

- [Publicado: 01 de abril de 2002](#)

Vacunas

Diferenciación de células T de memoria y efectoras: implicaciones para el desarrollo de vacunas

- [Susan M. Kaech](#),
- [E. John Wherry](#) y
- [Rafi Ahmed](#)

[Nature Reviews Inmunología](#) volumen 2 , paginas 251–262 (2002) [Citar este artículo](#)

- **11k** Accesos
- **1120** Citas
- **7** Altmétrico
- [Métricadetalles](#)

Puntos clave

- La memoria de células T a largo plazo se puede atribuir a las siguientes características de las poblaciones de células T de memoria en comparación con las poblaciones de células T vírgenes: una mayor frecuencia de precursores específicos de antígeno (~ 1000 veces); cambios en el perfil de expresión génica que permiten respuestas más rápidas; redistribución cerca del sitio de entrada microbiana; y proliferación homeostática que conduce a la longevidad.
- En comparación con las células T CD4⁺, las células T CD8⁺ parecen ser menos dependientes de la coestimulación para su activación inicial. Se han propuesto dos modelos para explicar esto: las células T CD8⁺ tienen umbrales de activación más bajos o las células T CD8⁺ acumulan señales de activación más rápido que las células T CD4⁺.
- Tanto las células T CD4⁺ como las CD8⁺ se comprometen fácilmente con un programa proliferativo después de un período relativamente breve de estimulación con antígeno.
- Las células T CD8⁺ se dividen más rápido y muestran un mayor nivel de expansión clonal que las células T CD4⁺.

- Para las células T CD8⁺, el compromiso con la proliferación está estrechamente vinculado con el compromiso con la diferenciación de células efectoras y de memoria. Este programa de desarrollo podría asegurar que se forme un grupo suficientemente grande de células T de memoria a pesar de la disminución de los niveles de antígeno en las etapas posteriores de la respuesta.
- Las variaciones en la duración de las señales (receptor de células T o citocinas) podrían conducir al desarrollo de subconjuntos de células T efectoras con patrones efectores y migratorios distintos.
- El linaje de las células T de memoria no se comprende completamente, pero la evidencia disponible sugiere que las células de memoria pueden derivarse de células efectoras o, alternativamente, en algunos casos sin pasar por una etapa efectora.
- La extensión de la muerte celular determina el tamaño de la reserva de células T de memoria; esto podría estar regulado por citocinas de la familia de la interleucina-2, moléculas de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral y moléculas efectoras como la perforina y el interferón-γ.
- La eficacia de la vacuna podría mejorarse mediante estrategias diseñadas para modular las fases de expansión, contracción o memoria de la respuesta de las células T.

Resumen

Trabajos recientes muestran que después de la estimulación con antígeno, las células T CD4⁺ y CD8⁺ se embarcan en un programa de proliferación que está estrechamente relacionado con la adquisición de funciones efectoras y conduce finalmente a la formación de células de memoria. Aquí, discutimos las señales requeridas para el compromiso con este programa de desarrollo y los factores que pueden influir en su progresión. Se discuten los modelos de las vías de diferenciación de las células T efectoras y de memoria, y destacamos las implicaciones de este nuevo conocimiento para la optimización de las estrategias de las vacunas.

Principal

La vacunación ha tenido un papel importante en la reducción de la mortalidad y morbilidad causadas por enfermedades infecciosas. El objetivo final de una vacuna es desarrollar una protección inmunológica de larga duración, mediante la cual se "recuerda" el primer encuentro con un patógeno, lo que

conduce a respuestas de memoria mejoradas que previenen por completo la reinfección o reducen en gran medida la gravedad de la enfermedad.

Las células especializadas conocidas como células T y B de memoria, y las células B efectoras de larga duración (células plasmáticas), que secretan de forma constitutiva anticuerpos "neutralizantes" de alta afinidad, son la base de la memoria inmunológica. El compartimento de las células T de memoria consta de células T CD4⁺ y CD8⁺ que pueden adquirir rápidamente funciones efectoras para matar las células infectadas y / o secretar citocinas inflamatorias que inhiben la replicación del patógeno. Las células T efectoras CD4⁺ también ayudan a las respuestas de las células B y mejoran el desarrollo de las células T CD8⁺, mediante la activación de las células presentadoras de antígenos (APC) o la secreción de citocinas, como la interleucina-2 ([IL-2](#)), [IL-4](#). e [IL-5](#). En algunas situaciones, la inmunidad protectora puede estar mediada por solo una de las ramas del sistema inmunológico, como los anticuerpos o las células T CD8⁺, pero para un control óptimo de los patógenos, es necesario movilizar las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares.

Aunque podría haber paralelismos interesantes entre el desarrollo de las células T y B de memoria, esta revisión se centrará en la formación de células T efectoras y de memoria y, en particular, examinaremos algunos de los modelos recientes que se han propuesto para el desarrollo de estas celdas. Discutiremos principalmente la formación de células T CD8⁺ de memoria , en lugar de células T CD4⁺ , ya que este proceso se ha caracterizado mejor *in vivo* , pero esto se discutirá junto con el desarrollo de células T CD4^{+de memoria} , debido a la interesante similitudes y diferencias que se están identificando.

Principios de la protección inmunológica de las células T

Está bien establecido que la respuesta anamnésica mediada por las células T CD4⁺ y CD8^{+de memoria} es más rápida y agresiva que la respuesta primaria. Esta respuesta más rápida de las células T, en asociación con las respuestas de los anticuerpos, puede controlar las infecciones secundarias rápidamente y eliminar completamente el patógeno. Las comparaciones entre las células T vírgenes y las de memoria han comenzado a revelar la base fisiológica de las respuestas de recuerdo intensificadas de las células T de memoria.

Primero, como consecuencia de la expansión clonal durante la infección primaria, los experimentos en ratones han demostrado que puede haber un aumento sustancial (~ 1000 veces) en la frecuencia de precursores de células

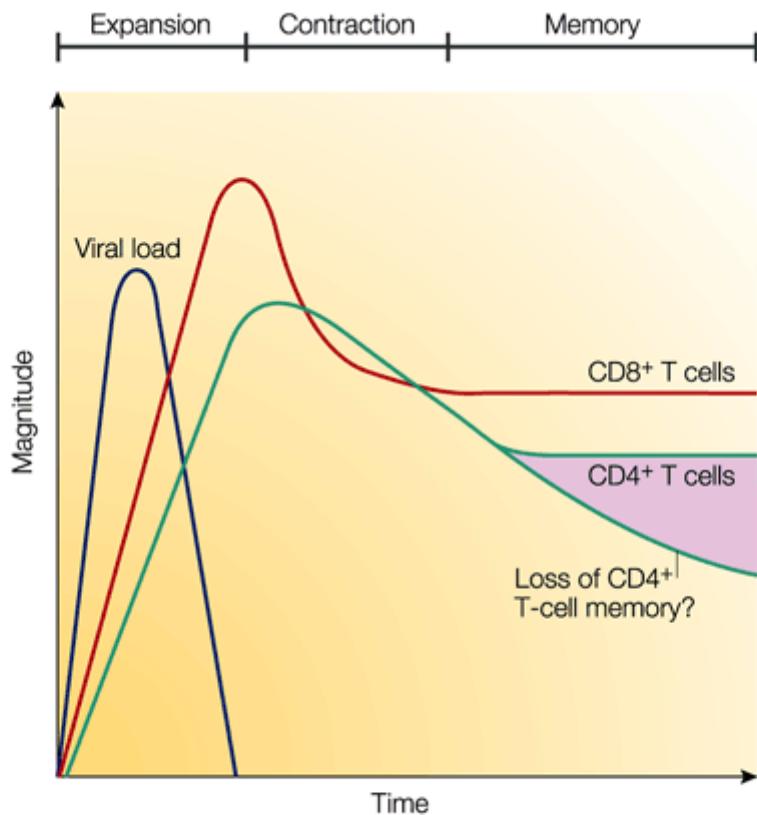
T específicas de antígeno en animales inmunes en comparación con animales no tratados previamente [1](#)[2](#)[3](#)[4](#)[5](#) .

En segundo lugar, a medida que las células T vírgenes se diferencian en células de memoria, su perfil de expresión génica se reprograma mediante cambios en la estructura de la cromatina y el perfil de factores de transcripción activos [6](#) . Por ejemplo, los genes que codifican interferón- γ ([IFN- \$\gamma\$](#)) y moléculas citotóxicas, como [perforina](#) y [granzima B](#), no se expresan en células T CD8⁺ vírgenes, pero se expresan constitutivamente en células T CD8⁺ efectoras y de memoria [7](#)[8](#)[9](#)[10](#)[11](#). Aunque la síntesis de estas proteínas se produce de forma intermitente regulada por el contacto con el antígeno, los niveles elevados de las transcripciones del ARN mensajero confieren a las células T CD8⁺ memoria la capacidad de producir mayores cantidades de estas proteínas más rápidamente que las T vírgenes. celdas [2](#)[8](#)[9](#)[12](#)[13](#)[14](#) .

En tercer lugar, las células T CD8⁺ memoria expresan un patrón diferente de proteínas de superficie que participan en la adhesión celular y la quimiotaxis de las células T vírgenes, lo que permite que las células T de memoria se extravasen hacia tejidos no linfoides y sitios mucosos (para una revisión, ver Ref. [15](#)). Esto permite que las células T de memoria examinen los tejidos periféricos donde generalmente se inician las infecciones microbianas. Recientemente, las células T de memoria CD8⁺ que residen en estos tejidos periféricos se han denominado células T de memoria ``efectoras'', mientras que las que se encuentran en los órganos linfoides se denominan células T de memoria ``centrales'' ([cuadro 1](#)) [16](#)[17](#)[18](#)[19](#) .

En cuarto lugar, las poblaciones de células T de memoria se mantienen durante mucho tiempo debido a la proliferación de células homeostáticas, que se produce a un ritmo lento pero constante ([cuadro 2](#)). Curiosamente, la tasa de esta división celular homeostática debe ser igual a la tasa de muerte celular, porque el número de células T CD8⁺ de memoria permanece relativamente constante a lo largo del tiempo [2](#)[20](#) . Determinar los factores que regulan la proliferación de células T CD8⁺ memoria es un objetivo importante; Las citocinas como IL-2, [IL-15](#) e [IL-7](#) podrían hacer contribuciones importantes, pero sus funciones aún no se han definido completamente [21](#)[22](#)[23](#) . En contraste con CD8⁺ Memoria de células T, un estudio reciente indicó que la memoria de células T CD4⁺ específicas del virus disminuye lentamente con el tiempo [20](#) ([Fig. 1](#)). No se han identificado citocinas que regulan el número de células T CD4⁺ de memoria, pero es interesante especular que la estabilidad diferencial de la memoria de células T CD4⁺ y CD8⁺ podría deberse a los distintos efectos de la IL-15 en las poblaciones respectivas. - las células T CD8⁺ memoria proliferan en respuesta a IL-15, mientras que las células T CD4⁺ memoria no lo hacen [21](#) .

Figura 1: Respuestas de células T antivirales CD8⁺ y CD4⁺.



Nature Reviews | Immunology

Se indican las tres fases de la respuesta inmune de las células T (expansión, contracción y memoria). Las células T específicas de antígeno se expanden clonalmente durante la primera fase en presencia de antígeno. Poco después de la eliminación del virus, sobreviene la fase de contracción y el número de células T específicas de antígeno disminuye debido a la apoptosis. Después de la fase de contracción, el número de células T específicas del virus se estabiliza y puede mantenerse durante largos períodos de tiempo (la fase de memoria). Tenga en cuenta que, típicamente, la magnitud de la respuesta de las células T CD4⁺ es menor que la de la respuesta de las células T CD8⁺, y la fase de contracción puede ser menos pronunciada que la de las células T CD8⁺. La cantidad de células T CD4⁺ de memoria podría disminuir lentamente con el tiempo, como se informó recientemente²⁰.

[Imagen de tamaño completo](#)

Por lo tanto, es el mayor número de células T específicas de antígeno y sus respuestas más rápidas, la ubicación anatómica (es decir, cerca de los sitios de entrada microbiana) y la longevidad lo que explica colectivamente cómo las células T de memoria confieren inmunidad protectora a largo plazo.

Etapas de las respuestas de las células T

El camino hacia el desarrollo de las células T de memoria sigue estando delineado, pero hay claramente tres etapas por las que pasan las células T a medida que se diferencian en células de memoria [24](#) ([Fig. 1](#)). La primera etapa, la fase de 'expansión', se inicia en los tejidos linfoides, donde el encuentro con el antígeno induce a las células T vírgenes a expandirse clonalmente y diferenciarse en células T efectoras, conocidas como células T auxiliares (T_H) o linfocitos T citotóxicos (CTL).) para células T $CD4^+$ y $CD8^+$, respectivamente. A través de las capacidades combinadas de $CD4^+$ y $CD8^+$ células T efectoras para secretar citocinas inflamatorias y matar las células infectadas, una infección viral aguda típica puede resolverse en unos días. Durante las semanas que siguen a la eliminación del patógeno, la mayoría (> 90%) de las células T efectoras mueren, y esta segunda etapa a menudo se denomina fase de "muerte" o período de contracción. Las células T supervivientes entran en la tercera etapa, la fase de "memoria", en la que la cantidad de células T de memoria se estabiliza y estas células se mantienen durante largos períodos de tiempo. Los factores decisivos que determinan qué células T viven o mueren aún no están claros y se discutirán con mayor detalle a continuación.

