REVISIÓN DE TEMA
Transducción de señales generadas a partir del receptor antigénico de los linfocitos T

ADRIANO MARTÍNEZ,
CARLOS J. MONTOYA

A diferencia de lo observado para los linfocitos B, que reconocen antígenos libres en forma nativa, los linfocitos T han evolucionado para reconocer pequeños péptidos antigénicos presentados por moléculas de histocompatibilidad en la superficie de células presentadoras especializadas o de células diana. Para ello los linfocitos T maduros cuentan con un grupo de proteínas de membrana que en conjunto se denominan complejo TCR. Este grupo de cadenas polipeptídicas se expresan en la membrana de los linfocitos T y cumplen una función doble: reconocer los fragmentos antigénicos presentados por las moléculas de histocompatibilidad y transmitir las señales de ese reconocimiento al interior del linfocito. Las consecuencias de esta señalización pueden variar desde la activación funcional hasta la anergia o la apoptosis. Gracias a una intensa investigación en esta área, en los últimos años se han revelado muchas de las proteínas involucradas en la transducción de señales en los linfocitos T y sus mecanismos de acción.

En esta revisión se examinan los modelos que explican la dinámica de la ligación del TCR, las principales vías de transducción de señales, los agentes farmacológicos que han permitido su estudio y dos modelos de enfermedades humanas que presentan entre sus mecanismos fisiopatológicos alteraciones en las vías de señalización a través del TCR.

PALABRAS CLAVE

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES
LINFOCITO T
TCR

RECEPTOR ANTIGÉNICO DE LOS LINFOCITOS T

El complejo de polipéptidos que incluye el receptor antigénico de los linfocitos T (TCR) se expresa como un heterodímero polimórfico compuesto por las subunidades aabb o ggdd, acoplado a polipéptidos no polimórficos que componen el CD3 (gg, dd, ee, zz y en algunos casos hh) y con la cadena gg del receptor I para la porción Fc de la inmunoglobulina E (FceeRIgg) (1). Sólo las dos cadenas polimórficas del complejo TCR recono-

Adriano Martínez Villarreal, **Carlos Julio Montoya G**. Grupo Patogénesis de las Inmunodeficiencias Primarias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

cen los fragmentos antigénicos, le dan el nombre al complejo y son diferentes en cada clon de linfocitos T, generando el repertorio total del reconocimiento. Las cadenas monomórficas, especialmente zz y sus variantes, tienen como función la transducción de señales luego de la unión de un péptido antigénico por las células presentadoras de antígenos (APC), y se caracterizan por tener grandes dominios intracitoplasmáticos. Las cadenas aabb o ggdd reconocen péptidos anti génicos sobre una molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) presente en la superficie de una célula (2) y glicolípidos unidos a moléculas CD1 cuya estructura es similar a las del MHC (3).

La población de células T aabb también posee los correceptores CD4 o CD8, los cuales contribuyen a las respuestas generadas a través del estímulo del TCR. Los linfocitos que expresan CD4 tienen TCR específicos para moléculas MHC clase II y tienen primariamente funciones ayudadoras, mientras que las células que portan CD8 reconocen moléculas MHC clase I y son casi exclusivamente citotóxicas (4).

La interacción del TCR con su ligando antigénico puede inducir respuestas muy disímiles en las células T, como estimular la proliferación y activación funcional, inhibir la capacidad de responder a un estímulo (anergia) o inducir apoptosis (5). Cada uno de estos efectos se ha involucrado en eventos fisiológicos de la respuesta inmune, así como en la patogénesis de diversas enfermedades. Los mecanismos responsables de la activación, anergia o muerte de las células T son complejos e involucran la naturaleza del ligando y de la presentación antigénica, la presencia o ausencia de coestimulación, y las vías de señalización intracelular activadas. De hecho, una de las primeras observaciones sobre este tópico fue que la estimulación del receptor antigénico no acompañada por señales coestimuladoras críticas podía causar la inactivación de los linfocitos maduros (6).

DINÁMICA DE LA ESTIMULACIÓN DEL TCR

Basados en estudios con ligandos alterados generados a partir de manipulaciones en los péptidos inmunogénicos y de su comportamiento como agonistas, agonistas parciales o antagonistas, se han propuesto tres modelos para explicar la heterogeneidad de las respuestas observadas a partir de su unión al TCR: cinéticos, conformacionales y de señalización diferencial (7).

