

LA RESPOSTA IMMUNITÀRIA

JOSE A. GARCIA-SANZ

Department of Immunology and Oncology. Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Madrid.

Adreça per a la correspondència: J. A. Garcia-Sanz. Department of Immunology and Oncology. Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Campus de Cantoblanco. Universidad Autónoma de Madrid. 28049 Madrid. Telèfon: 34 - 91 - 585 45 37. Fax: 34 - 91 - 372 04 93. Adreça electrònica: jasanz@cnb.uam.es

INTRODUCCIÓ

La immunologia, o millor dit l'anàlisi cel·lular i molecular de la resposta immunitària, ha estat una de les puntes de llança de la biologia moderna en el darrer quart de segle. L'autor defensa la idea d'un desenvolupament encara més gran d'aquesta àrea de la biologia en els primers vint-i-cinc anys del segle XXI. En aquest article s'intenta posar al dia, des d'un punt de vista molt personal, el que sabem avui de la resposta immunitària i s'intentarà justificar la previsió del seu desenvolupament en un futur proper.

LA RESPOSTA IMMUNITÀRIA

El paper més important del sistema immunitari és la defensa de l'organisme davant la invasió per microorganismes i virus, i la lluita contra les cèl·lules tumorals. El sistema immunitari utilitza, per portar a terme aquesta funció, diferents tipus cel·lulars

que presenten una alta mobilitat. Aquestes cèl·lules circulen per la sang i el sistema limfàtic i poden penetrar a gairebé qualsevol part de l'organisme i provocar una resposta immunitària a l'òrgan envaït. Això implica que les cèl·lules del sistema immunitari han de poder discriminar entre el que és propi i el que no ho és, tolerant els components propis de l'organisme, però desencadenant una resposta en front de tot el que és reconegut com a estrany (MacDonald, *et al.*, 1986). Una desregulació d'aquest sistema implica malaltia, ja que la manca de reconeixement de substàncies estranyes implica la prevalència de la infecció, mentre que respostes contra el que és propi donen lloc a malalties autoimmunitàries (Janeway Jr., *et al.*, 1997).

Les cèl·lules responsables de l'exquisida especificitat del sistema immunitari són els limfòcits. Cada limfòcit expressa en la seva superfície receptors antigènics amb una sola especificitat. En circumstàncies fisiològiques, un limfòcit s'activa només quan troba

un antigen (o determinant antigènic) que és capaç de reconèixer amb el seus receptors de membrana específics (Davis *et al.*, 1988). Això permet l'expressió de propietats funcionals latents, i induïx una proliferació limitada (sis a vuit divisions) d'aquesta cèl·lula, del que resulta un clon, és a dir un grup de cèl·lules que expressen totes el mateix receptor de membrana i que són capaces de respondre totes elles al mateix antigen.

La complexitat de funcions dels limfòcits activats ve determinada per l'heterogeneïtat de les cèl·lules que formen part del sistema immunitari. Un dels grups principals de limfòcits, els anomenats limfòcits B (a causa del lloc on es diferencien en ocells, la bossa de Fabrici), tenen com a funció la secreció d'anticossos. L'altre gran grup de cèl·lules del sistema immunitari, els anomenats limfòcits T (a causa que la seva maduració té lloc en el Timus) poden dividir-se, almenys, en dues classes fonamentals, els anomenats limfòcits T col·laboradors (Th, de l'anglès *T helpers*); i els limfòcits T citotòxics (CTL, *cytotoxic T lymphocyte*); ambdós amb funcions efectores ben diferents (taula 1).

Els limfòcits T col·laboradors (Th), caracteritzats per l'expressió del marcador de superfície CD4⁺ (CD4⁺CD8⁻), reconeixen antigens obtinguts per degradació en endo-

somes àcides d'antígens exògens i que són presentats per molècules de classe II del complex major d'histocompatibilitat (MHC) (Morrison *et al.*, 1986); tenen una funció principalment reguladora de la resposta immunitària, és a dir, són capaços de coordinar la participació d'altres tipus de cèl·lules mitjançant la secreció de proteïnes de baix pes molecular, capaces de difondre's en el medi, i col·laboren en l'activació de limfòcits B (MacDonald, H. R. *et al.*, 1986). Els limfòcits T de fenotip CD8⁺ (CD4⁻CD8⁺) o precursors de cèl·lules citotòxiques, reconeixen antigens sintetitzats al citosol i degradats per un complex específic anomenat proteosoma (Morrison, L. A. *et al.*, 1986); quan s'activen esdevenen capaços de lisar les cèl·lules diana que porten els antigens de membrana reconeguts per les cèl·lules citotòxiques (CTL) (MacDonald, H. R. *et al.*, 1986) (taula 1).

