

REVISION

Situación inmunitaria del recién nacido humano

II. INMUNIDAD CELULAR ESPECÍFICA. CITOTOXICIDAD DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS. ACTIVIDAD CITOTÓXICA NATURAL.

A. ROMO, F. LORENTE, J. I. GARCÍA BURRIEL y V. SALAZAR

RESUMEN: La inmunidad celular del recién nacido, como el resto del sistema inmunitario, es funcionalmente deficiente. Su función inmunorreguladora así como su actividad efectora están alteradas. También la función de la tercera población linfocitaria y la actividad citotóxica natural están inmaduras en esta edad. Estas deficiencias funcionales contribuyen también a la elevada susceptibilidad para las infecciones en el neonato. PALABRAS CLAVES: NEONATO. INMUNIDAD CELULAR ESPECÍFICA. CITOTOXICIDAD DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS. ACTIVIDAD CITOTÓXICA NATURAL.

IMMUNE CONDITIONS OF THE HUMAN NEWBORN. II. CELLULAR SPECIFIC IMMUNITY. ANTIBODY-DEPENDENT CELLULAR CYTOTOXICITY AND NATURAL KILLER CELL ACTIVITY. (SUMMARY): The cellular immunity of the human newborn, like the rest of the immune system, is functionally deficient. His regulatory function and the effector role are impaired. The function of the «third population» of lymphocytes and the natural killer activity are also immature at this age. These decreased functional properties may provide another explanation for the increased susceptibility to infection in the neonate. KEY WORDS: NEONATE. CELLULAR SPECIFIC IMMUNITY. ANTIBODY-DEPENDENT CELLULAR CYTOTOXICITY. NATURAL KILLER ACTIVITY.

II. INMUNIDAD CELULAR ESPECÍFICA. CITOTOXICIDAD DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS. ACTIVIDAD CITOTÓXICA NATURAL.

1. INMUNIDAD CELULAR ESPECÍFICA.

El sistema de inmunidad celular en el recién nacido, como el resto de su sistema inmunológico, es funcionalmente deficiente.

a) *Cuantificación de la población timodependiente total.* (Tabla I).

Los resultados obtenidos han sido ampliamente heterogéneos si bien la mayoría de los autores coinciden en señalar la exis-

tencia de una disminución en la proporción de los linfocitos T (2, 35, 37).

Receptores para eritrocitos de carnero: El porcentaje de linfocitos formadores de rosetas espontáneas con eritrocitos de carnero (rosetas E) en recién nacidos ha sido referido como normal (33) o disminuido (1, 2, 18, 32, 34-37), en función de las técnicas utilizadas.

Antígenos de superficie: Del grupo de anticuerpos monoclonales capaces de reconocer la población total de células T, sólo el OKT3 ha sido empleado para estudiar los linfocitos de sangre de cordón. Como sucedía con las rosetas E, debido a las di-

versas técnicas utilizadas, los resultados no son concordantes, habiéndose descrito una proporción semejante (25) o inferior (18, 44) a la observada en sujetos adultos.

b) *Subpoblaciones de linfocitos T*

Receptores de superficie: En general, los estudios llevados a cabo en recién nacidos han coincidido en observar una disminución de la proporción de rosetas T «inmediatas» o «activas» respecto a los adultos normales (1, 35), pero su significado es controvertido dada la pobre caracterización funcional de esta subpoblación.

MORETTA y cols (45) han identificado, entre las células T humanas, subpoblaciones que tienen en su superficie receptores para los fragmentos Fc de la IgG (TG) e IgM (TM) y a las que inicialmente se atribuyeron las funciones supresora y auxiliadora, respectivamente. Los estudios de estos marcadores durante el período neonatal han mostrado una proporción comparable de células TM respecto a la población adulta, y un incremento relativo importante de las células TG (30, 31, 35). Tal desequilibrio podría estar implicado en la disfunción inmunorreguladora que se observa en esta edad. sin embargo, la

TABLA I. INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA NEONATAL (SITUACION CUANTITATIVA)

LINFOCITOS T TOTALES	RESULT. DISCORDANTES (Normal o deficiente)
SUBPOBL. LINFOCITOS T	
T «ACTIVOS»	DEFICIENTE
R-Fc IgM	NORMAL
R-Fc IgG	ELEVADO
OKT-8	DEFICIENTE
OKT-4	NORMAL (o elevado)
OKT-6	NORMAL (o elevado)
OKT-10	ELEVADO
T-Ia +	DEFICIENTE

distinción entre TG y TM es menos absoluta de lo que en un principio se pensó, y las células TM pueden mostrar actividad supresora en ciertas condiciones; además, se han observado receptores para Fc de la IgG en células timo-independientes, por lo que se piensa que una elevada proporción de las células inicialmente consideradas TG pudieran ser de otras estirpes celulares, como la serie monocitaria.