Los enfoques cinéticos se fundamentan en el tiempo requerido para la interacción TCR/péptido-MHC, es decir, si la duración de la interacción es suficiente se producirá una activación celular completa, pero si la disociación es prematura se evidenciarán los fenómenos de agonismo parcial o antagonismo por la activación de moléculas con acciones inhibitorias como c-Cbl y las fosfatasas SHP1 y SHP2 (8).

A partir de la propiedad que tienen los TCR que han interactuado con su ligando, para ser regulados negativamente por internalización y degradación en una forma dependiente del tiempo y de la dosis, se ha logrado establecer que los ligandos de baja afinidad tales como los complejos MHC/péptido y los superantígenos bacterianos exhiben una curva dosis-respuesta exponencial (cuando se analiza el número de TCR regulados negativamente versus el número de ligandos por APC). Esto quiere decir que unos pocos ligandos tienen la capacidad de unir en forma seriada muchos TCR, y es posible que los agonistas efectivos no sólo unan y desencadenen la señal, sino también que se disocien del TCR y estén disponibles para una nueva interacción (8).

De acuerdo con el modelo cinético, los correceptores CD4 y CD8 al estabilizar la interacción TCR/péptido-MHC pueden permitir que los agonistas débiles se unan al receptor durante el tiempo suficien-

te para alcanzar el umbral de activación de la señalización intracelular, mientras que son innecesarios en el caso de los ligandos óptimos. Se sabe también que, independientemente de la naturaleza y afinidad del ligando, las células T son activadas para proliferar y producir citoquinas cuando se alcanza un número umbral de TCR estimulados, el que en clones de linfocitos T humanos se estima que es de 8.000. En este contexto, el papel de la coestimulación por CD28 es amplificar la señal transmitida, de tal forma que se pueda alcanzar una respuesta celular con un número menor de TCR activados (8).

Las explicaciones conformacionales plantean que los péptidos agonistas al interactuar con el receptor antigénico cambian la configuración física del complejo TCR/CD3, permitiendo la activación de una colección completa de moléculas de señalización intracelular corriente abajo. Según este punto de vista, los agonistas parciales o los antagonistas, independientemente del tiempo de interacción, no pueden provocar un cambio conformacional apropiado (5). Las evidencias experimentales que apoyan esta hipótesis son controvertidas, puesto que algunos estudios cristalográficos y las mediciones de la velocidad de asociación del TCR al MHC clase I parecen probar su existencia, mientras que otros análisis estructurales han concluido que el cambio conformacional es muy improbable (5,8).

Para los modelos de señalización diferencial no importa el mecanismo preciso, cinético o conformacional involucrado; lo importante es que cada una de las respuestas obtenidas (activación, anergia o apoptosis) entraña la activación de vías de señalización distintas. Así, por ejemplo, usando animales *knock-out* y transgénicos se ha visto que la vía Ras-MAPK es esencial en la selección positiva de los timocitos (7,9) y su bloqueo lleva a la inducción del estado anérgico (10).

Un tema de creciente interés lo constituye el papel del citoesqueleto en la regulación de la dinámica molecular que conduce a la activación de los linfocitos. En efecto, mediante el uso de inmunofluorescencia tridimensional se han podido visualizar las áreas de contacto entre las células T y las células presentadoras incubadas con péptidos antigénicos, observando que los conglomerados de activación supramoleculares (conocidos como SMAC) se organizan en dominios espaciales, con la presencia de talina (una proteína del citoesqueleto) en las zonas periféricas (11). La concentración de receptores y moléculas de señalización en los SMAC parece ser crítica para la iniciación de las respuestas fisiológicas que conducen a la activación del linfocito T; este fenómeno provee un ambiente único para la transducción óptima de la señal por medio de la inclusión y reclutamiento de moléculas de señalización activadas y la exclusión de reguladores negativos potenciales. Esto permite que en dichos conglomerados, gracias a la reorganización del citoesqueleto, se concentren mayores niveles de TCR/CD3, CD4 o CD8 y moléculas coestimuladoras, todos con sus respectivas tirosinas quinasas, aumentando la eficiencia de la activación y de la transducción de señales.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR

El estudio de la cascada de eventos bioquímicos desencadenados a partir del estímulo del TCR puede dividirse según su secuencia temporal en:

1. Activación de proteínas tirosina-quinasa (PTK)
2. Moléculas adaptadoras
3. Vías efectoras
4. Activación y translocación nuclear de factores de transcripción.