Requeriments cel·lulars i moleculars per l'activació de limfòcits T

La interacció dels receptors específics de membrana dels limfòcits T (TCR) amb pèptids específics units a molècules del complex major d'histocompatibilitat (MHC) resulten en l'activació d'una elaborada cas-

	<i>Limfòcits T col·laboradors</i>	<i>Limfòcits T citotòxics</i>
Marcadors de superfície	CD4 ⁺ CD8 ⁻	CD4 ⁻ CD8 ⁺
Reconeixen l'antigen presentat per origen de l'antigen	molècules MHC de classe II pèptids obtinguts per degradació d'antígens exògens en l'endosoma	molècules MHC de classe I pèptids obtinguts per degradació en el proteosoma d'antígens citoplasmàtics (sintetitzats a la pròpia cel·lula)
Funcions principals	reguladora de la resposta immunitària: a) secreció de mediadors (citoquines, limfocines i chemoquines) b) col·laboració en l'activació de limfòcits B	lisi de les cèl·lules que tenen l'antigen ¹

1. Recentment s'ha descrit que aquestes cel·lules poden diferenciar-se cap a un fenotip que no té capacitat citolítica i que secreta mediadors i pot col·laborar amb les cèl·lules B (vegeu conseqüències de l'activació de limfòcits T).

TAULA 1. Característiques fenotípiques i funcionals dels limfòcits T.

cada de senyals bioquímics que es tradueixen en l'entrada i progressió d'aquestes cèl·lules en el cicle cel·lular, secreció de limfocines, citoquines i quimioquines i fins i tot en la mort cel·lular (Weiss *et al.*, 1986; Cantrell, 1996).

El reconeixement de l'antigen per limfòcits T és extremadament sensible i específic. Limfòcits T col·laboradors (Th) poden proliferar i sintetitzar limfocines en resposta a cèl·lules presentadores d'antigen (APC de l'anglès *antigen presenting cells*) que tenen a la seva superfície de cinquanta a cent complexos pèptid-MHC (Harding *et al.*, 1990; Demotz *et al.*, 1990). En el cas de limfòcits T citotòxics (CTL) s'ha descrit que un sol complex pèptid-MHC classe I és suficient per induir la lisi de la cèl·lula diana pel limfòcit CTL (Sykulev *et al.*, 1996).

La baixa afinitat del TCR pel complex pèptid-MHC (de 10^{-4} fins a 10^{-7} M) amb vides mitjanes de la interacció que van des de segons fins a pocs minuts (Matsui *et al.*, 1991; Weber *et al.*, 1992) ha estat, per tant, una de les grans sorpreses en la biologia dels limfòcits T i ha portat a la paradoxa que *un nombre petit de complexos peptid-MHC poden ser reconeguts amb alta especificitat per TCR de baixa afinitat* (l'afinitat dels anticossos per l'antigen és de l'ordre d'entre 10^{-6} i 10^{-9} M).

Els models que permeten explicar aquesta paradoxa han de tenir en compte que la formació i/o estabilització d'aquests complexos pot estar influenciada per molècules d'adhesió entre els limfòcits T i les cèl·lules presentadores d'antigen (APC), i no per la simple interacció de dues molècules en solució, com en el cas de la interacció antigen-anticòs. En realitat s'ha proposat que les interaccions TCR-pèptid-MHC són dinàmiques i s'ha demostrat que un sol complex pèptid-MHC pot interaccionar de manera seriada amb moltes molècules de TCR (fins a ~200 TCR/complex pèptid-MHC) i donar

lloc a una amplificació del senyal (Valitutti *et al.*, 1995a; Valitutti *et al.*, 1995b).