Umbrales de activación de células T $CD4^+$ y $CD8^+$

El contexto en el que la célula T reconoce el antígeno, la abundancia de antígeno y la duración de la exposición al antígeno son parámetros importantes que pueden afectar la velocidad y naturaleza de la respuesta de la célula T. Los activadores más efectivos de las células T son las células dendríticas maduras (CD) que han sido activadas, ya sea por estímulos inflamatorios, como los interferones [tipo I \(IFN tipo I\)](#), que son producidos por la respuesta inmune innata, o $CD4^+$ T_H afines. células a través de interacciones [CD40](#)-ligando [CD40](#) ([CD154](#)). Esto aumenta su expresión de MHC y moléculas coestimuladoras, que son necesarias para la máxima estimulación de las células T. Interacciones entre moléculas coestimuladoras y sus ligandos, como [CD28](#)- [CD80](#), CD40-CD154, [41BB](#) - [4-1BBL](#), [OX40](#) - [OX40L](#) y [CD27](#) - [CD70](#) interacciones, puede afectar el nivel de activación de células T mediante la mejora de receptor de células T (TCR) de señalización y / o proporcionar señales adicionales que aumentar la expansión de las poblaciones de células T y sus respuestas [25](#) [26](#) [27](#) [28](#) [29](#) [30](#) [31](#). Además, las moléculas coestimuladoras pueden actuar temprano para aumentar las señales mediadas por TCR (por ejemplo, CD28 y CD40) o más tarde para mantener las respuestas de las células T (por ejemplo, OX40 y 4-1BB) [28](#) [32](#) [33](#). Sin embargo, varios análisis de infecciones virales o bacterianas en ratones que son deficientes en moléculas coestimuladoras, como CD28, CD154, OX40 y 4-1BBL, han demostrado que los efectos de

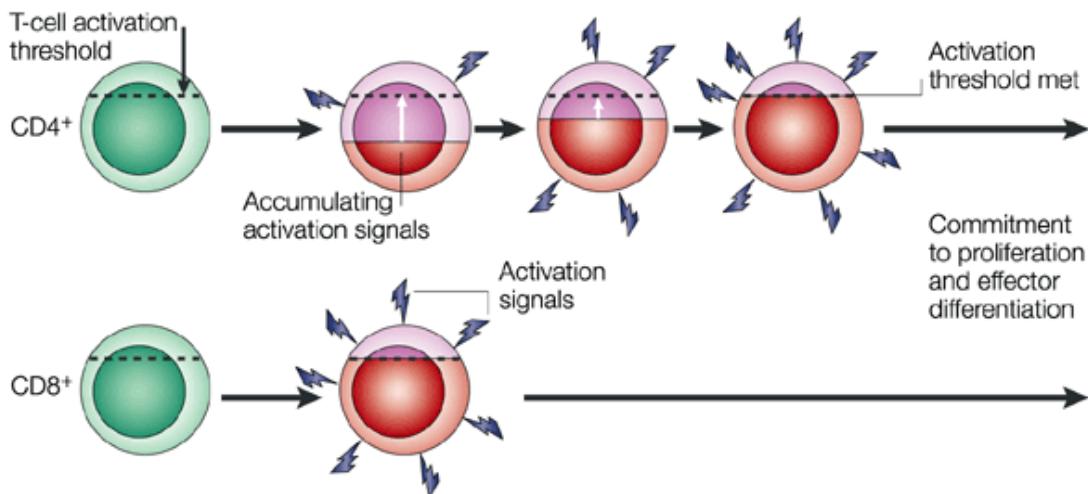
estas moléculas accesorias en las células T CD4⁺ y CD8⁺ las respuestas pueden variar ([Tabla 1](#)). Por ejemplo, en ausencia de CD28, CD154 y OX40, las respuestas de las células T CD4⁺ están gravemente afectadas en todos los sistemas modelo infecciosos que se han probado, mientras que las respuestas de las células T CD8⁺ se ven afectadas de forma moderada o nula [25](#) · [27](#) · [34](#) · [35](#) · [36](#) · [37](#) · [38](#) · [39](#) . Por el contrario, las respuestas de células TCD4⁺ parecen ser normales en animales 4-1BBL^{-/-}, mientras que el número de CTL se reduce ligeramente [26](#) . Los requisitos diferenciales para las moléculas coestimuladoras en las respuestas de las células TCD4⁺ y CD8⁺ indican que distintos mecanismos están implicados en el desarrollo de las células T efectoras CD8⁺ y CD4⁺, como describieron recientemente Szabo *et al.* [40](#) . Además, esto sugiere que existen diferentes umbrales para la activación de células TCD4⁺ y CD8⁺. Es posible que el umbral sea inherentemente más bajo en CD8. Las células T⁺ o los factores extrínsecos hacen que las células T CD8⁺ acumulen señales de TCR más rápido que las células T CD4⁺, lo que reduce la necesidad de coestimulación ([Fig. 2](#)). De hecho, el estricto requisito de CD28 en la activación de células T CD4⁺ puede superarse mediante concentraciones más altas de antígeno o períodos más prolongados de exposición al antígeno [35](#) · [41](#) . Quizás, un factor contribuyente importante es que la expresión de moléculas de MHC de clase I es casi ubicua, mientras que las moléculas de MHC de clase II se expresan en un conjunto más limitado de células. Esta diferencia podría proporcionar a las células T CD8⁺ más oportunidades de encontrar antígenos que CD4⁺ Células T, que hace que las células T CD8⁺ alcancen su umbral de activación más rápido que las células T CD4⁺.

Tabla 1 Respuestas de células T en ausencia de moléculas coestimuladoras

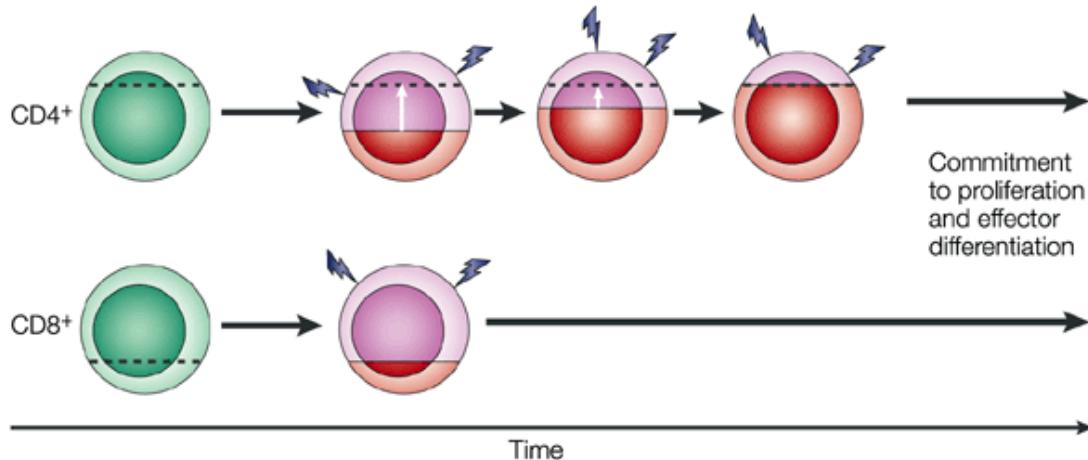
[**Mesa de tamaño completo**](#)

Figura 2: Diferencias en los umbrales de activación de las células T CD4⁺ y CD8⁺.

a Cell-extrinsic factors regulate T-cell activation thresholds



b Cell-intrinsic factors regulate T-cell activation thresholds



Nature Reviews | Immunology

a | Los factores que son extrínsecos a la célula T podrían mediar diferencialmente la activación de las células T CD4⁺ y CD8⁺. En este modelo, las células T CD4⁺ y CD8⁺ tienen umbrales de activación similares, pero las células T CD8⁺ 'ven' diferentes niveles (y / o tipos) de señales de activación que las células T CD4⁺, y las células T CD8⁺ se comprometen más rápidamente a la proliferación y diferenciación. El sombreado rojo indica un estado de activación creciente en relación con el umbral de activación. **b** | Un modelo intrínseco en el que los umbrales de activación son diferentes para las células T CD4⁺ y CD8⁺. Las células T tienen un requisito de activación más bajo, lo que permite que el umbral de activación pase más rápidamente que para las células T CD4⁺.

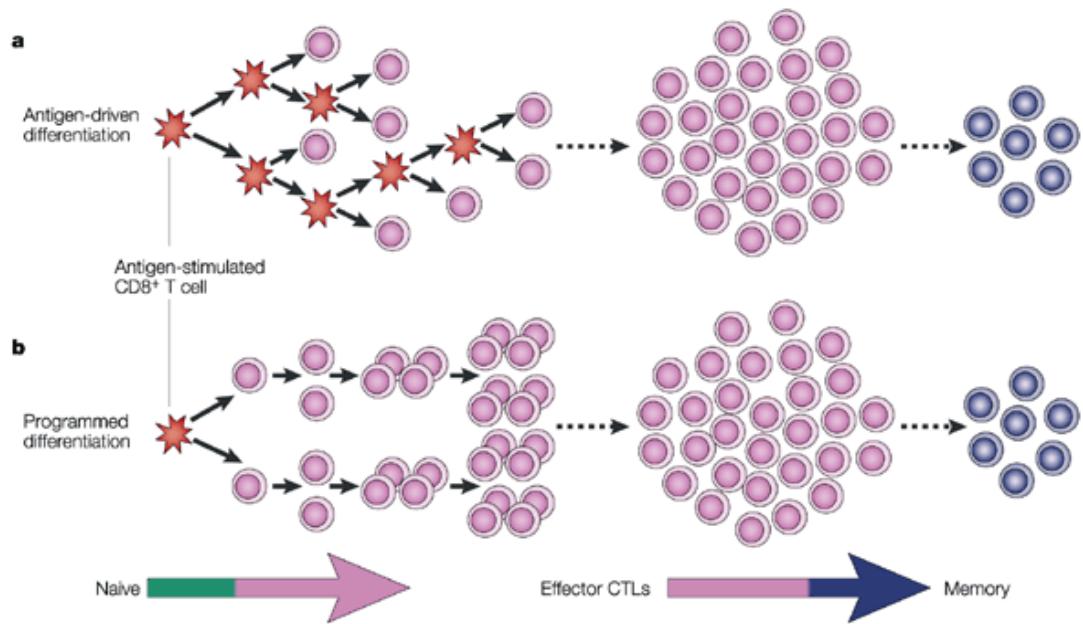
[Imagen de tamaño completo](#)

Compromiso con la expansión clonal de células T

A medida que las células T vírgenes reciben señales antigénicas y coestimuladoras apropiadas, se comprometen con la expansión clonal y la diferenciación en células efectoras. Comprender cómo se regula este compromiso podría brindar importantes oportunidades terapéuticas para aumentar o anular las respuestas inmunitarias. Estudios recientes se han centrado en la duración de la estimulación antigénica que se requiere para que las células T se comprometan con la proliferación eliminando las células T del antígeno en diferentes momentos. En presencia de APC profesionales, las células T CD4⁺ vírgenes requirieron un mínimo de seis horas de estimulación antigénica, pero en condiciones que carecían de coestimulación, se requirieron más de 24 horas de exposición al antígeno para inducir la diferenciación [41](#) [42](#) [43](#). Estos datos indican que deben alcanzarse umbrales de activación específicos para que las células T CD4⁺ vírgenes se comprometan a responder al antígeno y que las señales coestimuladoras facilitan este proceso.

En tipos similares de experimentos, las células T CD8⁺ estimuladas durante períodos breves (2–24 horas) podrían comprometerse con al menos 7–10 divisiones celulares [14](#) [44](#) [45](#) [46](#). Es importante enfatizar que, en estos experimentos, solo las células T CD8⁺ naïve 'parentales' vieron antígeno, pero el encuentro inicial fue suficiente para mantener la proliferación en las células hijas en ausencia de estimulación antigénica adicional. Esto indicó que una vez que las células T CD8⁺ alcanzan un cierto umbral de activación, se produce una respuesta proliferativa programada ([Fig. 3](#)). Se requieren más investigaciones para determinar claramente si CD8⁺Las células T pueden comprometerse más rápido que las células T CD4⁺ (dos frente a seis horas), pero si es así, esto podría respaldar los diferentes requisitos de activación / coestimulación de las células T CD4⁺ y CD8⁺ vírgenes que se comentan anteriormente ([Fig.2](#)) .

Figura 3: Desarrollo programado de células T CD8⁺ efectoras y de memoria .



Nature Reviews | Immunology

a | La proliferación de células T CD8⁺ depende de encuentros repetidos con el antígeno. Cada célula que es estimulada por el antígeno (rojo) se divide y se diferencia progresivamente en linfocitos T citotóxicos efectores (CTL) y luego en células T CD8^{+de memoria} con cada división celular sucesiva. Según este modelo, es fundamental que cada célula hija sea estimulada con antígeno; La división de células T CD8⁺, y posiblemente la diferenciación, se detendría con la eliminación del antígeno. **b** | Las células T CD8⁺ están programadas en el desarrollo para dividirse al menos entre 7 y 10 veces y diferenciarse en CTL efectores y CD8^{+de memoria} funcional de larga duración. Células T. El estímulo antigénico inicial desencadena este programa de desarrollo, de manera que las células T CD8⁺ se comprometen con la proliferación y diferenciación. La estimulación antigénica adicional de las células hijas podría aumentar el número de veces que las células T CD8⁺ activadas se dividen, pero no es necesario completar este programa de desarrollo.

[Imagen de tamaño completo](#)

Tasas de proliferación de células T y tamaños de ráfaga

Aunque las células T CD4⁺ y CD8⁺ se comprometen a proliferar después de períodos relativamente cortos de estimulación antigénica, las células T CD4⁺ tienen una tasa de división celular más lenta *in vitro* e *in vivo* en comparación con las células T CD8⁺. Durante las primeras 24 horas de estimulación, las células T CD4⁺ y CD8⁺ se preparan para la expansión clonal y aumentan de tamaño, pero no se observa división celular. Poco después, la división de células T CD8⁺ comienza a un ritmo rápido (~ 6-8 horas por

división celular), mientras que CD4⁺ La división de células T generalmente se retrasa durante otras 12 a 24 horas (36 a 48 horas después del estímulo inicial) y luego ocurre a un ritmo ligeramente más lento (~ 10 horas por división celular) [9](#) · [14](#) · [20](#) · [42](#) · [46](#) · [47](#) · [48](#). Estas diferencias proliferativas entre las células T CD4⁺ y CD8⁺ se mostraron claramente *in vivo* en un estudio reciente de Foulds *et al.* [49](#) La tasa más lenta de proliferación de células T CD4⁺ podría explicar parcialmente por qué la respuesta de las células T CD4⁺ típicamente alcanza su punto máximo 1 a 2 días después de la CD8⁺ Respuesta de las células T durante la infección viral [20](#) · [27](#).

Además de tasas más rápidas de división celular, el aumento en el número de células T CD8⁺ específicas de antígeno es sustancialmente mayor que el de células T CD4⁺ durante infecciones virales y bacterianas en ratones, lo que sugiere que las células T CD8⁺ tienen una mayor potencial proliferativo que las células T CD4⁺ ([Fig.1](#)) [20](#) · [27](#) · [49](#) · [50](#) · [51](#). Se ha estimado que las células T CD8⁺ se dividen entre 15 y 20 veces durante una infección aguda por el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), mientras que las células T CD4⁺ se dividen aproximadamente nueve veces [2](#) · [20](#). Sin embargo, el número de veces que las células TCD4⁺ y CD8⁺ se dividen *in vivo* también podría ser una consecuencia de los patrones de expresión diferencial de las moléculas del MHC de clase I y clase II a los que se hizo referencia anteriormente. Además, puede que no sea necesario que la expansión de las células TCD4⁺ sea tan grande como la expansión de las células TCD8⁺, porque una sola célula TCD4⁺ puede proporcionar ayuda para múltiples CTL y células B.