1. Activación de PTK

Las cadenas no polimórficas del CD3 contienen en sus colas citoplasmáticas los motivos de activación basados en tirosina (ITAM) (2), que constan de dos residuos de tirosina susceptibles de ser fosforilados, los cuales están separados por una región enlazadora de aproximadamente 11 residuos. La cadena zz contiene tres ITAM, mientras que los otros componentes del CD3 muestran sólo una copia de este motivo.

Se han identificado tres PTK importantes en la transducción de señales de las células T: $p56^{lck}$ y $p59^{fyn}$ (miembros de la familia Src) y la proteína de 70 KD asociada a la cadena zz (ZAP-70). Estructuralmente, las PTK de la familia Src poseen un dominio quinasa que contiene una tirosina (sitio de fosforilación regulador positivo), dos dominios homólogos llamados SH2 y SH3 (SH por homología a Src) los cuales median las interacciones proteína-proteína, una tirosina carboxilo terminal (sitio de fosforilación regulador negativo) y una región amino terminal única que contiene un sitio de miristilación, el cual está involucrado en el anclaje en la membrana (12).

En el inicio de la señalización, Lck (asociada a los correceptores CD4 y CD8) y en menor proporción Fyn, una vez activadas por la unión del ligando al TCR inducen la fosforilación de los ITAM presentes en los polipéptidos del CD3; este paso es esencial para la generación y propagación de la señal (2).

Numerosos estudios han indicado que la activación de las PTK de la familia Src se produce gracias a la acción tirosina fosfatasa de la porción citoplasmática del CD45 al actuar sobre el sitio regulador negativo de dichas proteínas (3). Sin embargo, el hallazgo reciente de un incremento en la actividad quinasa de Lck en células que carecen de CD45 soporta un modelo según el cual CD45 desfosforila ambas tirosinas reguladoras produciendo un efecto neto de disminución en la actividad quinasa de esta enzima (13). Tanto Lck como CD45 son necesarios para la maduración tímica de las células T, puesto que la eliminación de sus genes o la introducción de genes dominantes negativos en animales de experimentación impiden el desarrollo completo de los timocitos (10,14).

Los ITAM fosforilados en el CD3 llevan al reclutamiento de ZAP-70, que se asocia con ellos utilizando su dominio SH2 (15). ZAP-70 se activa por un proceso de autofosforilación y por la acción recíproca de las Src quinasas. Recientemente se demostró, mediante el uso de mutaciones, que la fosforilación de la tirosina 319 de dicha proteína se requiere para la regulación positiva de su función (16). ZAP-70 y Lck activadas fosforilan numerosos blancos intracelulares, activando muchas proteínas citoplasmáticas e iniciando la actividad de las proteínas adaptadoras.

2. Proteínas adaptadoras

Las proteínas adaptadoras constituyen un grupo extenso de moléculas que, aunque carecen de actividad enzimática y no funcionan como factores de transcripción, tienen motivos y dominios múltiples que permiten su interacción con otras proteínas, estableciendo de esta manera la conexión y amplificación entre las señales iniciadas por las PTK y las vías efectoras corriente abajo (17). Existen moléculas adaptadoras específicas de las células del sistema inmune (LAT, SLP-76, BLNK, FYB, SLAP, SKAP55 y 3BP2) y otras con distribución ubicua (Grb2, Nck, c-Cbl, Vav...) (17). Algunas proteínas adaptadoras actúan estimulando la transcripción de genes de citoquinas, mientras que otras como c-Cbl modulan negativamente las funciones de las células T (17).

Es necesario destacar el papel de LAT (enlazador para la activación del linfocito T) como una proteína que es fosforilada por ZAP-70/Syk,

conduciendo al reclutamiento de múltiples moléculas de señalización, entre ellas Grb2, fosfolipasa C-gg1 y la subnidad p85 de la fosfatidil inositol-3 quinasa (18). Igualmente, la proteína leucocitaria con dominios SH2 (SLP-76) además de intervenir en la formación de agregados multiproteicos necesarios para incrementar el calcio intracelular y promover la transcripción del gen de IL-2 (17), colecta todas las señales del pre-TCR que conducen al desarrollo y expansión de los timocitos doble positivos (CD4+CD8+) (19).

3. Vías efectoras de la señalización intracelular

Tres vías efectoras predominan en la transducción de señales desde el TCR: fosfolipasa C-gg1 (PLC-gg1), proteínas pequeñas unidoras de GTP (Ras y Rac/Rho/Cdc42) y fosfatidil inositol 3 quinasa (PI-3K).

