

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume

16

Número
Number

4

Octubre-Diciembre
October-December

2003

Artículo:

Repercusiones de un asesino (NK).

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

***Others sections in
this web site:***

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Repercusiones de un asesino (NK)

LINA PATRICIA ROSAS MEDINA*

EDGAR ABARCA ROJANO†

HÉCTOR NAVA REYES*

PEDRO ZAMUDIO CORTÉS*

* Departamento de Investigación en Farmacología,
INER.

† Laboratorio de Inmunorregulación, Departamento de
Inmunología.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. IPN.

Trabajo recibido: 03-IX-2003; Aceptado: 04-XI-2003.

RESUMEN

Las células NK constituyen parte del sistema inmune innato; morfológicamente son linfocitos grandes y presentan abundantes gránulos intracitoplásmicos.

Al activarse las células NK se diferencian en células efectoras de corta vida, cuya función es identificar y

contener a las células que presentan patrones moleculares que indiquen daño, ya sea por estrés, transformación maligna y/o infección a ciertos virus y a otros patógenos intracelulares. Además, modulan el crecimiento de células hematopoyéticas al pro-

ducir una gran variedad de citocinas y quimiocinas. Investigaciones recientes permiten sugerir a las células NK como modelo bioenergético para el estudio de la diferenciación celular.

Palabras clave: Células NK, bioenergética, citotoxicidad natural, ADCC.

Key words: NK cells, bioenergy, natural cytotoxicity, ADCC.

257

ABSTRACT

The NK cells are part of the innate immune system. Morphologically they are big lymphocytes and have many intracytoplasmic granules.

When they are activated they become cells of short period of life whose function is to identify and trap any cells showing molecular patterns that imply risk either by stress, by malign transformation or by viral infection and other intracellular pathogen agents. They also control the hematopoietic cells growth producing a great variety of cytokines and chemokines. Recent investigations allow us to suggest the study of NK cells in their role of bioenergetic model for a cellular differentiation study.

INTRODUCCIÓN

Las células NK constituyen parte del sistema inmune innato. A diferencia de las células T y B, morfológicamente son linfocitos más grandes y tienen abundantes gránulos intracitoplásmicos, de ahí su nombre de *large granular lymphocytes* (LGLs). El concepto de célula NK– del inglés *natural killer*– fue originalmente asignado a partir de la función de algunas poblaciones linfoides capaces de lisar tumores susceptibles y/o células infectadas por virus¹.

Además de su actividad lítica, las células NK modulan la respuesta inmunitaria innata y ad-

quirida, así como el crecimiento de células hematopoyéticas, al producir un amplio rango de citocinas y quimiocinas, particularmente después de su activación: IFN- γ , TNF α , IL-1, GM-CSF, G-CSF, TGF- β , proteína inflamatoria de macrófagos-1 α y 1 β (MIP-1 α y MIP- β) y RANTES, etcétera^{2,3}.

Otras implicaciones de interés clínico más recientes involucran a las células NK en el establecimiento de una barrera contra la migración de células fetales⁴ y en la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) al rechazar células blásticas hematopoyéticas en el trasplante heterólogo de médula ósea⁵.

La distribución de las células *NK* varía, dependiendo de los tejidos; en sangre periférica constituyen entre el 10 y el 20% de linfocitos totales^{6,7}, en pulmón, hígado y tracto gastrointestinal se encuentran en menor frecuencia.

CITOTOXICIDAD NATURAL (TRES FAMILIAS DE RECEPTORES DE ANTÍGENOS: KIR; NKG2D, NCR Y ADCC (CD16)

La inmunovigilancia que sostienen las células *NK* pone en marcha estrategias para identificar células con patrones moleculares que indiquen daño por estrés, transformación maligna y/o infección a ciertos virus y a otros patógenos intracelulares³. Esta naturaleza tan heterogénea de estímulos que activan la citotoxicidad de estas células involucra al menos tres familias de receptores de antígenos, los llamados *KIR*– del inglés *killer-inhibitory receptors*–, NKG2, y receptores de citotoxicidad natural (RCN)⁸.

La familia de receptores *KIR* pertenece a la familia de las inmunoglobulinas. Reconocen moléculas clásicas del MHC-I en las células blanco y pueden inhibir o activar la citotoxicidad de las células *NK*. Las isoformas de inhibición expresan una larga cola citoplasmática que contienen uno o más residuos de tirosina en regiones denominadas ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs*), tirosinas que una vez fosforiladas, reclutan y activan a las proteínas tirosín fosfatases, permitiendo la inhibición de la citotoxicidad⁹. En contraste, las isoformas de activación tienen una corta cola citoplasmática por lo que carecen de ITIMs. Además, expresan arginina o lisina en su dominio transmembrana que les permite asociarse con moléculas adaptadoras que tienen ITAMs (*immunoreceptor tyrosine-based activatory motifs*), tales como DAP10 y DAP12, asociación que permite la señalización. El fino balance de estos receptores KIR de activación y de inhibición determinan su capacidad lítica⁸.