D'altra banda, l'activació d'un limfòcit T necessita la interacció de complexos pèptid-MHC amb ~8.000 TCR, ja que la interacció amb un nombre més petit de molècules del TCR no és suficient per activar el limfòcit T (Viola *et al.*, 1996). L'excepció es dona quan la interacció TCR-pèptid-MHC està acompanyada d'interaccions entre molècules coestimuladores (per exemple CD28 interaccionant amb B7) on el llindar (*threshold*) baixa fins a ~1.500 TCR (Viola *et al.*, 1996). També s'ha demostrat que el temps d'interacció és un dels factors limitants, una cèl·lula T *verge* (que no ha vist mai antigen) necessita aproximadament vint hores d'activació continuada per ser activada per proliferar (Iezzi *et al.*, 1998). Interaccions més curtes donen lloc a la inactivació funcional de la cèl·lula (fenomen anomenat anèrgia). En canvi, cèl·lules efectores (que han vist prèviament antigen) necessiten tan sols una hora d'activació continuada per induir la seva proliferació; de manera que interaccions per temps més llargs donen lloc a la mort de les cèl·lules per apoptosi (mort cel·lular programada) (Iezzi *et al.*, 1998).

Aquestes dades expliquen, a més a més del requeriment de temps llargs d'activació, necessaris per a la interacció seriada de pocs complexos pèptid-MHC amb un nombre gran de TCR, l'exquisida especificitat de la resposta immunitària, malgrat la baixa afinitat del TCR pels complexos pèptid-MHC (Valitutti *et al.*, 1997).

Conseqüències de l'activació de limfòcits T

Les conseqüències de l'activació limfocitària a través del seu receptor de membrana (TCR) són l'adquisició de funcions efectores de les cèl·lules i la seva proliferació clonal (MacDonald *et al.*, 1986). L'anàlisi de la manera com un senyal generat en la mem-

brana de la cèl·lula es pot traduir en diferenciació cel·lular i proliferació ha estat un dels temes de recerca més importants de la darrera dècada, i podem trobar magnífiques revisions sobre el tema (Weiss *et al.*, 1986; Cantrell, 1996) (és fora de l'interès de l'autor descriure les cascades de transducció de senyals). Tan sols esmentar que l'activació del TCR dóna lloc a un augment de la concentració de calci intern, i la fosforilació per quinases de la família src de la cadena ζ del complex TCR-CD3; reclutament i activació de ZAP70 i d'una gran varietat d'enzims i adaptadors que tenen com a conseqüència l'activació de l'expressió gènica.

La interacció entre les cèl·lules del sistema immunitari té lloc de dues maneres diferents, bé per contacte directe cèl·lula-cèl·lula, o bé a distància. En el darrer cas, és deguda a la secreció de factors solubles (en general proteïnes de baix pes molecular: citoquines, limfocines i quimioquines) que són secretats per una cèl·lula i actuen de manera autocrina o paracrina. Els factors solubles tenen efectes pleotròpics i el seu efecte

depèn de la presència i/o concentració d'altres factors solubles presents. Això complica molt més l'estudi però permet una regulació molt més fina de la resposta immunitària.

Un limfòcit T col·laborador (Th) depèn de les limfocines que secreta s'anomena de tipus 1 (Th1) o de tipus 2 (Th2) (vegeu figura 1). Això també s'ha demostrat per a cèl·lules citotòxiques. S'ha descrit que l'activació de cèl·lules CD8 en absència d'IL-4 dóna lloc a cèl·lules citotòxiques que secreten interferó gamma (IFN- γ) i que són capaces de lisar les cèl·lules diana que tenen l'antigen (CD8 tipus 1); mentre que l'activació d'aquestes cèl·lules en presència d'IL-4 dóna lloc a cèl·lules que no tenen capacitat citolítica però que tenen característiques funcionals iguals a les cèl·lules col·laboradores Th2 (cèl·lules citotòxiques de tipus 2) (Erard *et al.*, 1993) (figura 1). Aquest *switch* de tipus 1 cap a tipus 2 per la presència d'IL-4 és inhibït per la presència d'altres factors com TGF β (Erard *et al.*, 1998). En conclusió, l'anàlisi que han portat a terme la majoria dels grups estudiant l'efecte d'una limfocina o citoquina no té valor fisiològic ja que la presència d'altres factors pot canviar completament el tipus de resposta.

