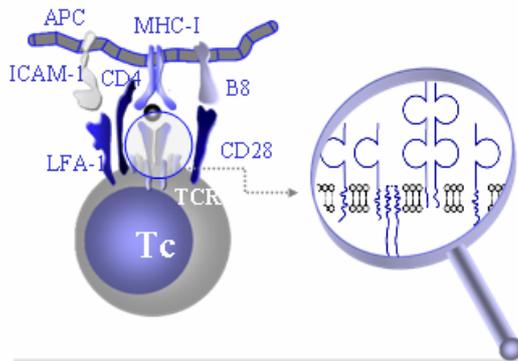


07 Receptor de Células T

L. M. Allende, A. Corell A. Pacheco, J. R. Regueiro y A. Arnaiz-Villena

Como se ha indicado en capítulos anteriores, los linfocitos T, presentan un mecanismo de reconocimiento antigénico distinto de los linfocitos B. En el caso de los linfocitos T, el antígeno endógeno o exógeno es primero degradado y procesado en el interior de las *células presentadoras de antígeno* (APC). Posteriormente, sus determinantes antigénicos procesados son expuestos en la superficie de la APC, en el seno de una molécula del *Complejo Principal de Histocompatibilidad* (MHC de clase I o de clase II). El linfocito T, a través de su receptor clonotípico, únicamente reconoce al antígeno cuando éste se encuentra presente en la membrana de la célula presentadora de antígeno.

Fig.:7.1



Vista general del TCR y de los distintos componentes del complejo CD3.

Asociados a las dos cadenas polipeptídicas polimórficas (alfa y beta o gamma y delta) que constituyen las dos variantes del TCR, se encuentra un grupo de moléculas monoméricas de membrana llamado colectivamente CD3, formando así el *complejo TCR/CD3* (Figura 7.1). Cuando tiene lugar el reconocimiento antigénico entre el TCR y la molécula MHC que porta el antígeno, se desencadena una cascada de reacciones bioquímicas en el citoplasma de la célula T, dando así lugar al proceso de activación.

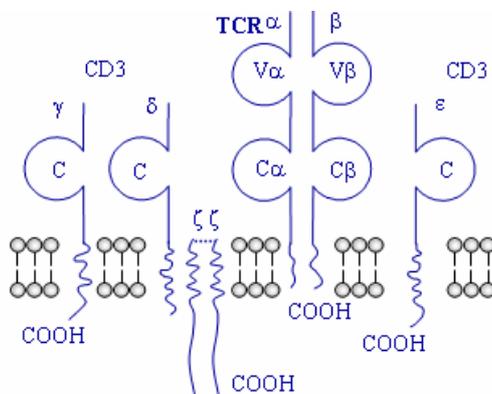
ESTRUCTURA DEL COMPLEJO TCR/CD3

Mediante la utilización de híbridos se determinó que el reconocimiento del antígeno y de la molécula MHC se lleva a cabo simultáneamente por un mismo TCR/CD3 aunque cada una de las moléculas que lo componen tienen diferentes funciones.

Componentes del complejo TCR/CD3

El *complejo TCR/CD3* consta de dos partes bien diferenciadas, tanto estructural como funcionalmente (Figura 7.2):

Fig.:7.2



Esquema de los componentes del complejo TCR y CD3 y su relación con la membrana celular.

- **TCR.** Heterodímero con dos subunidades protéicas, denominadas alfa y beta, unidas covalentemente por puentes disulfuro. Es la porción específica del receptor, por lo tanto polimórfica, y en ella se da la variación clonotípica que va a permitir el reconocimiento de los más de 10^8 antígenos diferentes. Existe una variante del TCR que se encuentra en unas pocas células T, y está formada por cadenas gamma y delta en lugar de las

cadena alfa y beta. Este heterodímero no se asocia covalentemente, y su función aún no está claramente determinada

- **CD3.** Es la porción invariante del complejo y está formado por al menos 3 monómeros unidos no covalentemente, denominados gamma, delta y epsilon. El complejo CD3 fue descubierto por anticuerpos monoclonales, OKT3 y Leu4, y sus secuencias nucleotídicas se averiguaron alfa partir del análisis de cDNA. Es el encargado de transmitir la señal del reconocimiento antigénico al interior celular. Al complejo CD3 se le asocia un gran homodímero intracitoplasmático $\zeta\zeta$.

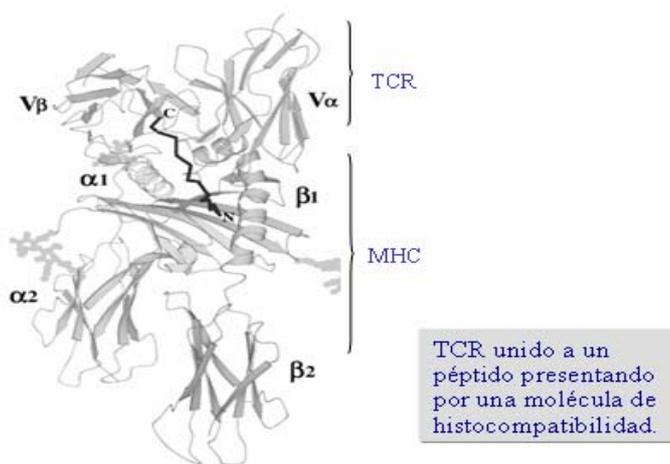
Todos los componentes del receptor de la célula T son proteínas de membrana, y están formadas por una secuencia, dominio N-terminal extracelular, dominio transmembrana y dominio citoplásmico C-terminal.