Se desconocen los mecanismos que controlan la velocidad y el grado de división celular de las células T CD4⁺ y CD8⁺. Lo que está claro es que el grado de proliferación de células T está gobernado por la cantidad de antígeno disponible *in vivo*. Al infectar ratones con cepas de vaccinia recombinantes que producían cantidades altas o bajas de un epítopo de ovoalbúmina (OVA), un grupo mostró que la magnitud de la población de CTL que respondía era proporcional a la abundancia del epítopo [52](#). Otros experimentos que involucraron la transferencia de un número igual de células T transgénicas con TCR a ratones y luego la titulación de diferentes dosis de estímulos, como péptidos, CD cargadas con péptidos o *Listeria* recombinante que expresa epítopo.- han demostrado también que cuanto mayor es la carga de antígeno, mayor es el número de células efectoras que se producen [14](#) · [45](#) · [53](#) · [54](#). Tomados junto con el modelo de proliferación programada de células T, estos datos muestran que, con un contacto mínimo con el antígeno, las células T CD8⁺ activadas pueden dividirse al menos 7-10 veces, pero si el antígeno persiste, se puede lograr una expansión aún mayor. Sin embargo, las poblaciones de células efectoras no continúan expandiéndose exponencialmente durante la infección viral crónica, lo que

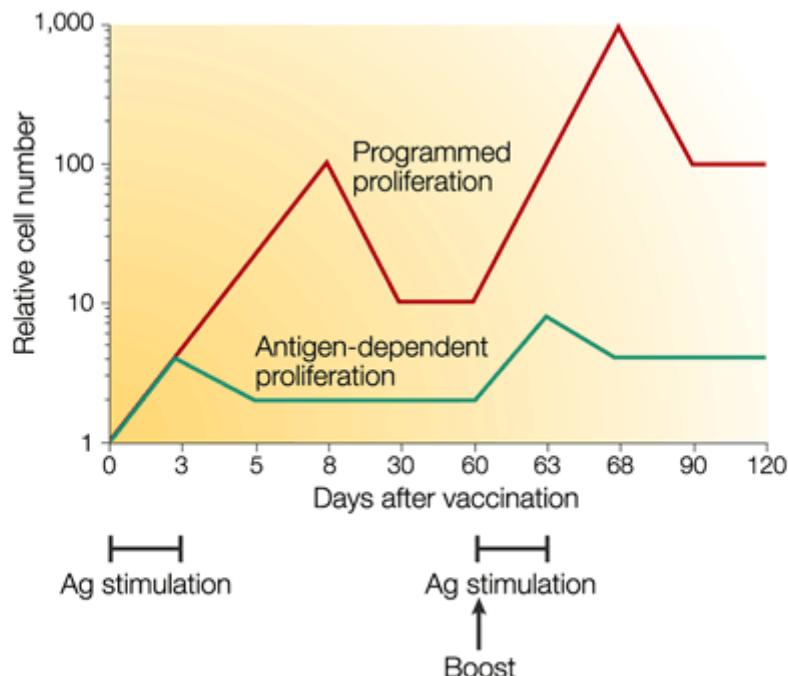
indica que la proliferación de células T CD8⁺ impulsada por antígenos no puede mantenerse indefinidamente. En el caso de la infección crónica por LCMV en ratones, la tasa de proliferación del efecto CD8⁺Las células T se ralentizan, las células pierden función ([AGOTAMIENTO](#)) y algunas se eliminan físicamente [55](#)·[56](#)·[57](#)·[58](#). Por lo tanto, el número y la función de las células T efectoras CD8⁺ se reducen cuando los niveles de antígeno permanecen altos durante períodos de tiempo prolongados.

Compromiso con la diferenciación de células T efectoras

Diferenciación de células T CD8⁺. El desarrollo de respuestas de las células T efectoras está estrechamente relacionado con la expansión clonal, pero ¿son los mismos factores que guían el compromiso con la proliferación y la diferenciación de las células efectoras? Estudios recientes de células TCD8⁺ han demostrado que el vínculo entre el compromiso con la expansión clonal y la diferenciación de células efectoras es notablemente estrecho; la misma duración de la estimulación antigenica (2 a 24 horas) que impulsó la proliferación de las células TCD8⁺ vírgenes fue suficiente para que se comprometieran a diferenciarse en células efectoras que pudieran secretar IFN-γ, factor de necrosis tumoral ([TNF](#)) e IL-2 y matar las células infectadas [14](#)·[44](#)·[45](#). Estos datos indican que las células T CD8⁺ vírgenes están programadas en el desarrollo para expandirse clonalmente y diferenciarse en CTL después de un breve encuentro con el antígeno ([Fig. 3](#)). Aunque las propiedades efectoras de CTL se adquirieron después de tan solo 2 a 24 horas de estimulación, queda por determinar si la calidad de las propiedades efectoras se ve afectada por la duración de la estimulación antigenica *in vivo*. Parece que las células T que se activan en diferentes condiciones, como con bacterias muertas por calor o en presencia de altas concentraciones de IL-2 o IL-15, podrían desarrollar funciones subóptimas y / o alteradas de las células T efectoras CD8⁺ [59](#)·[60](#).

El desarrollo programado de células T CD8⁺ tiene varias ventajas. Primero, alivia la necesidad de confinamiento prolongado de los CTL en los órganos linfoides, lo que permite su migración a sitios periféricos de infección y / o inflamación para eliminar las células infectadas. En segundo lugar, también podría afectar considerablemente la cantidad de células T CD8⁺ de memoria que se generan, porque el tamaño del conjunto de células T de memoria está directamente correlacionado con el de la población de células efectoras [1](#)·[2](#)·[3](#)·[61](#). En varios modelos de infección viral y bacteriana aguda, el número de células T efectoras CD8⁺ alcanza su punto máximo 2 a 3 días después de que se elimina el patógeno infeccioso. Si cada CD8⁺La división de las células T se reguló estrictamente por contacto con el antígeno, el número de CTL efectores alcanzaría un pico antes y alcanzaría un máximo inferior y, en consecuencia, se generarían menos células T CD8⁺ de memoria ([Fig. 4](#)).

Figura 4: Comparación del efecto de la proliferación de células T programadas frente a la dependiente de antígeno sobre el número de células T de memoria formadas en condiciones limitantes de antígeno.



Nature Reviews | Immunology

Si la proliferación de células T estuviera estrictamente regulada por contacto con el antígeno (Ag) (línea verde), las células efectoras dejarían de dividirse antes en condiciones limitantes de antígeno y el tamaño de la explosión de células efectoras sería menor que si las células T estuvieran programadas para continuar, proliferando en ausencia de antígeno (línea roja). En consecuencia, se generaría un mayor número de células T de memoria con el desarrollo programado de células T. Si las células de memoria reencontraran el antígeno, por ejemplo, debido a una vacuna de refuerzo, entonces los efectos del desarrollo programado se amplificarían, porque la expansión secundaria sería nuevamente mayor que la de la proliferación dependiente de antígeno. Por lo tanto, la inmunidad protectora podría establecerse antes.

[Imagen de tamaño completo](#)

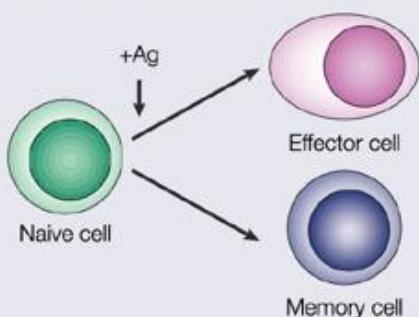
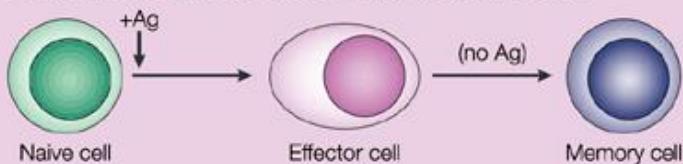
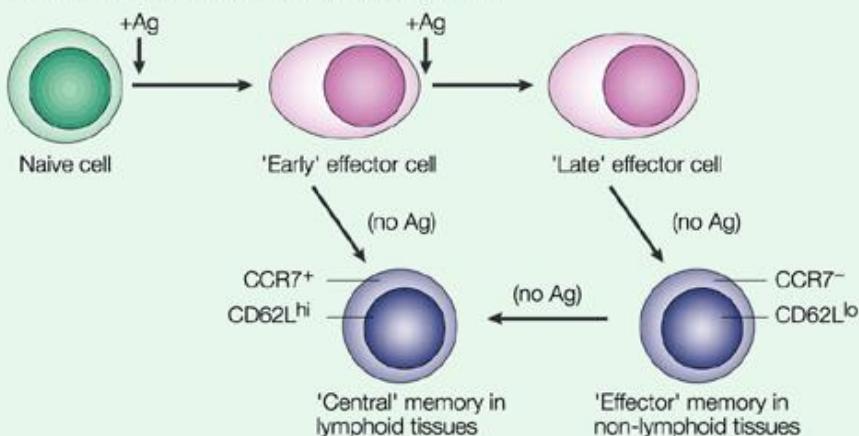
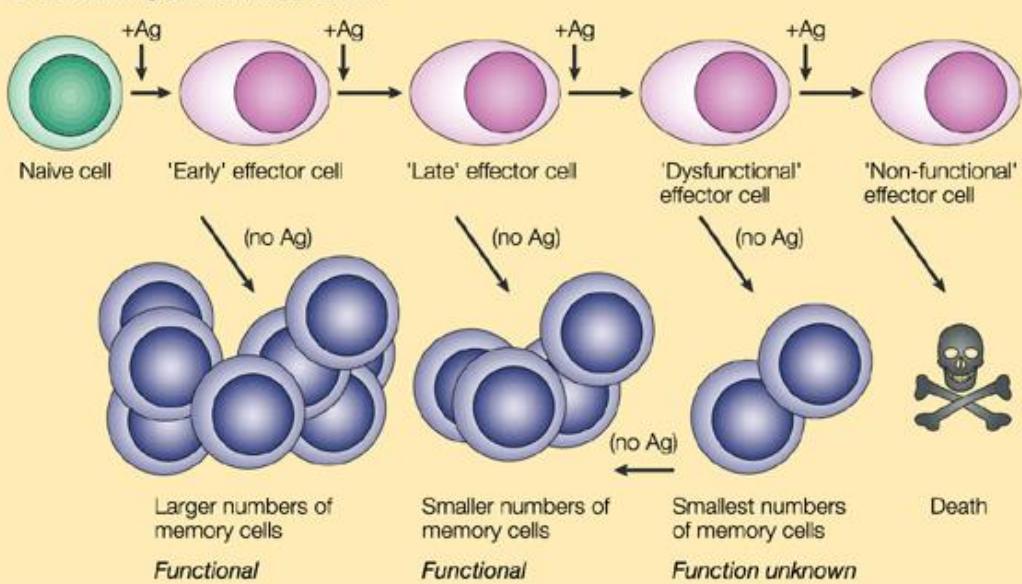
Diferenciación de células T CD4⁺. Un tipo similar de programa de desarrollo también podría impulsar la diferenciación de las células TCD4⁺ activadas, pero la formación de células TCD4⁺ efectoras podría estar influenciada en mayor medida que para las células TCD8⁺ por factores extrínsecos, como la duración del antígeno, exposición y los tipos de citocinas presentes [35](#), [41](#), [42](#), [62](#), [63](#). A diferencia de las células TCD8⁺ ingenuas, que se comprometen con el desarrollo de células T efectoras y de memoria dentro de las 24 horas posteriores a la estimulación, las CD4⁺ ingenuas Las células T requirieron más

de 48 horas de estimulación antigenica continua para comprometerse con la formación de fenotipos efectores polarizados T_H 1 o T_H 2 *in vitro* (es decir, la secreción de IFN-γ o IL-4, respectivamente). Incluso después de 48 horas, una gran proporción de las células T CD4⁺ no desarrollaron propiedades efectoras (es decir, no estaban polarizadas) [62](#). Las células T CD4⁺ no polarizadas produjeron IL-2, pero poco o nada de IFN-γ o IL-4 (Refs. [63](#), [64](#)). Un análisis más detallado mostró que las células T CD4⁺ se volvieron cada vez más 'bloqueadas' en la T_H 1 o T_H 2 fenotipos con cada división celular sucesiva; las células que se habían dividido más de cuatro veces en condiciones de polarización T_H 1 no podían revertir a un fenotipo T_H 2, pero las células que se habían dividido menos de cuatro veces podían revertir [65](#)·[66](#)·[67](#). Sin embargo, se informó recientemente que la proliferación de células T CD4⁺ y la diferenciación efectora pueden desacoplarse [68](#). Las células T CD4⁺ que se expusieron brevemente al antígeno se pudieron dividir aproximadamente siete veces, pero las propiedades efectoras óptimas de T_H 1 no se desarrollaron a menos que el TCR se reconectara y las células se expusieran continuamente a citocinas polarizantes de T_H 1 [68](#). Esto concuerda con hallazgos previos de que la adición de citocinas polarizantes disminuye significativamente la duración de la estimulación antigenica que se requiere para que las células T CD4⁺ se comprometan con la diferenciación. En presencia de [IL-12](#), T_H 1 funciones efectoras (secreción de IFN-γ) estaban presentes después de 24 horas de estimulación, mientras que ~ 72 horas de estimulación fue necesario para inducir la función efectora en cultivos que carecían de esta citocina [62](#). Se observó un efecto similar para las citocinas polarizadoras de T_H 2, excepto que se requirió una mayor duración de estimulación para el desarrollo de una T_H 2 fenotipo efectivo. Además, la IL-2 puede afectar la progresión de la división programada de células T CD8⁺ y CD4⁺; la proliferación aumentó o disminuyó por la presencia o ausencia de IL-2, respectivamente [14](#)·[42](#)·[46](#). Por lo tanto, parece que las células T CD8⁺ ingenuas se comprometen con la diferenciación de células efectoras más fácilmente que las células T CD4⁺. Como se describió anteriormente, esto podría deberse a las diferencias aparentes entre las células T CD4⁺ y CD8⁺ en sus requisitos de activación o las tasas a las que se alcanzan sus umbrales de activación ([Fig.2](#)). Por último, el impacto de las señales extrínsecas, como las citocinas, indica que tanto los mecanismos intrínsecos de las células como los extrínsecos de las células están implicados en la diferenciación de las células efectoras.