Control de l'expressió gènica en el procés d'activació de limfòcits T

Els limfòcits T abans de l'estimulació antigènica tenen nivells indetectables de síntesi de DNA i la síntesi de RNA i proteïnes és molt baixa. L'activació antigènica dels limfòcits T dóna lloc a un augment molt ràpid de la síntesi proteica (set o deu vegades) en el període de tres a deu hores que segueixen a l'activació (Wettenhall *et al.*, 1974). Aquest increment precedeix l'augment de síntesi de RNA (causada principalment per l'augment de transcripció). S'han descrit més de cent gens diferents que estan activats a escala transcripcional (Crabtree, 1989; Ullman *et al.*,

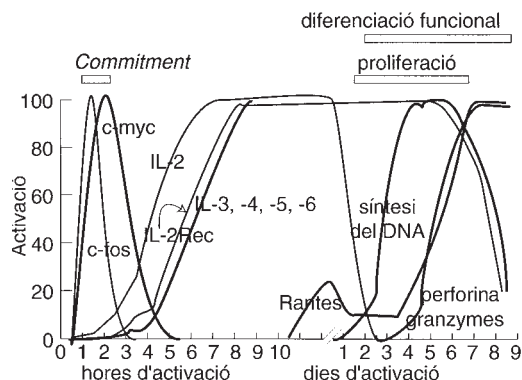


FIGURA 1. Vies d'activació de limfòcits T col·laboradors (TH) i citotòxics (TC).

Els limfòcits T (col·laboradors i citotòxics) poden diferenciar-se cap a cèl·lules de tipus 1 (si l'activació té lloc en absència d'IL-4) o de tipus 2 (si l'activació té lloc en presència d'IL-4). Ambdós tipus de cèl·lules es caracteritzen per les limfocines que secreten i/o per l'absència o no d'activitat citotòxica.

1990), entre ells es troben els gens de perforina (Garcia-Sanz *et al.*, 1993) i granzymes A, B, C, D, E, F, G i H, implicats en les funcions efectores de les cèl·lules citotòxiques de tipus 1, o les molècules VLA. Alguns d'aquests gens estan però, activats de manera transitòria, com els protooncògens *C-MYC*, *C-FOS*, *l'IL-2*, o la cadena α del seu receptor (*IL-2Rec* α). En realitat, l'anàlisi en gels de proteïnes de dues dimensions ha demostrat que l'activació limfocitària implica l'aparició, deguda en la majoria d'exemples a l'activació transcripcional, del 36 % dels productes gènics presents en un limfòcit T (Garcia-Sanz *et al.*, 1998). Aquest resultat demostra de manera definitiva la gran importància d'aquest tipus de regulació, que s'obté mitjançant l'activació d'una sèrie de factors de transcripció específics i interaccions de manera combinatòria d'aquests amb factors de transcripció generals (figura 2).

Dades recents obtingudes en diferents laboratoris han demostrat que la regulació de l'expressió gènica a escala posttranscripcional també té una gran rellevància. La regulació posttranscripcional inclou regulació del processament d'alguns mRNA, com l'mRNA per al *TNF α* , que trobem en limfòcits T abans de l'activació, però on es requereix un senyal d'activació per al seu processament i exportació al citoplasma (Yang *et al.*, 1998). D'altra banda, el procés d'activació limfocitari també implica canvis en l'estabilitat de certs mRNA (la majoria són mRNA que s'inclouen en el grup de mRNA d'activació ràpida o *early activation genes*) i que tenen en la seva regió 3' no traduïda (3'UTR) repeticions de la seqüència AUUUA (Shaw *et al.*, 1986). L'estimulació de limfòcits en presència de senyals coestimuladores dóna lloc a una estabilització de mRNA que codifiquen per a limfocines, però d'altres com els que codifiquen els protooncògens *FOS*, *MYC* i el factor de transcripció *JUN* no són estabilitzats (Lindstein

et al., 1989), encara que també tenen repeticions d'aquestes seqüències en el seu 3'UTR. El mecanisme d'estabilització és encara desconegut, però s'ha demostrat que altres seqüències presents a la regió 5'UTR són necessàries per a aquesta estabilització (Chen *et al.*, 1998).