Estructura bioquímica del receptor clonotípico (TCR)

Cadena TCR-alfa.

Es una cadena glicosilada ácida que esta dividida en los siguientes dominios (Figuras 7.3; Figura 7.4 y Tabla 7.1):

Fig.:7.3



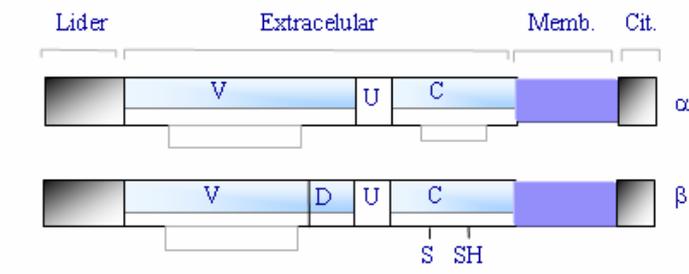
- Un péptido *líder*.
- Un *dominio extracelular*, constituido por una *región variable* parecida a la de las inmunoglobulinas y con 2 cisteínas implicadas en los puentes disulfuro; una *región de unión* y una *región constante* que también contiene 2 cisteínas implicadas en puentes disulfuro intracatenarios

- Un *dominio transmembranal*, donde es particularmente significativo la presencia de dos cargas de aminoácidos básicos implicados, probablemente, en el puente de unión de tipo salino con las cadenas del complejo CD3
- Un dominio *intracelular* de tan sólo 5 aminoácidos.

Cadena TCR-beta.

Es una cadena glicosilada con estructura similar a la ya mencionada TCR-alfa. Consta de un péptido *leader* y tres dominios diferentes (Figura 7.3; Figura 7.4 y Tabla 7.1).

Fig.:7.4



Cadenas α y β del TCR. La parte variable, de diversidad, de unión y constante se representan por V, D, U y C.

- *Extracelular*, con una región variable, una de unión y otra constante que posee 4 cisteínas
- *Transmembranal*, región hidrofóbica con un residuo básico de Lisina para crear un puente salino con las unidades de CD3.

- *Intracelular*, formada también por sólo 5 aminoácidos.

Es conocido como la estructura de las cadenas alfa y beta guardan una cierta homología secuencial con los dominios de las inmunoglobulinas.

TABLA 7.1
Estructura del complejo TCR-CD3

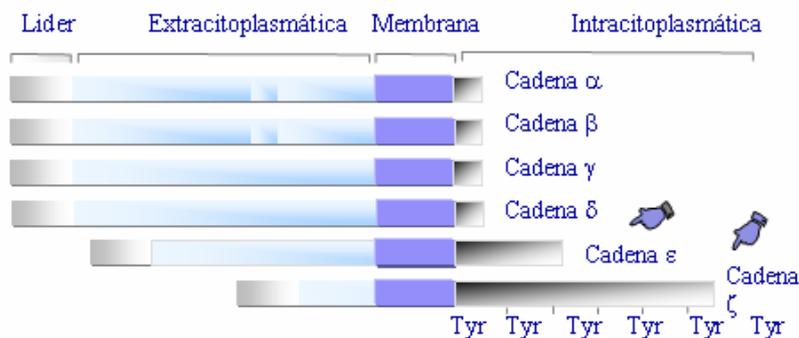
Molécula	PM	Cromo- soma	Número aminoácidos		
			Extraci- toplasma	Trans- membrana	Intraci- toplasma
TCR-alfa	46	14	222	21	5
TCR-beta	40	7	255	26	5
CD3-delta	20	11	79	25	43
CD3-epsilon	20	11	107	25	59
CD3-gamma	25	11	89	26	44
CD3-zeta	16	1	9	21	112

Estructura bioquímica del complejo CD3

Cadena CD3-delta.

CD3-delta es una glicoproteína constituida por tres dominios bien diferenciados: a) *dominio extracelular*, que lleva dos oligosacáridos unidos; b) un *dominio transmembranal*, y c) un *dominio intracitoplasmático* (Tabla 7.1 y figura 7. 5).

Fig.:7.5



TCR/CD3 y sus dominios: extracelular, transmembrana e intracelular.

Cadena CD3-epsilon.

Es una proteína no glicosilada. Está constituida por tres dominios: a) *extracelular*, comprendiendo los residuos 1 al 107; b) *transmembranal*, de marcado carácter hidrofóbico, que comprende los residuos 105 a 130. Al igual que ocurre en el caso del CD3-delta, aparece un aspártico en posición 115, intuyéndose que está implicado en una función parecida y c) *intracelular*, constituido por dos porciones claramente diferenciadas.

