

"RECEPTOR DE MEMBRANA DE LINFÓCITO T HUMANO PARA ERITRÓCITOS DE CARNEIRO (CD2)^a

EIKO NAKAGAWA ITANO^b

RESUMO

Esta revisão trata inicialmente das características do receptor CD2 e suas funções em linfócitos T e da ação dos anticorpos monoclonais dirigidos contra essa estrutura em linfócitos T. Finalmente são feitas algumas considerações sobre os receptores na forma solúvel.

PALAVRAS-CHAVE: *Linfócitos T. CD2.*

Os linfócitos T humanos foram originalmente diferenciados dos linfócitos B e de outras células hematopoiéticas pela sua habilidade de interagir espontaneamente, com eritrócitos de carneiro (E), formando rosáceas (Revisto por MENDES¹). Essa interação ocorre por intermédio de receptor de membrana de linfócito T denominado CD2 com o antígeno da superfície de eritrócitos de carneiro T11TS (HUNIG²). O ligante natural CD2 no homem é o antígeno LFA-3 (PLUNKETT³), amplamente distribuído em tecidos linfóides e não linfóides, incluindo granulócitos, plaquetas, endotélio vascular, músculo liso, fibroblastos (KRENSKY⁴) e nas células epiteliais tímicas (VOL-LGER⁵).

Esses receptores CD2 foram caracterizados inicialmente como sendo glicoproteínas com pesos moleculares de 60-65 Kd (OWEN⁶ e WEI⁷) e 30 Kd (OWEN⁶), por meio de anticorpos policlonais. Com a utilização de anticorpos monoclonais, os antígenos CD2 tem sido identificados bioquimicamente como polipeptídeos de 40 a 58 Kd (HOWARD⁸, KAMOUN⁹, VERBI¹⁰, MEUER¹¹, PLUNKETT¹² e BROWN¹³). Essas formas moleculares contém pelo menos 3 distintos epitopos os quais são denominados: T11.1 (9.6), sitio de ligação à E presente em todos os linfócitos T e tímócitos; T11.2 com idêntica distribuição tecidual a T11.1 e T11.3 presente somente em linfócitos T ativado (MEUER¹¹).

Linfócitos T em diferentes estágios de ativação e/ou diferenciação apresentam molécula CD2 com diferentes pesos moleculares (KRENSKY⁴) e, de acordo com BROWN¹³, a heterogeneidade no peso molecular se deve

à variação nos ramos laterais de carboidratos.

Por meio de clonagem de cDNA, foi deduzido que o antígeno CD2 é uma glicoproteína transmembrana, contendo 3 sítios potenciais de N-glicosilação. O domínio citoplasmático é longo, com 125-126 aminoácidos, rico em prolina e em resíduos básicos (SEWELL¹⁴, SAYRE¹⁵).

Uma série de anticorpos monoclonais contra os distintos epitopos de CD2 tem sido produzida, por exemplo: a) anticorpos monoclonais alfa Leu⁵ (HOWARD⁸), anti-9.6 (KAMOUN⁹), OKT11 e OKT11A (VERBI¹⁰), anti-T11.1 (MEUER¹¹) e GT2 (HUET¹⁶), que são capazes de inibir a formação de rosácea entre linfócito T e E; b) anticorpos monoclonais anti-35.1 (MARTIN¹⁷), anti-T11.2 e anti-T11.3 (MEUER¹¹) os quais não bloqueiam a formação de rosácea entre linfócito T e E; c) o anti-D66 (BERNARD¹⁸) capaz de inibir a formação de rosácea somente quando E é pré-tratado com neuraminidase ou com 2-aminoetilisotiocarbônio (AET).

Com a utilização de anticorpos monoclonais, demonstrou-se que as associações de anticorpos dirigidos ao epitopos T11.2 e T11.3 induzem proliferação clonal de linfócito T em repouso, com produção de interleucina 2 (IL2), na ausência de macrófagos (MEUER¹¹); enquanto as combinações de anticorpos específicos para epitopos D66 e 9.6/T11.1 (BROTTIER¹⁹) ou GT2) e 9.6/T11.1 (HUET¹⁶) ativam linfócitos em repouso somente em presença de células acessórias. Em adição, os anticorpos GT2 e T11.1 requerem as moléculas de antígenos de histocompatibilidade (HLA) da classe I (HUET²⁰).