Ja s'ha esmentat que l'activació limfocitària implica un increment de la síntesi proteica en les primeres fases d'aquest procés. Resultats recents obtinguts al meu laboratori han demostrat que, a més a més, hi ha una regulació traduccional de l'expressió dels gens que codifiquen per a certes limfocines i citoquines com *IL-2*, on s'ha demostrat que pot representar un dels mecanismes moleculars amb els quals es pot obtenir la inactivació funcional dels limfòcits (anèrgia) (Garcia-Sanz, *et al.*, 1996) o bé de l'mRNA que codifica per a *TNF α* (Espel *et al.*, 1996). Aquestes no són les úniques molècules regulades a aquesta escala. Resultats recents han demostrat que les molècules de classe II del complex MHC estan ambdues (cadena α i β) regulades a escala traduccional (Goñalons *et al.*, 1998), i una anàlisi de la fracció de mRNA regulats a escala de tra-

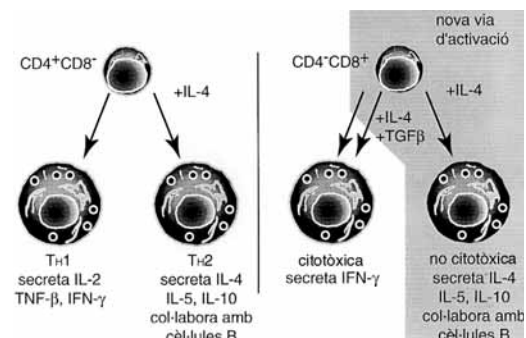


FIGURA 2. Cinètica d'activació dels limfòcits T.

Representació esquemàtica de la cinètica d'activació de diferents grups de gens, seguint l'activació de limfòcits T. Entre les tres i set hores després de l'activació, hi ha un augment de set a deu vegades en la síntesi proteica (requadre gris). A les vint-i-quatre hores comença la replicació del DNA.

ducció indica que 13 % dels mRNA presents en un limfòcit T estan controlats a escala traducciona (ambdós activats 7,5 % i reprimits 4.8 %) (Garcia-Sanz, J. A. *et al.*, 1998). Això és una clara demostració de la rellevància d'aquest tipus de regulació. L'esforç actual es centra en l'aïllament d'aquests mRNA.

La resposta immunitària: cap a on anem

Com s'ha esmentat, l'efecte d'una citoquina o limfocina *per se* no té valor fisiològic; la robotització dels laboratoris permetrà en un futur proper, analitzar combinacions complexes d'aquests factors i el seu efecte en la diferenciació i proliferació de les cèl·lules.

D'altra banda, i també a causa de les possibilitats de robotització en biologia molecular, ja és possible la utilització de xips que contenen, bé en suport de vidre, de silicona o de filtres estàndard, fins a 20.000 cDNA diferents en ~6,45 cm² i que permeten analitzar, mitjançant una tecnologia sofisticada, diferències d'expressió gènica en dues situacions fisiològiques diferents (Southern, 1996; Ramsay, 1998), i fins i tot, aïllar utilitzant hibridacions diferencials mRNA regulats a escala traducciona, o bé mRNA estabilitzats o bé desestabilitzats en limfòcits T activats.

La finalitat és la comprensió dels mecanismes que controlen la resposta immunitària *in vivo*. A més a més de les aproximacions *in vitro*, s'ha utilitzat en els darrers anys la manipulació genètica d'animals, bé la utilització d'animals transgènics, bé la utilització d'animals deficientes en un gen determinat (*knockout*). Ambdós han estat útils per analitzar a escala molecular la resposta immunitària, encara que avui és clar que donada a la redundància en el sistema immunitari, cap d'aquestes dues aproximacions permetrà una comprensió última dels mecanismes implicats. Per tant, combinacions de totes les aproximacions possibles (transgènics, *knockouts* i anàlisi *in vitro*) se-

ran necessàries per a la comprensió dels mecanismes que controlen la resposta immunitària.

