

Rev Biomed 2004; 15:113-122.

Los receptores de los linfocitos de la inmunidad innata.

Revisión

Patricia C. Cocom-Góngora, Mirza C. Mut-Martín, María del R. García-Miss.

Laboratorio de Inmunobiología, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

RESUMEN.

Los linfocitos asesinos naturales (NK) son células de la respuesta inmune innata y la identificación de sus receptores ha contribuido al entendimiento de su reactividad y especificidad. Estos linfocitos se activan cuando reconocen células ajenas o células propias alteradas, lo cual realizan a través de sus receptores específicos, llamados receptores activadores, como son el CD16, CD2, CD28 y CD161. De este modo, las células alteradas en la expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I (MHC I), llegan a ser susceptibles al ataque mediado por células NK al ligarse sus receptores activadores. La actividad citotóxica de estas células está regulada por sus receptores inhibitorios, los cuales reconocen moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I y, con esto, previenen la actividad lítica contra las células normales. Los receptores inhibitorios más conocidos son los KIR, el Ly49, el CD94/NKG2 y el KLRE1. La mayoría de estos receptores activadores e inhibitorios

pertenecen a la superfamilia de la Ig y de la lectina tipo C. En este artículo se revisan las características de varios receptores de los linfocitos NK y se discute su heterogeneidad estructural y su papel en el control de la respuesta inmune.

(Rev Biomed 2004; 15:113-122)

Palabras clave: inmunidad natural, linfocitos NK.

SUMMARY.

Lymphocyte receptors in the innate immune response.

Natural killer lymphocytes (NK) are cells of the innate immune response and the identification of their receptors has contributed to the understanding of their reactivity and specificity. These lymphocytes become activated by the recognition of the non-self cells or altered own cells through their activating receptors such as CD16, CD2, CD28, and CD161. Consequently, cells expressing altered MHC class I molecules become susceptible to NK cell-mediated

Solicitud de sobretiros: Dra. María del R. García-Miss. Departamento de Inmunobiología, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán. Av. Itzáes x 59 No. 490, C.P. 97000, Mérida, Yucatán, México.

Correo electrónico: gmiss@tunku.uady.mx

Recibido el 10/Septiembre/2003. Aceptado para publicación el 3/Diciembre/2003.

Este artículo está disponible en <http://www.uady.mx/sitios/biomedic/revbiomed/pdf/rb041526.pdf>

attack by linking of their activating receptors. Cytotoxic activity the NK cells is regulated by their inhibitory receptors which recognize molecules of MHC class I, and such recognition prevents the destruction of own normal cells. Among the inhibitory receptors are KIR, Ly49, CD94/NKG2, and KLRE1. Most of these receptors are molecules of the Ig or the C-type lectin superfamilies. Here the characteristics of several activating and inhibitory NK cell receptors are reviewed, and their heterogeneity and role in the control of the immune response are discussed.

(Rev Biomed 2004; 15:113-122)

Key words: natural immunity, natural killer lymphocytes.

INTRODUCCIÓN.

La inmunidad innata está presente de alguna forma en todos los miembros del enormemente diverso y elevado número de ramas filogenéticas de invertebrados y de vertebrados. Esta inmunidad antecede a la inmunidad adquirida, no requiere de una exposición previa con el patógeno para su activación y sus mecanismos de reconocimiento son activados inmediatamente después de la infección. No tiene memoria inmunológica, un privilegio de la inmunidad adquirida, por lo que no se modifica a lo largo de la vida del individuo y juega un papel importante en la inflamación. Cuando los mecanismos de la inmunidad innata son insuficientes para controlar la infección aguda, las células de la inmunidad innata activan los mecanismos de la inmunidad adquirida (1-3).

En vertebrados, además de las barreras naturales como la piel y diversos factores humorales, se encuentran las células de la inmunidad innata; de éstas, los linfocitos asesinos naturales (NK por sus siglas en inglés de Natural Killer) son las células centrales de los mecanismos innatos de defensa. La inmunidad innata mediada por linfocitos NK exhibe un exquisito grado de especificidad, contrario a lo que antes se creía. Por esto, el término inmunidad inespecífica resulta inapropiado. Las células NK circulan en un estado de "listas para actuar", lo cual las capacita para entrar y defender un tejido, tan pronto como éste

llegara a estar dañado o infectado, produciendo citocinas, lo cual le permite activar otros mecanismos de la inmunidad, tanto innata como adquirida, si se requiriera, y causando toxicidad. Ambos mecanismos efectores se activan por la interacción de sus receptores de membrana. Los linfocitos NK poseen diversos receptores en su membrana plasmática, los cuales regulan su función efectora dependiendo de las señales (ligandos) positivas y negativas que activan o inhiben, respectivamente. De acuerdo a su función se dividen en: activadores, encargados de llevar a cabo la actividad citotóxica e inhibidores, encargados del reconocimiento de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I (MHC I). A diferencia de los linfocitos T y B, las células NK no requieren el proceso de re-arreglo de genes para producir el repertorio de receptores de antígeno (4). Las NK ensamblan combinaciones diferentes de receptores a partir de una selección de receptores activadores y supresores, los cuales están expresados en su membrana plasmática (4-8).

