλλάζει διευθύνσεις, έτσι ένας αριθμός σωματιδίων, που διατηρεί την αρχική πορεία, εναποτίθεται στα τοιχώματα των βρόγχων.
- Τέλος, τα πολύ μικρά σωματίδια (<5 μm) υπό την επίδραση κρούσεων από παρακείμενα μόρια (κίνηση Brown) εναποτίθενται στους βρόγχους διαχεόμενα. Όπως φαίνεται από την εικόνα 6.2, η εναπόθεση των σωματιδίων στο αναπνευστικό σύστημα εξαρτάται από τη ροή του αέρα, το μέγεθος, την πυκνότητα και το σχήμα τους.

Αέρια στον ατμοσφαιρικό αέρα. Εκτός από το O₂ (21%), N₂ (78%), Ar (0,9%) και CO₂ (0,03%) στην ατμόσφαιρα ιδίως των βιομηχανικών αστικών κέντρων υπάρχουν τοξικά αέρια. Σ' αυτά συγκαταλέγονται το CO, SO₂, τα οξειδία του N₂, NH₃ θειικό οξύ, καρκινογόνα (3,4-benzopyrene) και ίχνη βαρέων μετάλλων. Από την αλληλεπίδραση υδρογονανθράκων και οξειδίων του N₂ και με την παρουσία ηλιακού φωτός παράγονται όζον, αλδεϋδες και υπεροξειδία του N₂ (photochemical oxidants) που προκαλούν ερεθισμό των οφθαλμών, βήχα, βρογχόσπασμο. Αέρια υδροδιαλυτά (SO₂, O₃), όταν υπάρχουν στην ατμόσφαιρα σε μικρές πυκνότητες, δεσμεύονται κατά τη διέλευσή τους από τον ρινικό βλεννογόνο.

Ο εισπνεόμενος αέρας φθάνει στις τελικές αναπνευστικές μονάδες *υγροποιημένος* (P_{H₂O} 47 mm Hg) και θερμός (37°). Η θέρμανση και υγροποίηση συμβαίνει κυρίως με τη διόδό του από τη μύτη. Η υγροποίηση του αέρα απαιτεί την κατανάλωση 300-400 ml ύδατος κάθε μέρα. Όταν αυξά-

νεται ο αερισμός και αναπνέεται ψυχρός αέρας, η θερμοκρασία των βρόγχων ελαττώνεται· το γεγονός φαίνεται να συνδέεται με την παθογένεια του βρογχόσπασμου που παράγεται έπειτα από άσκηση απόμων με βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΜΥΝΑΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

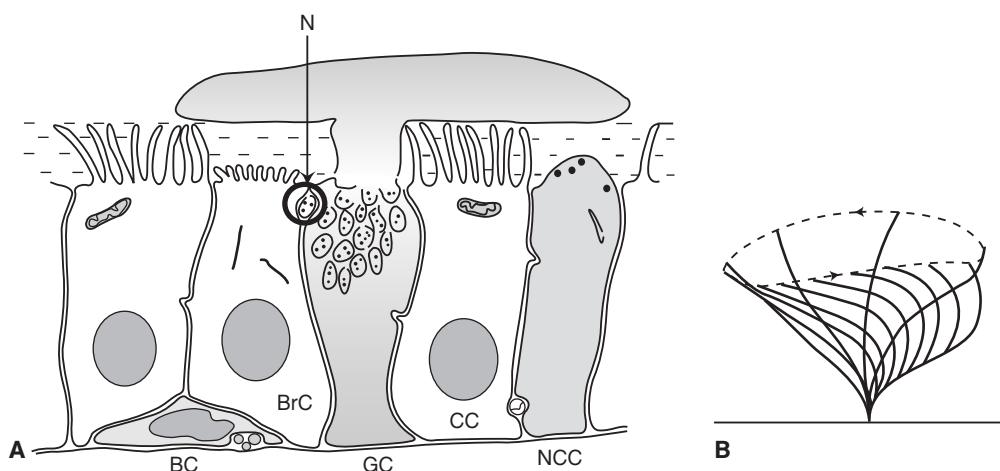
Η επιβίωση του οργανισμού εξαρτάται από τη δημιουργία μηχανισμών προστασίας του πνεύμονα από τους παραπάνω βλαπτικούς παράγοντες. Οι μηχανισμοί αυτοί διακρίνονται σε μη ειδικούς, όπως είναι ο μηχανικός τρόπος κάθαρσης των αεροφόρων οδών, οι κυτταρικοί και βιοχημικοί αμυντικοί μηχανισμοί, και σε ειδικούς μηχανισμούς, στους οποίους υπάγονται οι ανοσιακοί αμυντικοί μηχανισμοί.