AGRAÏMENTS

Vull agrair als membres del meu grup per l'ajut inestimable en la discussió d'idees i comentaris útils. El Departament d'Immunologia i Oncologia ha estat fundat i rep suport del CSIC i Pharmacia & Upjohn. El treball en el laboratori de l'autor està finançat, en part, per un ajut de la Unió Europea TMR Network ERBFMRXCT980197.

BIBLIOGRAFIA

- CANTRELL, D. (1996). «T Cell Antigen Receptor Signal Transduction Pathways». *Ann. Rev. Immunol.*, núm. 14, pàg. 259-274.
- CRABTREE, G. R. (1989). «Contingent Genetic Regulatory Events in T Lymphocyte Activation». *Science*, núm. 243, pàg. 355-361.
- CHEN, C. Y.; G. DEL; F. KONCZAK; Z. WU; M. KARIN (1998). «Stabilization of Interleukin-2 mRNA by the c-Jun NH2-terminal Kinase Pathway». *Science*, núm. 280, pàg. 1945-1949.
- DEMOTZ, S.; H. M. GREY; A. SETTE (1990). «The Minimal Number of Class II MHC-antigen Complexes Needed for T Cell Activation». *Science*, núm. 249, pàg. 1028-1030.
- DAVIS, M. M.; P. J. BJORKMAN (1988). «T-cell Antigen Receptor Genes and T Cell Recognition». *Nature*, núm. 334, pàg. 395-402.
- ERARD, F.; M. T. WILD; J. A. GARCIA-SANZ; G. LE GROS (1993). «Switch of CD8 T Cells to Noncytolytic CD8-CD4⁺ Cells that Make TH2 Cytokines and Help B Cells». *Science*, núm. 260, pàg. 1802-1805.
- ERARD, F.; J. A. GARCIA-SANZ; R. MORIGGL; M. T. WILD (1999). «Presence or Absence of TGF β Determines IL-4-induced Generation of Type 1 or Type 2 CD8 T Cell Subsets». *J. Immunol.*, núm. 162, pàg. 209-214.
- ESPEL, E.; J. A. GARCIA-SANZ; V. AUBERT; V. MENOUD; P. SPERISEN; N. FERNANDEZ; F. SPERTINI (1996). «Transcriptional and Translational Control of TNF- α Gene Expression in Human Monocytes by MHC class II Ligands». *Eur. J. Immunol.*, núm. 26, pàg. 2417-2424.