Receptores activadores.

Los linfocitos NK destruyen únicamente células "blanco" que carecen de MHC I apropiado (9). Para la activación de linfocitos NK es necesario el acoplamiento de sus receptores activadores con el ligando respectivo en la célula "blanco" (6). Esta interacción específica proporciona el estímulo requerido para la producción de sus citocinas y su actividad citotóxica. El proceso es regulado por receptores inhibidores y citocinas que aumentan, limitan o terminan la respuesta (10). Los receptores activadores contienen residuos cargados en sus dominios transmembranales, que les permiten interactuar con moléculas de señalamiento intracelular, como son: FcεRγ, CD3z y DAP12 (11, 12). Entre los receptores activadores más importantes de los linfocitos NK, encontrados hasta el momento, se encuentran: CD16, CD2, CD28 y CD161, los cuales se revisan a continuación.

CD16.

El CD16 es un receptor de membrana plasmática que junto con CD56 sirven para diferenciarlos de los

Receptores de linfocitos NK.

linfocitos T, los cuales son CD16⁻ CD56⁺ (13). Pertenece a la familia del super-gen de la Ig, es un receptor de baja afinidad y es también conocido como Fc γ RIII o Fc γ RIIIa (receptor tipo III de la Fc de la cadena γ de la IgG) o como Ly-17 (10, 14).

Como receptor de membrana de los linfocitos NK, el CD16 ha sido el más extensamente estudiado. Este polipéptido glicosilado contiene 21 aminoácidos en su tallo citoplásmico, es expresado en el 80% a 90% de los linfocitos NK humanos y de ratón; se expresa también en macrófagos activados y en neutrófilos. En el humano esta glicoproteína de superficie está codificada en el cromosoma humano 1 (14-15).

El CD16 permite el mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) mediante el cual destruye a la célula "blanco" cubierta de IgG (9, 13). Después de ligar a su "blanco", el CD16 inicia la transducción de señal, ocurriendo un incremento en los niveles de Ca²⁺ intracelular y una cascada de eventos similares a la activación de linfocitos T, que resulta en la secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), perforinas, granzimas y granulolisinas, responsables de su capacidad citolítica (9).

CD2.

Conocida como LFA-2 o Ly-37, es una glicoproteína de membrana de la familia del supergen de la Ig expresado en los linfocitos NK y T. El ligando específico es otra glicoproteína de membrana, el CD58. Esta última se ha asociado con funciones de activación/coestimulación y adhesión, por lo que CD2 podría surgir como un receptor coestimulador que aumenta pero no inicia la activación, ya que ratones "knockout", CD2 presentan una función y desarrollo normal de linfocitos NK (10).

CD28.

La glicoproteína CD28 es un homodímero unido por enlaces disulfuro que pertenece a la familia del supergen de la Ig y se une a los ligandos CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2). Su función, como receptor de señalización intracelular para proliferación, producción de IFN γ y destrucción de células tumorales, ha sido demostrada en diversos sistemas, sugiriendo un papel importante en la función efectora de las células NK

para controlar no sólo infecciones sino también crecimiento tumoral (16-19). Sin embargo, estudios realizados en ratones que no expresan este receptor, han demostrado que su expresión no es necesaria para la activación de sus mecanismos efectores (10).

CD 161 (NKR-P1).

Tres genes que codifican para esta proteína han sido identificados en el ratón y la rata, y son conocidos como NKR-P1A, NKR-P1B, NKR-P1C. Sólo uno de estos genes ha sido identificado en linfocitos NK humanos (10). Pertenecen a la superfamilia de las lectinas tipo C que son expresadas como homodímeros, de aproximadamente 80 kDa, unidos por enlaces disulfuro en la superficie de linfocitos NK y subclases de LT (20). Son expresados en el cromosoma 6 del ratón, en el 12 del humano y en el 4 de la rata, en la región designada como "gen del complejo NK". Los NKR-P1C o CD161c también son conocidos como NK1.1 o Ly-55. (21).

Estudios realizados con anticuerpos monoclonales (mAb) para NKR-P1 de linfocitos NK humanos sugieren que activan o inhiben dependiendo de la población celular estudiada, por lo que se considera que podrían existir isomorfos humanos. Por ejemplo, NKR-P1B contiene secuencias ITIM "immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif", que son responsables de la inhibición. Por esto se sugiere que miembros de la familia NKR-P1 podrían inhibir mejor que activar a los linfocitos NK (10, 21).

Otros receptores activadores.

Otros receptores de los linfocitos NK, colectivamente llamados receptores citotóxicos naturales, son los NKp46, NKp44 y NKp30. Este último receptor es conocido también como 1C7 y es codificado por el gen del mismo nombre localizado dentro de la región del MHC clase III (11, 22). NKp46 y NKp30 son únicamente expresados por linfocitos NK, pero sus ligandos no han sido aún identificados. El receptor 2B (CD244 expresado en los linfocitos NK de ratón y humano) contribuye a la lisis de células blanco CD48⁺ (13, 23). El receptor DNAM-1 posee 2 dominios Ig. Su expresión en NK y T_C en humanos está relacionado con la citotoxicidad y producción de citocinas después de la interacción

con ciertos tumores (6).