Antígenos de superficie: Los estudios llevados a cabo en el recién nacido, a pesar de la existencia conocida de una notable actividad supresora en las células mononucleadas de sangre de cordón, han ha-

llado mayoritariamente una disminución de la proporción de células OKT8+ respecto a sujetos adultos (18, 31, 38, 42); excepcionalmente se ha observado una cifra comparable o incluso aumentada de estas células con fenotipo presuntamente supresor (44). A la luz de estos resultados, parecería razonable suponer que la mencionada actividad supresora no se debería a una acción de la población T8+ (42), pero no puede afirmarse categóricamente tal diferencia entre la población adulta y el recién nacido. En esta etapa, además, se ha encontrado que una buena parte de las células OKT8+ no reaccionan con el anti-

siero OKT3. Esta subpoblación podría corresponder a células T inmaduras (44), o a precursores de las células con actividad NK (pues se ha comprobado que desarrollan una potente actividad citotóxica natural) (46).

La población OKT4+ muestra una proporción superponible (18, 31, 38, 44) o superior (42) a la observada en adultos. Otros antisueros monoclonales dirigidos contra antígenos presentes en la superficie de las células timo-dependientes inmaduras han sido estudiados en la población neonatal. El antisuero OKT6 ha sido observado en una proporción comparable (44) o superior a la presente en linfocitos de adultos; el OKT10, inicialmente descrito en timocitos pero no restringido a los mismos, se encuentra en mayor proporción en las células mononucleadas de sangre de cordón que en las de los adultos (44).

Ya hicimos referencia a la presencia del antígeno DR (Ia-like) en las células T activadas. Teniendo en cuenta la mencionada actividad supresora elevada, así como la mayor incorporación espontánea de timidina respecto a los linfocitos de adultos, sería de esperar un incremento del número de células portadoras de este antígeno en los recién nacidos humanos. Sin embargo, los estudios realizados coinciden en señalar una menor proporción de células T Ia+ en los neonatos (19).

c) *Actividad funcional del sistema de linfocitos T.* (Tabla II).

Regulación de la respuesta inmune: En lo que se refiere a la interacción de las células T con los restantes componentes del sistema inmune se ha comprobado, y ya hemos hecho referencia a ello en la presente revisión, que los linfocitos de sangre de cordón ejercen una actividad supresora sobre las células mononucleadas del adulto (47-49). Uno de los mecanismos por los

que el feto se protege del rechazo materno podría ser esta actividad supresora (49), inicialmente considerada como dirigida exclusivamente contra las células del adulto, pero la observación de su persistencia después del nacimiento, y la presunción de que ejerce un efecto regulador sobre la actividad monocitaria (26) y la actividad citotóxica natural hacen pensar actualmente que también podría desempeñar un papel en el control de la función inmunológica del propio feto.

Esta supresión es posible que sea ejercida por contacto directo célula-célula entre los linfocitos fetales y los maternos en los espacios intervellositarios de la placenta o por la acción de factores humorales de bajo peso molecular liberados por los linfocitos fetales y que podrían alcanzar, a través de los capilares de las vellosidades coriónicas, a los linfocitos maternos y suprimir su actividad (31, 41-43). Experimentalmente ha sido posible obtener la producción de un factor con tal efecto supresor tras estimulación de las células mononucleadas de sangre de cordón con PWM, que actuaría a través de los monocitos (31, 42), como parece probar la observación de que los inhibidores de la prostaglandín sintetasa suprimen los efectos supresores de las células mononucleadas de sangre de cordón (43).

