

# Sumario

## EL RECEPTOR DE ANTÍGENO DE LAS CÉLULAS T

- ♣ Estructura del TCR. Los tipos de receptores de Ag en células T
- ♣ El Complejo del Receptor de Células T. Moléculas CD3,  $\zeta$  y  $\eta$
- ♣ Organización y Reordenamiento de los Genes del TCR
- ♣ Moléculas accesorias en las membranas de las células T: CD4 y CD8

# Dos acercamientos experimentales permitieron el estudio del TCR:

A) La posibilidad de cultivar células T no malignas, mediante la adición de IL-2 con ciclos alternos de estimulación con el Ag, así como la posibilidad de generar hibridomas T permitieron:

- ⇒ fuente de células T homogéneas
- ⇒ TCR homogéneos para inmunizar
- ⇒ Obtención de AcM anti - idiotipo TCR
- ⇒ Estudio bioquímico de las proteínas del TCR

# Características del reconocimiento del Ag por las células T

- Las células T sólo reconocen al antígeno enlazado a otra célula y en asociación con moléculas propias del MHC
- Las células T son responsables de las reacciones inmunológicas mediadas por células

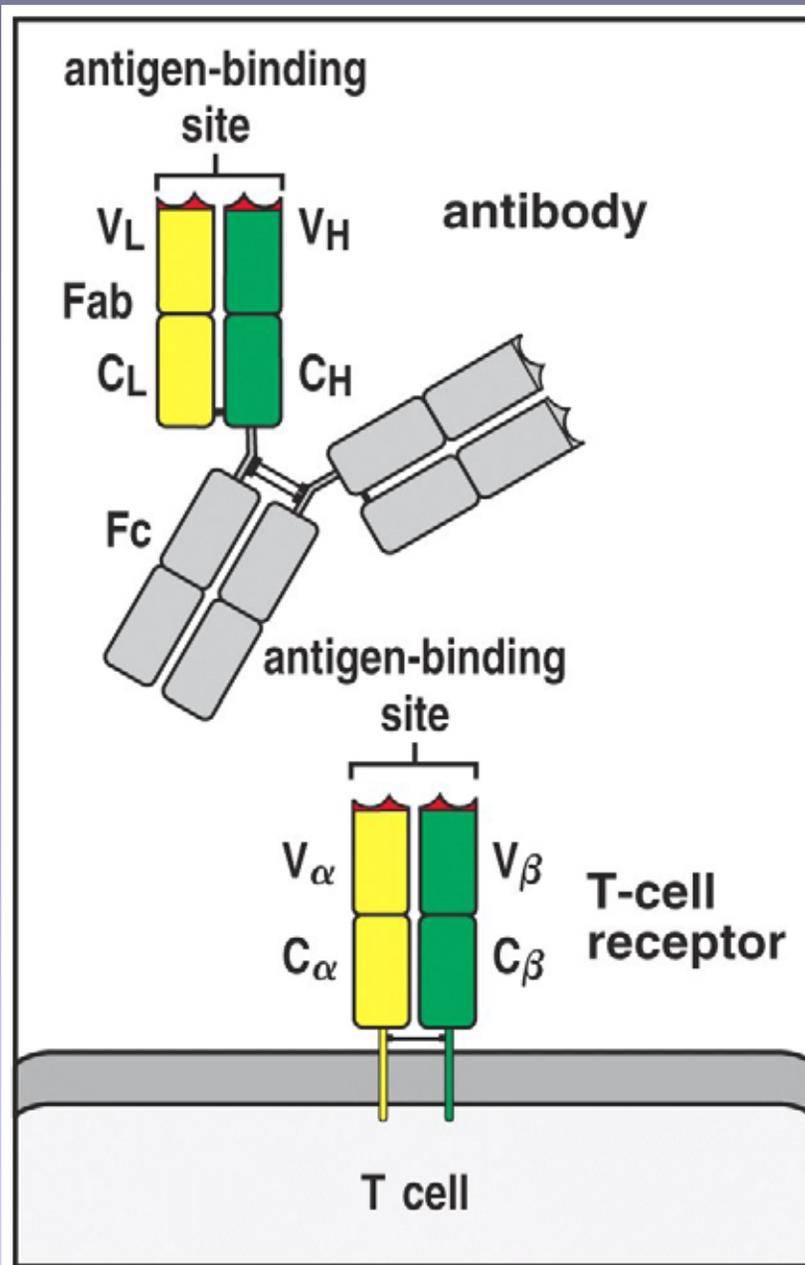


Figure 3-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

El TCR se parece al fragmento Fab de las Igs.