Otros receptores se han reportado (cuadro 1), pero poco se conoce acerca de ellos.

Receptores inhibidores.

Desde que los linfocitos NK se descubrieron quedó claro que destruyen a sus células “blanco” que no expresan moléculas de superficie MHC I. Actualmente se sabe que los tumores murinos que carecen de moléculas MHC clase I, son atacados de manera preferente por los linfocitos NK, *in vitro* y/o *in vivo*. Basado en esto, se ha propuesto la hipótesis de la “pérdida de lo propio”, la cual establece que los linfocitos NK pueden detectar en su célula “blanco” moléculas de MHC I anormales e iniciar su eliminación (21, 24, 25). De esta manera las células “blanco” susceptibles de ser destruidas por las NK están caracterizadas por la expresión defectuosa de uno o más alelos de MHC I (21). La pérdida de la molécula MHC I ocurre frecuentemente en malignidades o en la infección por virus (13, 26). Debido a esto, líneas tumorales como la K562 (derivadas de pacientes con leucemia mielocítica crónica), Molt 4 (leucemia linfoblástica aguda) o Daudi (linfoma de Burkitt), son usadas comúnmente como “blanco” para ensayos con células NK, ya que no expresan MHC I (15).

Investigaciones en humanos y ratones comprueban que los linfocitos NK no destruyen células con MHC I normal; células de ratones transgénicos MHC I y células deficientes en microglobulina b_2 son destruidas por linfocitos NK (27, 28). Los linfocitos NK humanos destruyen líneas celulares linfoblásticas transformadas que tienen MHC I deficiente, pero estos linfocitos NK son incapaces de matar estas células

“blanco” cuando son transfectadas con genes HLA-B y HLA-C normales (10, 29).

Por otra parte, la hipótesis de “pérdida de lo propio”, no excluye la posibilidad de que células con moléculas MHC I normales puedan ser destruidas por los linfocitos NK, pero esto ocurre únicamente con células alogénicas (de otro individuo) (21, 29).

Es posible también que algunas células que carecen de MHC I sean resistentes a la destrucción por linfocitos NK. Esto podría ser debido a la falta de ligandos apropiados para la unión de receptores activadores y el inicio de la transducción de señal en las NK (21).

Para entender el porqué de los efectos inhibidores del MHC I en la actividad de linfocitos NK, se ha propuesto la hipótesis de “un receptor inhibidor”. Esta hipótesis propone que los linfocitos NK expresan receptores para moléculas de MHC clase I, que discriminan alelos clase I, y que estos receptores entregan señales que inhiben los mecanismos de lisis de los linfocitos NK (30).

Como algunos de los ligandos para los receptores activadores de linfocitos NK son expresados por células sanas, la activación de linfocitos NK está bajo un estricto control negativo llevado a cabo por sus receptores inhibidores polimórficos, que reconocen a los distintos alelos MHC I y evitan la destrucción de células normales por linfocitos NK (6, 31, 32).

Aunque los linfocitos NK expresan receptores para el MHC I propio y para MHC I ajenos, todos expresan al menos un receptor inhibidor del MHC I, expresado en las células propias (8), asegurando de esta manera que puedan ser reconocidos y protegidos de la citolisis (6, 13).

Cuadro 1
Otros receptores activadores de linfocitos NK.

Receptor	Ligando	PM (kDa)	Referencias
CD69		85	53, 54
CD38	CD31	42	56, 57
CD44	Componentes de la matriz extracelular y laminina	85-95	58-60
CD71	Transferrina cuando están activados	180-190	61
CD137	Fibronectina, laminina y colágena IV cuando están activados	30	55
CD48	CD2 y CD244	45	62, 63
CD47	CD172a	50	64

Receptores de linfocitos NK.

Un receptor inhibidor de NK de cualquier tipo no interactúa con todos los Ag MHC I, por lo que cada receptor generalmente identifica un grupo de antígenos MHC I que comparte una región antigénica (13). Pertenecen a la familia del supergen de Ig (tipo I) y de las lectinas tipo C (tipo II).

Los más importantes conocidos hasta ahora son: receptores Ly49, KIR, CD94/NKG2 y KLRE1 los cuales después de la unión de su ligando, los "motifs" citoplasmáticos llamados "ITIM's" son fosforilados, resultando en el reclutamiento y activación de fosfatasa que afectan el señalamiento intracelular mediante la activación de sus receptores (12, 21, 24, 33).

KIR.

Originalmente definidos como moléculas p50 y p70, estos receptores fueron nombrados como KIR (del inglés killer immunoglobulin-like receptor). Los KIR juegan un papel crítico en el reconocimiento de las moléculas de MHC I propias para proteger a las células normales del huésped de la lisis por NK (8, 34).