Compromiso con los patrones de migración efectiva. A medida que las células T ingenuas se diferencian en células efectoras, sus patrones de migración se alteran y comenzamos a comprender cómo se regula este cambio. Las células T efectoras tienen un potencial reducido para dirigirse a los ganglios linfáticos, debido a la menor expresión de los receptores de

localización de los ganglios linfáticos, como el receptor de quimiocina CC 7 ([CCR7](#)) y la L-selectina ([CD62L](#)), y una mayor capacidad para migrar tejidos inflamados, debido a una mayor expresión de receptores de quimiocinas como [CCR5](#) y [CCR2](#). El patrón de expresión de CD62L en células T activadas es trifásico y parece estar regulado por la duración de la estimulación antigenica. Inicialmente, la estimulación con TCR induce la rápida eliminación de CD62L de la superficie de las células T mediante escisión proteolítica, pero en 24 a 48 horas, CD62L se reexpresa [69](#). Sin embargo, si la estimulación de TCR continúa, el locus que codifica CD62L se silencia transcripcionalmente y la expresión superficial de CD62L se fija a un nivel bajo durante un período prolongado de tiempo [10·69·70](#) (EJW, V. Teichgräber, L. Harrington, T. Becker, SMK, R. Antia y RA, observaciones no publicadas). Entonces, las células T activadas podrían seguir siendo CD62L^{hi}después de una breve exposición al antígeno, mientras que las estimulaciones antigenicas más prolongadas podrían generar células T efectoras CD62L^{lo} ([Fig. 5](#)). Después de aproximadamente 24 horas de estimulación antigenica, los niveles de CD62L y CCR7 permanecieron altos en las células T CD4⁺ activadas , y estas células conservaron las propiedades de localización de los ganglios linfáticos, mientras que la migración a sitios periféricos, como el peritoneo y los pulmones, fue ineficaz ([Recuadro 1](#)) [64](#) . Sin embargo, si la exposición al antígeno se mantuvo durante varios días, las células T perdieron la expresión superficial de estos receptores y el tráfico a los ganglios linfáticos se redujo notablemente [18·63·64](#). Las citocinas, como IL-2 e IL-15, también podrían modular los patrones de migración de células T al disminuir o aumentar el nivel de expresión de CCR7 y CD62L, respectivamente [19·60](#) . Se debe enfatizar que, aunque la expresión de CD62L y CCR7 sesgará selectivamente la migración de células T hacia los ganglios linfáticos, no necesariamente impide la migración de células T a tejidos periféricos [19·64](#) (EJW, V. Teichgräber y RA, inédito observaciones).

Figura 5: Modelos de diferenciación de células T de memoria.

a Divergent pathway of effector and memory T cells**b Linear development of effector and memory T cells****c Formation of different memory T-cell subsets****d Decreasing-potential hypothesis**

a | El modelo 1 representa una vía divergente, mediante la cual una célula T ingenua puede dar lugar a células hijas que se convierten en células T efectoras o de memoria, una decisión que podría ser pasiva o instructiva. En este modelo, las células T ingenuas pueden pasar por alto una etapa de células efectoras y convertirse directamente en células T de memoria. **b** | El modelo 2 representa una vía de diferenciación lineal, en la que las células T de memoria son descendientes directos de las células efectoras. Este modelo indica que el desarrollo de células T de memoria no se produce hasta que se elimina el antígeno (Ag) o se reduce considerablemente su concentración. **C** | En el modelo 3, que es una variación del modelo 2, una estimulación antigénica de corta duración favorece el desarrollo de las células T de memoria central, mientras que una duración más prolongada de la estimulación favorece la diferenciación de las células T de memoria efectoras. **D** | El modelo 4 representa la hipótesis del potencial decreciente, que sugiere que las funciones de las células T efectoras disminuyen de manera constante como consecuencia de la persistencia del antígeno (como se observa en las infecciones crónicas). Además, los encuentros acumulativos con el antígeno conducen a una mayor susceptibilidad de las células efectoras a la apoptosis y se forma un número reducido de células T de memoria. Como se sugiere en el modelo 2, el desarrollo de células T de memoria se produce después de la eliminación del antígeno. No se sabe si las células T efectoras disfuncionales pueden dar lugar a células T de memoria funcional, pero este modelo sugiere que las células T podrían recuperar su función con el tiempo después de la eliminación del antígeno. CCR7, receptor de quimiocinas CC 7.

[Imagen de tamaño completo](#)

En general, parece que la manifestación de las respuestas de las células T CD4⁺ y CD8⁺ está programada hasta cierto punto, pero que las variaciones en la duración de la estimulación del TCR y el medio de las citocinas pueden moldear individualmente cada respuesta de las células T (es decir, en términos de proliferación, secreción de citocinas, destrucción de células, ayuda y migración de células B) para crear subconjuntos de células T efectoras con distintas funciones efectoras y patrones migratorios [18](#) · [19](#) · [63](#) · [64](#) · [71](#) · [72](#) .

Linaje genético de las células T de memoria

El linaje del desarrollo de las células T de memoria aún no se comprende completamente. ¿Son las células de memoria descendientes directos de las células efectoras o surgen de un segundo linaje ([Fig. 5](#))? El uso de un sistema [CRE / LOXP](#) en ratones transgénicos para "marcar" células T efectoras específicas del virus mostró que las células "marcadas" se mantuvieron en el conjunto de células T de memoria, lo que indicó que estas

células eran descendientes directos de las células efectoras [73](#). Un segundo enfoque que utilizó la transferencia adoptiva de células T efectoras mostró que las células T de memoria surgen directamente de esta población [74](#)·[75](#) (SMK y RA, observaciones no publicadas). Cuando **BROMODEOXIURIDINA** - y **CFSE** se utilizaron técnicas de marcado para determinar si alguna célula T dentro de la población efectora proliferaba durante la fase de contracción, se observó una división celular mínima [75](#) (SMK y RA, observaciones no publicadas). Estos datos sugieren que la población de células T de memoria no se genera a partir de un subconjunto de células efectoras que se "dividen" durante la fase de contracción, sino que se forma directamente a partir de las propias células efectoras. Otros estudios han demostrado que las células T CD8⁺ activadas parecen estar programadas para convertirse en células T de memoria, porque las células T CD8⁺ que fueron estimuladas brevemente (~24 horas), proliferaron y se diferenciaron en CTL sin estimulación antigénica adicional, como se describió anteriormente, pero sorprendentemente, estas células continuaron desarrollándose en células T CD8⁺ de memoria protectora de larga duración [14](#)·[45](#). Por lo tanto, el programa instructivo que guía el desarrollo de las células T CD8⁺ efectoras es suficiente para guiar la formación de las células T CD8⁺ de memoria. Sin embargo, estudios recientes sugieren que las células T de memoria también podrían desarrollarse sin pasar por una etapa de células efectoras, y estas células de memoria se conocen como células T de memoria 'centrales' [18](#)·[59](#)·[60](#)·[63](#)·[64](#). Se ha propuesto que las células T de memoria central no adoptan propiedades de células efectoras durante la respuesta primaria de las células T, pero persisten y forman un reservorio protector que puede dar lugar a células T efectoras secundarias si se reencuentra el antígeno ([Cuadro 1](#)). Por lo tanto, es importante considerar que el desarrollo de células T de memoria puede ocurrir de una manera no lineal y que puede resultar en subconjuntos de células T de memoria cualitativamente diferentes ([Fig. 5a](#) [yc](#)) [18](#)·[71](#)·[76](#). Diferentes condiciones de cebado (por ejemplo, la duración de la estimulación antigénica y el tipo de citocinas presentes) podrían afectar la formación de estos subconjuntos.

Fase de contracción de las células T efectoras

¿Cuál es la naturaleza de las señales que dirigen si una célula T efectora vive y se diferencia en una célula T de memoria de larga duración o muere? Lo más probable es que la fase de contracción funcione como una salvaguardia para prevenir una inmunopatología excesiva al limitar la duración de las respuestas de las células T. Sin embargo, la extensión de la muerte celular determina directamente el tamaño de la reserva de células T de memoria. Por lo tanto, es crucial identificar los factores que regulan positiva y negativamente esta etapa de la respuesta de las células T.

Citocinas de la familia IL-2. Un modelo popular es que a medida que disminuye la infección, también disminuye el nivel de citocinas que apoyan la expansión clonal y la supervivencia de las células T, lo que desencadena la apoptosis de las células T activadas debido a la abstinencia del factor de crecimiento. Los factores candidatos incluyen los IFN de tipo I y los miembros de la familia IL-2 (es decir, IL-2, IL-4, IL-7 e IL-15), porque estas citocinas pueden reducir la tasa de muerte celular *in vitro* y en algunos casos *in vivo*, por inhibición directa de la apoptosis y / o aumento de la proliferación de células T efectoras ([tabla 2](#)) [21](#) · [47](#) · [77](#) · [78](#) · [79](#) · [80](#). Entonces, ¿la administración de estos factores podría resultar en la producción de un mayor número de células T de memoria durante las vacunaciones? Se ha demostrado que la administración exógena de IL-2 aumenta el número total de células T CD4⁺ y, en combinación con la terapia antiviral, reduce la carga viral en pacientes y primates no humanos infectados por el VIH y el virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS), respectivamente [81](#) · [82](#). Además, el tratamiento con IL-2 puede potenciar las respuestas de las células T específicas de antígeno y retrasar la muerte de las células T CD8⁺ efectoras reactivas al superantígeno y al LCMV en ratones [83](#) · [84](#) · [85](#) · [86](#) (J. Blattman, KA Smith y RA, observaciones no publicadas). Los niveles elevados de IL-4, IL-7 e IL-15 *in vivo* pueden aumentar el número de células T CD4⁺ y CD8⁺ específicas de antígeno, y la IL-15 puede mejorar la inmunidad protectora [77](#) · [87](#) · [88](#) · [89](#). Es necesario investigar más a fondo si estas citocinas pueden tener efectos duraderos sobre la generación o el mantenimiento de células T de memoria específicas de antígeno. Es posible que, de forma aislada, estas citocinas no sean suficientes, pero en combinación con otras señales se podrían lograr mayores efectos. Sin embargo, impulsar una mayor expansión del conjunto de células T efectoras (de una manera independiente del antígeno) podría no conducir necesariamente a un aumento en el número de células T de memoria que se forman. Esto fue evidente cuando los ratones se infectaron con una cepa de tipo salvaje de *Listeria* y luego, seis días después, con una cepa mutante que no expresaba el epítopo de listeriolisina (LLO) [91-99](#) [90](#). La infección secundaria indujo una proliferación sustancial de LLO [91-99](#) células T CD8⁺ específicas que se generaron durante la infección primaria (presumiblemente debido a la producción de citocinas suplementarias), pero no se observó un aumento correlativo en las células T CD8⁺ de memoria específica de LLO [91-99](#) [90](#).

Tabla 2 Efectos *in vivo* de citocinas exógenas sobre las respuestas de células T de ratón

[**Mesa de tamaño completo**](#)

Moléculas de la familia TNF. El examen de los knockouts de ratón ha revelado que los miembros de la familia del receptor de TNF (TNFR) y sus

ligandos, como CD27 y CD154 (CD40L), podrían tener papeles interesantes en la formación de poblaciones de células T de memoria. En ratones deficientes en CD154, la muerte de las células TCD8⁺ efectoras aumenta y se forman aproximadamente diez veces menos células T de memoria después de la infección por LCMV, pero, curiosamente, la falta de CD154 no tiene ningún efecto sobre la expansión clonal de las células TCD8⁺, como se discutió anteriormente [30·91](#) (J. Whitmire y RA, observaciones no publicadas). Por lo tanto, las interacciones CD40 – CD154 pueden regular los puntos de ajuste de las células T de memoria al interferir con la fase de contracción. Sorprendentemente, los ratones deficientes en Fas ([CD95](#)), [TNFR1](#) o ambos muestran efectos mínimos sobre la muerte de las células efectoras y los puntos de ajuste de las células de memoria, lo que sugiere que otras vías median la apoptosis de las células T efectoras [92·93·94](#). Una vía alternativa de apoptosis podría involucrar al homólogo de fosfatasa y tensina ([PTEN](#)), un regulador negativo de fosfatidilinositol 3-quinasa y [AKT](#) quinasa, porque las células T PTEN^{-/-} tenían una mayor actividad de AKT quinasa y eran resistentes a la delección inducida por superantígenos *in vivo* [95](#). Lo más probable es que varios mecanismos, que posiblemente se superpongan, contribuyan a la muerte de las células efectoras, porque no se ha encontrado que la interrupción de un solo mecanismo inhiba la muerte de las células T.

Moléculas de células efectoras: perforina e IFN-γ. Además de los llamativos defectos citolíticos en ratones knockout para perforina, la reducción del tamaño de la población de células Tefectoras CD8⁺ (contracción) no ocurre de la manera normal [58·96·97·98](#). Esto podría deberse en parte al retraso o deterioro del aclaramiento de patógenos que se observa comúnmente en estos ratones; sin embargo, este efecto también es evidente cuando las infecciones se resuelven [96](#). Otro estudio mostró que cuantas más células diana mata un CTL, es menos probable que se convierta en una célula T de memoria [99](#). Si el papel de la perforina en CD8⁺ La muerte de las células T es directa (en el sentido de que la perforina finalmente mata las células que la secretan) o indirecta (disminución de la muerte de las APC que da como resultado una exposición prolongada al antígeno) no está clara. El IFN-γ también parece tener un papel en la modulación descendente de la población de células efectoras después de la infección [96](#). Por lo tanto, la perforina y el IFN-γ son importantes no solo para controlar la infección, sino también para regular el número de células efectoras. Debido a que la memoria de las células T está determinada por la magnitud de la expansión y el grado de muerte de las células efectoras, las estrategias que interfieren con la muerte celular mediada por estas moléculas podrían mejorar la memoria de las células T en respuesta a la vacunación.