Otros autores (23, 26), en cambio, han encontrado una disminución de la producción de PGE2 (de la cual, como vimos anteriormente, depende una buena parte de la actividad supresora monocitaria), y una carencia de efecto inhibitor de la indometacina sobre la actividad supresora neonatal, concluyendo que las células supresoras de estirpe monocitaria no desempeñan un papel importante en el control de la respuesta inmune del recién nacido. Esta actividad supresora residiría primordialmente, por tanto, en la población de linfocitos timodependientes (1, 31) y se asociaría

TABLA II. INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA NEONATAL (ACTIVIDAD FUNCIONAL)

ACTIVIDAD SUPRESORA	INCREMENTADA
PRODUCCIÓN LINFOQUINAS	
INTERFERON ALFA	NORMAL
INTERFERON GAMMA	DEFICIENTE
LINFOTOXINA	DEFICIENTE
INTERLEUCINA 2	NORMAL
MIF	RESULT. DISCORDANTES (Normal o deficiente).
FACTOR QUIMIOTÁCTICO	NORMAL
HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA	DEFICIENTE
RECHAZO INJERTOS	RETARDADO
PROLIFERACIÓN «IN VITRO»	
ESPONTÁNEA	ELEVADA
PHA	RESULT. DISCORDANTES (en general normal)
Con A	RESULT. DISCORDANTES

posiblemente a una inmadurez de la función auxiliadora de los mismos (30, 42, 43, 50).

La actividad supresora en el recién nacido ha sido observada por algunos en la población TG (35, 43), por otros en las células T carentes de tal receptor (31, 42, 50, 51) y otros, en fin, hallan que ambas subpoblaciones son capaces de ejercerla (41). El estudio de su fenotipo de superficie mediante antisueros monoclonales tampoco ha proporcionado resultados unánimes: mientras unos consideran que la función supresora radica en la subpoblación T4+ (42, 50, 51), otros creen que la misma es exclusiva de la población T8+, que, por efecto de su activación o expansión, daría lugar al incremento observado (48).

Un segundo aspecto de la función reguladora de la respuesta inmunológica es la producción de linfoquinas, cuya situación en el recién nacido no se conoce aún con certeza. En general, diversos autores coinciden en señalar la existencia de una deficiencia también en este aspecto de la función inmunológica (51).

Como sucede con la población general, son los interferones (IFN) las linfoquinas más ampliamente estudiadas en el recién nacido. Descritos en un principio como globalmente normales (1), posteriormente se ha podido precisar que, mientras la secreción de IFN alfa es superponible en neonatos y adultos (51, 52), la secreción de IFN gamma parece ser subnormal en el recién nacido (31, 51, 52), aunque otros autores estiman que sólo limitaciones metodológicas hacen emitir tal hipótesis y que, de hecho, la secreción de IFN gamma es normal en el período neonatal.

La linfotóxina, que ejerce una actividad citotóxica y cuya secreción podría servir como índice de madurez de los linfocitos T que la generan, es producida en menor cantidad por los linfocitos de sangre de cordón (1, 51). Se ha comprobado que la secreción de interleuquina 2 por los linfocitos del recién nacido humano es comparable a la observada en sujetos adultos (47). La producción del factor inhibidor de la migración leucocitaria ha sido hallada disminuida por algunos grupos investigadores (45) y normal por otros (31). La

secreción del factor quimiotáctico de origen linfocitario se ha descrito como normal en el recién nacido humano (53).

Actividad efectora en la inmunidad celular: La disminución relativa de los linfocitos T y el aumento de las formas inmaduras de los mismos repercuten sobre su capacidad efectora.

- Hipersensibilidad cutánea retardada. Rechazo de injertos:

Se ha intentado caracterizar la función de las células T del recién nacido estudiando su reactividad cutánea frente a diversos antígenos. Se ha observado una menor respuesta en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada (1, 2) y una mayor lentitud en el rechazo de injertos cutáneos homólogos (2). No obstante, los estudios de reactividad cutánea no constituyen indicadores fieles de la función de las células T y reflejan principalmente la inmadurez de las reacciones inflamatorias en esta edad.

- Capacidad de proliferación «in vitro»:

Los linfocitos de recién nacido tienen una elevada actividad metabólica, que se corresponde con una mayor incorporación espontánea de timidina (1, 19, 47).

La respuesta a fitohemaglutinina (PHA) ha sido observada de una forma irregular por los autores que la han estudiado; no obstante, la mayoría encuentra una respuesta superponible en recién nacidos y sujetos controles (2, 31, 37, 47, 51, 54). La concanavalina A, igualmente mitógeno propio de los linfocitos T, que estimula la aparición de actividad supresora en una subpoblación de éstos, induce una mayor proliferación celular en neonatos según algunos (54), normal según otros (31, 40, 47) e incluso subnormal para otros.