Los KIR son glicoproteínas pertenecientes a la superfamilia de las Ig y al igual que MHC I muestran un alto polimorfismo genético (13, 35, 36). Están codificados en el cromosoma humano 19 y el número preciso de los *loci* se desconoce, pero se estima que son aproximadamente 10 los miembros de la familia KIR aunque solo dos de ellos han sido plenamente identificados (26). La familia KIR2D que posee dos dominios Ig y la KIR3D de tres dominios Ig (6, 27). Los sufijos 2D y 3D subdividen las moléculas en dos (p58/p50) o tres (p70/p40) dominios respectivamente. Además, son clasificados de acuerdo al tamaño de sus dominios citoplásmicos cortos o S (que generalmente inhiben) y largos o L (que generalmente activan).

Así, hay KIR con dominios citoplásmicos largos como KIR2DL (también llamado p58) y KIR3DL (también llamado p70) que contiene dos secuencias ITIM y receptores KIR con dominios cortos como KIR2DS (también llamado p50) y KIR3DS, los cuales carecen de secuencias ITIM y poseen una carga de aminoácidos que los hace mejores para activar que

para inhibir (8, 33).

Tanto KIR2D y KIR3D son expresados como monómeros a excepción de la glucoproteína KIR3DL-NKAT4 que puede expresarse como monómero u homodímero unido por enlaces disulfuro (27). Los receptores KIR2DL y KIR2DS están asociados con el reconocimiento de alelos HLA-C (37), mientras que KIR3DL reconoce HLA-A y B (35, 38, 39). Los LNK humanos expresan dos o más KIR y sus homólogos han sido identificados en primates (10, 26).

La actividad inhibitoria reside en los ITIM, el cual consiste en una secuencia consenso de I/VxYxxL (donde x en la secuencia denota cualquier aminoácido), y que al contacto con la molécula de MHC induce la fosforilación de tirosina y el subsecuente reclutamiento de la proteína tirosina-fosfatasa (SHP-1) (24, 40, 41). Recientemente se ha demostrado que los KIR tienen la propiedad de ser fosforilados en ausencia de adhesión (ICAM) y de rearrreglos del citoesqueleto (actina). De esta manera bloquean eficientemente las señales de activación temprana durante los contactos de la célula NK con sus "blancos" (42).

Ly49 (KLR).

El receptor Ly49 (ahora llamado Ly49A), fue el primer receptor de LNK definido a nivel molecular y es responsable del reconocimiento del MHC I en el ratón.

Experimentos con Ly49A han demostrado que este confiere un reconocimiento específico de MHC I en H-2D^d que resulta en la inhibición de linfocitos NK mediando de esta forma la destrucción (21, 31, 43). Experimentos con Ac_s bloqueadores y la transfección de MHC I sugieren que Ly49A es un receptor específico para moléculas con MHC I de ratón para los haplotipos d y k (H-2D^d y H-2D^k). Más aún, células diferentes a linfocitos NK transfectadas con un cDNA Ly49A se adhirieron a células blanco transfectadas H-2D^d (26, 44).

Los receptores murinos Ly49 son glicoproteínas de membrana tipo II, de la superfamilia de la lectina tipo C, codificados por al menos 9 genes íntimamente relacionados que se encuentran en el cromosoma 6 de ratón, denominado "gen del complejo NK". Son

expresados en la superficie de linfocito NK y LT como homodímeros (28, 29, 45, 46).

El receptor Ly49 interactúa con H-2D^d uniendo los dominios a1 y a2 y requiere la asociación de microglobulina-b2. La composición de los péptidos H-2-D^d no parece afectar el reconocimiento Ly49A. Esto de acuerdo a investigaciones que demostraron que Ly49A interactúa con moléculas H-2D^d cuando se substituyen los aminoácidos del H-2D^d (que se unen a Ly49) con alanina. Lo que sugiere que Ly49A reconoce específicamente a H2-D^d, independientemente de la composición de sus péptidos (10).

Algunos receptores Ly49, como Ly49A, Ly49C, Ly49G2 y Ly49I, contienen sitios inhibidores ITIM, que inhiben la actividad citolítica de los LNK contra la célula “blanco” (47). Así se ha visto que Ly49A es específico para reconocer moléculas H-2D^d y D^k (46), mientras que Ly49C es un receptor más amplio para MHC I, incluyendo haplotipos d, b, k y s. Ly49G es un receptor específico para D^d y L^d (44, 45). En contraste, Ly49D carece de sitios ITIM por lo que se considera que es más bien un receptor activador de la citotoxicidad, por ejemplo; destruye células CB FcR⁺ (32, 47, 48) y está asociado a DAP12 (12).

La unión de otros receptores Ly49 al MHC I no ha sido bien establecida hasta ahora (45). Ly49A, Ly49C y Ly49G2 son expresados en distintas clases de linfocitos NK, comprendiendo aproximadamente 20% 40% y 45%, respectivamente, en ratones B6 (también llamado C57BL/6J, H-2D^b). Cerca del 80% de los linfocitos NK expresan al menos uno de estos tres receptores, sugiriendo que los LNK podrían al menos expresar un miembro de la familia Ly49 (26, 44).