La activación del TCR induce el reclutamiento en la membrana plasmática de la PLC-gg1 gracias a su asociación con LAT (18), para ser fosforilada en un residuo de tirosina. Esta activación hace que hidrolice los fosfoinosítidos de membrana, dando lugar a la liberación de segundos mensajeros como el inositol 1,4,5 trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG).

El IP_3 estimula la liberación de calcio de las reservas intracelulares aumentando su concentración citoplasmática; este catión divalente activa varias proteínas enzimáticas, impactando directamente en los factores de transcripción (20); el ejemplo mejor estudiado es la calcineurina, una serina-fosfatasa dependiente de calcio/calmodulina.

El DAG, por su parte, activa diferentes isoformas de la proteína-quinasa C (PKC), lo cual tiene efectos variables en la fisiología de los linfocitos T, uno positivo a través de la activación de factores de transcripción en respuesta a mitógenos y uno negativo mediante la interacción con la proteina-quinasa A. Las isoenzimas de la PKC expresadas por las células T (a, b1, d, e, h, q y z) tienen funciones biológicas distintas. Por ejemplo: Werlen y col. reportaron que PKC-q, actuando sinérgicamente con la calcineurina, indujo la activación de JNK y promovió la transcripción del gen de la IL-2, efecto que no se observó con las isoformas a y e (21). Asimismo, existe evidencia experimental acerca de la participación de la PKC en una vía de transducción de señales que fosforila a CREB (el factor de transcripción que se une al elemento de respuesta al AMPc) (22). Se requiere CREB para la activación normal de las células T después de la estimulación del TCR.

Por otra parte, Ras, una proteína de 21 KD con capacidad para unir e hidrolizar nucleótidos de guanina, se activa rápidamente en las células T estimuladas con ésteres de forbol y con ligandos del TCR. La activación de Ras es mediada por Sos, un factor intercambiador de nucleótidos de guanina cuyas regiones ricas en prolina interactúan con los dominios SH3 de Grb2; esta última molécula adaptadora es unida por Shc (ver figura 1), la cual puede contactar directamente los ITAM fosforilados de la cadena z, o interactuar con LAT (3). La familia de GTPasas Rho/Rac/Cdc42 recibe la acción de Vav como factor intercambiador de nucleótidos de guanina; estas moléculas regulan el ensamblaje de los filamentos de actinM formación del lamelipodio (17).

Tanto Ras como la familia Rho/Rac/Cdc42 se encuentran en el ápice de una cascada de moléculas con actividad serina-treonina-quinasa que derivan en la activación de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs), de las cuales son miembros representativos: p38MAPK, las proteínas quinasas reguladas por la señal extracelular (ERK1 y ERK2) y las quinasas c-jun amino terminal

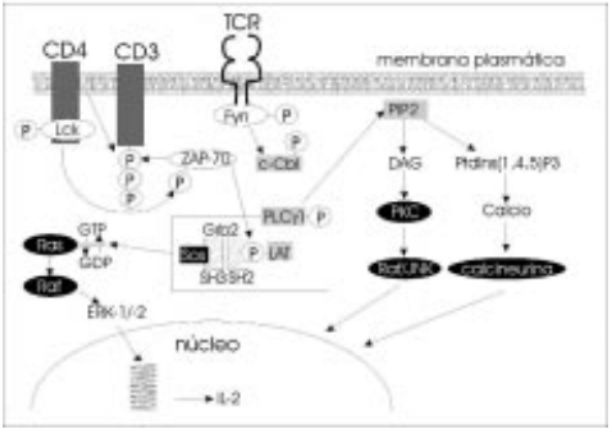

Figura 1. Representación esquemática de las principales vías de transducción de señales generadas a partir de la estimulación del TCR. Modificado de Konstantin V. Salojin (10).

(JNK1 y JNK2) (23). Se acepta generalmente que la señal mediada por Ras lleva a la activación de las ERK y la vía Rac/Cdc42 es responsable de la activación de las JNK, pero al menos *in vitro* se ha visto que las enzimas de una vía pueden fosforilar cruzadamente moléculas de una vía heteróloga (5,23).