Las células de recién nacido, en general, no responden o lo hacen pobremente a antígenos bacterianos (54), aunque se ha descrito una respuesta normal

a antígenos de Salmonella tras inmunización con los mismos. En cambio, la respuesta proliferativa inducida por antígenos de histocompatibilidad en las reacciones linfocitarias mixtas, con células alogénicas, es comparable a la observada en adultos normales (2).

- Citotoxicidad de mediación celular:

En el neonato existe una deficiente actividad citotóxica tras estimulación con PHA (1, 2, 51, 55) que no aumenta tras la adición de interleuquina 2.

2. TERCERA POBLACIÓN LINFOCITARIA. (Tabla III).

Su estudio cuantitativo en recién nacidos muestra la misma ausencia de unanimidad que hemos descrito al referirnos a las otras poblaciones linfocitarias, y así, aunque una mayoría observa una proporción comparable a la encontrada en adultos (2, 32, 33) otros los hallan aumentadas (35) y otros en niveles infranormales.

Considerados como células responsables de la citotoxicidad mediada por anticuerpos, la observación de una deficiencia de ésta, en recién nacidos (35, 37, 52, 56), ha hecho pensar que se trataría de células inmaduras o que existirían factores humorales inhibidores de su función. Sin embargo, el desconocimiento de la verdadera naturaleza de estas células, que pudieran ser meros precursores inmaduros de los linfocitos T o B (35), y la demostración de que la citotoxicidad dependiente de anticuerpos puede ser mediada por diferentes subpoblaciones celulares que tienen en común un receptor de alta avidéz para el fragmento Fc de la IgG (56), hacen pensar que esta menor actividad citotóxica puede ser el resultado de una deficiencia funcional de una o varias de estas poblaciones celulares.

TABLA III. INMUNIDAD NEONATAL. OTRAS POBLACIONES CELULARES

TERCERA POBLACIÓN LINFOCITARIA	RESULT. DISCORDANTES
ESTUDIO CUANTITATIVO	(Citotoxicidad dependiente de anticuerpos)
ACTIVIDAD FUNCIONAL	DEFICIENTE
ACTIVIDAD CITOTÓXICA NATURAL	DEFICIENTE

3. CÉLULAS «NATURAL KILLER»

La actividad citotóxica natural (NK) está disminuida en el recién nacido humano (52, 55, 57, 58), quizá de forma secundaria a su menor secreción de IFN gamma, pues éste incrementa la actividad NK presuntamente por reclutamiento de células pre-NK (52, 58) (en consonancia con ello ha sido propuesto el empleo de IFN exógeno para mejorar la respuesta del neonato contra las infecciones) (52). Otra posibilidad etiopatogénica se basa en la observación de una mayor actividad NK en los adultos varones, que podría estar relacionada con un efecto inhibitor de origen hormonal, por lo que la menor actividad

NK del feto podría traducir la situación endocrina de su madre (52, 57). Por último, podría ser secundaria a la actividad supresora timo-dependiente encaminada a una modulación de las relaciones materno-fetales.

Como *conclusión* de esta revisión podemos obtener la idea de que el ser humano, en el momento de su nacimiento, presenta diversas anomalías funcionales de su sistema inmune tanto en el sentido de deficiencia de algunos aspectos de la inmunidad inespecífica y específica como en el de disfunción de la inmunorregulación, que lo hacen más susceptible a la agresión de microorganismos extraños.