TCR está en las membranas de las células T.

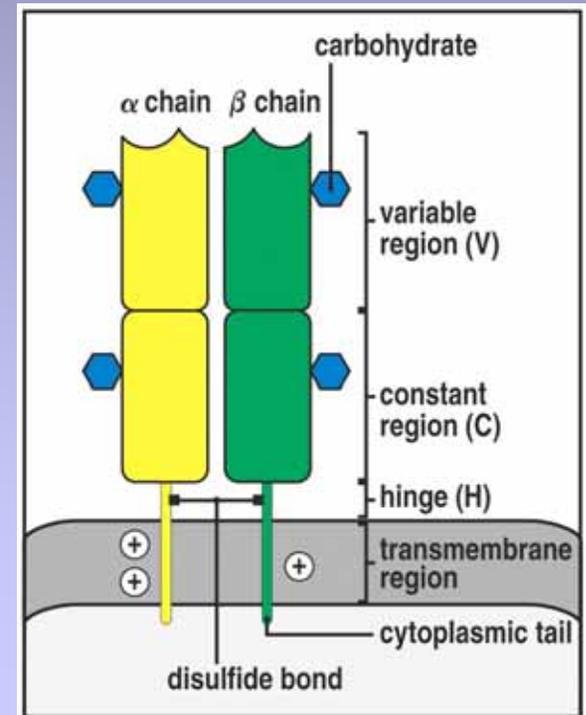
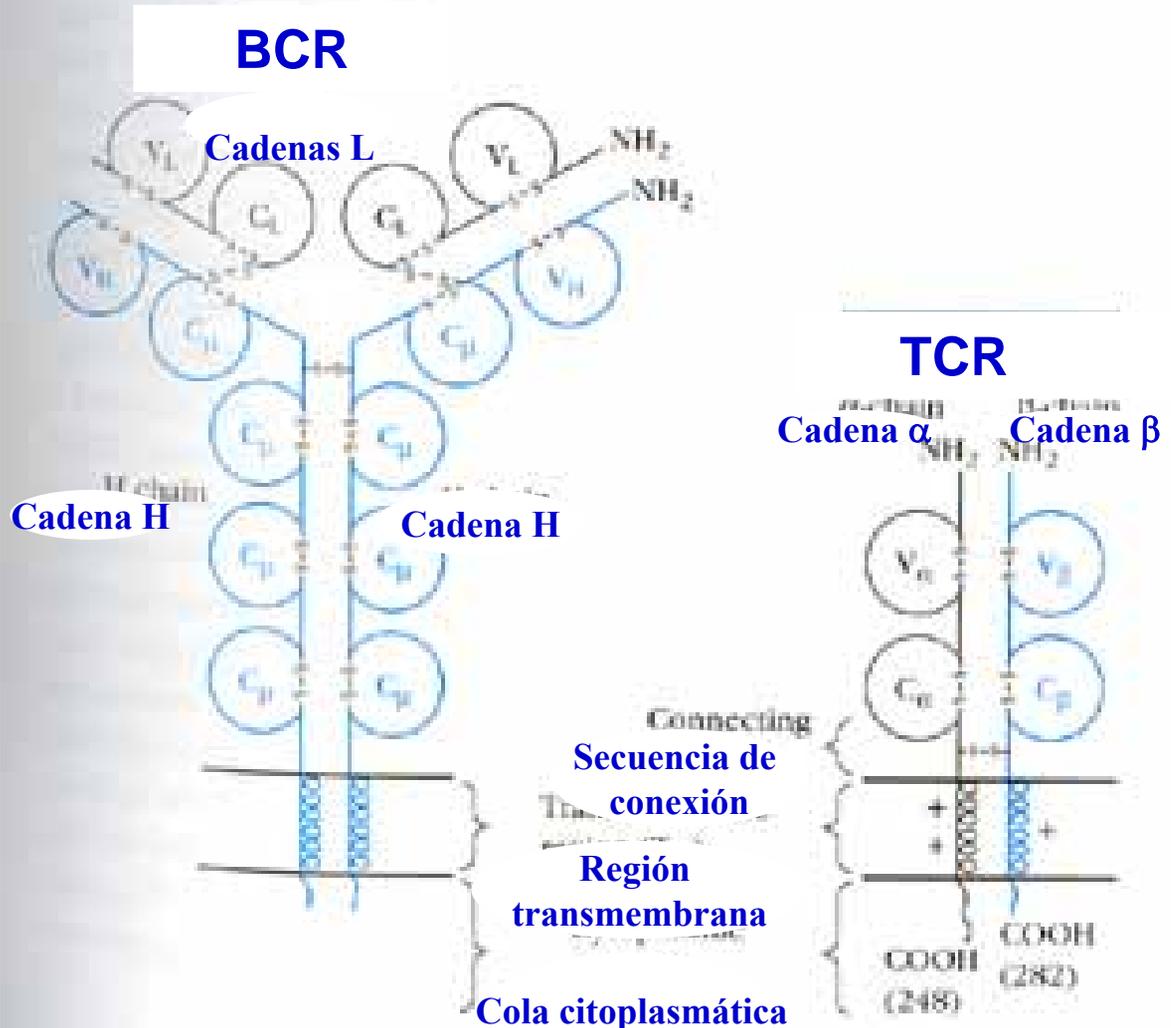