Η μηχανική κάθαρση των αεροφόρων οδών

Υπάρχουν δύο βασικοί μηχανισμοί για την απομάκρυνση σωματιδίων από το αναπνευστικό σύστημα. Τα σωματίδια απομακρύνονται από τη μύτη και τους βρόγχους με τη βοήθεια του συστήματος των κροσσών και της βλέννας (mucociliary transport). Από τις τελικές αναπνευστικές μονάδες τα σωματίδια απομακρύνονται με τα μακροφάγα (macrophage transport).

Κάθε κύτταρο του κροσσώτου επιθηλίου έχει 200 περίπου κροσσούς. Αυτοί δονούνται με συχνότητα 20 δονήσεων ανά λεπτό με κατεύθυνση προς τον λάρυγγα. Κάθε κροσσός έχει μήκος 5-50 μm και αποτελείται από δύο κεντρικά μικροσωληνάρια που περιβάλλονται από 9 διπλά μικροσωληνάρια. Τα τελευταία φέρουν χαρακτηριστικούς βραχίονες (dynein arms) που απουσιάζουν στο σύνδρομο δυσκινησίας των κροσσών.

Το στρώμα βλέννας που επικαλύπτει το κροσσ-



Εικόνα 6.3. Α. Βρογχικό επιθήλιο. Σε εικόνα από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διακρίνονται: CC=κροσσωτά κύτταρα, BrC=ψηκτροειδή κύτταρα, GC=καλυκοειδή κύτταρα, NCC=κύτταρα χωρίς κροσσούς, BC=βασικά κύτταρα, N=νευρικό κύτταρο με υποδοχείς. Β. Η κίνηση των κροσσών διακρίνεται σε δύο φάσεις, μία ταχεία προς τα εμπρός και μία βραδεία επαυθόου, κατά την οποία οι κροσσοί διαδοχικά κάμπτονται προς την επιφάνεια του κυττάρου.

σωτό επιθήλιο αποτελείται από δύο στιβάδες. Την ιξώδη (gel) βλέννα που είναι πλούσια σε γλυκοπρωτεΐνες και εκκρίνεται από καλυκοειδή κύτταρα και τους υποβλεννογονίους βρογχικούς αδένες. Η ιξώδης βλέννα επικαλύπτει την υδαρή (sol) βλέννα που καταλαμβάνει τον χώρο που βρίσκεται ανάμεσα στους κροσσούς. Οι κορυφές μόνο των κροσσών εφάπτονται του στρώματος της ιξώδους βλέννας. Η υδαρής βλέννα παράγεται από τα βασικά επιθηλιακά κύτταρα (εικ. 6.3).

Οι δονήσεις των κροσσών μετακινούν το στρώμα βλέννας των βρόγχων προς τον οροφάρυγγα με ταχύτητα 5-20 mm/min. Η ταχύτητα είναι μικρότερη στα βρογχιόλια (0,5-7 mm/min). Σωματίδια μεταφέρονται με το σύστημα βλέννας-κροσσών στον οροφάρυγγα και καταπίνονται.

Στο επίπεδο των τελικών αναπνευστικών μονάδων τα κυψελιδικά μακροφάγα έχουν ιδιαίτερη σημασία για την απομάκρυνση των σωματιδίων. Τα σωματίδια προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα και μεταφέρονται από τις κυψελίδες στα βρογχιόλια και εναποτίθενται στο στρώμα βλέννας που θα τα μεταφέρει στον οροφάρυγγα. Η μεταφορά στα βρογχιόλια δεν γίνεται πάντα μέσα από τις αεροφόρους οδούς, μια και τα μακροφάγα μπορούν να προσπελάσουν τα βρογχιόλια μέσα από τον διάμεσο ιστό που περιβάλλει τις κυψελίδες. Αν ο αριθμός των σωματιδίων είναι μεγάλος, τότε ένα τμήμα αυτών μεταφέρεται με τα μακροφάγα δια-

των λεμφαγγείων στους λεμφαδένες. Τέλος, ένα τμήμα, ιδίως τοξικών για τα μακροφάγα σωματιδίων (SiO_2), παραμένει στις κυψελίδες μέσα σε νεκρά μακροφάγα.