En las ratas los genes homólogos de ratón Ly49 han sido identificados en el cromosoma 4. En humanos los genes homólogos Ly49 no han sido identificados a la fecha.

CD94/NKG2 (KLR).

Los receptores CD94/NKG2, expresados en linfocitos NK humanos y LT, son miembros de la superfamilia de las lectinas tipo C (38). Difieren de los KIR en estructura y especificidad pero inhiben la función de los linfocitos NK de una manera similar

(13).

Se considera que CD94 es una glicoproteína relacionada con el reconocimiento de múltiples haplotipos HLA-A, B o C). El extremo citoplásmico del receptor CD94 es de únicamente siete aminoácidos de largo, lo que excluye una función de señalamiento para esta molécula, además de que carece de los sitios de fosforilación ITIM o ITAM. CD94 está asociado con una segunda molécula NKG2 para formar un receptor funcional capaz de dar la señal intracelular (6, 25, 27).

Así, los receptores CD94/NKG2 son miembros de la superfamilia de las lectinas tipo C implicadas en el reconocimiento de moléculas HLA clase I. Son heterodímeros unidos por enlaces disulfuro, que constan de una unidad que no varía, compuesta por CD94 unido a una glicoproteína codificada por el gen NKG2. Mientras CD94 es codificada por un solo gen, la familia NKG2 comprende cuatro genes designados como: NKG2A, NKG2C, NKG2E y NKG2D/F, además de NKG2B (producido por una variación NKG2A). Tanto CD94 como NKG2 son expresados por genes ubicados en el cromosoma 12p del llamado “gen del complejo NK” humano el cual tiene su contraparte en ratón en el cromosoma 6 y en la rata en el cromosoma 4 (10, 44, 49).

Al parecer, los receptores NKG2 son incapaces de ser expresados en la membrana celular, al menos que se unan a CD94. Por ello, se cree que la función primaria de CD94 es servir de “chaperón” para permitir el transporte de NKG2 a la superficie celular, para estabilizar la molécula (10).

Recientes estudios han demostrado que CD94/NKG2A reconoce la molécula de HLA-E (38, 48). La actividad lítica de los NK sobre células dendríticas autólogas inmaduras (baja expresión de MHC), mediada por este receptor, pone de manifiesto la interfase entre la inmunidad innata y la adquirida (50, 51)

Varios receptores NKG2 contienen ITIM, a excepción de NKG2C que carece de ITIM o ITAM (25, 33).

Debido a que el receptor humano CD94/NKG2 y el de ratón Ly49 reconocen MHC I y pertenecen a

la familia de la lectina, se ha considerado que CD94/NKG2 podría ser el homólogo humano de Ly49. Recientemente se han clonado en homólogos de CD94 y NKG2 humanos en rata. Estos genes son expresados en el cromosoma 4 de la rata del llamado "gen del complejo NK"(10). NKG2D es principalmente activador (34).

KLRE1.

Un nuevo receptor de los linfocitos NK perteneciente a la familia de las lectinas tipo C codificado en el complejo de NK es el receptor KLRE1 en rata y ratón. El receptor es una proteína transmembranal tipo II con un dominio como lectina COOH-terminal. Este receptor no contiene las regiones ITIM ni aminoácido cargado positivamente en el dominio transmembranal pero se demostró su capacidad para reclutar SH-P para generar un complejo receptor inhibitorio en los linfocitos NK (52).

DISCUSIÓN.

Descubiertos a principios de la década de los 70 por su habilidad de lisar células tumorales *in vivo*, los linfocitos NK han sido motivo de diversas investigaciones ya que son un componente integral de la inmunidad innata. Las funciones de los linfocitos NK están reguladas por ambos receptores: activadores e inhibidores, los cuales activan la lisis de células alteradas o extrañas y protegen a las células propias normales, respectivamente.

En esta revisión se muestra que de todos los receptores de las células NK encontrados, algunos son exclusivos y se encuentran en las células en reposo como son los NKp46 y los NKp30 (13, 22), mientras que otros no son exclusivos de las NK y se encuentran en otras células linfoides como las T o B o en células no linfoides, como el CD16 que se encuentra en macrófagos, eosinófilos y neutrófilos (10, 28). Otros receptores se expresan o incrementan su expresión cuando los linfocitos NK se activan, como el CD69 (53, 54) y el CD 137 (55). Esto sugiere la complejidad de los mecanismos de reconocimiento de la respuesta inmune innata que conlleva a una función efectora (citotoxicidad o secreción de citocinas) y su relación

con otras células de la economía. Por lo tanto, es importante realizar más estudios para clarificar los mecanismos de regulación del repertorio de los receptores de los linfocitos NK.

Entender las condiciones para mantener el balance inhibición/activación en la clínica, representará la posibilidad de controlar los mecanismos de evasión de la respuesta inmune innata de diversos microorganismos, como los virus, y dirigir estrategias para eliminar tumores, así como también bloquear receptores que prevengan el rechazo de tejidos trasplantados.

