VITAE
Academia Biomédica Digital
Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia
Apartado Aéreo 1226 Medellín Colombia
Apdo. Aéreo 1226 Medellín
Agosto-Octubre 2009 N° 5
ISSN 1794-8347

Artículos

- Introducción
- La vía Rac/Rho/PAK/JNK en la señalización del linfocito T
- Selectinas y receptores de quimocinas
- Bibliografía

Resumenes

La señalización post-receptor en el linfocito T. Claves para el entendimiento de la patogenia de las enfermedades autoinmunes y de la inmunodeficiencia

Fecha de recepción: 21/12/2008
Fecha de aceptación: 21/12/2008

Martín Alberto Rodríguez Martínez
Doctor
martin@inmunos.net
Instituto de Inmunología Molecular
Apartado 10084
Ciudad de Guatemala
Guatemala
Centro América

Los avances en el conocimiento del proceso de señalización en el linfocito T se centra en la identificación de los componentes moleculares que participan en la vía que conduce desde el reconocimiento por el linfocito T de ligandos activadores de la maquinaria que responde por proliferación, apoptosis, producción de citocinas o con tolerancia a antígenos. Este conjunto de componentes moleculares es de gran importancia para el entendimiento de la patogenia de las enfermedades de origen autoinmune o diversas etiqueta patológica, como por ejemplo: la vigilancia contra el cáncer, la susceptibilidad a infecciones, las inmunodeficiencias y la autoinmunidad.

Introducción

En la última década los hallazgos grandes avances en el conocimiento del proceso de señalización post-receptor en el linfocito T. Este conjunto de componentes moleculares que participan en la identificación y caracterización de diversas moléculas que intervienen de manera clave en las funciones del linfocito T, es de gran importancia para el entendimiento de la patogenia de las enfermedades autoinmunes o de la inmunodeficiencia, como por ejemplo: la vigilancia contra el cáncer, la susceptibilidad a infecciones, la inmunodeficiencia y la autoinmunidad. Los avances en el conocimiento del proceso de señalización en el linfocito T, como ejemplo de la maquinaria que responde por proliferación, apoptosis, producción de citocinas o con tolerancia a antígenos, ofrecen la posibilidad de identificar nuevas moléculas críticas para el desarrollo adecuado de la respuesta inmunitaria y para el mantenimiento de una respuesta regulada en el linfocito T. Hablar, entonces, de la vía que conduce desde el reconocimiento por el linfocito T de ligandos activadores de la maquinaria del linfocito T o de la célula presentadora de antígeno, y de la maquinaria que responde por proliferación, apoptosis, producción de citocinas o con tolerancia a antígenos, es hablar de un conjunto bioquímico complejo hasta el nodo. Concretamente hablar de distribución topográfica en la membrana del linfocito T de los componentes moleculares que participan en la maquinaria que responde, que incluyen, o excluyen, moléculas según la respuesta deseada. Finalmente, sabemos que la habilitación y deshabilitación en residuos de tirosina, serina y treonina de diversas moléculas que participan en la vía que conduce desde el nodo hasta la maquinaria que responde, desde la membrana. Este conjunto de conocimientos ha creado una plataforma para hablar en el estudio de la disfunción celular involucrada que subyace a estados patológicos diversos, como: la vigilancia contra el cáncer, la susceptibilidad a infecciones, las inmunodeficiencias y la autoinmunidad.

La ruta Rac/Rho/PAK/JNK en la señalización del linfocito T

Activación de Ras / Moléculas adaptadoras que intervienen en la activación de Ras / Sos / GRB2 / LAT / Otras adaptadoras que intervienen en la activación y bloqueo de la ruta Rac/Rho/PAK/JNK / Topografía de las moléculas señalizadoras / MAPKs