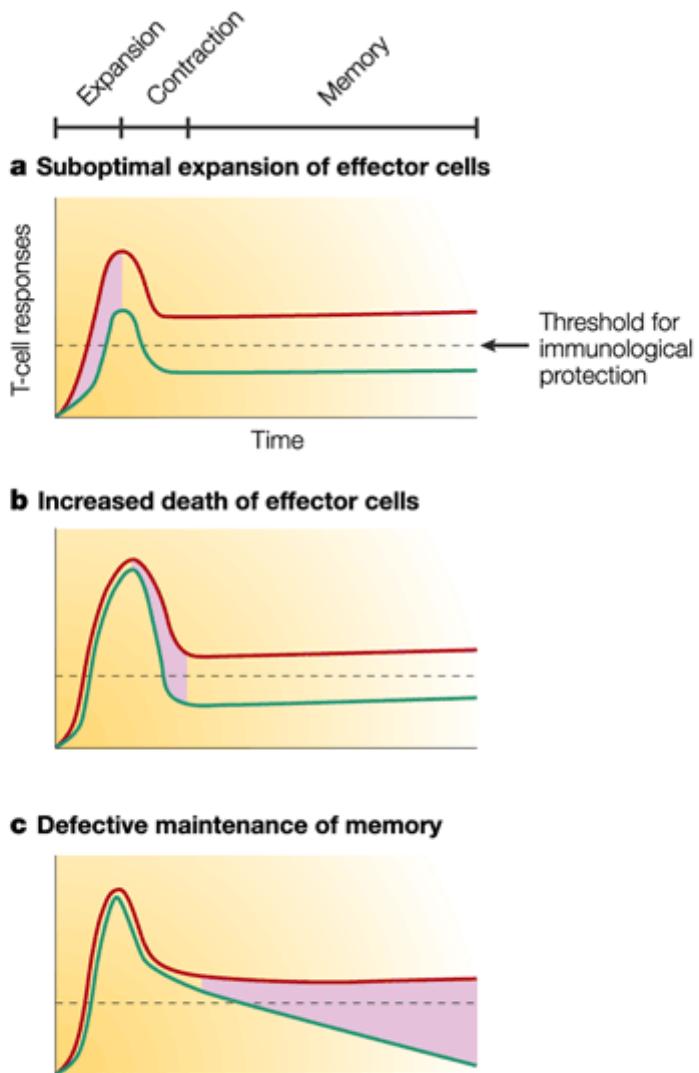
Hipótesis de potencial decreciente. Un modelo que merece atención es la hipótesis del 'potencial decreciente', que establece que el factor principal que distingue a las células T efectoras que mueren de las que sobreviven y se diferencian en células T de memoria es la duración y el nivel de estimulación antigenica a la que las células T están expuestos ([Fig.5d](#))²⁴. Una predicción de este modelo es que la muerte de las células efectoras se reduciría si las células T encontraran antígeno durante períodos de tiempo más cortos, pero como se discutió anteriormente, una advertencia potencial es que el tamaño de la explosión de las células efectoras sería menor. La hipótesis del potencial decreciente está fuertemente respaldada por el destino de los antígenos CD4⁺ y CD8⁺ específicos. Células T durante períodos de exposición crónica a antígenos. Se ha observado que las células T específicas de antígeno desaparecen (deleción) o persisten pero se vuelven disfuncionales (agotamiento) en varios modelos de ratón, como durante la infección crónica por LCMV o en ratones transgénicos que expresan tanto antígeno como TCR específico, y en pacientes con Infección por VIH o virus de la hepatitis C o melanoma [55](#) · [56](#) · [100](#) · [101](#) · [102](#) · [103](#) · [104](#). El grado en el que los CTL se vuelven defectuosos parece correlacionarse con la carga de antígeno y puede variar desde la falta total de función (sin actividad citolítica o producción de IFN-γ, TNF e IL-2) hasta la pérdida parcial de función (producción modesta de citocinas)[104](#) · [105](#) · [106](#) · [107](#). Si la exposición excesiva al antígeno induce la disfunción de las células T efectoras, ¿este efecto es reversible o las células están permanentemente dañadas? Además, no se sabe si las células T de memoria pueden desarrollarse alguna vez en estas condiciones y, de ser así, si el grado de disfunción de las células efectoras determina el estado funcional de las células T de memoria que se forman ([figura 5d](#)). Este punto es particularmente relevante para el diseño de las estrategias de vacunas actuales que están dirigidas al tratamiento de pacientes con infecciones y / o tumores existentes. Lo más probable es que los métodos convencionales de vacunación (suministro de antígeno por algún tipo de vector) no tengan éxito, porque los altos niveles de antígeno preexistente ya perjudican las respuestas de las células T. Por lo tanto, será necesario desarrollar nuevas estrategias de vacuna que ayuden a las células T a recuperar su capacidad de respuesta, y esto sin duda se verá favorecido por la determinación de la naturaleza de la falta de respuesta de las células T efectoras a nivel bioquímico.

Desarrollo de células T y diseño de vacunas

La protección inmunológica a largo plazo depende tanto de la cantidad como de la calidad de las células T de memoria que se forman. Dependiendo de la dosis y la virulencia del patógeno, es posible que se necesiten diferentes números de umbral de células T CD8⁺ de memoria para proteger contra la enfermedad ([Fig.6](#)). Debido a que el número de células T de memoria formadas está determinado principalmente por el tamaño de la ráfaga, es

esencial que las vacunas induzcan una población de células T efectoras tan grande como sea posible. Esto plantea un desafío para las vacunas, porque para los vectores de vacunas que no pueden replicar la distribución generalizada del antígeno puede ser una limitación. El tamaño de la explosión de las células efectoras es una función tanto del número de células T vírgenes que se reclutan en la respuesta inmune como del número de veces que estas células se dividen. Un estudio reciente mostró que el reclutamiento de células T CD8⁺ específicas de antígeno se redujo en condiciones limitantes de antígeno y, aunque las células reclutadas se dividieron al menos 7-10 veces (debido a la proliferación programada), el tamaño de la explosión de la célula efectora fue todavía ~20 veces más pequeño que cuando se completó el reclutamiento [14](#). Afortunadamente, el modelo programado de desarrollo de células T de memoria CD8⁺ predice que incluso si el número de APC es pequeño, la memoria funcional CD8⁺ Pueden desarrollarse células T. Sin embargo, dado que la calidad y cantidad de células T de memoria que se producen podría estar modulada por el grado de estimulación de las células T y los tipos de coestimulación y citocinas presentes, es importante considerar cómo las diferentes formas de vacunación podrían afectar estas parámetros. Por ejemplo, el nivel de antígeno que pueden proporcionar las vacunas no replicativas, como los patógenos muertos o la proteína recombinante, está limitado por la dosis del inóculo y, por lo tanto, podría ser de corta duración. Estas vacunas podrían inducir a las células T reclutadas a dividirse varias veces, pero el tamaño de la explosión de las células efectoras podría ser menor que si el antígeno fuera más prevalente. Además, un número reducido de encuentros con antígenos podría resultar en el desarrollo de células T de memoria "centrales" en lugar de células T de memoria "efectoras". [Recuadro 1](#)). La vacunación con plásmidos de ADN que codifican antígenos está ganando popularidad debido a la estabilidad inherente de las vacunas, el bajo costo de producir y administrar el ADN y su capacidad para provocar inmunidad protectora en modelos animales [108](#) · [109](#). Pero, los detalles del cebado de células T con vacunación de ADN no se comprenden completamente, porque no está claro si las células dendríticas expresan antígenos directamente (a través de la transfección de plásmidos), indirectamente (a través de la presentación cruzada) o ambos. Además, no se ha definido la duración de la expresión del antígeno con la vacunación con ADN o los tipos de células T efectoras y de memoria que se forman.

Figura 6: Modulación de las tres fases de las respuestas de las células T y los efectos cuantitativos sobre la formación de las células T de memoria.



Nature Reviews | Immunology

La alteración de cualquier fase de la respuesta de una célula T (expansión, contracción o memoria) puede afectar la cantidad de células T de memoria que se forman y si se establece la inmunidad protectora. La línea discontinua indica el número mínimo de células T de memoria específicas de antígeno necesarias para conferir protección contra la enfermedad. Si las tres fases ocurren de manera óptima, entonces el número de células T de memoria formadas está por encima del umbral de inmunidad protectora (línea roja), pero si **a** el cebado y la expansión son subóptimos; **b** aumenta la muerte celular; o **c** las células T de memoria no se mantienen, entonces el número de células T de memoria que se forman será insuficiente para la protección inmunológica a largo plazo (línea verde). El sombreado rosa indica la fase subóptima de la respuesta. La intervención terapéutica en cualquiera de estos tres pasos podría conducir a un mayor número de células T de memoria e inmunidad protectora.

Imagen de tamaño completo

Los refuerzos de las vacunas probablemente mejoran la protección inmunológica al afectar la calidad y cantidad de las células T de memoria. Los clones de células T de mayor afinidad pueden competir con las células T de menor afinidad por el antígeno, lo que sugiere que los refuerzos repetidos de la vacuna podrían sesgar la población de células T de memoria hacia clones de mayor afinidad [110](#),[111](#),[112](#),[113](#).

Puede haber varias formas de intervenir durante las diferentes etapas de una respuesta de células T para mejorar la eficacia de la vacuna ([Fig.6](#)). Por ejemplo, en los casos en los que la distribución de antígenos por una vacuna es limitada o de corta duración, podría ser posible aumentar la expansión de las poblaciones de células T efectoras modulando los factores que regulan la división celular independiente del antígeno. Alternativamente, podría ser posible intervenir durante la fase de contracción para reducir la muerte de las células efectoras, aumentando así el número de células T de memoria que se forman. Finalmente, el número de células T de memoria podría incrementarse al interferir con la homeostasis y contrarrestar el equilibrio entre la proliferación y el desgaste. Aunque actualmente se están probando varios enfoques candidatos y se muestran prometedores, estas estrategias siguen siendo un desafío debido a la falta de comprensión de los mecanismos y señales que regulan estas etapas de diferenciación de células T (para una revisión, ver Ref.[114](#)).

Observaciones finales

Esta revisión se centra en los mecanismos que regulan el desarrollo de las células T efectoras y de memoria. Aunque se ha aprendido mucho, todavía no entendemos la memoria inmunológica a nivel molecular. Solo se han identificado un puñado de moléculas que tienen papeles importantes en este proceso y nuestra comprensión de cómo estas moléculas actúan bioquímicamente es incompleta. Por ejemplo, ¿cómo 'cuenta' una célula T el TCR y las señales coestimuladoras y cómo estas señales satisfacen colectivamente los requisitos de activación de las células T? ¿Cómo se traducen estas señales en respuestas discretas de células T, y pueden aumentarse estas respuestas para modular los tipos de células T efectoras y de memoria que se forman? ¿Cómo se hacen permanentes los cambios en el fenotipo de las células T a medida que las células vírgenes se diferencian en células T efectoras y de memoria? y ¿qué mantiene este estado alterado en ausencia de antígeno? ¿Qué controla la capacidad proliferativa de las células T en presencia y ausencia de antígeno? ¿Por qué la estimulación antigénica excesiva disminuye la función y la supervivencia de las células T, y cuáles son

los cambios moleculares asociados con este proceso? Debido a que los procesos celulares que están implicados en el desarrollo de las células T de memoria son vastos y podrían ser esenciales para la supervivencia o usarse antes en el desarrollo, los sistemas de desactivación convencionales son de uso limitado. Es de esperar que se obtengan conocimientos mediante las nuevas oportunidades que brindará el análisis de todo el genoma, y las hipótesis deberían ser probables utilizando sistemas inducibles para alterar genes en ratones (knockouts condicionales).

Recuadro 1 | Subconjuntos de células T de memoria

Se sabe desde hace mucho tiempo que existen subpoblaciones fenotípicas de células T de memoria [115](#). Recientemente, se ha propuesto un modelo de células T de memoria 'central' y de memoria 'efectora', basado en el papel de la L-selectina (CD62L) y el receptor de quimiocinas CC 7 (CCR7) en la determinación de las propiedades de localización de las células T distinciones funcionales recién descritas entre CD62L^{hi} CCR7⁺ y CD62L^{lo} CCR7⁻ subconjuntos de células T de memoria [18](#).

CD62L interacts with peripheral-node addressin (PNAd) on high endothelial venules, which mediates attachment and rolling[116](#)[117](#), whereas CCR7 binds the chemokines CCL19 and CCL21 that are presented on the luminal surface of endothelial cells in the lymph nodes, which causes firm arrest and the initiation of extravasation[118](#). As a result, CD62L^{hi}CCR7⁺ and CD62L^{lo}CCR7⁻ T cells would be expected to have distinct recirculatory properties *in vivo*. Indeed, several studies have shown that CD62L^{hi}CCR7⁺ T cells migrate efficiently to peripheral lymph nodes, whereas T cells lacking these two molecules do not[19](#)[64](#). Rather, CD62L^{lo}CCR7⁻ T cells can be found in other sites, such as the liver and lungs[19](#).

When the functional properties of CD62L^{hi}CCR7⁺ and CD62L^{lo}CCR7⁻ subsets of memory T cells were examined, an interesting dichotomy was observed[18](#). *In vitro* stimulation of human CD62L^{hi}CCR7⁺ memory CD4⁺ T cells resulted in the production of interleukin-2 (IL-2), but little interferon- γ , IL-4 or IL-5 (Ref. [18](#)). By contrast, CD62L^{lo}CCR7⁻ T cells rapidly produced these effector cytokines, but produced less IL-2. Further, only the CD62L^{lo}CCR7⁻ subpopulation of CD8⁺ T cells was found to contain intracellular perforin. A model was proposed in which the tissue-homing effector memory T cells, which are capable of immediate effector functions, could rapidly control invading pathogens[18](#). The lymph-node-homing central memory T cells would be available in secondary lymphoid organs ready to stimulate dendritic cells, provide B-cell help and/or generate a second wave of T-cell effectors. Several recent reports have confirmed the presence of antigen-specific memory T cells in non-lymphoid compartments long after priming, which supports the notion of an effector memory subset of T

cells¹⁶¹⁷¹¹⁹. However, these studies did not address the phenotype of tissue-derived memory T cells with respect to CD62L and CCR7 and, although some interesting functional differences were observed¹⁶¹⁷, many aspects of the central-memory/effector-memory model await confirmation or direct examination. For example, it is unclear whether the dichotomy in rapid effector functions observed between CD62L^{hi}CCR7⁺ and CD62L^{lo}CCR7⁻ memory-phenotype T cells in human blood will also hold true for T cells of similar phenotype in other tissues. In addition, the role of these individual subpopulations during secondary immune responses *in vivo* permanece sin probar. Es interesante especular sobre la relación de desarrollo entre los subconjuntos de memoria central y memoria efectora. Cuando se reestimulan *in vitro*, las células T CD62L^{hi}CCR7⁺ de memoria CD4⁺ se convirtieron en CD62L^{lo}CCR7⁻, lo que sugiere que las células de memoria central pueden dar lugar a células T efectoras o, quizás, células de memoria efectoras¹⁸. Sin embargo, la relación precisa entre estas dos subpoblaciones de células T de memoria, cómo se mantiene cada población e incluso las señales que gobiernan cómo surgen durante una respuesta inmune primaria son áreas que quedan por explorar.