Figure 3-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

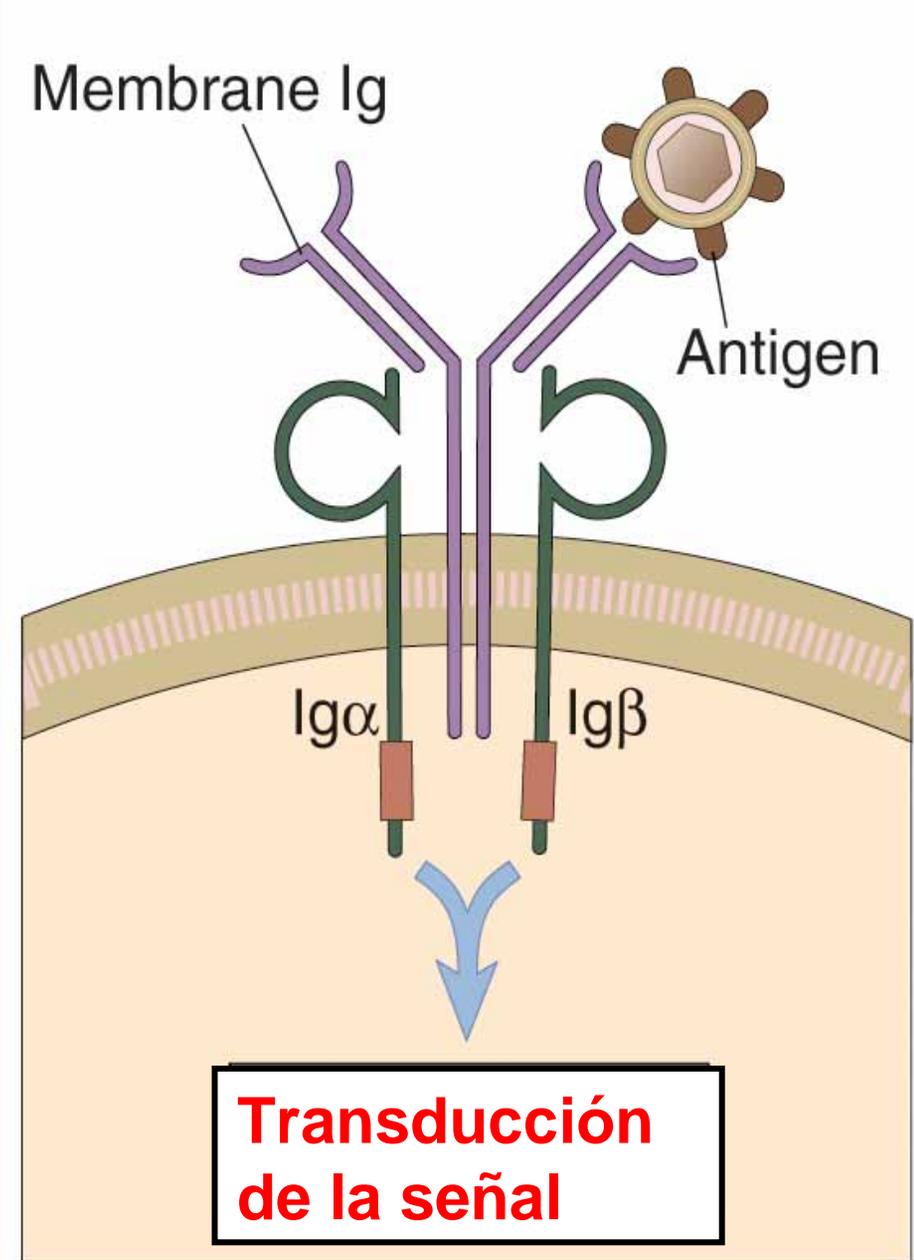