A pesar de que muchos de los receptores se han agrupado en familias de activadores o inhibidores, algunos miembros no corresponden como en el caso de la familia Ly49 (inhibidores). El Ly49D carece de secuencias ITIM lo que sugiere una función activadora más que inhibidora (32, 47, 48) y el KIR2DL4 es un receptor que comparte rasgos estructurales, tanto de los activadores como de los inhibidores (8, 33).

La actividad citotóxica de los linfocitos NK está relacionada con el reconocimiento de células que han perdido o alterado sus moléculas del MHC I. Esta pérdida o alteración ocurre frecuentemente en enfermedades malignas y en infecciones virales (13, 26). Un receptor inhibitorio determinado reconoce moléculas que comparten una región definida como KIR y Ly49 que reconocen ligandos altamente polimórficos de MHC I (26, 31, 32). Como algunos ligandos para los receptores activadores de los linfocitos NK son expresados por células de la economía, como el CD80 (ligando de CD28) que está expresado en macrófagos y células dendríticas, la activación de las células NK está bajo un estricto control negativo, evitando la destrucción de células normales.

Investigaciones futuras deberán encaminarse al estudio de los mecanismos de diversificación de los receptores, que nos permitirán entender qué receptores activadores son específicos para patógenos y qué receptores inhibidores son específicos para MHC I. Aspectos de la biología de los linfocitos NK, como son la especificidad de la activación, las bases moleculares de la expresión de diversos receptores y

PC Cocom-Góngora, MC Mut-Martín, M del R García-Miss.

la adquisición de reactividad ante la “pérdida de lo propio”, quedan aún por resolverse.

Este conocimiento podría explotarse en el campo clínico, ya sea bloqueando los receptores activadores para evitar el rechazo de transplantes xenogénicos o activando sus receptores activadores para poder eliminar células malignas.

Finalmente, el papel de estos linfocitos en el curso de la respuesta inmune adquirida debe ser investigado, ya que células presentadoras de antígeno y linfocitos T poseen receptores comunes y también ligandos para los receptores de los NK (10, 28). Esto podría revelar un papel para los linfocitos NK en el control de la respuesta inmune celular, tanto innata como adquirida.

REFERENCIAS.

- 1.- Parslow T, Bainton D. Inmunidad innata. En: Stites C, Abba T, Parslow T, editores. Inmunología básica y clínica. México: Manual Moderno; 1999; p. 21-40.
- 2.- Erickson K., Medina E, Hubbard N. Micronutrients and innate immunity. *J Infect Dis* 2000; 182(suppl 1):s5-10.
- 3.- Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity. *N Eng J Med* 2000; 343:338-43.
- 4.- Borregaard N., Elsbach P., Ganz T., Garred P, Svejgaard A. Innate immunity: from plants to humans. *Immunol Today* 2000; 21:68-70.
- 5.- Peter Parham. The unsung heroes. *Nature* 2003; 423:20.
- 6.- Long E, Wagtmann N. Natural killer cell receptors. *Curr Opin Immunol* 1997; 9:344-50.
- 7.- Colonna M, Samaridis J, Cella M, Angman, Allen R, O’Callaghan C. Human myelomonocytic cells express an inhibitory receptor for classical and nonclassical MHC class I molecules. *J Immunol* 1998; 160: 3096-100.
- 8.- López-Botet M, Bellón T. Natural killer cell activation and inhibition by receptors for MHC class I. *Curr Opin Immunol* 1999; 11:301-7.
- 9.- Mandelboim O, Malik P, Davis D, Jo C, Boyson J, Strominger J. Human CD16 as lysis receptor mediating direct natural killer cell cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:5640-4.

- 10.- Lanier L. NK cell receptors. *Annu Rev Immunol* 1998; 16:359-93.
- 11.- Lanier LL, Corliss BC, Wu J, Leong C, Phillips J. Immunoreceptor DAP-12 bearing a tyrosine-based activation motif is involved in activating NK cells. *Nature* 1998; 391:703-7.
- 12.- Lanier LL. Natural killer cell receptor signalling. *Curr Opin Immunol* 2003; 15:308-14.
- 13.- Seaman W.E. Natural killer and natural killer T cells. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1204-17.
- 14.- Jawahar S, Moody C, Chan M, Finberg R, Geha R, Chatila T. Natural killer (NK) cell deficiency associated with an epitope-deficient Fc receptor type IIIA (CD16-II). *Clin Exp Immunol* 1996; 103:408-13.
- 15.- Robertson M, Ritz J. Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* 1990; 12:2421-38.
- 16.-Azuma M, Cayabyab M, Buck D, Phillips JH, Lanier LL. Involvement of CD28 in major histocompatibility complex-unrestricted cytotoxicity mediated by human NK leukaemia cell line. *J Immunol* 1992; 149:1115-23.
- 17.-Nandi D, Gross JA, Allison JP. CD28-mediated costimulation is necessary for optimal proliferation of murine NK cells. *J Immunol* 1994; 152:3361-9.
- 18.-Hunter CA, Ellis-Neyer L, Gabriel KE, Kennedy MK, Grabstein KH. *et. al.* The role of the CD28/B7 interaction in regulation of NK cell responses during infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol* 1997; 158:2285-93.
- 19.- Yeh KY, Pulaski BA, Woods ML, McAdam AJ, Gaspari AA, Frelinger JG, *et. al.* B7-1 enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity and inhibits tumor growth of a poorly immunogenic murine carcinoma. *Cell Immunol* 1995; 165:217-74.
- 20.- Brittenden J., Heys S., Ross J, Eremin O. Natural killer and cancer. *Cancer* 1996; 77:1226-43.
- 21.- Moretta A, Bottino C, Vitale M, Pende D, Biassoni R and Mingari M. Receptors for HLA Class-I molecules in human natural killer cells. *Annu Rev Immunol* 1996; 14:619-48.
- 22.- Backman-Peterson E, Miller JR, Hollyoake M, Aguado B, Butcher GW. Molecular characterization of the novel rat NK receptor 1C7. *Eur J Immunol* 2003; 33:342-51.