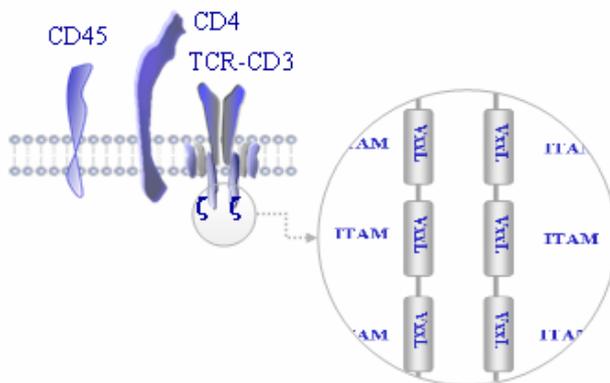
Cadena CD3-gamma

Es también una glicoproteína de estructura similar a las anteriores y su función se cree que es fundamentalmente estructural y/o de interacción con otros correceptores (CD2, CD4, CD8, etc.).

Cadena CD3-zeta.

Tiene una estructura distinta de los otros péptidos del complejo CD3, ya que su dominio extracelular es de mucho menor tamaño que el extracelular. Es de gran interés señalar las 6 tirosinas en el dominio intracelular, que se fosforilan cuando el receptor de la célula T se activa. El segmento transmembrana de la cadena z tiene una gran homología con la subunidad g del receptor Fc de la IgE, y es requerido tanto para su expresión como para la transducción de señal (figura 7.6). La subunidad zeta se encuentra asociada al TCR en forma de homodímero $\zeta\zeta$, o, con menor frecuencia, como heterodímero unido a otra proteína, llamada h que proviene del mismo gen que zeta por *splicing* alternativo.

Fig.:7.6



Representación de los dominios ITAM de la cola citoplasmática de las cadenas ζ .

Dentro del dominio citoplasmático de todas las cadenas que forman el CD3 (g,d,e y en la cadena z) existen unas regiones denominadas ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activating Motif) que son ricas en tirosinas y susceptibles de ser fosforiladas en el proceso de transducción de señales de activación hacia el interior celular.

Estructura del receptor TCR-gamma-delta/CD3

Este tipo de receptor se expresa en una población minoritaria de linfocitos T

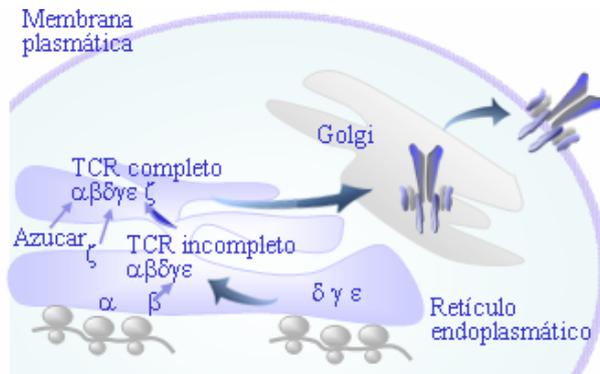
periféricos que carecen de las moléculas de superficie CD4 y CD8 (también se encuentran en una pequeña proporción de timocitos, en linfocitos de epitelio intestinal y en algunas células dendríticas epidérmicas). La función de este tipo celular no está bien caracterizada, aunque se cree que juegan un importante papel en las enfermedades autoinmunes (se aprecia un aumento del número de este subtipo celular en sangre periférica).

Síntesis y proceso de acoplamiento del complejo TCR/CD3.

Las cadenas peptídicas son sintetizadas en polirribosomas asociados a membrana, y la formación del complejo TCR/CD3 se produce mientras estas moléculas aún residen en el retículo endoplásmico. Las primeras estructuras que se detectan durante este proceso de biosíntesis son CD3. Posteriormente se unen las cadenas alfa y beta. (se ha comprobado que mutantes que carecen de las subunidades alfa y beta no son capaces de expresar el complejo TCR/CD3 en la superficie celular). Por último se produce la unión de la subunidad zeta y la

glicosilación en el extremo N terminal de las cadenas alfa y beta del TCR y gamma y d del complejo CD3 (Figura 7.7).

Fig.:7.7



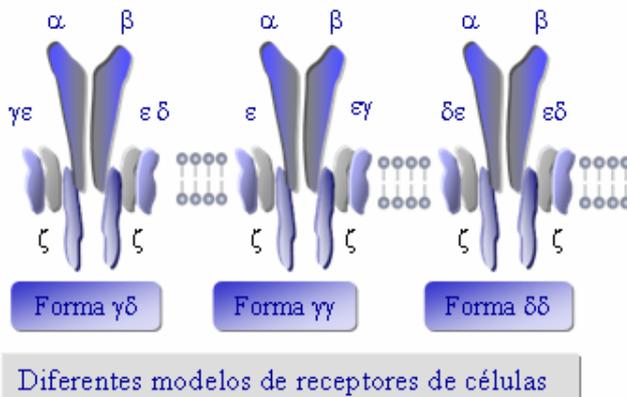
Proceso de acoplamiento del complejo TCR y CD3.