Los receptores NKG2 pertenecen a la familia de las lectinas; también se conocen isoformas de activación y de inhibición y requieren de asociación con una cadena común (CD94) para su expresión. Una excepción a esta familia es el receptor NKG2D que no se asocia con CD94; sus

ligandos son diversos, incluyen moléculas inducidas por estrés (MICA y MICB) y/o infección viral (ULBP)⁹. MIC A/B son expresados en tumores de origen epitelial¹⁰ y comparten homología estructural con las moléculas del MHC-I¹¹. A diferencia NKG2D, NKG2C dimeriza con CD94, reconoce la molécula no clásica del MHC-I, HLA-E y se asocia a DAP12 para señalizar, mientras que NKG2D se acopla a DAP10.

Hasta el momento, la familia de receptores de “citotoxicidad natural” incluyen: NKp30, NKp44, NKp46 y NKp80 están estrictamente confinados a las células *NK*¹² y pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas (SF-Ig's)¹³. NKp30 y NKp46 están constitutivamente expresadas en todas las células *NK* en reposo o activadas, mientras que NKp44 es expresada estrictamente en células *NK* estimuladas por IL-2¹⁴. La señalización a través de estos receptores induce la citotoxicidad, la movilización de calcio intracelular y la producción de citocinas¹⁵. Los ligandos para NKp46 son la hemaglutinina y hemaglutinina-neuroaminidasa para los virus influenza y parainfluenza, respectivamente¹⁶.

La “citotoxicidad natural” (no dependiente de anticuerpos), define la capacidad de las células *NK* para lisar espontáneamente a sus blancos sin previa inmunización o sensibilización¹⁷.

Además de la lisis directa de las células blanco (citotoxicidad natural), las células *NK* ponen en marcha la lisis dependiente de anticuerpos (del inglés, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* –ADCC–) a través de la expresión de FcRyII (CD16)¹⁸.

PLEIOTROPISMO DE LA VÍA Syk/PI3-K/Akt

A pesar de que en la señalización de la citotoxicidad natural y de la ADCC participan moléculas diferentes, estas dos vías comparten elementos en sus eventos más próximos a nivel de la membrana celular al activar a las cinasas Syk y PI3K¹⁹, eventos que determinan la movilización y liberación de los gránulos citotóxicos al área de contacto entre la célula *NK* y la célula blanco²⁰. Además, evidencias muy recientes sugieren que Syk se asocia al receptor para IL-2, evento que promueve la supervivencia de las células *NK*, merced a la activación de Akt de-