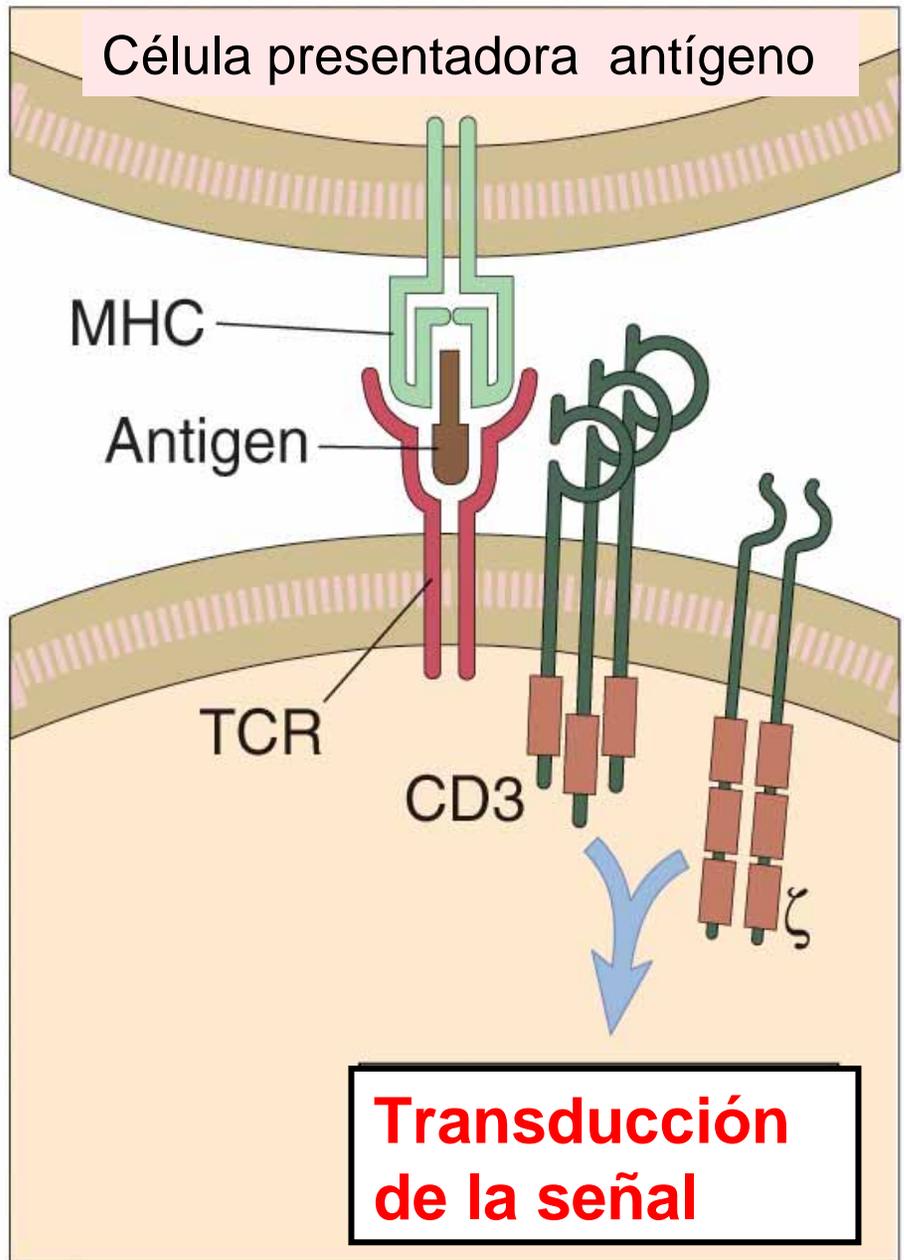
# El receptor de Ag de las células B y T