Receptores de linfocitos NK.

- 23.- Brown M, Boles K, Van Der Merwe P, Kumar V, Mathew P, Barclay N. 2B4, the natural killer and T cell immunoglobulin superfamily surface protein, is a ligand for CD48. *J Exp Med* 1998; 188:2083-90.
- 24.- Colonna M. Unmasking the killer's accomplice. *Nature* 1998; 391:642-3.
- 25.- Kronenberg M, Brossay L, Kurepa Z, Forman J. Conserved lipid peptide presentation functions of nonclassical class I molecules. *Immunol Today* 1999; 11: 477-534.
- 26.- Raulet D. Recognition events that inhibit and activate natural killer cells. *Curr Opin Immunol* 1996; 8:372-7.
- 27.- Lanier L. Natural killer cell receptors and MHC class I interactions. *Curr Opin Immunol* 1997; 9:126-31.
- 28.- Gumperz J, Parham P. The enigma of the natural killer cell. *Nature* 1995; 378:245-8.
- 29.- López-Botet M. Células citotóxicas naturales. *Investigación y Ciencia* 1995; 225:30-1.
- 30.- Raulet DH. Development and tolerance of natural killer cells. *Curr Opin Immunol* 1999; 11:129-34.
- 31.- Su R, Kung S, Gariépy J, Barber B, Miller R. NK cells can recognize different forms of class I MHC. *J Immunol* 1998; 161:755-66.
- 32.- Nakamura M, Linnemeyer P, Niemi E, Llewellyn M, Ortaldo J, Ryan J. Mouse LY-49D Recognizes H-2D^d and activates Natural killer cell cytotoxicity. *J Exp Med* 1999; 189:493-500.
- 33.- Rajagopalan S, Long E. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J Exp Med* 1999; 189:1093-9.
- 34.- Sun P. Structure and function of Natural-killer cell receptors. *Immunol Res* 2003; 27:539-48.
- 35.- Parham P. Events in the adaptation of natural killer cell receptors to MHC class I polymorphisms. *Immunol Res* 1997; 148:190-4.
- 36.- Stewart CA, Van Bergen J, Trowsdale J. Different and Divergent regulation of the KIR2DL4 and KIR3DL1 promoters. *J Immunol* 2003; 170:6073-81.
- 37.- Davis D, Chiu I, Fassett M, Cohen G, Mandelboim O. The human natural killer cell immune synapse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 21:15062-7.
- 38.- Ponte M, Cantón C, Biassoni R, Tradori-Cappai A, Bentivoglio G, Vitale C, *et al* Inhibitory receptors sensing HLA-GI molecules in pregnancy: Decidua-associated natural killer cells express LIR-1 and CD94/NKG2 and acquire p49, an HLA GI specific receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:5674-9.
- 39.- Valés-Gómez M., Reyburn H., Erskine R, Strominger J. Differential binding to HLA-C of p50 activating and p58 inhibitory natural killer cell receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:14326-31.
- 40.- Colonna M. Immunoglobulin superfamily inhibitory receptors: from natural killer cells to antigen-presenting cells. *Res Immunol* 1997; 148:169-71.
- 41.- Bruhns P, Marchetti P, Fridman WH, Vivier E, Daeron M. Differential roles of N- and C-terminal immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs during inhibition of cell activation by killer cell inhibitory receptors. *J Immunol* 1999; 162:3168-75.
- 42.- Faure M, Barber DF, Takahashi SM, Jin T, Long EO. Spontaneous clustering and tyrosine phosphorylation of NK cell inhibitory receptor induced by ligand binding. *J Immunol* 2003; 170:6107-14.
- 43.- Tormo J, Natarajan K, Margulies D, Mariuzza R. Crystal structure of a lectin-like natural killer cells receptor bound to its MHC class I ligand. *Nature* 1999; 402:623-31.
- 44.- Brown M, Scalzo A, Matsumoto K, Wayne Y. The natural killer gene complex: a genetic basis for understanding natural killer cell function and innate immunity. *Immunol Rev* 1997; 155:53-65.
- 45.- Lian R, Li Y, Kubota S, Manger D, Takei F. Recognition of class I MHC by NK receptor Ly49C: identification of critical residues. *J Immunol* 1999; 162: 7271-6.
- 46.- Kase A, Johansson M, Olsson-Alheim M., Karre K, Hoglund P. External and internal calibration of the MHC class I specific receptor Ly49A on murine natural killer cells. *J Immunol* 1998; 161:6133-8.
- 47.- George T, Mason L, Ortaldo J, Vinay K, Bennett M. Positive recognition of MHC class I molecules by the Ly49D receptor of murine NK cells. *J Immunol* 1999; 162:2035-43.
- 48.- Idris A, Smith H, Mason L, Ortaldo J, Scalzo A, Yokoyama W. The natural killer gene complex genetic locus *Chock*