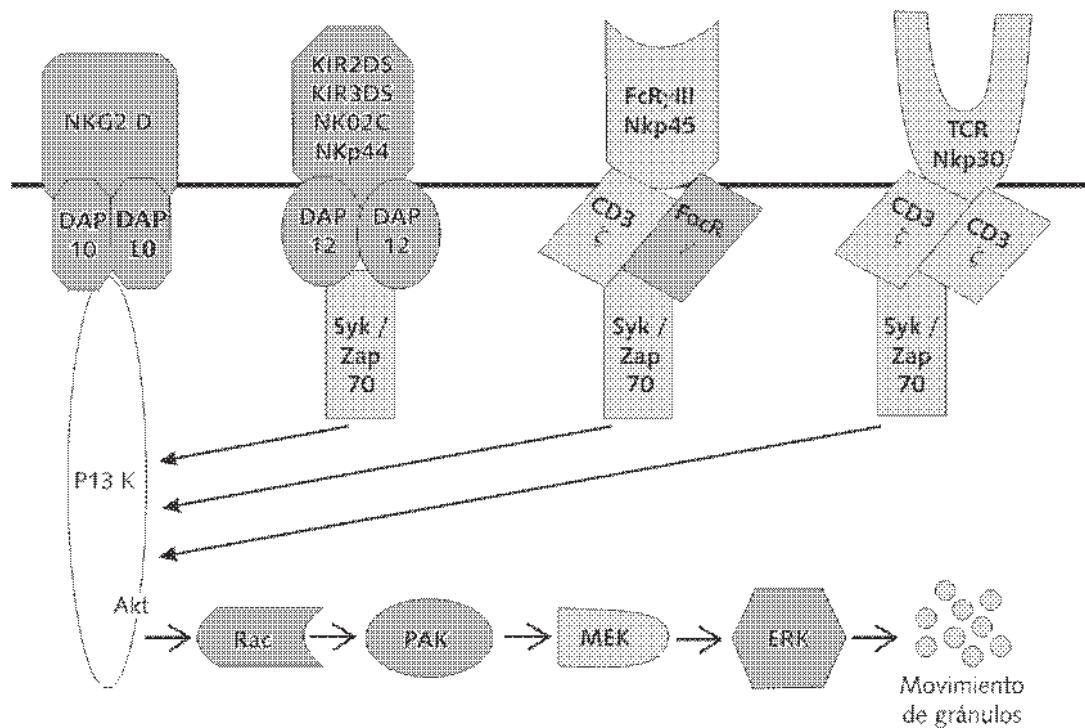


Figura 1. Vía común de señalización que controla la función lítica. Diferentes receptores de antígeno con selectivas proteínas adaptadoras homodiméricos o heterodiméricos que activan la vía común PI3K-Akt-Rac-PAK-MEK-ERK para movilizar los gránulos líticos.

259

El adaptador homodimérico DAP10 se une a PI3K. Los otros adaptadores, DAP12 (homodímero), CD3 ζ (homodímero), FC ϵ Ry (homodímero), y CD3 ζ /FC ϵ Ry (heterodímero) se unen a Syk/ZAP70, y pueden activar PI3K. (Tomado y modificado de Djeu y colaboradores, 2002)⁸.

pendiente de PI3K²¹. De tal forma que las células NK, a la par que ponen en marcha su maquinaria granular lítica, activan sus mecanismos de sobrevivencia a través de la misma vía de señalización (Figura 1).

PERSPECTIVA

La ilusión de lo propio y no propio

Las células del sistema inmune requieren de un incremento rápido y sostenido de su metabolismo para apoyar su proliferación, diferenciación y funciones efectoras durante la respuesta inmunitaria.

De tal forma que durante su encuentro con el antígeno, los linfocitos T inician un programa de crecimiento, proliferación y diferenciación celular que requiere de grandes cantidades de nu-

trientes, estrictamente requeridos para mantener la bioenergética de una célula en proliferación durante la respuesta inflamatoria^{22,23}; en cambio, las células NK (aunque también de linaje linfocítico), una vez que son activadas por células alogénicas y singénicas aberrantes (infectadas por virus, mutadas, transformadas, "estresadas", etcétera), se diferencian en células efectoras de corta vida cuya función es contener a las células discriminadas²⁴.

Visto bajo esta perspectiva, la diferenciación celular sugiere la integración de señales extracelulares como factores de crecimiento, citocinas, hormonas, metabolitos, etcétera^{25,26}, en un contexto bioenergético.

Casi cada célula del organismo tiene la capacidad para amenazar la vida de un individuo si se transforma en una célula cancerosa. Por tanto, la proliferación es un proceso finamente contro-

lado en múltiples puntos de inspección para permitir que el cáncer sea un evento extraordinariamente raro (considerando que ocurren muchas divisiones celulares a lo largo de nuestra vida)²⁷.