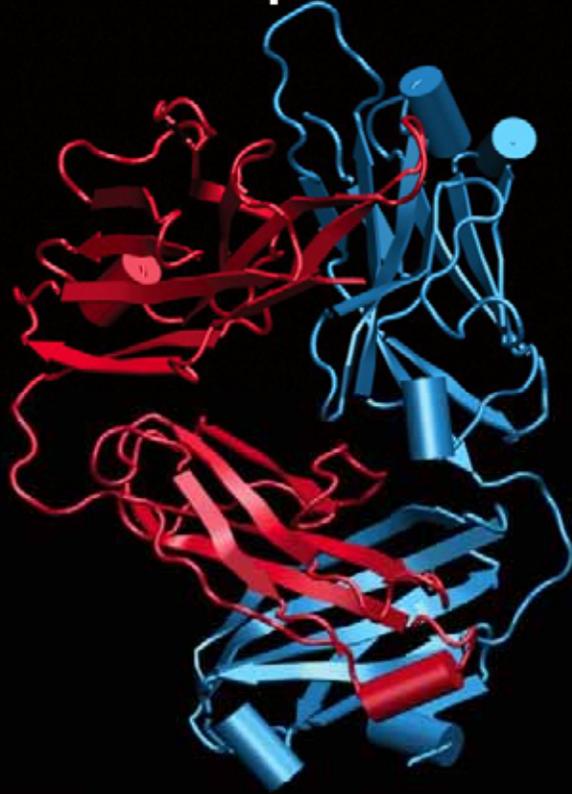
Ambos receptores se encuentran sobre las membranas, insertados por sus regiones hidrófobas y sus colas citoplasmáticas resultan insuficientes para transmitir señales, entonces ¿cómo cumplen su función de receptores?