La PI-3K cataliza la fosforilación de fosfoinosítidos en el hidroxilo 3 del anillo mioinositol, generando fosfatidil inositol 3 fosfato, fosfatidil inositol 3,4 bifosfato y fosfatidil inositol 3,4,5 trifosfato. El efecto aislado del TCR sobre la actividad de PI-3K es pequeño, y se requiere la acción combinada del TCR y de la molécula coestimuladora CD28 para la activación óptima de la enzima. Experimentos *in vitro* han revelado que entre los blancos de los fosfoinosítidos fosforilados en la posición 3 están: la p70S6 quinasa, una enzima que tiene al parecer un papel regulador esencial en la síntesis proteica; serinas quinasas de la familia PKC, particularmente las isoformas ee y zz y la serina-treonina quinasa Akt (15).

4. Factores de transcripción

Las vías de señalización descritas previamente convergen en la activación de factores de transcripción, los cuales actuando conjuntamente generan las respuestas propias del estímulo del TCR: ingreso al ciclo celular, apoptosis, expresión de genes para citoquinas y activación y represión de genes específicos del estadio de diferenciación (20).

Las ERK activadas se translocan al núcleo y fosforilan directamente proteínas reguladoras de la transcripción incluyendo Fos, Jun y miembros de la familia *ets* (20). Las JNK, por su parte, reciben su nombre por la capacidad para fosforilar el extremo amino terminal de c-Jun. Las proteínas c-Jun y c-Fos integran el complejo AP1 regulador de la transcripción génica.

Los factores de transcripción de la familia NF-AT, compuesta por NF-AT1, NF-ATc, NF-AT3 y NF-AT4, se activan y translocan al núcleo al ser desfosforilados por la calcineurina. Estos factores de transcripción, junto con el complejo AP-1 y NF-kB promueven la transcripción del gen de citoquinas mejor estudiado: el gen de la IL-2 (3). El análisis detallado de la regulación del gen de la IL-2 demostró que un segmento de 275 pares de bases corriente arriba del sitio de iniciación de la transcripción contiene la mayoría de las secuencias que controlan su activación. En dicha región promotora se han identificado seis complejos nucleares, cuya actividad es influenciada por los eventos de transducción de señales provenientes del TCR. Las proteínas que se unen a estos elementos contribuyen tanto a la activación como a la supresión transcripcional del gen en mención (3). La figura 2 muestra los seis sitios de la región promotora y los factores de transcripción que se unen a ellos.

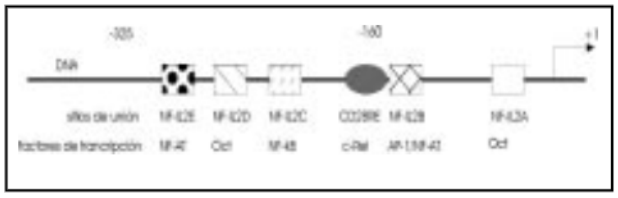

Figura 2. Esquema de la región promotora para el gen de la IL-2. Se muestran elementos de respuesta a las señales provenientes del TCR (rectángulos) y del CD28 (óvalo). Modificado de Arthur Weiss (2).

EFECTOS DE LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES GENERADA EN EL TCR

Las vías de señalización estudiadas participan en las diferentes respuestas fisiológicas de los linfocitos T: producción de citoquinas, expresión de receptores, proliferación, anergia o apoptosis. Previamente se comentó que la cascada Ras-MAPK es clave en la selección positiva de los timocitos y que su bloqueo torna anérgicas a las células T.

La transcripción de los genes de citoquinas, especialmente IL-2, es promovida por señales dependientes e independientes del calcio que comprometen a la calcineurina, la vía Ras-MAPK, diferentes isoformas de la PKC y los eventos bioquímicos provenientes del receptor del factor de necrosis tumoral que culminan en la activación de NF-kB.

La PKC también interviene en una vía de transducción de señales iniciada por el correceptor CD4 que se requiere para la inducción de la susceptibilidad a la apoptosis mediada por FasL (24). Actuando de esta forma, CD4 puede controlar la expansión de las células T después de una respuesta inmune y sería uno de los mecanismos responsables de la depleción de los linfocitos T CD4+ que se presenta en los individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. De la misma manera, se ha observado que la PKC activa induce la expresión de Fas (25).

MODULADORES FARMACOLÓGICOS DE LA SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR

Diversos agentes farmacológicos, tanto estimuladores como inhibidores, han sido útiles para estudiar los diferentes procesos de activación celular. Por su amplio uso en la práctica experimental es necesario destacar los ionóforos del calcio (A23187 e ionomicina), los cuales incrementan el calcio citoplasmático libre y los ésteres de forbol, cuyo mecanismo de acción es activar la proteína quinasa C. Los ionóforos del calcio y los ésteres de forbol pueden actuar sinérgicamente para inducir muchos de los eventos de activación génica y respuestas proliferativas observadas durante la activación de la célula T (3).