REFERENCIAS

1. Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, Cousens LP, Salazar Mather TP. *Natural Killer Cells in Antiviral Defense: Function and Regulation by Innate Cytokines*. Ann Rev Immunol 1999;17:189-220.
2. Murphy WJ, Koh CY, Raziuddi A, Bennett M, Longo DL. *Immunobiology of Natural Killer Cells and Bone Marrow Transplantation: Merging of Basic and Preclinical Studies*. Immunol Rev 2001;181:279-289.
3. Diefenbach A, Raulet D. *Strategies for Target Cell Recognition by Natural Killer Cells*. Immuno Rev 2001;181:170-184.
4. Moffet-King A. *Natural Killer Cells and Pregnancy*. Nat Rev Immunol 2002;2:656-663.
5. Yuan D, Koh CY, Wilder JA. *Interactions between B Lymphocytes and NK Cells*. FASEB J 1994;8:1012-1018.
6. Moretta L, Biassoni R, Bottino C, Mingari C, Moretta A. *Natural Killer Cells: a Mystery no More*. Scand J Immunol 2002;55:229-232.
7. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. *The Biology of Human Natural Killer-Cell Subsets*. Trends Immunol 2001; 22:633-640.
8. Djeu DY, Jiang K, Wei S. *A Vie to a Kill: Signals Triggering Cytotoxicity*. Clin Cancer Res 2002;8:636-640.
9. Jiang K, Zhong B, Gilvary DL, Corliss BC, Vivier E, Hong-Geller E, et al. *Sky Regulation of Phosphoinositide 3-kinase-dependent NK Cell Function*. J Immunol 2002;168:3155-3164.
10. Gronh V, Rhinehart R, Seerits H, Bauer S, Grabstein K, Spies T. *Broad Tumor-associated Expression and Recognition by Tumor-derived γδ T Cells of MICA and MICB*. PNAS 1999;96:6879-6884.
11. Cosman D, Mullberg J, Sutherland CL, Chin W, Armitage R, Fanslow W, et al. *ULPBs, Novel MHC Class-I-related Molecules, bind to CMV Glycoprotein UL-16 and Stimulate NK Cytotoxicity Through the NKG2D Receptor*. Immunity 2001;14:123-133.
12. Biassoni R, Cantón C, Pende D, Sivori S, Parolini S, Vitale M, et al. *Human Natural Killer Cell Receptors and Coreceptors*. Immunol Rev 2001;181:203-214.
13. Moretta A, Bottino C, Vitale M, Pende D, Cantoni C, Mingari MC, et al. *Activating Receptors and Coreceptors involved in Human Natural Killer Cell-mediated Cytolysis*. Ann Rev Immunol 2001;19:197-223.
14. Vitale M, Bottino C, Sivori S, Sanseverino L, Castriconi R, Marcenaro E, et al. *NK p44, a Novel Triggering Surface Molecule Specifically Expressed by Activated Natural Killer Cells, is Involved non-major Histocompatibility Complex-restricted Tumor Cells Lysis*. J Exp Med 1998;187:2065-2072.
15. Pende D, Parolini S, Pessino A, Sivori S, Augugliaro R, Morelli L, et al. *Identification and Molecular Characterization of NKp30, a novel-triggering Receptor involved in Natural Cytotoxicity mediated by Human Natural Killer Cells*. J Exp Med 1999;190:1505-1516.
16. Mandelboim O, Lieberman N, Lev MP, Arnon TI, Bushkin Y, Davis D, et al. *Recognition of Haemagglutinins on Virus-infected Cells by NKp46 Activates Lysis by human NK Cells*. Nature 2001;409:1055-1060.
17. Colucci F, Di Santo J, Leibson P. *Natural Killer Cell Activation in Mice and Men: Different Triggers for Similar Weapons?* Nat Immunol 2002;3:807-813.
18. Leibson PJ. *Signal Transduction during Natural Killer Cell Activation: inside the Mind of a Killer*. Immunity 1997;6:657-661.
19. Perussia B. *Signaling for Cytotoxicity*. Nat Immunol 2000;1:372-374.
20. Jiang K, Zhong B, Gilvary DL, Corliss BC, Hong-Geller E, Wei S, et al. *Pivotal Role of Phosphoinositide-3 kinase in Regulation of Cytotoxicity in Natural Killers Cells*. Nature Immunol 2000;1:419-425.
21. Jiang K, Zhong B, Ritchey C, Gilvary DL, Hong-Geller E, Wei S, et al. *Regulation of Akt Dependent Cell Survival by Sky and Rac*. Blood 2003;101:236-244.
22. Frauwirth KA, Riley JL, Harris MH, Prry RV, Rathmell JC, Plas DR, et al. *The CD28 Signaling Pathway regulates Glucose Metabolism*. Immunity 2002;16:769-777.
23. Raulet DH, Vance RE, McMahon C. *Regulation of the Natural Killer Cell Receptor Repertoire*. Ann Rev Immunol 2001;19:291-330.
24. Janeway C, Medzhitov R. *Innate Immune Recognition*. Ann Rev Immunol 2002;20:197-216.
25. Vander HMG, Chandel NS, Schumacker PT, Thompson CB. *Bcl-xL prevents Cell Death Following Growth Factor Withdrawal by Facilitating Mitochondrial ATP/ADP Exchange*. Mol Cell 1999;3:159-167.
26. Chen W, Jin W, Tian H, Sicurello P, Frank M, Orenstein JM, et al. *Requirement for Transforming Growth Factor β1 in Controlling T Cell Apoptosis*. J Exp Med 2001;194:439-453.
27. Green D, Droin N, Pinkoski M. *Activation-induced Cell Death in T Cells*. Immunol Rev 2003;193:70-80.

Correspondencia:

Lina Patricia Rosas Medina.
Departamento de Investigación
en Farmacología.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de
Tlalpan 4502, colonia Sección
XVI. México, D.F., 14080.