Con estos dos últimos procesos, el receptor está listo para abandonar el retículo endoplasmático y comenzar el mecanismo de exportación, a través del *Golgi*, a la superficie celular. La maquinaria enzimática que se encuentra en el interior del *complejo de Golgi* realiza un procesamiento, tanto de las subunidades protéicas como de las cadenas glucídicas unidas a éstas. Este proceso es necesario para que el receptor sea completamente funcional cuando llegue a la membrana celular.

Estequiometría del complejo TCR/CD3

Aunque se conocen los componentes del *complejo TCR/CD3*, no se ha determinado aún con precisión en qué proporción se asocian para constituir un complejo funcional. Según la hipótesis más extendida, habría receptores formados por las moléculas $\alpha\beta TcR\delta\gamma\epsilon\zeta\zeta$,

Fig.:7.8



Diferentes modelos de receptores de células

pero también podrían existir los receptores con otras isoformas (Figura 7.8). En todos los casos, habría dos sitios de unión al antígeno por complejo, como ocurre con las inmunoglobulinas.

GENÉTICA DEL RECEPTOR

Al igual que ocurre en las inmunoglobulinas, los genes que codifican las cadenas alfa y beta del TCR están formadas a partir de la unión de elementos génicos separados. El reordenamiento

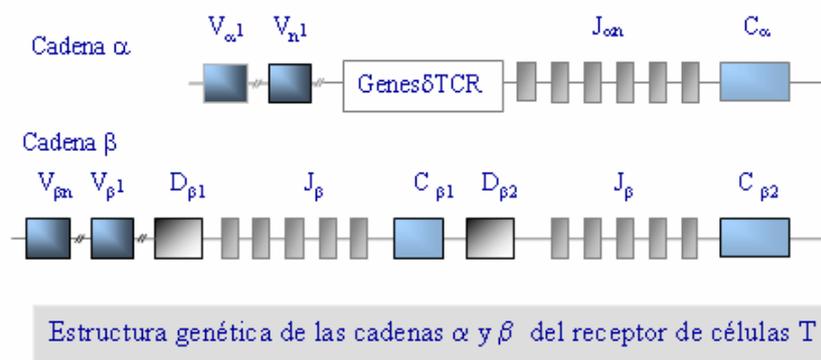
génico, tanto de las inmunoglobulinas como del TCR, es dependiente de la presencia de secuencias de DNA específicas adyacentes a los segmentos génicos de reordenamiento. Mediante este proceso se genera una enorme diversidad de receptores.

El gen TCR-alfa

La organización génica de la cadena α se puede dividir en cuatro regiones (en sentido 3'-5') (Figura 7.9):

- Una región constante, que se reparte en cuatro exones, y que codifica para la región constante de la cadena (C-alfa)
- Una serie de segmentos de unión (J)
- Segmentos que codifican para las secuencias variables de la cadena V-alfa
- Entre los segmentos génicos V-alfa y J-alfa se encuentran los genes V(D)J del TCR-delta

Fig.:7.9



El gen TCR-beta

Hay dos genes constantes, usados de forma intercambiable en todos los tipos de células T, denominados C-beta1 y C-beta2, repartidos en cuatro exones que codifican el dominio constante y una porción del péptido de unión, región bisagra y la cisteína de unión entre las cadenas alfa y beta, el dominio transmembrana y la fracción citoplasmática, respectivamente ([figura 7.9](#)).

Genes del receptor gamma/delta-TCR

La organización genética de los loci del gamma-TCR, localizado en el cromosoma 7, está constituida por una serie de 14 genes variables, seguido de dos segmentos diferentes de genes J-C. La diversidad de combinaciones generadas es muy limitada. Además, una de las regiones constantes es defectiva y podría eliminar uno de los genes V-gamma, no pudiendo participar como molécula funcional (una característica de la región constante es que en el 2º exón se ha perdido el residuo de cisteína, implicado en la formación del puente disulfuro intercatenario).

Estructura genética del complejo CD3

Los genes que codifican para CD3gamma y CD3delta se encuentran muy próximos en las especies analizadas. En humanos, ambos genes están localizados en el brazo largo del cromosoma 11 y están separados por 1,5 Kb, aproximadamente. El gen CD3delta está constituido por cinco exones. El gen CD3-gamma tiene 7 exones. Las uniones exón-intrón están localizadas en posiciones homólogas en los dos genes, con la excepción de que el gen CD3-gamma contiene los dos exones adicionales. Una característica del gen CD3d es el alto nivel de conservación de la secuencia de nucleótidos situada 1000 bases por delante del codón de iniciación.

El gen CD3-epsilon está constituido por 9 exones, dos de los cuales son inusualmente pequeños. Las características más importantes de estos genes son: a) mediante el estudio comparado de secuencias se ha podido confirmar la relación de estos genes con la superfamilia de las inmunoglobulinas; b) la expresión de los genes CD3 parece estar coordinada y regulada por factores reguladores superpuestos (se ha demostrado mediante la utilización de mutantes, los cuales expresaban las cadenas alfa y beta, pero carecían de todo el complejo CD3) y c) estos genes son transcritos sin *promotores TATA*, secuencia característica de eucariotas.