La Ciclosporina A, el FK506 y la Rapamicina son agentes bloqueadores que además de usarse con fines investigativos y experimentales tienen aplicación clínica como inmunosupresores, especialmente en el trasplante de órganos. Estas drogas tienen receptores intracelulares que colectivamente reciben el nombre de inmunofilinas. La Ciclosporina A, derivada del hongo *Tolipocladium inflatatum*, se une a la familia de ciclofilinas, mientras que FK506, un antibiótico macrólido proveniente de *Streptomyces tsukubaensis* y la Rapamicina comparten la propiedad de formar complejos con las Proteínas Unidoras de FK506 (FKBP). Los complejos formados por Ciclosporina A y FK506 con sus respectivos receptores se unen e inhiben específicamente a la calcineurina, bloqueando de esta manera la transcripción del gen de la IL-2 (26). En cambio, el complejo FKBP12-Rapamicina interactúa con la proteína mTOR, la cual participa en una vía de transducción de señales requerida para la progresión de la fase G_1 a la fase S del ciclo celular de los linfocitos T estimulados con IL-2 (27).

ENFERMEDADES POR DISRUPCIÓN DE LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

La deficiencia de ZAP-70 suministró la primera evidencia de que la señalización realizada por las proteínas tirosina-quinasa se requiere para el desarrollo y función normales de las células T. Esta entidad es una forma rara de inmunodeficiencia severa combinada transmitida como un rasgo autosómico recesivo; hasta el presente sólo se han caracterizado ocho pacientes, provenientes de cinco familias (28). Sus principales manifestaciones fenotípicas son la ausencia de células T CD8+ y un número normal o elevado de linfocitos T CD4+ en sangre pero que no responden *in vitro* a la estimulación mediante el TCR; el número y actividad de las células NK es normal y, a pesar de que cuantitativamente los linfocitos B están bien, se observa con elevada frecuencia la presencia de hipogamaglobulinemia y producción deficiente de anticuerpos específicos, lo que sugiere que la señalización mediada por esta enzima es importante en la actividad funcional de los linfocitos B maduros.

El fenotipo enunciado sugiere que ZAP-70 es crítico para la selección tímica de los linfocitos T CD8+, así como para la señalización activadora en la periferia de las células CD4+ y CD8+; sin embargo, no tiene un papel importante en la selección de las células CD4+ y parece que otras tirosina-quinasas (por ejemplo Syk) podrían rescatar los linfocitos CD4+ en el timo en ausencia de ZAP-70.

Los estudios realizados en los pacientes han mostrado defectos en la señalización proximal desencadenada por el TCR, como una movilización deficiente del calcio intracelular luego de la estimulación con anti-CD3; también se ha encontrado disminución en la fosforilación de Lck en comparación con la hallada en los individuos sanos. La proliferación de los linfocitos de estos pacientes es normal cuando se estimulan con PMA e ionomicina, agentes que sobrepasan los eventos de señalización proximales imitando la acción de los segundos mensajeros; la baja producción de IL-2 también fue superada por estos últimos agentes (28).

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un desorden que cursa con anormalidades plaquetarias, eczema e infecciones a repetición. Las manifestaciones iniciales se presentan frecuentemente durante el nacimiento y consisten en petequias, contusiones y diarrea sanguinolenta (29). Las infecciones más frecuentes comprometen el tracto respiratorio e incluyen otitis media, sinusitis y neumonía. La función de los linfocitos T y B se encuentra afectada; en los primeros se aprecian respuestas proliferativas disminuidas a mitógenos, células alogénicas y anticuerpo anti-CD3 (29). La enfermedad resulta por mutaciones en el gen que codifica la Proteína del Síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp), el cual se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma X. Kolluri y col. encontraron una interacción directa de la WASp con la GTPasa Cdc42, una molécula que regula la formación del citoesqueleto en las células T. Esta interacción sugiere que WASp puede funcionar como un adaptador en la transducción de la señal corriente abajo de Cdc42, y las anormalidades que se han visto en el citoesqueleto en los individuos afectados pueden depender de una señalización defectuosa de dicha vía (30).