Mostrar másde esta caja

Recuadro 2 | Cualidades de las células madre de las células T de memoria

Las células T de memoria tienen varias cualidades que normalmente se asocian con las células madre (para una revisión, consulte la Ref. [120](#)). La mayoría de las células somáticas salen del ciclo celular a medida que se diferencian terminalmente. Sin embargo, a medida que las células T vírgenes se diferencian en células T de memoria, adquieren la capacidad de proliferar en respuesta a señales homeostáticas. Estas señales proliferativas hacen que las células T de memoria progresen continuamente a través del ciclo celular, aunque a un ritmo lento, y ayudan a mantener el número de células T de memoria. Curiosamente, la tasa de esta división celular homeostática es igual a la tasa de muerte celular, porque la cantidad de células de memoria permanece relativamente constante a lo largo del tiempo². Actualmente se están investigando factores que podrían regular la renovación de las células de memoria, como la interleucina-15 (IL-15), IL-2 e IL-7. Entonces, las células T de memoria son capaces de autorrenovarse, al igual que las células madre. Es interesante que, a diferencia de la mayoría de las células somáticas, las células madre y las células T y B experimentadas con antígenos expresan telomerasa¹²¹¹²²¹²³¹²⁴ (K. Hathcock, SMK, RA y R. Hodes, observaciones no publicadas).

Similar to stem cells, memory T cells are pluripotent, because in response to antigenic signals their daughter cells develop into secondary effectors. This secondary-effector population is short-lived and contracts after antigen clearance, which results in a secondary memory population. So, it appears that

homeostatic signals drive self-renewal, whereas antigenic signals drive effector-cell differentiation. It is not known how many times memory T cells can undergo these waves of extensive proliferation and whether there is an upper limit on their proliferative capacity. One study suggests that memory CD8⁺ T cells might become progressively senescent after repeated antigen exposures¹²⁵. El potencial proliferativo de las células T efectoras parece estar reducido en comparación con las células T vírgenes y de memoria, porque las poblaciones de células T efectoras no se expanden tan vigorosamente y, a menudo, mueren cuando se vuelve a encontrar el antígeno¹²⁶⁻¹²⁷. Por lo tanto, si las células T de memoria descienden de las células T efectoras, queda por determinar cómo se 'restablece' el potencial proliferativo durante la diferenciación de las células T de memoria.

Mostrar másde esta caja

Referencias

1. 1

Hou, S., Hyland, L., Ryan, KW, Portner, A. y Doherty, memoria de células T CD8⁺ específica del virus de PC determinada por el tamaño de la ráfaga clonal. *Nature* **369**, 652-654 (1994).

[CAS Google Académico](#)

2. 2

Murali-Krishna, K. et al. Recuento de células T CD8 específicas de antígeno: una reevaluación de la activación del espectador durante la infección viral. *Immunity* **8**, 177-187 (1998).

[CAS Artículo Google Académico](#)

3. 3

Busch, DH, Pilip, IM, Vijh, S. & Pamer, EG Coordinar la regulación de poblaciones complejas de células T que responden a la infección bacteriana. *Immunity* **8**, 353–362 (1998).

[CAS PubMed PubMed Central Google Académico](#)

4. 4

Boussou, P., Levraud, JP, Kourilsky, P. & Abastado, JP La composición de una respuesta primaria de células T está determinada en gran medida por el momento del reclutamiento de clones de células T individuales. *J. Exp. Medicina.* **189**, 1591-1600 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

5. 5

Whitmire, JK, Asano, MS, Murali-Krishna, K., Suresh, M. y Ahmed, R. Memoria CD4 Th1 y Th2 a largo plazo después de una infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica aguda. *J. Virol.* **72**, 8281–8288 (1998).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

6. 6

Agarwal, S. & Rao, A. La modulación de la estructura de la cromatina regula la expresión del gen de las citocinas durante la diferenciación de las células T. *Immunity* **9**, 765–775 (1998).

[CAS](#) [Google Académico](#)

7. 7

Grayson, JM, Murali-Krishna, K., Altman, JD & Ahmed, R. Expresión génica en células T CD8⁺ específicas de antígeno durante una infección viral. *J. Immunol.* **166**, 795–799 (2001).

[CAS](#) [Google Académico](#)

8. 8

Bachmann, MF, Barner, M., Viola, A. & Kopf, M. Cinética distintiva de la producción de citocinas y citólisis en células T efectoras y de memoria después de una infección viral. *EUR. J. Immunol.* **29**, 291–299 (1999). **Este informe muestra que las células T efectoras y CD8⁺ de memoria pueden comprometerse con la división celular y secretar citocinas más rápido que las células vírgenes, y que las células T CD8⁺ efectoras tienen actividad citotóxica inmediata,**

mientras que las células T de memoria requieren de 12 a 24 horas de estimulación antigenica para esto. actividad a ser readquirida.

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

9. 9

Veiga-Fernandes, H., Walter, U., Bourgeois, C., McLean, A. & Rocha, B. Respuesta de células T CD8⁺ vírgenes y de memoria a la estimulación de antígenos *in vivo*. *Nature Immunol.* **1**, 47–53 (2000). **Este informe muestra que las células T CD8⁺ vírgenes y de memoria tienen propiedades funcionales distintas y que cuando se estimulan con antígeno, las células T de memoria pueden proliferar y expresar IFN-γ, IL-2 y perforina más rápido que las células T vírgenes.**

[CAS](#) [Google Académico](#)

10. 10

Teague, TK y col. La activación cambia el espectro pero no la diversidad de genes expresados por las células T. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **96**, 12691-12696 (1999).

[CAS](#) [Google Académico](#)

11. 11

Yang, Y., Chang, JF, Parnes, JR & Fathman, CG El compromiso del receptor de células T (TCR) conduce al empalme inducido por activación del pre-mRNA nuclear del factor de necrosis tumoral (TNF). *J. Exp. Medicina.* **188**, 247-254 (1998).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

12. 12

Badovinac, VP, Corbin, GA & Harty, JT Vanguardia: el ciclo OFF de la producción de TNF por las células T CD8⁺ específicas de antígeno es independiente del antígeno. *J. Immunol.* **165**, 5387-5391 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

13.13

Slifka, MK, Rodríguez, F. y Whitton, JL Ciclos rápidos de activación / desactivación de la producción de citocinas por células T CD8⁺ específicas de virus . *Nature* **401** , 76-79 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

14.14

Kaech, SM y Ahmed, R. Diferenciación de células T de memoria CD8⁺: el encuentro inicial de antígenos desencadena un programa de desarrollo en células vírgenes. *Nature Immunol.* **2** , 415–422 (2001). Junto con las referencias 44–46 , este estudio mostró que las células T CD8⁺ vírgenes podrían comprometerse a la proliferación y diferenciación en células T efectoras y de memoria después de un breve período de estimulación antigenica (24 horas). Las células hijas de las células T CD8⁺ parentales inicialmente activadas continuaron dividiéndose y diferenciándose en ausencia de estimulación antigenica adicional, lo que sugirió que las células T activadas están programadas en el desarrollo para expandirse clonalmente y diferenciarse en células efectoras.

[CAS](#) [Google Académico](#)

15.15

Moser, B. y Loetscher, P. Control del tráfico de linfocitos mediante quimiocinas. *Nature Immunol.* **2** , 123-128 (2001).

[CAS](#) [Google Académico](#)

16.dieciséis

Masopust, D., Vezys, V., Marzo, AL & Lefrancois, L. Localización preferencial de células de memoria efectoras en tejido no linfoide. *Science* **291** , 2413–2417 (2001).

[**CAS Artículo Google Académico**](#)

17.17

Reinhardt, RL, Khoruts, A., Merica, R., Zell, T. & Jenkins, MK
Visualización de la generación de células T CD4 de memoria en todo el cuerpo. *Nature* **410**, 101-105 (2001).

[**CAS Google Académico**](#)

18.18

Sallusto, F., Lenig, D., Forster, R., Lipp, M. y Lanzavecchia, A. Dos subconjuntos de linfocitos T de memoria con distintos potenciales de búsqueda y funciones efectoras. *Nature* **401**, 708-712 (1999). **Este estudio muestra que existen diferentes subconjuntos de células T de memoria y se pueden distinguir sobre la base de su expresión de las moléculas de localización de ganglios linfáticos CCR7 y L-selectina.**

[**CAS Artículo Google Académico**](#)

19.19

Weninger, W., Crowley, MA, Manjunath, N. & von Andrian, UH
Propiedades migratorias de las células T naive, efectoras y de memoria CD8 (+). *J. Exp. Medicina*. **194**, 953–966 (2001).

[**CAS PubMed PubMed Central Google Académico**](#)

20.20

Homann, D., Teyton, L. & Oldstone, MB La regulación diferencial de la inmunidad de las células T antivirales da como resultado un CD8 + estable pero una memoria de células T CD4 + en declive . *Nature Med.* **7**, 913–919 (2001).

[**CAS PubMed PubMed Central Google Académico**](#)

21.21

Zhang, X., Sun, S., Hwang, I., Tough, DF & Sprent, J. Estimulación potente y selectiva de células T CD8⁺ de fenotipo de memoria *in vivo* por IL-15. *Immunity* **8**, 591-599 (1998).

[CAS](#) [Google Académico](#)

22.22

Ku, CC, Murakami, M., Sakamoto, A., Kappler, J. y Marrack, P. Control de la homeostasis de las células T de memoria CD8⁺ por citocinas opuestas. *Science* **288**, 675–678 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

23.23

Schluns, KS, Kieper, WC, Jameson, SC y Lefrancois, L. La interleucina-7 media la homeostasis de las células T CD8 vírgenes y de memoria *in vivo*. *Nature Immunol.* **1**, 426–432 (2000).

[CAS](#) [Google Académico](#)

24.24

Ahmed, R. y Gray, D. Memoria inmunológica e inmunidad protectora: comprensión de su relación. *Science* **272**, 54–60 (1996).

[CAS](#) [Google Académico](#)

25.25

Shahinian, A. et al. Requisitos coestimuladores diferenciales de células T en ratones deficientes en CD28. *Science* **261**, 609–612 (1993).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

26.26

Tan, JT, Whitmire, JK, Ahmed, R., Pearson, TC & Larsen, el ligando CP 4-1BB, un miembro de la familia TNF, es importante para la

generación de respuestas antivirales de células T CD8. *J. Immunol.* **163**, 4859–4868 (1999). En este informe, se encontró que las respuestas de las células T CD8⁺ a la infección por LCMV eran ligeramente más bajas en ratones 4-1BBL^{-/-} en comparación con los ratones normales, pero las respuestas de las células T CD4⁺ antivirales no se vieron afectadas.

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

27.27

Whitmire, JK y col. La coestimulación del ligando CD40-CD40 es necesaria para generar respuestas antivirales de células T CD4, pero es prescindible para las respuestas de células T CD8. *J. Immunol.* **163**, 3194-3201 (1999). Este informe muestra que las células T CD4⁺ y CD8⁺ dependen diferencialmente de las interacciones CD40 – CD154. Durante una infección aguda por LCMV, la respuesta de las células T CD8⁺ específicas del virus fue normal, pero la respuesta de las células T CD4⁺ se redujo gravemente.

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

28.28

Kopf, M. y col. Los ratones deficientes en OX40 son defectuosos en la proliferación de células Th pero son competentes para generar respuestas de células B y CTL después de la infección por virus. *Immunity* **11**, 699–708 (1999). Este estudio mostró que en ratones OX40^{-/-}, las respuestas de las células T CD8⁺ se vieron mínimamente afectadas durante la infección con el virus de la influenza y LCMV, mientras que las respuestas de las células T CD4⁺ se redujeron en gran medida.

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

29.29

Gravestein, LA, Nieland, JD, Kruisbeek, AM y Borst, J. Nuevos mAbs revelan una potente actividad coestimuladora de CD27 murino. *En t. Immunol.* **7**, 551–557 (1995).

[CAS](#) [Google Académico](#)

30.30

Borrow, P. et al. Los ratones deficientes en CD40L muestran deficiencias en la inmunidad antiviral y tienen una respuesta de CTL CD8^{+ de} memoria deteriorada . *J. Exp. Medicina.* **183** , 2129-2142 (1996).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

31.31

Chen, AI y col. El ligando OX40 tiene un papel coestimulador crítico en las interacciones entre células dendríticas: células T. *Immunity* **11** , 689–698 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

32.32

Gramaglia, I., Weinberg, AD, Lemon, M. & Croft, M. Ligando OX40: una potente molécula coestimuladora para mantener las respuestas primarias de las células T CD4. *J. Immunol.* **161** , 6510–6517 (1998).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

33.33

Tuosto, L. & Acuto, O. CD28 afecta los eventos de señalización más tempranos generados por el compromiso de TCR. *EUR. J. Immunol.* **28** , 2131-2142 (1998).

[CAS](#) [Google Académico](#)

34.34

Liu, Y., Wenger, RH, Zhao, M. & Nielsen, PJ Se requieren moléculas coestimuladoras distintas para la inducción de linfocitos T citotóxicos efectores y de memoria. *J. Exp. Medicina.* **185** , 251-262 (1997).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

35.35

Kundig, TM y col. La duración de la estimulación con TCR determina el requerimiento coestimulador de las células T. *Immunity* **5**, 41–52 (1996).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

36.36

Andreasen, SO, Christensen, JE, Marker, O. & Thomsen, AR Papel del ligando CD40 y CD28 en la inducción y mantenimiento de respuestas antivirales de células T efectoras CD8⁺. *J. Immunol.* **164**, 3689–3697 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

37.37

Suresh, M. y col. Papel de las interacciones CD28-B7 en la generación y mantenimiento de la memoria de las células T CD8. *J. Immunol.* **167**, 5565–5573 (2001).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

38.38

Sepulveda, H., Cerwenka, A., Morgan, T. & Dutton, RW CD28, Vías coestimuladoras independientes de IL-2 para la activación de linfocitos T CD8. *J. Immunol.* **163**, 1133-1142 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

39.39

Pardigon, N. et al. Papel de la coestimulación en la activación de células T CD8⁺. *En t. Immunol.* **10**, 619–630 (1998).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

40.40

Szabo, SJ y col. Efectos distintos de T-bet en el compromiso del linaje TH1 y la producción de IFN- γ en células T CD4 y CD8. *Science* **295**, 338–342 (2002).