Reordenamiento de los genes del receptor clonotípico

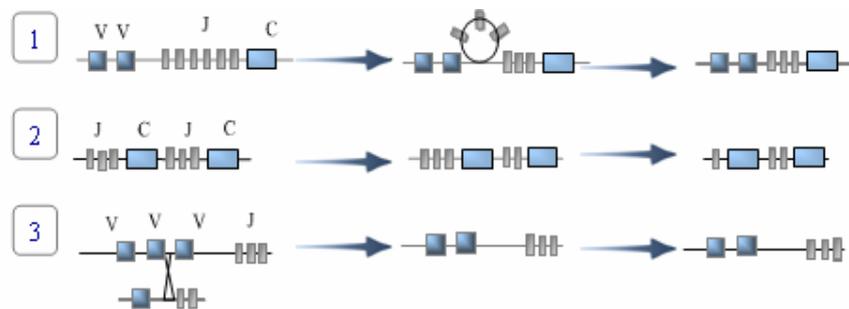
Las secuencias adyacentes a la zona 5' de los segmentos J tienen, en homología a las inmunoglobulinas, determinadas secuencias, formadas por un heptámero y un nonámero, y espaciadores muy conservativos implicados, como señal de reconocimiento, en el reordenamiento somático. Las regiones D también están rodeadas de estas señales de

reconocimiento. Gracias a la existencia de regiones espaciadoras en D y J, es posible la asociación D-V ó J-V.

El mecanismo de reordenamiento sigue tres etapas (Figura 7.10):

- Formación de *loops* por secuencias complementarias, lo que origina la recombinación de los genes D y J.
- El gen V sigue un mecanismo análogo, constituyéndose segmentos funcionales V-D-J. La región V podría asociarse tanto con genes de la región D como con la región J (esto no ocurre en la cadena pesada de las inmunoglobulinas, donde la región V sólo puede hacerlo con la región D).
- Por último, se produce el agrupamiento de un gen L (secuencia *líder*) y la región constante, dando lugar al DNA reordenado y completo que habría así creado una especificidad al azar.

Fig.:7.10



Mecanismos de reordenamiento de los genes del receptor clonotípico
 1) delección de secuencias, 2) pérdida aleatoria y 3) recombinación entre cromátidas..

Generación de la diversidad en los genes del receptor

Hay una serie de factores que intervienen en la generación de la diversidad: a) la unión aleatoria de los múltiples segmentos de los genes de la línea germinal; b) la diversidad de unión que resulta de una fusión imprecisa entre los distintos segmentos genéticos, provocando delecciones y adiciones de nucleótidos, dando así origen a una diferencia en el número de aminoácidos; c) la asociación al azar de las subunidades peptídicas que constituyen el receptor (habría 5.000 tipos distintos de cadenas a y más de 500 de cadenas b, que pueden potencialmente formar 2.5 millones de combinaciones TCR V(D) J) y d) la multiplicidad de los genes variables V.

En contraste con las inmunoglobulinas, los genes de TCR no parecen diversificarse mediante mutaciones somáticas de los genes reordenados, posiblemente debido a la necesidad de reconocimiento de la molécula MHC.

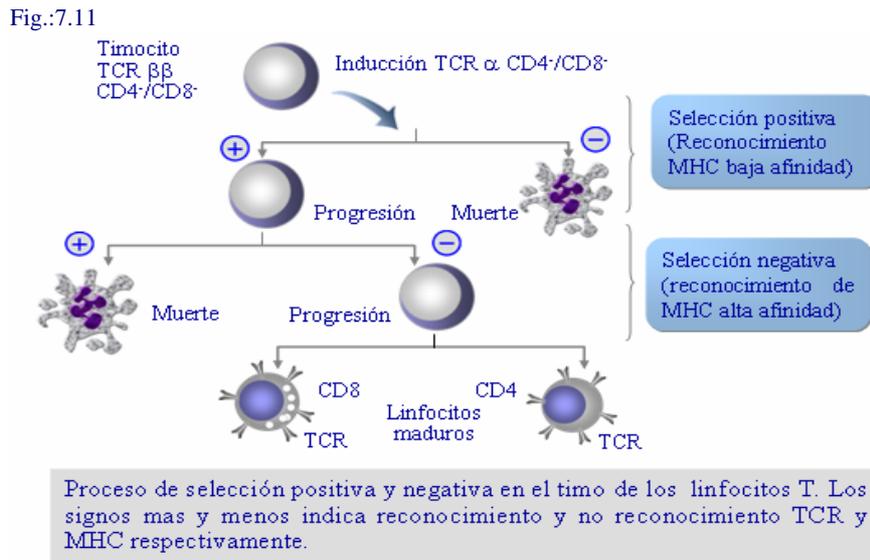
FUNCION DEL RECEPTOR CLONOTIPICO

Las funciones del receptor clonotípico de la célula T son, durante el desarrollo en el timo del linaje T, participar en la selección positiva y negativa, y en la periferia el reconocimiento de antígenos exógenos. Estos fenómenos desembocan en la activación celular, durante la cual se inducen diversos programas funcionales en los linfocitos T: síntesis de factores de crecimiento y de maduración llamados linfocinas, síntesis de perforinas, selección clonal, proliferación celular, etc. En el reconocimiento antigénico, además del receptor clonotípico juegan un papel fundamental otras moléculas de superficie (entre ellas se