Finalmente, una observación sorprendente y aún inexplicable del progreso acelerado hecho en el conocimiento de las vías de transducción de señales es que a pesar de apreciarse respuestas altamente específicas tras la estimulación de receptores específicos, dichos receptores parecen usar intermediarios de señalización ubicuos. Los esfuerzos realizados en el secuenciamiento de genes indican que puede haber tanto como 4.000 quinasas y 10.000 factores de transcripción en el genoma humano. Esto significa que la inmensa mayoría de

las moléculas de señalización intracelular en los mamíferos todavía no se han descubierto (11,31). La continuación entusiasta de las investigaciones en este campo permitirá desentrañar éste y otros enigmas de la fisiología celular y ayudará a comprender la patogenia de diversas condiciones clínicas y la implementación consecuente de diagnósticos más tempranos y tratamientos más efectivos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Bacterióloga Fabiola Toro y al Doctor Mauricio Rojas por sus importantes contribuciones al corregir el manuscrito. Igualmente, expresamos nuestros agradecimientos al Bacteriólogo Andrés Arias por haber puesto su ingenio gráfico en el diseño de las figuras.

SUMMARY

TRANSDUCTION OF SIGNALS GENERATED FROM THE ANTIGENIC RECEPTOR OF T LYMPHOCYTES

T lymphocytes, in contrast to B lymphocytes which bind free antigens in a native form, recognize little antigenic peptides displayed on histocompatibility molecules in the surface of specialized or target cells. For this, mature T lymphocytes have a group of membrane proteins that together are named TCR complex. This group of polypeptide chains expresses in the membrane and has a double function: to recognize the antigenic fragments bound to histocompatibility molecules and to transmit signals arisen from the recognition to the inner of the lymphocyte. The consequences of these signals can vary from functional activation to anergia or apoptosis. Thanks to intensive research in this area in the last years, many new proteins involved in signal transduction to T lymphocytes and their mechanisms, have been revealed.

In this review, we examine the models that explain the dynamic of TCR ligation, the main signal transduction pathways, the pharmacological agents that allow its study and human diseases that show, in their physiopathologic mechanisms, alterations in signaling pathways via TCR.

BIBLIOGRAFÍA

1. DAVIS MM, CHIEN YH. T-cell antigen receptors. In: Paul WE, ed. Fundamental Immunology. 4th ed. Philadelphia: Lipincott-Raven Publisher; 1999: 341-366.
2. WEISS A. T-Lymphocyte activation. In: Paul WE, ed. Fundamental Immunology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999: 411-447.
3. GERMAIN RN, STEFANOVÁ I. The dynamics of T cell receptor signaling: Complex orchestration and the key roles of tempo and cooperation. *Ann Rev Immunol* 1999; 17: 467-522.
4. WEISS A, LITTMAN DR. Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. *Cell* 1994; 76: 263-274.
5. ALBEROLA-LLA J, TAKAKI S, KERNER JD, PERLMUTTER RM. Differential signaling by lymphocyte antigen receptors. *Ann Rev Immunol* 1997; 15: 125-154.
6. LI W, WHALEY C, MONDINO A, MUELLER DN. Blocked signal transduction to the ERK and JNK protein kinases in anergic $CD4^+$ T cells. *Science* 1996; 271: 1.272-1.275.
7. ALBEROLA-LLA J, HOGGUIST KA, SWAN KA, BEVAN M, PERMUTTER RM. Positive and negative selection invoke distinct signaling pathways. *J Exp Med* 1996; 184: 9-18.
8. LANZAVECCHIA A, LEZZI G, VIOLA A. From TCR engagement to T cell activation: A kinetic view of T cell behavior. *Cell* 1999; 96: 1-4.
9. SWAN KA, ALBEROLA-LLA J, GROSS JA, APPLEBY MW, FORBUSH KA, THOMAS JF, et al. Involvement of $p21^{ras}$ distinguishes positive and negative selection in thymocytes. *EMBO J* 1995; 14: 276-285.
10. SALOJIN KV, ZHANG J, MADRENAS J, DELOVITCH TL. T-cell and altered T-cell receptor signaling: effects on autoimmune disease. *Immunology Today* 1998; 19: 468-473.
11. PENNINGER JM, CRABTREE GR. The actin cytoskeleton and lymphocyte activation. *Cell* 1999; 96.
12. DeFRANCO AL. B-lymphocyte activation. In: Paul WE, ed. Fundamental Immunology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999: 225-261.
13. D´ORO U, ASHWELL JD. The CD45 tyrosine phosphatase is an inhibitor of Lck activity in thymocytes. *J Immunol* 1999; 162: 1.879-1.883.