Da mesma forma que os linfócitos periféricos, os tímócitos também podem ser ativado via CD2 com as associações de anticorpos T11.2 e T11.3. Como resultado, ti-

a. Agradecemos a Profa. Dra. Odete L.P. de Oliveira pelas sugestões feitas ao manuscrito.
b. Depto. de Patologia Geral - CCB/Universidade Estadual de Londrina.

mócitos são induzidos a expressarem receptores para IL2 (FOX²¹, REEM²²), proliferarem e sintetizarem IL2 e interferon gama (REEM²²). No entanto, a população madura, expressando CD3/receptor para antígeno (TCR) em alta densidade, é ativada na ausência de célula acessória, e os tímócitos corticais imaturos requerem células acessórias para a proliferação por via CD2 (BLUE²³).

Os monócitos, expressando moléculas LFA-3, induzem a proliferação de linfócitos T em repouso na presença de concentração submitogênica da associação de anticorpos T11.2 e T11.3. Como este efeito é bloqueado por anticorpos LFA3 ou antígeno LFA3 purificado, é sugerido que a interação de CD2 e LFA3 deve participar na ativação de linfócito T via CD2 sob condições fisiológicas (TIEFENTHALER²⁴).

Possivelmente, CD2 funciona como receptor para célula acessória e participa na geração de um sinal acessório e/ou transdução (SUTHANTHIRAN²⁵). Essa estrutura, além de participar da ativação de linfócito T independente de Ag, deve participar na ativação dependente de antígeno (BIERER²⁶, BIERER²⁷).

Baseando-se na expressão quantitativa de moléculas de adesão, tais como CD2 e LFA3 especula-se que o aumento da expressão dessas moléculas nos linfócitos de memória deve ser funcionalmente importante para suas respostas facilitadas (SANDERS²⁸). Em concordância com esta hipótese, tem sido demonstrado que o tratamento de linfócito T com fator ativador de plaquetas induz decréscimo parcial da expressão de CD2 e inibe a sua resposta proliferativa a mitógenos ou anticorpos monoclonais (VIVIER²⁹). Além disso, a ativação de tímócito imaturo via CD2 pode ser fator importante para o seu desenvolvimento intratímico (REEM²²), uma vez que o epitélio tímico expressa o ligante LFA3, e a ligação de tímócitos a células epiteliais tímicas ocorre através da ligação de CD2 e LFA3 (VOLLGER⁵).

Após a ativação de linfócitos com anticorpos específicos para CD2 é observada rápida quebra de inositol bifosfato (PIP2) e elevação de inositol trifosfato (IP3) e 1,2 diacilglicerol (DAG), sendo sugerido que tais anticorpos induzem a quebra de PIP2, gerando IP3 que mobiliza Ca⁺⁺ do estoque intracelular e DAG que ativa a proteína C quinase (PANTALEO³⁰).

Anticorpos monoclonais contra diferentes epitopos de CD2 são capazes de aumentar o nível de AMP cíclico em linfócitos T (CARRERA³¹) e é sugerido que o nível de AMPc intracelular pode participar na regulação do ciclo de fosfoinositol (BISMUTH³²).

Um segundo mecanismo de ativação de linfócito via CD2 é sugerido, considerando que o acetato miristato forbol (PMA) também promove estimulação de linfócito T via CD2, mas sem alteração precoce no nível de Ca⁺⁺ intracelular (HOLTER³³).

A combinação de anticorpos monoclonais, específicos para dois epitopos distintos de CD2, promove também a ativação de mecanismo citolítico inespecífico pelos linfócitos T citolíticos (SILICIANO³⁴), bem como a facilitação de atividade citotóxica de células "natural killer" (NK) (SCHIMIDT³⁵), resultando na exocitose de grânulos citolíticos e seus constituintes (SCHIMIDT³⁶). Esses anticorpos também podem modificar a especificidade de clones citolíticos alorreativos (INVERARDI³⁷).

Os anticorpos monoclonais, anti-CD2, quando usados isoladamente, inibem várias funções dos linfócitos T, tais como (1) proliferação de linfócitos T induzida por anticorpos anti-CD3 e antígeno (VAN WAUWE³⁸, PALACIOS³⁹) ou por PHA ou por aloantígenos (TADMORI⁴⁰), uma vez que previne o linfócito T de adquirir sensibilidade a IL2 (PALACIOS³⁹); (2) produção de IL2 (PALACIOS³⁹, TADMORI⁴⁰); (3) produção de interferon gama (WILKINSON⁴¹); (4) resposta proliferativa de linfócito periférico à IL2 (GROMO⁴²); (5) inibição de atividade lítica específica ou inespecífica (BOLHUIS⁴³); (6) inibição de geração da atividade citotóxica de linfócitos ativados por linfocinas (LAK) (NASHED⁴⁴). E mais recentemente tem sido demonstrado a inibição da eritropoiese mediado por CD2 (BURDACH⁴⁵).