encuentran CD4, CD8, CD2, CD45) (ver capítulo sobre activación de linfocitos T). La participación del TCR en la activación de los linfocitos T, será estudiada en el capítulo de activación de linfocitos T, mientras que seguidamente se tratará brevemente la participación de este receptor en el proceso de selección tímica.

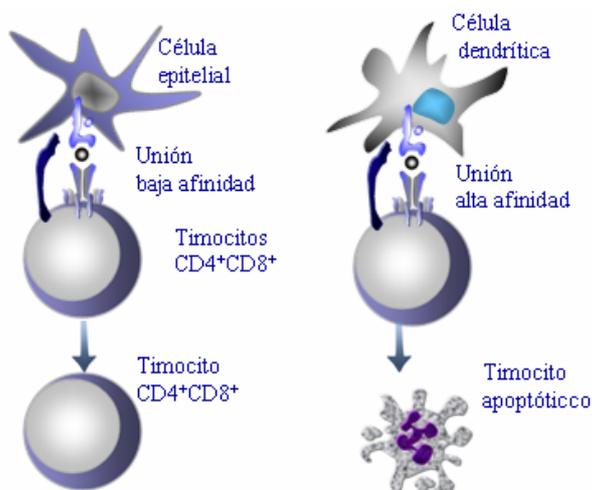
Selección intratímica de los linfocitos T

El desarrollo de las células T en el timo, tal como se vio en el capítulo 2, está controlado por el TCR de los timocitos en dos estadios distintos (figura 7.11). Primero, un homodímero TCR-beta asociado al complejo CD3 controla la expansión de los timocitos inmaduros, media la exclusión alélica del locus TCR-alfa, inicia la expresión génica simultánea de CD4 y CD8, e induce la transcripción del *locus TCR alfa*.



En un segundo estadio, una vez que las células tienen el receptor formado por el heterodímero alfa/beta, la especificidad del TCR interviene controlando el proceso de maduración de los timocitos de dos formas:

Fig.:7.12

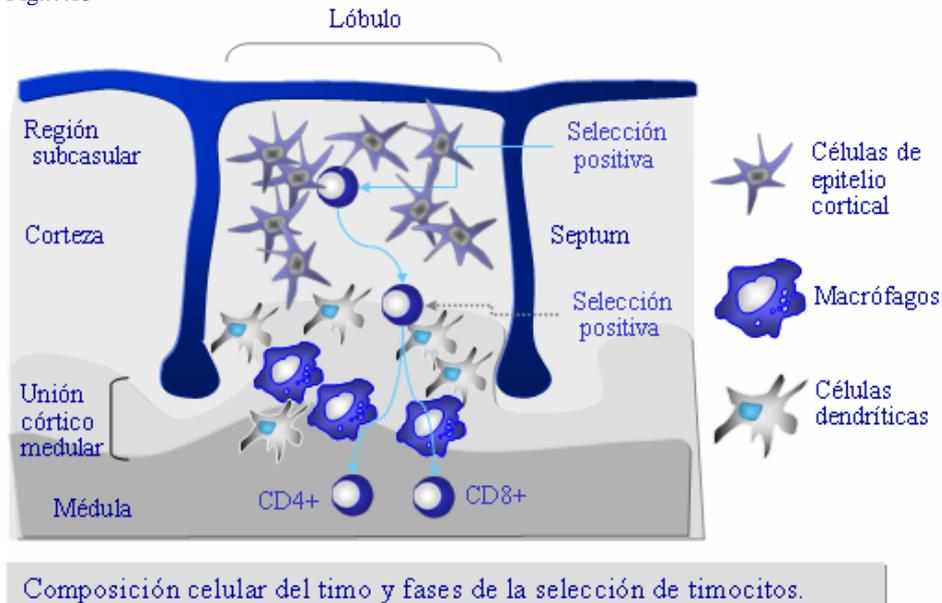


Proceso de selección tímica positiva (izquierda) y negativa (derecha).

- seleccionando estas células para la maduración cuando reconocen las moléculas MHC de clase I y II de las células del epitelio cortical del timo (*selección positiva*) o
- entre las seleccionadas positivamente, entran en una muerte celular programada (apoptosis) cuando sus receptores se unen con alta afinidad a un *complejo MHC-péptido endógeno* (*selección negativa*).

En la figura 7.12 se esquematiza el proceso de selección positiva y selección negativa y en la figura 7.13 la composición celular del timo y principales fases de la selección de timocitos.

Fig.:7.13



Selección positiva de los linfocitos T.