# T cell receptor (TCR)

# Antibody (Immunoglobulin)

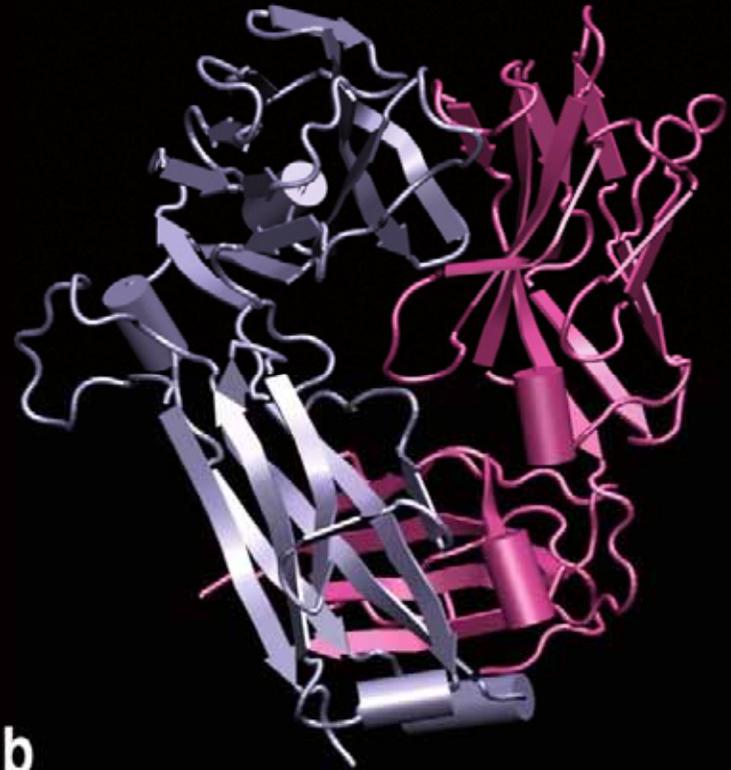


$\alpha:\beta$  T-cell receptor



**a**

$\gamma:\delta$  T-cell receptor



**b**

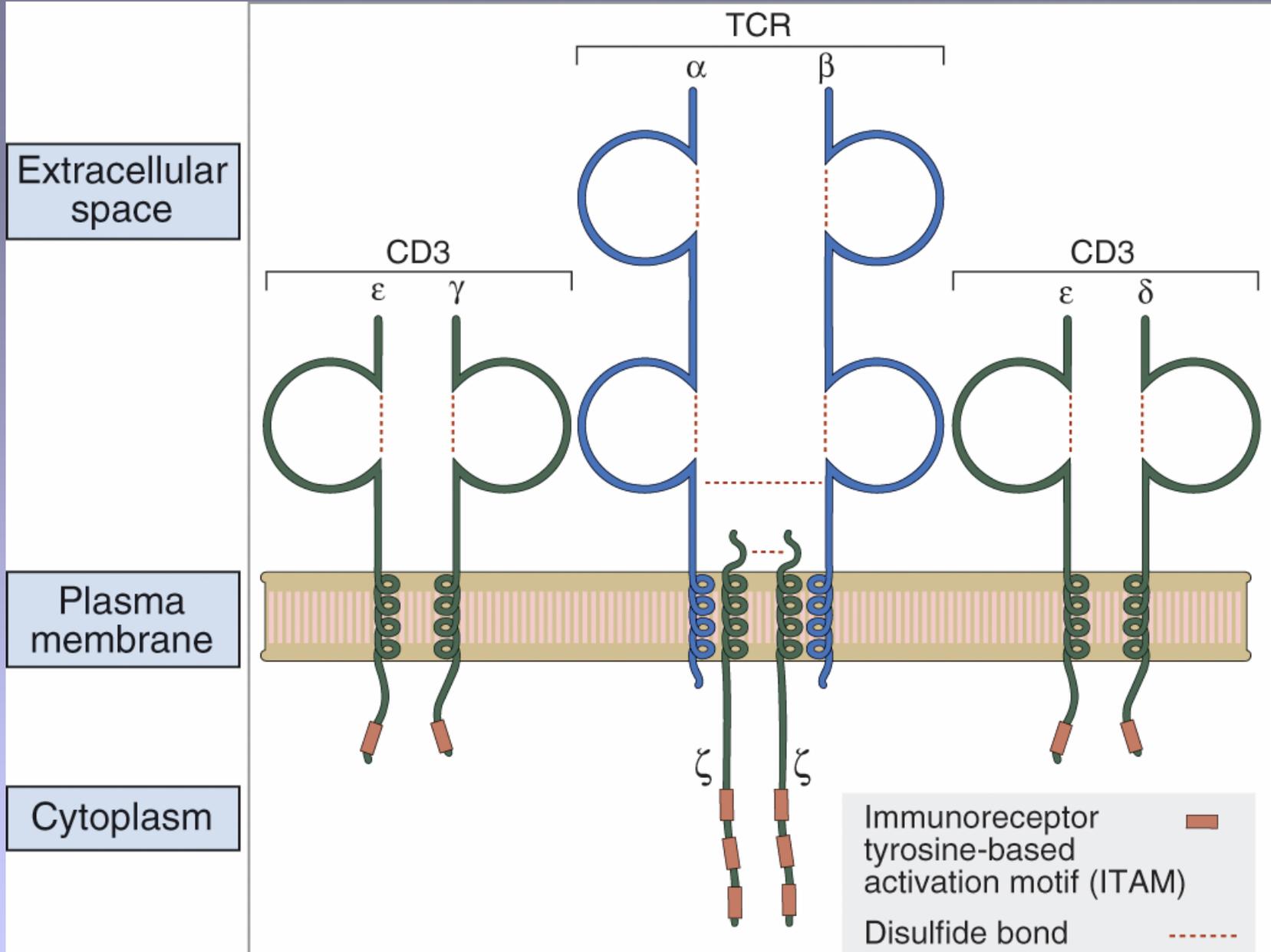
Figure 3-29 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# El Receptor $\gamma\delta$