Οι κυτταρικοί και βιοχημικοί μηχανισμοί άμυνας

Έπειτα από εισπνοή βακτηρίων τα περισσότερα απ' αυτά καταστρέφονται με ταχύτητα που εξαρτάται από το είδος του μικροοργανισμού και από τη δραστηριότητα των αμυντικών μηχανισμών του πνεύμονα.

Κύτταρα με ιδιαίτερη σημασία για την άμυνα του πνεύμονα είναι:

Τα πνευμονικά κυψελιδικά μακροφάγα (ΠΚΜ) προέρχονται από τα μονοκύτταρα του αίματος και βρίσκονται στις κυψελίδες και τις αεροφόρους οδούς. Είναι φαγοκύτταρα και μπορούν να καταστρέφουν μικροοργανισμούς και να μεταφέρουν σωματίδια. Η ικανότητά τους να καταστρέφουν μικροοργανισμούς αυξάνεται, όταν ενεργοποιούνται από λεμφοκίνες που εκκρίνονται από τα Τ λεμφοκύτταρα. Μεταξύ των λεμφοκινών συγκαταλέγεται και ο ανασταλτικός παράγοντας των μονοκυττάρων (MIF), που εκλύεται όταν τα Τ λεμφοκύτταρα συνδεθούν με αντιγόνο. Τα ενεργοποιημένα ΠΚΜ εκκρίνουν πρωτεάσες, ελαστάση, και στοιχεία του συμπληρώματος. Συνοπτικά οι λειτουργίες του ΠΚΜ αναφέρονται στον πίνακα 6.1.

Πίνακας 6.1. Οι λειτουργίες των πνευμονικών κυψελιδικών μακροφάγων

Αμυντικές λειτουργίες	Άλλες ιδιότητες
Καταστρέφουν ή αδρανοποιούν βακτήρια	Σύνθεση μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος
Προσλαμβάνουν αδρανή σωματίδια	Σύνθεση PAF
Προσλαμβάνουν και παρουσιάζουν αντιγόνα	Σύνθεση παράγοντα που ενεργοποιεί τους ινοβλάστες
Καταστρέφουν αντιγόνα και σωματίδια	Σύνθεση αναστολέων ενζύμων
Συνθέτουν interferon	
Συνθέτουν χυμοτακτικούς παράγοντες	
Συνθέτουν παράγοντες που αναστέλλουν την ανάπτυξη όγκων	

Τα *πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα* είναι ευκίνητα κύτταρα, βραχύβια, που έχουν την ικανότητα να καταστρέφουν με φαγοκυττάρωση σημαντικό αριθμό μικροοργανισμών. Αποτελούν χαρακτηριστικά κύτταρα της φλεγμονής και προσελκύνονται από το αίμα στη θέση της εισβολής των βακτηρίων με τη βοήθεια του συμπληρώματος (C_{3a} , C_5). Η φαγοκυττάρωση επιτυγχάνεται έπειτα από σύνδεση του αντιγόνου με τα τοιχώματα του βακτηρίου με ειδική IgG (opsonization) σφαιρίνη.

Στις εκκρίσεις του πνεύμονα υπάρχουν διάφορες ουσίες με σημαντικές αντιμικροβιακές ιδιότητες. Η *λυσοζύμη* διαλύει το μουραμικό οξύ (muramic acid) της κυτταρικής μεμβράνης των Gram θετικών βακτηρίων. Το εξωτερικό λιποπρωτεϊνικό περίβλημα των Gram αρνητικών βακτηρίων τα προστατεύει από τη λυσοζύμη.

Οι *ιντερφερόνες* είναι μια οικογένεια γλυκοπρωτεϊνών που χαρακτηρίζονται από τον τύπο του κυττάρου που τις παράγει. Έχουν μοναδικές ιδιότητες εναντίον των λοιμώξεων με ιούς. Η δράση τους έχει δύο στάδια. Το πρώτο συνίσταται στη σύνθεση και παραγωγή ιντερφερόνης από το κύτταρο που προσβλήθηκε από τον ιό. Σε δεύτερο στάδιο η ιντερφερόνη προκαλεί την παραγωγή ενός ενδοκυτταρίου πολυπεπτιδίου που προστατεύει τα κύτταρα που δεν προσβλήθηκαν από τον ιό. Έχει διαπιστωθεί ότι ιντερφερόνη παράγεται από τα κυψελιδικά μακροφάγα.