14. BYTH KF, CONROY LA, HOWLETT S, SMITH AJH, MAY J, ALEXANDER DR, et al. CD-45- null transgenic mice reveal a positive regulatory role for CD45 in early thymocyte development, in the selection of $CD4^+CD8^+$ thymocytes, and in B cell maturation. *J Exp Med* 1996; 183: 1.707-1.718.

15. CANTRELL D.T cell antigen receptor signal transduction pathways. *Ann Rev Immunol* 1996; 14 : 259-274.

16. Di BARTOLO V, MEGE D, GERMAIN V, PELOSI M, DUFOUR E, MICHEL F, et al. Tyrosine 319, a newly identified phosphorilation site of ZAP-70, plays a critical role in T cell antigen receptor signaling. *J Biol Chem* 1999; 274: 6.285-6.294.

17. RUDD CE. Adaptors and molecular scaffolds in immune cell signaling. *Cell* 1999; 96: 5-8.

18. ZHANG W, SLOAN-LANCASTER J, KITCHEN J, TRIBLE RP, SAMELSON LE. LAT: The ZAP-70 tyrosine kinasa substrate that links T cell receptor to cellular activation. *Cell* 1998; 92: 83-92.

19. PIVNIOUK V, TSTSIKOV E, SWINTON P, RATHBUN G, ALT FW, GEHA RS. Impaired viability and profound block in thymocyte development in mice lacking the adaptor protein SLP-76. *Cell* 1998; 94: 229-238.

20. BENOIST C, MATHIS D. T-Lymphocyte differentiation and biology. In: Paul WE, ed. Fundamental Immunology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999: 367-409.

21. WERLEN G, JACINTO E, XIA Y, KARIN M. Calcineurin preferentiallly synergizes with PKC- to active JNK and IL-2 promoter in T lymphocytes. *EMBO J* 1998; 17: 3.101-3.111.

22. MUTHUSAMY N, LEIDEN J. A protein kinase C-, Ras-, and RSK2-dependent signal transduction pathway actives the cAMP-responsive element-binding protein transcripcion factor following T cell receptor engagement. *J Biol Chem* 1998; 273: 22.841-22.847.

23. MILLS GB, GIBSON SB, SCHMANDT R, FANG XJ, WIENER JR. Signal transduction. In: TILNEY NL, STROM TB, PAUL LC, eds. Transplantation Biology: Cellular and Molecular Aspects. Philadelphia: Lippicontt- Raven Publishers; 1996: 31-54.

24. ALGECIRAS A, DOCKRELL DH, LYNCH DH, PAYA CV. CD4 regulates susceptibility to Fas ligand- and tumor necrosis factor-mediated apoptosis. *J Exp Med* 1998; 187: 711-720.

25. WANG R, ZHANG L, YIN D, MUFSON A, SHI Y. Protein kinase C regulates Fas (CD95/APO-1) expresion. *J Immunol* 1998; 161: 2.201-2.207.

26. HOLLANDER GA, BIERER BE, BURAKOFF SJ. Molecular mechanisms of immunosupressive drugs: Cyclosporin A, FK506, and Rapamycin. In: Tilney NL, Strom TB, Paul LC, eds. Transplantation Biology: Cellular and molecullar aspects. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 657-671.

27. ARAHAM RT, WIEDERRECHT GJ. Immunopharmacology of Rapamycin. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 483-510.

28. ELDER M, WEISS A. SCID resulting from mutations in the gene encoding the protein tyrosyne kinase ZAP-70. In: OCHS HD, EDVARD SMITH CI, PUCK JM, eds. Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. New York: Oxford University Press; 1999: 146-154.

29. OCHS HD, ROSEN FS. The Wiskott-Aldrich Syndrome. In: OCHS HS, EDVARD SMITH CI, PUCK JM, eds. Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. New York: Oxford University Press; 1999: 292-305.

30. KOLLURI R, TOLIAS KF, CARPENTER CL, ROSEN FS, KIRCHAHHAUSEN T. Direct interaction of the Wiskott-Aldrich syndrome protein with the GTPase Cdc42. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5.615-5.618.

31. CRABTREE GR. Generic signals and specic outcomes: Signaling through Ca^{2+}, calcineurin, and NF-AT. *Cell* 1999; 96: 611-614.