Embora um grande número de pesquisas tenha abordado o papel de receptor para E ao nível de membrana de linfócito T, pouco se conhece a cerca de receptor sob forma solúvel, presente no soro humano (MENDES⁴⁶; OH⁴⁷). O nível de receptor solúvel é elevado em soros de pacientes com câncer (MOURA⁴⁸; OH⁴⁹), com uremia, com hanseníase (MOURA⁴⁸) e em outras patologias associadas com a depressão da resposta imune celular.

Esses receptores, presentes em soros de pacientes urêmicos (MUSATTI⁴⁹) e de pacientes com câncer (SANTOS⁵⁰), apresentam efeito imunossupressor sobre a resposta blastogênica.

Dados obtidos em nossos laboratórios (ITANO⁵¹) demonstram a existência de receptores solúveis de peso molecular aproximado de 58Kd e acima de 150Kd, sendo a segunda forma encontrada em nível elevado em soros de pacientes com câncer e uremia. Essa heterogeneidade de formas moleculares de receptores para E poderia explicar as suas múltiplas funções descritas na literatura.

ABSTRACT

This review deals with molecular characteristics of CD2 receptor and its functions on T lymphocyte and the action of monoclonal antibodies directed to CD2 on T lymphocyte. Finally some considerations are made about the receptors in soluble form.