- GARCIA-SANZ, J. A.; D. LENIG (1996). «Translational Control of IL-2 mRNA as a Molecular Mechanism of T Cell Anergy». *J. Exp. Med.*, núm. 184, pàg. 159-164.
- GARCIA-SANZ, J. A.; W. MIKULITS; A. LIVINGSTONE; I. LEFKOVITS; E. W. M3+, (1998). «Translation Control: a General Mechanism for Gene Regulation during T Cell Activation». *FASEB J.*, núm. 12, pàg. 299-306.
- GARCIA-SANZ, J. A.; E. R. PODACK (1993). «Regulation of Perforin Gene Expression in a T Cell Hybrid with Inducible Cytolytic Activity». *Eur. J. Immunol.*, núm. 23, pàg. 1877-1883.
- GOÑALONS, E.; M. BARRACHINA; J. A. GARCIA-SANZ; A. CELADA (1998). «Translational Control of MHC Class II I-A Molecules by INF γ ». *J. Immunol.*, núm. 161, pàg. 1837-1843.
- HARDING, C. V.; E. R. UNANUE (1990). «Quantitation of Antigen-presenting Cell MHC Class II/peptide Complexes Necessary for T-cell Stimulation». *Nature*, núm. 346, pàg. 574-576.
- IEZZI, G.; K. KARJALAINEN; A. LANZAVECCHIA (1998). «The Duration of Antigenic Stimulation Determines the Fate of Naive and Effector T Cells». *Immunity*, núm. 8, pàg. 89-95.
- JANEWAY, C. A. JR.; P. TRAVERS (1997). *Immunobiology – the Immune System in Health and Disease*. Edimburg, Londres, Nova York: Churchill Livingstone.
- LINDSTEIN, T.; C. H. JUNE; J. A. LEDBETTER; G. STELLA; C. B. THOMPSON (1989). «Regulation of Lymphokine Messenger RNA Stability by a Surface-mediated T Cell Activation Pathway». *Science*, núm. 244, pàg. 339-343.
- MACDONALD, H. R.; M. NABHOLZ (1986). «T-cell activation». *Ann. Rev. Cell Biol.*, núm. 2, pàg. 231-253.
- MATSUI, K.; J. J. BONIFACE; P. A. REAY; H. SCHILD; D. S. G. B. FAZEKAS; M. M. DAVIS (1991). «Low Affinity Interaction of Peptide-MHC Complexes with T Cell Receptors». *Science*, núm. 254, pàg. 1788-1791.
- MORRISON, L. A.; A. E. LUKACHER; V. L. BRACIALE; D. P. FAN; T. J. BRACIALE (1986). «Differences in Antigen Presentation to MHC Class I-and class II-restricted Influenza Virus-specific Cytolytic T Lymphocyte Clones». *J. Exp. Med.*, núm. 163, pàg. 903-921.
- RAMSAY, G. (1998). «DNA chips: State-of-the art». *Nature Biotechnology*, núm. 16, pàg. 40-44.
- SHAW, G.; R. KAMEN (1986). «A conserved AU Sequence from the 3' untranslated Region of GM-CSF mRNA Mediates Selective mRNA Degradation». *Cell*, núm. 46, pàg. 659-667.
- SOUTHERN, E. W. (1996). «High-density Gridding: Techniques and Applications». *Curr. Opinion Biotechnol.*, núm. 7, pàg. 85-88.
- SYKULEV, Y.; M. JOO; I. VTURINA; T. J. TSOMIDES; H. N. EISEN (1996). «Evidence that a Single Peptide-MHC Complex on a Target Cell Can Elicit a Cytolytic T Cell Response». *Immunity*, núm. 4, pàg. 565-571.
- ULLMAN, K. S.; J. P. NORTHROP; C. L. VERWEIJ; G. R. CRABTREE (1990). «Transmission of Signals from the T Lymphocyte Antigen Receptor to the Genes Responsible for Cell Proliferation and Immune Function: the Missing Link». *Annu. Rev. Immunol.*, núm. 8, pàg. 421-452.
- VALITUTTI, S.; S. MULLER; M. CELLA; E. PADOVAN; A. LANZAVECCHIA (1995a). «Serial Triggering of Many T-Cell Receptors by a few Peptide-MHC Complexes [see comments]». *Nature*, núm. 375, pàg. 148-151.
- VALITUTTI, S.; M. DESSING; K. AKTORIES; H. GALLATI; A. LANZAVECCHIA (1995b). «Sustained Signaling Leading to T Cell Activation Results from Prolonged T Cell Receptor Occupancy. Role of T Cell Actin Cytoskeleton». *J. Exp. Med.*, núm. 181, pàg. 577-584.
- VALITUTTI, S.; A. LANZAVECCHIA (1997). «Serial Triggering of TCRs: a Basis for the Sensitivity and Specificity of Antigen Recognition». *Immunol. Today*, núm. 18, pàg. 299-304.
- VIOLA, A.; A. LANZAVECCHIA (1996). «T cell Activation Determined by T Cell Receptor Number and Tunable Thresholds [see comments]». *Science*, núm. 273, pàg. 104-106.
- WEBER, S.; A. TRAUNECKER; F. OLIVERI; W. GERHARD; K. KARJALAINEN (1992). «Specific Low-affinity Recognition of Major Histocompatibility Complex plus Peptide by Soluble T-cell Receptor [see comments]». *Nature*, núm. 356, pàg. 793-796.
- WEISS, A.; J. IMBODEN; K. HARDY; B. MANGER; C. TERHORST; J. STOBO (1986). «The Role of the t3/Antigen Receptor Complex in T-cell Activation». *Ann. Rev. Immunol.*, núm. 4, pàg. 593-619.
- YANG, Y.; J. F. CHANG; J. R. PARNES; C. G. FATHMAN (1998). «T Cell Receptor (TCR) Engagement Leads to Activation-induced Splicing of Tumor Necrosis Factor (TNF) nuclear pre-mRNA». *J. Exp. Med.*, núm. 188, pàg. 247-254.