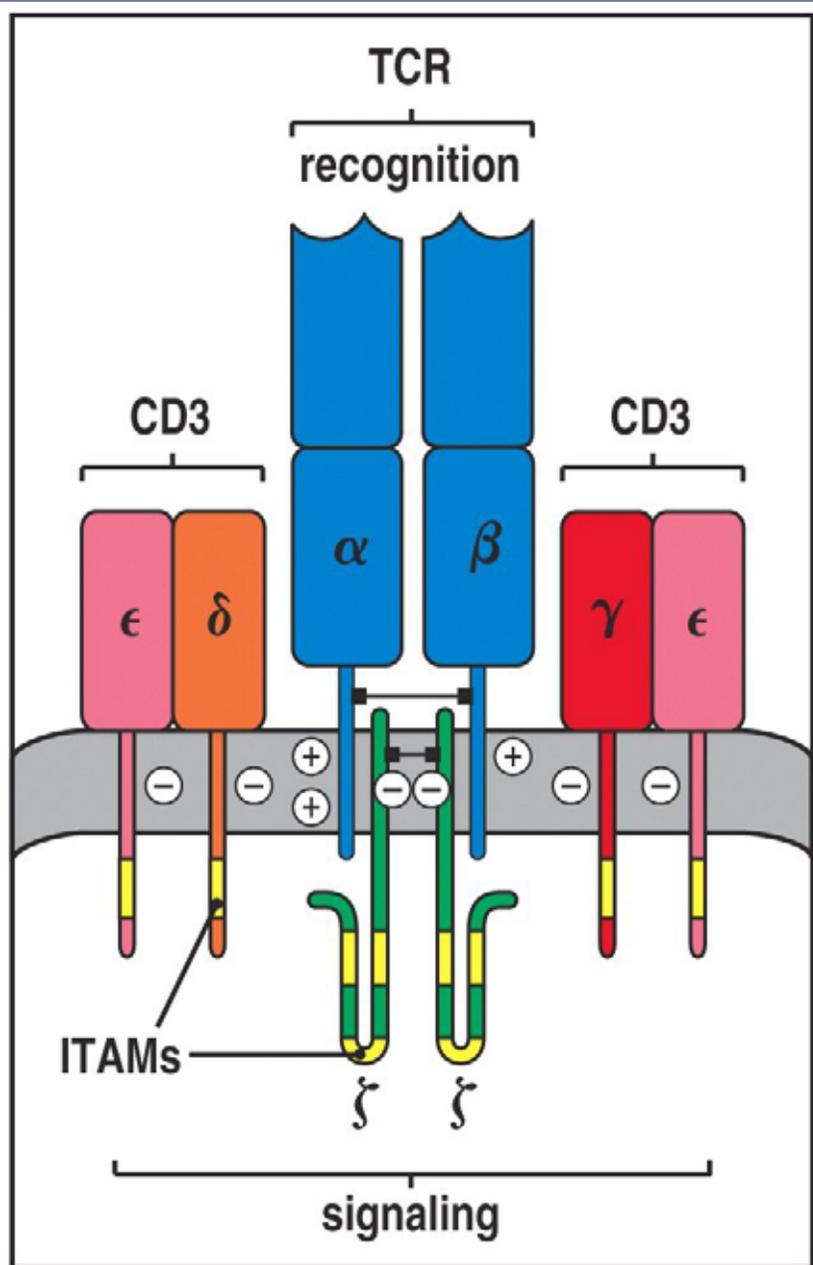
- ♣ Las células T  $\gamma\delta$  fueron detectadas por la presencia de los genes de sus receptores, antes de identificarlas y conocer su función.
- ♣ En humano sólo el 5% de las células T expresan el receptor  $\gamma\delta$
- ♣ Estos receptores también se expresan junto a las moléculas CD3, pero estas células T $\gamma\delta$  son CD4<sup>-</sup> y CD8<sup>-</sup>
- ♣ Las células T  $\gamma\delta$  son las primeras en aparecer durante el desarrollo fetal. Ellas usan muy pocos genes V, por lo que tienen poca diversidad al compararlas con las células T  $\alpha\beta$