[CAS Google Académico](#)

41.41

Iezzi, G., Karjalainen, K. y Lanzavecchia, A. La duración de la estimulación antigenica determina el destino de las células T vírgenes y efectoras. *Immunity* **8**, 89–95 (1998). **Este estudio mostró que las células T CD4 + vírgenes requerían al menos seis horas de estimulación antigenica por APC profesionales para comprometerse con la proliferación *in vitro*. En ausencia de coestimulación, se requirieron más de 20 horas. Las células efectoras podrían comprometerse a proliferar después de solo una hora de estimulación, y si la estimulación se prolongaba, las células efectoras morirían.**

[CAS Google Académico](#)

42.42

Jolley-Gibbs, DM, Lepak, NM, Yen, M. & Swain, SL Dos etapas distintas en la transición de células T CD4 vírgenes a efectores, expansión y diferenciación temprana dependiente de antígeno y tardía impulsada por citocinas. *J. Immunol.* **165**, 5017–5026 (2000).

[CAS PubMed Google Académico](#)

43.43

Gett, AV & Hodgkin, PD Un cálculo celular para la integración de señales por las células T. *Nature Immunol.* **1**, 239–244 (2000).

[CAS Google Académico](#)

44.44

van Stipdonk, MJ, Lemmens, EE & Schoenberger, SP Los CTL ingenuos requieren un breve período único de estimulación antigénica para la expansión y diferenciación clonal. *Nature Immunol.* **2**, 423–429 (2001). **Este informe mostró que las células T CD8⁺ ingenuas podrían comprometerse a dividirse al menos 7-10 veces y diferenciarse en CTL después de solo dos horas de estimulación *in vitro*.**

[CAS Google Académico](#)

45.45

Mercado, R. et al. Programación temprana de poblaciones de células T que responden a infecciones bacterianas. *J. Immunol.* **165**, 6833–6839 (2000). **Estos autores demostraron que una breve duración de la exposición al antígeno *in vivo* podría provocar el desarrollo de células T efectoras CD8⁺. Veinticuatro horas después de la infección con *L. monocytogenes*, los ratones fueron tratados con antibióticos para eliminar rápidamente las bacterias y todavía se generaron células T efectoras CD8⁺ funcionales.**

[CAS Google Académico](#)

46.46

Wong, P. & Pamer, EG Vanguardia: proliferación de células T CD8 independientes de antígeno. *J. Immunol.* **166**, 5864–5868 (2001).

[CAS PubMed PubMed Central Google Académico](#)

47.47

Tan, JT y col. La IL-7 es fundamental para la proliferación homeostática y la supervivencia de las células T vírgenes. *Proc. Natl Acad. Sci. Estados Unidos* **98**, 8732–8737 (2001).

[CAS Google Académico](#)

48.48

Murali-Krishna, K. y Ahmed, R. Vanguardia: células T ingenuas que se hacen pasar por células de memoria. *J. Immunol.* **165**, 1733-1737 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

49.49

Foulds, KE et al. Las células T CD4 y CD8 son intrínsecamente diferentes en sus respuestas proliferativas. *J. Immunol.* **168**, 1528-1532 (2002). **Una comparación directa de las tasas de proliferación de células T CD4⁺ y CD8⁺ activadas *in vivo*.**

[CAS](#) [Google Académico](#)

50.50

Whitmire, JK, Slifka, MK, Grewal, IS, Flavell, RA & Ahmed, R. Los ratones con deficiencia de ligando CD40 generan una respuesta de linfocitos T citotóxicos primarios normales pero una respuesta humoral defectuosa a una infección viral. *J. Virol.* **70**, 8375-8381 (1996).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

51.51

Busch, DH & Pamer, EG Dinámica de linfocitos T durante la infección por *Listeria monocytogenes*. *Immunol. Letón.* **65**, 93-98 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

52.52

Wherry, EJ, Puorro, KA, Porgador, A. & Eisenlohr, LC La inducción de CTL específicos de virus en función del aumento de la expresión del epítopo: las respuestas aumentan de manera constante hasta que se alcanzan niveles excesivamente altos de epítopo. *J. Immunol.* **163**, 3735-3745 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

53.53

Kedl, RM y col. Las células T compiten por el acceso a las células presentadoras de antígenos portadoras de antígenos. *J. Exp. Medicina.* **192**, 1105-1113 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

54.54

Ludewig, B. et al. Las células dendríticas inducen eficazmente una inmunidad antiviral protectora. *J. Virol.* **72**, 3812–3818 (1998).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

55.55

Matloubian, M., Concepcion, RJ & Ahmed, R. Se requieren células T CD4⁺ para mantener las respuestas de las células T citotóxicas CD8⁺ durante la infección viral crónica. *J. Virol.* **68**, 8056–8063 (1994).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

56.56

Zajac, AJ y col. Evasión inmunitaria viral por persistencia de linfocitos T activados sin función efectora. *J. Exp. Medicina.* **188**, 2205-2213 (1998). **Este estudio muestra que durante la infección crónica por LCMV, las células T CD8⁺ específicas de antígeno pueden eliminarse o persistir en un estado no funcional. Las células T CD4⁺ son importantes para mantener las respuestas de las células T CD8⁺ efectoras .**

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

57.57

Moskophidis, D., Lechner, F., Pircher, H. & Zinkernagel, RM Virus persistencia en ratones inmunocompetentes con infección aguda por

agotamiento de células T efectoras citotóxicas antivirales. *Nature* **362** , 758-761 (1993).

[CAS](#) [Google Académico](#)

58.58

Zhou, S., Ou, R., Huang, L. & Moskophidis, D. Papel crítico de las vías citotóxicas mediadas por perforina, Fas / FasL y TNFR1 en la regulación negativa de las células T específicas de antígeno durante la infección viral persistente. *J. Virol.* **76** , 829–840 (2002).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

59.59

Lauvau, G. y col. Cebado de células T CD8 de memoria pero no efectoras mediante una vacuna bacteriana muerta. *Ciencia* **294** , 1735-1739 (2001).

[CAS](#) [Google Académico](#)

60.60

Manjunath, N. et al. La diferenciación de efectores no es un requisito previo para la generación de linfocitos T citotóxicos de memoria. *J. Clin. Invertir.* **108** , 871–878 (2001).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

61.61

Vijh, S. & Pamer, EG Respuestas CTL inmunodominantes y subdominantes a la infección por *Listeria monocytogenes* . *J. Immunol.* **158** , 3366–3371 (1997).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

62.62

Iezzi, G., Scotet, E., Scheidegger, D. y Lanzavecchia, A. La interacción entre la duración del TCR y la señalización de citocinas determina la polarización de las células T. *EUR. J. Immunol.* **29**, 4092-4101 (1999).

[CAS Google Académico](#)

63.63

Langenkamp, A., Messi, M., Lanzavecchia, A. y Sallusto, F. Cinética de la activación de células dendríticas: impacto en el cebado de células T no polarizadas, TH1 y TH2. *Nature Immunol.* **1**, 311–316 (2000).

[CAS Google Académico](#)

64.64

Iezzi, G., Scheidegger, D. y Lanzavecchia, A. Migración y función de linfocitos T no polarizados sensibilizados con antígeno *in vivo*. *J. Exp. Medicina.* **193**, 987–993 (2001).

[CAS PubMed PubMed Central Google Académico](#)

65. sesenta y cinco

Bird, JJ y col. La diferenciación de las células T colaboradoras está controlada por el ciclo celular. *Immunity* **9**, 229-237 (1998).

[CAS Google Académico](#)

66.66

Gett, AV & Hodgkin, PD La división celular regula el repertorio de citocinas de células T, revelando un mecanismo subyacente a la regulación de la clase inmunitaria. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **95**, 9488–9493 (1998).

[CAS PubMed Google Académico](#)

67.67

Grogan, JL y col. La transcripción temprana y el silenciamiento de genes de citocinas subyacen a la polarización de subconjuntos de células T colaboradoras. *Immunity* **14**, 205-215 (2001).

[**CAS Google Académico**](#)

68.68

Bajenoff, M., Wurtz, O. & Guerder, S. La exposición repetida al antígeno es necesaria para la diferenciación, pero no la proliferación inicial, de linfocitos T CD4 (+) vírgenes. *J. Immunol.* **168**, 1723-1729 (2002).

[**CAS PubMed Google Académico**](#)

69.69

Chao, CC, Jensen, R. & Dailey, MO Mecanismos de regulación de L-selectina por células T activadas. *J. Immunol.* **159**, 1686-1694 (1997).

[**CAS PubMed Google Académico**](#)

70.70

Oehen, S. & Brduscha-Riem, K. Diferenciación de CTL ingenuos a CTL efectores y de memoria: correlación de la función efectora con el fenotipo y la división celular. *J. Immunol.* **161**, 5338-5346 (1998).

[**CAS Google Académico**](#)

71.71

Campbell, DJ, Kim, CH & Butcher, EC Poblaciones de células T efectoras separables especializadas para la ayuda de las células B o la inflamación de los tejidos. *Nature Immunol.* **2**, 876-881 (2001).

[**CAS Google Académico**](#)

72.72

Campbell, DJ & Butcher, EC Adquisición rápida de fenotipos de localización específicos de tejido por células T CD4 (+) activadas en tejidos linfoides cutáneos o mucosos. *J. Exp. Medicina*. **195** , 135-141 (2002).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

73.73

Jacob, J. y Baltimore, D. Modelado de la memoria de las células T mediante el marcado genético de las células T de memoria *in vivo* . *Nature* **399** , 593-597 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

74.74

Opferman, JT, Ober, BT & Ashton-Rickardt, PG Diferenciación lineal de efectores citotóxicos en linfocitos T de memoria. *Science* **283** , 1745-1748 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

75.75

Hu, H. y col. Los efectores de células T CD4 (+) pueden convertirse en células de memoria con alta eficiencia y sin división adicional. *Nature Immunol.* **2** , 705–710 (2001).

[CAS](#) [Google Académico](#)

76.76

Champagne, P. et al. Maduración sesgada de los linfocitos T CD8 específicos del VIH de memoria. *Nature* **410** , 106-111 (2001).

[CAS](#) [Google Académico](#)

77.77

Vella, AT, Dow, S., Potter, TA, Kappler, J. y Marrack, P. Supervivencia inducida por citocinas de células T activadas *in vitro* e *in vivo*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **95**, 3810–3815 (1998).

[**CAS**](#) [**Google Académico**](#)

78.78

Marrack, P., Kappler, J. y Mitchell, T. Los interferones de tipo I mantienen vivas las células T activadas. *J. Exp. Medicina*. **189**, 521-530 (1999).

[**CAS**](#) [**PubMed**](#) [**PubMed Central**](#) [**Google Académico**](#)

79.79

Qin, JZ y col. La interleucina-7 y la interleucina-15 regulan la expresión de los genes bcl-2 y c-myb en células de linfoma cutáneo de células T. *Blood* **98**, 2778–2783 (2001).

[**CAS**](#) [**PubMed**](#) [**Google Académico**](#)

80.80

Sprent, J., Zhang, X., Sun, S. & Tough, D. Proliferación de células T *in vivo* y el papel de las citocinas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **355**, 317–322 (2000).

[**CAS**](#) [**PubMed**](#) [**PubMed Central**](#) [**Google Académico**](#)

81.81

Lalezari, JP y col. Interleucina-2 subcutánea diaria de dosis baja en combinación con terapia antirretroviral altamente activa en pacientes VIH⁺: un ensayo controlado aleatorizado. *HIV Clin. Ensayos* **1**, 1-15 (2000).

[**CAS**](#) [**PubMed**](#) [**Google Académico**](#)

82.82

Barouch, DH y col. Aumento de las respuestas inmunitarias al VIH-1 y las vacunas de ADN del virus de la inmunodeficiencia de simios mediante la administración de plásmido IL-2 / Ig en monos rhesus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **97**, 4192–4197 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

83.83

Ahlers, JD, Dunlop, N., Alling, DW, Nara, PL & Berzofsky, JA Dirección de citocina en adyuvante del fenotipo de respuesta inmune a las construcciones de la vacuna del VIH-1: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y TNF- α sinergia con IL-12 para mejorar la inducción de linfocitos T citotóxicos. *J. Immunol.* **158**, 3947–3958 (1997).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

84.84

Kuroda, K. et al. La implantación de una bomba osmótica que contiene IL-2 prolonga la supervivencia de las células T reactivas al superantígeno expandidas en ratones inyectados con superantígeno bacteriano. *J. Immunol.* **157**, 1422-1431 (1996).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

85.85

Shimizu, K., Fields, RC, Giedlin, M. & Mule, JJ La administración sistémica de interleucina-2 mejora la eficacia terapéutica de las vacunas contra tumores basadas en células dendríticas. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **96**, 2268–2273 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

86.86

Kang, BY y col. La citotoxicidad específica de antígeno y el número de células de células T transferidas adoptivamente se mantienen

eficazmente *in vivo* mediante reestimulación con una proteína de fusión antígeno / interleucina-2. *En t. J. Cancer* **82** , 569-573 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

87.87

Yajima, T. et al. La sobreexpresión de IL-15 *in vivo* aumenta las células T CD8 (+) de memoria impulsadas por antígenos tras una exposición a microbios. *J. Immunol.* **168** , 1198–1203 (2002).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

88.88

Khan, IA & Casciotti, L. IL-15 prolonga la duración de la inmunidad mediada por células T CD8 + en ratones infectados con una cepa de vacuna de *Toxoplasma gondii* . *J. Immunol.* **163** , 4503–4509 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

89.89

Maeurer, MJ y col. La interleucina-7 o la interleucina-15 mejora la supervivencia de los ratones infectados por *Mycobacterium tuberculosis* . *Infectar. Immun.* **68** , 2962-2970 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

90.90

Busch, DH, Kerkseik, KM & Pamer, EG Diferentes funciones de la inflamación y el antígeno en la proliferación de células T y la generación de memoria. *J. Immunol.* **164** , 4063–4070 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