BIBLIOGRAFÍA

- MILLER, M. E. *Host defenses in the human neonate*. Nueva York, Grune & Stratton, 1978.
- FONTÁN, G.; GARCÍA RODRÍGUEZ, M. C.; LORENTE, F.; LEAL, F. J.; OJEDA, J. A. Respuesta inmunológica del recién nacido. *An. Esp. Pediat.* 1980; 13: 267-276.
- JOHNSTON, R. B. Jr.; ALTENBURGER, K. M.; ATKINSON, A. W. Jr.; CURRY, R. H. Complement in the newborn infant. *Pediatrics* 1979; 64 (suppl.) 781-786.
- PEDRAZ, C.; LORENTE, F.; PEDRAZ, M. J.; SALAZAR, V. Actividad opsonica sérica en recién nacidos y primer año de la vida. *An. Esp. Pediat.* 1980; 13: 577-582.
- BONER, A.; ZELIGS, B. J.; BELLANTI, J. A. Chemotactic responses of various differentiatinal stages of neutrophils from human cord and adult blood. *Infect. Immun.* 1982; 35: 921-928.
- PEDRAZ, C.; LORENTE, F.; PEDRAZ, M. J.; SALAZAR, V. Actividad quimiotáctica sérica en el recién nacido y primer año de vida. *An. Esp. Pediat.* 1980; 13: 657-662.
- FONTÁN, G.; LORENTE, F.; GARCÍA RODRÍGUEZ, M. C.; OJEDA, J. A. Granulocyte adherence in umbilical cord blood. *J. Pediatr.* 1979; 94: 969-970.
- KRAUSE, P. J.; MADERAZO, E. G.; SCROGGS, M. Anormalidades de la adherencia de los neutrófilos en el recién nacido. *Pediatrics* (ed. esp.) 1982; 13: 116-120.
- RICH, K. C.; STIEHM, E. R. Decreased mononuclear and polymorphonuclear chemotaxis in human newborns, infants and young children. *Pediatrics* 1977; 60: 467-472.
- FONTÁN, G.; LORENTE, F.; GARCÍA RODRÍGUEZ, M. C.; OJEDA, J. In vitro human neutrophil movement in umbilical cord blood. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1981; 20: 224-230.

11. QUIE, P. G.; MILLS, E. L. Bactericidal and metabolic function of polymorphonuclear leukocytes. *Pediatrics*. 1979; 64 (suppl): 719-721.
12. RAGHUNATHAN, R.; MILLER, M. E.; EVERETT, S.; LEAKE, R. D. Phagocyte chemotaxis in the perinatal period. *J. Clin. Immunol.* 1982; 2: 242-245.
13. FONTÁN, G.; GARCÍA RODRÍGUEZ, M. C.; OJEDA, J. A. Microtubule function in leukocytes from umbilical cord blood. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1981; 5: 195-196.
14. LEAL, F. J.; FONTÁN, G.; LORENTE, F.; GARCÍA RODRÍGUEZ, M. C.; OJEDA, J. A. Receptores para complemento e IgG en neutrófilos de cordón umbilical. *An. Esp. Pediat.* 1980; 13: 283-286.
15. AMBRUSO, D. R.; ALTENBURGER, K. M.; JOHNSTON, R. B. Defective oxidative metabolism in newborn neutrophils: Discrepancy between superoxide anion and hydroxyl radical generation. *Pediatrics*. 1979; 64 (suppl): 722-725.
16. MILLS, E. L.; THOMPSON, T.; BJORKSTEN B.; FILIPOVICH, D.; QUIE, P. G.: Quimioluminiscencia y actividad bactericida de los neutrófilos de recién nacido y de sus madres. *Pediatrics*. (ed. esp.) 1979; 7: 213-218.
17. RUBALTELLI, F. F.; GRANATI, B.; FORTUNATO, A.; PIOVESAN, A.; CASARA, G. L.; COLLESELLI, P.; SEMENZATO, G. Inhibitory effects of bilirubin and photobilirubin on neonatal and adult T lymphocytes and granulocytes. *Biol. Neonate*. 1982; 42: 152-158.
18. JOHNSON, C.; DWYER, J. M. Comparative analysis of the heterogeneity of mononuclear cells present in adult and cord blood by simultaneous examination of multiple phenotypic characteristics. *Cell Immunol.* 1983; 81: 88-98.