# El Receptor $\gamma\delta$

- ♣ Hay subpoblaciones de células T  $\gamma\delta$  específicas en los epitelios, (piel, mucosas de útero, vagina, intestino, etc).
- ♣ Las poblaciones intraepiteliales de células T  $\gamma\delta$  son predominantes sobre las poblaciones de células T  $\alpha\beta$
- ♣ Las células T  $\gamma\delta$  reconocen moléculas no peptídicas pequeñas derivadas de micobacterias, de carácter glicolipídico.



El heterodímero  $\alpha\beta$ , aparece en asociación con un complejo de proteínas invariantes que tienen el papel de (1) colaborar en expresar el TCR en la membrana y (2) participan en la transducción de la señal. Estas proteínas son  $\gamma$   $\epsilon$   $\delta$  y otras como  $\zeta$   $\eta$



## Estructura y asociación de las proteínas CD3, $\zeta$ y $\eta$

$\gamma$  con 1 dominio Ig PM 25 -28 kDa

$\delta$  con 1 dominio Ig PM 20 kDa

$\epsilon$  con 1 dominio Ig PM 20 kDa

$\zeta$  y  $\eta$  cola citoplasmáticas de 113 y 155 a.a.

# Moléculas del CD3, $\zeta$ y $\eta$

- ♣ Estas moléculas forman parte del Complejo del TCR
- ♣ Tres de las proteínas se conoce como CD3, y pertenecen a la superfamilia de las Ig. Ellas son las cadenas  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ . Estas moléculas fueron descubiertas mucho antes que el TCR. Las últimas en descubrirse fueron las moléculas  $\zeta$  y  $\eta$ , que no pertenecen a la familia de las Ig.
- ♣ Del 80 al 90% de los complejos tienen un homodímero de la cadena  $\zeta$ , y del 20 al 10% restante de los complejos tienen el heterodímero de  $\zeta \eta$ .
- ♣ Estas moléculas son las responsables de la transmisión de la señal de reconocimiento del Ag. Para ello tienen los llamados **motivos de activación de inmunoreceptores vía tirosina (ITAM)**. Ellas son el sustrato de enzimas tirosinas quinasas encargadas de fosforilarlas y así desencadenar la transmisión de la señal.

# Resumen: características del TCR

† Todas las células T  $\alpha\beta$  presentan el mismo tipo de receptor: las Tc o las Th

† El sitio de combinación del TCR para el Ag, está formado por los dominios N – terminales de las regiones V de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$

que presentan una gran diversidad

† Son parecido a las Igs en cuanto a su estructura de genes segmentados, reordenamiento y secuencia primaria, así ...

- la cadena  $\beta$  está formada por minigenes VDJ
- la cadena  $\alpha$  formada por minigenes VJ

# Resumen: características del TCR

- † Son miembros de la familia de las Igs, con algunos dominios del tipo Ig.
- † Hay regiones muy conservadas interespecie. La región transmembrana es muy hidrofóbica, presenta a.a. con cargas + para interacción con otras proteínas
- † La región citoplasmática es muy corta (5 a 9 a.a.)

**El TCR se parece al fragmento Fab de las Igs**

**El TCR difiere de las Ig:**

- † No se secreta**
- † Es monovalente (las Ig son divalentes o multivalentes)**
- † No presenta hipermutación somática**
- † El Ag debe ser un péptido lineal presentado en una molécula MHC propia**

¿Cómo reconoce la célula T al antígeno?

¿Cómo se genera el repertorio de receptores del antígeno en las células T?