Μικρές ποσότητες *συμπληρώματος* βρέθηκαν σε πνευμονικές εκκρίσεις οι οποίες όμως αυξάνονται κατά τη διάρκεια διαφόρων φλεγμονωδών πνευμονικών αντιδράσεων. Το συμπλήρωμα αποτελείται από 20 τουλάχιστον πρωτεΐνες, οι οποίες μετέχουν σε διαδοχικές αντιδράσεις, δια της κλασικής ή εναλλακτικής οδού, με αποτέλεσμα την παραγωγή δραστικών ουσιών που συνδέονται με

κύτταρα ή παραμένουν ελεύθερες. Τα βιολογικώς δραστικότερα στοιχεία του συμπληρώματος είναι το C_{3b} , C_{3a} και το C_{5a} . Το C_{3b} συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη και προκαλεί τη λύση του κυττάρου. Τα C_{3a} και C_{5a} προκαλούν την απελευθέρωση της ισταμίνης από τα σιτευτικά κύτταρα και αυξάνουν τη διαπερατότητα των τριχοειδών. Το C_{5a} προσελκύει τα πολυμορφοπύρρηνα, προάγει τη συγκόλλησή τους και την απελευθέρωση των ενζύμων των λυσοσωματίων τους.

Η διαδικασία καταστροφής των βακτηρίων από τα πολυμορφοπύρρηνα και μακροφάγα συνεπάγεται την απελευθέρωση τοξικών ελευθέρων ριζών O_2 και πρωτεολυτικών ενζύμων, που πρέπει να εξουδετερωθούν για να μην καταστραφεί το πνευμονικό παρέγχυμα. Από τις ουσίες που αναστέλλουν τη δράση των πρωτεολυτικών ενζύμων η α_1 -αντιθροψίνη είναι ποσοτικά τουλάχιστον η πλέον σημαντική. Η απουσία της ή η εξουδετέρωσή της συνδέεται με την παθογένεια του εμφυσηματος. Για την εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών O_2 υπάρχουν σημαντικοί ενδοκυτταρικοί και εξωκυτταρικοί προστατευτικοί μηχανισμοί, όπως η superoxide dismutase, η catalase, η glutathione peroxidase και το cytochrome C.

Οι ειδικοί (ανοσιακοί) μηχανισμοί άμυνας του πνεύμονα

Η αναγνώριση των μικροβίων από τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού είναι δύσκολη, επειδή αυτά μεταλλάσσονται και παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια. Υπάρχει ένα έμφυτο σύστημα αναγνώρισης κοινών και διαδοσμένων στοιχείων του σώματος των μικροοργανισμών, που αποτελείται από πολύπλοκο σύστημα *υποδοχέων αναγνώρισης παθογόνων* (pathogen recognition receptors, PRRs). Οι PRRs εντοπίζονται στα μα-

κροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα ηωσινόφιλα και η λειτουργία τους συνίσταται στη προαγωγή της φαγοκυττάρωσης, στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος και του πηκτικού μηχανισμού, στην παραγωγή μεταβιβαστών φλεγμονής και στην προαγωγή της απόπτωσης των κυττάρων.

Ο μηχανισμός με τον οποίο ένα αντιγόνο προκαλεί μια ανοσιακή αντίδραση περιλαμβάνει πολλά στάδια:

1. Το αντιγόνο αναγνωρίζεται από τα μονοκύτταρα ή τα κυψελιδικά μακροφάγα και παρουσιάζεται σε προεκτηθειμένα και αντιδρώντα με το αντιγόνο λεμφοκύτταρα.
2. Τα λεμφοκύτταρα αυτά πολλαπλασιάζονται και παράγουν ευαισθητοποιημένα Τ ή Β λεμφοκύτταρα ή συνηθέστερα Τ και Β λεμφοκύτταρα, με μια διαδικασία που ελέγχεται από ανοσορυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα.
3. Τα πλήρως διαφοροποιημένα Β λεμφοκύτταρα συνθέτουν και απελευθερώνουν αντισώματα· ενώ τα αντίστοιχα Τ λεμφοκύτταρα παράγουν τις λεμφοκίνες ή ασκούν άμεση κυτταροτοξική δράση.
4. Η όλη διαδικασία ελέγχεται με πολύπλοκους μηχανισμούς, ώστε να εξασφαλίζεται το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα χωρίς ο οργανισμός να βλάπτεται. Δεν γνωρίζουμε αν η παραπάνω διαδικασία συμβαίνει στον πνεύμονα ανεξάρτητα ως τοπική αντίδραση ή εκδηλώνεται στο πλαίσιο γενικευμένης ανοσιακής αντίδρασης που αφορά όλο τον οργανισμό.