91.91

Whitmire, JK & Ahmed, R. Coestimulación en inmunidad antiviral: requisitos diferenciales para las respuestas de células T CD4 (+) y CD8 (+). *Curr. Opin. Immunol.* **12**, 448–455 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

92.92

Zimmermann, C., Rawiel, M., Blaser, C., Kaufmann, M. y Pircher, H. Regulación homeostática de las células T CD8⁺ después de la exposición al antígeno en ausencia de Fas (CD95). *EUR. J. Immunol.* **26**, 2903–2910 (1996).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

93.93

Nguyen, LT y col. El receptor 1 de TNF (TNFR1) y CD95 no son necesarios para la deleción de células T después de la infección por virus, pero contribuyen a la deleción inducida por péptidos en condiciones limitadas. *EUR. J. Immunol.* **30**, 683–688 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

94.94

Reich, A., Korner, H., Sedgwick, JD y Pircher, H. La regulación negativa y la deleción periférica inmunes de las células T CD8 no requieren interacciones ligando-receptor de TNF ni CD95 (Fas, APO-1). *EUR. J. Immunol.* **30**, 678–682 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

95.95

Suzuki, A. y col. La pérdida de PTEN específica de células T conduce a defectos en la tolerancia central y periférica. *Immunity* **14**, 523–534 (2001).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

96.96

Badovinac, VP, Tvinneim, AR & Harty, JT Regulación de la homeostasis de células T CD8⁺ específicas de antígeno por perforina e interferón-γ. *Science* **290**, 1354-1358 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

97.97

Kagi, D., Odermatt, B. & Mak, TW Regulación homeostática de células T CD8⁺ por perforina. *EUR. J. Immunol.* **29**, 3262–3272 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

98.98

Matloubian, M. et al. Un papel de la perforina en la regulación a la baja de las respuestas de las células T durante la infección viral crónica. *J. Virol.* **73**, 2527-2536 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

99.99

Opferman, JT, Ober, BT, Narayanan, R. & Ashton-Rickardt, PG El suicidio inducido por la actividad citolítica controla la diferenciación de los linfocitos T CD8 (+) de memoria. *En t. Immunol.* **13**, 411–419 (2001).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

100. 100

Lee, PP y col. Caracterización de células T circulantes específicas para antígenos asociados a tumores en pacientes con melanoma. *Nature Med.* **5**, 677–685 (1999).

[CAS](#) [Google Académico](#)

101. 101

Appay, V. y col. Los linfocitos T CD8 (+) específicos del VIH producen citocinas antivirales, pero su función citolítica está alterada. *J. Exp. Medicina.* **192**, 63–75 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

102. 102

Kostense, S. et al. Carga viral alta en presencia de expansiones importantes de células T CD8 (+) específicas del VIH: evidencia de una función efectora de CTL deteriorada. *EUR. J. Immunol.* **31**, 677–686 (2001).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

103. 103

Lechner, F. et al. Análisis de respuestas inmunes exitosas en personas infectadas con el virus de la hepatitis C. *J. Exp. Medicina.* **191**, 1499–1512 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

104. 104

Tanchot, C., Barber, DL, Chiodetti, L. & Schwartz, RH Tolerancia adaptativa de las células T CD4⁺ *in vivo* : umbrales múltiples en respuesta a un nivel constante de presentación de antígenos. *J. Immunol.* **167**, 2030-2039 (2001).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

105. 105

McKay, PF y col. Protección de la vacuna contra anomalías funcionales de CTL en monos rhesus infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de simios. *J. Immunol.* **168**, 332–337 (2002).

[CAS PubMed Google Académico](#)

106. 106

Edwards, BH y col. La magnitud de las respuestas funcionales de las células T CD8 (+) a la proteína gag del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 se correlaciona inversamente con la carga viral en plasma. *J. Virol.* **76**, 2298-2305 (2002).

[CAS PubMed PubMed Central Google Académico](#)

107. 107

Betts, MR y col. Análisis de las respuestas de células T CD4 (+) y CD8 (+) específicas del virus de la inmunodeficiencia humana total (VIH): relación con la carga viral en la infección por VIH no tratada. *J. Virol.* **75**, 11983-11991 (2001).

[CAS PubMed PubMed Central Google Académico](#)

108. 108

Herrmann, JE y col. Protección contra infecciones por rotavirus mediante vacunación con ADN. *J. Infect. Dis.* **174**, S93-S97 (1996).

[CAS PubMed Google Académico](#)

109. 109

Amara, RR y col. Control de un desafío mucoso y prevención del SIDA mediante una vacuna multiproteína ADN / MVA. *Science* **292**, 69–74 (2001).

[CAS PubMed PubMed Central Google Académico](#)

110. 110

Savage, PA, Boniface, JJ & Davis, MM Una base cinética para la selección del repertorio de receptores de células T durante una respuesta inmune. *Immunity* **10**, 485–492 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

111. 111

Kedl, RM, Schaefer, BC, Kappler, JW & Marrack, P. Las células T modulan a la baja los complejos péptido-MHC en APC *in vivo*. *Nature Immunol.* **3**, 27–32 (2002).

[CAS](#) [Google Académico](#)

112. 112

Butz, EA & Bevan, MJ Expansión masiva de células T CD8⁺ específicas de antígeno durante una infección viral aguda. *Immunity* **8**, 167-175 (1998).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

113. 113

Busch, DH & Pamer, EG maduración de la afinidad de las células T por expansión selectiva durante la infección. *J. Exp. Medicina.* **189**, 701–710 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

114. 114

Berzofsky, J., Ahlers, J. & Belyakov, I. Estrategias para diseñar y optimizar vacunas de nueva generación. *Nature Rev. Immunol.* **1**, 209–219 (2001).

[CAS](#) [Google Académico](#)

115. 115

Doherty, PC, Topham, DJ & Tripp, RA Establecimiento y persistencia de memoria de células T CD4⁺ y CD8⁺ específicas de virus. *Immunol. Rev.* **150**, 23–44 (1996).

[**CAS**](#) [**Google Académico**](#)

116. 116

Arbones, ML et al. El desplazamiento y la migración de linfocitos y leucocitos se deterioran en ratones deficientes en L-selectina. *Immunity* **1**, 247-260 (1994).

[**CAS**](#) [**PubMed**](#) [**PubMed Central**](#) [**Google Académico**](#)

117. 117

Warnock, RA, Askari, S., Butcher, EC & von Andrian, UH
Mecanismos moleculares de la localización de linfocitos en los ganglios linfáticos periféricos. *J. Exp. Medicina*. **187**, 205-216 (1998).

[**CAS**](#) [**PubMed**](#) [**PubMed Central**](#) [**Google Académico**](#)

118. 118

Campbell, JJ y col. La 6-C-kine (SLC), una quimiocina que desencadena la adhesión de linfocitos expresada por el endotelio alto, es un agonista del receptor CCR7 de MIP-3 β . *J. Cell. Biol.* **141**, 1053-1059 (1998).

[**CAS**](#) [**PubMed**](#) [**PubMed Central**](#) [**Google Académico**](#)

119. 119

Marshall, DR y col. Medición de la diáspora para células T CD8 + específicas de virus. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**, 6313–6318 (2001).

[**CAS**](#) [**PubMed**](#) [**PubMed Central**](#) [**Google Académico**](#)

120. 120

Watt, FM & Hogan, BL Out of Eden: células madre y sus nichos. *Science* **287**, 1427-1430 (2000).

[**CAS Google Académico**](#)

121. 121

Plunkett, FJ y col. El análisis de citometría de flujo de la longitud de los telómeros en células T CD8⁺ específicas de antígeno durante la infección aguda por el virus de Epstein-Barr. *Blood* **97**, 700–707 (2001).

[**CAS PubMed Google Académico**](#)

122. 122

Weng, NP, Hathcock, KS & Hodes, RJ Regulación de la longitud de los telómeros y la telomerasa en las células T y B: un mecanismo para mantener el potencial replicativo. *Immunity* **9**, 151-157 (1998).

[**CAS Google Académico**](#)

123. 123

Hathcock, KS, Weng, NP, Merica, R., Jenkins, MK & Hodes, R. Vanguardia: regulación dependiente de antígeno de la actividad de la telomerasa en células T murinas. *J. Immunol.* **160**, 5702-5706 (1998).

[**CAS PubMed Google Académico**](#)

124. 124

Morrison, SJ, Prowse, KR, Ho, P. & Weissman, IL La actividad de la telomerasa en las células hematopoyéticas está asociada con el potencial de autorrenovación. *Immunity* **5**, 207-216 (1996).

[**CAS PubMed Google Académico**](#)

125. 125

Voehringer, D. y col. Las infecciones virales inducen un gran número de células T CD8 senescentes. *J. Immunol.* **167**, 4838-4843 (2001).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

126. 126

Las células T de Deeths, MJ, Kedl, RM y Mescher, MF CD8⁺ dejan de responder (anérgicas) después de la activación en presencia de coestimulación. *J. Immunol.* **163**, 102-110 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

127. 127

Bikah, G., Pogue-Caley, RR, McHeyzer-Williams, LJ & McHeyzer-Williams, MG Regulación de la inmunidad de las células T colaboradoras mediante la respuesta a los antígenos y la entrada de calcio. *Nature Immunol.* **1**, 402–412 (2000).

[CAS](#) [Google Académico](#)

128. 128

Sigal, LJ, Reiser, H. & Rock, KL El papel de la coestimulación de B7-1 y B7-2 para la generación de respuestas CTL *in vivo*. *J. Immunol.* **161**, 2740-2745 (1998).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

129. 129

Lumsden, JM, Roberts, JM, Harris, NL, Peach, RJ & Ronchese, F. Requisito diferencial para la coestimulación dependiente de CD80 y CD80 / CD86 en la respuesta inmune pulmonar a una infección por el virus de la influenza. *J. Immunol.* **164**, 79–85 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

130. 130

Schoenberger, SP, Toes, RE, van der Voort, EI, Offringa, R. & Melief, CJ La ayuda de las células T para los linfocitos T citotóxicos está

mediada por interacciones CD40 – CD40L. *Nature* **393**, 480-483 (1998).

[CAS](#) [Google Académico](#)

131. 131

Wu, Y. & Liu, Y. La inducción viral de la actividad coestimuladora en las células presentadoras de antígenos evita la necesidad de ayuda de las células T CD4⁺ en las respuestas de las células T CD8⁺. *Curr. Biol.* **4**, 499-505 (1994).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

132. 132

Ridge, JP, Di Rosa, F. y Matzinger, P. Una célula dendrítica condicionada puede ser un puente temporal entre una célula T colaboradora CD4⁺ y una célula T asesina. *Nature* **393**, 474-478 (1998).

[CAS](#) [Google Académico](#)

133. 133

Geiselhart, LA y col. La administración de IL-7 altera la relación CD4: CD8, aumenta el número de células T y aumenta la función de las células T en ausencia de activación. *J. Immunol.* **166**, 3019-3027 (2001).

[CAS](#) [Google Académico](#)

134. 134

Kennedy, MK y col. Defectos reversibles en linajes de linfocitos T CD8 de memoria y asesinos naturales en ratones deficientes en interleucina-15. *J. Exp. Medicina*. **191**, 771–780 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

135. 135

Ahlers, JD, Belyakov, IM, Matsui, S. & Berzofsky, JA Mecanismos de sinergia de citocinas esenciales para la protección de la vacuna contra el desafío viral. *En t. Immunol.* **13**, 897–908 (2001).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

136. 136

Khatami, S., Brummer, E. & Stevens, DA Efectos del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) *in vivo* sobre la producción y proliferación de citocinas por las células del bazo. *Clin. Exp. Immunol.* **125**, 198-201 (2001).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

[Descargar referencias](#)

Información del autor

Afiliaciones

1. **Centro de Vacunas Emory y Departamento de Microbiología e Inmunología, Facultad de Medicina de la Universidad Emory, 1510 Clifton Road, Atlanta, 30322, Georgia, EE. UU.**
Susan M. Kaech, E. John Wherry y Rafi Ahmed

Autor correspondiente

Correspondencia a [Rafi Ahmed](#).

Enlaces relacionados

BASES DE DATOS

LocusLink

[4-1BB](#)

[4-1BBL](#)

[AKT](#)

[CCR2](#)

CCR5

CCR7

CD27

CD28

CD40

CD62L

CD70

CD80

CD95

CD154

granzima B

IFN- γ

IL-2

IL-4

IL-5

IL-7

IL-12

IL-15

OX40

OX40L

[actuando](#)

[PTEN](#)

[TNF](#)

[TNFR1](#)

[tipo I IFN](#)

Glosario

AGOTAMIENTO

Una definición "operativa" que se refiere a la pérdida de respuestas de células T específicas de antígeno *in vivo* después de una estimulación prolongada o repetitiva con antígeno, como durante una infección viral crónica. Las células T específicas de antígeno no se eliminan, pero persisten en un estado no funcional durante períodos de tiempo prolongados.

CRE / *LoxP*

Un sistema de recombinación específico del sitio. Se *diseñan* dos secuencias de ADN cortas (sitios *LoxP*) para flanquear el ADN diana. La expresión de Cre recombinasa conduce a la escisión de la secuencia intermedia. Dependiendo del tipo de promotor, Cre puede expresarse en momentos específicos durante el desarrollo o en conjuntos específicos de células.

BROMODEOXIURIDINA

(BrdU). Un análogo de timidina que se puede incorporar al ADN durante la fase S cuando las células se exponen a esta sustancia. Las células que han incorporado BrdU, y presumiblemente se han dividido, pueden visualizarse usando anticuerpos anti-BrdU por citometría de flujo.

DIACETATO SUCCINIMIDIL ÉSTER DE 5,6-CARBOXILOURESCÉINA

(CFSE). Un tinte fluorescente verde estable que se puede usar para marcar poblaciones de células de manera homogénea. Cuando una célula se divide, la intensidad de la fluorescencia disminuye en un 50%, y esto permite que las células que se han dividido un número específico de veces se visualicen mediante citometría de flujo. Este reactivo puede medir con éxito entre 7 y 10 divisiones celulares.

Derechos y permisos

[Reimpresiones y permisos](#)

Acerca de este artículo

Citar este artículo

Kaech, S., Wherry, E. y Ahmed, R. Efector y diferenciación de células T de memoria: implicaciones para el desarrollo de vacunas. *Nat Rev Immunol* **2**, 251-262 (2002). <https://doi.org/10.1038/nri778>

[Descargar cita](#)

- Fecha de asunto 01 de abril de 2002
- DOI <https://doi.org/10.1038/nri778>