



## La sinapsis inmunológica, donde convergen la inmunología y la biología celular



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular,  
Universitat Politècnica de València

### Perspectiva histórica

Existe cierta convergencia en la forma y la función entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso. En la función, lo más evidente es la conexión bidireccional en el eje hipotálamo-hipofisiario y en la forma tenemos el mecanismo común de comunicarse las células a través de moléculas solubles de corto rango, en estrecha conexión. Esta idea ya viene de lejos pues en 1994 los inmunólogos Bill Paul (muy conocido por su libro *Fundamental Immunology* y por gestar la serie de *Annual Review in Immunology*) y Bob Seder escribieron un artículo especulativo que hablaba de la comunicación intercelular entre linfocitos, muy al estilo de las sinapsis entre neuronas. El punto crítico era la única acción infligida sobre una célula vecina y en contacto y no sobre el resto de las células de la vecindad. Muy pronto, en 1995 otro investigador, Abraham Kupfer, gracias a sus experimentos llegó a la misma conclusión, ahora sí, de forma empírica. Sus microfotografías revelaban una organización molecular en la zona de contacto de dos células al estilo de una diana de dardos, algo nunca visto hasta el momento en inmunología. A esta estructura se acordó llamarlo sinapsis inmunológica (SI). Posteriores estudios microscópicos con membranas artificiales y proteínas teñidas revelaron la incesante dinámica alrededor de la sinapsis y para ser más concreto alrededor del receptor de la célula T (TCR). Estas sinapsis se han extendido desde los linfocitos T hasta otros tipos celulares incluyendo, como no, a las células NK. De hecho, estos hallazgos sobre la sinapsis de NK's reveló la existencia de receptores inhibidores de las mismas. Y por ello no solamente hablamos de organización molecular para la activación celular sino también para su inhibición.

Aunque las similitudes son manifiestas entre neuronas y linfocitos, algo que nos tiene que quedar claro es la transitoriedad en los segundos.

Las neuronas tejen sus redes de comunicación axón, dendrita y soma de forma estable mientras que los linfocitos lo hacen de forma pasajera. Por ejemplo, un linfocito citotóxico se juntará a su diana y tras inducirle la lisis, en unos minutos buscará otra célula con la que establecer la nueva sinapsis.

### Los complejos de activación supramolecular en el TCR

La activación de los linfocitos T se basa en la interacción entre el TCR y las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad que portan los péptidos antigénicos (MHCp). Debido a que los TCR y el MHCp están unidos a la superficie de la célula T y la célula presentadora de antígeno (APC) respectivamente, el inicio de una respuesta inmune requiere, literalmente, un agarre molecular entre ambas células. La sinapsis inmunológica es esa unión estable entre un linfocito T y una APC y en ella se organizan los distintos complejos de activación supramolecular (SMAC). Springer propuso una base teórica para esa organización de las moléculas en el SI, basada en el tamaño. El complejo de dos moléculas de adhesión, la LFA-1 con ICAM-1 es más grande (aproximadamente de 48 nm) que el complejo de TCR con MHCp (de unos 15 nm), más del triple. Por lo tanto, se predijo que las interacciones LFA-1/ICAM-1 y TCR/MHC se segregarían lateralmente dentro del área de contacto. Posteriormente, estudios en la organización supramolecular de la activación de las células T en 3D reveló grupos de TCR centrales prominentes rodeados por un anillo de moléculas de adhesión descritas como complejos de activación supramolecular central, periférico y distal, o cSMAC, pSMAC y dSMAC, respectivamente.

Así, todo el sistema de reconocimiento antigénico y transducción de señales del TCR, MHCp con



las quinasas Lck y PKC marcan el cSMAC, mientras que LFA-1, ICAM-1 y Talin (interacción con el citoesqueleto) marcan el pSMAC. El dSMAC en el borde exterior está enriquecido en la molécula CD45. Además, el dSMAC es un lamelipodio radial dinámico rico en actina F. La activación de las células T requiere la integración de señales durante horas o días. Es por ello que la SI requiere, además, la participación de la actividad de la actina y la miosina para permitir una rápida interconversión entre interacción estable y motilidad celular.