KEY WORDS: T lymphocyte. CD2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – MENDES, N.F. Immunological identification of human lymphoid cell populations. *Lymphology*, 10: 85-93, 1975.
- 2 – HUNIG, T.; MITNACHT, R.; TIEFENTHALER, G.; KOHLER, C. & MIYASAKA, M. T11TS the cell surface molecule binding to the "erythrocyte receptor" of T lymphocytes cellular distribution, purification to homogeneity and biochemical properties. *Eur. J. Immunol.*, 16(2): 1615-1621, 1986.
- 3 – PLUNKETT, M.L.; SANDERS, M.E.; SELVARAJ, T.; DUSTIN, M.L.; SPRINGER, T. A. Rosetting of activated human T lymphocytes with autologous erythrocytes. *J. Exp. Med.*, 165(3): 664-676, 1987.
- 4 – KRENSKY, A.M.; SANCHEZ-MADRID, F.; ROBBINS, E.; NAGY, J.A.; SPRINGER, T.A. & BURAKOFF, S.J. The functional significance, distribution, and structure of LFA-1, LFA-2, and LFA-3; cell surface antigens associated with CTL-target interactions. *J. Immunol.*, 131(2): 611-616, 1983.
- 5 – VOLLGER, L.W.; TUCK, D.T.; SPRINGER, T.A.; HAYNES, B.F. & SINGER, K.H. Thymocyte binding to human thymic epithelial cells is inhibited by monoclonal antibodies to CD2 and LFA-3 antigens. *J. Immunol.*, 138(2): 358-363, 1987.
- 6 – OWEN, F.L. & FANGER, M.W. Studies on the human T-lymphocyte population. IV. The isolation of T-lymphocyte antigens from peripheral lymphocytes. *Immunochemistry*, 13: 121-127, 1976.
- 7 – WEI, W.; BEI-FEN, S.; WEI-XIANG, Z. & JI-SHUI, W. Isolation and study of SRBC-receptors purified by affinity chromatography. *Chinese Medical Journal*, 95(4): 287-292, 1982.
- 8 – HOWARD, F.D.; LEDBETTER, J.A.; WONG, J.; BIEBER, C.P.; STINSON, E.B. & HERZENBERG, L.A. A human T lymphocyte differentiation marker defined by monoclonal antibodies that block E-rosette formation. *J. Immunol.*, 126(6): 2117-2122, 1981.
- 9 – KAMOUN, M.; MARTIN, P.J.; HANSEN, J.A.; BROWN, M.A.; SIADAK, A.W. & NOWINSKI, R.C. Identification of a human T lymphocyte surface protein associated with the E-rosette receptor. *J. Exp. Med.*, 153: 207-212, 1981.
- 10 – VERBI, W.; GREAVES, M.F.; SCHNEIDER, C.; KOUBEK, K.; JANOSSY, G.; STEIN, H.; KUNG, P. & GOLDSTEIN, G. Monoclonal antibodies OKT11 and OKT11A have pan-T reactivity and block sheep erythrocyte "receptors". *Eur. J. Immunol.*, 12: 81-86, 1982.
- 11 – MEUER, S.C.; HUSSEY, R.E.; FABBI, M.; FOX, D.; ACUTO O.; FITZGERALD, K.A.; HODGDON, J.C.; PROTENTIS J.P.; SCHLOSSMAN, S.F. & REINHERZ, E.L. An alternative pathway of T cell activation: a functional role for the 50 Kd T11 sheep erythrocyte receptor protein. *Cell*, 36: 897-906, 1984.
- 12 – PLUNKETT, M.L. & SPRINGER, T.A. Purification and characterization of the lymphocyte function-associated-2 (LFA-2) molecule. *J. Immunol.*, 136(11): 4181-4187, 1986.
- 13 – BROWN, M.H.; KRISANSSEN, G.W.; TOTTY, N.F.; SEWELL, W.A. & CRUMPTON, M.J. Purification and N-terminal amino acid sequence of the human T lymphocyte CD2 (T11) surface antigen. *Eur. J. Immunol.*, 17: 15-20, 1987.
- 14 – SEWELL, W.A.; BRON, M.H.; DUNNE, J.; OWEN, M.J. & CRUMPTON, M.J. Molecular cloning of the human T-lymphocyte surface CD2 (T11) antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 83: 8718-8722, 1986.
- 15 – SAYRE, H.; CHANG, H.C.; HUSSEY, R.E.; BROW, N.R.; RICHARDSON, N. E.; SPAGNOLI, G.; CLAYTON, L.K. & REINHERZ, E.L. Molecular cloning and expression of T11 cDNAs reveal a receptor-like structure on human T lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 84(9): 2941-2945, 1987.
- 16 – HUET, S.; WAKASUGI, H.; STERKERS, G.; GILMOUR, J.; TURSZ, T.; BOUMSELL, L. & BERNARD, A. T cell activation via CD2 (T, gp 50); the role of accessory cells in activating resting T cells via CD2. *J. Immunol.*, 137 (5): 1420-1428, 1986.
- 17 – MARTIN, P.J.; LONGTON, G.; LEDBETTER, J.A.; NEWMAN, W.; BRAUN, M.P.; BEATTY, P.G. & HANSEN, J.A. Identification and functional characterization of two distinct epitopes on the human T cell surface protein Tp50. *J. Immunol.*, 131(1): 180-185, 1983.
- 18 – BERNARD, A.; GELIN, C.; RAYNAL, B.; PHAM, D.; GOSSE, C. & BOUMSELL, L. Phenomenon of human T cells rosetting with sheep erythrocytes analyzed with monoclonal antibodies. "Modulation" of a partially hidden epitope determining the conditions of interaction between T cells and erythrocytes. *J. Exp. Med.*, 155: 1317-1333, 1982.
- 19 – BROTTIER, P.; BOUMSELL, L.; GELIN, C. & BERNARD, A. T cell activation via CD2 (T, 9p 50) molecules: accessory cells are required to trigger T cell activation via CD2-D66 plus CD2-9.6/T11.1, epitopes. *J. Immunol.*, 135(3): 1624-1631, 1985.
- 20 – HUET, S.; BOUMSELL, L.; RAYNAL, B.; DEGOS, L.; DAUSSET, J. & BERNARD, A. Role in T-cell activation for HLA class I molecules from accessory cells: Further distinction between activation signals delivered to T cells via CD2 and CD3 molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 84: 7222-7226, 1987.
- 21 – FOX, D.A.; HUSSEY, R.E.; FITZGERALD, K.A.; BENSUSSAN, A.; DALEY, J.F.; SCHLOSSMAN, S.F. & REINHERZ, E.L. Activation of human thymocytes via the 50 Kd T11 sheep erythrocyte binding protein induces the expression of interleukin 2 receptors on both T3⁺ and T3⁻ populations. *J. Immunol.*, 134(1): 330-335, 1985.
- 22 – REEM, G.H.; CARDING, S. & REINHERZ, E.L. Lymphokine synthesis is induced in human thymocytes by activation of the CD2 (T11) pathway. *J. Immunol.*, 139(1): 130-134, 1987.
- 23 – BLUE, M.L.; BAILEY, J.F.; LEVINE, H.; CRAIG, K.A. & SCHLOSSMAN, S.F. Activation of immature cortical thymocytes through the T11 sheep erythrocyte binding protein. *J. Immunol.*, 138(10): 3108-3113, 1987.