En la selección positiva los timocitos se unen mediante su TCR con baja afinidad a las moléculas HLA clase I y II de las células epiteliales del timo en cuyo caso sobreviven mientras que aquellos timocitos que no participan en este tipo de unión mueren por apoptosis. En definitiva estos linfocitos que se seleccionan positivamente son rescatados de su muerte por apoptosis. En este proceso participan también los péptidos propios presentados por las moléculas de histocompatibilidad también propias de cada individuo. En este proceso también participan los receptores CD4 y CD8 de estos timocitos que como sabemos son doblemente positivos ($CD4^+$ y $CD8^+$). Incluso experimentos bloqueando con anticuerpos monoclonales tanto los receptores CD4 como CD8 han demostrado que la participación de uno u otro de estos receptores hace que los timocitos deriven hacia linfocitos T citotóxicos o linfocitos T colaboradores, según que participe el receptor CD8 o CD4 respectivamente. Este tipo de selección se efectúa principalmente en el córtex del timo.

Selección negativa de los linfocitos T.

Este tipo de selección conduce a la muerte por apoptosis de aquellos timocitos que reconocen con gran avidez mediante su TCR a las moléculas de histocompatibilidad I o II presentes en células dendríticas del timo. En este caso está demostrado que los péptidos propios presentados por las moléculas HLA son de gran importancia. Este tipo de selección es especialmente importante eliminando aquellos clones celulares que al reconocer lo propio (HLA más péptidos propios) pueden tener capacidad autoreactiva una vez han madurado. Precisamente al eliminar estas células se evita esto y la posibilidad de desarrollo de enfermedades autoinmunes en el futuro. Es de destacar, como veremos en el capítulo de activación de linfocitos T, que cuando este tipo de unión de alta afinidad se produce en células maduras, en lugar de muerte por apoptosis, se produce una activación linfocitaria. Este tipo de selección se efectúa principalmente en la médula del timo.

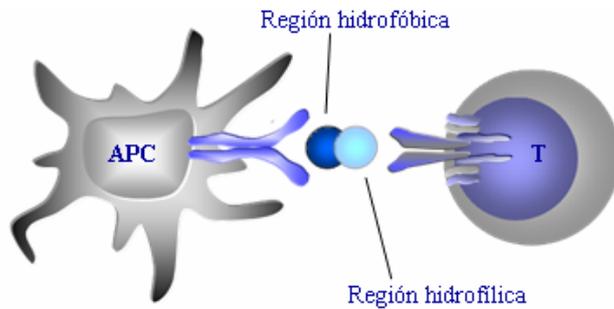
En conclusión con estos dos procesos se garantiza:

- la supervivencia selectiva de los linfocitos T capaces de reconocer péptidos sobre las moléculas MHC del individuo en el que tendrán que trabajar (selección positiva)
- la eliminación de los linfocitos T autorreactivos (selección negativa)

Una vez producida la selección positiva y negativa, las células supervivientes (menos del 2% del total) dejan de expresar uno de los dos correceptores (CD4 o CD8), dando lugar a células $CD4^+CD8^-$ TCRalfa-beta o $CD4^-CD8^+$ TCRalfa-beta maduras (la regulación de la mutua exclusión de los genes CD4 y CD8 no está aún esclarecida).

Reconocimiento del antígeno por el receptor de la célula T

Fig.:7.14



El péptido antigénico tiene dos regiones características: una hidrofóbica y otra hidrofílica.

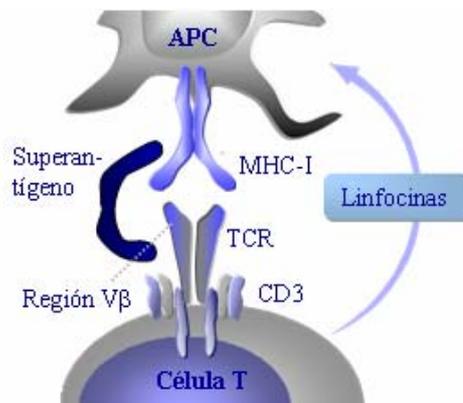
Una vez en la periferia, el linfocito T tiene la capacidad de migrar a través del cuerpo, adhiriéndose tanto funcional como no funcionalmente a distintos tipos celulares, sobre los que reconoce antígenos exógenos. Por otro lado, una célula presentadora de antígeno que ha procesado una proteína antigénica determinada expresará en su superficie celular un largo número de diferentes complejos MHC/antígeno. Los péptidos que son reconocidos por las células T deben tener una estructura secundaria en

a-hélice. Se ha visto que todos los péptidos antigénicos son anfipáticos, con una cara hidrofílica y otra hidrofóbica, pudiendo interactuar una de las caras con el complejo TCR/CD3 y la otra con la molécula de MHC, respectivamente (Figura 7.14). Por esta razón, el reconocimiento de la asociación MHC/péptido antigénico es un proceso dinámico que incluye un primer paso de complejas interacciones célula-célula, antes de que se produzca un contacto productivo que dé lugar a la activación celular.