Πίνακας 6.2. Η περιεκτικότητα πλάσματος και βρογχοκυψελιδικών εκπλυμάτων σε ανοσοσφαιρίνες (επί τοις % της ολικής περιεκτικότητας)

	IgG	IgA	IgM
Σίαλος	6,3±0,9	83,4±14	10,3±0,9
Τραχειακό έκπλυμα	52,7±6,2	33,5±6,2	13,8±3,8
Βρογχικό έκπλυμα	75,0±2,0	19,3±1,9	5,6±0,9
Πλάσμα	77,6±2,7	3,9±0,3	18,6±2,8

Η περιεκτικότητα των βρογχικών και πνευμονικών εκκρίματων σε ανοσοσφαιρίνες αποτελεί έκφραση της χυμικής ανοσίας του αναπνευστικού συστήματος. Η περιεκτικότητα του βρογχοπνευμονικού εκπλύματος σε ανοσοσφαιρίνες διαφέρει απ' αυτή του πλάσματος (πίν. 6.2).

Η περιεκτικότητα εκπλυμάτων των κατώτερων αεροφόρων οδών σε ανοσοσφαιρίνες μοιάζει μ' αυτή του πλάσματος, επειδή αυτές παράγονται από κύτταρα που προέρχονται από την κυκλοφορία του αίματος. Αντίθετα, η αύξηση της IgA στον σίαλο και σε έκπλυμα των ανώτερων αεροφόρων οδών οφείλεται στην παραγωγή της από Β λεμφοκύτταρα που βρίσκονται στα τοιχώματα των ανώτερων αεροφόρων οδών. Η σύνθεση και οι ιδιότητες της IgA που εκκρίνεται στο βρογχικό έκπλυμα διαφέρουν απ' τις αντίστοιχες της IgA του πλάσματος. Στις κύριες ιδιότητές της συγκαταλέγονται η εξουδετέρωση ιών (ανεξάρτητα από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος), η συγκόλληση τοξινών και κυρίως η ικανότητα να παρεμποδίζει τη συγκόλληση των βακτηρίων στο επιθήλιο.

Βιβλιογραφία

- Banacerraf B, Unanue E.* Textbook of Immunology. Baltimore: Williams-Wilkins, 1979.
- Bienenstock J.* The lung as an immunologic organ. *Annu Rev Med* 1984; 35: 49-62.
- Brain JD, Volberg PA.* State of art: Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Resp Dis* 1979; 120: 1325-1373.
- Brain J, Rtoctor D, Reid L.* Lung Biology in Health and Disease, Vol. 5, Respiratory Defence Mechanisms, Part II. N.Y.: Marcel Dekker, 1977.
- Camner P.* Clearance of particles from the human tracheobronchial tree. *Clin Sci* 1980; 59: 78-84.
- Colten HR, Alper CA, Rosen FS.* Current concepts in immunology. Genetics and biosynthesis of complement proteins. *N Eng J Med* 1981; 304: 653-656.
- Kaltreider HB, Chan ML.* The class specific immunoglobulin composition of fluids obtained from various levels of the canine respiratory tract. *J Immunol* 1976; 116: 423-429.
- McFadden ER.* Respiratory heat and water exchange; physiological and clinical implications. *J Appl Physiol* 1983; 54: 331-335.
- Medrhitou R, Janeway C.* Innate Immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-44.
- Murray J.* The Normal Lung. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1986.

Nadel JA, Davis B, et al. Control of mucus secretions and ion transport in airways. *Ann Rev Physiol* 1979; 41: 369-381.

Stossel TP. Phagocytosis. *N Engl J Med* 1974; 717-723, 774-780, 833-839.

Unanue ER. Cooperation between mononuclear phagocytes and lymphocytes in immunity. *N Engl J Med* 1980; 303: 977-985.