19. CEUPPENS, J. L.; GOODWIN, J. S.; SEARLES, R. P. The presence of Ia antigen on human peripheral blood T cell and T-cell subsets: Analysis with monoclonal antibodies and the fluorescence-activated cell sorter. *Cell Immunol.* 1981; 64: 277-292.
20. REINHERZ, E. L.; MORETTA, L.; ROPER, M.; BREARD, J. M.; MINGARI, M. C.; COOPER, M. D.; SCHLOSSMAN, S. F. Human T lymphocyte subpopulations defined by Fc receptors and monoclonal antibodies. A comparison. *J. Exp. Med.* 1980; 151: 969-974.
21. KRETSCHMER, R. R.; STEWARDSON, P. B.; PAPIERNÁK, C. K.; GOTOFF, S. P. Chemotactic and bactericidal capacities of human newborn monocytes. *J. Immunol.* 1976; 117: 1303-1307.
22. WESTON, W. L.; CARSON, B. S.; BARKIN, R. M.; SLATER, G. E. Monocyte macrophage function in the newborn. *Clin. Res.* 1976; 24: 182 (abstr).
23. FISCHER, A.; DURANDY, A.; MAMAS, S.; MCCALL, E.; DRAY, F.; GRISCELLI, C. Lack of prostaglandin E2-mediated monocyte suppressive activity in newborn and mothers. *Clin. Exp. Immunol.* 1982; 49: 377-385.
24. BLAESE, R. M.; POPLACK, D. G.; MUCHMORE, A. V. The mononuclear phagocyte system: Role in expression of immunocompetence in neonatal and adult life. *Pediatrics*. 1979; 64 (suppl): 829-833.
25. HAWES, C. S.; KEMP, A. S.; JONES, W. R. In vitro parameters of cell mediated immunities in the human neonate. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1980; 17: 530-536.
26. DURANDY, A.; FISCHER, A.; GRISCELLI, C. Inability of newborns or pregnant women's monocytes to suppress pokeweed mitogen-induced responses. *J. Immunol* 1982; 128: 525-529.
27. CATTY, D.; SEGER, R.; DREW, R.; STRODER, J.; METZE, H. IgG subclass concentrations in cord sera from premature, full term and small for date babies. *Eur. J. Pediatr.* 1977; 125: 89-96.
28. OXELIUS, V. A. IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta Paediatr. Scand.* 1979; 68: 23-27.
29. ANDERSSON, U.; BIRD, G.; BRITTON S. A sequential study of human B lymphocyte function from birth to two years of age. *Acta Paediatr. Scand.* 1981; 70: 837-842.
30. HAYWARD, A. R.; LAWTON, A. R.: Induction of plasma cell differentiation of human fetal lymphocytes: Evidence for functional immaturity of T and B cell. *J. Immunol.* 1977; 119: 1213-1217.
31. MIYAWAKI, T.; MORIYA, N.; NAGADKI, T.; TANIGUCHI, N. Maturation of B-cell differentiation ability and T-cell regulatory function in infancy and childhood. *Immunol. Rev.* 1981; 57: 61-87.
32. GMELIG-MEYLING, F.; DOLLEKAMP, I.; ZEGERS, B. J. M.; BALLIEUX, R. E. Lymphocyte subpopulations in neonates, young children and adults as detected by six cell surface markers. *Acta Paediatr. Scand.* 1980; 69 13-19.
33. STERN, C. M. M. Changes in lymphocyte subpopulations in the blood of healthy and sick newborn infants. *Pediatr. Res.* 1979; 13: 792-795.
34. FOA, R.; CATOVSKY, D.; CHERCHI, M.; BENAVIDES, I.; GANESHAGURU, K.; HOFFBRAND, A. V. Cell surface and enzyme markers of cord blood lymphocytes. *Br. J. Haematol.* 1980; 44: 583-592.