PC Cocom-Góngora, MC Mut-Martín, M del R García-Miss.

- encodes Ly-49D, a target recognition receptor that activates natural killing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:6330-5.
- 49.- Renedo M, Arce I, Montgomery K, Roda-Navarro P, Lee E, Kucherlapati R, Fernández-Ruiz E. A sequence-ready physical map of the region containing the human natural killer gene complex on chromosome 12p12.3-p13.2. *Genomics* 2000; 65:129-36.
- 50.- Moretta L, Ferlazzo G, Mingari MC, Melioli G, Moretta A. Human natural killer cell function and their interactions with dendritic cells. *Vaccine* 2003; 21(Suppl 2):S38-42.
- 51.- Chiesa MD, Vitale M, Carlomagno S, Ferlazzo G, Moretta L, Moretta A. The natural killer cell-mediated killing of autologous dendritic cells is confined to a cell subset expressing CD94/NKG2A, but lacking inhibitory killer Ig-like receptors. *Eur J Immunol* 2003; 33:1657-66.
- 52.- Westgaard IH, Dissen E, Torgersen KM, Lazetic S, Lanier LL, Phillips JH, FOSUM S. The lectin-like receptor KLRE1 inhibits Natural Killer cell cytotoxicity. *J Exp Med* 2003; 197:1551-61.
- 53.- Esplugues E, Sancho D, Vega-Ramos J, Martinez C, Syrbe U, Hamann A, et al. Enhanced antitumor immunity in mice deficient in CD69. *J Exp Med* 2003; 197:1093-106.
- 54.- Phillips JH, Takeshita T, Sugamura K, Lanier LL. Activation of natural killer cells via the p75 interleukin receptor. *J Exp Med* 1989; 170:291-6.
- 55.- Wilcox RA, Tamada K, Strome Se, Chen L. Signaling through NK cell-associated CD137 promotes both helper function for CD8⁺ cytolytic T cells and responsiveness to IL-2 but not cytolytic activity. *J Immunol* 2002; 199:4230-6.
- 56.- Deaglio S, Zubiatur M, Gregorini A, Boltarel F, Ausiello CM, Dianzani U, et al. Human CD38 and CD16 are functionally dependent and physically associated in natural killer cells. *Blood* 2002; 99: 2490-8.
- 57.- Sconocchia G, Titus JA, Mazzoni A, Visintin A, Pericle F, Hicks SW, et al. CD38 triggers cytotoxic responses in activated human natural killer cells. *Blood* 1999; 94:3864-71.
- 58.- Matsumoto G, Nghiem MP, Nozaky N, Schmits R, Penninger JM. Cooperation between CD44 and LFA-1/Cd11a adhesion receptors in lymphokine activated killer cell cytotoxicity. *J Immunol* 1998; 160:5781-9.
- 59.- Ikawa T, Kawamoto H, Fujimoto S, Katsura Y. Commitment of common T/Natural Killer (NK) progenitors to unipotent T and NK progenitors in the murine fetal thymus revealed by a single progenitor assay. *J Exp Med* 1999; 190:1617-26.
- 60.- Carlyle JR, Michie AM, Furlonger C, Nakano T, Lenardo MJ, Paige CJ, et al. Identification of a novel developmental stage marking lineage commitment of progenitor thymocytes. *J Exp Med* 1997; 186:173-82.
- 61.- Rabinowich H, Sedlmayr P, Herberman RB, Whiteside TL. Response of human NK cells to IL-6 alterations of the cell surface phenotype, adhesion to fibronectin and laminin, and tumor necrosis factor-alpha/beta secretion. *J Immunol* 1993; 150:4844-55.
- 62.- Barber DF, Long EO. Coexpression of CD58 y CD48 with intercellular adhesion molecule on target cells enhances adhesion of resting NK cells. *J Immunol* 2003; 170:294-9.
- 63.- Brown MH, Boles K, Van Der Merwe PA, Kumar V, Mathew PA, Barclay AN, et al. 2B4, the natural killer and T cell immunoglobulin superfamily surface protein is a ligand for CD48. *J Exp Med* 1998; 188:2083-90.
- 64.- Lindberg F, Bullard D, Caver T, Gresham H, Beaudet AL, Brown EJ, et al. Decreased resistance to bacterial infection and granulocyte defects in IAP-Deficient mice. *Science* 1996; 274:795-8.