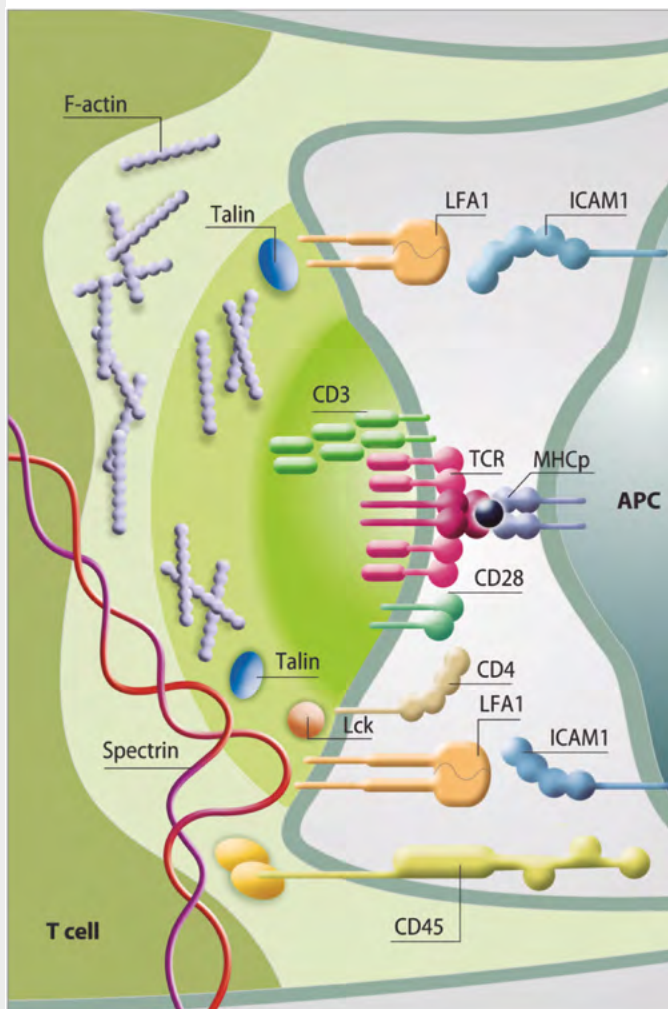
Se conoce bien la dinámica del mecanismo. Los TCR están inicialmente comprometidos en el dSMAC y se trasladan al centro en un proceso dependiente de esa actina F durante un período de unos 5 minutos. A continuación, las moléculas de adhesión forman el pSMAC al mismo tiempo que la primera ola de TCR llega al cSMAC. La señalización de TCR se inicia antes de la formación de cSMAC y segundos después del contacto con el antígeno, y corresponde a la formación de pequeños microgrupos de TCR que reclutan toda la cascada de estimulación temprana de TCR y preceden a la movilización de

calcio. El tamaño de estos microgrupos depende de la densidad de TCR y MHCp y de la calidad de la interacción, pero la señalización después de 15 a 30 minutos es sostenida por 10 a 20 TCR. Estos microgrupos con el TCR se forman en la periferia y se trasladan al centro continuamente durante la señalización sostenida. El CD28 y el TCR muestran una combinación fascinante de aislamiento e interdependencia que es fundamental para entender la tolerancia inmunológica. En el modelo clásico de dos señales, el TCR y las señales coestimuladoras positivas deben aislarse entre sí. Esto permitiría que el sistema tome decisiones deterministas basadas en distintas entradas de los sistemas de reconocimiento adaptativo e innato. En concreto, CD28 solo se activa después de que se inicien las interacciones TCR-MHCp. Las interacciones CD28-CD80 son nucleadas por los microcomplejos de TCR-MHCp y ordenadas en el cSMAC.

### La transducción a través de la sinapsis inmunológica

El complejo TCR carece de actividad catalítica intrínseca pero tiene 10 zonas de activación de tirosinas citoplasmáticas. El complejo TCR se asocia con tres tirosina-quinasas no receptoras para fosforilar estos sitios y transducir señales al interior de la célula. Sin embargo, la co-expresión del complejo TCR con dos de estas quinasas, Lck y la quinsa asociada a  $\zeta$  de 70 kDa (ZAP-70), da como resultado una activación espontánea. Con el fin de preservar la homeostasia inmunológica y como mecanismo de control, dicha activación puede ser desactivada por: (a) Csk, una quinsa reguladora negativa Lck; (b) una proteína de acoplamiento necesaria para llevar Csk a la membrana, y (c) la tirosina fosfatasa transmembrana CD45, que contrarresta la actividad inhibitoria de Csk. Además, CD45 tiene un gran dominio extracelular que se proyecta a ~22 nm desde la superficie celular. Por lo tanto, CD45 se excluye cuantitativamente de áreas en las que las membranas de células T y APC están lo suficientemente cerca como para permitir la interacción TCR-pMHC.

Una vez que se enciende la cascada de quinsa proximal de TCR, el TCR comprometido necesita reclutar LAT, un adaptador palmitoilado, para propagar la señalización aguas abajo. El TCR y el LAT están segregados basalmente en dominios submicrométricos a los que se refieren Lillemeier et al. como islas de proteínas. La fosforilación progresiva de LAT sirve como andamiaje para el ensamblaje cooperativo de un complejo de señalización macromolecular, conocido como el signalosoma LAT, mediante el reclutamiento de PLC- $\gamma$ 1, Grb2/Sos y Gads/SLP-76/Vav/NCK/WASP. Una tercera



Esquema representativo de una sinapsis inmunológica.  
Tomado de Meissner JM, et al PLoS ONE 2017.