Activación de Ras

Ras pertenece a una familia de proteínas G pequeñas con propiedad de GTPasas que intervienen en la transducción de señales de proliferación, apoptosis, citoquinas, o con tolerancia a antígenos, que comparten dominios GTPasas de la familia Ras (involucrados en la unión de señalizadores a través de receptores de tirosina quinasa), se caracteriza por activar diversas cascadas de señalización que dan lugar a la activación de factores de transcripción nucleares. Su pueden adquirir a moléculas efectoras cuando está en su forma activa (GTP) y señalizadoras y/o responsables de moléculas satélites funcionales en la célula. Las proteínas reactivadoras de Ras (GAP) son responsables de la inactivación de Ras, mediante la hidrolisis de GTP a GDP, y determina una zona inactiva. A su vez los intercambiadores de nucleótidos guanosínicos (GEF) son responsables de la activación de Ras, mediante la fosforilación de GDP a GTP, y hace que Ras pueda ser una proteína GTPasa en su forma activa.

La activación de Ras inducida a través de receptores de reconocimiento inmunitario requiere la participación de proteína tirosina cinasas (PTKs). Los miembros de PTKs pueden provenir a partir de receptores de tirosina quinasa o de receptores que carecen de dominios catalíticos, pero tienen motivos a una activación constitutiva de la vía Rac/Rho/PAK/JNK. Los receptores de tirosina quinasa que intervienen en la activación de Ras pertenecen a la familia de receptores activadores específicos de la PKC, como los ellos del tipo, con capacidad de activar Ras, como los receptores de tirosina quinasa, que pertenecen a la familia de receptores de activadora a las estimulantes PTKs y que por lo tanto requieren de la activación de estas moléculas. Sin embargo, mediante experimentos experimental formas sobreactivadas de PKC, que no requieren de la activación de PTKs, pueden activar Ras. Por ejemplo, en ausencia de activación de estimulantes PKC, el ligado de receptores de tirosina quinasa, que no inducen directamente la activación de Ras, ellos que no expresan en presencia de Heterotrimer-1, pueden activar Ras. Por lo tanto, se puede decir que PKC es un factor de Ras, que es un factor de una vía independiente de la PKC, e inclusive la participación de PTKs. Sin embargo, a pesar de que PKC puede activar Ras, en ausencia de PTKs, se puede decir que PKC no es un factor de ser de manera en el desarrollo experimental de una disminución en la activación de Ras inducida a través de los PTKs, en experimentos de bloqueo específicos de PKC.

Moléculas adaptadoras que intervienen en la activación de Ras

Los mecanismos que acoplan el ligado del complejo TCR/CD3 con la activación de Ras han venido siendo dilucidados en años recientes. Se han hecho grandes avances en el entendimiento de la ruta que conduce desde el reconocimiento por el linfocito T de ligandos activadores incluidos en el ensamblaje de esta cascada de señalización (Figura 1).

Figura 1. Moléculas que activan la activación de Ras. Los receptores de tirosina quinasa (RTK) y los receptores de tipo citoquinas (RCK) activan Ras a través de Sos y Grb2 (Sos/Grb2). Sos es un factor de intercambio de nucleótidos guanosínicos (GEF) que activa Ras. Grb2 es una proteína adaptadora que contiene dos dominios SH2 y un dominio SH3. Sos se asocia a dominios SH3 de Grb2 a través de los sitios fosfotirosina de tirosina Y204 y Y317 de su dominio central, lo cual permite el acercamiento del TCR y el complejo Sos/Grb2 Sos. Sos también se asocia a dominios SH3 de Grb2 a través de sitios ricos en prolina. Grb2 se asocia a Sos a través de sitios ricos en prolina. Por lo tanto, es posible que LAT contenga sitios ricos en prolina (PP) activada con la señalización de Ras, PLCg 1 y PKCq en células T (1).

Sos

Sos (del inglés *Son of Sevenless homologue*) es un factor de intercambio de nucleótidos guanosínicos (GEF) que activa Ras. Sos es una proteína citosólica de 150-kDa, que contiene un dominio Dbl/Cdc25 (Dbl/Cdc25 GEF) que es el responsable de la activación de Ras. Sos también contiene dos dominios SH3 y un dominio pleckstrin homology (PH). Sos también contiene dos dominios SH3 y un dominio PH. Sos también contiene dos dominios SH3 y un dominio PH. Sos también contiene dos dominios SH3 y un dominio PH.