35. GARCÍA RODRÍGUEZ, M. C. *Subpoblaciones de linfocitos en sangre de cordón umbilical*. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, 1980.
36. FALCAO, R. P. Human blood lymphocyte subpopulations from birth to eight years. *Clin. Exp. Immunol.* 1980; 39: 203-207.
37. CAMPBELL A. C.; WALLER, C.; WOOD, J.; AYNLEY-GREEN, A.; YU, V. Lymphocytes subpopulations in the blood of newborn infants. *Clin. Exp. Immunol.* 1974; 18: 469-482.
38. THOMAS, R. M.; LINCH, D. C. Identification of lymphocyte subsets in the newborn using a variety of monoclonal antibodies. *Arch. Dis. Child.* 1983; 58: 34-38.
39. REINHERZ, E. L.; KUNG, P. C.; PESANDO, J. M.; RITZ, J.; GOLDSTEIN, G.; SCHLOSSMAN, S. F. Ia determinants on human T-cell subsets defined by monoclonal antibody. *J. Exp. Med.* 1979; 150: 1472-1482.
40. PITTARD, III, W. B.; MILLER, K.; SORENSEN, R. V. Normal lymphocyte response to mitogen in term and premature neonates following normal and abnormal intrauterine growth. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1984; 30: 178-187.
41. DURANDY, A.; FISCHER, A.; GRISCELLI, C. Active suppression of B lymphocyte maturation by two different newborn T lymphocyte subsets. *J. Immunol.* 1979; 123: 2644-2650.
42. YACHIE, A.; MIYAWAKI, T.; NAGAOKI, T.; YOKOI, T.; NUKAI, M.; UWADANA, N.; TANIGUCHI, N. Regulation of B cell differentiation by T cell subsets defined with monoclonal OKT4 and OKT8 antibodies in human cord blood. *J. Immunol.* 1981; 127: 1314-1317.
43. UNANDER, A. M.; SMITH; C. I. E.; HAMMARSTROM, L. Evidence for a spontaneous suppressor activity and a weak helper function in cord blood lymphocytes. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.* 1982; 69: 245-251.
44. MACCARIO, R.; NESPOLI, L.; MINGRAT, G.; VITIELLO, A.; UGAZIO, A. G.; BURGIO, G. R. Lymphocyte subpopulations in the neonate: Identification of an immature subset of OKT-8-positive, OKT-3-negative cells. *J. Immunol.* 1983; 130: 1129-1131.
45. MORETTA, L.; FERRARINI, M.; MINGARI, M. C.; MORETTA, A.; WEBB, S. Subpopulations of human T cells identified by receptors for immunoglobulins and mitogen responsiveness. *J. Immunol.* 1976; 117: 2171-2174.
46. ALBERINI, M. C.; MACCARIO, R.; MONTAGNA, D.; PORTA, F. A.; VITIELLO, M. A.; NESPOLI, L.; UGAZIO, A. G. Lymphocyte subpopulations in the neonate: characterization of a subset of OKT-8 positive, OKT-3 and HNK-1-negative cells with natural killer activity. *Eur. J. Pediatr.* 1983; 140: 79-83.
47. PAGANELLI, R. Spontaneous suppressor cells for mitogen responsiveness of cord blood lymphocytes. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1981; 21: 295-300.
48. HAYWARD, A. R.; MERRILL D. Requirement for OKT-8+ suppressor cell proliferation for suppression by human newborn T cells. *Clin. Exp. Immunol.* 1981; 45: 468-474.
49. DWYER, J. M.; JOHNSON, C. Comparative analysis of the suppression by cord blood mononuclear cells of adult and neonatal lymphocytes. *Cell Immunol.* 1983; 81: 81-87.
50. YACHIE, A.; MIYAWAKI, T.; YOKOI, T.; NAGAOKI, T.; TANIGUCHI, N. Ia-positive cells generated by PWM-stimulation within OKT-4+ subset interact with OKT8+ cells for inducing active suppression on B cell differentiation in vitro. *J. Immunol.* 1982; 129: 103-106.
51. BRYSON, Y. J.; WINTER, H. S.; GARD, S. E.; FISCHER, T. J.; STIEHM, E. R. Deficiency of immune interferon production by leukocytes of normal newborns. *Cell. Immunol.* 1980; 55: 191-200.
52. UKSLA, J.; LASSILA, O.; HIRVONEN, T.: Natural killer cell function of human neonatal lymphocytes. *Clin. exp. Immunol.* 1982; 48: 649-654.
53. KELLER, M. A.; KIDD, R. M.; LEAKE, R. D.; EVERETT, S. L. Lymphocyte-derived chemotactic factor production by neonatal lymphocytes. *Pediatr. Res.* 1983; 17: 799-802.
54. RUBIN, H. R.; SORENSEN, R. U.; POLMAR, S. H. Lymphocyte responses of human neonates to bacterial antigens. *Cell. Immunol.* 1981; 57: 307-315.
55. LUBENS, R. G.; GARD, S. E.; SODERBERG-WARNER M.; STIEHM, E. R. Lectin-dependent T-lymphocyte and natural killer cytotoxic deficiencies in human newborn. *Cell. Immunol.* 1982; 74: 40-53.
56. HALLBERG, A.; MALMSTROM, P. Natural killer cell activity and antibody-dependent cellular cytotoxicity in newborn infants. *Acta Paediatr. Scand.* 1982; 71: 431-436.
57. BRENT, L. Suppression of natural cell mediated cytotoxicity in man by maternal and neonatal serum. *Clin. exp. Immunol.* 1982; 47: 742-748.
58. KAPLAN, J.; SCHOPE, T. C.; BOLLINGER, R. O.; SMITH, J. Human newborns are deficient in natural killer activity. *J. Clin. Immunol.* 1982; 2: 350-355.