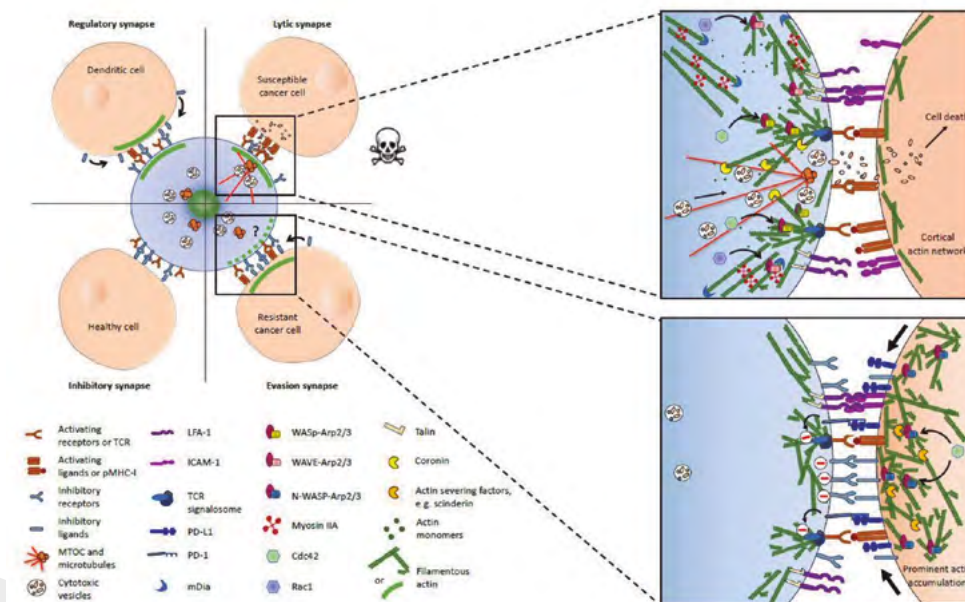


tirosina quinasa no receptora, Itk, fosforila y contribuye a la activación de PLC- $\gamma$ 1. El ensamblaje del signalosoma LAT es fundamental para la transmisión de señales al interior de la célula al generar los segundos mensajeros de inositol trifosfato y diacilglicerol. La reconstitución in vitro del signalosoma LAT revela que el complejo de señal multicomponente representa una fase fluida separada en una interfaz de membrana y tiene una interacción recíproca íntima con la actina F. Tales observaciones son consistentes con la activación de PLC- $\gamma$  por focos de actina F dependientes de WASP asociados con microclusters TCR y LAT. Por lo tanto, la formación de la SI depende de la actina F, mientras que los microtúbulos y los filamentos intermedios son en gran medida imprescindibles para la formación del patrón radial. La activación de las células T también

se ve favorecida por la presentación de pMHC en superficies con dimensiones similares a las de una APC.

### Consideraciones finales

La SI es fundamental para la correcta activación de las células T. En primer lugar, proporciona una señal de parada que coordina el reconocimiento de antígenos y la migración de células T. En segundo lugar, el papel esencial del citoesqueleto de actina en la activación de las células T está relacionado con el papel de la actina en la formación de la SI. En tercer lugar, la SI proporciona un marco para la integración ordenada del TCR y otras señales inmunitarias como la interacción CD28-CD80.



Importancia del citoesqueleto de actina en la formación de la sinapsis inmunológica.

Tomado de Wurzer H, et al Cells 2019.

- Onnis, A., & Baldari, C. T. (2019). Orchestration of Immunological Synapse Assembly by Vesicular Trafficking. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 7). <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00110>
- Basu, R., & Huse, M. (2017). Mechanical Communication at the Immunological Synapse. *Trends in Cell Biology* (Vol. 27, Issue 4, pp. 241–254). <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.10.005>
- Dustin, M. L., & Choudhuri, K. (2016). Signaling and Polarized Communication Across the T Cell Immunological Synapse. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 32, 303–325. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100814-125330>
- Dustin, M. L. (2014). The immunological synapse. *Cancer immunology research* (Vol. 2, Issue 11, pp. 1023–1033). <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0161>
- Fritzsche, M., & Dustin, M. L. (2018). Organization of immunological synapses and kinases. *Structural Biology in Immunology: Structure and Function of Novel Molecules of Immunologic Importance* (pp. 1–37). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803369-2.00001-2>
- Hammer, J. A., Wang, J., Saeed, M., & Pedrosa, A. (2019). Origin, Organization, Dynamics, and Function of Actin and Actomyosin Networks at the T Cell Immunological Synapse. *Annual Review of Immunology*, 37, 201–224. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718>
- Meissner JM, Sikorski AF, Nawara T, Grzesiak J, Marycz K, Bogusławska DM, et al. (2017) all-spectrin in T cells is involved in the regulation of cell-cell contact leading to immunological synapse formation? *PLoS ONE* 12 (12): e0189545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189545>
- Wurzer H, Hoffmann C, Al Absi A, Thomas C. Actin Cytoskeleton Straddling the Immunological Synapse between Cytotoxic Lymphocytes and Cancer Cells. *Cells*. 2019; 8(5):463. <https://doi.org/10.3390/cells8050463>