- 24 – TIEFENTHALER, G.; HÜNIG, T.; DUSTIN, M.L.; SPRINGER, T.A. & MEUER, S.C. Purified lymphocyte function-associated antigen-3 and T11 target structure are active in CD2 mediated T cell stimulation. *Eur. J. Immunol.*, 17: 1847-1850, 1987.
- 25 – SUTHANTHIRAN, M. T-cell differentiation antigen cluster 2 (CD2) is a receptor for accessory cells and can generate and/or transduce accessory signals. *Cell. Immunol.*, 112: 112-122, 1988.
- 26 – BIERER, B.E.; PETERSON, A.; BARBOSA, J.; SEED, B. & BURAKOFF, S.J. Expression of the T-cell surface molecule CD2 and an epitope-loss CD2 mutant to define the role of lymphocyte function-associated antigen 3 (LFA-3) in T-cell activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 1194-1198, 1988.
- 27 – BIERER, B.E.; BARBOSA, J.; HERRMANN, S. & BURAKOFF, S.J. Interaction of CD2 with its ligand, LFA-3, in human T cell proliferation. *J. Immunol.*, 140(10): 3358-3363, 1988.
- 28 – SANDERS, M. E.; MAKGOBA, M.W.; SHARROW, S.O.; STEPHANY, D.; SPRINGER, T.A.; YOUNG, H.A. & SHAW, S. Human memory T lymphocytes express increased levels of three cell adhesion molecules (LFA-3, CD2, and LFA-1) and three other molecules (UCHL1, cDw29, and Pgp-1) and have enhanced IFN- γ production. *J. Immunol.*, 140(5): 1401-1407, 1988.
- 29 – VIVIER, E.; SALEM, P.; DULIOUST, A.; PRASEUTH, D.; METEZEAU, P.; BENVENISTE, J. & THOMAS, Y. Immunoregulatory functions of paf-acehter II. Decrease of CD2 and CD3 antigen expression. *Eur. J. Immunol.*, 18: 425-430, 1988.
- 30 – PANTALEO, G.; OLIVE, D.; POGGI, A.; KOZUMBO, W. J.; MORETTA, L. & MORETTA, A. Transmembrane signalling via the T11-dependent pathway of human T cell activation. Evidence for the involvement of 1,2-diacylglycerol and inositol phosphates. *Eur. J. Immunol.*, 17: 55-60, 1987.
- 31 – CARRERA, A.C.; RINCÓN, M.; De LANDÁZURI, M.O. & LÓPEZ-BOTET, M. CD2 is involved in regulating cyclic AMP levels in T cells. *Eur. J. Immunol.*, 18: 961-964, 1988.
- 32 – BISMUTH, G.; THEODOROU, I.; GOUY, H.; LE GOUVELLO, S.; BERNARD, A. & DEBRÉ, P. Cyclic AMP-mediated alteration of the CD2 activation process in human T lymphocytes. Preferential inhibition of the phosphoinositide cycle-related transduction pathway. *Eur. J. Immunol.*, 18: 1351-1357, 1988.
- 33 – HOLTER, W.; FISCHER, G.F.; MAJDIC, O.; STOCKINGER, H. & KNAPP, W. T cell stimulation via the erythrocyte receptor. *J. Exp. Med.*, 163: 654-664, 1986.
- 34 – SILICIANO, R.F.; PRATT, J.C.; SCHMIDT, R.E.; RITZ, J. & REINHERZ, E.L. Activation of cytolytic T lymphocyte and natural killer cell function through the T11 sheep erythrocyte binding protein. *Nature*, 317: 428-430, 1985.
- 35 – SCHMIDT, R.E.; MICHON, J.M.; WORONICZ, J.; SCHLOSSMAN, S.F.; REINHERZ, E.L. & RITZ, J. Enhancement of natural killer function through activation of the T11 E rosette receptor. *J. Clin. Invest.*, 79(1): 305-308, 1987.
- 36 – SCHMIDT, R.E.; CAULFIELD, J.P.; MICHON, J.; HEIN, A.; KAMADA, M.M.; MACDERMOTT, R.P.; STEVENS, R.L. & RITZ, J. T11/CD2 activation of cloned human natural killer cells results in increased conjugate formation and exocytosis of cytolytic granules. *J. Immunol.*, 140(3): 991-1002, 1988.
- 37 – INVERARDI, L.; GELLER, R.L.; GEASOM, J.T. & GROMO, G. Anti-CD2 monoclonal antibodies and calcium ionophore A23187 modulate lytic activity in CD4⁺ and CD8⁺ alloreactive clones. *J. Immunol.* 140: 2876-2879, 1988.
