

Transducción de señales del receptor antigénico de la célula T

FRANCISCO A BONILLA

INTRODUCCIÓN

EL RECEPTOR DE ANTÍGENO DE LA CÉLULA T (TCR) reconoce péptidos asociados con moléculas del HLA (antígenos de leucocitos humanos) de clase I y II expresadas en la superficie de células presentadoras de antígenos (APC). Además del reconocimiento del complejo de HLA péptido por el TCR, varias reacciones entre proteínas y glicoproteínas en la superficie de estas células (moléculas de adhesión) sirven para reforzar la comunicación entre la célula T y la APC. Muchas de estas moléculas existen en complejos de proteínas con funciones distintas, algunas con dominios intracelulares que se unen a otras moléculas y conectan con vías de señalización que finalmente llegan al núcleo. El resultado es la expresión de una multitud de genes que regulan diversos aspectos de la función celular como la proliferación, diferenciación y producción de citocinas. Estos procesos que relacionan los eventos de la superficie celular con la regulación del ADN y el metabolismo intracelular se denominan transducción de señales. Nuestra atención se centrará en los eventos intracelulares que siguen a la unión con el TCR.

.....
DOCTOR FRANCISCO A BONILLA, MD, PhD, Children's Hospital, Boston, EUA.

EL RECEPTOR ANTIGÉNICO DE CELULAS T (TCR)

EL TCR ES UN HETERODÍMERO DE DOS CADENAS α y β ó γ y δ que forman complejos con la molécula CD3 y con las moléculas de co-reconocimiento CD4 o CD8. Las cadenas del TCR no tienen dominios intracelulares y la transducción de señales es efectuada por el complejo CD3. Los dominios citoplásmicos del CD3 tienen motivos de activación de inmunorreceptores basados en tirosina (ITAM).

SEÑALIZACIÓN POR EL TCR

LOS ITAMS DEL COMPLEJO TCR-CD3 sirven de sustratos a las tirosina kinasas de la familia Src, específicamente Fyn (asociada con el complejo CD3) y la kinasa Lck (asociada con CD4 o CD8). La actividad de estas kinasas es regulada mediante su desfosforilación por la fosfatasa CD45. Después de la unión del TCR, CD45 desfosforila Fyn y Lck. Estas kinasas, a su vez, fosforilan los ITAMs del complejo CD3, particularmente los seis ITAMs del dímero CD3- ζ / ζ . Este proceso genera otros sitios que serán reconocidos por otra kinasa de la familia Syk, la ZAP-70, proteína asociada con CD3- ζ .

Todas las vías de activación generadas por el complejo péptido-TCR-CD3 no están todavía bien definidas. Es posible que en algunos casos sean redundantes, es decir que más de una molécula pueda ser capaz de transmitir señales a lo largo de una vía específica.

Tres vías principales de activación se reconocen en la actualidad luego de la unión del TCR: el de las kinasas MAP, el de las GTPasas de la familia Rho y la vía del fosfoinositol. Diferentes proteínas adaptadoras sin función enzimática conectan estas

vías al mecanismo de transducción inicial. Estas moléculas sirven para ensamblar complejos de señalización, regulados mediante la fosforilación y desfosforilación de sus componentes por varias kinasas y fosfatasa.

Las proteínas adaptadoras más importantes en la señalización del TCR son la SLP76 (proteína leucocitaria con dominio SH2 de 76 kDa), la proteína LAT (ligadora de células T activadas) y la Vav. El complejo SLP76-LAT al reaccionar con las proteínas adaptadoras Grb-2, Shc y Sos envían señales que terminan en la GTPasa Ras y en algunas serina/treonina kinasas de la familia MAPK (activadas por mitógenos). Esta vía activa varios factores de transcripción como la AP-1 (proteína activadora 1), un heterodímero de las moléculas Jun y Fos. AP-1 es el componente nuclear del complejo de transcripción NF-AT, factor nuclear de células T activadas.

El complejo SLP76-LAT también conecta el TCR a la fosfolipasa PLC- γ 1. Esta enzima parte al fosfolípido de membrana fosfoinositol-trifosfato en inositol-trifosfato (IP-3) y diacilglicerol (DAG). El DAG activa la familia de serina/treonina kinasas C (PKC). Las varias isoformas de PKC tienen papeles en la regulación del ciclo celular y en la transcripción de varios genes que controlan el estado de activación, como los codificantes para Jun y Fos (AP-1).

Junto con las proteínas intercambiadoras de guanina de la familia Vav, el SLP76 activa las GTPasas denominadas pequeñas de la familia Rho. Estas GTPasas juegan un importante papel en la regulación del citoesqueleto.

El IP-3 activa la vía del calcio y la calcineurina y finaliza con la activación y translocación al núcleo del componente citoplásmico del complejo de transcripción NF-AT. Los genes regulados por NF-AT incluyen los de las interleucinas 2, 3 y 4, TNF (factor

necrosante de tumores) y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos).

Finalmente el SLP-76 permite la activación de la fosfoinositol 3 kinasa. Esta enzima fosforila el fosfoinositol-bifosfato (IP-2) de la membrana y genera fosfoinositol-trifosfato (IP-3). Varias moléculas de señalización reconocen y se ligan al IP-3 como las tirosina kinasas de la familia Tec, varias GTPasas y proteínas intercambiadoras de guanina, kinasas de diacilglicerol y la proteína kinasa B (PKB).

BIBLIOGRAFÍA

1. CLEMENTS JL, et al. Integration of T cell receptor-dependent signaling pathways by adapter proteins. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 89.
2. GERMAIN RN, STEFANOVA I. The dynamics of T cell receptor signaling: complex orchestration and the key roles of tempo and cooperation. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 467.
3. KUO CT, LEIDEN JM. Transcriptional regulation of T lymphocyte development and function. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 149.
4. WANGE RL, SAMELSON LE. Complex complexes: signaling at the TCR. *Immunity* 1996; 5: 197.