Reconocimiento de superantígenos

Se denominan superantígenos a aquellos antígenos capaces de reaccionar con distintas moléculas MHC de clase II y TCR de un mismo individuo. Pueden ser exógenos (como las toxinas de ciertos estafilococos), si provienen del exterior, o endógenos (como el retrovirus MMTV), si se reproducen en la línea germinal (Figura 7.15). El reconocimiento del superantígeno se distingue del reconocimiento del péptido antigénico convencional por tres características fundamentales: la especificidad de la célula T a los superantígenos está determinada por la región variable de la cadena beta, siendo independiente de otros componentes del receptor de la célula T; el superantígeno tiene dos sitios de unión, uno para la molécula MHC de clase II, fuera de la hendidura de reconocimiento peptídico, y otro para el TCR, situado en la región V_β fuera del sitio clásico de unión al complejo MHC-antígeno (esta característica hace posible que un mismo superantígeno pueda interactuar con distintas células del repertorio T). Como consecuencia del reconocimiento de superantígenos exógenos en periferia, se produce la activación celular y fuerte expansión de las células T implicadas en el reconocimiento.

Fig.:7.15



Modelo de reconocimiento de superantígenos por el TCR de las células T.

ENFERMEDADES ASOCIADAS AL COMPLEJO TCR/CD3.

Alteraciones de diferente índole del TCR/CD3 pueden dar lugar a enfermedades a veces de difícil diagnóstico.

Receptor clonotípico: oligoclonalidad y enfermedad

Los linfocitos T constituyen, en condiciones normales, una población policlonal en la que están representados, en proporciones equivalentes, todas las regiones V de las cadenas TCR-alfa y TCR-beta. Sin embargo, diferencias en la configuración de los genes del receptor clonotípico o en la selección intratímica pueden afectar al repertorio de linfocitos T, existiendo una reducción de determinados clones y un aumento de los niveles de otros. Estas alteraciones pueden detectarse analizando la expresión de las regiones V de las cadenas alfa y beta de estas células, y se ha demostrado que se asocian a ciertas enfermedades autoinmunes como la artritis experimental inducida por colágeno.

Complejo CD3 y transducción de la señal

Se ha descrito diversas enfermedades causadas por deficiencias que afectan de forma selectiva a una o varias moléculas del *complejo TCR/CD3* (defectos estructurales), o bien por un defecto en la transmisión de la señal de activación al interior celular (deficiencias funcionales, ya sean primarios o secundarios).

Estas deficiencias producen alteraciones en el sistema inmune: disminución del número de linfocitos, inhibición de la proliferación celular, reducción de la síntesis de citocinas, etc. Las consecuencias clínicas que se derivan de estos defectos son variadas y más o menos graves; sobre todo existen infecciones recurrentes y, a veces, enfermedades autoinmunes.

Defectos estructurales

Hasta el momento se han descrito, en humanos, tres deficiencias que afectan al complejo CD3 o proteínas asociadas a él: CD3-gamma, CD3-epsilon y la PTK Zap-70. En los enfermos con déficit de las cadenas CD3-gamma, CD3epsilon hay una disminución del número de moléculas de membrana del *complejo TCR/CD3*, el 50% para la deficiencia de CD3-gamma y un 90% para el CD3-epsilon; este dato sugiere que la cadena epsilon es más importante para la conformación del complejo, y que, como comentamos anteriormente, existirían isoformas del complejo donde las cadenas CD3-gamma y epsilon, que pueden ser alternativas, y suficientes para que CD3 se transporte a la membrana.

Efectos secundarios del reconocimiento a través del TCR/CD3.

Algunos virus pueden producir efectos patogénicos directos en el sistema inmune por interferir en la transducción de señales por el TCR/CD3. Se ha demostrado que algunos virus infectan células T humanas: virus de inmunodeficiencia humana (HIV), *citomegalovirus* (CMV), *herpesvirus* humano tipo 6 (HHV-6), *measles* virus y otros. También se sabe que algunos tumores inducen inmunodeficiencias secundarias de los linfocitos T, probablemente, entre otros factores alteraciones estructurales en el complejo CD3.

BIBLIOGRAFIA

1. Arnaiz-Villena A., Timón M., Rodríguez-Gallego C., Pérez-Blas M., Corell A., Martín-Villa J M., Regueiro J R. (1992). *Human T-cell activation deficiencies*. Immunol Today.
2. Bierer B., Sleckman B. (1989). *The biologic roles of CD2, CD4 and CD8 in T cell activation*. Ann. Rev. Immunol.
3. Fischer A., Arnaiz-Villena A. (1995). *Immunodeficiencies of genetic origin*. Immunol. Today.
4. Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M. (1999). *Primary Immunodeficiency diseases*. Oxford University Pres.
5. Terhorst C., Regueiro JR. T cell activation. (1993). *Clinical Aspects of Immunology*. 5th edition. Lachmann PJ, Peters DK, Rosen FS, Walport MJ editors. Blackwell Sci. Pub.
6. Weiss A. (1993). *T cell antigen receptor signal transduction: A tale of tails and cytoplasmic Protein-Tyrosine Kinases*. Cell.