- 38 – VAN WAUWE, J.; GOOSSENS, J.; DECOCK, W.; KUNG, P. & GOLDSTEIN, G. Suppression of human T-cell mitogenesis and E-rosette formation by the monoclonal antibody OKT11A. *Immunology*, 44: 865-871, 1981.
- 39 – PALACIOS, R & MARTINEZ-MAZA, O. Is the E receptor on human T lymphocytes a "negative signal receptor"? *J. Immunol.*, 129(6): 2479-2485, 1982.
- 40 – TADMORI, W.; REED, J.C.; NOWELL, P.C. & KAMOUN, M. Functional properties of the 50 Kd protein associated with the E-receptor on human T lymphocytes suppression of IL2 production by anti-p50 monoclonal antibodies. *J. Immunol.*, 134(3): 1709-1716, 1985.
- 41 – WILKINSON, M. & MORRIS, A. The E receptor regulates interferon-gamma production: four-receptor model for human lymphocyte activation. *Eur. J. Immunol.*, 14: 708-713, 1984.
- 42 – GROMO, G.; GELLER, R.L.; INVERARDI, L.; WEE, S.L. & BACH, F.H. Role of CD2 and III β T cell responsiveness to IL2. *J. Immunol.*, 138(7): 2155-2160 1987.
- 43 – BOLHUIS, R.L.H.; ROOZEMOUND, R.C. & GRIEND, R.J.V. Induction and blocking of cytotoxicity in CD2⁺ CD3⁻ NK and CD2⁺, CD3⁺ cytotoxic T lymphocytes via CD2, 50 Kd sheep erythrocyte receptor. *J. Immunol.* 136 (11): 3939-3944, 1986.
- 44 – NASHED, A.L. & MUKHERJI, B. T-cell surface molecules involved in the induction and expression of lymphokine-activated killing of autologous and allogeneic tumor targets. *J. Clin. Immunol.*, 7(4): 288-293, 1987.
- 45 – BURDACH, St., SHATSKY, M.; WAGENHORST, B. & LEVITT, L. The-cell CD2 determinant mediates inhibition of erythropoiesis by the lymphokine cascade. *Blood*, 72(2): 770-775, 1988.
- 46 – MENDES, N.F.; SARAIVA, P.J. & SANTOS, O.B.O. Restorative effect of normal human serum, transfer factor and thymosin on the ability of heated human lymphocytes to form rosettes with sheep erythrocytes. *Cell. Immunol.*, 17: 560-566, 1975.
- 47 – OH, S.K.; LAPENSON, D. & MORGAN, Jr. A.C. Quantification of soluble E-receptor in the serum of patients with various diseases and its accompanying in vitro immunosuppression in neoplasia. *Scand. J. Immunol.*, 22: 51-60, 1985.
- 48 – MOURA, N.C.; LONGO, I.M.; BERND, L.A.G. & MENDES, N.F. Quantitation of the soluble receptor of human T lymphocytes for sheep erythrocytes by electroimmunodiffusion in the serum of patients with

- cancer, uremia and leprosy. *Experientia*, 39(3): 306-308, 1983.
- 49 – MUSATTI, C.C.; SOARES, V.A.; SANTOS, L.M.B.; DE LIMA, J.J.G. & MENDES, N.F. Immunosuppressive effect of soluble E receptors in uremic serum. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 14: 403-410, 1979.
- 50 – SANTOS, L.M.B. *Participação dos receptores solúveis de linfócitos T para eritrócitos de carneiro e mediadores liberados por macrófagos na resposta linfoproliferativa de pacientes portadores de neoplasias.* São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1984. Tese (Doutorado em Microbiologia e Imunologia) E.P.M. São Paulo.
- 51 – ITANO, E.N. *Formas moleculares do receptor para eritrócitos de carneiro em linfócitos T, soro e saliva.* São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1989. Tese (Doutorado em Microbiologia e Imunologia) E.P.M. São Paulo “in press”.

Recebido para publicação em 31/3/89